



Sebebi Bilinmeyen İnflamasyon ve Tanı Süreci

Diagnosis Process in Inflammation of Unknown Origin

Yusuf KARABULUT¹(ID), İrfan ESEN²(ID)

¹ Özel Doruk Tıp Merkezi, Romatoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

² Medical Park Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Karabulut Y, Esen İ. Sebebi bilinmeyen inflamasyon ve tanı süreci. FLORA 2022;27(4):618-26.

ÖZ

Giriş: Sebebi bilinmeyen ateş (SBA) iyi tanımlanmış bir durum olmasına karşın sebebi bilinmeyen inflamasyon (SBI) halen yeterince incelenmemiş bir konudur. Bu çalışmada, üç haftadan uzun süreli hastalığı veya şikayetlerine ek olarak sedimantasyon ve CRP gibi inflamasyon belirteçleri yüksek olan ve romatoloji polikliniğine yönlendirilmiş/başvurmuş, romatoloji uzmanı tarafından en az üç poliklinik ziyaretinde tanı koyulamamış ateşi olmayan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek, SBI kriterlerine uyan vakaların tanı yolculukları, eşlik eden ko-morbiditeler, tanı için geçen sürenin ve yöntemlerin incelenmesi, aldıkları tanı ve ampirik tedavilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 2015-2021 yılları arasında romatoloji polikliniğine başvuran SBI kriterlerine uyan, dosyası ve takip parametrelerine ulaşılan veya son altı ay içerisinde en az bir ziyaret görülen hastalar dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların anamnez, fizik muayene, demografik özellikleri, komorbiditeleri, klinik ve laboratuvar bulguları, görüntüleme tetkikleri, kullandığı ilaçlar, ilaç kesilme veya değiştirilme nedenleri, dosyaları, elektronik kayıtları retrospektif olarak incelendi ve kaydedildi.

Bulgular: İnflamasyon bulguları olan 23 hastadan dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan toplam 14 olgu çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 59 (yaş aralığı 48-73) olarak ölçüldü. Hastanede ortalama yatış süresi 9 (4-13) gün olarak ölçüldü. Hastaların romatoloji polikliniğine başvurusu ile spesifik tanı alması arasında geçen süre ortalama 41 (28-56) gün, ortalama takip süresi 16 ay (6-41) olarak ölçüldü. Çalışmaya alınan tüm hastaların CRP ve sedimantasyon değerleri yüksekti. Hastaların %57'si erkekti. Hastaların %64.2'si romatoloji polikliniğine diğer bir poliklinikten (dahiliye, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, ortopedi, enfeksiyon hastalıkları gibi) gönderilmişti. Olguların %50'sinde histopatolojik değerlendirme tanıya katkı sağladı. Hastalarda tanı aşamasında ampirik antibiyotik, kortikosteroid ve non steroid anti-inflamatuar ilaçlar en sık kullanılan ilaçlar olarak tespit edildi. Hastaların tümünde toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografi, batin ultrasonografi tetkikleri yapılmıştı.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre maligniteler, tüberküloz, bruselloz, sarkoidoz ve diğer romatolojik inflamatuvar hastalıklar sıklıkla akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır. Elde edilen bulgular SBI hastalarının incelenmesi için özellikle PET-BT kullanımının faydalı olabileceğini ortaya koymuştur. PET-BT kullanımı SBA için önerildiği gibi SBI için de zaman içerisinde tanısal algorithmada önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon; Sebebi bilinmeyen inflamasyon; C-reaktif protein; Tanısal süreç

ABSTRACT

Diagnosis Process in Inflammation of Unknown Origin

Yusuf KARABULUT¹, İrfan ESEN²¹ Clinic of Rheumatology, Private Doruk Medical Center, Bursa, Türkiye² Clinic of Internal Diseases, Medical Park Hospital, Ankara, Türkiye

Introduction: Although fever of unknown origin (SBA) is a well-defined condition, inflammation of unknown origin (SBI) still draws attention as a subject that has not been adequately studied. In this study, the clinical data of the patients without fever who were referred or applied to the rheumatology outpatient clinic due to the high level of inflammation markers such as ESR and/or CRP for a period of three weeks or more and were not diagnosed by a rheumatology specialist in at least three outpatient clinic visits, were evaluated retrospectively. It is aimed to determine the diagnostic process, co-morbidities, evaluation of the time taken for diagnosis and methods, final diagnoses and empirical treatments of the cases that meet the criteria.

Materials and Methods: Patients who applied to the rheumatology outpatient clinic between 2015 and 2021, who met the SBI criteria, whose file and follow-up parameters were accessed, or who had at least one visit in the last six months were included in the study. Anamnesis, physical examination, demographic characteristics, co-morbidities, clinical and laboratory findings of the included patients, radiological assessments, medications used, reasons for discontinuation or change of medication were reviewed and recorded retrospectively.

