

Nedeni Bilinmeyen Ateş: 86 Olgu Bildirisi

Serdar Özer, Öznur Ak, Serap Gençer, Reyhan Ustaoglu, Gül Karagöz

Özet: Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), üç haftadan uzun süren, 38.3°C üzerinde seyreden ve hastanede yapılan bir haftalık incelemeler ile nedeni açıklanamayan ateş olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada 1996-2002 yılları arasında kliniğimizde yatırılarak incelenen 86 NBA olgusu retrospektif olarak incelenmiştir. Olgularımızın 34'ü (%40.2) kadın, 52'si (%59.8) erkek olup, yaş ortalaması 38.6 (14-78) olarak bulunmuştur. Olguların 45'inde (%52.3) infeksiyon hastalıkları, 12'sinde (%14) neoplazmlar, 5'inde (%5.8) kollajen vasküler hastalıklar, 7'sinde (%8.1) diğer sebepler etyolojide saptanmış olup, 17 olguya (%19.8) tanı konulamamıştır. Bizim çalışmamızda da ülkemizdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi infeksiyon hastalıkları ve neoplazmlar NBA'nın en sık sebebi olarak bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Nedeni bilinmeyen ateş.

Summary: Fever of unknown origin. Evaluation of 86 cases. Fever of unknown origin (FUO) is defined as a temperature higher than 38.3°C lasting three weeks or longer and no diagnosis uncertain after one week of study in hospital. In this study 86 patients hospitalized with FUO were evaluated retrospectively between 1996-2002. 34 (52.3%) were female, 52 (59.8%) were male, the average age was 38.6 (14-78). The number of infections, neoplasms, collagen vascular diseases and miscellaneous diseases were 45 (52.3%), 12 (14%), 5 (5.8%) and 7 (8.1%) respectively. No diagnosis could be reached in 17 (19.8%) of the FUO cases. Infectious diseases and neoplasms were the most common etiologies of FUO in our study like other studies in our country.

Key Words: Fever of unknown origin.

Giriş

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), ilk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından 3 haftadan uzun süren, 38.3°C nin üzerinde seyreden ve bir haftalık hastanede yapılan incelemeler sonunda nedeni açıklanamayan ateş olarak tanımlanmıştır (1,2). 1991'de Durack ve Street (3), bu klasik tanıma nazokomiyal, nötropenik ve HIV infekte hastalardaki NBA tanımlarını ilave ederek, süreyi üç güne indirmeyi önermişlerdir.

NBA serilerine bakıldığında bu tanım içerisindeki hastalıklar, infeksiyon hastalıkları, neoplazmlar, kollajen vasküler hastalıklar, diğer sebepler ve tanı konulamayan olgular olarak 5 grupta sınıflandırılmaktadır.

NBA sebepleri ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye, hastanın yaşına, sağlık kuruluşunun koşullarına göre değişmekle birlikte ülkemizde ve diğer ülkelerde bildirilen çalışmalarda infeksiyon hastalıklarının ilk sırada yer aldığı görülmektedir. Çalışmamızda, kliniğimizde 1996-2002 yılları arasında izlenen klasik NBA tanımına uyan olgular, etyoloji ve tanı yaklaşımları ile değerlendirilerek, bölgemiz koşullarındaki en sık sebepler ve tanı dikkat edilmesi gereken noktaların vurgulanması amaçlanmıştır.

Yöntemler

1996-2002 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak incelenen klasik NBA tanımına uyan 86 yetişkin olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm olgulardan ayrıntılı öykü alınıp, yatışta ve günlük olarak fizik muayeneleri yapılmıştır. Tümüne ilk olarak kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein, periferik yayma, tam idrar tetkiki, rutin biyokimyasal testler, akciğer grafisi, en az iki adet kan kültürü, olgunun kliniğine göre idrar, balgam kültürü tetkikleri yapılmıştır.

