

T.C

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ OLGULARININ
İRDELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET Umut ÇAYIRÖZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TUNA DEMİRDAL

İZMİR

TEMMUZ-2016

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Mehmet Umut ÇAYIRÖZ



ÖNSÖZ

Tez çalışmasında konumu belirlerken isteklerimi göz önünde bulundurup, tezimin planlanmasından sonuçlanmasına kadar bana yardımcı olan tez danışmanım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL' a;

Eğitimim süresince saygı, sevgi, şefkat, hoşgörü ortamı içerisinde bizlere her konuda destek olan, klinik tecrübe ve bilgileriyle uzman hekim yetiştiren, hekimlik mesleğimi icra ederken kendilerini her yönüyle örnek aldığım ve alacağım çok değerli klinik eğitim görevlileri Uzm. Dr. İlknur VARDAR ve Uzm.Dr. Serap URAL' a;

Çalışmalarım sırasında gösterdikleri yardımlarından dolayı kliniğimiz uzmanları Doç. Dr. Nesrin TÜRKER, Doç. Dr. Figen KAPTAN AYDOĞMUŞ, Yrd. Doç. Dr. Salih Atakan NEMLİ, Uzm. Dr. Sibel EL, Uzm.Dr. Nurbanu SEZAK, Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN, Uzm.Dr. Suna ÖĞÜCÜ DURĞUN' a;

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım Doç.Dr. İlker DEVRİM' e, Uzm.Dr.Mehmet SONBAHAR' a, hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı' nda birlikte çalıştığım tüm uzmanlara, asistan ve teknisyen arkadaşlarıma;

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, servis hemşirelerimiz ve yardımcı personelimize;

İhtisasa başladığım ilk günlerde tecrübelerinden faydalandığım, zor zamanlarımda yol gösterici olan, bilgi ve hayat tecrübesinden faydalandığım kıdemlim Fatih KAYA'ya;

Tezimin başta istatistiği olmak üzere çoğu aşamasında yardımcı olan Uzm.Dr. Can Hüseyin HEKİMOĞLU' na;

Tezimin oluşturulması dahil hayatımın her alanındaki desteği için sevgili eşim Pınar ÇAYIRÖZ' e, hayatımıza anlam, mutluluk, huzur, hareketlilik katan kızımız DURU' ya;

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan annem Emine ÇAYIRÖZ, babam Nurettin ÇAYIRÖZ ve kardeşim Hasan ÇAYIRÖZ' e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet Umut ÇAYIRÖZ

İÇİNDEKİLER

Beyan	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Kısaltmalar	vi
Şekiller	viii
Tablolar	viii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel bilgiler	2
2.1 Vücut ısısının düzenlenmesi	2
2.2 Isı üretimi	3
2.3 Isı kaybı	4
2.4 Normal vücut ısısı ve olağan sapmalar	4
2.5 Ateş patogenezi	5
2.6 Hipertermi	9
2.7 Ateş şekilleri ve tanımlar	11
2.8 Nedeni bilinmeyen ateş	15
2.9 Nedeni bilinmeyen ateşe yol açan hastalıklar	16
2.9.1 Enfeksiyon hastalıkları	16
2.9.1.1 Bakteriyel enfeksiyonlar	16

2.9.1.2 Viral enfeksiyonlar	18
2.9.1.3 Fungal enfeksiyonlar	18
2.9.1.4 Paraziter enfeksiyonlar	18
2.9.2 Maliginiteler	19
2.9.3 Bağ doku hastalıkları	19
2.9.4 Diğer nedenler	20
2.9.5 Tanı konulamayanlar	21
2.10 Akut faz reaktanları	21
2.10.1 Eritrosit sedimentasyon hızı	22
2.10.2 C-Reaktif protein	24
2.10.3 Prokalsitonin	25
3.Gereç ve yöntem	26
4.İstatistiksel analiz	28
5.Bulgular	29
6.Tartışma ve Sonuç	40
7.Özet	46
8.Abstract	47
9.Kaynaklar	48

KISALTMALAR

ADP: Adenozin Difosfat

AFR: Akut Faz Reaktanları

ATP: Adenozin Trifosfat

Ca: Kanser

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CAPS: Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom

CMV: Sitomegalovirüs

CNTF: Ciliary Neurotrophic Factor

CRP: C- Reaktif Protein

CVO: Circumventricular organs

EBV: Ebstein-barr Virüsü

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

HIV: Human İmmunodeficiency Virus

Hs: High Sensitive

HSV: Herpes Simpleks Virüs

INF: İnterferon

IGF-1: İnsülin- Like Growth Faktör-1

MAO: Monoaminooksidaz

M.o: Mikroorganizma

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NBA: Nedeni Bilinmeyen Ateş

OVLT: Organum Vasculosum Laminae Terminalis

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

PCR: Polymerase Chain Reaction

PCT: Prokalsitonin

PG: Prostaglandin

PPD: Purifiye Protein Derivesi

RYR: Ryanodine Reseptörü

SAA: Serum Amiloid A Proteini

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SSRI: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri

Tbc: Tüberküloz

TRAPS: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom

ŞEKİLLER

1. Termoregölasyon
2. OVLT kuramı
3. Başlıca ateş şekilleri
4. Etyolojiye göre hastaların dağılımı
5. Enfeksiyon hastalıklarının etyolojik dağılımı

TABLolar

1. Ekzojen ve endojen pirojenler
2. Hipertemi nedenleri
3. NBA'ya yol açan bağ doku hastalıkları
4. Westergren metodu ile ESH formülü
5. ESH artıran faktörler
6. Enfeksiyon hastalıkları dağılımı
7. Bağ doku hastalıkları dağılımı
8. Malignite dağılımı
9. Diğer nedenler ve tanı konulamayanlar
10. NBA tanısı ile izlenen hastaların başvuru semptomları
11. NBA tanısı ile izlenen hastaların başvuru sırasında muayene bulgular



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 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 inkubasyonunu da kapsayacak şekilde üç günlük uygun inceleme sonunda tanı konulamaması” yer almaktadır.

NBA etiyojisinin tespiti zor olup genellikle uzun sürer. Klasik NBA etiyojisinde beş grup ön plana çıkmaktadır: Enfeksiyonlar, neoplaziler, bağ dokusu hastalıkları, diğer nedenler ve tanı konulamayan hastalıklardır. Bu tanıların sıklığı, coğrafik faktörler, hastanın yaşı, nutrisyonel, hijyenik ve yaşadığı çevresel faktörler ve medikal uygulamaların tipine göre değişiklik gösterebilmektedir (3).

NBA’lı hastaların değerlendirilmesinde anamnez, ateşin doğrulanması, ateş paterni, tekrarlayan fizik muayeneler, laboratuvar incelemeleri, görüntüleme yöntemleri ve invaziv tanısal incelemeler önemli rol oynar.

Çalışmamızın amacı 2009-2015 yılları arasındaki 7 yıllık süreçte kliniğimizde yatarak tetkik ve tedavi edilen, klasik NBA kriterlerine uyan hastaların etiyojilerinin belirlenmesi, laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve bu bulguların literatür bilgileriyle karşılaştırılıp irdelenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

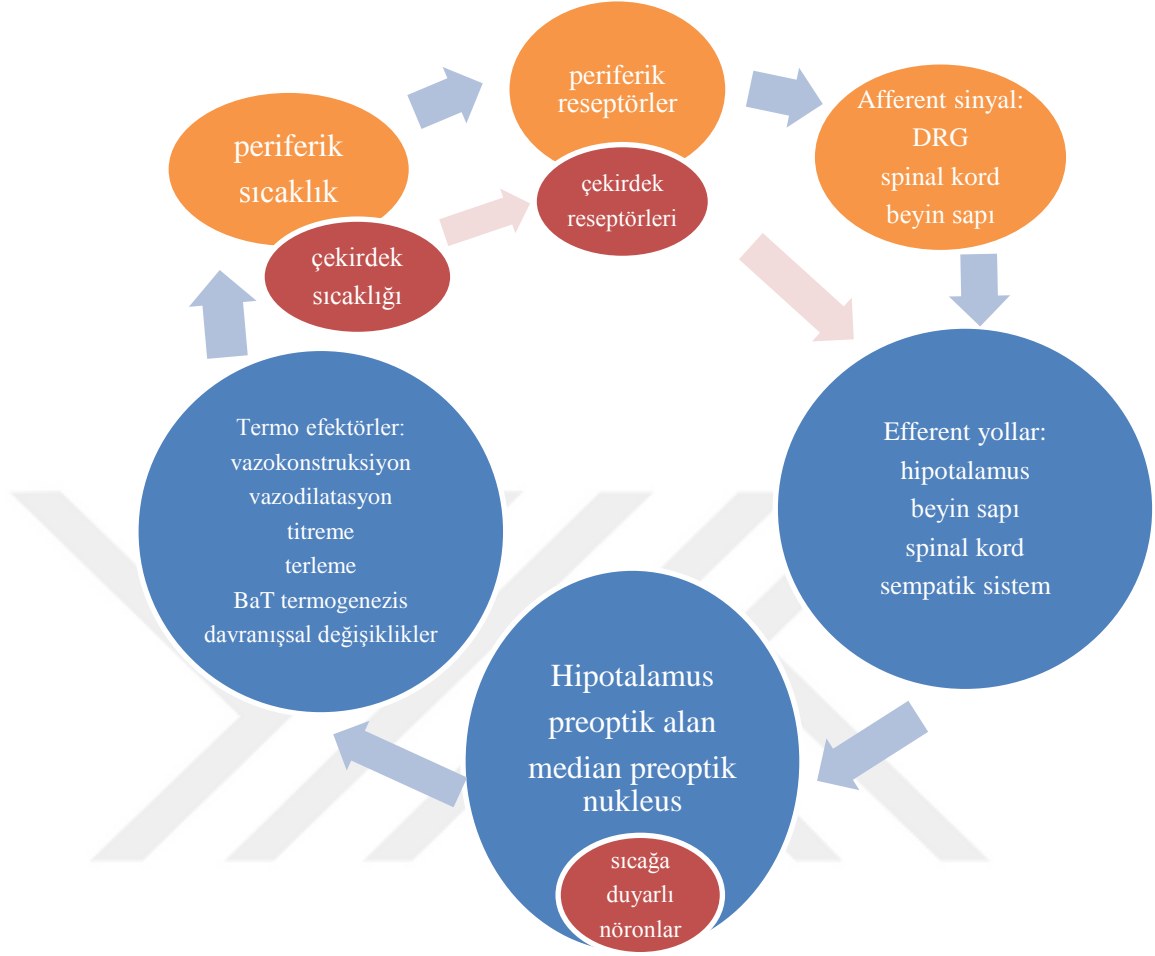
2.1 Vücut ısısının düzenlenmesi

Termoregülasyon,sinir sisteminin dış çevreden ve derin vücut dokularından gelen ısıyla ilgili bilgileri algılama ve bir araya getirme yeteneğidir. Kontrolde en önemli merkez hipotalamustaki preoptik alandır. Preoptik alanın deneysel olarak soğutulması titremeye ve ısı üretimine neden olur. Aynı zamanda metabolik hormonların (tiroksin, katekolaminlar ve glukokortikoidler) plazma düzeyini arttırarak kahvernegi yağ dokusundaki metabolik aktiviteyi ve termogenezi uyarır. Preoptik bölgenin ısıtılması ise deride vazodilatasyon, terleme, solunum sayısında artışa neden olur (4).

Periferdeki ısı değişikliği algıları periferik termoreseptörler aracılığıyla, vücut öz ısısına ilişkin değişiklik algıları ise MSS'deki termoreseptörler aracılığıyla sağlanır.

Isı değişikliklerini algılayan ve vücut yüzeyine en yakın sensörler soğuğa duyarlı olanlardır. Merkezi algılayıcılar ise sıcaklığa duyarlı olanlardır. Derideki soğuk algılayıcılar epidermisin içerisinde ya da hemen altında yerleşmiştir. Sıcaklık algılayıcıları ise dermisin derin bölgelerinde bulunur.

Şekil 1.Termoregülasyon (9).



2.2 Isı üretimi

Tüm canlı hücrelerde, biyokimyasal reaksiyonların bir sonucu olarak ısı açığa çıkar. Glukoz gibi besin maddelerinin katabolizmaları sonucu ortaya çıkan enerji, adenzin difosfatı (ADP), adenzin trifosfata (ATP) dönüşümü ile sonuçlanan oksidatif fosforilasyon reaksiyonunda kullanılır. Bu reaksiyonda yan ürün olarak ısı ortaya çıkmaktadır. Hücre düzeyinde ısının üretimi tiroid hormonları, insülin, adrenal glukokortikoidler ve katekolaminler tarafından düzenlenir (5,6).

Çevre ısısındaki düşüşte, vücutta ısı koruma mekanizmaları olan piloereksiyon ve vazokonstrüksiyon ile iskelet kaslarında ritmik kasılmalar ve titreme devreye girer. Isı üretimini artırmanın başlıca yolu nöral yolla uyarılan

titremedir. Titreme dışı termogenezde ise başlıca rolü kahverengi yağ dokusu oynar. Bu özellikle yenidoğanlarda ve soğuk iklimde yaşayan memelilerde önemlidir (7).

2.3 Isı kaybı

Fiziksel ısı aktarımı mekanizmalarıyla ısı kaybedilir. Bunlar:

Kondüksiyon: Fiziksel temas halinde bulunan nesnelere arasındaki ısı aktarımıdır. Örneğin, deri yüzeyinin daha soğuk bir yüzeye teması sonucu oluşan ısı kaybı bu grupta yer alır (7).

Radyasyon: Kapalı mekanlarda ısı aktarımının başlıca yoludur. Temas gerektirmez. Isı, kızılötesi elektromanyetik dalgalarla aktarılır. Isı, daha sıcak nesnelere, daha soğuk olanlara aktarılır. Vücut ısı kaybının yaklaşık %60'ı bu yolla gerçekleşir (7).

Konveksiyon: Farklı ısıya sahip partiküllerin kütle halindeki hareketlerinin bir sonucu olan ısı aktarımıdır. Vücut çevresindeki hava tabakası ısındıkça yükselir ve daha soğuk bir hava tabakası ile yer değiştirir. Konveksiyon yoluyla ısı kaybının oranı, hava akım hızı ve temas yüzeyinin büyüklüğüne bağlıdır (7).

