



# Ateş ve Nedeni Bilinmeyen Ateş

Dr. Filiz Pehlivanoglu

Haseki EĐitim ve Arařtırma Hastanesi

05.12.2022

# Amaç

- Ateş tanımı ve önemi
- Kısa patogenezi
- Ateşin ölçülmesi ve ateş paternleri
- Nedeni bilinmeyen ateşin (NBA) tanımı ve çeşitleri
- NBA etiyoloji ve epidemiyolojisi
- NBA olan hastaya yaklaşım
- Tanıya yönelik işlemlerin öğrenilmesi

# ATEŞ

- Vücut ısısının normalin üstüne çıkmasıdır.
- Bir semptomdur.
- Ateşin en sık nedeni enfeksiyondur.
- Enfeksiyon hastalıklarının en sık belirtisi/bulgusu ateştir.
- Enfeksiyon dışındaki nedenlerle de ateş görülebilir
- Enfeksiyonlarda her zaman ateş olmaz

# Normal vücut ısısı

- Yaklaşık olarak 35,3 ile 37,7 °C (95.5 ile 99,9°F) aralığındadır
- Ortalama olarak 37 °C normal kabul edilir
- Sirkadiyen ısı ritmi (normal 24 saatlik ısı düzenlemesi)
  - Sabah: (04.00- 06.00) en düşük
  - Akşam: (16.00-18.00) en yüksektir
- Sabah-akşam farkı 0.5-1°C arasındadır.

# Normal vücut ısısı

- Isı, hipotalamusun anterior preoptik nükleusunda bulunan termoregülatör merkez tarafından düzenlenir.
- Hipotalamus ısısı pratik olarak aort kanı ısısı ile aynıdır.
- Klinik olarak kulak zarı ve özefagus ısıları aort kanı ısısına en yakın ısılardır.
- Aort ısısından;
  - Oral ısı 0.25 ° C daha düşüktür,
  - Koltukaltı ısısı ise 0.9 °C daha düşüktür.
  - Rektal ısı ise 0.5 °C daha yüksektir

# Ateş tanımı

- Ateş
  - sabahın erken saatlerde  $\geq 37.2^{\circ}\text{C}$  ( $99.0^{\circ}\text{F}$ ) veya
  - herhangi bir zamanda  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$  ( $100^{\circ}\text{F}$ ) olarak tanımlanabilir.
- Ateş oluşumunda en önemli adım, kan-beyin bariyerini geçen ve ateşi tetikleyen prostaglandin E2'nin üretilmesidir.

# Vücut sıcaklığının düzenlenmesi

- Vücut ısısının düzenlenmesi; ön hipotalamusta bulunan termoregülatör merkez tarafından gerçekleştirilir
- Bu merkez, vücudun dokulardan (özellikle karaciğer ve kaslardan) kaynaklanan ısı üretimi ile çevresel ısı kaybını dengeleyen ve vücut ısısını ortalama 37°C'de tutan bir termostat gibi görev görür

# Ateş oluşumuna neden olan maddeler: Pirojenler

## Endojen pirojenler

- İnterlökin-1 (IL-1)
- IL-6
- TNF- $\alpha$
- CNTF (ciliary neutrophilic factor)
- İnterferon alfa

