



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE 2017-2024 YILLARI ARASINDA YATARAK TAKİP
EDİLEN NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ VAKALARININ
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE PROGNOTİK İNCELENMESİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Meryem Sena KAYA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

İSTANBUL – 2025

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE 2017-2024 YILLARI ARASINDA YATARAK
TAKİP EDİLEN NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ VAKALARININ
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE PROGNOSTİK İNCELENMESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK
TEZİ

Dr. Meryem Sena KAYA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

İSTANBUL – 2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekim hem eğitimci olarak özverisini ve çalışkanlığını her zaman örnek aldığım, asistanlık hayatımın zor dönemlerinde ve tez sürecim boyunca her ihtiyaç duyduğumda tecrübe ve hoşgörüsüyle bana destek olan, asistanı olmakla kendimi şanslı hissettiğim çok kıymetli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Neşe Saltoğlu'na

Öğrencilik ve asistanlık sürecim boyunca kendilerinden hekimlik sanatının inceliklerini öğrendiğim, bana enfeksiyon hastalıklarımı sevdiren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum hocalarım Prof. Dr. Ömer Fehmi Tabak, Prof. Dr. Gökhan Aygün, Prof. Dr. Birgül Mete, Prof. Dr. İlker İnanç Balkan, Doç. Dr. Rıdvan Karaali, Dr. Öğr. Üyesi Sibel Yıldız Kaya'ya

Tez çalışmamın istatistiksel analizinde bana çok destek olan değerli hocam Prof. Dr. Günay Can'a

Laboratuvar eğitimimde büyük katkıları olan, titiz ve prensipli çalışma anlayışıyla her zaman örnek aldığım PhD Hatice Yaşar Arsu'ya ve laboratuvardaki tüm çalışma arkadaşlarıma

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum ve müteşekkire hissettiğim, asistanlık sürecimi güzelleştiren ve destekleriyle kolaylaştıran, bu zamana kadar birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma

Her zaman iyi, güler yüzlü ve uyumlu çalışma arkadaşları olan tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma

Güzel dostluklarıyla her daim teselli bulduğum kıymetli arkadaşlarım Dr. Fatma Zehra Avcı, Dr. Ümmügülsüm Koç ve Dr. Meryem Yılmaz'a

Bugünlere gelirken destek ve dualarını hiç esirgemeyen, haklarını ne yapsam yeterince teslim edemeyeceğim merhum anneanneme, kıymetli anne-babama, canım teyzeme, dayıma ve kardeşlerime

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

SİMGE VE KISALTMALAR.....	i
ŞEKİL DİZİNİ	iii
TABLO DİZİNİ	iv
ETİK KURUL ONAYI	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ateş	3
2.2. Ateş patogenezi	4
2.3. Hipertermi ve Hiperpireksi	5
2.4. Nedeni Bilinmeyen Ateş	6
2.4.1. Klasik NBA	6
2.4.2. Nosokomiyal NBA.....	6
2.4.3. Nötropenik NBA	7
2.4.4. HIV ilişkili NBA	7
2.5. Rekürren (Episodik, Nükseden) NBA	7
2.6. NBA Etiyolojisi.....	7
2.7. NBA Vakalarına Yaklaşım.....	12
2.7.1. Hasta Hikayesi ve Özgeçmişi.....	12
2.7.2. Fizik Muayene	12
2.7.3. Laboratuvar Tetkikleri ve Görüntüleme Yöntemleri	13
2.7.4. Girişimsel Testler.....	15

3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi.....	16
3.2. Verilerin Kaydedilmesi	16
3.3. İstatistik yöntem.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR.....	42
8. EKLER.....	47
9. ÖZGEÇMİŞ	56
10. İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	57

SİMGE VE KISALTMALAR

AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş immün yetmezlik sendromu)
ALP	: Alkalen fosfotaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ART	: Anti Retroviral Tedavi
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CMV	: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)
CRP	: C reaktif protein
EBV	: Ebstein-Barr virüs
EDİH	: Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalık
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESR	: Erythrocyte sedimentation rate (Eritrosit sedimentasyon hızı)
F-18	: Flor-18
FDG	: Fluorodeoksiglukoz
FMF	: Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz ateşi)
FUO	: Fever of unknown origin
GGT	: Gama glutamil transferaz
HGB	: Hemoglobin
HIV	: Human immunodeficiency virüs (İnsan immünyetmezlik virüsü)
HM	: Hepatomegali
IFN - β	: İnterferon beta
IFN- γ	: İnterferon gama
IL-1	: İnterlökin

IL-11	: İnterlökin 11
IL-12	: İnterlökin 12
IL-6	: İnterlökin 6
KVH	: Kolajen vasküler hastalık
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LP	: Lomber ponksiyon
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MM	: Multipl Myelom
MR	: Manyetik rezonans
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NBA	: Nedeni bilinmeyen ateş
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PGE2	: Prostaglandin E2
PLT	: Platelet
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SM	: Splenomegali
TB	: Tüberküloz
TEE	: Transözofajiyel ekokardiyografi
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
USG	: Ultrasonografi
WBC	: White blood cell (Beyaz kan hücresi, Lökosit)
WHO	: World Health Organisation

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. WHO Coğrafi bölgeleri	9
Şekil 2. NBA tanı dağılımları	18
Şekil 3. Tanı gruplarına göre NBA olgularında cinsiyet dağılımı.....	19
Şekil 4. Nükseden ateş olgularının etiyojik dağılımı.....	22
Şekil 5. PET-BT'nin NBA etiyojilerinde tanıya katkısının kıyaslanması.....	27
Şekil 6. Biyopsinin tanıya katkısının etiyojiler arasında kıyaslanması	27
Şekil 7. Olguların ateş sürelerinin dağılımı	28



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. WHO coğrafi bölgelerine göre NBA serilerinin tanı dağılımları	8
Tablo 2. NBA'nın sık karşılaşılan sebepleri	10
Tablo 3. Türkiye'de NBA serilerinde etiyolojik dağılım.....	11
Tablo 4. NBA tanı sürecinde önerilen basamaklı tetkik yaklaşımı.....	13
Tablo 5. Tanı gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımları	19
Tablo 6. NBA olgularının tanı gruplarına göre etiyolojileri	20
Tablo 7. Tanı gruplarına göre NBA olgularının başvuru sırasında semptomları	23
Tablo 8. NBA tanı gruplarına göre hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları	23
Tablo 9. NBA tanı gruplarına göre hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları	24
Tablo 10. Malignite grubu için multivariate analizi	25
Tablo 11. NBA olgularında görüntülemelerin etiyolojilere göre tanıya katkısı	26
Tablo 12. PET-BT sonuçlarının NBA etiyolojilerine göre tanıya katkısı	26
Tablo 13. NBA olgularında etiyolojilere göre biyopsinin tanıya katkısı.....	27
Tablo 14. NBA olgularının tanı alma ve yatış süreleri	28
Tablo 15. Charlson skoru ve etiyoloji ilişkisi	29

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada nedeni bilinmeyen ateş olgularının etiyolojik dağılımlarını, tanıya yönlendiren anamnez, muayene, laboratuvar ve görüntüleme, girişimsel inceleme bulguları ile olguların prognostik seyrini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2017-2024 arası kliniğimizde NBA ön tanısıyla yatan hastalar dahil edildi. Retrospektif olarak veriler tarandı. Yaş, cinsiyet, özgeçmiş, fizik muayene, başvuruda bakılan laboratuvar incelemeleri, görüntülemeler, girişimsel incelemeler, tanı alma ve yatış süreleri ile taburculuk sonrası prognozu kaydedildi.

Bulgular: 100 olgunun 39'unun kolajen-vasküler hastalık, 19'unun enfeksiyon hastalığı, 17'sinin malignite, 12'sinin diğer tanı aldığı ve 13'üne tanı konamadığı tespit edildi. Kolajen-vasküler hastalık grubunda en sık %25,6 ile vaskülitler, enfeksiyon grubunda %36,8 ile tüberküloz en sık sebep olarak saptandı. En sık malignite %52,9 ile lenfomalardı. Diğer grupta ilk sırada %25 ile subakut tiroidit bulundu. Malignite grubu için yapılan regresyon analizinde anti HIV pozitifliği, CRP'nin 140 mg/L ve üzeri olması ile hemoglobin düşüklüğünün maligniteyi öngörmede etkili olabileceği belirlendi. Ferritinin 875 µg/L ve üzeri değerleri malignite lehine anlamlılık gösterdi (p:0,01). Tanıya katkısı sebebiyle NBA olgularında PET-BT'nin erken kullanımı düşünülmelidir. Malignite ve enfeksiyon grubunda tanısal değerler daha yüksek, kolajen-vasküler hastalık grubunda anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür (p:0,004). Taburculuk sonrası izlemde 7'si malignite vakası olmak üzere toplamda 11 olgunun exitus olduğu saptandı.

Sonuç: Gelişen tanı yöntemleri ile NBA etiyolojisinde enfeksiyonların sıklığı azalmış, kolajen-vasküler olguların sıklığı artmıştır. Malign olgular ise rastlanma sıklığı ve kötü prognoz sebebiyle halen önemini korumaktadır. Hastanın prognozunda malignite ve enfeksiyon grubunda tanının erken konulması önemlidir. PET-BT'nin malignite ve enfeksiyon hastalıkları tanısına istatistiksel anlamlı (p:0,004) katkısı sebebiyle NBA olgularında PET-BT'nin erken kullanımı düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: NBA, tüberküloz, vaskülit, malignensi, HIV, PET-BT

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to reveal the etiological distribution of fever of unknown origin (FUO), physical examination, laboratory and imaging findings leading to diagnosis and the prognostic course of the cases.

Materials and Methods: Between 2017 and 2024, 100 patients hospitalized in our clinic with a preliminary diagnosis of FUO were included in the study. Data were reviewed retrospectively. Age, gender, history, physical examination, laboratory examinations, imaging, interventional examinations, duration of diagnosis and hospitalization, and post-discharge prognosis data were recorded.

Results: Of the 100 cases, 39 had collagen-vascular disease, 19 had infectious disease, 17 had malignancy, 12 had other diagnoses, and 13 could not be diagnosed. Vasculitis was the most common cause in the collagen-vascular disease group with 25.6%, and tuberculosis was the most common cause in the infection group with 36.8%. The most common malignant cause was lymphomas with 52.9%. In the other group, subacute thyroiditis was found in the first place with 25%. In the regression analysis performed for the malignancy group, it was determined that anti-HIV positivity, CRP of 140 mg/L and above and low haemoglobin values could be effective in predicting malignancy. Ferritin values of 875 µg/L and above were found to be significant in favor of malignancy ($p:0.01$). It was found that PET-CT contributed to the diagnosis of malignancy and infectious diseases at a statistically significant rate ($p:0.004$). A total of 11 cases, 7 of which were malignancy cases, were found to be exitus after discharge.

Conclusion: With the improved diagnostic methods, the frequency of infections in the etiology of FUO has decreased, and the frequency of collagen-vascular cases has increased. Malignant cases are still important due to their incidence and poor prognosis. Early diagnosis in the malignancy and infection group is important in the prognosis of the patient. Due to the statistically significant ($p:0.004$) contribution of PET-CT to the diagnosis of malignancy and infectious diseases, early use of PET-CT in FUO cases should be considered.

Keywords: FUO, tuberculosis, vasculitis, PET-CT, HIV

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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 (1).

Daha sonra Durack ve Street 1991 yılında NBA tanısında bazı değişiklikler önermiştir. Buna göre NBA dört alt gruba ayrılmış ve tanımlama değiştirilmiştir(2). Bu değişikliğe göre yeni tanımlamada “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” önerisi yer almıştır. Aynı zamanda klasik NBA ‘ya ek olarak nosokomial NBA, nötrojenik NBA, insan immün yetmezlik virüsü ile ilişkili NBA tanımları da eklenmiştir.

NBA etiyojisinin tespiti zor olup genellikle uzun sürer. Klasik NBA etiyojisinde enfeksiyonlar, maligniteler, bağ dokusu hastalıkları (kolajen vasküler hastalık), diğer nedenler ve tanı konulamayan hastalıklar olarak beş grup ön plana çıkmıştır. Tıptaki son gelişmelere rağmen NBA vakalarının %7 ila 30’una tanı halen konulamamaktadır (3).

Tanıların sıklığı, coğrafik faktörler, hastanın yaşı, nütrisyonel, hijyenik ve yaşadığı çevresel faktörler ile medikal uygulamaların tipine göre değişiklik gösterebilmektedir (4). Bu nedenle NBA için genel tanısal bir yaklaşım her zaman uygun değildir.

NBA’ya yaklaşımda birçok tanı protokolleri yayınlanmıştır (5,6). Her tanı yönteminin her hastaya kullanılması her zaman mümkün olmadığı için bu algoritmaların bireyselleştirilmesi önerilmiştir. Ortak bir görüş olarak, ateşin doğrulanması, ateş paterni, detaylı hasta anamnezi ve tekrarlayan fizik muayeneler NBA’ya yaklaşım açısından büyük öneme sahiptir (5,7,8). Detaylı hasta anamnezi ve fizik muayeneyi izleyen birinci ve ikinci basamak tanı yöntemleri uygulanır (Tablo 4’te gösterilmiştir.). NBA tanısında uygun laboratuvar incelemeleri, görüntüleme yöntemleri, tanısal incelemeler ile girişimler değerli bulunmuştur.

Güncel NBA tanı dağılımının ve demografik verilerin çıkarılması, hem NBA kriterlerini dolduran hastanın erken tanısı ve tedavisi için hem de diğer hastalara yaklaşım açısından önemlidir.

Çalışmamızın amacı, Mayıs 2017- Haziran 2024 tarihleri arasındaki 7 yıllık süreçte kliniğimizde yatarak tetkik ve tedavi edilen, NBA kriterlerine uyan hastalarda etiyolojilerin belirlenmesi, laboratuvar, görüntüleme bulgularının ve girişimsel yöntemlerin tanıya katkısı ile prognozun değerlendirilmesi, elde edilen verilerin literatür bilgileriyle karşılaştırılıp irdelenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateş

Ateş; kişinin vücut sıcaklığının, günlük normal değişim aralığının dışına çıkarak daha yüksek bir değere ulaşmasıdır. Normal vücut sıcaklığı yaklaşık 35,7 ila 37,3 °C arasındadır ve hem ayaktan hastalarda hem de hastanede yatan bireylerde yapılan çalışmalara göre, oral yoldan ölçüldüğünde ortalama 36,6 °C'dir (9).

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 (10,11).

Normal vücut sıcaklığı gün boyunca değişir ve ön hipotalamusta bulunan termoregülasyon merkezi tarafından kontrol edilir. Sabahın erken saatlerinden öğleden sonra geç saatlere kadar olan normal günlük artış genellikle 0,5°C'dir. Ancak ateşli bir hastalıktan kurtulan bazı bireylerde bu günlük değişim 1,0°C'ye kadar yüksek olabilir. Bunun yanında egzersiz, yemek yemek, ovülasyon gibi faktörler de normal vücut ısısının gün içerisindeki değişkenliğinde rol oynar (9,12). Düşük vücut kitle indeksi, ileri yaş daha düşük vücut sıcaklıkları ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda bazı çalışmalarda kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek vücut sıcaklıkları kaydedilmiştir (9,13).

Çalışmalar sabah ağızdan >37,2°C veya öğleden sonra >37,7°C olan bir sıcaklığın ateş olarak kabul edilebileceğini göstermektedir (12). Ateş çoğu enfeksiyonun karakteristik bir özelliği olup, aynı zamanda otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklar, maligniteler gibi bir dizi enfeksiyöz olmayan hastalıkta da gözlenir.

