



ATEŞİM VAR İNFEKSİYONUM YOK

Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Merve TÜRKER IŞIK



ANAMNEZ

- 40 yaşında erkek
- **Çiftçi**
- 1 yıldır **öksürük**, son 1 haftadır 
- Ateş, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, gece terlemesi, kilo kaybı 
- Geçirilmiş tüberküloz öyküsü 
- Sigara öyküsü 
- Ek hastalık 
- Göğüs hastalıkları→ Pnömoni
→ Sefiksim + Klaritromisin PO  Düzelme Yok → Göğüs Hastalıkları Kliniğine Yatış



FİZİK MUAYENE VE LABORATUVAR

- Ateş: 36.1°C
- Nabız: 72 atım/dk
- Solunum sayısı: 21/dk
- Kan basıncı: 120/80 mmHg
- Oksijen satürasyonu: 94%
- Bilinç açık, oryante ve koopere
- **Sağ akciğer bazalde solunum sesleri azalmış**
- Diğer sistem muayaneleri doğal

WBC : 8.790 / μ L (Lym%: 22.4, Neu%: 62.2)

Hgb : 14.0 g/dL

PLT : 390.000 / μ L

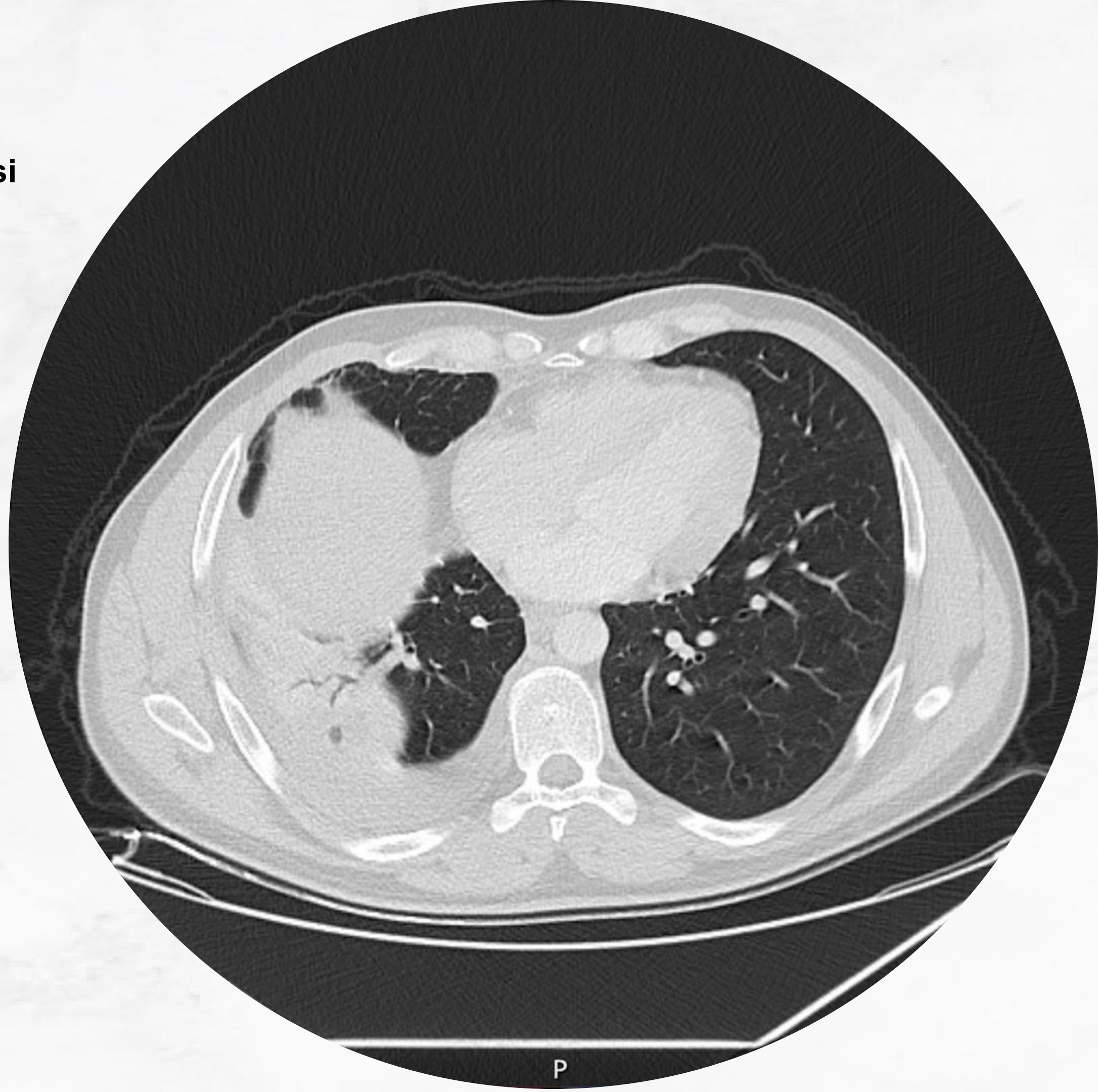
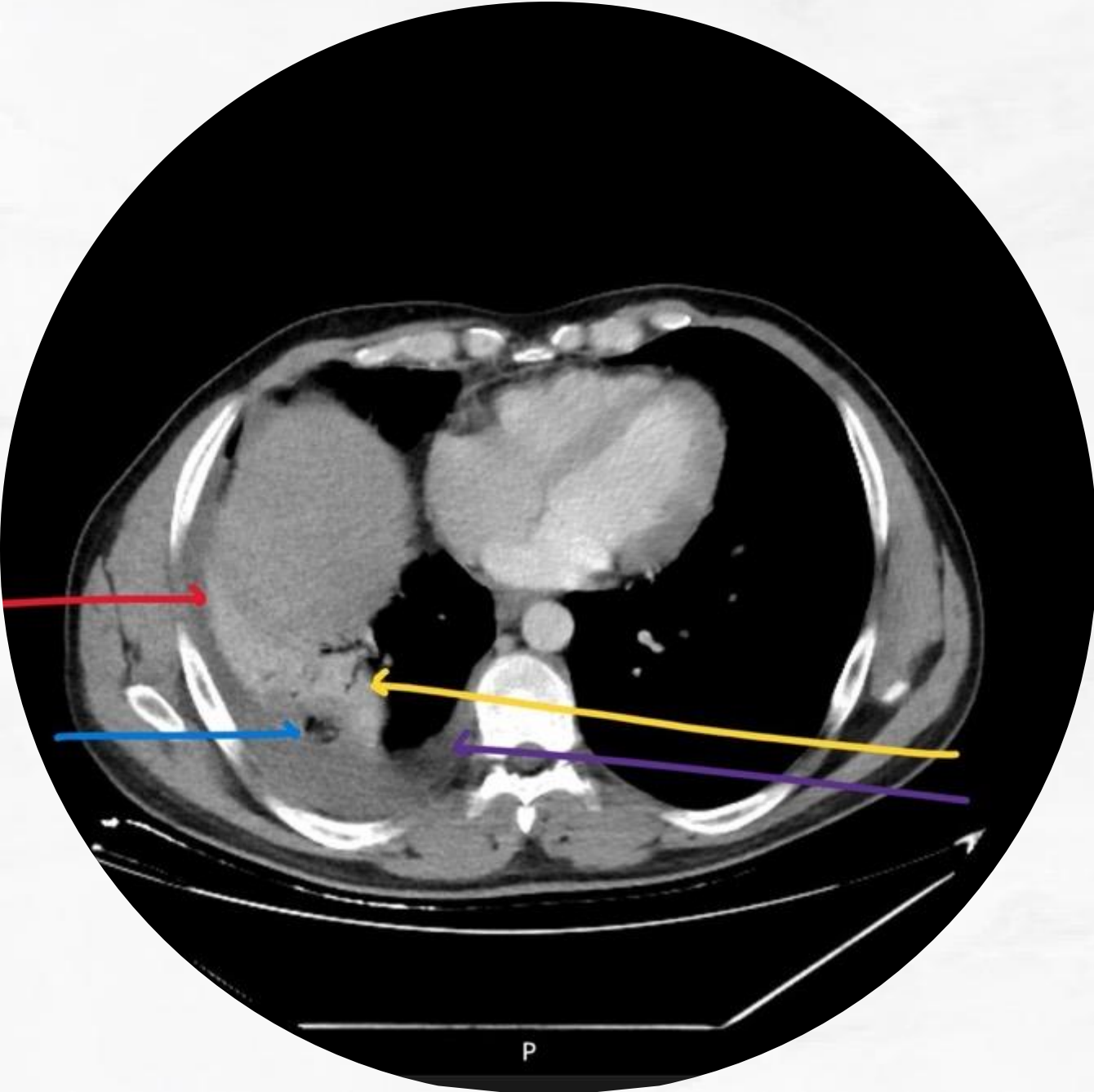
CRP: 147 mg/L

