



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ
İLE İZLENEN HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şükran BAYRAK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2022**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ
İLE İZLENEN HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şükran BAYRAK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet CEYHAN**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm basamaklarında bilgi ve tecrübesi ile beni destekleyen ve özgün bakış açısıyla eksiklerimi fark etmemi ve düzeltebilmemi sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Ceyhan'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde de eğitimim için emek veren Prof. Dr. Ali Bülent Cengiz'e, Prof. Dr. Ateş Kara'ya, Doç. Dr. Yasemin Özsüreççi ve Uzm. Dr. Kübra Aykaç'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübe paylaşımları sayesinde iyi bir hekim olma yolunda bana örnek olan tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalıştığım süreçte bana her konuda istediğimi sorabilme imkanı sağlayan ve sevgi ve saygıyla beni destekleyen değerli hekim abi ve ablalarım Uzm. Dr. Musa Gürel Kukul, Uzm. Dr. Sibel Laçinel Gürlevik, Uzm. Dr. Pembe Derin Oygur, Uzm. Dr. Sare İlbay, Uzm. Dr. Perihan Tunçdemir'e,

Gerek uzmanlık eğitimim sırasında gerek tezimi hazırlama aşamasında birlikte çalışmaktan keyif aldığım Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı ve Polikliniği çalışanlarına,

Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasındaki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Ar. Gör. Ebru Öztürk'e,

Uzmanlık eğitimin sırasında tanışmış olmayı bir lütuf olarak gördüğüm, her iyi ve kötü günümde yanı başımdaymışçasına varlığını hissettiğim sevgili dostum Uzm. Dr. Kübra Cebeci'ye,

Bitmeyen öğrenciliğimde beni her zaman destekleyen ve her konuda ilk sırada örnek aldığım biricik annem, babam ve abime,

Sevgisi, desteği, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan canım eşim Harun Bayrak'a ve birlikte öğrenmeye ve büyümeye devam ettiğim canım kızım Elif Umay'a,

Yürekten teşekkür ederim.

ÖZET

Bayrak, Ş., Çocukluk Çağında Nedeni Bilinmeyen Ateş ile İzlenen Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), etiyolojisinde kendi kendine düzelebilen viral hastalıklardan tedavi verilmediğinde ölümlerle sonuçlanabilen malignitelere kadar çok çeşitli ve fazla sayıda hastalığın yer aldığı bir klinik tablodur. Bu çalışmada NBA etiyolojisinde ülkemizde sık görülen nedenleri belirlemek, yeni vakalarda tanı ve tedavi adına faydalı olabilecek bir yaklaşım oluşturabilmek ve hekimlerin bu konudaki bilgi birikimini artırmak hedeflendi. Çalışmada 1 Ocak 2014-31 Aralık 2020 tarihleri arasında, Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde, NBA tanısı ile ayaktan veya yatırılarak takip edilen 1 ay-18 yaş aralığındaki çocuk hastaların öyküleri ve fizik muayene bulguları, hastalara uygulanan testlerin sonuçları ve verilen tedaviler ile ilgili veriler, hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak incelendi. NBA kriterleri; detaylı öykü, fizik muayene bulguları ve temel laboratuvar tetkikleri ile ateşe yol açan nedenin saptanamadığı, en az 14 gündür devam eden ve her gün vücut sıcaklığının günde en az bir kez $\geq 38,3$ °C ölçülmesi olarak ele alındı. Altmış dokuz hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 39'u (%56,5) erkek, 30'u (%43,5) kızdı. Hastaların yaş aralığı 5 ay ile 17 yıl 10 ay arasında değişmekteydi, ortalama yaş 4,7 yıl, ortanca yaş ise 2,3 yıl bulundu. Hastaların 49'una (%71) tanı konulabilirken 20'sinin (%29) tanısı konulamadı. Tüm hastalar içinde 22 (%31,9) hastada enfeksiyon hastalığı, 11 (%15,9) hastada romatolojik hastalık, 9 (%13) hastada malignite ve 7 (%10,1) hastada diğer hastalıklar saptandı. Tanı konulamayan hastaların yaşı; enfeksiyon hastalıkları, romatolojik hastalık ve malignite gruplarında olan hastalara göre daha küçüktü. En sık görülen enfeksiyon hastalığı atipik pnömoni iken (6 hasta), tüm enfeksiyöz hastalıklar içinde en sık saptanan viral etken influenza A virusu (2 hastada atipik pnömoni, 1 hastada mikst viral enfeksiyon, 1 hastada ise tek başına etken), en sık saptanan bakteriyel etken *Salmonella* türleri (3 hasta) oldu. Çalışmanın sonunda çocuklarda NBA etiyolojisinde enfeksiyonların halen daha ilk sırada olduğu ve tanısal test imkanlarında yıllar içinde artış olmasına rağmen hastaların %29'una tanı konulamadığı saptandı. Tekrarlayan öykü, fizik muayene ve ilk basamak invazif olmayan tanısal tetkiklerin ise tanı koyma sürecinde en çok yardımcı olan araçlar olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Nedeni bilinmeyen ateş, çocuklar, enfeksiyon, romatolojik hastalıklar

ABSTRACT

Bayrak, S., Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Patients with Fever of Unknown Origin in Childhood, Hacettepe University Faculty of Medicine, Pediatrics Thesis. Ankara 2022. Fever of unknown origin (FUO) is a clinical presentation in which a wide variety of diseases take place in etiology, ranging from viral diseases that can heal on their own, to malignancies that can result in death if not treated. In this study, it was aimed to determine the common causes of FUO etiology in our country, to create a useful approach for diagnosis and treatment in new cases, and to increase the knowledge of physicians on this subject. In this study, the history and physical examination findings of the pediatric patients aged 1 month-18 years, who were followed up with the diagnosis of FUO in Hacettepe Ihsan Dogramacı Children's Hospital between January 1, 2014 and December 31, 2020, were examined. Data were analyzed retrospectively from patient files and hospital information management system. FUO criteria were accepted as a body temperature measurement of ≥ 38.3 °C at least once a day, lasting for at least 14 days, for which the cause of fever could not be determined by detailed history, physical examination findings and basic laboratory tests. Sixty nine patients were included in the study. Thirty nine (56.5%) of the patients were male and 30 (43.5%) were female. The age range of the patients ranged from 5 months to 17 years and 10 months, with a mean age of 4.7 years and a median age of 2.3 years. While 49 (71%) of the patients could be diagnosed, 20 (29%) could not be diagnosed. Infectious disease was found in 22 (31.9%) patients, rheumatological disease in 11 (15.9%) patients, malignancy in 9 (13%) patients, and other diseases in 7 (10.1%) patients among all patients. Age of undiagnosed patients; were smaller than the patients in the infectious diseases, rheumatological disease and malignancy groups. While the most common infectious disease is atypical pneumonia (6 patients), the most common viral agent among all infectious diseases is influenza A virus (atypical pneumonia in 2 patients, mixed viral infection in 1 patient, single agent in 1 patient), the most common bacterial agent *Salmonella* species (3 patients). At the end of the study, it was found that infections in the etiology of FUO were still in the first place and 29% of the patients could not be diagnosed despite the increase in diagnostic test possibilities over the years. Repeated history and physical examination, and first-line non-invasive diagnostic tests were found to be the most helpful tools in the diagnosis process.

Key words: Fever of unknown origin, children, infection, rheumatological diseases

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ateş Patogenezi.....	4
2.2. Nedeni Bilinmeyen Ateş ve Nedeni Bilinmeyen Ateş ile Karışabilen Diğer Klinik Tanılar.....	6
2.2.1. Nedeni Bilinmeyen Ateş.....	6
2.2.2. Uzamış Ateş, Tekrarlayan / Periyodik Ateş, Odağı Olmayan Ateş.....	7
2.3. Etiyoloji.....	9
2.3.1. NBA'ya Neden Olan Enfeksiyöz Hastalıklar.....	11
2.3.1.1. Brusellozis.....	11
2.3.1.2. Salmonellozis.....	12
2.3.1.3. Kedi Tırmığı Hastalığı (<i>Bartonella henselae</i> Enfeksiyonu).....	13
2.3.1.4. Tularemi (<i>Francisella tularensis</i> Enfeksiyonu).....	13
2.3.1.5. Tüberküloz ve Tüberküloz Dışı Mikobakteriyel Enfeksiyonlar.....	14
2.3.1.6. Epstein-Barr virus Enfeksiyonu.....	14
2.3.1.7. Sitomegalovirus Enfeksiyonu.....	15
2.3.1.8. Adenovirus Enfeksiyonu.....	15
2.3.1.9. HIV enfeksiyonu.....	15
2.3.1.10. Visseral leişmaniazis.....	16

2.3.1.11. Solunum Sistemi Enfeksiyonları.....	16
2.3.1.12. Abseler	16
2.3.1.13. İnfektif Endokardit	17
2.3.1.14. Osteomyelit ve Septik Artrit	17
2.3.1.15. Diğer Enfeksiyöz Hastalıklar	18
2.3.2. NBA'ya Neden Olan Enfeksiyon Dışı Hastalıklar	19
2.3.2.1. Romatolojik Hastalıklar	19
2.3.2.1.1. Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit.....	19
2.3.2.1.2. Sistemik Lupus Eritematosus.....	19
2.3.2.1.3. Kawasaki Hastalığı.....	20
2.3.2.1.4. Otoinflamatuvar Hastalıklar.....	21
2.3.2.2. Malignensiler.....	27
2.3.2.3. Diğer Hastalıklar	27
2.3.2.3.1. Hemofagositik Lenfohistiyositoz (Hemofagositik sendrom).....	27
2.3.2.3.2. İlaç Ateşi	29
2.3.2.3.3. Faktisiyöz Ateş.....	29
2.3.2.3.4. Santral Ateş	29
2.4. NBA'lı Hastalarda Tanısal Yaklaşım.....	30
2.4.1. Öykü	30
2.4.2. Fizik Muayene	31
2.4.3. Tetkikler.....	33
2.5. Tedavi.....	35
3. HASTALAR ve YÖNTEM	36
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	77
7. KAYNAKLAR.....	78

KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz ateşi
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
ALT	Alanin aminotransferaz
ANA	Antinükleer antikor
AML	Akut miyeloblastik lösemi
ARA	Akut romatizmal ateş
ASO	Anti streptolizin O
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BUN	Kan üre azotu
BT	Bilgisayarlı tomografi
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CANDLE	Lipodistrofiyle birlikte kronik atipik nötrofilik dermatozis ve yüksek vücut sıcaklığı
CAPS	Kriyoprin ilişkili periyodik sendrom
CMV	Sitomegalovirus
CRMO	Kronik rekürrent multifokal osteomyelit
CRP	C-reaktif protein
DIRA	İnterlökin 1 reseptör antagonisti eksikliği
DITRA	İnterlökin 36 reseptör antagonisti eksikliği
EBV	Epstein-Barr virus
EKO	Ekokardiyografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FCAS	Ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuar sendrom
FDG	F-18 işaretli florodeoksiglukoz
HAV	Hepatit A virusu
HBV	Hepatit B virusu
HIDS/MVD	Hiperimmünglobulin D ve periyodik ateş sendromu / Mevalonat kinaz eksikliği

HIV	İnsan immün yetmezlik virusu
HLH	Hemofagositik lenfohistiyositoz
HFS	Hemofagositik sendrom
IFN-β	İnterferon beta
IFN-γ	İnterferon gama
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
İBH	İnflamatuvar barsak hastalıkları
JMP	Eklem kontraktürleri, kas atrofisi ve pannikulit ile indüklenen lipodistrofi sendromu
KGH	Kronik granümatöz hastalık
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
LHH	Langerhans hücreli histiyositoz
MAS	Makrofaj aktivasyon sendromu
MDS	Miyelodisplastik sendrom
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NBA	Nedeni bilinmeyen ateş
NBT	Nitroblue tetrazolium testi
NGS	Yeni nesil sekanslama
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
NK	Natural killer
NOMID / CINCA	Neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık / Kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler sendrom
PAN	Poliarteritis nodosa
PAPA	Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne sendromu
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PFAPA	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit sendromu
PGE₂	Prostaglandin E ₂
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trial Organization

RSV	Respiratuar sinsityal virus
SCID	Şiddetli kombine immün yetmezlik
SHARE	Single Hub and Access point for Rheumatology in Europe
S.JIA	Sistemik juvenil romatoid artrit
SLICC	The Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TDT	Tüberkülin deri testi
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
TRAPS	Tümör nekrozis faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom
USG	Ultrasonografi
VMA	Valin mandelik asit
WES	Tüm ekzom dizi analizi
XLP 1-2	X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif sendrom tip 1 ve 2

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Ateş Patogenezi.....	6
Şekil 4.1: Etiyolojik Grupların Dağılımı.....	39
Şekil 4.2: Yaş Gruplarına Göre Etiyolojik Grupların Dağılımı	40
Şekil 4.3: Etiyolojik Gruplardaki CRP Değerlerinin Karşılaştırılması	50
Şekil 4.4: Etiyolojik Gruplardaki ESH Değerlerinin Karşılaştırılması	50
Şekil 5.1: Yıllara Etiyolojik Grupların Sıklıklarının Karşılaştırılması.....	60
Şekil 5.2. NBA'ya Tanısal Yaklaşım Algoritması.....	76

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Çocukluk Çağında NBA'nın Enfeksiyöz Nedenleri	10
Tablo 2.2: Çocukluk Çağında NBA'nın Enfeksiyon Dışı Nedenleri	11
Tablo 2.3: Öne Çıkan Klinik Bulgularına Göre Otoinflamatuvar Hastalıklar	23
Tablo 2.4: AAA Tanısında Kullanılan Kriterler	24
Tablo 2.5: HLH-2004 Kriterleri	28
Tablo 2.6: Bazı Fizik Muayene Bulguları ve Yönlendirdikleri Tanılar	32
Tablo 3.1: Çalışma Sırasında İncelenen Veriler	37
Tablo 4.1: Hastaların Aldığı Tanılar	41
Tablo 4.2: NBA Kliniği ile İzlenen Hastalarda Saptanan Altta Yatan Hastalıklar	42
Tablo 4.3: Hastaların Yakınmaları.....	44
Tablo 4.4: Hastaların Yakınmalarının Etiyolojik Gruplarda Görülme Sıklıklarının Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.5: Hastaların Muayene Bulguları.....	46
Tablo 4.6: Hastaların Fizik Muayene Bulgularının Etiyolojik Gruplarda Görülme Sıklıklarının Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.7: Hastaların Tam Kan Sayımı Değerlerinin Min-Maks, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	48
Tablo 4.8: Hastaların CRP ve ESH Değerlerinin Min-Maks ve Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	51
Tablo 4.9: Hastalarda Değerlendirilen Radyolojik Görüntüleme Tetkikleri	54
Tablo 4.10: Genetik Analizler ile Tanı Konulan Hastalar.....	55
Tablo 5.1: Çocuk Hastaların Dahil Edildiği Bazı NBA Çalışmaları.....	58
Tablo 5.2: Türkiye'den Yapılan Çocuk Hastaların Dahil Edildiği NBA Çalışmaları	75

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ateş çocuklarda en sık görülen şikayetlerin başında gelir ve hastalara verdiği rahatsızlığın dikkat çekici seviyede olabilmesi nedeniyle ailelerin kaygı düzeyi yüksektir. Ateş beklenenden uzun sürdüğünde ise aileler genellikle panik halinde tanı ve tedavi için arayışa geçerler. Çocuk hekimlerinin günlük pratiğinde ateşin nedenini saptama ve ailelere hastalığı ve uygun tedaviyi anlatmak sıkça yer almaktadır. Eğer hekimler ateşe yol açan hastalığı ilk muayenede saptayamazlarsa bu sefer hekimlerde de tedirginlik söz konusu olabilir.

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), tanımlamada farklılıklar olsa da ateşin uzun sürdüğü ve detaylı öykü, fizik muayene bulguları ve temel laboratuvar tetkikleri ile ateşe yol açan nedenin saptanamadığı bir klinik tablodur (1). İlk olarak 1961'de Petersdorf ve Beeson tarafından, erişkin hastaların dahil edildiği bir çalışmada üç haftadan uzun süren, bu süreç içinde farklı zamanlarda vücut sıcaklığının birkaç kez 38,3 °C'den (101 °F) yüksek ölçüldüğü ve altta yatan nedeninin hastanede yatırılarak bir hafta süre ile araştırılmasına rağmen saptanamadığı ateş olarak tanımlanmıştır (2). Çocuk hastalarla ilgili yayınlar da 1960'lı yıllarda başlamıştır ancak elli yılı aşkın süredir NBA için halen daha tek bir tanım bulunmamaktadır. Güncel olarak önerilen ve bizim de çalışmamızda kullanmayı tercih ettiğimiz bir tanımlamada, 14 gün veya daha uzun süreyle, vücut sıcaklığının günlük olarak en az bir kez $\geq 38,3$ °C ölçülmesi NBA kriteri olarak ele alınmış ve bu sayede akut, kendi kendini sınırlayan solunum yolu enfeksiyonlarının, iyi bilinen periyodik ateş sendromlarının ve bilinen nedenlerle tekrarlayan ancak birbirleriyle ilişkisi bulunmayan hastalıkların bulgusu olabilecek, uzamış ancak düzelmekte olan ateşin hariç tutulacağı varsayılmıştır (3).

Genel olarak NBA için, nadir görülen bir hastalığın sık görülen bir kliniği olmasından ziyade sık görülen bir hastalığın nadir bir kliniği olma ihtimalinin daha fazla olduğu belirtilmektedir. Diğer taraftan kendi kendine düzelebilen hastalıkların yanı sıra, tedavisiz kaldığında ölümlü veya ağır morbidite ile sonuçlanabilen hastalıklar da nedeni bilinmeyen ateşe yol açabilir. Bu nedenle ayrıntılı bir öykü, tekrarlayan fizik muayene ve gereken tetkiklerin doğru zamanda planlanması son derece önemlidir.

NBA etiolojisinde yer alan çok sayıda ve çeşitlilikte hastalık dört ana grup altında toplanabilir: 1-Enfeksiyonlar, 2-Romatolojik / Otoimmün-Otoinflamatuvar hastalıklar, 3-Onkolojik / Neoplastik hastalıklar, 4-Bu üç gruba dahil edilemeyen diğer hastalıklar (4-6). Etiyolojide yer alan nedenler çalışmanın zamanına, dahil edilen yaş grubuna, çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgeye, araştırmacıların deneyimine ve merkezin imkanlarına göre değişkenlik göstermektedir (7-9). Yıllar içinde çalışmalarda etiolojide rol alan hastalıkların sıklıklarında değişiklikler görülse de 2011’de yayınlanan çocukluk çağındaki NBA hastalarını kapsayan 18 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, tüm çalışmalarda etiyolojide saptanabilen en sık nedenin enfeksiyonlar olduğu belirtilmiştir (10).

Ülkemizde erişkin hastaları kapsayan çok sayıda NBA çalışması olmasına rağmen (11-16) çocuk hastalarla ilgili yayınlar sınırlıdır (17-20). NBA ile ilgili çalışmaların hem dünyada hem de ülkemizde aralıklı olarak devam etmesi etiolojide yıllar içinde meydana gelen değişikliklerin fark edilmesini ve yeni hastalarda kanıt dayalı yaklaşımın yapılabilmesini sağlayacaktır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi’nde 01.01.2014-31.12.2020 tarihleri arasında izlenen, belirlenen NBA kriterlerine uyan hastaların öykülerinin ve fizik muayene bulgularının ve tanısal süreçte yapılan tetkiklerin geriye dönük olarak gözden geçirilmesiyle, ülkemizde etiolojide yer alan nedenleri belirlemek, yeni vakalarda tanı ve tedavi adına faydalı olabilecek bir yaklaşım oluşturabilmek ve hekimlerin bu konudaki bilgi birikimini ve duyarlılığını artırmak hedeflendi. Tanısal süreçte hangi hastada hangi tetkiklere öncelik verilmesinin daha faydalı olduğunun belirlenmesine ve hasta özelinde fikir vermeyecek tetkik sayısının azaltılarak hem hasta hem de sağlık sisteminin üzerindeki yükün azaltılmasına katkı sağlamak planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Ateş, genel olarak vücut sıcaklığında normal olan günlük değişimlerden daha fazla artış olması olarak tanımlanır (21). Normal şartlarda vücut sıcaklığı rektal yolla 36,6-37,9 °C arasında ölçülür (22). Gündelik yaşamda vücut sıcaklığının 38 °C ve üzeri ölçülmesi ateş olarak kabul edilir ve 40-41 °C üzerindeki ölçümlerde ise **hiperpireksiden** bahsedilir (22-24). Sıklıkla santral sinir sistemi hemorajileri hiperpireksiye yol açarken ciddi seyirli enfeksiyonlarda da hiperpireksi görülebilir (25). Ateş ve hiperpirekside hipotalamus bir şekilde sürecin kontrolünü sürdürse de **hipertermide** vücut sıcaklığında hipotalamusun kontrolünden çıkan, amacı olmayan bir yükselme söz konusudur. Hipertemi kavramı tirotoksikoz, sıcak çarpması, malign hipertermi, feokromasitoma, bebeklerin aşırı giydirilmesi gibi kontrolsüz aşırı ısı üretimi veya ısının kaybedilememesi durumlarında kullanılır ve vücut sıcaklığının tehlikeli seviyelere ulaşabileceği unutulmamalıdır (24, 26).

Vücut sıcaklığında çeşitli faktörlere bağlı olarak fizyolojik farklılıklar görülebilir. En düşük vücut sıcaklığı ölçümü sabah erken saatlerde yapılırken akşam saatlerinde vücut sıcaklığında 0,5 °C kadar artış olur (27). Küçük bebeklerde aktivite ve beslenmenin vücut sıcaklığını artırdığı, uykuda ise vücut sıcaklığının düştüğü gösterilmiştir (28). Kadınlarda progesteron düzeyinin yükseldiği ovulasyon sonrası fazda vücut sıcaklığının 0,3-0,7 °C arttığı bilinmektedir (29). Vücut sıcaklığı değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken başka bir konu da ölçüm yapılan yere göre de farklı sıcaklık değerlerinin tespit edilmektedir. *Kor sıcaklık*, vücut sıcaklığının düzenlenmesinin yapıldığı hipotalamustaki kan akımının sıcaklığı olarak kabul edilir (25). Pulmoner arterden veya özefagustan yapılan sıcaklık ölçümleri kor sıcaklığı temsil edebilir ancak günlük pratikte ölçüm yeri olarak kullanılmaları mümkün değildir (30, 31). Günlük hayatta oral, aksiller, timpanik ve rektal yolla sıcaklık ölçümü yapılabilir; en yüksek sıcaklık ölçümü rektal yolla yapılır ve kor sıcaklığını en iyi yansıtan ölçüm yöntemidir. Ancak uygulamanın zorlukları ve özellikle nötropenik veya immün sistemi baskılanmış hastalarda kullanımının uygun olmaması nedeniyle başka ölçüm yöntemleri tercih edilmektedir (32). Oral yolla ölçülen sıcaklık rektal yolla ölçülenden 0,5-0,6 °C daha düşüktür. Koltuk altı sıcaklık ise ölçülen en düşük

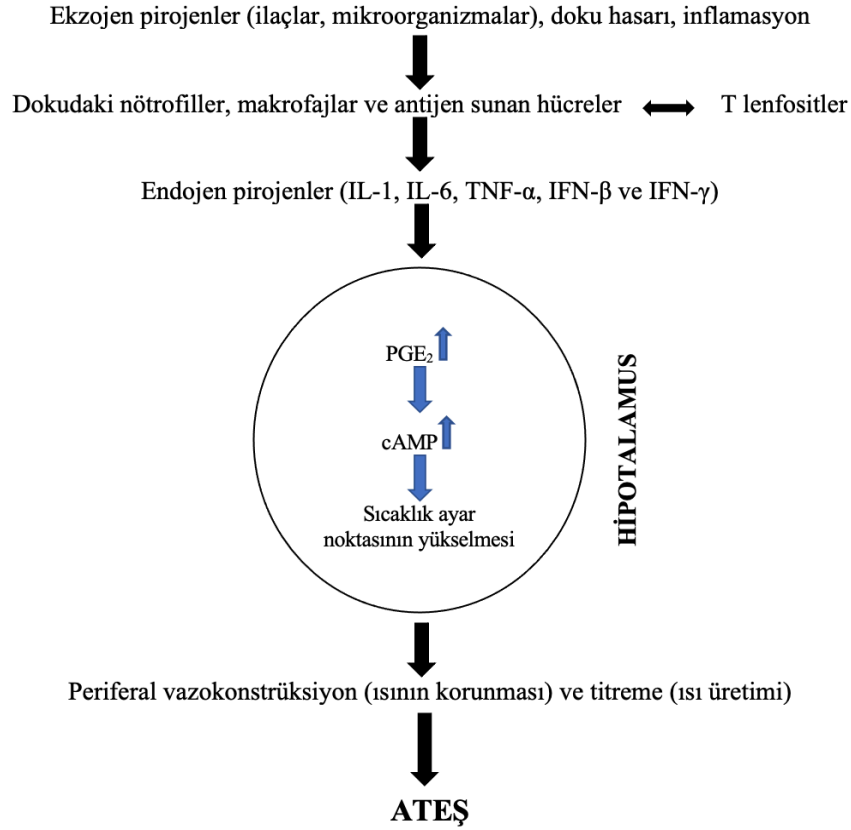
sıcaklıktır (24, 33, 34). Timpanik yolla ölçüm, artık hem aileler hem de sağlık personeli tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Altı ayın altındaki bebeklerde ve daha büyük çocuklarda dış kulak yolunda serümen varlığında veya ölçüm cihazı doğru yerleştirilmediğinde ölçüm güvenilir değildir (24) ancak doğru ölçüm yapıldığında rektal yolla ölçüme yakın ölçüm sonuçlarının olduğu gösterilmiştir (31). Başka bir çalışmada da oral yolla ölçümün 7-9 dk öncesinde tüketilen sıcak veya soğuk sıvılardan etkilendiği, timpanik ve rektal ölçümün ise etkilenmediği gösterilmiştir (35). Sonuç olarak vücut sıcaklığı değerinin ölçüm yeri ve yöntemine göre değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin vücut sıcaklığı aksiller yolla 37,3 °C ölçüldüğünde oral yolla 37,5 °C, timpanik yolla 37,8 °C ve rektal yolla 38 °C ölçüleceği varsayılabilir.

2.1. Ateş Patogenezi

Vücut sıcaklığı, anterior hipotalamustaki preoptik nukleusta bulunan termosensitif nöronlar tarafından dolaşan kanın sıcaklığı ve cilt ile kaslardaki sıcak ve soğuk reseptörlerinden gelen uyarılara göre düzenlenir. Ateş genel olarak vücut sıcaklığının normal kabul değişikliklerden daha fazla yükselmesi olarak tanımlanır ve pek çok hücrenin ve molekülün mediatör olarak yer aldığı, kompleks ve zaman zaman iç içe geçen immün ve nöral mekanizmalar ateşin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Temelde üç mekanizma ile vücut sıcaklığının yükseldiği söylenebilir. En sık olarak, endojen veya ekzojen pirojenlere (ateşi yanıtı oluşturan herhangi bir molekül, hücre veya mikroorganizma) yanıt olarak hipotalamustaki 'termostatın' ayar noktası üst seviyeye çıkarılır ve ateş ortaya çıkar. Enfeksiyonlar en sık olmak üzere, malignensiler, romatolojik hastalıklar, doku hasarı veya ilaçlar, pirojenlerin kan dolaşımına katılması ile ateşe yol açabilir. İkinci mekanizmada ısıyı kaybetme kapasitesini aşan ısı üretimi söz konusudur; salisilat zehirlenmesi, malign hipertermi, tirotoksikoz ve çevre sıcaklığının çok yüksek olması bu şekilde ateşe yol açar. Üçüncü mekanizmada ise ısı kaybı yetersizdir; ısı şoku, ektodermal displazi ve antikolinerjik maddelerle zehirlenmede bu mekanizma görülür (22, 36).

Endojen pirojenler vücut içinde üretilen ve ateş yanıtı oluşturan maddeler olup en iyi bilinenleri interlökin-1 (IL-1), interlökin- 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interferon beta ve gama (IFN - β ve IFN- γ), aktive lökositler ve prostoglandin E₂ (PGE₂) gibi bazı lipid mediatörlerdir. Antijen-antikor kompleksleri, safra asitleri, kompleman komponentleri, bazı androjenik steroid metabolitleri ve lenfosit ürünleri de endojen pirojenlerin sentezine yol açabilen diğer endojen moleküllerdir. Ekzojen pirojenler ise vücuda dışardan gelen ve kendi başlarına ve / veya endojen pirojenlerin üretilmesine neden olarak ateşe yol açarlar. Mikroorganizmalar, toksinler ve mikroorganizmaların diğer bazı molekülleri ve ilaçlar ekzotoksinlere örnek gösterilebilir. Endotoksinler (klasik örneği gram negatif bakterilerin hücre zarında bulunan lipopolisakkarit moleküller) direkt olarak hipotalamusu uyarıp ateşe yol açabilir (22, 25).

