



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**



**Биљана Поповска Јовичић**

**АНАЛИЗА ФАКТОРА ЗНАЧАЈНИХ У  
ДИФЕРЕНЦИЈАЛНОЈ ДИЈАГНОЗИ ИНФЕКТИВНИХ И  
НЕИНФЕКТИВНИХ УЗРОЧНИКА ФЕБРИЛНИХ СТАЊА  
НЕПОЗНАТЕ ЕТИОЛОГИЈЕ“**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**Ментор: проф. др Предраг Чановић**

**Крагујевац, 2016. године**

## САДРЖАЈ

1. УВОД .....	6
1.1 Повишена телесна температура.....	6
1.1.1 Патогенеза настанка повишене телесне температуре.....	7
1.2 Типови температурних кривуља .....	10
Слика бр. 1.2 -Типови температурних кривуља.....	11
1.3 Фебрилно стање непознатог порекла .....	11
1.3.1 Инфективне болести и инфекције.....	13
1.3.2. Реуматолошке болести.....	14
1.3.3. Малигне болести.....	15
1.3.4. Група других болести.....	15
1.3.5. Недијагностиковани случајеви.....	16
1.4. Дијагностички приступ ФУО.....	16
1.4.1. Основне хематолошке анализе.....	18
1.4.2. Основне биохемијске анализе .....	22
2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ .....	30
2.1. Радне хипотезе испитивања: .....	31
3. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА.....	32
3.1. Критеријуми за укључивање у истраживање.....	32
3.2. Критеријуми за искључивање из истраживања .....	32
3.3. Општи протокол истраживања.....	33
3.3.1. Циљани лабораторијски прегледи .....	36
Од циљаних лабораторијских прегледа код дела болесника са FUO рађене су:.....	36
3.3.2. Визуализирајуће процедуре.....	36
Од визуализирајућих процедура код дела болесника са FUO рађене су: .....	36
3.4. Статистичка обрада података.....	37
4. РЕЗУЛТАТИ.....	39
4.1. Трајање повишене температуре .....	39
4.2. Средње вредности температуре .....	40
4.3. Етиолошки узрочници повишене температуре .....	41
4.3.1. Група инфективних болести.....	44
4.3.2. Група реуматолошких болести .....	45
4.3.3. Група малигнух болести .....	45

4.3.4. Група других болести.....	45
4.3.5. Група недијагностикованих болести .....	46
4.4. Заступљеност различитих узрочника FUO према половима.....	46
4.5. Заступљеност различитих узрочника FUO према животној доби .....	47
4.6. Клинички симптоми и знаци код FUO болесника.....	49
4.6.1. Општи симптоми код FUO болесника.....	49
4.6.1.1. Малаксалост .....	49
4.6.1.2. Дрхтавица.....	50
4.6.1.3. Губитак апетита и губитак у телесној тежини.....	50
4.6.1.4. Ноћно презнојавање .....	50
4.6.1.5. Главобоља .....	51
4.6.2. Усна дупља и врат .....	51
4.6.3. Кардиоваскуларни и респираторни систем.....	53
4.6.4. Симптоми и знаци дигестивног система.....	55
4.6.4.1. Мучнина .....	55
4.6.4.2. Повраћање .....	56
4.6.4.3. Ретке столице .....	56
4.6.5. Органи ретикулоендотелног система (RES) .....	56
4.6.5.1. Хепетомегалија.....	57
4.6.5.2. Спленомегалија.....	57
4.6.5.3. Лимфаденопатија.....	58
4.6.6. Локомоторни систем .....	59
4.6.6.1. Оток зглобова.....	59
4.6.7. Кожа.....	61
4.6.7.1. Оспа .....	61
4.6.7.2. Иктерус.....	62
4.7. Хематолошке анализе .....	63
4.7.1. Еритроцити (Er).....	63
4.7.2. Леукоцити (Le).....	64
4.7.3. Хемоглобин (Hgb) .....	65
4.7.4. Тромбоцити (Tr) .....	66
4.7.5. Леукоцитарна формула .....	67
Гранулоцити (gr).....	68

Лимфоцити (Ly).....	69
Моноцити (Mo).....	70
Базофили (Ba) .....	71
Еозинофили (Ео).....	72
4.7.6. Седиментација (SE).....	73
4.7.6. С- реактивни протеин (CRP) .....	74
С- реактивни протеин - на пријему.....	75
С- реактивни протеин - контролни резултати (седми дан хоспитализације).....	77
С- реактивни протеин - четрнаести дан хоспитализације .....	78
4.7.6. Òëáðèíâáí.....	79
4.7.7. Аспаргат-аминотрансфераза (AST) .....	80
4.7.8. Аланин-амино-трансфераза (ALT) .....	81
4.7.9. Алкална фосфатаза (AF) .....	82
4.7.10. Гама-глутамил-транспептидаза (gamaGT) .....	83
4.7.11. Лактат-дехидрогеназа (LDH).....	84
4.7.12. Креатин-киназа (СК).....	85
4.7.13. Феритин.....	86
4.7.14. Прокалцитонин (PCT).....	88
4.8. Циљани дијагностички приступ у току евалуације FUO.....	90
4.8.1. Циљане лабораторијске анализе .....	90
Бактериолошке анализе .....	90
Серолошке дијагностичке методе.....	92
Имунолошке анализе.....	93
Туморски маркери .....	94
Тироидни хормони .....	95
4.8.2. Визуализирајуће дијагностичке процедуре .....	96
Радиографски прегледи.....	96
Ехосонографски прегледи .....	96
Компјутеризована томографија (СТ).....	98
Нуклеарна магнетна резонанца (NMR) .....	98
Позитронска емисиона томографија са флуорордеоскиглукозом (PET FDG) .....	98
4.8.3. Инвазивне дијагностичке процедуре.....	99
Ендоскопски прегледи .....	99

Биопсија.....	99
Лапаротомија .....	100
5. ДИСКУСИЈА .....	100
6. ЗАКЉУЧЦИ .....	112
7. ЛИТЕРАТУРА.....	114

# 1. УВОД

## 1.1 Повишена телесна температура

Нормална телесна температура одржава се упркос променама у спољашњој средини захваљујући терморегулационом центру. Терморегулациони центар регулише процесе стварања топлоте која настаје као последица метаболичке активности у јетри и мишићима, са процесима одавања топлоте са коже и плућа. Налази се у хипоталамусу и обухвата медијалну и латералну страну преоптичке регије, предњи хипоталамус и септум. Бројне студије последњих 60. година су показале да се баш у овој регији налази синаптичка мрежа неурона која је одговорна за терморегулацију. Нормалну телесну температуру одржавају четири групе неурона: *warm-sensitive*, *temperature-intensive*, *heat loss*, *heat production effector neurons* (1). У стањима повишене температуре терморегулациони центар је повишен на виши ниво. Са друге стране, код стања које се назива *хипертермија*, телесна температура је виша од оне на коју је подешен терморегулациони центар, а последица је неспособности тела да одаје топлоту (2).

Према студијама које су урађене на популацији здравих особа између 18. и 40. године живота, средње вредности орално мерене температуре износе  $36,8^{\circ}\pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Максималне нормалне вредности орално измерене температуре у 06 часова ујутру износе  $37,2^{\circ}\text{C}$ , док максималне вредности измерене у 16 часова износе  $37,7^{\circ}\text{C}$  (2). Према овим ауторима температура која је виша од  $37,2^{\circ}\text{C}$  у 06 часова ујутру и од  $37,7^{\circ}\text{C}$  у поподневним часовима дефинише се као повишена температура. Постоји више начина мерења температуре, па поред оралног, постоји аксиларно, као и ректално мерење. Температура ректално мерена је виша за  $0,4^{\circ}\text{C}$  у односу на орално измерену температуру. Треба поменути и тимпанично мерење температуре које рефлектује температуру бубне опне и ушног канала. Сва наведена места за мерење температуре нису довољно прецизна и дају релативне вредности. Десна преткомора представља идеално место које рефлектује температуру тела због сливања венске крви из читавог региона (1).

Код популације здравих особа постоје физиолошке варијације у односу на пол, животно доба и ментално стање особе. Тако је још 1948. године објављено у часопису *"Lancet"* да популација старијих особа има нижу телесну температуру у односу на млађу

популацију (1). С друге стране деца због интензивнијег базалног метаболизма за време акутних инфективних болести имају вишу температуру него одрасли (3). Жене од периода овулације па све до почетка менструалног циклуса имају вишу температуру за 0,6С° (2). Важно је размотрити и ментално стање особе јер је утврђено да неуропсихијатријски поремећаји као што је хронична депресија могу утицати на поремећај у терморегулацији (4).

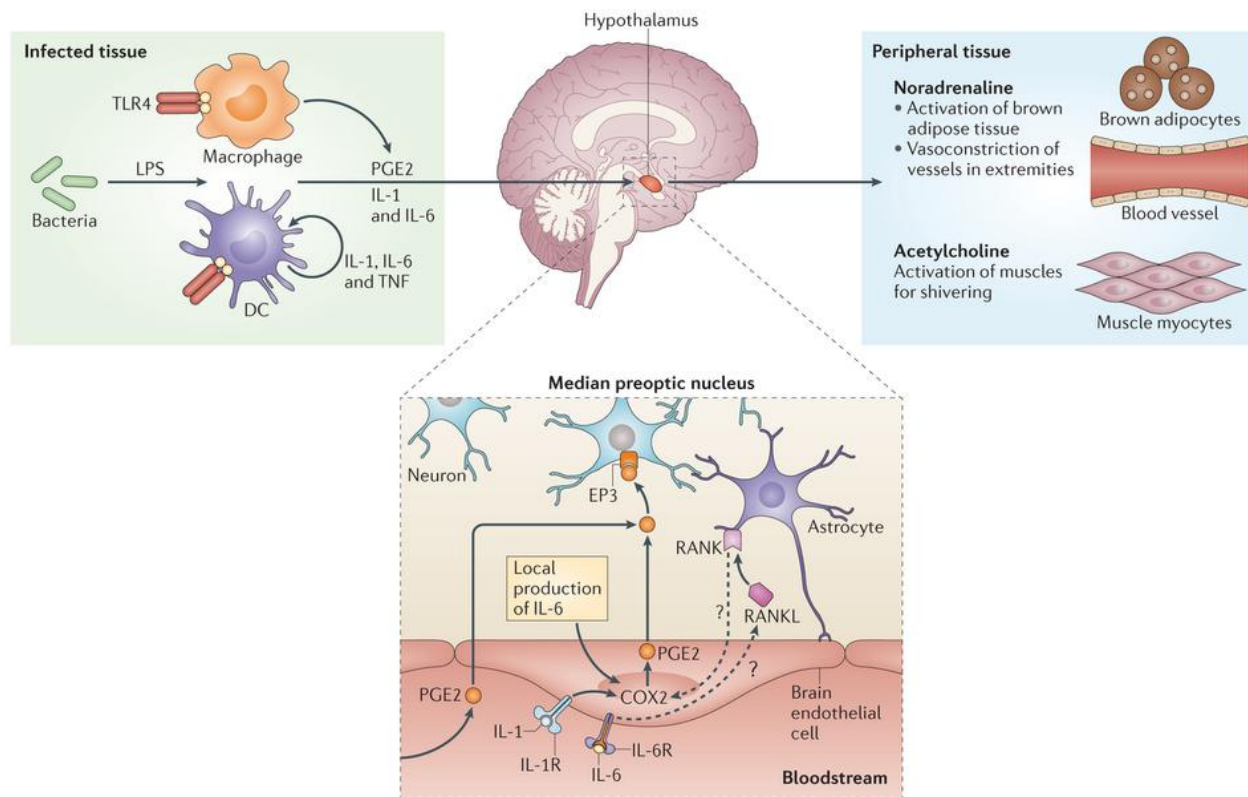
### 1.1.1 Патогенеза настанка повишене телесне температуре

Повишена температура настаје као резултат каскаде догађаја и често може да представља системски одговор на инфекцију, због чега је највећи број истраживања вршен управо на том моделу. Испитивањем повишене температуре и липополисахарида грам негативних бактерија, окривени су инфламаторни цитокини након чега је настала и нова грана медицине (5). Још 1955. године *Аткинс* и *Вуд* су открили супстанцу која настаје као одговор организма на егзотоксин и назвали су је ендогени пироген. Прва хипотеза патогенезе температуре, постављена је 1958. године, јер је утврђено да ослобађање ендогеног пирогена утиче на терморегулациони центар у хипоталамусу и као последица настаје повишена телесна температура. Данас се зна да је ендогени пироген уствари интерлеукин 1 (IL-1) (6-8).

Највећи део разумевања молекуларних механизма повишене температуре данас знамо захваљујући бројним студијама на мишевима које су вршене уз помоћ липополисахарида (LPS). Поред LPS, који је највише испитиван, неспецифични имунски одговор препознаје и друге PAMPs (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*), као што су теихоична киселина грам позитивних бактерија, вирусну RNK итд (9, 10). **Неспецифичан имунски одговор** препознаје LPS и друге **микробиолошке** продукте највише уз помоћ *Toll-like* рецептора (TLR) који се налазе експримирани на многим ћелијама имунског система, али и на ендозомалним мембранама у ћелијама. Активирањем сигналних путева, настаје активација транскрипционих фактора, а посебно важан је нуклеарни фактор карпа В (NF-κ) који је одговоран за експресију гена многих цитокина (9, 11). Најважније место у патогенези повишене температуре имају проинфламаторни цитокини IL-1, IL-6 и TNF, који циркулацијом са места инфекције одлазе до крвној можданској баријери у хипоталамусу. Откривено је да поред синтезе цитокина на месту инфекције, њихова синтеза постоји и у

ЦНС-у (12). На ендотелним ћелијама преоптичког региона хипоталамуса налазе се рецептори проинфламаторних цитокина. Након везивања за своје рецепторе, уз помоћ два интрацелуларна протеина, MyD88 и IRAK, проинфламаторни цитокини индукују синтезу циклооксигеназе 2 (COX2), који је одговоран за оксидацију арахидонске киселине и продукцију PGE2. Сматра се да је PGE2, главни пирогени медијатор у настанку повишене телесне температуре. PGE2 се везује са сопствене рецепторе на ћелијама хипоталамичног терморегулационог центра од којих је најважнији EP3 и на тај начин индукује стварање цикличног AMP и других неуротрансмитора (13). cAMP делује на термосензитивне неуроне у хипоталамусу и повећава терморегулациони центар на виши ниво. Као последица промена у терморегулационом центру активирају се механизми који су одговорни за чување топлоте (14). Неурони који експримирају PGE2 рецептор (EP3) активирају симпатички нервни систем да ослободи норадреналин који индукује процес термогенезе у браон масном ткиву и вазоконстрикцију периферних крвних судова, чиме се спречава губитак топлоте. Ацетилхолин доприноси повећању телесне температуре стимулацијом миоцита што индукује настанак дрхтавице. Наведени механизми се одржавају све док се не достигне одговарајућа телесна температура претходно задата у терморегулационом центру (15).





Слика бр. 1.1.- Индуковање повишене телесне температуре током инфекције-

Toll-like рецептори су одговорни за препознавање великог броја молекулских образаца микроорганизама (PAMPs) тако да играју кључну улогу у неспецифичном имуном одговору. Налазе се на површини али и у цитоплазми ћелије што омогућава препознавање делова микроорганизама (нпр. липополисахарида, нуклеинских киселина). Везивањем лиганда за Toll рецептор долази до активације сигналних путева унутар макрофага и дендритских ћелија (DC) и активације транскрипције што резултује експресијом гена који су значајни за неспецифични имунитет. На тај начин ове ћелије ослобађају простагландин E2 (PGE2) и пирогене цитокине као што су интерлеукин-1 (IL-1), интерлеукин-6 (IL-6) и фактор туморске некрозе (TNF). Посебно је значајан IL-6 који у медијалном преоптичком региону хипоталамуса индукује синтезу циклооксигеназе 2 (COX2), и представља ензим који је одговоран за продукцију главног пирогеног медијатора температуре PGE2. RANK, односно активатор рецептора за NF-κB, експримиран на астроцитима, такође учествује у активацији COX2–PGE2 пута, мада није познатан тачан механизам. Активација симпатичког нервног система и ослобађање норадреналина врши се помоћу PGE2

рецептора 3 (EP3) (16). Температура тела се расте помоћу појачаног процеса термогенезе као и вазоконстрикцијом. Порасту телесне температуре доприноси и асетилхолин стимулацијом миоцита чиме настаје дрхтавица.

## 1.2 Типови температурних кривуља

Према дневном кретању температуре разликујемо три типа температурних кривуља: *febris continua*, *febris remittens*, *febris intermittens* (Слика бр. 1.2)(17).

*Febris continua* означава повишену температуру чија дневна колебања не прелазе 1 °C. *Febris remittens* је телесна температура чија су дневна колебања већа од 1 °C, али температура не пада на нормалу. *Febris intermittens* представља повишену телесну температуру чије су дневне осцилације веће од 2°C и бар једном у току дана пада на нормалне вредности.

Кретање температуре током болести има своје дијагностичко значење. Кретање температуре према току болести делимо на неколико типова температурних кривуља (18).

1. Монофазна температурна кривуља- одликује се постепеним почетком, континуом на висини болести и постепеним падом температуре. Највише се јављала код трбушног тифуса.

2. Бифазна температурна кривуља означава две фазе температуре и виђа се код већине инфективних болести. Код вирусних болести прва фаза означава генерализацију вируса а друга болест захваћеног органа. Сличан ток има и лептоспироза. Код осипних грозница друга фаза представља стадијум ерупције, односно стадијум егзантема.

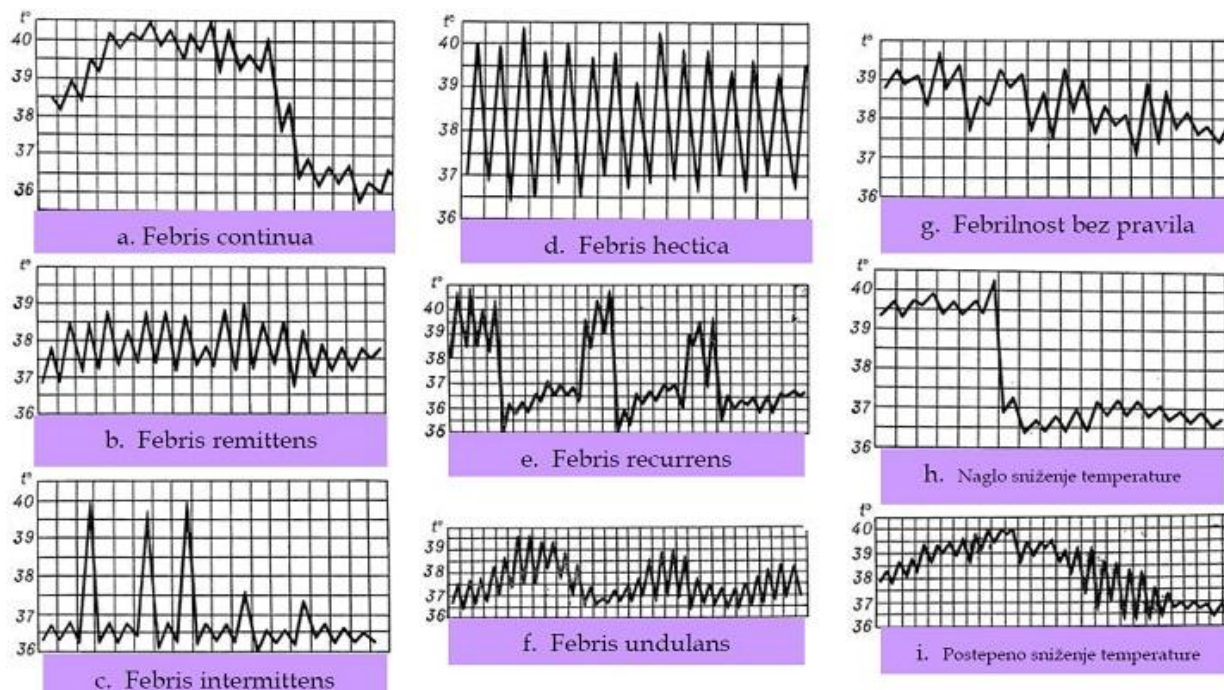
3. Рекурирајућа температурна кривуља представља смењивање фебрилних и афебрилних периода а размаци између ових периода могу да буду правилни и неправилни. Постоје три подтипа рекурирајуће температуре (19).

а) *Febris intermittens* код маларије терцијане и кварталне.

б) *Febris recurrens* када се фебрилни и афебрилни периоди смењују на 5-7 дана.

в) *Febris undulans* одликује температура неправилног трајања, која може да буде интермитентна и ремитентна, а после неког времена се постепено спушта на нормалне

вредности па опет постепено расте. Температурна кривуља има изглед таласа. Јавља се код бруцелозе. Код *Hodgin's* лимфома, такође се, јавља се овакав вид фебрилности (20).



Слика бр. 1.2 -Типови температурних кривуља.

### 1.3 Фебрилно стање непознатог порекла

Фебрилна стања непознатог порекла представљају велики изазов за клиничаре јер диференцијална дијагноза обухвата више поремећаја него било које друго медицинско стање. *Keefler* је био први клиничар који је 1955. године описао стања која су удружена са дуготрајном температуром непознатог узрока (21), док су прву дефиницију FUO, први пут предложили *Petersdorf* и *Besson* 1961. године. Њихова дефиниција нејасног фебрилног стања се односи на температуру која траје дуже од три недеље, у више наврата прелази 38,3°C и чији узрок остаје неоткривен након једне недеље хоспиталног испитивања (22). Напретком савремене медицине постојала је потреба за неколико модификација првобитне дефиниције. Тридесет година касније *Durack* и *Street* предлажу две измене, које су и данас прихваћене као златни стандард у дефинисању FUO (23). Прва се односила на краће трајање хоспиталног испитивања, па је тако предложено да уместо седам, траје три дана.

Друга измена се односила на разлику између класичног FUO и фебрилних стања која су удружена са неутропенијом, вирусом хумане имунодефицијенције (*HIV*, eng. *Human immunodeficiency virus*) и нозокомијалним инфекцијама.

Нозокомијална нејасна фебрилна стања подразумевају повишену телесну температуру преко 38,3°C, која је регистрована у више наврата код хоспитализованог болесника, а да дијагноза није била позната у време пријема на лечење. Фебрилност је непозната након три дана интензивног испитивања, укључујући и два дана инкубирања, без позитивног налаза узетих микробиолошких анализа (24).

Неутропенична нејасна фебрилна стања подразумевају фебрилност преко 38,3°C, регистровану у више махова, код болесника који имају мање од 500 неутрофилних леукоцита/mm<sup>3</sup>, а дијагноза остаје непозната након 3 дана интензивног испитивања укључујући и два дана инкубирања, без позитивног налаза узетих микробиолошких анализа.

Нејасно фебрилно стање у току HIV инфекције обухвата фебрилност преко 38,3C регистровану у више махова, потврђену HIV позитивност, уз трајање температуре дуже од четири недеље амбуланрног испитивања, односно дуже од три дана хоспиталног испитивања. Потребно је да дијагноза остаје непозната након три дана интензивног испитивања, укључујући и два дана инкубирања, без позитивног налаза микробиолошких анализа (24).

До сада је откривено преко 200 различитих узрочника FUO којима припадају веома ретки, али и релативно чести клинички ентитети (25). *Petersdorf* и *Besson* су описали четири групе обољења које су поделили према етиолошким узрочницима. Подела је актуелна и данас и обухвата: инфективне, малигне, реуматолошке и друге болести које укључују грануломатозне болести, субакутни тироидитис, инфламаторне болести црева, температуру изазвану лековима и вештачки изазвану температуру (26-28). Још тада је уочено да код једног дела болесника дијагноза остаје непозата, због тога су такви болесници увек чинили посебну групу недиагностикованих болесника.

Удео ових етиолошких група се од 1960. године па до данас стално мења. У време када су *Petersdorf* и *Besson* објавили прве податке, 1961. године, инфективне болести су биле најчешћи узрочник FUO (22). Деценију касније, *Petersdorf* је објавио да се дистрибуција између четири групе FUO изменила. Током осамдесетих година прошлог века број инфективних и реуматолошких болести је био у опадању, док је била повећана учесталост малигних болести (29). Према подацима истраживања из 2011. године највеће учешће и даље имају инфективне болести (30). Иако су и даље водећи узрок обољевања, у последњих двадесет година примећен је мањи број оболелих од инфективних и малигних болести, а пораст фреквенце реуматолошких обољења (26, 31, 32). Сматра се да је увођење визуализирајућих дијагностичких процедура као што су ехосонографски прегледи, компјутеризована томографија и магнетна резонанца допринели у бржој дијагностици солидних тумора и апсцеса (33, 34).

С обзиром на веома велики број могућих узрочника, пут до постављања дијагнозе обично подразумева дуг временски период и неселективно коришћење бројних дијагностичких процедура. Упркос развоју брзих лабораторијских тестова и моћних дијагностичких уређаја број недијагностикованих случајева FUO је у недавно објављеним студијама већи и креће се у распону од 10%-30% (33). Овако висок број недијагностикованих болесника може бити разлог фаталног исхода, посебно за оне који крију малигну болест.

### 1.3.1 Инфективне болести и инфекције

Према подацима већине аутора група инфективних болести заузима важно место код болесника који испуњавају критеријуме за нејасна фебрилна стања. Поред инфективних болести, значајно место имају и инфекције, које представљају много шири појам од инфективних болести. Већина инфективних болести и инфекција су акутне, дају карактеристичне клиничке манифестације, због чега ипак ретко испуњавају дијагностичке критеријуме за FUO, и поред тога што чине једну од најбројнијих група овог клиничког ентитета (35). Ипак, фебрилна стања нејасног порекла се традиционално везују за инфективне болести и инфекције и новија истраживања указују да су и даље водећи узрок FUO (33).

Учесталост инфективне болести разликује у зависности од географских карактеристика и социо-економског развоја одређеног подручја (36).

Важно место имају бактеријске инфекције, посебно туберкулоза и бруцелоза, али значајно место имају и вирусне инфекције изазване CMV, EBV, HHV-6 и HIV-ом. Фактори који утичу на учесталост етиолошких узрочника су бројни и разликују се у зависности од географске средине, економске развијености и доступних дијагностичких тестова (37).

### 1.3.2. Реуматолошке болести

*Petersdorf* и *Besson* су први аутори који су одмах иза инфективних и малигних болести навели реуматолошке болести као узрок фебрилности. Од 1961. па до данас пронађени су многи серолошки тестови који су доста помогли при постављању дијагнозе реуматолошких болести. Захваљујући њима, болести као што су системски еритематозни лупус и реуматоидни артритис, представљају ретке узрочнике у нејасним фебрилним стањима (38). С друге стране, реуматолошке болести за које не постоје специфични дијагностички тестови, представљају честе ентитете код нејасних фебрилних стања. Посебно се истичу: реуматска полимијалгија, темпорални артеритис и Стилова болест (39).

Реуматска полимијалгија се манифестује фебрилношћу, малаксалошћу, боловима и карактеристичном укошћеношћу у мишића врата, раменог и карличног појаса, без постојања њихове слабости. Темпорални артеритис представља грануломатозни артеритис кранијалних артерија, могу бити захваћене гране каротидне артерије од лука аорте са предилекциом на екстракранијалне гране. Између ова два клиничка синдрома постоји блиска веза, тако да се могу испољити истовремено код истог болесника или се могу јавити изоловано (40).

Васкулитиси представљају групу клиничких синдрома који се одликују инфламацијом крвних судова што може довести до некрозе и оклузије са последичном исхемијом органа (41). Најважнији механизми који учествују у оштећењу крвних судова су имунски механизми. Депонованье циркулишућих имунских комплекса и активација комплемента представља основни механизам настанка васкуларних лезија (42).

Нодозни полиартеритис је најчешћи ентитет који узрокује дуготрајну фебрилност, захвата средње и мале артерије различитих органа, а посебно бубрега, гастроинтестиналног тракта, коже, мишића и зглобова (43).

Стилова болест одраслих је познат ентитет у групи реуматолошких болести. Представља системско инфламаторно непознате етиологије мада се сматра да инфекција може бити окидач у настанку болести (44). Клиничке манифестације се одликују високом фебрилношћу, транзиторном оспом, артритисом, артралгијама уз захватање органа ретикулоендотелног система (45).

### 1.3.3. Малигне болести

Малигне болести представљају важан узрочник FUO. Још 1961. године је *Petersdorf* објавио да се малигне болести налазе на другом месту, одмах иза инфективних болести. Према новијим истраживањима из 2011. и 2014. године, малигне болести се и даље налазе на другом месту у укупном узорку FUO (11). Сматра се да малигне болести могу изазвати температуру директно и индиректно (46). Директно настаје путем продукције цитокина, док цитокински профил може бити другачији од цитокинског профила који настаје у инфекцији. У малигним болестима највероватније доминира фактор туморске некрозе (TNF). Такође у скопу малигнитета, температура може настати индиректим путем, као последица компресије на шупље органе и настанка инфекције или њихове перфорације. Високо фебрилне температуре, по типу *Pel-Epstein* температурне кривуље, одлика су *Hodgkin's* и *Non-Hodgkin's* лимфома, и често имитирају инфекције (47). С друге стране субфебрилне температуре могу бити удружене са карциномом и метастазама јетре, карциномом дојке, прелеукозама, мијелопролиферативним болестима, акутном мијелоидном и лимфоцитном леукемијом итд (48).

### 1.3.4. Група других болести

У циљу лакше дијагностичке евалуације нејасна фебрилна стања су најпре била подељена на инфективне, реуматолошке и малигне болести, а све оне болести које нису припадале некој од наведених група сврстане су у групу других или осталих болести. Група других болести представља хетерогену групу која обухвата: грануломатозне

болести, субакутни тироидитис, инфламаторне болести дигестивног тракта, температуру изазвану лековима, измишљену температуру и хабитуалну хипертермију (23). Грануломатозни хепатитис није класификована као засебну болест јер представља хистолошку реакцију на инфективно, малигно или друго обољење (25).

У клиничкој пракси се ретко размишља о лековима као узрочницима температуре. Из тог разлога медикаментозна температура често испуњава критеријуме за нејасна фебрилна стања. Болеснике са медикаментозном температуром одликују негативне хемокултуре, одсуство клиничких знакова, уз релативну брадикардију и генерално добро опште стање у поређењу са степеном фебрилности (27).

Инфламаторне болести црева, кронова болест и улцерозни колитис, могу испуњавати критеријуме за FUO, посебно када се манифестују атипично, односно без интестиналних манифестација, нпр са еписклеритисом (49, 50).

#### 1.3.5. Недијагностиковани случајеви

Недијагностиковано фебрилно стање, према подацима у литератури чини око 10-30% у укупном узорку ФУО. Болесници са дуготрајном температуром углавном имају бенигни ток болести, посебно уколико није праћен губитком у телесној тежини или другим озбиљним манифестацијама. Температура која траје више од годину дана, у већини случајева није узрокована инфекцијом или малигном болешћу. Код фебрилности дуготрајног бенигног тока, најчешћи узрок су грануломатозне болести (33).

### 1.4. Дијагностички приступ ФУО

Оно што представља основу за свако дијагностичко испитивање је анамнеза и физикални преглед. Клинички симптоми и знаци који се региструју код болесника са дуготрајном температуром, могу бити од значаја приликом одређивања правца дијагностичког испитивања.

Први корак у испитивању сваког болесника је најпре евалуација температуре, што подразумева одређивање типа температурне кривуље, присуство или одсуство језе и



дрхтавице. У скоку телесне температуре болесник може да има субјективни осећај хладноће, који настаје као последица снажне вазоконстрикције крвних судова због појачане стимулације симпатичког нервног система. (19). Тако настаје смањено одавање топлоте, а у моменту када телесна температура достиже задату вредност болесник престаје да осећа хладоћу. У случају када је велика разлика између температуре тела и температуре задате у хипоталамусу, у циљу постизања жељене температуре, настаје интензивна језа и дрхтавица (3). Презнојавање се углавном јавља при паду фебрилности и то најчешће током ноћи или у раним јутарњим часовима. Израженије је код великих осцилација температуре (18). Честа су код бројних инфективних болести, али и код малигних болести, посебно Хочкинове болести.

Код болесника са повишеном температуром уобичајено настаје повећање базалног метаболизма које је праћено хиперциркулацијом, а физикалним прегледом се манифестује у виду тахикардије. Уобичајено је да је сваки степен повишене температуре праћен убрзањем пулса од осам откуцаја у минути, што се назива релативна тахикардија. Ипак код неких инфективних болести се развија релативна брадикардија код којих фреквенца заостаје за повишеном температуром као што је случај код трбушног тифуса, инфлуенце, хепатитиса и других (17). Такође болесници који имају „ лажно повишену температуру “ имају брадикардију у фебрилности (17). Ипак, ноћно презнојавање и релативна брадикардија се поред инфекција могу јавити и код болести неинфективне патологије. Кашаљ као сложен физиолошки рефлекс може настати због механичког, хемијског или инфламаторног процеса. Продуктивни кашаљ обично указује на инфламацијски процес, често на инфекцију, док непродуктивни кашаљ упућује на механички или иритативни стимулус (51). Хепатоспленомегалија често је део физикалног налаза код болесника са ФУО. Може се јавити код бројних болести или стања, а с обзиром да припадају органима ретикулоендотелног система (RES-а), узроци могу бити имунолошко-инфламаторна обољења, хематолошки поремећаји, метаболичко-инфилтративна обољења и друго (52). Део физикалног прегледа увек треба да буде детаљан преглед коже јер су ове промене део клиничке слике инфективних, реуматолошких, малигних али групе других болести као што је саркоидоза.

Инфективне болести могу бити удружене са општим симптомима као што су језа, дрхтавица, ноћно презнојавање, губитак у телесној тежини али без губитка апетита (27). С друге стране, код малигних болести поред ноћног презнојавања и губитка у телесној тежини имамо изражен губитак апетита (53). Код болесника који имају у основи реуматолошку болест доминирају промене на локомоторном систему. Три основна симптома који указују на реуматолошка обољења су бол у зглобу (артралгија), оток (увећање зглоба) и поремећај функције зглоба (54). Мијалгије и артралгије уз малаксалост али без губитка у телесној тежини и апетита уобичајени су симптом у групи реуматолошких болести (35).

Поред анамнезе и физикалног прегледа од значаја су основне хематолошке и биохемијске анализе, односно неспецифичне анализе. Утврђено је да различите узрочнике фебрилности чешће прате патолошке вредности одређених лабораторијских параметара. Међутим, основне лабораторијске анализе се у диференцијалној дијагнози фебрилних стања недовољно користе, тако да њихов значај нема адекватно место. За диференцирање узрока фебрилности и даље не постоји дијагностички протокол. Нека истраживања, последњих година, указала су на значај клиничких карактеристика и неспецифичних лабораторијских анализа у диференцирању инфективних и неинфективних узрочника (*Cunha A. Burke, Stamatis P. Efstathiou* и аутори). Неколико аутора издваја феритин, као параметар који може бити значајан у диференцијацији инфективних и неинфективних болести (27, 31, 55).

