



Neden Bilin(e)meyen Ateş

Tartışmacılar;

Dr. Üner KAYABAŞ, SBÜ Kayseri Tıp Fakültesi

Dr. Süda TEKİN, Koç Üni. Tıp Fakültesi

Dr. Ali ASAN, SBÜ Bursa Tıp Fakültesi

21.12.2023

Öğrenim hedefleri

- Ateş ve nedeni bilin(e)meyen ateşin tanımlamasını yapar
- Ateşin infeksiyon hastalıkları ve diğer nedenlerini sayar
- Ayırıcı tanıda uygun yolu izler
- Neden bilin(e)meyen ateşin yönetiminde izlenecek yolu kavrar





"The Sick Girl", 1882, National Gallery of Denmark

Humanity has three great enemies: **Fever, famine, and war;**
of these by far the greatest, by far the **most terrible**, is **fever.**

William Osler

Olgu 1

69 yaşında kadın

Ev emekçisi

Hakkari doğumlu



Şikayetleri;

Ateşlenme

Gece terlemesi

Tüm vücudunda yaygın ağrı

Sol dizinde şişlik

Öykü

Yaklaşık 2 ay **önce boğaz ağrısı, ateşlenme ve titreme** şikayetleri başlamış.

Bu dönemde **yaygın vücut ağrısı** mevcutmuş

Kendi ifadesi: «her tarafım ağrıyordu»

Ateş düşürücüler, isimlerini çok anımsamadığı **antibiyotik(ler)** reçete edilmiş.

İlk zaman ateşi hafif düşse de ataklar şeklinde devam etmiş.

Belirli dönemlerde sağlık kurumlarında > **39,6 C** ölçülmüş.

Yaklaşık 10 gün önce de vücudunun her yerinde **döküntüler** ortaya çıkmış.



Fizik muayene

Hastanın genel durumu iyi, bilinci açık, koopere

A: 38.1 C, N: 92 /dk, SS: 19 /dk, TA: 130/80 mmHg

Yer, zaman ve kişilere yönelimi iyi idi.

Hafif **solgun** görünüyordu.

Gövde ve ekstremitelerde **kırmızı-pembe renkli, kabarık, kaşıntılı** lezyonlar görüldü. Lenfadenopati görülmedi.

Solunum, dolaşım, karın muayeneleri doğaldı.

Sol kalçada ve **sol dizde hassasiyet (2+)** ve **hareket kısıtlılığı (1+)** görüldü.

Eklemlerde kızarıklık veya sıcaklık görülmedi.





Olgu 1

Geçmiş öyküsü;

HT, 10 yıldır, Norvasc 10 mg /g

Aile Öyküsü

Annede meme kanseri, eks

Babada HT, DM varmış, eks

Sosyal öykü

Tütün kullanımı 25 yıl (günde 15 tütün sarıyor)

Alkol kullanımı yok

Aktivitesi iyi





**Ayırıcı tanı(ları)nız
nedir?**





Ateş

Ateş; M.Ö. Pers hekim **Akhawaynī**

'Hidāyat al-Muta'allimīn fī al-Tibb'

(The Student's Handbook of Medicine)



Kos'lu hekim Hippokrates
(MÖ 460–377)

Pyretos and therme
(fever and heat)

Vücut ısısının düzenlenmesi; ön hipotalamusta bulunan **termoregülator** merkez tarafından gerçekleştirilir

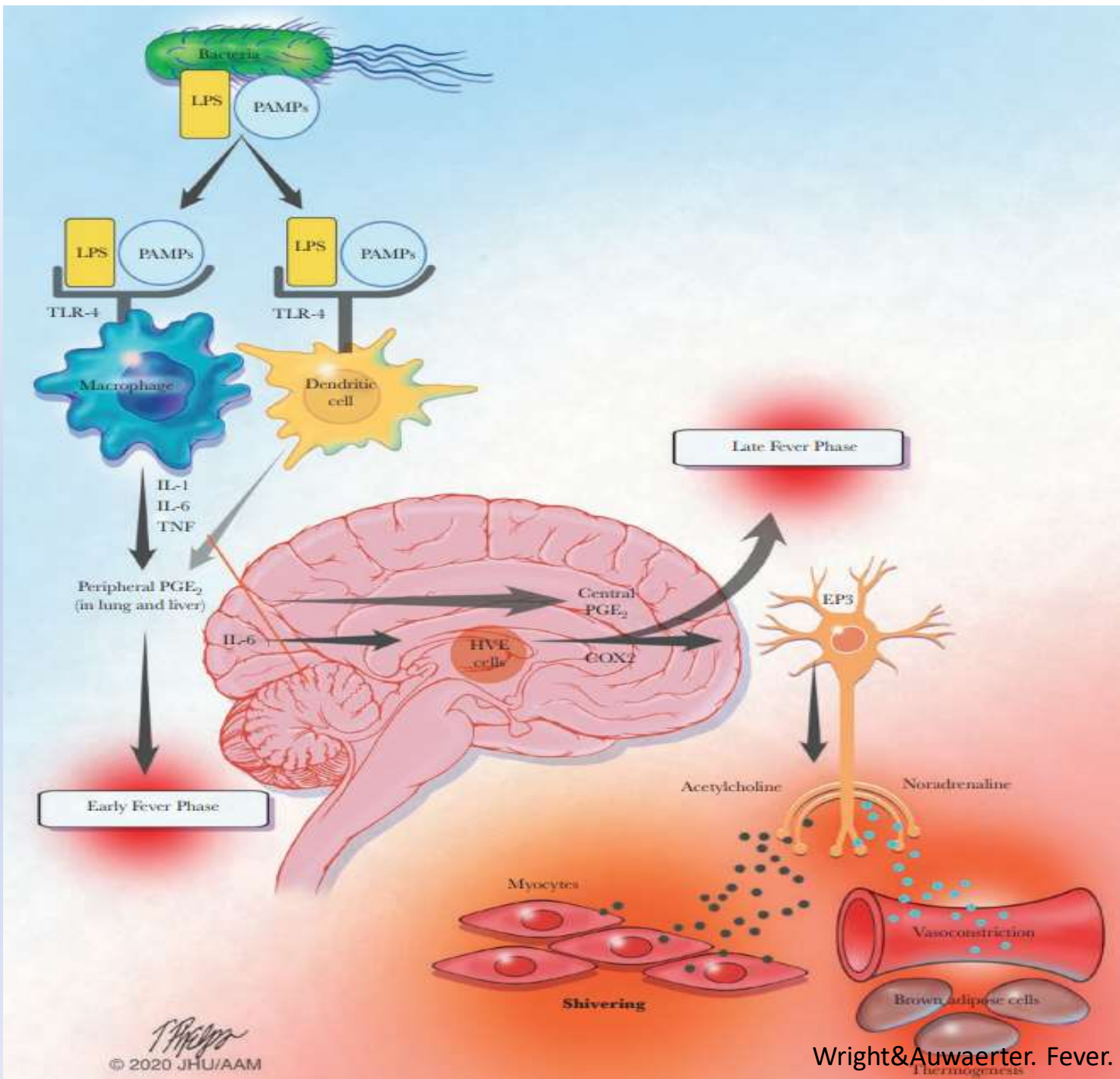
Bu merkez, vücudun dokulardan (özellikle karaciğer ve kaslardan) kaynaklanan **ısı üretimi** ile **çevresel ısı kaybını dengeler**

- ✓ **Ateş, pirojen aracılı olarak vücut ısısının normalin üzerine çıkmasıdır.**
- ✓ Yaklaşık olarak 35,3 ile 37,8 °C (95.5 ile 99,9°F) aralığındadır
- ✓ Sirkadiyen ısı ritmi (normal 24 saatlik ısı düzenlemesi)

Sabah (04.00- 06.00) en düşük / Akşam (16.00-18.00) en yüksektir

- ✓ Sabah-akşam farkı **0.5-1°C** arasındadır.

$$C=(F-32)\times 5/8$$





Hasta NBA mıdır??



Nedeni Bilinmeyen Ateş

Tarihçe

Fever of Unknown Origin

Ghady Haidar, M.D., and Nina Singh, M.D.

N Engl J Med 2022;386:463-77.

