

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ

x Dr. Mahmut Celâl APAYDIN

xx Dr. Hasan GÖK

xx Dr. Hüseyin ÖZDEMİR

ÖZET:

Ateşli bir hastada; eğer ateş en az 2-3 hafta süreyle devamlı ya da intermittent olarak 38.3°C'yi geçiyor ve her türlü uğraşıya rağmen nedeni ortaya çıkarılamıyorsa, "Nedeni Bilinmeyen Ateş" (NBA)'den söz edilir. Bu yazımızda, her geçen gün daha da gelişen tıbbi olanaklar sayesinde eskisi kadar sık görülmeyen NBA'nın belirli yaş gruplarına göre nedenleri, temelindeki hastalığın teşhisini sağlamaya yönelik yöntemler ve tedavisindeki kuralları incelendi. Esasa yönelik olmayan tedavi girişimlerinin, çoğu zaman yarardan çok zararlı olduğu gerçeğine değinilmeye çalışıldı.

GİRİŞ:

Eğer bir hastanın ateşi en az 2-3 haftalık bir sürede devamlı veya aralıklı olarak 38.3°C'yi geçiyorsa ve gerek fizik muayene ve gerekse laboratuvar incelemeleriyle ateşin asıl nedeni ortaya çıkarılamıyorsa, bu ateş "Nedeni Bilinmeyen Ateş" (NBA) olarak kabul edilmektedir. Ateş bazan değişik periyotlarla ortaya çıkmakta ve kaybolmakta, birkaç ay hatta bir yıldan daha uzun sürebilmektedir. NBA'lı hastaları 6 yaşın altında olanlar, 6-14 yaş grubundakiler ve 14 yaşın üstündeki hastalar olarak başlıca üç grupta incelemek gerekir. 6 yaşın altındaki çocuklarda enfeksiyonlar; özellikle üst solunum yolları ve üriner sistem enfeksiyonları ile sistemik viral enfeksiyonların insidansı oldukça yüksek iken, 6-14 yaş grubundaki çocuklarda kollagen vasküler hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalıkları en çok görülen nedenlerdir. Erişkinlerde ise NBA'nın en sık sebebi yine enfeksiyonlar olarak kendini gösterir. Sık görülen NBA nedenleri tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1- Sık görülen NBA nedenleri

1- Bakteriyel Enfeksiyonlar:

— İnfektif endokardit (Subakut bakteriyel endokardit)

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (DoçentDr.)

(xx) Aynı Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri.

- Abseler (Subfrenik, renal, intrahepatik, pelvik)
- Kronik septisemi (Meningokoksemi vb.)
- Tüberküloz (Miliyer, pulmoner, gastrointestinal, spinal, uterus)
- Bruselloz
- Tifo
- Osteomyelit
- Raci humması

2- Malign Hastalıklar:

- Hodgkin hastalığı
- Non-Hodgkin lenfomalar
- Lösemiler (Alösemik lösemi ve prelösemi dahil)
- Hipernefroma
- Hepatoma
- Atial mikzoma
- Metastatik tümörler

3- Nedeni Bilinmeyen Granulomatöz Hastalıklar:

- Crohn hastalığı
- Sarkoidoz

4- Hipersensitif ve Otoimmün Hastalıklar:

- Sistemik lupus eritematozus
- Poliarteritis nodosa
- İlâç ateşi
- Still hastalığı
- Romatoid artrit
- Dev hücreli artrit
- İdiopatik vaskülit
- Akut eklem romatizması
- Eritema multiforme

5- Viral ve Riketsiyal Hastalıklar:

- İnfluenza
- Enfeksiyöz mononükleozis
- Q ateşi
- Kedi tırmalaması hastalığı
- Diğer sistemik viral hastalıklar

6- Protozoal ve Fungal Hastalıklar :

- Malarya
- Amip absesi
- Kala-azar

—Tripanozomiasis

— Histoplazmozis

— Toxoplazmozis

7- Çeşitli sebebler:

— Multipl pulmoner emboli

— Hemolitik durumlar

— Familyal Akdeniz ateşi

— Whipple hastalığı

8- Yalancı Ateş (Temarüz, suni ateş)

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR:

Bakteriyel enfeksiyonlar, NBA'li hastaların yaklaşık % 40'ını oluşturur. Ateşin birkaç günden daha fazla devam ettiği hallerde, çoğu zaman hastaya antibiyotik başlandığından, enfeksiyonlar bu kör-blind- tedavi ile kaybolmaktadır. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyonlar NBA nedenleri arasında eskisinden daha az görülür hale gelmiştir. En sık görülen bakteriyel enfeksiyonlar; lokalize abseler, osteomyelit, SBE ve bakteriyemi gösteren çeşitli hallerdir.