Results: Of 23 patients with signs of inflammation, 14 patients meeting the inclusion and exclusion criteria were included. The mean age of the patients was 59 (age range 48-73). The mean hospitalization was measured as 9 (4-13) days. The mean time between the patients, presentation to the rheumatology outpatient clinic and the specific diagnosis was 41 (28-56) days, and the mean follow-up period was 16 months (6-41). All patients included in the study had high CRP and ESR values. 57% of the patients were male. 64.2% of the patients were sent to the rheumatology outpatient clinic from another clinic (Internal Medicine, Physical Therapy, Orthopedics, Infectious Diseases, etc.). Histopathological evaluation contributed to the diagnosis in 50% of the patients. Empirical antibiotics, corticosteroids and NSAIDs were found to be the most commonly used drugs in the diagnosis phase. Thorax CT, Abdominal CT, and Abdominal USG were performed in all patients.

Conclusion: According to the results obtained from our study, malignancies, tuberculosis, brucellosis, sarcoidosis and other rheumatological inflammatory diseases should be kept in mind and investigated. The findings revealed that the use of PET-CT can be especially beneficial for the examination of SBI patients. The use of PET-CT may be recommended in the diagnostic algorithm over time within the SBI as recommended for SBA.

Key Words: Inflammation; Inflammation of unknown origin; C-reactive protein; Diagnostic process

GİRİŞ

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) iyi tanımlanmış bir antite olmasına karşın sebebi bilinmeyen inflamasyon (SBİ) halen yeterince incelenmemiş bir konu olarak dikkati çekmektedir. 1961 yılında üç temel parametreye dayanarak NBA tanımlanmıştır^[1]. Hastalığın üç haftadan daha uzun sürmesi, 38.3°C ve üzerinde ateş yüksekliğinin tespit edilmesi, rutin incelemelere rağmen nedinin bulunamaması NBA'nın temel tanı kriterlerini oluşturmaktadır. Günümüzde teknolojik gelişmeler de dikkate alınarak, bu kriterler, yatan hastalarda 3 gün, poliklinik hastalarında ise ayaktan 3 vizitte tanı konulamaması olarak revize edilmiştir^[2]. 2009 yılında Vanderschueren ve arkadaşları sebebi bilinmeyen inflamasyonu üç haftadan daha uzun süren hastalık, vücut sıcaklığının birkaç kez

38.3°C altında ölçülmesi, inflamatuvar belirteçlerden C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerlerinin yüksek olması, en az üç vizit veya üç günlük hastane incelenmesinde tanı koyulamamış olması şeklinde tanımlamıştır^[3]. Uzamış ve anlaşılamamış inflamasyon hastalarına nasıl yaklaşılabileceğine dair bir yol haritası henüz ortaya koyulmamıştır. Bu konuda yol gösterici çalışmalar da oldukça sınırlıdır^[3]. 1961 yılında NBA tanımını yaparken Petersdorf ve Beeson vücut sıcaklığı sınırı olarak 38.3°C'yi almışlardır. Bazı otörlerin vücut sıcaklığı sınırının 37.5°C'ye çekilmesi yönünde önerileri olmuştur^[4-6]. NBA ile başvuran hastalarda eğer vücut sıcaklığı değeri 37.5°C ve üzeri olarak değerlendirilirse bu hasta gruplarında inflamatuvar belirteçlerin yüksek olması kaydıyla NBA ve SBİ içine geçen durumlar olarak

da düşünülebilir. Bu nedenle tanısal süreçlerin NBA ve SBİ'li hastalarda benzer olabileceği söylenebilir^[3,6].

Literatürde NBA tanısı alan vakalar genellikle infeksiyöz hastalıklar, maligniteler ve non-infeksiyöz inflamatuvar hastalıklardan oluşurken SBİ ile başvuran hasta grubunda benzer hastalıklar görülmekle birlikte farklılıklar da bildirilmektedir^[1-3]. Sebebi bilinmeyen inflamasyon grubunda non-infeksiyöz inflamatuvar hastalıklar daha sık görülmektedir^[3,6]. NBA grubunda ileri yaşlarda malignite, tüberküloz, dev hücreli arterit gibi hastalıklar daha sık görülürken, gençlerde erişkinde Still hastalığı, viral infeksiyonlar ve teşhis edilememiş vakaların görülme sıklığı artmıştır. Benzer olarak yaş ile ilişkili hastalık değişiminin SBİ hastalarında olup olmadığı bilinmemektedir ve araştırılmalıdır. NBA ile başvuran hastalarda coğrafya belirleyici bir özellik olarak dikkati çekerken SBİ hastalarında benzer bir sonucun olup olmadığı bilinmemektedir. Diğer taraftan coğrafi dağılım vakaların çeşitliliğini de etkilemektedir. Batı Avrupa'da ve Japonya'da non-infeksiyöz sebepler daha sık görülmekteyken gelişmekte olan ülkelere ise beklendiği gibi infeksiyöz sebepler ön sıralarda yer almaktadır^[3,6,7]. Ülkemizdeki durum ise henüz yeterli yayın olmadığı için belirsizliğini korumaktadır.

