

Bilinmeyen Ateş Etiyolojisinde Girişimsel Hematolojik Tetkiklerin Yeri

The Place of Interventional Hematologic Investigations in Unknown Fever Etiology

Mehmet Gündüz¹, Samet Yaman², Şule Mine Bakanay Öztürk¹, Ayşe Kalem Kaya³, Aydan Kılıçarslan⁴, Aysun Şentürk Yıkılmaz¹, İmran Hasanoğlu³, Sema Akıncı¹, Rahmet Güner³, İmdat Dilek¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji BD

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları AD

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji AD

Öz

Amaç: Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) etiyojisi çoğu zaman klinisyenleri uğraştıran, tanı için invaziv işlemler gerektiren klinik bir tablodur. Kemik iliği kültürü ve biyopsisi ile lenf nodu biyopsisi bu amaçla tercih edilen invaziv girişimlerdir. Çalışmamızda NBA etiyojisi araştırdığımız hastalarımıza ait bu incelemelerin tanındaki rolü ve sonuçları tartışılmıştır.

Materyal ve Metot: Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde NBA etiyojisine yönelik kemik iliği (KI) kültürü ve biyopsisi amacı ile Hematoloji ile konsülte edilen ve lenf nodu biyopsisi değerlendirilen hastalar incelenerek, tanıda bu invaziv girişimlerin rolü değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kemik iliği kültürü-biyopsisi yapılan 18 erkek, 14 kadın, toplam 32 hastadan alınan kemik iliği kültürlerinin altısında üreme saptandı. İki hastada eş zamanlı olarak hem kan, hem de kemik iliği kültüründe üreme vardı. İki hastanın sadece kemik iliği kültüründe *Brucella* spp. üredi. Kemik iliği biyopsilerinden 24'ü (%75,00) normoselüler, 6'sı (%19,00) hiperselüler, biri (%3,00) lenfoma tutulumu gösteren kemik iliği ve bir diğeri ise poliklonal plazma hücre artışı gösteren hiposelüler kemik iliği şeklinde raporlandı. Fizik muayenede lenfadenopatisi saptanan dokuz hastaya lenf nodu biyopsisi yapıldı. Lenf nodu biyopsileri ile bir hastada *Leishmania* spp., bir hastada EBV ve iki hastada diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL) saptandı.

Sonuç: NBA etiyojisinde kemik iliği biyopsisi ve kültürü ve lenf nodu biyopsisi invaziv tanısall girişimler olup, kemik iliği tutulumu ile seyreden brusella gibi zoonotik enfeksiyonlar başta olmak üzere lösemi, lenfoma, tüberküloz gibi durumları ortaya koymada altın standart testtir. NBA etiyojisi araştırılırken girişimsel hematolojik işlemlerin değeri göz ardı edilmemelidir. Birinci basamak hekimleri, bu işlemlerin gerekliliği ve zamanlaması konusunda bilgi sahibi olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Nedeni bilinmeyen ateş etiyojisi, kemik iliği kültürü ve biyopsisi, lenf nodu biyopsisi

Abstract

Objectives: Fever of unknown origin (FUO) is a usually challenging clinical condition for physicians. The diagnostic work-up requires invasive procedures including culture of bone marrow aspirates and bone marrow/lymph node biopsies. In this study, we have investigated the results of diagnostic procedures employed for the work-up of FUO.

Materials and Methods: Patients who were requested hematological consultation for bone marrow aspiration for culture during the work-up for FUO in the Infectious Diseases Department of Ankara Atatürk Training and Research Hospital were included in the study. Patients with detected lymphadenopathies during physical examination had also underwent pathological investigation of bone marrow and lymph node biopsies.