#### 1.4.1. Основне хематолошке анализе

Еритроцити су ћелије без једра, митохондрија и рибозома. Основна улога еритроцита је пренос кисеоника уз помоћ хемоглобина од плућа до ткива и угљен-диоксида од ткива до плућа. У еритроцитима одраслих особа хемоглобин А ( $\beta_2$ ) чини 97% укупног хемоглобина, док остатак чини 3% хемоглобин А2 (56). Еритропоезну активност коштане сржи регулише хормон еритропоетин који се у 90% синтетише у бубрезима. Хронична инфламација или инфекција обично је праћена анемијом благог или умереног степена и директно је пропорционална тежини и дужини запаљеног процеса (57). Анемија у овим хроничним стањима настаје због смањене продукције и скраћеног века еритроцита. У еритробластима се налази недовољна количина гвожђа иако се у

макрофагима задржава велика количина гвожђа што указује на поремећај његовог транспорта. Сматра се да проинфламаторни цитокини повећавају везивање гвожђа за феритин у макрофагима, чиме спречавају његово ослобађање и везивање за трансферин.

Леукоцити или бела крвна зрнца представљају ћелије имунолошког система а основна улога им је заштита од различитих микроорганизама и страних тела која прођу природне баријере организма. Разликујемо пет основних врста леукоцита који чине леукоцитарну формулу и изражавају се у виду апсолутног броја или процената.

Неутрофили чине око две трећине свих леукоцита у периферној крви, због чега промене у броју неутрофила знатно утичу на број леукоцита (58).

Поремећај броја неутрофила може се поделити на неутрофилије и неутропеније. Најчешћи узрок неутрофилије су локализоване и генерализоване инфекције. Поред инфекција узрочници неутрофилије могу бити и неинфективног порекла. Пораст броја неутрофила описује се код некрозе ткива која прати акутни инфаркт миокарда, опекотине, као и код имунолошких поремећаја. Познато је да малигни тумори могу да изазову неутрофилију, посебно тумори панкреаса, желуца, јетре, малигни меланом и мијелопролиферативне болести. Постоји више лекова, токсина и хормона који када се унесу могу да изазову пораст броја неутрофила, због чега се она региструје у многим ендокринолошким и метаболичким болестима (58).

Узрочници неутропеније могу бити различити. Вируси и рикетије представљају добро познат узрок неутропеније мада и други инфективни узрочници, као што су тешке бактеријске инфекције, могу бити узрок смањеног броја неутрофила (59). Познате су и неутропеније аутоимунског порекла код реуматоидног артеритиса и системског еритематозног лупуса, а последица су стварања аутоантитела на неутрофиле (60). Велики број неутропенија је изазван лековима и то различитим механизмима, од оштећења матичне ћелије, коштане сржи, до идиосинкразије и других механизмима (61). Не треба заборавити и утицај етил-алкохола на гранулоцитопоезу, чиме се објашњава склоност алкохоличара ка бактеријским инфекцијама.

Еозинофиле карактерише присуство еозинофилних гранула у цитоплазми и имају посебан афинитет за респираторни, гастроинтестинални систем и кожу.

Еозинофилија се уобичајено јавља у алергијским реакцијама, паразитарним и кожним обољењима. Еозинофилија може бити реактивни феномен који прати многе болести и стања у оквиру FУО, а последица је повећане продукције цитокина, и то најчешће ИЛ-5 и ИЛ-3 (62). Може бити удружена са малигним болестима као што су карцином мокраћне бешике, желуца, дебелог црева, Хочкинов лимфом, као и са болестима везивног ткива као што су васкулитис, реуматоидни артритис и *Churg-Strauss*-ов синдром (63).

Еозинопенија се јавља код акутних бактеријских инфекција и после примене адреналина и гликокортикоида. Кортикостероиди доводе до еозинопеније тако што инхибирају ослобађање зрелих еозинофила из костне сржи у циркулацију или стимулишу миграцију из крви у периферна ткива (64).

Базофиле карактерише присуство базофилних гранула које садрже хистамин, серотонин и друге медијаторе. Због постојања рецептора за Fc-fragment IgE на мембрани, имају улогу у реакцијама преосетљивости. Повећане вредности базофила могу да се јаве код вирусних болести и код туберкулозе. Посебно је важан пораст броја базофила у мијелопролиферативним болестима где има и прогностички значај. Такође, примећен је њихов пораст код болесника са реуматоидним артритисом, улцерозним колитисом и у хипотиреози (65).

Базопенија се региструје након анафилактичких реакција преосетљивости, у току инфекција и запаљења која су праћена неутрофилијом, малигним болестима и после крварења. Клинички значај смањеног броја базофила није познат (66).

Одавно се зна да се лимфоцитоза може јавити у оквиру EBV, CMV, HAV као и у многим другим вирусним инфекцијама. Такође, региструје се и у неким бактеријским инфекцијама као што су велики кашаљ, сифилис, бруцелоза и туберкулоза (25). Лимфоцитоза се јавља и у болестима неинфективне природе као што су реакције преосетљивости и инсуфицијенција надбубрега (67).

Лимфопеније настају као последица смањеног стварања, повећане разградње и повећаног губљења лимфоцита. Честа је код акутних бактеријских инфекција, посебно септичних стања. Лимфоцитопенија се виђа код хроничних инфекција бруцелом, хистоплазмозом и туберкулозом и удружена је са неутрофилијом што је највероватније последица хиперкортизолемије (68).

Моноцитоза се може јавити у фази опоравка од инфекције, а најчешће након субакутних и хроничних инфекција. Поред инфективних болести, уобичајено се јавља код неинфективних болести, као што су хематолошки малигнитети, аутоимунске болести дигестивног система и неке реуматолошке болести (69).

Тромбоцити су најмањи ћелијски елементи крви са изузетно сложенем грађом због веома активног метаболизма. Имају велики број функција које су неопходне за хомеостазу (70). Њихова улога је значајна у настанку васкуларног инфламаторног одговора, као и артеротромбозе, јер ослобађају инфламаторне материје које оштећују тромборезистентну површину ендотелне ћелије (71).

Код болесника са дуготрајном температуром, тромбоцитопенија може да се јави код вирусних инфекција, неоплазми или може бити изазвана лековима. Тромбоцитопенија у одсуству дисеминоване интраваскуларне коагулације се испољава у 65% болесника са бактеријемом, а од тога њих 35% има број тромбоцита који је мањи од  $50 \times 10^9 / l$  (72). У инфекцији у одсуству ДИК-а може настати различитим механизмима, као што су повећана потрошња, смањено стварање, повећано везивање за оштећени ендотел, имунолошки механизми и стварање агрегата под дејством ендотоксина (73). Тромбоцитоза се јавља код хроничне инфламације, али и код мијелодисплазног синдрома и малигнитета (57). Познато је да се региструје код реуматолошких болести као што је темпорални артеритис, Кавасакијева болест код деце, Стилове болести и других. Што се тиче инфекција, уобичајена је код постојања апсцеса, субакутног бактеријског ендокардитиса, туберкулозе, остеомијелитиса и опоравка од инфективне болести (74).

Брзина седиментације еритроцита (SE/) зависи од плазматских фактора протеина, фибриногена и гликопротеина, јер ремете површински набој еритроцита. Смањивањем јачине одбојних сила између еритроцита долази до њиховог накупљања у виду “фишека“

(франц. *rouleaux*) и убрзаног таложења. Протеини плазме као што су фибриноген, алфа и гама глобулини смањују одбојне силе и доводе до убрзане седиментације еритроцита. Споро повлачење брзине седиментације, уз дуго одржавање и после инфламације настаје због дугог полуживота фибриногена. Многи клинички ентитети који припадају нејасним фебрилним стањима удружени су са убрзаном седиментацијом еритроцита. То се односи на клиничке ентитете који припадају инфективним као и на оне који припадају неинфективним болестима (57). Многе инфекције и инфективне болести, пре свега бактеријске етиологије, су удружене са убрзаном седиментацијом, а међу ентитетима који припадају неинфективним болестима доминирају мијелопролиферативне и реуматолошке болести.

#### 1.4.2. Основне биохемијске анализе

Фибриноген је протеин плазме чије се количине у току запаљенских процеса брзо повећавају, а због дугог полуживота, његове вредности се одржавају и по неколико недеља након престанка запаљенског процеса. Вредности седиментације и фибриногена добро корелирају, изузев код постојања срчане декомпензације и инсуфицијенције јетре.

Ц реактивни протеин (CRP) је негликолизовани протеин који везује оштећене ћелије домаћина и започиње њихову елиминацију преко својих лиганата као што су фосфохолини, полисахариди који садрже галактозу итд. У ћелијском зиду многих бактерија налази се фосфохолин, преко којих CRP реагује са тим деловима бактерија. Синтезише се у јетри али и у зиду ендотелних ћелија, глатким мишићним ћелијама и масном ткиву (75, 76).

CRP је добар показатељ одговора акутне фазе, јер захваљујући својој осетљивости и наглом повећању већ у току првих 6-10 часова од почетка инфламације. Највећу концентрацију достиже за 48 до 72 часа а због кратког полуживота од 18 часова, опада нагло након смањења интензитета инфламације.

Аспартат-аминотрансфераза (AST) и аланин-амино-трансфераза (ALT) или трансаминазе, су најбитнији показатељи оштећења хепатоцита. ALT се налази највише у јетри, док AST постоји и у другим ткивима као што су срце, бубрег и мозак. Повећање вредности ових ензима у серуму указује на различити степен некрозе хепатоцита који

може бити узрокован вирусима, алкохолом, као последица срчане декомпензације, или метастазама (77).

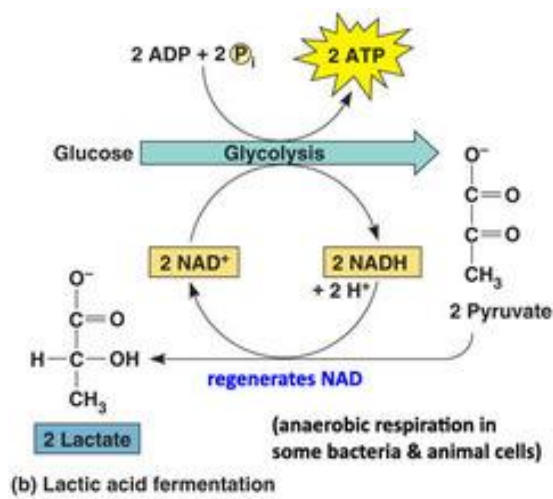
Алкална фосфатаза је ензим који постоји у серуму у неколико форми. У јетри се налази у склопу каналикуларне мембране хепатоцита и епитела жучних каналића. Поред јетре, алкална фосфатаза се налази у остеобластима, епителу танког црева, плаценти, проксималним тубулима бубрега и леукоцитима. Нехепатични узроци повишених вредности алкалне фосфатазе могу бити последица болести костију као што су хиперпаратиреодизам, метастазе у костима, Пагетова болест или ектопична секреција алкалне фосфатазе. Хепатични узроци повишених вредности алкалне фосфатазе са постојањем дилатације дуктуса су холедохолитијаза, карцином панкреаса, холангиокарцином, и други. У случају када не постоји билијарна опструкција узроци повишених вредности алкалне фосфатазе могу бити и примарни или метастатски карцином јетре или хепатитис, вирусног или алкохолног порекла (78).

Гама-глутамил-транспептидаза (*gamaGT*), представља ензим који је локализован у хепатобилијарном тракту, али и у другим ткивима. Основна улога му је да катализује пренос гама-глутамил група са пептида на друге аминокиселине. Заједно са повишеним вредностима алкалне фосфатазе, указује на обољења хепатобилијарног тракта, али може имати повишене вредности и код неких реуматолошких болести, болести панкреаса, уремији и инфаркту миокарда.

Креатин киназа (СК) је глобуларни протеин који у цитоплазми постоји у виду три изоензимске форме: СК-ММ, СК-МВ, СК-ВВ (79). СК-ММ се налази на миофибрилама које су богате АТФ-ом због чега представља маркер скелетног оштећења (80), док је СК-МВ изоензим који представља доминантно маркер миокардне некрозе (81). Болесници са полимиозитисом увек имају повишене вредности укупног СК. Полимиозитис представља идиопатску инфламаторну миопатију која погађа одрасле особе а манифестује се проксималном слабошћу мишића и субакутним током (82). Повишене вредности СК могу се видети у склопу ендокринолошких миопатија које су честе код хипотиреодизма. Миопатија у скопу хипотиреозе се типично манифестује у виду синдрома који је сличан полимиозитису а манифестује се проксималним мишићним слабостима и повишеним вредностима креатин киназе (83). Рамбдомиолиза инфективног порекла је добро познат

узрок повишених вредности СК. Број вируса који изазивају оштећење мишића је велики, а међу њима доминира *Influenza* тип А и В, затим, HIV, *Coxsackie virus*, *Epstein-Barr virus*, *Echovirus*, *Cytomegalovirus*, *Adenovirus* и други. Иако прецизан патофизиолошки механизам мишићног општећења није познат сматра се да пресудну улогу има директно дејство вируса и токсично оштећење (84). Међу бактеријским узрочницима највише се истичу *Legionella species*, *Francisella tularensis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella species* и *Staphylococcus aureus* и то највише у оквиру септичних стања, сличним механизмима као и вирусне инфекције. Не треба заборавити паразитарне инфекције, посебно оне изазване хелминтима, као што је *Trichinella spiralis*, изазивач трихинелозе.

Лактат дехидрогеназа (LDH) је ензим који учествује у конверзији пирувата у лактат у оквиру анаеробне гликолизе, укључујући и оксидацију NADH у NAD<sup>+</sup> (Слика 1.3.) (85). Свако оштећење ћелија са губитком цитоплазме праћено је порастом LDH у серуму, јер свака здрава ћелија садржи одређену количину LDH (86).



Слика бр. 1.3. Оксидација пирувата у лактат током анаеробне гликолизе.

У случају повреде ткива, некрозе, хипоксије, хемоллизе или миокардног инфаркта долази до брзог повећења LDH. Анаеробна гликолиза у којој учествује LDH је посебно заступљена код малигнух ћелија. У метаболизму малигнух ћелија долази до промене, па тако уместо уобичајене оксидативне фосфорилације, у условима хипоксије доминира анаеробна гликолизација. Ова промена у метаболизму малигнух ћелија назива се *Warburgov* ефекат, а настаје због брзе пролиферације малигнух ћелија (87). Последица



појачене гликолизације је и могућност да се малигне ћелије визуализују уз помоћ PET/а користећи глукозу као свој аналог (88). Високе вредности LDH се могу видети код микроцелуларног карцинома плућа, мултиплог мијелома, лимфома, карцинома простате, саркома и других (89).

Прокалцитонин (PCT) представља специфични и рани маркер бактеријемije и сепсе (90). PCT је по хемијској структури пептидни прекурсор хормона калцинонина и укључује се у калцијум хомеостазу (91). Физиолошки га продукују С ћелије штитасте жлезде, а у мањој мери и неуроендокрине ћелије GIT-а и плућа. Као одговор на бактеријске и гљивичне продукте, вредности PCT расту већ након три сата, а повратак на нормалне вредности очекује се током наредних 2-3 дана јер му полуживот у серуму износи 25-30 сати (92). Познато је да вредности PCT могу бити повишене и код системског инфламаторног одговора (SIRS-а) неинфективне етиологије (93). Због тога се резултати морају пажљиво интерпретирати у складу са анамнезом, физикалним прегледом и микробиолошким анализама (94). У сепси настаје повећана експресија Calc-1 гена, што узрокује повећање PCT-а. Calc-1 ген је одговоран и за калцитонин, тако да се повишене вредности PCT-а и калцитонина користе као дијагностички маркери за медуларни карцином штитасте жлезде (95).

Феритин је најважнији депо гвожђа у свим ткивима. У серуму га је први открио 1937. године француски научник *Laufberger* помоћу радиоимуноесеј методе (96). Налази се у већини ткива као цитосолни протеин, а недавно је описан и митохондријални облик (97, 98).

Представља глобуларни протеин који се састоји из 24 субјединице назване H и L (99). H (heavy, 21 kDa) субјединица, представља тежу субјединицу, док је L (light, 19 kDa) лакша субјединица. Интрацелуларни феритин није гликолизован, док је 60-80% серумског феритина гликолизовано (100, 101). Процес гликолизације феритина представља различит афинитет феритина за конкавалин А (ConA). Само мала количина L феритина је гликолизована. Код здравих болесника висок проценат серумског феритина је гликолизован 50-80% (101). Поређењем вредности гликолизованог феритина здравих особа (50-80%) и особа код којих је дијагностикована Стилова болест, су забележене ниске вредности од свега 20%, што се користи као специфичан маркер за ову болест (102, 103).

С обзиром да су утврђене високе вредности феритина код хематолошких малигнитета код којих је оштећен целуларни имунски одговор, вршена су испитивања у смислу постојања везе између имунског одговора и вредности феритина (104). Утврђено је да феритин Н има мијелосупресивну улогу, за разлику од феритина L који нема утицаја на мијелопоезу (105-107).

Иако још нису познати прецизни механизми, сматра се да феритин Н супримира имунски одговор тако што индукује продукцију IL-10 у лимфоцитима (108). IL-10 инхибира продукцију IL-2 а што уједно инхибира и лимфоцитну пролиферацију.

Серумски феритин је повишен у многим малигним болестима, а у неким случајевима може бити последица секреције самих туморских ћелија као што је неуробластом (109). Такође, поред повишених концентрација серумског феритина код неких малигних болести (малигна хистиоцитоза), може се јавити измена у односу Н и L феритина у корист Н феритина (110, 111). Механизам ове измене је непознат.

Иако се феритин користи за процену депоа гвожђа познато је да представља позитиван реактант акутне фазе. Многи фактори као што су инфламација, инфекција или малигнитет, могу утицати на повећане вредности серумског феритина (112). Повећане вредности феритина у овим стањима указују на повећане депое гвожђа, ипак парадоксално је што депои нису доступни за процес хематопоезе, и то доприноси развоју анемије у инфламацији (113). Претпоставља се да овај релативни недостатак гвожђа у инфламацији и малигнитетима представља механизам одбране који онемогућава његово коришћење од стране патогена и тумора (114-116).

Иако се феритин дужи низ година користи у клиничкој пракси, и даље нису познати сви његови биолошки аспекти. Показано је да у секрецији феритина учествују хепатоцити, макрофази и Куперове ћелије, тако да је доминатно локализован у ретикулоендотелним ћелијама (117).

Хиперферитинемија је уобичајена код болесника на хемодијализи и већина њих има феритин већих вредности од 500 ng/ml, мада не представља гвожђе које је доступно

еритропоези (118). Сматра се да је инфламација одговорна за високе вредности феритина код једне трећине болесника на хемодијализи (119, 120).

Хепатитис С је често удружена са повишеним параметрима метаболизма гвожђа, а феритин представља важан лабораторијски параметар који може да корелира са оштећењем јетре и прогресијом у цирозу јетре (121).

#### 1. 4. 3. Циљане лабораторијске анализе

Бактериолошке анализе представљају један од рутинских прегледа у савременој инфектологији, који се уобичајено изводе код фебрилних болесника. Поред директне микроскопије, врши се и засејавање на посебне врсте селективних подлога у циљу култивисања бактерија. Услови култивисања могу бити различити и обухватају аеробне, микроаерофилне или анаеробне услове (122). У случају култивисања микробиолошког агенса, неопходно је познавати резистенцију ради примене адекватне антибиотске терапије. Код сумње на постојање ацидорезистентних бацила, врши се бојење по *Ziehl-Neelsen*.

Најчешће примењивани серолошки тестови код испитаника су били имуноензимски тестови на микротитрационој плочи ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) која подразумева основни имунолошки концепт везивања антигена за специфично антитело (123). ELISA је биохемијски есеј која уз помоћ антитела и промене интензитета боје, посредоване одговарајућим ензимом, детекује врло мале количине антигена као што су протеини, пептиди, хормони и друго (124). Поред одређивања вирусних и неких бактеријских узрочника, овај метод је коришћен при одређивању појединих туморских маркера и имунолошких анализа (125). Тест може да се користи за истовремено доказивање присуства специфичних антитела како IgM тако и IgG класе. Такође примењивани су и тестови авидитета специфичних антитела за диференцијацију примарних инфекција од реинфекција. Испитивање авидитета обухватало је IgG класу, а означава број привлачних и одбојних сила између једног епитопа и одговарајућег Fab места на антителу (126).

#### 1. 4. 4. Визуализирајуће процедуре

Радиографске методе представљају један од основних и најстаријих дијагностичких метода дисајног система, због чега је радиографија плућа учињена код највећег броја болесника са FУО. Заснивају се на регистровању фотохемијског утицаја X зрака на сребрну емулзију на филмској плочи (127). Стандардна радиографија плућа представља важну методу за дијагностиковање плућних и медијастиналних инфилтрација, али се не виде лезије мање од 6 мм, као и интерстицијумске промене у раној фази (128).

Поред стандардне ренгенграфије грудног коша, радиографске методе представљају један од основних прегледа при испитивању коштаног система.

Код највећег броја болесника у истраживању су у оквиру допунских процедура извођени ехосонографски прегледи абдомена, мале карлице и срца. Ултразвук представља звучне таласе високе фреквенције, преко 20 кHz, које производи пиезоелектрична сонда (129). Сонда може да претвара електричне сигнале у ултразвучне таласе. Основни принцип рада се заснива на емитовању ултразвучних таласа и детекцији рефлектованих одјека. Одједи различитих ткива се другачије рефлектују што се може реконструисати у дводимензионалну мапу свих ткива која су била у снопу (130).

Компјутеризованом томографијом (СТ, eng. computed tomography) уз помоћ X зрака се добија дигитализована слика трансверзалних пресека ткива дебљине 1 cm, а код постојања високе резолуције, могу настати пресеци 1 до 2 mm, који могу одговарати макроскопском изгледу ткива (131).

СТ мери густину ткива чиме омогућава диференцијацију односно раздвајање различитих структура ткива. Већа прецизност се добија пласирањем интравенског контраста уз опасност од алергијских реакција. Представља супериорну методу код дијагностиковања промена на костима, крварења и калцификата (132).

Нуклеарна магнетна резонанца (MRI, eng. Magnetic Resonance Imaging) представља веома корисну методу за брзо и прецизно дијагностиковање, посебно у случају прегледа меких ткива (133). MRI сигнале, емитује атом водоника, захваљујући сигналима из његовог језгра. Ткива која садрже више протона имају јачи сигнал и дају светлију слику и обратно.

Протони ткива пролазе кроз два времена релаксације, T1 и T2, тако да различита ткива имају различито трајање времена (134).

Комбинацијом T1 и T2 ставара се слика различитих интензитета ткива, као и емитовање сигнала који је другачији код постојања патолошког процеса у односу на здраво ткиво (135).

Развој хибрида PET са CT (PET/CT) представља једну од најзначајнијих прекретница у медицинском имицингу. Скрининг целог тела помоћу PET обезбеђује детаљне метаболичке и функционалне информације, док CT даје прецизне анатомске и морфолошке податке (136, 137).

Код инфекције и инфламације коришћење само структурних имицинг техника као што су магнетна резонанца, компјутеризована томографија или радиографија може представљати ограничење у случајевима када не постоје анатомске промене или када се оне не могу разликовати од неинфективних лезија (138).

Скрининг читавог тела помоћу комбинације PET/CT може дати потпуну информацију метаболичких и анатомских промена у телу (139).

Због тога PET/CT са F-18 FDG свакако има своје место у дијагностици FUO што су указали бројни аутори у протеклој деценији (140).

Иако неинвазивне дијагностичке методе имају предност, инвазивне процедуре су извођене када је била неопходна даља дијагностичка евалуација. Инвазивне дијагностичке процедуре су подразумевале биопсију ткива ради узимања узорка ткива за хистопатолошка испитивања. У циљу узимање узорка, вршене су аспирационе биопсије, пункције, ендоскопске процедуре и лапароскопија (141).

## 2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

1. Утврдити учесталост болесника који испуњавају критеријуме за нејасна фебрилна стања у групи инфективних, неинфективних и групи недијагностикованих болесника

2. Утврдити учесталост FUO болесника у групи инфективних болести, реуматолошких болести, малигних болести, групи других болести и групи недијагностикованих болесника.

3. Анализирати заступљеност фебрилних стања непознате етиологије према половима и животној доби.

4. Испитати да ли постоји разлика у испољавању клиничких симптома и знакова у појединим групама инфективних и неинфективних болести која се презентују фебрилним стањем непознатог порекла.

5. Испитати да ли постоји разлика у основним хематолошким и биохемијским анализама између групе инфективних, реуматолошких, малигних, групе других болести и групе недијагностикованих болесника.

6. Утврдити да ли постоји разлика у основним хематолошким и биохемијским анализама између групе инфективних и појединих група неинфективних узрочника фебрилних стања непознате етиологије.

7. Испитати да ли постоји статистички значајна разлика у вредностима цитокина (IL-1, TNF-alfa, IL-10, IL-6, IL-13, IL-33, ST-2) у групи инфективних и групи неинфективних узрочника FUO.

8. Анализирати која од циљаних лабораторијских процедура је имала највише удела у постављању дијагнозе код болесника са нејасним фебрилним стањем.

9. Утврдити која визуализирајућа процедура имала највише удела у постављању дијагнозе код болесника са нејасним фебрилним стањем.

## 2.1. Радне хипотезе испитивања:

1. Постоји разлика у клиничком испољавању између појединих инфективних и неинфективних стања која се презентују као FUO,
2. Вредности феритина ће бити веће у групи неинфективних болести, а вредности CRP и PCT у групи инфективних болести,
3. Вредности проинфламаторних цитокина (IL-1, IL-6, IL-33) биће веће у групи инфективних болести у односу на друге групе које се презентују као FUO, док ће вредности TNF-alfa бити највеће у групи малигних болести,
4. У оквиру визуализирајућих процедура, компјутеризована томографија има највећи значај у постављању дијагнозе код FUO болесника.

### 3. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

У истраживање је укључен 121 болесник, који је испитиван на Клиници за инфективне болести, Клиничког Центра (КЦ) Крагујевац. Истраживање је спроведено у периоду од јуна 2008. године до новембра 2015. године. Укључени болесници су испуњавали ревидиране критеријуме за нејасна фебрилна стања, *Durak*-а и *Street*-а, из 1991. године (23). Према наведеним ауторима, критеријуми за нејасна фебрилна стања, су на основу имунског система класификована у четири групе и обухватају: класично, неутропенично, нозокомијално и FUO у оквиру HIV инфекције. Укључени су само болесници који су испуњавали критеријуме за класично нејасно фебрилно стање. У истраживање су били укључени болесници код којих је у оквиру испитивања дуготрајне фебрилности дијагностикована HIV инфекција. Истраживање представља клиничку-опсервациону студију-серије случајева. Подаци су се проспективно прикуљали и забележени су у електронској бази података.

#### 3.1. Критеријуми за укључивање у истраживање

Болесници који су укључени у студију испуњавали су критеријуме за класично нејасно фебрилно стање, што подразумева вишекратно појављивање повишене телесне температуре преко 38,3°C, у периоду од најмање три недеље, а које је остало неразјашњено након три посете лекару амбулантне службе, односно три дана болничког испитивања. Укључени су само они болесници код којих је коначна дијагноза у довољној мери проверена.

#### 3.2. Критеријуми за искључивање из истраживања

С обзиром да критеријуми за укључивање подразумевају класично нејасно фебрилно стање, у истраживање нису били укључени болесници који припадају нозокомијалном, неутропеничном и нејасном фебрилном стању у оквиру HIV инфекције. Из студије су искључени болесници који су током трајања фебрилности лечени кортикостероидном терапијом и лековима из групе NSAID. Болесници који су имали мање од 15. година нису испитивани на нашој клиници јер припадају педијатријском FUO.



### 3.3. Општи протокол истраживања

По пријему на Инфективну клинику КЦ Крагујевац, бележени су демографски подаци, као и клинички симптоми и знаци, а подаци су добијени путем анамнезе и физикалног прегледа. Демографске карактеристике болесника су подразумевале године живота и пол. За све болеснике коришћен је стандардизован упитник у коме је убележено постојање одређених клиничких знакова и симптома. У циљу лакше систематизације формирали смо групе знакова и симптома које смо везали за одређене органске системе (Табела бр. 3.1.). Током хоспитализације нотирале су се и новонастале клиничке манифестације.

Клинички симптоми и знаци	
<b>Општи симптоми</b>	Малаксалост; Дрхтавица; Ноћно презнојавање, Губитак апетита; Губитак у телесној тежини; Главобоља,
<b>Усна дупља и врат</b>	Гушобоља; Болна осетљивост тироидеје,
<b>Кардиоваскуларни и респираторни систем</b>	Кашаљ; Измењен дисајни шум, Шум на срцу (познат од раније); Шум на срцу (де ново),
<b>Дигестивни систем</b>	Мучнина; Повраћање; Ретке столице,
<b>Органи ПЕС</b>	Хепатомегалија; Спленомегалија; Лимфаденопатија,
<b>Локомоторни систем</b>	Болови у мишићима и зглобовима; Оток зглобова,
<b>Кожа</b>	Жута пребојеност; Оспа.

Табела бр. 3.1. Клинички симптоми и знаци који су анализирани код FUO болесника.

Првог дана хоспитализације узети су узорци пуне крви, код свих болесника, у циљу одређивања вредности неспецифичних анализа. Неспецифичне анализе су обухватале основне хематолошке и биохемијске анализе. Комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом и вредности CRP мерене су код свих болесника првог, седмог и четрнаестог

дана хоспитализације. Неспецифичне лабораторијске анализе одређивале су се у Служби за лабораторијску дијагностику КЦ Крагујевац.

Неспецифичне лабораторијске анализе су приказане су табелерно. (Табела бр. 3.2. и 3.3.)

Основне хематолошке анализе			
Варијабле	Референтни опсег	Јединице мере	Метод
Еритроцити (Er)	4.34-5,72	$10^{12}$	Бројање елемената хематолошким анализатором
Леукоцити (Le)	3.7-10.0	$10^9$	Бројање елемената хематолошким анализатором
Леукоцитарна формула (гранулоцити, лимфоцити, моноцити, еозинофили и базофили)	44.0-72.0% gr 20.0-46.0% ly 2.0-12.0% mo 0.0-1.0% ba 0.0-7.0% eo	%	Бројање елемената флуоресцентном проточном цитометријом
Хемоглобин (Hgb)	138-175	g/L	Спектрофотометријска метода
Тромбоцити (Tr)	135-450	$10^9$	Бројање елемената хематолошким анализатором
Седиментација (SE/ )	0-15 мушкарци 0-20 жене	mm/h	Метода <i>Westergreen-y</i> по

Табела бр. 3.2. Основне хематолошке анализе испитиване код FUO болесника.

Основне биохемијске анализе			
Варијабле	Референтни опсег	Јединице мере	Метод
Фибриноген	2.000-5.000	g/L	Одређивање у коагулометру или спектрофотометријски

<b>C-реактивни протеин (CRP)</b>	0.0-5.0	mg/L	Имунотурбидиметријском методом
<b>Аспартат аминотрансфераза (AST)</b>	0-40	IU/L	Спектрофотометријско одређивање- РОСТ кинетичким поступком
<b>Аланин аминотрансфераза (ALT)</b>	0-40	IU/L	Спектрофотометријско одређивање- IFCC методом
<b>Алкална фосфатаза (AF)</b>		U/L	Спектрофотометријско одређивање- IFCC методом
<b>Гама глутамин трансфераза (gammaGT)</b>	7-50	IU/L	Спектрофотометријско одређивање- IFCC методом
<b>Лактат дехидрогеназа (LDH)</b>	220-450	U/L	Спектрофотометријско одређивање
<b>Креатин киназа (СК)</b>	0-171	U/L	Спектрофотометријско одређивање- РОСТ кинетичким поступком
<b>Феритин</b>	20-300	ug/L	Имунотурбидиметријском методом
<b>Прокалцитонин (PCT)</b>	0.5-2.0 граничне вредности	ng/mL	TRACE метода или хемилуминисцентним одређивањем СМИА

Табела бр. 3.3 **Основне биохемијске анализе испитиване код FУO болесника.**

Након забележених клиничких манифестација и добијених неспецифичних анализа, примењивале су се циљане лабораторијске анализе и визуализирајуће процедуре. Циљане дијагностичке процедуре су обухватале серолошке анализе, микробиолошке анализе, хормонске анализе и имунолошке анализе. Визуализирајуће процедуре су подразумевале ехосонографске прегледе, радиографске прегледе, компјутеризовану томографију, магнетну резонанцу и сцинтиграфске прегледе. Код једног дела болесника након изведених прегледа постојале су индикације за извођење инвазивних дијагностичких процедура које су обухватале ендоскопске прегледе, пункције, биопсије и лапараскопске прегледе.

### 3.3.1. Циљани лабораторијски прегледи

Од циљаних лабораторијских прегледа код дела болесника са FUO рађене су:

1. Микробиолошке анализе (хемокултуре, копрокултуре, уринокултуре).
2. Серолошке анализе - антитела на *Cytomegalovirus* у IgM и IgG класи (CMV IgM и CMV IgG), антитела на *Epstein-Barr-ov virus* у IgM и IgG класи (EBV IgM и EBV IgG), антитела на *Epstein-Barr* нуклеарни антиген у IgG класи (EBNA IgG), антитела на вирус хумане имунодефицијенције (antiHIV), антитела на Hepatitis C virus (antiHCV), Hepatitis B површински антиген (HBsAg), антитела на *Borrelia burgdorferi* у IgM и IgG (B.BIgM, B.B.IgG), антитела на *M.pneumoniae* у IgM класи.

3. Имунолошке анализе (антинуклеусна антитела-ANA, антимиохондријална антитела- AMA, реума фактор-RF, компоненте комплемента-C3,C4, антитела у IgM, IgG, IgA класи, антистрептолизински тест-AST-O, Антинеутрофилна антитела која дају цитоплазматски тип имунофлуоресценције -cANCA и антинеутрофилна антитела која дају перинуклеусни тип флуоресценције-pANCA.

4. Туморски маркери- карциноембрионални антиген (CEA), алфа-фетопротеин (AFP), канцер антиген 19-9 (CA 19-9), канцер антиген (125), специфични антиген простате (PSA).

5. Хормони штитасте жлезде (тиреостимулишући хормон-TSH, тријодтиронин-fT3, тироксин-fT4).

### 3.3.2. Визуализирајуће процедуре

Од визуализирајућих процедура код дела болесника са FUO рађене су:

1. Ехосонографски прегледи (трбуха и мале карлице, ехосонографски преглед срца),
2. Радиографски прегледи (параназалне шупљине, плућа, кичма),
3. Компјутеризована томографија (трбух, мала карлица, грудни кош),
4. Нуклеарна магнетна резонанца (према индикацијама),
5. Сцинтиграфски прегледи (сцинтиграфски преглед Ga-цитратом, PET-FDG).

Највећи део дијагностичких процедура је изведен у КЦ Крагујевац, изузев трансезофагеалног ехосонографског прегледа срца, медијастиноскопије и PET са FDG који су изведени у референтним установама ван Крагујевца.