Uzamış ve nedeni bilinmeyen ateş ilk
1961'de Petersdorf ve Beeson tarif etmiş

1991 Durack ve Street'in tanımları

Üç haftadan uzun süren, **3 uzman vizitiyle** veya **yatırılarak 3 günde** veya **ayaktan 7 günde** tanı **konulamayan** ateş

- Klasik NBA
- Nozokomiyal NBA
- Nötropenik NBA
- HIV'le ilişkili NBA



Nedeni Bilinmeyen Ateş

	Classic FUO	Nosocomial FUO	Immunodeficient FUO	HIV-related FUO
Definition	>38°C 3 wk, > 2 visits or 3d in hospital	>38°C, 3d, not present or incubating on admission	>38°C, 3d, negative cultures after 48 hrs with < 1,000 PMN / μ L	>38°C <3w for inpatients, HIV infection confirmed
Patient location	Community, clinic or hospital	Acute care hospital	Hospital or clinic	Community, clinic or hospital
Leading causes	Infections, inflammatory conditions, cancer, undiagnosed, habitual hyperthermia	Nosocomial infections, postoperative complications, drug fever	Majority due to infections, but cause documented in only 40–60%	(HIV primary infection), typical and atypical mycobacteria, CMV, lymphomas, toxoplasmosis, cryptococcosis
History emphasis	Travel, contacts, animal and insect exposure, medications, immunizations, family history, cardiac valve disorder	Operations and procedures, devices, anatomic considerations, drug treatment	Stage of chemotherapy, drugs administered, underlying immunosuppressive disorder	Drugs, exposures, risk factors, travel contacts, stage of infection
Examination emphasis	Fundi, oropharynx, temporal artery, abdomen, lymph nodes, spleen, joints, skin, nails, genitalia rectum or prostate, lower limb deep veins.	Wound, drains, devices, sinuses, urine	Skin folds, IV sites, lungs, perianal area	Mouth, sinuses, skin, lymph nodes, eyes, lungs perianal area
Investigation emphasis	Imaging, biopsies, sedimentation rate, skin testes	Imaging, bacterial cultures	CXR, bacterial cultures	Blood and lymphocyte count; serologic test; CXR; stool examination; biopsies of lung, bone marrow and liver for cultures and cytological tests, brain imaging
Management	Observation, outpatient temperature chart, investigations, avoidance of empirical drug treatments	Depends on situation	Antimicrobial treatment	Antimicrobial protocols, vaccines, revision of treatment regimens, good nutrition
Time course of disease	Months	Weeks	Days	Weeks to months
Tempo of investigation	Weeks	Days	Hours	Days to weeks

Olgu 1

Laboratuvar Sonuçları

ESR : 98 mm/saat

CRP : 78 mg/L

Hb : 10.2 g/dL

Hct : % 29

MCV : 83.1 fL

Lökosit : 15300/mm³

PMNL : 12800/mm³

Lenfosit: 1700/mm³

- Eozinofil : 200/mm³
- Bazofil : 100/mm³
- Monosit : 700/mm³
- Trombosit : 274000/mm³

- **Glukoz : 114 mg/dL**
- BUN : 19 mg/dL
- Kre : 0.7 mg/dL
- Na : 135 mEq/L
- K : 3.8 mEq/L
- Ürik asit : 4.7 mg/dl
- ALT : 39 IU/L
- AST : 21 IU/L
- **ALP : 573 IU/L**
- GGT : 61 IU/L
- **LDH : 600 IU/L**
- T/ D bil : 1.21/0.63 mg/dL

Olgu 1

Laboratuvar Sonuçları

- **TG** : 199 mg/dL
 - T. kol. : 177 mg/dL
 - **HDL kol.** : 29 mg/dL
 - LDL kol. : 105 mg/dL
 - VLDL kol: 43 mg/dL
 - Demir : 26 µg/dL
 - TDBK : 220 µg/dL
 - **Ferritin** : 54496 ng/mL
 - TSH : 0.668 mIU/L
- Vit B12 : 935 pg/mL
 - Folik asit : 10.1 ng/mL
 - T. Protein : 6.8 g/dL
 - **Albumin** : 2.8 g/dL
 - Alfa-1 : 0.54 g/dL
 - Alfa-2 : 0.80 g/dL
 - Beta-1 : 0.27 g/dL
 - Beta-2 : 0.48 g/dL
 - **γ-glob.** : 2.01 g/dL

Olgu 1

Diğer deęerlendirmeler

- **EKG:** Normal sinus ritmi
- İki yönlü **akcięer** grafisi: Normal
- **İdrar tetkiki:**

Dansite: 1018

protein: (-), glukoz: (-), bilirubin: (-), sediment: 2 lökosit, 1 eritrosit

- **Abdominal USG:** Karaciğer konturları düzgün, ekojenitesi doğal.
- Grade 1 hepatosteatoz, **hepatomegali** mevcut. Karaciğer sağ lobunda **27 mm** apında basit kist veya hidatik kistten ayrılamayan **kistik** formasyon mevcut.
- Dalak ve diğer organlarda anomali yok.





Hasta özetle

- ✓ 69 yaşında kadın
- ✓ Yaklaşık 2 ay önce başlayan şikayetler
- ✓ Tüm vücudunda ağrı
- ✓ Ateş, gece terlemesi, halsizlik, bulantı, iştahsızlık
- ✓ Sol dizde ağrı

Laboratuvarda;

- ✓ Anemi, yüksek ESR ve CRP
- ✓ Lökositoz
- ✓ Yüksek LDH, ALP, ferritin
- ✓ Hipofosfatemi, hipoalbuminemi, hipergamaglobulinemi.



**Ayırıcı tanı(ları)nız
nedir?**

NBA İnfeksiyöz Nedenleri

•Tüberküloz (TB)

•Q ateşi

•Bruselloz

•HIV infeksiyonu

•Abdominopelvik abseler

•Kedi tırmığı hastalığı

•Epstein-Barr virus (EBV) infeksiyonu

•Cytomegalovirus (CMV) infeksiyonu

•Enterik (typhoid) ateş

•Toksoplazmoz

•Ekstrapulmoner TB

Organa özgül İnfeksiyonlar:

- Subakut bakteriyel endokardit
- Kronik sinüzit/mastoidit
- Kronik prostatit
- Diskit
- Vasküler graft infeksiyonları

Bölgesel infeksiyonlar:

- Histoplazmoz
- Koksidiomikoz
- Leptospiroz
- Visseral leishmanyaz
- «Rat-bite fever»

Olgu 1

Klinik İzlem

Hastaneye yatırılarak kültürleri alındı
Tanı konulamayınca
Naproksen tedavisi başlandı

Başladıktan sonra ateş ve diğer
semptomları biraz azaldı



Olgu 1

Laboratuvar Sonuçları

- Rose Bengal negatif
- Brusella Wright aglutinasyonu: Negatif

Brusellozu dıřlayabilir miyiz?

Olgu 1

Laboratuvar Sonuçları

- **Quantiferon TB Gold-Plus Pozitif**

Tümör belirteçleri

AFP : 1.24 ng/mL

CA 15-3 : 30.3 U/mL

CA 19-9 : 285.8 U/mL

CA 12-5 : 70.38 U/mL

CA 72-4 : 1.12 U/mL

CEA : 1.53 ng/mL

NSE : 9.63 ng/mL

M. tuberculosis IGRA (Quantiferon TB Gold-Plus)	
Tnf Alfa (NIL)	0,1
Tnf Alfa (TbAg) 1	0,12
Tnf Alfa (TbAg) 2	0,48
Tnf Alfa (Mitogen)	>10
Tb Ag-Nil 1	0,02
Tb Ag-Nil 2	0,38
Mitogen-Nil	>10
Değerlendirme	POZİTİF



**Quantiferon pozitifliği anlamlı mı?
Nasıl yorumlanmalı?**

Dünya nüfusun dörtte birinin *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte
infekte kişilerin **%5-10'unun** yaşamları boyunca **aktif tüberküloza** (TB)
ilerleyebilir

«QFT- γ -interferon release test (GIT) alone **does not effectively distinguish** between **active** tuberculosis and **latent** tuberculosis.»

QFT-GIT'in aktif tüberküloz tanısı için **duyarlılığı %90,6** ve
özgüllüğü %63,0.

Pozitif ve negatif **öngörü** değerleri sırasıyla **%48,8** ve **%94,5.**

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; 39:607-12.

TABLE 2 Characteristics of existing and new ELISA or ELISPOT-based interferon (IFN)- γ release assays (IGRAs)

	AdvanSure TB	IP-10 ELISA	LIOFeron TB/LTBI	QFT-Plus	STANDARD E TB-Feron	T-SPOT.TB
Type	WB IGRA	WB IGRA	WB IGRA	WB IGRA	WB IGRA	PBMC IGRA
Antigens	EC peptides	EC peptides	EC, TB7.7, ADH antigen (fusion protein)	EC peptides	EC, TB7.7 protein	EC peptides
Readout	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISPOT

Olgu 1

Klinik İzlem



Yatırıldıktan sonra aralıklı ateş düşürücülerle hastanın şikayetleri kontrol altında.