2.2. Ateş patogenezi

Ateş, hipotalamus seviyesinde düzenlenir. Hipotalamik termoregülasyon merkezindeki termostat ayarı, ateş sırasında "normotermi" ayarından ateşli seviyelere doğru yükselir. Hipotalamustaki prostaglandin E2'nin (PGE2) yükselmiş seviyeleri, ayar noktasını yükseltmenin tetikleyicisi gibi görünmektedir. Hipotalamik ayar noktası yükseltildiğinde, bu vazomotor merkezindeki nöronları vazokonstriksiyona ve ısı algılayan nöronları ateşleme oranlarını yavaşlatmaya ve periferde ısı üretimini artırmaya başlatmak için aktive eder.

Vazokonstriksiyon ellerde ve ayaklarda fark edilir bir soğukluk hissi yaratır. Kan periferden iç organlara doğru yönlendirilir, bu da esasen deriden ısı kaybını azaltır ve hasta üşür. Çoğu ateş için bu, vücut sıcaklığını 1 veya hatta 2°C yükseltmek için yeterlidir. Aynı zamanda, yağdaki termojenez çekirdek sıcaklığının artmasına katkıda bulunur. Buna "titremeyen termojenez" denir. Doğumda, oldukça termojenik kahverengi yağ mevcuttur ancak yenidoğan döneminde hızla azalır. Yetişkinde ne kadar kahverengi yağın ısı üretimi kaynağı olarak kaldığı belirsizdir.

Yağ veya kastaki termojenez, adenosin trifosfat (ATP) ve ısıyı serbest bırakan proteinlerin ayrılmasıyla gerçekleşir. Isı korunumu ve termojenezin birleşimi ateşin çoğunluğunu oluşturur. Ayrıca karaciğerden artan ısı üretimi de vardır. Titreme, kaslardan ısı üretimini artırmak için başlatılabilir, ancak titreme çoğu ateş için gerekli değildir. Titreme, yeni ateşli ayar noktasına uymak için hızlı bir artış olduğunda ortaya çıkar.

İnsanlarda, davranışsal içgüdüler, maruz kalan yüzeylerin azaltılmasıyla vücut sıcaklığının yükseltilmesine yardımcı olur. Hasta sıcak bir ortam arar, ekstra kıyafet giyer ve aktiviteyi azaltır. Isı korunumu (vazokonstriksiyon), ısı üretimi (titreme, titremesiz termojenez, artan metabolik aktivite) ve davranışsal değişiklikler süreçleri, hipotalamik nöronları yıkayan kanın sıcaklığı yeni ayara uyana kadar devam eder.

Endojen pirojenler vücutta üretilen ve ateş yanıtına sebep olan maddelerdir. En iyi bilinenleri interlökin-1 (IL-1), interlökin- 6 (IL-6), interferon beta ve gama (IFN - β ve IFN- γ), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), aktive lökositler ve prostoglandin E2 (PGE2) gibi bazı mediatörlerdir. Antijen-antikor kompleksleri, safra asitleri, kompleman komponentleri, bazı androjenik steroid metabolitleri ve lenfosit ürünleri de endojen pirojenlerin sentezine yol açabilen diğer endojen moleküllerdir(14).

Ekzojen pirojenler ise vücut dışından gelen ve endojen pirojenlerin üretimini indükleyerek yahut kendi başlarına ateşin oluşmasına yol açan maddelerdir. Mikroorganizmalar, toksinler ve mikroorganizmaların diğer bazı molekülleri ve ilaçlar ekzotoksinlere örnek gösterilebilir. Endotoksinler (klasik örneği gram negatif bakterilerin hücre zarında bulunan lipopolisakkarit moleküller) direkt olarak hipotalamusu uyarıp ateşe yol açabilir (15). PGE2, antijenik uyaran sonrası tetiklenen inflamatuvar yanıtın başlarında, sıklıkla endotelden sentezlenen araşidonik asit metaboliti olup ateş yanıtının en önemli mediatörlerinden biridir. Ateş sırasında hipotalamusta termosensitif nöron bölgesinde PGE2 seviyelerinin çok yükseldiği gözlenmiştir. PGE2'nin kendisi nöral dokuda bulunan reseptörlerine bağlanıp nörotransmitter olarak rol oynayan siklik adenozin monofosfatı (cAMP) artırır ve hipotalamustaki ayar noktası yükselir. Ardından hipotalamustan çıkan efferent nöronlar ile periferel dokuda ısı artırmaya (titreme-kasların kasılması ile ısı üretimi) ve ısı kaybını azaltmaya (vazokonstriksiyon) yönelik değişiklikler meydana gelir. Sentezinde siklooksijenaz enzimi ilk basamaktadır. Aspirin, asetaminofen ve ibuprofen gibi non-steroid antiinflamatuvar ilaçların ateş düşürücü etkilerinde en önemli mekanizma siklooksijenaz enzimi üzerinden PGE2 sentezinin baskılanmasıdır (16).

2.3. Hipertermi ve Hiperpireksi

Ateşin aksine, hipertermi sırasında termoregülatör merkezin ayarı normotermik seviyelerde değişmeden kalırken, beden derecesi 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 ayırımını 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°C) için kullanılan terimdir. Ateş düşürücüler hiperpireksik ateşte vücut

ısısını düşürse de periferik ısı kayıplarını hızlandırmak için soğutma battaniyeleri ve soğuk uygulama önerilir (17).

2.4. Nedeni Bilinmeyen Ateş

Nedeni bilinmeyen ateş tanımı 1961'de Petersdorf ve Beeson tarafından yapılmıştır (1).Erişkin hastalar üzerinde yapılan bu çalışmada NBA, üç haftadan uzun süren, farklı zamanlarda birkaç kez vücut sıcaklığının 38,3 °C'den yüksek ölçüldüğü ve altta yatan nedenin hastanede bir hafta süre ile araştırılmasına rağmen saptanamadığı ateş olarak tanımlanmıştır. Daha sonra da Durack ve Street 1991 yılında, 1961 yılında yapılan NBA tanımında geçen bir haftalık yatış kriterini üç günlük yatış veya üç poliklinik kontrolüne rağmen tanı konulmayan vakalar olarak yenilemiştir. Ayrıca klasik NBA'ya ek olarak nosokomiyal NBA, nötropenik NBA, HIV ilişkili NBA şeklinde üç yeni NBA tipi tanımlamıştır (2).

1997 yılında de-Kleijn ve arkadaşları söz konusu çalışmalarda geçen kantitatif kriterlere ek olarak kalitatif kriterler de önermiş; olgu NBA kabul edilmeden önce çeşitli laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerini içeren minimum standart tanı protokolü uygulanmasını, bu tetkiklerle de tanı alamayan hastaların NBA vakası olarak kabul edilmesini tavsiye etmiştir (6).

2.4.1. Klasik NBA

Klasik 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 tanımlamaya, 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 eklenmiştir (2).

2.4.2. Nosokomiyal NBA

Hastaneye yatırıldıklarında bir enfeksiyonu olmayan ya da bir enfeksiyon hastalığının inkübasyon döneminde olmayan, yani enfeksiyon dışı nedenlerle hastaneye yatırılmış ve tedavi edilmekte olan hastalarda 38,3° C'nin üzerinde ateş ataklarının varlığı olarak tanımlanır. Ateş nedeninin iki günlük kültür sonuçlarını da içerecek şekilde üç günlük gerekli araştırmalara rağmen bulunamaması olarak da tanımlanır (2).

2.4.3. Nötropenik NBA

Nötrofil sayısının 500/mm³' ün altında olması ya da 1-2 gün içinde 500/mm³' ün altına düşmesi beklenen hastalarda 38,3°C'nin üzerinde ateş ataklarının saptanması ve ateş nedeninin iki günlük kültür sonuçlarını da içerecek şekilde üç günlük gerekli araştırmalara rağmen bulunamaması olarak tanımlanır (2). Nötropenik NBA'nın sık görülen sebepleri; perianal enfeksiyon, aspergilloz ve kandidemidir (18–20).

2.4.4. HIV ilişkili NBA

HIV pozitifliği doğrulanmış hastalarda hastanede üç günden fazla ya da hastane dışında dört haftadan fazla süreyle ateşin olması, değişik ölçümlerde 38,3° C'nin üzerinde ateş ataklarının varlığı ve ateş nedeninin iki günlük kültür sonuçlarını da içerecek şekilde üç günlük gerekli araştırmalara rağmen bulunamaması HIV ilişkili NBA olarak tanımlanır (2).

2.5. Rekürren (Episodik, Nükseden) NBA

Rekürren NBA, esasen klasik NBA'lar içerisinde değerlendirilen bir antitedir. Çeşitli çalışmalarda farklı değerlendirilmekle birlikte; en az 48 saat ila 2 haftalık minimum ateşsiz periyotlar ve eşlik eden diğer tüm semptomların remisyonu ile seyreden en az iki ateş atağı olarak tanımlanır (6,21,22). NBA'nın bu alt kümesi, tüm NBA vakalarının %18-42'sini temsil eder. Bu antitenin varlığı bazı yazarlar tarafından sorgulanmış olsa bile, NBA ile ilgili literatürdeki her iki önde gelen makale de rekürren NBA'yı NBA tablosunun içine dahil bir tanım olarak kabul etmektedir (22,23). Rekürren ateşleri inceleyen serilerin kiminde 'enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar', kiminde 'diğer' hastalık grubu vakaların istatistiksel çoğunluğunu oluşturmuştur (22,23).

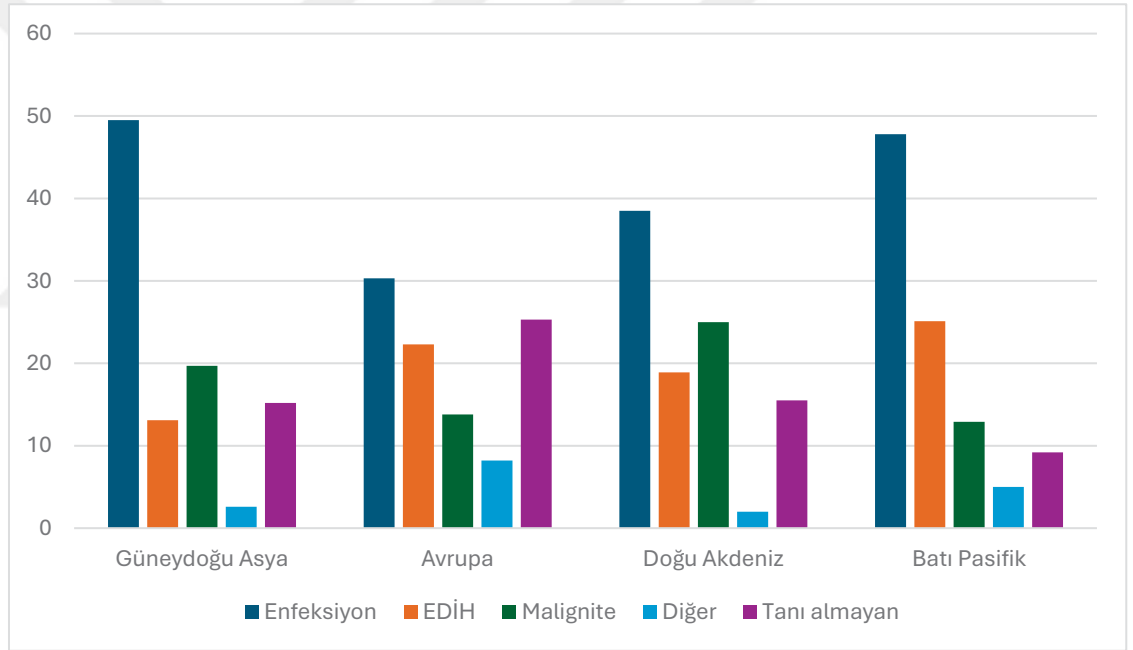
2.6. NBA Etiyolojisi

NBA ile ilgili yayınlanmış olan çoğu çalışmada NBA'nın alt tipleri yerine klasik NBA kullanılmıştır. Yıllar içinde klasik NBA nedenleri enfeksiyon, malignite, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar, diğer nedenler, tanı konulamayanlar olacak şekilde beş gruba ayrılmıştır. Tıptaki son gelişmelere rağmen NBA vakalarının yaklaşık %7 ila 30'una tanı koyulamamaktadır (3,5,8).

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 yenilikler, ülkelerin gelişen sosyoekonomik durumu, yeni geniş spektrumlu farmasötiklerin gelişimi, yeni hastalıkların ortaya çıkmasıyla zaman içinde değişmektedir (24,25).

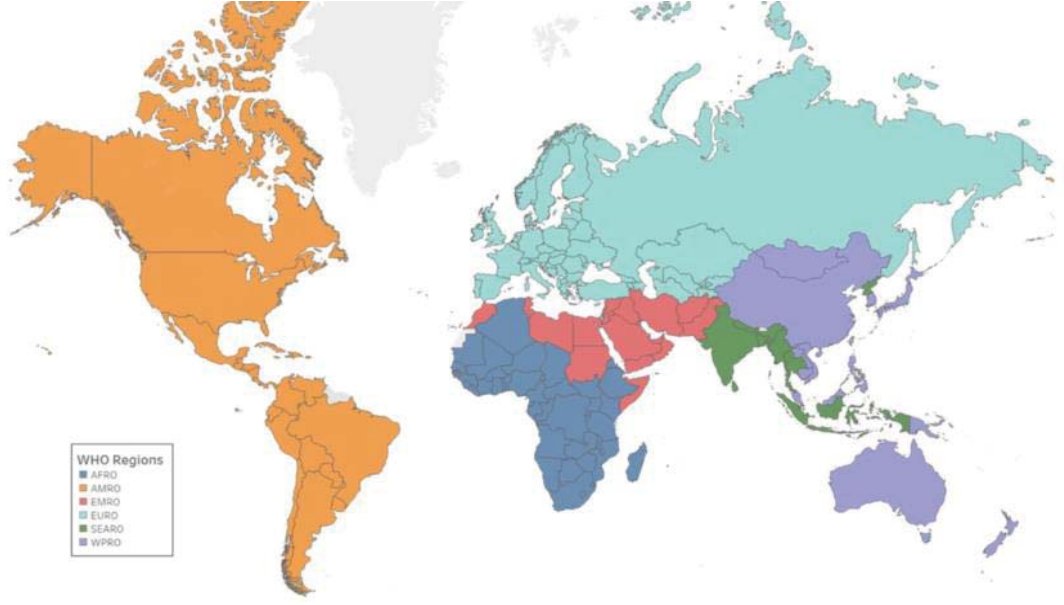
WHO coğrafi bölgelerine göre, literatürdeki NBA vaka serilerinin etiyolojik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir (24). WHO coğrafi bölge haritası Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1. WHO coğrafi bölgelerine göre NBA serilerinin tanı dağılımları (24)



%	Güneydoğu Asya	Avrupa	Doğu Akdeniz	Batı Pasifik
■ Enfeksiyon	49,5	30,3	38,5	47,8
■ EDİH	13,1	22,3	18,9	25,1
■ Malignite	19,7	13,8	25	12,9
■ Diğer	2,6	8,2	2	5
■ Tanı almayan	15,2	25,3	15,5	9,2

(EDİH: enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalık. Verilerin edinildiği bazı çalışmalarda EDİH grubu kolajen-vasküler hastalıklar olarak sınıflandırılmıştır.)



Şekil 1 .WHO Coğrafi bölgeleri (26) (AFRO: Afrika bölgesi, AMRO: Amerika bölgesi, EMRO: Doğu Akdeniz bölgesi, EURO: Avrupa bölgesi, SEARO: Güneydoğu Asya, WPRO: Batı Pasifik bölgesi)

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 ülkelerde apse, infektif endokardit, tüberküloz ve komplike üriner sistem enfeksiyonları daha sık görülürken, gelişmiş ülkelerde osteomyelit, bartonella enfeksiyonu sıklığı artmaktadır (27).

Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonların yüzdesi gelişmiş ülkelere göre çok daha yüksekken, maligniteler ve enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar gelişmiş ülkelerde daha sıktır (7). Daha eski çalışmalarda 65 yaş üstü hastalarda, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıkların sıklığında artış olduğu ve enfeksiyonun en sık NBA nedenleri arasında ikinci veya üçüncü sıraya düştüğü belirtilmiş olmakla birlikte; ülkemizde yapılan daha yakın tarihli çalışmalarda 65 yaş üstü grupta etiyolojik dağılım farkı diğer yaşlara kıyasla görülmemiş, ancak 40 yaş üstü ve altı grup kıyaslandığında enfeksiyon dışı etiyolojilerin sıklığının 40 yaş üstünde daha fazla olduğu görülmüştür (21,28,29). Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar grubunda sistemik lupus eritematozus (SLE), Erişkin Still Hastalığı gençlerde daha sık; temporal arterit, polimiyaljiya romatika gibi hastalıklar yaşlılarda önde yer almaktadır (28).

Nedeni bilinmeyen ateş etyolojisinde en çok yer alan maligniteler özellikle Non-Hodgkin lenfomalar, lösemiler, renal hücreli karsinomlar, hepatosellüler karsinom veya karaciğere metastaz yapmış diğer maligniteler olarak bildirilmiştir. Ateşe neden olan maligniteler genellikle retiküloendotelyal orijinlidir. Ateş genellikle ileri evre veya agresif histolojik özellik taşıyan lenfomalarda görülür. Miyelodisplastik sendrom nadiren kan hücrelerinin üretimi esnasında matürasyonun durması veya displastik değişikliklerin görülmesi sonucu görülen ateş dolayısıyla tanı alabilir. Multipl myelom da NBA etyolojisinde yer alan hastalıklar arasındadır (30).

NBA'nın bu ana gruplar dışında kalan diğer sebepleri arasında tiroidit, ilaç ateşi, hematomlar, pnömonit, kriptojenik organize pnömoni, tromboflebit, pulmoner emboli, hemofagositik sendrom, adrenal yetmezlik gibi çeşitli durumlar yer alır (31).

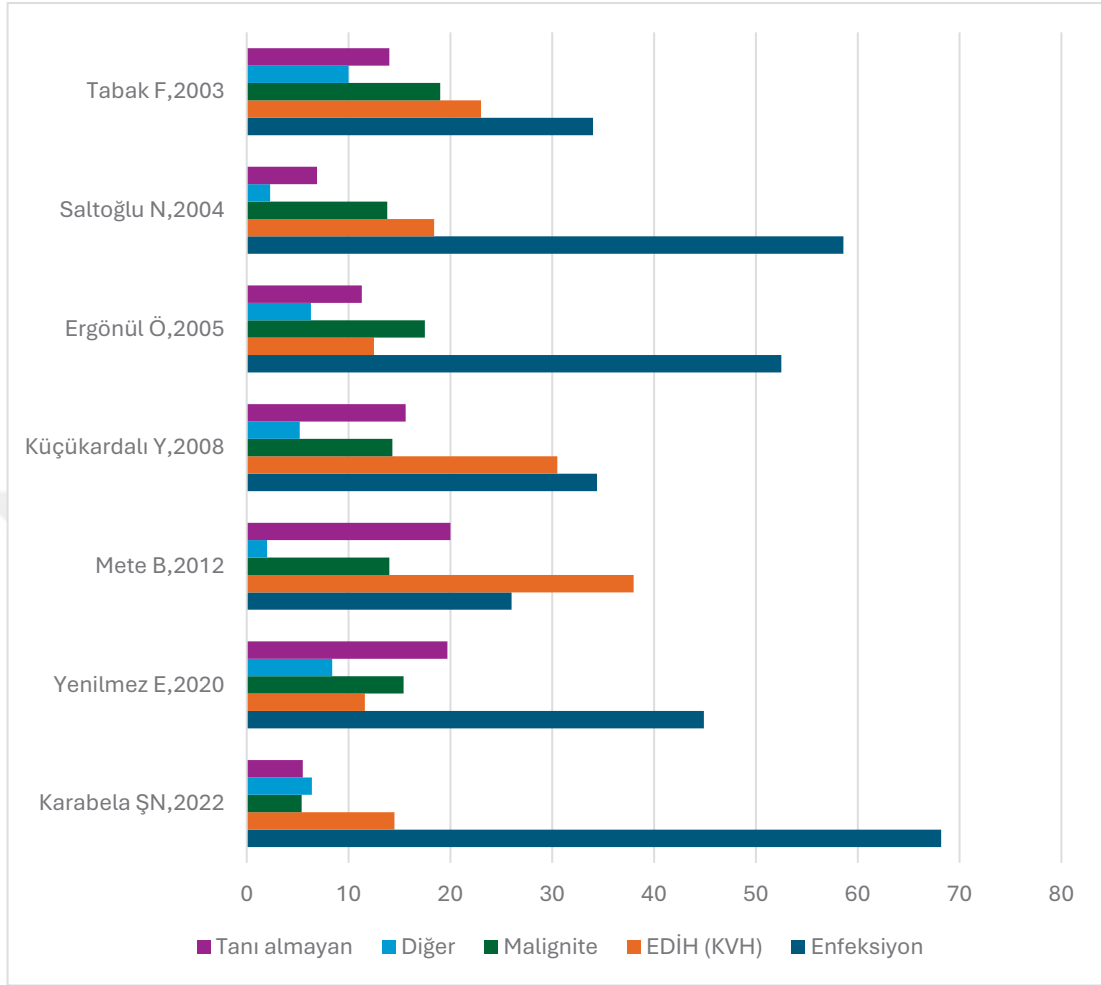
Tablo 2'de NBA'nın sık görülen sebepleri özetle belirtilmiştir. Tablo 3'te ise Türkiye'de yapılan NBA serileri, etiyolojilerine göre grafiklendirilmiştir.

Tablo 2. NBA'nın sık karşılaşılan sebepleri (32)

Enfeksiyonlar	EDİH	Maligniteler	Diğer
-Tüberküloz	-Erişkin Still Hastalığı	-Lenfomalar	-Subakut Tiroidit
-İnfektif endokardit	-Temporal arterit	-Lösemiler	-Adrenal yetmezlik
-Spondilodiskit	-Poliarteritis Nodosa	-MDS	-İlaç ateşi
-Diş apseleri	-SLE	-Multipl Myelom	-İBH
-Kronik prostatit	-Takayasu arteriti	-Solid tümörler	-Pulmoner emboli
-Bruselloz	-FMF		-Hipersensitivite
-Apseler	-Romatoid artrit		pnömonisi
-Graft/Protez enfeksiyonları	-Gut		-Hemofagositik sendrom
-Q ateşi			
-CMV, EBV mononükleoz sendromları			

(EDİH: Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar CMV: sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr Virüsü, SLE: sistemik lupus eritematosus, FMF: familial mediterranean fever/ailesel akdeniz ateşi, MDS: miyelodisplastik sendrom, İBH: inflamatuvar barsak hastalıkları)

Tablo 3. Türkiye’de NBA serilerinde etiyolojik dağılım(29,31,33–37)



% (n)	Tanı almayan	Diğer	Malignite	EDİH (KVH)	Enfeksiyon
Tabak F (n:117)	14 (16)	10 (12)	19 (22)	23 (27)	34 (40)
Saltoğlu N (n:87)	6,9 (6)	2,3 (2)	13,8 (12)	18,4 (16)	58,6 (51)
Ergönül Ö (n:80)	11,3 (9)	6,3 (5)	17,5 (14)	12,5 (10)	52,5 (42)
Küçükardalı Y (n:154)	15,6 (24)	5,2 (8)	14,3 (22)	30,5 (47)	34,4 (53)
Mete B (n:100)	20 (20)	2 (2)	14 (14)	38 (38)	26 (26)
Yenilmez E (n:214)	19,7 (42)	8,4 (18)	15,4 (33)	11,6 (25)	44,9 (96)
Karabela ŞN (n:110)	5,5 (6)	6,4 (7)	5,4 (6)	14,5 (16)	68,2 (75)

(EDİH: Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalık, KVH: kolajen-vasküler hastalık.)

2.7. NBA Vakalarına Yaklaşım

NBA hastalarından öncelikle detaylı bir anamnez alınmalı, değişebilecek ya da yeni ortaya çıkabilecek semptomları açısından öykü tekrarlanmalı ve derinleştirilmelidir. Aktif şikayetleri, daha önce olup gerileyen semptomları, varsa atak şeklinde tekrarlayan şikayetleri olup olmadığı sorgulanmalıdır. Özgeçmiş ve soygeçmiş, seyahat öyküsü, kronik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar, varsa alışkanlıkları bilinmelidir. Daha sonra dikkatli ve detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Takiben laboratuvar tetkikleri, görüntülemeler ve gerekirse biyopsi, endoskopi gibi ileri tetkiklere başvurulmalıdır. Genellikle çoklu hastane başvurusu ve multipl tetkikleri olan bu hasta grubunda eski epikrizler detaylı incelenmeli, tekrarlayan / gereksiz tetkiklerden kaçınılmalıdır.

2.7.1. Hasta Hikayesi ve Özgeçmiş

Semptomların başlama zamanı, ne kadar sürdüğü, nelerden etkilendiği sorgulanmalıdır. NBA olgularında nadir görülen hastalıklardan ziyade, sık görülen hastalıkların, atipik seyirde ortaya çıktığı unutulmamalıdır. Hastanın özgeçmişinde geçirilmiş bir enfeksiyon varlığı, transfüzyon hikayesi, malignite öyküsü, tüberküloz hikayesi sorgulanmalıdır. Enfeksiyon kaynağı olabilecek olan geçirilmiş operasyonlar, yabancı cisimler, kalp kapak replasman öyküsü, kateter, pacemaker, implante edilmiş kardiyoverter defibrilatör (ICD) varlığı önemlidir. Hasta yakınından da bilgi alınması ve anamnezin ve soruların takip sürecinde tekrarlanması önerilir (38).

İlaç ateşi açısından hastanın devamlı kullandığı ilaçları, reçetesiz ilaçları ve bitkisel ilaçları da kapsayacak şekilde sorgulanmalıdır. 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 osteomyelite yol açabilir. Şüpheli cinsel temas olgularında AIDS, sifilis gibi bulaşıcı hastalıklar akla gelmelidir.

2.7.2. 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, deri, 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 muayene belli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

2.7.3. Laboratuvar Tetkikleri ve Görüntüleme Yöntemleri

NBA tanısında net bir algoritma belirlenmemiş olmakla birlikte çeşitli çalışmalarda belli algoritma önerileri ve maliyet etkin yaklaşım için çeşitli basamaklı tetkik önerileri yapılmıştır (38–40). Önerilen basamaklı tetkik uygulamaları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. NBA tanı sürecinde önerilen basamaklı tetkik yaklaşımı (32,40)

1.basamak tetkikler	<ul style="list-style-type: none">-Tam kan sayımı-Geniş biyokimyasal analizler-Tam idrar tahlili-Kan ve idrar kültürü-EKG-Akciğer grafisi-Abdominopelvik USG-Romatoid Faktör-Koagülasyon parametreleri-Protein elektroforezi-Lokal epidemiyolojiye göre serolojik testler-İmmünolojik çalışmalar (IgG, IgA, IgM, C3-4 komplemanlar)
2.basamak tetkikler	<ul style="list-style-type: none">-Periferik yayma-Romatolojik panel (ANA,anti dsDNA..)-Tiroid hormonları-Tümör markerları-Nadir görülen mikroorganizmalar için yapılan serolojik tetkikler-Transtorasik ekokardiyografi-Dışkı ve balgam incelemeleri-PPD-Torakal-abdominal-pelvik BT

3.basamak tetkikler	-Transözofagial ekokardiyografi -PET BT -Biyopsiler (Kemik iliği,temporal arter, lenf nodu, karaciğer vb.) -Endoskopiler(kolonoskopi,gastroskopi, bronkoskopi)
---------------------	---

Kimi çalışmalar NBA araştırmasında daha erken safhada, hatta vakanın NBA olarak sınıflandırılması için gereken şartlar arasında, düz grafi yahut usg yerine kesitsel incelemelerin yapılmış olması gerekliliğini öne sürmektedir (41). PET -BT'nin NBA tanısındaki yeri ve önemi üzerinde de her geçen yıl daha çok çalışma yayınlanmakta ve tanıda zaman kayıplarının önüne geçilmesi açısından da giderek daha erken dönemde kullanımı önerilmektedir (34,41,42).

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. 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 tanısız tetkiklerin yapılması, tekrarlanmasını azaltacağından aslında uygun maliyetli bir yöntemdir (42).

PET-BT'nin fokal enfeksiyonları, osteomyelitleri, eklem protez enfeksiyonlarını, diyabetik enfeksiyonları, karaciğer transplant adayı olan hastalarda şüpheli intra ve ekstra hepatik enfeksiyonları, AIDS hastalarında santral sinir sistemi enfeksiyonlarını göstermede faydalı olduğu bildirilmiştir (42–44). Yapılan çalışmalarda fokal enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını saptamada kullanılan diğer sintigrafik yöntemlere kıyasla özellikle küçük subdiafragmatik lezyonları, vaskülitleri, piyojenik olmayan enfeksiyonları, subakut ve kronik enflamasyonları göstermede üstün olduğu görülmüştür. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PET-BT'nin NBA hastalarının yarısından fazlasının tanısına katkısı olduğu (kimi çalışmalarda %85 e varan sensitivite ve pozitif prediktif değerler) bildirilmiştir (42–45).

2.7.4. Girişimsel Testler

NBA ile ilişkili en yaygın girişimsel 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 (32,46). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, safra yolu hastalığı ve gastrointestinal tümör şüphesinde üst ve alt gastrointestinal sistemin endoskopik muayenesi yapılmalıdır. Akciğer lezyonlarının natürünü tanımlamada hasta balgam çıkarmıyor ise bronkoskopiden yardım alınmalıdır (32,34,46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın amacı, kliniğimizde yatarak tetkik ve tedavi edilen, NBA kriterlerini karşılayan hastalarda etiyolojilerinin belirlenmesi, tanıya katkıda bulunan laboratuvar, görüntüleme bulgularının, biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi, taburculuk sonrası izlemde prognoz ile bu bulguların literatür bilgileriyle karşılaştırılıp irdelenmesidir.

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Çalışmamıza Mayıs 2017- Haziran 2024 tarihleri arasındaki 7 yıllık süreçte İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları yataklı servisinde nedeni bilinmeyen ateş kliniği ile takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızda NBA tanımı olarak Durack ve Street tarafından belirlenen kriterler esas alınmış ve klasik NBA dışında HIV ilişkili, nötropenik ve nosokomiyal NBA alt tipleri düşünülen hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterleri karşılayan 100 olgu tespit edilmiş ve çalışmaya alınmıştır. 18 yaşından küçük, gebe ve değerlendirmeye alınması planlanan klinik verilerin tümüne çeşitli teknik sebeplerle ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Verilerin Kaydedilmesi

Çalışmaya alınan vakaların yaşı, cinsiyeti, geliş şikayetleri, yatış süresi, kronik hastalıkları, ateşin başlamasından başvuruya kadar geçen süre, yatışında yapılan fizik muayenede saptanan lenfadenopati, hepatosplenomegali, cilt ve eklem bulguları, hastaneye başvurularında bakılan tam kan sayımında lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri, periferik yayma, sedimentasyon, biyokimyada kreatinin, üre, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), LDH, ferritin CRP, prokalsitonin değerleri, kültür sonuçları, viral serolojik testleri, yatışı sırasında yapılan görüntülemeler (Direkt grafi, BT, MR, PET-BT, USG, transtorasik ve transözofajiyel EKO), biyopsiler ve kolonoskopi/gastroskopi, lomber ponksiyon (LP), torasentez, parasentez ve bronkoskopi gibi girişimsel işlemlerin verilerine ulaşıldı ve kaydedildi. Hastaların

komorbidite durumlarının, yatış süresi ve aldıkları tanılara etkisinin daha standardize değerlendirilebilmesi için Charlson Komorbidite İndex skoru kronik hastalığı olan her hasta için hesaplandı.