Bu çalışmada üç hafta ve üzerindeki sürede hastalığı veya şikayetleri olan, ESR ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin yüksek olması nedeni ile romatoloji polikliniğe yönlendirilmiş veya başvurmuş, romatoloji uzmanı tarafından en az üç poliklinik vizitinde tanı koyulamamış, ateşi olmayan hastaların (SBİ) dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada SBİ kriterlerine uyan hastaların tanı yolculukları, eşlik eden hastalıklar, tanı için geçen sürenin ve yöntemlerin incelenmesi, son tanıları, ampirik tedavilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Romatoloji polikliniğine 2015-2021 yılları arasında başvuran SBİ kriterlerine uyan, dosyası ve takip parametrelerine ulaşılan veya son altı ay içerisinde en az bir ziyaret görülen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri; hastaların 18 yaş üzerinde olması, üç hafta ve üzerinde şikayetlerinin olması, ESH, CRP (türbidimetrik, üst sınır 5 mg/dL) gibi inflamasyon belirteçlerinin üst

sınırın iki kat ve üzerinde yüksek olması (en az üç kez), 38.3°C ve üzerinde vücut sıcaklığı olmaması, üç gün ve üzerinde hastanede yatarak incelemede veya en az üç poliklinik vizitinde tanı koyulamamış olması, son altı ay içerisinde en az bir ziyaret yapılmış olması veya hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından tetkik ve tedavi verilerine ulaşılabilir olması olarak belirlendi. Ateşi olan veya ateşi çıkan, inflamasyon yüksekliğini açıklayacak belirgin patolojisi olan (kronik infeksiyon, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, açık yara, yakın zamanda uygulanmış aşı veya benzeri bir durumun olması) veya inflamasyon belirteçleri üç haftadan kısa sürede düzelen, dosya verilerine ulaşılamayan, son altı ay içerisinde ziyaret yapılmamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların anemnez, fizik muayene, demografik özellikleri, komorbiditeleri, klinik ve laboratuvar bulguları, radyolojik tetkikleri, kullandığı ilaçlar, ilaç kesilme veya değiştirilme nedenleri, hasta dosyaları ve elektronik kayıtlardan kaydedildi. Hastaların tanıları infeksiyöz, granülomatöz hastalıklar, maligniteler, non-infeksiyöz inflamatuvar hastalıklar, tanı koyulamamış vakalar olarak gruplandı. Hastaların varsa hipertansiyon, diyabet obezite gibi eşlik eden hastalıklarına yönelik spesifik tedaviler dışında kullandıkları immünsupresif ilaçlar, kortikosteroidler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve ampirik antibiyotikler kayıt altına alınmıştır.

Çalışma 02/02/2022 tarihinde E2-22-1339 numaralı etik kurul onayına sahiptir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 23 hastanın dokuz tanesi dışlanma kriterleri nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Dört hasta verilerinin eksik olması veya son altı ayda ziyaret yapılamamış olması, beş hasta takip sırasında ateşi çıkması, veya CRP/ESH değerlerinin takip sırasında spontan veya ampirik tedavi ile düzelmesi gibi nedenler ile SBİ kriterlerine uymadıkları için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların yaş ortalaması 59 (yaş aralığı 48-73) olarak ölçüldü. Hastanede ortalama yatış süresi 9 (4-13) gün olarak ölçüldü. Hastaların romatoloji polikliniğine başvurması ile spesifik tanı alması arasında geçen süre ortalama 41 (28-56) gün, ortalama takip süresi 16 ay (6-41) olarak

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri

Hasta Sayısı	n= 14
Yaş [medyan (min-maks)]	59 (48-73)
Erkek	8
Kadın	6
Spesifik tanı alınana kadar geçen süre (gün) [medyan (min-maks)]	41 (28-56)
Hastanede yatış süresi (gün) [medyan (min-maks)]	9 (4-13)
Takip süresi (ay) [medyan (min-maks)]	16 (6-41)
Diğer polikliniklerden gönderilen hasta	9
Laboratuvar parametreleri	
Başlangıç CRP (mg/dL) (ortalama $\pm$ SS)	46 $\pm$ 18
Başlangıç sedimantasyon (ESH/h) (ortalama $\pm$ SS)	66 $\pm$ 16
Tanı öncesi ilaç kullanımı	
Steroid (<10 mg/gün)	8
NSAİİ	14
Antibiyotik ($\geq$ 7 gün)	11

ölçüldü. Çalışmaya alınan tüm hastaların CRP ve ESR değerleri yüksekti. Hastaların başlangıç CRP ortalaması 46 ± 18 mg/dL başlangıç ESH ortalaması 66 ± 16 mm/h olarak ölçüldü. Hastaların %57'si erkekti. Hastaların %64.2'si romatoloji polikliniğine diğer bir poliklinikten (Dahiliye, FTR, ortopedi, infeksiyon hastalıkları vs.) gönderilmişti. %50 hastada histopatolojik değerlendirme tanıya katkı sağladı. Hastalarda tanı aşamasında ampirik antibiyotik, kortikosteroid ve NSAİİ en sık kullanılan ilaçlar olarak tespit edildi. Hastaların %57'si 10 mg altında steroid kullanım öyküsü mevcuttu. %78.5'i en az yedi gün antibiyotik kullanmıştı.