PGE₂, antijenik uyaran sonrası tetiklenen inflamatuvar yanıtın başlarında, sıklıkla endotelden sentezlenen araşidonik asit metaboliti olup ateş yanıtının en önemli mediatörlerinden biridir. Ateş sırasında hipotalamusta termosensitif nöronların olduğu bölgede PGE₂ seviyesinin çok yükseldiği tespit edilmiştir. PGE₂'nin kendisi nöral dokuda bulunan reseptörlerine bağlanıp nörotransmitter olarak rol oynayan siklik adozin monofosfatı (cAMP) artırır ve hipotalamustaki ayar noktası yükselir. Ardından hipotalamustan çıkan efferent nöronlar ile periferel dokuda ısı artırmaya (titreme-kasların kasılması ile ısı üretimi) ve ısı kaybını azaltmaya (vazokonstriksiyon) yönelik değişiklikler meydana gelir. Sentezinde siklooksijenaz enzimi ilk basamaktadır ve aspirin, asetaminofen ve ibuprofen gibi non steroid anti-inflamatuvar ilaçların ateş düşürücü etkilerinde en önemli mekanizma siklooksijenaz enzimi üzerinden PGE₂ sentezinin baskılanmasıdır (37, 38). Ateş yanıtı **Şekil 2.1**'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Ateş Patogenezi

2.2. Nedeni Bilinmeyen Ateş ve Nedeni Bilinmeyen Ateş ile Karışabilen Diğer Klinik Tanılar

2.2.1. Nedeni Bilinmeyen Ateş

Nedeni bilinmeyen ateş, ilk olarak 1961’de Petersdorf ve Beeson tarafından; üç haftadan uzun süren, farklı zamanlarda birkaç kez vücut sıcaklığının 38,3 °C’den yüksek ölçüldüğü ve altta yatan nedeninin hastanede bir hafta süre ile araştırılmasına rağmen saptanamadığı ateş olarak tanımlanmıştır ancak bu çalışma erişkin hastaları içermektedir (2). Çocuk hastaların dahil edildiği yayınlar içinde ilk olarak 1965’te Brewis, NBA’yı tanıya yönlendiren bir belirti veya bulgu olmadığında beş ila yedi ardışık gün devam eden, vücut sıcaklığının 38,3 °C veya daha yüksek ölçülmesi olarak tanımlamıştır. Günlük pratikte NBA’nın tanıma tam olarak uygun olmadan kullanıldığını belirtmiş ve hastaneye başvuruların, aile hekimi ilk muayene ile ateşin nedenini saptayamadığında, ateş bu halde birkaç gün çok yüksek olmasa da devam

ettiğinde ve ek olarak her ne kadar uygun doz ve sürede kullanılmamış olsa da antibiyotik kullanımına rağmen ateşin devam ettiği durumlarda olduğunu belirtmiştir ve günümüzde de benzer durumun var olduğu söylenebilir (39). Çocukları kapsayan çalışmalarda NBA tanımının, en az 5 günden 21 güne kadar değişen aralıkta devam eden, ateş kabul edilen vücut sıcaklığı değerinin 37,5 °C'den 38,9 °C'ye kadar değişebildiği, bazısında ateşin kabul edilen süreç içinde birden fazla kez, bazısında ise her gün saptandığı durumlarda kullanıldığı görülmekle birlikte (17, 39-45); kendi kendini sınırlayan ve uzamış ancak düzelmekte olan ateşe yol açan enfeksiyonların, üst üste binen enfeksiyonların ve iyi bilinen periyodik ateş sendromlarının dışlanabilmesi amacıyla 14 gün veya daha uzun süreyle vücut sıcaklığının günlük olarak en az bir kez $\geq 38,3$ °C ölçülmesinin NBA kriteri olarak ele alınması mantıklı gözükmektedir (3). Yıllar içinde tanısal testlerin poliklinik koşullarında da yapılabilir olması ve hastaneye yatırıp takip etmenin maliyeti artırması nedeniyle artık klasik tanımlamadaki bir hafta hastanede yatırılarak değerlendirme koşulu her NBA hastası için gerekli ve uygulanabilir bulunmamaktadır (46-48). Özellikle enfeksiyöz etkenler için hızlı moleküler testlerin geliştirilmesi ile çoğu enfeksiyon hastalığı tanısının hızlıca konulması veya dışlanması sayesinde NBA tanısı için gerekli görülen üç haftalık sürenin de kısaldığı görülmektedir (4).

2.2.2. Uzamış Ateş, Tekrarlayan / Periyodik Ateş, Odağı Olmayan Ateş

NBA, uzamış ateş, tekrarlayan ateş, periyodik ateş, odağı olmayan ateş tanıları standart tanımlamaları bulunmayan ve sıklıkla birbirleri ile karışan ancak aslında etiyojilerinde farklı nedenlerin farklı sıklıklarda bulunduğu ve dolayısıyla örtüşmeler olsa bile tetkik ve tedavi süreçlerinin de birbirinden farklı ilerlediği klinik tanılardır. Bu klinik durumu tanımlayan tanıları kullanmadan önce ateşin karakteri ve diğer yakınmalarla ilgili ayrıntılı sorgulama ve fizik muayene yapmak son derece önemlidir.

Uzamış ateş (prolonged fever) ve nedeni bilinmeyen ateş (fever of unknown origin, pyrexia of unknown origin) özellikle de eski yayınlarda sıklıkla birbiri yerine kullanılan kavramlardır (41-43). Jacobs ve Schutze, ateş kriterleri aynı olsa da devam eden değerlendirme tanıya yönlendiriyorsa NBA yerine uzamış ateş tanımının

kullanmışlardır (örn. ateş ve bölgesel lenfadenopati, öyküde kedi ile temas varlığı → kedi tırmığı hastalığı) (45). Güncel olarak ise uzamış ateş, düşünülen tanı için ateşin beklenenden uzun sürmesi veya ateşin ilk ve majör bulgu olup sonrasında daha düşük dereceli olsa da hissedilen tek şikayet olması durumu olarak tanımlanabilir (1, 3).

Tekrarlayan veya periyodik ateş ise bir derlemede, altı ay içinde üç veya daha fazla kez, ateşli dönemlerin aralarında en az yedi ateşsiz günün bulunduğu ve ateşi açıklayan tanımlanmış bir hastalığın bulunmadığı durumlarda kullanılmıştır (49). Başka bir derlemede ise **tekrarlayan ateş**, tek bir hastalığın semptomu olarak ateşin artıp azalması halinde (tipik olarak *Borrelia recurrentis* enfeksiyonları sırasında veya bazı enfeksiyon hastalıklarında başlanan tedavinin uygun kullanılmaması sonucu görülebilir), aynı organ sistemindeki tekrarlayan enfeksiyonlar sırasında (örn. tekrarlayan akciğer veya üriner sistem enfeksiyonları) veya ateş birden fazla hastalığın düzensiz aralıklarla ortaya çıkan bileşeni olduğunda kullanılırken; **periyodik ateş** ise düzenli veya düzensiz aralıklarla tekrarlayan, ateşe ek olarak ataklar sırasında birbirine benzeyen başka şikayetlerin de eşlik ettiği ve atak dışı zamanlarda kliniğin tamamen düzeldiği ateş atakları için kullanılır (50).

Odağı olmayan ateş (fever without a focus), genel durumu iyi olan ve altta yatan hastalığı olmayan bebekler ve küçük çocuklarda (<36 ay), detaylı değerlendirme ile ateşin nedeni saptanamadığında düşünülmesi gereken bir tanıdır (51). Etiyoloji ve izlem hastaların yaşlarına göre değişmektedir. Hastalar altta yatan nedenlerin ve hastanın verebildiği immün yanıtın yaşla değişmesi nedeniyle 0-28 günlük yenidoğanlar, 29-90 günlük küçük bebekler ve 3-36 aylık küçük çocuklar olarak üç gruba ayrılır. Ciddi bakteriyemiye yol açan enfeksiyonların ateşli yenidoğan ve küçük bebeklerde %7-%13 oranında görüldüğü bilinmektedir (52).

Odağı olmayan ateşin daha çok bebekler ve küçük çocukları ilgilendiren bir kavram olmasının yanında, odağı olmayan ateş ve NBA, birkaç farklı nedenle birbirinden ayrılırlar. Bunlardan biri ateş süresi olup, ateş yedi günden uzun sürdüğünde halen daha neden saptanamamış ise odağı olmayan ateş yerine nedeni bilinmeyen ateşten bahsedilebilir (53, 54). En önemli farklılıklardan biri ise bakteriyemi riski göz önüne alındığında odağı olmayan ateş hastalarının NBA hastalarına göre genelde daha hızlı değerlendirilmeleri ve NBA hastalarında altta yatan

neden saptanana kadar antibiyotik tedavisi için beklenirken, odağı olmayan ateş hastalarında özellikle de yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanması gerekmektedir (55).

2.3. Etiyoloji

NBA ile ilgili geçmişten günümüze devam eden hem çocuk hastalar hem de erişkin hastalarla ilgili çalışmaların çoğunda altta yatan nedenlerin dört ana başlık altında toplanabildiği görülmektedir: 1-Enfeksiyonlar, 2- Romatolojik / Otoimmün-Otoinflamatuvar / Kollajen vasküler hastalıklar, 3- Onkolojik / Neoplastik hastalıklar, 4- Bu üç gruba dahil edilemeyen diğer hastalıklar (2, 16, 18, 41-43, 46, 56-58). Nedenler ve sıklıkları çalışmanın zamanına, dahil edilen yaş grubuna, çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgeye, başvuru şekline, araştırmacıların deneyimine ve merkezin imkanlarına göre değişkenlik göstermektedir (7-9). Çocuk hastalar için etiyolojide dikkat çeken, çalışmalarda kabul edilen NBA kriteri ve yukarıda bahsedilen farklılıklar ne olursa olsun, en sık nedenin enfeksiyon hastalıkları olmasıdır (19, 41-45, 57, 59-61).

Çocuk hastalarla ilgili çalışmaları kapsayan 2011'de yayınlanan bir meta analizde, ateş süresinin en az bir hafta kabul edildiği, 1972-2008 yılları arasında hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerden yayınlanmış 18 çalışma toplanmıştır. Bu meta analizde ülkelerin gelişmişlik düzeyi ne olursa olsun, enfeksiyonların NBA'ya en sık (%51) yol açan neden olduğu ancak enfeksiyonun çeşidinin değiştiği vurgulanmıştır. Kollajen vasküler hastalıklar hastaların %9'unda, malignensiler %6'sında, diğer hastalıklar ise %11'inde saptanmıştır. Hastaların neredeyse dörtte birinde (%23) altta yatan neden bulunamamıştır. Altta yatan nedenin bulunamadığı hastaların %44'ünde ateşin devam edip etmediğiyle ilgili bilginin çalışmalarda yer almadığını ancak %49'unda ateşin düzeldiğinin bilindiğini belirtmişlerdir (10). Daha güncel yayınlarda ise enfeksiyon hastalıkları %19-41, romatolojik hastalıklar %13-27, onkolojik hastalıklar %5-18, diğer gruptan hastalıklar %4-20 aralığında değişen sıklıklarda saptanırken hastaların %10-38'ine tanı konulamamıştır (57-61). Aşağıda etiyolojide sıklıkla yer alan hastalıklardan kısaca bahsedilecektir. **Tablo 2.1** ve **Tablo 2.2'de** ise enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenler özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Çocukluk Çağında NBA'nın Enfeksiyöz Nedenleri

Bakteriler
Brusellozis Salmonellozis Tüberküloz / Tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonlar Kedi tırnağı hastalığı (<i>Bartonella henselae</i>) Tularemi (<i>Francisella tularensis</i>) <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Viruslar
Epstein-Barr virus enfeksiyonu Sitomegalovirus enfeksiyonu Hepatit virusları İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonu Adenovirus enfeksiyonu Arboviruslar
Funguslar
Histoplazmozis (dissemine) Blastomikoz (akciğer dışı) Koksidiozis
Parazitler
Visseral leişmaniazis Malarya Toksoplazmozis Visseral larva migrans
Riketsiyalar
Q ateşi Kayalık dağlar benekli ateşi Ehrlichia enfeksiyonları Tifüs
Klamidyalar
Psittakoz (<i>Chlamydia psittaci</i>) Lenfograduloma venereum (<i>Chlamydia trachomatis</i>)
Spiroketler
Lyme hastalığı (<i>Borrelia burgdorferi</i>) Rekürren ateş (<i>Borrelia recurrentis</i>) Leptospiroz Sifiliz
Spesifik patojen saptanan / saptanamayan enfeksiyon hastalıkları
Abseler Enfektif endokardit Pnömoni Üriner sistem enfeksiyonu / Piyelonefrit Osteomyelit Septisemi Sinüzit / Mastoidit Meningit / Ensefalit

(33, 54, 55) numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır.

Tablo 2.2: Çocukluk Çağında NBA'nın Enfeksiyon Dışı Nedenleri

Romatolojik hastalıklar
Sistemik juvenil idiopatik artrit
Sistemik lupus eritematozus
Kawasaki hastalığı
Otoinflamatuvar hastalıklar
Periyodik ateş sendromları
Romatizmal ateş
Behçet hastalığı
Poliarteritis nodosa
İnflamatuvar barsak hastalığı
Sarkoidoz
Onkolojik hastalıklar
Lösemiler
Lenfomalar
Nöroblastom
Wilms tümörü
Feokromasitoma
Diğer hastalıklar
İlaç ateşi
Faktisiyöz ateş
Santral ateş
Siklik nötropeni
Hemofagositik lenfositosis
Familiyal disotonomi
Tirotoksikoz
Diabetes insipidus (santral / nefrojenik)
Kikuchi-Fujimoto hastalığı
Pankreatit
Serum hastalığı
Ektodermal displazi
İnfanıl kortikal hiperostozis
Pulmoner emboli
Trombofilebit
Zehirlenmeler

(33, 54, 55) numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır.

2.3.1. NBA'ya Neden Olan Enfeksiyöz Hastalıklar

2.3.1.1. Brusellozis

Brusellozis bir zoonoz olup sıklıkla enfekte hayvanlardan elde edilen çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile bulaşır. Bunun yanında enfekte hayvanlarla yakın temas ile cilt lezyonlarından inokülasyonla veya aerosol yoluyla da bulaşabilir. Ateş,

eklem ağrısı, halsizlik en sık görülen semptomlardan olup baş ağrısı, sırt ağrısı, terleme, kilo kaybı görülebilir. Fizik muayenede en sık olarak organomegali görülür. En sık monoartrit olmak üzere mono veya oligoartrit, maküler, papüler, makülopapüler, papüloveziküler, peteşiyal döküntüler eşlik edebilir. Miyokardit, endokardit, menenjit, periferik nörit, orşit, parotit, mastit, hepatit, osteomyelit, pnömoni gibi komplikasyonlar görülebilir. Anemi, lökopeni ve / veya trombositopeni görülebilir. Aglütinasyon testleri ile tanı konulabildiği gibi kan, kemik iliği veya eklem sıvısı gibi örneklerden de mikroorganizma üretilir (62-64). Özellikle de endemik bölgelerde NBA'nın en sık görülen nedenlerindendir (18, 65).

2.3.1.2. Salmonellozis

Salmonella enfeksiyonları kontamine gıdaların tüketilmesiyle gelişen gıda kaynaklı enfeksiyonlardır. Hafif seyirli akut gastroenterit tablosu görülebileceği gibi bakteriyemi gelişmesi ile sistemik enfeksiyon da görülebilir. *Salmonella* türleri sebep oldukları klinik tabloya göre tifoidal veya nontifoidal *Salmonella* türleri olarak ikiye ayrılır. Tifoidal *Salmonella* türleri *Salmonella typhi* ve *Salmonella paratyphi*'nin tifoidal suşları olup barsak epitelindeki savunma mekanizmalarından kurtularak kan dolaşımına katılır ve sistemik enfeksiyona yol açar; ateş, kusma, ishal, karın ağrısı, halsizlik, miyalji, öksürük, baş ağrısı, iştahsızlık, terleme, kilo kaybı gibi şikayetler ve muayenede hepatomegali, splenomegali, sarılık, maküler veya makülopapüler döküntü (rose spots), paslı dil (coated tongue) görülebilir (66-68). Tifoidal *Salmonella* türlerinin yol açtığı bu klinik tablo enterik ateş veya tifoidal ateş olarak isimlendirilir ve özellikle de gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür (69) ve gene gelişmekte olan ülkelerde NBA'nın da en sık nedenlerindendir (18, 65). Nontifoidal *Salmonella* türleri ise tüm dünyada yaygın görülen bir akut gastroenterit etkeni olup, özellikle de Afrika'da insan immün yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonunun yaygın olduğu popülasyonlarda bakteriyemiye yol açtıkları bilinmektedir. Tanıda Widal aglütinasyon testi kullanılabilir ancak yüksek yanlış pozitiflik ve negatiflik oranları göz önünde bulundurulmalıdır. Kan, kemik iliği veya dışkıdan organizmaların üretilmesi tanı koydurucudur (69).

2.3.1.3. Kedi Tırmığı Hastalığı (*Bartonella henselae* Enfeksiyonu)

Kedi tırmığı hastalığı kedi ile temas öyküsü, temastan sonra inokulasyon yerinde gelişen papüler lezyonlar ve inokulasyon bölgesinin drene olduğu bölgede lenfadenopati ile karakterize bir hastalık olup genellikle hafif seyirlidir. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, karın ağrısı, boğaz ağrısı gibi spesifik olmayan şikayetler eşlik edebilir (70). Klasik klinik tabloya göre daha az sıklıkla olmak üzere, bölgesel lenfadenopati olsun veya olmasın, uzamış ateş, kilo kaybı, artralji, organomegali, yaygın lenfadenopati ve karaciğer veya dalakta granülomatöz lezyonların eşlik edebildiği sistemik enfeksiyon da görülebilir (71, 72). Bartonellozisin NBA etiyolojisinde saptandığı yayımlar giderek artmasının yanında (44, 45, 61) Japonya'dan yapılan bir çalışmada ise serolojik olarak kanıtlanan 41 bartonellozis vakasının 14'ünde (%34) uzamış ateş veya nedeni bilinmeyen ateş kliniği görülmüştür (73). Tanıda öykü ve serolojik tetkikler genellikle yeterli olmaktadır (45, 74).

2.3.1.4. Tularemi (*Francisella tularensis* Enfeksiyonu)

Tularemi birden fazla bulaş yolu olan ve bulaş şekline göre farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen bir zoonozdur. Tavşanlar ve kemirgenler gibi enfekte hayvanlarla direkt temas, bu hayvanlarla teması olan kenelerin veya geyik sineklerinin ısırığı, enfekte hayvanların kontamine ettiği su veya gıdaların tüketilmesi veya tarım ve çiftçilik faaliyetleriyle uğraşanlar ve laboratuvar çalışanlarında inhalasyon ile enfeksiyon gelişebilir. Bulaş yoluna göre glanduler ve ülseroglanduler, oküloglanduler, orofarengeal, respiratuvar veya bulaş yolundan bağımsız olarak tifoidal tularemi görülebilir (75). Ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, boğaz ağrısı, papüler veya ülseratif cilt lezyonları, tonsillofarenjit, sıklıkla servikalde tek taraflı lenfadenopati olmak üzere bölgesel lenfadenopati, organomegali, eritema nodosum, direkt temas ile konjonktivit sık görülen yakınmalar ve fizik muayene bulgularıdır (76, 77). Bakteriyemi sonucu tifoidal tularemi gelişebilir ve uzamış yüksek ateş ve relatif bradikardi görülebilir. Uzun süren ve nedeni saptanamayan ateş varlığında tularemi akla gelmeli ve hayvan teması ile kaynak suyu tüketimi gibi bulaş yolları sorgulanmalıdır (75, 78). Sıklıkla klinik değerlendirme ve mikroaglutinasyon testleri ile tanı konulmaktadır, polimeraz zincir reaksiyonu testi (polimerase chain

reaction-PCR) ve kan veya diğerk örneklerden yapılan kültürler ile de tanı konulabilir (75, 76, 79).

2.3.1.5. Tüberküloz ve Tüberküloz Dışı Mikobakteriyel Enfeksiyonlar

Tüberküloz enfeksiyonunda ateş sık görülen bir bulgu olup özellikle de iki haftayı geçen 38 °C üzeri ateş tüberküloz için anlamlıdır (80). Tüberküloz, hem erişkinler hem çocuklar için önemli bir NBA nedenidir (56, 81) ve akciğertüberkülozundan ziyade daha sık olarak akciğert dışı tüberküloz NBA tablosuna yol açar (55). Bu nedenle bazı yayınlarda NBA hastalarında tüberkülin deri testi (TDT) ilk basamak tetkiklerden biri olarak önerilmekte ve kullanılmaktadır (19, 55, 82). İki yaşın üzerindeki hastalarda interferon gama salınım testleri de kullanılabilir (54).

Atipik mikobakteri enfeksiyonlarının da NBA ile bulgu verebildiğı bilinmekte olup (83, 84) özellikle de HIV pozitif hastalarda veya başka nedenlerle immün sistemi baskılanmış olan hastalarda NBA etiyolojisinde akla gelmelidir (55, 85).

2.3.1.6. Epstein-Barr virus Enfeksiyonu

Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu iyi bilinen bir NBA nedeni olup etiyolojide en sık saptanan enfeksiyon hastalığı olduğı çalışmalar mevcuttur (44, 45, 82). En sık olarak halsizlik, yorgunluk, akut veya bir haftadan uzun süren ateş, boğaz ağrısı, yaygın lenfadenopati ile karakterize enfeksiyöz mononükleoz tablosuna yol açar. Bilateral, eksudatif olabilen hipertrofik tonsillit, makülopapüler döküntü, splenomegali, hepatomegali ve yaygın lenfadenopati sık saptanan fizik muayene bulgularıdır. Primer enfeksiyona verilen immün yanıt kontrolsüz olduğunda hayatı tehdit edici hemofagositoz gelişebilir. Primer immün yetmezliğı olan hastalarda kronik EBV viremisi ve lenfoprofilasyon gelişebilir. EBV'nin Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, özellikle de primer immün yetmezliğı olan hastalarda EBV ilişkili B hücreli lenfoma gibi çeşitli lenfoproliferatif hastalıklara ve gastrik karsinoma ve nazofarengeal karsinom gibi epitelyal karsinomlara yol açtığı bilinmektedir. Klinik değerlendirme ve periferik kan yaymasında atipik lenfositlerin görülmesi enfeksiyöz mononükleoz tanısını akla getirmekte ve sıklıkla EBV spesifik antikorlarının değerlendirilmesi ile tanı konulmaktadır (86).

2.3.1.7. Sitomegalovirus Enfeksiyonu

Sitomegalovirus (CMV), immün kompetan hastalarda sıklıkla asemptomatik olsa da semptomatik olduğunda mononükleoz benzeri klinik tabloya neden olabilir. CMV enfeksiyonu geçiren bilinen immün yetmezliği olmayan 62 hastanın dahil edildiği tanımlayıcı bir çalışmada en sık görülen bulgu ateş olup ortanca ateş süresinin 2 haftadan uzun sürdüğü görülmüştür (87). Hem erişkin hem de çocuk hastalarda NBA etiolojisinde en sık saptanan etkenlerden olduğu görülmektedir ve sıklıkla serolojik tetkiklerle tanı konulabilirken, gerektiğinde PCR tetkiki de kullanılabilir (13, 19, 58, 59).

2.3.1.8. Adenovirus Enfeksiyonu

Adenovirus, üst solunum yolu enfeksiyonu, tonsillofarenjit, otit, konjonktivit, pnömoni, gastroenterit gibi çeşitli enfeksiyöz sendromlara yol açabileceği gibi sadece uzamış ateş ile de bulgu verebilir (88, 89). Adenovirus enfeksiyonu geçiren 325 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların 323'ünde ateş öyküsü olup ateşin 27 güne kadar uzayabildiği görülmüştür (89). Organ nakli yapılan hastalarda NBA ile bulgu verip nakledilen organda disfonksiyona yol açabildiği gösterilmiştir (90, 91). NBA çalışmalarında etiolojide görülme sıklığı artmakta olup sıklıkla nazofarengeal sürüntü örneğinden çalışılan PCR tetkiki ile tanı konulmaktadır (60, 61).

2.3.1.9. HIV enfeksiyonu

HIV kendi başına NBA etiolojisinde etken olarak saptanabildiği gibi fırsatçı enfeksiyonlar da NBA ile bulgu verdiğinde altta yatan HIV enfeksiyonu saptanabilir (19, 46, 54). HIV enfeksiyonu olduğu bilinen hastalarda da NBA sık görülen bir tablo olup bu hastalardaki NBA etiolojisinin araştırıldığı çalışmalarda enfeksiyöz nedenlerin daha da sık saptandığı ve etkenlerin tipi ve sıklığının da HIV enfeksiyonu olmayan hastalara göre farklılık gösterdiği görülmüştür; tipik ve atipik mikobakteri, CMV, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, toksoplazma enfeksiyonları HIV pozitif hastalarda sık görülen NBA nedenleridir (85, 92). NBA ile başvuran hastalarda tetkikler planlanırken HIV enfeksiyonu akılda tutulmalıdır (55).

2.3.1.10. Visseral leişmaniazis

Visseral leişmaniazis, Doğu Afrika ve Hint Yarımadası'nda (en sık etken *Leishmania donovani*) ve Avrupa, Kuzey Afrika ve Latin Amerika'da (en sık etken *Leishmania infantum*) endemik olan; ateş, halsizlik, solukluk, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi yakınmalara ve fizik muayenede retiküloendotelyal sistem tutulumuna bağlı lenfadenopatiler, splenomegali ve / veya hepatomegali ile karakterize sistemik bir hastalıktır (93). Özellikle de endemik olduğu bölgelerde NBA'nın sık saptanan nedenlerinden olup sıklıkla kemik iliği, lenf nodu veya dalaktan yapılan aspirasyonların mikroskopik incelemesinde amastigotların görölmesi ile tanı konulmaktadır (3, 82, 94).

2.3.1.11. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Sinüzit, mastoidit, kronik veya tekrarlayan otit, kronik veya tekrarlayan farenjit, tonsillit, peritonsiller abseler, spesifik olmayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve pnömoni dahil alt solunum yolu enfeksiyonları, her ne kadar klinik değerlendirme ile sıklıkla tanı konulabilen hastalıklar olsalar da belirti ve bulgular tanı koyduracak kadar belirgin olmadığında veya nabız oksimetre, akciğer grafisi gibi tanısal sürecin bir parçası olabilen tetkiklere ulaşılabirlik sorun olduğunda NBA etiyojisinde yer alabilen enfeksiyonlardır (10, 55). Etkene yönelik tanısal tetkiklerin gelişmesi (serolojik veya moleküler tetkikler, viral kültürler) ve yaygınlaşması sayesinde solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar saptanabildiği için güncel NBA çalışmalarında respiratuar sinsityal virus (RSV), parainfluenza virus, adenovirus, influenza virusları gibi spesifik etken adının yer almaya başladığı dikkat çekmektedir (59, 60).

2.3.1.12. Abseler

İntraabdominal, paraspinal, pelvik, subfrenik, perinefrik, hepatik, rektal abseler, dental veya beyindeki abseler gibi gözle görünür olmayan herhangi bir bölgedeki abseler, sadece ateş ve / veya ağrıya yol açarak NBA şeklinde belirti verebilirler. Travma veya cerrahi öyküsü, yakın zamanda geçirilen bölgesel enfeksiyon öyküsü yönlendirici olabilir ve lokalize ağrı (karın ağrısı dahil) olduğunda

o bölgeye yönelik görüntüleme yöntemleri ve görüntüleme yöntemleri eşliğinde minimal invazif yöntemlerle yapılan örneklemeler sıklıkla tanı koydurucu olmaktadır (19, 54, 55, 57, 59).

2.3.1.13. İnfektif Endokardit

İnfektif endokardit, sıklıkla altta yatan konjenital veya edinsel kalp hastalığı olanlarda ortaya çıkan, neden olan patojene göre tek başına aylardır devam eden ateşle veya ani başlayan intermittan ateş ve ciddi düşüklük ile bulgu verebilen bir NBA nedenidir. Viridan streptokoklar ve stafilokoklar en sık görülen mikroorganizmalar olmak üzere, brusella, legionella, bartonella, klamidyalar, HACEK grubu bakteriler (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* ve *Kingella* spp.) ve bazı funguslar kültürde etkenin saptanamadığı önemli endokardit etkenlerindedir. Farklı risk gruplarında farklı patojenler öne çıkmaktadır. Klinik bulgular değişken olup ateş dışında halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, artralji, kilo kaybı gibi çok çeşitli belirtiler görülebilir. Fizik muayenede yeni gelişen veya niteliği değişen üfürüm varlığı, peteşiler, tırnak yatağında çizgisel kanamalar, retinal kanamalar (Roth spots), Osler nodülleri (parmaklarda ağrılı nodüller) ve Janeway lezyonları (avuç içinde veya ayak tabanında ağrısız hemorajik lezyonlar) gibi emboli, vaskülit veya immün komplekslerin birikimi ile gelişen lezyonlar tanıya yönlendirici olabilir. Tanının konulmasında ve tedavi yönetiminde en önemli tetkik uygun sayıda ve şekilde alınan kan kültürleri olup, ekokardiyografi vejetasyonların görülmesi ve altta yatan veya infektif endokardite sekonder gelişen kalp hastalıklarının ve kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde son derece önemlidir (95, 96).

2.3.1.14. Osteomyelit ve Septik Artrit

Osteomyelit ve septik artrit NBA'nın önemli nedenlerinden olup öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü olduğunda tanı koyması zorlaşan enfeksiyonlardandır. Tutulan bölgede ağrı ve muayenede palpasyonla hassasiyet tanıda ipucu olabilir. Kan, eklem sıvısı veya doku kültürleri ve görüntüleme yöntemleri tanı koydurucu olabilir (4, 42, 57, 97). Osteomyelit, NBA hastalarının dahil edildiği bir çalışmada EBV

enfeksiyonundan sonra ikinci sıklıkta saptanan enfeksiyöz hastalık olup en sık olarak vertebralarda osteomyelit görülmüştür (45).

2.3.1.15. Diğer Enfeksiyöz Hastalıklar

Pek çok enfeksiyon hastalığı NBA şeklinde belirti verebilmektedir. *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonu (Lyme hastalığı), Birleşik Devletler'in kuzeydoğusu gibi endemik bölgelerde NBA etiolojisinde akla gelmesi gereken, döküntü (eritema migrans) ve grip benzeri semptomlara yol açabildiği gibi kardit, menenjit, kraniyal sinirlerde nörit ve oküler hastalığa neden olabilen ve geç dönemde de artrit ile bulgu veren, bit veya kenelerle bulaşan bir zoonozdur (44, 46, 98, 99). Diğer bir NBA nedeni olan *Borrelia recurrentis* enfeksiyonlarında görülen rekürren ateşte, ateş sıklıkla ani başlar ve hızla yükselir, 2-3 gün yüksek kalıp hızla düşer ve yaklaşık 1 hafta sonra ateş genelde ilk atağa kıyasla daha hafif şekilde tekrar başlar (100). *Coxiella brunetti* enfeksiyonu da (Q fever), ateş ve spesifik olmayan halsizlik, titreme, terleme, artralji, öksürük gibi yakınmalar ile bulgu verebilen, granulomatöz hepatit sonucu kolestaz bulguları ile ortaya çıkabilen bir başka zoonotik enfeksiyon olup giderek daha sık NBA etkenleri arasında saptanmaktadır (101, 102). Riketsiyal enfeksiyonlar gene endemik oldukları Birleşik Devletler'de etiolojide saptanmakta olup baş ağrısı, miyalji gibi yakınmalara ve peteşiyel döküntülere neden olabilir (54). Malarya endemik bölgelerde ve endemik bölgelere seyahat öyküsü olan ateşli hastalarda akılda tutulması gereken spesifik olmayan viral hastalıklar gibi başlayıp tedavisiz organ yetmezliklerine ve ölüme yol açabilen önemli bir NBA nedenidir (94, 103, 104). Toksoplazmozis sağlıklı bireylerde de görülebildiği gibi özellikle de HIV ile enfekte hastalarda akla gelmesi gereken NBA nedenlerindedir (85, 92). Dünya çapında yaygın görülen influenza virusları ise ani başlangıçlı ateş, halsizlik, miyalji ve solunum yolu semptomları ile karakterize üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar ve ateş genelde 2-4 gün sürer, ateşin beklenenden uzun sürmesi veya tekrarlaması halinde ise sekonder bakteriyel enfeksiyonlar akla gelmektedir (105) ancak NBA hastalarında da influenza virusun primer enfeksiyon veya subakut tiroidit kliniğine yol açarak etiolojide saptandığı yayımlar mevcuttur (59, 61, 106).

