



Çocuklarda Nedeni Bilinmeyen Ateş: Türkiye'nin Güneyinden Tek Merkez Deneyimi

Fever of Unknown Origin in Children: A Single Center Experience from Southern Türkiye

Oğuzhan Demir¹(ID), Merve Kılıç Çil²(ID), Rabia Miray Kışla Ekinci³(ID), Ümit Çelik²(ID)

¹ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Adana, Türkiye

² Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Adana, Türkiye

³ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Makale atfı: Demir O, Kılıç Çil M, Kışla Ekinci RM, Çelik Ü. Çocuklarda nedeni bilinmeyen ateş: Türkiye'nin güneyinden tek merkez deneyimi. J Pediatr Inf 2024;18(3):168-176.

Öz

Giriş: Bu çalışmada, nedeni bilinmeyen ateşi (NBA) olan pediatrik hastalarda etiyolojinin, klinik özelliklerin ve kısa dönem prognozun belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmaya, sekiz gün ve daha uzun süre hastanede yatan veya poliklinikte muayene olan ancak ateşi $>38.3^{\circ}\text{C}$ olan ve bir haftadan uzun süren ateş öyküsü olan hastalar dahil edildi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma Ocak 2018-Eylül 2021 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmıştır. Hastaların hastalıkları etiyolojik nedenlere göre enfeksiyon hastalıkları, enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalıklar, malign hastalıklar ve diğerleri olmak üzere dört grupta incelenmiştir.

Bulgular: Altmış beş hastanın %34'ü kız, %66'sı erkekti. Hastaların %40'ında enfeksiyon hastalıkları mevcuttken, %33.8'i enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalıklar grubuna dahil edildi. Hastaların %16.9'unda malign hastalık vardı. En sık görülen enfeksiyon hastalığı tüberküloz (%23) iken, en sık görülen enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalık juvenil idiyopatik artritis (JIA) (%20) ve lösemidir (%9.1). Enfeksiyon hastalıklarında ortalama tanı süresi 10 gündür. Antipiretik yanıtın en az olduğu grup ise malign gruptur (%27). İnvaziv muayeneler hastalıkların tanısına %37 oranında yardımcı olmuştur.

Sonuç: Nedeni bilinmeyen ateş, gelişmiş tanı testlerine ve artan klinik deneyime rağmen önemini koruyan bir hastalıktır ve NBA nedenleri arasında enfeksiyon hastalıkları ilk sırada yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, ateş, enfeksiyon

Abstract

Objective: It is aimed to determine the etiology, clinical features and short-term prognosis in pediatric patients with fever of unknown origin (FUO). The study included patients with a history of fever lasting more than a week with a fever $>38.3^{\circ}\text{C}$ despite being hospitalized for eight days and more or examined in the outpatient clinic.

Material and Methods: Study is performed in Adana City Training and Research Hospital between January 2018-September 2021. Patients' diseases were investigated in four groups according to etiological causes, including infectious diseases, non-infectious inflammatory diseases, malignant diseases and others.

Results: Of 65 patients, 34% were female, 66% were male. Forty percent of the patients had infectious diseases, while 33.8% were included in the non-infectious inflammatory diseases group. Sixteen point nine percent of patients had malignant diseases. The most common infectious disease was tuberculosis (23%), the most common non-infectious inflammatory disease was juvenile idiopathic arthritis (JIA) (20%) and leukemia (9.1%). The shortest mean time of diagnosis was 10 days for infectious diseases. The group with the least antipyretic response was the malignant group (27%). Invasive examinations aided the diagnosis of diseases with a rate of 37%.

Conclusion: Despite advanced diagnostic tests and increasing clinical experience, FUO is a disease that remains uppermost important, and infectious diseases rank first among the causes of FUO.

Keywords: Child, fever, infection

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Oğuzhan Demir

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediatri Kliniği,
Adana, Türkiye