## Eksojen pirojenler

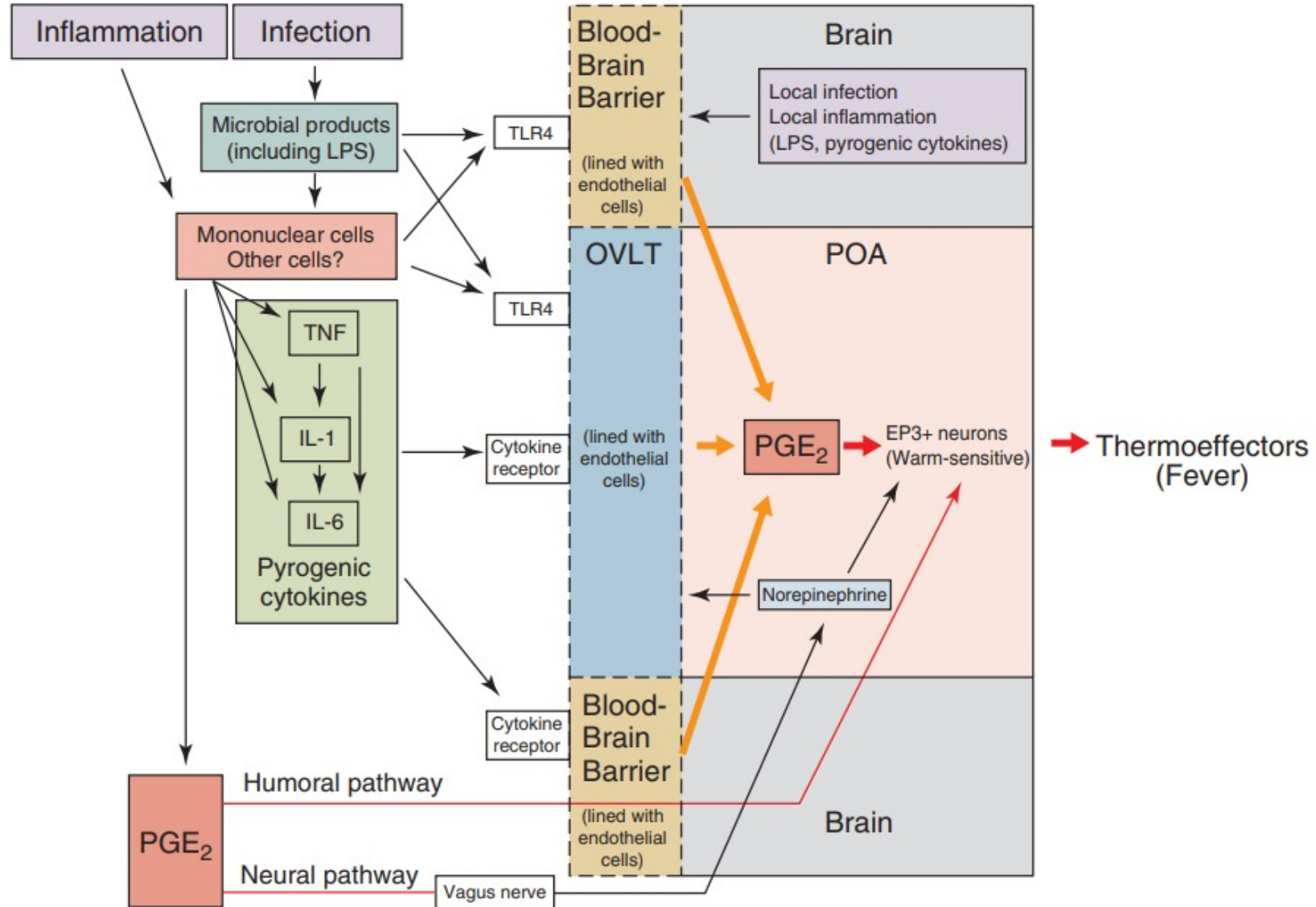
- Çoğu kez mikroorganizmalar, onların ürünleri ya da toksinlerdir.
- Gram negatif bakterilerin endotoksini
- Gram pozitiflerin teikoik asit, peptidoglikan, ekzotoksinleri
- Pirojenik ekzotoksinler (süper antijenler)



