

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN DURING CHILDHOOD

Davut BOZKAYA, Ülker KOÇAK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
AD, ANKARA

Yazışma Adresi
Dr. Ülker Koçak
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji BD
e-posta :
ulkerkocak@gazi.edu.tr

ÖZET

Ateş, çocuk hekimlerine en sık başvuru nedenlerinden birisidir. Tıp alanındaki tüm gelişmelere rağmen halen %13–20 oranında nedeni bilinmeyen ateş (NBA), hekimleri en fazla uğraştıran ateş grubudur. Ateşin bir sağlık çalışanı tarafından saptanması koşuluyla, ayakta izlenen hastalarda üç hafta, yatarak izlenen hastalarda bir haftalık değerlendirme sonrası odak bulunamaması, nedeni bilinmeyen ateş olarak tanımlanır. Tanının temeli, detaylı bir öykü ve fizik incelemeye dayanmaktadır. Yapılacak laboratuvar tetkikleri ise öykü ve fizik incelemeden elde edilecek sonuçlara göre planlanmalıdır.

Nedeni bilinmeyen ateşli hastaya bir denklem çözer gibi yaklaşmak gerekir. Denklem bilinmeyenleri olan öykü ve fizik incelemeden sağlanacak ipuçlarının yönlendirdiği, laboratuvar tetkiklerinden elde edilen verilerin doğru yorumlanması ile doğru tanıya ulaşmak olasıdır. Nedeni bilinmeyen ateşe neden olabilecek çok sayıda hastalık olması belli bir yaklaşım protokolü oluşturulmasını güçleştirdiğinden son yıllarda yapılmış NBA ile ilgili çalışmalar incelenerek çocuk hekimlerine yol gösterilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Nedeni bilinmeyen ateş, çocukluk çağı.

ABSTRACT

Fever is one of the most common complaints that is consulted to the pediatricians. Despite the progress in medicine, the cause in 13–20 percent of fever in childhood is still unknown and is referred to fever of unknown origin (FUO). By definition to be called as FUO, fever should be documented by a health care provider in which etiology could not have been identified within 3 weeks as an outpatient and one week as an inpatient.

When dealing with a patient with FUO the doctor should be aware of the importance of a detailed history and physical examination. The laboratory investigations should be planned accordingly through detailed history and physical examination. As there are a lot of diseases leading to FUO, a diagnosis algorithm could not be made, however recent studies on the topic were reviewed to help pediatricians in this difficult situation.

Key words: fever of unknown origin, childhood

GİRİŞ

Ateş; Latince febris (Febris; mitolojide, insanları malariya karşı koruyan tanrıça) sözcüğünden köken alan, vücut ısısında normalin üzerine çıkış olarak tanımlanabilecek sık rastlanan bir belirtidir. Sağlıklı bireylerde çevre ısısındaki değişikliklere rağmen vücut ısısı 36.5–37°C arasında tutulur. Bu kontrolde hipotalamustaki termoregülasyon merkezi etkin rol oynar. Vücut sıcaklığı sirkadiyan ritm göstermekte olup, sabah saatlerinde en düşük, akşam 16.00–18.00 arasında ise en yüksek değerlere ulaşacak biçimde gün içinde 0.6°C oynama göstermektedir (1 – 3).

Oluş mekanizması, tam olarak bilinmemekle birlikte endojen veya ekzojen pirojenlere karşı vücudun savunma mekanizması olduğu öne sürülmüştür. Bu savunmada ilk olarak makrofaj ve dentritik hücreler, mikroorganizmalar veya onların ürünleri ile temas eder ve çeşitli sitokinler (tümör nekrozis faktör α ve β interlökin -1 ve 6, interferon α ve β) salgılar. Bu mediyatörler hipotalamustaki reseptörlere bağlanıp fosfolipaz-A'yı aktive eder, bu da araziidonik asidi substrat olarak kullanıp PGE2 sentezlenmesine neden olur. Prostaglandin E2 kolaylıkla kan beyin bariyerini geçip nöronları lokal olarak aktive ederek ateş yanıtı oluşmasına neden olur. Bütün bu değişikliklere rağmen vücutta en yüksek ısı 410C'm üzerine çıkmamaktadır.

Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, vücut ısısı 420C'ye ulaştığında ısı duyarlı nöronların, pirojen konsantrasyonundan bağımsız olarak daha fazla ısı oluşumu yönünde sinyal oluşturmadığı düşünülmektedir. Hipotalamusun ventral bölgesinden salgılanan arginin vazopressin tip-1 gibi endojen pirojen olarak adlandırılan bazı maddelerin de vazopresin reseptörlerini uyarak buna neden olabileceği öne sürülmüştür (1 – 4).

Sıcak çarpması, atropin zehirlenmesi, malign hipertemi gibi ısı üretimi fazlalığının söz konusu olduğu termoregülasyon yetmezliği olup ateşten ayırt edilmelidir (1, 4).

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ

İlk olarak 1961 yılında Petersdorf ve Beeson nedeni bilinmeyen ateşi, 38.3°C üzerinde en az üç kez ölçülen, en az üç hafta süren ve bir hafta süreyle hastanede yatarak araştırma sonrası tanı konulamamış rektal ateş olarak tanımlamışlardır (1, 5 – 8). Ateş, halen pediatristlere en sık başvuru nedenidir. Günümüzde, tıp alanındaki tüm gelişmelere rağmen ateşli çocuklarda yalnızca % 13–20 ateş odağı saptanmaktadır. Nedeni bilinmeyen ateş olarak tanımlanan grup ise enfeksiyondan malignansiye kadar çok geniş bir yelpazeyi kapsar (Tablo 1).

Tablo1: Nedeni Bilinmeyen Ateş Nedenleri

Enfeksiyonlar	Kollajen Doku Hastalıkları	Hipersensitivite Hastalıkları	Neoplazmlar	Granülatöz Hastalıklar	Ailevi-Kalıtılmal Hastalıklar	Diğer
(Bakteriler, virüsler, mantarlar, spiroketler, parazitler) a. Lokalize (abse, kolanjit, osteomyelit, enfektif endokardit, mastoidit, pyelonefrit pnömoni, sinzit) b. Yaygın (bruselloz, salmonella, tüberküloz, yersiniozis, kronik meningokoksemi, tularemi, listeriozis, kedi tırmığı hastalığı)	(Behçet hastalığı, juvenil dermatomyozit, juvenil romatoid artrit, akut eklem romatizması, sistemik lupus eritematozus)	(İlaç ateşi, pankreatit, serum hastalığı, hipersensitivite pnömonisi)	(lösemi, lenfoma, nöroblastom, Wilms tümörü, atrial mikso-ma)	(Crohn hastalığı, sarkoidoz, granülatöz hepatit)	Ailevi Akdeniz ateşi, ektodermal displazi, Fabry hastalığı, iktiyozis, orak hücreli anemide hemolitik kriz)	(Kronik aktif hepatit, diabetes insipidus, inflamatuvar barsak hastalıkları, hipotalamik santral ateş, hemofagositik sendromlar, Kawasaki hastalığı, Kikuchi hastalığı, periodik ateşler, zehirlenmeler, pulmoner emboli, tromboflebit, tiro-toksikoz)

Bu nedenle böyle bir hastayı değerlendirmede en önemli nokta tekrarlayan öykü ve fizik inceleme ile potansiyel ipuçları elde edebilmektir (6 – 9).