- Lökosit: 8400/mm³
- **ESR: 52** mm/h CRP: 14 mg/L **Ferritin: 54000** ng/ml

Oto-antikolar;

- ANA negatif
- RF negatif
- ANCA negatif

Echinococcus granulosus total Antikoru
(IHA) < 1/80

Olgu 1

Tanı & Tedavi

- Romatoloji görüşüyle '**yetişkin başlangıçlı Still Hastalığı**' tanısı konuldu.
- **Tedavi planı:**
 - Metil-prednizolon (16 mg tablet, 1x2 / g)
 - Akrivastin (8 mg tablet, 1x1 / g)
 - Naproxen sodyum (750 mg tablet, 1x1 / g)
 - Kalsium 400 mg & Vitamin D 400 IU (1x1 / g)
 - Lansoprazol (30 mg kapsul, 1x1 / g)

Kollajen-vasküler hastalıklar

NBA Hastalarında en sık Görülen Romatolojik Hastalıklar

1

Adult-onset
Still's disease
(AOSD)

2

Büyük damar
vaskülit
(Temporal
arterit)

3

Systemik lupus
erytematozus
(SLE)

4

Sarkoidoz

Yetişkin başlangıçlı Still hastalığı

Toplam 5 ölçüt (2 majör olacak şekilde)

Major ölçüt

Ateş >39 C

Artralji >2 hft

Still döküntüsü

Nötrofilik lökositoz

Minor ölçüt

Boğaz ağrısı

LAP and splenomegali

KCFT yüksekliği (KC bozukluğu)

RF veya ANA negatifliği

Yamaguchi et al. 1992



Polimyalgia romatika (PMR)

İleri yaştakileri etkiler.

Klinik bulgular;

- ✓ Omuz ve kalça ağrısı
- ✓ Sabah sertliği
- ✓ Bursit, tenosinovit, artrit
- ✓ Zayıflık, yorgunluk
- ✓ Ateş ve kilo kaybı

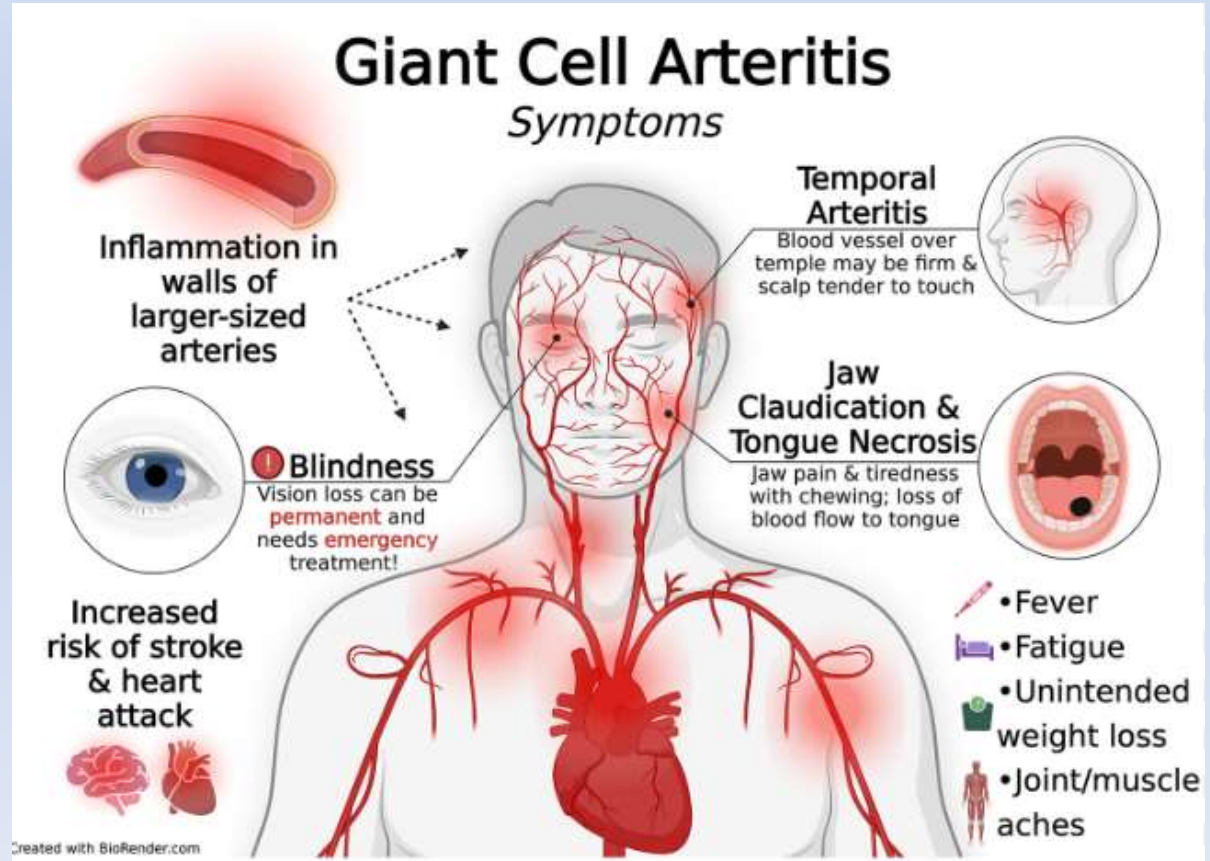
Dev hücreli arterit (DHA), büyük ve orta çaplı kan damarlarının iltihaplanmasıyla seyreden bir **vaskülit**.

Kalpten çıkan büyük atar damar aorta ve onun dallarını, özellikle **temporal bölge** üzerindeki arterler sıklıkla tutulur; bu nedenle "**temporal arterit**" adıyla da bilinir.

50 yaş üzerinde Kuzey Avrupa'da 20/100 000 iken Güney Avrupa'da 12/100 000 oranındadır.

En fazla görülen yakınma, yeni gelişen **baş ağrısı ve ateştir**

Çiğneme veya konuşurken **çenede ağrı** ve geçici **görme kayıpları** olabilir.



Olgu 2



Olgu 2

- 18 yaşında, kadın hasta
- Yaklaşık on gündür olan,
 - Üşüme, titreme ile yükselen ateş
 - Halsizlik
 - İştahsızlık
 - Kabızlıkşikayetleri ile polikliniğine başvurdu.
- TMP-SXT ve siprofloksasin kullanma öyküsü (7 gündür)
- Özgeçmiş ve soygeçmişinde; özellik yok

