

## Nedeni Bilinmeyen Ateş

### *Fever of Unknown Origin*

**Tezcan Kaya, Ali Tamer**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sakarya

#### Yazışma Adresi / Corresponding to:

Yrd. Doç. Dr. Tezcan Kaya, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı Sakarya - Türkiye  
Gsm : 05333457907 e-mail : kayatezcan@msn.com

#### Özet

**Başvuru Tarihi:** 21.10.2013 **Kabul Tarihi:** 07.04.2014

Klasik nedeni bilinmeyen ateş (NBA) birden fazla ölçümde 38,3 °C'yi geçen, 3 haftadan uzun süredir devam eden ve bir haftalık hastanede yatarak araştırılmasına rağmen tanı konamayan ateşi olan olgular şeklinde tanımlanır. NBA olgusunun etyolojik araştırmasında öncelikle ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Daha sonra laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi gibi invaziv işlemlerle tanıya ulaşılmaya çalışılır. NBA'nın en sık etyolojileri genellikle enfeksiyon hastalıkları, malign hastalıklar, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar, diğer tanılar ve tanı koyulamayanlar olmak üzere beş grup altında toplanmıştır. Enfeksiyöz nedenlerinden en sık bildirilenler apse, tüberküloz, infektif endokardit ve brusellozdur. Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklardan en sık erişkin Still hastalığı ve malignitelerden en sık lenfomalar bildirilmiştir. Bu yazıda klasik NBA olgularına tanısız yaklaşım ve NBA'nın sık bildirilen etyolojileri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nedeni bilinmeyen ateş, ateş; tüberküloz; lenfoma

#### Abstract

**Application:** 21.10.2013 **Accepted:** 07.04.2014

Classic fever of unknown origin (FUO) is defined as the occurrence of a body temperature greater than 38.3°C on several occasions; a duration of fever greater than three weeks; and failure to reach a diagnosis despite one week of inpatient investigation. Etiologic assessment of FUO cases should primarily include a detailed history and physical examination. Laboratory tests, imaging techniques, and invasive procedures such as biopsy are then performed to achieve a diagnosis. Most etiologies of FUO are categorized into the following five groups: infections, malignancies, noninfectious inflammatory diseases, miscellaneous causes, and undiagnosed. The most commonly reported infectious disease etiologies were abscess, tuberculosis, endocarditis, and brucellosis. Adult Still's disease was reported as the most common noninfectious inflammatory disease and lymphoma was the most common malignancy. This review discusses the diagnostic approaches taken for cases of classic FUO and commonly reported etiologies of FUO.

**Keywords:** Fever of unknown origin, fever; tuberculosis; lymphoma

**Giriş:**

Klasik nedeni bilinmeyen ateş (NBA) tanımı ilk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından birden fazla ölçümde 38,3 °C'yi geçen, 3 haftadan uzun süredir devam eden ve bir haftalık hastanede yatarak araştırılmasına rağmen tanı konamayan ateşi olan olgular şeklinde yapılmıştır.<sup>1</sup> 1991 yılında Durack ve Street tarafından önerilen ve genel olarak kabul gören modifiye klasik NBA tanımında, 38,3 °C'yi geçen ateş yüksekliği, ateş süresinin 3 haftadan uzun olması ve 3 poliklinik muayenesi veya hastanede 3 gün yatarak araştırılmasına rağmen tanısı konulamayan olgu NBA olarak bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Ayrıca üç ayrı hasta grubu için de farklı NBA tanımları yapılmıştır. Bu tanımlar nazokomiyal NBA (38,3 °C'yi geçen ateş, ateşin hastaneye yattıktan 24 saat sonra çıkması ve en az 3 gün araştırma yapılması), nötropenik NBA (38,3°C'den yüksek ateş, nötrofil sayısının  $\leq 500 /\text{mm}^3$  olması ve en az 3 gün süreyle araştırma yapılması) ve insan immün yetmezlik virüsü (HİV) ilişkili NBA (kanıtlanmış HİV enfeksiyonu varlığı, 38,3°C'den yüksek ateş, poliklinik hastaları için en az 4 hafta, yatan hastalar için en az 3 gündür araştırılıyor olması)'dır.<sup>2,3</sup> Bu yazı daha çok klasik NBA ile ilgilidir.