2.3.2. NBA'ya Neden Olan Enfeksiyon Dışı Hastalıklar

2.3.2.1. Romatolojik Hastalıklar

NBA ile ilgili yayınlarda etiyojide enfeksiyon hastalıkları dışında özellikle de romatolojik hastalıklar sıklıkla ikinci en sık görülen grup olarak saptanmaktadır (41-43, 57, 61). Genelde kronik seyirli olmaları, bazı belirti ve bulgularının takip sırasında ortaya çıkabilmesi ve tanının ancak hastanın uzun süreli takibi ve diğer hastalıkların dışlanması ile netleştirilebilmesi nedeniyle tanı koyma süresi uzayabilir. Bu durumlarda romatolojik hastalıklar akılda tutulmaya devam edilmeli ve klinik tablo düzelmiş olsa dahi tekrarlayan ateş öyküsü de mevcutsa hastaların aralıklı kontrollerine devam edilmelidir.

2.3.2.1.1. Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit

Sistemik juvenil idiyatik artrit (S. JİA), geçmişten günümüze yayınlanan NBA çalışmalarında romatolojik hastalıklar içinde en sık saptanan hastalıklardan biridir (19, 41-44, 60). Gün içinde birkaç kez ateş piki ve ateş pikleri arasında normal vücut sıcaklığına dönüş görülür. Özellikle ateş sırasında sıklıkla gövdede ve sırtta eritematöz maküler döküntü görülmesi tipiktir ve ateş pikinin düzelmesi ile döküntü de kaybolur. Artralji, artrit, baş ağrısı, karın ağrısı veya göğüs ağrısı gibi serözit belirtileri eşlik edebilir. Fizik muayenede lenfadenopati ve organomegali beklenen bulgulardandır. Hastaların bir kısmında hayatı tehdit edici makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) adı verilen sekonder hemofagositik lenfositik lenfohistiyositoz kliniği gelişebileceği unutulmamalıdır. S. JİA tanısında diğer benzer belirti ve bulgulara yol açan hastalıkları dışlamak (özellikle de lösemi, nöroblastom gibi maligniteler) gereklidir ve bazen ancak hastanın klinik tablosunun yakın takibi ile ilerleyen dönemde kesin tanı konulabilir (107-109).

2.3.2.1.2. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hayatı tehdit edebilen birden fazla sistemi tutan bir hastalık olup daha sık olarak adölesan yaştaki kızlarda ateş, yorgunluk, baş ağrısı, kilo kaybı, artralji ve / veya artrit, lenfadenopati, çeşitli cilt bulguları (malar

rash, diskoid rash, fotosensitivite, alopesi, kütanöz vaskülit bulguları, livedo retikülaris, Raynaud fenomeni, oral ve nazal ülserler gibi) ve hematolojik bulgularla (hemolitik anemi, trombositopeni, lökopeni veya lenfopeni) ortaya çıkar. Nefrit ve serözit bulguları, miyozit, nöropsikiyatrik yakınmalar, organomegali görülebilir. Otoantikörlerin varlığı, direkt coombs pozitifliği ve kompleman düşüklüğü görülebilir (110). Güncel olarak çocukluk çağında başlayan SLE tanısında 2012’de *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) grubu tarafından önerilen klinik ve immünolojik kriterlerin kullanılması önerilmektedir (111, 112). En sık görülen yakınmalardan olan ateş kriterler içinde bulunmamaktadır ve *Single Hub and Access point for Rheumatology in Europe* (SHARE) ortaklığı tarafından 2017’de yayınlanan önerilerde, SLE hastalarında açıklanamayan ateş varlığında altta yatan enfeksiyonların ve MAS’ın akılda tutulması önerilmiştir (112). Sonuç olarak SLE, hastalığın primer bulguları veya MAS ile hem erişkinlerde hem de çocuklarda NBA ile ortaya çıkabilir ve NBA çalışmalarında da en sık yer alan romatolojik hastalıklardan biridir (58, 82, 113).

2.3.2.1.3. Kawasaki Hastalığı

Kawasaki hastalığı, literatürde tanımlanmasıyla birlikte 1990’lı yıllardan itibaren NBA çalışmalarında etiyojide saptanan önemli hastalıklardan biridir (57, 58, 61, 82, 95). Hastalıkta henüz neyin tetiklediği kesin olarak bilinmeyen bir sistemik inflamatuvar yanıt sonucu orta çaplı damarlarda vaskülit ve birden fazla organ ve dokuda inflamasyon görülür. Mortalite ve morbiditeye en çok katkı sağlayan tutulum kardiyovasküler tutulum olup perikardiyum, miyokardiyum, kapaklar dahil endokardiyumda inflamasyon ile koroner arterlerde kendiliğinden gerileyebilen hafif dilatasyonlara veya çok sayıda ve büyük anevrizmalara yol açabilen vaskülit tablosu görülebilir. Ateş tedavisiz bir ila üç hafta devam edebilir. Tanısı klinik değerlendirme ile konur. Klasik olarak en az 5 gündür devam eden ateş zorunlu kriter olmak üzere diğer 5 kriterden 4’ü bulunduğunda Kawasaki hastalığı tanısı konulur. Diğer kriterler şunlardır: **1-Ekstremite tutulumu**; akut dönemde ellerde ve ayaklarda ağrılı olabilen eritem ve şişlik, subakut dönemde parmak uçlarında soyulma, **2-Bilateral eksudatif olmayan bulbar konjunktivit**, **3-Oral mukoza ve dudaklarda değişiklikler**; dudaklarda hiperemi, kuruluk, çatlaklar, çilek dil, orofarinkste hiperemi, **4-Döküntü**;

diffüz makülopapüler döküntü, ertiroderma veya eritema multiforme, **5-Genellikle tek taraflı, $\geq 1,5$ cm, servikal lenfadenopati.** *American Heart Association (AHA)*, eğer 5 kriterden 4'ü veya daha fazlası varsa (özellikle de el ve ayaklarda eritem ve şişlik olduğunda) 4 gündür devam eden ateş halinde de Kawasaki hastalığı tanısı konulabileceğini belirtmektedir. Ek olarak koroner arterlerde anormallik saptanırsa çoğu hastada Kawasaki hastalığı tanısı doğrulanmış kabul edilir ancak hastaların çoğunda hastalığın ilk haftasında koroner arterlerde ekokardiyografi ile saptanabilen dilatasyon görülmeyeceği unutulmamalıdır. Hastalıkta, anal bölgede soyulma (en erken görülen bulgulardan biridir), *Bacillus Calmette-Guérin (BCG)* aşısı yerinde kızarıklık, aşırı huzursuzluk ve aseptik menenjit, anterior üveit, retrofarengeal flegmon, safra kesesi hidropsu, hepatit, pankreatit, üretrit, artrit, artralji, akciğer grafisinde peribronşiyal ve interstisyel infiltrasyon ve pulmoner nodüller gibi belirti ve bulgular da görülebilir. Beş günden uzun süren ateşi olan ve diğer kriterlerden 2'si veya 3'ü olan hastalarda veya özellikle de 6 aylıktan küçük olan bebeklerde 7 günden uzun süren ateşi olup başka kriter bulunmadığında ise laboratuvar ve ekokardiyografi bulguları değerlendirilerek **inkomplet Kawasaki (atipik Kawasaki) hastalığı** kliniğinden bahsedilir. Tetkiklerde C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerlerinde yükseklik yanında anemi, nötrofil hakimiyetinde lökositoz, ilk 1 haftadan sonra trombositoz, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, hipoalbuminemi ve / veya steril piyüriden üçünün veya daha fazlasının saptanması hastalık için yönlendiricidir. İnkomplet Kawasaki hastalığında da koroner arterlerde anevrizmalar gelişebilmektedir. SHARE önerilerinde de 5 günden kısa süreli ateş öyküsünde 6 kriterden 5'i varlığında; koroner arterlerde dilatasyon veya anevrizma varlığında, özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda başka nedenlerle açıklanamayan, inflamasyon varlığını gösteren CRP, ESH gibi değerlerde persistan (≥ 5 gün) yükseklik ve / veya dirençli ateş varlığında Kawasaki hastalığının tanı ve tedavisinin geciktirilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (114, 115).

2.3.2.1.4. Otoinflamatuar Hastalıklar

Otoinflamatuar hastalıklar, epizodik sistemik inflamasyona yol açan geniş bir hastalık grubu olup yeni hastalıklar tanımlanmaya ve patogeneizde rol oynayan genetik ve immünolojik mekanizmalarla ilgili bilgi birikimi artmaya devam etmektedir.

Otoimmün hastalıklar, tipik olarak otoantikorların ve antijen spesifik T lenfositlerin rol oynadığı, edinsel immün sistem ile ilgili hastalıklar iken **otoinflamatuvar hastalıklar** daha çok doğal bağışıklık sistemindeki sorunlardan kaynaklanmaktadır (116). Otoinflamatuvar hastalıklar kendi içlerinde herediter monogenik otoinflamatuvar hastalıklar ve multifaktöriyel otoinflamatuvar hastalıklar (Behçet hastalığı, S. JİA, kronik rekürrent multifokal osteomyelit (CRMO), periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit (PFAPA) sendromu) olarak sınıflandırılabilir (117). Monogenik otoinflamatuvar hastalıkları ise klinik bulgularına göre **periyodik ateşle**, granülomatöz lezyonlarla, piyojenik lezyonlarla, psöriazisle, pannikulitin indüklediği lipodistrofi ile giden otoinflamatuvar hastalıklar ve diğer otoinflamatuvar hastalıklar olarak gruplandırmak mümkündür (**Tablo 2.3**) (118). İnterferonopatiler, adenozin deaminaz-2 eksikliği gibi başka nadir otoinflamatuvar hastalıklarda da tanımlanmaya devam etmektedir (116).

Ateş, otoinflamatuvar hastalıkların hemen hepsinde görülebilir ancak bazısında asıl öne çıkan bulgudur ve özellikle de **periyodik ateşle giden otoinflamatuvar hastalıklar** NBA ayırıcı tanısında yer almaktadır. Bu nedenle NBA ile karşılaşıldığında ateşin tekrarlayıp tekrarlamadığının sorgulanması en önemli basamaklardan biridir. Tekrarlayan ateş (düzenli veya düzensiz aralıklarla) varlığında ise hemen her seferinde ateş aynı yakınmaların benzer sırayla eşlik etmesi ve sonraki ateş atağında da aynı sürecin beklenmesi ile ailede benzer öykünün bulunması periyodik ateşle giden otoinflamatuvar hastalıklardan şüphelenilmesini gerektirir. Ateşin yanında döküntü, karın ağrısı, göğüs ağrısı gibi serözit bulguları ve artralji veya artrit gibi bulgular sık görülen yakınmalardır. Atak sırasında akut faz yanıtını gösteren laboratuvar tetkiklerinde yükselme beklenir. Tipik olarak epizodlar arasında hasta ve tamamen normale döner (50, 119). Aşağıda periyodik ateşle giden otoinflamatuvar hastalıklardan kısaca bahsedilecektir.

Tablo 2.3: Öne Çıkan Klinik Bulgularına Göre Otoinflamatuvar Hastalıklar

Monogenik Otoinflamatuvar Hastalıklar (Klinik bulgulara göre)
<ul style="list-style-type: none"> • Periyodik / Tekrarlayan ateş <ul style="list-style-type: none"> - Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) - Hiperimmünglobulin D ve periyodik ateş sendromu / Mevalonat kinaz eksikliği (HIDS/MVD) - TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) - Kriyoprin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendrom (FCAS) ▪ Muckle-Wells sendromu ▪ Neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık / Kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler sendrom (NOMID / CINCA sendromu) - Ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendrom 2 (FCAS 2) • Granulomatöz hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> - Blau sendromu • Piyojenik hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> - Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne sendromu (PAPA sendromu) - Majeed sendromu - IL-1 reseptör antagonisti eksikliği (DIRA) • Psöriyazisle giden otoinflamatuvar hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> - IL-36 reseptör antagonisti eksikliği (DITRA) • Pannikülitle indüklenen lipodistrofi ile giden otoinflamatuvar hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> - Eklem kontraktürleri, kas atrofisi ve pannikülitle indüklenen lipodistrofi sendromu (JMP) - Lipodistrofiyle birlikte kronik atipik nötrofilik dermatozis ve yüksek vücut sıcaklığı (CANDLE) - Nakajo-Nishimura sendromu

(118, 119) numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır.

FMF Familial Mediterranean fever, **HIDS/MVD** Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome/ Mevalonate kinase deficiency, **TRAPS** TNF receptor-associated periodic syndrome, **CAPS** Cryopyrin-associated periodic syndrome, **FCAS** Familial cold autoinflammatory syndrome, **NOMID/CINCA syndrome** Neonatal-onset multisystem inflammatory disease/Chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome, **FCAS 2** Familial cold autoinflammatory syndrome 2, **PAPA syndrome** Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome, **DIRA** Deficiency of IL-1 receptor antagonist, **DITRA** Deficiency of IL-36 receptor antagonist, **JMP syndrome** Joint contractures, muscle atrophy and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome, **CANDLE syndrome** Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome

2.3.2.1.4.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi akdeniz ateşi (AAA) en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıktır ve MEFV genindeki mutasyonlar sonucu inflamasyonun baskılanmasından sorumlu pirin proteininde fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır (119). Kendi kendini sınırlayan, kısa süreli ve değişken aralıklarla tekrarlayan ateş ile serözit ve

artrit atakları görülmektedir. Hastalık daha sıklıkla Türkler, Ermeniler, Araplar ve sefarad Yahudilerinde görülmektedir. Ataklarda göğüs ağrısı (plörit), karın ağrısı (peritonit) ve artrit (sinovit) sık görülen bulgular olmak üzere erizipel benzeri cilt bulgusu, skrotal ödem ve miyalji diğer beklenen yakınmalardır. Aile öyküsü varlığı ve hastalığın en önemli komplikasyonlarından olan böbrek yetmezliğine yol açan amiloid birikiminin gösterilmesi hastalığın diğer önemli bulgularındandır (120). Tanı klinik değerlendirme ile konulur ve tanıda Tel Hashomer kriterleri kullanılabilir (121) ancak bu kriterler erişkin hastalardan yola çıkılarak hazırlanmıştır. Bu nedenle 2009'da çocuk hastalar için sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek saptanan Türkiye merkezli Yalçinkaya-Özen kriterleri önerilmiştir (122). Güncel olarak 2019'da Eurofever / PRINTO (*Pediatric Rheumatology International Trial Organization*) kriterleri önerilmiş olup sadece klinik kriterlerin yer aldığı güncellenen kriterlerin yanında klinik ve genetik kriterleri içeren ikinci bir tanısal kriter önerisi de mevcuttur (**Tablo 2.4**) (123). AAA'da her ne kadar kısa süreli ataklar olsa da tanısı için tekrarlayan atakların görülmesinin gerekmesi ve atipik karakterde ataklar görülebilmesi nedeniyle NBA ayırıcı tanısında yer almaktadır (54, 124).

Tablo 2.4: AAA Tanısında Kullanılan Kriterler

Yalçinkaya-Özen Kriterleri (2009)	Eurofever / PRINTO kriterleri (2019)	
<ul style="list-style-type: none"> Aksiller ölçüm ile >38 ölçülen ateş (≥3 atakta, 6-72 saat devam eden) Karın ağrısı (≥3 atakta, 6-72 saat devam eden) Göğüs ağrısı (≥3 atakta, 6-72 saat devam eden) Artrit (≥3 atakta, 6-72 saat devam eden, oligoartrit) Ailede FMF öyküsü 	<p>Klinik kriterler</p> <p><u>Var olanlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Doğu Akdeniz kökenli olmak 1-3 gün süren ataklar Göğüs ağrısı Karın ağrısı Artrit <p><u>Olmayanlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aftöz stomatit Ürtikeryal döküntü Makülopapüler döküntü Ağrılı lenf nodu 	<p>Genetik + Klinik kriterler</p> <p><u>Doğrulayıcı MEFV genotipi varlığında aşağıdakilerden en az birinin varlığı</u></p> <p>veya</p> <p>Doğrulayıcı olmayan MEFV genotipi varlığında <u>en az ikisinin varlığı</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1-3 gün süren ataklar Artrit Göğüs ağrısı Karın ağrısı
≥2 kriter	≥6 kriter	

2.3.2.1.4.2. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Servikal Lenfadenopati Sendromu

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati (PFAPA) sendromu, ilk olarak 1987'de 12 hastada tanımlanan, düzenli aralıklarla tekrarlayan ani başlangıçlı **ateş**, halsizlik, üşüme-titreme, **aftöz stomatit**, **farenjit**, baş ağrısı ve **servikal lenfadenopati** ile karakterize bir hastalıktır. Epizodlar 4-6 hafta arasında tekrarlar ve atak 4-5 gün süreyle devam etmektedir ve hastaların epizodlar arasında tamamen normal olması dikkat çekicidir (125, 126). Çok merkezli 301 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı 4 yaş olarak bulunmuştur. Ataklar arasındaki sürenin 1 ila 12 hafta, atak süresinin ise 1 ila 10 gün arasında değişebildiği görülmüştür ve aynı çalışmada epizodlar sırasında farenjit hastaların %90'ında, servikal lenfadenit %78'inde, oral aftlar %57'sinde, üç ana bulgunun hepsi birden ise hastaların %44'ünde saptanmıştır. Karın ağrısı, bulantı-kusma, ishal, miyalji, artralji, artrit, döküntü, konjonktivit gibi belirti ve bulgular da diğer yakınmalara eşlik edebilmektedir (127). PFAPA'da aileler atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin eder ve ataklar sırasında eksudatif tonsillit de olması nedeniyle antibiyotik ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı siktir ancak bu tedavilere yanıt alınamaması hastalığın tipik özelliklerinden birisidir. Buna karşın steroid tedavisi ile sıklıkla klinik tablo düzelmektedir (125-127). Sonuç olarak tekrarlayan ateş ile yönlendirilen NBA hastalarında düzenli aralıklarla gelişen ateş ve oral aftlarla birlikte tonsillofarenjit atakları varlığında enfeksiyonlar ve malignensiler gibi diğer nedenler dışlandıktan sonra PFAPA tanısı akla gelmelidir (119).

2.3.2.1.4.3. Hiperimmünglobulin D ve periyodik ateş sendromu / Mevalonat kinaz eksikliği

Hiperimmünglobulin D ve periyodik ateş sendromu / Mevalonat kinaz eksikliği (HIDS / MVK eksikliği), kolesterol ve izoprenlerin biyosentezinde rol oynayan mevalonat kinaz enzimi kodlayan MVK genin görülen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir otoinflamatuvar hastalıktır. Patogenez ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte artan mevalonik asidin ve non sterol izoprenoid son ürünlerinin çeşitli mekanizmalarla IL-1'i artırdığı bilinmektedir. En sık olarak bebeklerde görülür ve 3-6 gün süren

tekrarlayan ateş ataklarına sıklıkla karın ağrısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yakınmalar, aftöz stomatit ve çeşitli cilt bulguları (makülopapüler, ürtikeryal, noduler, vb.), artralji / artrit ve lenfadenopati eşlik eder. İmmunglobulin D artışı her hastada olmamakta ve kliniğin ciddiyeti ile de ilişkisi bulunmamaktadır. Buna karşın idrarda mevalonik asit atılımının artması hastalıktan şüphelenilmesi için yeterli gözükmemektedir (118, 128).

2.3.2.1.4.4. Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom

Tümör nekrozis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) otozomal dominant kalıtım gösteren bir monogenik otoinflamatuvar hastalık olup en sık erken çocuklukta olmak üzere ilerleyen yaşlarda da bulgu verebilir. Serözit ve sinovit bulguları gibi diğer otoinflamatuvar hastalıklarda sık görülen bulgulara ek olarak uzun atak süresi olması (1-4 hafta devam eden), gezici miyalji, gezici eritematöz döküntü ve oküler tutulumun da (konjonktivit ve / veya periorbital ödem) yaygın olarak görülmesi hastalığın önemli özelliklerindedir (118, 129).

2.3.2.1.4.5. Kriyoprin İlişkili Periyodik Sendromlar

Kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) ateş, ürtikeryal döküntü, kas-iskelet sistemi belirti ve bulguları ve konjonktivit ile bulgu verebilen bir hastalık grubudur. Klasik olarak *Familial cold autoinflammatory syndrome* (FCAS), Muckle-Wells sendromu, *Neonatal-onset multisystem inflammatory disease / Chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome* (NOMID / CINCA) olarak 3 farklı hastalık şeklinde belirtilse de artık bu hastalıkların aynı sırayla iyiden kötüye doğru bir klinik spektrum olduğu düşünülmektedir. FCAS'ta soğukla tetiklenen ve soğuktan kaçınıldığında hayat kalitesini çok etkilemeyen, 2 günden kısa süren ateş, ürtiker, artralji ve bazen konjonktivit görülürken CINCA / NOMID'te kronik ve sekel bırakabilen, ateş, devamlı döküntü, optik disk ödemi, üveit, kemik deformiteleri (diz eklemi kemiklerinde anormal büyüme), ve santral sinir sistemi bulguları (hidrosefali, kronik menenjit) görülebilir (118, 119).

2.3.2.2. Malignensiler

Malignensilerde enfeksiyonlar, tromboz, transfüzyon ve ilaçlar ateşe yol açabilirken neoplazmın kendisi veya paraneoplastik sendrom da ateş ile bulgu verebilir. Gerek tümör hücrelerinin kendisi gerekse de tümöre yanıt vermeye çalışan immün sistem hücrelerinin salgıladığı pirojenik mediatörler ateş yanıtı oluşturmaktadır. Klasik olarak malignensilerdeki ateşe, diğer nedenlere bağlı görülen ateşe göre taşikardi ve hipotansiyonun daha az sıklıkla eşlik ettiği ve malignensilerde ateşin parasetamol yerine non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlara daha iyi yanıt alındığı belirtilir (130). Pel-Ebstein ateşi özellikle Hodgkin lenfoma ile bağdaştırılan ama patogonomik olmayan, siklik olarak vücut sıcaklığının birkaç gün yüksek kaldıktan sonra düzeliş benzer süre normal seyrettiği ve sonra gene yükseldiği ateş paternidir (5, 131). Maligniteler içinde özellikle lösemiler, Hodgkin veya Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve histiyositozlar gibi lenforetiküler sistemi ilgilendiren maligniteler, NBA'nın en sık onkolojik nedenleri olarak göze çarpmaktadır (18, 58, 60, 61, 82). Ancak nöroblastom, hepatoselüler karsinom, Ewing sarkom, kardiyak mezotelyoma, Wilms tümörü, atriyal miksoma, feokromasitoma gibi pek çok neoplastik hastalık NBA ile bulgu verebilir (54, 57, 97). NBA hastalarında dikkat edilmesi gereken başka bir nokta da hem malignitelerde hem de romatolojik hastalıklarda benzer osteoartiküler ve konstitusyonel semptomların görülebmesidir. Çalışmalarda kemik ağrısı ve hassasiyetinin, sırt ağrısı ve uykudan uyandıran ağrıların malignitelerde daha çok görüldüğü, tetkiklerde sedimentasyon yüksekliği iki grupta da görülse de malignitelerde trombositozun daha az sıklıkla eşlik ettiği ve laktat dehidrojenazın (LDH) daha yüksek olduğu, başlangıçta olmasa da ilerleyen dönemde malignitelerde lökopeninin görülebileceği belirtilmiştir (107, 132).

2.3.2.3. Diğer Hastalıklar

2.3.2.3.1. Hemofagositik Lenfohistiyositoz (Hemofagositik sendrom)

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) fatal seyirli olması nedeniyle NBA'nın atlanmaması gereken nedenleri arasında yer almaktadır (60, 82, 133). Kardinal bulguları uzamış ateş, hepatosplenomegali ve sitopeni olan HLH'de edinsel veya

genetik nedenlerle bir şekilde tetiği çekilen ancak etkili olmayan ve kontrol edilemeyen bir hiperinflamasyon söz konusudur. Başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere malignensilerde, otoimmün veya otoinflamatuvar hastalıklarda, immün supresif durumlarda (kemik iliği transplantasyonu yapılanlar, HIV enfeksiyonu dahil), bazı metabolik hastalıklarda veya altta yatan genetik hastalıkların varlığında, sıklıkla enfeksiyöz organizmalar, doku hasarı veya metabolik ürünler süreci başlatır ancak inflamasyon kontrol altına alınamaz. Genetik HLH, otozomal resesif geçişli ailesel HLH (Natural killer [NK] hücreler ve sitotoksik T lenfositlerde işlev bozukluğuna yol açan mutasyonlar) ve diğer immün yetmezliklerde görülen HLH olarak iki gruba ayrılabilir. Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu tip 2, X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif sendrom tip 1 ve 2 (XLP 1-2), Hermansky-Pudlak sendromu, şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), ITK eksikliği (interleukin-2-inducible T cell kinase) gibi immün yetmezliklerde hastalığın seyri sırasında HLH gelişebilir. Terminolojide HLH yerine hemofagositik sendrom da (HFS) kullanılmaktadır, romatolojik hastalıklar zemininde gelişen hemofagositik sendrom kliniği ise makrofaj aktivasyon sendromu olarak adlandırılmaktadır. Sekonder HFS kavramı sıklıkla edinsel HLH için kullanılsa da genetik HLH'lerde de enfeksiyonlara sekonder hemofagositoz kliniği gelişebileceği unutulmamalıdır. Tanıda **Tablo 2.5'te** gösterilen HLH-2004 kriterleri kullanılmaktadır (134, 135).

Tablo 2.5: HLH-2004 Kriterleri

1. Moleküler tanı
2. Klinik bulgular ve laboratuvar bulguları
Ateş
Splenomegali
Sitopeni (en az 2 seride)
Hemoglobin <9 gr/dL (yenidoğanlarda <10 gr/dL)
Trombosit <100 X 10 ⁹ /L
Nötrofil <1,0 X 10 ⁹ /L
Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
Açlık trigliseridi ≥ 3,0 mmol/L (≥ 265 mg/dL)
Fibrinojen <1,5 gr/L
Ferritin ≥ 500 mcg/L
Kemik iliği veya dalak veya lenf nodunda hemafagositoz yapan hücre görülmesi
NK hücre aktivitesinin hiç olmaması veya laboratuvar referans aralığına göre düşük saptanması
sCD25 (soluble CD25 veya soluble IL-2 receptor) ≥ 2400 U/mL
• İlk kriter tek başına veya ikinci kriterdeki 8 maddeden 5'inin varlığı tanı koydurucudur.

2.3.2.3.2. İlaç Ateşi

Herhangi bir ilaç, sıklıkla hipersensitivite reaksiyonları olmak üzere çeşitli mekanizmalar ile ateşe yol açabilmektedir. Ateşe başka yakınma eşlik etmeyebileceği gibi titreme, döküntü, miyalji, baş ağrısı gibi semptomlar ve relatif bradikardi veya hipotansiyon gibi bulgular görülebilir. Devamlı veya intermittan seyirli; hafif şiddette veya yüksek dereceli piklerle giden ateş seyri görülebilir. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz ve eozinofili görülebilir. İlaç başlandıktan sonra ateşin başlama süresi ilaçlar arasında değişkenlik göstermektedir. Tipik olarak ilaç kesildikten 48-72 saat sonra ateş seyri düzelir, ilacın yarı ömrüne göre bu süre uzayabilir (55, 136). NBA hastalarında eğer etiyojide başka neden saptanmadıysa hastanın kullanıyor olduğu ilaçlar kesilerek ateşin düzeldiğinin görülmesi ile tanı konulabilir. Bu grup hastalarda seyir içinde sıklıkla bir şekilde kullanılmaya başlanmış olabilecek antimikrobiyallerin (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, vankomisin, asiklovir, tetrasiklinler, rifampin, sülfanomidler, vb.) ve anti-inflamatuvar ilaçların (ibuprofen, aspirin, vb.) ilaç ateşine yol açabildiği unutulmamalıdır (4, 136).

2.3.2.3.3. Faktisiyöz Ateş

Hastanın ebeveynlerinin veya kendisinin ölçümü manipüle ederek (termometrenin sıcak su ile ısıtılması, oral yolla ölçüm öncesi sıcak sıvıların tüketilmesi gibi) veya piyojenik materyallerin enjeksiyonu ile var olmayan ateşi varmış gibi belirtmesi veya kasıtlı ateş yanıtı oluşturması ile ortaya çıkan ateştir. Ateşin beklenenden kısa sürede düzelmesi, klinik tablonun ateş ile uyumluluk göstermemesi, ateş kliniğini açıklayabilecek başka neden bulunamaması gibi durumlarda faktisiyöz ateşten şüphelenilerek, hastanın sağlık personeli gözetiminde hastane içinde takip edilmesi gerekebilir (54, 55).

2.3.2.3.4. Santral Ateş

Santral sinir sisteminde özellikle de hipotalamik disfonksiyona yol açan hasar veya anomali olan çocuklarda aylar süren ateş söz konusu olabilir. NBA çalışmalarında, klinik izlemde başka hastalıklarla açıklanamayan ateşi olan hastalarda ve / veya altta yatan santral sinir sistemini ilgilendiren bir hastalığın saptandığı

hastalarda (travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri, Arnold Chiari malformasyonu, hidrosefali, korpus kallosum agenezisi) santral ateş tanısı konulduğu görülmektedir (18, 19, 55, 58, 95).