Evaporasyon (buharlaşma/terleme): Çevre ısısının vücut ısısına yakın olduğu koşullarda ısı aktarımının başlıca yoludur. Vücut yüzeyinin ısı sıvıdan gaz haline dönüşür. Vücut ısısındaki 1°C'lik artışı önlemek için yaklaşık 100ml suyun buharlaşması gerekmektedir (7).

2.4 Normal vücut ısısı ve olağan sapmalar

İnsanlarda normal vücut ısısı Carl Reinhold August Wunderlich'den bu yana 37°C olarak kabul edilmekte ise de sağlıklı bireylerde, gerçekte 36.8 ± 0.4 °C'dir.

Vücut ısısı günlük değişiklikler gösterir. Oral ısı sabah erken saatlerde (04:00-06:00 arasında) 37.2°C, akşama doğru (16:00-18:00 arasında) 37.7°C'ye yükselerek değişir.

Hipotalamusta dzenlenmiş ısı, pratikte aort kanı ısıyla aynıdır. Klinik olarak, kulak zarı ve özofagus ısıları aort kanı ısısına yakındırlar. Oral ısı 0.25°C kadar dūřüktür. Rektal ısı 0.5°C kadar yksekter. Koltukaltı ısısı ise 0.9°C kadar dūřüktür. Vücut yzeylerinden daha derin dokulara gidildikçe, her 4 mm.'de ısı yaklaşık 1.0°C artar (8).

2.5 Ateş patogenezi

“International Union of Physiological Sciences Commission for Thermal Physiology” isimli Komisyon ateşi, “Çok hücreli organizmaların, kendileri için patojen, yabancı, canlı ya da cansız maddelerin işgallerine karşı geliştirdikleri, kısmen savunmayla ilişkili yanıtlarının bir parçası olarak vücutlarının öz ısılarının ykşselmesi durumu” olarak tanımlamıştır (9). Febril yanıt ise, “hastalık durumuna karşılık organizmanın verdiği karmaşık bir tepkime olup vücut ısısında sitokin kaynaklı bir artış, akut faz reaktanlarının ortaya çıkışı ve çeşitli fizyolojik, endokrinolojik, immünolojik sistemlerin aktivasyonuyla özellenir” (7).

Ateş oluşumuna neden olan maddeler, endojen ve ekzojen pirojenler adıyla anılır. Ekzojen pirojenler; mikroorganizmalar (m.o), onların ürünleri ya da toksinleri olabilir. Endojen pirojenler ise; başlıca monosit ve makrofajlardan salınan sitokinlerdir. İntrensek olarak pirojenik özellikteki sitokinler şunlardır: IL-1a (interlökin), IL-1b, TNF-a (tümör nekrozis faktör), TNF-b, IL-6 ve ciliary neurotrophic factor (CNTF) (7).

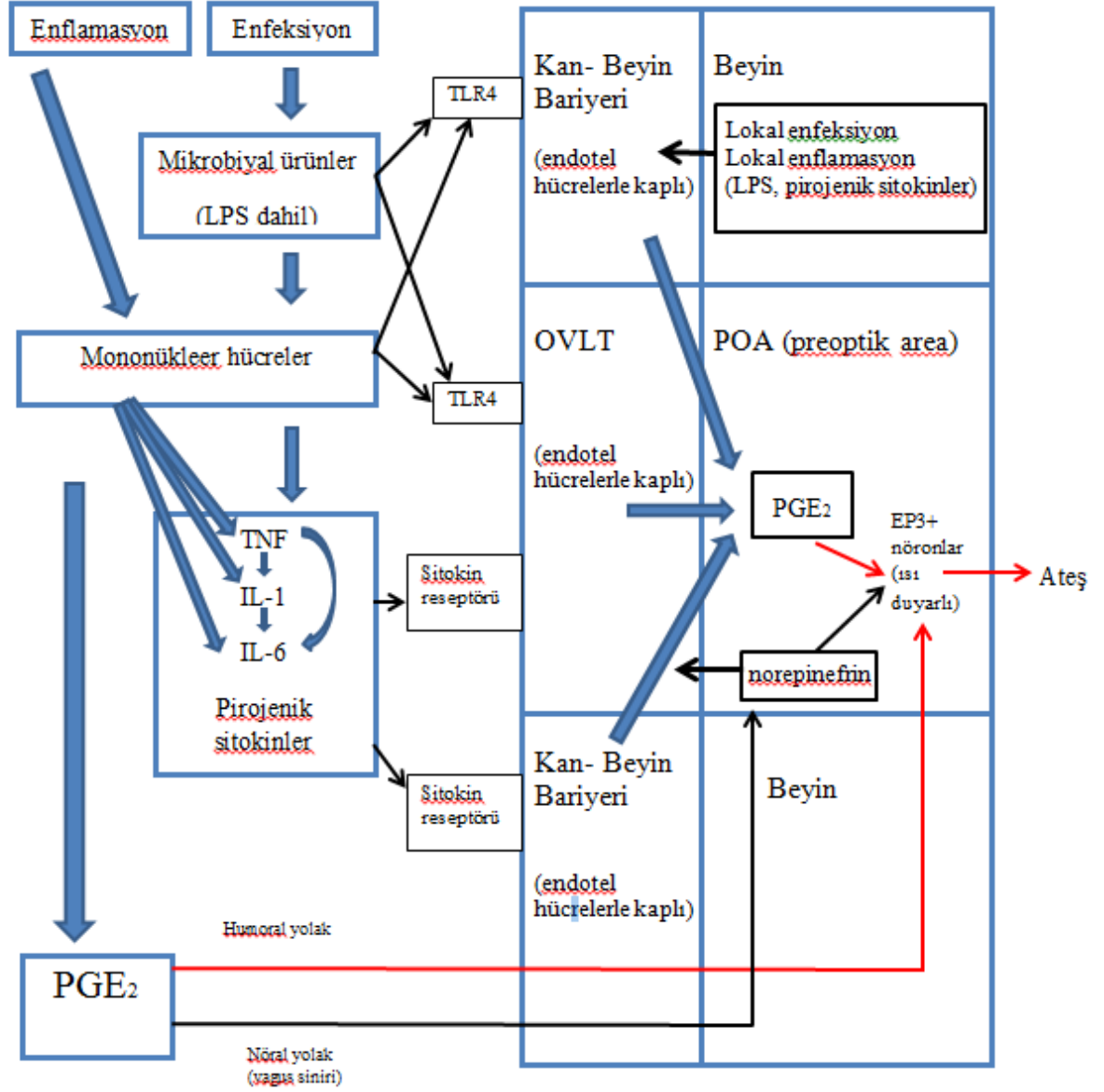
Tablo1. Ekzojen ve Endojen Pirojenler (7).

Ekzojen Pirojenler	Endojen Pirojenler
Mikroorganizmalara ilişkin	
Virüsler (tüm virüs, hemaglutinin, dsRNA)	IL1
Bakteriler	IL6
Gram negatif (tüm mikroorganizma, peptidoglikanlar, lipopolisakkaritler)	TNF-a / TNF-b
Gram pozitif (peptidoglikanlar, lipoteikoik asit, ekzotoksinler, enterotoksinler, eritrojenik toksinler, grup B polisakkaritler)	CNTF (ciliary neurotrophic factor)
Mikobakteriler (tüm mikroorganizma, peptidoglikanlar, polisakkaritler, lipoarabinomannan)	IFN alfa
Funguslar (tüm maya, kapsül polisakkaritleri, proteinler)	C5a
	PAF
Mikroorganizma dışı	
Antijenler (örneğin; bovim serum albümin, HAS, BCG, ovalbumin)	
İnflamatuvar ajanlar (örneğin; asbestos,turpentin, silika)	
Bitki lektinleri (örneğin; fitohemaglutinin, konkanavalin A)	
İlaçlar (örneğin; sentetik immünoadjuvanlar, kimi bitki alkaloidlerinden üretilmiş antitümör ilaçlar,kimi opiatlar ve öteki bağımlılık yapıcı narkotikler)	
Konak kaynaklı	
Antijen-antikor kompleksleri	
Kimi androjenik steroid metabolitleri (etiyokolanolon vb)	
Ürat kristalleri	
İnflamatuvar safra asitleri	
Aktive olmuş kompleman komponentleri (C5a vb)	
Lenfositlerin kimi ürünleri	

PGE₂ (prostaglandin), komplemanın anafilotoksik komponenti C5a, trombosit aktive edici faktör (PAF) ateşin başlatılmasında rol alan mediyatörlerdir. Pirojenik sitokinler etkilerini zengin bir damar ağı olan *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT) üzerinden gösterir. OVLT, her biri internal karotid arterlerle beslenen preoptik alanın her iki tarafında kan-beyin engeli görevi görür. Ventrikülleri çevreleyen organlar(*Circumventricular organs* CVO); OVLT, subfornikal organ ve area postrema'dan oluşmaktadır. Proinflamatuvar moleküllerin beyni dört yolla uyardıklarına ilişkin kuramlar ortaya sürülmüştür (10). Bunlar; OVLT kuramı, vagus kuramı, sinyal aktarıcı olarak kan-beyin engeli kuramı ve transport kuramıdır. Günümüzde en yaygın kabul göreni OVLT kuramıdır. Bu kurama göre karotid arterler aracılığıyla CVO'ya ulaşan sitokinler kan-beyin engelinin yokluğu nedeniyle doğrudan bu bölgedeki yapılara etki etmekte ya da sitokinler, beyin endotel hücreleri veya perivasküler hücreler üzerindeki özgül reseptörlerle etkileşmektedir. OVLT ile etkileşime giren pirojenler, fosfolipaz A₂ üzerinden araşidonik asit salınımına neden olurlar ve PGE₂'ye dönüşürler. Bu reaksiyonu prostoglandin sentetaz enzimi ile terminal PGE sentaz enzimi katalize etmektedir (11). PGE₂'nin siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini artırdığı saptanmıştır. cAMP, beyin dokusunda nörotransmitter özelliğindedir ve ateş oluşumunda temel sinyal aktarıcıdır.

Sonuç olarak hipotalamik ısı ayarının yukarıya çekilmesinde sitokinler ve PGE₂'nin merkezi etkisinin, ısı ayarının normale dönüşünde de nöropeptidlerin merkezi etkisinin olduğu söylenebilir.

Şekil 2. OVLT kuramı (9)



2.6 Hipertermi

Hipertemi, hipotalamus ısı ayarının normal ısı sınırları içindeyken vücut ısısında artış olması durumudur. Ateş ile hipertermi arasındaki en önemli fark, hipertermide ısı düzenleme merkezindeki değerin normal denge noktasında kalmasıdır. Ateş ise çeşitli uyarılarla bu değerin normal denge noktasından daha yükseğe çıkmasıyla oluşur (12). Akılda tutulması gereken önemli bir nokta da hiperterminin tedavisinin ateşten farklı olup, mortal seyredebileceğidir.

Sıcak çarpması (heat stroke); vücut ısısında 40C veya daha fazla artış, mental değişiklik, kuru ve hiperemik deriyle özellenen ilk yardım yapılması gereken klinik tablodur (13). Çoğul organ hasarına ve %10-20 arasında değişen mortalite oranına neden olur.

Malign hipertermi; otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır (14). Depolarize edici kas gevşeticiler ve inhalasyon yoluyla verilen bazı anesteziyelere yanıt olarak vücut ısısında hızla yükselme görülmesidir. Bu etkenler arasında halotan, izofluran, enfluran, sevofluran, metoksifluran, desfluran ve süksinilkolin yer alır. Başlıca defekt ryanodine reseptörü (RYR1) adıyla bilinen iskelet kası kalsiyum salınım kanalındadır. Kalsiyum iyonunun regülasyonu bozular, devamlı kas kontraksiyonları ile hipermetabolik tablo ortaya çıkar. Malign hiperterminin en sık ve en erken belirtisi end-tidal karbon dioksit düzeylerinde hızlı artış, taşikardi ve massater kası spazmıdır. Mortalite oranları %28-70 arasında görülmektedir (7).

Nöroleptik malign sendrom;otonomik disfonksiyon (taşikardi, değişen kan basıncı, terleme, dispne, üriner inkontinans), ekstrapiramidal disfonksiyon (kas kısılmaları, katotoni, histoni, psödoparkinsonizm), bilinç değişikliği ve hiperterminin görüldüğü bir tablodur (15). Patogeneizde hipotalamus ve bazal ganglionlarda dopaminik yolun blokajı rol oynar. Kreatin fosfokinaz ve lökosit (10000-40000/mm³)değerlerinde artış görülür. Sıklıkla nöroleptik ilacın dozunda artış sonrası ortaya çıkar.

Serotonin sendromu;serotonin reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkar. Mental, otonomik ve nörolojik bozukluklarla kendini gösterir. İshal, ajitasyon ve miyoklonus görülmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Selektif serotonin geri alınıcı

inhibitörleri (SSRI) , monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri ya da serotonerjik ilaçlarla oluşur (15).

Hipertiroidi, feokromositoma, ilaca bağlı hipertermi (anfetamin, kokain, ekstazi, lizerjik asit dietilamid vb.) diğer nedenler arasındadır.

Tablo 2. Hipertemi nedenleri (slayt)

Sıcak çarpması
Malign hipertermi
Nöroleptik malign sendrom
Serotonin sendromu
Hipertiroidi- Tirotoksikoz
İlaç intoksikasyonu (aspirin, atropin)
Serebrovasküler olay, travma
Status epileptikus
Feokromositoma
Anhidrotik ektoderaml displazi
Reye sendromu
Duchenne MG
SSPE terminal dönem
Otonomik disfonksiyon

2.7 Ateş şekilleri ve tanımlar

Modern tanı yöntemlerinin kullanılmasından önce ateş şekillerinin incelenmesi hastalıkların tanısında önemli bir yere sahipti. Günümüzde bazı ateş şekilleri ve trasesi hastalık tanısında önemini sürdürmektedir.

Devamlı ateş (febris continua): Sabah ile akşam ısı farkı 1°C'den azdır. Dalgalanma göstermeden günlerce ya da haftalarca devam eder. Tifo, bruselloz, tularemi, enfektif endokardit, psittakoz, Kawasaki hastalığı, kızıl, riketisyal hastalıklarda görülür.