Hastaların %54'ünde en az bir komorbid hastalık mevcuttu. %21 hastada obezite eşlik eden komorbidite olarak dikkati çekiyordu.

SBİ tanısı ile izlenen, dokuz ve 12 aylık takip sürecinde spesifik tanı koyulamayan iki hastada CRP ve ESH değerleri yüksek devam etti. Ortalama CRP değerleri 51 ± 21 mg/dL'den 23 ± 12 mg/dL'ye gerilemiş, ortalama ESH değeri 59 ± 9 mm/h'den gerileyerek 36 ± 10 mm/h olarak ölçülmüştür.

Tüm hastalar dikkate alındığında hastalar dört grup olarak sınıflandırıldı (Tablo 2). Çalışmamızda en sık maligniteler (solid ve hematolojik), infeksiyöz

Tablo 2. Hastaların aldıkları tanıya göre sınıflandırılması

Tanı	Hasta Sayısı	Radyolojik Görüntüleme	PET -BT	Endoskopi	Doku Biyopsi	PPD/Quantiferon	Oto Antikor
Solid malignite	2	+	+	+	+	+	-
Hematolojik malignite	3	+	+	-	+	+	+
Non-infeksiyöz inflamatuvar hastalık	3	+	-	-	+	-	+
İnfeksiyon	3	+	-	-	-	+	-
Sarkoidoz	1	+	-	-	+	+	-
Spesifik tanı koyulamayan	2	+	-	+	-	+	+

*Temporal arterit vakasına biyopsi yapılmıştır.

olmayan inflamatuvar hastalıklar, daha sonra sırasıyla, infeksiyöz ve granülomatöz nedenler ve tanı koyulamayanlar koyulamayanlar saptandı. Çalışmaya alınan hastaların tanı dağılımına bakıldığında iki hasta solid malignite (küçük hücreli akciğer kanseri ve pankreas kanseri), üç hasta hematolojik malignite (iki hasta non-Hodgkin lenfoma, bir hasta multiple miyelom), üç hasta infeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklar (Sjögren sendromu, temporal arterit, erişkin Still hastalığı), üç hasta infeksiyon (renal tüberküloz, bakteriyel endokardit, brücelloz), bir hasta sarkoidoz tanısı alırken iki hastada spesifik tanı koyulamadı. Hastaların tanı öncesi ortalama CRP, ESR değerleri, tanı ve takip süreleri, ampirik tedavi alıp almadıkları, biyopsi ve PET-BT yapılma durumu Tablo 3'te sunulmuştur. Hastaların altısında vücut ağırlığının %5'ten fazlası kilo kaybı mevcuttu. Hastaların tümünde görüntüleme tetkikleri yapılmıştı. Hastaların altısında iskelet sistemi için MRG taraması, bir hastada pankreasa yönelik MRG incelemesi yapılmıştı. Üç hastaya PET-BT taraması yapılabilirdi. Altı hastada kolonoskopi, dokuz hastada üst endoskopi incelemesi yapılmıştı. İki hastada kemik sintigrafisi, sekiz hastada ekokardiyografi uygulanmıştı. Tümör belirteçleri yedi hastada çalışıldı, 11 hastada periferik yayma incelenmişti. Tüm hastalardan kan ve idrar kültürü alınmıştı. RF, Anti CCP, ANA, ENA ve ANCA profil testleri altı hastada çalışılmıştı. Dokuz hastadan brücelloz testi (standart tüp aglütinasyon) istendi. Sekiz hastada PPD testi, dört hastada QuantiFERON testi yapılmıştı. Üç hastada kemik iliği biyopsisi, iki hastada bronkoskopi ve trans-toraksik iğne biyopsisi, sarkoidoz tanısı koyulan bir hastaya mediastinal lenf nodu biyopsisi, temporal arterit tanısı koyulan bir hastada temporal arter biyopsisi yapıldı.

TARTIŞMA

Vanderschueren ve arkadaşları sebebi bilinmeyen inflamasyonu (SBİ) üç haftadan daha uzun süren hastalık, vücut sıcaklığının birkaç kez 38.3°C altında ölçülmesi, inflamatuvar belirteçlerin (CRP veya ESH) yüksek olması, en az üç vizit veya iki günlük hastane incelenmesinde tanı koyulamamış olması şeklinde tanımlanmıştır.^[3] SBİ hastalarında tanı sürecinin uzun olması, hastaların bir kısmına tanı koyulamaması, tanı ve takip sürecinde algorit-

