

Nedeni Bilinmeyen Ateş: 26 Vaka Bildirisi

M. Akif Karan, Nilgün Erten, Mustafa Araz, Cemil Taşçıoğlu, Abdülkadir Kaysı

Özet: Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) 38.3° C'nin üzerinde, en az 3 haftadır süren ve 1 haftalık tetkike rağmen nedeni ortaya konamamış ateş olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmamızda 1990-1994 yılları arasında bilim dalımıza yatırılan ve NBA kriterlerine uyan 26 vakayı inceledik. Hastalarımızın yaş ortalaması 36 (13-72) olup 14'ü erkek, 12'si kadındı. NBA vakalarının 13'ünde infeksiyonlar sorumlu idi (% 50). Tüberküloz 4 vaka, bruselloz 3 vaka ile en sık infeksiyon hastalığı olarak bulundu. 5 vakada neoplazm (% 19), 3 vakada kollajenoz (% 12) ve 1 vakada sarkoidoz tespit edilirken 4 vakada ateşin kaynağı bulunamadı (% 15). Ülkemizde en sık rastlanan NBA nedeni infeksiyonlar olup, tüberküloz kadar bruselloz da hatırlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Nedeni bilinmeyen ateş.

Summary: Fever of unknown origin. 26 cases. Fever of unknown origin (FUO) is defined as a temperature greater than 38.3°C, lasts three weeks or longer and remains unexplained after one week of investigation. 26 patients (14 males and 12 females) according to the criteria of FUO who were hospitalized between 1990-1994 were included in the study. The mean age of the patients was 36 (range, 13-72) years. Infections were found in 13 (50%) patients. Tuberculosis with 4 cases and brucellosis with 3 cases were the most common causes of infections. Neoplasms were found in 5 (19%) patients, collagen vascular diseases were found in 3 (12%) patients, and sarcoidosis was diagnosed in 1 patient. 4 (15%) cases remained undiagnosed. The most common cause of FUO is infections in our country and brucellosis is also to be remembered as much as tuberculosis.

Key Words: Fever of unknown origin.

Giriş

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), 38.3°C'nin üzerinde, en az 3 haftadır süren ve hastanede 1 haftalık tetkike rağmen nedeni ortaya konamamış ateş olarak tanımlanmaktadır (1). Uzun yıllardır NBA tanımına uyan hastalardan oluşan seriler bildirilmektedir. Bazen nadir hastalıklar, bazen de sık görülen hastalıkların alışılmamış prezantasyonları NBA'in etyolojisini oluşturmaktadır. Yeni mikrobiyolojik tekniklerin gelişmesi, girişimsel radyolojideki hızlı ilerleme, bazı hastalıkların tüm dünyada sıklığı azalırken yeni antitelerin tanımlanması, birçok konuda oluşan geniş bilgi birikimi, sosyoekonomik ve toplumsal değişimler NBA'in etyolojisinde rol alan hastalıkların sıklığını etkilemektedir. Bu konudaki verilerin zaman zaman değerlendirilmesi, tanıda her zaman karşılaşılabilen güçlüklerde yol gösterici olabilecektir. Bu çalışmamızda 1990-1994 yılları arasındaki 5 yıllık sürede servisimize yatırılan ve NBA kriterlerine uyan vakaların etyolojilerini ve NBA'li hastalara yaklaşım tarzımızı irdelemeyi amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışmada 1990-1994 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Bilim Dalı'nda yatırılan ve NBA kriterlerine uyan 26 hasta incelendi. Hastaların rutin biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, kan sayımı, idrar tetkikleri, Gruber-Widal ve Wright aglütinasyon testleri, kalın damla preparatı ve ultrasonografik incelemeleri yapılmış, akciğer grafileri çekilmişti. Klinik bulgulara göre, antinükleer antikor, anti-EBV, anti-CMV ve anti-HIV antikorlarına bakılmış, toraks ve/veya abdominopelvik bilgisayarlı tomografileri çekilmiş, kan, idrar, boğaz ve gerekli diğer kültürleri alınmıştı. Gereken hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve bazılarında kemik iliği biyopsileri yapılmıştı. Tanıya gidilemeyen hastalarda gerekli biyopsiler ve laparotomi gibi girişimler uygulanmıştı.

Sonuçlar

Hastaların yaş ortalaması 36 (13-72 arasında) olup, 3 hasta 65 yaşın üzerinde idi; 14'ü erkek, 12'si kadındı. Hastaların 9'u daha önce başka bir üniversite veya eğitim hastanesinde incelenmişti. 6 hasta başka bir devlet hastanesi veya uzman hekim tarafından

hastanemize, 2 hasta da kliniğimiz içindeki başka birimlerden servisimize sevk edilmiştir. 9 hasta acil veya genel dahiliye polikliniğimizde görüldükten sonra ileri tetkik için yatırılmıştır.