İlk aşama testleri ile tanı konulamayan olgulara Gruber-Widal, *Brucella* tüp aglütinasyonu, mono test, hepatit serolojisi, anti HIV, tiroid fonksiyon testleri, anti-nükleer antikor, anti-DNA, romatoid faktör, tümör markörleri, batın ultrasonografisi; üçüncü aşamada da ekokardiyografi, tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi, göğüs ve batın tomografisi gibi görüntüleme yöntemleri yapıp, bu aşamada da tanı konulamayan olgulara klinik özelliklerine göre karaciğer, kemik iliği, lenf gangliyonu biyopsisi ve tanısal amaçlı son işlem olarak laparotomi yapılmıştır. Bu aşamalara göre tanı konulan olgularımız, diğer NBA serilerindeki gibi infeksiyon hastalıkları, neoplazmlar, kollajen vasküler hastalıklar, diğer sebepler ve tanı konulamayanlar olarak 5 grupta sınıflandırılmıştır.

Sonuçlar

86 olgunun 34'ü (%40.2) kadın, 52'si (%59.8) erkek olup, yaş ortalaması 38.6 (14-78) olarak bulunmuştur. Olgularımızın başvuru öncesi ortalama ateş süresi 32 gün olarak tespit edilmiştir. 69 (%80.2) olguya tanı konulabilmiş; 45 olguda (%52.3) infeksiyon hastalıkları, 12 olguda (%14) neoplazmlar,

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Cevizli-İstanbul

XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. NBA Sebebi Olan Hastalık Grupları

Etyolojik sebep	Sayı	(%)
İnfeksiyonlar:	45	(52.3)
Fokal infeksiyonlar	11	(12.7)
İntraabdominal apse	4	
Diş apsesi	3	
Yumuşak doku apsesi	2	
Psoas apsesi	1	
Paravertebral apse	1	
Tüberküloz	10	(11.6)
Peritonit	4	
Miliyer	2	
Lenfadenit	1	
Pott apsesi	1	
Akciğer	2	
İnfektif endokardit	9	(10.5)
Atipik pnömoni	5	
Tifo	3	
İnfeksiyöz mononükleoz	2	
Pelvik inflamatuvar hastalık	2	
Kronik hepatit	1	
Kedi tırmığı hastalığı	1	
Bruselloz	1	
Neoplazmlar	12	(14)
Lenfoma	6	
Solid organ tümörü	4	
Hematolojik malignite	2	
Kollajen vasküler hastalık	5	(5.8)
SLE	4	
Erişkin Still hastalığı	1	
Diğer sebepler	7	(8.1)
Subakut tiroidit	4	
Ailevi Akdeniz ateşi (FMF)	1	
Sweet sendromu	1	
İlaç ateşi	1	
Tanı konulamayan	17	(19.8)
Toplam	86	(100)

5 olguda (%5.8) kollajen vasküler hastalık, 7 (%8) olguda diğer sebepler tespit edilmiştir. Olgularımızın tanıları Tablo 1'de görülmektedir. Olgularımızdaki en sık ateş sebebi 11 olguda (%12.7) fokal infeksiyonlar, 10 olguda (%11.6) tüberküloz ve 9 olguda (%10.5) infektif endokardit başta olmak üzere infeksiyon hastalıkları olarak tespit edilmiştir.

İnfeksiyon hastalıklarından sonra etyolojide ikinci sıklıkta neoplazmlar yer almış olup, bu hastalıkların tanısı genellikle görüntüleme yöntemleri ve invazif işlemler ile konmuştur.

Üçüncü sıklıkta da SLE ve erişkin Still hastalığı olmak üzere kollajen vasküler hastalıklar tespit edilmiştir.

NBA tanısı alan olgularımızın 5'ine birden fazla olmak üzere 13'üne tanısal amaçlı invazif işlem yapılmıştır. En sık yapılan invazif işlem lenf gangliyonu biyopsisi ve kemik iliği biyopsisidir. Laparotomi yalnızca 3 olguya yapılmıştır. Tablo 2'de olgularımıza yapılan invazif işlemler görülmektedir.

17 olguya (%19.8) tanı konulamamıştır. Bu olguların 7'sinin ateşi ve klinik bulguları izlemeleri sırasında düzelmiştir. Diğer olgulara poliklinikten takip önerilmiş, fakat kontrole gelmemişlerdir.

İrdeleme

NBA tanımı içerisinde yer alan hastalık grupları bölgeden bölgeye değişmekle birlikte infeksiyon hastalıklarının ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir. Yurtdışında yapılan çalışmalarda infeksiyonların oranı %23-36, kollajenozlar %13-24, neoplazmlar %7-24, diğer sebepler de %5-26 arasındadır (1,4-6). Ülkemiz çalışmalarında ise bu oranlar sırası ile %34-64, %4-23, %11-26, %2-16 olarak bildirilmiştir (7-16).