Tablo 3. Hastaların tanı dağılımları ve özellikleri

Tanı	n	Crp/Ort mg/dL	ESH/h Ort	Tanı/gün	Takip/ay	NSAİ	STR*	ATB**	PET-BT	Biyopsi
1 Küçük Hücreli AC CA	1	53 ± 15	78 ± 24	38	6	+	+	+	+	+
2 Pankreas CA	1	42 ± 21	58 ± 13	48	8	+			+	+
3 Non-Hodgkin Lenfoma 1	1	59 ± 14	64 ± 21	49	9	+				+
4 Multipl Miyelom	1	36 ± 18	94 ± 17	41	8	+		+		+
5 Non-Hodgkin Lenfoma 2	1	43 ± 23	62 ± 15	56	11	+	+	+	+	+
6 Sjögren Sendromu	1	21 ± 9	53 ± 26	28	41	+	+			
7 Temporal Arterit	1	63 ± 11	59 ± 23	36	34	+	+	+		+
8 Erişkin Still Hastalığı	1	43 ± 12	49 ± 15	39	33	+	+	+		
9 TBC	1	34 ± 24	78 ± 14	59	18	+		+		
10 Bakteriyel Endokardit	1	79 ± 29	87 ± 12	32	7	+		+		
11 Brucella	1	51 ± 28	71 ± 19	37	14	+		+		
12 Sarkoidoz	1	24 ± 13	52 ± 11	38	19	+	+	+		+
13 Spesifik tanı koyulamayan 1	1	41 ± 19	61 ± 25	-	9	+	+	+		
14 Spesifik tanı koyulamayan 2	1	61 ± 24	58 ± 19	-	12	+	+	+		

*Steroid. **Antibiyotik.

manın bulunmaması, önemli sorunlar olarak dikkati çekmektedir. NBA ve SBİ karşılaştırıldığında SBİ için tanı koyma zamanı daha uzun bir süreyi kapsamaktadır.^[3,6,7]

Çalışmamızda SBİ tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalara maligniteler (hematolojik ve solid), non-infeksiyöz inflamatuvar hastalıklar, infeksiyon ve granümatöz hastalıklar olarak üç grupta tanı koyulmuştur.

Konuyla ilgili çalışmalarda farklı hastalıkların SBİ grubunda yer aldığı görülebilmektedir.^[3,6-8] Hematolojik malignitelerin bulunmadığı seriler veya solid malignitenin bulunduğu veya bulunmadığı seriler bildirilmiştir.^[3,6-10] Çalışmamızda SBİ ön tanısı ile tetkik edilen ve lenfoma tanısı alan hastalar bulunmaktadır. Literatürde lenfoma, SBİ'li serilerde sıklıkla tanı koyulan hastalık olarak dikkati çekmektedir.^[6-10] Bu nedenle SBİ tanısı ile tetkik edilen hastalarda lenfoma sıklıkla hatırlanmalı ve araştırılmalıdır. Hematolojik maligniteler, hepato-splenomegali, lenfadenopati, periferik kan tablosu bozuklukları veya sitopeniler ile akla gelen tanı olsa da bizim hasta grubumuzda uzunca bir süre hafif anemi ve SBİ tablosuyla tetkik edilmiş üç hastada kemik iliği biyopsisi ile hematolojik malignite tanısı koyulmuştur. İki hasta kemik iliği biyopsisiyle lenfoma tanısı alırken bir olgu atipik seyirle yine kemik iliği biyopsisiyle multiple miyelom tanısı almıştır.

Solid maligniteler özellikle radyolojik görüntülemelerin sık kullanılması ile kısmen kolay tanı alır hale gelmiştir. Ancak yine de pankreas ve küçük hücreli akciğer kanseri tanısı koyduğumuz iki vakada da görüldüğü üzere radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda bu hastalar da SBİ grubunda yer alabilmektedir.

Non-infeksiyöz inflamatuvar hastalıklar SBİ sebepleri arasında sıklıkla yer almaktadır.^[3,6,8,9] Bu hastaların araştırılması sırasında özellikle anamnez, fizik muayene, laboratuvar testlerini değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Her ne kadar mevcut çalışmada testlerin yanlış pozitifliği söz konusu olmasa da, pretest olasılık dikkate alınmadan istenen özellikle ANCA, ANA, RF gibi romatolojik testlerin yorumunda yapılan hatalar yanlış tanı koyulmasına neden olabilmektedir.

Romatolojik hastalıklar arasında özellikle

dev hücreli arterit, Takayasu arteriti, Sjögren sendromu ve Polimyaljia romatika akılda tutulması ve araştırılması gereken hastalıklar olarak dikkati çekmektedir.^[3,6,11] Polimyaljia romatika sıklıkla bildirilen bir hastalık olmasına karşın bazı serilerde bulunmaması tanısız olarak hekim deneyimin devreye girmesi ve hastalığın bu grup hastada öncelikli düşünülmemesi gibi olasılıkları akla getirmektedir. Çalışmamızda yer alan üç hasta romatolojik hastalık tanısı almış ve en sık görülen ikinci grup hastalığı oluşturmıştır. NBA ve SBİ için benzer hastalık grupları bildirilse de literatür incelendiğinde SBİ grubunda non-infeksiyöz inflamatuvar hastalıklar daha sık tanı aldığı görülmektedir.^[3,6,12] Bu grupta yer alan özellikle polimyaljia romatika ve dev hücreli arteritin alışılmış klinik bulgular olmaksızın sadece yapısal semptomlar ve inflamasyon belirteçleriyle seyredebileceğini de belirtmek gerekir.