ESH: 44 mm/saat



TORAKS BT

- 5 cm'ye varan **plevral efüzyon**
- **Plevral kalınlaşmalar**, kompresyon **atelektazisi**
- **Parankimal konsolidasyon**, **fibrotik bantlar**
- **İnterlobüler septal kalınlaşma**
- Bilateral **aksiller** bölgelerde en büyüğü 13 mm yağlı hilusları belirgin birkaç **lenf nodu**



İLERİ İNCELEMELER

• Yatışından itibaren Piperasilin-tazobaktam + levofloksasin + Metilprednizolon 40 mg

 **Torasentez:**

 WBC: 9.289 / μ L

 Total protein: 53 g/L

 Glikoz: 91 mg/dL

 LDH: 1097 U/L

 ARB negatif

 Plevral sıvı kültürü: Üreme yok

• PET-CT:

Bilateral üst juguler (SUVmax: 4.2)

Mediastende prevasküler, sağ alt paratrakeal, subkarinal, parasternal (SUVmax: 5.4)

Sağda supradiyafragmatik lenf nodlarında tutulum (SUVmax: 4.3)

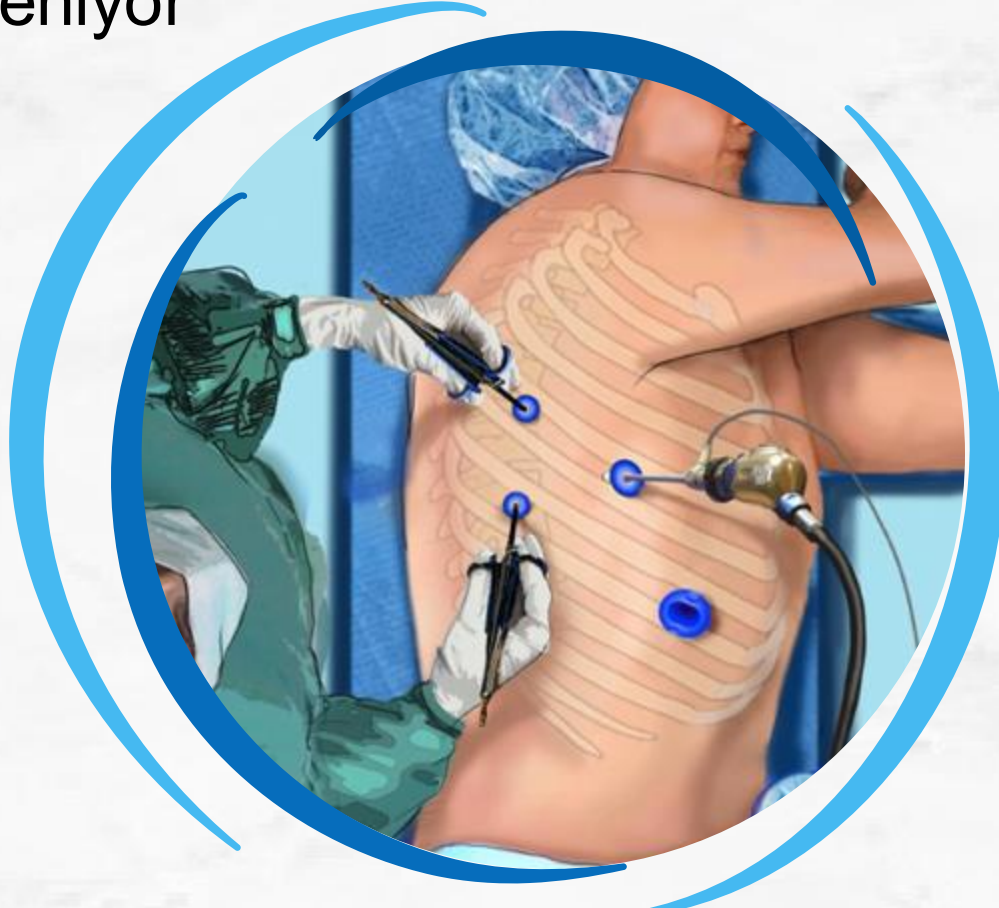
Sağda düzensiz plevral kalınlaşma (SUVmax: 5.4)