Aralıklı ateş (febris intermittent): Sabah ile akşam ısı farkı 1°C'den fazladır ve ateş normale iner. En iyi örnek sıtmadır. Kala-azar, Juvenil romatoid artrit (Still hastalığı) ve miliyer tüberküloz gibi hastalıklarda günde iki pik yaptığı görülür. Sirkadiyen ritm abartılı şekilde seyrederse septik ateşten (bacaklı ateş) söz edilir.

Bacaklı ateş (febris remitent): Sabah ile akşam ısı farkı 1°C'den fazladır. Ancak ölçülen en düşük düzeyinde bile normal değere ulaşmaz. Tüberküloz ve mikoplazma enfeksiyonlarında görülebilir.

Tekrarlayan ateş (febris rekürrens): Ateş aniden çıkar, 3-5 gün sürdükten sonra birden düşer. Bir süre normal seyrederek, tekrar yükselir. En iyi örneği Borrelia enfeksiyonlarıdır. Bruselloz ve fare ısırığı hastalığında gözlenebilir.

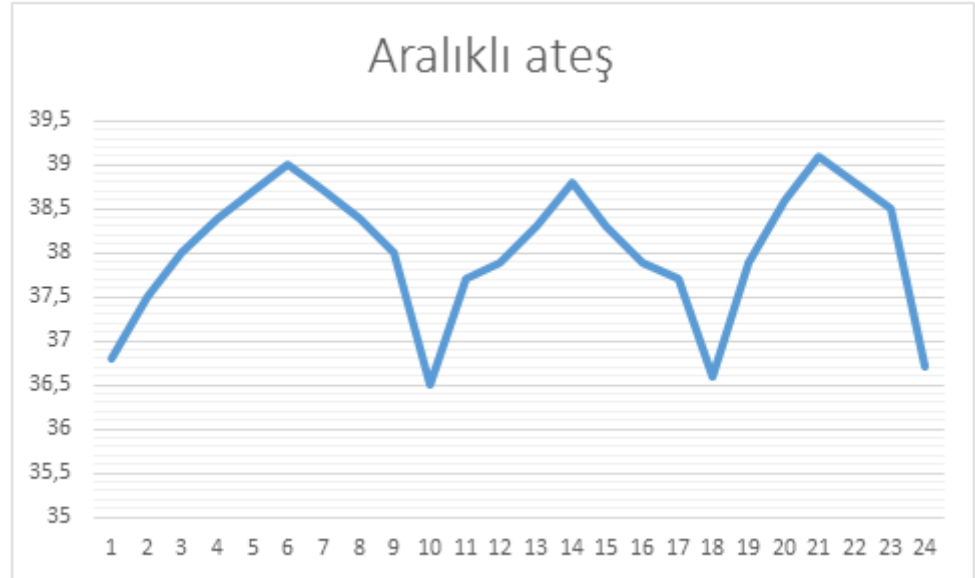
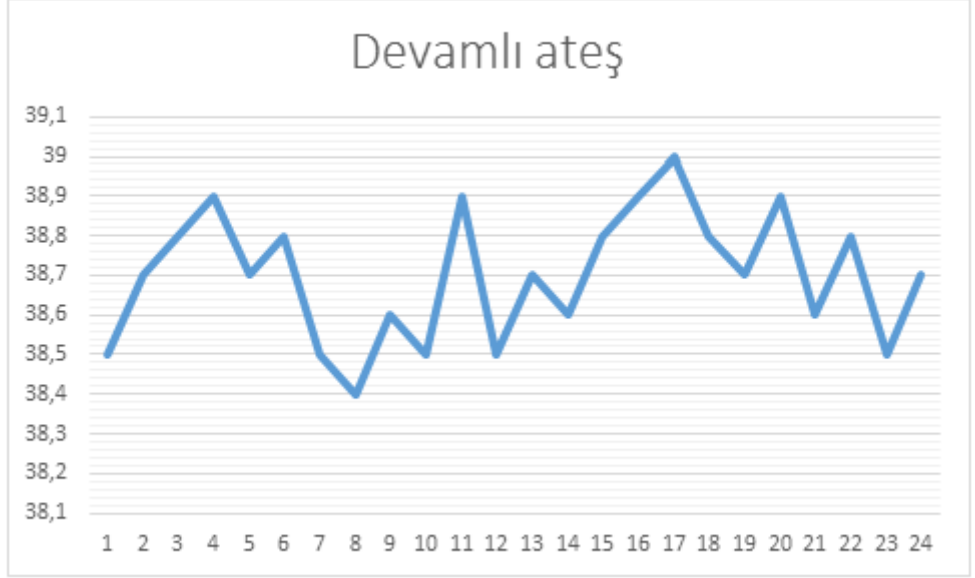
Dalgalı ateş (febris ondülan): Ateş yavaş yavaş yükselir, birkaç gün yüksek kalır ve yavaş yavaş iner. Birkaç gün normal kaldıktan sonra ısı yine yavaş yavaş yükselir. Beş altı günde pik yapar. En iyi örneği brusellozdur. Hodgkin hastalığı seyriinde ondülan tipte ateş olur ve buna Pel-Ebstein ateşi denilir.

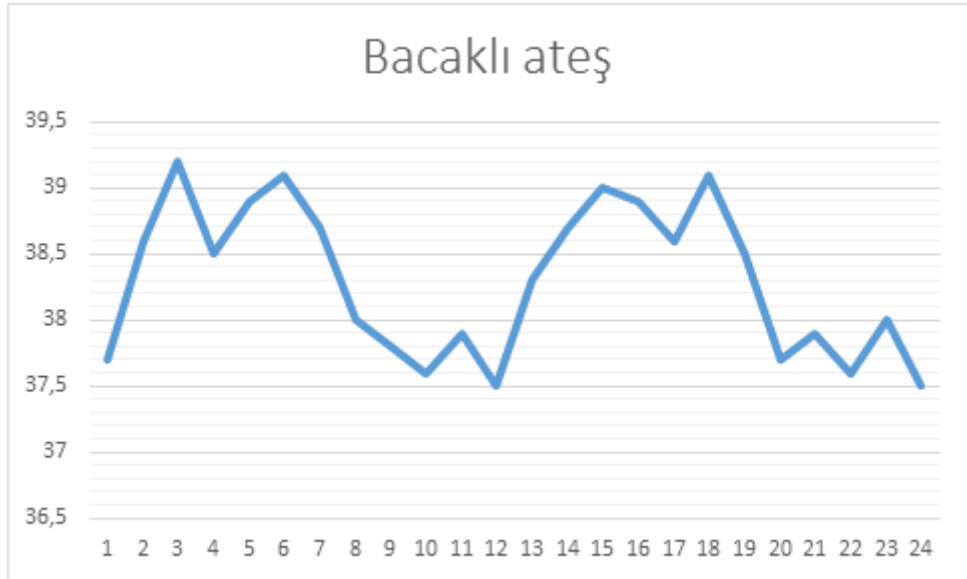
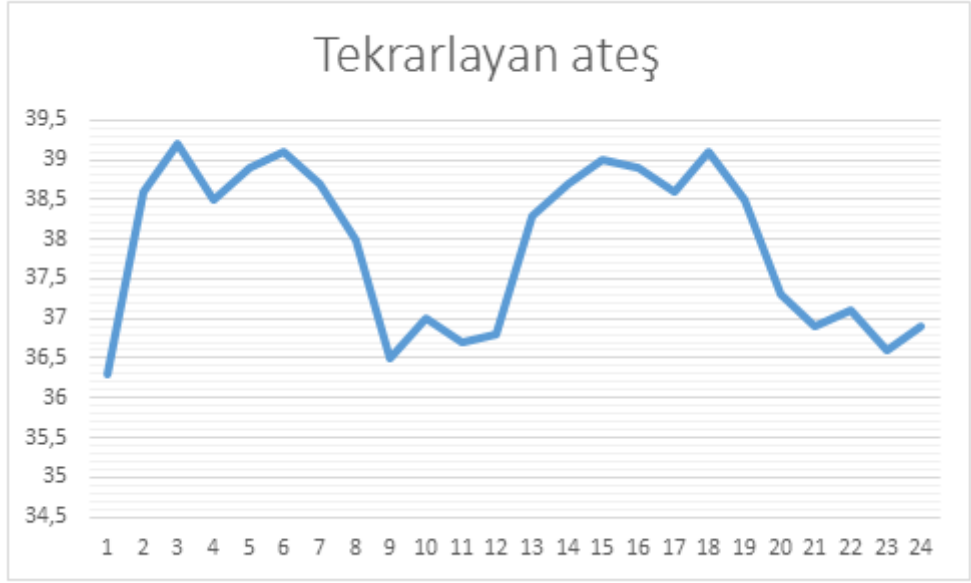
Bifazik ateş: Ateşli birkaç günden sonra bir günlük ateşsiz bir dönem ve sonrasında yeniden birkaç günlük ateşli dönemle seyrederek. İnfluenza, poliomyelit gibi viral enfeksiyonlarda görülebilir.

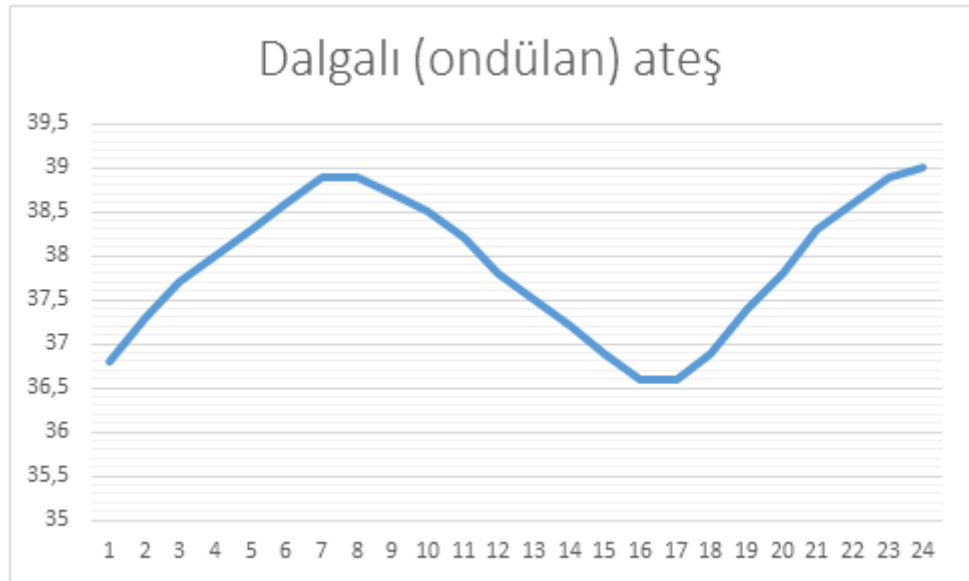
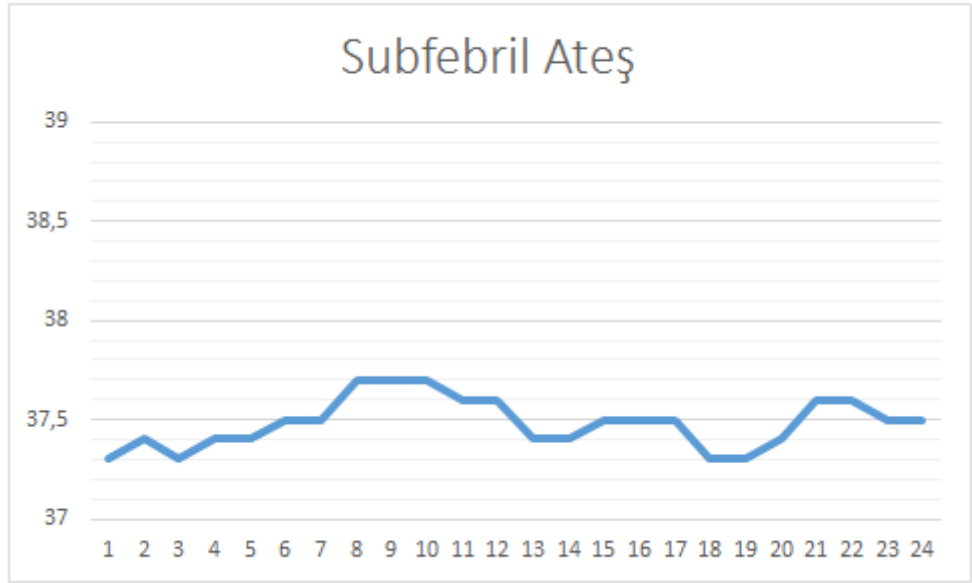
Subfebril ateş: 37-37.7 C arasında vücut ısıları için kullanılan bir tanımdır. Tüberküloz ve bazı malignitelerde görülür.

Genç kadınlarda menstrüel siklusun ikinci yarısında vücut ısısının 37.2-38°C'ye yükselmesine **habituel ateş** denilir. Hastanın bazı ilaçlar ve yöntemler kullanarak ateşinin yükselmesine neden olmasına **hileli ateş** denilir. Bu tabloda sirkadiyen ritm olmaz ve taşikardi görülmez.

Şekil 3. Başlıca ateş şekilleri







2.8 Nedeni bilinmeyen ateş

Nedeni bilinmeyen ateş tanımı Alt ve Baker tarafından ilk kez 1913-1930 yılları arasında izledikleri 101 hastaya ait seriyi yayınlamaları ile kullanılmıştır (16). 1955'de Keefer bu tabloyu detaylandırmış; 1961'de de Petersdorf ve Beeson NBA tanımını yapmıştır(1). Daha sonra da Durack ve Street 1991 yılında NBA' yı dört alt gruba ayırmıştır(2).

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 inkubasyonunu da kapsayacak şekilde üç günlük uygun inceleme sonunda tanı konulamaması eklenmiştir.(Klasik NBA'lı hastaların çoğu subakut veya kronik semptomlara sahiptir (17).

Nozokomiyal 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(17).

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(17).

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 olarak da tanımlanır(17).

2.9 Nedeni bilinmeyen ateşe yol açan hastalıklar

Sayırsız hastalık klasik NBA' ya neden olabilir. Beş grup altında toplanır. Bunlar enfeksiyonlar, maligniteler, bağ dokusu hastalıkları, diğler hastalıklar ve tanı konulamayan hastalıklardır. Bu beş alt grupta toplanan tanuların sıklığı; dekata, iklimle, hastaların yaşına, medikal uygulamaların tipine bağlıdır (3).