Results: Bone marrow cultures revealed positive results in 6 out of 32 patients (18 male and 14 female). Two patients had simultaneous positivity of both blood and bone marrow cultures. *Brucella* spp. was detected in bone marrow cultures of two other patients. Among the bone marrow biopsies 24 (75.00%) were normocellular, 6 (19.00%) were hypercellular, 1 (3.00%) revealed lymphoma involvement and

1(3,00%) revealed polyclonal expansion of plasma cells. Nine patients with with lymphadenopathies in physical examination were performed lymph node biopsies. Lymph node biopsies demonstrated *Leishmania* spp. in 1 patient, EBV in 1 patient and diffuse large B-cell lymphoma in 2 patients.

Conclusion: Bone marrow biopsy and culture and lymph node biopsy are invasive diagnostic tests for the work-up of FUO. Bone marrow culture is the golden standard for the diagnosis of zoonotic infections including brucellosis and granulomatous infections including tuberculosis, as well as infiltration with leukemia and lymphoma. The value of interventional hematological procedures should not be underestimated during the work-up of FUO. The primary care physicians must be aware of this necessity and of the timing for these procedures.

Key words: Fever of unknown origin etiology, bone marrow culture and biopsy, lymph node biopsy

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Mehmet Gündüz

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

e-posta: drmgunduz02@gmail.com

Geliş Tarihi: 24.10.2017

Kabul Tarihi: 25.12.2017

Giriş

Ateş birçok hastalığın ortak bir bulgusudur; çoğu kez kısa sürelidir ve sıklıkla nedeni kolayca ortaya konabilir. Ancak bazı olgularda ateş uzar ve ayrıntılı değerlendirmelere rağmen sebep bulunamayabilir. Bu durumda, ateş nedeninin belirlenmesi klinisyenler için ciddi bir sorun haline gelir.

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ilk kez 1961 yılında tanımlanmıştır.¹ Klasik NBA, ateşin 38,3 °C' nin üzerinde olması, sürenin üç haftadan uzun olması ve bir haftalık hastane araştırmasına rağmen nedenin belirlenememesi olarak tanımlanır.¹⁻⁴ NBA'nın etiyolojik dağılımı coğrafik bölgeler arasında farklılıklar gösterebilmektedir.⁵⁻⁷ Enfeksiyöz, otoimmün, iyatrojenik, nörolojik ve onkolojik etiyolojileri de içeren geniş bir hastalık yelpazesinin NBA'ya neden olduğu bilinmektedir.⁸ Genel olarak, tam bir tıbbi öykü, ayrıntılı fizik muayene, temel laboratuvar testleri ve ampirik antibiyotik tedavisi NBA çalışmalarında ilk adımlar olarak kabul edilmektedir.⁹ Belli bir odak saptanamamış ise göğüs radyografisi ve bilgisayarlı tomografi gibi radyolojik taramalar, lomber ponksiyon ve kemik iliği biyopsisi gibi daha invaziv testler, otoimmün antikorlar veya bulaşıcı ajanlar için özgün laboratuvar testleri etiyolojiyi saptamak için adımlardır.⁹

Bu çalışmalar arasında, kemik iliği aspirasyon biyopsisi ve kültürü sık istenen testlerden biridir. Kemik iliği muayenesi, özellikle ateşin uzun süreli olduğu olgularda, NBA hastalarının değerlendirilmesinde önemli bir tanı yöntemi.¹⁰ Ancak bu konuda yayınlanan az sayıdaki çalışmanın sonuçları etiyolojiye yönelik yapılan kemik iliği kültür bulgularının kemik iliği biyopsisine göre daha düşük oranda tanıya yardımcı olduğunu göstermiştir.^{4,11,12}

Kemik iliği kültürü, sıklıkla kan kültürleri ve diğer vücut sıvıları ve dokularının kültürleri ile birlikte yapılır. Bu tür uygulamalarda hasta temelli maliyet de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmada, NBA etiyolojisinde nasıl bir algoritma izlememiz gerektiğini ve yine NBA etiyolojisinde kemik iliği kültürü ve biyopsisi ile lenf nodu

biyopsisi gibi girişimsel hematolojik tetkiklerin tanısal gerekliliğini vurgulamak için geriye dönük bir inceleme yaptık.