Након постављања дијагнозе, болесници су према етиологији подељени у четири групе а то су: група инфективних болести, малигних болести, група реуматолошких болести и група других болести. У групу других болести сврстани су клинички ентитети који не припадају ни једном од три наведена клиничка ентитета (инфективне, реуматолошке, малигне болести). У нашем истраживању у ову групу су укључене грануломатозне болести, субакутни тиреодитис, инфламаторне болести дигестивног тракта, вештачки изазвана температура, температура изазвана лековима и друга стања, по угледу друге истраживаче као што је *Cunha A. Burke* објавио 2007. године.

Болесници код којих након исцрпљивања свих дијагностичких процедура није откривен узрок фебрилности, сачињавали су посебну групу неоткривених болесника. Код дела болесника је настављено њихово даље амбулантно праћење у Инфективној клиници КЦ Крагујевац. Поред поделе болесника са нејасним фебрилним стањем на пет група, након постављања етиолошке дијагнозе резултати клиничких карактеристика и неспецифичних лабораторијских анализа су анализиране између групе инфективних и групе неинфективних болести. Групу неинфективних болести чине реуматолошке, малигне и друге болести. Сви подаци су забележени у електронској бази података.

#### 3.4. Статистичка обрада података

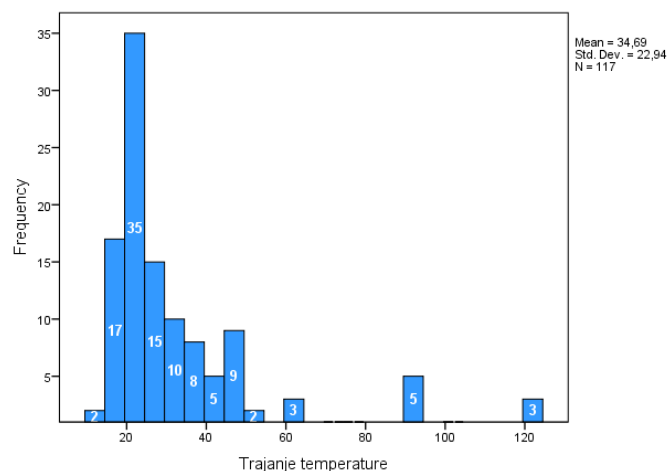
Подаци су анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 22. Пре статистичке обраде података испитана је правилност расподеле добијених вредности. Ако је број вредности био мањи од 50 за проверу смо користили *Shapiro-Wilk* тест, а за узорак већи од 50 користили смо *Kolmogorov-Smirnov* тест. Уколико су вредности имале правилну расподелу користили смо параметарски *Student*-ов *t* тест, док смо у случају неправилне расподеле користили непараметарски *Mann-Whitney*-ев тест. Резултати експеримената су изражени као средња вредност +/- стандардна грешка (енгл. *Standard error*, SE). За статистички значајну разлику у добијеним вредностима између група користили смо два

нивоа статистичке значајности: статистички значајна разлика  $p < 0.05$  и високо статистички значајна разлика  $p < 0.01$ . Добијени резултати су приказани табеларно и графички.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

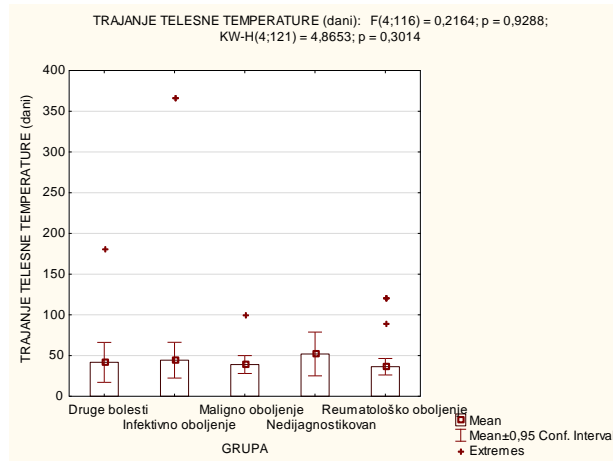
### 4.1. Трајање повишене температуре

У истраживању је учествовао 121 болесник који је испуњавао критеријуме за фебрилна стања нејасне етиологије. Болесници су у просеку имали повишену температуру која је трајала 41,41 дан. На слици бр. 4.1.1. је приказана расподела повишене телесне температуре према данима, која показује да је највише болесника имало температуру која је трајала краће од 50 дана, с тим што се код највећег броја кретала у интервалу од 20 до 25 дана. Код 3 болесника из групе реуматолошких болести, температура је трајала 120 дана, док је најдуже трајање температуре од 365 дана, регистровано код 2 болесника из групе инфективних болести. Просечно трајање хоспитализације износило је 19 дана.



Слика бр 4.1.1. Приказ трајања повишене температуре код болесника са FUO.

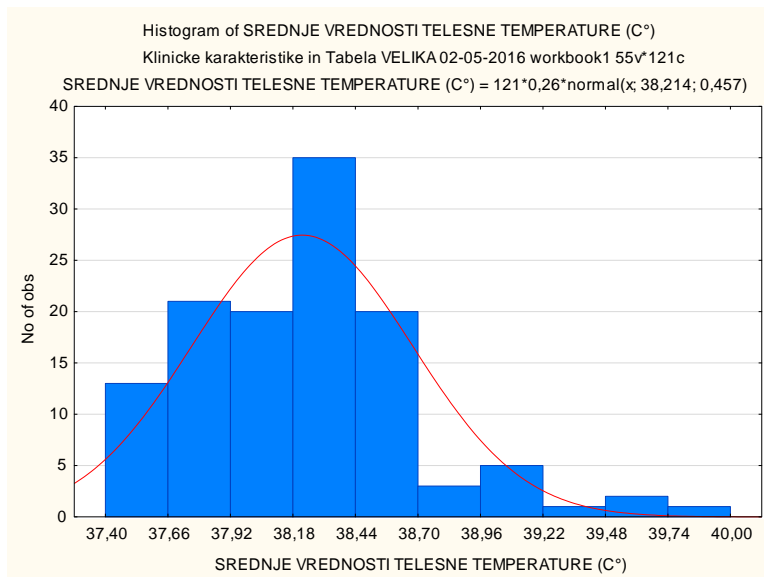
Најдуже одржавање фебрилности забележено је у групи недијагностикованих болесника и износило је 52 дана, затим у групи инфективних болести 44,88 дана, док се температура најкраће одржавала код реуматолошких болесника (36,34 дана) (Слика бр. 4.2.1.).



Слика бр. 4.1.2. Графички приказ трајања повишене температуре код пет група FUO болесника.

## 4.2. Средње вредности температуре

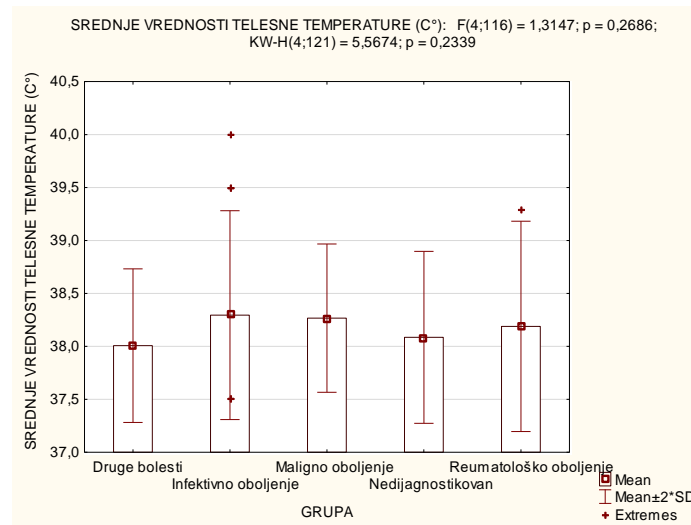
Средње вредности повишене телесне температуре у нашем истраживању износиле су 38,21°C. Максималне вредности температуре су измерене код болесника из групе инфективних болести (40,0°C) код кога је дијагностикована бруцелоза, док минималне код 2 болесника са реуматском полимијалгијом и темпоралним артеритисом из групе реуматолошких болести (37,4C°). На слици бр. 4.2.1. приказана је расподела средњих вредности повишене телесне температуре. Код близу 50% болесника регистроване су средње вредности температуре у интервалу од 38,0°C до 38,5°C.





### Слика бр. 4.2.1. Приказ расподеле средњих вредности повишене температуре код болесника са FUO.

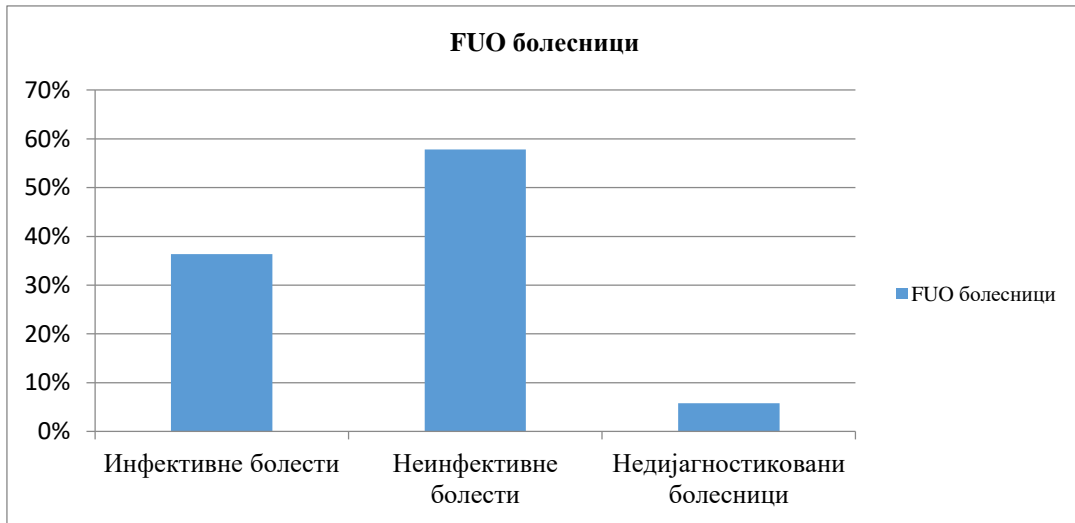
Највише просечне вредности повишене температуре забележене су у групи инфективних болести 38,30 °C, као и у групи малигних болести 38,27 °C, док су најниже температуре измерене у групи других болести 38,09°C. (Слика бр.4.2.2.)



Слика бр. 4.2.2. Средње вредности повишене температуре код пет група болесника.

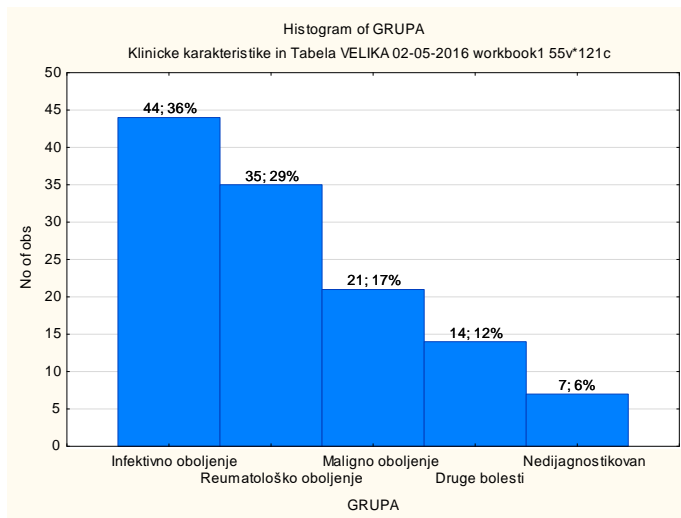
### 4.3. Етиолошки узрочници повишене температуре

Резултати седмогодишњег истраживања у коме је учествовао 121 болесник показано је да међу FUO болесницима највећи број има неинфективну болест 70 (57,85%). (Слика бр. 4.3.1.). Инфективне болести и инфекције су дијагностиковане код 44 (36,36%), док код 7 (5,78%) болесника није дијагностикован узрок фебрилности и они припадају групи недијагностикованих болесника.



Слика бр.4.3.1. Приказ проценуалног односа болесника у појединим групама.

На основу опште прихваћене поделе према етиолошким узрочницима, највећи број оболелих је имао инфективну болест 44 (36,36%), затим реуматолошку 35 (28,9%), малигну болест 20 (16,52%), а на четвртом месту другу болест 15 (12,39%). Пету групу су чиниле недијагностиковане болести 7 (5,78%). (Слика бр. 4.3.2.)



Слика бр. 4.3.2. Графички приказ пет група FUO болесника.

У табели бр. 4.3.1. наведене су болести које су дијагностиковане код 121 болесника у току седмогодишњег истраживања на Инфективној клиници. Болести које су се издвојиле као најчешћи узроци фебрилности су цитомегаловирусна инфекција, Стилова

болест, субакутни тироидитис, апсцеси различитих локализација, реуматска полимиалгија и субакутни тироидитис. Шест клиничких ентитета који су се издвојили чине 55 (45,45%) од укупног броја болесника са дијагнозом FUO.

<i>Fuo patients' diagnoses</i>	<i>Number of patients</i>
<b>INFECTIOUS DISEASES</b>	(44)
<b>Cytomegalovirus infection</b>	(6)
<b>HIV infection</b>	(2)
<b>Epstein–Barr virus infection</b>	(1)
<b>Sepsis</b>	(6)
<b>Leptospirosis</b>	(1)
<b>Brucellosis</b>	(1)
<b>ITU</b>	(3)
<b>Bronchopneumonia</b>	(1)
<b>TBC pulmonum</b>	(1)
<i>Localized Infections:</i>	
<b>subacute endocarditis</b>	(8)
<b>acute cholecystitis cum empyema</b>	(2)
<b>tubo-ovarian abscess</b>	(2)
<b>perinephric abscess</b>	(1)
<b>pyonefrosis</b>	(2)
<b>diverticulitis</b>	(1)
<b>iliopsoas abscesses</b>	(2)
<b>pulmonary abscess</b>	(2)
<b>Abscess regio femoralis</b>	(1)
<b>Abscess abdominalis</b>	(2)
<b>RHEUMATIC DISEASES</b>	35
<b>Still's disease in adults</b>	(9)
<b>Systemic lupus erythematosus</b>	(6)
<b>Polymyalgia rheumatica</b>	(9)
<b>Temporal arteritis</b>	(2)
<b>Reiter's syndrome</b>	(5)
<b>Vasculitis</b>	(2)
<b>RA</b>	(2)
<b>MALIGNANT DISEASES</b>	20
<b>Colonic Neoplasm</b>	(4)
<b>Breast cancer with pleural metastases</b>	(1)
<b>Renal cancer with hepatic and pulmonary metastases</b>	(1)
<b>Lung cancer with thoracic spine metastases</b>	(1)
<b>Prostatic neoplasm</b>	(2)
<b>Pancreatic neoplasm</b>	(2)
<b>Pulmonary neoplasms</b>	(2)
<b>Ovarii neoplasm</b>	(1)
<b>Hepatocellular carcinoma</b>	(1)
<b>Hematologic diseases</b>	

• Acute myeloid leukemia	(2)
• Hodgkin's disease	(1)
• NHL	(1)
OTHER DISEASES	15
Subacute thyroiditis	(10)
Chron's disease	(1)
Sarcoidosis	(1)
Löfgren syndrome	(1)
Granulomatous hepatitis	(1)
Artificially induced fever	(1)
Drug-induced fever	(1)
UNKNOWN CAUSE OF FUO	(7)

Табела бр. 4.3.1. Приказ етиолошких узрочника код 121 FUO болесника.

#### 4.3.1. Група инфективних болести

У групи инфективних болести дијагностиковано је 44 болесника, односно 36,36%. У циљу боље систематизације подељена је на четири подгрупе. (Табела бр. 4.3.2.) Вирусне инфекције дијагностиковане су код 8 болесника, а међу њима су били најбројнији болесници са цитомегаловирусном инфекцијом која је откривена код 6 болесника. Код 2 фебрилна болесника као узрок фебрилности дијагностикована је HIV инфекција.

Инфективне болести и инфекције		Број болесника
Вирусне инфекције	Cytomegalovirosis	(6)
	Ebstein-barr virusna infekcija	(1)
	HIV infectio	(2)
Генерализоване инфективне болести	Sepsis	(6)
	Leptospirosis	(1)
	Brucellosis	(1)
Локализоване инфекције	Endocarditis subacuta	(8)
	acute cholecystitis cum empyema	(2)
	tubo-ovarian abscess	(2)
	perinephric abscess	(1)
	pyonefrosis	(2)
	diverticulitis	(1)
	iliopsoas abscesses	(2)
	pulmonary abscess	(2)
	abscess regio femoralis	(1)
	abscess abdominalis	(2)
Остале инфекције	Bronchopneumonia	(1)
	TBC pulmonum	(1)
	Infectio tractus urinarii	(3)

Табела бр. 4.3.2. Приказ инфективних болести и инфекција код FUO болесника.

Генерализоване инфекције су дијагностиковане, такође, код 8 болесника, међу којима највише са клиничком сликом бактеријемije, септикемије и сепсе. Хемокултурама су изоловани грам позитивни и грам негативни микроорганизми: *Staphylococcus aureus* (3), *Staphylococcus koagulasa negativan* (1), *Escherichia coli* (1), *Klebsiella spp.* (1). Бруцелоза је, серолошким методама, дијагностикована код болесника који је упућен из Косовске Митровице због фебрилности у трајању од 20 дана. Епидемиолошка анкета је била од значаја због податка да болесник долази из ендемског подручја и због конзумирања термички необрађеног козјег млека. Поред бруцелозе, код једног болесника из околине Параћина, дијагностикована је лептоспироза.

Локализоване инфекције су у нашем узорку најчешће дијагностиковане као узрочници FUO. Субакутни ендокардитис дијагностикован је код 8 болесника, док су апсцеси у регији грудног коша, абдомена и мале карлице, као узрок фебрилности пронађени код 14 болесника. Туберкулоза плућа је верификована код једног болесника.

#### 4.3.2. Група реуматолошких болести

Група реуматолошких болести је након инфективних болести најзастуљенија и дијагностикована је код 35 болесника. Најбројнији су били болесници са Стиловом болешћу која је најчешће дијагностикована у популацији особа млађих од 65. година. У популацији старијих особа највећи број је имао реуматску полимијалгију без темпоралног артеритиса, док је код 2 болесника дијагностикован темпорални артеритис као посебан клинички ентитет. Код значајног броја болесника као узрок фебрилности дијагностикован је системски еритемски лупус и Рајтеров синдром.

#### 4.3.3. Група малигних болести

Код 20 болесника (16,52%) је дијагностикована малигна болест. Као најчешћи узроци фебрилности међу малигним болестима издвојили су се аденокарцином дебелог црева и хематолошки малигнитети. Код четири болесника фебрилност се јавила као прва манифестација метастатске болести, које су верификоване у јетри, плућима као и коштаном систему.

#### 4.3.4. Група других болести

Група других болести представља хетерогену групу коју могу да чине разни клинички ентитети. У нашем узорку 15 болесника је припадало овој групи, па се по

бројности налази на четвртом месту. Код 10 болесника дијагностикован је субакутни тироидитис. Саркоидоза је дијагностикована код 2 болеснице. Акутна саркоидоза, односно *Löfgren syndrome*, дијагностикована је код болеснице старости 23. године. Системски облик саркоидозе са еозинофилијом, дијагностикован је код болеснице старе 64. године, након шест месеци фебрилности и одржавања медијастиналне и абдоминалне лимфденпатије.

#### 4.3.5. Група недијагностикованих болести

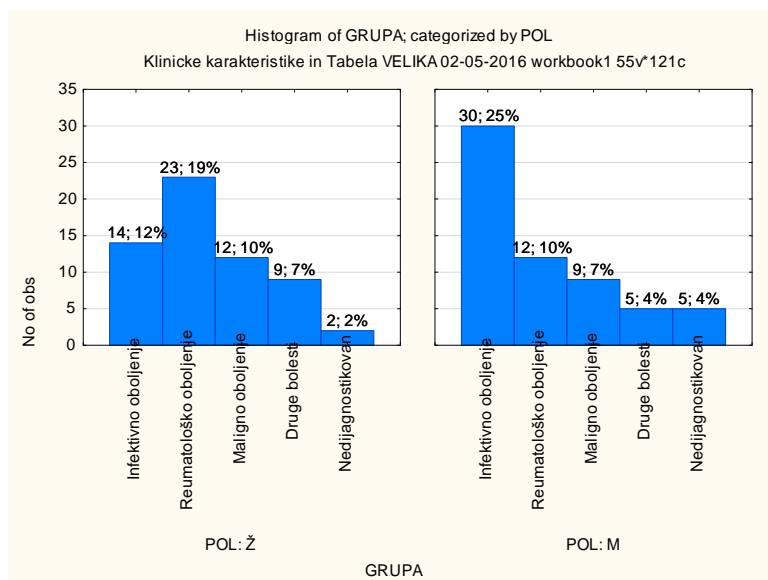
Групи неоткривених узрочника FUO припада 7 болесника (5,78%). Након отпуста са Инфективне клинике код 3 болесника, долази до спонтаног пада фебрилности, уз одржавање доброг општег стања, и током опсервације у амбулантним условима. Међутим, код једног недијагностикованог болесника поред спонтаног пада фебрилности долази до трајног губитка слуха. Смртни исход је наступио код 3 болесника. Обдукционим налазом је код једног откривена малигна болест, док је дијагноза остала непрепозната код друга два болесника упркос опсежним испитивањима.

#### 4.4. Заступљеност различитих узрочника FUO према половима

У истраживању је учествовао 61 (50,41%) болесник мушког и 60 (49,58%) болесница женског пола. Код болесника мушког пола најзаступљеније су инфективне болести које су дијагностиковане код 30 (68,18%) од 44 болесника које припадају тој групи. У подједнаком броју биле су заступљене вирусне, генерализоване и локализоване инфекције. Међу недијагностикованим болесницима, већи број оболелих је био мушког пола 5 (71,4%), такође сви болесници који су егзитирали су били мушког пола (Слика бр.4.4.1.).

Код особа женског пола, било је највише оболелих из групе реуматолошких болести 23 (65,71%) код којих је дијагностикована у великом броју Стилова болест, реуматска полимијалгија и системски еритемски лупус. У групи других болести, особе женског пола су доминирале и чиниле су (68,18%) оболелих у тој групи. Ипак, интересантан је податак да је субакутни тироидитис био подједнако заступљен код оба

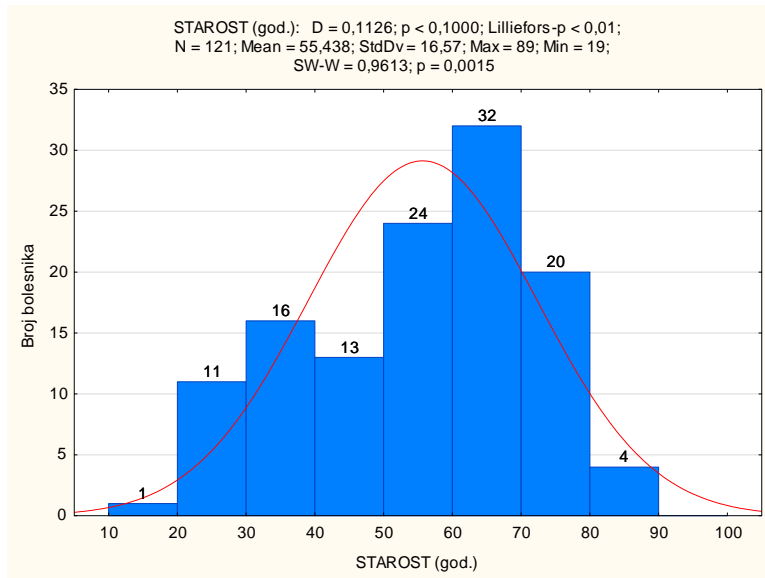
пола. Код малигнух болести је добијена приближно иста заступљеност код особа мушког и женског пола.



Слика бр. 4.4.1. Заступљеност полова код пет етиолошких група.

#### 4.5. Заступљеност различитих узрочника FUO према животној доби

Највећи број болесника који је учествовао у седмогодишњем истраживању припадао је популацији млађој од 65 године живота, 93 (76,85%). Популацији старијих лица преко 65. године живота припадало је 28 (23,14%) болесника. (Слика бр. 4.5.1.)

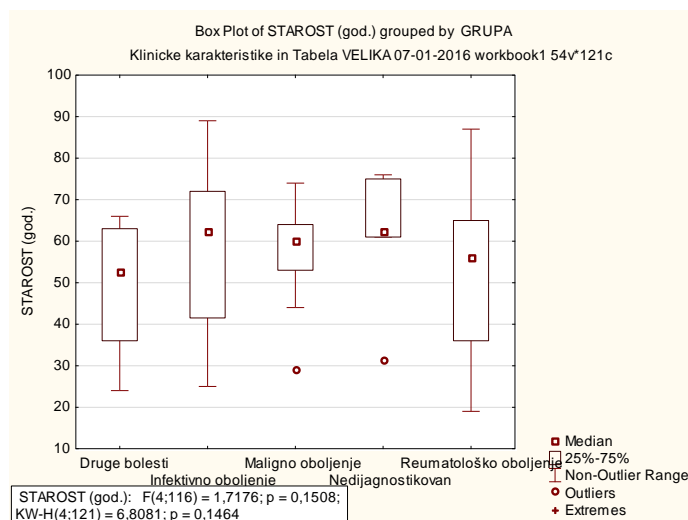


Слика бр. 4.5.1. **Графички приказ расподеле према годинама живота код FУO болесника.**

Највећи проценат старијих особа је припадао групи инфективних болести 15 (34,09%) код којих је у већем броју дијагностикован субакутни ендокардитис и генерализоване инфекције у виду септикемија. У осталим групама се проценат популације старије од 65. година креће око 20%. Сви болесници код којих је дијагностикована реуматска полимијалгија имали су више од 50. година живота.

С друге стране у свим етиолошким групама је доминирала популација лица који су имали мање од 65. година живота. Сви болесници код којих је дијагностикована вирусна болест као узрок фебрилности као и Стилова болест, имали су мање од 40. година живота.





Слика бр. 4.5.2. **Графички приказ расподеле према годинама живота код пет група FUO**

На слици бр. 4.5.2. приказана је просечна старост болесника у свакој групи. Најстарији болесници припадали су групи недиягностикованих болесника и групи инфективних болести, док су болесници најмлађе животне доби припадали групи других болести.

#### 4.6. Клинички симптоми и знаци код FUO болесника

У току испитивања болесника који су испуњавали критеријуме за фебрилна стања нејасне етиологије, анализирана је заступљеност клиничких симптома и знакова у пет етиолошких група. У циљу лакше систематизације формиране су групе које су везане за одређене органске системе.

##### 4.6.1. Општи симптоми код FUO болесника

У оквиру општих симптома испитивана је малаксалост, дрхтавица, губитак апетита, губитак у телесној тежини, ноћно презнојавање и главобоља. (Табела бр. 4.6.1.)

###### 4.6.1.1. Малаксалост

С обзиром да највећи број болесника са температуром има малаксалост различитог степена, у циљу прецизнијег приказивања, формирана је градиција у виду изражене, умерене и незнатне малаксалости. Резултати показују да је највећи број болесника имао малаксалост умереног (47, 39%) и израженог степена (41, 34%). Малаксалост израженог и

умереног степена је регистрована у групи инфективних и малигних болести, док је незнатна малаксалост регистрована у групи реуматолошких и групи других болести.

#### 4.6.1.2. Дрхтавица

Повишена телесна температура са дрхтавицом регистрована је код 46 (38%) болесника, а највећи број болесника са дрхтавицом (65%) је регистрован у групи инфективних болести. За разлику од инфективних болести повишена температура са дрхтавицом је регистрована у далеко мањем проценту у другим групама: недијагностиковане болести (28%), реуматолошке болести (25%), малигне болести (20%) и друге болести (6%).

#### 4.6.1.3. Губитак апетита и губитак у телесној тежини

Губитак апетита приказан је у виду градације, као изражен, умерен, незнатан. Код 57% болесника од 121 који су испитивани под дијагнозом FUO је регистрован губитак апетита. Изражен и умерен губитак апетита регистрован је у највећем проценту у групи малигних болести (85%) као и у групи недијагностикованих болесника (55%). Са друге стране, у групи инфективних болести код 77% болесника апетитит није био смањен, или је био незнатно смањен. Слични резултати су забележени у групи реуматолошких и групи других болести. И губитак у телесној тежини је приказан у виду градације. Регистрован је код 52% од 121 болесника који су испитивани на нашој клиници. Изразит и умерен губитак у телесној тежини забележен је у групи малигних болести (85%) и групи недијагностикованих 3(52%), док само 15% болесника из групе малигних болести није имало губитак у телесној тежини. Тај број знатно већи у групи инфективних болести (48%), затим реуматолошких болести (74%) и других болести (85%).

#### 4.6.1.4. Ноћно презнојавање

Ноћно презнојавање је регистровано код 57% болесника који су учествовали у истраживању и било је карактеристично за групу малигних (40%) и недијагностикованих болести (42%). Регистровано је и у групи инфективних болести (23%), али у знатно мањем проценту. Овај симптом није регистрован у значајном проценту у групи реуматолошких и других болести.

#### 4.6.1.5. Главобоља

Главобоља као један од општих симптома регистрована је код свега 19% (23) особа са FUO. Регистровани болесници су у највећем броју припадали групи других болести и код њих је током испитивања дијагностикован субакутни тироидитис. У групи реуматолошких болести главобоља је забележена код болесника са темпоралним артеритисом са или без полимијалгије (15%).

ОПШТИ СИМПТОМИ КОД 121 БОЛЕСНИКА					
	Инфективне болести	Реуматолошке болести	Малигне болести	Друге болести	Недијагностиковане болести
Малаксалост	++/+++	-/+	++/+++	-/+	++
Дрхтавица	+++	+	+	-	+
Губитак апетита	+	-/+	++/+++	-/+	++/+++
Губитак у телесној тежини	++	-/+	++/+++	-/+	++/+++
Ноћно презнојавање	+ /+++	-/+	++/+++	+ /+++	++/+++
Главобоља	-/+	+	-/+	++	-/+

**Табела бр. 4.6.1.** Приказ општих симптома између пет етиолошких болесника код 121 болесника. Легенда: +++ изражено; ++ умерено; + незнатно; - није регистровано.

#### 4.6.2. Усна дупља и врат

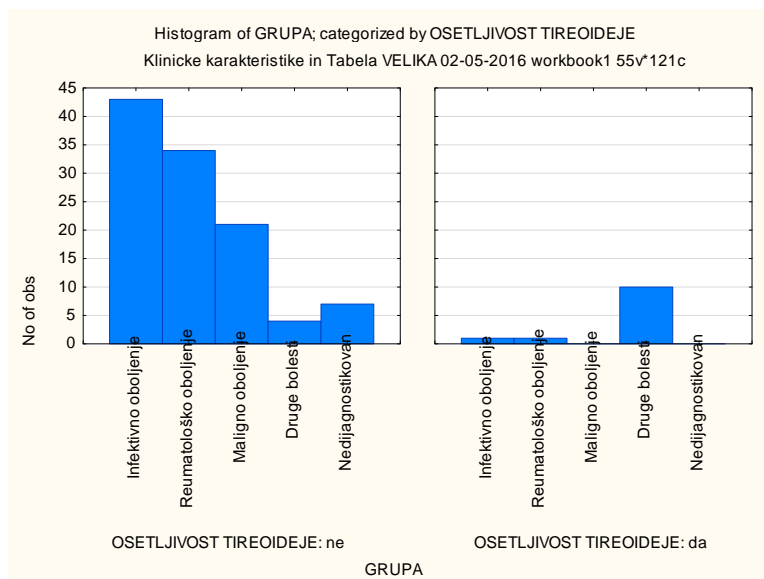
Код 15 (17,35%) као један од симптома је регистрована гушобоља (Слика бр.4.6.1.).



Слика бр. 4.6.1. Расподела симптома гушобоља код пет група болесника са FУО.

Највећи број болесника припада групи других болести 33,33% (5) код којих је дијагностикован субакутни тироидитис. Гушобољу је имало 4 (11,4%) болесника из групе реуматолошких болести и код свих је дијагностикована је Стилова болест. У групи инфективних болести, гушобоља је регистрована код 6 (13,6%) болесника. Након дијагностичког испитивања код ових болесника су откривене CMV, EBV или HIV инфекција.

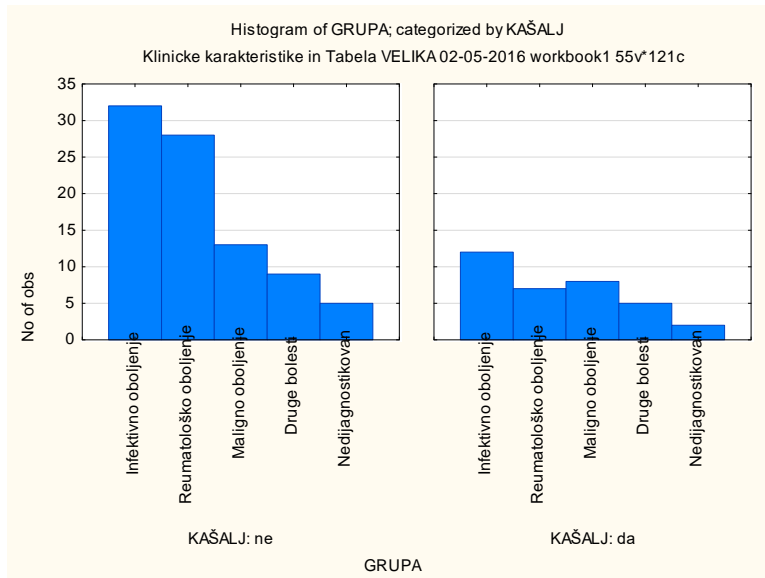
Болна осетљивост предње ложе врата је регистрована код 9 болесника из групе других болести код којих је дијагностикован субакутни тироидитис као и код једног болесника из групе реуматолошких болести код кога је откривена Стилова болест. (Слика 4.6.2.).



Слика бр. 4.6.3. Графички приказ расподеле осетљивости предње ложе врата код пет група болесника са FUO.