Ortalama ateş süresi 98 gün olup 25 gün ile 12 ay arasında değişmekte idi. 17 (% 65) vakada ateş süresi 3 aydan kısaydı. 3'ü dışında, 13 infeksiyon vakasında ateş devamlı idi. Hikayesinde ateşsiz dönemler bulunan 3 infeksiyon vakasında intraabdominal tüberküloz lenfadenit, pankreas tüberkülozu ve strongiloidoz tespit edildi. İnfeksiyon vakalarında ateş genellikle titreme ile çıkmakta ve terleme olmaktadır. Malignitelerde ise titreme olmaksızın çıkan ateş ve terleme ön plandaydı. Kollajenoz saptanan 3 vakada da eklem şikayetleri mevcuttu.

Hastaların etyolojik dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İnfeksi-

Tablo 1. 26 Vakanın Etiyolojik Sınıflandırılması

Tanı	Vaka sayısı (%)
İnfeksiyon	13 (50)
Bakteriyel	10
Tüberküloz	4
Endokardit	1
Bruselloz	3
Bakteriyemi	1
Viral	1
EBV infeksiyonu	1
Paraziter	2
Plasmodium vivax sıtması	1
S.stercularis infeksiyonu	1
Neoplazm	5 (19)
Hematolojik	4
Hodgkin hastalığı	2
Hodgkin dışı lenfoma	1
Myelodisplastik sendrom	1
Solid	1
Melastaz	1
Kollajenoz	3 (12)
SLE	1
Stil hastalığı	1
Romatoid artrit	1
Diğer	1
Sarkoidoz	1
Nedeni Belirlenemeyen	4 (15)

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Çapa-İstanbul
5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (4-6 Eylül 1995, İstanbul)'nde bildirilmiştir.

Tablo 2. Büyük NBA Serilerinde Etiyolojik Dağılımı

Tanı	Petersdorf ve Beeson (1)	Eckmans <i>et al.</i> (2)	Larson <i>et al.</i> (3)	Knockaert <i>et al.</i> (4)	Kazanjian (5)
	1952-57 n=100 Sayı (%)	1965-72 n=80 Sayı (%)	1970-80 n=105 Sayı (%)	1980-89 n=199 Sayı (%)	1984-90 n=86 Sayı (%)
İnfeksiyon	36 (36)	27 (33.7)	32 (30.4)	45 (22.6)	28 (33)
Tüberküloz	11 (11)	7	5	10 (5)	4
Endokardit	5 (5)	2	-	3 (1.5)	4
Viral	0	-	4	9 (4.5)	4
Apseler	4 (4)	2	10	8 (4)	11
Bruselloz	0	?	?	-	-
Diğer	16 (16)	16	13	15 (7.5)	5
Neoplaziler	20 (20)	15 (18.7)	33 (31.4)	14 (7)	21 (24)
Hematolojik	8 (8)	9	22	6 (3)	14
Solid	9 (9)	6	11	8 (4)	7
Kollajenoz	15 (15)	7 (8.6)	9 (8.6)	38 (19)	14 (16)
Diğer	20 (20)	11 (13.7)	18 (17.1)	51 (25.5)	4 (5)
NBA	9 (9)	20 (25)	13 (12)	51 (25.5)	8 (9)

yonlar 13 (% 50) vaka ile NBA'nın en sık nedeni olarak bulundu. Tüberküloz 4 (2 tüberküloz adenit, 1 tüberküloz peritonit, 1 pankreas tüberkülozu) ve bruselloz 3 vaka ile en sık rastlanan infeksiyon hastalıkları idi.

Etiyolojisi saptanamayan 4 vakadan ikisinde ateş ve yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı hastanede incelendiği süre içinde normale döndü. Bir vakada klinik olarak seronegatif bruselloz düşünülerek, doksisisiklin ve kotrimoksazol ile yapılan empirik tedaviden sonra ateş normale döndü. Genel durumu iyi olan ve tanı konulmadığı için takip edilmek üzere hastaneden çıkarılan 1 vaka ise kontrole gelmedi.

3 vakamızda yapılan noninvazif ve invazif incelemelerle tanı konulamadığından eksploratris laparotomi yapılmış ve 3 vakada da histopatolojik olarak tüberküloz saptanmıştır. Lenf nodu biyopsisi yapılan 3 vakadan ikisine Hodgkin hastalığı, birine Hodgkin dışı lenfoma tanısı konulmuştur. 2'şer vakada yapılan kemik iliği ve deri-kas biyopsileri tanı koydurucu olmamıştır. Karaciğer biyopsisi yapılan 3 vakadan birinde granülomatöz hepatit saptanmış, diğer 2'sinde önemli bir patoloji görülmemiştir.

