



Nedeni Bilinmeyen Ateş ile Başvuran Hastalarda Alt Tanı Gruplarının Sağkalımlarının Karşılaştırılması: Tek Merkezli, Prospektif Çalışma Sonuçları

Comparison of Diagnostic Subgroup Survivals of Patients Who Admitted for Fever of Unknown Etiology Evaluation: Long-term Results of Single-centre, Prospective Study

Emre BİLGİN¹, Serhat ÜNAL², Umut KALYONCU¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Bilgin E, Ünal S, Kalyoncu U. Nedeni bilinmeyen ateş ile başvuran hastalarda alt tanı gruplarının sağkalımlarının karşılaştırılması: Tek merkezli, prospektif çalışma sonuçları. FLORA 2019;24(3):199-206.

ÖZ

Giriş: Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) yönetimi en zor klinik durumlardandır. Mevcut yayınlarda, tanı konulamayan hastaların prognozu benign olarak raporlansa da, kesin tanı alan hastaların uzun dönem prognozu hakkında bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada, NBA araştırma süreci sonunda kesin tanı alan hastaların sağkalımları irdelenmiştir.

Materyal ve Metod: Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde Mart 2015-Eylül 2017 tarihleri arasında NBA ön tanısı ile yatırılarak incelenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Kesin tanısı olmayan hastalar dışlandı. Hastalar üç ana grupta incelendi: romatolojik (ROM), infeksiyöz (INF) ve malign (MLG) hastalıklar. Hastaların uzun dönem sağkalım analizleri Kaplan-Meier eğrisi kullanılarak yapıldı ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıkları tabakalandırılmamış log-rank testi ile incelendi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 106 (%55'i kadın) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Medyan yaş 48 (18-81) idi. Hastalar üç alt grupta incelenmiştir: ROM ($n = 49$, %46.2), INF ($n = 28$, %26.4) ve MLG ($n = 29$, %27.4) hastalıklar; erişkin-başlangıçlı Still hastalığı ($n = 20$; %41), tüberküloz ($n = 9$; %32) ve lenfoma ($n = 19$; %66), sırasıyla buldukları alt gruplarda en sık rastlanan hastalıklar olarak tespit edilmiştir. Erkek hastalarda ROM ve INF hastalık gruplarında mortalite farkı saptanmazken her iki grubun sağkalımı MLG gruptan daha yüksek bulunmuştur (ROM-INF $p = 0.13$; ROM-MLG $p = 0.001$; INF-MLG $p = 0.022$). Kadınlarda ise sadece ROM ve MLG hastalık gruplarında mortalite farkı saptanmıştır (ROM-INF $p = 0.15$; ROM-MLG $p = 0.007$; INF-MLG $p = 0.42$).

Sonuç: NBA ön tanısı ile yatırılan hastalardan malignite tanısı alan hastalarda mortalite belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Her ne kadar cinsiyete göre tabakalanınca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da malign grubu, infeksiyon hastalıkları grubu izlemektedir. Olası infeksiyonların erken tanısı ve etkin tedavisi mortaliteyi azaltabilir. Bu hususta geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nedeni bilinmeyen ateş; Mortalite; İnfeksiyon hastalıkları

ABSTRACT

Comparison of Diagnostic Subgroup Survivals of Patients Who Admitted for Fever of Unknown Etiology Evaluation: Long-term Results of Single-centre, Prospective Study

Emre BİLGİN¹, Serhat ÜNAL², Umut KALYONCU¹

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Introduction: Fever of unknown origin (FUO) is one of the most challenging clinical situations. Although several studies have shown a relatively benign course of patients that remain undiagnosed, long-term outcomes of patients with a certain diagnosis are still non-established. To describe the follow-up results of patients investigated for FUO, with a certain diagnosis.