2.4. NBA'lı Hastalarda Tanısal Yaklaşım

2.4.1. Öykü

Aileler ateşle uyumlu olmayan vücut sıcaklığını çocuklarının normaline göre daha yüksek buldukları için, yanlış ölçüm nedeniyle veya uydurma ateş değerleriyle ateş şikayeti ile başvurabilmektedirler (137, 138). Ateşin gerçekten var olup olmadığının doğrulanması bile hekimin, vücut sıcaklığının ölçülüp ölçülmediği, ölçüldüyse hangi yöntemle kaç derece ölçüldüğü, ölçüm öncesi antipiretik verilip verilmediği gibi çeşitli sorularla ayrıntılı sorgulaması ile sağlanmaktadır. Kleiman, 1982'de sürekli ateş yakınması ile başvuran hastaların çoğunda kronik organik bir etiyolojinin veya ilerleyici bir hastalığın bulunmadığını, bu çocukların çoğunluğunun, tek başına veya birlikte, hafif, kendi kendini sınırlayan hastalıklarının, davranış sorunlarının, sağlık ve hastalıkla ilgili yanlış düşünceleri olan veya stres altındaki ailelerinin olduğu belirtmiştir. Bu hastalardaki kliniği isimlendirmek için yalancı-NBA (Pseudo fever of unknown origin) kavramını kullanmıştır (139). Çalışmalar NBA ön tanısı ile değerlendirilen hastaların yaklaşık %20'sinde gerçekten ateşin olmadığını göstermektedir (138). Bu nedenlerle genel durumu iyi olan ve yatırılması gerekmeyen hastalarda '**ateş günlüğü**' tutulması hastaların ateş kliniğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir (1, 140).

Hasta NBA hastası olarak kabul edildikten sonra ise etiyolojiye yönelik ayrıntılı sorgulamaya başlanmalıdır. Ateş paterni bazı hastalıklara yönlendirebilir; pnömoni ve menenjitte gün boyu devam eden ve gün içinde en fazla 1°C dalgalanma gösteren **devamlı ateş** görülebilirken; endokardit, bruselloz ve tifoid ateşte gün boyu devam eden ancak 1°C'den fazla değişim gösteren **remittan ateş** görülebilir (5). **İntermittan ateşte** bazı günler vücut sıcaklığı normale döner ve gün içinde de sirkadyen ritimle uyumlu dalgalanmalar beklenir, tüberkülozda, malaryada, JİA'da intermittan ateş paterni olabilir (5, 22). Malaryada gūnaşırı (*Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale*) veya üç güne bir (*Plasmodium malariae*) ateş pikleri görülebilir

(**tertian veya quadran fever**) (141). Ancak NBA'ya neden olan çoğu hastalıkta tipik bir ateş paterni yoktur (54).

Öyküde ateşe eşlik edebilen sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarından kemik ağrısına kadar, baş ağrısından idrar yaparken yanmaya kadar her yakınma dikkate alınmalı, hastada tekrarlayan ateş atakları olup olmadığı, oluyorsa periyodik ateş sendromları ve diğer otoinflamatuar hastalıklar açısından ateşe eşlik eden diğer yakınmalar ve ailede romatolojik hastalık olup olmadığı, sık enfeksiyon öyküsü (otit, sinüzit, pnömoni, vb.) sorgulanmalıdır. Seyahat öyküsü (tüberküloz, malarya, leishmaniazis, riketsiyalar, salmonellozis gibi endemik hastalıklar için), geyik, sincap, tavşan gibi yabani hayvanların kontamine etmiş olabileceği kaynak suyu tüketimi (tularemia), böcek ısırığı (babesiyoz, erlişiyoz, kayalık dağlar benekli ateşi, vb.), kedi tırmalaması (bartonellozis), kontamine olmuş olabilecek su-gıda tüketimi (leptospiroz, *rat-bite fever*, *relapsing fever* vb.), çiğ süt-süt ürünleri tüketilmesi (brusellozis, Q ateşi) gibi özellikle enfeksiyöz etkenlerin bulaşına neden olabilecek çevresel faktörler sorgulanmalı; ilaç ateşi ve uygun tedavi edilmemiş olan enfeksiyöz hastalıklar açısından yakın zamanda herhangi bir hastalık için herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı ve kullandıysa hangi dozda ne kadar süre kullandığı öğrenilmelidir (54).

2.4.2. Fizik Muayene

NBA hastalarında ayrıntılı öykü, fizik muayene ve klinik izlem, tanıya yönlendiren en önemli araçlardır. Baştan aşağı sistemik muayene yapılmalıdır ve tekrarlayan fizik muayene gerekebilir (8, 18, 41, 42). **Tablo 2.6'da** bazı muayene bulguları ve var olduklarında akla gelebilecek tanılar özetlenmiştir (4, 5).

Tablo 2.6: Bazı Fizik Muayene Bulguları ve Yönlendirdikleri Tanılar

Cilt	
Terlemenin olmaması	Dehidratasyon, anhidrotik ailesel disotonomi, ektodermal displazi
Geçici somon renkli döküntü	S. JİA
Malar rash	SLE
Seboreik döküntü	Histiyositoz
Eskar	Tularemi
Eritema nodosum	Enfeksiyonlar, S. JİA, İBH, SLE, Malignansiler
Eritema migrans	Lyme hastalığı
Palpable purpura	PAN
Peteşiler	Vaskülitler, infektif endokarditler, riketsiyalar, viral enfeksiyonlar, bakteriyemiler
Ürtikeryal maküler döküntü	Serum hastalığı, FCAS, NOMID / CINCA, Muckle Wells sendromu
Gözler	
Konjonktivit	Viral konjonktivitler, Kawasaki hastalığı, tüberküloz, leptospiroz, SLE
Subkonjonktival hemoraji	İnfektif endokardit, trişinoz
Retinit	CMV, toksoplazma
Üveit	JİA, sarkoidoz, İBH, vaskülitler
İskemik retinopati	PAN
Orofarinks	
Anormal dişler	Ektodermal displazi
Gingival hiperplazi	Lösemi, histiyositoz
Orofarinks hiperemisi	EBV, CMV, toksoplazma, tularemi, leptospiroz
Ülserler	Behçet, PFAPA, Hiper IgD sendromu
Çilek dil	Kawasaki hastalığı
Lenfadenopati	EBV, CMV, tüberküloz, diğer mikobakteriyal enfeksiyonlar, HIV, brusellozis, toksoplazmazis, lösemi, lenfoma, Kawasaki hastalığı, JİA, PFAPA, Kikuchi-Fujimoto hastalığı
Göğüs	
Üfürüm	Endokardit, ARA, perikardit
Relatif bradikardi	Enterik ateş, malarya, brusellozis, psittakoz, santral ateş, ilaç ateşi
Batın	
Karında hassasiyet	Abseler, hepatit, peritonit
Hepatomegali	Lenfoma, metastatik karsinom, tekrarlayan ateş (<i>Borrelia recurrentis</i>), granulomatöz hepatit, HLH, Q ateşi, tifoid ateş, viral enfeksiyonlar, salmonellozis, brusellozis, bartonellozis, endokardit, malarya, lösemi
Splenomegali	Lösemi, lenfoma, tüberküloz, brusellozis, infektif endokardit, CMV, HLH, EBV, psittakoz, tekrarlayan ateş (<i>Borrelia recurrentis</i>), tifoid ateş, Kayalık dağlar benekli ateşi, Kikuchi-Fujimoto hastalığı
Eklem bulguları	
Sırt ağrısı	Diskit, osteomyelit
Eklem şişliği, hareket kısıtlılığı	JİA, osteomyelit, lösemi, Parvovirus B enfeksiyonu, brusellozis, FMF, HIDS, TRAPS, CAPS

İBH İnflamatuvar barsak hastalıkları, **PAN** Poliarteritis nodosa, **ARA** Akut romatizmal ateş

2.4.3. Tetkikler

Erişkinlerde NBA hastalarında tanısal sürecin nasıl ilerlemesi gerektiğiyle ilgili, tetkiklerin spesifitesi ve sensitivitelere değerlendirildiği prospektif çalışmalar mevcuttur (113, 142) ancak çocuk hastalar için henüz erişkinlerdeki kadar geniş kapsamlı yayınlar bulunmamaktadır. Bunun yanında çalışmalarda ilk basamakta değerlendirilen ve yapılması önerilen ve tetkikler genelde benzerlik göstermektedir; tam kan sayımı, periferik kan yayması, ESH ve / veya serum CRP düzeyi, karaciğer enzimleri, elektrolitler, kreatinin ve kan üre azotu (BUN) değerlerini içeren biyokimyasal tetkikler, kan aerob kültürü, idrar analizi ve kültürü, gayta incelemesi ve kültürü ile akciğer grafisi öncelikli olarak değerlendirilmelidir. Nörolojik semptom veya muayene bulgusu varlığında beyin omirilik sıvısı (BOS) incelemesi (direkt bakı, BOS protein / glukoz düzeyi, kültürü) gerekmektedir. (1, 4, 18, 19, 59, 60). Anaerob kültür çocuk hastalarda rutin olarak önerilmemektedir ancak hastanın öykü ve fizik muayenesine göre anaerob kültürü, mantar kültürü, tüberküloz basiline yönelik kültürler gibi diğer kültürler de kandan veya örnek alınması gerekli görülen diğer vücut sıvılarından veya dokudan gönderilmelidir. Kültür için örneklerin antibiyotik tedavisi başlanmadan alınmasına dikkat edilmelidir ve tekrarlayan kültürlerin alınması gerekebilir (4, 54). Özel besi yerinde üreyen mikroorganizmalar ön tanıda düşünülüyorsa ekim uygun besi yerine yapılmalı (*Yersinia* spp., *Francisella* spp., *Mycobacterium tuberculosis*), *Brucella* spp. gibi standart kültürden izolasyonu 4 haftaya kadar uzayabilen mikroorganizmalar ön planda düşünülüyorsa laboratuvar uzun süreli ekim yapılması için öncesinde uyarılmalıdır (54). TDT (*purified protein derivative test-PPD*), özellikle tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde ilk aşamalarda akla gelmelidir (45, 55, 82). EBV, CMV, HIV, hepatit A ve B virusları, toksoplasma, brusella ve salmonella serolojileri, tularemi, bartonellozis, Lyme hastalığı veya leptospiroz gibi enfeksiyöz nedenlere yönelik serolojik tetkikler klinik değerlendirmeye göre planlanmalıdır. Romatolojik hastalıklar içinde en sık nedenlerden olan S. JİA'nın tanısı ancak klinik izlem sırasında ortaya çıkabilecek yakınma ve bulguların takibi ve bu sırada diğer nedenlerin dışlanması ile konulabilir (108, 109). Anti streptolizin O (ASO), antinükleer antikor (ANA), SLE'ye veya diğer romatolojik hastalıklara özellikle yönlendiren bulgular varlığında anti double stranded DNA antikor (anti-dsDNA), anti Smith antikor (anti-Sm), anti fosfolipid antikorlar

gibi otoantikörlerin, kompleman düzeylerinin ve direkt coombs testinin değerlendirilmesi gerekebilir. Altta yatan immün yetmezlikten şüphelenildiğinde immünglobulin düzeyleri, lenfosit alt grupları ve *nitroblue tetrazolium* testi (NBT) ve *dihydrorhodamine* (DHR) testi ile nötrofil fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekebilir. İdrarda vanil mandelik asit (VMA) düzeyi bakılması nöroblastom tanısı için yönlendirici olabilir (4, 5).

Kemik iliği örneğinin incelenmesi lösemiler, metastatik kanserler, hemofagositik hastalıklar, leişmaniazis gibi paraziter hastalıklar ve depo hastalıklarının tanısının konulmasında son derece önemli bir yer tutar ve NBA hastalarında eğer kemik iliği örneği alınırsa bakteriyel, mantar ve mikobakteriyel kültürler de gönderilmelidir (54). Özellikle osteoartiküler bulgular ve konstitüsyonel semptomları olan hastalarda malignensiler için tanısız olabileceği gibi romatolojik hastalıklar için de ayırıcı tanıda malignensilerin dışlanmasına katkı sağlayabilir (132).

Klinik şüpheyeye göre akciğer grafisinin yanında radyografik kemik taraması, sinüs veya mastoid direkt grafileri planlanabilir (54). Abdominal ultrasonografi (USG) tetkiki ile intrabdominal abseler, karaciğer veya dalak abseleri görüntülenebilir. Erişkinlerde NBA kavramının kullanılabilmesi için dahi, öncesinde ayrıntılı öykü ve fizik muayeneye ek olarak abdominal USG ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) dahil pek çok tetkikin yapılmış olması gerekli görülebilirken (48, 113) çocuk hastalarda kontrastlı tomografiler radyasyon maruziyetinin istenmeyen etkileri nedeniyle seçilmiş hastalarda istenmelidir. Manyetik rezonans görüntülemeler (MRG) radyasyon maruziyetine yol açmasa da özellikle küçük yaştaki hastalarda uygulama sırasında sedasyon gerekebildiği için gene klinik şüphe varlığında istenmesi gereken tetkiklerdir. Klinik değerlendirme ve ilk basamak tetkikler (abdominal USG dahil) ile tanı konulamadığında, baş-boyun, vertebralar, göğüs ve mediasten, dalak, karaciğer, böbrekleri pelvis veya retroperitoneal alanın BT veya MRG ile görüntülenmesi kitle veya gizli abselerin saptanmasında faydalı olabilir. Özellikle yakınma olan ekstremiteler veya eklemin MRG ile görüntülenmesi ile osteomyelit, artrit veya eklemlerle ilgili yumuşak dokuda inflamasyonu ortaya çıkarabilir (54). Ekokardiyografik inceleme (EKO), infektif endokardit, akut romatizmal ateş, Kawasaki hastalığı gibi hastalıklarda hem tanı hem de olası komplikasyonların takibi için yapılmalıdır (58, 82, 140). Radyonüklid incelemeler (galyum sitrat veya indium ile lökositlerin işaretlenmesi,

teknesyum fosfatlı kemik taraması, pozitron emisyon tomografisi [PET] gibi) özellikle de lokalize edici semptom veya bulgu olmadığında veya multifokal bir hastalıktan şüphelenildiğinde, abselerin, neoplazmların, osteomyelitin tanısında yardımcı olabilir (4, 44, 54).

Kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi dışında, lenf nodu biyopsisi, cilt, karaciğer, gastrointestinal kanal gibi bir doku veya organdan yapılan biyopsiler, eklem sıvısı, plevral efüzyon veya intraabdominal koleksiyonlar gibi herhangi bir vücut boşluğunda birikime yol açan pürülan olan / olmayan sıvılardan yapılan aspirasyonlar veya tanısız laparotomi gibi invazif tetkikler, tanı konulamayan ve özellikle de lokalize bulguları olan hastalar için düşünülmeli ve yapılmadan önce fayda-zarar ilişkisi göz önünde bulundurulmalıdır (18, 19, 54, 55).

Juvenil romatoid artrit, santral ateş, periyodik ateş, PFAPA sendromu ve faktisiyöz ateş tanıları gibi bazı tanılar ise klinik izlem ve izlem sırasında diğer nedenlerin dışlanması ile konulmaktadır (1, 19, 55).

2.5. Tedavi

NBA'da tedavi temel olarak altta yatan nedenin tedavisidir. Ateş ve semptom takibi yapılmalı, genel durumda kötüleşme görülmediği müddetçe ampirik antibiyotik tedavisinden veya steroid tedavisi gibi anti-inflamatuvar tedavilerden kaçınılmalıdır. Ateş kontrolü için antipiretik tedaviler düşünülebilir. Klinik kötüleşme halinde ise endemik olduğu bölgelerde dissemine tüberküloz düşünüldüğünde anti-tüberküloz tedavi de dahil antimikrobiyal tedaviler veya anti-inflamatuvar tedaviler gündeme gelebilir (54).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmada 1 Ocak 2014-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde uzamış ateş veya nedeni bilinmeyen ateş tanıları ile ayaktan veya yatırılarak takip edilen 1 ay-18 yaş aralığındaki çocuk hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma kapsamında kabul edilen NBA kriterlerine uyan 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve fizik muayene bulguları, hastalara uygulanan testlerin sonuçları ve tedaviler ile ilgili veriler hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden kaydedildi.

Nedeni bilinmeyen ateş kriterleri; detaylı öykü, fizik muayene bulguları ve temel laboratuvar tetkikleri ile ateşe yol açan nedenin saptanamaması, en az 14 gündür devam eden ve her gün vücut sıcaklığının günde en az bir kez $\geq 38,3$ °C ölçülmesi olarak ele alındı (33).

Dahil etme kriterleri:

1. 1 ay-18 yaş arası olmak
2. Hastaneye nedeni bilinmeyen veya uzamış ile başvuran veya izlemi sırasında nedeni bilinmeyen ateş ile takip edilen, ayaktan veya yatırılarak izlenen hastalar

Hariç tutma kriterleri:

1. Öncesinde bilinen immün supresyonu olan hastalar (immün yetmezlikler, maligniteler, düzenli immün supresif ilaç kullananlar)

Öyküde, fizik muayene bulgularında, klinik seyirde ve yapılan tetkiklerde incelenen veriler **Tablo 3.1**'de gösterildi.

Tablo 3.1: Çalışma Sırasında İncelenen Veriler

HASTA BİLGİLERİ; yaş ve cinsiyet, geldiği yer	
ÖYKÜ	FİZİK MUAYENE
<ul style="list-style-type: none"> • Ateşin özellikleri <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ne zaman başladığı, ▪ Ne sıklıkta görüldüğü, ▪ Hangi yöntemle kaç derece ölçüldüğü, ▪ Ne kadar süre devam ettiği • Eşlik eden yakınmalar <ul style="list-style-type: none"> ▪ Halsizlik, huzursuzluk, iştahsızlık gibi spesifik olmayan yakınmalar, ▪ Gece terlemesi, kilo kaybı, ▪ Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem semptomları ve nörolojik yakınmalar • Döküntü öyküsü • Seyahat öyküsü • Hayvan teması, böcek ısırığı öyküsü • Kontamine olmuş olabilecek sıvı ve gıdaların tüketimi, çiğ süt-süt ürünü tüketimi • Sık tekrarlayan enfeksiyon öyküsü • Aşılama durumu • Geçmişte benzer yakınmaların görülüp görülmediği • Ailede benzer öykü olup olmadığı 	<ul style="list-style-type: none"> • Vital bulgular <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taşikardi, relatif bradikardi, hipotansiyon, hipoksi varlığı, takipne • Cilt bulguları <ul style="list-style-type: none"> ▪ Döküntü, ürtiker, selülit, dermatit, ödem, peteşi, purpura ekimoz • Solunum sistemi bulguları <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orofarinkste hiperemi, eksudatif tonsillit, oral aftlar, otit ▪ Ral, ronkus, wheezing, solunum seslerinde azalma • Kardiyovasküler sistem bulguları <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gallop ritmi, yeni gelişen üfürüm, ödem • Gastrointestinal sistem bulguları <ul style="list-style-type: none"> ▪ Batında hassasiyet, ele gelen şişlik, kitle, organomegali • Genitoüriner sistem bulguları <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diaper bölgede dermatit • Nörolojik bulgular <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilinç bulanıklığı, ense sertliği, yeni gelişen fokal nörolojik bulgular
TETKİKLER	
<p>İnvazif olmayan tanısal tetkikler; Tam kan sayımı, periferik kan yayması, kan biyokimyasal tetkikleri, akut faz reaktanları (CRP, ESH, prokalsitonin, ferritin), tam idrar analizi, serolojik tetkikler (enfeksiyöz etkenlere ve romatolojik tetkiklere yönelik), PCR (enfeksiyöz etkenlere yönelik), mikrobiyolojik kültürler</p>	
<p>İnvazif tetkikler; Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, lenf nodu aspirasyonu veya biyopsisi, lumbar ponksiyon ile BOS incelemesi, herhangi bir sıvı veya dokudan yapılan aspirasyon ve biyopsiler, tanısal laparotomi</p>	
<p>Görüntüleme yöntemleri; Direkt grafiler, USG, BT, MRG, PET-BT, EKO</p>	
<p>Genetik analizler; izlem sırasında altta yatabilecek hastalıklara yönelik istenen tetkikler (FMF, Primer HFS mutasyonları, Yeni nesil sekanslama [NGS], Tüm ekzom dizi analizi [WES])</p>	

Verilerin istatistiksel analizi Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (SPSS) 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Tanımlayıcı bilgilere ait istatistikler SPSS aracılığıyla oluşturularak değişkenlerin dağılımı incelendi. Parametrik varsayımlar sağlanmadığı için (vaka sayısı az ve dağılım normal sınırların dışında), non-parametrik yöntemler kullanıldı. Sayısal değişkenler için minimum-maksimum ve ortanca değerler ile ortalama değerler ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenler için yüzdeler tanımlayıcı istatistik olarak verildi. Grupların sayısal bir değişken için karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi ve Pairwise karşılaştırma analizleri kullanıldı. Grupların kategorik değişikliklerinin gruplara göre karşılaştırılması Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sonuçlar için p değerinin (*probability value*) 0,05'ten küçük saptanması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

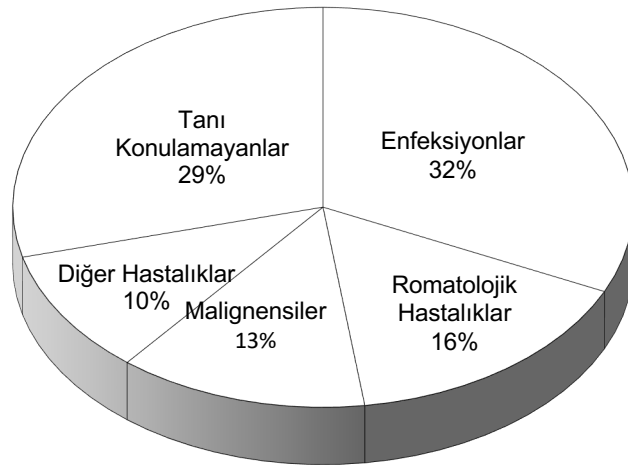
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın 39'u (%56,5) erkek, 30'u (%43,5) kızdı. Etiyolojik gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Hastaların yaş aralığı 5 ay ile 17 yıl 10 ay arasında değişmekteydi. Ortalama yaş $4,7 \pm 4,7$ yıl, ortanca yaş ise 2,3 yıl bulundu.

Çalışmaya dahil edilen toplam 69 hastanın 49'una (%71) tanı konulabilirken 20'sinin (%29) tanısı konulamadı. Tüm hastalar içinde 22 (%31,9) hastada enfeksiyon hastalığı, 11 (%15,9) hastada romatolojik hastalık, 9 (%13) hastada malignite ve 7 (%10,1) hastada diğer hastalıklar saptandı (Şekil 4.1).

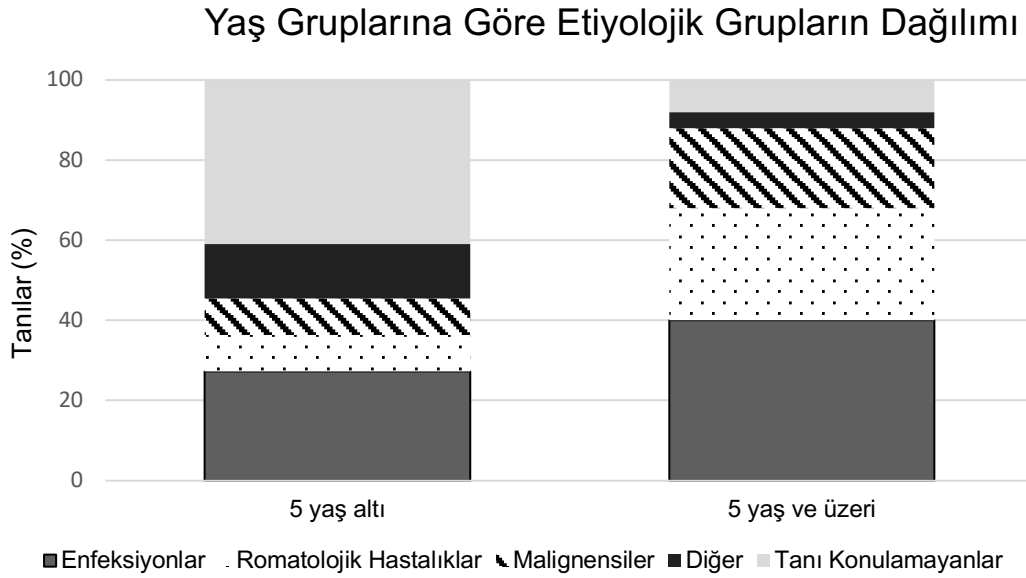
Etiyolojik Gruplandırma (%)



Şekil 4.1: Etiyolojik Grupların Dağılımı

Enfeksiyon hastalıkları grubundaki hastaların yaş ortalaması $5,5 \pm 5,2$ yıl (ortanca yaş 3,6 yıl), romatolojik hastalık grubunda $6,8 \pm 5,0$ yıl (ortanca yaş 6 yıl), malignite grubunda $7,4 \pm 5,4$ yıl (ortanca yaş 5,1 yıl), diğer grubunda $2,5 \pm 2$ yıl (ortanca yaş 1,5 yıl), tanı konulamayan grupta $2,4 \pm 2,8$ yıldır (ortanca yaş 1,4 yıl). Etiyolojik gruplardaki hastaların yaşları karşılaştırıldığında tanı konulamayan hastaların yaşı; enfeksiyon hastalıkları, romatolojik hastalık ve malignite gruplarında olan hastalara göre daha küçüktü ($p<0,05$). Hastalar yaşlarına göre <5 yaş ve ≥ 5 yaş

olarak iki grup olarak değerlendirildiğinde ise tanı konulamayan gruptaki 20 hastanın 18'i (%90) 5 yaşından küçük, romatolojik hastalık grubundaki 11 hastanın 7'si (%63,6) 5 yaşından büyüktü ($p<0,05$). Yaş gruplarına göre etiyolojik grupların dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Yaş Gruplarına Göre Etiyolojik Grupların Dağılımı

Tanı konulan hastalar, en sık olarak (%44,8) enfeksiyon hastalığı tanısı aldı. En sık görülen enfeksiyon hastalığı 6 hasta ile atipik pnömoni iken, tüm enfeksiyöz hastalıklar içinde en sık saptanabilen mikroorganizma grubu bakterilerdi. Romatolojik hastalıklar ikinci sıklıkta görülen etiyolojik grup olup en sık sistemik JİA ve atipik Kawasaki hastalığı tanıları konuldu. Maligniteler içinde en sık lenfoma, diğer hastalıklar grubunda ise en sık HFS tanısı mevcuttu (**Tablo 4.1**). HFS kliniği tüm hastalar içinde toplamda 9 hastada olup, 5 hastada HFS kliniği oluşturan hastalık saptanabildiği için hastalar ilgili etiyolojik gruba dahil edildi; 2 hastada altta yatan enfeksiyöz etken (EBV ve leishmania), 1 hastada langerhans hücreli histiyositoz (LHH), 2 hastada lenfoma (1 hastada EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık / NHL, 1 hastada NHL) saptandı. 4 hasta diğer grubunda değerlendirildi; bu hastaların 1'inde ilerleyen dönemde genetik analiz ile ailesel HLH mutasyonu, 1'inde Bloom sendromu saptandı.

On hastada, hastanın NBA kliniği ile başvurmasına zemin hazırlayabilecek altta yatan bir hastalık saptandı. Bu hastaların üçü NBA etiyojisi aydınlatılmadan klinik düzelme görüldüğü için hastalar tanı konulamayan gruba dahil edildi ancak zamanla ortaya çıkan başka şikayetler ve bulgular nedeniyle hastanemizde poliklinik takiplerine devam ettikleri ve altta yatan hastalıklarının saptandığı görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.1: Hastaların Aldığı Tanılar

TANILAR	SAYI (%)
Enfeksiyon Hastalıkları	22 (%44,8)
Adenovirus enfeksiyonu	1
İnfluenza A enfeksiyonu	1
Miks viral enfeksiyon*	1
EBV enfeksiyonu (HFS kliniği ile)	1
Brusellozis	2
Salmonella enfeksiyonu	3
Leişmaniazis (HFS kliniği ile)	1
<i>Burkholderia gladioli</i> bakteriyemisi	1
Atipik pnömoni**	6
Üriner sistem enfeksiyonu	2
Süpüratif otitis media	1
Plastrone apandisit	1
Postoperatif peritonit	1
Romatolojik Hastalıklar	11 (%22,4)
S. JİA	3
SLE	1
Atipik Kawasaki hastalığı	3
Orta çaplı damar vaskülit	1
Otoinflamatuar hastalık	1
FMF	2
Malignansiler	9 (%18,3)
Akut lenfoblastik lösemi	2
Akut miyeloblastik lösemi	1
Lenfoma (2'sinde HFS kliniği)	5
LHH (HFS kliniği)	1
Diğer Hastalıklar	7 (%14,2)
Santral ateş	3
HFS (1 hastada ailesel HLH)	4
TOPLAM	49 (%100)

* İnfluenza A virus, RSV B, rinovirus enfeksiyonu birlikteliği

** İki hastada etken influenza A virus

Tablo 4.2: NBA Kliniği ile İzlenen Hastalarda Saptanan Altta Yatan Hastalıklar

TANILAR	ALTTA YATAN HASTALIK
Enfeksiyonlar	
İnfluenza A enfeksiyonu	Nötropeni (Konjenital?)
<i>Burkholderia gladioli</i> bakteriyemisi	Kronik granüloamatöz hastalık
Malignensiler	
Hepatosplenik T hücreli lenfoma	Trizomi 8
EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık / NHL	Griscelli sendromu
Diğer Hastalıklar	
Santral ateş	Prader Willi sendromu
Santral ateş	Nörometabolik hastalık (adı belirlenemeyen)
HFS	Bloom sendromu
Tanı Konulamayanlar	
Hasta 1	Soliter rektal ülser
Hasta 2	Di George Sendromu
Hasta 3	Primer immün yetmezlik

Her gün ateşi olan ve en az 14 gün ateşi devam eden hastalar çalışmaya dahil edilmekle birlikte hastaların 15'inin (%21,7) başvurusu 14 günden önceydi. Hastanede başka nedenle yatışı sırasında ateşi başlayan ve sonrasında NBA olarak değerlendirilen 1 hasta mevcuttu, hasta takipte postoperatif peritonit tanısı aldı. Etiyolojik gruplardaki başvuruda ateş süreleri birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Total ateş sürelerine bakıldığında ise enfeksiyon hastalıklarında total ateş süresi onkolojik hastalıklara göre istatistiksel olarak da anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,05$). Altmış iki hastanın total ateş süresi net olarak bilinmekte olup 14 gün ile 165 gün arasında değişmekteydi (ortalama 31,9 gün, ortanca 20,5 gün). Total ateş süresi enfeksiyöz grupta 15-32 gün (ortalama 19,7, ortanca 18,5 gün), romatolojik hastalıklar grubunda 15-46 gün (ortalama 25,2, ortanca 20 gün), onkolojik hastalıklar grubunda 19-128 gün (ortalama 52,3, ortanca 45 gün), diğer hastalıklar grubunda 20-54 gün (ortalama 30,4, ortanca 27 gün), tanı konulamayan grupta 14-165 gün (ortalama 40,1, ortanca 33 gün) şeklindeydi.