Olgu 2

Fizik Muayene

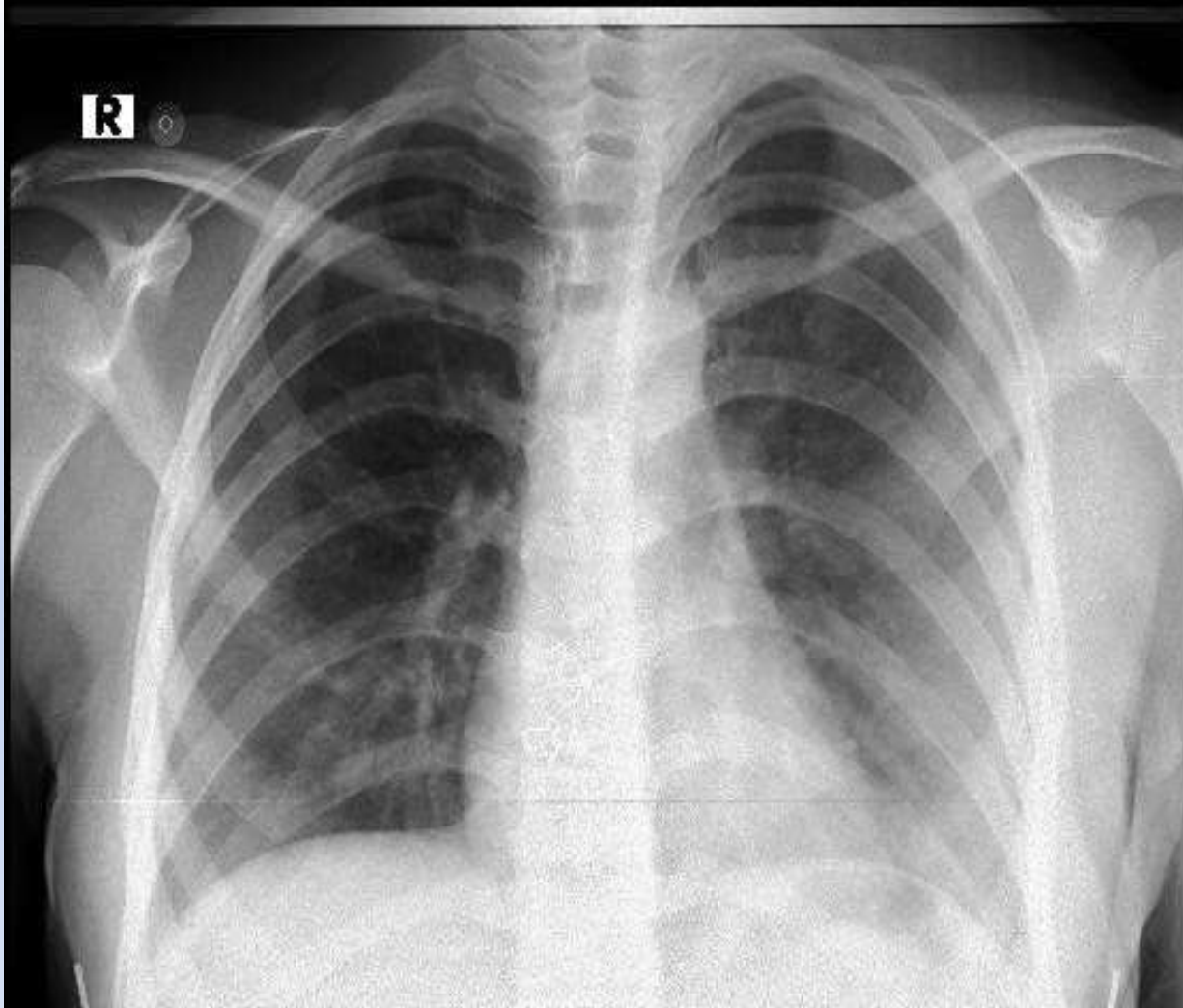


- **Ateş: 38.7°C**
- Nabız: 98/dk
- Kan basıncı: 100/60 mmHg
- Solunum sayısı: **22/dk**
- Halsiz görünümde
- Farinksi hiperemik
- Aort odağında 2/6 sistolik **ejeksiyon üfürümü (+)**
- Batın muayenesinde sağ alt kadranda hassasiyeti (+)
- Diğer sistem muayeneleri doğal olarak değerlendirildi.

Olgu 2

Laboratuvar

- **Hb: 11.1 g/dl**
- **BK: 10 100/mm³**
-**PY'de**; %32 lenfosit %26 nötrofil, %36 bant formu, %2 eozinofil, %4 monosit nötrofillerde **toksik granülasyon (+)**, atipik lenfosit (-)
- **ESR: 95 mm/saat**
- **CRP: 211 mg/L**
- **Prokalsitonin: 6.8 ng/ml**
- **AST: 73 U/L**
- **ALT: 63 U/L**
- **TİT, PA AC grafisi ve diğer biyokimyasal tetkikler normaldi**



Hastanın başvuru sırasındaki PA-AC grafisi

Bu bulgular üzerine hasta

ATEŞ ETİYOLOJİSİ ?



İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine yatırıldı

Olgu 2

Hastaya yapılan tetkikler

- Kan, idrar, boğaz ve gaita kültürleri alındı
- Ateşli dönemlerde toplam 3 set kan kültürü alındı
- TORCH paneli ve EBV tetkikleri gönderildi
- Hastanede yatış öyküsü olmayan hastaya ampirik olarak **seftriakson 1x2 gr** başlandı

Olgu 2

Hastaya yapılan tetkikler

- EBV, CMV: geçirilmiş enfeksiyon ile uyumlu
- Toxoplazma IgG ve IgM: negatif
- Anti HIV: Negatif, Anti HCV: Negatif
- Anti HBs: Pozitif, Anti HAV total: Pozitif

- İdrar kültürü: Üreme yok
- Boğaz kültürü: AGBHS üremedi
- Gaita kültürü: Normal flora üredi

Olgu 2

Yatışının 4. gününde;

- Yeni bir semptom olarak; öksürük başladı
- Tedaviye levofloksasin eklendi
- PA AC grafisi tekrarlandı Normal
- Toraks BT çekildi ve PPD testi yapıldı.
- Toraks BT Normal
- PPD Negatif
- Bu arada ateş etiyolojisini araştırmaya yönelik diğer tetkikler (tiroid fonksiyonları, ferritin vs.) araştırıldı

Olgu 2

Yatışının 7. gününde;

- Tedavi; seftriakson (7), levofloksasin (4)
- Ateş ve akut faz reaktanı yüksekliği devam ediyor



Tedavi; **imipenem** 4x500 mg ve **vankomisin** 2x1 gr

Olgu 2

Yatışının 11. gününde;

- Tedavi; imipenem (4) + vankomisin (4)
- BK: 9000/mm³ (10.100/mm³)
- **CRP: 150 mg/L** (211 mg/L)
- **PCT: 4.8 ng/ml** (6.8 ng/ml)
- **AST: 120 U/L** (73 U/L)
- **ALT: 109 U/L** (63 U/L)

ATEŞ 38°C'nin ÜZERİNDE !



Antimikrobiyal tedaviyi nasıl yönetirdiniz?

Olgu 2

Yatışının 11. gününde;

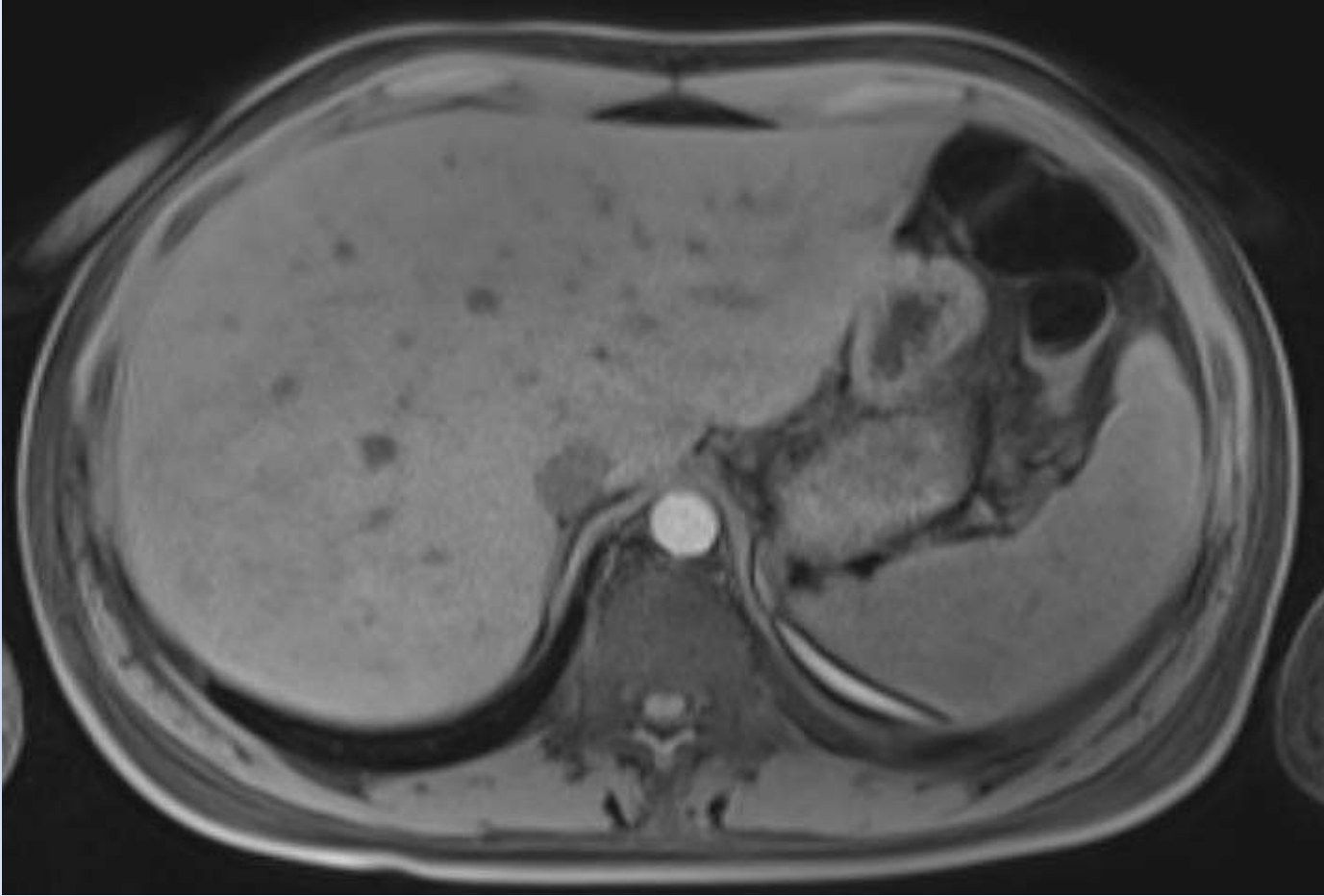
Çekilen batin BT'de;



*Karaciğerde multiple, dalakta birkaç adet milimetrik çaplı **hipodens nodüler** lezyonlar ve yaygın batin içi **lenfadenopatiler** saptandı.