Materyal ve Metot

Bu çalışmaya Ocak 2012 ile Ekim 2017 yılları arasında Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde NBA etiyolojisi için hematoloji servisine konsülte edilen 18 erkek, 14 kadın, toplam 32 hasta alındı. Tüm hastalardan daha önceden eş zamanlı olarak tanı amaçlı kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile birlikte kemik iliği kültürü alınmıştı.

Tüm hastalar NBA tanı kriterlerini karşılamaktaydı. Hastaların detaylı özgeçmişleri, tıbbi hikaye ve fizik muayenelerine ilaveten laboratuvar incelemeleri olarak tam kan sayımı, karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyleri dahil biyokimya tetkikleri, eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, ferritin gibi akut faz reaktanları, antinükleer antikorlar, tam idrar testi (mikroskopik muayene dahil), idrar kültürü, kan kültürleri, serolojik ve görüntüleme testleri (göğüs radyografisi, bilgisayarlı tomografi) mevcuttu.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi standart teknikler kullanılarak alınmıştı. Kan kültür şişesine ekilen kan ve kemik iliği kültür örnekleri BACTEC 9240 otomatik kan kültür cihazına yerleştirilmiş, izole edilen mikroorganizmaların identifikasyonları ve antibiyogramları yapılmıştı. Yedi gün boyunca sinyal vermeyen kan/kemik iliği kültürleri “üreme olmadı” şeklinde raporlanmış, Brusella için uzamış inkubasyon uygulanmıştı.

Bulgular

Hastaların ortanca yaşı 40 (min:22-maks:84), hastanede ortanca kalış süreleri ise 11,50 (min:2-maks:52) gün idi. Hastalara ait laboratuvar sonuçları Tablo 1’ de gösterilmiştir.

NBA hastalarının kan testlerinde anemi 21 (%65,00) hastada en sık görülen bulgu idi. Hastalara ait tam kan sayımı anormallikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Onbir hastada organomegali (6 splenomegali, 2 hepatomegali, 3 hepatosplenomegali) vardı. Tüberkülin deri testi konulan 17 hastanın, 15’inde negatif, 2’sinde pozitif (12 mm ve 30 mm) olarak sonuçlanmıştı. Brusella tüp aglütinasyonu 6 hastada pozitif (titre 3 hastada 1/80, 1 hastada 1/160, 1 hastada 1/320, 1 hastada 1/640) saptandı. Altı hastada anti nükleer antikor (ANA) +1 veya sınırda, 1 hastada romatoid faktör pozitif, 1 hastada anti-ds DNA pozitif saptandı. Serum protein elektroforezi gönderilen 13 hastadan 11’i normal saptanırken, birinde poliklonal gammopati, birinde ise hipergamaglobulinemi görüldü.

Yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsilerinden 24 (%75,00) tanesi normoselüler, 6 tanesi hiperselüler, biri lenfoma tutulumu gösteren kemik iliği ve bir diğeri ise poliklonal plazma hücre artışı gösteren hiposelüler (aplastik anemi) kemik iliği şeklinde raporlandı.

Kan kültürü alınan hastaların yedisinde üreme saptanırken, eş zamanlı alınan kemik iliği kültürlerinin ise 6’sında üreme elde edildi. Üreme elde edilen hastalardan sadece 2 hastada eş zamanlı olarak hem kan hem de kemik iliği kültüründe üreme saptandı. Bir hastada ise eş zamanlı olarak hem kan hem de kemik iliği kültüründe

Brucella melitensis üredi. Başka bir hastada ise kan kültüründe üreme olmamasına rağmen kemik iliği kültüründe *Brucella* spp. üredi. Elde edilen kan ve kemik iliği kültür sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastalara ait laboratuvar sonuçları