Hastaların sekizi hariç diğerlerinde başka merkeze başvuru öyküsü mevcuttu ve hastaların 58'i (%84) başvuru öncesinde seyri değiştirebilecek ve tanı koymayı geciktirebilecek bir tedavi (antibiyotik, anti-inflamatuvar [steroid], immünmodulator [intravenöz immünglobulin]) almıştı. Hastaların 51'i (%73,9) hastaneye yatırılarak izlendi. Hastanemize ilk başvuru gününden tanıya kadar geçen süre enfeksiyöz grupta ortalama $4,82 \pm 4,46$ gün (ortanca 4 gün), romatolojik hastalıklar grubunda ortalama $14,55 \pm 14,76$ gün (ortanca 10 gün), malignensi grubunda ortalama $15 \pm 9,26$ gün (ortanca 13 gün), diğer gruptakilerde ortalama $74,57 \pm 114,51$ gündü (ortanca 17 gün). Tanı koyma süresi özellikle enfeksiyöz grupta malignite grubuna göre düşüktü ($p < 0,05$).

Hastaların ilk başvuruda ve seyir sırasında ortaya çıkan yakınmaları incelendiğinde en sık olarak %47,8'inde karın ağrısı, bulantı-kusma, ishal, kabızlık gibi gastrointestinal sistemle ilgili yakınmalar tek başlarına veya birliktelik halinde mevcuttu. Diğer sık görülen yakınmalar; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, huzursuzluk gibi özgül olmayan yakınmalar (%44,9) ve öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi solunum sistemi ile ilgili yakınmalar (%42) olup bu yakınmaların etiyolojik gruplarda görülme sıklıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Diğer yakınmaların etiyolojik gruplarda görülme sıklıkları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak da anlamlı bulunan sonuçlar mevcuttu ($p < 0,05$) (**Tablo 4.3 ve 4.4**). Artralji ve / veya miyalji yakınması olanların 6'sı (%37,5) romatolojik hastalık grubunda iken olmayanların 19'u (%35,8) tanı konulamayan grupta idi. Artritin artralji dışındaki diğer belirtilerinin biri veya daha fazlasının olduğu hastaların 4'ü (%80), ciltle ilgili yakınması (makülopapüler döküntü, peteşi, purpura, selülit, ürtiker) olan hastaların ise 7'si (%41,2'si) ve parmaklarda soyulma veya el-ayak üzerinde şişlik gibi ekstremitelerle ilgili yakınması olan hastaların hepsi (2 hasta) gene romatolojik hastalık grubundaydı. Tanı konulamayan grupta ise hem artralji ve / veya miyalji hem de ciltle ilgili yakınmalar sadece birer hastada mevcuttu. Malignite grubundaki 9 hastanın 6'sında ise gece terlemesi ve / veya kilo kaybı yakınmaları mevcuttu ve tüm hastalar içinde bu yakınmaları olanların %37,5'u malignite grubunda idi. Gene hastalar ve aileler tarafından da fark edilen ve yakınma olarak belirtilen lenfadenopati (3 hasta), saçlı deride şişlik (1 hasta), göz etrafında şişlik (1 hasta) gibi bölgesel şişlik olan hastaların 3'ü (%60'ı) malignite grubunda idi. Saçlı deride şişlik

olan hasta biyopsi sonrası anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı alırken, tekrarlayan ayrıntılı sorgulamalar sırasında göz etrafında şişlik olup düzeldiği öğrenilen başka bir hastanın orbita MRG'sinde orbita kemiklerinde yaygın sinyal kaybı ve durada sinyal artışı olduğu belirtildi ve bu radyolojik sonuç, ilerleyen dönemde kemik iliği aspirasyon biyopsisi ile T hücreli lenfoma tanısı alan hastada lenfomanın tutulumu lehinde değerlendirildi.

Tablo 4.3: Hastaların Yakınmaları

Hastaların Yakınmaları	Sayı	Yüzde	p değeri
Ateş dışında yakınma yok	8	11,6	>0,05
Gastrointestinal sistem ile ilgili yakınmalar (Karın ağrısı, bulantı-kusma, ishal, kabızlık)	33	47,8	>0,05
Özgül olmayan yakınmalar (Halsizlik, yorgunluk, huzursuzluk, iştahsızlık)	31	44,9	>0,05
Solunum sistemi ile ilgili yakınmalar (Öksürük, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı)	29	42	>0,05
Cilt ile ilgili yakınmalar (Makülopapüler döküntü, peteşi, purpura, selülit, ürtiker)	17	24,6	<0,05
Artralji ve / veya miyalji	16	23,2	<0,05
Gece terlemesi ve / veya kilo kaybı	16	23,2	<0,05
Eklemlerde ısı artışı, şişlik, kızarıklık, hareket kısıtlılığı	5	7,2	<0,05
Bölgesel şişlik (Lenfadenopati, saçlı deride şişlik, ele gelen şişlik)	5	7,2	<0,05
Genitoüriner sistem ile ilgili yakınmalar (Dizüri, idrarda kötü koku, perianal kaşıntı)	5	7,2	>0,05
Oral mukozada yara	4	5,8	>0,05
Gözlerde kızarıklık	3	4,3	>0,05
Ekstremiteler ile ilgili diğer yakınmalar (El-ayak üzerinde şişlik veya parmak uçlarında soyulma)	2	2,9	<0,05

Tablo 4.4: Hastaların Yakınmalarının Etiyolojik Gruplarda Görülme Sıklıklarının Karşılaştırılması

GRUPLAR	Cilt ile ilgili yakınmalar		Artralji ve / veya miyalji		Artritin diğer yakınmaları		Ekstremiteler ile ilgili diğer yakınmalar		Gece terlemesi ve / veya kilo kaybı		Bölgesel şişlik	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Enfeksiyonlar (n=22)	3	19	4	18	0	22	0	22	7	15	0	22
Romatolojik Hastalıklar (n=11)	7	4	6	5	4	7	2	9	2	9	1	10
Malignensiler (n=9)	4	5	3	6	0	9	0	9	6	3	3	6
Diğer Hastalıklar (n=7)	2	5	2	5	0	7	0	7	0	7	1	6
Tanı Konulamayanlar (n=20)	1	19	1	19	1	19	0	20	1	19	0	20

Hastaların ilk başvuruda ve seyir sırasında ortaya çıkan fizik muayene bulguları incelendiğinde ise en sık olarak %37,7'sinde orofarinks muayenesinde anormal bulgular mevcuttu. Diğer sık görülen fizik muayene bulguları periferik lenfadenopatiler (%33,3), makülopapüler döküntü, peteşi, purpura, selülit ve / veya ürtiker gibi cilt muayenesinde saptanan bulgular (%27,5) ve organomegaliydi (%27,5). Cilt muayene bulguları haricinde diğer en sık saptanan fizik muayene bulgularının etiyolojik gruplarda görülme sıklıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Diğer fizik muayene bulgularının etiyolojik gruplarda görülme sıklıkları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak da anlamlı bulunan sonuçlar mevcuttu ($p<0,05$) (Tablo 4.5 ve 4.6). Makülopapüler döküntü, peteşi, purpura, selülit dahil cilt muayene bulguları olan hastaların 8'i (%42,1), artriti olan hastaların 4'ü (%80), artrit dışında ekstremiteler muayenesinde parmak uçlarında soyulma, parmaklarda ödem ve / veya çomaklaşma bulguları olan hastaların ise 3'ü (%75) romatolojik hastalık grubundaydı. Dismorfik bulguları, gelişme geriliği ve / veya hipotonisi olan hastaların ise 8'i (%61,5) tanı konulamayan grupta ve 3'ü (%23,1)

diğer hastalıklar grubunda olup enfeksiyöz grupta bu bulguların hiç saptanmaması da gene gruplar arası karşılaştırmada farklılığa yol açtı ($p<0,05$).

Tablo 4.5: Hastaların Muayene Bulguları

Hastaların Fizik Muayene Bulguları	Sayı	Yüzde (%)	p değeri
Bulgu yok	8	11,6	>0,05
Vital bulgularda bozulma	10	14,5	>0,05
Orofarinks muayenesi (Orofarinkste hiperemi, kriptik tonsillit, postnazal akıntı, aftöz / herpetik lezyonlar, çilek dil)	26	37,7	>0,05
LAP	23	33,3	>0,05
Cilt muayenesi (Makülopapüler döküntü, peteşi, purpura, selülit, ürtiker)	19	27,5	<0,05
Organomegali (Hepatomegali ve / veya splenomegali)	19	27,5	>0,05
Dismorfik bulgular, gelişme geriliği ve / veya hipotoni	13	18,8	<0,05
Diğer cilt muayene bulguları (Sarılık, solukluk, hipopigmentasyon)	11	15,9	>0,05
Kardiyovasküler sistem dinleme bulguları	8	11,6	>0,05
Solunum sistemi dinleme bulguları	7	10,1	>0,05
Artrit	5	7,2	<0,05
Konjonktivada hiperemi	5	7,2	>0,05
Ekstremitelerin diğer muayene bulguları (Parmak uçlarında soyulma, ödem, çomaklaşma)	4	5,8	<0,05
Batın muayenesinde organomegali dışındaki diğer bulgular (Batında hassasiyet ve / veya asit)	2	2,9	>0,05
Yeni gelişen nörolojik bulgu (Konuşma güçlüğü veya dışa bakış kısıtlılığı)	2	2,9	>0,05
Kulak zarında hiperemi	1	1,4	>0,05

Tablo 4.6: Hastaların Fizik Muayene Bulgularının Etiyolojik Gruplarda Görülme Sıklıklarının Karşılaştırılması

GRUPLAR	Cilt muayenesi		Artrit		Ekstremitte muayenesi		Diğer*	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Enfeksiyonlar (n=22)	3	19	0	22	0	22	0	22
Romatolojik Hastalıklar (n=11)	8	3	4	7	3	8	1	10
Malignensiler (n=9)	4	5	0	9	0	9	1	8
Diğer Hastalıklar (n=7)	3	4	0	7	0	7	3	4
Tanı Konulamayanlar (n=20)	1	19	1	19	1	19	8	12

* Dismorfik bulgular, gelişme geriliği ve / veya hipotoni

Hastaların hepsinin tam kan sayımı incelemesi yapıldı. Tam kan sayımı sonuçlarının etiyolojik gruplara göre karşılaştırılması **Tablo 4.7’de** özetlenmiştir. Etiyolojik gruplardaki tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldığında, hastaların hemoglobin değerlerinde farklılık bulunmazken romatolojik hastalıklar grubunda, tanı konulamayan gruba göre nötrofil değerleri daha yüksek ve lenfosit değerleri daha düşük, trombosit değerleri ise malignite grubunda romatolojik hastalık grubuna göre daha düşük değerde saptandı ($p<0,05$). Lökositozu olan hastaların gruplara dağılımı incelendiğinde ise farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Tek hücre serisindeki sitopenilerin (anemi, lökopeni, trombositopeni) gruplara dağılımında anlamlı farklılık görülmezken iki seride düşüklük saptanan hastaların gruplara dağılımına bakıldığında bisitopeni olan on hastanın dördü malignite grubundaydı ($p<0,05$).

Hastaların %84,1’inin (58 hasta) periferik kan yayması incelemesinin yapıldığı görüldü. Yaymaların 21’inde sola kayma, 12’sinde lenfomonositoz, 4’ünde hemoliz ve 1’inde de blast görüldü ve blast görülen hasta akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı aldı. Bu bulguların etiyolojik gruplarda görülme sıklıkları karşılaştırıldığında sola kaymanın görülme sıklığı gruplar arasında farklılık göstermekteydi ($p<0,05$) ve en sık

enfeksiyöz grupta saptandı (11 hasta). Tanı konulamayan grupta sadece 1 hastada sola kayma saptanmasının yanında, herhangi bir bulgunun görülüp görülmediği karşılaştırıldığında ise tanı konulamayan grupta değerlendirilen toplam 16 yaymanın 12'sinde herhangi bir bulgu saptanmaması gene istatistiksel olarak da anlamlı farklılığa yol açtı ($p<0,05$).

Tablo 4.7: Hastaların Tam Kan Sayımı Değerlerinin Min-Maks, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

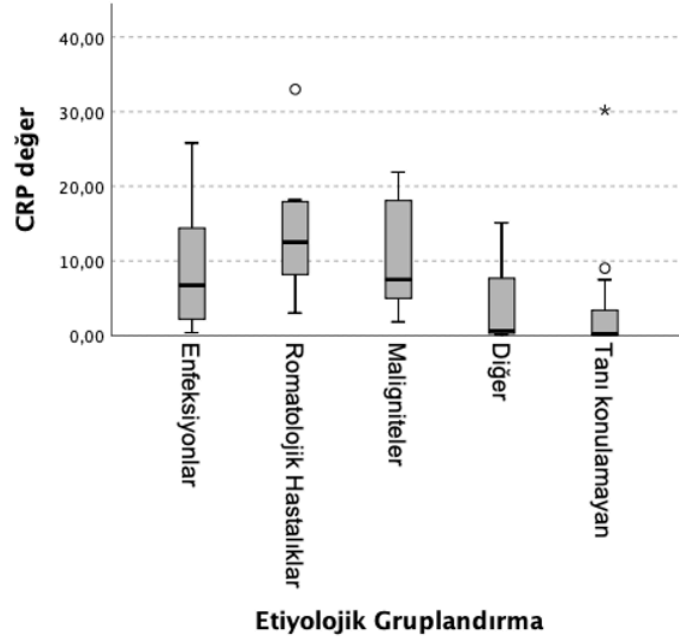
GRUPLAR	Hemoglobin (gr/dl)	Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Nötrofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Lenfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Trombosit (mm^3)
Enfeksiyonlar	7-12,4	2,6-32,8	0,2-21,1	1,3-9,0	88000-820000
	$9,8 \pm 1,4$	$12,61 \pm 7,73$	$7,27 \pm 6,25$	$3,99 \pm 2,4$	341590 ± 194739
Romatolojik Hastalıklar	7-13,2	7,8-45,1	3,6-42,0	1,3-6,9	180000-991000
	$9,7 \pm 2,1$	$16,60 \pm 10,23$	$12,84 \pm 10,35$	$2,76 \pm 2,02$	492636 ± 227559
Malignensiler	5,5-10,5	1,8-17,0	0,5-13,8	0,8-5,5	40000-673000
	$8,6 \pm 1,7$	$8,8 \pm 5,38$	$4,67 \pm 4,55$	$2,71 \pm 1,77$	236555 ± 191794
Diğer Hastalıklar	8,8-11,8	1,4-19,0	0-9,4	1,3-10,4	11000-503000
	10 ± 1	$11,11 \pm 6,78$	$4,4 \pm 3,44$	$5,21 \pm 3,05$	259285 ± 173325
Tanı Konulamayanlar	6,8-13,5	3,4-18,4	0,1-11,8	1,6-9,9	101000-1042000
	$10,1 \pm 1,7$	$11,27 \pm 4,02$	$5,01 \pm 3,36$	$5,12 \pm 2,18$	394350 ± 200671

Üç hasta dışındaki hastaların hepsinin kan biyokimyasal tetkikleri değerlendirilmişti. LDH'da yükseklik, değerlendirildiği 61 hastanın 35'inde (%57,3) mevcuttu ve en sık görülen biyokimyasal anormallikti. LDH değerlerinin gruplara dağılımına bakıldığında farklılık yokken, $\text{LDH}>1000$ U/L sonuçlanan altı hastanın beşi malignite grubunda olup bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hastaların üçünde kreatin değerinde yükselme ile akut böbrek yetmezliği mevcuttu. Bu hastaların biri çoklu organ yetmezliği tablosunda izlenen koroner arterlerin tutulumuyla giden orta çaplı damar vaskülitisi tanısı alan bir hastaydı, diğer ikisi malignite grubundaydı. Hiponatremi ise en sık görülen elektrolit bozukluğuydu.

Tüm hastalarda CRP değeri değerlendirilmiş olup grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında enfeksiyon hastalıkları, romatolojik hastalıklar ve malignite gruplarındaki CRP değerleri tanı konulamayan gruptakine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Diğer grupların kendi aralarındaki karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) CRP değeri normal aralıkta saptanan 18 hastanın 13'ü tanı konulamayan gruptandı. Diğer 5 hastanın 3'ü santral ateş tanısı aldı, 2 hasta ise değerlendirme öncesi antibiyotik ve / veya steroid tedavisi almıştı. Romatolojik hastalık ve malignite grubunda ise CRP değeri normal olan hasta yoktu.

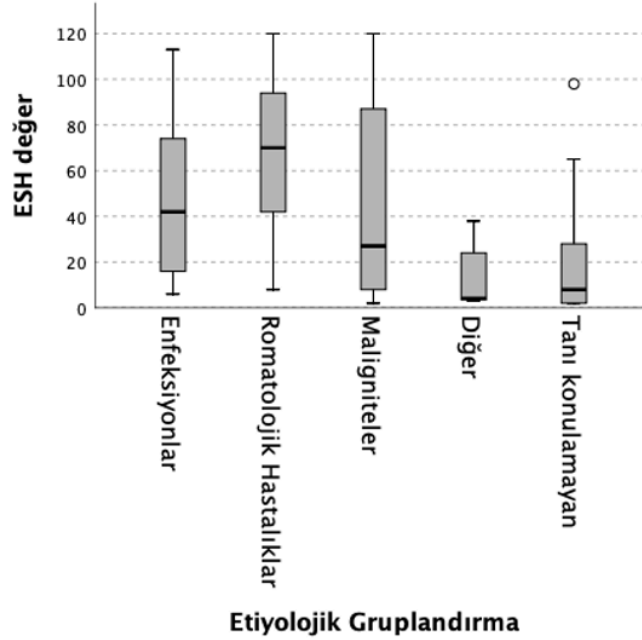
ESH, 67 hastada değerlendirilmiş olup grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında romatolojik hastalık grubunda diğer hastalıklar grubuna ve tanı konulamayan gruba göre, enfeksiyöz grupta ise tanı konulamayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcuttu ($p<0,05$). Romatolojik hastalık grubunda iki hasta hariç diğer tüm hastalarda ESH yüksekliği saptandı. Hastaların CRP ve ESH değerlerinin etiyolojik gruplara göre karşılaştırılması **Şekil 4.3** ve **Şekil 4.4'te**, gruplardaki min-maks ve ortalama değerleri **Tablo 4.8'de** gösterilmiştir.

Ferritin düzeyi ise 47 hastada değerlendirilmiş olup sonuçlarda gene romatolojik hastalık ve tanı konulamayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı, romatolojik hastalık grubunda daha yüksek değerler mevcuttu ($p<0,05$).



Şekil 4.3: Etiyolojik Gruplardaki CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

Kutu-çizgi grafiğinde kutuların ortasındaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst çizgileri ise değerlerin %25'i ve %75'ini göstermektedir, dikey çizgilerin alt ve üstündeki çizgiler ise değerlerin %5'i ve %95'ini göstermektedir. Çizgiler dışında kalan 'o' ve '*' sembelleri aykırı değerleri temsil etmektedir.



Şekil 4.4: Etiyolojik Gruplardaki ESH Değerlerinin Karşılaştırılması

Kutu-çizgi grafiğinde kutuların ortasındaki çizgi ortanca değeri, kutuların alt ve üst çizgileri ise değerlerin %25'i ve %75'ini göstermektedir, dikey çizgilerin alt ve üstündeki çizgiler ise değerlerin %5'i ve %95'ini göstermektedir. Çizgiler dışında kalan 'o' ve '*' sembelleri aykırı değerleri temsil etmektedir.

Tablo 4.8: Hastaların CRP ve ESH Değerlerinin Min-Maks ve Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

GRUPLAR	CRP (mg/dL)	ESH (mm/saat)
Enfeksiyon	0,39-25,8 8,4 ± 7,2	6-113 48,2 ± 33,3
Romatolojik Hastalıklar	3,03-33 13,5 ± 8,4	8-120 67,9 ± 38,3
Maligniteler	1,83-21,9 10,1 ± 7,5	2-120 50,7 ± 47,2
Diğer Hastalıklar	0,14-15,1 4,5 ± 6,8	3-38 14,2 ± 15,8
Tanı Konulamayanlar	0-30,2 2,9 ± 6,9	2-98 22 ± 28,4

Birinci basamak tetkiklerin yanında EBV, CMV, brusella ve salmonella için serolojik testlerin de sırayla hastaların %88,4'ü, %75,4'ü, %81,2'si ve %52,2'sinde değerlendirildiği görüldü. EBV'ye sekonder HFS ve EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık / NHL saptanan 2 hastada EBV enfeksiyonu, seroloji yanında PCR tetkiki ile de doğrulandı. Aglütinasyon testleri ile 2 hastada brusella, 3 hastada salmonella enfeksiyonu düşünüldü ve bu hastaların 4'ünde kan veya kemik iliği kültürlerinde de etken üretilmişti. Gerekli görülen hastalarda diğer organizmalar için serolojik testler (hepatit virusları [HAV, HBV], herpes simpleks virus, HIV, *Francisella tularensis*, *Bartonella hanselea*, *Borrelia* spp., toksoplazma, leishmania) ve solunum yolu virusları, parvovirus, CMV, EBV, HIV için PCR tetkikleri yapılmıştı. Solunum yolu viruslarına yönelik nazofarengeal sürüntü örneğinden yapılan PCR tetkiki ile 3 hastada influenza A, 1 hastada adenovirus, 1 hastada ise influenza A, RSV ve rinovirus birlikteliği NBA nedeni olarak gösterildi. HFS kliniği ile başka merkezden steroid tedavisi alırken ateş yanıtı alınmadığı için sevk alınan bir hastanın ise kemik iliği aspirasyonu yayma incelemesinde hem hemofagositoz yapan hücreler hem de leishmania amastigotları görüldü ve amfoterisin B tedavisi başlandıktan sonra hastanın ateşi düştü.

Hastaların 62'sinde (%89,9) tam idrar analizi, 47'sinde (%68,1) idrar kültürü incelenmiş olup 13 hastada hematüri ve / veya piyüri varken sadece 2 hastada kültürde anlamlı bulunan üreme vardı. İki hastada da *Esheria coli*'nin etken olduğu üriner sistem enfeksiyonu mevcuttu.

Kan kültürü örneği, hastaların 58'inde (%84,1) en az bir kez değerlendirilmiş olup 7 hastanın kültüründe üreme mevcuttu. Üreme olan hastaların ikisinde brusella, birinde nontifoidal salmonella, diğerinde ise *Burkholderia gladioli* üremesi mevcut olup hastalar enfeksiyon grubuna dahil edildi. Diğer 3 hastada *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus hominis* üremeleri olup etken kabul edilip tedavi verilmiş ancak ateş yanıtı alınamamıştı. Bu hastaların ikisi HFS ve santral ateş tanısı alıp diğer nedenler grubundayken, diğeri tanı konulamayan grubundaydı.

Gayta mikroskopisi ve kültürü 22 hastada (%31,9) değerlendirilmiş olup birinde *Klebsiella pneumoniae* üremesi vardı, aynı hastanın kemik iliği kültüründe de *Klebsiella pneumoniae* üremesi mevcuttu.

Kemik iliği aerob kültürü 27 hastada (%39,1) incelenmiş olup 1 hastada kan kültüründe üretilmeyen *Salmonella paratyphi* üremesi, 1 hastada *Klebsiella pneumoniae* üremesi mevcuttu.

Hastaların 24'ünde (%34,8) ise kan veya kemik iliği anaerob, mantar veya tüberküloz kültürleri, BOS kültürü, açlık mide suyu örneği tüberküloz kültürü, örnekleme yapılabilen sıvılardan (periton sıvısı, eklem sıvısı) gönderilen kültürler, bronkoalveoler lavaj kültürü, sinoviyal doku kültürü veya cilt doku kültürü gibi çeşitli örneklerden farklı patojenlere yönelik kültürler gönderildi. Selülit ile başvuran, takipte akut miyeloblastik lösemi (AML) tanısı alan hastanın selülitte uyumlu bölgeden cilt biyopsisi ile alınan doku kültüründe *Aspergillus flavus* üremesi oldu ve anti-fungal tedavi başlandı.

Enfeksiyonlara yönelik tetkiklerin yanında gerekli görülen hastalarda ANA, anti-dsDNA, p-ANCA, anti kardiyolipin, anti beta-2 mikroglobulin ve lupus antikoagülanı gibi otoantikörler, C3 ve C4 düzeyleri, ASO, kantitatif immünglobulinler, lenfosit alt grupları incelemesi, NBT testi, PPD, açlık mide suyu incelemesi (asid dirençli boyama, PCR ve / veya tüberküloz kültürü için), idrarda VMA tayini tetkikleri de yapıldı. Otoantikör pozitifliği ile bir hastada SLE tanısı

doğrulandı. Başka merkezde hastanede yatış öyküsü bulunan bir hastanın kan kültüründeki *Burkholderia gladioli* üremesi anlamlı kabul edildi ve antibiyotik tedavisi ile ateşi düşse de altta yatabilecek bir immün yetmezlik olabileceği düşünülerek bakılan NBT testinde hiç yanıt alınamaması üzerine hastaya kronik granülomatöz hastalık (KGH) tanısı konuldu.

Hastaların 63'ünün (%91,3) EKO ile değerlendirildiği görüldü. Üç hastada etiyojide saptanan hastalıkla doğrudan ilişki kurulabilen bulgular mevcuttu. Hastaların birinde koroner arterlerde birden fazla dilatasyon ve kalp yetmezliği bulguları mevcuttu ve hasta takipte orta çaplı damar vaskülitisi tanısı aldı. Atipik Kawasaki hastalığı tanısı alan bir hastada koroner arterler çevresinde perivasküler ekojenite artışı mevcuttu. Saçlı deri dahil baş-boyun bölgesinde birden fazla, hareketli olmayan ele gelen şişlikler ve ateş ile başvuran ve başvuru öncesi değerlendirildiği merkezde de saptanmış intrakardiyak kitlesi olan bir hastanın hastanemizde de yapılan EKO'sunda sağ atriyumda hareketli trombus-solid kitle ayrımı yapılamayan kitle fark edilmişti. Hasta izleminde anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı aldı ve kemoterapi ile kitlenin gerilediği görüldü.

Hastaların hepsinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en az biri ile değerlendirme yapıldı. Üç hasta hariç tüm hastalarda akciğer grafisi değerlendirildi. Altı hastada öncelikli olarak viral pnömoni etkenlerini düşündürtecek bilateral interstisyel infiltratif görünümle birlikte havalanma artışı olan alanlar ve / veya peribronşiyal kalınlaşmalar görüldü ve hastalara atipik pnömoni tanısı konuldu. İki hastada görülen plevral efüzyon ve kardiyomegali kalp yetmezliği bulguları olarak değerlendirildi. Diğer sık istenen görüntüleme tetkiki abdominal USG olup hastaların 56'sında (%81,2) değerlendirildi. En sık görülen bulgu 20 hastada saptanan organomegaliydi. Bir hastada maligniteyi destekleyen patolojik karakterde LAP fark edildi. Bir hastada ise abse ile uyumlu koleksiyon fark edildi ve laparotomi sonrası hasta plastrone apandisit tanısı aldı. Abdominal USG dışında toplamda 14 adet, LAP'lara yönelik yüzeysel USG'ler, eklem, cilt veya kraniyal USG gibi diğer ultrasonografik görüntüleme tetkikleri yapıldı ve sadece 2 hastada direkt tanıya yönlendirici bulgu görüldü (2 hastada servikal bölgede patolojik karakterde LAP'lar fark edildi). Tomografi tetkiki 25 kez değerlendirilmiş olup sadece 4 hastada direkt tanıya yönlendirebilecek bulgular görüldü (hastaların 1'inde abdominal BT'de

postoperatif peritonit ile uyumlu bulgular, 1'inde toraks BT'de mediastende patolojik karakterde LAP, 1'inde toraks BT'de intrakardiyak kitle, 1'inde aort ve koroner arterlere yönelik BT anjiyografide orta çaplı damar vaskülit ile uyumlu dilatasyonlar görüldü). Toplamda 17 MRG tetkiki yapıldı, en sık görüntülenen bölge kraniyumdu, tüm MRG'ler içinde 3 hastada direkt tanıya yönlendirebilecek bulgular görüldü, 3 hastada da malign tutulum saptandı (hastaların 1'inde beyin MRG'de kesitlere giren kemik yapılar, yumuşak dokular ve beyin parakimi dahil malign süreçleri telkin eden kontrastlanma artışı, 1 hastada beyin MRG ve orbita MRG'de kemik yapılarda maligniteyi telkin eden kontrastlanma artışı, 1 hastada nazofarinks MRG'de kesite giren veretbralarda maligniteyi telkin eden kontrastlanma artışı görüldü). PET-BT ise sadece bir hastada NBA tanısı konulmadan önce değerlendirildi ve maligniteyi düşündürebilecek F-18 işaretli florodeoksiglukoz (FDG) tutulumları saptandı. **Tablo 4.9'da** hastalarda değerlendirilen invazif olmayan radyolojik görüntüleme yöntemleri gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Hastalarda Değerlendirilen Radyolojik Görüntüleme Tetkikleri

TETKİKLER	TANI KONULANLAR				TANI KONULAMAYANLAR
	Doğrudan Tanıya Yönlendirici Bulgular	Tanı ile İlişkili Olabilecek Bulgular	Tanı ile İlişkili Olmadığı Düşünülen Bulgular	Bulgu yok	(Bulgu var / yok)
BATIN USG (n=56)	2	25	2	9	18 (13 / 5)
Diğer USG (n=14)	2	7	0	3	2 (1 / 1)
BATIN BT (n=11)	1	7	0	0	3 (3 / 0)
TORAKS BT (n=9)	2	2	1	1	3 (1 / 2)
Diğer BT (n=5)	1	0	1	1	2 (2 / 0)
Kraniyal MRG (n=11)	2	1	0	2	6 (5 / 1)
Diğer MRG (n=6)	2	1	0	1	1 (0 / 1)

Tanısal invazif tetkikler 44 hastada (%63,7) değerlendirilmiş olup bu hastaların biri hariç 43'ünde (%62,3) kemik iliği aspirasyon incelemesi yapıldı. Hastaların 4'ünde malign infiltrasyon, 5'inde hemofagositoz yapan hücreler, 6'sında enfeksiyöz / inflamatuvar süreçleri telkin eden myeloid seride artış, 1 hastada ise leishmania amastigotları ve hemofagositoz yapan hücreler görüldü. Sekiz hastada (%11,5) kemik iliği biyopsisi, 5 hastada (%7,2) cilt biyopsisi, 2 hastada (%2,8) lenf nodu biyopsisi, 2 hastada (%2,8) BOS incelemesi, 7 hastada (%10) periton, eklem aralığı gibi diğer bölgelerden aspirasyon veya biyopsi yapıldı. USG'de intraabdominal koleksiyon görülen bir hastaya abse boşaltıldıktan sonra ön tanıda apandisit düşünülerek apendektomi, invaginasyon nedeniyle opere olan bir hastaya ise postoperatif takibinde ateşi çıktığı için ateş odağını saptayabilmek amacıyla tanısal laparotomi yapıldı.