Genellikle karın içine yerleşmiş olan abseler NBA'e neden olurlar. Karaciğer absesi veya subfrenik abseler, önceden ameliyat geçirmiş ya da perforasyon gelişmiş barsak hastalığı olan hastalarda öncelikle düşünülmelidir. Abseler kolonoskopi, sigmoidoskopi, kuldoskopi veya küretajın koplikasyonu olarak da gelişebilir. Yine ovaryum kisti rüptüründen sonra da karın içi abseleri oluşabilmektedir. Diş ve beyin abseleri erkenden lokal semptom verdiklerinden, karın içi abselerine göre çok daha az olarak NBA nedeni olmaktadır.

Osteomyelitin semptomları genellikle sinirsel ve musküler bir orijine bağlanarak çoğu zaman maskelendiğinden, bu hastalık NBA nedenleri arasında önemli bir sırayı alır. Örneğin, vertebralardaki bir osteomyelit sinir köklerine bası yaparak klinik tabloyu karıştırabilir. Mandibula veya maksillanın osteomyeliti baş ağrısı veya diş ağrısı yapabilir. Sinüzit hafif baş ağrısı dışında lokal hiçbir semptom vermeden uzun süren ateşe neden olabilir.

Tüberküloz NBA'in en önemli bir nedenidir. Bu hastaların çoğunda pulmoner tüberküloz yoktur. Dikkatle araştırılırsa kemiklerde, lenf nodlarında, genital ve üriner organlarda, periton, perikard ve karaciğerde yerleşmiş bir tüberküloz odağı bulunabilir. Bu durumlarda geç dönemlere kadar, gerek fizik muayene ve gerekse radyolojik incelemelerle hastalık tesbit edilemiyebilir. Bu durum özellikle immunosupresif tedavi ile enfeksiyona eğilimi artmış veya immunolojik yetersizliği olan kişilerde görülür. Sistemik hastalık sebebiyle deri testi negatif olursa klinisyen yanılgıya düşebilir. Diğer yandan pozitif deri reaksiyonu her zaman tüberkülozun

mevcut olduğunu göstermeyebilir. Ancak ateş için başka bir sebep bulununcaya kadar tüberkuloz en muhtemel tanı olarak kabul edilmelidir. Atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar nadiren NBA sebebi olurlar.

Üst abdominal enfeksiyonlar en çok sağ üst kadranda meydana gelir. Kolanjit, kolesistit, safra kesesi empiyemi, pankreatik kanal ve karaciğer enfeksiyonları bu gruba dahil edilebilir. Böyle vakaların bir çoğunda pankreatit veya kolesistit gibi bir hastalık geçirme anamnezi alınabilir. Sağ üst kadrandaki hassasiyet bazan hafif olur, bazan da hiç olmayabilir. Süpüratif biliyer trakt enfeksiyonları bazan lokalize fizik muayene bulgusu vermeyebilir. Sarılık, yüksek ateş, lökositoz ve bozuk karaciğer fonksiyon testleri ile tanı çoğu zaman kolay olmakla birlikte, karaciğer fonksiyon testlerinin normal olduğu durumlarda bazan laparotomi gerekebilir. Kompüterize scanning ve ultrasonografi gibi yöntemler bu hastalarda eksploratris laparotomi ihtiyacını azaltmıştır.

Alt abdominal enfeksiyonlardan, özellikle ileri yaşlarda gelişen perforan apandisit ve abse oluşumu NBA nedeni olabilir. Divertikülitlere de ileri yaşlarda sık rastlanır. Genç bir kadında pelvik inflamatuvar hastalığın da NBA nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

Ateşli bir hastada, bakteriyel üriner sistem enfeksiyonları pozitif idrar kültürleri ile erkenden tanındığından çok nadiren NBA'in nedeni olurlar. Perinefritik ve intrarenal abselerden idrara zaman zaman bakteri geçebileceğinden, idrar kültürü sonucu negatif ise aralıklı olarak yinelemek gerekir. Özellikle mesane reflüsü olan küçük kız çocuklarında, üriner sistem enfeksiyonları NBA'in sık nedenleri arasındadır. Bunlardan kültür için kontamine olmamış idrar elde etmek zordur. Bakteriürisi olup, üriner sistem enfeksiyonu düşünülen böyle hastalarda, idrar kültürü için mesane aspirasyonu yapmak gerekir.

Aort anevrizması E. coli ve salmonella gibi enterik patojenlerle enfekte olabilir. Bu hastaların bir kısmında süperempoze bir enfeksiyon olmaksızın da ateş görülebilmektedir.