	Ortanca (min-maks)
Lökosit (K/uL)(N:4000-11000)	8270 (500-27500)
Hemoglobin (g/dL)(N:13,5-18)	11,25 (8-15,90)
Trombosit (K/uL)(N:150-400)	213500 (27-562000)
Sedimentasyon (mm/h)(N:1-20)	69 (6-150)
CRP (mg/L)(N:0-5)	37,10 (0,30-292)
Ferritin (ng/mL) (N:30-400)	520 (105-2000)
Albumin (g/dL) (N:3,50-5,20)	3,48 (2,51-3,48)

Tablo 2. NBA hastalarında hematolojik anormallikler

Hematolojik parametreler	n (%)
Anemi	21 (65)
Trombositopeni	9 (28)
Lökopeni	8 (25)
Lökositoz	4 (12,50)
Trombositoz	3 (9)
Pansitopeni	4 (12,50)
Lökopeni+anemi	6 (19)
Lökositoz+anemi	2 (6)
Trombositopeni+anemi	6 (19)
Trombositoz+anemi	3 (9)

Tablo 3. Kan ve kemik iliği kültür sonuçları

	Üreme yok	Üreme var	Koagülaz (-) stafilokok	<i>Brucella</i> spp.	Gram (-) kokobasil
Kan kültürü	25	7	4	1	2
Kİ kültürü	26	6	4	2	-

Dokuz hastaya lenf nodu biyopsisi (4 inguinal, 2 aksiller, 2 servikal, 1 hilar) yapıldı. Inguinal lenf nodundan yapılan biyopsilerden 1 tanesinde *Leishmania* spp., bir hastada ise EBV + diffüz büyük B hücreli NHL lenfoma saptandı. Servikal lenf nodunun birinden ise yüksek dereceli diffüz büyük B hücreli NHL lenfoma saptandı. Bu

hastalardan birinde eşzamanlı olarak kemik iliği biyopsisinde de lenfoma tutulumu saptandı.

Tartışma

Nedeni bilinmeyen ateş, en az bir haftası hastane yatışı olmak üzere üç haftadan uzun süre ateşin 38,3°C'nin üzerinde olması, gerekli testlerin yapılmasına rağmen kesin etiyolojik faktörün ortaya konulamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda hematolojik değişiklikler yaygındır. Bizim çalışmamızda anemi en sık görülen bulgu iken, trombositopeni ve lökopeni diğer sık görülen bulgulardır. Bu bulgularımız literatürdeki diğer çalışmalarda ortaya çıkarılan bulguları desteklemektedir.^{13,14}

Aneminin yüksek oranı, kronik hastalık anemisi ve beslenme yetersizliği ile bağlantılı olabilir. NBA etiyolojisinde tanımlanan enfeksiyöz ve sistemik hastalıklar kemik iliğinde çeşitli morfolojik değişikliklere yol açmaktadır.¹⁵ Bu değişiklikler, interstisyel ödem, vasküler tıkanıklık, kanama, iskemik nekroz ve süpüratif nekroz ile karakterize akut inflamasyon olabileceği gibi granüloma, reaktif lenfoid hiperplazi, plazmositoz, histiyositoz veya fibrozis ile karakterize kronik inflamasyon da olabilir.¹⁵ Kemik iliği biyopsisi ile lenfoma, lösemi, multipl miyelom gibi neoplastik hastalıkların, dissemine histoplazmozis ve brusella gibi intraselüler enfeksiyonların ve miliyer tüberkülozun tanısı konulabilir.¹⁶ Bu çalışmada kemik iliği biyopsisi ile 1 hastaya lenfoma, 1 hastaya ise aplastik anemi tanısı konuldu.

Yapılan bir çalışmada NBA etiyolojisi araştırılırken trombositopeni ve aneminin birlikte bulunduğu hastalarda kemik iliği biyopsisi yapmanın tanıya götürücü önemli bir inceleme olduğu gösterilmiştir. Keza anemisi ve trombositopenisi olan NBA hastalarında kemik iliği biyopsisi ile %23,70 oranında tanı konulabilmektedir.¹⁷ Bizim çalışmamızda anemi ve trombositopenisi olan hasta sayısı 6 (%19,00) idi. Bu hastaların üçünde (1 hepatosplenomegali, 2 splenomegali) organomegali saptanmıştır.