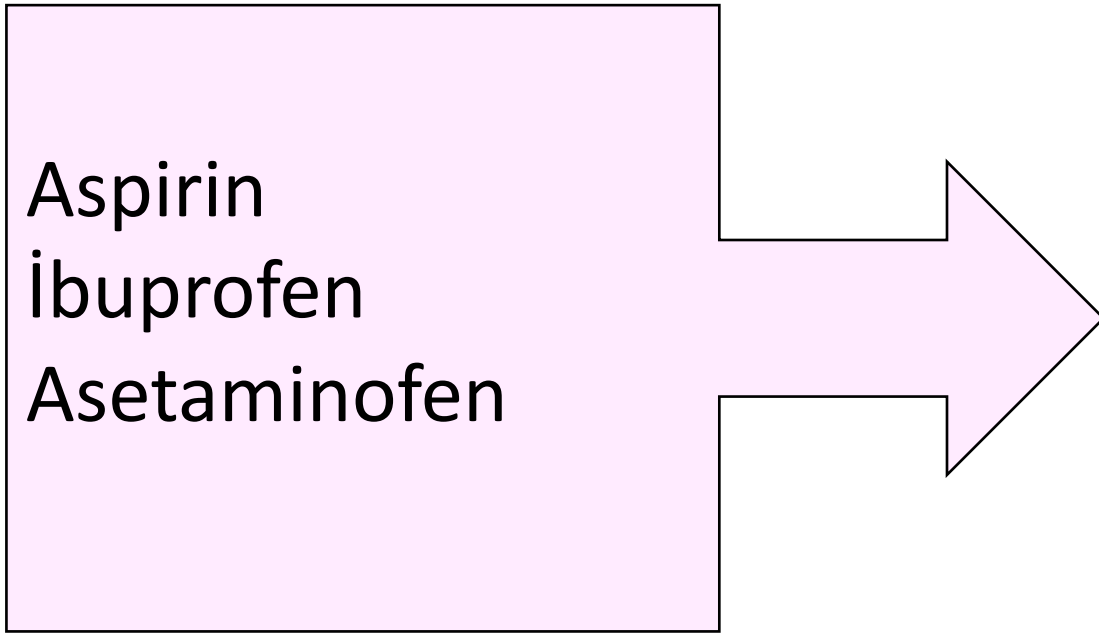
# Ateş oluşumu

- Endojen pirojenin ısı düzenleme merkezinde prostaglandin E2 (PGE2)'yi artırarak ve bazı bilinmeyen mekanizmalarla ısı düzeyinin yeni bir düzeye çekilmesini sağlar.
- Bunun üzerine periferik mekanizmalar devreye girerek vücut ısısını yükseltirler ve korunmasını sağlarlar:
  - Kas kasılmaları ısıyı artırır
  - Vazokonstriksiyon, ellerde ve ayaklarda gözle görülür bir soğukluk hissi yaratır.
  - Kan, periferden iç organlara gider
  - Deriden ısı kaybını azaltır ve
  - Hasta üşür

# Ateş patogenezi



# PGE sentez inhibitörleri



Kullanımı ile endojen pirojenlerin etkisi ortadan kalkar.

# Hipertermi

Hipotalamik ısı ayarı normal olduğu halde vücut ısısının yüksek olmasıdır

- Hipotalamus patolojileri (iskemi, nekroz, tümör vb)
- Hipertroidi
- Güneş çarpması
- Aşırı ekzersiz
- Kokain
- İlaç reaksiyonları
- Serotonin sendromu

# Hipotermi

Derin vücut ısısının 35°C veya daha düşük olmasıdır.

Başlıca nedenleri:

- Alkol (özellikle yaşlılarda)
- Hipotroidizm
- MI
- Siroz
- Soğuğa maruz kalma
- Hipotalamus patolojileri
- Sepsis

# Hiperpireksi

41.5 °C'yi geçen ateştir

- Acil durumdur

Nedenleri:

- İntrakraniyal kanama
- Sepsis
- Kawasaki send.
- Nöroleptik malign send.
- Tiroid fırtınası

# Ateş Çeşitleri -1

## **Subfebril ateş:**

- Vücut sıcaklığı 37-38 °C arasında seyreder.
- Fokal infeksiyonlar neden olabilir
- Diş-dişeti hastalıkları : Apse, diş kökü enf, çürük vs
- Paranasal sinüsler: Sinüzit
- Perianal bölge: Apse, fisür, fistül...