İnfektif endokarditin klâsik formunda genellikle kardiyak dinleme bulguları mevcuttur. Bazı vakalar fizik muayene bulgularının yokluğu ve kan kültürlerinin negatif olması nedeniyle erkenden teşhis edilemezler. Özellikle kardiyak dinleme bulguları hafif olan orta ve ileri yaşlardaki hastaların teşhisi gözden kaçmaktadır. Örneğin, infektif endokarditli yaşlı bir hasta, serebral emboli ile geldiğinde kolaylıkla ateroskleroza bağlı bir serebral hemoraji veya tromboz geliştiği sanılabilir. Ateşi ve hafif de olsa kardiyak dinleme bulgusu olan her hastadan tedaviye başlamadan önce 5-10 dk ara ile en az üç kez kan kültürü alınmalıdır. İnfektif endokardit kardiyak dinleme bulgusu olmaksızın intravenöz ilaç alışkanlığı olanlarda da görülebilir. Bunlarda enfeksiyon genellikle triküspit kapakta yerleşmiştir. Ayrıca antibiotik alan ateşli bir hastada infektif endokardit düşünülüyorsa, ilaç kesildikten birkaç gün sonra kan kültürleri alınmalıdır.

Kronik meningokoksesemi nadiren NBA'e sebep olur. Artralji ve artrit kısa sürdüğünden klinik tablosu gözden kaçabilir. Bu semptomlar genç bir kadında görülürse gonokoksesemi akla getirilmelidir. Salmonella enfeksiyonu feçes ve kan kültürlerinin pozitifliği, serumda spesifik antikorların varlığı ile kolayca tanındığından nadiren NBA'e sebep olur. Tanısı zor olan vakalarda serolojik testler, kan ve kemik iliği kültürleri yinelenmelidir. Sirozlu hastalarda spontan bakteriyemi genellikle E.coliye bağlı olmakla birlikte, bazan salmonella ile de meydana gelebilir. Bruselloz öncelikle NBA'i olan çiftçiler, veterinerler ve mızbahane işçilerinde düşünülmelidir. Bu hastalarda bol terleme, artralji ve myalji sık olduğu halde artrit nadir görülür. Yine bu hastaların lökosit sayısı normal veya normalin altındadır. Sedimentasyon hızı genellikle normaldir. Ateşli dönemde alınan kan ve kemik iliği kültürleri sıklıkla pozitifdir ve serumda spesifik aglutininler her zaman bulunur.

VİRAL- RİKETSİYAL VE KLAMİDİYAL ENFEKSİYONLAR:

Bunlar NBA'in nadir sebebidirler. Epstein-Barr veya sitomegalovirüs enfeksiyonları spontan remisyon ve eksaserbasyonlarla karakterize olup, yüksek ve devamlı ateşle seyredebilirler. Raci Humması ani nöbetler şeklinde yükselen, afebril intervaller ile birbirinden ayrılan karakteristik bir ateşle seyrederek. Kesin tanı epidemiyolojik araştırma, tipik ateş trasesi ve kanın direkt incelenmesinde spiroketlerin gösterilmesi ile koyulur. Leptospiroz, fare ısırgığı ateşi ve tifüs çok nadiren görülen hastalıklardandır.

NEOPLASTİK HASTALIKLAR:

Ateş malign hastalıkların sık bir belirtisidir. Bütün solid tümörler, obstrüksiyon ve enfeksiyona sebep olarak ateşin indirekt kaynağı olabilirse de, bütün neoplazmalar enfeksiyon gelişmeden de doğrudan ateş yapabilirler. Neoplastik süreç ya kendisi endojen projenler yapar ya da normal lökositlerde endojen pirojenlerin üretimine sebep olur. Hodgkin hastalığı, histiositik lenfoma ve hipernefromali hastalardan sağlanmış doku örneklerinin invitro ortamda spontan olarak endojen pirojenler salıverdiği gösterilmiştir. Bu salıverme işleminin invivo olarak da meydana gelmesi muhtemeldir. Bazı tümörler bir yandan endojen pirojenleri meydana getirirken, diğer yandan hızla büyüyerek nekroze olurlar. Bu nekrotik doku, inflamatuvar cevapta lökositlerle infiltre olmaktadır ki, endojen pirojenlerin bu lökositlerde de üretildiği düşünülmektedir.

Lenfomalar içinde en sık NBA nedeni olan Hodgkin hastalığıdır. Bir kaç lenf düğümüne yayılmışsa, ilk semptom olarak ateş görülme ihtimali yüksektir. Özellikle karın içi organlarına ve retroperitoneal bölgeye yerleşmişse, erken dönemde tek bulgu ateş olabilir. Hodgkin hastalığının küçük bir grubunda (% 5) Pel-Ebstein tipinde ateş (3-10 günlük ateşli ve bunu izleyen ateşsiz periyotlar) görülür. Tanı genellikle lenf bezi biopsisi bazan da lenfanjiyografi veya laparotomi ile konur.