Materials and Methods: Data from patients admitted to the inpatient clinics of Hacettepe University Hospital inpatient Department of Internal Medicine with the complaint of FUO were collected prospectively from March 2015 to September 2017. Patients with an uncertain diagnosis after all diagnostic procedures were excluded. Patients were divided into 3 main subgroups: rheumatologic, infectious and malignant groups. We compared Kaplan-Meier curves for all diagnosis-to-death time frames with the standart log-rank test. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: A total of 106 patients were included, 58 (55%) of them were female. Median age was 48 (18-81) years. Patients were also divided into three subgroups: rheumatologic (RHE) ($n = 49$, 46.2%), infectious (INF) ($n = 28$, 26.4%) and malignant (MLG) ($n = 29$, 27.4%) causes; adult-onset Still's disease ($n = 20$; 41% of), tuberculosis ($n = 9$; 32%) and lymphoma ($n = 19$; 66%) were the most common diagnosis among the groups, respectively. While there was no survival difference between the rheumatologic and infectious group, both of these groups had better survival than the malignant group (ROM-INF $p = 0.13$; ROM-MLG $p = 0.001$; INF-MLG $p = 0.022$). Among the female patients, there was only a significant survival difference between the rheumatologic and malignant group (ROM-INF $p = 0.15$; ROM-MLG $p = 0.007$; INF-MLG $p = 0.42$).

Conclusion: Among the patients evaluated for FUO, survival rate was lower in patients who had a malignant diagnosis. Despite having lost its statistical significance after stratification for gender, mortality rate of the infectious group was followed the malignant group. Early diagnosis and treatment of infections may lower mortality rates. Further large-scaled epidemiological studies are needed.

Key Words: Fever of unknown origin; Mortality, Infectious diseases

GİRİŞ

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) tanımı ilk olarak 1961 yılında, 100 hastanın prospektif olarak izlendiği bir çalışmanın sonuçlarına dayanılarak Petersdorf ve Beeson tarafından literatüre geçirilmiştir^[1]. Bu tanım; 38.3°C'yi geçen ateş, ateşin en az üç hafta sürmesi, bir haftalık hastane değerlendirmesi sonrası tanının ortaya konamaması şeklindedir^[1]. Günümüzde sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşması ve tanı testlerinin doğruluğundaki iyileşmelerden ötürü "üç kez ayaktan muayene veya üç günden fazla hastane yatışına rağmen tanı konulamaması" şeklinde değiştirilmesi önerilmektedir^[2].

Klasik olarak NBA nedenleri romatolojik, infeksiyöz, malign ve diğer (ilaç gibi) hastalıklar olarak sınıflandırılabilir^[3]. Coğrafi bölge, etnisite, yaş ve altta yatan hastalıklara göre kesin tanı değişkenlik göstermektedir^[4]. Tanı sürecinde belirgin zorluklar yaşanan, zaman zaman tanı konulamayıp hasta-

nın kaybedildiği bir durum olan NBA hakkında mortalite verileri kısıtlıdır. Kesin tanı konulamayan hastaların uzun dönem prognozu iyi seyretmektedir^[5,6]. Türkiye'den yayınlanan bazı çalışmalarda tanı anındaki mortalite oranlarının %6-29 arasında değiştiği bildirilmekle birlikte, hastaların tanı alt grupları arasında mortalite farklılığı olup olmadığı hakkındaki orta-uzun dönem verileri sınırlıdır^[7-9].

Bu çalışmada, NBA araştırılan, prospektif olarak izlenen hastaların tanı alt gruplarının orta dönem sağkalımları karşılaştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Mart 2015-Eylül 2017 tarihleri arasında hastanemiz İç Hastalıkları yataklı servislerinde NBA ön tanısıyla araştırılan hastalar dahil edildi. Etyolojik değerlendirme sonucunda kesin tanı alamayan hastalar çalışmadan dışlandı. Bu hastaların büyük çoğunluğunun genel klinik ve laboratuvar özellikleri, tanı süreçleri daha önce "Erişkin başlan-

gıçlı still hastalığının diğer nedeni bilinmeyen ateş sebeplerinden ayrımını sağlayabilecek klinik ve laboratuvar parametrelerinin araştırılması” isimli tez çalışmasında yayınlandı^[10]. Hacettepe Üniversitesi etik kuruluna ek dilekçe ile başvurularak onay alındı.