NBA olgularının bir kısmına tanı konulamamaktadır. Tanı konulamayan olguların oranı yurtdışı serilerde %7-30, yurtiçi serilerde ise %4-19 arasında olup birbirine benzer sonuçlardır. Olgularımızın etyolojisinde başta intraabdominal apse ve diş apsesi olmak üzere fokal infeksiyonlar ilk sırada yer almakta bunu sistemik infeksiyonlardan tüberküloz ve infektif endokardit izlemektedir.

İntraabdominal apse olgularının bazısında ateş tek bulgu iken, bazılarında ateşin yanı sıra lokalize ağrı ve gastrointestinal sistemle ilgili semptomlar bulunabilir. Bizim olgularımızda olmamakla birlikte bazı intraabdominal apseleri olgularda apse gelişimini kolaylaştırıcı bir durum da (Crohn hastalığı gibi) saptanabilir (17). İntraabdominal apse tespit edilen 4 olgumuzda ateşle birlikte karın ağrısı, kilo kaybı gibi bulgular mevcut olup, görüntüleme yöntemleri ile apse tespit edilmiştir. Kazanjan (5)'in 86 olguluk serisinde de fokal infeksiyonlar etyolojide ilk sırada yer almış olup bunların 9'u intraabdominal apse, birer tanesi de akciğer ve beyin apsesi olarak tespit edilmiştir. Yurdumuzdaki çalışmalardan Gündeş ve arkadaşları (16)'nın 45 olguluk serisinde ise intraabdominal apseler %17 olarak bildirilmiştir. Fokal infeksiyonlardan ikinci sıklıkta diş apsesi tesbit edilmiş olup, bu olgulara dişhekimi konsültasyonu ile tanı konulmuştur. Özellikle periapikal diş apselerinin dişle ilgili yakınmalar olmaksızın uzun süreli ateş sebebi olduğu bildirilmektedir (18).

Tüberküloz, NBA etyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda yurtdışı serilerde NBA sebebi olarak tüberküloz vakalarında azalma olurken yurdumuzda ve gelişmekte olan ülkelerde hâlâ önemini korumaktadır. Pulmoner tüberkülozdan ziyade diğer organ tutulumları daha fazla görülmektedir. Bizim olgularımızın da 9'unda etyolojide tüberküloz yer almış olup, 3'ü tüberküloz peritonit, 2'ser tanesi miliyer tüber-

Tablo 2. Olgularımıza Yapılan İnvazif İşlemler

İşlem Tipi	Sayı
Lenf gangliyonu biyopsisi	7
Kemik iliği	4
Parasentez	3
Laparotomi	3
Torasentez	1
Lomber ponksiyon	1
Karaciğer biyopsisi	1

Tablo 3. Yurdumuzda ve Yurtdışında Yapılan NBA Çalışmaları

Araştırmacı	Yayın Yılı	Sayı	İnfeksiyon (%)	Kollajen VH (%)	Neoplazm (%)	Diğer (%)	Tanısız (%)
Petersdorf ve Beeson (1)	1961	100	(36)	(13)	(13)	(25)	(7)
Knockaert <i>et al.</i> (4)	1992	199	(23)	(19)	(7)	(26)	(22)
Kazanjian (5)	1992	86	(33)	(16)	(24)	(18)	(9)
de Klejin <i>et al.</i> (6)	1997	167	(26)	(24)	(13)	(5)	(30)
Çalangu <i>et al.</i> (7)	1984	70	(64)	(10)	(11)	(10)	(4)
Mert <i>et al.</i> (8)	1996	50	(44)	(6)	(26)	(16)	(8)
Pehlivan <i>et al.</i> (9)	1998	62	(50)	(21)	(11)	(6)	(11)
Araz <i>et al.</i> (10)	2000	30	(47)	(20)	(17)	-	(13)
Küçükardalı <i>et al.</i> (11)	2001	82	(59)	(7)	(11)	(2)	(19)
Tabak (12)	2001	117	(34)	(23)	(19)	(10)	(14)
Saltoğlu <i>et al.</i> (13)	2002	83	(59)	(16)	(14)	(4)	(7)
Willke <i>et al.</i> (14)	2002	80	(52)	(19)	(17)	(6)	(11)
Göktaş <i>et al.</i> (15)	2002	35	(40)	(23)	(14)	(9)	(9)
Gündeş <i>et al.</i> (16)	2002	45	(51)	(4)	(18)	(11)	(15)
Bizim serimiz	2004	86	(52)	(5.8)	(14)	(8)	(19.8)

Kollajen VH: Kollajen vasküler hastalık

küloz ve akciğer tüberkülozu, birer tanesi genital tüberküloz, tüberküloz lenfadenit ve Pott hastalığı olarak bulunmuştur.