**NBA'sı Olan Olgunun Değerlendirilmesi**

NBA'sı olan hastanın aktif şikâyeti, ayrıntılı olarak hikâyesi, özgeçmişi, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları, soygeçmişi, sosyal hikayesi sorgulanmalıdır. Fizik muayenesi, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme metodları ve gerekirse biyopsi gibi ileri tanı testleri yapılmalıdır. Bazı derleme ve çalışmalarda NBA olgularının etyolojik araştırmasında tanıya ulaşmak için algoritmalar, basamaklı tetkik istenmesi önerilmiştir (Tablo 1).<sup>4-6</sup>

Hastanın Hikayesi ve Özgeçmişi: Hastanın iyi bir şekilde hikayesinin alınması tanıya yardımcı olabilir ve gereksiz tetkiklerin yapılmasını önleyebilir. Hafif veya farklı bile olsa tüm semptomların ne zaman başladığı önemlidir. NBA olgularında genellikle sık görülen hastalıklar beklenmeyen şekilde ortaya çıktığından tanıya götürücü bir semptom beklenmemelidir.<sup>7</sup> Hastanın özgeçmişinde özellikle geçirilmiş kronik enfeksiyon, tüberküloz, infektif endokardit gibi durumların varlığı, transfüzyon yapıp yapılmadığı, malignite hikayesi sorgulanmalıdır. Tam tedavi edilmemiş tüberküloz veya infektif endokardit, transfüzyonla bulaşabilen hastalıklar NBA sebebi olabilir.<sup>8</sup> En-

feksiyon kaynağı olabileceğinden geçirilen ameliyatlar, kalp kapak protezi, venöz kateter, pacemaker, implante edilmiş defibrilatör, eklemlerde protez varlığı önemlidir.<sup>8</sup> Psikiyatrik hastalığı olanlarda psikojenik veya iyatrojenik olarak ateş yüksekliği olabilir. Diğer aile üyeleri veya hastanın arkadaşlarından da bilgi alınması ve anamnezin farklı bir doktor tarafından da tekrar alınması faydalı olabilir.<sup>6,8</sup>

**Tablo 1.**  
**NBA olgusunun etyolojik araştırmasında önerilen tetkikler.**

I- Başlangıç Tetkikleri
Hemogram, periferik yayma, rutin biyokimyasal tetkikler, idrar analizi, kan kültürü, akciğer grafisi, idrar kültürü, abdominopelvik ultasonografi, bölgenin epidemiyolojik özelliklerine göre enfeksiyon serolojisi.
II- Birinci basamak tetkikler
ESH, CRP, RF, ASO, CMV IgM, EBV IgM, HBsAg, CK, ANA, ds-DNA, TSH, PPD, Brusella aglutinasyonu, Salmonella aglutinasyonu, gayta ve balgam kültürü, balgam ve gayta mikroskopisi, balgamda AARB.
III- İkinci basamak tetkikler
Serum protein elektroforezi, ACE, ANCA, IgG, IgA, IgM, ENA paneli, C3, C4, kriyoglobulin, T3, T4, Mikoplazma-Toksoplazma-Treponoma-Yersinia hücre kültürleri, lenf nodu biyopsisi ve kültürü, karaciğer biyopsisi, kemik iliği biyopsisi, temporal arter biyopsisi, tiroid biyopsisi, 24 saatlik idrarda VMA, tiroglobulin, antimikrozomal antikor, PSA, HIV, HCV, plazma kortizolü, ekokardiyografi, abdomino-pelvik BT, toraks BT, rektosigmoidoskopi, baryum enema, sinus grafisi, diş muayenesi, fundus muayenesi, lökosit sintigrafisi.
IV- Üçüncü basamak tetkikler
Tüm biyopsiler, laparoskopi, laparotomi, endoskopik inceleme gibi tüm invaziv işlemler.
Kisaltmalar: NBA, Nedeni bilinmeyen ateş; ARB, asit alkole dirençli basil; ACE, angiotensin dönüştürücü enzim; ANA, Anti-nükleer antikor; ANCA, anti-nötrofil sitoplazmik antikor; ASO, anti-streptolisin O; C3, C4, kompleman; CMV, sitomegalovirüs; CK, kreatinin kinaz; CRP, C-reaktif protein; BT, bilgisayarlı tomografi; EBV, Epstein Barr virüsü; ENA, ekstrakte edilebilir nükleer antijen; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; HBsAg, hepatit B yüzey antijeni; HCV, hepatit C virüsü; HİV, insan immün yetmezlik virüsü; PPD, purifiye protein derivesi; PSA, prostat spesifik antijen; RF, romatoid faktör; T3, triyodotironin; T4, tiroksin; TSH, tiroid sitümulan hormon; VMA, vanilmandelik asit.