ÖYKÜ

Nedeni bilinmeyen ateşli çocuğun değerlendirilmesinde en önemli parametredir. Hastanın ateş seyri [intermittan (aralıklı), remittan (bacaklı), hektik (septik) veya devamlı], ateşin yükselme zamanı, ateşin nereden ve nasıl ölçüldüğü, ne tür bir termometre kullanıldığı ve ne kadar bekletildiği, ateşe eşlik eden semptomlar, aşılama öyküsü, daha önce geçirilen hastalıklar, çocuğun sosyal ortamı, son 24 saat içinde çocuğun durumundaki değişiklikler, hayvanlarla temas, ısırik, seyahat, pika, ilaç alımı, travma öyküsü mutlaka sorulmalıdır. Ayrıca ailede hastalık öyküsü iyi irdelenmeli ve bu öykü gerekirse günde birkaç kez yinelenmelidir. Yapılan çalışmalarda NBA'li hastalarda, tanının yinelenen öykü ve fizik inceleme ile konulduğu belirtilmektedir (5, 6, 8, 9).

FİZİK İNCELEME

Detaylı bir öykü alındıktan sonra yapılacak eksiksiz ve yinelenen fizik inceleme NBA'li hastalarda tanıda en önemli yardımcıdır. Yapılan çalışmalar NBA'li hastaların % 59 – 87'sine tanının iyi bir fizik inceleme ile konduğu ve bunun en az yarısının yinelenen fizik inceleme ile olduğu belirtilmiştir (9, 10).

Fizik incelemede çocuk tam olarak soyulmalı; bilinç ve genel durumu değerlendirildikten sonra dikkatli bir ateş ölçümü yapılmaz, ateş normal ise hastanın evdeki ateş ölçümleri dikkate alınmalıdır. Vital bulguları (nabız ve bunun ateşle olan ilişkisi, solunum sayısı ve şekli, kan basıncı) değerlendirilmelidir.

Yapılan çalışmalarda NBA'in yaklaşık % 45 – 50'sinin enfeksiyon kaynaklı olması nedeniyle enfeksiyon odağı yönünden fizik inceleme ayrıntılı olmalı ve odak bulunamasa bile yinelenen fizik inceleme ile çocuk izlenmelidir.

Sistemik muayenede dolaşım bozukluğu, O2 satürasyonu, vücutta döküntü, peteşi, ısırik veya tırmalama izi, lenfadenopati, organomegali, meningeal irritasyon bulgularına dikkat edilmeli ve ilk fizik incelemede bulunamasa bile yinelenen öykü ve fizik inceleme yapılmalıdır (1, 2, 6 – 9).

LABORATUVAR

Çok sayıda hastalık NBA'e neden olabildiğinden yapılacak tanısal tetkiklerle ilgili bir algoritm oluştur-

mak çok zordur. Yapılan tetkikler tanı için ipuçları verebileceği gibi, yersiz veya gereksiz yapılan tetkikler tam tersine kafa karıştırıcı da olabilmektedir. Bu nedenle NBA'li hastalarda tanıda tek atışlık ve hedef belki tutar şeklinde tetkik yapılması yanlış olması yanı sıra gerçek tanıdan da uzaklaştırıp zaman kaybettirebilir. Bu nedenle NBA'li hastalarda yapılacak tetkikler özenle alınmış öykü ve dikkatlice yapılmış fizik inceleme sonrası elde edilen ipuçlarına göre seçilmelidir (10). Ancak NBA'li hastalarda ilk başvuruda öykü ve fizik inceleme'den ipucu elde edilemeyebilir. Bu nedenle yapılacak tetkikler iyi planlanarak, ayrıntılı bir öykü ve fizik incelemeden sonra yapılmalıdır (Tablo 1) (1, 2, 7, 9).

Nedeni bilinmeyen ateşli hastada ikinci aşamada yapılması gereken tetkikler ise hastanın öykü ve fizik inceleme'den elde edilen verilere göre olmalıdır. Akılcı bir ayırıcı tanı ile gerekli ve önemli laboratuvar testlerinin yapılması, uzun ve gereksiz bir araştırma listesinin peşinde koşmaktan daha güvenli ve ucuz bir yaklaşım olur. Ancak yine de yapılan tetkiklerle potansiyel ipucu elde edilemeyen hastalar için yapılması önerilen bazı ek ve ileri tetkikler belirlenmiştir (Tablo 2) (1, 2, 7, 9, 11).