E-mail: oguzhandemir42@hotmail.com

Geliş Tarihi: 09.12.2023

Kabul Tarihi: 28.05.2024

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 13.09.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Ateş çocuklarda çok sık görülen bir bulgu iken, nedeni bilinmeyen ateş (NBA) daha az görülür (1). Petersdorf ve Beeson bu kavramı ilk kez 1961'de, en az üç hafta boyunca devam eden ve 38.3 °C'yi (101 °F) aşan rektal ateş ile karakterize olan ve bir hafta boyunca hastanede yapılan tetkiklere rağmen nedeni açıklanamayan klinik vakalar için tanımlamıştır (1). Bu tanım, özellikle çocuklarda kullanılmaya devam etmekle birlikte, evrensel olarak kabul edilmiş standart bir görüş yoktur. Tanı testlerindeki ilerlemelere ve artan klinik deneyime rağmen bu konu dünya çapında büyük önem taşımakta ve daha fazla araştırmaya açık olmaya devam etmektedir. Çocuklarda en güncel tanım, hastanede yatan veya ayakta tedavi gören hastalarda, fizik muayene ve ilk laboratuvar testlerine rağmen belirgin bir neden saptanamayan, sekiz gün veya daha uzun süre 38.3 °C'nin üzerinde seyreden rektal ateş ile ilişkilendirilmiştir (2). Bununla birlikte enfeksiyon hastalıklarının, kolajen doku bozukluklarının, enflamatuvar hastalıkların, malignitelerin ve diğer hastalıkların NBA'ya en sık katkıda bulunanlar arasında olduğu yaygın olarak kabul görmektedir (3-6). Söz konusu spesifik enfeksiyon etkenleri bölgeye, sağlık kuruluşunun türüne ve hakim endemik faktörlere göre değişebilir. Özellikle, NBA etiolojisinde enfeksiyöz olmayan enflamatuvar hastalıkların oranı, özellikle gelişmiş ülkelerde ve Asya ülkelerinde daha yüksek olma eğilimindedir (7,8). Pedyatri odaklı bir çalışma, yaşı bu bağlamdaki önemin altını çizerek, etioloji olarak enfeksiyon hastalıklarının görülme olasılığının yaşla birlikte azaldığını, kolajen vasküler hastalıkların ise üç yaşından büyük bireylerde daha yaygın hale geldiğini ortaya koymuştur (9). Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen NBA tanılı çocukların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, komplikasyonlarının araştırılması ve kısa dönem prognozlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma popülasyonu

Kliniğimiz 134 çocuk ve 30 yoğun bakım yatağı bulunan üçüncü basamak bir referans hastanesidir. Hasta seçimi: 1 Ocak 2018-30 Eylül 2021 tarihleri arasında, sekiz gün veya daha uzun süre hastanede yatmasına veya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi pediyatri kliniğinde ayakta tedavi görmesine rağmen bir haftadan uzun süre >38.3 °C (rektal) ateş öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. Yaşları 1 ay ile 18 yaş arasında değişen hastalar, inatçı ateş ve NBA tanısıyla takibe alınmıştır.

Dışlama Kriterleri

Sıfır-28 günlük yenidoğan hastalar, dokümanite edilmiş immün yetmezlik öyküsü olan hastalar, doğrulanmış malignite tanısı olan hastalar, merkezimize uzun süreli ateşle başvuran ve çeşitli hastalıkların (örn. bruselloz, Kawasaki hastalığı) tanısını alan hastalar, çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom (MİS-C) tanısı alan hastalar ve tanı konulamayan hastalar dışlanmıştır.

Veri Toplama

Hastaların demografik, klinik özellikleri, muayeneleri, komplikasyonları ve kısa dönem prognozları günlük fizik muayene yapılarak ve yeniden anamnez alınarak kaydedilmiştir. Hastalar enfeksiyon hastalıkları, kolajen doku hastalıkları, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar, maligniteler ve diğerleri olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Yapılan muayeneler birincil ve ikincil muayeneler olarak gruplandırılmıştır. Tam kan sayımı, kan yayması, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, fibrinojen, tam idrar tahlili, kan ve idrar kültürü, akciğer grafisi ve tüberkülin deri testi gibi birinci basamak laboratuvar testleri kaydedilmiştir. İkinci basamak tetkikler serolojik testler, balgamda aside dirençli basil (ARB), balgam kültürü, gaita kültürü, immünglobülinler, romatolojik belirteçler, onkolojik belirteçler, görüntüleme yöntemleri [ultrasonografi (USG), ekokardiyografi (EKO), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET/CT)], invaziv yöntemler (cilt, lenf nodu, beyin ve doku biyopsisi, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, endoskopi, kolonoskopi) ve genetik inceleme yapılmıştır.

Tanımlar

Enfeksiyon hastalıklarının tanısında klinik bulguların yanı sıra brusella tanısı, kan kültürü ve 1/160'ın üzerinde Coombs titrasyonu gibi enfeksiyon hastalığının laboratuvar bulguları da hastalık pozitifliği olarak kabul edilmiştir. Tüberküloz (TB) tanısı-pulmoner TB; balgamda mikobakteri pozitifliği ve ARB'de kültür pozitifliği, temas öyküsü olan ekstrapulmoner TB tanısı, görüntüleme yöntemleri, beyin omurilik sıvısı örneği ve lenf nodu biyopsi örneğiyle konmuştur. Leishmania tanısı kemik iliğinde amastigot varlığı ve antijen pozitifliği ile konmuştur. Viral enfeksiyonların tanısında serolojik ve PCR yöntemleri ile viral DNA ölçümü kullanılmıştır. Enfektif endokardit tanısı modifiye Duke kriterlerine göre konmuştur. Hemofagositik lenfositosis tanısı kemik iliği bulguları ve genetik tanı gibi tanı kriterlerine bağlı olarak konmuştur. Malignitelerin tanısı invaziv yöntemler, görüntüleme yöntemleri, klinik bulgular ve histopatoloji ile konmuştur. Kolajen doku hastalıkları ve enflamatuvar hastalıklar genetik testler, görüntüleme yöntemleri ve invaziv tetkiklerle teşhis edilmiştir. Juvenil idiyopatik artritis (JIA) tanısı özellikle klinik bulguları uyan hastalarda diğer hastalıklar dışlanarak konulmuştur.