Hastalar aldıkları tanılara göre enfeksiyonlar, maligniteler, kolajen-vasküler hastalıklar, diğer tanılar ve tanı konulamayanlar şeklinde 5 gruba ayrıldı. Hastaların patolojik görüntüleme bulguları, aldıkları tanılar ile karşılaştırılarak yorumlandı. Hastanın aldığı tanı ile yapılan görüntülemedeki bulgular ilişkili ve tanıya yönlendirici ise görüntüleme 'tanıya yardımcı / tanısıl' kabul edildi. Görüntülemede anormal bulgu var ancak bulgu tanıya yönlendirici olmayıp insidental değerlendirildiği durumda 'tanıya yardımcı değil' olarak kabul edildi. Hastaların poliklinik takipleri ve e nabız verilerinden yararlanılarak en az 6 aylık prognozları sağ kalım veya ölüm şeklinde not edildi, taburculuk sonrası verisine ulaşılamayan hastaların verisi 'veriye ulaşılamadı' olarak kaydedildi.

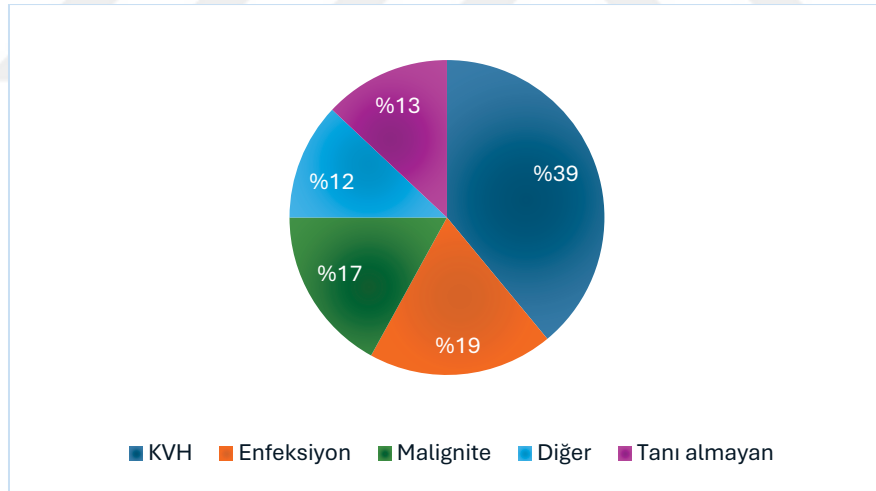
3.3. İstatistik yöntem

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS for Windows 26 paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Ki-kare, ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. CRP ve ferritin için maligniteyi öngörmede ROC analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı olan parametreler malignite için lojistik regresyon uygulandı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Mayıs 2017- Haziran 2024 arası servisimizde yatan 52'si erkek, 48'i kadın toplamda 100 NBA hastası dahil edildi. Hastaların tümünün yaş ortalaması 45,07 ($\pm 17,52$) olarak saptandı, dağılım 20-88 yaş olarak görüldü. Erkeklerin yaş ortalaması 43,94 ($\pm 16,50$), kadınların yaş ortalaması 46,29 ($\pm 18,61$) olarak bulundu. Kadın ve erkek yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,50$). Tüm vakalar içinde 1 hasta nazokomiyal NBA, 1 hasta nötropenik NBA, 13 hasta HIV ilişkili NBA, 85 hasta klasik NBA idi. Klasik NBA grubunda yer alan 14 hasta ise nükseden ateş kliniği ile başvurmuştu.

Hastaların 39'u kolajen-vasküler hastalık, 19'u enfeksiyon, 17'si malignite, 12 hasta ise diğer tanıları almıştır. Hastaların %13'ünün (n:13) tanısı konulamadı (Şekil 2).

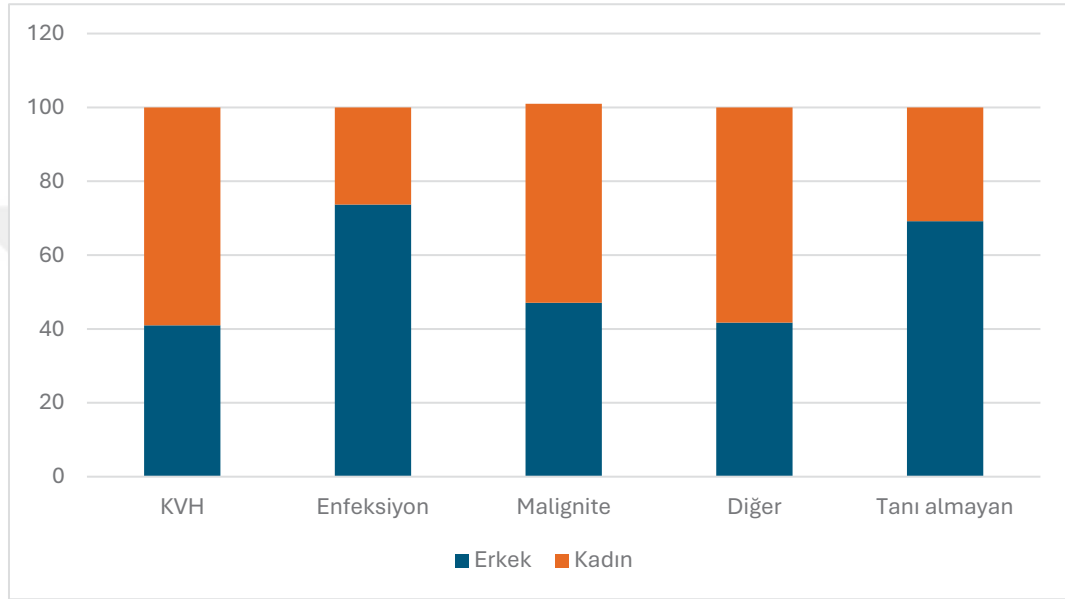


Şekil 2. NBA tanı dağılımları (KVVH: kolajen-vasküler hastalık)

Bu 5 tanı grubu arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Tanı gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımları

	KVH	Enfeksiyon	Malignite	Diğer	Tanı yok	p
Erkek (n:52)	16 (%41,0)	14 (%73,7)	8 (%47,1)	5 (%41,7)	9 (%69,2)	p: 0,10
Kadın (n:48)	23 (%59,0)	5 (%26,3)	9 (%53,9)	7 (%58,3)	4 (%30,8)	
Yaş (ort±SS)	40,10 (±16,53)	49,21 (±20,39)	49,41 (±17,38)	51,08 (±13,17)	42,69 (±17,44)	p: 0,14



Şekil 3. Tanı gruplarına göre NBA olgularında cinsiyet dağılımı

Kolajen-vasküler hastalıklar grubu içerisinde en sık görülen hastalıkların %25,6 (n:10) ile vaskülitler ve ikinci sırada %23,0 (n:9) ile Erişkin Still Hastalığı olduğu görüldü. Enfeksiyon grubu içerisinde birinci sırada %36,8 (n:7) ile tüberküloz (TB), maligniteler içerisinde birinci sırada %52,9 (n:9) oranla lenfomalar (%29,4 (n:5) Non Hodgkin, %23,5 (n:4) Hodgkin lenfoma) ve diğer tanı grubunda ise ilk sırada %25,0 (n:3) ile subakut tiroidit tespit edildi. Tüm olgular ve aldıkları tanılar Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. NBA olgularının tanı gruplarına göre etiyolojileri

	Hasta sayısı
Kolajen Vasküler Hastalıklar (KVH)	39
Vaskülitler	10
-Takayasu arteriti	3
-Dev hücreli arterit	3
-Mikroskopik polianjit	1
-ANCA ilişkili vaskülit	1
-İlaç ilişkili vaskülit	1
-Poliarteritis nodosa	1
Erişkin Still Hastalığı	9
FMF (Ailesel Akdeniz Ateşi)	6
Behçet hastalığı	2
Romatoid Artrit	2
Kikuchi lenfadeniti	2
SLE (Sistemik lupus eritematosus)	1
SLE + Kikuchi lenfadeniti (çift tanı)	1
İlaç ilişkili Lupus	1
Seronegatif spondiloartrit	1
Polimiyalji Romatika	1
Ankilosan Spondilit	1
Sarkoidoz	1
Katastrofik sistemik nötrofilik sendrom (Aseptik apse sendromu)	1
Enfeksiyon Hastalıkları	19
Tüberküloz	7
Dirençli HIV enfeksiyonu+ Nörosifilis	1
Pyojenik spondilodiskit	1
Brusella spondilodiskit	1
Kolanjit+kolelitiazis	1
İnvazif sinüs aspergillozu	1
Sifilis	1
Protez kapak endokarditi	1
MAC lenfadeniti	1
Campylobacter enfeksiyonu	1
Enfeksiyöz mononükleoz (CMV ilişkili)	1

Kalça septik artriti	1
Tubeovaryen abse	1
Maligniteler	17
Lenfomalar	9
-Non Hodgkin lenfoma	5
-Hodgkin lenfoma	4
Kaposi sarkomu	2
MDS	1
MDS + Multipl myelom (miks tanı)	1
Adenokanser (primeri bilinmeyen)	1
Kolon kanseri	1
Endometrium kanseri	1
Matür kistik teratom (+paraneoplastik NMDA ensefaliti)	1
Diğer	12
Subakut tiroidit	3
Atipik tiroidit	1
İlaç ilişkili pnömonit	1
İdiopatik perikardit	1
Crohn	1
Organize pnömoni	1
Karaciğerin masif hemanjiomu	1
İRİS	1
Multisistem inflamatuvar sendrom-A (post COVID)	1
Pumoner emboliye sekonder vasküler malformasyon	1
Tanı almayan	13

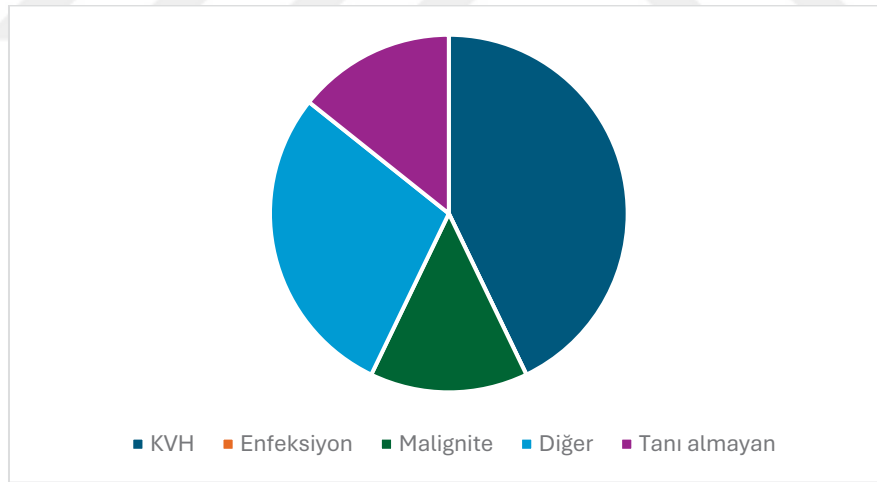
100 hastanın 23'ünün bilinen immünsüpresif durumu mevcuttu. Bunlardan 13'ü HIV pozitif olgular, 10'u çeşitli immünmodülatör/immünsüpresif ilaç kullanan hastalardı. HIV pozitif olguların %76,9'unun (n:10) AIDS tablosunda (CD4 hücre sayısının 200 hc/mm³'ün altında) başvurduğu gözlemlendi.

HIV pozitif hastaların 6'sına (%46,1) enfeksiyon hastalığı, 5'ine (%38,4) malignite, 1 olguya (%7,6) diğer tanı konulurken, 1 hasta (%7,6) tanısı konulamadı. Takip edilen hiçbir HIV pozitif NBA olgusu kolajen-vasküler hastalık tanısı almadı. Enfeksiyon hastalığı tanısı alan 6 olgunun 1'i dirençli HIV ve eşlik eden nörosifilis, 1'i sekonder evre sifilis, 1'i MAC enfeksiyonu ve 3'ü dissemine tüberküloz tanısı aldı.

Malignite saptanan 5 olgunun 2'sine Kaposi sarkomu, 3'üne ise lenfoma tanısı konuldu. Diğer tanı alan 1 hastada ise ateşin sebebi İRİS olarak düşünülmüş olup steroid tedavisi ile takibinde şifa ile taburcu olmuştur. 3 olgu (%23) ise takipte hayatını kaybetmiştir (1 TB, 1 lenfoma, 1 tanı konulamayan).

İmmünsüpresif ajan kullanarak başvuran 10 olgunun 4'ü kolajen-vasküler hastalık olup; 2'sinde NBA sebebi olarak altta yatan hastalığın alevlenmesi düşünüldü. 1 hasta enfeksiyon hastalığı, 1'i malignite, 3'ü ise diğer çeşitli tanıları almış olup, 1 hastanın ise tanısı konulamadı. Diğer grubundaki 3 hastadan ikisine kullandıkları immünsüpresif ilaç ilişkili pnömonit (ocrelizumab, metotrexat) tanısı konuldu. Bu grupta yer alan olgularda takipte yaşamını kaybeden hasta saptanmadı.

Olguların 14'ünün klasik NBA'nın alt tipi olan nükseden ateş kliniği ile başvurduğu; bu vakaların 6'sının (%42,8) kolajen-vasküler hastalık, 2'sinin (%14,2) malignite, 4'ünün (%28,5) diğer çeşitli tanıları aldığı, 2'sine (%14,2) tanı konulmadığı tespit edildi. Nükseden ateş kliniği ile başvuran hastaların hiçbirinin enfeksiyon hastalığı tanısı almadığı görüldü (Şekil 4). Bu grupta 2 lenfoma olgusunun takipte hayatını kaybettiği görüldü (%14,2).



Şekil 4. Nükseden ateş olgularının etiyolojik dağılımı

Vakaların %96'sının hastanemize başvuru öncesi antibiyotik kullandığı, %29'unun kliniğimizden önce dış merkezde de yatarak tetkik edildiği görüldü.

Olguların başvuru anındaki semptomlarına bakıldığında; tüm olguların %51'inin ateşe eşlik eden üşüme titreme, %45'inin kilo kaybı, %33'ünün gece terlemesi,

%25'inin artralji ve %54'ünün de halsizlik yakınması ile başvurduğu görüldü. Aldıkları tanı ile kıyaslandığında kolajen-vasküler hastalık tespit edilen hastaların %46,1'inde başvuru esnasında artraljisi olduğu ve artralji şikayetinin kolajen-vasküler hastalık tanısı alan olgularda diğer tanı gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p:0,001). Kilo kaybı şikayeti ise kolajen-vasküler hastalık grubunda diğer tanı gruplarına kıyasla anlamlı şekilde düşük gözlemlendi (p:0,042). Halsizlik şikayetinin ise malignite ve tanı almayan grupta, diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek belirlendi (p:0,044) (Tablo 7).