Kullanılan İlaçlar, Sosyal Hikaye ve Soygeçmiş: NBA olgu serilerinde bildirilen etyolojilerden biri ilaç ateşidir.<sup>4,6,8</sup> Bu nedenle hastanın devamlı kullandığı ilaçlar reçetesiz ilaçları ve bitkisel ilaçları da kapsayacak şekilde sorgulanmalıdır. Daha önce kullanılan antimikrobiyal ilaçlar, kortikosteroid, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, diğer antipiretikler mevcut ateş yüksekliğini etkileyebilir. Sosyal hikâyede hastanın doğup yaşadığı yerler, aşılama durumu, alkol-sigara kullanımı, uyuşturucu madde kullanımı, çalıştığı çevre, seksüel aktivitesi, hayvanlarla temas, farklı diyet alışkanlıklarının sorulması önemlidir. Ayrıca

yakın zamanda bahçe çalışması, gölde yüzme, mağara gezintisi gibi faaliyetler enfeksiyon kaynağı açısından yol gösterici olabilir.<sup>6</sup>

Seyahat hikayesi olanlarda tüberküloz, sıtma gibi enfeksiyonlar için endemik bölgelere seyahat, seyahat sırasında yapılan aktiviteler, su ve besin tüketimi, profilaktik ilaç sorgulanmalıdır.<sup>8</sup> İlaç bağımlılarında olduğu gibi özellikle intravenöz ilaç kullanımı infektif endokardit veya osteomyelitte neden olabilir. Şüpheli cinsel teması olan hastalarda kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), sifiliz gibi bulaşıcı hastalıklar akla gelmelidir. Hayvanlarla teması olan kişilerde salmonellozis, bruselloz, toksoplazmozis, kedi tırnağı hastalığı ve Q ateşi NBA sebebi olabilir.<sup>6,8</sup> Pastörize olmayan süt veya peynir tüketimi bruselloza neden olabilir. Ailede başka kişilerde de benzer hastalığın olması ortak bir odak varlığını düşündürür.

Fizik Muayene: NBA olan hastada tüm sistemlerin ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca göz(fundus, konjunktiva), orofarenkste lezyonlar, temporal arter, tiroid bezi, cilt, lenfatik sistem, kalpte üfürüm, batin, genital bölge, eklem muayeneleri bazı hastalıklar için spesifik bulgu verebildiğinden özellikle önemlidir.<sup>6-8</sup> Lenfadenopati varlığı lenfomayı düşündürebileceği gibi tanı için biyopsi bölgesinin belirlenmesinde de faydalıdır.