Veri Analizi

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir (medyan ve IQR: Çeyrekler arası aralık: 75.- 25. yüzdelik dilimler). Gruplar arasında kategorik ölçümleri karşılaştırmak için Ki-kare test istatistikleri kullanılmıştır. Bu analizlerde anlamlı bulunan vakalar için grupların ikili karşılaştırmalarında Bonferro-ni düzeltmeli Z-testi kullanılmıştır. Shapiro-Wilk testi, sayısal

ölçümlerin normal dağılım varsayımını karşılayıp karşılamadığını test etmek için kullanılmıştır. Grupların sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırmasında, varsayımların karşılanması durumunda tek yönlü varyans analizi, varsayımların karşılanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan vakalar için, grup içi varyansların homojen olup olmadığına veya grupların ikili karşılaştırmalarında varsayımların karşılanıp karşılanmadığına göre Gabriel, Hochberg GT2 ve Games-Howell testleri kullanılmıştır. Grupların ikili karşılaştırmalarında varsayımların karşılanmaması durumunda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics versiyon 20.0 paket programı kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir. Grupların ikili karşılaştırmaları (a: Enfeksiyon vs. malignite için $p < 0.05$, b: Enfeksiyon vs. vasküler-otoimmün için $p < 0.05$, c: Enfeksiyon vs. diğer için $p < 0.05$, d: Malignite vs. vasküler-otoimmün için $p < 0.05$, e: Malignite vs. diğer için $p < 0.05$, f: Vasküler-otoimmün vs. diğer için $p < 0.05$ olarak belirtilmiştir).

0.05, e: Malignite vs. diğer için $p < 0.05$, f: Vasküler-otoimmün vs. diğer için $p < 0.05$ olarak belirtilmiştir).

Çalışma için Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14.10.2021 tarihli toplantısında etik kurul onayı alınmıştır (Toplantı No: 90, Karar No: 1597).

Bulgular

Takip edilen ve NBA tanısı konan 65 hastanın 42 (%65)'si Türk vatandaşı, 23 (%35)'ü ise göçmendi. Hastaların %34'ü kız ve %66'sı erkekti. Ortalama yaş 107.6 ± 65.5 aydı ve bulaşıcı hastalıklar grubunda en yüksekti. Hasta yaş grupları 1-23 ay, 24-71 ay, 72-143 ay ve 144 ay üzeri olmak üzere dört gruba ayrıldığında 12 yaş üzeri hastaların en yüksek oranda enfeksiyon hastalıkları grubunda olduğu, bunu enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalıkların izlediği görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Tanı gruplarına göre hastaların demografik, ateş ve hasta özellikleri

	Tanı Grupları				p
	Enfeksiyon Hastalıkları n= 26	Maligniteler n= 11	Enfeksiyon Dışı Enflamatuvar Hastalıklar n= 22	Diğer Hastalıklar n= 6	
Uyruk, n (%)					
Türkiye	42/65 (%65)	17 (%65)	5 (%45)	17 (%77)	0.267
Suriye	23/65 (%35)	9 (%35)	6 (%55)	5 (%23)	
Cinsiyet, n (%)					
Kız çocuk	22/65 (%34)	13 (%50)	3 (%27)	5 (%23)	0.175
Erkek çocuk	43/65 (%66)	13 (%50)	8 (%73)	1 (%17)	
Yaş, ortalama $\pm$ SD, medyan (IQR)	107.6 $\pm$ 65.5 131 (131)	88.3 $\pm$ 50.6 85 (66)	104.5 $\pm$ 69.0 90 (135)	32.2 $\pm$ 25.5 33.5 (45)	0.091
Yaş grupları, n (%)					
1-23 ay	3 (%12)	1 (%9)	3 (%13)	2 (%33)	0.176
24-71 ay	7 (%27)	4 (%36)	5 (%23)	3 (%50)	
72-143 ay	4 (%15)	5 (%46)	5 (%23)	1 (%17)	
144-216 ay	12 (%46)	1 (%9)	9 (%41)	0 (%0)	
Tanı süresi	10 (8-12)	13 (12-15)	11 (10-14)	20 (14-20)	0.005 ^c
Ateş süresi	45 (40-75)	70 (55-80)	50 (45-65)	45 (45-50)	0.094
Antipiretik yanıtı	23 (%88)	3 (%27)	22 (%100)	6 (%100)	<0.001 ^a
Muayene bulgusu/Muayene edilen hasta sayısı					
Karın bölgesinde hassasiyet	32/65	11 (%42)	7 (%64)	11 (%50)	0.731
Hepatomegali	20/65	8 (%31)	6 (%55)	3 (%14)	0.059
Döküntü	20/65	4 (%15)	1 (%9)	12 (%55)	0.005 ^{b,d,f}
Eklem hareket açıklığı	19/65	2 (%8)	4 (%36)	13 (%59)	<0.001 ^{b,d,f}
Splenomegali	18/65	8 (%31)	2 (%18)	6 (%27)	0.871
Lenfadenopati	17/65	9 (%35)	4 (%36)	3 (%14)	0.295
Ral	16/65	9 (%35)	2 (%18)	3 (%14)	0.338
Eklemdede şişme	11/65	2 (%8)	0 (%0)	9 (%41)	0.005 ^{b,d,f}