Başlangıçta akut bir enfeksiyona benzetilmiş olan lösemi vakaları nadir değildir. Akut lösemiler hemen daima ateşle seyrederek ki, bazan bu ateş 40°C'ye kadar yükselir. Kesin tanı hızla gelişmiş bir anemi, periferik kan ve kemik iliğindeki karakteristik değişikliklerle konur. Alösemik lösemi ve prelösemide periferik kan yayması normal olduğundan tanı gecikebilir. Kemik iliği aspirasyonu alösemik fazı açığa çıkarabilir ise de prelösemik formda değersizdir. Kronik lenfatik ve myelositer lösemi ateşle seyrederse de, bu durum genellikle enfeksiyona bağlıdır. Monositik lösemilerin prelösemik formunda da ateş insidensi yüksektir. Yapılan bir çalışmaya göre prelösemilerin % 10-30 arasında değişen bir oranda NBA nedeni olduğu tesbit edilmiştir. Lösemili bir hastada, ateşin kan diskrazisine bağlı olduğunu kabul etmeden önce, enfeksiyon ihtimali giderilmelidir.

Hipernefroma genellikle sinsi seyretmekle birlikte, bazı vakalarda major bir semptom olarak ateş bulunabilir. Yapılan çalışmalar vakaların yaklaşık % 10-12'sinde devamlı yüksek ateş görüldüğünü ortaya koymuştur. Sedimentasyon hızı genellikle 100 mm/saat'den daha yüksektir. Ateşsiz hastalardan tümör hücreleri alınırsa, bu hücrelerin endojen pirojen salıvermediği saptanır. Tümör cerrahi olarak çıkarılırsa, ateşin kaybolduğu gözlenir.

Atriyal mikzomalar çok nadir görülürse de genellikle yüksek ateşle seyrederler. Ateşin oluş mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte embolik hadiselerle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Kardiyak dinleme bulguları günden güne değişen periferik embolik fenomeneri ve eklem ağrıları olan her hastada akut eklem romatizması, sistemik lupus eritematozis ve infektif endokardit gibi bazı hastalıklardan şüphe edilmelidir. Klinik ve laboratuvar bulgularıyla kesin tanı konulmazsa, ekokardiyografi yapılarak atriyal mikzoma araştırılmalıdır. Eğer ekokardiyografi bu ihtimali desteklerse, bu kez anjiyografi yapılmalıdır.

Mide, pankreas ve kalın barsakların adenokarsinomu, bronkojenik karsinom, memenin metastaz yapmış adenokarsinomu, karaciğerin primer ve metastatik tümörleri NBA nedeni olabilirler. Klinik tablo hektik ateş, üşüme-titrete, terleme ve lökositozla pyojenik bir enfeksiyonu düşündürebilir. Bu hastalara safra kesesi ampiyemi, lokalize peritonit veya karaciğer absesi gibi yanlış teşhislerle laparotomi yapıldığı görülmüştür. Yüksek serum alkalin fosfataz seviyesi, anormal BSP retansiyonu, karaciğer sintigrafisinde dolma defektleri intrahepatik malignite lehinedir. Çocuklarda nöroblastom ve santral sinir sistemi tümörleri gibi solid tümörler de NBA nedeni olabilirler.

HİPERSENSİTİF VE OTOİMMUN HASTALIKLAR:

Bu hastalarda deri lezyonlar ve eklem tutulumları gibi klinik belirtiler henüz yokken göze çarpan en belirgin semptom NBA olabilir. Bu dönemde teşhise yardımcı olabilecek laboratuvar bulguları da genellikle yoktur.

Sistemik lupus'lu hastalarda artrit, plörit, perikardit, malar eritem ve nefropati görülürse tanı çok kolaydır. % 5 vak'ada ateş başlangıç belirtisidir. Yüksek ateşi olan sistemik lupus'lu hastaların % 12-20'sinde LE hücresi görülememiştir. Hastaların % 90'ından fazlasında immunofloresans tekniği ile anti-nükleer antikorlar tesbit edilebilir. Böbrek dahil, çeşitli organların biopsisi faydasızdır.

Nekrotik ve allerjik vaskülitte deri lezyonları yokken ateş tek bulgu olabilir. Penisilinler, sulfanamidler, isoniazid ve propilthiourasil allerjik vaskülitin en sık görülen sebepleridir. Belirli bir hipersensitivite olmadığı halde, ateş yapabilen ilaçlar arasında atropin, lizerjik asit, amphoterisin-B ve bleomycin sayılabilir. Ateş immunolojik mekanizmadan daha çok, direkt santral etki ile meydana gelmektedir. İlaç ateşi, antibiyotiklerle tedavi edilmekte olan hastalarda da, aşırı duyarlılığa bağlı olarak gelişebilir. Bazı hastalarda herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi olmadan, yıllardan beri almakta olduğu İNH ya da bir başka ilaca karşı aniden ateş meydana gelebilir. İlacın bırakılmasıyla ateş genellikle kaybolur, daha sonra test dozunun verilmesi ile teşhis kanıtlanabilir. Deri belirtileri yapmadan NBA nedeni olabilen ilaçlar Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo2- Deri Belirtileri Yapmadan NBA Nedeni Olabilen İlaçlar:

-Antihistaminikler	-Nitrofurantion
-Barbitüratlar	-Para amino-salisilik asit
-Kloramfenikol	-Penisilinler
-Dilantin	-Procainamid
-Hidralazin	-Kinidin
-İbuprofen	-Salisilatlar
-İsoniazid	-Thiouracil
-İyotlar	-Laksatifler
-Merkaptopurin	-Metildopa

Bazı romatoid artrit vak'alarında erken döneminde artrit yokken, ateş ilk semptom olabilir. Pediatrik yaş grubu içinde görülebilen bütün otoimmün hastalıklar NBA nedeni olabilirlerse de, en sık görüleni romatoid artritdir. Yüksek ateş, deri döküntüleri, lenf adenopati, splenomegali, artralji ve myalji, Still hastalığı için tipik bulgulardır. Ani bir başlangıç göstermesi nedeniyle çeşitli hastalıklarla karıştırılabilir. Ateşli dönemde genellikle boğaz ağrısı da bulunur. Özellikle 20-30 yaşlarında başlayan erişkin formu daha çok NBA nedeni olmaktadır. Erişkin hastalarda eklem değişikliğinin radyolojik belirtileri genellikle yoktur ve romatoid faktör negatiftir. Lökosit sayısı artar ve sedimentasyon hızı yüksektir.

Akut eklem romatizmasının erişkinde teşhisi zor olabilir. İzah edilemeyen kardiyak dinleme bulguları, aritmiler, plevral veya perikardiyal fröman, artralji

ve deri döküntüleri, akut eklem romatizmasını akla getirmelidir. Yüksek ASO titrasyonu, C-reaktif protein pozitifliği ve diğer akut faz reaktanları teşhisi destekler.

Subakut tiroditli hastaların az bir kısmı, lokal hassasiyet olmadan, devamlı yüksek ateşle seyrederek. Bunlarda dikkatli bir tiroid muayenesi, uygun tiroid fonksiyon testleri ve serolojik testler kesin tanıyı sağlar.

GRANÜLAMATÖZ HASTALIKLAR:

Bir yıldan daha uzun süren NBA'li hastalarda granülamatöz nedenler, neoplazmalar ve otoimmün hastalıklardan daha fazla olarak tesbit edilmiştir. NBA nedeni olabilen dört tip major granülamatöz hastalık vardır. Bunlar; granülamatöz hepatit, sarkoidoz, regional enterit ve temporal arterittir.

Granülamatöz hepatit, NBA'li hastaların büyük bir grubunu oluşturur. Karaciğerdeki granülomlar enfeksiyonların etkisi veya hipersensitivite ile meydana gelebilir. Sıklıkla karaciğerde granülomlarla seyreden hastalıklar; tüberküloz, sifiliz, histoplazmozis ve bazı parazitik hastalıklardır. Bu NBA'li hastalar genellikle 50-60 yaşlarında olup, haftalık veya aylık intermittent ateşli periyotlarla seyrederek. Bazı hastalarda serum alkalin fosfataz ve transaminaz seviyeleri yüksek olduğu halde, bazılarında laboratuvar bulguları tamamen normaldir. Bunlarda tanı ancak karaciğer iğne biopsisi ile konur.

Sarkoidoz akciğer, deri, lenfatik organlar ve karaciğer lezyonlarının sık görüldüğü sistemik granülamatöz bir hastalıktır. Bazı hastalarda lokal semptom ve bulgu yokken ateş, kilo kaybı, halsizlik görülür. Bu dönemde akciğerler normal olabilir de, karaciğerde granülomlar tesbit edilebilir. Ateş bazan eritema nodosumla birlikte görülür. Teşhis lenfadenopati, göz lezyonları ve hiperglobulinemi ile konur; lenf nodu, kas ve karaciğer biopsileri ile kesinleşir. Kveim reaksiyonu genellikle pozitifdir.

Regional enterit (Crohn hastalığı) özellikle terminal ileum ve kolonu tutan granülamatöz bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ateş görülür. Genç erişkinde aylar boyu veya yıllar boyu süren intermittent ateş görülüyorsa, barsakların baryumlu tetkiki yapılmalıdır. Sigmoidoskopi de tanıda yardımcı olabilir.

Ateş, baş ağrısı, görme bozuklukları, kas ve eklem ağrısı şikayeti olan ileri yaşlı hastalarda temporal arterit düşünülmelidir. Bazı hastalarda hiçbir fizik muayene bulgusu olmadan, yalnızca zaman zaman yükselen ateş görülür. Genellikle sedimentasyon hızı yüksektir. Anemi, lökositoz ve eozinofili görülebilir. Bazı vak'alarda temporal veya oksipital arterler duyarlı ise de genellikle belirgin bulgu yoktur. Yapılan bir çalışmada temporal arteri hassas olmayan vak'aların % 44'ünde biopsi ile granülomlar tesbit edildiği bildirilmiştir. Bu nedenle şüpheli vak'alarda temporal arter biopsisi yapılmalıdır.