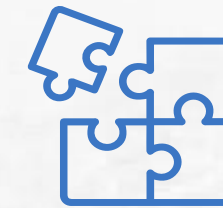
Göğüs Cerrahi

• VATS ✓

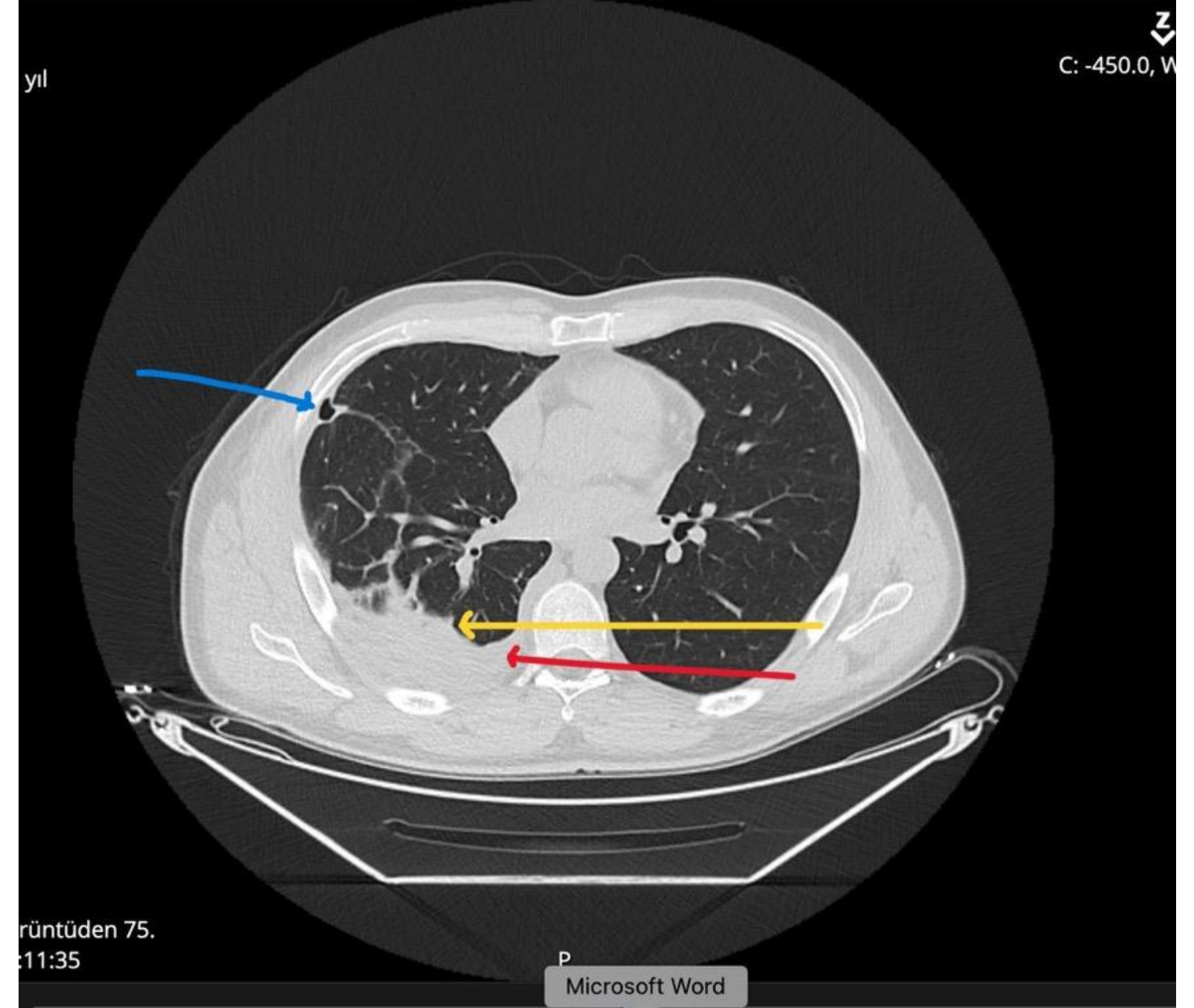
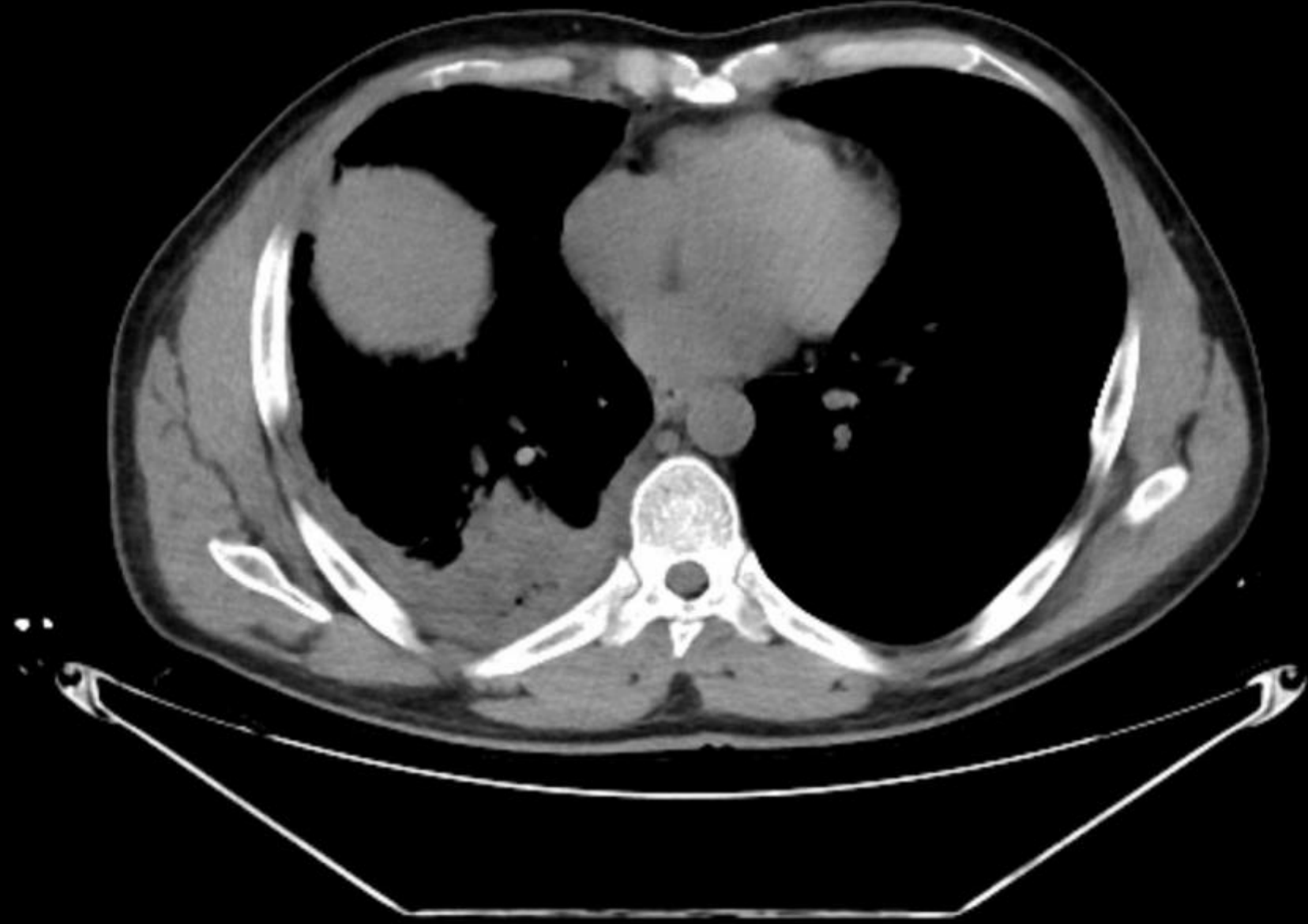
- Plevral sıvı mikroskobi: 320/mm³ lökosit, 3000/mm³ eritrosit
- Plevral sıvı kültürü gönderildi
- VATS ertesi günü **ATEŞ** 🔥 (piperasilin tazobaktam ve levofloksasin 13. günde) → Kan, idrar ve balgam kültürleri ✓
- Kültürlerde üreme yok...
- Levofloksasin kesilerek vankomisin 2x1 gr iv ekleniyor
- Ateşe taşikardi eşlik etmiyor, üşüme-titremler olmuyor
- Toraks BT isteniyor



- Anti-MPO, Anti-PR3, ASMA, AMA, RF, Anti-CCP : Negatif
- CEA, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, PSA: Negatif
- TB-PCR: Negatif
- Brucella Rose Bengal ve Tüp Agglütinasyon: Negatif
- Aspergillus Galaktomanan: Negatif



Toraks BT



- Sağ akciğer alt lobdaki enfektif süreç devam ediyor
 - Sağ hemitoraksta efüzyon azalmış
 - Patolojik kontrast tutulumu izlenmedi