Tablo 7. Tanı gruplarına göre NBA olgularının başvuru sırasında semptomları

n (%)	KVH n :39	Enfeksiyon n :19	Malignite n :17	Diğer n :12	Tanısız n :13	Total n :100	p
Üşüme titreme	21(53,8)	9(47,3)	10(58,8)	7(58,3)	4(30,7)	51(51)	0,55
Kilo kaybı	10(25,6)	11(57,8)	9(52,9)	7(58,3)	8(61,5)	45(45)	0,042
Gece terlemesi	10(25,6)	8(42,1)	5(29,4)	3(25,0)	7(53,8)	33(33)	0,32
Artralji	18(46,1)	3(15,7)	0(0)	1(8,3)	3(23,0)	25(25)	0,001
Halsizlik	18(46,1)	11(57,8)	13(76,4)	3(25,0)	9(69,2)	54(54)	0,044

Tablo 8'de tanı gruplarına göre fizik muayene verileri ve yüzdeleri birlikte yer almıştır. Tanı grupları arasında lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, artrit ve cilt döküntüsü görülmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8. NBA tanı gruplarına göre hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları

n (%)	KVH n :39	Enfeksiyon n :19	Malignite n :17	Diğer n :12	Tanısız n :13	Total n :100	p
LAP	5(12,8)	5(26,3)	6(35,2)	2(11,7)	4(30,7)	22(22)	0,32
HM	12(30,7)	3(15,7)	7(41,1)	1(8,3)	3(23,0)	26(26)	0,23
SM	9(23,0)	1(5,2)	5(29,4)	0(0)	3(23,0)	18(18)	0,12
Artrit	2(5,1)	2(10,5)	0(0)	0(0)	0(0)	4(4)	-
Cilt	14(35,8)	3(15,7)	3(17,6)	3(25,0)	3(23,0)	26(26)	0,29

Vakaların laboratuvar verilerine bakıldığında CRP ve ferritin değerleri malignite grubunda anlamlı derecede yüksek iken; hemoglobinin diğer gruplara kıyasla

malignitede anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (p değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.).

Malignite grubu için çok değişkenli analiz yapıldığında hemoglobin düşüklüğü, CRP 140 ve üzeri değerleri ile anti HIV pozitifliğinin anlamlılık gösterdiği görüldü. CRP için ROC analizi yapıldığında 140 mg/L değeri ve üzerinde değerlerin malignite lehine anlamlılık gösterdiği saptandı (p:0,006) (Multivariate analiz sonuçları Tablo 10’da gösterilmiştir.).

Tablo 9. NBA tanı gruplarına göre hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

Ort (±SS)	KVH	Enfeksiyon	Malignite	Diğer	Tanısız	Toplam	p
CRP (mg/L)	110,87 (±82,40)	87,42 (±70,26)	174,47 (±108,62)	96,16 (±86,95)	70,0 (±48,0)	110,15 (±86,95)	0,006
ESR (mm/h)	63,51 (±34,47)	54,39 (±30,46)	85,29 (±31,99)	62,67 (±33,66)	69,46 (±35,03)	66,27 (34,07)	0,089
PCT (ng/mL)	3,05 (±8,68)	0,32 (±0,48)	0,22 (±0,17)	0,13 (±0,20)	0,21 (±0,25)	1,42 (±5,75)	0,324
Ferritin (µg/L)	729,92 (±751,68)	461,87 (±475,25)	1305,88 (±720,21)	655,91 (±590,68)	675,38 (±695,24)	770,60 (±717,93)	0,009
ALT (IU/L)	59,87 (±61,39)	45,58 (±68,23)	29,12 (±19,26)	22,92 (±12,92)	34,77 (±22,43)	44,23 (±51,33)	0,104
AST (IU/L)	51,89 (±55,94)	41,25 (±41,06)	30,94 (±16,0)	20,00 (±7,59)	34,46 (±26,60)	40,21 (±42,0)	0,141
ALP (U/L)	141,56 (±120,26)	115,79 (±116,43)	189,76 (±189,44)	121,73 (±53,91)	142,69 (±118,90)	142,84 (±128,68)	0,500
GGT (IU/L)	117,97 (±137,72)	102,42 (±197,63)	121,41 (±143,14)	80,0 (±54,02)	115,62 (±140,10)	110,74 (±143,41)	0,938
LDH (U/L)	322,54 (±255,35)	307,21 (±190,69)	496,18 (±392,35)	230,17 (±76,91)	284,62 (±183,48)	333,13 (±259,98)	0,051
Kre (mg/dL)	0,77 (±0,73)	0,70 (±0,16)	0,71 (±0,28)	0,70 (±0,17)	1,17 (±1,16)	0,79 (±0,64)	0,235
WBC (x10³/µL)	14,07 (±21,07)	7,65 (±3,92)	7,24 (±3,32)	7,66 (±3,34)	12,74 (±21,39)	10,75 (±15,54)	0,400
HGB (g/dL)	10,28 (±1,90)	11,01 (±1,35)	8,86 (±1,74)	10,37 (±1,54)	10,40 (±2,84)	10,20 (±1,97)	0,021
PLT (x10³/µL)	340,52 (±191,35)	317,57 (±163,85)	250,0 (±136,67)	347,66 (±103,61)	269,53 (±107,06)	312,40 (±160,98)	0,263

Ferritin tek değişkenli analizde malignite için anlamlılık göstermekle birlikte çok değişkenli analizde anlamlılığın kaybolduğu izlendi. Ferritin için yapılan ROC

eğrisinde kesim noktası 875 µg/L olarak görüldü ve bu düzey üzeri değerlerin malignite lehine anlamlılık gösterdiği tespit edildi (p:0,01).

Tablo 10. Malignite grubu için multivariate analizi

		Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Step 1 ^a	hgb	,020	,627	,424	,928
	anti hiv(1)	,039	6,230	1,101	35,262
	crp140(1)	,001	9,710	2,386	39,511
	Constant	,437	4,535		

Mikrobiyolojik yöntemler incelendiğinde; 6 hastada kültür pozitifliğinin tanıya katkısı olduğu saptandı. 2 olguda hemokültür, 1 olguda apse kültürü, 2 olguda hemokültür + apse kültürü, 1 olguda sinüs doku kültürü ile tanı konuldu. Enfeksiyon olgularının %31,5'unda (6/19) kültürün tanıya katkısı olduğu saptandı. 2 olguda mikobakteri kültürde izole edildi (1 MAC, 1 TB). Bir TB olgusunda da dokudan PCR pozitifliği ile tanı konulmuştur.

Serolojik testler değerlendirildiğinde; 1 olguda CMV Ig-M ve Ig-G pozitifliği, 2 olguda VDRL pozitifliği, 1 olguda da Rose-Bengal ve Wright aglütinasyon testlerinin tanıya katkısı olduğu görülmüştür. Tüm mikrobiyolojik yöntemlerin (kültür+seroloji+PCR) enfeksiyon hastalıklarında tanıya katkısı %57,8 saptandı.

ANA, ANCA, RF, anti dsDNA gibi kolajen-vasküler hastalıkların tanısında kullanılan otoantikörlere bakıldığında 16 hastada otoantikor pozitifliği görüldüğü, bunlardan 7'sinde otoantikor pozitifliğinin tanıya katkısı olduğu izlendi.

Görüntülemelerin tanıya katkısına bakıldığında abdomen ultrasonografi çekilen 58 hastanın 17'sinde (%29,3) bu yöntemin tanıya ulaşmada faydalı olduğu görüldü. Abdomen tomografisi çekilen 38 hastanın 10'unda (%26,3), toraks tomografisi çekilen 52 hastanın ise 16'sında (%30,8) tetkikin tanıya yardımcı olduğu gözlemlendi. Tanı grupları arasında tanıya katkı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11. NBA olgularında görüntülemelerin etiyojilere göre tanıya katkısı

n (%)	KVH	Enfeksiyon	Malignite	Diğer	p
Abdomen USG	6 (23,1)	3(%20,0)	4(40,0)	4(57,1)	0,073
Abdomen BT	4 (22,2)	3(37,5)	2(25,0)	1(25,0)	0,855
Toraks BT	3(14,3)	6(50,0)	3(27,3)	4(50,0)	0,097

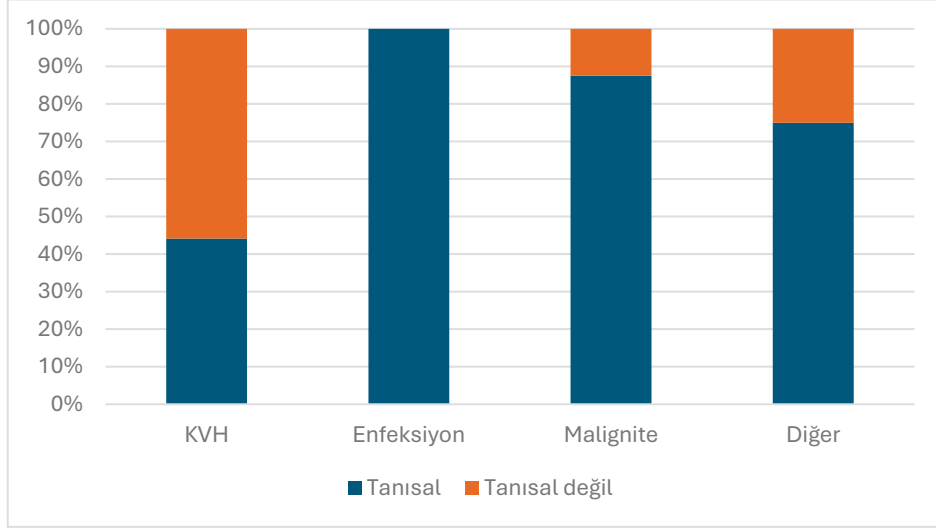
Hastaların 75'ine transtorasik ekokardiyografi (TTE), TTE yapılanların 4'üne de transözofageal ekokardiyografi (TEE) yapıldı. Ekokardiografik yöntemin: 3 hastada kolajen-vasküler hastalık tanısında (perikardial tutulum), 1 hastada enfeksiyon hastalığı tanısında (endokardit), 1 hastada ise diğer tanı grubunda (perikardit) tanıya katkısı olduğu görüldü.

78 hastaya tetkikleri sırasında oftalmolojik muayene yapılmış olup, bu olguların 6'sında (%7,6) incelemenin tanıya katkısı olmuş, 3'ü kolajen-vasküler hastalık tanısı almıştır. Bunlar arasında 1 hastada üveit, 1 hastada amarozis fugax ve altta yatan retinal vasküler değişiklikler, 1 hastada ise retinal hemoraji görülmüş olup hastalar tetkikleri sonunda spondiloartrit, temporal arterit ve Takayasu arteriti tanıları konuldu. Diğer 3 hasta ise enfeksiyon hastalığı tanısı almış olup bunlardan 2'sinde sifilis göz tutulumu, 1'inde koroid tüberkül görüldü. 72 hastada (%92,3) oftalmolojik muayenenin tanıya katkısı görülmedi.

82 hastaya tetkik sürecinde PET-BT çekilmiştir. Bu hastaların 49'unda (%59,7) PET-BT'nin tanıya katkısı olduğu görüldü. PET'in tanı gruplarına göre katkısı incelendiğinde, enfeksiyon ve malignite gruplarında, diğer gruplara kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde tanıya katkısı olduğu, en az katkının ise kolajen-vasküler hastalık grubunda olduğu görülmüştür (p:0,004) (Tablo 12).

Tablo 12. PET-BT sonuçlarının NBA etiyojilerine göre tanıya katkısı

n (%)	KVH	Enfeksiyon	Malignite	Diğer	p
PET tanısal	15 (44,1)	14 (100)	14 (87,5)	6 (75,0)	0,004
PET tanısal değil	19 (55,9)	0 (0,0)	2 (12,5)	2 (25,0)	
Toplam	34 (100)	14 (100)	16 (100)	8 (100)	

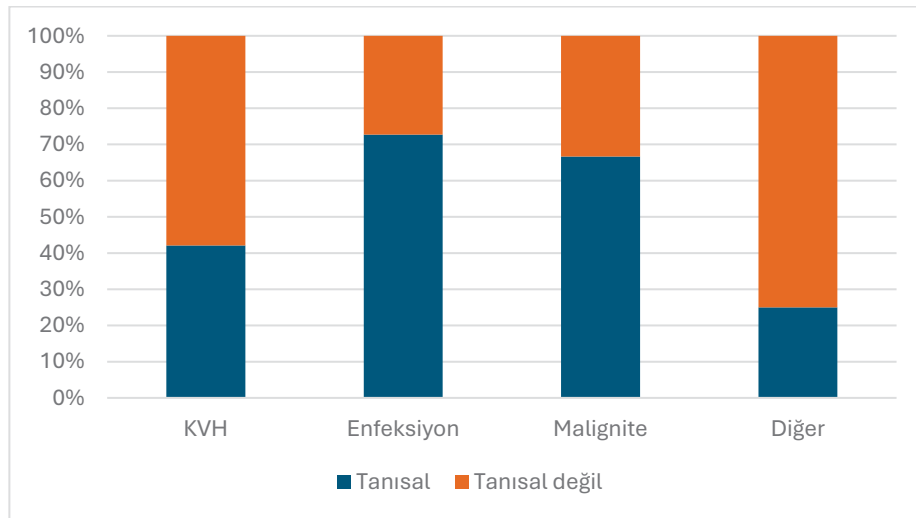


Şekil 5. PET-BT'nin NBA etiyojilerinde tanıya katkısının kıyaslanması

Tüm olguların 58'ine biyopsi yapılmış olup bunların 28'inde (%48,2) biyopsinin tanıya katkısı olduğu belirlendi. Etiyojiler arasında kıyaslandığında tanıya katkının enfeksiyon ve malignite gruplarında daha yüksek olduğu görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık görülmedi (p:0,267) (Tablo 13).

Tablo 13. NBA olgularında etiyojilere göre biyopsinin tanıya katkısı

n (%)	KVH	Enfeksiyon	Malignite	Diğer	p
Biyopsi tanısal	8 (42,1)	8 (72,7)	10 (66,7)	1 (20,0)	0,267
Biyopsi tanısal değil	11 (57,9)	3 (27,3)	5 (33,3)	3 (80,0)	
Toplam	19 (100)	11 (100)	15 (100)	4 (100)	



Şekil 6. Biyopsinin tanıya katkısının etiyojiler arasında kıyaslanması

Yapılan 58 biyopsinin 25'i lenf nodu ,20'si kemik iliği, 5'i cilt biyopsisi olup diğerleri çeşitli organ biyopsileridir. 25 lenf nodu biyopsisinin 12'si (%48,0) tanısal, 20 kemik iliği biyopsisinin ise 4'ü (%20,0) tanısal saptanmıştır.

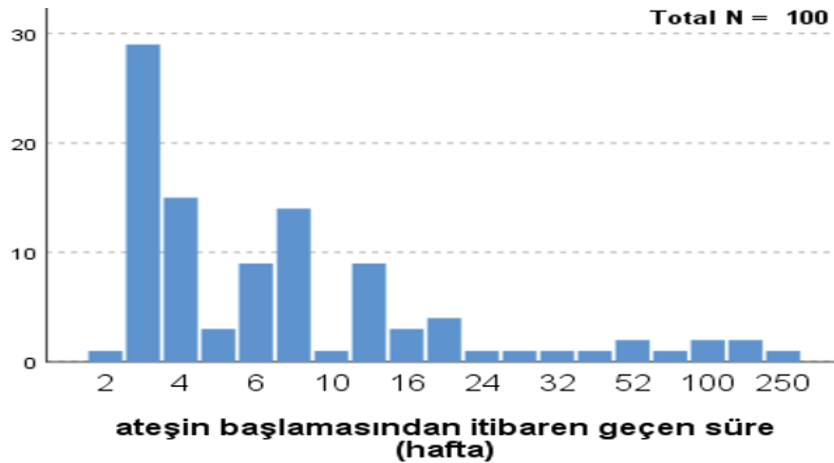
Toplamda 4 olguya lomber ponksiyon (LP) yapılmış, 2 olguda tanıya ulaşılmıştır (NMDA ensefaliti ve nörosifilis). 4 olguya ise torasentez yapılmış ancak hiçbirinde tanıya katkı saptanmamıştır. Sonuç olarak uygulanan invaziv yöntemlerin tümüne bakıldığında (biyopsi, LP, torasentez) tanıya katkının %45,4 olduğu görüldü.