ÇEŞİTLİ NEDENLER:

Derin baldır veya pelvis venlerinin trombozu, ya tromboflebit nedeni ile ya da tekrarlayan küçük pulmoner embolilerle NBA'e sebep olabilir. Bu emboliler plöritik ağrı ve hemoptizi oluşturmada oksürük, dispne ve belirgin olmayan göğüs ağrısı ile karakterize olabilir. Bazan bu hastalarda böbrek ven trombozuna bağlı nefrotik sendrom gelişebilir.

Hemolitik hastalıkların çoğu ateşli nöbetlerle seyredir. Bazan Sickle-cell hastalığını akut eklem romatizmasından ayırmak oldukça güç olabilir. Hemolitik hastalıklarda anemi daha hızlı gelişir, retikülositoz ve sarılık görülür.

Familiyal Akdeniz ateşi genellikle çocukluk yaşlarında başlar, izah edilemeyen ateş ve karın ağrısı nöbetleri ile seyredir. Vak'aların yaklaşık yarısında otosomal resesif geçiş görülür. Ateş, genellikle periton veya plevranın katıldığı serozal inflamasyon, çeşitli deri bulguları (ağrılı eritematöz lezyonlar), eklem ağrıları ve baş ağrısı ile birliktedir. Hastalık daha çok ateş ve serozal ağrılarla karakterize paroksizmal ataklar ile seyredir. Vak'aların bazılarında ataklar haftada bir veya daha fazla sık görülürken, bazılarında ise birkaç yılda bir görülebilir. Spontan remisyon ve rekürrenslere hastalığın tipik özelliğidir. Ataklar sırasında lökositoz, sedimentasyon hızında artma ve C-reaktif protein pozitifliği gibi çeşitli akut faz reaktanları tesbit edilebilir. Atak geçince, pozitif laboratuvar bulguları da normale döner. Ayırıcı tanıda enfeksiyöz, hipersensitif ve otoimmün hastalıklar hatırlanmalıdır. Pirojenik steroid ve etioholanolon artışı buradaki ateşten sorumlu tutulmuşsa da yeterince ispatlanamamıştır.

Hipotalamustaki termoregülatuar merkezde veya yakınında bulunan metastatik tümörler, primer S.S.S. tümörleri, dejeneratif ve metabolik hastalıklar, vasküler anomaliler de NBA nedeni olabilirler. Fakat bu lezyonlar son derece azdır. Ülseratif kolitis nadiren NBA nedeni olur. Whipple hastalığı da artritis ve malabsorbsiyon görülmeden ateş ile seyredebilir. Feokromasitomada tümör tesbit edilmeden yıllarca önce ateş ortaya çıkabilir. Siklik nötropeni, periyodik ateş (genellikle 21 günlük aralıklarla) meydana getirerek NBA nedeni olabilir.

YALANCI ATEŞ:

Batılı ülkelerde NBA'li hastaların önemli bir kısmını suni ateş oluşturmaktadır. Bu durum bizim ülkemizde oldukça nadirdir. Bu kimselerin çoğu genç kadınlardır. Bunlar ya bakteri ya da piyrogenik maddeleri kendi kendilerine enjekte ederek veya hatta termometreyi bozarak suni ateş meydana getirirler. Hasta başında iken bir başka termometre ile sıcaklık ölçümü yapılmalıdır. Bütün uğraşlara rağmen tanı konulamayıp, 6 aydan daha uzun sürmüş NBA'li hastalarda suni ateş ihtimali % 9'dur. Suni ateş ihtimalinin diğer ipuçları; nabızla ısı arasındaki uygunsuzluk, ısıda normal günlük değişimlerin yokluğu, çok yüksek ateşler (eriş-

kinlerde 41.3°C den daha yüksek), titreme, terleme ve taşikardinin yokluğu, tekrarlanan kan ve diğer kültürlerden mikroorganizmaların üretilmemesidir. Bu hastalar nöroz ve psikoz arasında bir durum olan sınır sendromu” borderline sendromu” nun kapsamına girerler.

TANI KOYMAYA YARAYAN YÖTEMLER:

NBA için bu kadar çok sayıda hastalık düşünebileceğinden, böyle bir hastada, ateş sebebini sistemik bir şekilde incelemede kullanılabilecek tek bir plan çizilemez. Anamnez, fizik muayene ve epidemiyolojik çalışmalar ile izlenecek yaklaşımlar iyi bir şekilde gözden geçirilmelidir. Eğer belirtiler enfeksiyöz bir hastalığı düşündürüyorsa, önce bakteriyolojik ve immunolojik tetkikler yapılmalıdır. Oysaki ”kansere yaş grubundaki” bir kimsede NBA’ya neden olan hastalık tanısı, en iyi bir şekilde radyolojik inceleme ve biopsi ile konulabilir.