İŞLER KARIŞIYOR

VATS sonrası 7. gün

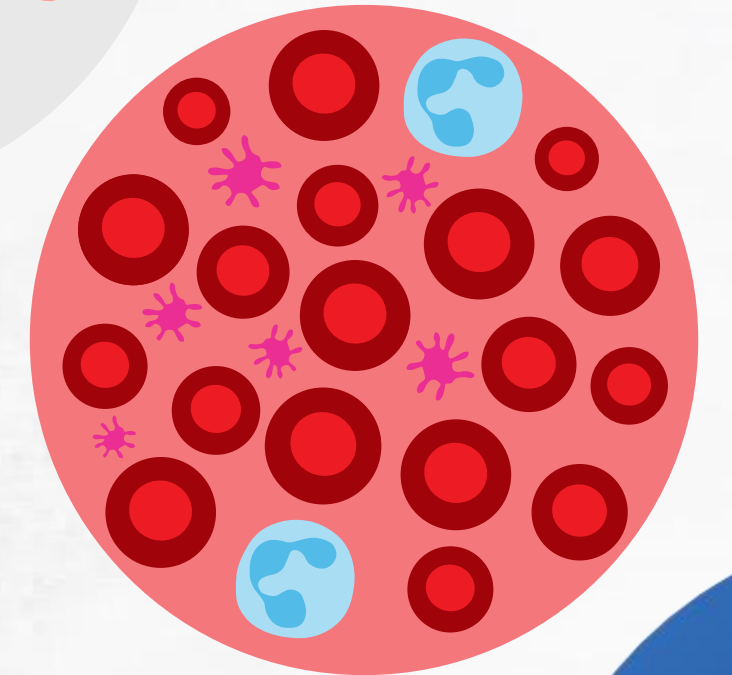
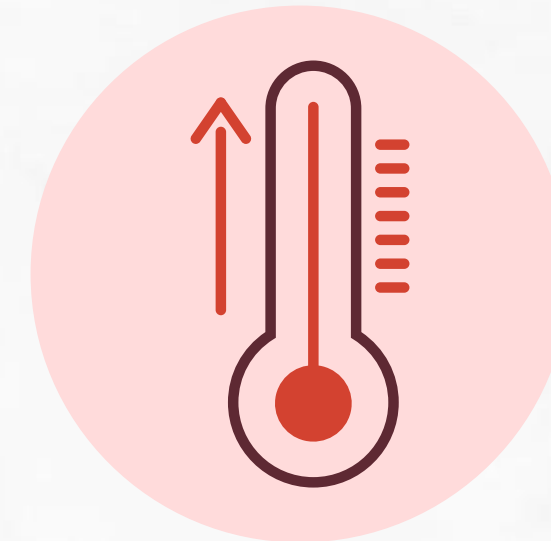
Piperasilin-tazobaktam 18.gün + vankomisin 5. günde

- **VATS patoloji: Bol PNL, eozinofil lökositler, farklı matürasyon evrelerinde lenfositler ile seyrek mezotel hücreleri ve histiyositler. Benign sitoloji...**
- **Plevral sıvıda ADA: 47 → Plevral Tüberküloz için tedavi planlanırken...**

Hala 40°C'ye varan ateş ve

KCFT yüksekliği + lökopeni + döküntü + eozinofili !

- **WBC: 2,520 / μ L (Lym%:30, Neu%:55, Eos%:6.9)**
- **PLT:192.000 / μ L**
- **AST:731 U/L**
- **ALT:574 U/L**
- **ALP:561 U/L**
- **GGT:725 U/L**
- **LDH:1633 U/L**
- **Total bilirubin:0,4 mg/dL**
- **Direkt bilirubin:0,1 mg/dL**
- **CRP:67 mg/L**



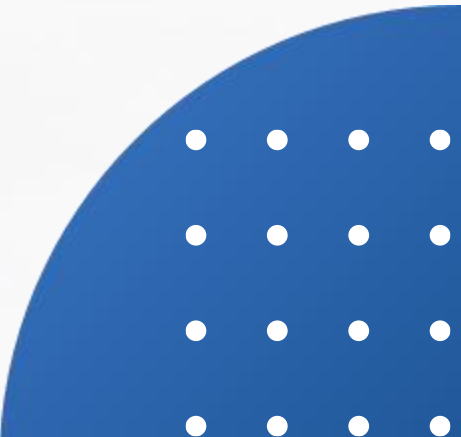
BİLDİKLERİMİZİ ÖZETLEYELİM

- ◆ 40 yaşında erkek, çiftçi
- ◆ 1 senedir **öksürük**, 1 haftadır artmış
- ◆ Vitaller stabil, sağ bazalde SS azalmış, CRP: 147 mg/L
- ◆ **Pnömoni** → sefiksim+klaritromisin
- ◆ Tedavi yanıtı yok → yatış → piperasilin-tazobaktam + levofloksasilin
- ◆ **Toraks BT**: Sağda plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, konsolidasyon, LAP
- ◆ **PET-CT**: Sağda plevra duvar düzensizlikleri ve multiple LN tutulumları
- ◆ **Torasentez**: Eksüda, ARB negatif, plevra kültüründe üreme yok
- ◆ TB-PCR, onkolojik ve otoimmün biyobelirteçler negatif
- ◆ **Patoloji**: Bol PNL, eozinofil lökositler, seyrek mezotel hücreleri ve histiyositler. Benign sitoloji.
- ◆ Plevral sıvı **ADA:47** → Tüberküloz Plörezi
- ◆ Hastaneye yatıştan 13 gün, VATS işleminden 1 gün sonra başlayan **ateş** 🔥
- ◆ Tedavi piperasilin tazobaktam + vankomisin
- ◆ Yatışından itibaren alınan kültürlerin hiç birinde **üreme yok**
- ◆ Ateşe taşikardi eşlik etmiyor, klinik stabil
- ◆ **KCFT yüksek + lökopeni + eozinofili + döküntü + ateş**