Malignite tanısı tüm hastalarda patolojik değerlendirme ile doğrulandı. Romatolojik hastalık tanısı alan hastaların ise atipik Kawasaki hastalığı tanısı alan bir hasta hariç hepsinde tedavi başlanmadan önce kemik iliği aspirasyonu malignite açısından değerlendirilmişti.

Hastaların 17'sinde NBA tanısı ve diğer şikayetlerine yönelik genetik analiz planlandı. Sonuçlanan analizler ile 8 hastada NBA nedeni ve NBA'ya neden olan hastalığa zemin hazırlayabilecek altta yatan bir hastalık saptandı (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10: Genetik Analizler ile Tanı Konulan Hastalar

Hastalar	Etiyolojik Grup	Ön Tanı	Son Tanı
Hasta 1	Romatolojik hastalık	Septik artrit	FMF
Hasta 2	Romatolojik hastalık	S. JİA	FMF
Hasta 3	Romatolojik hastalık	Otoinflamatuvar hastalık	CAPS (sağlıklı popülasyonda görülmeyen ancak hastalık yaptığı gösterilmemiş olan mutasyon)
Hasta 4	Malignite	EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık / NHL	Griscelli sendromu
Hasta 5	Diğer	HFS	Bloom sendromu
Hasta 6	Diğer	Santral ateş	Prader Willi sendromu
Hasta 7	Diğer	HFS	Primer HFS
Hasta 8	Tanı konulamayan	Enfeksiyon hastalığı	Di George Sendromu

Hastaların biri beyin ölümü olmak üzere üçü, NBA tanısı konulduktan sonra tedavi sırasında primer hastalığı nedeniyle eksitus oldu. Beyin ölümü olan hastada T hücreli lenfomaya sekonder HFS kliniği mevcuttu. Diğer hastaların birinde primer / sekonder ayrımı yapılamayan HFS, diğerinde ise hepatosplenik T hücreli lenfoma tanısı mevcuttu. Malignite grubunda ölüm diğer gruplara göre daha sıklıkla (p<0,05). Ek olarak 2 hastanın ise NBA etiyojisine yönelik tedavi süreci devam ederken yıllar içinde eksitus olduğu öğrenildi. Bu hastalardan biri relaps lösemi nedeniyle, diğeri primer HFS nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapıldıktan sonra takibinde gelişen komplikasyonlar nedeniyle eksitus oldu.

5. TARTIŞMA

Nedeni bilinmeyen ateş için standart bir tanım bulunmamaktadır. Petersdorf ve Beeson, 1961'de nedeni bilinmeyen ateşi üç haftadan uzun süren, birçok kez vücut sıcaklığının 38.3°C den yüksek ölçüldüğü ve altta yatan nedeninin hastanede bir hafta süre ile araştırılmasına rağmen saptanamadığı ateş olarak tanımlamıştır (2). Durack ve Street ise 1991'de klasik tanımın ilk iki kriterini aynı şekilde kabul edip, son kriterin hastanede üç gün yatırılarak veya ayaktan üç vizitte değerlendirilen hastalarda ateşin nedeninin bulunamaması olarak değişmesini ve ek olarak NBA'nın klasik NBA yanında, nötropenik, nozokomiyal ve "human immunodeficiency virus" (HIV) enfeksiyonu ile ilişkili NBA olarak dört kategoride değerlendirilmesini önermişlerdir (143). Arnov ve Flaherty, 1997'de tanımlardaki 'ilk değerlendirmeye rağmen' kısmını ayrıntılandırmış ve NBA demeden önce yapılması gereken tetkiklerle ilgili önerilerde bulunmuşlardır (48). Bu tanımların erişkin hastalar için yapılmış olmakla birlikte çocuk hastaları kapsayan çalışmalarda ise kabul edilen NBA tanımı çok daha değişkenlik göstermektedir.

Çocuklarla ilgili 1968'de yayımlanan bir çalışmada Dechovitz ve Moffet, ateş süresine bakmaksızın tanısı olmayan ateşli hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan 155 hastayı dahil ettikleri retrospektif çalışmalarında nedeni bilinmeyen ateş tanımını, muayenesinde bulgu olsa da tanısız olmayan ve ateşi 2 haftadan uzun süren hastalar için kullanmışlar ve bu hastaların hepsinde (8 hasta; 6 hastada romatoid hastalık, 1 hastada ensefalit ve 1 hastada bakteriyel menenjit) altta yatan ciddi bir hastalık saptadıklarını vurgulamışlardır (40). Güncel çalışmalarda da üç haftalık ateş süresinin artık daha kısa tutulduğu dikkat çekmektedir (17, 56-58, 60, 61). Bu duruma tanısız testlerin geliştirilmesi ve kullanımlarının yaygınlaşması ile özellikle de çoğu enfeksiyon hastalığı tanısının hızlıca konulması veya dışlanması katkı sağladığı söylenebilir (4). NBA ön tanısı ile hastaları değerlendirirken bir başka dikkat edilmesi gereken konu da ateşin seyri ile ilgilidir. Pek çok kez, yakın aralıkla geçirilen ve birbirleriyle ilişkisi bulunmayan ateşli enfeksiyonlar, aynı hastalığın devamı olarak varsayılabilir ve hastalar sürekli ateş şikayeti ile başvurabilirler (6). Bu nedenle belirlenen süredeki ateş sıklığını detaylandıran çalışmalar da artmaktadır (17, 45, 60, 61, 82). Kabul edilen kriterler ne olursa olsun çalışmalarda ortak olan ilk

değerlendirme ile ateşin nedeninin saptanamamasıdır. **Tablo 5.1**'de çocuk hastaları içeren bazı çalışma örnekleri özetlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ise, süresi uzamış ancak kendi kendini sınırlayabilen ve artık hızlı bir şekilde etkeni saptanabilen viral enfeksiyonların, üst üste binen enfeksiyonların ve NBA'dan ziyade tekrarlayan ateş ile bulgu veren periyodik ateş sendromlarının hariç tutulacağı varsayılarak, literatürde de yer alan 14 gün veya daha uzun süreyle, vücut sıcaklığının günlük olarak en az bir kez $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi NBA kriteri olarak ele alınmıştır (3).

NBA etiolojisinde enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar (kollajen vasküler hastalıklar / otoimmün-otoinflamatuvar hastalıklar), onkolojik hastalıklar, diğer gruptan hastalıklar ve tanı konulamayan grup olmak üzere beş grup yer almaktadır (4, 144). Çalışmadan çalışmaya değişkenlik göstermekle birlikte genel olarak çocuk hastaların %30-35'inde enfeksiyon hastalığı, %20'sinde romatolojik hastalık, %10'unda onkolojik hastalık, %5'inde de diğer gruptan hastalıkların saptanacağı, yaklaşık %30'una da tanı konulamayacağı varsayılabilir (6).

Tablo 5.1: Çocuk Hastaların Dahil Edildiği Bazı NBA Çalışmaları

İSİM YIL YER	KRİTER	VAKA SAYISI	ENF. (%)	ENFEKSİYON DIŞI NEDENLER (%)			TANISIZ (%)
				Rom.	Onk.	Diğer	
Brewis (39) 1965 İngiltere	5-7 ardışık gün, $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ateş (ölçüm yeri belirtilmemiş)	165	55,1	5,4	1,8	10,9	26,6*
McClung (41) 1972 ABD	3 hafta ayaktan izlenen veya 1 hafta yatırılarak izlenen hastalarda birden çok kez, rektal ölçüm ile $>38,9^{\circ}\text{C}$ ölçülen ateş	99	29,2	11,1	8	10,1	41,4**
Pizzo ve ark. (42) 1975 ABD	≥ 14 gün ve bu sürede >4 kez, rektal ölçüm ile $>38,5^{\circ}\text{C}$ ölçülen (veya farklı yerden eşdeğer ölçümler) ateş	100	52	20	6	10	12
Lohr & Hendley (43) 1977 ABD	3 hafta ayaktan izlenen veya 1 hafta yatırılarak izlenen hastalarda birden çok kez, $>38,3^{\circ}\text{C}$ ölçülen ateş (ölçüm yeri belirtilmemiş)	54	33,3	20,3	12,9	14,8	18,5
Mouaket ve ark. (65) 1990 Kuveyt	≥ 14 gün süren veya 1 hafta yatırılarak izlenen (ateş sıklığı belirtilmemiş), rektal ölçüm ile $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ölçülen ateş	221	78,2	4,9	2,2	0	14,4
Steele ve ark. (44) 1991 ABD	3 haftadan uzun süre haftada en az 2 kez, rektal veya oral yolla $>38^{\circ}\text{C}$ ölçülen ateş	109	22	6,4	1,8	2,7	67

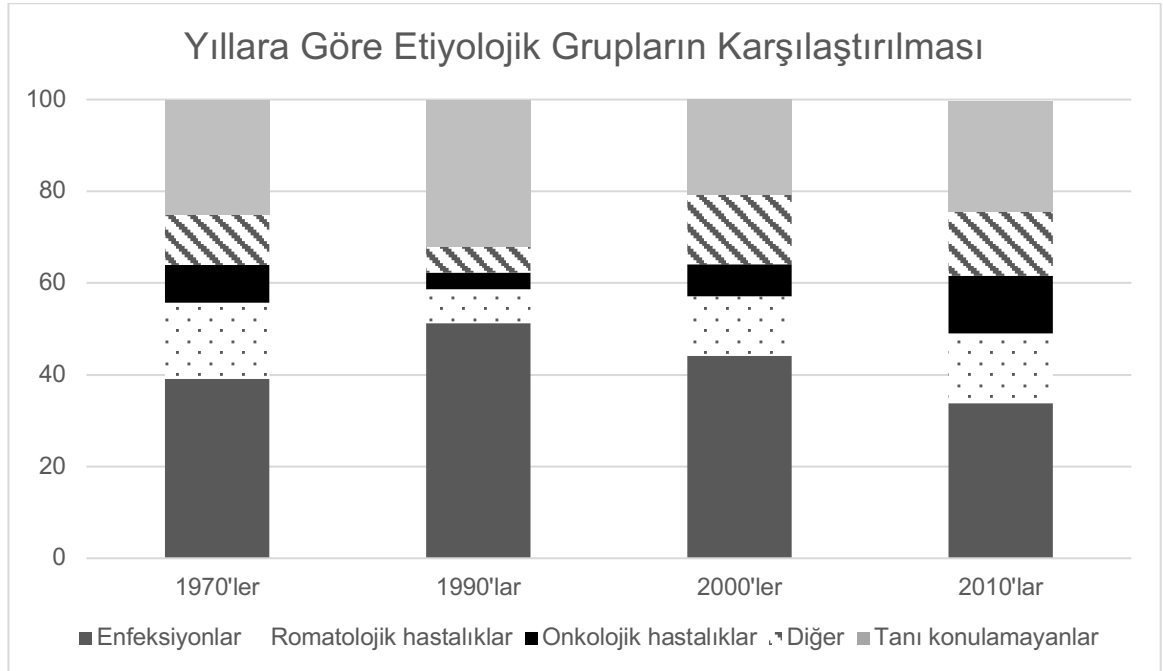
Tablo 5.1: (Devamı) Çocuk Hastaların Dahil Edildiği Bazı NBA Çalışmaları

İSİM YIL YER	KRİTER	VAKA SAYISI	ENF. (%)	ENFEKSİYON DIŞI NEDENLER (%)			TANISIZ (%)
				Rom.	Onk.	Diğer	
Chantada ve ark. (95) 1994 Arjantin	3 haftadan uzun süren ve 1 hafta hastanede yatırılarak izlenen (ateş sıklığı belirtilmemiş), $\geq 38,3$ °C ateş (ölçüm yeri belirtilmemiş)	113	36,2	13,2	9,7	22,1	19,4
Jacobs & Schutze (45) 1997 ABD	≥ 14 gün süreyle her gün ölçülen >38 °C (kor sıcaklık)	146	43,8	7,5	2,7	3,4	42,5
Çoğulu ve ark. (17) 2003 Türkiye	>14 gün süreyle her gün, günde en az 4 kez ölçülen $>37,5$ °C ateş (ölçüm yeri belirtilmemiş)	80	58,7	6,2	2,5	20	12,5
Çiftçi ve ark. (18) 2003 Türkiye	3 haftadan uzun süren ve 1 hafta hastanede yatırılarak izlenen (ateş sıklığı belirtilmemiş), $>38,3$ °C ölçülen ateş (ölçüm yeri belirtilmemiş)	102	44,1	6,8	11,7	24,5	12,7
Pasic ve ark. (82) 2006 Sırbistan	3 haftadan uzun süren ve her gün ölçülen, $\geq 38,3$ °C (kor sıcaklık)	185	37,8	19,4	6,4	8,1	29,1
Tezer ve ark. (19) 2012 Türkiye	3 haftadan uzun süren ve 1 hafta hastanede yatırılarak izlenen hastalarda, birden çok kez $>38,3$ °C ölçülen ateş (ölçüm yeri belirtilmemiş)	77	45,4	6,4	12,9	24,6	10,3
Ching ve ark. (58) 2017 Tayvan	>14 gün süren (ateş sıklığı belirtilmemiş), $>38,3$ °C (ölçüm yeri belirtilmemiş)	126	26,9	12,6	16,6	19,8	23,8
Chien ve ark. (59) 2017 Tayvan	3 hafta ayaktan izlenen veya 1 hafta yatırılarak izlenen hastalarda birden çok kez, $>38,3$ °C ölçülen ateş (ölçüm yeri belirtilmemiş)	93	37,6	14	17,2	16,1	15,1
Kim ve ark. (60) 2017 Kore	≥ 14 gün süreyle süreç içinde 2 günden uzun süre ateşsiz seyretmeyen hastalarda, aksiller ölçüm ile ≥ 38 °C ölçülen ateş, en az 1 hafta yatırılarak araştırılan hastalar	100	19	15	7	16	43
Antoon ve ark. (57) 2018 ABD	>7 gün süreyle (ateş sıklığı belirtilmemiş), >38 °C ateş (ölçüm yeri belirtilmemiş)	102	41,1	27,4	17,6	3,9	9,8
Szymanski ve ark. (61) 2019 ABD	≥ 7 gün süreyle her gün ölçülen, $>38,3$ °C (ölçüm yeri belirtilmemiş)	110	37,2	14,5	4,5	5,4	38,2
Şimdiki çalışma	≥ 14 gün süreyle her gün ölçülen $>38,3$ °C (kor sıcaklık)	69	32	16	13	10	29

* Vakaların %21'inde herhangi bir anormallik saptanmamış.

** 9 hastanın aslında ateşinin olmadığı saptanmış.

Son yıllarda NBA ile ilgili erişkin çalışmalarında tanı konulamayan gruptaki hastaların en fazla yüzdeye sahip olduğu (145, 146), bazı çalışmalarda hastaların yarısından fazlasına tanı konulmadığı görülmektedir (113, 147). Gene erişkin çalışmalarında enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıkların, enfeksiyon hastalıklarına göre daha fazla saptandığı yayınlar dikkat çekmektedir (113, 144, 147). Çocuk hastalarla ilgili yayınlarda ise erişkinlere benzer şekilde tanı konulamayan grubun etiyolojik gruplar arasında çoğunluğu oluşturduğu çalışmalar artmaktadır (44, 60, 61). Tanısal imkanların ve bilgi birikimin artmasına rağmen tanı konulamayan grupta görülen paradoksik artış, gene aynı gelişmeler sayesinde, NBA ile bulgu veren hastaların tanısının, çalışmaların yapıldığı akademik merkezlere yönlendirmeye gerek kalmadan ilk başvurdukları merkezlerde konulması ile açıklanabilir (1, 4). Ancak bütünüyle bakıldığında, çocuk hastalar için enfeksiyon hastalıklarının halen daha öne çıktığı söylemek doğru olacaktır (19, 58, 59, 81, 82). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde hastaların %29'una tanı konulamamış, tanı konulanların ise %44,8'inde ise altta yatan enfeksiyon hastalığı saptanmıştır. **Şekil 5.1**'de yıllara göre çalışmalardaki etiyolojik grupların sıklıklarının değişimi gösterilmiştir.



Şekil 5.1: Yıllara Etiyolojik Grupların Sıklıklarının Karşılaştırılması

(Tablo 5.1'de gösterilen çalışmalardan hazırlanmıştır)

NBA etiolojisinde yer alan diğer etiyojik grupların sıklıkları ise yayınlarda değişkenlik göstermektedir (**Tablo 5.1**). Romatolojik hastalıklar çoğunlukla ikinci en sık saptanan neden olarak öne çıkmış gözükse de (41-45, 57, 61, 82) onkolojik hastalıkların (59) veya diğer hastalıklar olarak tek başlık altında toplanan hastalıkların da ikinci en sık grup olarak tespit edildiği çalışmalar mevcuttur (58, 60, 95). Bu farklılıklar NBA'nın standart bir tanımının olmamasından çalışmanın yapıldığı zamana, merkeze, araştırmacıların deneyimine ve bazı hastalıkların çalışmalarda farklı başlıklar altında toplanmasına kadar birçok nedenden kaynaklanabilir. Örneğin Kawasaki hastalığı ve periyodik ateş sendromlarının eski çalışmalarda sıklıkla diğer grubunda yer aldığı (17, 18, 58, 95) ancak güncel çalışmalarda otoimmün veya romatolojik hastalıklar başlığı altında toplandığı görülmektedir (57, 61). Bazı çalışmalarda ise etiyojide farklı gruplar da bulunmaktadır: Asyalılar arasında daha yaygın olduğu bilinen (148) ve NBA etiyojisinde yer alan hastalıklar arasında yer alan Kikuchi Fujimoto hastalığının (149) Kore'den 2017'de yayımlanan bir çalışmada tek başına etiyojik kategori olarak yer aldığı ve enfeksiyonlar ve romatolojik hastalıklardan sonra sıklık olarak üçüncü sırada yer aldığı görülmektedir (60). Ülkemizden 2003'te Ege Üniversitesi'nden yayınlanan bir çalışmada ise immün yetmezlikler ayrı bir kategori olarak yer almış ve kollajen doku hastalıkları ile neoplazilerden daha sık saptanmıştır (17).

NBA etiyojisinde yer alan enfeksiyon hastalıkları çok çeşitli olmakla birlikte çalışmaların zamanına, yapıldığı merkezin imkanlarına ve coğrafi bölgeye göre etiyojide görülen hastalıklar değişkenlik göstermektedir. Chow ve Robinson tarafından 2011'de yayınlanan meta analize 1972-2008 yılları arasında yayınlanan 8'i gelişmiş, 10'u gelişmekte olan ülkelerden yapılan 18 çalışma dahil edilmiş olup tüm enfeksiyonlar içinde en sık nedenin bakteriyel enfeksiyonlar (%59) olduğu, viral enfeksiyonların ise sadece %7'lik kısmı oluşturduğunu ve daha sıklıkla gelişmiş ülkelerde saptandığını vurgulamışlardır. Aynı çalışmada bakteriyel enfeksiyonlardan bartonellozis gelişmiş ülkelerde daha sık saptanırken gelişmekte olan ülkelerde ise brusellozis, tüberküloz, tifoid ateş, abseler, riketsiyal hastalıkların daha sık görüldüğü; enfeksiyöz sendromlardan pnömoninin ve paraziter enfeksiyonların gelişmekte olan ülkelerde belirgin şekilde daha sık saptandığı belirtilmiştir. Yazarlar tüberküloz ve paraziter enfeksiyonlar gibi enfeksiyonların gelişmekte olan ülkelerde daha sık

olmasının bölgesel olarak insidanslarının fazla olmasıyla ilgili olduğunu ancak diğer farklılıkların tanısal testlere ulaşılabilirlikle ilgisinin olabileceğini belirtmişlerdir (10).

Bizim çalışmamızda en sık saptanan mikroorganizma grubu bakteriler olmasına rağmen en sık saptanan spesifik mikroorganizma 4 hasta ile influenza A virusu olmuştur. İki hastada pnömoni kliniği, iki hastada ise üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olup ÜSYE olan hastalardan birinde diğer viral etkenlerle (RSV B ve rinovirus) birliktelik saptanmıştır. Son yıllarda hızlı sonuç verebilen solunum yolu viruslarını saptamak için kullanılan multipleks PCR testi gibi moleküler tetkiklerin, viral kültürlerin ve serolojik tetkiklerin gelişmesi ve kullanımının yaygınlaşması ile eski çalışmalarda etiyolojide ‘solunum yolu enfeksiyonu’, tanımlanamayan ‘viral hastalık’ şeklinde yer alan hastalıkların yerini influenza virusu da dahil adı konulmuş viral enfeksiyonlara bıraktığı ve NBA etiyolojisinde EBV-CMV dışında da etkeni saptanan viral enfeksiyonların sıklığının giderek arttığı görülmektedir (42, 59-61, 95). Ancak en güncel NBA çalışmalarında dahi halen daha spesifik olarak tanımlanamayan ‘viral hastalıkların’ etiyolojide yer aldığı görülmektedir (57). Tayvan’da 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada NBA etiyolojisinde üst solunum yolu enfeksiyonları en sık enfeksiyon hastalığı olarak yer almış ancak etkene yönelik tanımlama yapılmamıştır (58). Bizim saptadığımız en sık mikroorganizma olmasına rağmen literatürde benzer sıklıkta yer almamasının nedeni olarak, diğer çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi influenza tanısının tanısal tetkiklerle doğrulanmamış olduğu varsayılabilir. Dolayısıyla her ne kadar influenza enfeksiyonunda klinik bulgularla daha erken dönemde tanı konulması beklense de NBA etiyolojisi araştırılırken özellikle de sonbahar-kış mevsimlerinde influenza viruslarını akla getirmek yerinde olacaktır.

Serolojik tetkiklerin gelişmesi ile özellikle 1990’lı yıllardan itibaren çalışmalarda enfeksiyöz mononükleoz tablosuna yol açan EBV etiyolojide saptanan en sık nedenlerden biri haline gelmiştir (44, 45, 58, 82). Bizim çalışmamızda ise EBV enfeksiyonu sadece 2 hastada seroloji ile saptanmış olup hastaların ‘zor’ hastalar olması nedeniyle viral yük de alınmış ve viral yükün de yüksek sonuçlanması ile enfeksiyon varlığı doğrulanmıştır; hastaların biri enfeksiyon hastalıkları grubuna dahil edilmiş olup, 14 gün devam eden ateş ile başvurduğunda NBA etkeni olarak EBV’ye sekonder enfeksiyöz mononükleoz saptanmış ancak takibinde sekonder HFS kliniği

gelişmiştir. Diğer hastada ise ateşe yol açan neden olarak enfeksiyöz mononükleoz tablosundan ziyade ilk olarak hemofagositik sendrom kliniği düşünülmüş olup, tedavi başlandıktan sonra yanıt alınamamış, bu sırada tanısal süreci devam eden hastanın EBV serolojisi ve viral yükü yüksek sonuçlanmış ve yapılan lenf nodu biyopsisi sonucunda EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık / NHL saptandığı için hasta onkolojik hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. Hastada klinik yanıt kemoterapi başlandıktan sonra görülmüştür. Aynı hastada süreç içinde tanısal kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılan bölgede osteomyelit gelişmiş olup hastanın açık saç renginin de olması gibi diğer bulguların varlığı nedeniyle hastada altta yatan immün yetmezlikler araştırılmıştır. NBA süreci sonlanıp hasta lenfomaya yönelik tedavi aldığı süreç içinde genetik analiz ile hastada Griscelli sendromu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda enfeksiyöz mononükleoz tablosunun diğer yayınlardaki gibi sık saptanmamasının nedenlerinden biri olarak 14 gündür devam eden ateşi ele almamız gösterilebilir. Yayınlarda enfeksiyöz mononükleozun 18 güne kadar uzayan ateşe yol açtığı bilirse de ortalama ateş süresi 7 gün olarak görülmektedir (150-152). Diğer bir neden olarak da etiyolojide sıkça yer aldığı iyi biliniyor olduğu için ateşin daha da uzaması beklenmeden gerek hastanemizde gerek hastanemize yönlendirme yapılmadan diğer merkezlerde tanı konuluyor olduğu düşünülebilir. Nitekim bizim çalışmamızda da aslında hastaların %88,4'ünde EBV serolojisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda en sık saptanan bakteri türü 3 hasta (%4,3) ile *Salmonella* türleri olmuştur. Hastaların hepsinde Widal aglütinasyon titreleri yüksek saptanmış, bir hastada kan kültüründe, bir hastada ise kemik iliği kültüründe üreme görülmüştür. Diğer sık görülen etkeni belli enfeksiyon hastalıkları ikişer hasta (%2,8) ile brusellozis ve idrar yolu enfeksiyonudur. Bu sonuçlar ülkemizden yapılan diğer az sayıdaki NBA çalışmaları ile benzerlik göstermektedir (17-19). Ülkemizden 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada 102 hasta içinde 9 hasta ile enterik ateş, 8 hasta ile brusellozis en sık saptanan enfeksiyon hastalıklarıdır (18). Kendi merkezimizden 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada ise 77 hasta içinde gene en sık saptanan enfeksiyöz nedenler olarak 5 hastaya enterik ateş, 5 hastaya idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulmuştur (19). Literatürde de enterik ateş ve bruselloz, gelişmekte olan ülkelerden ve endemik olduğu bölgelerden yapılan çalışmalarda NBA etiyolojisinde en sık saptanan nedenlerdendir (65, 94). Üriner sistem enfeksiyonları ise hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde

benzer sıklıktadır (10). Dolayısıyla NBA etiyojisi araştırılırken idrar incelemesini ve kültürünü öncelikli olarak istemek ve özellikle de ülkemiz için *Brucella* spp. ve *Salmonella* spp. için tetkikleri ilk basamaklarda planlamak gerekmektedir.

Çalışmamızda pnömoni 6 hasta (%8,6) ile en sık saptanan enfeksiyöz sendrom olmuştur. İki hastada İnfluenza A etken olarak gösterilmişken diğer hastalarda etken saptanamamıştır. Toplamda dört hastada multipleks PCR ile solunum yolu viruslarına yönelik tetkik yapılabilmektedir. Hastaların hepsinde hafif şiddette öksürük, burun akıntısı gibi solunum yolu semptomları ve spesifik olmayan halsizlik, iştahsızlık gibi yakınmalar olmasının yanında ek olarak beş tanesinde solunum sistemi enfeksiyonları dışında idrar yolu enfeksiyonu, Kawasaki hastalığı, gastroenterit gibi pek çok çeşitli hastalığı göz önünde bulundurmayı gerektirecek idrarda kötü koku, konjonktivit, döküntü, bulantı-kusma, kanlı gayta gibi yakınmalar mevcuttu. Fizik muayenelerinde ise gene solunum yolu enfeksiyonlarını düşündürecek orofarinkste hiperemi ve postnazal akıntı hastaların beşinde mevcut olup iki hastanın ise kontrol muayenesinde ronküsler fark edilmişti. Sonuç olarak şikayetlerin çeşitliliği ve fizik muayenede bulguların ilk muayene sırasında saptanamamış olması nedeniyle hastalarda klinik olarak pnömoni tanısı kesinleştirilememiş ve akciğer grafisi ile tanı konulmuştur. Hastaların hepsinin akciğer grafisinde öncelikli olarak viral pnömoni etkenlerini düşündürecek bilateral interstisyel infiltratif görünümle birlikte havalanma artışı olan alanlar ve / veya peribronşiyal kalınlaşmalar görülmüştür. Biz bu hastalarda başvuruyu ve tanı koymayı geciktiren faktörlerin içerisinde belirti ve bulguların spesifik tanıya yönlendirici olmaması yanında en önemli faktörlerden biri olarak hastaların hemen hepsinde olan (5 hasta) öncesinde antibiyotik kullanımı öyküsünün olması olduğunu düşündük. Yaş grubu (hastaların beşi 2 yaşından küçüktü), hastalığın seyri ve laboratuvar bulguları bu hastalarda öncelikli olarak viral etkenleri düşündürse de mevcut antibiyotik kullanma öyküsü, maskelenmiş olan bir bakteriyel enfeksiyon varlığı şüphesini akla getirmiş ve sadece akciğer grafisi ile pnömoni tanısını kesinleştirmeyi zorlaştırmıştır. Hafif şiddette toplum kaynaklı pnömoni tanısı için radyolojik görüntüleme gerekli olmamakla birlikte (153) NBA ile değerlendirilen hastalarda enfeksiyon bulguları, mediastinal lenfadenopati, kitle gibi etiyojide tanı koydurucu ve yönlendirici bulguların yer alabilmesi nedeniyle akciğer grafisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda romatolojik hastalıklar içinde en sık saptanan hastalıklar 3 hasta (%4,3) ile S. JİA ve ek olarak gene 3 hasta (%4,3) ile Kawasaki hastalığı olmuştur. S. JİA tanılı hastaların hepsinde başvuruda veya takip sırasında tipik döküntünün fark edilmesi ve iki hastada artraljinin eşlik etmesi tanısal süreçte büyük ölçüde yönlendirici olmuştur ve kesin tanı, ayırıcı tanıda yer alan diğer en sık görülen hastalıkların dışlanması ile konulmuştur. Kawasaki hastalığı ise hastaların hepsinde inkomplet klinikte olup bir hastada EKO'da koroner arterler çevresinde ekojenite artışı görülmüştür ve bu bulgu Kawasaki hastalığı için tanı koydurucu olmasa da destekleyici katkı sağlamıştır. Onkolojik hastalıklar içinde ise en sık konulan tanı 5 hasta (%7,2) ile non-Hodgkin lenfoma tanısı olmuştur.