Hastanın öz geçmişi ve semptomlarının kronolojik gelişimi, lokalize edici bir semptomun bulunup bulunmadığı dikkatle araştırılmalıdır. Fiziki muayenede deri lezyonları, göz dibinde, konjunktivada, tırnak yataklarında ve deride peteşiyal hemorajiler ile lenf adenomegali ve kardiyak dinleme bulgularının olup olmadığı araştırılmalıdır. Karında bir kitlenin palpasyonu neoplazmi düşündürür. Splenomegali enfeksiyon, lösemi ve lenfomayı akla getirmeli; hepatosplenomegali durumunda ise lenfoma, lösemi, kronik enfeksiyonlar ve siroz araştırılmalıdır. Yalnız hepatomegali karaciğer absesi veya metastatik karaciğer kanserine işaret eder. NBA’li bir hastada göze ait semptomlar olmasa bile, iyi bir göz muayenesi yapılmalıdır. Orbita, kornea, konjunktiva, uveal trakt ve retinada yer alan veya belirti veren birçok hastalık tesbit edilebilir. Fizik muayene kısa aralıklarla yinelenmelidir.

LABORATUVAR TESTLERİ:

1- Hemoglobin, eritrosit indeksleri ve periferik kan yayması:

Anemi birçok hastalıklara eşlik eder, fakat şiddetli anemi çoğu zaman kötü huylu bir hastalığı düşündürür. Periferik kan yayması ve eritrosit indeksleri demir eksikliğini düşündürüyorsa, gizli kan kaybı ve gastrointestinal bir tümör olasılığı yüksektir.

2- Lökosit sayısı:

Birçok hastalıklarda lökositoz görülür. Pyojenik enfeksiyonlarda lökositozla birlikte nötrofil hakimiyeti, stab ve bazan metamyelosit artışı ile toksik granülasyon da bulunabilir. Lökemoid reaksiyonda genç granülositer seri hücreleri perifere çıkar. Akut lösemilerde yüksek oranda blast, trombositopeni ve anemi bulunacağından, lökemoid reaksiyonlardan ayırt edilmesi zor olmaz. Nötropeni viral

enfeksiyonları düşündürür ise de, bazan tifoda da görülebilir. Tüberkülozda bazan lenfositöz olabilir ve bu durum nadiren lösemi ile karışabilir. Lökoeритроblastik anemi malign tümörlerin kemik iliğini tuttuğuna işaret eder.

3- Kan, idrar, balgam, kemik iliği veya diğer vücut sıvılarının kültürlerinin alınması:

Kan kültürü antibiotik tedavisine başlamadan önce en az üç kez alınmalı, aerobik ve anaerotik bakteriler, mycobakteriler ve mantarlar için kültür yapılmalıdır. Mycobakteriler için sabah aç karına mide içeriğinin kültürü de gerekebilir. İdrar yolu enfeksiyonu semptomları ve pyüri olmasa bile, idrar kültürü yinelenmelidir. Pediatrik yaş grubunda gizli üriner sistem enfeksiyonu sık görülür.

4- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH):

Birçok NBA vakasında ESH yükselirse de 100 mm/saat veya üzerindeki değerler kolagen doku hastalığı veya malign bir tümörü düşündürür.

5- İdrar tetkiki:

Ateli bir hastada hafif proteinüri görülebilir. Ağır proteinüri ise neoplastik veya inflamatuvar bir böbrek hastalığını düşündürür. Tüberküloz başta olmak üzere tüm böbrek enfeksiyonları diabetiklerde sık görülür. Lökositüri bir enfeksiyonu, granüler veya lökosit silendirleri kollagen doku hastalığı veya infektif endokardit gibi bir nedene bağlı böbrek enflamasyonunu akla getirir. Mikroskopik hematüri hipernefromaya eşlik edebilir.

6- Serum enzim tayinleri:

Alkalen fosfataz, hepatosellüler fonksiyonları gösteren enzimler, bilirubin ve serum proteinleri tayin edilmelidir.

7- Kemik iliği aspirasyonu:

Anormal eritrositer ve myeloiter seri hücreleri ile tümör hücrelerinin, granülomların ve LE hücrelerinin teşhisi için olduğu kadar kültür için de gereklidir. Fakat kemikiliği biopsisi, granülom ve tümör hücrelerinin teşhisi için aspirasyondan daha faydalıdır.

8- Serolojik incelemeler, LE hücresi, anti-nükleer antikorlar, ASO titresi ve latex fiksasyon testi gibi tetkiklerden yararlanılabilir. Fibrinojen, haptoglobulin, seruloplazmin, C-reaktif protein ve diğer alfa (2) globulinler gibi "akut faz reaktanları"nın tayinleri nonspesifik sonuçlar verir.