AYIRICI TANILAR

- 1.Mezotelyoma/Asbestozis
- 2.Hipersensitivite Pnömonisi
- 3.Tüberküloz plörezi
- 4.Paraziter hastalıklar
- 5.İnterstisyel akciğer hastalıkları
- 6.Pulmoner emboli
- 7.İlaç Ateşi
- 8.Romatizmal hastalıklar (Sarkoidoz, SLE, RA, Sjögren Sendromu)
- 9.Kronik Eozinofilik Pnömoni
- 10.ANCA ilişkili vaskülitler
- 11.Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz
- 12.Malign hipertermi
- 13.Nöroleptik malign sendrom



HASTA MUTLU HEKİM MUTLU



- Antibiyotik tedavileri kesilmiş → 48. saatten sonra ateşi gerilemiş
- KCFT, lökopeni, eozinofili düzelmiş, döküntüleri gerilemiş



Parametre (Birim)	0. gün	3. gün	6. gün	8. gün
WBC (µL)	2,500	4,900	5,800	8,500
Eozinofil (%)	6,9	9,5	4,1	0,7
CRP (mg/dL)	125	253	159	74
AST (U/L)	731	211	52	25
ALT (U/L)	574	235	157	104
ALP (U/L)	561	288	257	212
GGT (U/L)	725	377	310	229
LDH (U/L)	1633	731	583	306

İLAÇ ATEŞİ



- İlaç ateşinin tanımı ve patofizyolojisi
- İlaç ateşinin klinik ve laboratuvar bulguları
- İlaç ateşi ile ilgili en sık suçlanan ilaçlar
- İlgili ilacın kesilmesi sonrası ateşin düzelme seyri

Literatürde Ne Var?



- “Piperacillin Induced Fever”, “Piperacillin Related Fever” ve “Drug Fever”
- Piperasilin ilişkili ateş → ~20 yayın

The screenshot shows the PubMed search interface. The search bar contains 'drug fever'. Below the search bar, there are links for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS'. Below these links, there are buttons for 'Save', 'Email', and 'Send to'. To the right of these buttons, there is a 'Sort by:' dropdown menu set to 'Best match'. Below the search bar, there is a red circle highlighting the text '66,806 results'. To the left of this circle, there is a link for 'MY CUSTOM FILTERS'. To the right of the circle, there are navigation arrows and a 'Page 1 of' indicator.

➤ [Ann Clin Epidemiol. 2023 May 18;5\(4\):95-106. doi: 10.37737/ace.23013. eCollection 2023.](#)