Tablo 2: Nedeni bilinmeyen ateş düşünülen hastada laboratuvar tetkikleri

İlk basamak
Kan: Kan sayımı ve periferik yayma, CRP, sedimantasyon, tam biyokimyasal inceleme, viral belirleyiciler (EBV, CMV), salmonella ve brusella serolojisi, İdrar: Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü Dışkı: Mikroskopik inceleme ve kültür Radyoloji: Posteroanterior akciğer grafisi Mikrobiyoloji: Boğaz ve kan kültürü
İkinci basamak
Yinelenen kan kültür örnekleme Tüberküloz taraması ve kültürleri İmmünglobulin düzeyleri Mantar kültürleri Kedi tırmığı hastalığı ve Lyme hastalığı serolojisi Streptokok titreleri ANA Ekokardiyografi Abdomen ve toraks görüntülemesi Uzun süreli ilaç kullanım öyküsü olan hastalarda ishal de varsa C. difficile toksini

DEĞERLENDİRME

Nedeni bilinmeyen ateş ile başvuran hastalarda yapılan çalışmalarda ilk sırada hemen daima enfeksiyonlar yer alır. Ülkemizde tüberküloz ve bruselloz NBA enfeksiyon nedenleri başındadır (12). Bunu, sırası çalışmalara göre değişmekle birlikte kollajen doku hastalıkları ve neoplaziler ile % 12 – 20 arasında değişen oranlarda diğer durumlar izler (Tablo 1) (1, 2, 13 – 17). Ailevi Akdeniz ateşi, ülkemizde enfeksiyon dışı nedenler arasında en sık görülen durumdur (16).

Ateşli çocuğun değerlendirilmesinde yaş grupları büyük önem taşır. Her yaş grubunda, enfeksiyon nedeni olan ajanlar ve yaş gruplarında görülen enfeksiyon dışı nedenler de değişmektedir. Örneğin; yenidoğan döneminde her ateşli hasta mutlaka yatırılarak, kilo kaybı ve hipernatremisi yoksa mutlaka enfeksiyon ve sepsis yönünden değerlendirilerek antibiyotik başlanmalıdır.

Otuz - 90 günlük hastalarda ateşin en sık nedeni yine enfeksiyon ajanları olup odak belirlenemeyen hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon yönünden değerlendirilip gerekli tedavi başlanmalıdır.

Üç ay - 3 yaş arasındaki çocuklarda ateş nedeni genellikle toplum kökenli enfeksiyon ajanlarıdır. Bu yaş grubunda özellikle de 2 yaş altında IgG düzeyleri henüz yeterli olmadığından kapsüllü bakterilere duyarlılık fazladır. Gelişmiş ülkelerde H. influenza, aşısı çıkana kadar en sık enfeksiyon ajanı iken aşılardan sonra bu oran azalmıştır. Bu grupta gizli bakteriyemi olarak tanımlanan görünür enfeksiyon kaynağı olmayan bakteriyemi olabilir. Bu tablo tedavi edilmese de kendiliğinden iyileşebileceği gibi pnömoniden enfektif endokardite kadar değişik süperatif tablolara da neden olabilir. Bu yaş grubunda bu tablonun en sık nedeni S. pneumoniae ve izleyerek N. meningitidis ve Salmoneladır.

Üç yaşından sonra ateşin kaynağı yine en sık enfeksiyon ajanları iken artık enfeksiyondan malignansiyeye, kollajen doku hastalıklarına kadar daha geniş bir

spektrum söz konusudur. Bu tür hastalarda detaylı öykü ve fizik inceleme ile elde edilen ipuçlarına göre rota belirlenir. Hayvan teması, kullanılan ilaçlar, tüketilen gıdalar, gelinen coğrafi bölge, çevrede başka benzer tablonun olup olmadığı önem kazanır. Örneğin bir hafta önce hayvanla temas etmiş ve ateşi yeni başlayan kırsal bölgeden gelen hastalarda Lyme hastalığı düşünülmelidir (Tokat, Giresun, Trabzon, Sivas, Yozgat taraflarından başvuruyorsa) (18). Lyme hastalığı olan hastaların ancak % 30 kadarında ısırık izi saptanabileceği akılda tutulmalıdır. Yine ateşle birlikte olan döküntü ve yaş da uygun ise juvenil romatoid artrit, Kawasaki gibi enfeksiyon dışında en sık NBA nedeni olabilecek hastalıklar düşünülmelidir (10).