Ortalama $\pm$ SD: Ortalama $\pm$ standart sapma, Medyan (IQR): Medyan (75. persentil-25. persentil).

a: Enfeksiyon vs. malignite için $p < 0.05$, b: Enfeksiyon vs. vasküler-otoimmün için $p < 0.05$, c: Enfeksiyon vs. diğer için $p < 0.05$, d: Malignite vs. vasküler-otoimmün için $p < 0.05$, e: Malignite vs. diğer için $p < 0.05$, f: Vasküler-otoimmün vs. diğer için $p < 0.05$.

Çalışmamızda 26 hastada (%40) enfeksiyon hastalıkları vardı; tüberküloz (15/65, %23.2, pulmoner dört vaka, ekstrapulmoner 11 vaka), zoonotik hastalıklar (7/65, %10.7, %10, leishmania üç vaka, bruselloz iki vaka, toksoplazmoz bir vaka ve bartonelloz bir vaka), viral hastalıklar [3/65, %4.6, sitomegalovirüs (CMV) iki vaka, Epstein-Barr virüs (EBV) bir vaka] diğer enfeksiyon hastalıkları grubundaydı (1/65, %1.5 enfektif endokardit). Yirmi iki hasta (%33.8) enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalıklar grubunda, 11 hasta (%16.9) maligniteler grubunda ve altı hasta (%9.3) diğer hastalıklar grubundaydı. Bu gruplara dahil edilen hastalıklar Tablo 2'de verilmiştir.

Çalışmamızda en kısa tanı süresi enfeksiyon hastalıklarında (ortalama 10 gün), en uzun tanı süresi ise diğer hastalıklar grubunda (ortalama 20 gün) görülmüştür. Maligniteler, ortalama 70 günlük (minimum-maksimum: 55-80) toplam ateş süresi ile ateşin en uzun sürdüğü ve antipiretiklere en az (%27) yanıt veren grup olmuştur (Tablo 1). Hastalarda antipiretiklere yanıt vermeme oranı 22/65, %33.8 idi. Antipiretiklere yanıt vermeme oranı enfeksiyon hastalıklarında 3/26, %11.6 (miliyer TB iki vaka, abdominal TB bir vaka), enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalıklarda 5/22, %22.7 [JİA dört vaka, poliarteritis nodosa (PAN) bir vaka], malignitelerde 8/11 vaka, %72.7 [Akut lenfoblastik lösemi (ALL) dört vaka, Hodgkin lenfoma üç vaka,

Tablo 2. Nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalarda konan tanılar

Tanı	Vakalar, n	(%)
Enfeksiyon Hastalıkları	26	40.0
Tüberküloz	15	23.2
Pulmoner tüberküloz	4	6.3
Ekstrapulmoner tüberküloz		
Tüberküloz menenjit	3	4.6
Tüberküloz lenfadeniti	3	4.6
Miliyer tüberküloz	3	4.6
Abdominal tüberküloz	2	3.1
Zoonotik hastalıklar	7	10.7
Leishmania	3	4.6
Brusella	2	3.1
Toksoplazma	1	1.5
Bartonella	1	1.5
Viral hastalıklar	3	4.6
Sitomegalovirüs	2	3.1
Epstein-Barr virüsü	1	1.5
Diğerleri	1	1.5
Enfektif Endokardit	1	1.5
Enfeksiyon Dışı Enflamatuvar Hastalıklar	22	33.8
Juvenil idiyopatik artrit	13	20.0
Ailevi akdeniz ateşi	4	6.2
Crohn hastalığı	3	4.6
Polyarteritis nodosa	1	1.5
İnfanıl kawasaki	1	1.5
Maligniteler	11	16.9
Lösemi		
Akut lenfoblastik lösemi	5	7.6
Akut miyeloid lösemi	1	1.5
Hodgkin lenfoma	4	6.3
Primitif nöroektodermal tümör	1	1.5
Diğer Hastalıklar	6	9.3
Hemofagositik lenfhistiositoz	4	6.3
Yaygın değişken immün yetmezlik	1	1.5
Crisponi sendromu	1	1.5

primitif nöroektodermal tümör (PNET) bir vaka], diğer hastalıklar grubunda 6/6, %100 (hemofagositik lenfositosis) dört vaka, kombine immün yetmezlik bir vaka, Crisponi sendromu bir vaka) olmuştur.