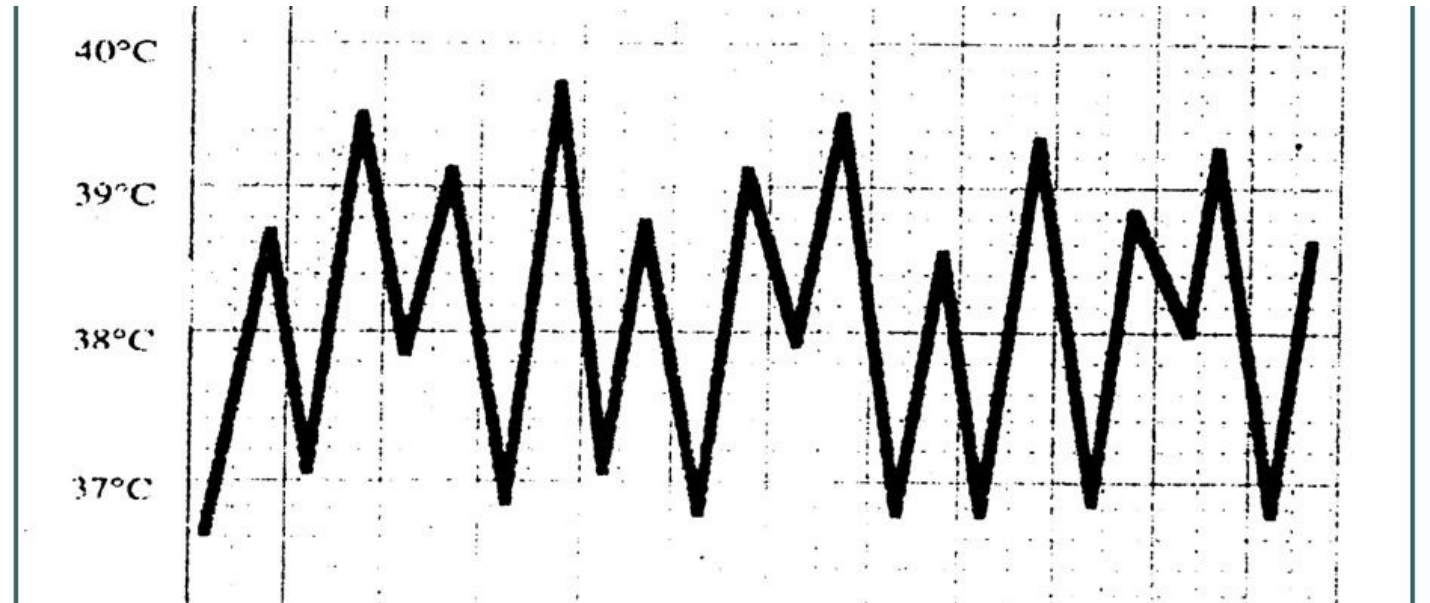




# Ateş Çeşitleri -3

## İntermittan ateş:

- Sabah-akşam farkı  $>1$  °C
- sabah  $< 37$  °C'ye (normale) inip akşam yine 39-40 °C
  - Kala-azar (layşmanyoz)
  - Tüberküloz
  - İnfektif endokardit
  - Apseler
  - Sepsis



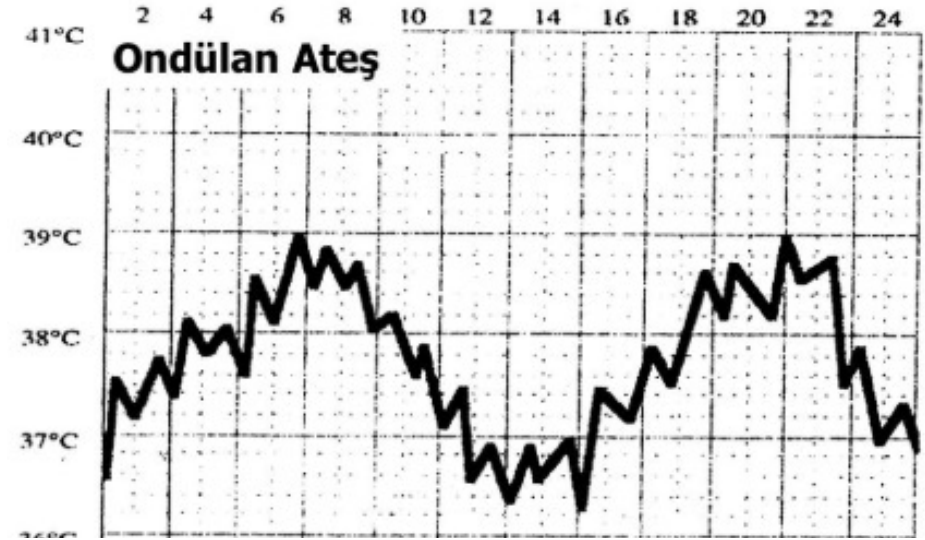


# Ateş Çeşitleri -5

Ondulan ateş:

Ateş yavaş yavaş yükselir, 5-6 günde en yüksek düzeye ulaşır. Sonra yavaş yavaş düşer. Bir süre normal seyrettikten sonra yine yavaş yavaş yükselir.