Olguların 22'sine gastroskopi, 20'sine kolonoskopi, 10'una bronkoskopi yapılmış olup; gastroskopi yapılan hastaların 2'sinde (%9,0), kolonoskopi yapılan hastaların 1'inde (%5,0) ve bronkoskopi yapılan hastaların 3'ünde (%30,0) işlemin tanıya katkısı olduğu görüldü.

Hastaların ateş başlangıcından hastane başvurusuna kadar geçen median süre 6 hafta (dağılım 2-250 hafta) olarak belirlendi. Ortalama tanı alma ve yatış süreleri Tablo 14'te gösterilmiştir. Yatış süresi malignite grubunda anlamlı düzeyde daha yüksekti (p:0,003).

Tablo 14. NBA olgularının tanı alma ve yatış süreleri

Ort(±SS)	KVH	Enfeksiyon	Malignite	Diğer	Tanısız	Toplam	p
Yatışından tanı alana kadar geçen süre (gün)	12,72 (±7,66)	13,26 (±10,66)	20,13 (±11,31)	14,82 (±10,16)	-	14,57 (±9,75)	0,075
Yatış süresi (gün)	16,46 (±9,51)	25,47 (±20,35)	31,53 (±16,55)	19,58 (±11,65)	17,15 (±10,83)	21,20 (±14,72)	0,003



Şekil 7. Olguların ateş sürelerinin dağılımı

100 olgunun 66'sının komorbiditesi mevcuttu. Komorbiditelerin tanılara, tanı alma ve yatış sürelerine etkisine bakılırken hastaların Charlson Komorbidite İndex skorları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte malignite olgularında Charlson skorunun daha yüksek olduğu (4,00 ($\pm 3,51$)) ve kolajen-vasküler hastalık grubunda ise en düşük (1,71 ($\pm 1,55$)) olduğu görüldü (p:0,128)(Tablo 15).

Tanı alma ve yatış süreleri ile Charlson skor ilişkisi incelendiğinde; Charlson skoru ile tanı alma süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı (p: 0,089) ancak toplam yatış süresi ile istatistiksel anlamlı korelasyon olduğu, Charlson skoru yükseldikçe yatış süresinin uzadığı saptandı (r: 0,38 p: 0,03).

Tablo 15. Charlson skoru ve etiyoloji ilişkisi

Ort(\pm SS)	KVH	Enfeksiyon	Malignite	Diğer	Tanısız	Toplam	p
Charlson skoru	1,71 ($\pm 1,55$)	3,19 ($\pm 2,31$)	4,00 ($\pm 3,51$)	2,88 ($\pm 3,04$)	3,17 ($\pm 2,31$)	2,83 ($\pm 2,56$)	0,128

Olguların 53'ü pandemi sonrası 47'si pandemi öncesi takip edilmiş olup pandemi ile etiyolojik dağılım ilişkisi incelendiğinde pandemi sonrası ve öncesi dönem arasında tanı dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (p:0,128).

Taburculuk sonrası hastaların prognozuna bakıldığında taburculuk sonrası verilerine ulaşılabilen 98 hastadan 11'inin yaşamını kaybettiği tespit edildi. Bu olguların 7'si malignite, 2'si enfeksiyon hastalığı (dissemine TB) tanısı alan ve 2'sinin de tanı konamayan hastalar olduğu saptandı. Yaşamını kaybeden her iki enfeksiyon hastasının da dissemine TB vakası olduğu görüldü. Tanı konamayan hastalarda mortalite oranı %15,3 (n:2) olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Nedeni bilinmeyen ateş tıbbın önemli ve ilgi çeken sorunlarından biri olmayı sürdürmektedir. Uzun süre devam eden ve tanımlanamayan ateş altta yatan ciddi bir hastalığın nedeni olabilir. Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyon, kolajen vasküler hastalık, malignite, nadir hastalıklar gibi çok çeşitli spektrumu nedeni ile tanısı kapsamlı ve sistematik bir yaklaşımı gerektirir. Bununla birlikte tanı sürecinde çeşitli testlere ve incelemelere rağmen tanısı bazen konulamamaktadır. Tanıda gecikme prognozu olumsuz etkileyebilmektedir. Bu çalışmada, nedeni bilinmeyen ateş olgularının etiyolojik dağılımları, tanıya yönlendiren anamnez, muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile olguların prognostik seyri sunulmuştur.

Nedeni bilinmeyen ateş tanımı 1961’de Petersdorf ve Beeson tarafından yapılmıştır (1). Daha sonra da Durack ve Street 1991 yılında, mevcut kriterler üzerinde revizyon önermiş ve NBA olgularını klasik, nötropenik, nosokomiyal ve HIV ilişkili olarak alt gruplara ayırmayı teklif etmiştir (2). 1997 yılında de-Kleijn ve arkadaşları söz konusu çalışmalarda geçen kantitatif kriterlere ek olarak kalitatif kriterler de önermiş; olgu NBA kabul edilmeden önce çeşitli laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerini içeren minimum standart tanı protokolü uygulanmasını, bu tetkiklerle de tanı alamayan hastaların NBA olarak kabul edilmesini tavsiye etmiştir (6). 2003 yılına gelindiğinde ise Knockaert ve arkadaşları etiyolojilerine göre bu olguları 5 genel tanı başlığı altında incelemeyi önermiştir (21). Takip eden yıllar içerisinde bu başlıklara ve sınıflamaya dair yeni öneriler getirenler olduysa da (47), 2024 yılında yayınlanan “Nedeni bilinmeyen ateş ve inflamasyona yönelik güncelleme önerileri-Modifiye Delfi Konsensus Paneli” sonuçlarında da bu 5 tanı grubunun kullanımına devam edilmesi önerisi getirilmiştir (41). Biz de çalışmamızı, bu öneriye ve önceki çalışmalarla karşılaştırmaya uygun olabilmesi için bu şekilde kurgulamayı tercih ettik.

Çalışmamıza NBA kriterlerine uyan 100 hasta dahil edilmiş olup olguların büyük çoğunluğunu klasik NBA olgularının (n:85) oluşturduğu görüldü. 13 hasta HIV ilişkili NBA, 1 hasta nosokomiyal NBA ve 1 hasta da nötropenik NBA kriterlerine

uyumaktaydı. Klasik NBA olgularından 14'ünün nükseden ateş kliniği ile başvurduğu görüldü.

NBA olgularının kadın /erkek cinsiyette benzer sıklıkta ve genellikle hasta grubunun orta yaş (38-45) olduğu daha önceki çalışmalarda görülmektedir (25,34,35,37). Bizim çalışmamızda da hastaların 52'si erkek, 48'i kadın hasta idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 45 (dağılım 20-88 yaş) olarak görüldü. Bu veriler literatürü yaş ve cinsiyet dağılımı açısından destekler niteliktedir. Ek olarak çalışmamızda kadın ve erkeklerin yaş ortalamalarına da ayrı ayrı bakıldığında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Tanı grupları arasında da cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 5).

Dünyada ve ülkemizde yayınlanan geçmiş NBA serilerinde genellikle NBA'nın etiyolojisinde birinci sırada enfeksiyon hastalıkları olduğu görülmektedir (Tablo 1). Ancak gelişmiş ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda son yıllarda enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıkların sıklığının enfeksiyon hastalıklarının önüne geçtiği görülmektedir (24,48). Etiyolojideki bu değişikliğin, enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemler ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ile hastaların uzamış ateş ve NBA kriteri ortaya çımadan önce tanı alabilmeleriyle ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Aynı zamanda, gelişmiş ülkelerde hastaların sağlık hizmetine ulaşımının daha kolay olması, erken tetkik ve tedavi olanaklarının yanı sıra aşılama çalışmalarının etkisi de söz konusu olabilir. Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda ülke gelir düzeyinin düşük olması ile enfeksiyon hastalığı insidansının yüksekliği arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (25).

Türkiye'de son iki dekattır yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda enfeksiyon hastalıkları NBA etiyolojisinde önde görülmektedir (%34-68). Bunu sırasıyla kolajen-vasküler hastalıklar (%12-30), maligniteler (%5-19), tanı almayan olgular (%5-20) ve diğer hastalıklar (%2-10) takip etmiştir (Tablo 3) (29,31,33,35-37).

Bizim çalışmamızda ise önceki bildirimlerden farklı olarak etiyolojiler arasında birinci sırada %39 ile kolajen-vasküler hastalıklar olduğu, enfeksiyon hastalıklarının ise %19 ile ikinci sırada görüldüğü saptanmıştır. Literatüre bakıldığında, coğrafi konumun endemik hastalıklar sebebiyle etkisi mevcut olmakla birlikte, ülkelerin gelişmişlik düzeyi arttıkça enfeksiyon hastalıkları sıklığının azaldığı ve birinci sırayı

kolajen-vasküler etiyojilerin aldığı görülmektedir (3,25,27,49). Çalışmamızdaki etiyojisi sıklığının, ülke verilerinden farklı olarak bu şekilde görülmesinin sebepleri arasında; kliniğimizin ülkenin en gelişmiş şehirlerinden birinde 3. basamak bir üniversite hastanesi olması, kliniğimize başvuran hastaların daha önce çeşitli merkezlerde tetkik edilmiş ve daha sıklıkla bu basamaklarda tanı alamayan olguların hastanemize başvurmuş olması olabilir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların, polikliniğimizde başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere, birinci ve ikinci basamak tetkiklerle değerlendirilip bu aşamada tanı alamayarak yatarak takibine karar verilen hastalar olmasının da bu farklılıkta etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Kliniğimizde daha önce Mete ve arkadaşları tarafından yapılan, 2001 ve 2009 yılları arasında yatarak takip edilen 100 klasik NBA olgusunun retrospektif olarak incelendiği çalışmada da en sık etiyojinin %38 ile kolajen-vasküler hastalıklar olması, enfeksiyonların ise %26 ile ikinci sırada saptanmış olması da desteklemektedir (34).

Çalışmamızda kolajen-vasküler hastalıklar içerisinde 10 hasta (%27,7) ile vaskülitler, 9 hasta (%25) ile Still hastalığı en sık etiyojiler olarak saptandı. Daha önceki çalışmalarda oranlar değişkenlik göstermekle birlikte, bizim çalışmamıza benzer şekilde Erişkin Still Hastalığı (%18-39) ve vaskülitler (%10-37) en sık etiyojisi olarak bildirilmiştir. Bunların yanı sıra literatürde SLE'nin de (%15-18) kolajen vasküler hastalık grubunun en sık 3 etiyojisinden biri olarak bildirildiği görülmektedir (34,35,49,50). Bizim çalışmamızda vaskülitlerin NBA olgularında erken akla gelmesi gereken ve sık karşılaşılan bir etiyojisi olduğu bulgusu literatürle uyumludur. Çalışmamızda vaskülit tanısı alan 10 olgudan 6'sının büyük damar vaskülit olması, birinci basamak tetkikler ile tanı konulamayan olgularda tanıya yardımcı PET-BT ve özellikle ileri yaş hastalarda temporal doppler USG gibi görüntüleme yöntemlerinin daha öne çekilmesi gereğini ortaya koymuştur. Erişkin Still Hastalığı ise çoğunlukla dışlama tanısı olmakla birlikte boğaz ağrısı, artralji, döküntü ve ön planda ferritin olmak üzere belirgin akut faz yüksekliği eşlik eden NBA olgularında ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Still olgularının çoğunun NBA kliniği ile prezente olmasının sebepleri arasında; semptomların tipik olmaması, görüntüleme yöntemlerinin tanıya genellikle katkısının olmaması, tipik biyobelirtecinin bulunmaması ve tedavide kullanılan kortikosteroidler başlanmadan önce klinik olarak karşılanabilecek diğer etiyojilerin dışlanmaya muhtaç olması düşünülebilir.

Enfeksiyöz etiyolojiler arasında dünyada ve ülkemizde, güncel çalışmalar da dahil olmak üzere, en sık sebep %30-70 oranı ile tüberküloz (TB) enfeksiyonudur (25,31,33-36). Takip eden enfeksiyöz sebeplerin sıklığı çalışmalar arasında değişkenlik göstermekle birlikte; apseler (periodontal, intraabdominal), infektif endokardit ve atipik pnömoniler olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda da yine literatür ile uyumlu olarak enfeksiyöz sebepler arasında ilk sırada %36,8 (7 olgu) ile tüberküloz enfeksiyonu saptandı. 7 olgunun 1'i TB lenfadenit 6'sı dissemine TB tablosu ile tanı almıştır. Ülkemiz, tüberküloz (TB) açısından yıldan yıla insidansı azalma göstermekle birlikte, hâlâ endemik bir bölge olma özelliğini sürdürmektedir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi şikayetlerin sıklıkla malignitelere de eşlik edebilen, özgül olmayan semptomlar olması, görüntülemelerdeki jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi bulguların lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklarda görülebilen ve spesifik olmayan bulgular olması, invaziv olmayan yöntemlerle tanı koymanın zorluğu ve çoğunlukla histopatolojik bulgu ile tanıya gidilebilmesi, özellikle akciğer dışı TB olgularının erken tanı almasını oldukça zorlaştırmaktadır. NBA etiyolojileri arasında TB'nin önemli bir yer tutmaya devam etmesinde bu sebeplerin etkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda malignite grubundaki en sık etiyoloji %52,9 ile lenfomalardı. Literatüre bakıldığında, çalışmamıza benzer şekilde, solid organ tümörlerine kıyasla lenfoproliferatif hastalıkların NBA kliniği ile daha sık prezante olduğu görülmekte ve malignite grubu içerisinde lenfoma sıklığının %40-68 olduğu bildirilmektedir (25,31,33-35,50).