Hastaların ve/veya hasta yakınlarının hastane otomasyon sisteminde kayıtlı telefon numaralarından hastalara/yakınlarına, 15 Aralık 2018 tarihi kestirim noktası alınarak ulaşılmaya çalışıldı. Sağlık durumuna ulaşamayan hastalar analiz dışında bırakıldı. Kesin ölüm nedeni olarak kaza, cinayet, doğal afet gibi hastalık dışı nedenler, ayrıca hastalık ilişkisiz bilinen kronik hastalıklara bağlı ölümler dışlanabilmiş olsa da her hasta için kesin ölüm nedenine ulaşamadı. Bu nedenle ek analiz yapılamadı.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde “Statistical Package for Social Sciences (SPSS)” 24 for Windows programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Tanımlayıcı analizler normal olarak dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Tanı alt grubunun sağkalım üzerine etkisi log-rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier analizi kullanılarak hesaplandı. Ayrı bir log-rank analizi kullanılarak tanı alt grubunun sağkalım üzerindeki etkisi cinsiyete göre düzeltme uygulanarak hesaplandı. Tip 1 hata düzeyi %5’in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 106 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %55’i kadın, medyan yaş ise 48 (18-81) yıl idi. Medyan takip süresi 30 (20-39) ay olarak hesaplandı. Hastalar temel olarak üç alt grup-

ta incelendi: romatolojik (ROM) (n= 49, %46.2), infeksiyöz (INF) (n= 28, %26.4) ve malign (MLG) (n= 29, %27.4) hastalıklar; erişkin-başlangıçlı Still hastalığı (n= 20; %41), tüberküloz (n= 9; %32) ve lenfoma (n= 19; %66), sırasıyla buldukları alt gruplarda en sık rastlanan hastalıklar olarak tespit edilmiştir. Bu grupların temel demografik özellikleri, gruplarda yer alan hastaların kesin tanıları ve bu tanıları alan hastalardan ölenlerin sayıları Tablo 1 ve 2’de verilmiştir.

ROM, INF ve MLG hastalık gruplarının laboratuvar testleri sırasıyla şu şekilde hesaplanmıştır [medyan, (çeyreklerarası aralık)]; lökosit ($\times 1000/\text{mm}^3$): 8.4 (4.5-12.9), 6 (3.8-9.5), 6 (2.5-8.4); nötrofil ($\times 1000/\text{mm}^3$): 6.7 (10.8-3.4), 3.4 (2.0-6.8), 3.6 (1.8-5.5); eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat): 77 (56-101), 62 (35.5-98.5), 62 (29-77); C-reaktif protein (mg/dL): 13.4 (7.9-19.3), 14.1 (7.9-22.5), 13.4 (7.6-23.4); ferritin (ng/mL): 618 (176-2000), 527 (145-1053), 644 (170-2751).

Üç grup arasında kaba sağkalım analizi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak ek analizler sonucunda cinsiyet ve sağkalım arasında interaksiyon tespit edilmiştir. Bu nedenle sağkalım sonuçları erkek ve kadın cinsiyete göre tabakalandırılarak verilmiştir. Erkek hastalarda ROM ve INF hastalık tanısı alan hastaların sağkalımları arasında anlamlı fark saptanmazken, her iki grubun sağkalımı MLG hastalık tanısı alan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kadın hastalarda ise sadece ROM ve MLG tanısı olan hastalar arasında anlamlı sağkalım farkı tespit edilmiştir. Üç grubun cinsiyete göre sınıflandırılmış hasta ve ölen sayıları, medyan sağkalımları, grupların ikili sağkalım karşılaştırma sonuçları Tablo 3’te verilmiştir. Erkek ve kadın cinsiyet için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1 ve 2’de verilmiştir.