Bu çalışmada kemik iliği aspirasyonu, 24 (%75,00) hastada normoselüler özellikte diğer 6 (%19,00) hastada ise hiperselüler yaymalar şeklinde idi. Yalnızca 1 (%3,00) hastada lenfoma tutulumu ve 1 (%3,00) hastada ise poliklonal plazma hücre artışı görüldü. Aspirasyon yaymalarının herhangi birinde granülom görülmedi. Benzer bir çalışmada, kemik iliği kültürlerinin tanısal verimi %0-2,00 kadar düşük olarak bildirilmiştir.¹⁸ Bir başka çalışmada ise, NBA' lı 61 hastada 215 kemik iliği kültürü çalışmasında kemik iliği kültürleri kan kültürleri ile geriye dönük olarak karşılaştırılmış, sadece bir kemik iliği kültüründe klinik olarak anlamlı izolat, kan kültürü ile de tespit edilen *Mycobacterium avium* kompleks üretilmiştir.¹¹ Kemik iliği kültürleri, NBA'nın rutin başlangıç değerlendirmesi için muhtemelen gerekli değildir çünkü pozitiflik oldukça düşüktür ve açık bir üstünlüğe sahip olmayan kan kültüründen daha invazivdir. Kemik iliği biyopsisinin ise, NBA hastalarında aspirasyona tamamlayıcı ve bazı açılardan daha iyi tanı yöntemi olduğu sonucuna varılabilir. Klasik NBA'da kemik iliği biyopsisinin tanısal verimi %2-20 arasında değişmektedir.¹⁹⁻²¹ Ahmed ve ark. NBA'da kemik iliği biyopsisinin tanısal veriminin %16 olduğunu bildirerek NBA etiyolojisindeki öncelikli rolünü vurgulamıştır.²¹ Yine başka bir çalışmada standart kemik iliği aspirasyon biyopsisinin NBA' daki tanısal verimi %0,60-10 olarak bulunmuştur.²¹⁻²³

Bu konuda yapılmış olan kemik iliği çalışmalarına¹⁹⁻²³ benzer bir şekilde çalışmamızın sonuçları da kemik iliği incelemesinin NBA tanısını koymak için yararlı bir işlem olduğunu göstermektedir. Ancak başlangıç ve birinci basamak testleri ile tanı

çoğunlukla konulmaktadır.²⁴ Bu çerçevede NBA etiolojisinde uygulanan testler Tablo 4'te gösterilmiştir. Kemik iliği kültürleri, günümüzdeki kan kültür sistemlerinde sağlanan gelişme sonrası nadiren gerekmektedir.²⁴ Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde NBA' da hematolojik girişimsel testlerden, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi işlemi kan kültürüne kıyaslandığında tanısal anlamda oldukça üstündür.

NBA tanısı araştırılırken fizik inceleme veya görüntüleme patolojik lenf nodu büyümesi saptanan hastalar için lenf nodu biyopsisi yararlı olabilir. Doğru tanı için, iğne aspirasyonuna kıyasla eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Biyopsi örnekleri almak için tercih edilen bölgeler posterior servikal, epitroklear veya supraklaviküler lenf nodülleri olmalıdır. Anterior servikal, aksiller veya inguinal lenf nodüllerinden kaçınmak yeğlenir, çünkü bu düğümler için patoloji raporları sıklıkla özgün değildir.¹⁶ Lenf nodu biyopsisi toksoplazmoz ve Kikuchi hastalığı için tanısaldır. Lenf nodu biyopsi örneklerinde granülomlar, tüberküloz, sarkoidoz ve lenfoma gibi granümatöz bir bozukluğu temsil edebilir.^{16,25-27}

Bu çalışmamızda lenf nodu biyopsisi 9 hastaya (4 inguinal, 2 aksiller, 2 servikal, 1 tanesi ise hilar lenf nodundan) yapılmış ve üçünde tanı koydurucu olmuştur.