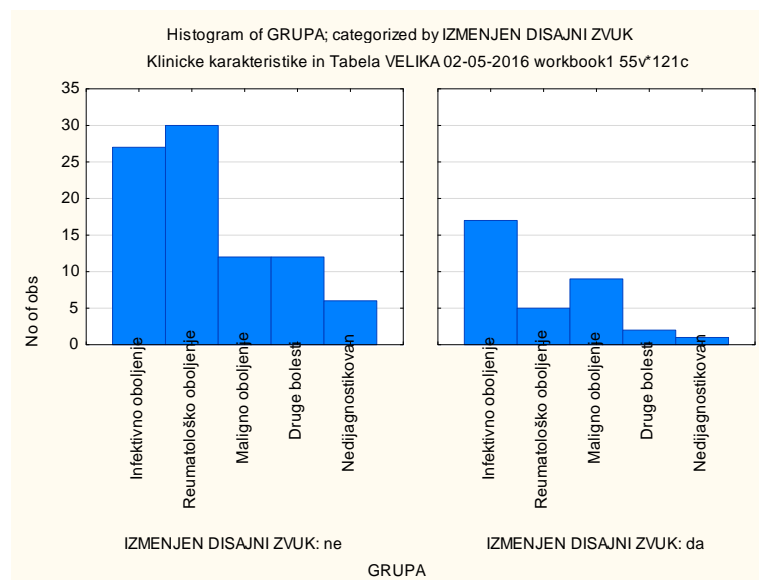
#### 4.6.3. Кардиоваскуларни и респираторни систем

У току испитивања фебрилног стања нејасног порекла код 40 (33%) болесника је регистрован кашаљ, како непродуктивни или суви, тако и продуктивни или зрели. Код 46% (7) оболелих из групе других болести регистрован је непродуктивни кашаљ, који је представљао једну од манифестација субакутног тироидитиса код 50% (5) оболелих. У групи малигнух болести, регистрован је код 45% (9) болесника са примарним и секундарним процесима на плућима. Међу болесницима код којих је регистрована инфективна болест, 31,81% (14) је имало кашаљ у оквиру септикемија, субакутног ендокардитиса и пнеумонија. У групи реуматолошких болести 22,85% (8), кашаљ је био део клиничких симптома у оквиру Стилове болести (4), системског еритемског лупуса (2) и реуматске полимијалгије (2) (Слика бр. 4.6.4.).



Слика бр. 4.6.4. Приказ учесталости кашља, као клиничког симптома, код пет група болесника.

Измењен дисајни шум са пропратним дисајним звуцима, регистрован је клиничким прегледом код 32 (26,44%) болесника који су испитивани под дијагнозом FУО. Највећи проценат од 45% (9) забележен у групи малигну болести са постојањем примарних и секундарних процеса неопластичних процеса на плућима. Код инфективних болести измењен дисајни шум је регистрован код 38,63% (17) болесника, док је у групи реуматолошких болести регистрован код 8,57% (3) болесника. (Слика бр. 4.6.5.)



#### Слика бр. 4.6.5. Приказ учесталости измењеног дисајног звука, код пет група болесника

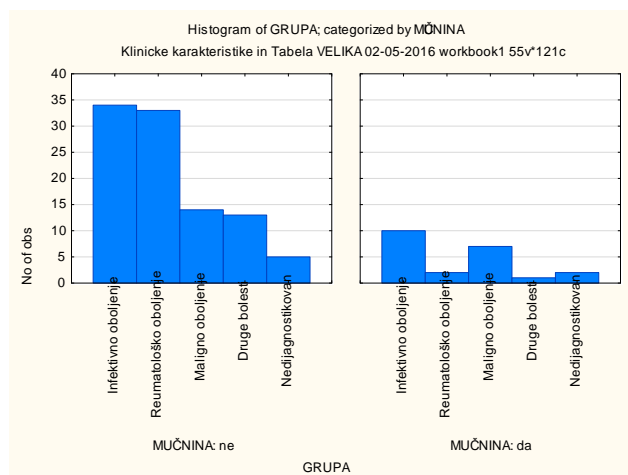
Код свих болесника (8) са субакутним ендокардитисом регистрован је шум на срцу с тим што је код два болесника регистрована промена у карактеру већ постојећег шума, а код шест болесника је регистрован шум „*de novo*”.

#### 4.6.4. Симптоми и знаци дигестивног система

Болесници које смо испитивали, имали су симптоме од стране гастроинтестиналног тракта у виду мучнине, повраћања и ретких столица. Мучнина је регистрована код 22 болесника (18%), повраћање код 15 (12%) а ретке столице је имало 17(14%) болесника.

##### 4.6.4.1. Мучнина

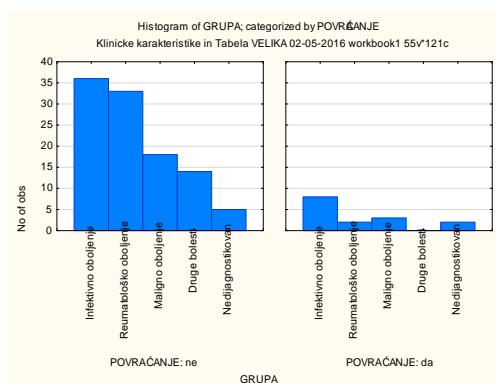
Мучнина је регистрована код 22 (18%) од укупног броја болесника. Када погледамо расподелу овог симптома у пет етиолошких група, добијени подаци указују да је у групи инфективних болести мучнину имало 10 (22,72%), малигних болести 7 (35%), недијагностикованих 2 (28,57%), других болести 2 (13,33%) и реуматолошких болести 2 (5,71%). (Слика бр. 4.6.6.)



Слика бр. 4.6.6. Приказ расподеле симптома мучнине код пет група FUO.

#### 4.6.4.2. Повраћање

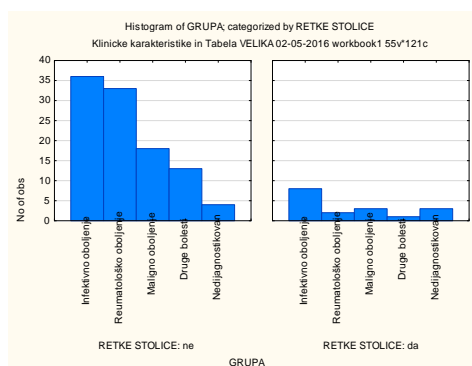
Повраћање је регистровано код 15 (12%) болесника са температуром, с тим што је у групи инфективних болести регистровано код 8 (6,65%), у групи неинфективних болести регистровано код 5 (4,13%), док је у групи недијагностикованих болести регистровано 2 (1,65%). (Слика 4.6.7.)



Слика бр. 4.6.7. Приказ учесталости симптома повраћање код пет етиолошких група.

#### 4.6.4.3. Ретке столице

Код 17 (14%) фебрилних болесника регистроване су ретке столице, при чему је 8 (6,61%) болесника припадало групи инфективних болести, 6 (4,95%) групи неинфективних болести, а 3 (2,47%) групи недијагностикованих болести. (Слика бр. 4.6.8.)



Слика бр. 4.6.8. Графички приказ учесталости ретких столица код пет група FUO болесника.

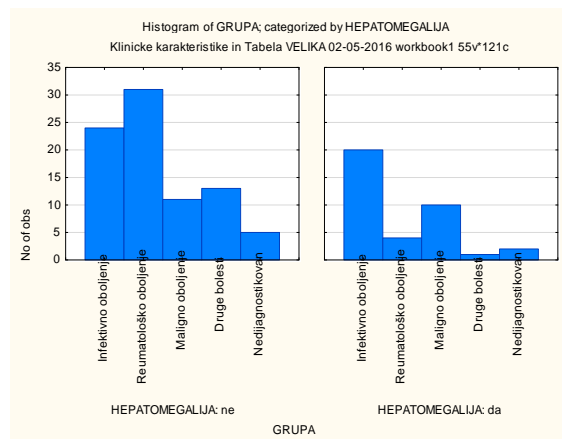
#### 4.6.5. Органи ретикулоендотелног система (RES)

У оквиру органа који припадају ретикулоендотелном систему испитивали смо колико је болесника имало увећану јетру, слезину и периферне лимфне чворове.



#### 4.6.5.1. Хепатомегалија

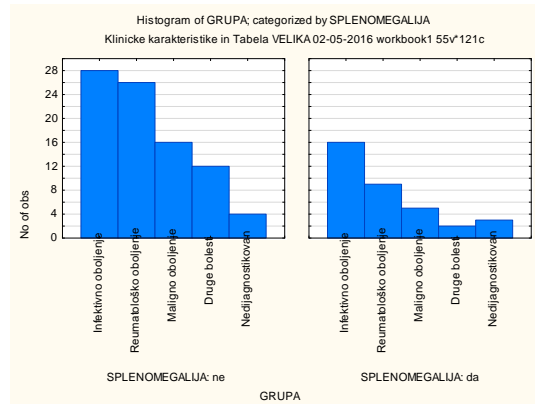
Хепатомегалија је регистрована код 37 (31%) болесника. У групи инфективних болести, увећану јетру је имало 20 (16,52%), у неинфективним болестима 15 (12,39%), а у групи недијагностикованих болести 2 (1,65%) болесника. Када погледамо расподелу према групама, увећану јетру је имао 20 (45,45%) болесника у групи инфективних болести, 10 (50%) у групи малигних болести, 4 (11,42%) у групи реуматолошких болести, 2 (28,5%) болесника из групе недијагностикованих болесника, док је само један болесник из групе других болести имао хепатомегалију. (Слика бр.4.6.9.)



Слика бр. 4.6.9. Графички приказ учесталости хепатомегалије код пет група болесника са FUO.

#### 4.6.5.2. Спленомегалија

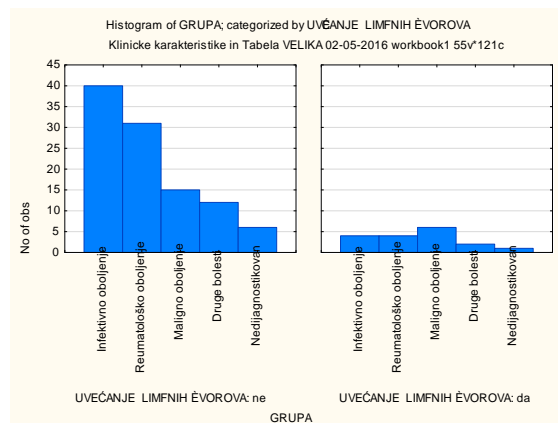
Спленомегалија је регистрована ултразвучном методом код 35 (29%) од укупног броја болесника са повишеном температуром. У групи инфективних болести, увећану слезину су имала 16 (13,22%) болесника, док је у групи неинфективних болести спленомегалију такође имало 16 (13,22%). Код недијагностикованих болести, увећану слезину је имало 3 (2,47%) болесника. Када погледамо расподелу према пет етиолошких група, региструјемо да код 5(25%) болесника из групе малигних болести имало спленомегалију, 9 (25,71%) из групе реуматолошких болести, 2 (13,33%) из групе других болести. Из групе инфективних болести, спленомегалију су имали болесници са субакутним ендокардитисом, септичним стањем, CMV и EBV инфекцијом, бруцелозом и лептоспирозом. Код реуматолошких болести спленомегалија је регистрована код Стилове болести, док су у групи других болести то биле болеснице са саркоидозом. (Слика бр. 4.6.10.)



Слика бр. 4.6.10. **Графички приказ учесталости спленомегалије код пет група FUO болесника**

#### 4.6.5.3. Лимфаденопатија

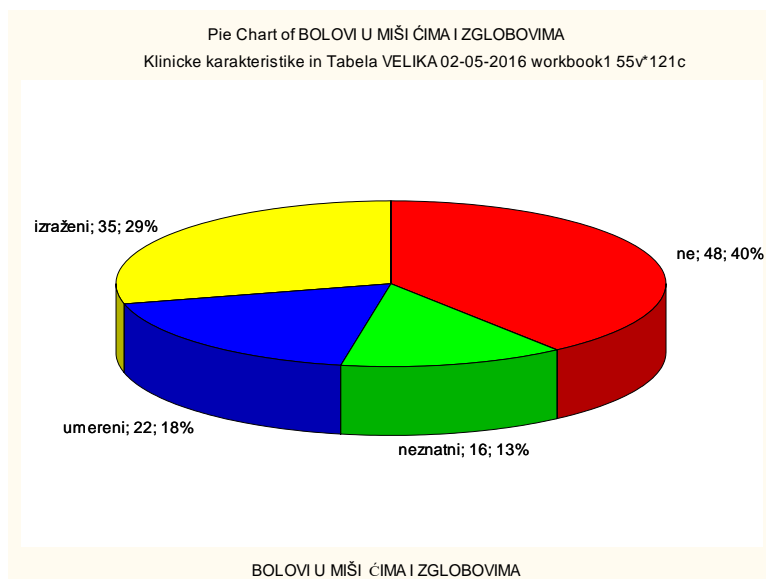
Периферну лимфаденопатију је имало 17 (14%) болесника у укупном узорку FUO и то 4 (3,3%) болесника из групе инфективних болести, 12 (9,91%) из групе неинфективних болести и 1 (0,82%) болесник из групе недијагностикованих болести. Лимфаденопатија је највише регистрована у групи малигнух болести, код 6 болесника, што чини 30% те групе. У групи реуматолошких болесника лимфаденопатија је регистрована код 4 (11,42%) болесника и код свих је дијагностикована Стилова болест. (Слика бр. 4.6.11.)



Слика бр. 4.6.11. **Графички приказ учесталости увећаних лимфних чворова код пет група FUO болесника.**

#### 4.6.6. Локомоторни систем

У оквиру локомоторног система пратили смо клиничке симптоме у виду болова у мишићима и зглобовима и клиничких знакова у виду отока зглобова.



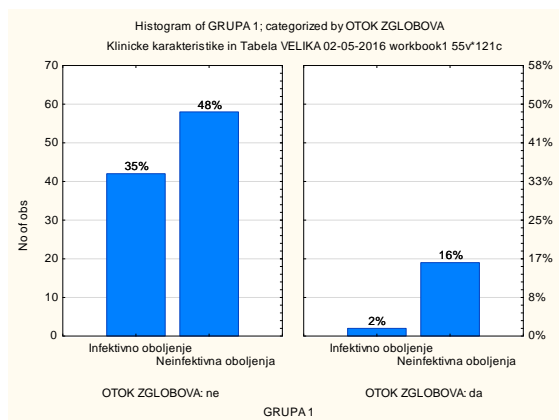
Слика 4.6.12. Приказ расподеле симптома болови у мисићима и зглобовима код пет етиолошких група FUО болесника.

На слици бр. 4.6.12. је приказана расподела симптома, болова у зглобовима и мишићима, у пет етиолошких група. Добијени подаци показују да су болови у мишићима и зглобовима највише били заступљени у групи реуматолошких болести, јер су регистровани код 27 (77%) од 35 болесника, што је и највећи забележен број болесника у некој групи. Болови у зглобовима регистровани су код 17 (39%) болесника из групе инфективних болести, с тим што су забележени код већине оболелих од субакутног ендокардитиса и једног болесника са туберкулозом. Изразите болове је имала једна болесница из групе малигних болести код које је дијагностикована акутна мијелоидна леукемија.

##### 4.6.6.1. Оток зглобова

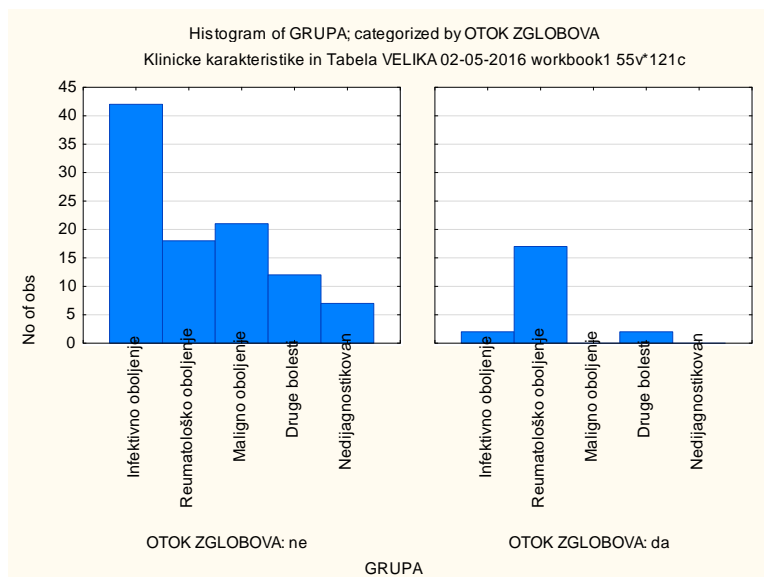
Оток зглобова као клинички знак је регистрован код 21 (17%) болесника у истраживању. Уочено је да највише болесника припадало групи неинфективних болести 19 (16%), 2 (2%) болесника су припадала групи инфективних болести, док нису

регистровани болесници са отоком зглобова из групе недијагностикованих болести.  
(Слика бр. 4.6.13.)



Слика бр. 4.6.13. **Графички приказ расподеле отока зглобова код групе инфективних и неинфективних болести.**

Када погледамо расподелу према пет етиолошких група примећено је да је највећи број фебрилних болесника са овим клиничким знаком из групе реуматолошких болести (17), затим (2) из групе других болести, док су 2 болесника припадала групи инфективних болести.

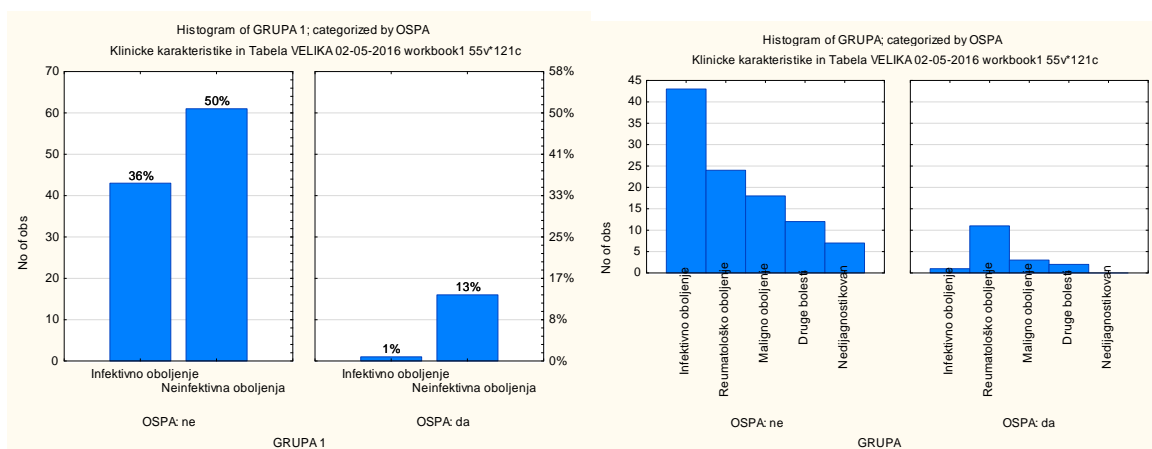


Слика бр.4.6.14. Графички приказ расподеле учесталости отока зглобова код пет етиолошких група.

#### 4.6.7. Кожа

##### 4.6.7.1. Оспа

Оспа је забележена код 17 (14%) болесника у истраживању. На слици бр.4.6.14. је запажено да је 16 (13%) болесника припадало групи неинфективних болести, 1 (1%) групи инфективних болести. У групи недијагностикованих болести нису регистровани болесници са оспом. На слици бр. 4.6.16. је уочено да је највећи број болесника припадао групи реуматолошких болести 12 (34,28%). Код болесника са оспом крајње дијагнозе су биле системски еритемски лупус, Стилова болест и васкулитиси. У групи малигних болести, код 3 (15%) болесника је дијагностикован хематолошки малигнитет, док је у групи других болести оспа регистрована код 2 (13,33%) болеснице са саркоидозом. У склопу *Löfgren-ovog sindroma* болесница је имала оспу по типу нодозног еритема на потколеницама, док је болесница са системским обликом имала оспу по типу *lurus pernio*. У групи инфективних болести оспа је регистрована код болесника са лептоспирозом.

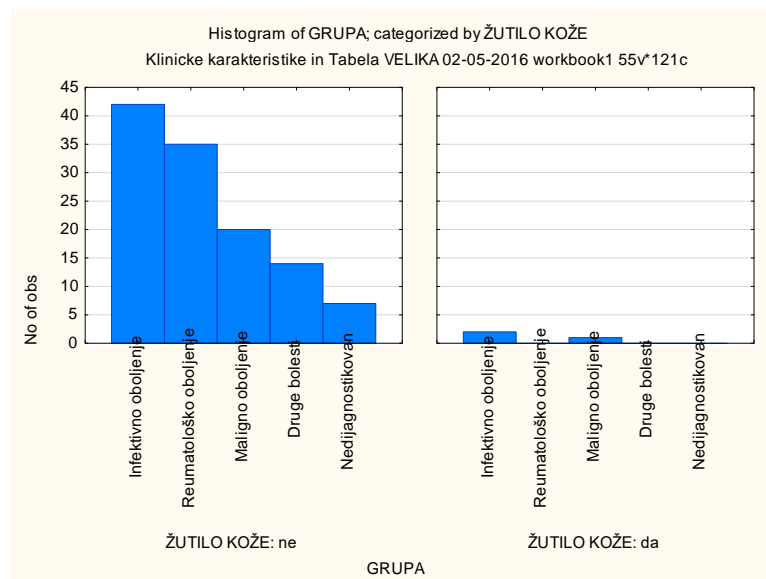


Слика бр. 4.6.14. Приказ учесталости оспе код групе инфективних и неинфективних болести.

Слика бр. 4.6.15. Приказ учесталости оспе код пет група болесника.

#### 4.6.7.2. Иктерус

У истраживању фебрилних болесника, регистрована су 3 (2%) болесника са иктерусом. Два болесника су припадала групи инфективних болести и код њих је дијагностикована CMV инфекција и септикемија. Један болесник је припадао групи малигних болесника и у каснијем испитивању је откривен карцином главе панкреаса. (Слика бр. 4.6.16.)



Слика бр. 4.6.16. Приказ учесталости иктеруса код пет група FUO болесника.

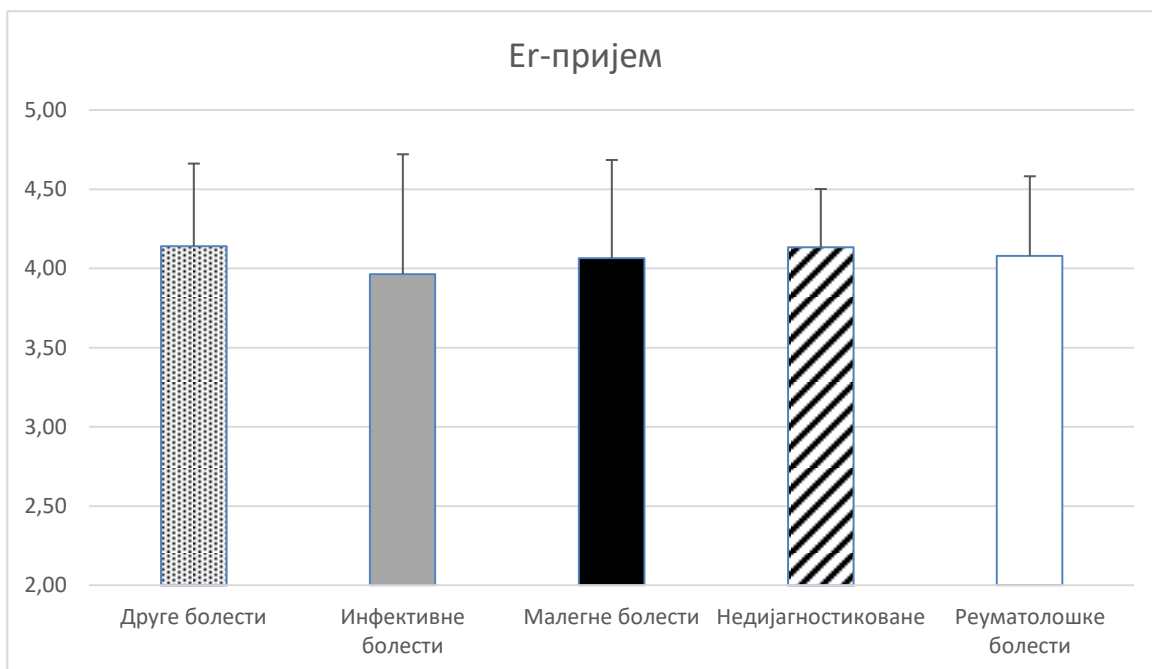
Примећено је да различити узрочници фебрилности често иду у пратњи патолошких вредности неспецифичних лабораторијских анализа. Међутим, основне лабораторијске анализе се у диференцијалној дијагнози фебрилних стања недовољно користе, тако да се њихов значај нема адекватно место. У циљу даље евалуације нејасних фебрилних стања код свих пацијената су проспективно праћене неспецифичне лабораторијске анализе које су подразумевале основне хематолошке и биохемијске анализе.

#### 4.7. Хематолошке анализе

Основне хематолошке анализе обухватају комплетну крвну слику са леукоцитарном формулом. Праћени су следећи параметри: еритроцити, леукоцити, хемоглобин, тромбоцити, као и леукоцитарна формула. Леукоцитарна формула је представљена као процентуални однос вредности гранулоцита, лимфоцита, моноцита, еозинофила и базофила.

##### 4.7.1. Еритроцити (Ег)

Вредности еритроцита мерене су у три различита временска интервала: на пријему у болницу, седмог дана и четрнаестог дана хоспитализације. Статистичком анализом добијених вредности Ег на пријему, није добијена статистички значајна разлика између групе инфективних и групе неинфективних болести, као и између пет етиолошких група код FUO болесника (Табела 4.7.1.). Вредности мерене у другим временским интервалима такође нису показале статистички значајну разлику која би потпомогла диференцијацију болесника са дуготрајном температуром. Средње вредности еритроцита у укупном узорку износиле су  $4,03 \times 10^9$ . Слика бр 4.7.1.



Слика бр. 4.7.1. **Анализа средњих вредности еритроцита (Er) између пет етиолошких група код FUO болесника.** Резултати Er на пријему нису показали статистички значајну разлику између пет етиолошких група, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

Хематолошке анализе						
	група инфективних болести			група неинфективних болести		
	avg	sd	serr	avg	sd	serr
<b>Er</b>	3,96	0,74	0,11	4,09	0,53	0,51
<b>Le</b>	11,52	6,53	0,98	9,84	5,04	0,48
<b>Hgb</b>	115,65	23,61	3,56	119,34	18,69	1,80
<b>Tr</b>	293,35	131,28	19,79	305,51	136,80	13,22
<b>SE/</b>	72,62	34,02	5,12	69,17	35,54	3,43

Табела 4.7.1 Табеларни приказ резултата хематолошких анализа у групама инфективних и неинфективних болести. Није регистрована статистички значајна разлика између две групе.

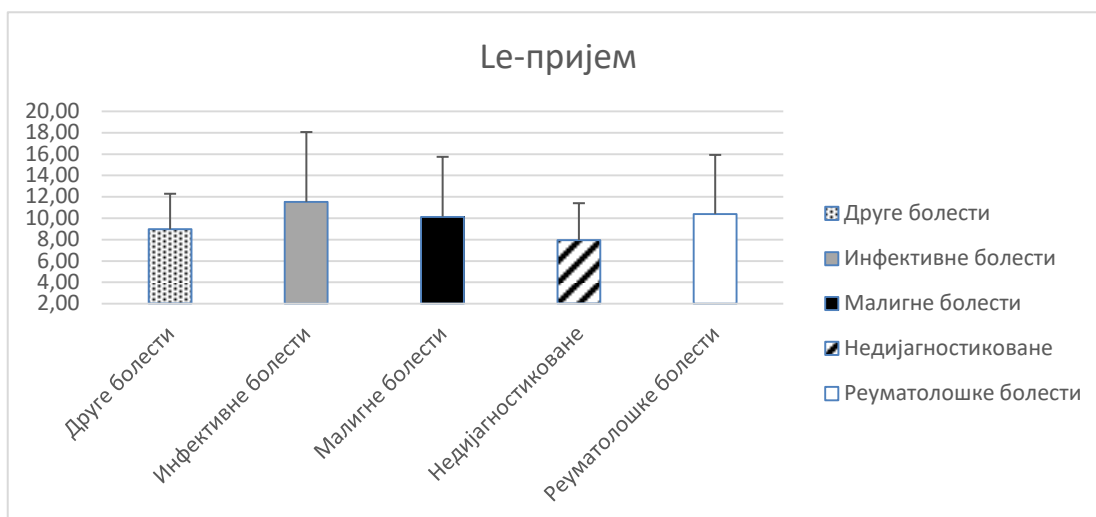
#### 4.7.2. Леукоцити (Le)

Постојала су три мерења вредности леукоцита за сваког болесника у различитим временским интервалима: првог дана хоспитализације, седмог дана хоспитализације, и четрнаестог дана хоспитализације.

Средње вредности леукоцита износиле су  $9,78 \times 10^9$ . Анализирањем средњих вредности на леукоцита мерених на пријему, између групе инфективних и групе неинфективних болести, указују да нема статистички значајне разлике.

Извршеном анализом вредности Le између пет етиолошких група, које обухватају инфективне, малигне, реуматолошке, групу друге болести и недијагностиковане болеснике утврђено је да су највише вредности добијене у групи инфективних болести ( $11,52 \times 10^9$ ),





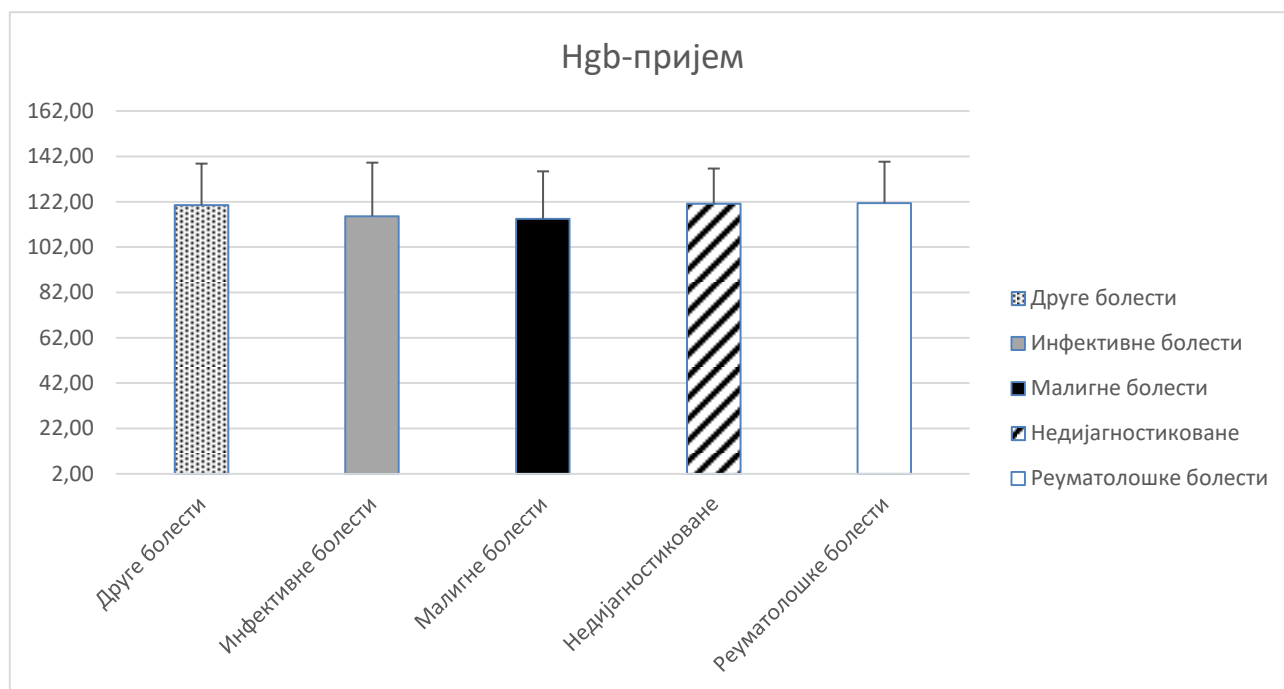
док су најниже вредности добијене у групи недијагностикованих болести ( $7,93 \times 10^9$ ). Међутим, применом непараметријских тестова, утврђено је да не постоји статистички значајна разлика вредности леукоцита између пет етиолошких група на пријему. Мерењем вредности Le седмог и четрнаестог дана хоспитализације, такође нису добијене вредности које су статистички значајне. (Слика бр.4.7.2.)

Слика бр. 4.7.2. **Анализа средњих вредности леукоцита (Le) између група инфективних, реуматолошких, малигнух, других болести и групе недијагностикованих болесника FUO болесника.** Представљени резултати Le на пријему нису показали статистички значајну разлику између група између група инфективних, реуматолошких, малигнух, других болести и групе недијагностикованих болести FUO болесника, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

#### 4.7.3. Хемоглобин (Hgb)

Вредности хемоглобина су мерене колориметријском методом у три различита временска интервала: на пријему у болницу, седмог дана и четрнаестог дана хоспитализације. Статистичком анализом добијених вредности Hgb на пријему, није добијена статистички значајна разлика између групе инфективних и групе неинфективних болести, као и између пет етиолошких група код FUO болесника. Вредности мерене у другим временским интервалима такође нису показале статистички значајну разлику која

би потпомогла диференцијацију болесника са дуготрајном температуром. Средње вредности хемоглобина у укупном узорку износиле су 118,65g/L. (Слика бр. 4.7.3.)

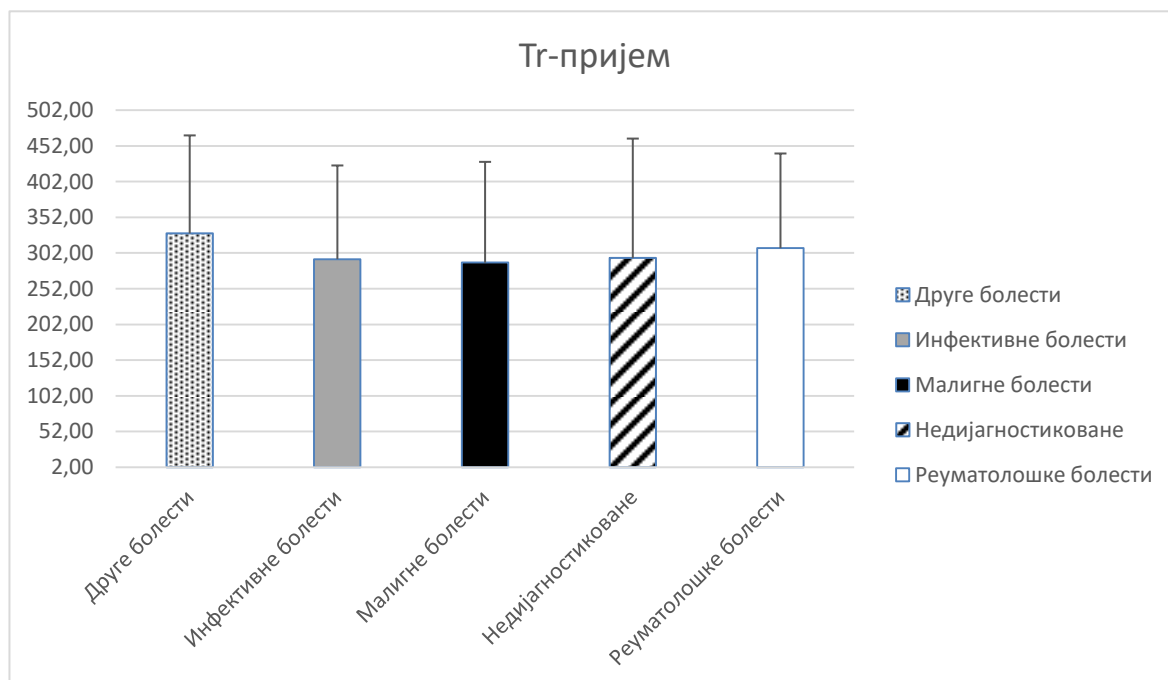


Слика бр. 4.7.3. Приказ средњих вредности хемоглобина (Hgb) између пет етиолошких група код FUO болесника Средње вредности Hgb на пријему нису се статистички значајно разликовале између између пет етиолошких група, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

#### 4.7.4. Тромбоцити (Tr)

Средње вредности тромбоцита су мерене у сва три временска интервала, као и претходно приказани крвни елементи. Извршеном анализом између средњих вредности групе инфективних и групе неинфективних болести, није верификована статистички значајна разлика. Средње вредности тромбоцита (Tr) у укупном узорку болесника са нејасним фебрилним стањем износиле су  $303 \times 10^9$ . (Табела бр. 4.7.1)

У циљу даље дијагностичке евалуације FUO болесника, средње вредности тромбоцита су анализирани између пет етиолошких група. Увидом у средње вредности тромбоцита и статистичком анализом у групи инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и групи недијагностикованих болести, утврђено је да не постоји статистички значајна разлика. Мерењем средњих вредности Tr, седмог и четрнаестог дана хоспитализације, нису добијене вредности које су статистички значајне.