Tablo 1. Alt grupların demografik özellikleri

	Romatolojik hastalıklar (n= 49)	İnfeziyöz hastalıklar (n= 28)	Malign hastalıklar (n= 29)
Yaş (medyan)	49 (30-59)	43.5 (25.5-62.5)	48 (33-64)
Cinsiyet [kadın, n (%)]	35 (71.4)	9 (32.1)	14 (48.3)
Medyan takip süresi (ay), (ÇAA)	28.5 (22-26)	32 (20-37)	19 (5-31)

ÇAA: Çeyreklerarası aralık.

Tablo 2. Alt gruplarda kesin tanıların dağılımı ve ölen hasta sayıları

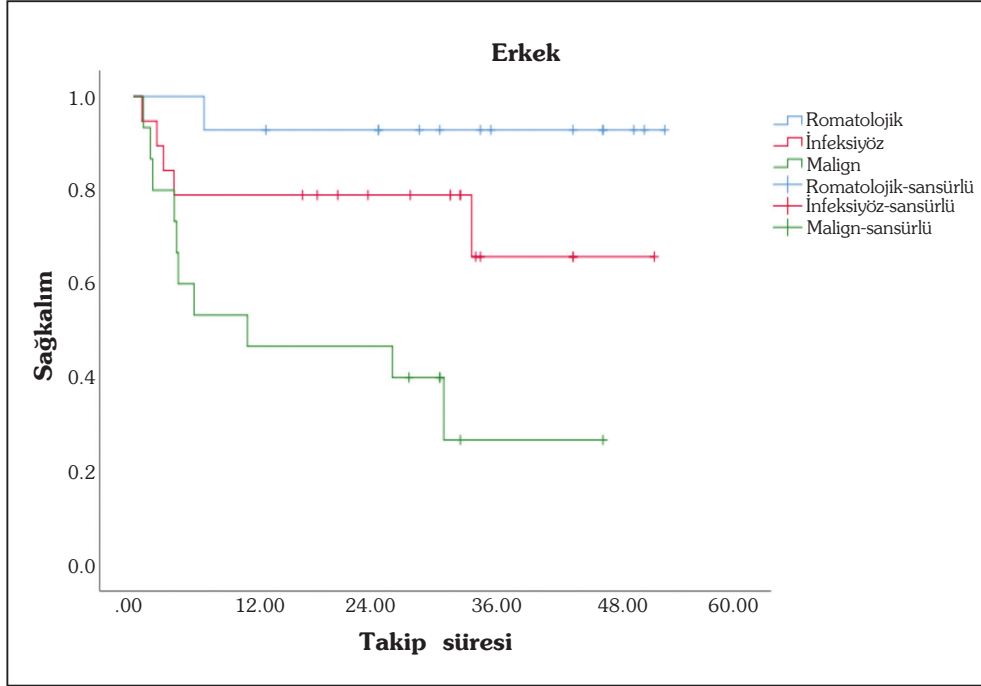
Romatolojik hastalıklar			İnfeksiyöz hastalıklar			Malign hastalıklar		
Hastalık	Sıklık n (%)	Ölüm n (%)	Hastalık	Sıklık n (%)	Ölüm n (%)	Hastalık	Sıklık n (%)	Ölüm n (%)
EBSH	20 (41.2)	2 (67)	Tüberküloz	9 (32.2)	1 (14.3)	Lenfoma	19 (66)	9 (60)
SLE	13 (26.5)	0	Bruselloz	3 (10.6)	2 (28.5)	NHL	9 (32)	3 (20)
Reaktif artrit	3 (6.1)	0	İnfektif endokardit	2 (7.2)	1 (14.3)	Hodgkin	5 (17)	1 (6.6)
Temporal arterit	2 (4.1)	1 (33)	İntraabdominal apse	3 (10.6)	0	T hücreli	5 (17)	5 (33.5)
RPF/Aortit	2 (4.1)	0	Leysmanyazis + HFS	1 (3.6)	1 (14.3)	Lösemi	3 (11)	2 (13.5)
PMR	1 (2)	0	Pnömoni	1 (3.6)	0	Kolon kanseri	1 (3)	1 (6.6)
PAN	1 (2)	0	Tifoid ateş	1 (3.6)	0	Akciğer kanseri	3 (11)	1 (6.6)
AAA + PAN	1 (2)	0	Viral menenjit	1 (3.6)	1 (14.3)	Meme kanseri	1 (3)	1 (6.6)
Primer HFS	1 (2)	0	Rekürren viral perikardit	1 (3.6)	0	Metastatik Adenokanser	1 (3)	1 (6.6)
GPA	1 (2)	0	Viral hepatit	3 (10.6)	0	Castlemen Hastalığı	1 (3)	0
Takayasu arteriti	1 (2)	0	CMV pnömonisi	1 (3.6)	1 (14.3)			
Sarkoidoz	1 (2)	0						
Bağ doku hastalığı	1 (2)	0						
Relapsing polikondrit	1 (2)	0						
Toplam	49 (100)	3 (100)		28 (100)	7 (100)		29 (100)	15 (100)