Yaşın etiyolojideki nedenlere yönlendiriciliği açısından çalışmalar incelendiğinde çeşitli sonuçlar mevcuttur. Ülkemizden 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada enfeksiyöz nedenlerin saptandığı gruptaki hastaların üçte birinin infantil dönemde olduğu ve yaş büyüdükçe enfeksiyöz nedenlerin azaldığı belirtilmiştir ($p<0,05$) (17). Başka bir çalışmada diğer gruptaki hastaların arasında daha fazla 2 yaşın altında hasta olduğu (%68), otoimmün hastalıklar grubundaki hastaların ise çoğunluğunun (%87,5) 10 yaşından büyük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu çalışmada yazarların en sık saptanan ikinci hastalık olan (15 hasta, tüm hastaların %12'si) Kawasaki hastalığını diğer hastalıklar başlığı altında değerlendirdiği ve bu hastaların 13 tanesinin 2 yaşından küçük olduğu gözden kaçmamalıdır (58). Farklı olarak başka bir çalışmada etiyolojide otoimmün nedenlerin saptandığı hastaların yaşlarının diğer gruplardaki hastalara göre daha küçük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$), bu çalışmada ise hastalıkların görülme sıklığı ayrıntılı ifade edilmese de gene Kawasaki hastalığının otoimmün hastalıklar grubunda yer aldığı görülmektedir (57). Bizim çalışmamızda ise etiyolojik gruplardaki hastaların yaşları karşılaştırıldığında tanı konulamayan hastaların yaşı, enfeksiyon hastalıkları, romatolojik ve onkolojik hastalıklar gruplarında olan hastalara göre daha küçük bulunmuştur ($p<0,05$). Hastalar yaşlarına göre <5 yaş ve ≥ 5 yaş olarak iki grup olarak değerlendirildiğinde ise tanı konulamayan grubundaki 20 hastanın 18'i (%90) 5 yaşından küçük, romatolojik hastalık grubundaki 11 hastanın 7'si (%63,6) 5 yaşından büyük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Enfeksiyon hastalıkları iki yaş grubunda da etiyolojide saptanan en sık neden iken (sırayla %27,3 ve %40), 5 yaşından küçük hastalara daha sık olarak tanı

konulamamıştır (%40,9). Benzer şekilde seminal çalışmalardan biri olan Pizzo ve arkadaşlarının 1975'te yayınladıkları çalışmada hastalar 6 yaşından küçük ve büyük hastalar olarak ikiye ayrılmış, enfeksiyon hastalıklarının iki grupta da en sık saptanan neden olduğu ancak 6 yaşından küçük çocuklarda daha da sık saptandığı, romatolojik hastalıkların ise 6 yaş üzerinde daha sık saptandığını vurgulamışlardır ($p<0,05$) (42). 2017'de yayınlanan başka bir çalışmada ise 6 yaşın altında enfeksiyon hastalıklarının, 6 yaşın üzerinde ise romatolojik hastalıkların daha sık olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada tanı konulamayan grup en sık yüzdeyi oluşturduğu halde tanı konulamayan hastaların sıklığı yaş gruplarında benzer şekildedir (sırayla %47,2 ve %40,6) (60). Gene çalışmamıza benzer şekilde 1994'te yayınlanan bir çalışmada tanı konulamayan hastaların yaş ortalamasının (34 ay) diğer gruplardakine göre daha düşük olduğu belirtilmiş ancak neden böyle olduğu hakkında yorumda bulunulmamıştır ($p<0,05$) (95). Tanı konulamayan hastaların yaşlarının neden daha küçük olduğunu söylemek şu aşamada ancak yorumdan ibaret olacaktır: Genel olarak küçük yaştaki hastaların yakınmalarını dile getirememesi, muayene sırasında kooperasyonlarının az olması nedeniyle belirti ve bulguların fark edilememesi veya önemsiz görülmesi, hasta küçük olduğunda ailelerin yakınmaları olduğundan abartılı anlatması (ateş yakınması da dahil) gibi çeşitli nedenler ateş sonlanmadan önce spesifik tanı konulmasını zorlaştırmış olabilir. Sonuç olarak etiyolojik grupların görülme sıklığının tek başına hasta yaşı ile ilgili olmadığı görülmektedir ancak özellikle adölesan grubunda romatolojik hastalıkların ayırıcı tanıda öncelikli olarak yer alması yerinde olacaktır.

Çalışmamızda etiyolojik gruplardaki başvuru sırasındaki ateş süreleri, total ateş süreleri ve tanı koymaya kadar geçen süre karşılaştırıldığında başvurudaki ateş sürelerinde anlamlı farklılık bulunmazken özellikle enfeksiyon hastalıkları ve malignite grubu arasında total ateş süresi ve tanı koyma süreleri arasında belirgin farklılık saptanmıştır ve her iki süre enfeksiyon hastalıkları grubunda daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$, sırayla total ateş süresi ortalama 19,7 gün ve 52,3 gün; tanı süresi ortalama 4,8 gün ve 15 gün). Diğer NBA çalışmaları incelendiğinde gene çeşitli sonuçlar dikkat çekmektedir. Tayvan'da 2017'de yayınlanan bir çalışmada romatolojik hastalıklar hariç diğer etiyolojik gruplardaki ateş sürelerinin sıklıkla 30 günden kısa sürdüğü belirtilmiştir ($p<0,05$). En sık görülen grup olan enfeksiyon hastalıklarında ise hastaların sadece %6,3'ünün ateş süresinin 60 günü geçtiği

belirtilmiştir (58). Başka bir çalışmada ateş süresi 7 günü geçen hastalar NBA olarak ele alınmış ancak hastalar ateş sürelerine göre 8-14 gün, 15-21 gün ve 21 günden uzun süren hastalar olarak 3 grupta incelenmiştir. Diğer gruptan hastalıklar veya tanı konulamayan hastalar birlikte bir grup olarak değerlendirildiğinde bu grubun 21 günden uzun süre ateşi olan grupta yer alma ihtimali daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (57). Bizim çalışmamızda malignite grubunda total ateş süresini ve tanı konulmasına kadar geçen sürenin uzun olmasının malignite grubumuzdaki hastaların karmaşık hastalar olmasıyla ilgili olduğu düşünülebilir. Hastanemizin ülkemizdeki en önemli referans merkezlerinden biri olması nedeniyle hastalarımızın büyük çoğunluğuna ilk gittikleri merkezlerde etiyolojide yer alabilecek tetkiklere yönelik çeşitli testler yapılmış ve tanı konulamamıştır. Bu hastaların hepsi eşlik eden diğer semptomlar ve bulgular ile altta yatan ‘ciddi bir hastalık’ şüphesi ile değerlendirilmiş ancak özellikle spesifik hastalığın adının konulabilmesi için hastaların belirti ve bulgularının izlenmesi, tekrarlayan görüntüleme yöntemleri ve tekrarlayan kemik iliği, lenf nodu, cilt biyopsisi gibi invazif işlemlerin uygulanması gerekmiştir. Özellikle de lösemi hastalarına hızlı tanı konulabilirken (9 malignite tanısı alan hastanın 3’ü lösemi tanısını ilk 10 gün içinde kemik iliği aspirasyonu yayması ile almıştır) diğer 5 lenfoma tanılı hasta ve 1 LHH tanılı hastanın tanı koyma süresinin ortalaması 19,3 gün bulunmuştur.

Tanı konulamayan gruptaki hastalar incelendiğinde (20 hasta, tüm hastaların %29’u) hastaların 5’i hariç hepsi hastanemizde yatırılarak araştırılmış, 1 hastaya yatış önerilmesine rağmen aile istemediği için ayaktan takibi yapılmıştır. Tanı konulamayan hastalarda dikkat çeken özelliklerden biri daha önce de bahsedildiği gibi diğer üç büyük gruba göre hasta yaşlarının daha küçük olması ve bu hastaların %40’ında muayenede gelişme geriliği, hipotoni ve / veya dismorfik bulguların fark edilmesidir. Bu durum NBA etiyolojisinde yer alan üç büyük grup dışında diğer grupta yer alan, seyirlerinde ateşin de eşlik ettiği çok çeşitli metabolik, nörolojik, genetik hastalıkların da ayırıcı tanıda ön planda düşünülmesine yol açmış ve ateş kliniği düzelmeden kesin tanı koymak mümkün olmamıştır. Ayrıca 11 hastanın akut faz reaktanlarında hiç yükselme olmamış olup CRP ve ESH değerleri, enfeksiyon hastalıkları ve romatolojik hastalıklar grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Hastaların 3’ü hariç diğerlerinin ateşinin sonlandığı

görülmüştür. Ateşi devam eden hastalardan 2'si kendi istekleri ile takibi bırakmış ve takip bilgilerine hastane kayıtlarından ulaşılamamıştır. Bir hastanın ise taburculuk sonrası poliklinik takiplerinde ateşinin sonlandığı öğrenilmiştir. Üç hastaya ilerleyen yıllarda geçmiş NBA öyküsü ile ilişkilendirilebilecek soliter rektal ülser, Di George sendromu ve spesifik adı konulamayan primer immün yetmezlik tanıları konmuştur. Tanı konulamayan hastalarda tanı koyma sürecinde özellikle de enfeksiyöz etkenlerin tespitini veya dışlanmasını zorlaştıran en büyük faktör bir hasta hariç hepsinde öncesinde antibiyotik kullanımı öyküsü olmasıdır. On hastada (en az 3'ünün öncesinde başka merkezde intravenöz immünglobulin tedavisi almış olduğu bilinmesine rağmen) en az bir immünglobulin düzeyinde düşüklük saptanmış, 3 hastada süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi ayırıcı tanıda yer almış ancak tek başına hipogamaglobulinemi, enfeksiyon odağı da gösterilemediği ve hastaların eşlik eden diğer bulguları göz önüne alındığında NBA nedeni olarak kabul edilmemiştir. Ancak bu hastalarda gösterilemeyen bir enfeksiyon hastalığı ayırıcı tanıda kalmaya devam etmiştir. Hastaların 6'sında ise her seferinde iki haftaya kadar uzamayan ancak tekrarlayan ateş kliniği olduğu düşünülmüştür. Santral ateş, mitokondriyal sitopati, GIS tüberkülozu, konjenital nötropeni gibi tanılar ayırıcı tanıda yer almış ancak hastaların takiplerini bırakması ve kesin tanı konulması için başka hastalıkların dışlanması, tekrarlayan tetkiklerin yapılması, genetik analizlerin tanıda yer alması gibi nedenlerle hastaların tanısı kesinleştirilememiştir. Hastaların 2'si ateşi devam eden hastalar olmak üzere yarısının NBA ile takibi sonlandıktan sonraki bilgilerine ulaşılamamıştır. Bütün bunlar nedeniyle ön tanıda çeşitli hastalıklar bulunsa da hastalara kesin tanı konulamadığı görülmüştür ve çalışmanın retrospektif özellikte olması nedeniyle tanı konulamayan hasta grubunun prognozuyla ilgili yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Nedeni bilinmeyen ateş hastalarında ampirik antibiyotik kullanımı altta yatan hastalığı maskeleyebilir ve geç tanı konulmasına neden olabilir (55). Organizmaların kültürde üretilmesini engelleyebilir ve endokardit, osteomyelit, abseler, santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi enfeksiyonların tanısının gecikmesine yol açabilir (4). Hastanemizden yapılan bir önceki NBA çalışmasında önceden antibiyotik kullanma öyküsü olan 2 hastaya tekrarlayan idrar kültürleri ile idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulabilmiştir (19). Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada NBA nedeni olarak

hastaların %6,8'inde solunum yolu enfeksiyonu saptanmış (akut sinüzit, akut otitis media, tonsillit, peritonsiller abse veya pnömoni) ve bu hastaların hepsinde öncesinde suboptimal antibiyotik kullanımı öyküsü olduğunu vurgulanmıştır (18). Endemik bölgelerde en sık nedenlerden olan enterik ateşte serokonversiyon gelişmesini engelleyerek tanının gecikmesine neden olabilir (154). Antibiyotiklerin yanında NBA hastalarında sıkça kullanılan anti-inflamatuvar ilaçlar da hastalığın seyrini ve tetkik sonuçlarını değiştirebilir. Kortikosteroidler immün sistem üzerindeki etkileri ile NBA etiolojisinde yer alan pek çok hastalığın tedavisinde sıklıkla kullanılabildiği gibi uygunsuz kullanıldıklarında inflamasyonu baskıladıkları için bulguların maskelenmesine de yol açabilir (4, 140). Bizim çalışmamızda da hastaların 58'inin (%84) antibiyotik tedavisi, anti-inflamatuvar ve / veya immün modulator tedavi aldığı görülmüştür. Bu durum sadece enfeksiyon hastalıklarının tanısının konulmasını zorlaştırmakla kalmayıp dışlanmalarını da zorlaştırmış ve diğer gruplardaki hastalıkların tanısının konulmasının gecikmesine de katkıda bulunmuştur. Örnek olarak; hastalarımızdan biri 45 gündür devam eden ateş yakınması ile başka merkezden parenteral yolla geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında gelişen eklem şişliği ve hassasiyeti nedeniyle kendi isteğiyle yatışının olduğu merkezden ayrılıp hastanemizin acil servisine başvurmuştu. Hastanın ateşin ilk başladığı zamanda öksürük şikayetinin de olduğu, başka merkezde pnömoni tedavisi verildiği aileden öğrenilmiş olup, devamında süreç içinde ateş şiddetinde kısa süreli hafifleme olsa da tam düzelmenin olmadığı ve düzenli antipiretik kullanımı ve aralıklı oral antibiyotik kullanımının devam ettiği ve en son başvurduğu merkezde spesifik tanı konulmadan yatırılarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandığı öğrenilmişti. Hastanemize ateş ve artrit yakınması ile ilk başvurusunda tam kan sayımında lökositoz, akut faz reaktanlarında yükseklik, eklem sıvısı incelemesinde lökositoz ve USG'sinde septik artrit destekleyebilecek bulguların olması nedeniyle hastaya septik artrit tedavisi başlanmış, takipte ateşi düşmüş ancak hem ilk alınan eklem sıvısında hem takibinde yapılan debridmanda alınan doku kültürlerinde mikroorganizma ürememişti. Kültürler antibiyotik tedavisi altında alınmış olduğu için hastanın septik artrit tanısı ile izlemine devam edilmiş ancak romatoloji bölümünce de takibe alınmıştı. Poliklinik takiplerinde ateşinin aralıklı tekrarladığı ve ishalin de eşlik ettiği, bakılan MEFV gen analizinde mutasyon saptandığı ve hastada klinik yanıtın ancak IL-1 antagonisti başlandıktan

sonra alındığı görüldü. Geriye dönük bakıldığında bu hasta için, FMF nedeniyle mevcut olan tekrarlayan ateşe ek olarak üst üste binen, antibiyotik tedavisi olmadan da kendi kendine iyileşebilecek viral enfeksiyonların da katkısıyla ateşin 45 güne kadar uzadığını düşünmek mantıklı olacaktır ancak 45 günlük ateş öyküsü ve artrit ile başvuran ve takipli olduğu merkezde spesifik tanı konulamamış olan hasta, NBA olarak değerlendirilmiş ve septik artrit ekarte edilemeyeceği için uzun süreli intravenöz antibiyotik tedavisi almak zorunda kalmıştır. Sonuç olarak NBA hastalarında ateş seyrini etkileyebilecek anti-inflamatuvar tedaviler ve antibiyotik tedavi öyküsü ayrıntılı sorgulanmalı, geniş çaplı etiyoloji göz önünde bulundurulmalı ve eğer hasta ilk defa değerlendiriliyorsa da genel durumu iyi olan ve tetkiklerinde yönlendirici bulgu olmayan hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi başlanmadan önce yakın aralıklı izlem yapılmalı ve hastada yeni gelişebilecek şikayetler ile fizik muayene bulguları takip edilmelidir (4, 44, 54).

Çalışmamızda tam kan sayımı, periferik kan yayması incelemesi ve CRP, ESH değerleri NBA etiyolojisinde yol göstericilikleri açısından gözden geçirilmiştir. Tek başına anemi veya lökopeni veya trombositopeni ve tek başına lökositozu olanların gruplara dağılımı farklılık göstermezken bisitopeni olan hastaların %40'ının malignite grubunda yer alması dikkat çekmektedir ($p<0,05$). Ayrıca trombosit değerlerinin malignite grubunda romatolojik hastalık grubuna göre belirgin düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Periferik kan yayması bulgularında ise en sık sola kayma görülmüş ve en sık da enfeksiyon hastalıklarında periferik kan yaymasında bulgu saptanmıştır. Ancak yayma incelemesi özellikle iki hastanın tanısının hızlı konmasında daha en başta çok yardımcı olmuştur. Hastalardan birine periferik kan yaymasında blast görülmesi üzerine kısa sürede kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve ALL tanısı almıştır. Diğer hasta ise adölesan yaşta kız hasta olup ateş, boyunda fark edilen LAP ve baş ağrısı yakınması ile başvurmuş, tam kan sayımında anemisi ve yaymasında belirgin hemoliz bulguları fark edilmiş ve bunun üzerine ayırıcı tanıda SLE düşünülerek daha acil servisteyken direkt coombs tetkiki ile immün aracılı hemoliz olduğu görülmüş ve otoantikör pozitifliği ve kompleman düşüklüğü ile SLE tanısı almıştır. Aynı hastanın takibinde MAS kliniği başlangıç göstermiş ancak tanısı bilinen hastada hızlı immün supresif tedavi ile MAS kliniği kontrol altına alınabilmiştir. CRP ve ESH değerleri incelendiğinde ise farklılık daha çok tanı

konulamayan grup ile diğer gruplar arasında göze çarpmaktadır. CRP, tanı konulamayan grupta enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar ve malignensilere göre, ESH değeri romatolojik hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarına göre belirgin düşük sonuçlanmıştır ($p<0,05$). Ek olarak romatolojik ve onkolojik hastalık grubunda CRP değeri normal sonuçlanan hasta bulunmadığı dikkat çekmektedir. Sonuç olarak NBA etiyojisi araştırılırken tam kan sayımı, periferik kan yayması incelemesi ve CRP, ESH değerleri basit ipuçları sağladıkları için ilk basamak tetkikler içinde yer almaktadır (17-19, 44, 60, 95) ancak tek başlarına spesifik tanı koydurucu değillerdir. Sitopenisi olmayan ve akut faz reaktanları normal sonuçlanan hastalarda şiddetli bir inflamatuvar sürecin henüz başlamadığı, özellikle de malignite veya romatolojik hastalığın daha düşük ihtimalle saptanacağı varsayılabilir ancak NBA ile takip edilen her hastanın klinik tablo düzelesiye kadar dikkatle izlenmesi ve gerekirse temel tetkiklerin dahi aralıklı olarak tekrarlanması gerekmektedir.

Çalışmamızda üç hasta dışındaki hastaların hepsinin kan biyokimyasal tetkiklerinin değerlendirildiği görülmüştür. Biyokimyasal tetkikler tek başlarına NBA etiyojisinde tanı koydurucu olmasalar da başka bulgular ve sonuçlarla birlikte değerlendirildiklerinde destekleyici rolleri bulunmaktadır. Ayrıca NBA etiyojisinde çok çeşitli hastalığın yer alması ve bazı hastalıkların yakın takip ve tedavi gerektiren organ fonksiyon bozukluğuna yol açması nedeniyle bu hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon tetkiklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bizim hastalarımızdan da koroner arter tutulumu ile giden orta çaplı damar vaskülitisi tanısı alan bir hastada ve iki malignite hastasında akut böbrek yetmezliği ile uyumlu kreatin yüksekliği görülmüştür. Ek olarak LDH>1000 U/L olan hastaların hemen hepsinin (6 hastanın 5'i) malignite grubunda yer aldığı dikkat çekmiştir ($p<0,05$).

Çalışmamızda kan, idrar, kemik iliği, boğaz, gayta, BOS ve diğer örnekleme yapılan vücut sıvılarından en sıklıkla aerob bakteri kültürü olmak üzere gerekli görüldüğünde anaerob, mantar kültürleri, tüberküloz basiline yönelik kültürler de sıklıkla istenmiştir. Üç hasta hariç tüm hastalarda en az bir kültür değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamız kapsamında toplam hasta sayısı azlığı ve farklı mikroorganizmalara yönelik kültürlerin her birinin kendi içinde az sayıda olması, tekrarlayan örneklerin alınması, kontaminasyon kabul edilen veya hastanın ateş kliniği devam ettiği için ön planda kontaminasyon düşünülse de tedavi verilen üremeler olması nedeniyle

kültürlerdeki pozitif veya negatif sonuçlarla ilgili istatistiksel analiz yapmamız mümkün olmamıştır. 2018’de yayınlanan bir çalışmada NBA hastalarının hepsinden en az bir kültür örneği değerlendirildiği ancak hiçbirinde üreme saptanmadığı için kültür tetkiklerinin tanı koymaya faydası hakkında soru işaretlerinin gündeme geldiğini belirtmişlerdir (57). Ancak pozitif sonuçların hastalar için etkin tedavi yolunu açması nedeniyle kültürler halen daha NBA yaklaşımında en önemli araçlardır. Nitekim bizim hastalarımızda iki İYE tanısı kültür üremesi ile konulmuş, enterik ateş ve bruselloz tanısı ikişer hastada kan veya kemik iliği kültürlerindeki üreme ile doğrulanmıştır. Etken tespitinin tanı koymayı sağlamasının yanında antimikrobiyal direncinin de değerlendirilebilmesi doğru tedavi seçimini de sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda da enterik ateş tanısı alan hastaların birinde Widal titresinde yükseklik ve kan kültüründe gram negatif basil sinyali görülmesi üzerine *Salmonella* enfeksiyonu tanısı ile siprofloksasin tedavisi başlanmış ancak beklenen sürede ateş yanıtı alınamamış, kültür üremesi kesin olarak sonuçlandırıldığında çalışılan antibiyogram ile suşun siprofloksasin dirençli ancak seftriakson duyarlı olduğu görülüp tedaviye seftriakson eklendikten sonra ateşin düştüğü görülmüştür. Başka bir hasta 17 günlük ateş ile başka merkezde araştırılıp tanı konamadığı için başvurmuş, kan kültüründe *Burkholderia gladioli* üremesi görülmüş ve öncesinde hastanede yatış öyküsü olduğu için üreme anlamlı bulunmuş ve tedavi edilmiştir. Ateşi düzelen hastada, *Burkholderia gladioli*’nin kistik fibrozis yanında özellikle KGH, transplantasyon yapılan hastalar, HIV pozitif hastalar gibi immün yetmezliği olan hastalarda daha sık görülen bir etken olduğu göz önünde bulundurularak NBT testi öncelikli olarak istenen tetkiklerden olmuş ve hasta KGH tanısı almıştır (155, 156). Başvuru şikayetlerinden biri ayak bileğinde selülit olan ve başvurunun 5. gününde AML saptanan başka bir hastada süreç içinde selülit bulguları ilerlemiş, doppler USG, ayak bileği MRG dahil görüntüleme yöntemlerinin yanında cilt biyopsisi ile doku kültürleri de gönderilmiş ve mantar kültüründe *Aspergillus flavus* üremesi olduğu görülmüştür. Sonuç olarak NBA kliniği olan hastalarda altta yatan nedenin saptanması veya diğer nedenlerin dışlanması, uygun antimikrobiyal tedavinin seçimi, üreyen mikroorganizmaya göre altta yatan başka hastalıklara yönlendirebilmesi gibi sağladığı çok sayıda fayda nedeniyle kültürler tanısal tetkikler içinde halen daha önemli bir yer kaplamaktadır.

Çalışmamızda hastaların hepsi en az bir radyolojik görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmiş, direkt grafilere sonra ikinci sıkklıkta ise abdominal ultrasonografi (56 hasta, %81,1) tetkiki değerlendirilmiştir. Ekokardiyografi ise 63 hastada (%91,3) istenmiştir. Diğer USG'ler, BT, MRG ve PET-BT gibi görüntüleme yöntemlerinde çeşitli patolojik bulgular görülmüştür ancak spesifik tanı koydurucu sonuçların saptanması nadirdir. Bizim çalışmamızda da aynı hastada birden fazla görüntüleme yöntemi değerlendirilmiş olup bu tetkiklerin en sık olarak malignite tanısında yol gösterici oldukları görülmüş ancak hastaların kesin tanısı biyopsi ile konulmuştur. Toplamda 4 malignite tanılı hastada, 1 postoperatif peritonit olan enfeksiyöz grupta yer alan hastada, 1 tane de orta çaplı damar vaskülitini saptanan romatolojik hastalıklar grubunda değerlendirilen hastada doğrudan etiyolojik gruba ve ayırıcı tanılara yönlendirici bulgular görülebilmektedir. Benzer şekilde Steele ve ark. 1991'de NBA tanılı çocuk hastalarda görüntüleme yöntemlerinin faydasını geriye dönük olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, görüntüleme yöntemlerinin nadiren şüphe duyulmamış bir hastalığa yönlendirdiğini, hastaların klinik izleminde gelişen yeni bulguların takibinin daha tanıya spesifik tetkiklerin seçimini sağlayabileceğini belirtmişlerdir (44).

Özellikle PET / PET-BT ile ilgili hem çocuk hem de erişkin NBA hastalarında tanısal süreçte kullanımının faydası ile ilgili yayınlar giderek artmaktadır (157-160). Erişkin hastalarla ilgili prospektif bir çalışmada FDG-PET, ayrıntılı öykü, fizik muayene ve ilk basamak tetkikler ile tanı konulamayan NBA hastalarında öncelikli olarak yapılmış ve bütün FDG-PET'lerin %33'ü klinik olarak faydalı bulunmuş, özellikle de periyodik ateşten ziyade devamlı ateşi olan hastalarda tanıya yardımcı olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada FDG-PET'in CRP ve ESH düzeyleri normal olan hastaların hiçbirinde yardımcı olmadığı vurgulanmıştır (157). Çocuk hastalarla ilgili 2020'de yayınlanan NBA tanılı ve PET-BT tetkiki ile değerlendirilen 110 hastanın dahil edildiği bir retrospektif çalışmada tetkikin, hastaların %48'inde altta yatan nedenin saptanmasına katkı sağladığı belirtilmiştir ancak çalışmanın retrospektif karakterde olması nedeniyle diğer tetkikleri de devam eden hastalara tek başına PET-BT ile tanı konulduğunu söylemek mümkün olmamıştır (160). Bizim çalışmamızda ise sadece 1 hastada, hastanın daha önce başvurduğu başka bir merkezde istenmiş olan PET-BT tetkiki değerlendirilmişti. Halsizlik, bacak ağrısı, kilo kaybı ve 20 gündür ateş yakınması ile başvuran ve fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptanan bir

hastanın PET-BT görüntülemesinin değerlendirilmesinde yaygın kemik iliği aktivitesi mevcut olup bütün bu bilgiler hastada ayırıcı tanıda kemik iliğini tutan maligniteleri ilk basamağa çıkarmıştı. Hastanın ilk kemik iliği yaymasında malign hücre infiltrasyonu görülmemiş, kemik iliği biyopsisi nekroz nedeniyle değerlendirilememişti. Hastanın takibi sırasında yakınmalarının başladığı sıralarda sağ göz çevresinde hafif şişlik olduğunu hatırlaması üzerine toraks ve abdominal BT'lerinin yanında orbita MRG de istenmiş, tomografilerde kitle saptanmazken, orbita MRG'de gene kemik yapılarında yaygın sinyal kaybı ve durada minimal sinyal artışı görülmüş, gene muhtemel bir lenfomanın tutulumu olabileceği düşünülmüştü. Hastanın kesin tanısı ancak tekrarlanan kemik iliği biyopsisinin matur T hücreli lenfoma ile uyumlu sonuçlanması üzerine konulabilmiş olup aynı hasta tedavi başladıktan kısa süre komplikasyonlar nedeniyle sonra eksitus olmuştur.

Sonuç olarak görüntüleme yöntemleri tercih edilirken hasta özelinde karar vermek ve özellikle de BT, MRG gibi tetkikleri gerek yan etkileri gerek de uygulama zorlukları nedeniyle seçilen hastalarda uygulamak doğru olacaktır.