Слика бр. 4.7.4. **Гrafички приказ средњих вредности тромбоцита (Tr) између пет етиолошких група код FUO болесника.** Средње вредности Tr на пријему нису се статистички значајно разликовале између између групе инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и групе недијагностикованих болести, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

#### 4.7.5. Леукоцитарна формула

У току истраживања смо анализирали леукоцитарну формулу јер има аутора који су указивали да неки елементи леукоцитарне формуле могу да допринесу у евалуацији FUO болесника.

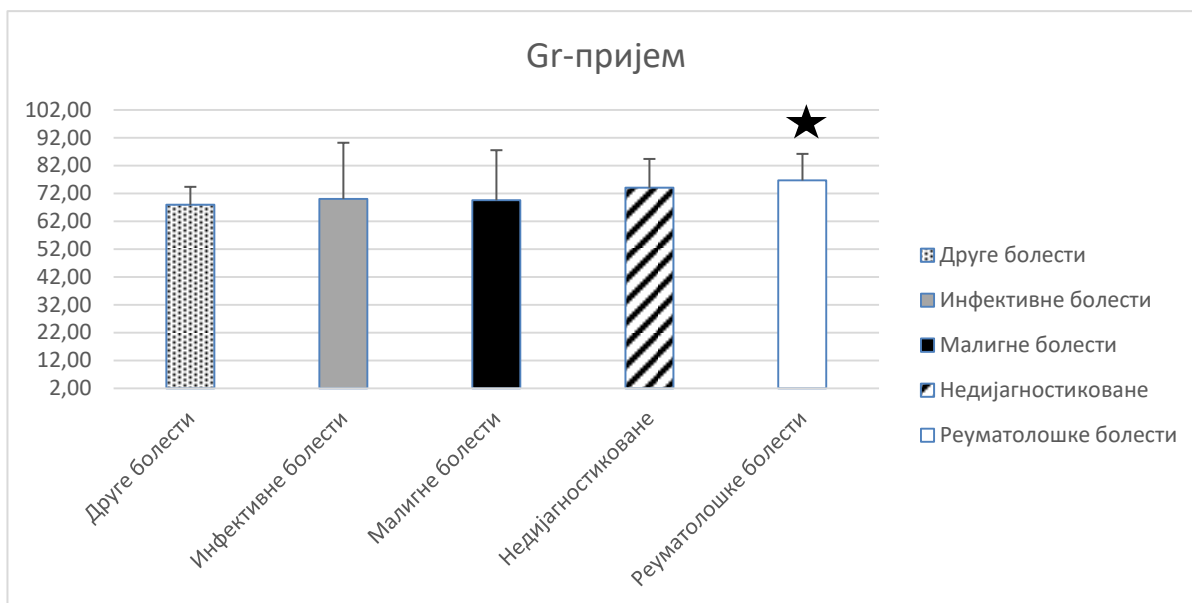
## Гранулоцити (gr)

Вредности гранулоцита мерене су у три временска интервала: на пријему у болницу, седмог и четрнаестог дана хоспитализације. Анализом средњих вредности гранулоцита на пријему између групе инфективних и групе неинфективних болести, није регистрована статистички значајна разлика. (Табела бр. 4.7.3.) Даљом анализом вредности гранулоцита, такође није показана статистички значајна разлика седмог и четрнаестог дана хоспитализације.

Леукоцитарна формула						
	група инфективних болести			група неинфективних болести		
	avg	sd	serr	avg	sd	serr
<b>gr</b>	70,08	20,16	3,03	72,68	12,57	1,21
<b>ly</b>	20,39	16,06	2,42	18,16	10,94	1,05
<b>mo</b>	7,69	4,354	0,65	7,85	3,44	0,33
<b>ba</b>	0,67	0,47	0,07	0,60	0,47	0,04
<b>eo</b>	1,31	1,59	0,24	1,35	1,517	0,14

Табела бр. 4.7.2. Приказ статистичке анализе леукоцитарне формуле између групе инфективних и неинфективних болести.

Наредном дијагностичком евалуацијом, извршена је анализа процентуалних вредности гранулоцита на пријему између групе инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и групе недијагностикованих болесника. Непараметријским тестом утврђено је да су вредности гранулоцита значајно веће на пријему у групи реуматолошких болести (76,70%) у односу на групу других болести (67,98%). (Слика бр. 4.7.5.)



Слика бр. 4.7.5. **Графички приказ средњих вредности гранулоцита (gr) између пет етиолошких група код FUO болесника.** Приказане су средње вредности gr у групи инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и недијагностикованих болести. Анализом средњих вредности гранулоцита на пријему, утврђено је да су вредности гранулоцита у групи реуматолошких вредности статистички значајно веће у односу на групу других болести. Вредности гранулоцита су приказане у процентима, Средња вредност  $\pm$  SD,  $p > 0.05$ .

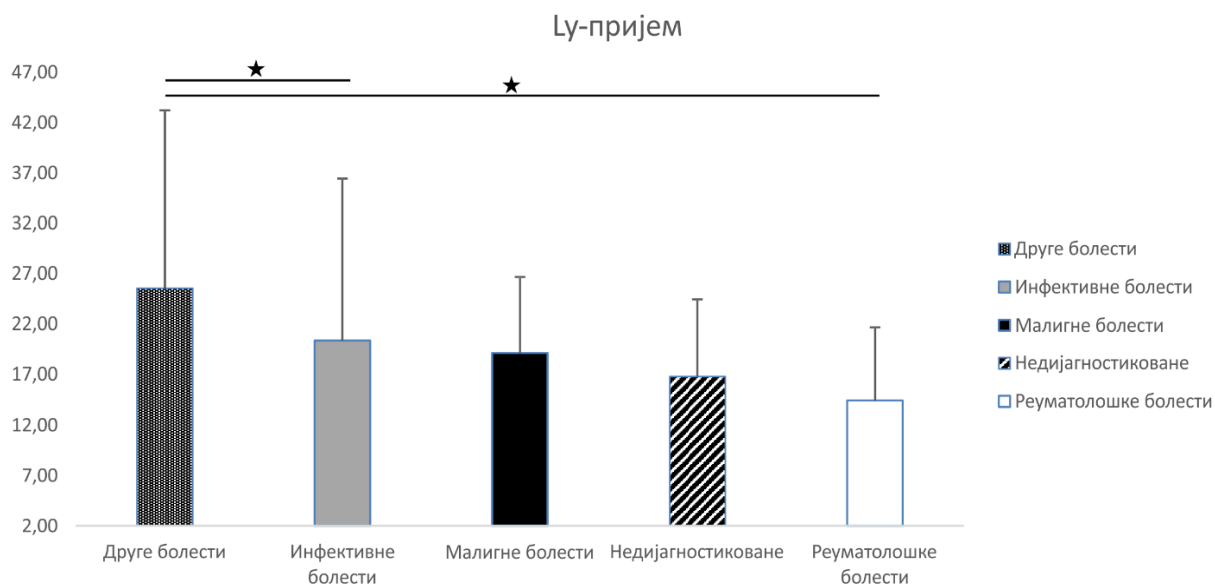
### Лимфоцити (Ly)

Средње вредности лимфоцита (Ly) мерене су најпре између групе инфективних и групе неинфективних болести, а затим између пет етиолошких група. Вредности Ly су приказане процентуално и мерене су на првог, седмог и четрнаестог дана хоспитализације. Средње вредности Ly износиле су 19,27% у укупном узорку FUO.

Статистичком анализом вредности Ly на пријему, није утврђена разлика између групе инфективних и групе неинфективних болести (Табела бр. 4.7.3.)

Даљом статистичком евалуацијом потенцијално важних параметара за дијагностичку евалуацију FUO, анализирани су процентуалне вредности Ly на пријему између пет етиолошких група. Утврђене су статистички значајно веће вредности Ly у

групи других болести ( 25,57%) у односу на групу инфективних болести (20,39%), као и на групу реуматолошких болести (14,45%). (Слика бр.4.7.6.)

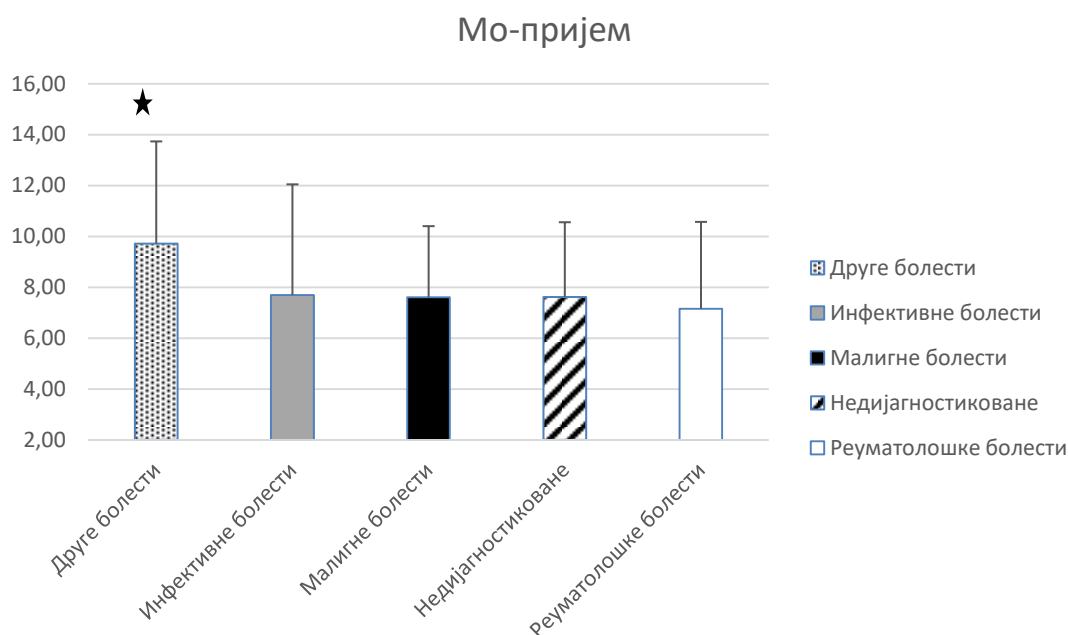


Слика бр.4.7.6. **Графички приказ средњих вредности лимфоцита (Ly) које су процентуално приказане између пет етиолошких група код FUO болесника.** Представљени резултати средњих вредности Ly на пријему између пет етиолошких група. Анализа средњих вредности указује да су лимфоцити у групи других болести значајно већи у односу на групу инфективних и реуматолошких болести, средња вредност  $\pm$  SD, 0,063, 0,004.

### Моноцити (Мо)

Вредности моноцита мерене су првог, седмог и четрнаестог дана хоспитализације. Најпре су анализиране средње вредности између групе инфективних и групе неинфективних болести, затим између пет етиолошких група. Увидом у добијене резултате на узорку од 121 болесника утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима моноцита између групе инфективних и групе неинфективних болести, у сва три мерења. (Табела бр. 4.7.3.)

Анализом средњих вредности моноцита на пријему између групе инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и недијагностикованих болести, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у вредностима између групе других болести ( 9,72%) и групе реуматолошких болести (7,15%). Средње вредности моноцита у групи других болести значајно веће у односу на групу реуматолошких болести. (Слика бр. 4.7.7.)

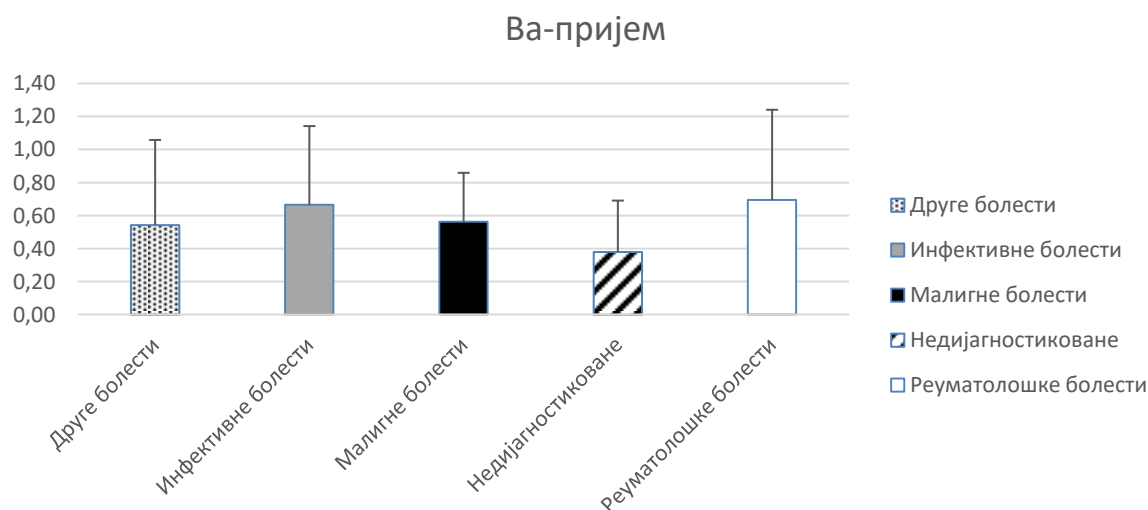


Слика бр. 4.7.7. Приказ средњих вредности моноцита (Мо) између пет етиолошких група код FUO болесника. На графику су приказане средње вредности моноцита које су процентуално приказане у групи инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и неинфективних болести. Средње вредности Мо на пријему су значајно су веће у групи других болести у односу на групу реуматолошких болести, средња вредност  $\pm$  SD, 0,041

#### Базофили (Ba)

Поред приказаних елемената леукоцитарне формуле, анализирали смо и средње вредности базофила (Ba) на пријему у болницу. Уочено је да не постоји значајна разлика између средњих вредности базофила на пријему између групе инфективних и групе неинфективних болести. (Табела бр. 4.7.3.)

Извршеном анализом између група инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и групе недијагностикованих болести, утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима базофила на пријему. (Слика бр. 4.7.8.)



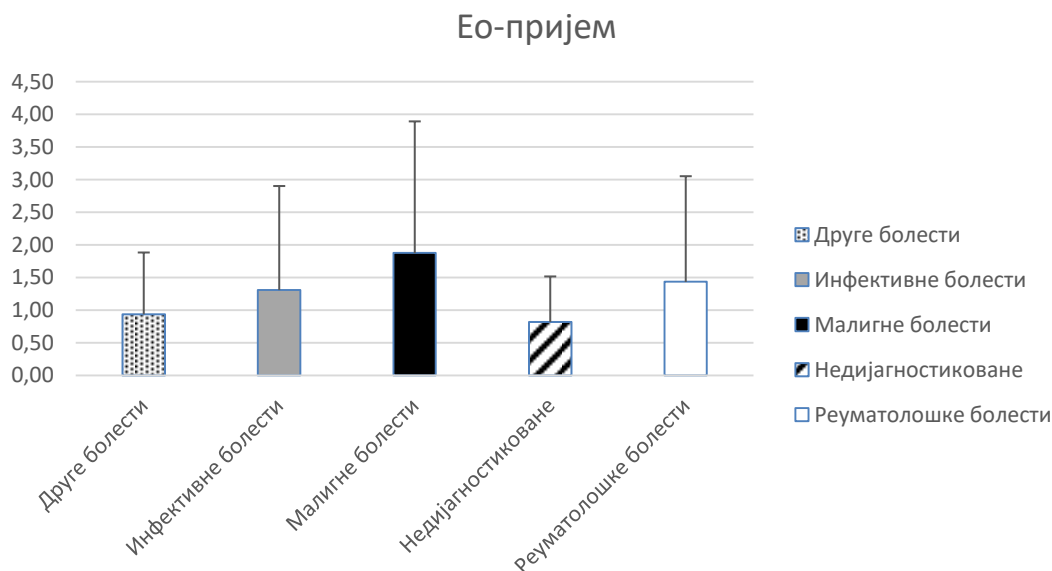
Слика бр. 4.7.8. **Графички приказ средњих вредности базофила (Ва) између пет етиолошких група код FUO болесника.** Средње вредности Ва на пријему нису се статистички значајно разликовале између група инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и групе недијагностикованих болести, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

### Еозинофили (Ео)

У нашем узорку од 121 болесника анализирали смо процентуалне вредности еозинофила на пријему у болницу, најпре између групе инфективних и групе неинфективних болесника. Није показано постојање значајне разлике у средњим вредностима еозинофила између две групе. Средње вредности Ео у нашем узорку износиле су 0,63%. (Табела бр. 4.7.3.)

Даљом анализом средњих вредности еозинофила између пет група болесника није уочена статистички значајна разлика. Средње вредности еозинофила које су приказане у процентима износиле су (0,67%) у групи инфективних, (0,70%) у групи реуматолошких болесника, (0,56%) у групи малигних болести, у групи реуматолошких болести (0,54%), а у групи недијагностикованих болести (0,38%). (Слика бр. 4.7.9.)





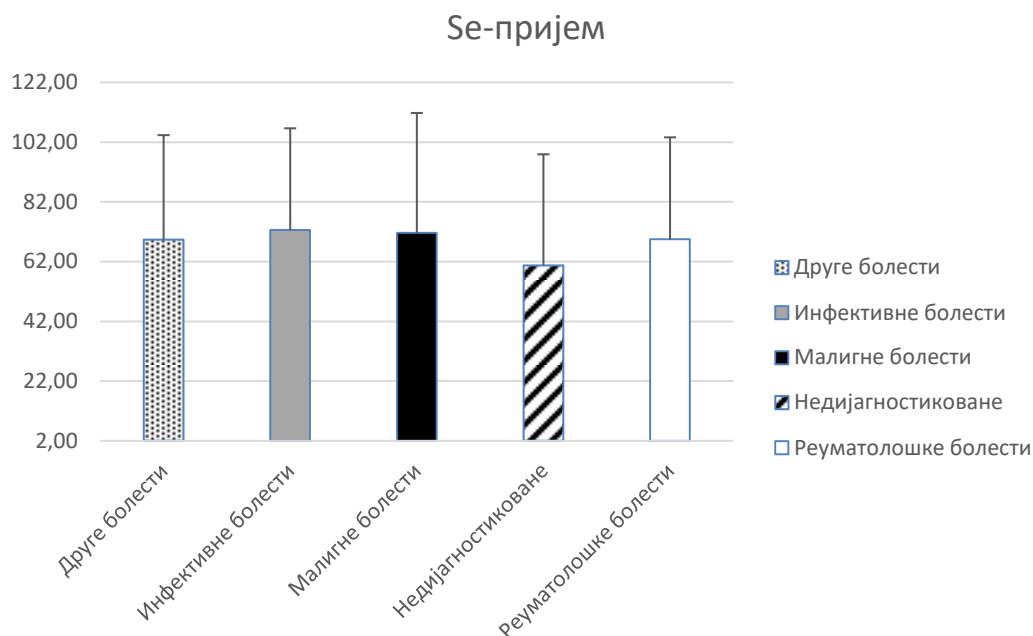
Слика бр. 4.7.9. **Графички приказ средњих вредности еозинофила (Ео) које су процентуално приказане између пет етиолошких група код FUO болесника.** Представљени резултати средњих вредности Ео на пријему између пет етиолошких група. Резултати указују да не постоји статистички значајна разлика  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

#### 4.7.6. Седиментација (SE)

Седиментација је мерена методом по Westergreen-у код свих болесника првог дана хоспитализације. У обзир су узете вредности мерења у првом сату. Средње вредности код 121 пацијента, износиле су за целокупни узорак 70,894 mm/h, што је значајно више од референтног опсега (мушкарци 0-15; жене 0-20 mm/h у првом сату). Анализиране су средње вредности између групе инфективних и групе неинфективних болести. С обзиром да је регистрована нормална расподела, параметријским статистичким тестовима није уочена значајна разлика између група. (Табела бр. 4.7.1.)

Мерене средње вредности SE у првом сату износиле су 72,62mm/h у групи инфективних болести, 69,42 mm/h код реуматолошких болести, 71,63 mm/h у групи малигнух болести, 69,36% код других болести и 60,71% у групи недијагностикованих

болесника. Извршеном анализом мерених вредности за пет етиолошких група, непараметријским тестом, није доказано постојање статистички значајне разлике у вредностима SE. Слика бр. 4.7.10.



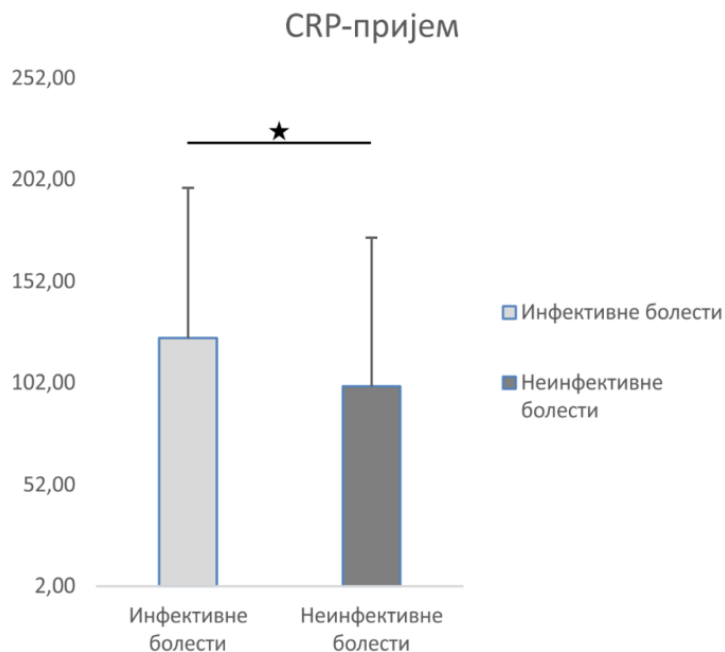
Слика бр. 4.7.10. **Графички приказ средњих вредности седиментације (SE) у првом сату код пет етиолошких група код FUO болесника.** На графику је приказано са су средње вредности SE повишене у првом сату у свим етиолошким групама. Средње вредности SE, нису се статистички значајно разликовале између између групе инфективних, реуматолошких, малигнух, других болести и групе недијагностикованих болести, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

#### 4.7.6. C- реактивни протеин (CRP)

Вредности C- реактивног протеина (CRP), као позитивног реактанта акутне фазе, мерене су три различита временска интервала. Мерене су првог дана хоспитализације, седмог дана хоспитализације и четрнаестог дана хоспитализације.

### C- реактивни протеин - на пријему

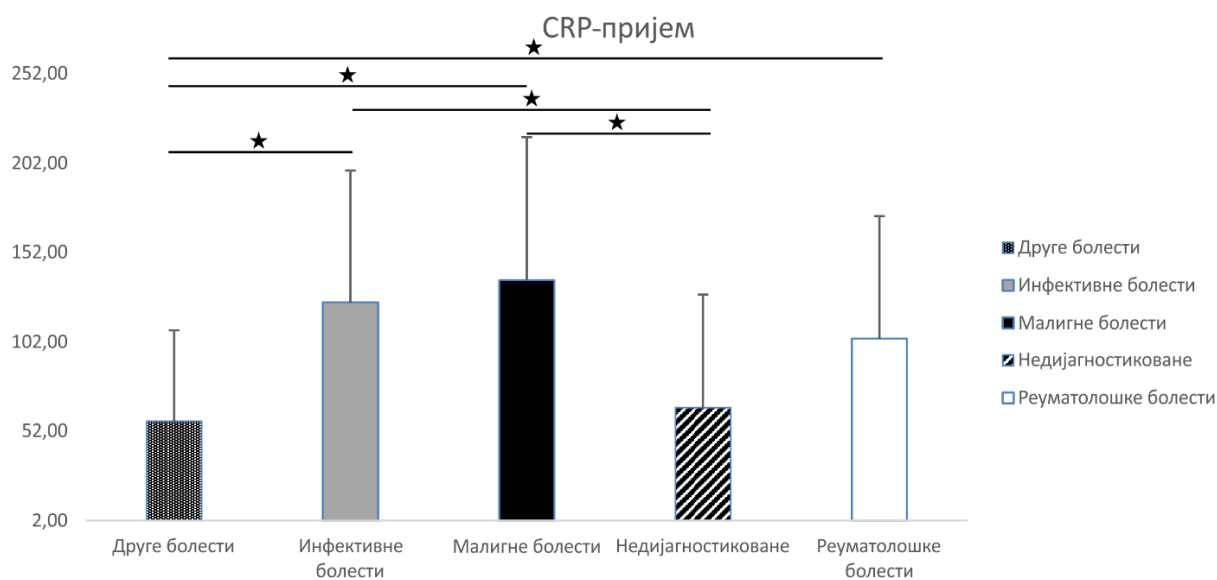
Средње вредности CRP на пријему код 121 болесника, износиле су 112,2 mg/L, што је знатно више у односу на референтне вредности (0-5 mg/L). Статистичка анализа вршена



је на пријему најпре између групе инфективних и групе неинфективних болести. Резултати показују да су средње вредности CRP на пријему значајно више у групи инфективних у односу на групу неинфективних болести ( $p=0,048$ ), што је и графички приказано на слици. (Слика бр. 4.7.11.)

Слика бр. 4.7.11. Приказ средњих вредности C-реактивног протеина (CRP) на пријему у болницу у групи инфективних и групи неинфективних болести код болесника са FUO. Графичким приказом вредности CRP на пријему показана статистички значајна разлика између групе инфективних и групе неинфективних болести, средња вредност  $\pm$  SD,  $p=0,068$ . Вредности CRP на пријему су значајно већи у групи инфективних болести у односу на групу неинфективних болести.

Вредности CRP на пријему у групи инфективних болести износе 124,13 mg/L, реуматолошких болести 103,73 mg/L, малигних болести 136,34 mg/L, других болести 57,52mg/L и недијагностикованих болести 65,04 mg/L. Коришћењем непараметријских тестова, утврђено је да су вредности CRP у групи других болести значајно ниже у односу на групу инфективних ( $p=0,003$ ), малигних ( $p=0,004$ ) и реуматолошких болести ( $p= 0,025$ ). Такође је показано да су вредности CRP значано ниже у групи недијагностикованих болести у односу на групу инфективних ( $p=0,056$ ) и малигних болести ( $p=0,063$ ). (Слика бр. 4.7.12.)

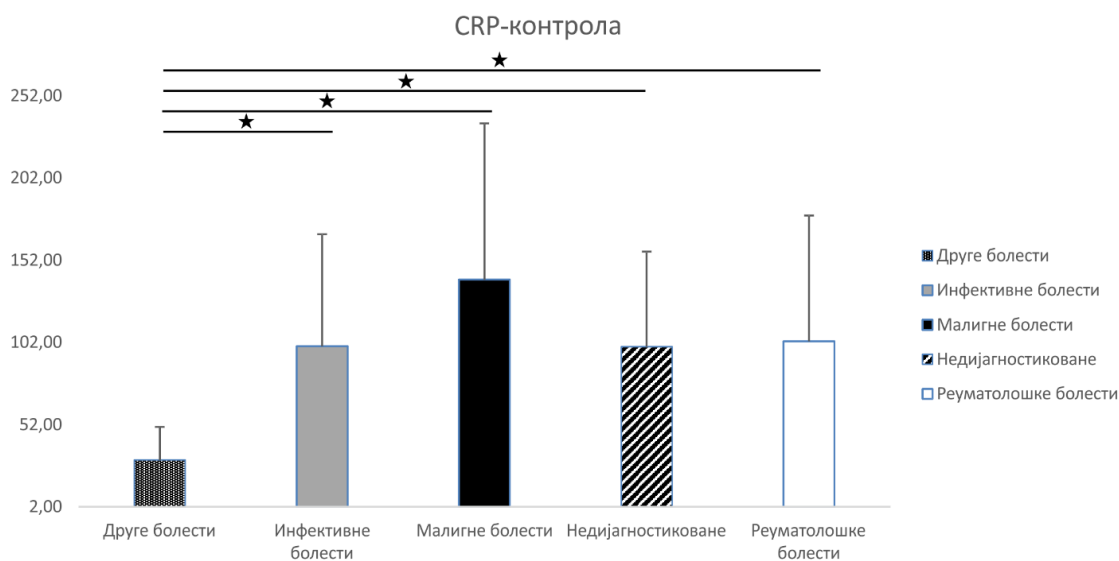


(Слика бр. 4.7.12.). **Графички приказ средњих С-реактивног протеина (CRP) на пријему у болницу код пет етиолошких група - FUO болесника.** На графику је приказано са су средње вредности CRP повишене у свим етиолошким групама. Средње вредности CRP у групи других болести значајно су биле ниже у односу на групу инфективних, малигних и реуматолошких болести. Средње вредности у групи недијагностикованих болести такође су биле значајно ниже у односу на групу инфективних и малигних болести.

### C- реактивни протеин - контролни резултати (седми дан хоспитализације)

Контролни резултати вредности CRP који су узети седмог дана хоспитализације такође показују повишене вредности, 99,87 mg/L. Мерењем средњих вредности CRP у групи инфективних и групи неинфективних болести, за разлику од мерења извршеног првог дана хоспитализације, није показана статистичка значајност (p 0,846).

Мерењем средњих вредности седмог дана хоспитализације, добијене су повишене вредности у групи инфективних болести (99,62 mg/L), реуматолошких (102,61 mg/L), малигних (140,02 mg/L), других болести (30,53 mg/L) и недијагностикованих болесника (99,28mg/L). Статистичком анализом су добијене значајно ниже вредности CRP у групи других болести у односу на групу инфективних болести (p=0,035), малигнигних болести (p=0,010), реуматолошких болести (p=0,042) и недијагностикованих болести (p= 0,019). (Слика бр. 4.7.13.)

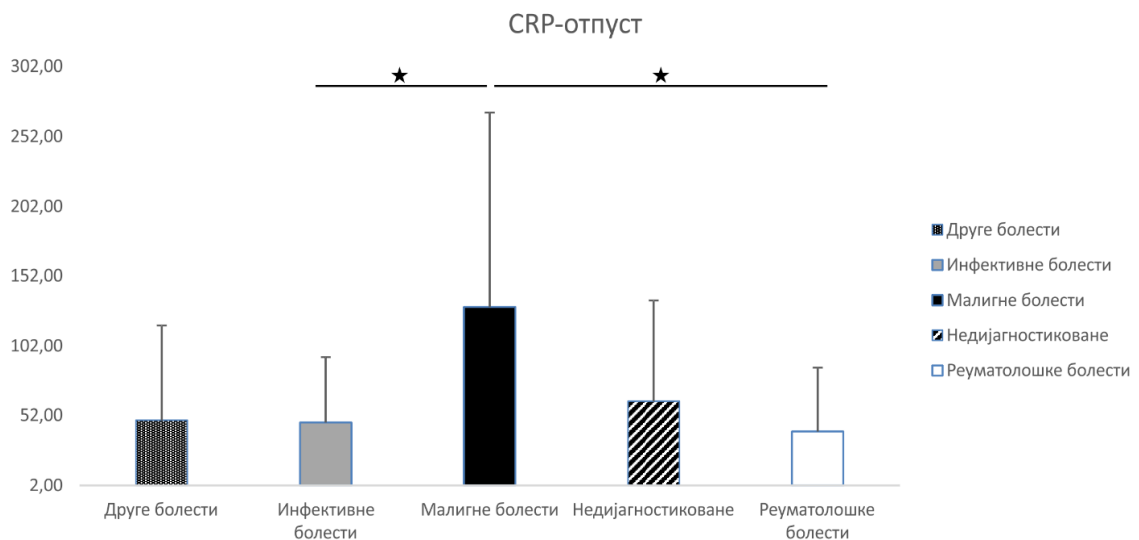


Слика бр. 4.7.13. **Графички приказ средњих C-реактивног протеина (CRP) седмог дана хоспитализације код пет етиолошких група - FUO болесници.** На графику је приказано са су средње вредности CRP повишене у свим етиолошким групама, што је био случај и са вредностима CRP на пријему у болницу. Статистичком анализом су добијене значајно ниже вредности CRP у групи других болести у односу на све друге етиолошке групе

### C-реактивни протеин - четрнаести дан хоспитализације

Код једног дела болесника, резултати узети четрнаестог дана хоспитализације представљају уједно и резултате на отпусту из болнице. Средње вредности CRP (57,52 mg/L) су показале повишене вредности у свим групама, али ипак ниже у односу на резултате узете првог, седмог и четрнаестог дана хоспитализације. Анализом средњих вредности CRP између групе инфективних и неинфективних болести није показано постојање статистички значајне разлике ( $p=0,705$ ).

Средње вредности CRP узетих четрнаестог дана хоспитализације износиле се 47,16 mg/L у групи инфективних болести, 40,58 mg/L у групи реуматолошких болести, 129,85 mg/L у групи малигнух болести, 48,16 mg/L у групи других болести и 62,67 mg/L у групи недијагностикованих болести. Непараметријским статистичким тестовима је показано да су вредности CRP, значајно више у групи малигнух болести у односу на групу инфективних ( $p=0,050$ ) и групу реуматолошких болести ( $p=0,027$ ), што је графички приказано на слици бр. 4.7.14.



Слика бр. 4.7.11. Графички приказ средњих C-реактивног протеина (CRP) мерених четрнаестог дана хоспитализације код пет етиолошких група - FUO болесници. Резултати последњег мерења CRP, указују на повишене вредности, али значано ниже у односу на мерења првог и седмог дана хоспитализације. Средње вредности CRP у групи

малигних болести значајно су биле више у односу на групу инфективних и реуматолошких болести.