2.9.1 Enfeksiyon hastalıkları

Enfeksiyonlar son çalışmalarda %14-58 arasında en büyük grubu oluşturmaktadır. Ancak 65 yaş üstü hastalarda enfeksiyonlar daha az yaygındır ve klasik NBA nedenleri arasında ikinci veya üçüncü sırada yer alır. Klasik NBA'ya neden olan enfeksiyonlar arasında apse, endokardit, tüberküloz ve komplike üriner sistem enfeksiyonları en önemli yere sahiptir (3).

Seyahatten dönen hastalarda ise klasik NBA yapan yaygın enfeksiyonlar sıtma, solunum ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Tropikal bölgeye seyahat edenlerde ise amebik karaciğer apsesi ve Dengue ateşi klasik NBA yapan enfeksiyonlar arasında görülebilir (3).

2.9.1.1 Bakteriyel enfeksiyonlar

Tüberküloz: Dünyada NBA olguları içinde en fazla görülen nedendir. Ülkemizde enfeksiyona bağlı NBA hastalarının %15-65'inden sorumludur (18). Genellikle ekstrapulmoner, en sık da miliyer tüberküloz neden olur. Gelişmiş ülkelerde pulmoner tüberküloz olgularının azalmış olmasına rağmen ekstrapulmoner tüberkülozun önemini koruduğu görülür. Ekstrapulmoner tüberkülozda tanı gecikmeli de olsa konarak sağaltımı yapılabilir. Belirti ve bulgular haftalar hatta aylar sonra saptanır. Tüberküloz olgularında purifiye protein derivesi (PPD) cilt testi kutanöz alerji nedeniyle %50'den az olguda pozitifdir. Balgamda aside dirençli basil olguların %25'ğnde pozitifdir. Bu zorluklardan dolayı tanı koymak için etkilenen

dokuya (lenf nodu, kemik iliği, karaciğer vb.) biyopsisi yapmak gerekir. Örneklerden yapılan tüberküloz kültürlerinin sonuçları genellikle 4-6 hafta sonra alındığından tanıya katkıları geç olur (19).

Enfektif endokardit: Tanısında majör bulgulardan olan kültürde mo üremesi uygun örnekleme yapılan hastaların %90'ında beklenen bir durumdur. Antibiyotik kullanılan hastalarda kültür negatifliği sıktır (20,21). HACEK grubu (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) kültürde izole edilmesi zor olan bakterilerdir ve tanı konulmasını geciktirir.

Apse: Hepatik, subdiyafragmatik, perirenal, pelvik, gluteal ve perirektal yerleşimli apseler NBA'ya neden olabilir. En sık intraabdominal yerleşimli apse görülür. Siroz, steroid ya da immunsupresif ilaç kullanımı, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, diabetes mellitus apse oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir. Sindirim sistemi maligniteleri, divertiküller, ülserler ve inflamatuvar barsak hastalıklarına bağlı perforasyonları izleyen lokal apseler de NBA'dan sorumludur. Kolesistit, kolanjit, pankreatit, pelvik inflamatuvar hastalık gibi enfeksiyonlar da lokal abdominal apselere yol açar. Splenik apseler genellikle hematojen oluşur ve endokarditle birlikte görülür. Perinefritik ya da renal apseler sıklıkla idrar yolu enfeksiyonlarından kaynaklanır (19).

Osteomyelit: Enflamasyon ve lokal ağrının geç ortaya çıktığı durumlarda osteomyelit uzun süre NBA tablosunda izlenerek gözden kaçabilir. Ultrasonografi ve radyoizotop incelemeleri osteomyeliti, röntgen görüntülemelerinden daha önce ortaya çıkarır (22). Semptomları silik olduğu zaman, kas ve eklem hastalıkları ile; sinir kökü basılarına neden olduğu zaman, diskopati ile karışabilir.

Bunların dışında; tipik hastalık tabloları oluşturmayan salmonella cinsi bakteriler veya whipple hastalığı etkeni olan *Tropheryma whipplei* NBA nedeni olabilir. Ayrıca retikuloendotelial sistemi ve lenfoid dokuyu tutabilen brusella ve listerya enfeksiyonları da NBA yapabilir (22).

65 yaş üstü hastalarda intraabdominal apseler, komplike üriner sistem enfeksiyonları, tüberküloz ve endokardit predominant olarak görülür (3).

2.9.1.2 Viral enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar nadiren NBA'ya neden olurlar. Özellikle 40 yaş üstü hastalarda atipik seyir söz konusu olduğundan EBV(Ebstein-barr virüsü) ve CMV (Sitomegalovirüsü) enfeksiyonları akla gelmelidir (17). Enfeksiyöz mononükleoz, tanı için yeterli heterofil ve özgül antikor düzeyi oluşturmadan haftalarca NBA tablosu yapabilir. İlk on günde heterofil antikorların üç haftadan sonra ise viral kapsid antijenine karşı antikorların oluştuğu görülmektedir (22).

2.9.1.3 Fungal enfeksiyonlar

Uzun süren geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, immunsupresif ve sitotoksik ilaçlar özellikle derin yerleşimli ve organ tutulumlu fungal enfeksiyonlara yol açabilir. Blastomikozis, koksidiomikozis ve histoplazmozis olguları daha çok pulmoner tutulum yapar. Belirli coğrafik bölgede yaşayan ve seyahat öyküsü veren hastada özellikle histoplazmozis akla gelmelidir. *Cryptococcus neoformans* daha çok menenjitte seyrederek ve şüphelenilmediğinde tanısı geç konularak NBA olarak takip edilir. *Candida albicans*, bağışıklığı baskılanmış kişilerde mukokutanöz kandida enfeksiyonlarına yol açarak derin doku ve organları tutar ve uzun süre NBA tablosunda kalabilir (22).

2.9.1.4 Paraziter enfeksiyonlar

Visseral Leishmania ve sıtma NBA'nın en sık paraziter enfeksiyon nedenleri arasındadır. Visseral Leishmania etkeni Leishmania donovani kompleksidir. Bu komplekste *L.infantum* (*L.chagasi*) ve *L.donovani* olmak üzere iki tür yer alır. Tatarcık sineği ile yayılır. Genellikle sinsi seyirli olup ateş, hepatosplenomegali ve kilo kaybı yapar. Tanı serolojik olarak veya mikroskopik ile dokuda (genellikle kemik iliğinde) amastigotların gösterilmesiyle, kültür veya PCR (polymerase chain reaction) ile konulur (23).

Sıtma özellikle endemik bölgeye seyahat öyküsü olan ve periyodik ateş ile seyreden olgularda akla gelmelidir. Genellikle akut ateşli hastalığa neden olur, fakat benign türler denilen *Plasmodium malariae*, *P.ovale* ve *P.vivax* ' da haftalarca süren tekrarlayan ateş görülebilir (23).

2.9.2 Maliginiterler

NBA yapan maligniteler içinde lenfoma, lösemi, hepatoma, hipernefroma, atrial miksoma, kolon adenokanseri, karaciğer ve santral sinir sistemi metastatik tümörleri yer alır (21). Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere paralel erken tanı konulabilmesi nedeniyle NBA nedenleri arasında sıklığı azalmıştır (24). Malign neoplaziler pirojenik sitokinleri direkt üretme ve salınım yoluyla indükleyerek ateş neden olur. Ayrıca indirekt olarak, spontan nekroz veya sekonder enfeksiyon oluşumu ile ateşi indükleyebilir (3). Malignite ateşini ayırt etmek için naproksen testi/tedavisi uygulanır. Üç gün günde iki kez 375 mg, oral naproksen maligniteye bağlı ateşi normale getirirken, enfeksiyon ilişkili ateşin yanıtız kalması beklenir. Maligniteden kaynaklanan ateşe yanıtta naproksen gibi NSAİ ajanların enfeksiyon kaynaklı ateşe yanıtta daha iyi olduğu raporlanmış fakat naproksenin nonspesifik olduğu vurgulanmıştır (3). Testin duyarlılığı %55, özgüllüğü %62'dir. 65 yaş üst hastalarda malignite insidansı daha yüksek olduğu için bu hastalarda görülen klasik NBA kötü prognozla seyreder.

2.9.3 Bağ doku hastalıkları

65 yaş üstü hastalarda, klasik NBA nedenlerinden biri olan bağ dokusu hastalıklarının sıklığının yüksek olması dikkat çeken bir özelliktir. Bunun nedeni Yaşlı hastalarda polimiyaljiia romatika ve temporal arteritin yaygın olmasıdır. Fakat bu iki hastalığın semptomlarının subakut ve nonspesifik olması tanı konulmasını zorlaştırmaktadır (3). 20-40 yaş arasındaki hastalarda ise erişkin Still hastalığı ve SLE (sistemik lupus eritematozus) daha sık görülür.

Erişkin Still hastalığında tekrarlayan ateş, artrit ve raş karakterize bulgulardır. Çocuklarda görülen sistemik juvenil idiyopatik artrite benzer.

Temporal arteritte; baş ağrısı, ani görme kaybı, polimiyaljiya romatika semptomları, ateş, anemi ve yüksek sedimantasyon hızı görülür. Çene kladikasyonu tanı koymada önemli bir bulgudur. Temporal arteritten şüphelenilen her hastaya invaziv bir girişim olan temporal arter biopsisi önerilmektedir.

Tablo 3: NBA'ya yol açan bağ doku hastalıkları (20)

Erişkin Still hastalığı	Hipersensitivite vaskülit
Sistemik lupus eritematozus	Hipersensitivite pnömonisi
Polimiyaljiya romatica	Mikst konnektif doku hastalığı
Poliarteritis nodoza	Romatizmal ateş
Temporal arterit	Romatooid artrit
Eritema multiforme	Takayasu arteriti
Eritema nodozum	Wegener granulomatozu

2.9.4 Diğer nedenler

İnflamatuvar barsak hastalıkları, pulmoner emboli, sarkoidoz, granulomatöz hepatit, ilaç ateşi, Kikuchi- Fujimoto hastalığı, alkolik hepatit, subakut tiroidit, hematom, myelofibrozis diğer NBA nedenleri arasında yer alır (3,25).

İlaç ateşi, bu grubun önde gelen nedenidir. T lenfositlerden salınan sitokin sonucu oluşur. Tedavi başladıktan 1-3 hafta sonra ortaya çıkar; tedavi kesildikten sonra 48-72 saat içinde normale gelir. Klinikte hastanın genel durumu iyi olup bazı hastalarda relatif bradikardi ve 1/5 hastada eozinofili ve/veya raş varlığı görülür

(20,21). En sık neden olan ilaçlar antibiyotikler (beta-laktamlar), amfoterisin B, kinidin, atropin, iyot bileşikleri, antineoplastik ilaçlar ve antiepileptiklerdir (fenitoin).

Granülomatöz hepatitin tanısı patoloji ile konur. Hastaların %25'inde transaminaz düzeyleri normaldir (21).

Faktisiyöz ateş; hemşire gözlemi değiştirilmesi, termometre manuplasyonu gibi yöntemlerle oluşan bir tablodur. Hastanın genel durumun iyi olması, diurnal ritmin olmaması hekime yol göstericidir. Ateş ölçümünün direkt gözlemlenerek yapılması önerilir.

Periyodik ateş sendromları ise daha nadir görülen NBA diğer nedenleri arasındadır. Bunlar: Ailesel akdeniz ateşi, tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), ailesel hibernian ateşi, mevolonat kinaz defekti, kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS), PFAPA sendromu, Schnitzler sendromu, siklik nötropeni yer alır (3,25).

2.9.5 Tanı konulamayanlar

Tüm tanısal girişimlere rağmen olguların bir bölümüne tanı konulamamaktadır. Ateş süresi uzadıkça etyolojinin enfeksiyon olma olasılığı azalmıştır. NBA tanısı ile hastanede takip edilip tanı konulamayan ve taburcu edilen hastalar beş yıl boyunca izlendiklerinde hastaların %20'sinde daha sonra tanı konmakta, %50'sinde ateş şikayeti gerilemekte, %30'unda ise tanı konamamaktadır (21).

2.10 Akut faz reaktanları

Sistemik inflamasyon durumunda ortaya çıkan başlıca patofizyolojik olaylar, akut faz yanıtı olarak tanımlanır. Bu tabloda ortaya çıkan maddelere de akut faz reaktanları (AFR) denilir (26,27). Enfeksiyon, travma, yanık, cerrahi girişimler, kanserler, inflamatuvar artitler, infarkt durumlarına karşı savunma mekanizması olarak ortaya çıkar. Amaç, inflamasyonu kolaylaştırmak, patojenleri baskılamak ve

yayılımını önlemek, doku hasarını azaltarak doku tamirini sağlamak ve böylece konakhemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonunu kazanmasını sağlamaktır. Akut faz yanıtı metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir. Bilinen 30'un üzerinde akut faz reaktanı vardır. Akut faz yanıtı, bazı AFR'larının sentezinde ve plazma düzeyinde artışa, bazılarının ise sentezinde ve plazma düzeyinde azalışa neden olur. CRP (C-reaktif protein), ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), prokalsitonin, serum amiloid A protein (SAA), seruloplazmin, haptoglobulin ve ferritin gibi AFR'larının çoğu artarken; α fetoprotein, IGF-1 (insülin-like growth faktör-1), albümin ve transferrin gibi bazıları da azalır. Sadece akut olaylarda değil, kronik süreçlerde de salınırlar. Uyarıya bağlı olarak aktive olan makrofajlardan salınan sitokinler reaksiyonları başlatır. AFR'ları inflamatuvar hastalıkların tanınmasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognozun belirlenmesinde kullanılır. En sık kullanılanları CRP ve ESH'tır(28).

AFR'larının sentezini sağlayan genler tip 1 AFP ve tip 2 AFP genleridir. Tip 1 AFP genleri IL-1 tipi sitokinler, tip 2 AFP genleri ise IL-6 tipi sitokinler tarafından uyarılır (28).

Bu testler pek çok durumda yüksek olduğundan, tek bir hastalığa özgül olmadığından tanı amaçlı kullanılmayıp, klinik şüpheyi destekleyici veya tanısı konulmuş çeşitli hastalıkların takibi için kullanılır.