Yatışının 12. gününde;

Üst batın MRG çekildi



Karaciğerdeki nodüler lezyonlar daha belirgin olarak gözlemlendi

Hastanın fizik muayenesine kalbinde
üfürüm saptanmıştı.

Ayırıcı tanıda ne düşünürsünüz?



İnfektif Endokardit

Kimlerde daha sık görülür?

- Daha önce endokardit geçirmiş hastalar
- Kalp kapak hastalığı olan hastalar
- Konjenital kalp hastalığı ve intrakardiyak yabancı cisim olan hastalar
- Damar içi ilaç kullanıcıları
- Kronik hemodiyaliz hastaları
- Solid organ ve hematopoetik kök hücre nakil hastaları

İnfektif Endokardit

En sık etkenler hangileridir?

- *Staphylococcus aureus*
- Streptokoklar
- Koagülaz-negatif stafilokoklar
- Enterokoklar
- Ülkemizde ek olarak ***Brucella*** spp. de en sık etkenler arasında 5. sırada yer almaktadır

İnfektif Endokardit

Tanı yöntemleri nelerdir?

❖ İE düşünölen hastalarda, ateşli dönemin ortaya çıkması beklenmeden, **yarım saat arayla üç set** (3 aerop, 3 anaerop olmak üzere toplam 6 şişe) **kan kültürü** alınmalıdır

- İE düşünölen hastaların tümüne, en kısa sürede **TTE** yapılmalı
- TTE'de görüntü kalitesi kötü olan
- Klinik olarak İE kuşkusunu olan ancak **TTE negatif** bulunan
- Yapay kapağı veya kardiyak cihazı olan
- Lokal komplikasyon düşünölen hastalarda
- Mutlaka transözofageal ekokardiyografi (**TÖE**) de yapılmalıdır

İnfektif Endokardit

Tanı yöntemleri nelerdir?

- IE olgularının **%15'**inde
- İntrakardiyak **yabancı cisim** olan hastaların ise **%30'**unda TTE ve TÖE ile sonuç **alınamamaktadır**

TTE ve TÖE ile tanı konulamayan hastalarda:

- Doğal kapak** endokardit olgularında çok kesitli bilgisayarlı tomografi (**ÇK-BT**)
- Yapay kapak** endokarditi olan hastalarda kapak ameliyatından sonraki ilk **1-3 ayda ÇK-BT** ve tek foton emisyon tomografisi/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi, sonrasında ÇK-BT ve pozitron-emisyon tomografisi/BT yapılması öncelikle düşünölmelidir

Olgu 2

Yatışının 12. gününde;

Hastaya önce TTE sonrasında TÖE yapıldı ve vejetasyon saptanmadı.

Halen tanı konulamadı...

Görüntüleme eşliğinde **karaciğer biyopsisi** yapıldı.



Alınan materyalden ne(ler) gönderelim??

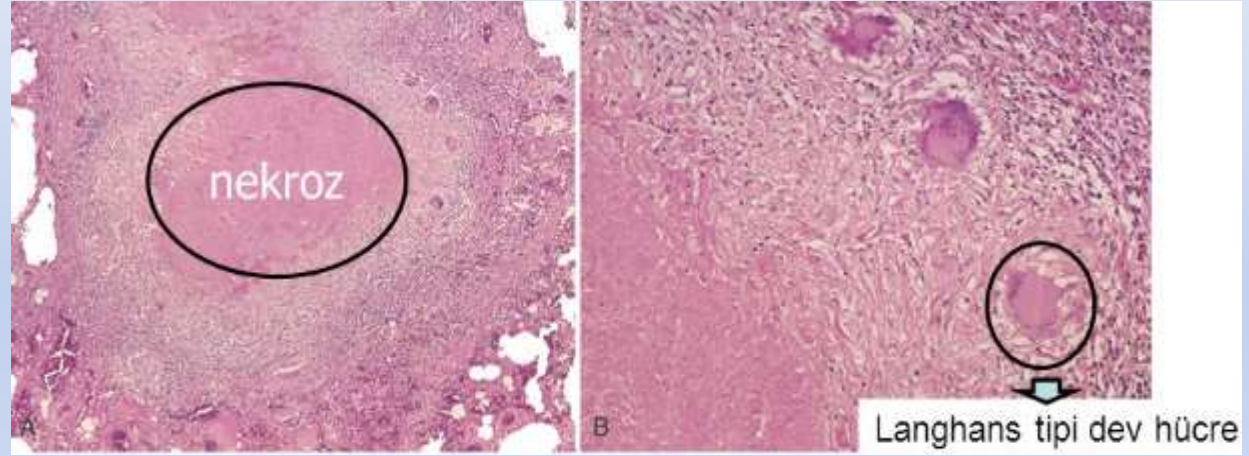
Patoloji → Histopatolojik inceleme

Mikrobiyoloji → Rutin kültür

- TB ARB / kültürü
- TB DNA, PCR

Histopatolojik inceleme sonucu;

- **Kazeifiye granülom yapıları ve Langhans tipi dev hücreler görüldü**



Mikrobiyolojik inceleme sonucu;

- **TB-DNA (+), rutin kültürde üreme yok**
- **TB kültür** sonucu bekleniyor

Yatışının 14. gününde;

Tedavi; imipenem (7) + vankomisin (7) kesilerek



VSD'den 4'lü anti-TB tedavi başlandı (**INH, RIF, PZA, ETM**)

Anti-TB **tedavisinin 6. gününde** hastanın ateşi normal değerlere düştü ve genel durumu düzeldi.





Karaciğer enzimleri arttı

- AST: 150 U/L
- ALT: 129 U/L
- T.Bil: 1.1

Ne yapalım??

Abnormal liver function tests[¶] attributed to antituberculous drugs (other potential causes ruled out)^Δ

Is one or both of the following observed?

- Total bilirubin ≥ 3 mg/dL
- Hepatocellular enzymes ≥ 5 times upper limit of normal

Yes

Discontinue all antituberculous medications

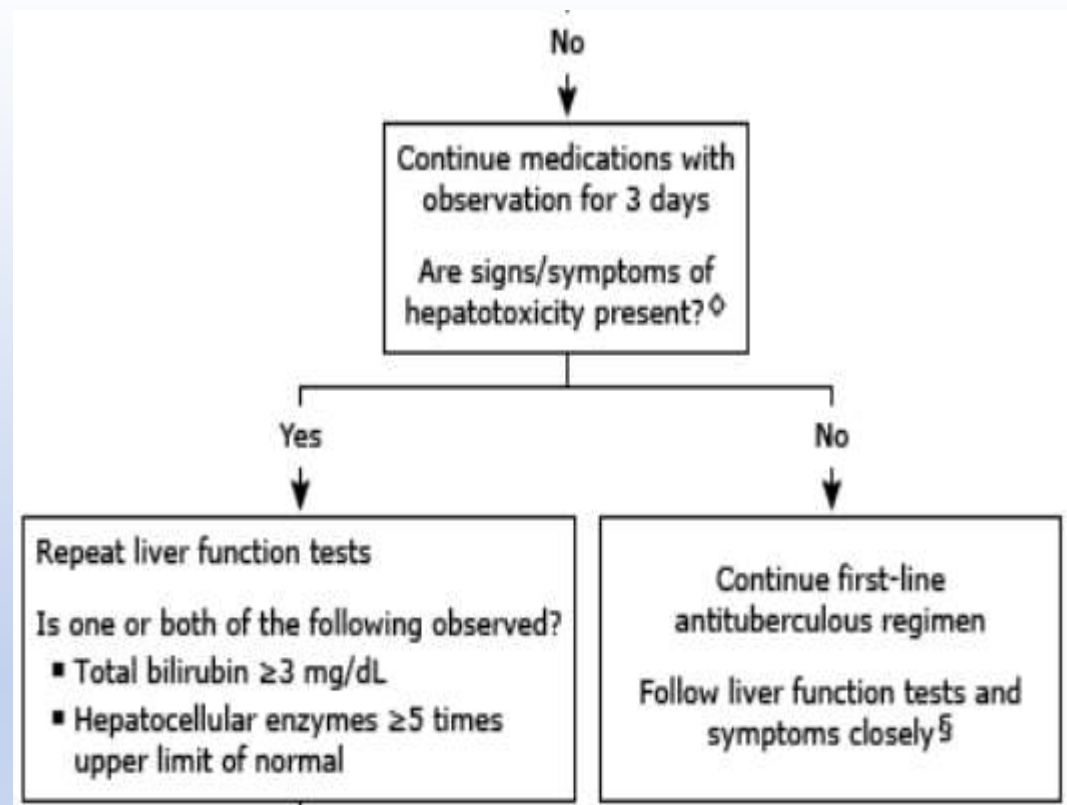
Monitor liver function tests weekly until bilirubin < 2 mg/dL and hepatocellular enzymes < 2 times upper limit of normal[‡]