Hastaların tümünde ateş öyküsü bulunurken, 32 hastada (%49) karın hassasiyeti, 20 hastada (%30.7) hepatomegali, 20 hastada (%30.7) döküntü, 19 hastada (%29.2) eklem hareket açıklığında kısıtlılık, 18 hastada (%27.6) splenomegali, 17 hastada (%26.1) lenfadenopati görülmüştür (Tablo 1). Enfeksiyon hastalıklarında 11 (%42) hastada karın hassasiyeti, 9 (%35) hastada raller, 9 (%35) hastada lenfadenopati ve 8 (%31) hastada hepatomegali tespit edilmiştir. Enfeksiyon hastalıklarında raller ve konjonktivit diğer tüm gruplara göre daha yaygın görülmüştür. Malignitelerde 7 (%64) hastada karın hassasiyeti, 6 (%55) hastada hepatomegali ve 4 (%36) hastada lenfadenopati tespit edilmiştir. Karın hassasiyeti, hepatomegali ve lenfadenopati malignitelerde diğer tüm gruplara göre daha yaygın görülmüştür. Kolajen doku hastalıkları, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarda fizik muayenede 13 (%59) hastada eklem hareket kısıtlılığı, 12 (%55) hastada döküntü, 11 (%50) hastada karın hassasiyeti ve 9 (%41) hastada eklem şişliği tespit edilmiştir. Eklemde şişlik ve hareket kısıtlılığı insidansı kolajen doku hastalıkları ve enflamatuvar hastalıklar grubunda diğer tüm gruplara göre daha yüksek görülmüştür ($p=0.005^{b,d,f}$, $p<0.001^{b,d,f}$). Döküntü insidansı kolajen doku hastalıkları ve enflamatuvar hastalıklar grubunda enfeksiyon ve malignite grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.005^{b,d}$). Birinci basamak laboratuvar testleri incelendiğinde, beyaz kan hücresi (WBC) değerinin ve nötrofil değerinin enfeksiyon grubunda sırasıyla kolajen doku hastalıkları, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar ve diğer hastalıklar tanı gruplarına göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0.002^{b,c}$, $p<0.001^{b,c}$). Hemoglobin değerinin malignite grubunda diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0.017^a$). Ortalama CRP değeri enfeksiyon hastalıklarında en düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001^b$). Ayrıca, ortalama ESR, ferritin ve fibrinojen değerleri enfeksiyon grubunda tüm gruplardan daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001^b$, $p=0.001^b$, $p<0.001^b$). Kan dışı birinci basamak testleri gerekli ve yol gösterici olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 3).

İkinci basamak incelemelerde serolojik testler, görüntüleme yöntemlerinden USG ve EKO ile invaziv testlerden kemik iliği biyopsisi en sık kullanılan tetkikler olmuştur. Kırk sekiz (%74) hastada BT kullanılmış ve 28 (%43) hastada semptomlar tespit edilmiştir. Enfeksiyon grubunda BT bulguları olan hasta oranı diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001^{a,b,c}$). PET/CT çekilen dokuz hastanın 9 (%100)'unda enflamasyon odağı gösterilmiştir. Önemli bir test olmasına rağmen istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Bu hastaların 6 (%66)'sında ateş etiolojisi (miliyer TB, Hodgkin lenfoma ve PNET metastazı) doğrulanmıştır (Tablo 3).

İnvaziv incelemeler 65 hastanın 24 (%37)'ünde tanıya yardımcı olmuştur. Kolajen doku hastalıkları ve enflamatuvar hastalıklar grubunda kemik iliği biyopsisinde anlamlı bulgu sapta-nan hasta oranı diğer gruplara göre daha düşük olmuştur ($p<0.001^{b,d,f}$). Hastaların 16 (%24.6)'sına biyopsi, 14 (%21.5)'üne lenf nodu biyopsisi, 2 (%3)'üne cilt biyopsisi yapılmıştır. Enfeksiyon ve malignite gruplarında biyopsi bulgusu olan hasta oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.008^{b,c,d,e}$) (Tablo 3).

Toplam 26 hasta için genetik analizler istenmiş ve 13 hastada semptomlar tespit edilmiştir. Ancak, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu analizler periyodik ateş sendromları, hemofagositik lenfositosis ve Crisponi sendromunun tanısına yardımcı olmuştur.