Diğer hastalık grubunda ise çalışmamızdaki 12 olgunun 4'ü tiroidit (3 subakut, 1 atipik tiroidit) tanısı almıştır. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da enfeksiyöz, romatizmal ve malign etiyolojilerden sonra tiroiditlerin NBA etiyolojisinde önemini koruduğu görülmektedir (31,36,50). NBA tetkikinde tiroit hormon düzeyleri muhakkak görülmelidir. Ancak çalışmamızda yer alan bir olguda tiroit fonksiyon testleri normal saptanmasına rağmen, çekilen PET-BT'de tiroit bezinde tutulum gözlenmiş, sonrasında ultrasonografinin de tiroidit uyumlu olması ve ek ateş odağı gösterilememesi üzerine endokrinoloji konsültasyonu ile hasta atipik tiroidit olarak kabul edilmiştir. İstisnai olgular ve hastalıkların alışılmadık dışındaki prezantasyonları açısından dikkatli olunması gerektiği ve NBA olgularının yönetiminde multidisipliner yaklaşımın önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Takip edilen 100 olgunun 13'üne herhangi bir tanı konulamamıştır. Tanı almayan olguların sıklığının ülkemizden bildirilen önceki verilerde %5-20 arasında olduğu görülmektedir (Tablo 3). Wright ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladıkları meta-analizde, tanı almayan olguların oranının %7 ila %51 arasında değiştiği bildirilmiştir (%95 CI: 0.14-0.22) (3). Gelişmiş ülkelerden yapılan bildirimlerde tanı almayan olguların sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir (25,27). Bu ülkelerde gelişmiş tetkik imkanları ile erken tanı konularak, olguların uzamış ateş ve NBA kliniği gelişmeden tanı almasının, enfeksiyöz nedenlerin daha düşük olmasının NBA olgu havuzunu değiştirdiğini ve tanı almayan grubun oransal olarak yüksek kaldığını düşünüyoruz. Buna ek olarak literatürdeki bir takım sistematik analizlerde NBA olgularının kantitatif yahut kalitatif kriterlere göre seçilmesinin tanı gruplarının sıklığını etkilediğinden bahsedilmiş; kantitatif kriterler (Petersdorf-Beeson, Durack-Street) ile incelenen vaka serilerinde enfeksiyöz hastalıkların oranının, kalitatif kriterler (de Kleijn) ile incelendiğinde tanı almayan grup oranının daha yüksek saptanabildiği gösterilmiştir (1-3,6,25). Enfeksiyonlar, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar etiyolojiler ve tanı almayan hastalıkların oranlarında yıllar içerisinde, baz alınan kriterlere göre ve ülkeden ülkeye değişen oranlar görülebilmekte ise de malign hastalık grubunun oranlarının çalışmalar arasında anlamlı değişkenlik göstermediği (%14-21) ve neredeyse tüm çalışmalarda lenfomaların bu grupta birinci sırada olduğu görülmektedir (3,24,25,31,36,49,50).

Literatüre bakıldığında HIV ilişkili NBA etiyolojisinde en sık etiyolojinin enfeksiyon hastalıkları (%70-90); bu grubun içinde de en sık mikobakteri enfeksiyonları olduğu bildirilmiştir (37,51,52). Bizim çalışmamızda 13 hasta HIV ilişkili NBA'ydı ve %77'si AIDS tablosunda başvurmuştu. Oran diğer bildirimlere kıyasla daha düşük olmakla birlikte çalışmamızdaki HIV olgularının en sık enfeksiyon tanısı aldığı (%46), bu olguların da yaklaşık üçte ikisinin mikobakteri (1 MAC, 3 TB) enfeksiyonu olduğu saptandı. Bu veriler HIV pozitif hasta grubunda TB'nin ve özellikle CD4 hücre sayısı 50'nin altında olan olgularda MAC enfeksiyonlarının etiyolojideki önemini vurgulamaktadır.

HIV ilişkili NBA grupta malignite 5 hastada saptanmış olup hastalar lenfoma (n:3) ve Kaposi sarkomu (n:2) tanıları almıştır. Daha önceki yayınlarda da çalışmamıza benzer şekilde, önde gelen etiyolojiler olarak lenfoma ve Kaposi sarkomunun bildirildiği görülmektedir (37,51).

Literatürde HIV ilişkili NBA da mortalite bildiren çalışmalara rastlayamamakla birlikte etiyolojinin enfeksiyon ve malignite (TB ve lenfoma) gibi morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklar olması tetkik ve tedavi sürecinin daha hızlı ve titiz yönetilmesi gerektiğini düşündürmüştür. NBA'nın HIV grubundaki prognozunun değerlendirilebilmesi için olgu sayısının daha fazla olduğu daha kapsamlı çalışmalar gereklidir.

Literatürü incelediğimizde, kolajen-vasküler hastalıkların HIV ilişkili NBA etiyolojisinde önemli bir yer tutmadığını gözlemledik. Çalışmamızda olduğu gibi, benzer serilerde de HIV ilişkili NBA olgularında kolajen-vasküler hastalık tanısı konan vaka bildirilmediğini görüldü (37,51,52). Çalışmamızdaki olgulardan birinde ise ateş sebebinin İRİS olduğu anlaşıldı. Diğer yaygın sebepler dışlandıktan sonra, ART alan olgularda İRİS, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

NBA etiyolojisinde immünsüpresif hastalara dair veriler azdır. Çalışmamızda yer alan 10 hasta altta yatan komorbiditeleri nedeniyle immünsüpresif tedavi almakta iken NBA tanısı almıştı. Etiyolojik değerlendirmelerde, 4 hastada ateşin kolajen-vasküler hastalıkla ilişkili olduğu tespit edildi. Bu hastalardan 2'sinde ateşin nedeni, altta yatan hastalığın alevlenmesiydi. Diğer tanı grubunda yer alan 3 olgunun 2'si ise kullandıkları immünsüpresif ilaca bağlı pnömonit tanısı konuldu. Literatürde, vaka bildirimleri dışında, bu özel hasta grubuna yönelik çalışmaların bulunmadığı gözlenmiştir. İmmünsüpresif / immünmodülatör ajanlara günümüzde her geçen gün yenisinin eklendiği ve kullanımının yaygınlaştığı göz önüne alınırsa gelecekte bu hasta grubuna dair daha fazla NBA etiyolojisi bilgisine ulaşılabilecektir.

Klasik NBA'nın altında değerlendirilen nükseden NBA (episodic/recurrent FUO) en az 48 saat ile 2 hafta arasında ateşsiz dönemler ve bu zaman aralığında hastalık tablosunun belirgin remisyonu ile karakterize en az iki ateş atağı ile tanımlanır (22,23). NBA'nın bu alt kümesi, tüm NBA vakalarının %18-42'sini temsil etmektedir (23,53). Literatürde bu spesifik grup üzerinde çok az çalışma mevcuttur ve genellikle hasta sayısı düşüktür. Nükseden ateş ile başvuran olguların %50'den fazlasına tanı konulmadığı bildirilmiştir (23,53). Nükseden ateşte bazı çalışmalarda klasik NBA'da tanımlanan 5 gruba ek olarak 'genetik ateş' tanı grubu %10 oranında yer almıştır (23,54). Ratti ve arkadaşlarının 170 nükseden ateş hastasını inceledikleri çalışmalarında enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar etiyolojide ilk sırada,

enfeksiyon hastalıkları ikinci sıklıkta (%26) bildirilmiştir. Ateş başlangıcından tanı alana kadar geçen süre ortalama 81 hafta olarak tespit edilmiş, taburculuk sonrası takiplerde hastaların %58'inde ateş kliniğinin gerilediği, %7 hastada ise ölüm görüldüğü bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda yer alan 14 nükseden ateş olgusunun hiçbiri enfeksiyon hastalığı değildi. 6 olgu kolejen-vasküler hastalık, 4 olgu diğer, 2 olgu malignite tanısı alırken 2 olguya da tanı konulamadı (Şekil 7). Olgulardan yalnızca malignite tanısı alan 2 hastanın takibinde exitus olduğu tespit edilmiştir (%14,2). Nükseden ateş olgularında tanı gruplarının sıklığı ve prognoz ile ilgili yorum yapabilmek için daha fazla sayıda hastayı içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

Hastalarımızın başvuru şikayetlerine bakıldığında, kilo kaybı ile başvurunun kolajen-vasküler hastalık grubunda istatistiksel anlamlı oranda az görüldüğü (p:0,042); buna karşın artralji şikayetinin ise bu grupta diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p:0,001). Literatürde de benzer şekilde, artralji şikayetinin bu grupta yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur(31). Halsizlik şikayeti ise çalışmamızda malignite grubunda daha sık rastlanan bir başvuru şikayeti olarak dikkat çekmiştir (p:0,044). Malignite grubunda laboratuvar bulgusu olarak aneminin diğer gruplara kıyasla daha derin olduğu tespit edilmiş olup (p:0,021), halsizliğin bu hastaların daha sık rastlanan şikayeti olmasında derin aneminin etkisi olduğu düşünülebilir (Tablo 9'da ortalama hemoglobin değerlerine yer verilmiştir.). Literatürde bizim bulgularımıza benzer şekilde, halsizlik şikayeti ve anemiyi malignite grubunda anlamlı oranda daha yüksek olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (31). Baicus ve arkadaşlarının NBA olgularında ağır seyri ön gördüren belirteçlerin varlığını araştırdıkları çalışmalarında, aneminin ağır klinik seyir ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Malignite grubundaki yüksek mortalite oranları göz önünde bulundurulduğunda çalışmamız da bu veriyi desteklemektedir.

Akut faz reaktanlarına bakıldığında; çalışmamızda CRP ve ferritin yüksekliğinin yine malignite grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir (p:0,006, p:0,009). Ortalama sedimentasyon değeri malignite grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek gözlenmekle birlikte anlamlılık görülmemiştir (Tablo 9). Literatürde biyokimyasal belirteçlerin tanıya yönlendirmedeki rolü üzerine çok az bildirim bulunmakta ve genellikle etiyolojiyi ön gördürmede katkının az olduğu belirtilmektedir (34,56). Ancak bizim çalışmamızda CRP ve ferritin değerleri

malignite grubunda anlamlılık göstermiş; CRP 140 mg/L ve üzeri, ferritin ise 875 µg/L ve üzeri değerlerin malignite lehine anlamlı olduğu saptanmıştır. Malignite grubu için yapılan regresyon analizinde anti HIV pozitifliği, CRP 140 mg/L ve üzeri olması ile hemoglobin düşüklüğünün malignite öngörmede anlamlı olabileceği tespit edilmiştir. Ferritin tek değişkenli analizde anlamlı bulunmakla birlikte çok değişkenli analizde anlamlılığın kaybolduğu izlenmiştir.

Mikrobiyolojik yöntemlerin (kültür + bakteriyel ve viral seroloji + PCR) enfeksiyon olgularında tanıya katkısı yaklaşık %60-80 oranında bildirilmiştir(34,57). Bizim çalışmamızda da enfeksiyon olgularının yaklaşık %60'ına mikrobiyolojik yöntemler ile tanı konulmuştur. 6 olguda kültür, 4 olguda serolojik yöntemler ve 1 olguda ise PCR ile tanıya ulaşılmıştır. Tüm olgular bazında ise mikrobiyolojik yöntemler vakaların yüzde %11'inde tanısız olarak bulunmuş olup literatürde de benzer değerler bildirilmiştir (57).

Çalışmamızda otoimmün markerlerin kolajen-vasküler hastalık tanısına katkısına bakıldığında pozitif sonuçların yaklaşık yarısının tanıya yönlendirdiği anlaşılmıştır. Daha önceki çalışmalar %40-50 oranında sonuçlar bizim sonuçlarımıza benzerdir (31,34). Mikrobiyolojik yöntemler ile otoimmün markerlerin NBA tanısında önemli olduğu söylenebilir.

Görüntüleme yöntemlerinin tanıya katkısı incelendiğinde batın USG, batın ve toraks tomografisinin her birinin yaklaşık üçte bir hastada tanıya yardımcı oldukları görüldü. Daha önceki çalışmalarda bu oranlar %10-20 civarı bildirilmiştir (34,49,58). Batın görüntülemeye USG ve BT'nin tanıya katkısı arasında anlamlı fark görülmemesi bu hastalarda kolay uygulanabilirliği nedeni ile ilk tercih olarak ultrasonografinin seçilebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda göz hastalıkları konsültasyonu ile göz dibi incelemesi yapılan olguların %7'sinde (n:6) inceleme tanı koydurucu olmuştur. 3 olguda bulgular kolajen-vasküler hastalık tanısına yönlendirmiş; 3 olgu ise enfeksiyon hastalıkları (2 sifilis, 1 TB) tanısı almıştır. NBA olgularında göz dibi incelemesinin ihmal edilmemesi gerektiği anlaşılmaktadır.

PET-BT'nin NBA tanısındaki yeri ile ilgili literatürde oldukça fazla çalışma olup, her geçen yıl yenileri eklenmeye devam etmektedir. Tanıya katkı bildirimlerinin %30-70 arası değiştiği görülmektedir (34,45,49,59). Bharucha ve arkadaşlarının meta-

analizinde bu oran %56 olarak bildirilmiştir (60). Bizim çalışmamızda PET-BT çekilen olguların yaklaşık %60'ında yöntemin tanıya yardımcı olduğu görülmüş; malignite ve enfeksiyon grubunda tanısal değerin daha yüksek, kolajen-vasküler hastalık grubunda anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür (p:0,004) (Tablo 12). Liu ve arkadaşlarının çalışması da çalışmamızla benzer şekilde kolajen-vasküler hastalık grubunda PET'in tanıya katkısının daha düşük olduğunu gözlemiş, en yüksek katkının malignite grubunda olduğunu bildirmiştir (61).

PET'in tanıya katkısı ile ilgili bildirilen yayınlarda gözden geçirildiğinde daha düşük katkı belirten yayınlarda PET'in NBA ile başvuran neredeyse tüm hastalarda uygulandığı, daha yüksek oran bildiren çalışmalarda ise ancak diğer yöntemlerle tanı konulamayan olgularda PET-BT çekildiği izlenmiştir (34,49,59). Çalışmamızda birinci ve ikinci basamak yöntemlerle tanı konulamayan olgularda PET-BT'ye yönelmekteyiz. Bununla birlikte, Liu ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladıkları retrospektif gözlemsel çalışmalarında, yatışın ilk 7 gününde PET-BT çekiminin yatış süresini anlamlı düzeyde kısalttığı ve maliyet/etkin olduğu bildirilmektedir (61).

NBA tanısında invazif yöntemlerin zamanında ve uygun kullanılması esastır. İnvaziv yöntemlerin tümünün (biyopsi, LP, torasentez) tanıya katkısı çalışmamızda %45 saptanmış olup bu oran diğer çalışmalarda %25-50 olarak görülmüştür (33–35,57) . Lenf nodu biyopsisi %48, kemik iliği biyopsisi %20 olguda tanısal saptanmıştır. İstatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemekle birlikte biyopsinin tanıya katkısının enfeksiyon grubunda daha yüksek (%72,7) olduğu görülmüştür (Tablo 13). Kliniğimizde daha önce Mete ve arkadaşlarının çalışmasında invaziv yöntemlerin tanıya katkısı enfeksiyon grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı oranda yüksek görülmüştür (34). İnvaziv işlemlerin, özellikle lenf nodu biyopsisinin NBA tanısında halen önemli yeri olduğu, diğer yöntemlerle tanıya ulaşılamayan hastalarda invaziv girişimlerin geciktirilmemesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Endoskopik yöntemlerin tanıya katkısına bakıldığında en yüksek katkının bronkoskopiyle (%30) olduğu görülmüştür. Bu oran daha önce kliniğimizden yayımlanan çalışmayla benzerdir (34).

Çalışmamızda olgularda ateşin başlangıcından başvuruya kadar geçen median süre 6 hafta (dağılım 2-250 hafta) olarak saptandı. Rekürren ateşi olan vakalarda başvuru süresi daha uzun olması dağılımı etkilemiştir. Kliniğimize başvurudan tanıya

kadar geçen süre ortalama 14 gün, toplam yatış süreleri ise ortalama 21 gün olarak tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında hastaların başvurudaki ateş süresi ortalama 5-6 hafta (31,33); tanı alma ve yatış sürelerinin her ikisinin de ortalama 20-30 gün olarak bildirildiği görülmektedir (31,34,35,49).

Taburculuk sonrası izlemde verilerine ulaşılabilen 98 hastadan 11'inin (%11,2) yaşamını kaybettiği görüldü. Bunlardan 7'si malignite, 2'si enfeksiyon (dissemine TB) ve 2'si tanı almayan olgulardı. Literatürde NBA olgularında mortalite %7-12 civarı bildirilmektedir (35,57,62). Bizim alışmamızda ölen hastaların üçte ikisinin malignite tanılı olduğu grlmştir. Bu oran çalışmamıza benzer Şekilde literatürde yaklaşık %60 olarak bildirilmiştir (57,62). Çalışmamızdaki tanı almamış olguların %15'inin yaşamını kaybettiği saptanmıştır. Literatürde tanı almayan olguların prognozunu inceleyen çok fazla çalışma mevcut değildir. Avrupa'dan yapılan birkaç çalışmada tanı konamayan NBA olgularında mortalitenin %2-19 olduğu belirtilmiş; olguların yaklaşık yarısında ise 60 aya varan uzun süreli takipte ateşin spontan rezolüsyon gösterdiği grlmştir (63). Saltoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da tanı almayan 6 NBA olgusundan 5'inin, 1 yıllık takipte ateşinin spontan gerilediği görülmüş, 1 hastanın ise öldüğü bildirilmiştir (35).