2.10.1 Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) akut faz yanıtında değerlendirilmede sık kullanılır. inflamasyonun başlangıcından 24 saat sonra yükselir ve normale gelmesi bir ay kadar sürebilir. Test, antikoagülan eklenmiş iyi karıştırılmış venöz kanın, özel tüpte dik pozisyonda tutulduğunda, eritrositler plazmadan daha fazla özgül ağırlığa sahip olduklarından yer çekimi etkisi ile aşağı doğru çökmesi esasına dayanır. Genellikle mm/saat olarak ifade edilir. Eritrosit sayısı, boyutu ve şeklinden etkilenir venonspesifik bir testtir. ESH'nın 100 mm/saat ve üzerinde olması hastalıklı olarak kabul edilmiş ve daha ileri testler yapılması önerilmiştir.

Yaş ve cinsiyete göre normal değerleri değişkenlik gösterir. Kadınların bazal değeri, erkeklere göre daha yüksektir. Westergren metodu ile ölçülen ESH'nın yaşa göre maksimum değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir (29).

Tablo 4: Westergren metodu ile ESH formülü (29)

Erkeklerde ESH= Yaş/2 mm/saat, kadınlarda ESH= (Yaş+10)/2 mm/saat

Normal kabul edilen ESH değerleri şunlardır: >12 yaş erkek için <15 mm/saat, >12 yaş kız için <20 mm/saattir.

Tablo 5: ESH artıran faktörler (30)

Yüksek fibrinojen seviyesi	Hodgkin hastalığı
Enfeksiyonlar	Paraneoplastik sendromlar
Maligniteler	Serum hastalığı
Yaşlılık	Travma
Obezite	İnflamatuvar barsak hastalığı
Gebelik	Romatizmal ve diğer poststreptokok sendromları
Anemi	Postperikardiektomi
Polimyaljia romatica	Rosai-Dorfman hastalığı
Temporal arterit	Kikuchi-Fujimoto hastalığı
Multipl myelom	Sweet sendromu
Kronik böbrek yetmezliği	Castleman hastalığı
Diabetes mellitus	Heparin tedavisi
Myokard enfarktüsü	Glomerulonefrit
Lenfosittik tiroidit	Oral kontraseptif ajanlar
Kawasaki hastalığı	Hipotiroidi
Yanık	Hiperkolesterolemi
Makrositoz	

2.10.2 C-Reaktif protein (CRP)

1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumunda *S.pneumoniae'* nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna CRP adını vermişlerdir (31,32). Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir. Karaciğerde sentezlenir. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner (33).

Özel metotlarla ölçülebilen yüksek hassasiyete sahip (hs-CRP) bir CRP türevidir de klinikte kullanılmaktadır. Hs-CRP genellikle koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığından şüphelenilen durumlarda kullanılmaktadır. Yüksek hs-CRP klasik risk faktörlerine ek bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (34).

Klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, enfeksiyonların tedaviye cevabını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır. Normal değeri 0,2 mg/dl ve altıdır. 100 mg/L'nin üzerinde bir değer % 88 oranında bakteriyel bir enfeksiyonu düşündürür (35). Viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlara oranla daha düşük bulunmaktadır.

Eritrosit sedimentasyon hızının aksine, CRP inflamatuvar süreçte daha hızlı artış gösterir ve daha erken normale iner, CRP düzeyleri ESH'ni etkileyen durumlardan (anemi, polisitemi, eritrosit şekli, plazma protein düzeyi, yaş, cinsiyet) etkilenmez. Ancak travma, yanık, iskemi ve infarkt gibi her türlü doku yıkımı yapan olayda sentezlenir (36).

Hızlı yıkımından dolayı, invaziv hastalıkların izleminde CRP ölçümü yararlıdır ancak CRP tek başına kullanılabilecek bir belirteç değildir.

2.10.3 Prokalsitonin (PCT)

Tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncü maddesidir. PCT üretimi 11.kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan Calc-1 geni tarafından düzenlenir. PCT'nin üretimi endotoksinler veya bakteriyelenfeksiyonlara yanıt olarak üretilen mediyatörlerce (TNF- α ,IL-1, IL-6) sağlanır.Serum düzeyibakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve şiddeti ile korelasyon gösterir. Ayrıca viral enfeksiyonlarsırasında artan interferon gamma (INF- γ), PCT üretimini baskılar. Buna bağlı olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydalı olabilir(37).inflamasyondan 4 saat sonra artmaya başlar veyaklaşık 6 saat içinde pik yapar, inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra hızla normal değerlerine döner. Klinikte ilk 48 saat içinde seri ölçümlerle antibiyotik başlama veya başlamama kararı vermede önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (38).

Sağlıklı kişilerde PCT'nin normal değeri <0.1 ng/ml'dir (39,40). Enfeksiyon sırasında bu değer 0.5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT düzeyi ölçümünü, ağır bakteriyel enfeksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi haline getirmiştir (40).

Transplant hastalarında gelişen enfeksiyonların, akut organ rejeksiyonundan ayırımında prokalsitonin önemli bir role sahiptir. Enfeksiyonda yüksek seviyelerde görülürken, akut organ rejeksiyonunda normal düzeyde kalır (3).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde Ocak 2009-Aralık 2015 tarihleri arasında klasik NBA tanısı alan 18 yaş ve üzeri hastaların retrospektif incelenmesi ile gerçekleştirildi.

Çalışma planlandıktan sonra, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.01.2016 tarihli, 5 no' lu karar "Nedeni Bilinmeyen Ateş Olgularının İrdelenmesi" adlı araştırma onayı alındı. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak; 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" tanımlaması kabul edildi. Ayrıca hastanede izlenen hastalarda, mikrobiyolojik kültürlerin 48 saat enkübasyonunu da kapsayacak şekilde üç günlük uygun inceleme ile tanı konulamaması durumunda olanlar da çalışmaya alındı.

Nozokomiyal NBA, nötropenik NBA, HIV ile ilişkili NBA tanısı kapsamına giren hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastalar için form oluşturularak kayıt altına alınması planlandı. Gerekli literatür incelemeleri yapıldıktan sonra, çalışma formuna son şekli verildi. Anamnez, semptom ve bulgular, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri, etiyoloji olmak üzere dört ana başlık oluşturuldu.

Öncelikle hastane kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından ateş takip çizelgelerine bakılarak, vücut ısısı 38.3°C ve üzerinde olan ve üç günlük uygun inceleme sonunda tanı konulamayan hastalar belirlendi.

Bilgisayar veri tabanı ve hasta dosyaları kullanılarak hastalara ait anamnez, semptom ve bulgular ile laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri incelendi.

Anamnez kısmından; seyahat öyküsü, şüpheli cinsel ilişki, çiğ et tüketimi, şebeke suyu kullanımı, kene teması, kemirgen teması, hayvan teması, çevresinde benzer hastalığı olan kişi varlığı, şehir dışından geliş öyküsü, öncesinde başka hastaneye başvurma, transfüzyon öyküsü, fırsatçı enfeksiyon öyküsü, kadın hastalarda jinekolojik hastalık öyküsü, hastaneye başvuru öncesinde ateş süresi, antibiyotik kullanım öyküsü araştırıldı ve forma kaydedildi.

Semptom ve bulgular kısmından, kilo kaybı, gece terlemesi, üşüme ve titreme, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, baş ağrısı, öksürük, dizüri, ishal, eklem ağrısı araştırıldı ve forma kaydedildi. Yapılan günlük fizik muayene bulguları incelendi. Hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, orofarinkste hiperemi, göz tutulumu, döküntü, taşikardi varlığı araştırıldı ve sonuçlar forma kaydedildi.

Hastaların ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneleri değerlendirildikten sonra laboratuvar tetkiklerinin incelenmesine geçildi.

Çalışmaya alınan hastaların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, prokalsitonin, rutin biyokimya testleri, tam idrar tetkiki, periferik yayma, Wright tüp aglütinasyon testi, rose bengal, mono spot, EBV profili, VDRL, TORCH paneli, otoantikör testleri, ferritin, anti HIV ve hepatit markerları, tiroid fonksiyon testleri, PPD testi, kan- idrar- boğaz- balgam- gaita kültürleri, PA akciğer grafisi, batın USG, EKO, kalın damla ve ince yayma, boyun-toraks-abdominal BT/MR, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ve diğer biyopsileri araştırıldı ve forma kaydedildi. Hastaların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, rutin biyokimya test değerlerinin kliniğe yatışının ilk günkü sonuçları forma kaydedildi.

Son aşamada hastalar etiyolojik yönden; enfeksiyöz nedenler, bağ dokusu hastalıkları, maligniteler, diğer nedenler ve tanı konulamayanlar olarak 5 gruba ayrıldı. Enfeksiyöz nedenler de; bakteriyel, viral, fungal ve paraziter olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı. Elde edilen sonuçlar elektronik ortamda formlara kaydedildi.

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS Windows version 16.0 kullanıldı. Yaş, lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobulin düzeyi, hastanede kalış süresi gibi tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma (std) olarak verildi. Cinsiyet,septom ve muayene bulguları, anemi ,lökositoz, lökopeni, trombositoz, trombositopeni, CRP, ESH yüksekliği gibi kategorik veriler ise sayısal değerleri ve yüzdelerle ifade edildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik programı kullanıldı.



5. BULGULAR

Klasik NBA tanısı alan 306 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %52'si (n:160) erkek, %47'si (n:146) kadın, erkek/kadın oranı 1,09 bulundu. Hastaların yaş ortalaması 49 ± 18 (18-100) yıl hesaplandı.

Hastaların %76,5 'u (n:234) kentte, %23,5'u (n:72) kırsal kesimde ikamet ediyor olarak hesaplandı. Meslek dağılımı ise %26,8 (n:82) emekli, %24,5 (n:75) ev hanımı, %13,1 (n:40) memur, %11,8 (n:36) öğrenci, %10,5 (n:32) serbest meslek, %5,9 (n:18) işsiz, %7,4 (n:23) diğerleri olarak hesaplandı. Diğer meslek grupları bankacı, çiftçi, estetik uzmanı, garson, hayvancılık, inşaat işçisi, iş adamı, sekreterlik, temizlik görevlisi olarak saptandı.

Hastaların %4,2'sinde (n:13) seyahat öyküsünün olduğu tespit edildi. Çalışmadaki hastaların %0,7'sinde (n:2) şüpheli cinsel ilişki saptandı. Hastaların tamamında %100 (n:306) çiğ et tüketim öyküsünün olmadığı saptandı.

Hastaların %0,7'sinde (n:2) çevresinde benzer hastalığı olan kişiler olduğu gözlemlendi. Hastaların %5,2'sinde (n:16) küçükbaş veya büyükbaş hayvan temasının olduğu gözlemlendi. Çalışmamızdaki hastaların %2'sinde ise (n:6) kene temasının olduğu gözlemlendi. Çalışmamızdaki hastaların %2'sinde ise (n:6) kemirgen temasının olduğu gözlemlendi.

Hastaların %88,9'unun (n:272) hazır su, %11,1'inin (n:34) ise şebeke suyu tükettiği belirlendi. Hastaların %73,5'unun (n:225) şehir içinde olup, %26,5'unun (n:81) şehir dışından geliş öyküsü tespit edildi.

Hastaların %83,7'sinin (n:256) öncesinde yakın zamanda başka bir hastaneye başvuru öyküsü olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama hastanede kalış süresi $20,5\pm 18,3$ (4-128) gün olarak bulundu. Hastaların hastaneye başvuru öncesi ateş süresi $22\pm 30,7$ (4-365) gün olarak saptandı.

Hastaların %12,7'sinde (n:39) kan transfüzyon öyküsü tespit edildi. Kadın hastaların %7'inde (n:11) jinekoloji hastalık öyküsü saptandı. Hastaların hastaneye başvuru öncesinde %69,9'unda (n:214) antibiyotik kullanım öyküsü tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastaların %99'unda (n:303) üşüme ve titreme, %60,8'inde (n:186) halsizlik, %50,7'sinde (n:155) iştahsızlık, %33,3'ünde (n:102) gece terlemesi, %33,3'ünde (n:102) kas ağrısı, %27,8'inde (n:85) eklem ağrısı, %24,2'sinde (n:74) bulantı ve kusma, %21,9'unda (n:67) baş ağrısı, %14,1'inde (n:43) öksürük, %5,6'sında (n:17) ishal, %4,2'sinde (n:13) dizürü tespit edildi.

En sık muayene bulgusu ise lenfadenopati olarak saptandı (n:84, %27,5). 70 hastada (%22,9) splenomegali, 53 hastada (%17,3) döküntü, 51 hastada (%16,7) hepatomegali, 47 hastada (%15,4) taşikardi, 40 hastada (%13,1) orofarenkste hiperemi, 18 hastada (%5,9) göz tutulumu bulguları saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki ortalama hemoglobin değeri $11,7 \pm 2,1$ g/dl izlenirken, 104 hastada (%34) anemi tespit edildi. Ortalama lökosit sayısı $11540 \pm 6900/\text{mm}^3$ olarak saptandı. 148 hastada (%48,4) lökositoz, 32 hastada (%10,5) lökopeni saptandı. Ortalama trombosit sayısı $259000 \pm 142000/\text{mm}^3$ olarak saptandı. 30 hastada (%9,8) trombositopeni tespit edildi.

253 hastada (%82,6) ESH yüksekliği tespit edildi. Ortalama ESH değeri $58 \pm 36,4$ mm/saat (1-140) olarak saptandı. 298 hastada (%97,3) CRP yüksekliği tespit edildi. Ortalama CRP değeri $13,8 \pm 10,7$ mg/dl (0,03-60) olarak saptandı. 233 hastada (%76,1) PCT yüksekliği tespit edildi. Ortalama PCT değeri $2,93 \pm 9,3$ ng/ml (0,01-112) olarak saptandı.

198 hastada (%64,7) ferritin yüksekliği tespit edildi. Ortalama ferritin değeri 1249 ± 5251 ng/ml (6-61777) olarak saptandı.