AAA: Ailesel Akdeniz ateşi, CMV: Sitomegalovirüs, ÇAA: Çeyreklerarası aralık, EBSH: Erişkin başlangıçlı Still hastalığı, GPA: Granülo-
matöz polianjitis, HFS: Hemofagositik sendrom, PAN: Poliarteritis nodosa, PMR: Polimiyaljiya romatika, RPF: Retroperitoneal fibrozis,
SLE: Sistemik lupus eritematozus.

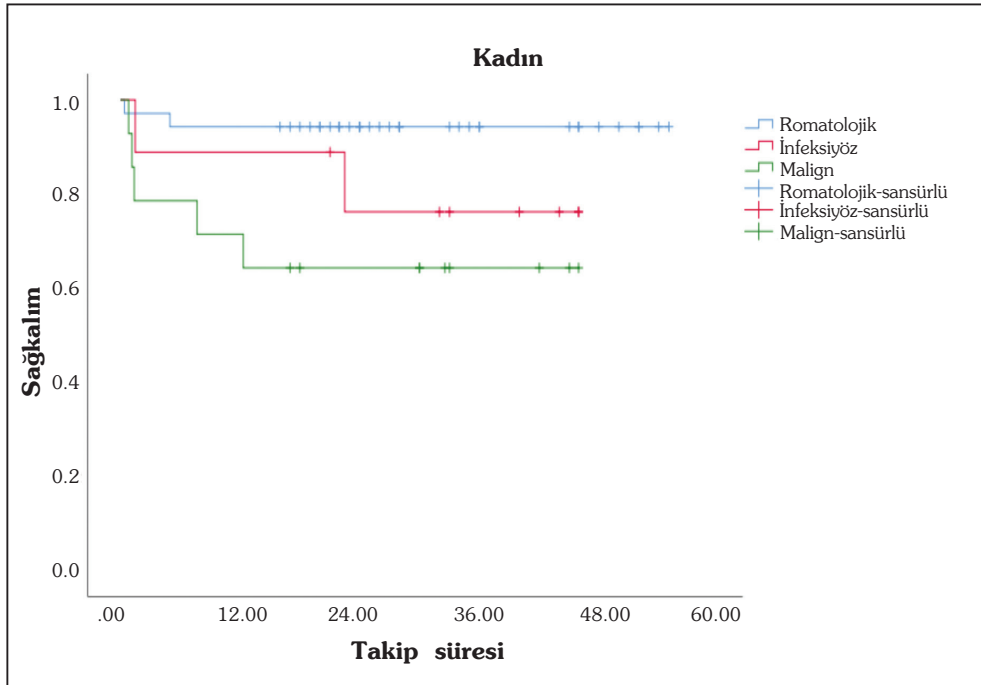
Tablo 3. Cinsiyete göre tabakalanmış sağkalım analiz sonuçları