Yes

Resume antituberculous regimen. Options include:

- A regimen composed of liver-sparing drugs (such as ethambutol, a fluoroquinolone, or linezolid. Additional agents (eg, injectable agents) may be considered but also carry toxicity risk[†]
- Resumption of first-line agents in stepwise manner; refer to separate UpToDate algorithm for approach

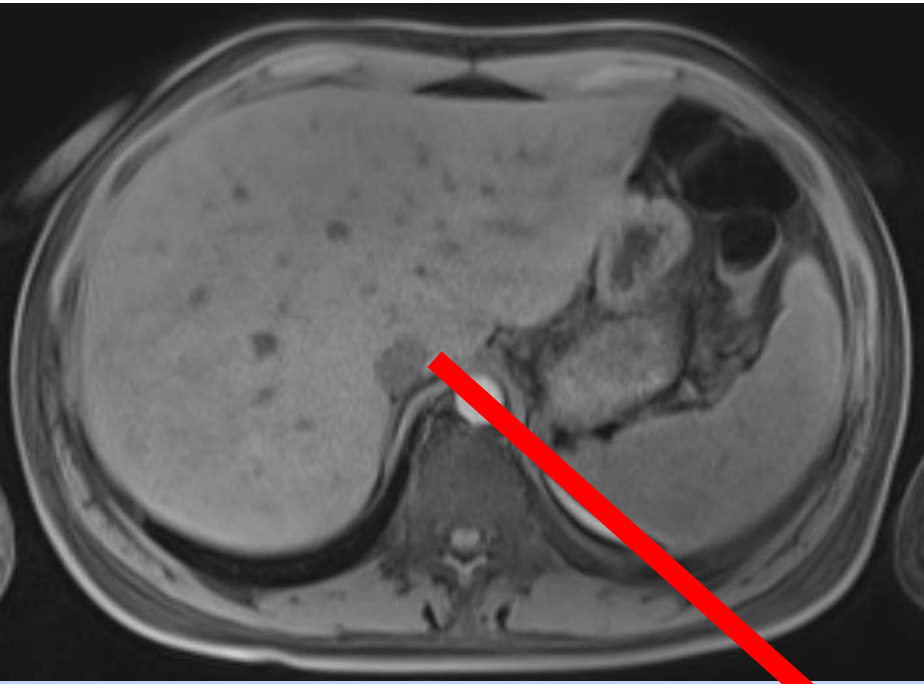
Follow liver function tests and symptoms closely[§]



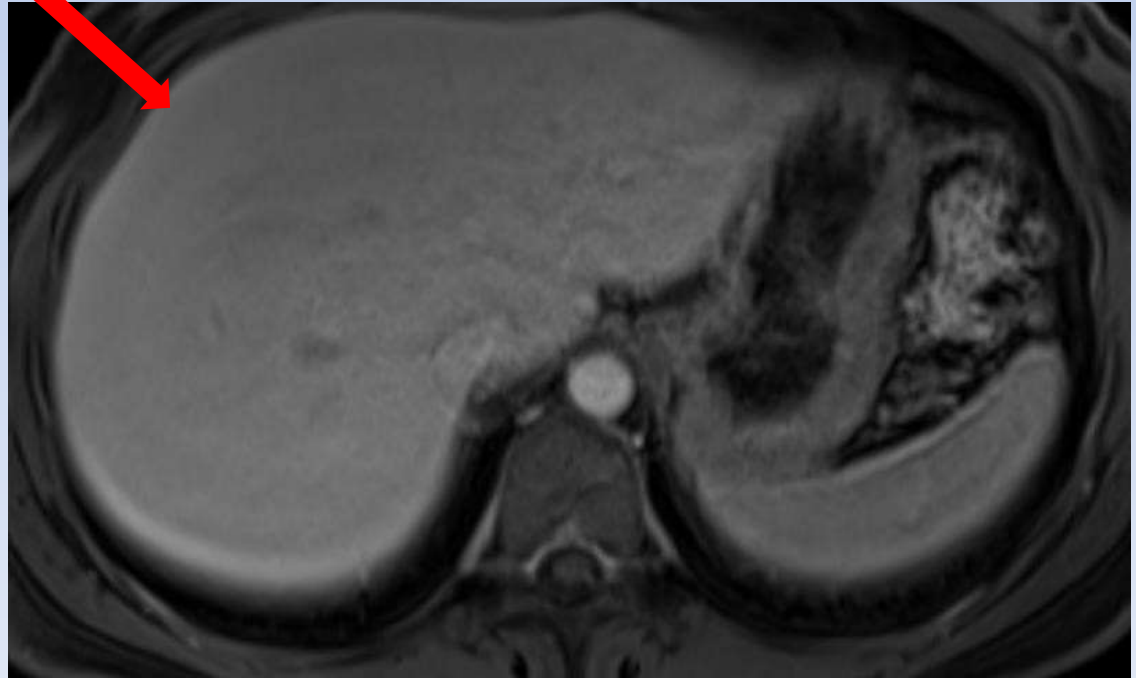
Klinik izlem

- Hasta ilk **2 ay dörtlü antitüberküloz** tedavi aldıktan sonra ikili (**izoniyazid ve rifampisin**) tedaviye geçildi.
- **Toplam 9 ay anti-TB** tedavisi verildi.
- Hastanın **tüberküloz kültüründe üreme olmadı.**
- Tüm laboratuvar sonuçları normale geldi.
- Genel durumu iyi olan hastanın karaciĝer ve dalak lezyonları tamamen düzelince tedavi sonlandırıldı.

Tedavi bitiminden sonra **Abdomen BT'si** tekrarlandı ve yeni lezyon oluŖumu izlenmedi.



Hastanın tedavi öncesi ve
sonrası batin MR'leri



Gastrointestinal Sistem Tbc

- Tüberkülozun abdominal tutulumunda;
 - Gastrointestinal sistem
 - Periton
 - Batın içi lenf bezleri
 - Dalak
 - Karaciğer
 - Adrenal bezler etkilenir
- Batında asit ve kitle bulunabilir
- Abdominal tüberkülozda, **MR, BT ve USG'de saptanan lenfadenopati** en sık görülen bulgudur.

Gastrointestinal Sistem Tbc

- Abdominal tüberküloz tanısı öncelikle **linik şüpheyeye** ve **görüntüleme** yöntemlerine dayanmaktadır.
- Ancak basilin gösterilmesi veya üretilmesi oldukça güçtür
- **PPD testi yapılması önemlidir** ve **pozitiflik saptanması** tanıyı destekleyebilir ancak negatif olması tanıdan uzaklaşmayı sağlamaz.

- Tedavi standart olarak **6 ay önerilir**
- **Abse, nodül** vb. varlığında tedavi tüm lezyonlar kaybolana kadar verilmelidir
- Bu nedenle tedavi hasta bazında değerlendirilerek uzatılabilir

Binbir surat hastalığı !

Tüberkülozun tüm hastalıkları taklit edebileceği ve infeksiyon hastalıklarının ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmesi gerektiği unutulmamalıdır...