Perriti ve arkadaşları 47 vakalık serilerinde yaş, CRP ve ESH eşik değerlerinin tanı süreci açısından önemli olabileceğine dikkat çekmişlerdir.^[9] Bu eşik değerler düşük veya yüksek tutulduğunda farklı tanısız hasta grupları ile karşılaşılabılır. Bizim çalışmamızda ESH, CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin normalin üst sınırından iki kat ve üzerinde yüksek olması eşik değer olarak alınmıştır. Vanderschuren ve arkadaşları özellikle yaşın hastalar için önemli bir belirteç olduğunu söylemektedir.^[3] Çalışmacılar ileri yaş hastaların özellikle malignite ve tüberküloz açısından daha yüksek oranda teşhis aldıklarını ifade etmişlerdir. Bu nedenle özellikle malignite ve tüberküloza ilave olarak polimyaljia romatika ve dev hücreli arterit gibi bazı hastalıklarda yaşın da dikkate alınarak atipik seyrin akılda tutulup yüksek şüphe ile çalışılması ve gerekirse uygun vakalarda histopatolojik değerlendirmenin yapılması uygun olacaktır.

Literatürde SBİ hasta serilerinde romatolojik ve malign hastalıklara ilave olarak infeksiyöz sebepler dikkati çeken hastalıklar arasındadır.^[3,6,9] İnfeksiyon ile ilişkili SBİ nedenleri arasında coğrafi dağılım da dikkate alınarak özellikle kırsal alanlarda veya hayvancığın yaygın olduğu bölgelerde bruselloz, sosyokültürel ve ekonomik gelirin düşük olduğu hasta gruplarında tüberküloz SBİ hastalarında sıklıkla akılda tutulması gereken hastalıklar olarak dikkati çekmektedir. SBİ hastalarında sadece pul-

moner tüberküloz değil akciğer dışı tüberküloz da araştırılmalıdır. Bizim çalışmamızda bir hasta renal tüberküloz tanısı almış, bir vaka bruselloz tanısı almıştır. SBİ hastalarında sıklıkla görülen infeksiyöz nedenler arasında hatırlanması gereken bir diğer hastalık da bakteriyel endokardit olup bizim hasta grubumuzda da bir hastada da subakut bakteriyel endokardit tanısı koyulmuştur.^[12,13] Literatürde sarkoidoz SBİ tanısı ile tetkik edilen hastalarda değişik serilerde bildirilmiştir.^[3,6,9] Bizim serimizde de bir hastaya sarkoidoz tanısı koyulmuştur.

Literatürde de vurgulandığı gibi SBİ hastalarına bazen tüm incelemelere rağmen tanı koyulamamaktadır.^[8-10] Son dönemde SBİ serilerinde tanı koyulamayan hasta oranı %25-%40 oranında değişmektedir.^[3,6,9,10] Literatürde NBA'lı hastalarla karşılaştırıldığında SBİ hastalarında tanı koyulamama oranı daha yüksek bulunmaktadır.^[6,9,14] Bizim serimizde iki hastaya tanı koyulmadı. Semptomlarında kısmen hafifleme izlenen iki hastanın dokuz ve 12 aylık takip sürecinin sonunda CRP ESH değerleri halen yüksek olmakla birlikte ortalama CRP ve ESH değerlerinde bir düşüş gözlemlendi.

SBİ hastaların tanı alma süreci uzun bir zamana ihtiyaç gösterebilmektedir. Hastalarda tanı süresinin uzun olmasının sebepleri arasında nadir görülen hastalıkların tanınmasında zorluklar, istenen otoantikor, PET-BT, doku biyopsisi, bronkoskopi, endoskopi, ekokardiyografi gibi spesifik tetkiklerin randevularının ve sonuçlarının alınmasının uzun zaman alması gibi nedenler dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların romatoloji polikliniğine başvurması ile spesifik tanı alması arasında geçen süre ortalama 41 (28-56) gün olarak ölçülmüştür ve bu literatürdeki süre ile kıyaslandığında daha kısa olarak değerlendirilebilir.^[3,6,8,9]

Tanı ve tedavi algoritmaları olmaması nedeniyle pratikte sıklıkla karşılaşılan ampirik tedavi yaklaşımları SBİ hastalarında çoğunlukla sorunu çözmemekte ve olguların ileri tetkik edilmesi gerekmektedir. SBİ hastalarında sıklıkla ampirik olarak 10 mg ve altındaki steroid, geniş spektrumlu antibiyotikler ve NSAİİ kullanıldığı literatürde de bildirilmektedir.^[3,6,8,9] Ampirik tedavi sırasında ortaya çıkabilecek olan ilaç ilişkili komplikasyonlar, infeksiyonlar, primer SBİ

nedeninden bağımsız olarak sürecin uzamasına neden olabilmektedir. Literatürde SBİ hastalarında ampirik tedaviye bağlı ölüm de bildirilmiştir.^[6,9,11] Bizim çalışmamızda da hastalarda tanı aşamasında ampirik antibiyotik, kortikosteroid ve NSAİİ en sık kullanılan ilaçlar olarak dikkati çekmektedir.