Биохемијске анализе						
	група инфективних болести			група неинфективних болести		
	avg	sd		avg	sd	p
<b>fibrinogen</b>	5,15±1,87	1,87	p= 0,652	5,32	1,87	p= 0,652
<b>AST</b>	58,65	78,09	p=0,375	43,99	53,72	p=0,375
<b>ALT</b>	65,88	84,25	p=0,375	45,80	48,18	p=0,375
<b>AF</b>	108,37	63,97	p =0,354	118,80	130,01	p =0,354
<b>gamaGT</b>	86,55	74,42	p =0,108	63,50	63,06	p =0,108
<b>LDH</b>	542,43	325,01	p =0,199	565,70	615,16	p =0,199
<b>СК</b>	257,58	473,21	p=0,612	270,25	593,96	p=0,612

Табела бр. 4.7.3. Табеларни приказ статистичке обраде биохемијских анализа између групе инфективних и неинфективних болести.

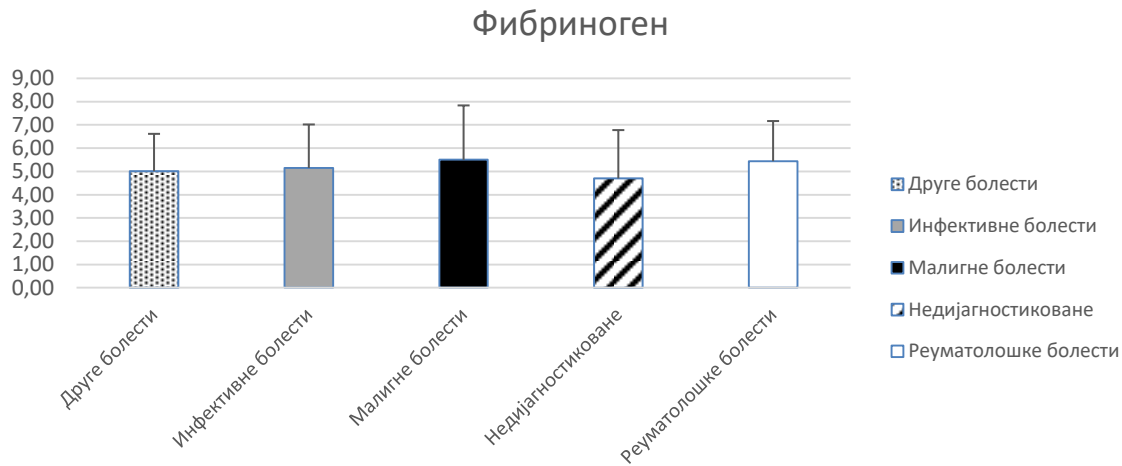
#### 4.7.6. Фибриноген

Фибриноген је позитиван реактант акутне фазе и у нашем истраживању је мерен првог дана хоспитализације. Средње вредности фибриногена у узорку који се односио на све болеснике који су били укључени у истраживање, износио је 5,237 g/L. С обзиром да се референтни опсег креће у интервалу од 2,000 до 5,000 g/L, уочено је да су вредности и овог реактанта акутне фазе повишене.

Анализом вредности фибриногена између групе инфективних и групе неинфективних болести, није регистрована статистички значајна разлика (p= 0,652). (Табела бр. 4.7.3.)

Средње вредности фибриногена мерених на пријему, у групи инфективних болести износиле су 5,15 g/L, у групи реуматолошких болести 5,44 g/L, у групи малигних болести 5,50 g/L, у групи других болести 5,01 g/L и у групи недијагностикованих болести 4,70 g/L.

С обзиром да расподела није била нормална, коришћен је непараметријски тест који је показао да између пет група болесника не постоји значајна разлика. (Слика бр. 4.7.12.)



Слика 4.7.12. **Графички приказ средњих вредности фибриногена код пет етиолошких група - FUO болесници.** На графику је приказано са су средње вредности фибриногена повишене у групи инфективних болести, групи реуматолошких болести, групи малигнух болести и групи других болести. Средње вредности фибриногена, нису се статистички значајно разликовале између између групе инфективних, реуматолошких, малигнух, других болести и групе недијагностикованих болести, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

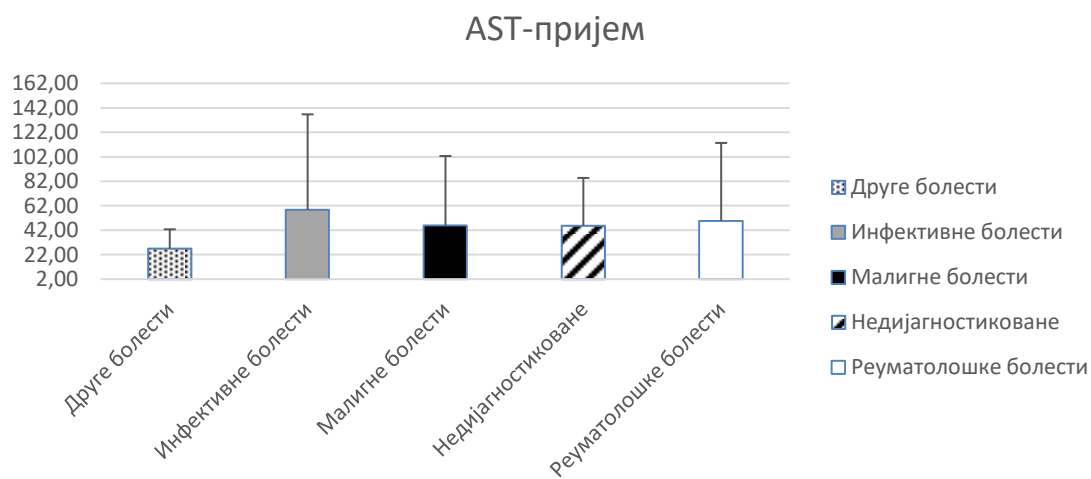
#### 4.7.7. Аспартат-аминотрансфераза (AST)

Аспартат-аминотрансфераза мерена је на пријему у болницу код 121 болесника који су испуњавали критеријуме за FUO. Средње вредности овог ензима у укупном узорку износиле су 51,31 (IU/L), и биле су изнад референтног опсега (0-40 IU/L). Код анализе резултата AST треба размотрити и оштећењедругих ткива јер ензим није специфичан само за јетру (77).

Уочено је да не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима између групе инфективних и групе неинфективних болести ( $p=0,375$ ). (Табела бр. 4.7.3)



Средње вредности AST износиле су 58,65 IU/L у групи инфективних болести, 49,71 IU/L у групи реуматолошких болести, 45,83 IU/L у групи малигнух болести, 40,50 IU/L у групи недијагностикованих болести и 34,14 IU/L у групи других болести. Вредности за све групе, изузев за групу других болести, су изнад референтног опсега, међутим није утврђена статистички значајна разлика. (Слика бр. 4.7.13.)

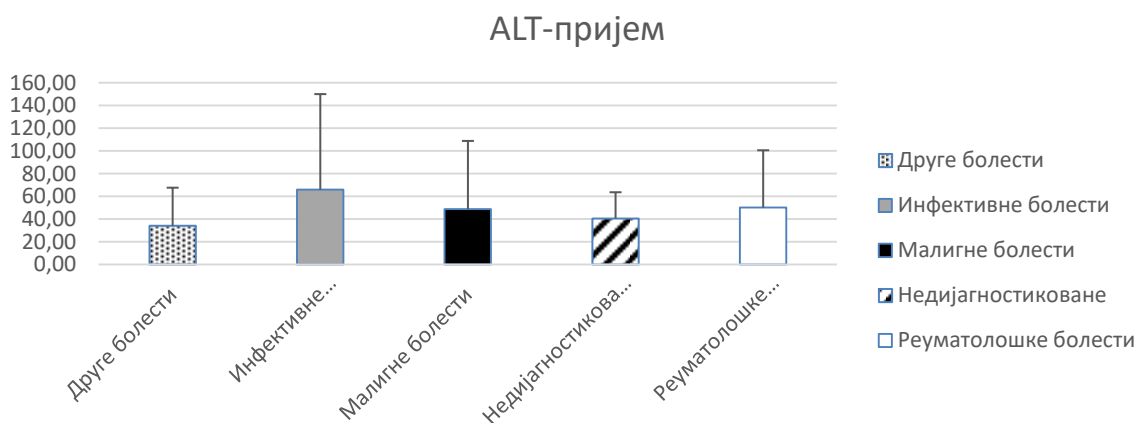


Слика бр. 4.7.13. **Графички приказ средњих вредности AST код пет етиолошких група - FUO болесници.** Статистичком анализом средњих вредности AST приказаних код пет група болестика, није регистрована значајна разлика, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

#### 4.7.8. Аланин-амино-трансфераза (ALT)

Аланин-амино-трансфераза је ензим који је специфичан за оштећење јетре и мерен је на пријему у болницу код свих болесника који су испуњавали критеријуме за FUO. Средње вредности у укупном узорку од 121 пацијента, износиле су 55,83 IU/L (референтни опсег 0-40 IU/L) и указују на повишене вредности. Анализом средњих вредности ALT у групи инфективних и групи неинфективних болести, није утврђено постојање статистички значајне разлике ( $p=0,375$ ).

Средње вредности ALT су као и у случају AST биле повишене у свим групама, изузев у групи других болести (27,00 IU/L). Ипак коришћењем непараметријских тестова, није регистрована статистички значајна разлика. Вредности ALT у групи инфективних болести износиле су 65,88 IU/L, у групи реуматолошких болести 50,15 IU/L, у групи малигних болести 48,59 IU/L и у групи недијагностикованих болести 40,50 IU/L. (Слика бр. 4.7.14.)



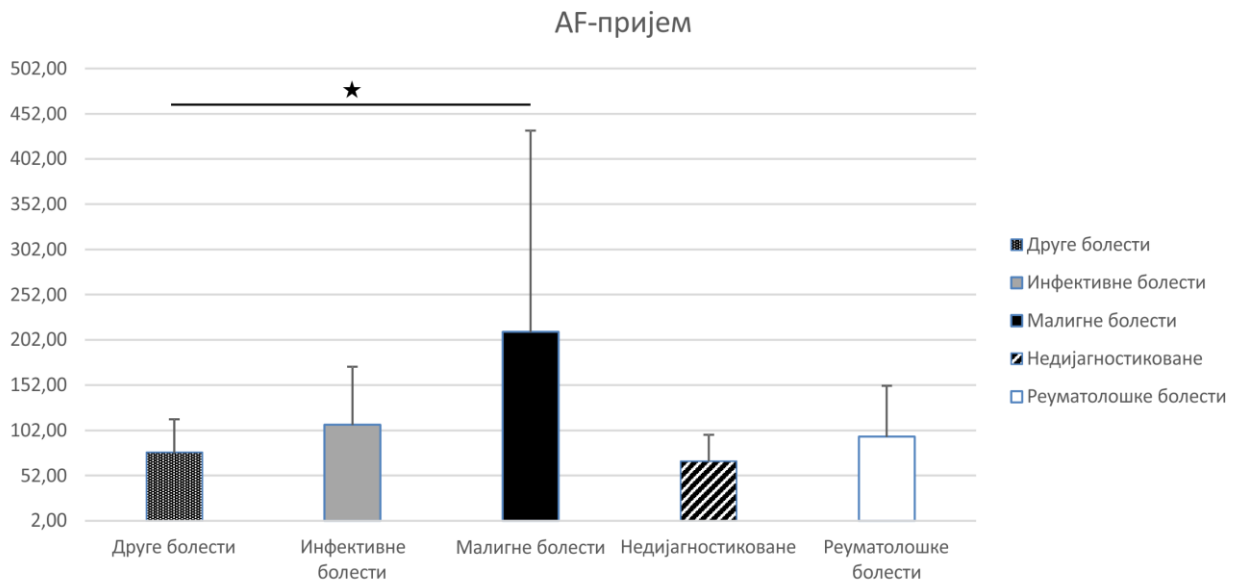
Слика бр. 4.7.14. **Графички приказ средњих вредности ALT код пет група - FUO болесници.** На графику је приказано су средње вредности ALT изнад референтног опсега у групи инфективних болести, групи реуматолошких болести, групи малигних болести и групи недијагностикованих болести. Статистичка анализа средњих вредности ALT код пет група болестика, није регистрована значајна разлика, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

#### 4.7.9. Алкална фосфатаза (AF)

Алкална фосфатаза, као један од параметара холестазае, мерена је на пријему код свих болесника који су учествовали у истраживању. Средње вредности за цео узорак износиле су 113,58 U/L, што је изнад референтног опсега (34-104U/L). Анализом средњих вредности између групе инфективних и неинфективних болести, није регистрована статистички значајна разлика ( $p = 0,354$ ).

Анализом средњих вредности алкалне фосфатате у групи инфективних болести добијене су вредности 108,37 U/L, у групи реуматолошких болести 95,09 U/L, групи малигних болести 210,93 U/L, групи других болести 77,92 U/L и групи недијагностикованих болести 98,65 U/L. Непараметријским тестом добијена је статистичка

значајност између групе малигнух и групе других болести ( $p = 0,049$ ). Графички су приказани резултати који указују да су вредности АФ значајно више у групи малигнух болести у односу на групу других болести. ( Табела бр. 4.7.3)



Слика 4.7.15. **Графички приказ средњих вредности АФ код пет група FUO болесника.** Анализом средњих вредности АФ регистроване су значајно више вредности у групи малигнух болести у односу на групу других болести.

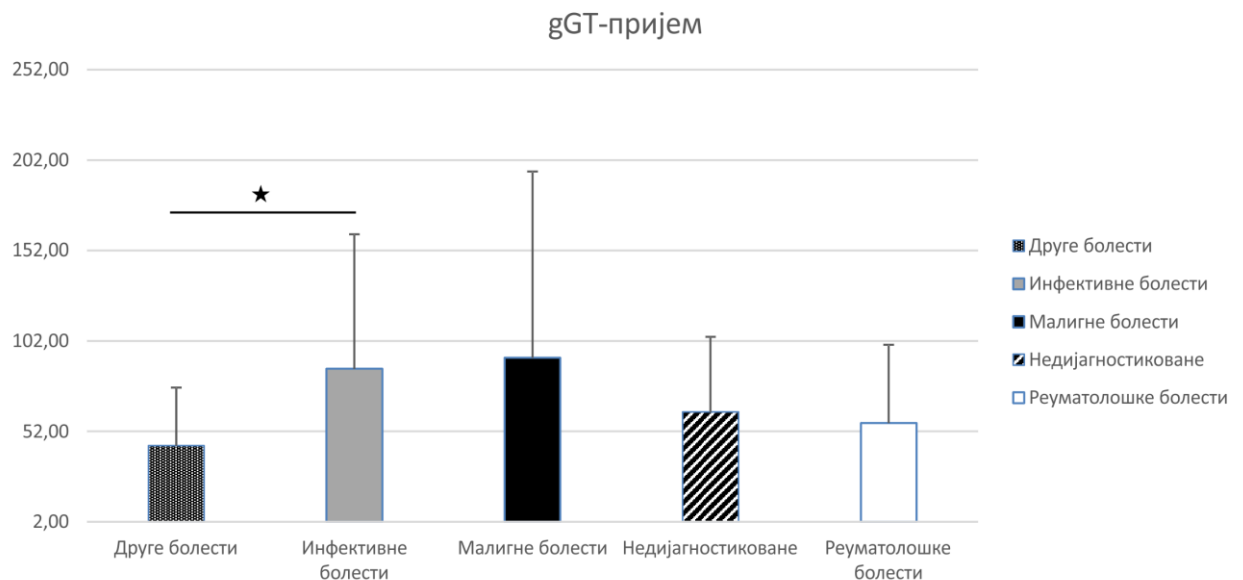
#### 4.7.10. Гама-глутамил-транспептидаза (gammaGT)

Гама-глутамил-транспептидаза представља ензим хепатобилијарног тракта и један од маркера холестазе, мада може бити регистрован и код других патолошких стања.

Вредности gammaGT-а, мерене су код свих болесника првог дана хоспитализације. Измерене средње вредности у целокупном узорку износе 75,02 IU/L, што је изнад референтног опсега (7-50 IU/L). Анализом средњих вредности између групе инфективних и групе неинфективних болести није регистрована статистички значајна разлика ( $p = 0,108$ ). (Табела бр. 4.7.3)

У групи инфективних болести регистроване су средње вредности које су износиле 86,55 IU/L, код реуматолошких болести 56,80 IU/L, малигнух болести 92,79 IU/L, групи других болести 44,00 IU/L и групи недијагностикованих болесника 62,80 IU/L.

Статистичком анализом између пет група, утврђено је да су вредности  $\gamma$ GT-а значајно више у групи инфективних болести у односу на групу других болести ( $p=0,05$ ).



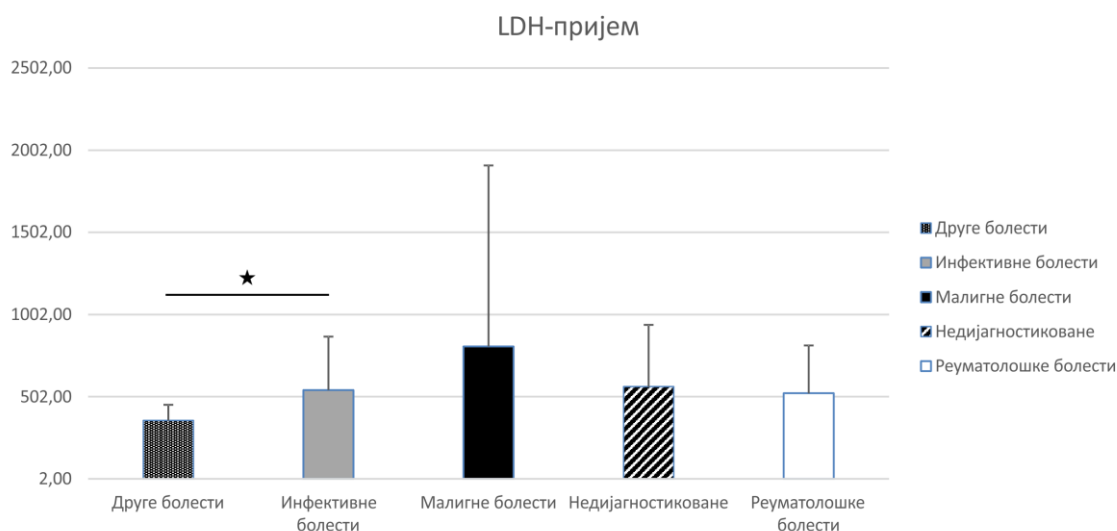
Слика 4.7.16. Графички приказ средњих вредности  $\gamma$ GT код пет група FUO болесника. Средње вредности у групи инфективних, малигнух, реуматолошких и недијагностикованих болести су изнад референтног опсега, а статистичка значајност је регистрована између групе инфективних и групе других болести.

#### 4.7.11. Лактат-дехидрогеназа (LDH)

Лактат дехидрогеназа мерена је у једном акту код свих болесника у на пријему у болницу. Средње вредности LDH износиле су 554,06 U/L, што указује на повишене вредности (референтни опсег 220-450 U/L). С обзиром да су резултати LDH често повишени код болесника са FUO, што је показано и у нашем истраживању, у циљу допунске евалуације учињена је анализа средњих вредности LDH између групе инфективних и групе неинфективних болести. Добијени резултати нису указали на постојање статистичке значајности ( $p=0,199$ ). (Табела бр. 4.7.3.)

Средње вредности у групи инфективних болести износиле 542,43 U/L, у групи реуматолошких болести 521,98 U/L, групи малигнух болести 807,38 U/L, других болести 356,92 U/L и групи недијагностикованих болести 563,00 U/L. Непараметријским тестовима регистрована је статистички значајна разлика између групе инфективних и групе других

болести, односно, вредности LDH су биле значајно више у групи инфективних у односу на групу других болести ( $p=0,015$ ).

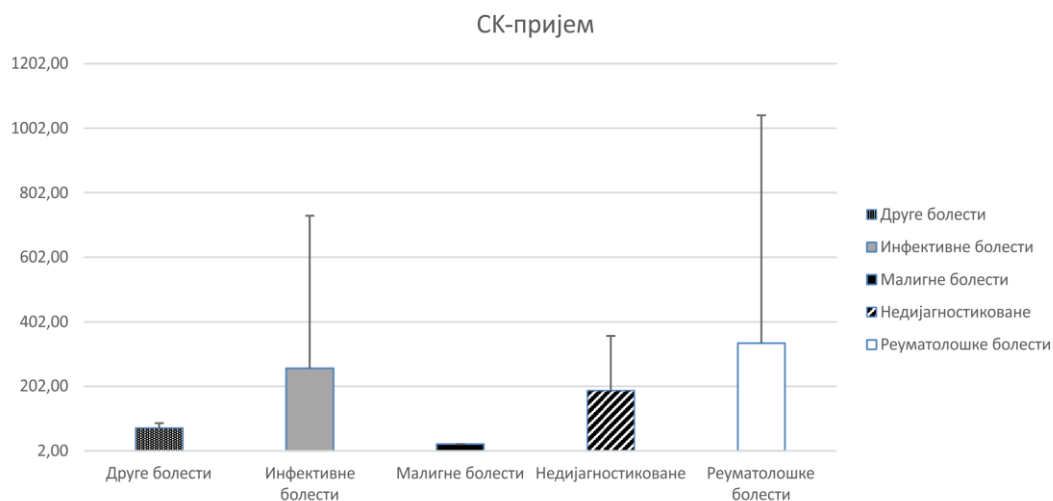


Слика бр. 4.7.17. **Графички приказ средњих вредности LDH код пет група FUO болесника.** Средње вредности у групи инфективних, малигнух, реуматолошких и недијагностикованих болести су изнад референтног опсега, а статистичка значајност је регистрована између групе инфективних и групе других болести.

#### 4.7.12. Креатин-киназа (СК)

Креатин-киназа мерена је код свих болесника са FUO на пријему у болницу, а средње вредности износиле су 263,91 U/L (референтни опсег 0-171 U/L), што указује на повишене вредности. Средње вредности у групи инфективних болести износиле су 257,58 U/L, док су у групи неинфективних болести измерене вредности од 270,25 U/L. Статистичком анализом добијених података није регистрована статистички значајна разлика.

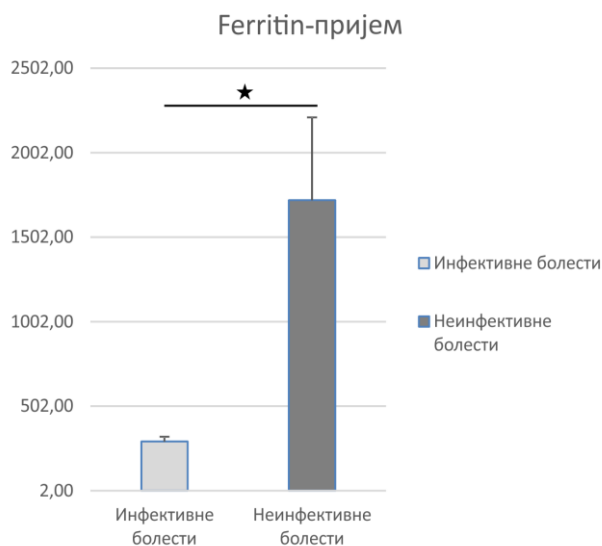
Поред већ наведене вредности у групи инфективних болести, измерена вредност у групи реуматолошких болести износила је 335,50 U/L, у групи малигнух болести 23,00 U/L, 72,50 U/L у групи других болести и 189,00 U/L у групи недијагностикованих болести. Статистичком анализом између група помоћу непараметријских тестова, није регистрована значајна разлика ( $p=0,612$ ). (Табела бр. 4.7.3.)



Слика бр. 4.7.18. **Графички приказ средњих вредности СК код пет група FUO болесника.** Приказано је да су средње вредности у групи инфективних, реуматолошких и недијагностикованих болести су изнад референтног опсега. Статистичка значајност није регистрована између пет група болести, средња вредност  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ .

#### 4.7.13. Феритин

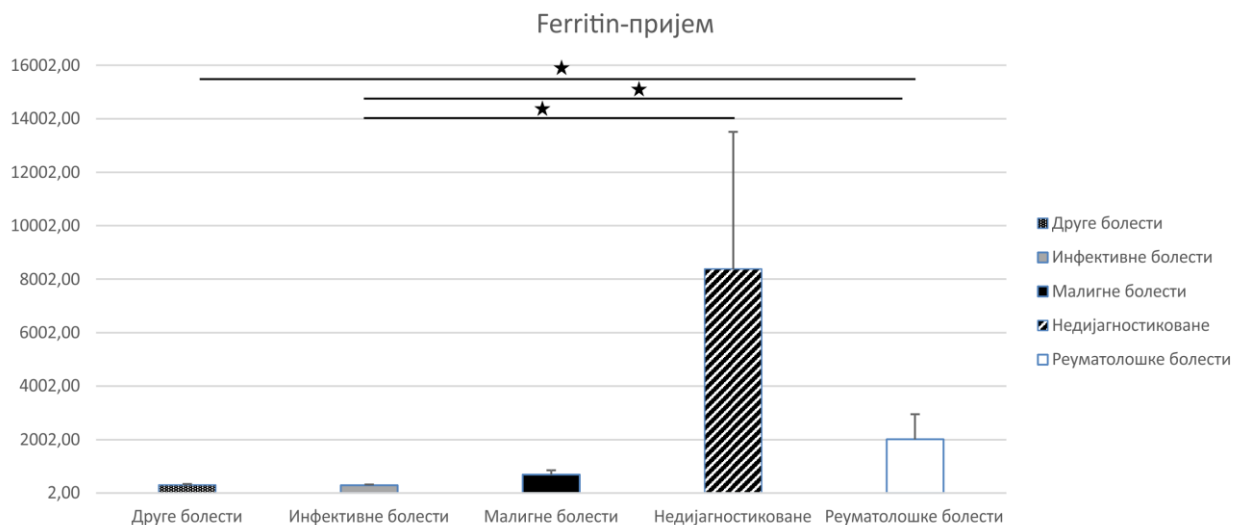
Вредности феритина мерене су на пријему болесника на хоспитално лечење. Измерене укупне средње вредности износиле су 1007,06  $\mu\text{g/L}$ , што је знатно изнад референтног опсега који се креће у интервалу од 20-300  $\mu\text{g/L}$ , код оба пола. Анализом средњих вредности између групе инфективних и групе неинфективних болести, утврђено је помоћу непараметријског теста, да постоји статистички значајна разлика ( $p = 0,004$ ). Вредности у групи неинфективних болести (1721,35  $\mu\text{g/L}$ ) значајно су веће у односу на вредности у групи инфективних болести (292,79  $\mu\text{g/L}$ ). (Слика бр. 4.7.20.)



Слика бр. 4.7.20. **Графички приказ средњих вредности феритина у групи инфективних и групи неинфективних болести.** Средње вредности феритина у групи неинфективних болести, значајно су веће у односу на инфективне болести.

Највише вредности феритина добијене су у групи реуматолошких болести и износиле су 2020,82 ug/L, док су у другим групама добијене нешто ниже средње вредности, али ипак изнад референтног опсега. Изузетак је група инфективних болести где су добијене вредности у референтном опсегу (292,79 ug/L).

Статистичком анализом регистровано је да су вредности феритина значајно веће у групи реуматолошких у односу на групу инфективних болести ( $p = 0,001$ ) и на групу других болести ( $p = 0,015$ ). Такође је утврђено да су вредности феритина значајно веће у групи недијагностикованих у односу на групу инфективних болести ( $p = 0,030$ ). (Слика бр. 4.7.21.)



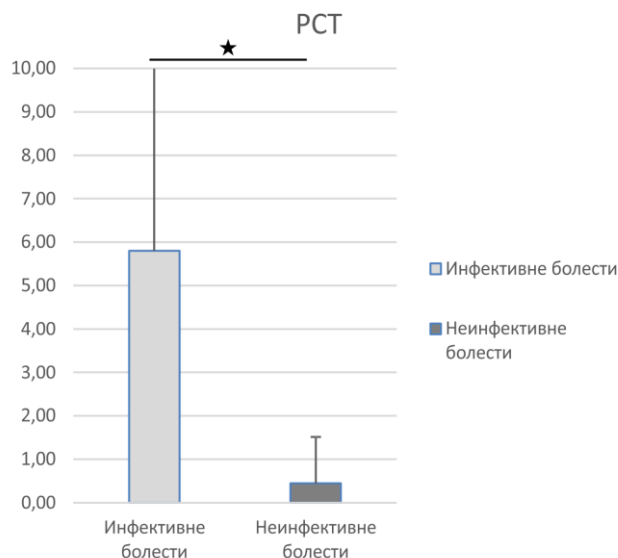
Слика бр. 4.7.21. **Графички приказ средњих вредности феритина код пет група FUO болесника.** Приказано је да су средње вредности у групи реуматолошких болести значајно веће у односу на групу инфективних и других болести. Уочена је значајност између групе недијагностикованих болести и групе инфективних болести.

Добијени резултати могу имати удела у диференцијацији узрочника FUO, како између инфективних и неинфективних болести, тако и између пет етиолошких група болесника.

#### 4.7.14. Прокалцитонин (PCT)

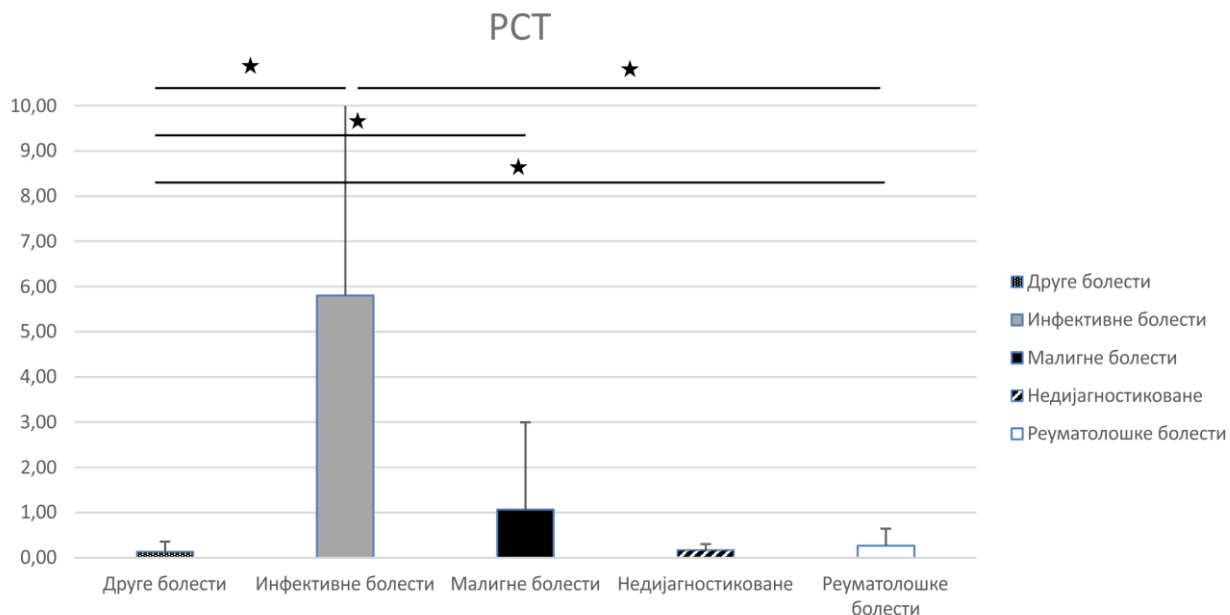
Вредности прокалцитонина, као маркера системске имфламације, мерене су на пријему на болничко лечење. Средње вредности у групи инфективних болести износиле су 5,81ng/mL, док су вредности у групи неинфективних болести износиле 0,45 ng/mL. Непараметријским тестом утврђено је да су вредности PCT у групи инфективних болести значајно веће у односу на групу неинфективних болести ( $p = 0,010$ ). (Слика бр. 4.7.22.)





Слика бр. 4.7.22. **Графички приказ средњих вредности PCT у групи инфективних и групи неинфективних болести.** Средње вредности феритина у групи неинфективних болести, значајно су веће у односу на инфективне болести.

Средње вредности PCT у групи реуматолошких болести износиле су 0,27 ng/mL, у групи малигнух болести 1,07 ng/mL, других болести 0,13 ng/mL и групи недијагностикованих болести 0,17 ng/mL. Статистичком анализом утврђено је постојање значајности између група. Значајно веће вредности регистроване су у групи инфективних болести у односу на групу реуматолошких болести ( $p= 0,023$ ) и групу других болести ( $p= 0,002$ ). Такође, откривено је да су вредности у групи других болести ( $p= 0,049$ ) значајно ниже у односу на групу малигнух ( $p = 0,013$ ) и групу реуматолошких болести.



Слика бр. 4.7.23. **Графички приказ средњих вредности феритина код пет група FUO болесника.** Приказано је да су средње вредности у групи реуматолошких болести значајно веће у односу на групу инфективних и других болести. Уочена је значајност између групе недијагностикованих болести и групе инфективних болести.

#### 4.8. Циљани дијагностички приступ у току евалуације FUO

Поред анамнезе, физикалног прегледа и основних лабораторијских анализа, у циљу допунске евалуације фебрилног стања нејасног порекла код највећег броја болесника смо користили смо бројне дијагностичке процедуре. Оне су обухватале допунске лабораторијске анализе, визуализирајуће технике и инвазивне дијагностичке процедуре.

##### 4.8.1. Циљане лабораторијске анализе

###### Бактериолошке анализе

У току испитивања FUO користили смо бактериолошке прегледе ради постављања етиолошке дијагнозе и започињања правилног каузалног лечења. У нашем узорку FUO, извођење бактериолошких дијагностичких процедура је допринело постављању дијагнозе

код 17 (14,04%) болесника. Сви болесници припадају групи инфективних болести и чине 38,63% дијагностикованих болесника из ове групе.

Хемокултурама смо добили позитивне налазе код 13 (10,74%) од укупног броја болесника, чиме је постављена етиолошка дијагноза и започето одговарајуће лечење по антибиограму. Болесници припадају групи инфективних болести 13 (29,54%). У табели 4.8.1., су приказани инфективни агенси које смо идентификовали у хемокултурама након засејавања на храњивим подлогама. Код 6 пацијената са позитивним налазом у хемокултури ехосонографским прегледом срца дијагностикован је ендокардитис. *Staphylococcus aureus* је изолован из хемокултуре код болеснице са апсцесом у регији илиопсоаса, а сви болесници (6) који су испитивани под сликом септичног стања, имали су позитивне налазе у хемокултури.

Дефинитивна дијагноза код FUO болесника	Етиолошки узрочник изолован из хемокултуре	Број
Endocarditis subacuta	<i>Streptococcus viridans</i>	(2)
Endocarditis subacuta	<i>Staphylococcus koagulasa negativen</i>	(1)
Endocarditis subacuta	<i>Enterococcus faecalis</i>	(2)
Sepsis	<i>Enterococcus sp.</i>	(1)
Endocarditis subacuta	<i>Staphylococcus aureus</i>	(1)
Absces regio iliopsoas	<i>Staphylococcus aureus</i>	(1)
Sepsis	<i>Staphylococcus aureus</i>	(2)
Sepsis	<i>Escherichia coli</i>	(2)
Sepsis	<i>Klebsiella spp, Citrobacter</i>	(1)

Табела 4.8.1. Инфективни агенси изоловани из хемокултура код FUO болесника

Уринокултуром смо код 3 (2,4%) болесника изоловали *Escherichia coli*. Сви су припадали групи инфективних болести (6,8%) и лечени су каузалном терапијом због

инфекције уринарног тракта. Микробиолошки налази који нису имали сигнификантни број патогених агенаса, уз одуство корелације са клиничком сликом и лабораторијским анализама, нису узети у разматрање.