Cinsiyet	Alt grup	Hasta sayısı/Ölen sayısı	Medyan sağkalım (ÇAA) (ay)	p
Erkek	Romatolojik (ROM)	14/1	45+	0.13* - 0.001**
	İnfeksiyöz (INF)	19/5	40+	0.13* - 0.022***
	Malign (MLG)	15/10	12 (1-38)	0.001** - 0.022***
Kadın	Romatolojik (ROM)	35/2	45+	0.15° - 0.007°°
	İnfeksiyöz (INF)	9/2	40+	0.15° - 0.42°°°
	Malign (MLG)	14/5	32+	0.007°° - 0.42°°°*

* ROM-INF grupları, ** ROM-MLG grupları, *** INF-MLG grupları (erkek hastalar için).
° ROM-INF grupları, °° ROM-MLG grupları, °°° INF-MLG grupları (kadın hastalar için).
ÇAA: Çeyreklerarası aralık.



Şekil 1. Erkek hastalarda üç grubun Kaplan-Meier eğrileri (ROM-INF p= 0.13; ROM-MLG p= 0.001; INF-MLG p= 0.022).



Şekil 2. Kadın hastalarda üç grubun Kaplan-Meier eğrileri (ROM-INF p= 0.15; ROM-MLG p= 0.007; INF-MLG p= 0.42).

TARTIŞMA

Bu çalışmada NBA ile araştırılan 106 hastanın orta-uzun dönem sağkalımları, üç ana alt tanı grubuna ayrılarak incelendi. Cinsiyet ve mortalite arasında tespit edilen interaksiyondan dolayı sağkalım analizi tabakalandırılarak yapıldı. Kadınlarda sadece ROM-MLG grupta sağkalım farkı saptanırken, erkeklerde hem ROM-MLG grupta hem de ROM-INF grupta sağkalım farkı saptandı.

NBA alt gruplarının sıklığı ve tanı dağılımları literatür ile uyumlu görülmüştür^[11]. Romatolojik hastalıklar alt grubunda en sık EBSH gözlenmiştir. EBSH'den sonra NBA etyolojisinde en sık gözlenen romatolojik hastalık olan SLE, çalışmamızda literatürden daha yüksek bulunmuştur^[12]. Bu durumun muhtemel nedeni çalışmanın romatoloji bölümünde yapılmış olması olabilir. Geniş çaplı serilerde tüberküloz sıklığı %8-15 arasında değişmektedir ve bu oran yapılan bu çalışmaya benzerdir^[13,14]. Malign hastalıklarda en sık konulan tanı olan lenfoma, bu çalışmada literatürden belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur^[14,15]. Bu durumun bir nedeni, çalışmanın yapıldığı merkezde yoğun şekilde lenfoma tanı ve tedavisi yapılması, hematopoietik kök hücre naklinin de benzer şekilde sıklıkla gerçekleştirilmesi olabilir.

NBA ile izlenen, ancak tanı süreci sonunda kesin tanıya ulaşılamayan hastaların uzun dönem prognozu ile ilgili literatür verileri mevcuttur. Çin'de yapılan bir çalışmada NBA ile izlenen, kesin tanısı konulamayan 70 hastanın üç yıllık takibinde mortalite oranı %18.6 olarak raporlanmıştır^[16]. Yakın dönemde yayınlanan, 131 hastanın medyan 60