- Bruselloz
- Hodgkin lenfoma

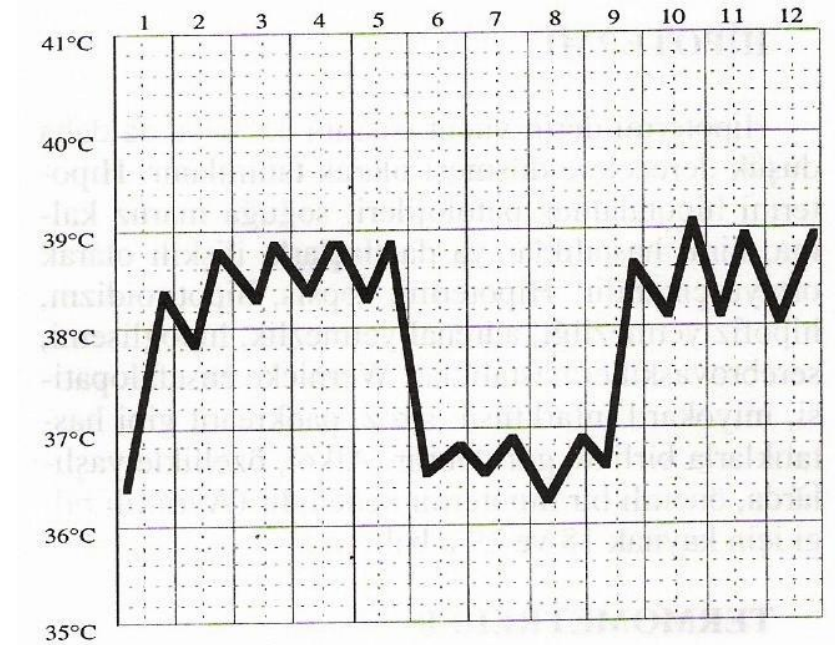


# Ateş Çeşitleri -6

## Rekürren ateş:

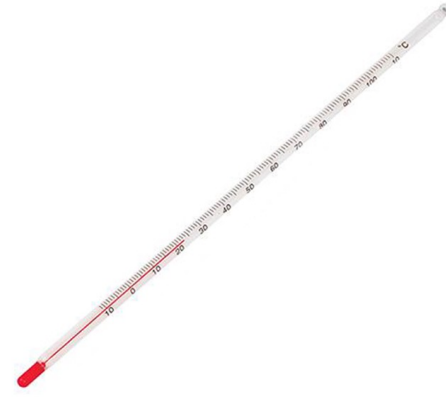
Ateş birdenbire 38 °C nin üzerine çıkar 3-5 gün böyle seyreder ve yine birdenbire düşer ve 3-5 gün süren ateşsiz dönemler olur.

- *Borrelia enf.*



# Termometreler

- Civalı cam termometreler
- Elektronik termometreler
- Kızıl ötesi timpanik termometreler
- Tek kullanımlık plastik termometreler



°F	95	96.8	98.6	100.4	102.2	104
°C	35	36	37	38	39	40



# Ateşin düşmesi

Isı kaybı başlıca;

- Vazodilatasyon ve
  - Terleme ile olur.
- 
- Enfeksiyon hastalıklarında sirkadiyan ritm korunur.