Otoantikör testlerinden sekiz hastada (%2,6) ANA pozitifliği, dörthastada (%1,3) RF pozitifliği, üç hastada (%1) anti ds-DNA pozitifliği saptandı. Hiçbir hastada ANCA pozitifliği saptanmadı. 11 hastada VCA IGM pozitifliği saptandı. Bunların 10' u enfeksiyöz mononükleoz tanısı alırken, biri EBV hepatit tanısı aldı. 10 hastada monospot pozitifliği saptandı. CMV enfeksiyonu tanısı alan altı hastada

CMV-IGM pozitifliği saptandı. 259 hastada (%84,6) CMV IGG pozitifliği, 92 hastada (%30,1) Toxoplazma IGG pozitifliği, 296 hastada (%96,7) Rubella IGG pozitifliği tespit edildi.

Brusella tanısı alan 10 hastanın tamamında Wright aglütinasyon test pozitifliği 9 hastada ise Rose bengal test pozitifliği saptandı. Nörosfiliz tanısı alan bir hastada VDRL pozitifliği tespit edildi.

Bütün hastaların akut hepatit paneli negatif olarak saptandı. 21 hastanın (%6,9) tam idrar tetkikinde lökositüri tespit edildi. Hastaların 116' sında PPD değeri 10 mm ve üzerinde tespit edildi. Bunlardan 25' i tüberküloz tanısı aldı.

Hastaların periferik yaymalarının 169' u (%55,2) nötrofil, 28' i (%9,2) lenfosit, yedisi (%2,3) monosit hakimiyeti olarak tespit edilirken, 10' unda (%3,3) atipik hücre saptandı. Sıtma tanılı dört hastanın tamamında kalın yayma pozitifliği saptandı. 56 hastanın (%18,3) kan kültüründe üreme, iki hastanın (%0,7) idrar kültüründe üreme, üç hastanın (%1) gaita kültüründe üreme, iki hastada ise BOS kültüründe üreme tespit edildi. Gaita kültürü pozitifliği saptanan üç hasta Salmonelloz tanısı aldı. Salmonelloz tanısı alan yedi hastanın dördünde kan kültüründe üreme saptandı. BOS kültüründe üreme olan iki hasta akut bakteriyel menenjit ve subdural ampiyem tanılarını aldı.

Hastaların 13' ünde (%4,2) PA akciğer grafisinde infiltrasyon saptandı. USG görüntülemesi, 183 hastada (%59,8) normal, 51 hasta (%16,7) splenomegali, 38 hasta (%12,4) hepatomegali, beş hastada (%1,6) kolesistit, beşhastada (%1,6) batın içi abse, beş hastada (%1,6) batın içi sold kitle, üç hastada (%1) nefrolitiazis, bir hastada (%0,3) akalküloz kolesistit olarak raporlandı. Hastaların 19' unun (%6,2) EKO sonucu vejetasyon ile uyumlu, bir hastada (%0,3) ise perikardit ile uyumlu olarak tespit edildi.

37 hastaya (%12,1) tanı amaçlı LAP biopsisi, 23 hastaya (%7,5) kemik iliği biopsisi yapıldığı tespit edildi. 224 hasta (%73,2) haliyle taburcu, 55 hasta (%18) şifa ile taburcu olurken, 27 hastada (%8,8) hastane içi ölüm geliştiği gözlemlendi.

14 hastanın enfeksiyöz hastalıklar, altı hastanın diğer nedenler (iki hasta pulmoner emboli, iki hasta intrakraniyal hematoma, bir hasta akut tromboflebit, bir hasta trombotik trombositopenik purpura), üç hastanın malignite (iki hasta lenfoma, bir hasta nazofarenks kanseri), üç hastanın tanı konulamadan, bir hastanın bağ doku hastalığı (temporal arterit) sonucu kaybedildiği görüldü.

Enfeksiyöz nedenlerle kaybedilen 14 hastanın yedisinin enfektif endokardite, ikisinin tüberküloz menenjitte, birinin salmonelloza, birinin leptospiroza, birinin kandidemiye, birinin aort greft enfeksiyonuna, birinin uyluk absesine bağlı kaybedildiği tespit edildi. Hastaların 12'si sevk edilirken, 11'inin kendi isteğiyle taburcu olduğu saptandı.

NBA'nın en sık nedeni 169 hasta (%55,2) ile enfeksiyon hastalıklarıydı. Enfeksiyon hastalıklarının en sık nedeni 136 hasta (%44,4) ile bakteriyel enfeksiyonlardı. En sık bakteriyel enfeksiyon da 25 hasta ile tüberkülozdu. Tüberküloz hastalarının 24'ü ekstrapulmoner iken, bir hasta pulmoner tüberküloz olarak saptandı. İkinci en sık bakteriyel enfeksiyon nedeni 20 hasta ile enfektif endokardit olarak tespit edildi. 16 hastada tbc menenjit, üç hastada tbc lenfadenit, iki hastada tbc peritonit, bir hastada tbc endometrit, bir hastada tbc osteomyeliti ve absesi, bir hastada üriner tbc tespit edildi.

Diğer bakteriyel enfeksiyon sebepleri içinde 11 hasta bakteriyemi, 10 hasta bruselloz, dokuz hasta bakteriyel pnömoni, yedi hasta salmonelloz, beş hasta akut taşlı kolesistit, beş hasta leptospiroz, beş hasta kas içi abse, dört hasta sinüzit, üç hasta kateter enfeksiyonu, üç hasta aort greft enfeksiyonu, iki hasta septik artrit, iki hasta komplike idrar yolu enfeksiyonu, iki hasta tularemi, iki hasta riketsiyoz, iki hasta paravertebral abse, iki hasta karaciğer absesi, iki hasta epidural abse, bir hasta serebellar abse, bir hasta intraserebral abse, bir hasta renal abse, bir hasta intragluteal abse, bir hasta dalak absesi, bir hasta skrotal abse, bir hasta diş absesi, bir hasta subdural ampiyem, bir hasta akut bakteriyel menenjit, bir hasta yumuşak doku enfeksiyonu (dekübit ülseri), bir hasta osteomyelit, bir hasta perikardit, bir hasta pelvik inflamatuvar hastalık, bir hasta akut süpüratif parotit, bir hasta nörosfiliz olarak tespit edildi.

Viral enfeksiyonlar 23 hasta (%7,5) ile enfeksiyon hastalıkları içinde ikinci sıklıkta saptandı. 11 hasta EBV enfeksiyonu, altı hasta CMV enfeksiyonu, iki hasta kızamık (Rubeola), bir hasta viral pnömoni, bir hasta viral gastroenterit, bir hasta HSV enfeksiyonu, bir hasta adenovirüs enfeksiyonu tespit edildi. 11 EBV enfeksiyonununun 10' uEnfeksiyöz mononükleoz, biri EBV hepatiti olarak saptandı.

Paraziter hastalıklar sekiz hasta (%2,6) ile enfeksiyon hastalıkları içinde üçüncü sıklıkta tespit edildi. Dört hastanın sıtma, dört hastanın da leishmaniasis tanısı aldığı saptandı.

Fungal enfeksiyonlar ise iki hasta ile enfeksiyon hastalıkları içinde en az sıklıkta saptandı. Bir hastalarineal kandidiyazis, bir hasta da kandidemi tanısı aldığı tespit edildi.

Enfeksiyon hastalıklarını 44 tanı konulamayan hastanın (%14,4) takip edildiği saptandı.

Diğer nedenlerin 39 hasta (%12,7) ile üçüncü sıklıkta olduğu tespit edildi. 15 hasta ilaç ateşi, beş hasta toksik hepatit, üç hasta subakut tiroidit, üç hasta derin ven trombozu, iki hasta intrakraniyal hematoma, iki hasta pulmoner emboli, bir hasta subdural hematoma, bir hasta intraserebral hemoraji, bir hasta testis torsiyonu, bir hasta ailesel Akdeniz ateşi, bir hasta akut tromboflebit, bir hasta trombotik trombositopenik purpura, bir hasta mesane taşı, bir hasta nefrolitiyazis, bir hasta sweet sendromu olarak saptandı.

Malignitelerin 33 hasta (%10,8) ile dördüncü sıklıkta olduğu saptandı. 20' sinin solid organ kanseri, 13' ünün de hematolojik kanser olduğu tespit edildi. 10 hasta ilelenfoma en sık malignite nedeni olarak saptandı. Bunu yedi hasta ile akciğer kanserinin izlediği saptandı. İki hastada lösemi, iki hastada nazofarenks kanseri, iki hastadakolon kanseri (peritonitis karsinomatosa), bir hastada menenjiom, bir hastada pleomorfiksarkom, bir hastada matür kistik teratom, bir hastada multipl miyelom, bir hastada paraganglioma, bir hastadarenal hücreli kanser, bir hastadameme kanseri, bir hastada endometrium kanseri, bir hastadamide kanseri, bir hastadanöroendokrin kanser tespit edildi.

Bağ doku hastalıkları ise 21 hasta (%6,9) ile en az sıklıkta saptandı. 12 hasta erişkin still hastalığı, iki hasta sistemik lupus eritematozus, iki hasta romatoid artrit, iki hasta lökositoklastik vaskülit, bir hasta temporal arterit, bir hastareaktif artrit, bir hasta akut romatizmal ateş olarak tespit edildi. Erişkin still hastalığının en sık bağ doku hastalığı nedeni olduğu saptandı.



Tablo 6: Enfeksiyon hastalıkları dağılımı

Tanı	Sayı
Enfeksiyon	
Bakteriyel enfeksiyon	136
Tüberküloz	25
Pulmoner	1
Ekstrapulmoner	24
Tüberküloz menenjit	16
Tüberküloz lenfadenit	3
Tüberküloz peritonit	2
Tüberküloz endometrit	1
Tüberküloz osteomyeliti ve absesi	1
Üriner tüberküloz	1
Enfektif endokardit	20
Bakteriyemi	11
Bruselloz	10
Bakteriyel pnömoni	9
Salmonelloz	7
Akut taşlı kolesistit	5
Leptospiroz	5
Kas içi abse	5
Sinüzit	4
Kateter enfeksiyonu	3
Aort greft enfeksiyonu	3
Septik artrit	2
Komplike idrar yolu enfeksiyonu	2
Tularemi	2
Riketsiyoz	2
Paravertebral abse	2
Karaciğer absesi	2
Epidural abse	2
Serebellar abse	1
İntraserebral abse	1
Renal abse	1
İntragluteal abse	1
Dalak absesi	1
Skrotal abse	1
Diş absesi	1
Subdural ampiyem	1
Akut bakteriyel menenjit	1
Yumuşak doku enfeksiyonu(dekübit ülseri)	1
Osteomyelit	1
Perikardit	1
Pelvik inflamatuvar hastalık	1
Akut süperatif parotit	1
Nörosfiliz	1

Tablo 6 (devam): Enfeksiyon hastalıkları dağılımı

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

Tablo 7: Bağ doku hastalıkları dağılımı

Tanı	Sayı
Bağ doku hastalıkları	21
Erişkin still hastalığı	12
Sistemik lupus eritematozus	2
Romatoid artrit	2
Lökositoklastik vaskülit	2
Temporal arterit	1
Reaktif artrit	1
Akut romatizmal ateş	1

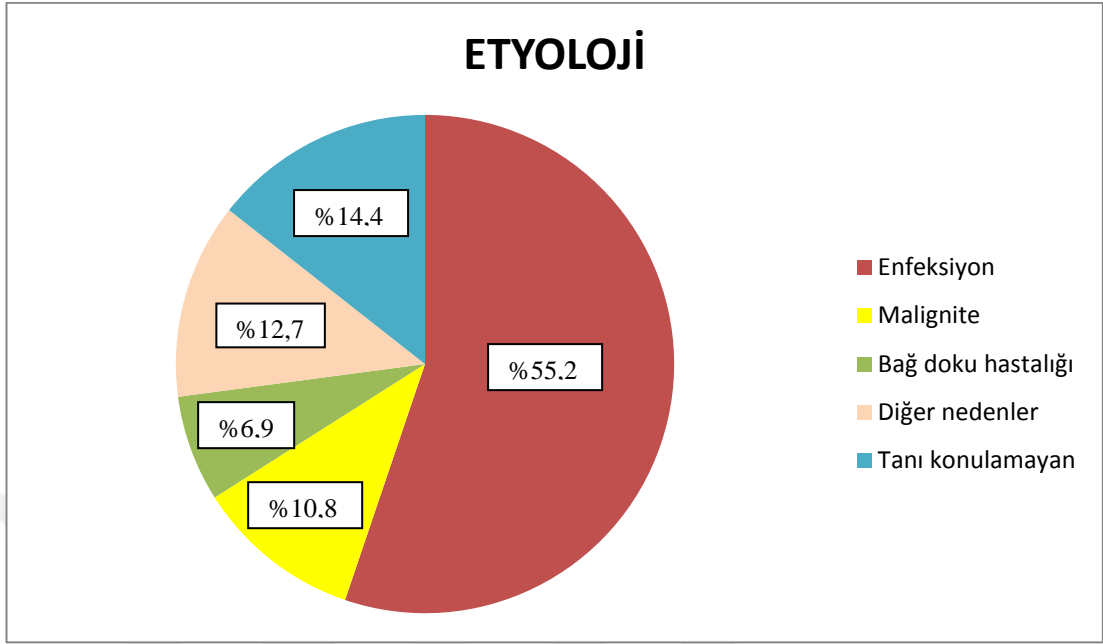
Tablo 8: Malignite dağılımı

Tanı	Sayı
Maligniteler	33
Lenfoma	10
Akciğer kanseri	7
Lösemi	2
Nazofarenks kanseri	2
Kolon kanseri (peritonitis karsinomatoza)	2
Menenjiom	1
Pleomorfik sarkom	1
Matür kistik teratom	1
Multipl miyelom	1
Paraganglioma	1
Renal hücreli kanser	1
Meme kanseri	1
Endometrium kanseri	1
Mide kanseri	1
Nöroendokrin kanser	1