Başlangıçta olmayan bazı bulgular klinik seyirde takip eden günlerde ortaya çıkabildiğinden fizik muayenenin belirli aralıklarla tekrarlanması faydalıdır. NBA'sı olan hastalarda ateş yüksekliğinin olduğu gösterilmelidir. Genel olarak çalışmalarda ateş paterni ile tanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.<sup>9</sup> Pel Ebstein tipi ateş (3-10 gün ateşsiz dönemi 3-10 günde biten ateş yüksekliği) Hodgkin hastalığı ve dissemine tüberkülozda görülebilir.<sup>3</sup> Beklenenden daha düşük nabız hızını ifade eden relatif bradikardi tifoid ateş, Lejyoner hastalığı ve Klamidya pnömonisinde görülebilir.<sup>6</sup>

Laboratuvar Değerlendirme: NBA'lı hastanın başlangıç laboratuvar incelemelerinde, kan sayımı, periferik yayma, idrar tahlili, biyokimyasal analizler, purifiye protein derivesi (PPD) testi, akciğer grafisi, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve kan kültürü yapılmalıdır. Bakteriyemi veya üriner sistem enfeksiyonu açısından en az iki set kan kültürü, idrar kültürü alınmalı ve idrarın mikroskopik incelenmesi yapılma-

lıdır. Kan kültürü veya diğer bölgelerden kültür alınacak NBA olgularında kültürler birkaç ayrı yerden alınmalıdır. Şüphelenilen etkenler ve hasta hakkında mikrobiyoloji laboratuvarına yeterli bilgi verilmelidir. İmmün süpresif hastalarda tüberküloz ve mantar enfeksiyonundan şüphelenerek kültürler ona göre alınmalıdır.<sup>10,11</sup> Bartonella türleri gibi mikroorganizmalara bağlı infektif endokardit etkenleri uzun süre inkubasyon sonrası izole edilebilir.<sup>12</sup>

Tam kan sayımı ve periferik yayma hematolojik maligniteler, malarya, riketsiya ve viral enfeksiyonlar gibi hastalıklar yönünden yol gösterici olabilir. Eğer atipik lenfositler mevcutsa sitomegalovirüs (CMV) IgM antikor ve heterofil antikor istenmelidir. Laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubinler ve karaciğer enzimlerini de içerecek şekilde rutin biyokimyasal tetkikler çalışılmalıdır. Eğer karaciğer enzimleri yüksekse hepatit serolojisi çalışılmalıdır. LDH yüksekliği spesifik değildir fakat lenfoma, lösemi, histoplazmozis ve pnömosistis karini pnömonisi için ipucu olabilir.<sup>6,8</sup> Konnektif doku hastalıkları açısından antinükleer antikor ve romatoid faktör tarama testleri olarak yol gösterebilir. Ayrıca NBA olgularında HIV antikoruna da bakılmalıdır. Ayrıca Q ateşi serolojisi (hayvanlarla teması olanlarda), serum protein elektroforezi (multipl miyelom), tüberkülin cilt testi (tüberküloz), gaytada gizli kan (kolon malignitesi, inflamatuvar barsak hastalığı), kreatinin kinaz(miyozit) istenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) inflamasyonu gösterme yönünden faydalı tetkiklerdir, fakat spesifik değillerdir.

Görüntüleme Yöntemleri: NBA olgularının hepsi için postero-anterior akciğer grafisi ve abdominopelvik ultrasonografi istenmelidir. Ayrıca toraks ve batin bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Toraks BT malignite, fungal-mikobakteriyel-nokardiyal enfeksiyonu düşündürebilecek küçük nodülleri veya lenfoma-histoplazmozis-sarkoidozu düşündürebilecek hiler veya mediastinal lenfadenopatileri saptayabilir.<sup>6,8</sup> Batin BT, NBA olgularının sık nedenlerinden olan intraabdominal apse ve lenfoproliferatif hastalıkları gösterebilir.<sup>13-15</sup> Kardiyak muayenesinde üfürümü olan hastalara infektif endokardit açısından ekokardiyografi yapılmalıdır. NBA olarak beliren infektif endokardit olgularında transözefageal ekokardiyografi %95 olguda pozitifdir.<sup>16</sup> Spinal, epidural apsedan şüphelenilen hastalara magnetik rezonans görüntüleme yapılabilir.