Код једног болесника из групе инфективних болести, засејавањем културе спутума на Löwenstein - Jansen-овој подлози, дијагностикована је туберкулоза плућа.

Друга бактериолошка испитивања која смо вршили (брис језика, ждрела, носа, ране, бактериолошки преглед спутума, копрокултура итд.) нису допринели постављању коначне дијагнозе у нашем узорку FUO.

#### Серолошке дијагностичке методе

У циљу допуске евалуације код највећег броја болесника са фебрилним стањем нејасног порекла, користили смо серолошко испитивање. Рутински су узимане анализе на HBsAg, antiHCV, antiHIV, CMV IgM и IgG, EBV IgM и IgG, Тохо IgM и IgG, Mycoplasma pneumonia IgM. Највише су коришћени имоноензимски есеј (ELISA) и допунско тестирање у виду Western blot (Wblot) теста и Aviditet-a IgG антитела.

Серолошке дијагностичке методе су допринеле постављању крајње дијагнозе код 11 (9,09%) у укупном узорку FUO. Сви дијагностиковани пацијенти припадају групи инфективних болести и чине 25% дијагностикованих болесника те групе. Код 9 болесника је дијагностикована нека од вирусних инфекција, међу којима су најбројнији били болесници са CMV инфекцијом (6) где је поред одређивања специфичних антитела класе IgM и IgG пресудну улогу у постављању дијагнозе имало присуство IgG антитела ниског авидитета. Код два болесника је дијагностикована HIV инфекција која је потврђена Wblot тестом, док је EBV инфекција потврђена специфичним антителима код особе која је имала слику тифоидног облика.

Серолошким методом помоћу микро-аглутинације (MAT) дијагностикована је код болесника из Горњег Милановца, инфекција лептоспиром-серотип *L. Australis*.

Тестом аглутинације (STA) код болесника из околине Косовске Митровице дијагностикована је Бруцелоза (*B. melitensis*).

## Имунолошке анализе

Реуматолошке болести се у истраживању налазе на другом месту са 35 болесника одмах након инфективних болести. У циљу евалуације дуготрајне фебрилности код једног дела болесника са FUO учињено је допунско имунолошко тестирање: ANA, AMA, RF, IgA, IgG, IgM, C3, C4, cANCA и pANCA.

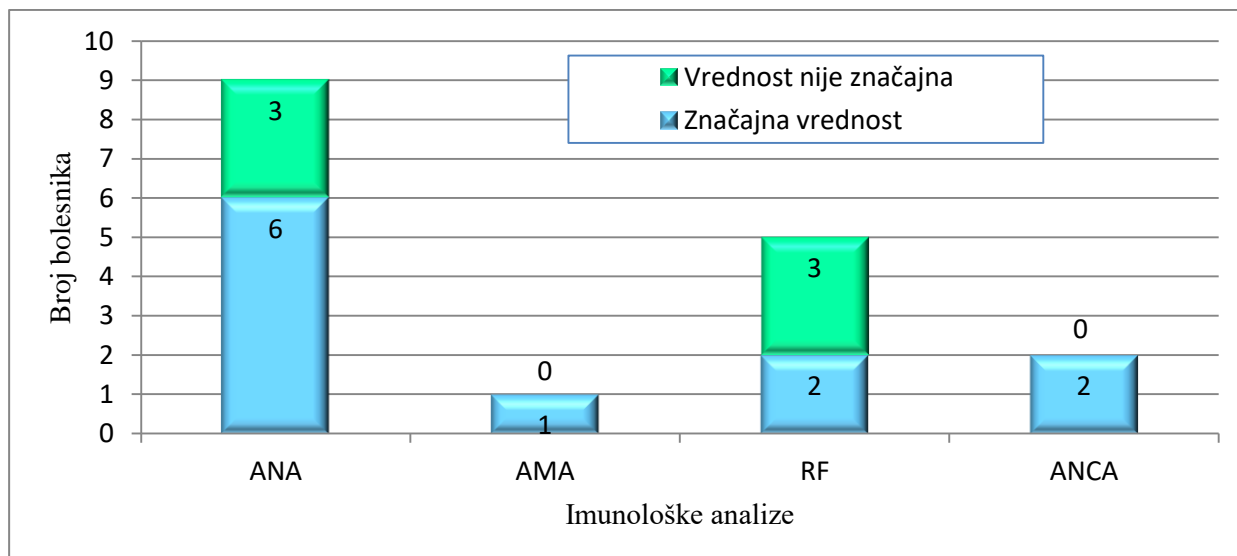
Аутоантитела су детектована у значајном титру код 11 болесника, што чини 9, 09% од укупног узорка FUO. Већина болесника припада групи реуматолошких болести 10 (28,57%), док један болесник припада групи других болести (6,6%). Антинуклеусна антитела (ANA) су детектована у значајном титру код 6 болесника који су испуњавали критеријуме за системски еритемски лупус (SLE). Такође, код 3 болесника детектована су аутоантитела ANA, али у ниском титру, што није било клинички значајно.

Реуматоидни фактор у IgM класи (RF) је био присутан у високом титру код 2 болесника који су испуњавали дијагностичке критеријуме за реуматоидни артритис. RF је детектован у ниском титру код 3 болесника са субакутним ендокардитисом, што није имало клиничког значаја.

Антимитохондријална антитела (AMA) су детектована код једне болеснице из групе других болести код које је дијагностикован аутоимунски хепатитис.

Антинеутофилна антитела која дају цитоплазматски тип имунофлуоресценције (cANCA) и антинеутофилна антитела која дају перинуклеусни тип флуоресценције (pANCA) детектована су код 2 болесника из групе реуматолошких болести, под сликом васкулитиса средњих и малих крвних судова.

С обзиром да одсуство ANA, AMA, RF представља један од дијагностичких критеријума за многе реуматолошке болести, за постављање коначне дијагнозе од значаја нам је било и њихово одсуство.



Слика. бр. 4.8.1. Графички приказ имунолошких анализа код 121 FUО болесника.

#### Туморски маркери

У циљу допунске евалуације код једног дела болесника са нејасним фебрилним ради дијагностичког скрининга користили смо: СЕА, АФР,СА 19-9, СА 125, PSA. (Слика бр. 4.8.2)

Резултати нашег истраживања показују да је одређивање туморских маркера допринело постављању крајње дијагнозе код 9 (7,4%) болесника што је представљало једну од индикација за извођење неких визуализирајућих и инвазивних процедура. Сви болесници су припадали групи малигних болести 9 (45%).

Карциноембрионални антиген (СЕА) - у значајном титру је регистрован код 2 болесника код којих је инвазивним дијагностичким методама дијагностикован аденокарцином колоне.

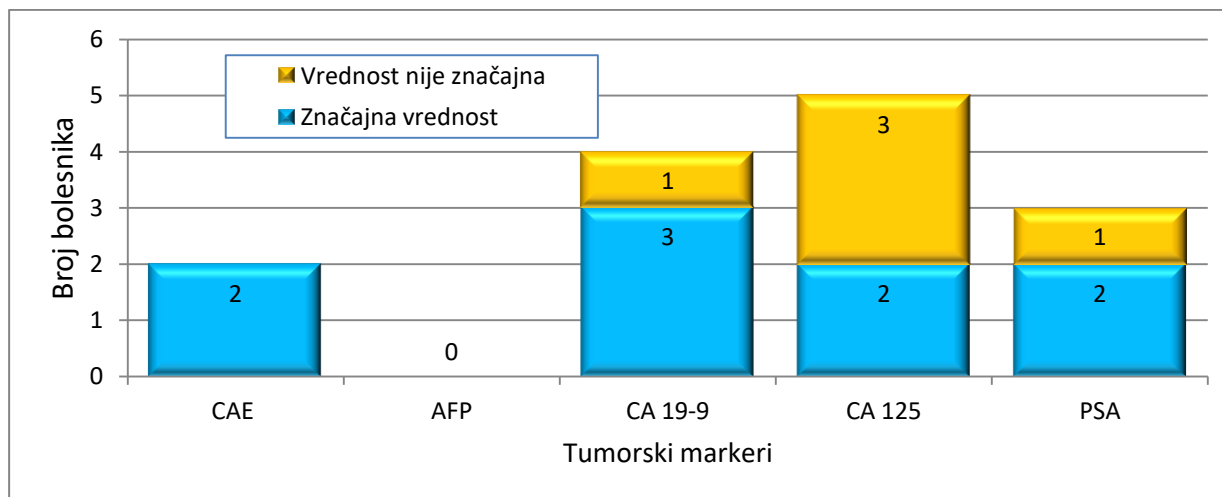
Алфа-фетопротеин (АФР) - нису добијене повишене вредности у нашем испитивању.

Канцер антиген 19-9 (СА 19-9) је код 3 болесника регистрован у значајно повишеном титру, код 2 болесника у унапредовалој фази болести аденокарцином колоне, док је код једног регистрован карцином панкреаса. Повишене вредности у ниском титру,

забележене су као последица инфламације, код једне болеснице са постантибиотским колитисом.

Канцер антиген (125) је детектован код 5 болесница, с тим што је код 2 болеснице даљим испитивањем потврђен карцином јајника. Код једне болеснице је дијагностикована малигна болест ретикулоендотелног система. Остале болеснице су имале повишене вредности у ниском титру, као последица запаљенског процеса у малој карлици.

Специфични антиген простате (PSA) је регистрован у високом титру 2 болесника код којих је даљим испитивањима дијагностикован карцином простате са мета променама у костима. Ниске вредности овог протеина регистроване су код болесника са бенигном хиперплазијом простате.



Слика бр. 4.8.2. Графички приказ присуства туморских маркера код 121 болесника са FUO.

### Тироидни хормони

Повишене вредности тироидних хормона, TSH и fT4, забележене су код 10 болесника, што представља 8,26% FUO болесника. Сви они припадају групи других болести (66,66%). Регистравање хипертиреозе је директно допринело постављању дијагнозе, јер је омогућено извођење теста фиксације радиоактивним јодом, чиме је постављена дијагноза субакутног тироидитиса.

#### 4.8.2. Визуализирајуће дијагностичке процедуре

##### Радиографски прегледи

Код 95% болесника у циљу евалуације фебрилности учињени су неки од радиографских прегледа. На првом месту радиографски преглед плућа, затим параназалних шупљина, плъснатих и дугих костију, ортопантомографију итд.

Ова визуализирајућа метода је допринела у постављању крајње дијагнозе код 20 (16,52%) болесника. Радиографски преглед плућа се у истраживању показао као најзначајнији јер је допринео у постављању крајње дијагнозе код 17 (14,04%) FUO болесника. Код 7 (35%) болесника из групе малигних болести, помоћу радиографије плућа и плъснатних костију, дијагностиковане су промене у виду проширеног медијастинума и инфилтративних промена, које су омогућиле даљу дијагностичку евалуацију.

У групи инфективних болести радиографске методе биле од значаја код 7 (15,09%) болесника са дијагнозом апсцеса плућа, туберкулозе, упале плућа, пнеумонитиса итд. Код једне болеснице је радиографским прегледом стернума постављена сумња да се ради о остеомијелитису у оквиру стафилококне инфекције.

У групи других болести започело иницијално испитивање лимфаденопатије код болесница са саркоидозом, што је радиографски виђено као проширен медијастинум.

Радиографске методе су имале процентуално најмањи дијагностички значај у групи реуматолошких болести 2 (5,71%), ипак код 2 болеснице су регистровани билатерални плеурални изливи, што је представљао један од дијагностичких критеријума за SLE.

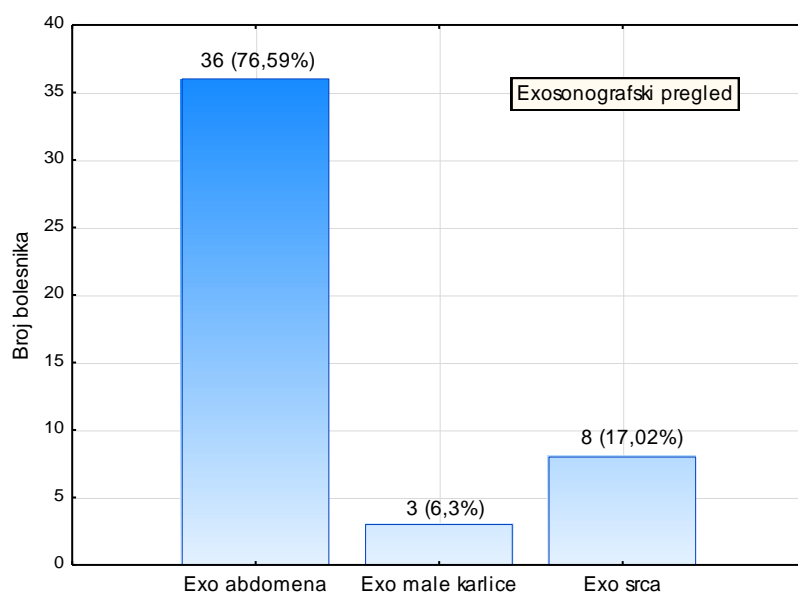
##### Ехосонографски прегледи

У току евалуације узрока фебрилности код већине болесника, као иницијалну визуализирајућу процедуру, користили смо ехосонографске прегледе различитих анатомских локализација, а највише ехосонографски преглед абдомена, мале карлице и срца.

Ехосонографски прегледи су допринели постављању крајње дијагнозе код 47 (38,84%) болесника. Највише значаја је имао ехосонографски преглед абдомена 36



(76,59%), затим ехосонографски преглед срца 8 (17,02%) и на крају ехосонографски преглед мале карлице 3 (6,3%). (Слика бр. 4.8.3.)



Слика бр.4.8.3. Приказ учесталости ехосонографских прегледа код 121 FUO болесника.

Код 22 (50%) болесника из групе инфективних болести ехосонографским прегледом абдомена регистроване су фокалне промене на органима, као и хепатоспленомегалија код субакутног ендокардитиса, CMV и EBV инфекције и бруцелозе.

У групи малигнух болести код 7 (35%) болесника регистроване су фокалне промене у виду примарних и секундарних тумора, што је и доказано даљим дијагностичким испитивањима.

Ехосонографским прегледом срца доказан је ендокардитис код 8 болесника из групе инфективних болести (18,18%). Вегетације су регистроване највише на митралном ушћу (5), затим аортном (2) и код једног интравенског наркомана на трикуспидалном ушћу.

Ехосонографским прегледом мале карлице, код 2 болеснице из групе инфективних болести, виђени су тубооваријални апсцеси, а код једне болеснице из групе малигнух болести малигни тумор јајника.

### Компјутеризована томографија (СТ)

У циљу допунске евалуације промена, које су виђене претходно описаним дијагностичким методама, коришћена је компјутеризована томографија (СТ) различитих анатомских локализација. Ова метода је била од значаја за постављање дијагнозе код 29 (13,8%) фебрилних болесника.

СТ прегледом абдомена и мале карлице откривене су највећим делом фокалне промене код 15 (12,39%), а СТ прегледом грудног коша код 14 (11,57%) болесника.

У групи малигнух болести, СТ прегледом абдомена описане су промене код 9 (45%) болесника које су импоновале у прилог примарних или секундарних туморских промена, а СТ прегледом грудног коша, скоро идентичан број оболелих 8 (40%).

СТ прегледом абдомена и мале карлице, код 6 (13,63%) болесника који припадају групи инфективних болести, виђене су фокалне промене у виду апсцеса, а СТ прегледом грудног коша 4 (9,09%) болесника.

У групи других болести, виђена је значајна влимфаденопатија у медијастинуму, код обе болеснице са саркоидозом.

### Нуклеарна магнетна резонанца (NMR)

Методама магнетне резонанце открили смо узрок фебрилности код 7 (5,78%) болесника. У групи инфективних болести, фокалне инфекције су регистроване код 3 (6,8%) болесника. Код 2 болеснице су регистровани апсцеси у регији iliopsoas-а, док је код једне регистрована дивертикулоза црева. У групи малигнух болести патолошки процес је регистрован код 3 (15%) болесника

### Позитронска емисиона томографија са флуордеоскиглукозом (PET FDG)

PET FDG смо користили код болесника 2 (1,6%), код којих претходно изведеним дијагностичким процедурама, нисмо поставили дијагнозу. Код болеснице из групе малигнух болести, доказане су мета промене на јетри, које нису виђене компјутеризованом томографијом. Код једног недијагностикованог болесника, прегледом

је добијен уредан налаз, а опште стање болесника спонтано поправило током периода од неколико месеци уз престанак фебрилности.

#### 4.8.3. Инвазивне дијагностичке процедуре

Инвазивне дијагностичке процедуре су код једног броја болесника омогућиле добијање дефинитивне дијагнозе, која је била заснована на патохистолошком налазу.

Од 121 пацијента са нејасним фебрилним стањем, изведене инвазивне дијагностичке процедуре су допринеле у постављању крајње дијагнозе код 18 (14,87%) болесника. У групи инфективних болести инвазивним дијагностичким процедурама је дијагностиковано је 2 болесника (4,5%), у групи малигних болести 11 (55%), и других болести 3 (15%). (Слика бр. 4.8.4.)

#### Ендоскопски прегледи

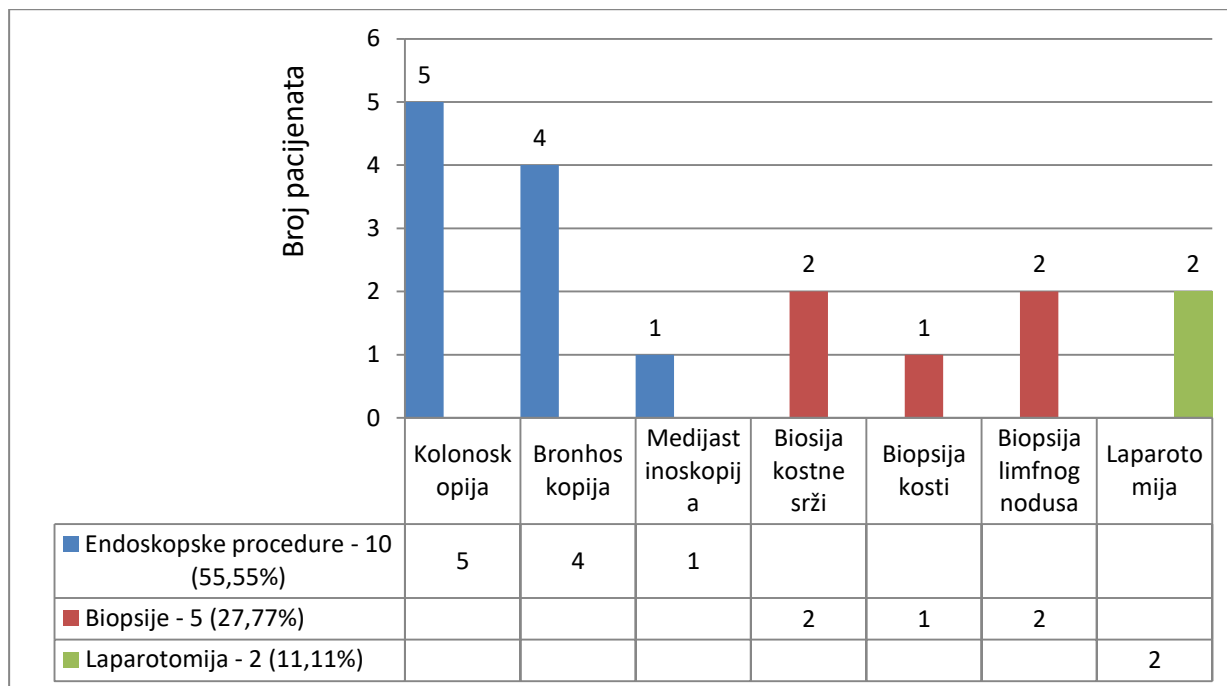
Ендоскопски прегледи су допринели постављању крајње дијагнозе код 10 (55,55%) болесника. Колоноскопски прегледи су изведени код 5 болесника код којих је дијагностификован аденокарцином колона и ректума, инфламаторна болест црева и дивертикулоза црева. Фиброоптичка бронхоскопија, без или под контролом ултразвука, допринела је крајњој дијагнози код 4 болесника. Код 2 болеснице откривена је саркоидоза, док је код 2 болесника откривена малигна болест плућа. Биопсијом лимфних чворова у медијастинуму, помоћу медијастиноскопије, код једне младе болеснице дијагностификован је Ходкинов лимфом. Гастроскопски прегледи су изведени код 7 болесника, и нису допринели постављању крајње дијагнозе.

#### Биопсија

Биопсијом различитих анатомских структура дијагноза је постављена код 5 (27,77%) болесника. Биопсијом костне сржи, постављена је дијагноза акутне мијелоидне леукемије и Нон-Хочкиновог лимфома, на основу корелације патохистолошког налаза са имунохистохемијским профилем. Патохистолошким прегледом узорка стернума, код болеснице са дисеминованом *Staphylococcus aureus* инфекцијом дијагностификован је остеомијелитис у субакутном клиничком стадијуму. Екстирпацијом лимфног чвора из аксиларне јаме дијагностификован је Нон-Хочкин лимфом, док је код болеснице екстирпацијом лимфног чвора из супраклавикуларне јаме, дијагностификована метастаза оваријалног карцинома

## Лапаротомија

Код 2 болеснице (11,11%), код којих претходно наведеним неинвазивним и инвазивним дијагностичким процедурама није утврђен узрок фебрилности, лапаротомијом је дијагностикован карцином јајника са мета променама у јетри, док је у случају друге болестице искључен малигни процес, а као узрок фебрилности је верификована дивертикулитис црева.



Слика бр. 4.8.4. Приказ извођених инвазивних метода код 121 FUO болесника.

## 5. ДИСКУСИЈА

Фебрилно стање нејасног порекла представља и даље велики изазов за клиничаре јер диференцијалну дијагнозу чини више поремећаја него било које друго стање обухватајући истовремено веома ретке али и релативно честе клиничке ентитете. Према до сада објављеним радовима диференцијална дијагноза дуготрајне фебрилности обухвата више од 200 болести и стања, од којих ни једно нема учесталост већу од 5%.

Повишена температура најчешћи знак инфективних болести па се код болесника са повишеном температуром прво мисли на инфективну болест. Ипак већина инфективних болести има акутни ток који се уобичајено завршава елиминацијом микроорганизама и због

тога већина не испуњава критеријуме за FUO. Фебрилна стања нејасног порекла подразумевају да повишена температура траје најмање три недеље, па се тежиште помера у корист неинфективних болести што су показали и наши резултати.

Анализом резултата нашег истраживања уочено је да су код 44(36,36%) болесника дијагностиковане инфективних болести, док су код 70(57,85%) откривене неинфективне болести. Резултати указују да је узрок дуготрајне фебрилности у близу две трећине болесника неинфективне природе, што указује да традиционално везивање фебрилности за инфективне болести у случају дуготрајне фебрилности нема увек своје место. Доминација неинфективних узрочника публикована је од стране других аутора деценијама у назад.

Још су 1961. године *Petersdorf* и *Beeson*, у циљу боље систематизације, поделили клиничке ентитете који припадају неинфективним болестима, тако да су сви узрочници FUO сврстани у групу инфективних болести, малигних болести, реуматолошких болести и групу других болести која не припада наведеним клиничким ентитетима (22). Такође, примећено је да поред дијагностичке евалуације један део болесника остаје недијагностикован због чега су их *Petersdorf* и *Beeson* сврстали у засебну групу. Од тада је већина аутора прихватила поделу на пет етиолошких група коју смо користили и у нашем истраживању.

Резултати указују да је група инфективних болесника имала највећи проценат оболелих 44(36,36%), следи група реуматолошких болести 35(28,9%), група малигних болести 20(16,78%), група других болести 15(12,39%) и група недијагностикованих болести 7(5,78%).

Анализом ранијих истраживања примећено је да се дистрибуција етиолошких узрочника од 1961. године па до данас стално мењала. *Petersdorf* и *Beeson* су 1961. године објавили да највећи број болесника са нејасним фебрилним стањем има неку од инфекција или инфективних болести (36%) (22). Такође, подаци других аутора из 2015. године наводе да је заступљеност инфективних болести између 30 и 40% што је у складу са нашим резултатима. На заступљеност инфективних болести важну улогу имају и демографске карактеристике одређеног подручја, тако да аутори из Египта наводе да је проценат инфективних болести у 2015. години 66,3%, док је у Индији 58,53%.

Након инфективних болести, аутори деценијама у назад почевши од *Petersdorf* и *Beeson 1961.* године, објављивали да се након инфективних болести откривале малигне болести као узрок фебрилности. Значајан удео малигних болести објавио је 1974. године *Klustersky et al.* са високим бројем малигних болести од 38%. Развојем савремених дијагностичких процедура континуирано се модификовао спектар узрочника FУО, тако је постепено увођење визуализирајућих дијагностичких процедура као што је ехосонографски преглед, компјутеризована томографија и магнетна резонанца, допринело је бржој дијагностици солидних тумора и апсцеса и утицале су да се број малигних болести и инфекција смањи. *De Kleijn 1995.* године (142) и *Vanderschueren 2003.* године (143) објавили податке који указују на пораст броја болесника који припадају групи реуматолошких болести. Још једна студија која је објављена 2007. године, *Bleeker-Rovers et al.* (144) такође истиче значај реуматолошких болести које су у истраживању биле најчесталији узрочник FУО. Ипак има аутора који тренутно и даље публикују значајан удео малигних болести (20-30%) *Chan-Tack KM, Bartlett J et al. 2015.* година код FУО болесника.

У групи **инфективних болести** доминирају локализоване инфекције које су дијагностиковане код 50% болесника у овој групи, док су класичне инфективне болести дијагностиковане код значајно мањег броја оболелих (табела 4.2.). Апсцеси различитих локализација регистровани су код 14 болесника и представљају најчешћи узрок фебрилности у групи инфективних болести. Највећи број оболелих је дијагностикован помоћу компјутеризоване томографије мале карлице, абдомена и грудног коша. Код великог броја оболелих дијагностикован је субакутни ендокардитис уз помоћ ехосонографског прегледа срца, а код два болесника и трансезофагеалним ултразвуком. Болесници су припадали групи старије животне доби и доминатно су били мушког пола. Сматра се да промене на срчаним валвулама и компромитована циркулација, као и склоност ка чешћем развоју сепсе, чине популацију старијих лица погодним за развој ендокардитиса (55).

Оно што је сигурно допринело да се ови болесници нађу међу FУО болесницима је чињеница да ехосонографски преглед срца није увек доступан у примарној и секундарној здравственој заштити, док трансезофагеални ултразвук у већини случајева није био

доступан ни у терцијалној здравственој установи. Визуализирајуће процедуре као што су компјутеризована томографија и магнетна резонанца су у нашем центру релативно доступне методе што свакако утиче на брзину постављања дијагнозе.

Код значајног броја болесника серолошким методама дијагностикована је нека од вирусних инфекција, међу којима највише болесника са CMV инфекцијом, посебно у популацији млађих лица. Клиничка презентација болесника у нашем истраживању није се одликовала сликом класичног моноклеозног синдрома већ је била скривена, дуготрајном фебрилношћу, уз спленомегалију и умерену активност серумских трансминаза, што је свакако допринело да болесници испуне критеријуме за FUO. И други аутори (32, 145) описивали су CMV инфекцију код дуготрајне фебрилности, док Burke Cunha 2007. сврстао CMV инфекцију међу честе узрочнике FUO код имунокомпетентних болесника. Клиничка дијагноза може бити отежана због разноврсне клиничке презентације болести, посебно је важан податак да се прокуженост до 40. године живота креће између 50% и 80% тако да је очекиван узрочник FUO код болесника било које животне доби (35).

Анализом нашег истраживања показано је да су **реуматолошке болести** најзаступљеније у групи неинфективних болести, дијагностиковане су код 35(28,9%) и традиционално доминантније код особа женског пола (65,71%). Резултати Јапанских аутора *Yamanouchi M, Uehara Y et al*, који објављени су 2014. године указују на сличну дистрибуцију у којој су инфективне болести и реуматолошке болести најзаступљеније (146).

У последњих неколико деценија су постале доступне многе имунолошке анализе које смо користили у нашем истраживању, што је утицало на учесталост појединих реуматолошких обољења. SLE и RA су почетком шездесетих година биле најзаступљеније у групи реуматолошких болести, сада припадају групи необичних узрочника FUO јер постоје доступни серолошки тестови којима је могући брзо открити дијагнозу (147). Са друге стране, болести које су најзаступљеније код болесника са нејасним фебрилним стањем су управо оне за које не постоје специфични тестови. У популацију лица старијих од 65. година то је у нашем истраживању била реуматска полимијалгија која је дијагностикована код девет болесника. Реуматска полимијалгија и темпорални артеритис, као удружени или посебни клинички ентитети, јављају код лица старијих од 50. године

живота и представљају честе узрочнике FUO (148). Оно што доприноси да се међу честим узрочницима нађу и ове болести, свакако је субакутан ток болести и неспецифични симптоми.

Са друге стране у популацији лица млађих од 65. године живота, Стилова болест је најчешћи клинички ентитет, а *Yamaguchi-јеве критеријуме* је испуњавало девет болесника. Прегледом доступне литературе, уочено је да бројни аутори истичу Стилову болест као важног узрочника FUO (149, 150). Као и у случају реуматске полимијалгије, ни за Стилову болест не постоје специфични имунолошки тестови, *дијагноза је пре свега клиничка. Критеријуми захтевају искључивање других реуматолошких, малигних и инфективних болести* (151). Ово мултисистемско обољење може захватити зглобове, кожу, очи, јетру и слезину, мада клиничка презентација није увек иста. У нашем узорку доминирала је захваћеност РЕС-а, код свих болесника уз мијалгије и артралгије, а половина болесника је имала гушобољу због чега су претходно лечени под сликом *Pharyngitis-a*.

**Малигне болести** у нашем истраживању дијагностиковане су код 20 болесника и по учесталости су се налазе на трећем месту, иза реуматолошких болести и указује на мањи број у односу на друге ауторе (33).

Најбројнији су били болесници код којих су дијагностиковани хематолошки малигнитети и карциноми колона (21). Резултати су у складу подацима других аутора (152) који су недавно објављени, а поред хематолошких малигнитета наводе значајан број болесника са метастазама у јетри који као иницијалну манифестацију имају фебрилност. Метастазе у јетри су регистроване код три наша болесника и представљају најчешће место ширења болести које је било праћено температуром. Сматра се да јетра као део ретикулоендотелног система садржи доста *Kupffer*-ових ћелија које могу да секретују велику количину цитокина.

Хематолошки малигнитети су познати као најчешћи узрочници неопластичне температуре. Лимфоми који се презентују као FUO имају брзу прогресију и лошу прогнозу док је њихова дијагноза отежана (153). Код три четвртине наших болесника летални исход је наступио у првих годину дана од почетка лечења.



Други аутори, *Cunha* (2007), *Vanderschueren* (2003), *Bleeker-Rovers* (2007) такође наводе доминацију хематолошких малигнитета у групи малигних болести који као водећи симптом имају температуру (35, 143, 144) .

Малигне болести могу изазвати температуру директно и индиректно (46). Водећу улогу у настајању повишене температуре према бројним истраживањима имају цитокини које ослобађају малигне ћелије, пре свега проинфламаторни као што су интерлеукин (IL-1), интерлеукин (IL-6), тумор некротисис фактор (TNF-alfa), *interferon gamma*. Други механизми укључују ослобађање TNF-alfa и других цитокина из некротичног ткива (154). Један од могућих сценарија у настанку неопластичне температуре је свакако и метастазирање тумора у централни нервни систем што доводи до оштећења нервног ткива, посебно преоптичке регије и активације фосфолипазе А2 (155). Са друге стране, температура може настати и индиректним механизмима као што је неутропенија, инфламација, васкулитис и настанак инфекције (156).

Поред лимфоретикуларних малигнитета, постоје и солитарни тумори који могу изазвати фебрилност. Карциноми колоне доминирају у нашем истраживању а описују их и други аутори (152). Карциноми колоне су често удружени са инфекцијом која води порекло од фекалних бактерија, најчешће у виду бактеријемije или апсцеса (157, 158).

Карциноми панкреаса припада ретким узрочницима FUO јер се уобичајено манифестују жутицом и боловима у стомаку јер је најчешће захваћена глава панкреаса. Ипак, температура може бити водећа манифестација код карцинома који захватају реп панкреаса (46) што је био случај код једног нашег болесника у истраживању.

Група других болести је у нашем истраживању припадало 15 болесника и по броју дијагностикованих се налазила на четвртом месту. Представља веома хетерогену групу која укључује грануломатозне болести, субакутни тироидитис, инфламаторне болести дигестивног тракта, температуру изазвану лековима, измишљену температуру и хабитуалну хипертермију (23).

У овој групи је доминирао субакутни тироидитис који је дијагностикован код 10 болесника и свакако представља један од ентитета који је најчешће дијагностикован код

121 болесника са FUO. Субакутни тироидитис је ендокринолошко обољење које се најчешће презентује сликом нејасног фебрилног стања (159). Представља самоограничавајуће, инфламаторно оштећење штитасте жлезде, највероватније вирусне етиологије (160).

Адренална инсуфицијенција, феохромацитом и хипертиреоза представљају ретке узрочнике FUO јер њихова клиничка презентација брзо указује на дијагнозу (161).

Субакутни тироидитис се уобичајено манифестује боловима у предњој ложи врата, уз симптоме појачане симпатичке активности, али дијагноза може да буде отежана код атипичне клиничке слике као што је главобоља и бол у вилици (162). Скоро сви болесници (9/10) у нашем истраживању су имали болну осетљивост предње ложе врата и дифузну главобољу, а близу половине болесника је имало и сув надражајни кашаљ. Интересантно је да је заступљеност била подједнака у оба пола и да су сви болесници припадали популацији млађој од 65. године.

Није занемарљив ни број болесника код којих дијагноза није постављена 7(5,78%) болесника. Код три болесника се завршила смртним исходом. Објављени подаци других аутора показују да се број недиагностикованих болесника креће од 5-15% (33). Сматра се да када фебрилност перзистира дуже од годину дана узрок фебрилности углавном не припада инфективним или малигним болестима, већ је највероватније резултат грануломатозне болести која је најчешће дијагностикована код тако дуготрајне фебрилности (33).

Иако диференцијалну дијагнозу чини преко 200 различитих болести и стања, наше истраживање је показало да 45% завршних дијагноза чини свега шест клиничких ентитета. У групи инфективних болести три клиничка ентитета. У популацији млађих лица то је цитомегаловирусна инфекција, док су популацији лица старијих од 65. године доминирали апцеси различитих локализација и субакутни ендокардитис. Код реуматолошких болести, издвојила су се два клиничка ентитета, Стилова болест у популацији млађих особа и реуматска полимијалгија код старијих од 65. године живота. У групи других болести издвојио се субакутни тироидитис, а сви болесници су имали мање од 65. година. Због тога дијагностички приступ FUO треба увек да буде усмерен према познатој фреквенци

етиолошких узрочника. Најпре треба искључити честе узрочнике FUO, а након тога треба узети у разматрање ретке узрочнике FUO.