Tüberküloz olgularının tanısında ateş dışındaki fizik muayene bulgularının tipik olmaması veya takipleri sırasında klasik muayene bulgularının saptanması sebebi ile tanı güçlüğü yaşanmaktadır. Tüberküloz lenfadenit tanısı alan olgumuzda görüntüleme yöntemleri ile batında ve toraksta birden fazla lenfadenopati saptanıp laparotomi ile alınan lenf nodunun patolojik incelemesi ile, miliyer tüberküloz tanısı alan olgumuza da göğüs tomografisi ile tanı konulmuştur. Genital tüberküloz tanısı alan olgumuz malignite düşünülerek operasyona alınmış ve patolojik inceleme sonucu tanı konmuştur. Tüberküloz peritonitli 3 olgumuz ateş, karın ağrısı, kilo kaybı gibi şikayetlerle başvurmuş, yatışları esnasındaki izlemlerinde asit tespit edilmiş ve tanı parasentez sıvısının biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemesi ile konmuştur. Tüberküloz olgularımızın hiçbirinde kültürde üreme tespit edilmemiş olup, tümünde tedaviye yanıt alınmıştır. Bizim olgularımızda tüberkülozun etyolojideki rolü %11.6 olarak bulunmuştur. Yurdumuzdaki diğer çalışmalarda ise %12.2-19.2 arasında bildirilmiştir (7-12).

İnfektif endokardit, NBA serileri içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bizim olgularımızda da % 10.5'luk bir oran ile tüberkülozu izlemektedir. İnfektif endokardit, Pehlivan ve arkadaşları (9)'nın çalışmasında da %11.2 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki diğer çalışmalarda ise daha düşük oranlarda bildirilmektedir (7,8,11). İnfektif endokardit tanısı alan olgularımızın 3'ü ilk başvurularında ateşle birlikte konuşma güçlüğü, anlamsız konuşma, ense sertliği gibi nörolojik semptom ve bulgularla başvurmuş, takipleri esnasında üfürüm tespit edilmiştir. Ayrıca 4 olgu kliniğimize başvuru öncesi antibiyotik kullanmıştır. Bizim olgularımızda olduğu gibi infektif endokardit tanısında klasik fizik muayene bulgularının olmaması ve antibiyotik kullanımını kan kültürlerinin negatif kalmasına yol açmakta bu sebeplerle de tanı geç konmaktadır. Ayrıca HACEK grubu mik-

roorganizmaların zor üremesi sebebi ile de infektif endokardit, NBA serileri içerisinde önemli bir yer almaktadır.

Bruselloz bölgemizde sık olarak görülen bir infeksiyon hastalığı olmasına rağmen sadece bir olgunun etyolojisinde yer almıştır. Yurdumuzdaki bazı serilerde ise tüberkülozdan sonra ikinci en sık görülen infeksiyon hastalığıdır (10,15,16).

Neoplazmlar, ikinci en sık ateş sebebi olan gruptur. Lenfoma en sık sebep olup, bu grup hastaların tümünde lenf gangliyonu biyopsisi, 4 olguda ayrıca kemik iliği biyopsisi, bir olguda karaciğer biyopsisi ve splenektomi ile tanı konulmuştur. Hematolojik malignite olgularına ise periferik kan incelemesi ve kemik iliği biyopsisi ile tanı konmuştur.

Kollajen vasküler hastalıklar, bizim serimizde de üçüncü sıklıkta rastlanan hastalık grubu olup, en sık SLE görülmüştür. Diğer serilerden farklı olarak erişkin Still hastalığı bir olguda tespit edilmiştir.