Drug fever: a narrative review

Hidehiro Someko^{1 2}, Yuki Kataoka^{2 3 4 5}, Taku Obara^{6 7}

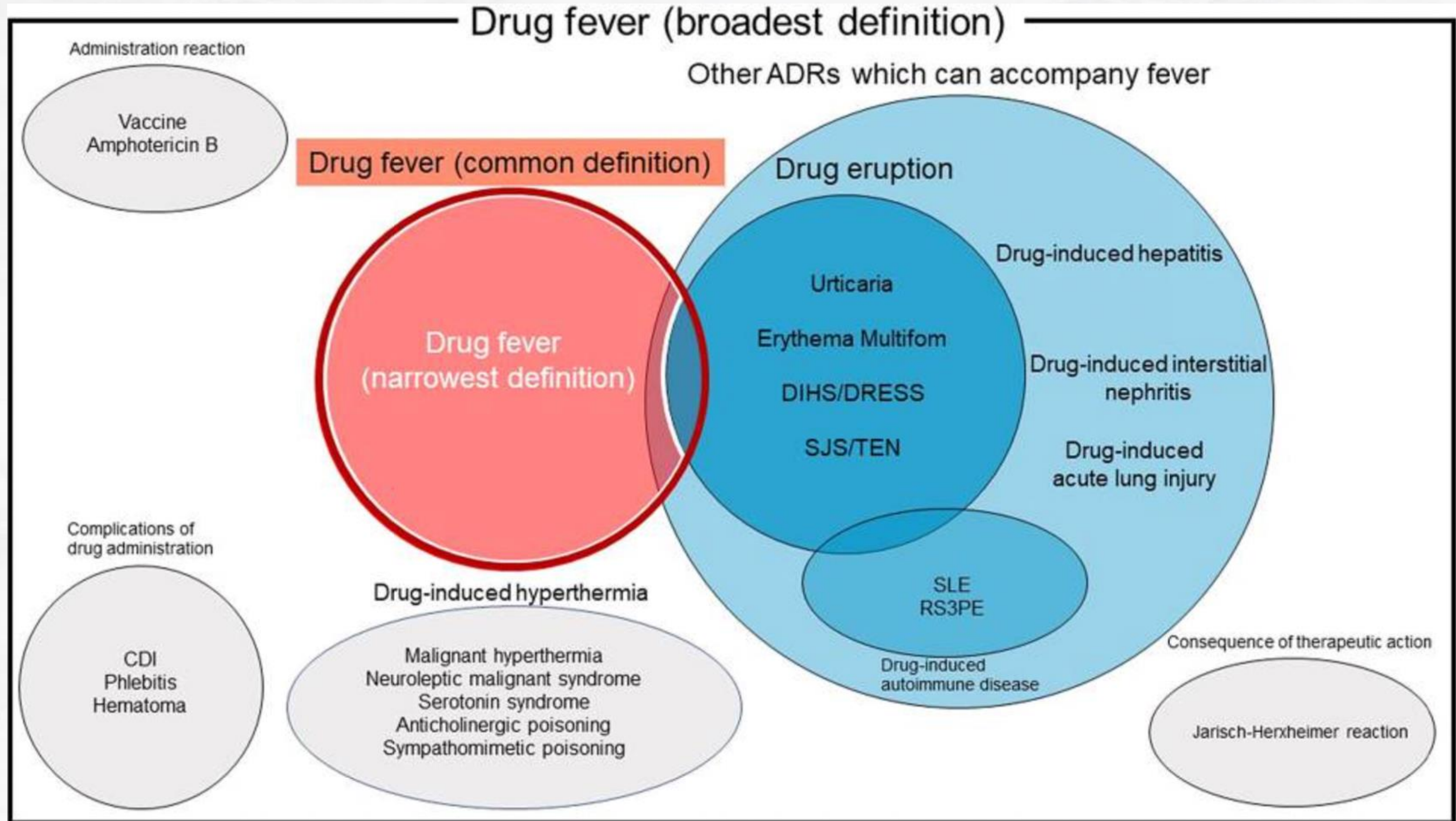
Tanım ve Patofizyoloji



- Aşağıdaki kriterlerin hepsini karşılayan ateşli bir yanıt:
 - 1.İlacın uygulanmasından sonra başlama
 - 2.Spesifik tedavi olmaksızın ilacın kesilmesinden sonra **72 saat içinde iyileşme**
 - 3.Öykü, fizik muayene, laboratuvar veya görüntüleme incelemesiyle **başka bir neden belirlenmemesi**
 - 4.Ateşin düşmesinden 72 saat sonra ateşin **tekrarlamaması**

- 1 **Aşırı duyarlılık reaksiyonları** 🏆
- 2 İdiopatik reaksiyonlar
- 3 İlacın farmakolojik etkisinin doğrudan uzantısı olan reaksiyonlar
- 4 Değişen ısı düzenleme mekanizmaları
- 5 İlacın uygulanmasıyla doğrudan ilişkili reaksiyonlar

Tanım ve Patofizyoloji



Patofizyoloji

Tablo 2. İlaç alerjilerinde Gell ve Coombs sınıflaması

Tip	Mekanizma	Örnek
Tip 1	IgE antikorları mast hücresi/ bazofil degranülasyonu	Penisilin – anafilaksisi
Tip 2	Hücre yüzeyine karşı IgG/ IgM-aracılı sitotoksik reaksiyon	Kinidin - hemolitik anemi
Tip 3	İmmün kompleks depolanma reaksiyonu	Sefalekssin – serum hastalığı
Tip 4	Geç tip hücre aracılı reaksiyon	Neomisin– kontakt dermatit

Tablo 3. Gell ve Coombs sınıflamasının yeni düzenlemesi ve tip 4 reaksiyonlarının alt grupları

Tip	Mekanizma	Örnek
Tip 4a	TH1 lenfositler interferon- γ salgılayarak monosit / makrofajları aktive eder	Tüberkülin reaksiyonu
Tip 4b	TH2 lenfositler IL-4, IL-5 ve IL-13'ü salgılar ve eozinofilleri aktive eder	MPE (eozinofili ile)
Tip 4c	Sitotoksik T hücreleri (CD4+ ve CD8+) dokuya göç eder ve hücre ölümüne neden olur	Maküllopapüler ve büllü erüpsiyonlar
Tip 4d	T hücre ilişkili nötrofilik enflamatuvar yanıt	Akut yaygın ekzantamatöz püstüloz

MPE: Maküllopapüler erüpsiyon

KLİNİK

- Suçlu ilacın başlanması ile ateşin gelişmesi arasında ortalama 8 gün
- Antibiyotikler için zaman aralığı 1-5 hafta (en sık 1-2 hafta içinde)
 - Bradikardi 🏆
- Ateşe rağmen "uygunsuz iyi olma hali"
 - Döküntü

LABORATUVAR

- Eozinofili
- Lökopeni
- KCFT yüksekliği
- Böbrek yetmezliği
- CRP, ESH faydasız!

En Sık Suçlanan İlaçlar

- ◆ Antimikrobiyaller

Minosiklin, Beta laktamlar(piperasilin, imipenem), nitrofurantoin, sülfonamidler, vankomisin

- ◆ Antikonvülzanlar

- ◆ Nöroleptikler

- ◆ Antineoplastikler

- ◆ Heparin

- ◆ Allopurinol

- ◆ Tiroid hormonu

- ◆ Antikolinerjik etkiye sahip ajanlar

- ◆ Sempatomimetik ajanlar

- ◆ Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar)



Tanı ve Tedavi

- Kesin tanısını koymak için bir yöntem yok
 - Diğer kritik hastalıklar dışlanmalı
- İlacın kesilmesi hem tanı hem de tedavi prosedürü
- Tanı doğruysa, ateş genellikle 24-48 saat içinde düşecektir
 - Prognozu genellikle iyi





Teşekkürler!