Један од циљева истраживања је била анализа **клиничких симптома и знакова**. Општи симптоми су посебно били изразени у групи малигних болести а највише малаксалост, ноћно презнојавање, губитак апететита и губитак у телесној тежини. Са друге стране и у групи инфективних болести је доминирала малаксалост, умерен губитак у телесној тежини уз очуван апетит, док је за разлику од осталих група, температура била праћена језом и дрхтавицом. Групе реуматолошких и других болести одликовале су се незнатним општим симптомима. Органи ретикулоендотелног система, јетра и слезина, су доминантно били увећани код генерализованих инфективних болести и вирусних инфекција, за разлику од лимфаденопатије које је чешће верификована у групи неинфективних болести. У оквиру дигестивног система повраћање и ретке столице су били учесталији у групи инфективних болести, док је мучнина, као клинички симптом, чешће верификована код малигних болести. Клиничке симптоме и знакове од стране локомоторног система доминантно су имали FUO болесници код којих је дијагностикована нека од реуматолошких болести. Ипак, један део болесника није имао примарно реуматолошку болест али су тегобе од стране локомоторног система доминирале клиничком сликом. Већина болесника са субакутним ендокардитисом је као последица појачане продукције имуноглобулина и имунских комплекса имала артралгије. Такође, артралгије су доминирале клиничком сликом код болеснице са акутном мијелоидном леукемијом, као последица инфилтрације локомоторног система леукемијским ћелијама.

Уочено је да различити узрочници фебрилности праћени патолошким вредностима **неспецифичних лабораторијских анализа**, због чега је један од циљева истраживања био да утврдимо да ли несспецифичне лабораторијске анализе имају своје место у диференцијалној дијагнози инфективних и неинфективних болести. У циљу евалуације испитиване су основне хематолошке и биохемијске анализе које су у претходној деценији такође биле предмет бројних истраживања.

Резултати истраживања показују да се неке од биохемијских анализа које смо испитивали статистички значајно разликују између групе инфективних и групе неинфективних болести. Биохемијске анализе код којих смо добили статистичку

значајност су вредности феритина ( $p = 0,004$ ), С-реактивног протеина (CRP) ( $p = 0,048$ ) и прокалцитонина (PCT) ( $p = 0,010$ ).

Феритин је биохемијски маркер чије вредности су указале на јасну статистичку значајност ( $p = 0,004$ ) између групе инфективних и неинфективних болести.

Више аутора, посебно *Cunha A. Burke* (2007.год.), је у последњих десетак година истицало феритин као важан маркер који има утицаја на диференцијалну дијагнозу FUO болесника. Познато је да вредности феритина могу бити повишене у првих неколико дана од настанка фебрилности јер представља позитиван реактант акутне фазе. Међутим, у случају нејасних фебрилних стања повишене вредности феритина се не могу тумачити као део акутне фазе, јер фебрилност по дефиницији траје најмање три недеље, због чега су повишене вредности последица болести која изазива температуру (47, 163, 164).

Резултати нашег истраживања су указали да су вредности феритина значајно веће у групи неинфективних у односу на групу инфективних болести. Даљом анализом између пет група уочено је да су вредности феритина значајно веће у групи реуматолошких и недијагностикованих болести у односу на групу инфективних болести.

Резултати су у складу са истраживањима других аутора (26, 165, 166) који такође указују да су вредности феритина повишене у групи неинфективних болести. Постоји више објашњења високих вредности феритина код неинфективних болести мада и даље нису познати сви његови биолошки аспекти. Сматра се да многи фактори као што су инфламација, инфекција или малигните болести могу утицати на повишене вредности феритина код неинфективних болести (112).

У његовој секрецији учествују ћелије ретикулоендотелног система због чега су повишене вредности виђене код мијелопролиферативних болести, прелеукемија и других малигнитета (167).

Током хроничне инфламације, као што је случај са хематолошким малигнитетима и аутоимунским болестима, настаје повећана продукција хепцидина, који утиче на смањену апсорпцију гвожђа из гастроинтестиналног тракта и повећано преузимање од стране макрофага. Као последица, парадоксално настаје стање дефицита гвожђа, а повећање серумског феритина (113, 114). Овакво стање дефицита гвожђа представља механизам

одбране организма јер спречава различите патогене или туморске ћелије да га користе у свом метаболизму (166).

Постоји неколико инфективних болести код којих се могу забележити повишене вредности феритина као што су *West Nile*, HIV вирус, EBV инфекција, што треба имати на уму код тумачења резултата (168).

Поред вредности феритина статистичком анализом су добијене значајно више вредности CRP ( $p = 0,048$ ) у групи инфективних у односу на групу неинфективних болести. Анализом између пет група, уочене су значајно више вредности CRP узоркованог првог дана хоспитализације у групи инфективних и малигних болести, у односу на друге групе. Интересантно је да вредности мерене 14 дана хоспитализације указују на одржавање високих вредности CRP у групи малигних болести, а значајно ниже вредности у групи инфективних и реуматолошких болести, пре свега због започињања специфичног лечења, антибиотском терапијом или лековима из групе NSAID.

С обзиром да је познато да представља позитиван реактант акутне фазе, очекиване су повишене вредности CRP у инфекцији. Међутим, високе вредности се могу регистровати код постојања инфламације али и оштећења ткива различите етиологије (169) CRP представља део неспецифичне одбране организма, тако што активира систем комплемента, везује се за Fc рецептор и има улогу опсонина на различите патогене (170).

Резултати истраживања *Stamatis P.Efstathiou* и аутора из 2010. године у коме је учествовао 112 болесника са нејасним фебрилним стањем, поред феритина указују и важност CRP у диференцијацији инфективних и неинфективних болести (165). На високе вредности CRP код инфективних болести доста утицаја је имала висока преваленца бактеријских инфекција од 80% што представља један од ограничавајућих фактора истраживања. Слични резултати су забележени и у нашем истраживању где је преваленца бактеријских инфекција износи 81% у групи инфективних болести.

За разлику од истраживања *Stamatis P.Efstathiou*, наши резултати нису показали статистички значајну разлику у процентуалном броју еозинофила између групе инфективних и неинфективних болести, као и у вредностима еозинофила између пет група. Истраживање које су објавили *Seung Ji Kang* и *Hee Chang Jang*, 2013. године у коме

је учествовало 77 болесника, указује на значајност феритина, али не и CRP и еозинофила чему је допринео значајно мањи број инфективних болести (14%) са већим уделом вирусних инфекција (166).

### Прокалцитонин

Прокалцитонин (PCT) представља полипептидни прекурсор калцитонина, и у физиолошким условима га продукују C ћелије штитасте жлезде, а у мањој мери неуроендокрине ћелије дигестивног тракта и плућа (92). Међутим, у патолошким условима, односно током инфекције, PCT синтетишу многобројна ткива и органи, а истраживања су показала да у синтези учествују и адипоцити.

Оно што представља основно питање код FUO болесника је да ли PCT представља маркер који може имати удела у диференцијацији инфективних од неинфективних болести.

На основу учињених резултата у истраживању уочено је да PCT може да представља значајан маркер диференцијалној дијагнози неких врста инфекција и инфективних болести од неинфективних болести.

PCT представља биохемијски маркер који може да указује на бактеријску инфекцију, а посебно има позитивну предиктивну вредност код дијагнозе сепсе, тешке сепсе и септичког шока. Резултати истраживања су показали да су високе вредности PCT регистроване код дела болесника са позитивним хемокултурама и са клиничком сликом септикемије.

Иако је познато да вредности PCT могу бити повишене код бактеријских инфекција, треба имати у виду да су вредности PCT повишене, пре свега код постојања системског инфламаторног одговора (SIRS). У случају постојања бактеријемije без постојања имунско-метаболичких манифестација које су одлика SIRS, вредности PCT могу бити ниске. Такође, локализоване бактеријске инфекције немају утицај на вредности PCT, осим у случајевима када се клиничка слика компликује развијем системске инфламације.

Повишене вредности PCT нису регистроване код вирусних инфекција у нашем узорку, што је у складу са резултатима других аутора. Сматра се да синтеза интерферона - алфа (INF-

alfa) код вирусних инфекција, утиче на инхибицију синтезе TNF-alfa што онемогућава синтезу PCT.

Постоје подаци у литератури који указују да вредности PCT могу бити повишене код болесника без постојања инфекције, па су овакве вредности забележене код веома тешких стања као што су кардиогени шок, панкреатитис, рамбдомиолиза, паранеопластични синдром, опсежне хируршке операције, емболизација плућа, акутно попуштање јетре и бубрега итд. Оно што одликује овако тешка клиничка стања јесте активација читаве каскаде догађаја који учествују у настанку цитокинске олује, а по својим механизмима се не разликују од сепсе. Ћелије неспецифичног имунског одговора на својој површини садрже рецепторе који препознају делове микроорганизама (PAMPs), али такође препознају ендogene молекуле који се ослобађају при оштећењу ткива, код већ наведених тешких стања. Ендогени молекули који настају код оштећења ткива називају се DAMPs (eng. damage-associated molecular patterns) молекули. Препознањем DAMPs настаје најпре експресија гена а онда и синтеза цитокина који учествују у цитокинској олуји, што води ка развоју системског инфламаторног одговора и мултиоганске дисфункције која се патогенетски не разликује од сепсе, чиме се могу и објаснити високе вредности PCT код оваквих стања.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

Резултати истраживања показују да клиничке манифестације и неспецифичне лабораторијске анализе имају своје место у диференцијалној дијагнози нејасних фебрилних стања. Наши резултати могу бити од значаја у формирању дијагностичког алгорита чиме ће се избећи нефокусирани приступ у постављању дијагнозе. С обзиром да диференцијална дијагноза обухвата преко 200 различитих клиничких ентитета, а број недијагностикованих случајева FUO у новијим истраживањима се креће до 30%, значај истраживања је да олакша постављање дијагнозе, скрати трајање хоспитализације и смањи обим извођења дијагностичких процедура.

У складу са задатим циљевима извели смо следеће закључке:

1. Болести које припадају групи неинфективних болести (58%) представљају најчешћи узрок фебрилности непознатог порекла.
2. Болести које припадају групи инфективних болести представљају најчешћи узрок фебрилности непознатог узрока у односу на групу реуматолошких, малигних, других болести и недијагностикованих болести.
3. Постоји разлика између пет етиолошких група као и учесталости одређених клиничких ентитета у популацији старијој и млађој од 65. године живота, као и између женског и мушког пола.
4. Постоји разлика у испољавању клиничких симптома и знакова између групе инфективних и неинфективних болести.
5. Између групе инфективних, групе реуматолошких, групе малигних, групе других



и групе недијагностикованих болести постоји разлика у испољавању клиничких симптома и знакова.

6. Између групе инфективних и неинфективних болести постоји значајна разлика у вредностима CRP, PCT и feritina.

7. Постоји разлика у основим хематолошким и биохемијским анализама између групе инфективних, групе реуматолошких, групе малигних, групе других болести и групе недијагностикованих болести.

115

8. Постоји значајна разлика у вредностима прокалцитонина (PCT) између инфективних и неинфективних болести.

9. Највише удела у постављању дијагнозе код болесника са нејасним фебрилним стањем имале су микробиолошке анализе.

10. У групи визуализирајућих процедура ехосонографски прегледи су имали највише удела у постављању дијагнозе код болесника са нејасним фебрилним стањем.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. PA M. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 765-76.
2. Dinarello CA PR. Fever and hyperthermia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 86-91.
3. Mackowiak PA. Concepts of fever. Archives of internal medicine. 1998;158(17):1870-81.
4. Avery DH, Shah SH, Eder DN, Wildschiodtz G. Nocturnal sweating and temperature in depression. Acta psychiatrica Scandinavica. 1999;100(4):295-301.
5. Dinarello CA, Gatti S, Bartfai T. Fever: links with an ancient receptor. Current biology : CB. 1999;9(4):R147-50.
6. Joosten LA, Netea MG, Dinarello CA. Interleukin-1beta in innate inflammation, autophagy and immunity. Seminars in immunology. 2013;25(6):416-24.
7. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. Journal of endotoxin research. 2004;10(4):201-22.
8. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. The Journal of infectious diseases. 1999;179 Suppl 2:S294-304.
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2012. x, 545 p. p.
10. Janeway C. Immunobiology : the immune system in health and disease. 6th ed. New York: Garland Science; 2005. xxiii, 823 p. p.
11. Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C. Janeway's immunobiology. 8th ed. New York: Garland Science; 2012. xix, 868 p. p.
12. Hasday JD, Thompson C, Singh IS. Fever, immunity, and molecular adaptations. Comprehensive Physiology. 2014;4(1):109-48.

13. Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(16):11613-7.
14. Hou CC, Lin H, Chang CP, Huang WT, Lin MT. Oxidative stress and pyrogenic fever pathogenesis. *European journal of pharmacology*. 2011;667(1-3):6-12.
15. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature reviews Immunology*. 2015;15(6):335-49.
16. Zhang Z-H, Yu Y, Wei S-G, Nakamura Y, Nakamura K, Felder RB. EP3 receptors mediate PGE2-induced hypothalamic paraventricular nucleus excitation and sympathetic activation. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(4):H1559.
17. M L. Kliničke karakteristike infektivnih bolesti. In: Begovac J BD, Lisić M, editor. *Infektologija*. Zagreb: Profil International; 2006.
18. Mackowiak PA. Assaulting a physiological response. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(6):1214-6.
19. Mackowiak PA, Wasserman SS. Physicians' perceptions regarding body temperature in health and disease. *Southern medical journal*. 1995;88(9):934-8.
20. E E-P. Opšti fizički pregled. In: Stajić M GR, editor. *Klinička propedeutika*. Beograd: Savremena administracija; 2001. p. 19-25.
21. Keefer CS, Leard SE. *Prolonged and perplexing fevers*. [1st ed. Boston,; Little; 1955. xiv, 248 p. p.
22. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1-30.
23. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Current clinical topics in infectious diseases*. 1991;11:35-51.
24. M. P. Febrilno stanje nepoznatnog uzroka. . In: bolesti Kzi, editor. *Infektivne bolesti*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2013:. p. 443-7.
25. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *Journal of internal medicine*. 2003;253(3):263-75.

26. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(4):1137-87, xi.
27. Ergonul O, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. *The Journal of infection*. 2005;50(1):1-5.
28. Finch RG DG, Čivljak R. Fever of unknown origin. In: Begovac J BD, Lisić M, editor. *Infectology*. Zagreb: Profil International; 2006. p. 123–7.
29. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine*. 1982;61(5):269-92.
30. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *The New England journal of medicine*. 2013;368(3):197-9.
31. Gleckman RA, Esposito AL. Fever of unknown origin in the elderly: diagnosis and treatment. *Geriatrics*. 1986;41(3):45-7, 50-2.
32. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2006;38(8):632-8.
33. Chan-Tack KM CB, Bartlett J, Sanders CV, Talavera F. Fever unknown origin: Medscape from WebMD; 2011 [cited 2012 8 July 2012].
34. M. P. Febrilno stanje nepoznatnog uzroka. . In: *bolesti Kzi*, editor. *Infektivne bolesti*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004. p. 387-91.
35. Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(4):867-915, vii.
36. Li WG, Nie WM, Fan R, Qin EQ, Tu B, Zhao M. [Diagnostic analysis of hospitalized patients with fever of unknown origin at department of infectious diseases]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2011;91(9):604-7.
37. Zhou W, Tan X, Li Y, Tan W. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients. *PloS one*. 2014;9(7):e101619.

38. Petelin A, Johnson DH, Cunha BA. Fever of unknown origin (FUO) due to systemic lupus erythematosus (SLE) presenting as pericarditis. *Heart & lung : the journal of critical care.* 2013;42(2):152-3.
39. Cunha BA, Hage JE, Nouri Y. Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart & lung : the journal of critical care.* 2012;41(2):177-80.
40. G N. Polymyalgia rheumatica. 2008. In: *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press,. 1.; [77-9]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
41. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis and rheumatism.* 2013;65(9):2476-85.
42. Bosnic D, Baresic M, Padjen I, Balenovic A, Zarkovic K, Anic B. Fever of unknown origin: large vessel vasculitis diagnosed by PET/CT. *Rheumatology international.* 2013;33(9):2417-21.
43. Cid H-Ra. Polyarteritis Nodosa. 2008. In: *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press,. 1.; [87-90]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
44. Crispin JC, Martinez-Banos D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine.* 2005;84(6):331-7.
45. Amital AEaH. Adult Still Disease. 2008. In: *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press,. 1.; [25-9]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
46. Cunha BA. Fever of unknown origin in malignancies. In: Cunha BA, editor. *Fever of Unknown Origin.* New York: Informa Healthcare; 2007. p. 27–34.
47. Cunha BA, Hamid N, Krol V, Eisenstein L. Fever of unknown origin due to preleukemia/myelodysplastic syndrome: the diagnostic importance of monocytosis with elevated serum ferritin levels. *Heart & lung : the journal of critical care.* 2006;35(4):277-82.

48. BA. C. Fever in malignant disorders. *Infct Dis Pract* 2004;26:335-6.
49. Dominguez A, Pena JM, Barbado FJ, Gonzalez JJ, del Arco A, Vazquez JJ. [Prolonged course fever as presentation form of Crohn's disease]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*. 1990;7(1):39-41.
50. Esiyok AU, Yavasoglu I, Sargin G, Coskun A, Kadikoylu G, Meteoglu I, et al. A rare etiology of fever of unknown origin: Ulcerative colitis. *European Geriatric Medicine*.4(6):414-5.
51. Bošnjak-Petrović V VM. Grudni koš i pluća. In: Stajić M GR, editor. *Klinička propedeutika*. Beograd: Savremena administracija; 2001. p. 91-4.
52. Stajić M GR. Abdomen. In: Stajić M GR, editor. *Klinička propedeutika*. Beograd: Savremena administracija; 2001. p. 91-4.
53. de Leon DG, Shifteh S, Cunha BA. FUO due to sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2004;33(2):124-9.
54. Filipović N DN. Osnovna obeležja građe i funkcije lokomotornog sistema. In: D. M, editor. *Propedeutika interne medicine*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002. p. 211-5.
55. Turkulov V, Brkic S, Sevic S, Maric D, Tomic S. Fever of unknown origin in elderly patients. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2011;139(1-2):64-8.
56. M. Č. Bolesti hematopoeznih organa. In: D. M, editor. *Interna medicina*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003. p. 976-83.
57. Cunha BA. Nonspecific test in the diagnosis of fever of unknown origin. In: Cunha BA, editor. *Fever of Unknown Origin*. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 151-9.
58. V. N. Poremećaj bele loze. In: Beselin Č, Cvetković, Đorđević, Đorđević-Denić i autori., editor. *Specijalna patološka fiziologija*. Beograd: Data Status; 2008. p. 9-25.
59. Aster J KVIE. Red cells and bleeding disorders. White cells, lymph nodes spleen, and thymus. . In: Catran RSK, V. Robbins, S.L, editor. *Robbins Pathologic basis of disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1999.

60. Caudel CA. Disorders of white blood cells and lymphoid tissues. In: . In: C.M. EP, editor. Pathophysiology; Concepts of altered health states, . Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1998.
61. J. GK. The red blood cells and alteration in oxygen transport. In: C.M. EP, editor. Pathophysiology; Concepts of altered health states, . Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1998.
62. Frontiera M, Myers AM. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. The Western journal of medicine. 1987;147(2):157-60.
63. G. ČMJ. Prevencija i lečenje infekcija u malignim oboljenjima krvi. Beograd Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 1999.
64. AckermanSJ BJ. Eosinophilia, Eosinophila-associated disease, chronic eosinophilic leukemia, and Hypereosinophilic Syndromes. In: Hoffman R BE, Shattil SJ, et al. , editor. Hematology basic principles and practise Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 763-86.
65. Parker RI MD. Basophils, Mast Cells, and Systemic Mastocytosis. In: Hoffman R BE, Shattil SJ, et al. , editor. Hematology basic principles and practise Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 911-28.
66. S. S. Hematologija. . Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989.
67. Williams WJBE, Erslev A.J and Lichtmaan, M.A Hematology. W.J. W, editor. New York, St. Louis, San Francisco: Mc Graw-Hill publishing company; 1990.
68. D R. Hematologic manifestations of infectious disease. In: Hoffman R BE, Shattil SJ, et al. , editor. Hematology basic principles and practise Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2420-30.
69. Prokocimer M, Potasman I. The added value of peripheral blood cell morphology in the diagnosis and management of infectious diseases--part 1: basic concepts. Postgraduate medical journal. 2008;84(997):579-85.
70. Г. М. Молекуларне основе примарне хемостазе и тромбозе. In: Марисављевић Д МБ, и аутори, editor. Клиничка хематологија. Београд: Завод за удзбенике; 2012. p. 706-11.

71. И. Е. Савремена сазнања о тромбофилији. In: Дрецун В ПН, Бабић М, Стожинић С. И.П., editor. Интерна медицина-изабрана поглавља. 1. Београд: Обележја, Библиотека Хипократ 2000. p. 199-216.
72. Marks P RD. Hematologic manifestation of systemic disease: infection, chronic inflammation, and cancer. 2008. In: Hematology, Basic Principles and Practice [Internet]. London: Churchill Livngston. 5th. [2309-19]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
73. Aref S, Sleem T, El Menshawy N, Ebrahiem L, Abdella D, Fouda M, et al. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. Hematology (Amsterdam, Netherlands). 2009;14(5):277-81.
74. D R. Hematologic manifestations of infectious disease. 2005. In: Hematology, Basic Principles and Practice [Internet]. London: Churchill Livngston. 4th. [2420-30]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
75. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. Journal of internal medicine. 2008;264(4):295-314.
76. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. Current opinion in lipidology. 2009;20(3):182-9.
77. Reiner Ž VB, Gamulin S, i sar. Poremećaj funkcije hepatobilijarnog sistema. In: Gamulin. S MM, Krvavica R i sar. , editor. Patofiziologija. Zagreb: Med. naklada; 1995.
78. Sherlock S DJ. Diseases of the liver and biliary system. London: Blackwell Science; 1997.
79. Stadhouders AM, Jap PH, Winkler HP, Eppenberger HM, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase: a major constituent of pathological inclusions seen in mitochondrial myopathies. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1994;91(11):5089-93.
80. Nigro G, Comi LI, Limongelli FM, Giugliano MA, Politano L, Petretta V, et al. Prospective study of X-linked progressive muscular dystrophy in Campania. Muscle & nerve. 1983;6(4):253-62.



81. Rajappa M, Sharma A. Biomarkers of cardiac injury: an update. *Angiology*. 2005;56(6):677-91.
82. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2002;28(4):723-41.
83. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle & nerve*. 2002;26(1):141-4.
84. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1996;22(4):642-9.
85. Miao P, Sheng S, Sun X, Liu J, Huang G. Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy. *IUBMB life*. 2013;65(11):904-10.
86. Б. Д. Лабораторијска дијагностика анемија. In: Марисављевић Д МБ, и аутори, editor. *Клиничка хематологија*. Београд: Завод за уџбенике; 2012. p. 197-212.
87. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer cell*. 2006;9(6):425-34.
88. El Mjiyad N, Caro-Maldonado A, Ramirez-Peinado S, Munoz-Pinedo C. Sugar-free approaches to cancer cell killing. *Oncogene*. 2011;30(3):253-64.
89. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer cell*. 2012;21(3):297-308.
90. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(7):2325-9.
91. Agarwal S, Akbas N, Soundar EP, Gonzalez G, Devaraj S. Validation of the procalcitonin (PCT) assay: Experience in a pediatric hospital. *Clinical biochemistry*. 2015;48(13-14):886-90.
92. Mathew B, Roy DD, Kumar TV. The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(2):305-7.

93. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Annals of laboratory medicine*. 2014;34(4):263-73.
94. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(5):426-35.
95. Kaczka K, Mikosinski S, Fendler W, Celnik A, Pomorski L. Calcitonin and procalcitonin in patients with medullary thyroid cancer or bacterial infection. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2012;21(2):169-78.
96. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology*. 1972;25(4):326-9.
97. Levi S, Arosio P. Mitochondrial ferritin. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(10):1887-9.
98. Levi S, Corsi B, Bosisio M, Invernizzi R, Volz A, Sanford D, et al. A Human Mitochondrial Ferritin Encoded by an Intronless Gene. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(27):24437-40.
99. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002;99(10):3505-16.
100. Damade R, Rosenthal E, Cacoub P. [Hyperferritinemia]. *Annales de medecine interne*. 2000;151(3):169-77.
101. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(5):890-5.
102. Higashi S, Ota T, Eto S. Biochemical analysis of ferritin subunits in sera from adult Still's disease patients. *Rheumatology international*. 1995;15(2):45-50.
103. Vignes S, Le Moel G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(5):347-50.

104. Hazard JT, Drysdale JW. Ferritinaemia in cancer. *Nature*. 1977;265(5596):755-6.
105. Broxmeyer HE, Williams DE, Geissler K, Hangoc G, Cooper S, Bicknell DC, et al. Suppressive effects in vivo of purified recombinant human H-subunit (acidic) ferritin on murine myelopoiesis. *Blood*. 1989;73(1):74-9.
106. Broxmeyer HE, Lu L, Bicknell DC, Williams DE, Cooper S, Levi S, et al. The influence of purified recombinant human heavy-subunit and light-subunit ferritins on colony formation in vitro by granulocyte-macrophage and erythroid progenitor cells. *Blood*. 1986;68(6):1257-63.
107. Broxmeyer HE, Cooper S, Levi S, Arosio P. Mutated recombinant human heavy-chain ferritins and myelosuppression in vitro and in vivo: a link between ferritin ferroxidase activity and biological function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(3):770-4.
108. Gray CP, Franco AV, Arosio P, Hersey P. Immunosuppressive effects of melanoma-derived heavy-chain ferritin are dependent on stimulation of IL-10 production. *International journal of cancer*. 2001;92(6):843-50.
109. Hann HL, Stahlhut MW, Millman I. Human ferritins present in the sera of nude mice transplanted with human neuroblastoma or hepatocellular carcinoma. *Cancer research*. 1984;44(9):3898-901.
110. Cazzola M, Arosio P, Bellotti V, Bergamaschi G, Dezza L, Iacobello C, et al. Immunological reactivity of serum ferritin in patients with malignancy. *Tumori*. 1985;71(6):547-54.
111. Lukina EA, Levina AA, Mokeeva RA, Tokarev Yu N. The diagnostic significance of serum ferritin indices in patients with malignant and reactive histiocytosis. *British journal of haematology*. 1993;83(2):326-9.
112. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochimica et biophysica acta*. 2010;1800(8):760-9.
113. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Seminars in hematology*. 2009;46(4):387-93.

114. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2007;6(7):457-63.
115. Hintze KJ, Theil EC. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2006;63(5):591-600.
116. Weinberg ED, Miklossy J. Iron withholding: a defense against disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2008;13(4):451-63.
117. Wesselius LJ, Nelson ME, Skikne BS. Increased release of ferritin and iron by iron-loaded alveolar macrophages in cigarette smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(3):690-5.
118. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(10):3070-80.
119. Kirchbaum B. Profiling hemodialysis patients with high ferritin levels. *Clinical nephrology*. 2001;56(2):117-23.
120. Kirschbaum B. Serial ferritin concentrations in hemodialysis patients receiving intravenous iron. *Clinical nephrology*. 2002;57(6):452-6.
121. Lin TJ, Liao LY, Lin SY, Lin CL, Chang TA. Influence of iron on the severity of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(30):4897-901.
122. Hoffman MJ, Bhatia R. Use of Microbiological Cultures in the Hospitalized Patient. *Hospital Medicine Clinics*. 2015;4(1):23-33.
123. Balsam J, Ossandon M, Bruck HA, Lubensky I, Rasooly A. Low-cost technologies for medical diagnostics in low-resource settings. *Expert opinion on medical diagnostics*. 2013;7(3):243-55.
124. Gan SD, Patel KR. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(9):e12.
125. Ristić S P-SD, Tošović D. . Tumorski markeri. *Biomedicinska istraživanja* 2013;4(2):48-60.

126. Agostini S, Mancuso R, Baglio F, Cabinio M, Hernis A, Costa AS, et al. High avidity HSV-1 antibodies correlate with absence of amnesic Mild Cognitive Impairment conversion to Alzheimer's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*.
127. Khalil MM, Elmaraghy AA, Yousef YR. Could chest ultrasonography replace routine chest X-rays in mechanically ventilated patients? *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2015;64(4):857-63.
128. P. R. Dijagnostika disajnih organa. In: D. M, editor. *Interna medicina*. Beograd Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003. p. 338-405.
129. Mahravan E, Naderan H, Damangir E. Frequency and wavelength prediction of ultrasonic induced liquid surface waves. *Ultrasonics*. 2016;72:184-90.
130. P.E.S.Palmer. *Osnove ultrazvuka. Ultrazvučna dijagnostika*. Ženeva: Svetska zdravstvena organizacija; 2003. p. 1-17.
131. Hu T, Liu J, Guan W, Zhang L, Jiang S, Chen B, et al. CT findings of severe dengue fever in the chest and abdomen. *Radiology of Infectious Diseases*. 2015;2(2):77-80.
132. Uccella L, Zoia C, Perlasca F, Bongetta D, Codeca R, Gaetani P. Mild Traumatic Brain Injury in Patients on Long-Term Anticoagulation Therapy: Do They Really Need Repeated Head CT Scan? *World neurosurgery*. 2016;93:100-3.
133. Guneyli S, Erdem CZ, Erdem LO. Magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Clinical imaging*. 2016;40(4):601-9.
134. Shin HJ, Kim KA, Kim BH, Lee JK, Park YS, Lee J, et al. Benign enhancing components of mature ovarian teratoma: magnetic resonance imaging features and pathologic correlation. *Clinical imaging*. 2016;40(6):1156-61.
135. Albano D, La Grutta L, Grassedonio E, Patti C, Lagalla R, Midiri M, et al. Pitfalls in whole body MRI with diffusion weighted imaging performed on patients with lymphoma: What radiologists should know. *Magnetic resonance imaging*. 2016;34(7):922-31.
136. Basu S, Ranade R. 18-Fluoro-deoxyglucose-PET/Computed Tomography in Infection and Aseptic Inflammatory Disorders: Value to Patient Management. *PET clinics*. 2015;10(3):431-9.

137. Albano D, Patti C, La Grutta L, Agnello F, Grassedonio E, Mule A, et al. Comparison between whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and PET/CT in staging newly diagnosed FDG-avid lymphomas. *European journal of radiology*. 2016;85(2):313-8.
138. Ferda J, Ferdova E, Zahlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *European journal of radiology*. 2010;73(3):518-25.
139. Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;19:53-8.
140. Vadrucci M, Castellani M, Longari V. Acute cholangitis: An unexpected cause of fever of unknown origin diagnosed by (18)F-FDG PET/CT. *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*. 2016;35(5):339-40.
141. Mete B, Vanli E, Yemisen M, Balkan, II, Dagtekin H, Ozaras R, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *International journal of medical sciences*. 2012;9(8):682-9.
142. de Kleijn EM, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): report on 53 patients in a Dutch university hospital. *The Netherlands journal of medicine*. 1995;47(2):54-60.
143. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Archives of internal medicine*. 2003;163(9):1033-41.
144. 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*. 2007;86(1):26-38.
145. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2008;12(1):71-9.

146. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, Hosoda T, Watanabe Y, Shiga T, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2014;53(21):2471-5.
147. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(4):1115-35, x-xi.
148. Cunha BA, Syed U, Hamid N. Fever of unknown origin caused by late-onset rheumatoid arthritis. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2006;35(1):70-3.
149. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *Journal of internal medicine*. 2002;252(4):295-304.
150. Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S, Abraham M, Malaviya A. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clinical rheumatology*. 2007;26(7):1055-60.
151. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(3):424-30.
152. Loizidou A, Aoun M, Klastersky J. Fever of unknown origin in cancer patients. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2016;101:125-30.
153. Zhang J, Chen B, Xu X, Lin Z, Huang B, Song J, et al. Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2012;51(18):2529-36.
154. Zee YK, Soo RA. Non-small cell lung cancer presenting with neoplastic fever at diagnosis and relapse. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010;14(6):e518-21.
155. Johnson M. Neoplastic fever. *Palliative medicine*. 1996;10(3):217-24.
156. Sorensen HT, Mellekjaer L, Skriver MV, Johnsen SP, Norgard B, Olsen JH, et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2005;6(11):851-5.

157. Belhassen-Garcia M, Velasco-Tirado V, Lopez-Bernus A, Alonso-Sardon M, Carpio-Perez A, Fuentes-Pardo L, et al. Fever of unknown origin as the first manifestation of colonic pathology. *Clinical medicine (London, England)*. 2013;13(2):141-5.
158. Lecoules S, Carmoi T, Klotz C, Rapp C, Perrot G, Galeano C, et al. [Fever as the presenting manifestation of colon cancer: a case series of 11 patients]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2013;34(3):136-40.
159. Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, Arishima T, Kudo T, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2008;47(8):725-9.
160. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, Aldhukair H, Alyahya MM. Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:794943.
161. Cunha BA, Chak A, Strollo S. Fever of unknown origin (FUO): de Quervain's subacute thyroiditis with highly elevated ferritin levels mimicking temporal arteritis (TA). *Heart & lung : the journal of critical care*. 2010;39(1):73-7.
162. Cunha BA, Thermidor M, Mohan S, Valsamis AS, Johnson DH. Fever of unknown origin: subacute thyroiditis versus typhoid fever. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2005;34(2):147-51.
163. Cunha BA. Fever of unknown origin (FUO): diagnostic importance of serum ferritin levels. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2007;39(6-7):651-2.
164. Cunha BA, Durie N, Selbs E, Pherez F. Fever of unknown origin (FUO) due to Rosai-Dorfman disease with mediastinal adenopathy mimicking lymphoma: diagnostic importance of elevated serum ferritin levels and polyclonal gammopathy. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2009;38(1):83-8.
165. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva, II, Tsioulos DI, Achimastos AD, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *European journal of internal medicine*. 2010;21(2):137-43.



166. Kim SE, Kim UJ, Jang MO, Kang SJ, Jang HC, Jung SI, et al. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. *Disease markers*. 2013;34(3):211-8.
167. Cunha BA, Pherez FM, Alexiadis V, Gagos M, Strollo S. Adult Kawasaki's disease with myocarditis, splenomegaly, and highly elevated serum ferritin levels. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2010;39(2):164-72.
168. Cunha BA, Parchuri S, Mohan S. Fever of unknown origin: temporal arteritis presenting with persistent cough and elevated serum ferritin levels. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2006;35(2):112-6.
169. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine*. 2000;32(4):274-8.
170. Thomas-Rudolph D, Du Clos TW, Snapper CM, Mold C. C-reactive protein enhances immunity to *Streptococcus pneumoniae* by targeting uptake to Fc gamma R on dendritic cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;178(11):7283-91.