Nükleer görüntüleme yöntemlerinden galyum 67 sintigrafisi, teknesyum 99m veya indium 11 işaretli lökositlerle tarama NBA araştırmasında kullanılabilir. Bu sensitif çalışmalarda tüm vücut taramakla beraber ajanlar sadece tek bir inflamatuvar odağa veya enfeksiyon bölgesine lokalize olup ateş etyolojisini saptamayabilir. Ayrıca fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ve FDG-PET/BT inflamasyonun ve malignitenin anatomik bölgesini göstermede faydalı olabilir.<sup>17,18</sup> Lenf Nodu, Karaciğer ve Kemik İliği Biyopsisi: Lenfadenopatisi olup tanı konulamayan hastalara doğru tanı için eksizyonel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Biyopsi için tercih edilen lenf nodları posterior servikal, epitroklear veya supraklavikular nodlardır. Genellikle spesifik olmayan sonuç verdiği için anterior servikal, aksiler veya inguinal nodların biyopsisi tercih edilmemelidir.<sup>6</sup> Biyopsi sonucuyla lenfoma, tüberküloz, toksoplazmozis ve Kikuchi hastalığı gibi tanılar koyulabilir. Ayrıca lenf nodu biyopsisi örneğindeki granülomlar tüberküloz, sarkoidoz ve lenfoma gibi granulomatöz hastalıkları gösterebilir.<sup>6,19,20</sup>

NBA olgu serilerinde karaciğer biyopsisinin tanı değerini %9-17 olarak bildirilmiştir.<sup>13,15,21</sup> Karaciğer biyopsisi enfeksiyon, otoimmün hastalıklar veya neoplastik nedenlere bağlı granulomatöz hepatiti olan hastaların ayırıcı tanısında faydalıdır. Ayrıca milier tüberküloz tanısı da karaciğer biyopsisi ile konulabilir.<sup>6,21</sup> Kemik iliği biyopsisi ile lenfoma, lösemi, multipl miyelom gibi neoplastik hastalıkların, dissemine histoplazmozis gibi intraselüler enfeksiyonların ve miliyer tüberkülozun tanısı konulabilir. NBA araştırmasında anemisi ve trombositopenisi olan hastalarda kemik iliği biyopsisi ile %23,7 oranında tanı konulabilmektedir.<sup>22</sup> Kemik iliği kültürü çok düşük oranda tanıya yardımcı olduğundan NBA etyolojisi araştırmalarında başlangıç değerlendirilmesi olarak önerilmemektedir.<sup>22,23</sup>

### NBA Olgularında Etiyoloji

NBA olgularında 200'den fazla sebep bildirilmiştir.<sup>3,4,8,24</sup> Klasik NBA tanı grupları genellikle enfeksiyon hastalıkları, malign hastalıklar, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar, diğer tanılar ve tanı koyulamayanlar olmak üzere beş başlık altında toplanmıştır.<sup>4,6,8</sup> NBA etyolojik sıklığı yaşanan bölgelere ve hastanenin

imkanlarına bağlı olarak değişebilmektedir. Son yıllarda NBA etyolojisi olarak maligniteler artmaktayken enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar ve tanı konulamayan durumlar artmıştır.<sup>12,24</sup> Hayakawa ve arkadaşlarının, NBA ile ilgili 2000-2011 yılları arasında farklı ülkelerde yapılmış olgu serilerini kapsayan derlemesine göre 2628 NBA olgusunun etyolojik dağılımında, sıklık sırasıyla enfeksiyonlar, tanı konulamayanlar, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar ve maligniteler olarak bulunmuştur.<sup>8</sup> Tanı gruplarına göre sık görülen NBA etyolojileri tablo 2'de gösterildi. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyöz nedenler (tüberküloz, tifoid ateş, malarya, anaerobik karaciğer apsesi gibi) yüksek oranda görülür.<sup>25</sup>