ay takip edildiği diğer bir çalışmada ise mortalite oranı %6.9 olarak raporlanmış, sürecin benign olduğunun altı çizilmiştir^[17]. Benzer şekilde kesin tanı konulamayan 61 hastanın ortalama beş yıl izlendiği bir çalışmada mortalite %3.2 olarak saptanmıştır^[6]. Çalışmanın dizaynı gereği kesin tanısı konulamayan hastalar çalışma dışında bırakıldığı için bu hususta veri bulunmamaktadır, bu nedenle mortalite analizine bu hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmaların dizaynı, yapıldığı yıl ve coğrafi bölgelere, takip süresine göre değişmekle birlikte NBA ilişkili genel mortalite %6.9 ile %32 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir^[7-9,18] (Tablo 4). NBA nedeniyle araştırılan 436 hastanın incelendiği bir çalışmada iki yıllık takip sonunda 30 (%6.9) hastanın öldüğü tespit edilmiştir. Bu 436 hastalık grupta kesin tanısı konulan 268 (%61) hastadan ise 28'inin takip sonunda öldüğü saptanmış olup; infeksiyon tanısı alan 74 hastadan 4 (%5.4)'ü, kanser tanısı alan 48 hastadan 18 (%38)'i, romatolojik hastalık tanısı alan 103 hastadan 2 (%2)'si izlem sonunda kaybedilmiştir^[18]. Bu çalışmada dikkat çeken bir nokta da MLG grupta non-Hodgkin lenfoma tanısı alan 20 hastanın 9 (%45)'unun izlem sonunda kaybedilmiş olmasıdır^[18]. Lenfoma tanısı alan hastaların mortalite oranları çalışmamıza benzerdir. Bununla birlikte yapılan bu çalışmada T hücreli lenfoma tanısı alan tüm hastalar ölmüştür. Bu durum özellikle dikkat çekicidir. Bahsedilen çalışmada mortalite oranları bu çalışmaya göre daha düşük olsa da alt grupların mortalite sıklık sıralaması bu çalışmaya benzerdir. Bu çalışmada mortalite oranlarının yüksek olmasının sebebi, merkezimizin genel olarak tanı sıkıntısı yaşayan, genel

Tablo 4. Nedeni bilinmeyen ateş olgularında mortalite verilerini içeren literatür örnekleri

Yazar	Yıl	Yer	Hasta sayısı	Hastalık dağılımı n (%)	Mortalite n (%)
Colpan ve arkadaşları	2007	Türkiye	71	İnfeksiyon 32 (45.1) Kollajen doku 19 (26) Neoplazi 10 (14.1) Diğer 4 (5.6) Tanısız 6 (8.5)	9 (12.7)
Vanderschueren ve arkadaşları	2014	Belçika	268	İnfeksiyon 74 (27) Kollajen doku 103 (38) Neoplazi 48 (18) Diğer 43 (17)	4 (5.4) 2 (2) 18 (38) 4 (8)

durumu kötü hastaları kabul etmesi olabilir. Danimarka'da yaklaşık 43.000 hastanın dahil edildiği toplum temelli bir çalışmada bu hasta grubunda kanser ihtimalinin genel popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, tespit edilen kanserlerin de daha kötü seyirli olduğu saptanmıştır^[19]. Aynı zamanda, MLG hastalıklarının seyri sırasında ortaya çıkan NBA durumlarında da mortalitenin arttığı, prognozun kötüleştiği bildirilmiştir^[20]. Bu çalışmada cinsiyet ayrımı yapılmaksızın infeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite oranı %25 olarak saptanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen oranlara göre belirgin olarak daha yüksektir^[18]. Yine yapılan geniş çaplı çalışmalarda romatolojik tanı alan hastaların mortalite oranları çalışmamıza benzer şekilde düşük bulunmuştur^[18]. Tüm bunlarla birlikte, literatürde gruplar arasında oluşan mortalite farklılığını ve cinsiyetin bu durumla ilişkisini tanımlayan çalışma bildirilmemiştir.