# Ateş ne zaman düşürülmeli?

- Ateş oksijen ihtiyacını arttırdığından kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, nörolojik hastalığı ve metabolik durumu bozulmuş hastalarda semptomatik olarak tedavi edilmelidir.
- 40 °C üzerinde
- 38-40 °C arasında
  - Febril konvülsiyona eğilimli çocuklar (<3 yaş)
  - Gebeler
  - Yaşlılar
  - Kardiyak, pulmoner, renal ve serebral hastalıklar

# Ateşle nabız ilişkisi

Nabız: Genellikle ateşle birlikte hızlanır

- 1°C'lik artış 10-20 atım hızlanmaya yol açar.
- Bu olmazsa diskordans/rölatif bradikardi denir.
  - Tifo
  - tularemi
  - epidemik tifüs
  - lejyoner hastalığı
  - leptospiroz



# Ateşin fizyolojik etkileri

- Bazal metabolizmada artış
- KC metabolizmasında artış
- Günlük sıvı ihtiyacında artış
- Kalp atım hızında artış
- Solunum hızında artış
- Oksijen tüketiminde artış

# Ateşin yararları

- Fagositozu ve nötrofil migrasyonunu arttırır.
- T hücre proliferasyonunda artışa neden olur
- IL 1'in immun düzenleyici etkilerini arttırır
- İnterferon aktivitesinde artışa neden olur
- B hücrelerinin antikor üretimini arttırır
- Yüksek ateş sırasında antibiyotikler daha etkindir
- Sepsisli hastalarda hipotermi kötü prognoz göstergesidir

# Ateşin yararları

- Aşılama sırasında profilaktik parasetamol alan çocuklarda *S.pneumococcus*'a karşı daha düşük opsonofagositik antikorlar ve *S.pneumococcus*, *H.influenzae*, *C.tetani*, *C. diphtheriae*, *B. pertussis* ve hepatit B'ye karşı daha düşük antikor titreleri tespit edilmiştir.
- Asetaminofen ile tedavi edilen su çiçeği olan çocukların, lezyonların tamamen kabuklanması için plasebo ile tedavi edilen kontrollere göre daha uzun süreye sahip olduğu bildirilmiştir.
- Antipiretik tedavi ile daha uzun süreli rinovirüs saçılımına yönelik bir eğilim bildirilmiş ve aspirin veya asetaminofen kullanımının serum nötralize edici antikor yanıtının baskılanması ve artan nazal semptom ve bulgular ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.



Güzelce kemer, Mimar Sinan Eseri. Sultangazi / İstanbul

# Nedeni Bilinmeyen Ateş tanım

- Uzamış ve nedeni bilinmeyen ateş ilk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından tarif edilmiştir
- 38.3°C'nin üzerinde en az 3 haftadır süren ve hastanede 1 haftalık tetkike rağmen nedeni ortaya konulamayan ateş olarak tanımlanmıştır.
- Bu tanımlama halen geçerliliğini sürdürmektedir.



# 1991 Durack ve Street'in tanımları

Yeni tanım: 3 haftadan uzun süren, 3 uzman vizitiyle veya yatırılarak 3 günde veya ayaktan 7 günde tanı konulamayan ateş

- Klasik NBA
- Nozokomiyal NBA
- Nötropenik NBA
- HIV'le ilişkili NBA

# NBA tanısı konmadan önce yapılacaklar

- Öykü
- Fizik muayene
- Tam kan sayımı ve lökosit formülü
- Kan kültürleri
- KCFT ve bilirubin dahil rutin biyokimya
- KCFT bozursa hepatit A,B,C serolojisi
- Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü
- Akciğer grafisi

# NBA nedenleri

1. Enfeksiyonlar
2. Maligniteler
  - Hematolojik maligniteler
  - Malign tümörler (hipernefroma, karaciğer tümörleri, kolon tümörü..)
3. Kollajen-vasküler hastalıklar
  - Erişkin Stil hastalığı
  - Temporal arterit
  - SLE
4. Diğerleri
5. Tanı konulamayan



# NBA Etyolojisi

Hastalık	Dünya	Türkiye
Enfeksiyon	21-58	29-65
Kolajen doku hastalığı	13-24	4-39
Malignite	6-31	8-26
Diğer	4-27	2-16
Tanısız	7-38	4-35

# NBA nedeni enfeksiyonlar

- Tüberküloz
- Bruselloz
- Enfektif endokardit
- Karın içi apseler
- Sıtma
- Salmonelloz
- EBV, CMV mononukleozu
- HIV enfeksiyonu
- Kronik sinüzit, otitis media, pyelonefrit
- Dişeti enfeksiyonları
- Yabancı cisim enfeksiyonları