Nedeni bilinmeyen ateş, neoplastik hastalıkların habercisi ve/veya belirtisi de olabilir. Danimarka'da NBA'li 43205 çocuk 10 yıl boyunca izlenmiş ve NBA'ten 1 yıl sonra özellikle hematolojik kanser riskinin arttığı belirlenmiştir (13). Pediatrik yaş grubunda myelodisplastik sendromun önemli bir NBA nedeni olabileceği de öne sürülmüştür (17).

Nedeni bilinmeyen ateşin prognozu çocukluk döneminde erişkin döneme göre daha iyi olup daha çok altta yatan hastalığa bağlıdır. Olguların çoğunda tanı konamadan ateş kendiliğinden düşer. Ateşin sürdüğü % 25 olguda yapılan tüm tetkiklere rağmen tanı konulamamaktadır (1).

SONUÇ

Nedeni bilinmeyen ateşe üç bilinmeyenli bir denklem gibi yaklaşılmalıdır. Denklemin ilk ayağını dikkatli alınan ve gerektiğinde sıkılmadan yinelenen öykü ve fizik inceleme oluşturur. İkinci ayağını elde edilen ipuçlarının ışığında yapılan iyi seçilmiş tetkikler ve üçüncü ayağını ise tüm bunların akılcı bir şekilde yorumlanması oluşturur. Bu nedenle ateşli özellikle de NBA'li bir hastaya yaklaşırken gerekli gereksiz bir yığın tetkik ile boğuşmak yerine iyi bir öykü, detaylı bir fizik inceleme ile % 90 çözüme ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Keith RP. Fever without a focus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds) Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Edition Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2007;1087-1093.
2. Brook I. Unexplained fever in young children: how to manage severe bacterial infection. *BMJ* 2003; 327: 1094 –1097.
3. Calello PD, Shah SS. The child with fever of unknown origin. *Pediatr Case Rev* 2002; 2: 226 – 239.
4. Toprak D, Bakır M. Ateş: Patogenez ve tedavi. *Klinik Çocuk Forumu* 2006; 6; 1: 22 – 28.
5. Miller ML, Szer I, Yogev R, Bernstein B. Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 999 – 1015.
6. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: Approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 811 – 835.
7. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 392–400.
8. Tolia J, Smith LG. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 917 – 936.
9. Cunha BA. Fever of unknown origin: Focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination and laboratory tests. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 1137–1187.
10. 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. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 401–414.
11. Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 867–915.
12. Erten N, Saka B, Öztürk G, Karan MA, Taşcıoğlu C, Dilmener M, Kayısı A. Fever unknown origin: a report of 57 cases. *J Clin Pract* 2005; 59: 958 – 960.
13. Sørensen HT, Møller M, Skriver MV, Johnsen SP, Nørgård B, Olsen JH, Baron JA. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 851–855.
14. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 443 – 469.
15. Çogulu O, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Ozkınay F, Vardar F, Ozkınay, Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatr Int* 2003; 45: 564 – 569.
16. Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Pyrexia of unknown origin in children: a review of 102 patients from Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2003; 23: 259 – 263.
17. Pasic S, Minic A, Djuric P, Micic D, Kuzmanovic M, Sarjanovic L, Markovic M. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: A single-center experience. *Acta Paediatr* 2006; 95: 463- 466.
18. Tuncer D, Ogunc D, Colak D, Ongut G, Sayin F, Ergin C, Tuncer B, Mutlu G. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in urban and high risk areas of Turkey. *Inf Circ—WHO Mediterr Zoon Control Cent* 2000; 49: 8–9