6. SONUÇ

Çalışmamızda NBA olgularının büyük kısmını klasik NBA'ların oluşturduğu (%85) görülmüştür. Olguların ortalama yaşı 45 bulunmuş, kadın erkek oranları benzerdir. Tanı grupları arasında da ortalama yaş ve cinsiyet açısından farklılık görülmemiştir.

En sık etiyojinin, ülkemizden yapılan önceki çalışmalardan farklı olarak, kolajen-vasküler hastalıklar (%39) olduğu saptanmıştır; bunu sırasıyla enfeksiyonlar (%19), maligniteler (%17), tanı almayanlar (%13) ve diğer (%12) olgular izlemiştir. En sık konulan tanılar ise vaskülitler, Erişkin Still Hastalığı, lenfomalar ve tüberkülozdur.

Çalışmamızda 13 HIV ilişkili NBA, 14 nükseden ateş olgusu mevcuttur. 10 hasta ise immünsüpresif tedavi altında iken NBA kliniği ile başvurmuştur. Bu özel alt grupların etiyojik dağılımının ve prognozlarının farklı olduğu gözlenmiştir. Literatürde bu olgular özelinde az çalışma olduğu görülmektedir. Bu özel gruplardaki NBA seyrinin aydınlatılması için daha fazla sayıda hastayı içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda başvurudaki artralji şikayetinin KVH grubunda anlamlı oranda yüksek ve kilo kaybının bu grupta anlamlı oranda düşük; halsizlik şikayetinin ise malignite grubunda anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Hemoglobinin malignite grubunda daha düşük, CRP ve ferritin değerlerinin ise anlamlı oranda daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu bulgular sonucunda, başvurudaki şikayetler ve hemogram-biyokimya bulgularının, etiyojiiyi ön gördürücü olabileceğini düşünüyoruz.

Enfeksiyon olgularının yarısından çoğunda mikrobiyolojik yöntemlerin, KVH olgularının yaklaşık yarısında otoinflamatuar markerlerin tanısallığı olduğu görülmüştür.

Abdomen USG, abdomen BT, toraks BT gibi yöntemler yaklaşık üçte bir olguda tanıya katkı sağlarken PET-BT'nin yaklaşık %60 olguda tanıya yardımcı olduğu izlenmiştir. Batın görüntülemelerinin tanıya katkısının benzer olması USG'nin kolay uygulanabilirliği ve maliyet-etkinliği nedeni ile öncelikle tercih edilmesi düşünülmüştür. PET-BT çekilen olguların yaklaşık %60'ında yöntemin tanıya

yardımcı olduğu görülmüş; malignite ve enfeksiyon grubunda tanısal değerin daha yüksek, kolajen-vasküler hastalık grubunda anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür (p:0,004) Tanıya katkısı sebebiyle NBA olgularında PET-BT'nin erken kullanımı düşünölmelidir.

Biyopsi, hastaların yaklaşık yarısında tanıya katkı göstermiştir ve bu katkı enfeksiyon ve malignite grubunda daha yüksek bulunmuştur. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen invaziv yöntemlerin halen tanısal değerini korumuştur.

Hastaların başvuruındaki ateş sürelerinin median değeri 6 hafta (dağılım 2-250 hafta) saptanmıştır. Tanı alana kadar geçen süre ortalama 14 gün, ortalama yatış süresi ise 21 gündür. Tanı alma ve yatış sürelerinin tanı grupları arasında anlamlı değışiklik göstermediğı görülmüştür. Taburculuk sonrası verilerine ulaşılabilen hastaların %11,2'sinin yaşamını kaybettiğı gözlenmiştir. Ölenlerin üçte ikisi malignite olguları oluşturmuştur.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında çalışma grubunun ayaktan takip edilen hastaları içermemesi ve vakaların geriye dönük (retrospektif) olarak incelenmesi yer almaktadır. Büyük şehirlerdeki 3.basamak hastanelerin seçilmiş hasta popölasyonunun oluşturduğı olası yanlılığın önlenmesi adına, farklı şehirlerdeki 2. ve 3. basamak hastanelerin dahil edileceğı, prospektif ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* [Internet]. 1961 [a.yer 10 Eylül 2024];40(1):1-30. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13734791/>
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
3. Wright WF, Wang J, Auwaerter PG. Fever of Unknown Origin (FUO) Criteria Influences Diagnostic Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. Temmuz 2024;
4. Wright WF MPA. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8. bs. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editörler. C. 56. new york; 2015. 721-731 s.
5. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A Comprehensive Evidence-Based Approach to Fever of Unknown Origin. *Arch Intern Med*. 10 Mart 2003;163(5):545.
6. de Kleijn EMHA, van Lier HJJ, van der Meer JWM. Fever of unknown origin (FUO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine*. Kasım 1997;76(6):401-14.
7. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised. *Wien Klin Wochenschr*. 26 Kasım 2016;128(21-22):796-801.
8. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun*. Mart 2006;27(3):205-11.
9. Obermeyer Z, Samra JK, Mullainathan S. Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records. *BMJ*. 13 Aralık 2017;j5468.
10. Hernandez JM, Upadhye S. Do Peripheral Thermometers Accurately Correlate to Core Body Temperature? *Ann Emerg Med*. Kasım 2016;68(5):562-3.
11. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of Peripheral Thermometers for Estimating Temperature. *Ann Intern Med*. 17 Kasım 2015;163(10):768-77.
12. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. 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*. 268(12):1578-80.
13. Speaker SL, Pfoh ER, Pappas MA, Hu B, Rothberg MB. Oral Temperature of Noninfected Hospitalized Patients. *JAMA*. 11 Mayıs 2021;325(18):1899.
14. Dinarello CA. Cytokines as Endogenous Pyrogens. *J Infect Dis*. Mart 1999;179(s2):S294-304.
15. Bone RC. Gram-negative sepsis: a dilemma of modern medicine. *Clin Microbiol Rev*. Ocak 1993;6(1):57-68.

16. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med.* Eylül 2001;111(4):304-15.
17. Sorensen C, Hess J. Treatment and Prevention of Heat-Related Illness. *New England Journal of Medicine.* 13 Ekim 2022;387(15):1404-13.
18. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, vd. 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. *Clinical Infectious Diseases.* Eylül 1997;25(3):551-73.
19. Winget MD, Gatwood K, Jayani R, Biltibo E, Jallouk A, Jerkins J, vd. Evaluating Antibiotic De-escalation for Autologous Stem Cell Transplant Patients With Febrile Neutropenia in a Real-World Clinical Setting. *Transplant Cell Ther.* Temmuz 2024;
20. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, vd. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 01 Aralık 2013;98(12):1826-35.
21. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med.* 26 Mart 2003;253(3):263-75.
22. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine.* Mayıs 1993;72(3):184-96.
23. Ratti N, Ly KH, Dumonteil S, François M, Sailler L, Lambert M, vd. Recurrent (or episodic) fever of unknown origin (FUO) as a variant subgroup of classical FUO: A French multicentre retrospective study of 170 patients. *Clinical Medicine.* Mayıs 2024;24(3):100202.
24. Wright WF, Betz JF, Auwaerter PG. Prospective Studies Comparing Structured vs Nonstructured Diagnostic Protocol Evaluations Among Patients With Fever of Unknown Origin. *JAMA Netw Open.* 02 Haziran 2022;5(6):e2215000.
25. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, Cicala SD, Gaeta GB, Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review. 2019 [a.yer 27 Eylül 2024]; Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4285-8>
26. Ayoub HH, Mumtaz GR, Seedat S, Makhoul M, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Estimates of global SARS-CoV-2 infection exposure, infection morbidity, and infection mortality rates in 2020. *Glob Epidemiol.* Kasım 2021;3:100068.
27. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. *Open Forum Infect Dis.* 01 Mayıs 2020;7(5).
28. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of Unknown Origin in Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc.* 27 Kasım 1993;41(11):1187-92.

29. Yenilmez E, Kakalicoglu D, Bozkurt F, Filiz M, Akkol Camurcu A, Damar Midik EO, vd. Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europa; a multicentre study from Turkey. *Int J Clin Pract.* 14 Haziran 2021;75(6).
30. Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond).* Haziran 2015;15(3):292-4.
31. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, vd. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *International Journal of Infectious Diseases.* Ocak 2008;12(1):71-9.
32. David A, Quinlan JD. Fever of Unknown Origin in Adults. *Am Fam Physician.* 01 Şubat 2022;105(2):137-43.
33. Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, Ozturk R, vd. Fever of Unknown Origin in Turkey. *Infection.* Aralık 2003;31(6):417-20.
34. Mete B, Vanli E, Yemisen M, Balkan II, Dagtekin H, Ozaras R, vd. The Role of Invasive and Non-Invasive Procedures in Diagnosing Fever of Unknown Origin. *Int J Med Sci.* 2012;9(8):682-9.
35. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HSZ, Sanli A, DüNDAR IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *Journal of Infection.* Ocak 2004;48(1):81-5.
36. Ergönül Ö, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. *Journal of Infection.* Ocak 2005;50(1):1-5.
37. Karabela ŞN, Kart Yasar K. Fever of unknown origin: evaluation of 110 classical and HIV-associated cases in the last decade. *Hosp Pract.* 27 Mayıs 2022;50(3):222-7.
38. Tolia J, Smith LG. Fever of Unknown Origin: Historical and Physical Clues to Making the Diagnosis. *Infect Dis Clin North Am.* Aralık 2007;21(4):917-36.
39. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. *Am J Med [Internet].* Ekim 2015;128(10):1138.e1-1138.e15. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934315005422>
40. Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, Mendoza Narváez JA, Talavera Rubio MP, Poblete García VM, vd. Análisis de costo-efectividad en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido y el papel de la 18F-FDG PET-TC: propuesta de algoritmo diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* Temmuz 2012;31(4):178-86.
41. Wright WF, Stelmash L, Betrains A, Mulders-Manders CM, Rovers CP, Vanderschueren S, vd. Recommendations for Updating Fever and Inflammation of Unknown Origin From a Modified Delphi Consensus Panel. *Open Forum Infect Dis.* Temmuz 2024;11(7):ofae298.
42. Minamimoto R. Optimal use of the FDG-PET/CT in the diagnostic process of fever of unknown origin (FUO): a comprehensive review. *Jpn J Radiol.* Kasım 2022;40(11):1121-37.

43. Hess S, Noriega-Álvarez E, Leccisotti L, Treglia G, Albano D, Roivainen A, vd. EANM consensus document on the use of [18F]FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Temmuz 2024;51(9):2597-613.
44. Singh SB, Shrestha N, Bhandari S, Shrestha S, Shrestha B, Shrestha N, vd. [18F]FDG PET/CT for identifying the causes of fever of unknown origin (FUO). *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;14(2):87-96.
45. Georga S, Exadaktylou P, Petrou I, Katsampoukas D, Mpalaris V, Moravidis EI, vd. Diagnostic Value of 18F-FDG-PET/CT in Patients with FUO. *J Clin Med*. 04 Temmuz 2020;9(7).
46. Beresford RW, Gosbell IB. Pyrexia of unknown origin: causes, investigation and management. *Intern Med J*. 16 Eylül 2016;46(9):1011-6.
47. Wright WF, Wang J, Auwaerter PG. Investigator-Determined Categories for Fever of Unknown Origin (FUO) Compared With International Classification of Diseases–10 Classification of Illness: A Systematic Review and Meta-analysis With a Proposal for Revised FUO Classification. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 03 Mart 2023 [a.yer 25 Ocak 2025];10(3). Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofad104>
48. Robine A, Hot A, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: Evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med*. 01 Eylül 2014;43(9):e233-40.
49. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, vd. A Prospective Multicenter Study on Fever of Unknown Origin. *Medicine*. Ocak 2007;86(1):26-38.
50. Erdem H, Baymakova M, Alkan S, Letaief A, Yahia W Ben, Dayyab F, vd. Classical fever of unknown origin in 21 countries with different economic development: an international ID-IRI study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 15 Nisan 2023;42(4):387-98.
51. Armstrong WS, Katz JT. Human Immunodeficiency Virus-Associated Fever of Unknown Origin: A Study of 70 Patients in the United States and Review. 1992 [a.yer 04 Şubat 2025]; Erişim adresi: <https://academic.oup.com/cid/article/28/2/341/410594>
52. Nguyen TK, Nguyen YH, Nguyen HT, Khong QM, Tran NK. Etiologies of fever of unknown origin in HIV/AIDS patients, Hanoi, Vietnam. *BMC Infect Dis* [Internet]. 01 Aralık 2022 [a.yer 04 Şubat 2025];22(1):61. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8764815/>
53. Knockaert DC. Recurrent Fevers of Unknown Origin. *Infect Dis Clin North Am*. 01 Aralık 2007;21(4):1189-211.
54. Vidal E. Fièvres récurrentes non génétiques. *Rev Med Interne*. Aralık 2006;27:S261-3.

55. Baicus C, Bolosiu HD, Tanasescu C, Baicus A. Fever of unknown origin—predictors of outcome. *Eur J Intern Med* [Internet]. Temmuz 2003;14(4):249-54. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095362050300075X>
56. Naito T, Torikai K, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Ohno S, vd. Relationships between Causes of Fever of Unknown Origin and Inflammatory Markers: A Multicenter Collaborative Retrospective Study. *Intern Med* [Internet]. 15 Ağustos 2015 [a.yer 30 Ocak 2025];54(16):1989-94. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26278289/>
57. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, vd. From Prolonged Febrile Illness to Fever of Unknown Origin. *Arch Intern Med*. 12 Mayıs 2003;163(9):1033.
58. Önal IK, Cankurtaran M, Çakar M, Halil M, Ülger Z, Doğu BB, vd. Fever of unknown origin: what is remarkable in the elderly in a developing country? *J Infect* [Internet]. Haziran 2006 [a.yer 05 Şubat 2025];52(6):399-404. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16253332/>
59. Balink H, Tan SS, Veeger NJGM, Holleman F, van Eck-Smit BLF, Bennink RJ, vd. 18F-FDG PET/CT in inflammation of unknown origin: a cost-effectiveness pilot-study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 24 Ağustos 2015 [a.yer 26 Ocak 2025];42(9):1408-13. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-015-3010-0>
60. Bharucha T, Rutherford A, Galloway J, Skeoch S, Alavi A, Miller R, vd. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol*. 01 Eylül 2017;72(9):764-71.
61. Liu B, Ma R, Shum E, Hormiz M, Lee ST, Poon AMT, vd. FDG-PET/CT for investigation of pyrexia of unknown origin: a cost of illness analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 01 Nisan 2024 [a.yer 26 Ocak 2025];51(5):1287-96. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-023-06548-y>
62. Vanderschueren S, Eyckmans T, De Munter P, Knockaert D. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2014 [a.yer 29 Ocak 2025];69(1):12-6. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/0001551213Z.0000000005>
63. Mulders-Manders CM, Engwerda C, Simon A, van der Meer JWM, Bleeker-Rovers CP. Long-term prognosis, treatment, and outcome of patients with fever of unknown origin in whom no diagnosis was made despite extensive investigation. *Medicine*. Haziran 2018;97(25):e11241.