# NBA nedeni olabilen Neoplazmlar

## **Maling neoplazmlar**

- Hodgkin hastalığı
- Non Hodgkin lenfoma
- Lösemiler
- Malign Histiositoz
- Renal hücreli karsinom
- Hepatoma
- Kolon Kanseri
- Pankreas kanseri
- Sarkomlar
- İmmunoblastik lenfadenopati

## **Bening neoplazmlar**

- Atriyal miksoma
- Renal anjiomyolipom

# NBA nedeni olabilen kollagen vasküler/ inflamatuvar hastalıklar

- Erişkin Still Hastalığı
- Wegener granulomatozu
- SLE
- Mikst konnektif doku hastalığı
- Polimiyaljia Romatika
- Behçet Hastalığı
- Poliarteritis Nodosa
- Dermatomyozit
- Temporal arteritis
- Romatoid artrit
- Takayasu arteriti

# Diğer az ratlanan NBA nedenleri

Addison disease  
Adult-onset Still disease  
Alcoholic hepatitis  
Allergic alveolitis  
Aortic dissection  
Aortitis  
Atrial myxoma  
Autoimmune cholangitis  
Bartonellosis  
Behçet syndrome  
Carcinomatous meningitis  
Castleman disease  
Chronic meningitis  
Cirrhotic fever  
Cyclic neutropenia  
Drug fever and other hypersensitivities  
Erythema multiforme  
Fabry disease  
Factitious fever  
Familial Hibernian fever  
Familial Mediterranean fever  
Giant coronary aneurysm  
Granulomatous hepatitis  
Granulomatous peritonitis  
Hantavirus infection  
Hemoglobinopathies  
Hemolytic anemias  
Hemophagocytic syndrome  
Histiocytosis X  
Human picornavirus infection  
Hypereosinophilic syndrome  
Immunoblastic lymphadenopathy  
Infected urachal cyst  
Inflammatory bowel disease  
Kikuchi-Fujimoto disease  
Löfgren syndrome  
Lymphomatoid granulomatosis  
Metal fume fever  
Myeloproliferative syndromes  
Pancreatitis  
Parathyroid apoplexy  
Paroxysmal hemoglobinurias  
Pericarditis  
Periodic fever  
Pheochromocytoma  
Polyarteritis nodosa  
Postpericardiotomy syndrome  
Pulmonary emboli  
Resorbing hematoma  
Retroperitoneal fibrosis  
Rosai-Dorfman disease  
Sarcoidosis  
Schnitzler syndrome  
Serum sickness  
Sinusitis  
Sjögren syndrome  
Subacute necrotizing lymphadenitis  
Thrombotic thrombocytopenic purpura  
Thyroiditis and thyrotoxicosis  
Venoocclusive disease  
Vitamin B<sub>12</sub> deficiency  
Wegener granulomatosis  
Whipple disease

# NBA tanısal yaklaşım

- Öykü ve fizik muayene
- Tanısal testler
- Akut faz reaktanları
- BT
- Nükleer tıp testleri
- Biyopsi
- Tedaviden tanıya yaklaşım

# NBA tanısal yaklaşım

Akılda tutulması gerekenler:

- Genellikle sık görülen, bilinen hastalığın atipik formda ortaya çıkmasıdır.
- Hileli ateş?
- İlaç ateşi ?
- Genel durum bozulmuyorsa enfeksiyon dışı nedenleri daha çok düşün
- Tanı konulamazsa da %50 olguda ateş düşer
- Genel durum bozulmadıkça ampirik tedavilerden kaçın

# NBA tanısında öykü

- Ateş ölçümleri, ateşin seyri
- Olası bir enfeksiyonlu ile temas
- Aldığı ilaçlar, alkol / uyuşturucu bağımlılığı
- Transfüzyonlar
- Cerrahi girişim öyküsü
- Hastanın mesleği
- Seyahat öyküsü
- Böcek/sinek sokma öyküsü
- Doğadaki uğraşları
- Hayvanlarla temas
- Çiğ süt, taze peynir tüketimi
- Cinsel davranış özellikleri



# Öykü ve fizik muayene

- İlk muayenede patoloji saptanmaması FM'nin değerini azaltmaz.
- FM sıklıkla (ör: haftada 2 kez) tekrarlanmalı
- FM'de yeni ortaya çıkabilecek deri, göz dibi belirtileri, organomegaliler, kitleler, yeni üfürüm vs
- Tırnak değişiklikleri ip ucu olabilir.