Görüntüleme yöntemi olarak 19 vakaya yapılan ultrasonografik ve/veya bilgisayarlı tomografik tetkik hiçbir vakada kesin tanı koydurucu olmamış, ancak özellikle malignitelerde ve tüberküloz vakalarında intraabdominal lenfadenomegalileri göstererek tanıya yardımcı olmuştur.

İrdeleme

Yurt dışı merkezlerin yayınladığı büyük NBA serilerinde infeksiyonlar sıklığı % 22.6-36 arasında değişmek üzere en sık nedeni olarak gösterilmektedir (Tablo 2). Çalışmamızda da infeksiyonlar % 50 oranla NBA'in en sık nedeni olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki diğer NBA serilerinde de infeksiyon sıklığı % 42-65 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (Tablo 3). Ülkemizde en sık rastlanan infeksiyon hastalığı tüberküloz iken, özellikle Batı ülkelerinden bildirilen yayınlarda endokardit, apseler ve diğer infeksiyonların daha sık olduğu gözlenmektedir. Ülkemizden elde edilen veriler yurt dışı bildirilerle kıyaslandığında diğer NBA nedenlerinin sıklığı arasında anlamlı bir farklılık görülmemekte, oranlar serilere göre değişiklikler göstermektedir.

NBA serilerinde infeksiyon etkeni olarak tüberküloz sıklığı ülkemizde yaklaşık % 50 ve üzerindedir (6-9); tüberküloz vakalarının çoğunluğunu genellikle miliyer dağılımlı akciğer tüberkülozu oluşturmaktadır (6,8). Serimizde ise infeksiyon grubundaki (n=13) 4 tüberküloz vakasında da akciğer dışı organ tüberkülozu saptanmış ve bunlardan 3'üne tanı laparotomi ile konulabilmıştır. Bunlardan bir hastada subileus nedeni ile laparotomi yapılmış ve tüberküloz peritonit tanısı konulmuştur. Opere pankreas başı karsinomlu bir diğer hastada abdominal bilgisayarlı tomografik incelemede pankreas kuyruğunda multiloküle kistik kitle görülmüş ve yapılan laparotomide tüberküloz saptanmıştır. Geri kalan 2 vakadan birisinde laparotomik girişimle intraabdominal lenf nodundan alınan biyopsi ile ve birisine de sağ klavikula üzerinde gelişen şişlikten alınan aspirasyon materyalinde aside dirençli bakteri görülmesi ve daha sonra da Löwenstein besiyerinde basil üretilmesi ile tüberküloz tanısı konulmuştur. Gelişmiş ülkelerdeki NBA serilerinde tüberküloz sıklığında yıllar içinde azalma olmakla birlikte, HIV infeksiyonundaki artış nedeniyle tüberküloz vakalarında da artış beklenebilir.

Yurt dışından bildirilen serilerde sık rastlanmayan bir infeksiyon hastalığı olan bruselloz, çalışmamızda 13 infeksiyon vakasının 3'ünde saptanmıştır. Ülkemizde uzayan ateşlerde bruselloz mutlaka hatırlanmalı, Wright aglütinasyon testi, hemokültür ve gerekirse kli-

Tablo 3. Ülkemizdeki NBA Serilerinde Etiyolojik Dağılımı

Tanı	Çalangu <i>et al.</i> (6)	Çalangu <i>et al.</i> (7)	Tabak <i>et al.</i> (8)	Bu seri	Toplam
	1976-83 n=70 Sayı (%)	1989 n=40 Sayı (%)	1984-94 n=50 Sayı (%)	1990-94 n=26 Sayı (%)	1976-94 n=186 Sayı (%)
İnfeksiyon	45 (64)	21 (52.5)*	21 (42)	13 (50)	100 (53.8)
Tüberküloz	21		15	4	
Endokardit	1		2	1	
Viral	-		2	1	
Apseler	-		-	-	
Bruselloz	6		1	3	
Diğer	17		1	4	
Neoplaziler	8 (11)	8 (20)	8 (16)	5 (19)	29 (15.6)
Hematolojik	3	4	7	4	
Solid	5	4	1	1	
Kollajenoz	7 (10)	7 (17.5)	17 (34)	3 (12)	34 (18.3)
Diğer	7 (9.9)	2 (5)	2 (4)	1 (4)	12 (6.5)
NBA	3 (4.2)	2 (5)	2 (4)	4 (15)	11 (5.9)

* Özetle infeksiyonların başlıca tüberküloz ve brusellozdan oluştuğu belirlenmiş ayrıca vaka sayıları verilmemiştir.

nik şüphe varlığında kemik iliği kültürü yapılmalıdır.