Ülkemizden çocuk hastaları kapsayan NBA çalışmaları az sayıda olup (17-20) bu konuda aralıklı olarak çalışmaların yapılması, kendi ülkemizdeki NBA etiyolojisindeki yıllar içindeki değişikliklerin fark edilmesine katkı sağlamaktadır. Kendi çalışmamız ve diğer çalışmalar **Tablo 5.2'de** özetlenmiştir. Yaklaşık 25 yıldır halen daha enfeksiyonlar ülkemiz için de ilk sırada yer almaktadır ve solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, brusellozis ve salmonellozis en sık görülen hastalıklardır. S. JİA ve Kawasaki hastalığı NBA etiyolojisinde unutulmaması gereken romatolojik hastalıklar olmaya devam etmektedir. AAA, ülkemizde ve tüm dünyada en sık görülen otoinflamatuar hastalık olup ateş seyrinin ayrıntılandırılması ile tanısı aslında hızlıca konulabilir. Kendi çalışmamız ve diğer çalışmalar karşılaştırıldığında maligniteler içinde lenfomaların daha üst sıraya yükseldiği görülmektedir. Bu maligniteler ile ilgili bilgi birikiminin ve duyarlılığın artmasıyla kemik iliğinde diffüz infiltrasyona yol açan lösemilerin tanısının daha erken sürede konulması ile açıklanabilir. Tanı konulamayan hasta grubu artmış olmakla birlikte bu durum dünyanın başka yerlerindeki çalışmalarda da bu şekilde gözükmemektedir (60, 61). NBA etiyolojisi aydınlatılmaya devam edildikçe, tanısal tetkiklerdeki gelişmelerin de katkısıyla yeni hastalıklar tanımlanabilir ve hızlı tanı konulan ve artık

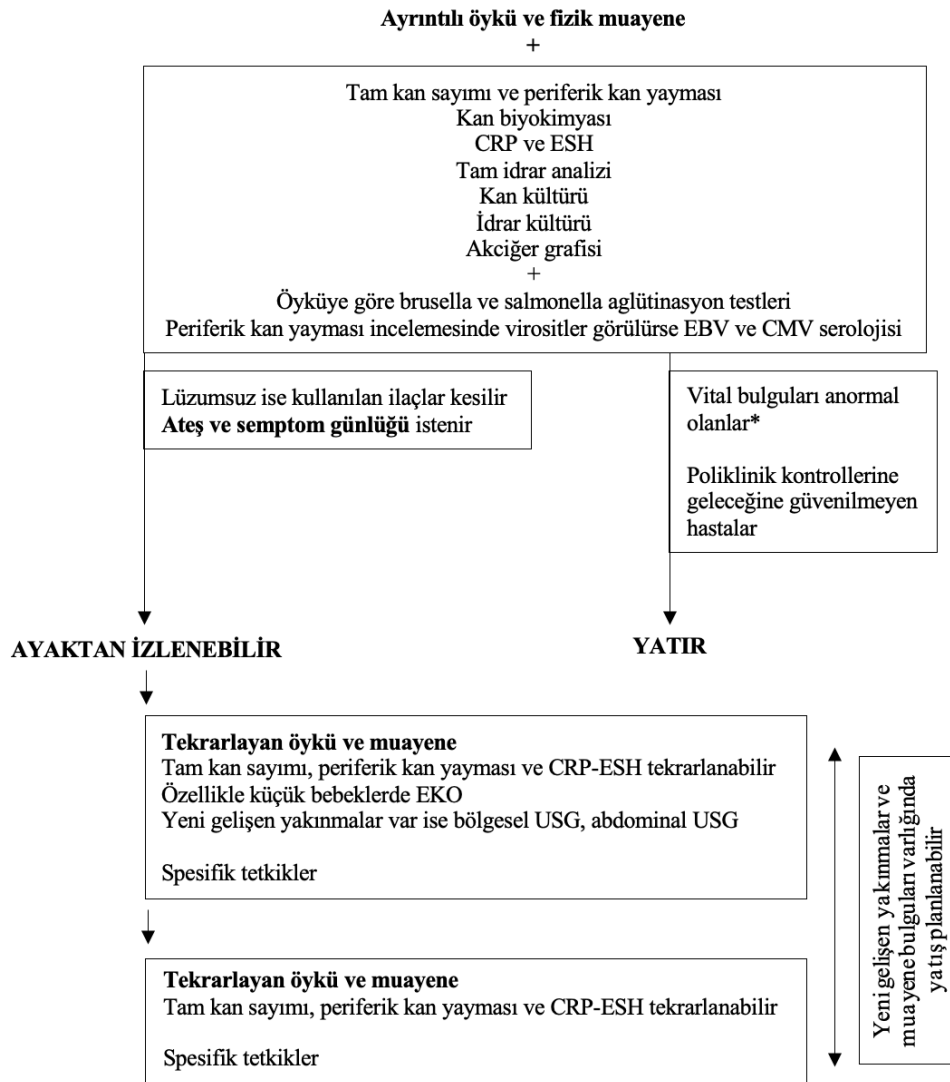
etiyojide yer alma sıklığı azalan EBV enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar yerini yeni hastalıklara bırakabilir.

Tablo 5.2: Türkiye’den Yapılan Çocuk Hastaların Dahil Edildiği NBA Çalışmaları

	Çoğulu ve ark. (17) 2003 Ege Üniversitesi	Çiftçi ve ark. (18) 2003 Ankara Üniversitesi	Tezer ve ark. (19) 2012 Hacettepe Üniversitesi	Gündüşlioğlu ve ark. (20) 2019 Çukurova Üniversitesi	Şimdiki çalışma 2022 Hacettepe Üniversitesi
NBA KRİTERİ	>14 gün süreyle her gün, günde en az 4 kez ölçülen >37,5 °C vücut sıcaklığı	En az 1 hafta hastanede yatırılarak tetkik edilen hastalarda >3 hafta süreyle, birden çok kez >38,3 °C ölçülen vücut sıcaklığı	En az 1 hafta hastanede yatırılarak tetkik edilen hastalarda >3 hafta süreyle, birden çok kez >38,3 °C ölçülen vücut sıcaklığı	En az 1 hafta hastanede yatırılarak tetkik edilen hastalarda >3 hafta süreyle, birden çok kez >38,3 °C ölçülen vücut sıcaklığı	≥14 gün süreyle her gün, günde en az bir kez ≥ 38,3 °C ölçülen vücut sıcaklığı
ETİYOLOJİ / EN SIK SAPTANAN HASTALIKLAR (n=sayı)	Enfeksiyonlar (47)	Enfeksiyonlar (45)	Enfeksiyonlar (35)	Enfeksiyonlar (14)	Enfeksiyonlar (22)
	Solunum yolu enfeksiyonları (23) İdrar yolu enfeksiyonu (12)	Enterik ateş(9) Brusellozis (8)	Enterik ateş (5) İdrar yolu enfeksiyonu (5) EBV enfeksiyonu (4)	Leişmaniazis (6) Tüberküloz (5)	Atipik pnömoni (6) Enterik ateş (3)
	Kollajen Doku Hastalıkları (5)	Kollajen Vasküler Hastalıklar (7)	Kollajen Vasküler Hastalıklar (5)	Kollajen Doku Hastalıkları (8)	Romatolojik Hastalıklar (11)
	S. JİA (5)	S. JİA (3) Vaskülit (2)	S. JİA (5)	S. JİA (4) Tanımlanmamış kollajen doku hastalıkları (2)	S. JİA (3) Kawasaki hastalığı (3)
	Neoplaziler (2)	Malignensiler (12)	Neoplaziler (10)	Malignensiler (5)	Malignensiler (9)
	Lösemiler (2)	Lösemiler (6) Lenfomalar (4)	Lösemiler (7) MDS (1) Germ hücreli tümör (1) LHH (1)	Lösemiler (4) Lenfoma (1)	Lenfoma (5) Lösemi (3)
	Diğer (10)	Diğer (25)	Diğer (19)	Diğer (1)	Diğer (7)
	Santral ateş (3) Diabetes insipidus (2) AAA (2)	AAA (8) HFS (5) Santral ateş (5)	AAA (8) Kawasaki hastalığı (3)	İlaç ateşi (1)	HFS (4) Santral ateş (3)
	İmmün yetmezlikler (6) Crohn (1) Tanı konulamayan (10)	Tanı konulamayan (13)	Tanı konulamayan (8)	Tanı konulamayan (2)	Tanı konulamayan (20)
	TOPLAM SAYI	80 hasta	102 hasta	77 hasta	30 hasta

En eski NBA çalışmalarında dahi McClung ve ark., ayrıntılı tekrarlayan değerlendirme ve basit laboratuvar testlerinin tanı koydukları 88 hastanın 87’sinde tanıya yönlendiren esas araçlar olduğunu belirtmişlerdir (41). Lohr ve Hendley, tanı konulan 44 hastanın 26’sında fizik muayene bulgularının tanı ile doğrudan ilişkili

olduğunu ancak bu 26 hastanın 14'ünde tekrarlayan muayeneler ile pozitif bulguların saptandığını vurgulamışlardır (43). Bizim çalışmamızda da halen daha tekrarlayan öykü, fizik muayene ve basit laboratuvar tetkiklerinin tanı koydurucu veya en azından kötü prognoz hakkında en değerli fikir verici araçlar olduğu sonucuna varılmıştır. NBA hastası ile karşılaşıldığında hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları ile hasta özelinde plan çizmenin gerektiği unutulmamalıdır ancak dünyadan ve ülkemizden yapılan diğer çalışmalar ve şimdiki çalışma dikkate alınarak yaklaşımı kolaylaştırmak için başlangıçta **Şekil 5.2**'de gösterilen algoritma kullanılabilir.



*Saturasyon düşüklüğü (<92%), ateşsiz dönemde başka hastalıklarla açıklanamayan yaşa göre taşikardi veya yaşa göre bradikardi

Şekil 5.2. NBA'ya Tanısal Yaklaşım Algoritması

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çocuklarda NBA etiyolojisinde enfeksiyonlar halen ilk sırada yer almaktadır.
2. NBA'lı hastalarda ateşin tekrarlayan karakterde veya devamlı olması ayırıcı tanıda yönlendirici olabilir.
3. Ayrıntılı ve tekrarlayan öykü ve fizik muayene halen yaklaşımda en önemli ve tanıya yönlendirici araçlardır.
4. Tam kan sayımı, periferik kan yayması incelemesi, akut faz reaktanları, temel biyokimyasal tetkikler, tam idrar analizi, idrar kültürü ve kan kültürü ile akciğer grafisi, artık çoğu merkezde poliklinik şartlarında da değerlendirilebilecek tetkikler olup klinik değerlendirme ile tanı koydurucu olabilirler.
5. Özellikle tam kan sayımı, periferik kan yayması incelemesi ve akut faz reaktanları, hastalığın ciddiyetinin anlaşılmasında yol gösterici olabilir.
6. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de EBV, NBA'nın atlanmaması gereken nedenlerindendir. Brusella ve salmonella enfeksiyonları ise ülkemiz için halen en sık saptanan enfeksiyon hastalıklarındandır.
7. Solunum yolu virusları etiyolojide tek başına veya birliktelik halinde giderek daha sık olarak saptanmaktadır. Özellikle solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının arttığı kış-sonbahar mevsimlerinde NBA tablosuna yol açabilecekleri unutulmamalıdır.
8. Enfeksiyonların her yaşta en sık görülen neden olarak saptanmasının yanında adölesan hastalarda ayırıcı tanıda romatolojik hastalıkların görece sık saptanabileceği unutulmamalıdır.
9. İlk basamak tetkiklerin yanında ultrasonografi ve ekokardiyografi invazif olmayan, uygulanması kolay ve bulgu olduğunda tanı koydurabilecek tetkikler olup hastaların kliniği göz önünde bulundurularak yaklaşımın ilk basamaklarında değerlendirilebilecek tetkiklerdir.
10. Genel durumu iyi olan hastalar ayaktan yakın aralıklı takipler ile ateş ve semptom günlüğü ile takip edilebilirler. Kliniği kötüleşen hastalar veya faktisiyöz ateş düşünülen hastaların yatırılması gerekebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *Journal of Infection*. 2014;68:S83-S93.
2. PETERSDORF RG, BEESON PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40(1):1-30.
3. Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*: Elsevier; 2017. p. 705-51.
4. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric Fever of Unknown Origin. *Pediatrics in review*. 2015;36(9):380-90; quiz 91.
5. Attard L, Tadolini M, De Rose DU, Cattalini M. Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(Suppl 110):S10-24.
6. Tolan Jr RW. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clinical pediatrics*. 2010;49(3):207-13.
7. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Archives of internal medicine*. 1992;152(1):51-5.
8. Akpede GO, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. *Paediatric drugs*. 2001;3(4):247-62.
9. Akpede GO, Akenzua GI. Aetiology and management of children with acute fever of unknown origin. *Paediatric drugs*. 2001;3(3):169-93.
10. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World Journal of Pediatrics*. 2011;7(1):5-10.
11. 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(2):92-6.

12. Karabela ŞN, Kart Yasar K. Fever of unknown origin: evaluation of 110 classical and HIV-associated cases in the last decade. *Hospital Practice*. 2020;1-6.
13. 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. *International journal of infectious diseases*. 2008;12(1):71-9.
14. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanli A, Dündar IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *Journal of Infection*. 2004;48(1):81-5.
15. Yenilmez E, Kakalicoglu D, Bozkurt F, Filiz M, Akkol Camurcu A, Damar Midik EO, et al. Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europa; a multicentre study from Turkey. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(6):e14138.
16. Ergönül Ö, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of ‘fever of unknown origin’: limitations and opportunities. *Journal of infection*. 2005;50(1):1-5.
17. Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatr Int*. 2003;45(5):564-9.
18. Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Pyrexia of unknown origin in children: a review of 102 patients from Turkey. *Annals of tropical paediatrics*. 2003;23(4):259-63.
19. Tezer H, Ceyhan M, Kara A, Cengiz AB, Devrim I, Seçmeer G. Fever of unknown origin in children: the experience of one center in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2012;54(6):583-9.
20. Gündeşlioğlu ÖÖ, Kocabaş E, Alhan E, Aksaray N, Alabaz D, Karagün BŞ. Fever of unknown origin: evaluation of 30 pediatric patients. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44(1):215-20.
21. Women's NCCf, Health Cs. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. 2013.

22. Nield LS, Kamat D. Fever. In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 1386-8.
23. Marcy SM, Kohl KS, Dagan R, Nalin D, Blum M, Jones MC, et al. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22(5-6):551-6.
24. Adam HM. Fever: measuring and managing. *Pediatrics in review*. 2013;34(8):368-70.
25. Dinarello CA. Thermoregulation and the pathogenesis of fever. *Infectious Disease Clinics*. 1996;10(2):433-49.
26. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *New England journal of medicine*. 2002;346(25):1978-88.
27. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *Jama*. 1992;268(12):1578-80.
28. Anderson E, Petersen S, Wailoo M. Factors influencing the body temperature of 3-4 month old infants at home during the day. *Archives of disease in childhood*. 1990;65(12):1308-10.
29. Baker FC, Sibozza F, Fuller A. Temperature regulation in women: Effects of the menstrual cycle. *Temperature*. 2020;7(3):226-62.
30. Eichna LW, Berger AR, Rader B, Becker WH. Comparison of intracardiac and intravascular temperatures with rectal temperatures in man. *The Journal of clinical investigation*. 1951;30(4):353-9.
31. Robinson JL, Seal RF, Spady DW, Joffres MR. Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *The Journal of pediatrics*. 1998;133(4):553-6.
32. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic

- patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
33. Schulert GS, Grom AA. Fever and the Inflammatory Response. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5. ed: Elsevier; 2017. p. 589-605.
 34. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Naviglio S, Krauss BS. Fever in children: pearls and pitfalls. *Children*. 2017;4(9):81.
 35. Terndrup TE, Allegra JR, Kealy JA. A comparison of oral, rectal, and tympanic membrane-derived temperature changes after ingestion of liquids and smoking. *The American journal of emergency medicine*. 1989;7(2):150-4.
 36. Nizet V, Vinci RJ, Lovejoy Jr FH. Fever in children. *Pediatrics in Review*. 1994;15(4):127-35.
 37. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Reviews of infectious diseases*. 1988:168-89.
 38. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *The American journal of medicine*. 2001;111(4):304-15.
 39. Brewis E. Undiagnosed fever. *British medical journal*. 1965;1(5427):107.
 40. Dechovitz AB, Moffet HL. Classification of acute febrile illnesses in childhood. *Clinical pediatrics*. 1968;7(11):649-53.
 41. McClung HJ. Prolonged fever of unknown origin in children. *American Journal of Diseases of Children*. 1972;124(4):544-50.
 42. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics*. 1975;55(4):468-73.
 43. Lohr JA, Hendley JO. Diagnostic Review: Prolonged Fever of Unknown Origin: A Record of Experiences with 54 Childhood Patients. *Clinical pediatrics*. 1977;16(9):768-73.
 44. Steele RW, Jones SM, Lowe BA, Glasier CM. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. *The Journal of pediatrics*. 1991;119(4):526-30.

45. Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clinical infectious diseases*. 1998;26(1):80-4.
46. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clinical infectious diseases*. 1992;15(6):968-73.
47. Petersdorf RG. Fever of unknown origin: an old friend revisited. *Archives of internal medicine*. 1992;152(1):21-2.
48. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *The Lancet*. 1997;350(9077):575-80.
49. John C. Gilsdorf Jr. Recurrent fever in children *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):1071-7.
50. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatric Clinics*. 2005;52(3):811-35.
51. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Annals of emergency medicine*. 2000;36(6):602-14.
52. Brower L, Shah SS. Fever Without a Focus in the Neonate and Young Infant. In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 1389-96.
53. Seashore CJ, Lohr JA. Fever of unknown origin in children. *Pediatric annals*. 2011;40(1):26-30.
54. Steenhoff AP. Fever of Unknown Origin In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 1397-402.
55. Palazzi DL. Fever Without Source and Fever of Unknown Origin. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*: Elsevier; 2018. p. 608-16.
56. Chin C, Chen Y-S, Lee S-J, Wann S-R, Lin H-H, Lin W-R, et al. Fever of unknown origin in Taiwan. *Infection*. 2006;34(2):75-80.

57. Antoon JW, Peritz DC, Parsons MR, Skinner AC, Lohr JA. Etiology and resource use of fever of unknown origin in hospitalized children. *Hospital pediatrics*. 2018;8(3):135-40.
58. Cho C-Y, Lai C-C, Lee M-L, Hsu C-L, Chen C-J, Chang L-Y, et al. Clinical analysis of fever of unknown origin in children: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017;50(1):40-5.
59. Chien Y-L, Huang F-L, Huang C-M, Chen P-Y. Clinical approach to fever of unknown origin in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017;50(6):893-8.
60. Kim Y-S, Kim K-R, Kang J-M, Kim J-M, Kim Y-J. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: a 15-year experience in a single center. *Korean journal of pediatrics*. 2017;60(3):77.
61. 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 Journal of Pediatrics*. 2020;16(2):177-84.
62. Mantur B, Akki A, Mangalgi SS, Patil S, Gobbur R, Peerapur B. Childhood brucellosis—a microbiological, epidemiological and clinical study. *Journal of tropical pediatrics*. 2004;50(3):153-7.
63. Yoldas T, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Sayli TR. Clinical and laboratory findings of 97 pediatric brucellosis patients in central Turkey. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015;48(4):446-9.
64. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Labacevski N, Petrovski M. Childhood brucellosis: review of 317 cases. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 2015;8(12):1027-32.
65. Mouaket A, El-Ghanim M, Al-Quod N, Abd-El-Al Y. Prolonged unexplained pyrexia: a review of 221 paediatric cases from Kuwait. *Infection*. 1990;18(4):226-9.

66. Çiftçi E, Güriz H, Derya Aysev A, Ince E, Erdem B, Doğru Ü. Salmonella bacteraemia in Turkish children: 37 cases seen in a university hospital between 1993 and 2002. *Annals of tropical paediatrics*. 2004;24(1):75-80.
67. Dheer G, Kundra S, Singh T. Clinical and laboratory profile of enteric fever in children in northern India. *Tropical doctor*. 2012;42(3):154-6.
68. Azmatullah A, Qamar FN, Thaver D, Zaidi AK, Bhutta ZA. Systematic review of the global epidemiology, clinical and laboratory profile of enteric fever. *Journal of global health*. 2015;5(2).
69. McKinney JS. Salmonella. In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 1496-507.
70. Carithers HA. Cat-scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. *American journal of diseases of children*. 1985;139(11):1124-33.
71. Malatack JJ, Jaffe R. Granulomatous hepatitis in three children due to cat-scratch disease without peripheral adenopathy: an unrecognized cause of fever of unknown origin. *American Journal of Diseases of Children*. 1993;147(9):949-53.
72. Margileth AM, Wear DJ, English CK. Systemic cat scratch disease: report of 23 patients with prolonged or recurrent severe bacterial infection. The University of Chicago Press; 1987.
73. Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Murano I, Takahashi H, Uchida M. Bartonella henselae infection as a cause of fever of unknown origin. *Journal of clinical microbiology*. 2000;38(5):1990-1.
74. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to "Rochalimaea henselae" antigen in suspected cat-scratch disease. *The Lancet*. 1992;339(8807):1443-5.
75. Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infectious Disease Clinics*. 2006;20(2):289-311.

76. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalın H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. 2000.
77. Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Aykan H, Erkocoglu M, Gülhan B, Demir A, et al. Tularemia in children, Turkey, September 2009–November 2012. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(1):1.
78. Karadağ-Öncel E, Özkaya-Parlakay A, Özsürekci Y, Ceyhan M, Cengiz AB, Kara A. A case of glandular tularemia presenting with prolonged fever and mesenteric lymphadenopathy. *The Turkish journal of pediatrics*. 2013;55(4):430-2.
79. Control CfD, Prevention. Tularemia-Missouri, 2000-2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2009;58(27):744-8.
80. Gürkan F, Karabel M. Akciğer Tüberkülozunda Klinik Özellikler. In: Özçelik U, Kocabaş E, Ersu R, Gürkan F, editors. *Çocukluk Çağında Tüberküloz Toraks Kitapları: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2017. p. 13-6.
81. Landge AA, Singhal T. Etiology of Fever of Unknown Origin in Children from Mumbai, India. *Indian pediatrics*. 2018;55(1):71-2.
82. Pasic S, Minic A, Djuric P, Micic D, Kuzmanovic M, Sarjanovic L, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: A single-centre experience. *Acta Paediatrica*. 2006;95(4):463-6.
83. Mueller PS, Edson RS. Disseminated Mycobacterium abscessus infection manifesting as fever of unknown origin and intra-abdominal lymphadenitis: case report and literature review. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2001;39(1):33-7.
84. Sigler R, Newman JR. Mycobacterium avium prosthetic hip infection on Abatacept presenting as fever of unknown origin. *Journal of bone and joint infection*. 2019;4(4):194-7.
85. Bissuel F, Leport C, Perronne C, Longuet P, VILDE JL. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective series of 57 cases. *Journal of internal medicine*. 1994;236(5):529-35.

86. Weinberg JB. Epstein-Barr Virus. In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 1717-8.
87. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine*. 1985;64(2):100-14.
88. Ruuskanen O, Meurman O, Sarkkinen H. Adenoviral diseases in children: a study of 105 hospital cases. *Pediatrics*. 1985;76(1):79-83.
89. Cheng C-C, Huang L-M, Kao C-L, Lee P-I, Chen J-M, Lu C-Y, et al. Molecular and clinical characteristics of adenoviral infections in Taiwanese children in 2004–2005. *European journal of pediatrics*. 2008;167(6):633.
90. Haas K, Longacre T, Castillo RO. Adenovirus hepatic abscess: a novel source of fever of unknown origin in a pediatric liver transplant recipient. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(4):871-3.
91. Saliba M, Abbas S, Abi Hanna P, Kamel G, Barbari A. Adenovirus Infection as a Cause of Fever of Unknown Origin and Allograft Dysfunction in a Kidney Transplant Recipient. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2017;17(3):411-3.
92. Kitkungvan D, Apisarnthanarak A, Plengpart P, Mundy LM. Fever of unknown origin in patients with HIV infection in Thailand: an observational study and review of the literature. *International journal of STD & AIDS*. 2008;19(4):232-5.
93. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature reviews microbiology*. 2007;5(11):873-82.
94. Joshi N, Rajeshwari K, Dubey A, Singh T, Kaur R. Clinical spectrum of fever of unknown origin among Indian children. *Annals of tropical paediatrics*. 2008;28(4):261-6.
95. Chantada G, Casak S, Daza Plata J, Pocięcha J, Bologna R. Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 cases. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1994;13(4):260-3.

96. Murray TS, Baltimore RS. Infective Endocarditis. In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 2452-8.
97. Hassan RH, Fouda AE, Kandil SM. Fever of unknown origin in children: a 6 year-experience in a Tertiary Pediatric Egyptian hospital. *International journal of health sciences*. 2014;8(1):13.
98. Cimolai N, Banerjee S, Wong L, Banerjee M, Smith J. Lyme disease presenting as prolonged pyrexia of unknown origin. *Clinical Microbiology and Infection*. 1997;3(2):267-8.
99. Eppes SC, Goldstein ND. Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*). In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 1604-9.
100. SOUTHERN JR PM, Sanford JP. Relapsing fever: a clinical and microbiological review. *Medicine*. 1969;48(2):129-50.
101. Aguilar-Olivos N, del Carmen Manzano-Robleda M, Gutiérrez-Grobe Y, Chablé-Montero F, Albores-Saavedra J, López-Méndez E. Granulomatous hepatitis caused by Q fever: a differential diagnosis of fever of unknown origin. *Annals of hepatology*. 2013;12(1):138-41.
102. Baymakova M, Popov GT, Andonova R, Kovaleva V, Dikov I, Plochev K. Fever of unknown origin and Q-fever: a case series in a Bulgarian hospital. *Caspian journal of internal medicine*. 2019;10(1):102.
103. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. *Critical care*. 2003;7(4):1-9.
104. Statler VA, Marshall GS. Characteristics of patients referred to a pediatric infectious diseases clinic with unexplained fever. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016;5(3):249-56.
105. Havers FP, Campbell AJP. Influenza Viruses. In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 1727-32.

106. Cunha BA, Berbari N. Subacute thyroiditis (de Quervain's) due to influenza A: presenting as fever of unknown origin (FUO). *Heart & Lung*. 2013;42(1):77-8.
107. Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *The Journal of pediatrics*. 1993;122(4):595-8.
108. Miller ML, Yogev R, Szer I, Bernstein B. Fever of unknown origin. *Pediatric Clinics of North America*. 1995;42(5):999-1015.
109. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nature clinical practice rheumatology*. 2006;2(1):28-34.
110. Sadun RE, Ardoin SP, Schanberg LE. Systemic Lupus Erythematosus. In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 1274-80.
111. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
112. Groot N, De Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(11):1788-96.
113. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine*. 2007;86(1):26-38.
114. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e99.
115. de Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease—the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2019;58(4):672-82.

116. Verbsky JW. Hereditary Periodic Fever Syndromes and Other Systemic Autoinflammatory Diseases. In: Kliegman RM, III JWSG, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21. ed: Elsevier; 2019. p. 1292-304.
117. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, Gattorno M. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. *European journal of pediatrics*. 2011;170(4):445-52.
118. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(3):135-47.
119. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory diseases with periodic fevers. *Current rheumatology reports*. 2017;19(7):1-10.
120. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
121. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene: editorial review. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1998;27(2):92-7.
122. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395-8.
123. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(8):1025-32.
124. Lee JH, Kim JH, Shim JO, Lee KC, Lee JW, Lee JH, et al. Familial Mediterranean fever presenting as fever of unknown origin in Korea. *Korean journal of pediatrics*. 2016;59(Suppl 1):S53.
125. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(1):43-6.

126. Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *The Journal of pediatrics*. 1999;135(1):15-21.
127. Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology*. 2014;53(6):1125-9.
128. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever registry. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(11):2795-805.
129. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine*. 2002;81(5):349-68.
130. Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clinical Medicine*. 2015;15(3):292.
131. Schattner A, Keshet N. Pel-Ebstein cyclic fever: not just lymphoma. *The American journal of medicine*. 2010;123(7):e3.
132. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *The Journal of pediatrics*. 1999;134(1):53-7.
133. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clinical infectious diseases*. 2003;36(3):306-12.
134. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*. 2007;48(2):124-31.
135. Janka G. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annual review of medicine*. 2012;63:233-46.

136. Mackowiak PA. Southwestern internal medicine conference: drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *The American journal of the medical sciences*. 1987;294(4):275-86.
137. Statler VA, Marshall GS. Evaluation of prolonged and recurrent unexplained fevers. *Pediatric annals*. 2018;47(9):e347-e53.
138. McCarthy PL. Fever. *Pediatr Rev*. 1998;19(12):401-7; quiz 8.
139. Kleiman MB. The complaint of persistent fever: recognition and management of pseudo fever of unknown origin. *Pediatric Clinics of North America*. 1982;29(1):201-8.
140. Chusid MJ. Fever of unknown origin in childhood. *Pediatric Clinics*. 2017;64(1):205-30.
141. Garcia CR, Markus RP, Madeira L. Tertian and quartan fevers: temporal regulation in malarial infection. *Journal of biological rhythms*. 2001;16(5):436-43.
142. de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. 1997.
143. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
144. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins. *N Engl J Med*. 2013;368(3):197-9.
145. de Kleijn EM, van den Broucke 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. 1997.
146. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, Hosoda T, Watanabe Y, Shiga T, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Internal medicine*. 2014;53(21):2471-5.

147. 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. *Archives of internal medicine*. 2003;163(9):1033-41.
148. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *American journal of clinical pathology*. 2004;122(1):141-52.
149. Ranjan P, Soneja M, Subramonian NK, Kumar V, Ganguly S, Kumar T, et al. Fever of unknown origin: an unusual presentation of kikuchi-fujimoto disease. *Case reports in immunology*. 2015;2015.
150. Chan CW, Chiang AKS, Chan KH, Lau ASY. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(11):974-8.
151. Cengiz AB, Çultu-Kantaroglu Ö, Seçmeer G, Ceyhan M, Kara A, Gürgey A. Infectious mononucleosis in Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2010;52(3):245.
152. Son KH, Shin MY. Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children. *Korean journal of pediatrics*. 2011;54(10):409.
153. Andronikou S, Lambert E, Halton J, Hilder L, Crumley I, Lyttle MD, et al. Guidelines for the use of chest radiographs in community-acquired pneumonia in children and adolescents. *Pediatric radiology*. 2017;47(11):1405-11.
154. Pang T, Puthuchery SD. Significance and value of the Widal test in the diagnosis of typhoid fever in an endemic area. *Journal of clinical pathology*. 1983;36(4):471-5.
155. Ross JP, Holland SM, Gill VJ, DeCarlo ES, Gallin JI. Severe *Burkholderia (Pseudomonas) gladioli* infection in chronic granulomatous disease: report of two successfully treated cases. *Clinical infectious diseases*. 1995;21(5):1291-3.
156. Graves M, Robin T, Chipman AM, Wong J, Khashe S, Janda JM. Four additional cases of *Burkholderia gladioli* infection with microbiological correlates and review. *Clinical infectious diseases*. 1997;25(4):838-42.

157. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, de Geus-Oei L-F, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34(5):694-703.
158. Jasper N, Däbritz J, Frosch M, Loeffler M, Weckesser M, Foell D. Diagnostic value of [18 F]-FDG PET/CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(1):136-45.
159. Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J, et al. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clinical radiology*. 2017;72(9):764-71.
160. Pijl JP, Kwee TC, Legger G, Peters HJ, Armbrust W, Schölvink E, et al. Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020;47(6):1596-604.