Hastaların tanılarının ardından tedavi protokolleri başlatılmıştır. Takip sırasında 7 (%11) hastada sekel tespit edilmiştir. Hastaların 5 (%7.7)'inde yürüme bozukluğu (bunlar miliyer TB, TB menenjit, CMV, JİA, lösemi hastalarıydı), bir hastada (TB menenjit) ventriküloperitoneal şant gerektiren hidrosefali ve bir hastada (PAN) sol el 3-4 falanks nekrozu ve otoampütasyon görülmüştür. Nedeni bilinmeyen ateş tanısı konan iki hasta altı aylık takip süresi içinde hayatını kaybetmiştir. Bu hastalar malignite grubunda yer almakta olup akut miyeloid lösemi ve PNET metastazı tanısı almışlardır.

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığı COVID-19 pandemisine denk geldiği için vakalar ülkemizde ilk COVID-19 vakasının görüldüğü tarihten önceki ve sonraki dönem olarak ikiye ayrılmış ve hastaların etiyolojik faktörleri dönemlere göre Tablo 4'te verilmiştir. Etiyolojik nedenler ayrıntılı olarak incelendiğinde, iki dönem arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tartışma

Bu çalışma NBA'nın etiolojisini belirlemiş ve sonuçlar enfeksiyon hastalıklarının birincil neden olarak ilk sırada yer aldığını göstermiştir. Ayrıca, NBA'nın en yaygın nedeni tüberküloz olmuştur. Pediatrik hastaları değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, Türkiye'de ve uluslararası çalışmalarda en sık görülen etiyolojinin enfeksiyon hastalıkları olduğu görülmektedir (10-13,3-6) (Tablo 5). Dünya genelinde yetişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalıkların oranının arttığı bildirilse de hala en sık neden enfeksiyon hastalıkları olarak gösterilmektedir (7,14). Gelişmiş ülkelerde enfeksiyon hastalıklarının en yaygın nedeni viral enfeksiyonlar iken, gelişmekte olan ülkelere bakteriyel enfeksiyonlardır (2). Mevcut çalışmada, enfeksiyon hastalıklarının en yaygın nedeni tüberküloz olmuş, bunu zoonotik hastalıklardan leishmania ve brucella izlemiştir. Dolayısıyla enfeksiyon nedenlerinin sıklığında coğrafi etkinin ve endemik bölge olmanın önemi görülmüştür. Tüberküloz, dünya çapında kritik bir enfeksiyöz ajan olarak hala NBA'nın en yaygın nedenidir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da dört pulmoner

Tablo 3. Tanısal değerlendirme: Konsültasyonlar, görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri

	Tanı Grupları				p
	Enfeksiyon Hastalıkları n= 26	Maligniteler n= 11	Enfeksiyon Dışı Enflamatuvar Hastalıklar n= 22	Diğer Hastalıklar n= 6	
Birinci Basamak Tetkikler					
Beyaz kan hücresi (mCL)	8.650 (5.700-12.800)	8.700 (4.900-12.100)	15.550 (11.600-19.700)	9.500 (3.100-13.900)	0.002 ^{b,c}
Nötrofil (mCL)	4.300 (2.900-7.600)	3.600 (2.100-4.640)	10.150 (8.100-15.600)	5.650 (1.200-9.600)	<0.001 ^{b,c}
Hemoglobin (gr/dL)	10.6 ± 1.7	8.6 ± 2.3	9.5 ± 1.9	8.8 ± 2	0.017 ^a
C-reaktif protein (mg/L)	20.7 (7.6-67)	128 (28-241)	158 (120-200)	84.5 (24.8-151)	<0.001 ^b
Sedimentasyon (mm/sa)	30 ± 19.4	62.2 ± 27.9	68.2 ± 31.6	52.2 ± 25.9	<0.001 ^{a,b,c}
Ferritin (µg/L)	68 (23-140)	244 (159-355)	398 (100-1.686)	733.5 (180-1877)	0.001 ^{a,b,c}
Fibrinojen (mg/dL)	309.3 ± 138.3	555.4 ± 231.7	584.1 ± 145	413 ± 201.6	<0.001 ^{a,b,c}
İkinci basamak tetkikler anlamlı bulgu/İncelenen hasta sayısı					
Seroloji 10/65	6 (%23)	1 (%9)	1 (%5)	2 (%33)	0.137
Ekokardiyografi 13/65	2 (%8)	2 (%18)	6 (%27)	3 (%50)	0.066
Ultrasonografi 32/65	12 (%46)	7 (%64)	9 (%41)	4 (%67)	0.526
İmmünoglobülinler 7/65	3 (%12)	1 (%9)	1 (%5)	2 (%33)	0.256
Onkolojik belirteçler 1/59	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6)	0 (%0)	0.593
Romatolojik belirteçler 10/48	2 (%15)	1 (%13)	6 (%27)	1 (%20)	0.865
Bilgisayarlı tomografi 28/46	18 (%90)	4 (%44)	6 (%43)	0 (%0)	0.001 ^{a,b,c}
Kemik iliği 16/46	4 (%33)	8 (%73)	0 (%0)	4 (%67)	<0.001 ^{b,d,f}
Manyetik rezonans 15/40	7 (%47)	3 (%43)	5 (%31)	0 (%0)	0.664
Aside dirençli basil 2/33	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%33)	0.261
Balgam kültürü 1/26	0 (%0)	0 (%0)	1 (%20)	0 (%0)	0.346
Genetik testler 14/26	2 (%29)	1 (%100)	7 (%43)	4 (%100)	0.065
Biyopsi 14/16	10 (%100)	4 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0.008 ^{b,c,d,e}
Gaita kültürü 1/15	0 (%0)	0 (%0)	1 (%12.5)	0 (%0)	0.999
Leishmania dipstick 3/13	3 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0.497
PET/BT 9/9	2 (%100)	6 (%100)	1 (%100)	0 (%0)	---
Endoskopi 2/6	0 (%0)	0 (%0)	2 (%40)	0 (%0)	0.999
Kolonoskopi 4/5	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	0 (%0)	0.200
Burada yüzdelere, test sonucu olmayanlar hariç tutularak hesaplanmıştır. Buna göre karşılaştırmalar yapılmıştır.					
**Sintigrafi/PET sonucu yapılanlar arasında normal bulgu yoktu. Bu nedenle burada karşılaştırma yapılamamıştır.					
a: Enfeksiyon vs. malignite için p< 0.05, b: Enfeksiyon vs. vasküler-otoimmün için p< 0.05, c: Enfeksiyon vs. diğer için p< 0.05, d: Malignite vs. vasküler-otoimmün için p< 0.05, e: Malignite vs. diğer için p< 0.05, f: Vasküler-otoimmün vs. diğer için p< 0.05.					