Özellikle son yıllarda ülkemizde giderek artan sıklıkta sıtma vakası görüldüğünden, sıtmanın endemik olduğu bölgeler dışında da NBA tetkikinde hastaların kalın damla preparatları dikkatle incelenmelidir. Sıtma tanısı konulan vakamızda daha önceden Gaucher hastalığı tanısı konulmuş ve ağır hipersplenizm nedeni ile 1 ay kadar önce yapılan splenektomi sırasında 7 ünite kan transfüzyonu yapılmıştı. Sıtmanın transfüzyon yoluyla da bulaşabileceği hatırlanmalıdır.

Çalışmamızda 4 (% 15) vakaya tanı konulamadığı gözlenmektedir. Tanı konulamayan vaka oranı yabancı serilerde yaklaşık % 10 ve üzerinde (1-5), ülkemizden referans alınan 3 seride yaklaşık % 4-5 olarak bildirilmiştir (6-8). Kesin tanıya ulaşılamayan ve ateşi devam eden hastalarda, muhtemel tanılara yönelik tedaviler uygulayıp cevabı gözleyerek tedeviden tanıya ulaşmak mümkün olabilir (10). Bu bağlamda, dev hücreli arterit için kortikosteroid, Still hastalığı ve akut romatizmal ateş için salisilatlar, tüberküloz ve infektif endokardit açısından antimikrobiyal tedavi daha önceleri önerilmekte idi (10). Günümüzde bu hastalıklar daha kolay tanınabilmektedir, akut romatizmal ateşin sıklığı da azalmıştır. Ancak, özellikle hastanın genel durumunun kötü olduğu durumlarda olası tanıya yönelik tedaviler yapılabilir. Bizim 15 yaşında, 25 gündür devam eden ateşi, hepatomegali ve splenomegalisi bulunan bir hastamızda tanı konulamamış, serolojik testler negatif bulunmasına rağmen bruselloz düşünülerek uygulanan doksisisiklin+kotrimoksazol tedavisi ile hasta tamamen düzelmiştir. Burada özellikle atipik bir tüberküloz ile karışmaması için antitüberküloz etkisi olmayan, fakat brusellozda etkili antibiyotikler tercih edilmiştir.

Görüntüleme yöntemleri kesin tanı koydurucu olmamakla birlikte, hem lezyonların tespiti hem de girişimsel yöntemlerin kullanılabilmesi ile tanıya yardımcı olabilmektedir. Hastalarımızda bu amaçla batin ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografiden yararlanılmıştır.

NBA vakalarında tanı için üzerinde anlaşılmiş bir algoritim yoktur. NBA nedeniyle tetkik edilen hastalar titiz bir anamnez alınmasını takiben fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri sonrası NBA etyolojisini oluşturan 3 ana gruptan birine dahil edilmeye ça-

hışılmalıdır. İnfeksiyon düşünülen hastalarda öncelikli olarak kültürler ve serolojik testler, malignite düşünülenlerde ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri, kollajenoz düşünülenlerde ise serolojik testler noninvazif tetkikler olarak hızla yapılmalıdır. Sonrasında yeni verilere göre gerekirse laparoskopik biyopsi ve laparotomi de dahil olmak üzere invazif yöntemlere geçilmelidir.

Gittikçe daha pahalı tanı yöntemlerinin geliştiği günümüzde bile NBA'li hastaya yaklaşımda en büyük yol göstericinin anamnez ve fizik muayene olduğu unutulmamalıdır. Ülkemizde en sık rastlanan NBA nedeni enfeksiyon olup, tüberküloz kadar bruselloz da hatırlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30
2. Eckmans L, Wouters R, Vandenbroucke J. Unexplained fever: seven year experience. *Acta Clin Belg* 1973; 28: 232-7
3. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982; 61: 269-92
4. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-5
5. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 968-73
6. Çalangu S, Kaysı A, Dilmener M, Oran M, Ergun S. Nedeni bilinmeyen ateş (70 vakanın değerlendirilmesi). *Tıp Fak Mecm (İstanbul)* 1984; 47: 480-9
7. Çalangu S, Dilmener M, Eraksoy H, Özsüt H, Moral E, Ertör O, Şirazi R. Fever of unknown origin (report of 40 cases) [Abstract]. In: *4th European Congress of Clinical Microbiology* (Nice, 17-20 April 1989), *Book of Abstracts*, 1989:278
8. Tabak F, Mert A, Dumankar A, Altıparmak MR, Aktuğlu Y. Nedeni bilinmeyen ateş olgularımız. *Klinik Gelişim* 1995; 8: 3638-41
9. Yenen OŞ, Çavuşlu Ş, Keskin K, Gül S, Koçak N, Danacı M. Nedeni bilinmeyen ateş: 12 olgu sunusu. *Klimik Derg* 1993; 6: 83-6
10. Esposito AL, Gleckman RA. A diagnostic approach to the adult with fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1979; 139: 575-9