Tablo 4. NBA etiolojisinde uygulanan testler

I-Başlangıç Testleri
Tam kan, periferik yayma, rutin biyokimya, tam idrar testi, akciğer grafisi, idrar ve kan kültürleri, abdominopelvik ultrasonografi
II-Birinci basamak Testler
ESH, CRP, ASO, RF, TSH, ANA, ds-DNA, PPD, kreatin kinaz, HBsAg, HIV, HCV, CMV IgM, EBV, Brusella tüp aglütinasyonu, gayta ve balgam kültürü, gayta ve balgam mikroskopisi, balgamda ARB
III-İkinci basamak testleri
Serum protein elektroforezi, IgG, IgA, ENA alt paneli, ANCA, ACE, C ₃ , C ₄ , kriyoglobulin, T ₃ -T ₄ , lenf nodu biyopsisi, karaciğer biyopsisi ve kültürü, temporal arter biyopsisi, tiroid biyopsisi, 24 saatlik idrarda vanil mandelik asit, serum kortizol düzeyi, ekokardiyografi, abdomino-pelvik bilgisayarlı tomografisi, göğüs tomografisi, diş muayenesi
IV- Üçüncü basamak testleri
Diğer tüm biyopsiler, laparoskopi ve/veya laparotomi, üst gastrointestinal endoskopisi ve total kolonoskopi gibi tüm girişimsel işlemler, PET-BT

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **ASO:** Antistreptolizin O, **TSH:** Tiroid stimüle edici hormon, **ANA:** Anti nükleer antikor, **ds-DNA:** The anti-double stranded DNA, **PPD:** Pürifiye protein derivatifi, **HBsAg:** Hepatit B yüzey antijeni, **HIV:** Human Immunodeficiency Virus, **HCV:** Hepatit C virüs, **CMV:** Citomegalovirüs, **IgM:** İmmunglobülin M, **EBV:** Epstein-Barr virus, **ARB:** Asid dirençli basil, **IgG:** İmmunglobülin G, **IgA:** İmmunglobülin A, **ENA alt paneli:** Extractable Nuclear Antigen Antibodies, **ANCA:** Anti-nötrofil sitoplazmik antikor, **ACE:** Anjio-konverting enzim, **C₃:** kompleman 3, **C₄:** kompleman 4, **PET-BT:** Pozitron emisyon tomografisi (PET) teknolojisi, bilgisayarlı tomografi (BT)

Sonuç olarak NBA etiolojisinin araştırılması süreci hastanın yakınması, öykü, fizik inceleme, laboratuvar, radyolojik değerlendirmeler ve girişimsel işlemlerden elde

edilen sonuçların değerlendirilmesini içerir. Yaşanılan bölge özellikleri, bilgi ve klinik tecrübenin de önemli olduğu bu alanda, çoğu kez multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

Bizim çalışmamız, hem kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinin hem de kemik iliği kültürünün birlikte değerlendirildiği ender çalışmalardandır. Özellikle tam kan parametrelerinde bozukluk ve/veya patolojik lenf nodu saptanması durumunda NBA etiyojisi için hematolojik girişimsel tetkikler akılda tutulmalıdır. Bu hematolojik girişimler invaziv olmakla birlikte doğru hastaya doğru zamanda yapılması durumunda son derece tanısaldır. Basamaklar akılcı kullanılmalı, her hastanın belirti ve bulgularına göre temel yaklaşımlardan zor ve pahalı tanı yöntemlerine doğru ilerleyerek olgulara tanı konulmaya çalışılmalıdır. Özellikle tanı ve tedavinin gecikmesinin veya gereksiz sevklerin önlenmesinin kritik olduğu bu durum hakkında birinci basamak hekimleri bilgi sahibi olmalıdır. Birinci basamakta tedavi edilebilecek bir hastaya tedavi vermemek gereksiz yere hastayı riske atacaktır. Aynı zamanda, girişimsel hematolojik tetkiklerin gerekli olduğu durumlarda uygun olmayan tedavilerin verilmesi de tanıyı geciktirecek ve hastanın morbid durumunu uzatacaktır. Birinci basamak hekiminin hastayı ve çalıştığı sağlık kurumunun imkanlarını birlikte değerlendirerek karar vermesi son derece önemlidir.