Diğer sebepler grubunda 4 olguda subakut tiroidit, birer olguda ailevi Akdeniz ateşi (FMF), Sweet sendromu ve allopurinole bağlı ilaç ateşi tespit edilmiştir. Subakut tiroiditli olgularda ateşin yanı sıra boğaz ağrısı, halsizlik gibi üst solunum yolu infeksiyonu benzeri şikayetlerin olması sebebi ile tanıda güçlük yaşanmaktadır. Bu olgularda boğaz ağrısından ziyade tiroid bölgesinde ağrının olması, yüksek ESH, tiroid USG ve sintigrafisi taniya yardımcı olabilir. Hastalığın evresine göre tiroid fonksiyon testlerinde de değişiklik saptanabilmektedir. Yüksek ateş ile birlikte boğaz ağrısı veya boyun ağrısı tanımlayan hastalarda mutlaka akıldaki bulundurulması gereken bir NBA sebebidir.

Bütün NBA serilerinde bazı olgulara tanı konulamamaktadır. Bizim de tanısız olgularımızın oranı %19.8 olarak bulunmuştur. Tanısız kalan NBA olguları genellikle iyi seyirlidir. Bu sebeple tanısız olguların bir kısmında takipleri esnasında klinik düzelmeye olmaktadır. Bizim olgularımızın da 7'sinde poliklinik takibi sırasında iyileşme tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, NBA kapsamında yer alan hastalıklar 5 ana grupta toplanmakla birlikte bu hastalıklar genellikle sık karşılaşılan hastalıkların atipik formları olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple bu tanıma uyan olgularda dikkatli bir öykü alınarak, ayrıntılı ve tekrarlanan fizik muayeneye, invazif işlemlere kadar uzanan tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemiz koşullarında NBA'nın en sık sebebinin infeksiyon hastalıkları, özellikle de tüberküloz olduğu akıldta tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Petersdorf RG, Beeson FB. Fever of unexplained origin. Report of 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30
2. Burke A, Cunha MD. Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 111-27
3. Durack D, Street A. Fever of unknown origin reexamination and redefined. In: Remington J, Swartz M, eds. *Current Clinical Topics of Infectious Diseases*. Boston: Blackwell, 1991: 35-51
4. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980's. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-5
5. Kazanjian PH. Fever of unknown origin. Review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 968-73
6. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, Meer JWM. Fever of unknown origin (FUO). A prospective multicenter study of 167 patients with fever of unknown origin using fixed epidemiological entry criteria. *Medicine* 1997; 76: 392-400
7. Çalangu S, Kayısı A, Dilmener M, Oran M, Ergun S. Sebebi bilinmeyen ateş: 70 vakanın değerlendirilmesi. *Tıp Fak Mecm (İstanbul)* 1984;47:480-9
8. Mert A, Tabak F, Dumankar A, Aytaç İ, Süve İ, Aktuğlu Y. Nedeni bilinmeyen ateş: 50 olgu bildirisi. *Klimik Derg* 1996; 9: 18-21
9. Pehlivan M, Biberoglu K, Tarhan O, Kundak I, Özcan MA. Nedeni bilinmeyen ateş: 62 olgu bildirisi. *Flora* 1998; 3: 113-9
10. Araz M, Okan V, Sırmatel F, Demirci F, Kepekçi Y, Uçarer O. Nedeni bilinmeyen ateş: 30 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2000; 13: 8-11
11. Küçükardalı Y, Koçak N, Yazıcı H, Çankır Z, Nalbant S, Top C, Danacı M. Nedeni bilinmeyen ateş: 82 olgu bildirisi. *Flora* 2001; 6: 171-7
12. Tabak F. Nedeni bilinmeyen ateş: 17 yıllık deneyim. *Flora* 2001; 6: 260-6
13. Saltoglu N, Tasova Y, Inal S, Midikli D, Aksu H, Dundar I. Fever of unknown origin: an evaluation of 83 cases [Abstract]. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(Suppl 1): 378
14. Willke A, Ergonul O, Azap A, Tekeli E. Evaluation of 80 adult fever cases of unknown origin in Turkey [Abstract]. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(Suppl 1): 378
15. Göktaş P, Ceran N, Coşkun D, Yenisolak A, Karagül E, Özyürek S. Nedeni bilinmeyen ateş: 35 olgunun analizi. *Flora* 2002; 7: 191-5
16. Gündeş SG, Mutlu B, Akhan S, Vahaboğlu H, Willke A. Nedeni bilinmeyen ateş: 45 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2002; 15: 39-2
17. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575-80
18. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 291-302