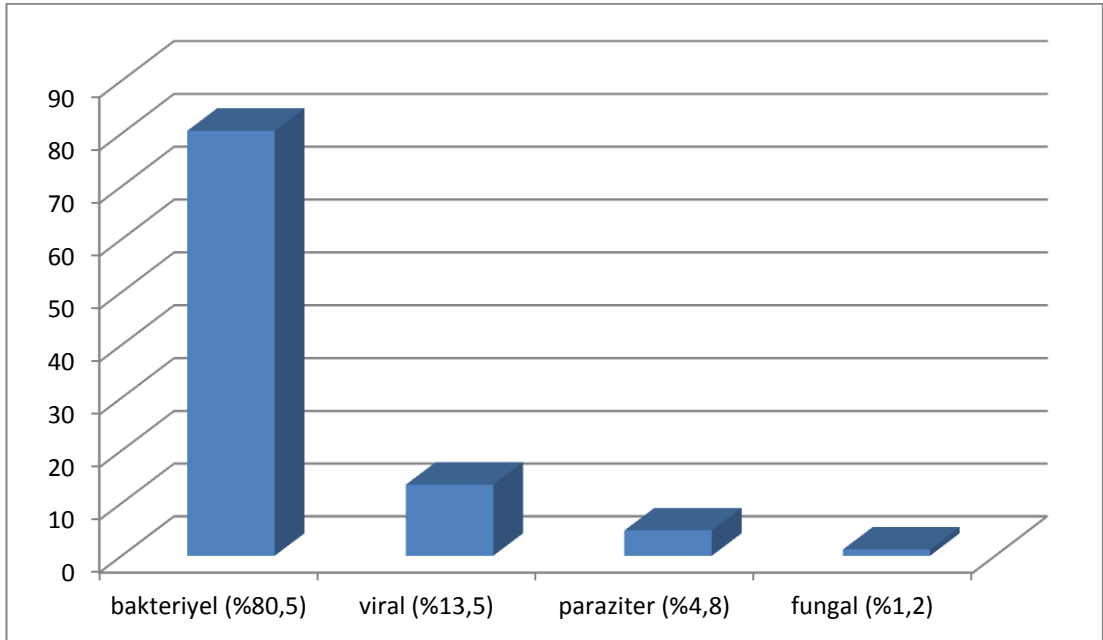
Tablo 9: Diğer nedenler ve tanı konulamayanlar

Tanı	Sayı
Diğer nedenler	39
İlaç ateşi	15
Toksik hepatit	5
Subakut tiroidit	3
Derin ven trombozu	3
İntrakraniyal hematoma	2
Pulmoner emboli	2
Subdural hematoma	1
İntraserebral hemoraji	1
Testis torsiyonu	1
Ailesel akdeniz ateşi	1
Akut tromboflebit	1
Trombotik trombositopenik purpura	1
Mesane taşı	1
Nefrolitiazis	1
Sweet sendromu	1
Tanı konulamayanlar	44

Şekil 4. Etyolojiye göre hastaların dağılımı



Şekil 5. Enfeksiyon hastalıklarının etyolojik dağılımı



Tablo 10: NBA tanısı ile izlenen hastaların başvuru semptomları

Semptomlar	Hastalar n (%)
Üşüme ve titreme	303 (%99)
Halsizlik	186 (%60,8)
İştahsızlık	155 (%50,7)
Gece terlemesi	102 (%33,3)
Kas ağrısı	102 (%33,3)
Eklem ağrısı	85 (%27,8)
Bulantı ve kusma	74 (%24,2)
Baş ağrısı	67 (%21,9)
Öksürük	43 (%14,1)
İshal	17 (%5,6)
Dizüri	13 (%4,2)

Tablo 11: NBA tanısı ile izlenen hastaların başvuru sırasında muayene bulguları

Bulgular	Hastalar n (%)
Lenfadenopati	84 (%27,5)
Splenomegali	70 (%22,9)
Döküntü	53 (%17,3)
Hepatomegali	51 (%16,7)
Taşikardi	47 (%15,4)
Orofarenkste hiperemi	40 (%13,1)
Göz tutulumu	18 (%5,9)

6.TARTIŞMA VE SONUÇ

NBA' ya yol açan nedenler, gelişmişlik düzeyi,coğrafi özellikler, hastaların yaşı, çalışmaların yapıldığı dönem gibi etkenlerin yanı sıra tanısal tekniklerdeki gelişmelere paralel olarak zamanla değişebilmektedir.

Enfeksiyon hastalıkları dünyada ve ülkemizde NBA' nın en sık sebebi olarak yer almaktadır. Ülkemizde sıklığı %29-65 (18) arasında değişmektedir. Mete ve ark.'nın (41) yaptığı çalışmada enfeksiyon hastalıkları sıklığı % 32.5, Kucukardali ve ark.'nın (42) yaptığı çalışmada %40.8, Ergonul ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmada %59.6, Öncü ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada %43.9, Özer ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada %52.3, Sipahi ve ark.' nın (53) yaptığı metaanalizde %47 olarak belirtilmiştir.

Baymakova ve ark.'nın (46) yaptığı bir çalışmada enfeksiyon hastalıkları sıklığı %71.1, Ryuko ve Otsuka' nın (47) yaptığı çalışmada %41, Yamanouchi ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada %27.7, Shi ve ark.'nın (49) yaptığı çalışmada %48, Hu ve ark.'nın (50) yaptığı çalışmada %35.9, Chin ve ark.'nın (51) yaptığı çalışmada %57.4 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda enfeksiyon hastalıkları sıklığı %55,2 olarak saptandı. Çalışmamızda da NBA' nın en sık sebebinin enfeksiyon hastalıkları olduğunu desteklemektedir.

Tüberküloz NBA etyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Türkiye'de 2014 yılında toplam 13378 tüberküloz hastası tespit edilmiştir. Toplam olgu hızı yüz bin nüfusta 17.2'dir.2014 yılı tbc hastalarının %92'si (12253 kişi) yeni Tbc olgusu, %8'i (1125 kişi) önceden tedavi görmüş olgudur. Hastaların 8632'sinde (%65) akciğer tüberkülozu varken, 4746'sında (%35) akciğer dışındaki organlar (lenf bezleri, plevra, kemik, böbrek, beyin vb.) tutulmuştur. Tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde önemini korumaktadır. Ülkemizde enfeksiyona bağlı NBA tanısı ile izlenen hastaların %15-65' inden tüberküloz sorumludur (18). Yapılan çalışmalarda enfeksiyona bağlı NBA hastalarında %11-43 olduğu saptanmıştır (49,50,51).

Bizim çalışmamızda tüberküloz tanısı konulan hastaların 24' ü ekstrapulmoner, biri pulmoner tüberkülozdu. Çalışmamızda enfeksiyona bağlı NBA hastalarının %15' inin tüberküloza bağlı olduğu saptanmıştır.. Bunun nedeninin ülkemizin sosyoekonomik koşullarının yeterli düzeyde olmaması ve hastalığın ülkemizde endemik olmasına bağlı olduğunu söyleyebiliriz.

Enfektif endokardit tanısında klasik fizik muayene bulgularının olmaması, antibiyotik kullanımı tanının geç konmasına neden olmaktadır. Ayrıca HACEK grubu mikroorganizmaların zor üremeleri nedeniyle NBA serileri içerisinde önemli yere sahiptir. Sipahi ve ark.'nın analizinde (53) enfektif endokardit oranı %9, Özer ve ark.'nın çalışmalarında (45) %10.5 olarak saptanmıştır. Enfektif endokarditin enfeksiyon hastalıkları içindeki sıklığını Yamanouchi ve arkadaşları (48) %16, Shi ve arkadaşları (49) %13, Hu ve arkadaşları (50) %13 ve Chin ve arkadaşları (51) %14 olarak tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda %11.8 ile bu oran literatürle uyumlu olarak saptandı. Çalışmamızda yedi enfektif endokardit hastasının hastanede ölümünün gerçekleştiği saptandı. Enfektif endokarditin mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir hastalık olduğu ve tanısının halen zor ve geç olduğundan dolayı önemini koruduğunu görülmektedir. Dikkatli fizik muayene ile kapak ameliyatı geçirmiş hastalarda uzayan ateş yüksekliği saptanıyorsa enfektif endokardit mutlaka ekarte edilmelidir.

Çalışmamızda 11 hastaya bakteriyemi tanısı konulmuş olup NBA' nın enfeksiyöz nedenlerinden biridir. Hastalarda ateş yüksekliği, üşüme, titremeye birlikte enfeksiyöz parametrelerinin yüksekliği ve kan kültürü pozitifliği tespit ettiğimiz semptom ve bulgularıdır. Sipahi ve arkadaşlarının (53) 857 hastalık metaanalizinde altı hastanın bakteriyemi tanısı aldığı saptanmış. Bizim çalışmamızda daha fazla oranda bakteriyemi hastası olduğunu görmekte, gelişmekte olan tanı sistemleri ile bu oranın NBA etyolojisinde öneminin artacağı düşüncesindeyiz.

Ülkemiz, bruselloz açısından endemiktir(54). Ülkemizden bildirilen serilerde bruselloz NBA nedenleri arasında birinci ya da ikinci sırada yer almaktadır (55).Sipahi ve arkadaşlarının (53) analizinde 403 enfeksiyon hastası %12' si bruselloz tanısı almıştır. Bizim çalışmamızda %6 (n:10) olarak saptanmıştır. Shi ve

ark.'nın (49) yaptığı çalışmada enfeksiyöz hastalıklar içindeki bruselloz oranı %6 olarak tespit edilmiştir. NBA nedenleri arasında ondulan ateş yüksekliğine sahip, riskli gruplardaki hastalarda bruselloz mutlaka aklımıza gelmelidir. İlk başvuru anında negatif saptanan tanı testleri şüphemiz varsa tekrarlanmalıdır.

Viral enfeksiyonlar daha az sıklıkla NBA nedenidirler. EBV ve CMV enfeksiyonları öncelikle akla gelmelidir. Çalışmamızda EBV ve CMV olguları, viral enfeksiyonların %74' ünü oluşturmaktadır.

Belirli coğrafik bölgede yaşayan ve seyahat öyküsü veren hastada sıtma mutlaka düşünülmelidir. Kalın ve ince yayma preparatları incelenip kısa zamanda tanı konulması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda dört sıtma hastası saptanmıştır. Sipahi ve ark.'nın (53) yaptığı metaanalizde 10 sıtma hastası tespit edilmiştir. Leishmaniasis Türkiye' de endemik bir hastalık olup çalışmamızda 4 hasta saptanmıştır.

Klasik NBA etiyojisinde enfeksiyonlar ve maligniteler 1900' ların ortalarından itibaren gittikçe azalmakta, buna rağmen tanı konulamayanların oranı artmaktadır (56). Bütün araştırmalara rağmen, tanı konulamamış hastalarda prognoz iyidir (57). Mete ve ark.'nın (41) yaptığı çalışmada tanı konulamayanların sıklığı % 20, Kucukardali ve ark.'nın (42) yaptığı çalışmada %15.6, Ergonul ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmada %11.9, Öncü ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada %7.5, Özer ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada %19.8, Sipahi ve ark.'nın (53) yaptığı metaanalizde % 16.1 olarak belirtilmiştir.

Baymakova ve ark.'nın (46) yaptığı bir çalışmada tanı konulamayanların sıklığı %16.7, Ryuko ve Otsuka' nın (47) yaptığı çalışmada %19, Yamanouchi ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada %28.9, Shi ve ark.'nın (49) yaptığı çalışmada %20, Hu ve ark.'nın (50) yaptığı çalışmada %14.9, Chin ve ark.'nın (51) yaptığı çalışmada % 18.1 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda tanı konulamayanların sıklığı %14.4 olarak saptandı. Çalışmaya alınan bazı hastaların tetkiklerinin tamamlanmadan kendi isteğiyle hastaneden ayrılmasının bu oranı yükselttiği düşüncesindeyiz. Bütün gelişmelere ve ilerlemelere rağmen NBA ile takip edilen hastalara tanı konulamamaktadır.

Klasik NBA etiyolojisinde diğer nedenlere bağlı hastalıklar yer almaktadır. İlaç ateşi, toksik hepatit, subakut tiroidit, derin ven trombozudaha sıklıkla görülmektedir. En sık ilaç ateşi yapan başlıca nedenler beta- laktam grubu antibiyotikler, fenitoin ve kinidin türevi kardiyovasküler ilaçlardır. Mete ve ark.'nın (41) yaptığı çalışmada diğer nedenlere bağlı hastalıkların sıklığı % 2.5, Kucukardali ve ark.'nın (42) yaptığı çalışmada %6.1, Öncü ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada %9, Özer ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada %8.1, Sipahi ve ark.'nın (53) yaptığı metaanalizde %6 olarak belirtilmiştir.

Baymakova ve ark.'nın (46) yaptığı bir çalışmada diğer nedenlere bağlı hastalıkların sıklığı %6.7, Ryuko ve Otsuka'nın (47) yaptığı çalışmada %5.7, Yamanouchi ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada %14.8, Shi ve ark.'nın (49) yaptığı çalışmada %7.1, Hu ve ark.'nın (50) yaptığı çalışmada %4.9, Chin ve ark.'nın (51) yaptığı çalışmada %8.5 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda diğer nedenlere bağlı hastalıkların sıklığı %12.7 olarak saptandı. Diğer nedenler arasında ilaç ateşi %38 oran ile en sıklıkla görülen neden olarak tespit edildi. Hastaların genel durumunun iyi olması, relatif bradikardi, eozinofili ve raş varlığının bize tanı koymada yardımcı olduğu düşüncesindeyiz. Hastanın kullandığı ilaçların sorgulanmasının çok önemli olduğunu bizim çalışmamızın da gösterdiği kanaatindeyiz. Toksik hepatit, subakut tiroidit de ön tanılarımız arasında olmalıdır.

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak erken tanı konulabilmesi nedeni ile NBA nedenleri arasında malignite sıklığı azalmıştır (24). Çalışmamızda NBA nedeni neoplaziler içinde lenfoma, lösemi, akciğer kanserinin daha sık olduğu saptanmıştır (tablo8). Mete ve ark.'nın (41) yaptığı çalışmada malignite sıklığı % 17.5, Kucukardali ve ark.'nın (42) yaptığı çalışmada %16.9, Ergonul ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmada %19.2, Öncü ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada %7.6, Özer ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada %14, Sipahi ve ark.'nın (53) yaptığı metaanalizde %14.7 olarak belirtilmiştir.