Yazarların Çalışmaya Katkısı: Planlama: MG, AKK, AŞY, AK; Veri toplama: SY, SA, İH; Verileri Analiz Etme: MG, ŞMBÖ; Makalenin yazımı: MG, ŞMBÖ; Kritik gözden geçirme: RG, İD

Kaynaklar

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
2. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S et al. Fever of Unknown Origin Study Group The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis* 2008;12:71-9.
3. Colpan A, Onguru P, Erbay A et al. Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive cases. *Am J Med Sci* 2007;334:92-6.
4. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:26-38.
5. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: Review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992;15:968-73.
6. Abdulsalam AM, Al-Jahdali HH, Memish ZA, Ahmad AH: Fever of unknown origin. Experience of a large tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005;26:352-4.
7. Chin C, Chen YS, Lee SS et al. Fever of unknown origin in Taiwan. *Infection* 2006;34(2):75-80.
8. Feigin RD. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009;49:7-11.
9. Tolan RW Jr. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:207-13.
10. Bodem CR, Hamory BH, Taylor HM, Kleopfer L. Granulomatous bone marrow disease. *Medicine* 1983;62:372-83.
11. Volk EE, Miller ML, Kirkley BA, Washington JA. The diagnostic usefulness of bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. *Am J Clin Pathol* 1998;110:150-3.
12. Riley UB, Crawford S, Barrett SP, Abdalla SH. Detection of mycobacteria in bone marrow biopsy specimens taken to investigate pyrexia of unknown origin. *J Clin Pathol* 1995;48:706-9.
13. Basu D, Saravana R, Purushotham B, Ghotekar LH. Granulomas in bone marrow – a study of fourteen cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2005;48:13-6.

14. Vilalta-Castel E, Valdes-Sanchez MD, Guerra-Vales JM et al. Significance of granulomas in bone marrow: a study of 40 cases. *Eur J Haematol* 1988;41:12-6.
15. Diebold J, Molina T, Camilleri-Broet S, le Tourneau A, Audouin J. Bone marrow manifestations of infections and systemic diseases observed in bone marrow trephine biopsy. *Histopathology* 2000;37:199-211.
16. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1137-8.
17. Hot A, Jaisson I, Girard C, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009;169:2018-23.
18. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163:545-51.
19. Singh G. The study of prolonged fevers. *JAPI* 2000;48:454-5.
20. Kleijn EMHAD, Lier HJJV, Group TNFS. Fever of unknown origin (FUO). Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:401-14.
21. Ahmed S, Siddiqui A, Mehrotra B. Diagnostic yield of bone marrow examination in fever of unknown origin. *The American Journal of Medicine* 2003;115:591.
22. Sharma BK, Kumar S, Verma SC. Prolonged undiagnosed fever in northern India. *Trop-Georg-Med* 1992;44:32.
23. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol* 2001;54:737-42.
24. Kaya A., Ergul N., Yıldız S. The management and the diagnosis of fever of unknown origin, *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2013;11:8, 805-15.
25. Dorfman RF, Remington JS. Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1973;289:878-81.
26. Sinclair S, Beckman E, Ellman L. Biopsy of enlarged, superficial lymph nodes. *JAMA* 1974;228:602-3.
27. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with specia. *Am J Surg Pathol* 1994;18(3):219-31.