Steroid ve NSAİİ'lerin ateş üzerine olan etkileri dikkate alınmalıdır. Kullanılan ilaçların ateşi baskılayarak 38.3°C ve altında seyretmesine neden olması SBİ kriterlerini doldurmayan bir grup hastanın da bu grupta değerlendirildiğini düşündürmektedir. SBİ ön tanısı ile izlenen ateşi olmayan hastaların tetkik sürecinde ateşinin ortaya çıkmasının kullanılan ampirik ilaçların kesilmesine bağlı olduğu bizim çalışmamızda iki hastada izlenmiş bu hastalar SBİ çalışma grubundan dışlanarak NBA olarak tetkik edilmiştir. Tüm hastalar dikkate alındığında da ampirik tedavi yaklaşımının tanı ve sürece katkısının olmadığı düşünülmüştür. Tedavi açısından bakıldığında gerek ampirik gerek tanı sonrası steroid kullanımı SBİ grubunda non-infeksiyöz inflamatuvar hastalıkların sıklıkla bulunmasıyla ilişkilendirilebilir.

Kullanılan tarama veya tanısal testlerin tanıya olan katkısı her çalışmada farklı final tanıların olması veya tanı koyulamayan hastaların bulunması nedeniyle bilinmemektedir. Özellikle modern görüntüleme yöntemlerinin kullanımı daha fazla sayıda SBİ hastasının tanı almasına neden olmaktadır. Literatürde giderek artan sıklıkta kullanılan PET-BT infeksiyöz nedenlerin tanısına katkı sağlamazken özellikle malignite, dev hücreli arterit, Takayasu arteriti, Castleman hastalığı gibi hastalıkların tanınmasına katkı sağlamıştır.^[15,16] PET-BT'nin tanısal katkı oranı literatürde %30 olarak belirtilmektedir.^[15-17] Literatürde tanı ve takip sürecinde hiç PET-BT kullanılmayan seriler bulunmaktadır.^[3,6,8] PET kullanımı malignitelerin teşhisine önemli ölçüde katkı sağlarken, infeksiyöz olmayan inflamasyonun teşhis sürecini kısaltmaktadır.^[16,17] PET kullanımı, tutulum bölgelerinin, inflamasyon bölgesinin, non-infeksiyöz tutulum bölgelerinin tanımlanmasına katkı sağlamaktadır. Diğer yandan tanısal amaçlı yapılan biyopsiler teşhis sürecine her zaman katkı sağlayamamaktadır.^[15-17] Doğru lokasyona biyopsi yapılmaması veya gereksiz biyopsi işlemlerinin yapılması gibi sorunları daha fazla PET-CT kullanarak aşmak

mümkün olabilir. Literatürde de belirtildiği gibi temporal arter dışında biyopsi lokalizasyonunun belirlenmesi belki sadece PET-BT rehberliğinde olması anlamlı olacaktır.^[3,6,8] PET-BT yönteminin yüksek CRP değerlerine sahip hastalarda daha prediktif katkı sağladığı bildirilmiştir.^[16,17] FDG PET-BT'nin son dönemde romatoloji alanında giderek daha sık kullanıldığı dikkati çekmektedir. Yaygın olmayan PET-BT cihazları nedeni ile randevu sürelerinin uzun olması, yüksek maliyet gerektirmesi daha önce çekilen BT incelemeleri nedeniyle hastanın tekrar radyasyon almak istememesi gibi nedenler bizim çalışmamızda gözlemleyebildiğimiz PET-BT kullanımını kısıtlayıcı nedenler arasında sayılabilir.

Çalışmamızda yer alan hastaların %54'ünde en az bir komorbid hastalık mevcuttu. Özellikle obezite hastalarında CRP yüksekliği bildirilmiştir.^[18,19] Literatürde belirtildiği üzere vücut kitle indeksi (BMI) ile korele CRP yükseklikleri bariatrik cerrahi sonrası kilo kontrolü ile gerilemiştir.^[18,19] Tanı koyulamayan iki hastadan bir tanesi BMI indeksi yüksek kadın hasta idi. Hastanın 12 aydır izlenmesine karşın spesifik tanı olmaksızın halen CRP ve ESR değerleri yüksek kalmaya devam etmektedir.

Literatürde SBI hastalarının mortalite oranı serilerde farklılık göstermektedir.^[3,6,8,9] SBI hastalarının takiplerinde prognozun iyi olduğu ve birçok immünolojik anormalliğin kendiliğinden normale döndüğü gözlemlenmiştir.^[20-22] Vanderschuren ve arkadaşları çalışmalarında özellikle romatolik hastalık tanısı alan hastaların prognozlarının olumlu olduğunu bildirmişlerdir.^[3,6] Mortalite tahmin edilebileceği gibi malign hastalarda yüksektir. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için SBI'li hastaların mortalite ve prognoz gibi parametreleri hakkında bir yargıya varılamamıştır.