tüberküloz ve 11 ekstrapulmoner tüberküloz (15/65, %23.2) tespit edilmiştir. Ayrıca, 12 yaş üzeri hastalarda enfeksiyon hastalıkları birincil neden olmuştur. Vektörlerle bulaşan veya zoonotik hastalıklar NBA açısından önemli bir yer tutmaktadır. Ancak bu hastalardan tam bir bulaş öyküsü almak mümkün olmadığı için tanısal bir sorun teşkil etmiştir.

Etiyolojide cinsiyet dağılımını değerlendiren bir çalışmada, erkek hastalarda enfeksiyon hastalıklarının daha sık görüldüğü, kadın hastaların ise sıklıkla kolajen doku hastalıkları tanısı aldığı gösterilmiştir (6). Pediyatrik bir çalışma, etiyolojide enfeksiyon hastalıklarının oranı yaş ilerledikçe azaldığını ve kolajen vasküler hastalığın üç yaşından büyüklerde daha sık

İlk kan tetkiklerinden hemoglobin değeri, maligniteler grubunda diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Beyaz küre değerinin ise gruplar arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır (16,17). Ayrıca, enfeksiyon hastalıklarında ESR, ferritin ve fibrinojen değerlerinin kolajen doku hastalıkları, otoimmün ve enflamatuvar hastalık gruplarına kıyasla daha düşük olması, enfeksiyon hastalıklarının kronik seyirli hastalıklardan oluşmasıyla açıklanmaktadır.

Görüntüleme yöntemlerinin değerlendirildiği bir çalışmada sırasıyla röntgen, USG, BT, MRG ve PET/BT en sık uygulanan tetkikler olarak belirtilmiştir (18). Çalışmamızda en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri tüm hastalardan istenen röntgen, USG ve EKO olup bunları sırasıyla BT, MR, PET/BT izlemiştir. Toplam 48 (%74) hasta için BT istenmiş ve 28 (%43) hastada semptomlar tespit edilmiştir. Ancak enfeksiyon grubunda BT bulguları olan hastaların oranı diğer gruplara göre daha yüksek olmuştur. Bu da enfeksiyon hastalıklarının en yaygın nedeninin tüberküloz olduğunu ve BT'nin tüberküloz için önemli bir görüntüleme yöntemi olduğunu göstermektedir. PET/BT ile enflamasyon odağı %90 duyarlılıkla tespit edilebilmekte ve hastaların %25-69'unda tanıya katkıda bulunmaktadır (18). Başka bir çalışmada, 110 hastanın 53 (%48)'ünde ateşin nedeni PET/BT ile saptanmış, bir diğerinde ise %82'sinde saptanarak %73 oranında tanıya katkıda bulunmuştur (19,20). Bu çalışmada, PET/BT uygulanan toplam dokuz hastanın 9 (%100)'unda enflamasyon odağı gösterilmiştir. Bu hastaların 6 (%66)'sında ateş etiolojisi PET/BT ile doğrulanmıştır (miliyer tüberküloz, Hodgkin lenfoma ve PNET metastazi).