Radyolojik tetkikler arasında aralıklı olarak tekrarlanan göğüs filmleri en faydalı olur. İntravenöz pyelogramlar böbrek, ureter veya retroperitoneal bölgelerin hastalıkları hakkında ipuçları verebilir. Lenfanjiogramlar, retroperitoneal lenfo-

malarınn; abdominal aortagrarlar b6brek t6m6rleri, abse ve kistlerinin veya karaciğer ve pankreasa ait t6m6rlerin tanısında faydalıdır. İnce barsak radyogramları Whipple hastalığı ve regional entrit için ipucları sağlayabilir. Baryumlu kolon grafilerinde divertik6lit veya t6m6r tesbit edilebilir. Ultrasonografi ile abdominal, renal, retroperitoneal veya pelvik kitleler teşhis edilebilir. Akciğer scan'ı pulmoner embolinin, karaciğer scan'ı sağ 6st kadrar hastalıklarının tanısında faydalıdır. Karaciğer ve dalağın birlikte scan'ı subfenik abseleri, kemik scan'ı kemik metastazlarını ve renal scan ise hipernefremayı meydana çıkarma yönünden faydalıdır.

Biopsi çoğu kez kesin tanı için en iyi yoldur. Karaciğer iğne biopsisi; karaciğerin pimer veya metastatik t6m6rleri, lenfoma, sarkoidoz, t6berk6loz, br6selloz, histoplazmozis gibi hastalıkların tanısında faydalı olabilir. Lenf d6ę6m6 biopsisi; lenfomalar, metastatik kanserler, t6berk6loz ve mantar enfeksiyonları başta olmak 6zere bir6ok hastalıkların teşhisine yardım eder. Kas biopsisi; dermatomyozitis, periarteritis nodosa, sarkoidoz ve trichinosis'in tanısında yardımcıdır. Ayrıca endikasyon varsa, akciğer biopsisi renal-biopsi ve temporal arter biopsisi gibi invaziv teknikler de kullanılabilir.

TEDAVİ

NBA'lı hastalarda antibiyotik tedavisi genellikle bir kez denenebilir. B6yle bir tedavi bazan başarılı olur ise de, ila6 toksisitesi, antibiyotiklere dirençli ajan patojenlerle s6per enfeksiyonların gelişmesi ve k6lt6rlerde ajan patojeni 6retmek suretiyle doğru tanının belirlenmesini engelleme gibi zararlı etkileri g6zlenebilir. Yine NBA nedeni olarak eğer enfeksiyon d6ř6n6lm6yorsa, kontroll6 olarak kortison da verilebilir. B6t6n bunlara rağmen bir sonu6 alınamazsa, hastalığın şidetine g6re değişen aralıklarla, hasta yeniden değerlendirilmelidir.

SUMMARY

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

If the body temparature of a patient exceeds 38,3°C for at least two or three weeks continuously or intermittently and one cannot diagnose in spite of all efforts, this condition is known as Fever of Unknown Origin. In this paper, the causes of Fever of Unknown Origin, in accordance with age groups, which is rather a rare disease because of devoloped medical laboratoy techincs, the methods which provide diagnosis of underlying disease and treatment have been considered. It has been brought up the fact that the commonly applied experimental treatment is of harmful rather than useful.

KAYNAKLAR

- 1- Dinarello, C.A., Wolff, S.M.: Fever of Unknown Origin, Principles and Practice of Infectious Diseases, A Wiley Medical Publication John Wiley and sons, 1979, New York, p. 407-428
- 2- Fauci, A.S.: Granulomatous Hepatitis, Principles and Practice of Infectious Diseases, A Wiley Medical Publication John Wiley and sons, 1979, New York, p. 1073-10
- 3- Berkow, R.: Fever of Unknown Origin (FUO), The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 13 th Ed., Merck Sharp and Dohme Research Laboratories, USA, 1977, p. 1076-1077
- 4- Chatton, M.j.: Fever, Current Medical Diagnosis and Treatment, 1979, 18.th. Ed., Los Altes, California 94022, p. 1-5
- 5- Jawetz, E., Grossman, M.: Fever of Undetermined Origin (FUO) Current Medical Diagnosis and Treatment, 1979. 18 th Ed., Los Altos, Claifornia 94022, p. 811-812
- 6- Petersdorf, R.G.: Alterations in body temperature, Harrison Principles of internal Medicine, 9 th Ed., Mc GRAW-HILL KOGAKUSHA, Tokyo, 1980, p. 62-67
- 7- Glenn, j.F.: Tumors of Kidney, Cecil Textbook of Medicine, 15 th Ed. 1979, W.B., Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, p. 1458-1460
- 8- Rosenberg, S.A.: Hodgkin's Disease, Cecil Textbook of Medicine, 15 th Ed., 1979, W.B., Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, p. 1838-1848
- 9- Kantor, F.S.: Drug Allergy, Cecil Textbook of Medicine, 15 th Ed. 1979, W.B., Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, p. 154-157.