Nedeni Bilinmeyen Ateş

	Classic FUO	Nosocomial FUO	Immunodeficient FUO	HIV-related FUO
Definition	>38°C 3 wk, > 2 visits or 3d in hospital	>38°C, 3d, not present or incubating on admission	>38°C, 3d, negative cultures after 48 hrs with < 1,000 PMN / μ L	>38°C <3w for inpatients, HIV infection confirmed
Patient location	Community, clinic or hospital	Acute care hospital	Hospital or clinic	Community, clinic or hospital
Leading causes	Infections, inflammatory conditions, cancer, undiagnosed, habitual hyperthermia	Nosocomial infections, postoperative complications, drug fever	Majority due to infections, but cause documented in only 40–60%	(HIV primary infection), typical and atypical mycobacteria, CMV, lymphomas, toxoplasmosis, cryptococcosis
History emphasis	Travel, contacts, animal and insect exposure, medications, immunizations, family history, cardiac valve disorder	Operations and procedures, devices, anatomic considerations, drug treatment	Stage of chemotherapy, drugs administered, underlying immunosuppressive disorder	Drugs, exposures, risk factors, travel contacts, stage of infection
Examination emphasis	Fundi, oropharynx, temporal artery, abdomen, lymph nodes, spleen, joints, skin, nails, genitalia rectum or prostate, lower limb deep veins	Wound, drains, devices, sinuses, urine	Skin folds, IV sites, lungs, perianal area	Mouth, sinuses, skin, lymph nodes, eyes, lungs perianal area
Investigation emphasis	Imaging, biopsies, sedimentation rate, skin testes	Imaging, bacterial cultures	CXR, bacterial cultures	Blood and lymphocyte count; serologic test: CXR; stool examination; biopsies of lung, bone marrow and liver for cultures and cytological tests, brain imaging
Management	Observation, outpatient temperature chart, investigations, avoidance of empirical drug treatments	Depends on situation	Antimicrobial treatment	Antimicrobial protocols, vaccines, revision of treatment regimens, good nutrition
Time course of disease	Months	Weeks	Days	Weeks to months
Tempo of investigation	Weeks	Days	Hours	Days to weeks

Nedeni Bilinmeyen Ateş

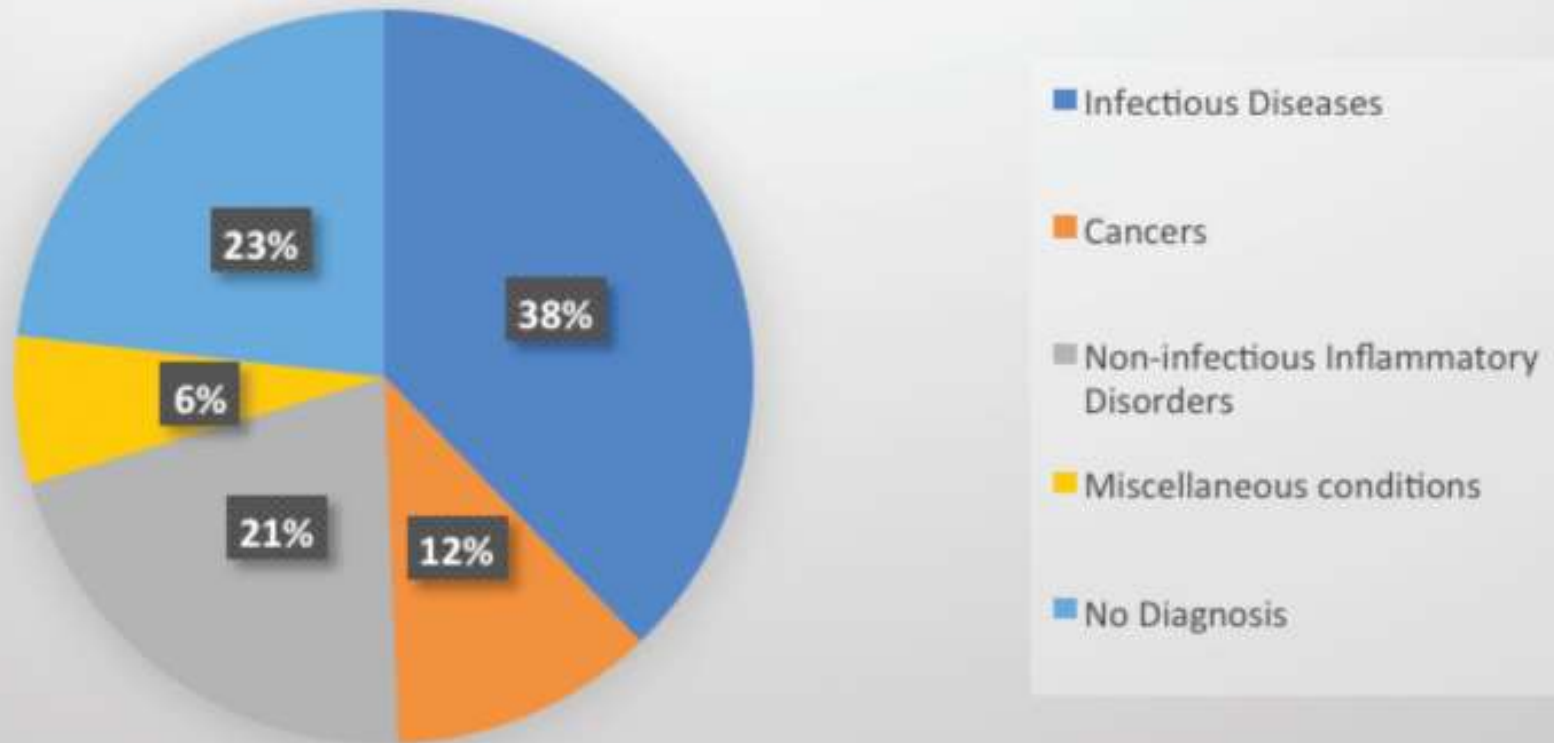
	Classic FUO	Nosocomial FUO	Immunodeficient FUO	HIV-related FUO
Definition	>38°C 3 wk, > 2 visits or 3d in hospital	>38°C, 3d, not present or incubating on admission	>38°C, 3d, negative cultures after 48 hrs with < 1,000 PMN / μ L	>38°C <3w for inpatients, HIV infection confirmed
Patient location	Community, clinic or hospital	Acute care hospital	Hospital or clinic	Community, clinic or hospital
Leading causes	Infections, inflammatory conditions, cancer, undiagnosed, habitual hyperthermia	Nosocomial infections, postoperative complications, drug fever	Majority due to infections, but cause documented in only 40–60%	(HIV primary infection), typical and atypical mycobacteria, CMV, lymphomas, toxoplasmosis, cryptococcosis
History emphasis	Travel, contacts, animal and insect exposure, medications, immunizations, family history, cardiac valve disorder	Operations and procedures, devices, anatomic considerations, drug treatment	Stage of chemotherapy, drugs administered, underlying immunosuppressive disorder	Drugs, exposures, risk factors, travel contacts, stage of infection
Examination emphasis	Fundi, oropharynx, temporal artery, abdomen, lymph nodes, spleen, joints, skin, nails, genitalia rectum or prostate, lower limb deep veins.	Wound, drains, devices, sinuses, urine	Skin folds, IV sites, lungs, perianal area	Mouth, sinuses, skin, lymph nodes, eyes, lungs perianal area
Investigation emphasis	Imaging, biopsies, sedimentation rate, skin testes	Imaging, bacterial cultures	CXR, bacterial cultures	Blood and lymphocyte count; serologic test; CXR; stool examination; biopsies of lung, bone marrow and liver for cultures and cytological tests, brain imaging
Management	Observation, outpatient temperature chart, investigations, avoidance of empirical drug treatments	Depends on situation	Antimicrobial treatment	Antimicrobial protocols, vaccines, revision of treatment regimens, good nutrition
Time course of disease	Months	Weeks	Days	Weeks to months
Tempo of investigation	Weeks	Days	Hours	Days to weeks

NBA nedenleri

1. **İnfeksiyonlar (%25- 50)**
2. **Maligniteler %5-10)**
 - Hematolojik maligniteler
 - Malign tümörler (hipernefroma, karaciğer, kolon tümörü vb.)
3. **Kollajen-vasküler hastalıklar (%10-20)**
 - Erişkin Stil hastalığı
 - Temporal arterit
 - SLE
4. **Diğerleri**
5. **Tanı konulamayan**



FUO Diagnostic Categories from 18 recent case series, 2006-2014



FUO diagnostic categories from 18 recent case series, **2006–2014**. **Noninfectious inflammatory disorders** were reported to be more common than infectious diseases in 6 of 18 (**33.3%**) case series from Belgium, Denmark, France, Japan, the Netherlands, and **Turkey**.