Son olarak, invaziv tetkikler değerlendirildiğinde, enfeksiyonlar ve kolajen doku bozuklukları sıklıkla non-invaziv tetkiklerle teşhis edilirken, malignite ve diğer grubunu oluşturan hastalıklar sıklıkla invaziv girişimlerle teşhis edilmiştir. Invaziv tetkikler %43.7'lik bir oranla tanı sürecinde yardımcı olmaktadır (21). Benzer şekilde, invaziv tetkikler 65 hastanın 24 (%37)'üne tanı konulmasına yardımcı olurken diğer hastalıklar grubundaki hastaların %23'üne, kolajen doku hastalıklarının %23'üne, otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların %13'üne, malignitelerin %100'üne ve diğer gruptaki hastaların %66'sına tanı konulmasını sağlamıştır.

NBA'nın etiolojisi, çalışmanın yapıldığı endemik bölgeye, sosyoekonomik koşullara, hastanenin koşullarına ve hekimin deneyimine bağlı olarak değişebilir. Gelişmiş tanılarda testlere ve artan klinik deneyime rağmen NBA'nın tanımı, hasta grupları ve tanı algoritması konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle, dünya çapında önemini koruyan ve araştırmaya açık bir konudur.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 1597, Tarih: 14.10.2021).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - OD, ÜÇ; Tasarım - OD, ÜÇ; Denetleme - MKÇ, ÜÇ; Kaynaklar - OD, ÜÇ; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - OD, MKÇ, RMKE; Analiz ve/veya - MKÇ, RMKE; Literatür taraması - OD, MKÇ; Yazıyı yazan - OD, MKÇ; Eleştirel inceleme - RMKE, ÜÇ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin. Report on 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30. <https://doi.org/10.1097/00005792-196102000-00001>
2. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Evaluation. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-evaluation> (Erişim tarihi: 04.07.2024).
3. Chien YL, Huang FL, Huang CM, Chen PY. Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50:893-8. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.007>
4. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: A systematic review. *World J Pediatr* 2011;7(1):5-10. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>
5. Antoon JW, Peritz DC, Parsons MR, Skinner AC, Lohr JA. Etiology and resource use of fever of unknown origin in hospitalized children. *Hosp Pediatr* 2018;8:135. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2017-0098>
6. Xu J, Ye YZ, Ye LJ, Han SZ, Wu X, Wang C, et al. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in 357 pediatric patients. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2022;60(1):41-5.
7. Haidar G, Singh N. Fever of unknown origin. *N Engl J Med* 2022;386(5):463-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2111003>
8. Kasai K, Mori M, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Yokota S. National survey of childhood febrile illness cases with fever of unknown origin in Japan. *Pediatr Int* 2011;53(4):421-5. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03296.x>
9. Hu B, Chen TM, Liu SP, Hu HL, Guo LY, Chen HY, et al. Fever of unknown origin (FUO) in children: A single-centre experience from Beijing, China. *BMJ Open* 2022;12(3):e049840. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049840>
10. Gündeslioğlu ÖÖ, Kocabaş E, Alhan E, Aksaray N, Alabaz D, Karagün BŞ. Fever of unknown origin: Evaluation of 30 pediatric patients. *Cukurova Med J* 2019;44(1):215-20. <https://doi.org/10.17826/cumj.470285>
11. Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatr Int* 2003;45:564-9. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200X.2003.01793.x>
12. Tezer H, Ceyhan M, Kara A, Cengiz AB, Devrim İ, Seçmeer G. Fever of unknown origin in children: The experience of one center in Turkey. *Turk J Pediatr* 2012;54(6):583-9.
13. Çiftçi E, İnce E, Doğru U. Pyrexia of unknown origin in children: A review of 102 patients from Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2003;23:259-63. <https://doi.org/10.1179/027249303225007833>
14. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, Cicala SD, Gaeta GB, Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): Which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4285-8>
15. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.04.013>
16. Cho CY, Lai CC, Lee ML, Hsu CL, Chen CJ, Chang LY, et al. Clinical analysis of fever of unknown origin in children: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50:40. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.01.001>
17. Szymanski AM, Clifford H, Ronis T. Fever of unknown origin: A retrospective review of pediatric patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC. *World J Pediatr* 2020;16(2):177-84. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00237-3>

18. Casali M, Lauri C, Altini C, Bertagna F, Cassarino G, Cistaro A, et al. State of the art of 18F-FDG PET/CT application in inflammation and infection: A guide for image acquisition and interpretation. *Clin Transl Imaging* 2021;9(4):299-339. <https://doi.org/10.1007/s40336-021-00445-w>
19. Pijl JP, Kwee TC, Legger GE, Peters HJH, Armbrust W, Schölvink EH, et al. Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(6):1596-604. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04707-z>
20. Jasper N, Däbritz J, Frosch M, Loeffler M, Weckesser M, Foell D. Diagnostic value of [18F]-FDG PET/CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):136-45. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1185-y>
21. Reddy PA, Reddy MS. Profile of fever of unknown origin in children and the role of investigation: An observational study. *J Microbiol Infect Dis* 2019;09(04):137-43. <https://doi.org/10.5799/jmid.657846>