Baymakova ve ark.'nın (46) yaptığı bir çalışmada malignite sıklığı %4.4, Ryuko ve Otsuka' nın (47) yaptığı çalışmada %6.9, Yamanouchi ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada %10.2, Shi ve ark.'nın (49) yaptığı çalışmada %7.9, Hu ve ark.'nın (50) yaptığı çalışmada %12.7, Chin ve ark.'nın (51) yaptığı çalışmada %8.5 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olup malignite sıklığı %10.8 olarak saptandı. Lenfomanın ateş yüksekliği, gece terlemesi, kilo kaybı ile seyrettiği düşünülürse NBA etiolojisindeki yeri son derece önemlidir. Malignite düşündüğümüz hastalarda en kısa zamanda uygun tetkikler ve incelemelerle tanı konulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bağ doku hastalıkları bizim çalışmamızda en az sıklıkla saptanan grup olup, erişkin Still hastalığı en sık tespit ettiğimiz bağ doku hastalığıdır. Mete ve ark.'nın (41) yaptığı çalışmada bağ doku hastalığı sıklığı % 47.5, Kucukardali ve ark.'nın (42) yaptığı çalışmada %36.2, Ergonul ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmada %21.2, Öncü ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada %39.4, Özer ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada %5.8, Sipahi ve ark.' nın (53) yaptığı metaanalizde %15.9 olarak belirtilmiştir.

Baymakova ve ark.'nın (46) yaptığı bir çalışmada bağ doku hastalığı sıklığı %17.8, Ryuko ve Otsuka' nın (47) yaptığı çalışmada %27, Yamanouchi ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada %18.4, Shi ve ark.'nın (49) yaptığı çalışmada %16.9, Hu ve ark.'nın (50) yaptığı çalışmada %32.4, Chin ve ark.'nın (51) yaptığı çalışmada %7.4 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda bağ doku hastalığı sıklığı %6.9 olarak saptandı. Hastaların öncelikle dahiliye, romatoloji başta olmak üzere diğer kliniklerde araştırılmasının bu oranı düşürdüğü kanaatindeyiz. Erişkin Still hastalığı ön tanımlar arasında yer almalıdır. Klasik triadını yüksek ateş, döküntü ve artrit oluşturur. Genç hastalarda klinik de uyumlu ise erişkin Still hastalığı aklımıza gelmelidir.

Bu çalışmanın sınırlılığı, hastalara ait kayıtların incelenerek, geriye dönük (retrospektif) olarak yapılmasıdır. Daha net bir sonuca varabilmek için daha fazla sayıda hasta ile prospektif, çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, NBA tanısı ile kliniklere başvuran hastalarda enfeksiyon hastalıkları halen ilk sırada yer almaktadır. Çalışmamızdan anlaşılacağı üzere iyi bir öykü ve seri fizik muayeneler hastalıkların tanısını koymada altın standarttır. Etkenin tespit edilmesi amacıyla kültür materyalleri yeterli sıklıkta ve miktarda alınmalıdır. Ülkemizde tbc ve bruselloz, enfeksiyon hastalıkları içinde sık görülmektedir. Başvuruda yüksek ateş ve eklem şikayetlerinin beraber görüldüğü olgular, son zamanlarda tanı sıklığı giderek artan erişkin Still hastalığı yönünden değerlendirilmelidir. NBA olgularında multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliği göz ardı edilmemelidir.



7.ÖZET

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) tanısal yöntemlerde gelişmelere rağmen önemli bir sorundur. 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 inkubasyonunu da kapsayacak şekilde üç günlük uygun inceleme sonunda tanı konulamaması” eklenmiştir.

Klasik NBA enfeksiyonlar, maligniteler, bağ doku hastalıkları, diğer hastalıklar ve tanı konulamayanlar olarak beş gruba ayrılır.

NBA hastalarının değerlendirilmesinde öykü, tekrarlayan fizik muayeneler, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri, invaziv tanısal girişimler, ateşin doğrulanması ve tipi oldukça önemlidir.

Çalışmamızda 2009-2015 yılları arasında hastanemizde tetkik ve tedavi edilen klasik NBA kriterlerine uyan hastaların, etiyolojilerinin, laboratuvar değerlerinin literatür verileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda etiyolojik yönden enfeksiyon hastalıkları en sık neden olarak saptandı. Enfeksiyon hastalıkları içinde tüberkülozun en sık , daha sonra ise enfektif endokardit ve bakteriyeminin olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumluydu.

Klasik NBA nedenlerinin sıklığına baktığımızda, günümüzde diğer nedenlerin ve tanı konulamayanların oranının artmakta olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda bunu desteklemekteydi.

Sonuç olarak enfeksiyon hastalıkları NBA’ nın ülkemizde halen en sık sebebi olmakla beraber, tanısal gelişmelere rağmen tanı konulamayan olguların sıklığı giderek artmaktadır. NBA’ nın etiyolojisini belirlemede anamnez ve tekrarlayan fizik muayenelerin oldukça önemli olduğunu, prospektif çalışmalara ve yeni tanı metodlarına ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

8.ABSTRACT

Despite improvements in diagnostic methods, fever of unknown origin (FUO) is an important problem. Fever of unknown origin was defined as the following: a temperature greater than 38.3°C, more than 3 weeks' duration of fever, and failure to reach a diagnosis despite 1 week of inpatient investigation. "Failure to reach a diagnosis at the end of three outpatient visits for outpatients and appropriate investigation during three days, including 48 hours incubation of microbiological cultures, for inpatients" has been introduced into the definition.

Classical FUO was divided into five groups: infections, malignancies, connective tissue diseases, other diseases and the diseases which can not be diagnosed. Anamnesis, repeated physical examinations, laboratory, imaging, invasive diagnostic procedures, verification of fever and the type of fever is very important in investigation of patients with FUO.

In our study, it was aimed to evaluate the etiology and laboratory findings of patients who met classical FUO criteria among those followed in our hospital between 2005 and 2009 accompanied by literature data.

Infectious diseases was the most frequent cause of FUO in our study. Among infectious diseases tuberculosis was the most frequent one followed by infective endocarditis and bacteremia, respectively. These results were consistent with other studies.

When looking at the frequencies of FUO causes, it was seen that the ratio of other diseases and diseases which can not be diagnosed was increasing at the present time. Our study also supported this finding.

In conclusion, while infectious diseases is still the most frequent cause of FUO in our country, the frequency of undiagnosed cases is ever increasing. We believe that anamnesis and repeated physical examinations is very important and that there is a need for further prospective studies and new diagnostic methods to identify the etiologic cause of FUO.

9.KAYNAKLAR

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unknown origin: report on 100 cases. *Medicine* 40: 1-30, 1961
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin- reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35.
3. Wright WF, Mackowiak PA. Fever of Unknown Origin. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Newyork: Churcill Livingstone 2015;56: 721-731
4. Boulant JA. Role of the Preoptic- anterior hypothalamus in thermoregulation and fever *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):S157.
5. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 2006;86:435-64.
6. Hampl R, Stárka L, Jansky L. Steroids and thermogenesis. *Physiol Res* 2006;55:123-31.
7. Yenen OŞ. Ateş , patogenezi ve Hipertermi. *Türkiye klinikleri J Inf Dis- Special Topics* 2009;2(1:1-13).
8. Hasday JD. The influence of temperature on host defenses. “Mackowiak PA(Ed): *Fever.Basic Mechanisms and Management*” kitabı. İkinci Baskı. Lippincott-Raven Publishers,Philadelphia; 1997. p.177-96.

9. Sajadi MM, Mackowiak PA. Temperature Regulation and the Pathogenesis of the Fever. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds: Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Newyork: Churcill Livingstone 2015;55: 708-720
10. Romanovsky AA, Almeida MC, Aronoff DM, Ivanov AI, Konsman JP, Steiner AA, et al. Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions. Front Biosci 2005;10:2193-216.
11. Ivanov AI, Romanovsky AA. Prostaglandin E2 as a mediator of fever: synthesis and catabolism. Front Biosci 2004;9:1977-93.
12. Zetterström M, Sundgren-Andersson AK, Östlund P et al. Delineation of the inflammatory cytokine cascade in fever induction. Ann N Y Acad Sci 1998;856:48.
13. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med 2002;346:1978-88.
14. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. Best Pract Res Clin Anaesth 2003;17:519-33.
15. Nisijima K, Shioda K, Iwamura T. Neuroleptic malign syndrome and serotonin syndrome. Prog Brain Res 2007;162:81-104.
16. Alt HL, Baker MH. Fever of unknown origin. JAMA 1930;94:1457.
17. Arman D. Nedeni bilinmeyen ateş. Türkiye klinikleri J Inf Dis- Special Topics 2009;2(1:35-43).
18. Tabak F, Mert A. Nedeni Bilinmeyen Ateş. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları (Ed. Uzun Ö, Ünal S)'da. Bilim sel Tıp Yayınevi, Ankara, 2001: 79.

19. Küçükardalı Y, Öztürk MA, Sönmezoğlu M. Nedeni bilinmeyen ateş. İç hastalıkları dergisi. 2011;18:1-11.
20. Yenen OŞ, Altunay H. Nedeni Bilinmeyen Ateş. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (Ed: Willke A, Söyletir G, Doğanay M), 2.baskıda. Nobel Tıp Kitabevi ri, İstanbul; 2002.s.388.
21. Hashmey RH, Roberts NJ. Fever and Fever of Unknown Etiology. In: Reese and Bett's A Practical Approach to Infectious Diseases, 5th ed (Ed: Betts RF, Chapman SW, Penn RL),LWW, Philadelphia; 2003. p.1.
22. Aktuğlu Y, İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Süleymanlar G. Nedeni bilinmeyen ateş. İç hastalıkları. Güneş kitabevi Ankara.2003; 2969-2979.
23. McGregor AC, Moore AD. Infectious causes of fever of unknown origin. Clinical Medicine 2015 vol 15,No 3:285-7.
24. Gelfand JA, Callahan MV. Fever of Unknown Origin. In. Harrison's Principles of Internal Medicine (Ed: Kasper DL, Braunwald E, FauciAS, et al), 19thed. Mc Graw Hill Co. Inc., NewYork: 116.
25. Lachmann HJ. Autoinflammatory syndromes as causes of fever of unknown origin. Clinical medicine 2015 Vol 15 No 3:295-8.
26. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG,Vongpatanasin W, Wians FH, Grundy SM, Lomes JA. Raceand gender differences in C-reactive protein levels. J AmColl Cardiol. 2005;46(3):464-469.
27. Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein,sedimantasyon ve lokositler. Ankem Derg. 2005; 19(Suppl.2): 80-4.

28. Habif S, inflamatuvar yanıtta akut faz proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2005.43(2):p.55-65.
29. Wallach J and; Interpretation of Diagnostic Tests, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000: p.55-7.
30. Yazgan H, Yazgan Z, Uzun L, Gürel . C-reaktif protein, prokalsitonin ve eritrosit sedimentasyon hızının klinik pratikte kullanımı. KBB-Forum2011;10(4):70-73.
31. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. Clin Chem 2001; 47: 426-30.
32. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111(12):1805–1812.
33. Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Möllmann H. Calcium and C-reactive protein. J Am Coll Cardiol 2011; 57:465-467.
34. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. J Exp Med 1999; 189:599.
35. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. Curr Oncol Rep. 2002;4(3):250–255.
36. Hatipoğlu H, Erkal S, Türkmen S, Engerek N, Kurt K, Şiraneci R. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulguları. JOPP Derg 2011; 3(1):5-11.
37. Schuetz et al. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Medicine 2011, 9:107.

38. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011;26:331.e1–e7.
39. Bhatia BD, B.S, Newer diagnostic tests for bacterial diseases. *Indian J Pediatr*, 2007 74(7):p.673-7.
40. Ertuğrul Ö, E.M, Prokalsitonin ve enfeksiyon. *Klimik dergisi*, 2005. 18(2):p.59-62.
41. Mete B, Vanli E, Yemisen M, Balkan II, Dagtekin H, Ozaras R, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Med Sci* 2012;9(8):682-9.
42. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis* 2008;12(1):71-9.
43. Ergonul O, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of ‘fever of unknown origin’: limitations and opportunities. *J Infect* 2005;50(1):1-5.
44. Öncü S, Ertuğrul MB, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Nedeni bilinmeyen ateş: 66 olgunun analizi. *Klimik Dergisi* 2003;16(3):108-12.
45. Özer S, Ak Ö, Gençer S, Ustaoglu R, Karagöz G. Nedeni bilinmeyen ateş: 86 olgu bildirisi. *Klimik Dergisi* 2004;17(1):34-37
46. Baymakova M, Plochev K, Dikov I, Popov GT, Garnizova RM, Kovaleva V, et al. Fever of unknown origin in a Bulgarian hospital: evaluation of 54 cases for a four year-period. *J of Clinical and Analytical Medicine* 2016;7(1):70-5.

47. Ryuko H, Otsuka F. A comprehensive analysis of 174 febrile patients admitted to Okayama university hospital. *Acta Med,ca Okayama* 2013;67(4):227-37.
48. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, Hosoda T, Watanabe Y, Shiga T, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Internal Medicine* 2014;53:2471-75.
49. Shi XC, Liu XQ, Zhou BT, Zhang LF, Ma XJ, Deng GH et al. Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years. *Chin Med J* 2013;126(5):808-12.
50. Hu Y, Lu H, Zhang Y, Jiang W, Yin Y, Pan X et al. Fever of unknown origin: Revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital. *BioScience Trends* 2008;2(1):44-46.
51. Chin C, Chen Y.-S, Lee S.S.-J, Wann S.-R, Lin H.-H, Huang C.-K et al. Fever of unknown origin in Taiwan. *Clinical and Epidemiological Study* 2006;34:75-80.
52. Özkan S, Musaonbaşıoğlu S, Yıldırım A, Mutlu S.M, Baykal F. Türkiye’de Verem Savaşı 2014 Raporu. THSK Tüberküloz Daire Başkanlığı. Ankara, 2015.
53. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukçu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007;13(7):CR318-22.
54. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *Int J Infect Dis* 2003;7(3):173-82.

55. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HSZ, Sanlı A, Dundar IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine year period of study. *J Infect* 2004; 48: 81.
56. Shoji S, Imamura A, Imai Y, et al. Fever of unknown origin:a review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from1986-1992. *Intern Med.* 1994;33:74-76.
57. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1033-41.