SONUÇ

Nedeni bilinmeyen ateş hakkında geniş bir literatür bulunmasına karşın SBI hakkında sınırlı veri mevcuttur. Hastalarının nasıl yönetileceğine dair ortaya koyulmuş algoritmalar henüz bulunmamaktadır. Literatürde bildirilen çalışmaların hemen tamamında sınırlı vaka sayısının bulunması çok merkezli çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmak-

tadır. Güncel hastalık ve tanı yöntemlerinde elde edilen gelişmeler bu hasta grubunun daha kolay tanı almasını sağlayacaktır.

Bizim çalışmamızın retrospektif olması ve az sayıda hasta içermesinin kısıtlayıcı noktaları olduğunu söylemek mümkündür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre maligniteler, tüberküloz, bruseloz, sarkoidoz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar sıklıkla akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır. Sonuçlarımıza göre SBI hastalarının incelenmesi için özellikle PET-BT kullanımının faydalı olabileceği düşünülmüştür. PET-BT kullanımı NBA için önerildiği gibi SBI içinde zaman içerisinde tanısal algoritma açısından önerilebilir. Hastaların tanısına giden inceleme sürecinde PET-BT dışında doku biyopsisi katkı sağlayan tetkikler olarak dikkati çekmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi 2 nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: E2-22-1339, Tarih: 02.02.2022).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: YK, İE

Analiz/Yorum: YK, İE

Veri sağlama: YK

Yazım: YK, İE

Gözden Geçirme ve Düzeltme: YK, İE

Onaylama: YK

KAYNAKLAR

1. Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30. <https://doi.org/10.1097/00005792-196102000-00001>
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-re-examined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
3. Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, Van Boxelaer I, Wauters E, Knockaert DD. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: Two of a kind. *Eur J Intern Med* 2009;20(4):415-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.01.002>
4. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253(3):263-75. <https://doi.org/10.1046/j.1365->

2796.2003.01120.x

5. De Kleijn EMHA, Vandenbroucke JP, van der Meer JWM. Fever of unknown origin (SBA), I: A prospective multicenter study of 167 patients with SBA, using fixed epidemiological criteria. *Medicine (Baltimore)* 1997;76(6):392-400. <https://doi.org/10.1097/00005792-199711000-00002>
6. Suzanne Béra, Yvan Jamilloux, Mathieu Gerfaud-Valentin, Stéphane Durupt, Raphaële Nove-Josserand, Jean-Christophe Lega, et al. Inflammation of unknown origin: Evaluation and prognosis of 57 cases. *J Clin Med* 2022;11(1):32. <https://doi.org/10.3390/jcm11010032>
7. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin: Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993;72(3):184-96. <https://doi.org/10.1097/00005792-199372030-00004>
8. Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (SBA) and inflammation of unknown origin (SBI): Data from a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(1):70-7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211687>
9. Perrin AE, Goichot B, Andrès E, Grunenberger F, Wicky C, Ruellan A, et al. Évolution et pronostic à long terme des syndromes inflammatoires biologiques persistants inexpliqués. *Rev Médecine Interne* 2002;23(8):683-9. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(02\)00642-2](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(02)00642-2) İKİ KAYNAK AYNI
10. Balink H, Bennink RJ, Veeger NJ, van Eck-Smit BL, Verberne HJ. Diagnostic utility of (18)F-FDG PET/CT in inflammation of unknown origin. *Clin Nucl Med* 2014;39(5):419-25. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000423>
11. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: Evaluation of 144 cases in a nonuniversity hospital. *Scand J Infect Dis* 2006;38(8):632-8. <https://doi.org/10.1080/0036554060060656>
12. Perrin AE, Goichot B, Andrès E, Grunenberger F, Wicky C, Ruellan A, et al. Evolution et pronostic à long terme des syndromes inflammatoires biologiques persistants inexpliqués (Unexplained prolonged inflammatory syndromes: long-term followup and prognosis). *Rev Med Interne* 2002;23(8):683-9. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(02\)00642-2](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(02)00642-2) İKİ KAYNAK AYNI
13. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Kardiol Pol* 2015;73(11):963-1027. <https://doi.org/10.5603/KP.2015.0227>
14. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, 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 (Baltimore)* 2007;86(1):26-38. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31802fe858>
15. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, de Geus-Oei LF, 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(5):694-703. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0295-z>
16. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):191-6. <https://doi.org/10.1086/318480>
17. Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the workup of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2004;15(3):151-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2004.01.018>
18. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282(22):2131-5. <https://doi.org/10.1001/jama.282.22.2131>
19. Lautenbach A, Stoll F, Mann O, Busch P, Huber TB, Kielstein H, et al. Long-term improvement of chronic low-grade inflammation after bariatric surgery. *Obes Surg* 2021;31(7):2913-20. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05315-y>
20. Geata GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: A systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 2006;27(3):205-11. <https://doi.org/10.1097/00006231-200603000-00002>
21. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med* 1994;33(2):67-73. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.33.67>
22. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156(6):618-20. <https://doi.org/10.1001/archinte.1996.00440060036004>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yusuf KARABULUT

Özel Doruk Tıp Merkezi,

Romatoloji Kliniği

Ankara-Türkiye

E-posta: yusufkarabulut.dr@gmail.com