Sipahi ve arkadaşlarının yaptığı, Türkiye'de 1990-2006 yılları arasında yapılmış 13 NBA olgu serisinin toplandığı, 857 hastayı içeren derlemede olguların %47'sinde enfeksiyon, %15,9'unda kollajen vasküler hastalık, %14,7'sinde malignite etyoloji olarak bildirilmiştir.<sup>24</sup> Enfeksiyöz nedenler sıklık sırasıyla tüberküloz (%36,4), bruselloz (%12,6), enfektif endokardit (9,6) olarak bulunurken kollajen vasküler hastalıklar olarak erişkin Still hastalığı (%35,7), sistemik lupus eritematosus (%16,7) bulunmuştur (Tablo 2).<sup>24</sup> Malignite grubunda en sık lenfoma (%50,6) saptanmıştır.<sup>24</sup> Küçük kardalı ve arkadaşları 154 NBA olgusunda benzer şekilde en sık etyolojik grubu enfeksiyon ve sonrasında sırasıyla enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar, tanı konulamayanlar ve malign hastalıklar olarak bildirmişlerdir (Tablo 3).<sup>4</sup> Tanı konulamayan NBA olguları genel olarak %20'den fazladır.<sup>4,8,13,24</sup> Tanı konulamayan NBA olgularına ampirik tedavi başlanması tartışmalıdır ve her hasta ayrı değerlendirilerek karar verilmelidir.

### Sonuç

Sonuç olarak NBA etiolojisinin bulunması hikaye, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmelerden elde edilen sonuçların değerlendirilmesini içerir. Yaşanılan bölge özellikleri, bilgi ve klinik tecrübenin de önemli olduğu bu alanda, çoğu kere multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. İmkanlar akılcı kullanılmalı, her hastanın belirti ve bulgularına göre temel yaklaşımlardan zor ve pahalı tanı yöntemlerine doğru ilerleyerek olgulara tanı konulmaya çalışılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unknown origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
3. Mackowiak PA, Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. London: Churchill Livingstone; 2009. P. 779-89.
4. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu O, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Fever of Unknown Origin Study Group Int J Infect Dis* 2008;12:71-79.
5. Gaeta 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.
6. Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):867-915.
7. Tolia J, Smith LG. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:917-36.
8. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci* 2012;344(4):307-16.
9. Musher DM, Fainstein V, Young EJ, et al. Fever patterns. Their lack of clinical significance. *Arch Intern Med* 1979;139:1225-8.
10. Horsburgh CR Jr, Mason UG 3rd, Farhi DC, Iseman MD. Disseminated infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*. A report of 13 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(1):36-48.
11. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(3):162-9.
12. Amin K, Kauffman CA. Fever of unknown origin. A strategic approach to this diagnostic dilemma. *Postgrad Med* 2003;114(3):69-75.
13. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):545-51.
14. 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 (Baltimore)* 2007;86(1):26-38.
15. Kleijn EM, Lier HJ, 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(6):401-14.
16. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575-80.
17. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(5):326-33.
18. 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.
19. Dorfman RF, Remington JS. Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1973;289:878-81.
20. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994;18:219-31.
21. Holtz T, Moseley RH, Scheiman JM. Liver biopsy in fever of unknown origin. A reappraisal. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:29-32.
22. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H, Ninet J. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2009;169:2018-23.
23. 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.
24. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, ArdaB, Ulusoy S. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007; 13:318-322.
25. Sharma BK, Kumari S, Varma SC, Sagar S, Singh S. Prolonged undiagnosed fever in northern India. *Trop Geogr Med* 1992;44:32-6.
26. Konecny P, Davidson RN. Pyrexia of unknown origin in the 1990s: time to redefine. *Br J Hosp Med* 1996;56:21-4.
27. Agmon-Levin N, Ziv-Sokolovsky N, Shull P, Sthoeger ZM. Carcinoma of colon presenting as fever of unknown origin. *Am J Med Sci* 2005;329:322-6.
28. Singh N, Yu VL, Wagener MM, Gayowski T. Cirrhotic fever in the 1990s: a prospective study with clinical implications. *Clin Infect Dis* 1997;24:1135-8.
29. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *South Med J* 2000;93:926-9.