NBA tanısal yaklaşım

- Öykü ve fizik muayene
- Tanısal testler
- Akut faz reaktanları
- BT
- Nükleer tıp testleri
- Biyopsi
- Tedaviden tanıya yaklaşım

Akılda tutulması gerekenler:

- Genellikle sık görülen, bilinen hastalığın **atipik formda** ortaya çıkmasıdır.
- **Hileli ateş?**
- **ilaç ateşi ?**
- Genel **durum bozulmuyorsa infeksiyon dışı** nedenleri daha **çok düşün**
- Tanı konulamazsa da **%50 olguda ateş düşer**
- Genel durum bozulmadıkça **ampirik tedavilerden kaçın**

NBA tanısında öykü

- Ateş ölçümleri, **ateşin seyri**, süresi
- **Eşlik** eden bulgular
- Konak **immün** durumu
- Olası bir infeksiyonlu ile temas
- Aldığı **ilaçlar**, alkol / uyuşturucu bağımlılığı
- Cinsel yönelim, davranış özellikleri
- Transfüzyonlar
- Aşı / ilaç öyküsü
- Cerrahi girişim öyküsü /**Botoks**
- Hastane öyküsü (son 3-4 ay)
- Hastanın mesleği
- **Memleketi** / yaşadığı yer
- **Seyahat** öyküsü
- Böcek/sinek sokma /**kene** öyküsü
- Doğadaki uğraşları / **Hobileri**
- Hayvanlarla temas
- Çiğ süt, taze peynir tüketimi
- Ailede hastalık / sendrom varlığı
-



Fizik muayene

- İlk muayenede patoloji saptanmaması **FM'nin değerini azaltmaz.**
- FM sıklıkla (**Günlük 2 kez**) tekrarlanmalı
- FM'de yeni ortaya çıkabilecek **deri, göz dibi** belirtileri, organomegaliler, kitleler, yeni **üfürüm** vs.
- **Diş** muayenesi
- **Tırnak** değişiklikleri ip ucu olabilir.
- **Anal** muayene



NBA tanısında yapılması gereken testler

1. Aşama testler

- Tam kan sayımı (lökosit formülü ile)
- Sedimentasyon
- Tam idrar
- Rutin biyokimya (KCFT ve serum proteinlerini kapsayan)
- Kan, idrar, balgam, dışkı **kültürü**
- ASO, CRP, RF

- PA AC grafisi
- Brusella STA
- Periferik yayma
- Kalın damla
- Batın USG
- Ekokardiografi

2. Aşama testler

- ✓ Tiroid fonksiyon testleri,
- ✓ ANA, dsDNA , gereğinde diğer otoantikolar
- ✓ Immünglobulinler ve kompleman düzeyleri
- ✓ Anti HIV ve hepatit markerları , TORCH, VDRL
- ✓ Soğuk aglutininler , leptospiroz testi
- ✓ Diş, KBB, Kadın doğum ve Romatoloji konsültasyonları
- ✓ Vit B12, folik asit, ferritin , demir, SDBK
- ✓ PPD, mide açlık suyunda ve idrarda ARB
- ✓ İdrarda Bence Jones proteini, Tümör markerları , GGK
- ✓ Sakroiliak eklem grafisi
- ✓ Batın toraks BT, kraniyel BT, Paranasal BT
- ✓ Kemik iliği aspirasyonu



NBA tanısında yapılması gereken

3. Aşama testler

- Tüm vücut sintigrafisi, kraniyal MR
- Üst endoskopi, kolonoskopi
- İntravenöz piyelografi
- Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
- KC biyopsisi
- Kemik iliği biyopsisi
- Lenf bezi biyopsisi
- Periton ve plevra biyopsisi
- LP, BOS incelemesi

4. Aşama testler

- ✓ Temporal arter biyopsisi
- ✓ Laparotomi



CLINICAL PRACTICE: Ellie J. C. Goldstein, Section Editor

Progress Report: Next-Generation Sequencing, Multiplex Polymerase Chain Reaction, and Broad-Range Molecular Assays as Diagnostic Tools for Fever of Unknown Origin Investigations in Adults

William F. Wright,^{1,*} Patricia J. Simner,² Karen C. Carroll,² and Paul G. Auwaerter¹

Advances in molecular technologies, including **broad-range polymerase chain reaction (PCR)** of the **16S ribosomal RNA gene** followed by Sanger sequencing, **multiplex PCR** assays, and more recently, **next-generation sequencing** applications, have transitioned from research methods to more commonplace in some clinical microbiology laboratories

Molecular diagnostic methods

Application of **PCR** among a **Greek cohort** being evaluated for suspected extrapulmonary *M. tuberculosis* also yielded low and variable contributions to the final diagnosis, ranging from **22.3%** to **41.6%**

NBA'da Yönetim

STEP 1

Kapsamlı bir öykü ve
tam fizik muayene

STEP 2

Önemli ipucu var

YES

Apply appropriate invasive
or noninvasive diagnostic
studies for investigation

NO

STEP 3

CBC, KCFT, BFT, ESR, CRP, ferritin, TSH, RF, ANA
HIV-1/2 serolojisi, Hepatit A,B,C,D,E
İdrar, TB cilt testi/ interferon- γ
Kan kültürleri $\times 3$
Alt ekstremitelerin venöz dopler
Toraks/karın/pelvis BT'si ve ekokardiyografi (TTE/TEE).

STEP 4

İlk basamak testlerde olumlu yanıt

YES

Apply second-tier testing such as specialized imaging (MRI, nuclear imaging, or 18FDG-PET scans) or appropriate biopsy methods for culture and histologic analysis.

NO

STEP 5

Any PDCs by repeat history and physical examination?

YES

Apply appropriate invasive and noninvasive diagnostic studies for investigation.

STEP 6

Order 18FDG-PET/CT scan imaging (if not already performed).


Positive Result


Apply appropriate invasive and noninvasive diagnostic studies for investigation.

Negative Result

Bu aşamada **ampirik kullanım nonsteroidal anti-inflamatuar ajanlar** veya immünosüpresan tartışıldıktan sonra **kortikosteroidler** gibi tedavilere geçilebilir.

Optimal use of the FDG-PET/CT in the diagnostic process of fever of unknown origin (FUO): a comprehensive review

Ryogo Minamimoto¹ 

- 
- Repeat history and physical examination
 - Perform PDC-driven invasive test

NBA için uygulanan **FDG-PET/BT** teşhis performansı, test protokolleri, teşhis sonucunu etkileyen olası faktörler, sonuçlar ve **maliyet etkinliği** netleştirilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç var.

- ❖ The **median** values of **sensitivity**, **specificity**, **PPV**, **accuracy**, and **diagnostic yield** were **84.5**, **60**, **83**, **73**, and **50%**, respectively.

Ateş Yönetimi

Oh Dear...
You have
fever. I ll make
chicken soup
for you...

WTF!!! Just give
him Paracetamol !!!



NBA olgularında prognoz



- **%9-51** olguda neden **bulunamıyor**
 - Bu olguların izleminde genel durumları iyi
 - Ateş kendiliğinden geçebiliyor
 - Taburculuktan sonra tanı konabiliyor
 - **NBA** olguların **%1-7'si mortal** sonuçlanmaktadır
- The **mortality** of **immunocompetent patients** with FUO in Belgium was **21–33%** prior to **1980**, decreasing to **6.5–16% during 1980–2000** and then to approximately **7% in the 2000s** (*Acta Clin Belg.* 2014;69:12–6.)
- In **Japan**, the corresponding mortality rate was reported as **7%** (9/121) in **2016–2017**. (*BMJ Open.* 2019;9: e032059.)
- **Mortality** occurred in **6.9%** of the cohort, but appeared to have no relation with the febrile disease in most cases (*Medicine (Baltimore).* 2018;97: e11241.)

NBA tanısına tedaviden varmak?

- **Steroidler**

- Ateş seyrini değiştiriyor, tanıyı güçleştiriyor (Örn: Sarkoidoz, granülomatöz hastalıklar, vaskülit).
- Ateş ve döküntüyü maskeleyebilir.
- Hematolojik maligniteleri maskeleyebilir.
- Kuvvetle temporal arterit veya polimyajia romatika düşünülüyorsa başlanmalı.

- **Naproksen:** Lenfoma ve infeksiyonu ayırmada kullanılıyor, değeri kısıtlı

Sonuç olarak;

- NBA'ı bir **fenomen** olarak yeniden çerçevelemesi gerekli
- Detaylı bir **öykü**, tekrarlanan **muayene** ve uygun istenecek **tetkikler** halen erken/ayırıcı tanıda önemli
- Günümüzde yüksek kaliteli tanısal incelemeye rağmen açıklanamayan ateş yüksekliği için «**keskin zeka**» ve «**deneyimle**» yaklaşılarak yönetilmeli
- Bilimsel alandaki gelişmeler, DNA veya RNA dizilimi gibi **moleküler tanıdaki** ilerlemeler, transkriptomik, proteomik ve metabolomik yaklaşımlar, '**point of care**' tanıyı değiştirebilir.
- Ne yazık ki bu yöntemler yüksek gelirli ortamlarda gerçekleşebilir gibi görünüyor



Yaşanabilir bir çevrede
Barış içinde Sağlıklı günler...