Tüm hastaların ölüm nedenlerine ulaşamaması, bu hastaların analizinin yapılamaması çalışmanın belirgin bir kısıtlılığı olarak söylenebilir. Ancak, hastane kayıtları ve hasta yakınlarının verdikleri bilgiler ışığında kaza, cinayet, doğal afet gibi hastalık dışı nedenler ekarte edilebilmiştir. Çalışmanın yapıldığı merkezin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle genel durumu daha kötü hastaları kabul etmesi, çalışmanın tek merkezli olması seçim yanlılığına neden olup mortalite oranlarını yükseltmiş olabilir. Bununla birlikte çalışmanın prospektif dizaynı, tanı sürecinin titizlikle tamamlanması çalışmamıza güç katmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada kadınlarda sadece ROM-MLG grupta sağkalım farkı saptanırken, erkeklerde hem ROM-MLG grupta hem de ROM-INF grupta sağkalım farkı saptanmıştır. Her ne kadar tabakalandıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı olmasa da INF hastalıklara bağlı mortalite yüksek bulunmuştur. İnfeksiyonların erken tanı ve etkin tedavisi mortalite oranlarını belirgin olarak azaltabilir. Mortalite olasılığını predikte edecek klinik ve/veya laboratuvar parametrelerin ortaya koyulabileceği geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar.

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar.

Veri Sağlama: EB, UK

Yazım: Tüm yazarlar.

Gözden Geçirme ve Düzeltme: SÜ, UK

Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
3. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: A clinical approach. *Am J Med* 2015;128:1138 e1-e15.
4. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (fuo). I a. Prospective multicenter study of 167 patients with fuo, using fixed epidemiologic entry criteria. The netherlands fuo study group. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:392-400.
5. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003;163:1033-41.
6. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156:618-20.
7. Colpan A, Onguru P, Erbay A, Akinci E, Cevik MA, Eren SS, et al. Fever of unknown origin: Analysis of 71 consecutive cases. *The American Journal of the Medical Sciences* 2007;334:92-6.
8. Mert A, Tabak F, Dumankar A, Aykaç İ, Süve İ, Y. A. Nedeni bilinmeyen ateş: 50 olgu bildirisi. *Klinik Dergisi* 1996;9:18-21.
9. Pehlivan M, Biberoğlu K, Tarhan O, Kundak I, Özcan MA. Nedeni bilinmeyen ateş: 62 olgu bildirisi. *FLORA* 1998;3:113-9.
10. Bigin E, Kalyoncu U. Erişkin başlangıçlı still hastalığının diğer nedeni bilinmeyen ateş sebeplerinden ayrımını sağlayabilecek klinik ve laboratuvar parametrelerinin araştırılması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2018.
11. Cunha BA. Fever of unknown origin: Focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1137-87.
12. Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:789-801.
13. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-75.

14. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1187-92.
15. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007;13:CR318-22.
16. Li Y, Zhu W, Wang Y, Sha Y, Huang X, Huang C, et al. [Long-term outcome of patients discharged with fever of unknown origin in the Department of General Internal Medicine of Peking Union Medical College Hospital]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2015;54:851-4.
17. Mulders-Manders CM, Engwerda C, Simon A, van der Meer JWM, Bleeker-Rovers CP. Long-term prognosis, treatment, and outcome of patients with fever of unknown origin in whom no diagnosis was made despite extensive investigation: A questionnaire based study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11241.
18. Vanderschueren S, Eyckmans T, De Munter P, Knockaert D. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. *Acta Clin Belg* 2014;69:12-6.
19. Sorensen HT, Mellekjær L, Skriver MV, Johnsen SP, Norgard B, Olsen JH, et al. Fever of unknown origin and cancer: A population-based study. *Lancet Oncol* 2005;6:851-5.
20. Rieger CT, Peterson L, Ostermann H. [Fever of unknown origin in malignancies]. *Internist (Berl)* 2009;50:685-90.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Emre BİLGİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, Ankara-Türkiye

E-posta: dr.emrebilgin@gmail.com