merve.turker7@gmail.com

Kaynaklar

1. Someko, Hidehiro et al. "Drug fever: a narrative review." *Annals of clinical epidemiology* vol. 5,4 95-106. 18 May. 2023, doi:10.37737/ace.23013
2. Han, JaeEun et al. "Epidemiology of drug hypersensitivity reactions using 6-year national health insurance claim data from Korea." *International journal of clinical pharmacy* vol. 40,5 (2018): 1359-1371. doi:10.1007/s11096-018-0625-9
3. Tabor, P A. "Drug-induced fever." *Drug intelligence & clinical pharmacy* vol. 20,6 (1986): 413-20. doi:10.1177/106002808602000601
4. Mackowiak, P A, and C F LeMaistre. "Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature." *Annals of internal medicine* vol. 106,5 (1987): 728-33. doi:10.7326/0003-4819-106-5-728
5. Yaita, Kenichiro et al. "A Retrospective Analysis of Drug Fever Diagnosed during Infectious Disease Consultation." *Internal medicine (Tokyo, Japan)* vol. 55,6 (2016): 605-8. doi:10.2169/internalmedicine.55.5740
6. FOSTER, F P, and R W BEARD. "Fever from antibiotics: some lessons drawn from 25 cases." *The Medical clinics of North America* vol. 47 (1963): 532-39.
7. Gerson, Deborah et al. "Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience." *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 59,6 (2008): 995-9. doi:10.1016/j.jaad.2008.09.015
8. Young, E J et al. "Drug-induced fever: cases seen in the evaluation of unexplained fever in a general hospital population." *Reviews of infectious diseases* vol. 4,1 (1982): 69-77. doi:10.1093/clinids/4.1.69
9. Mackowiak, P A. "Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions." *The American journal of the medical sciences* vol. 294,4 (1987): 275-86. doi:10.1097/00000441-198710000-00011
10. Pleasants, R A et al. "Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis." *Chest* vol. 106,4 (1994): 1124-8. doi:10.1378/chest.106.4.1124
11. O'Grady, Naomi P et al. "Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America." *Critical care medicine* vol. 36,4 (2008): 1330-49. doi:10.1097/CCM.0b013e318169eda9
12. Meyboom, Ronald. "Intentional rechallenge and the clinical management of drug-related problems." *Drug safety* vol. 36,3 (2013): 163-5. doi:10.1007/s40264-013-0023-0

Kaynaklar

13. Inoue, M et al. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai zasshi vol. 31,4 (1993): 530-3.
14. Swe, Thein et al. “Drug fever induced by piperacillin/tazobactam in an elderly patient with underlying human immunodeficiency virus (HIV) infection.” BMJ case reports vol. 2016 bcr2016215814. 20 Jul. 2016, doi:10.1136/bcr-2016-215814
15. Uzun, Günalp et al. “Piperacillin/tazobactam-induced neutropenia, thrombocytopenia, and fever during treatment of a diabetic foot infection.” Scandinavian journal of infectious diseases vol. 45,1 (2013): 73-6. doi:10.3109/00365548.2012.697638
16. Fahim, Simone et al. “Piperacillin-tazobactam-induced drug hypersensitivity syndrome.” Cutis vol. 77,6 (2006): 353-7.
17. Cabañas, R et al. “Piperacillin-induced DRESS: distinguishing features observed in a clinical and allergy study of 8 patients.” Journal of investigational allergology & clinical immunology vol. 24,6 (2014): 425-30.
18. Pandya, Sajal et al. “Piperacillin-Tazobactam-Induced Urticaria and Angioedema: A Case Report With Literature Review.” Cureus vol. 16,4 e58877. 23 Apr. 2024, doi:10.7759/cureus.58877
19. Linares, T et al. “Drug fever caused by piperacillin-tazobactam.” Journal of investigational allergology & clinical immunology vol. 21,3 (2011): 250-1.
20. Park, Hyun Bum et al. “Drug fever due to piperacillin/tazobactam loaded into bone cement.” Journal of Korean medical science vol. 26,2 (2011): 301-3. doi:10.3346/jkms.2011.26.2.301
21. Oizumi, K et al. “Clinical study of drug fever induced by parenteral administration of antibiotics.” The Tohoku journal of experimental medicine vol. 159,1 (1989): 45-56. doi:10.1620/tjem.159.45
22. Peralta, Galo, and María Blanca Sánchez-Santiago. “Neutropenia secundaria a betalactámicos. Una vieja compañera olvidada” [Beta-lactam-induced neutropenia. An old forgotten companion]. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica vol. 23,8 (2005): 485-91. doi:10.1157/13078841
23. Reichardt, P et al. “Leukocytopenia, thrombocytopenia and fever related to piperacillin/tazobactam treatment--a retrospective analysis in 38 children with cystic fibrosis.” Infection vol. 27,6 (1999): 355-6. doi:10.1007/s150100050042
24. Lv, Jiawen et al. “An unusual case of piperacillin-tazobactam-induced fever, eosinophilia, thrombocytopenia and liver damage.” European journal of hospital pharmacy : science and practice vol. 29,e1 (2022): e91-e94. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002575
25. Shen, Ya et al. “Drug-induced hypersensitivity syndrome related to piperacillin-tazobactam: a case report and review of the literature.” Frontiers in medicine vol. 11 1338247. 28 Mar. 2024, doi:10.3389/fmed.2024.1338247
26. Bai, M et al. “Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to piperacillin-tazobactam use.” Journal of postgraduate medicine vol. 68,2 (2022): 102-105. doi:10.4103/jpgm.JPGM_1226_20
27. Patel, Aesha et al. “Fever and Reversible Laboratory Abnormalities Associated with Prolonged Use of Piperacillin-Tazobactam in Children.” The Pediatric infectious disease journal vol. 34,8 (2015): 849-50. doi:10.1097/INF.0000000000000748
28. Kim, Tae In et al. “Piperacillin/Tazobactam-Associated Hypersensitivity Syndrome with Overlapping Features of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis and Drug-Related Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome.” Annals of dermatology vol. 28,1 (2016): 98-101. doi:10.5021/ad.2016.28.1.98
29. Jurado-Palomo, J et al. “Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacillin-tazobactam: two case reports.” Journal of investigational allergology & clinical immunology vol. 20,5 (2010): 433-6.
30. Song, E K et al. “Delayed-type hypersensitivity reaction to piperacillin/tazobactam in a patient with an infected total knee replacement.” The Journal of bone and joint surgery. British volume vol. 92,11 (2010): 1596-9. doi:10.1302/0301-620X.92B11.24827
31. Li, Zheng et al. “Drug Fever Induced by Piperacillin/Tazobactam in a Scoliosis Patient: A Case Report.” Medicine vol. 94,46 (2015): e1875. doi:10.1097/MD.0000000000001875