# NBA tanısında yapılması gereken testler

## 1. Aşama testler

- Tam kan sayımı (lökosit formülü ile)
- Sedimentasyon
- Tam idrar
- Rutin biyokimya ( KCFT ve serum proteinlerini kapsayan)
- Kan, idrar, balgam kültürü
- ASO, CRP, RF
- PA AC grafisi
- Brusella STA
- Gruber-Widal
- Kalın damla
- Batın USG
- Ekokardiografi

# NBA tanısında yapılması gereken testler

## 2. Aşama testler

- Tiroid fonksiyon testleri,
- ANA, dsDNA , gereğinde diğer otoantikolar
- Immunglobulinler ve kompleman düzeyleri
- Anti HIV ve hepatit markerları , TORCH, VDRL
- Soğuk aglutininler , leptospiroz testi
- Diş, KBB, Kadın doğum ve Romatoloji konsültasyonları
- Vit B12, folik asit, ferritin , demir, SDBK
- PPD, mide açlık suyunda ve idrarda ARB
- İdrarda Bence Jones proteini, Tümör markerları , GGK
- Sakroiliak eklem grafisi
- Batın toraks BT, kraniyel BT, Paranasal BT
- Kemik iliği aspirasyonu

# NBA tanısında yapılması gereken testler

## 3. Aşama testler

- Tüm vücut sintigrafisi, kraniyel MR
- Üst endoskopi, kolonoskopi
- İntravenöz Pyelografi
- Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
- KC biyopsisi
- Kemik iliği biyopsisi
- Lenf bezi biyopsisi
- Periton ve plevra biyopsisi
- LP, BOS incelemesi

# NBA tanısında yapılması gereken testler

## 4. Aşama testler

- Temporal arter biyopsisi
- Laparotomi



# NBA tanısında radyolojik performans

- Akc. Grafisi:
  - %8 yardımcı, %11 yalancı pozitif
- Toraks BT:
  - %20 yardımcı, %17 yalancı pozitif
- Batın BT:
  - %20 yardımcı, %28 yalancı pozitif
- PET:
  - %33 yardımcı, %14 yalancı pozitif

# Tedavi yaklaşımları

- Antipiretik
  - Antibiyotik?
  - Anti TB?
  - Steroid
- 
- Eldeki verilere göre bireysel olarak değerlendirilmeli

# NBA tanısına tedaviden varmak?

- Önerilmiyor
- Tanıda güçlük yaratıyor.
- Tüberküloz tedavisi osteomyeliti ve brusellozu gizleyebiliyor.
- Antibiyotikler önerilmiyor.
  - kültür pozitifliğini etkiliyor.
  - olası endokarditi baskılayabilir,
  - kür olmadan relapslara yol açabilir.



# NBA tanısına tedaviden varmak?

- Steroidler
  - Ateş seyrini değiştiriyor, tanıyı güçleştiriyor (Örn: Sarkoidoz, granülomatöz hastalıklar, vaskülit).
  - Ateş ve döküntüyü maskeleyebilir.
  - Hematolojik maligniteleri maskeleyebilir.
  - Kuvvetle temporal arterit veya polimyajia romatika düşünülüyorsa başlanmalı.
- Naproksen: Lenfoma ve enfeksiyonu ayırmada kullanılıyor, değeri kısıtlı

# NBA olgularında prognoz

- %9-51 olguda neden bulunamıyor
- Bu olguların izleminde genel durumları iyi
- Ateş kendiliğinden geçebiliyor
- Taburculuktan sonra tanı konabiliyor
- %1 civarında NBA nedeniyle ölüm görülmüş



A photograph of a sunset over a tropical landscape. The sun is a bright white-yellow circle in the center of the frame, surrounded by a gradient of orange, red, and pink. The sky transitions from a deep orange near the horizon to a pale yellow at the top. In the foreground, several palm trees are silhouetted against the bright sky. To the right, a building with a curved roof is visible through the trees. The overall mood is peaceful and serene.

Teşekkür ederim.