

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ATEŞ ŞİKÂYESİYLE ÇOCUK ACİL POLİKLİNİĞİNE
GETİRİLEN ÇOCUKLARDA BAKTERİYEMİ
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE BAKTERİYEMİ İLE
İLGİLİ SERUM PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine ELALTUNTAŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASLAN

MALATYA – 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimleriyle beni yetiştiren, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASLAN'a,

Bize bilimsel bir eğitim ve araştırma ortamı sağlayan, desteklerini ve hoşgörülerini esirgemeyen, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hamza KARABİBER olmak üzere Anabilim Dalımızın eski Başkanı Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU'na ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasındaki katkılarından dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Yusuf YAKUPOĞULLARI'na,

İstatistiksel çalışmalar esnasında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Cemil ÇOLAK'a,

Asistanlığım süresince her zaman uyum içinde çalışmalarıyla huzurlu bir çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve sağlık personeline,

Bu uzun ve yorucu süreçte sevgi ve sabırla bana büyük destek olan sevgili eşim Ömer Faruk ELALTUNTAŞ'a ve tüm aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Emine ELALTUNTAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateş	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Ateş Patogenezi.....	4
2.1.3. Ateş Etiyolojisi	10
2.1.4. Öykü ve Değerlendirme.....	12
2.1.5. Ateşe Yaklaşım	13
2.1.6. Ateş Ölçüm Yöntemleri	16
2.1.7. Ateş Ölçüm Yerleri.....	18
2.1.8. Ateşte Fizik Bulgular	20
2.1.9. Prognoz	22
2.1.10. Ateş Tedavisi	23
2.2. Bakteriyemi.....	26
2.3. Laboratuvar Tetkikleri	27
2.3.1. Kan Kültürü	28
2.3.2. Boğaz Kültürü.....	29
2.3.3. İdrar Kültürü	30
2.3.4. Lökosit Sayısı	33
2.3.4.2. Granülositler	34
2.3.4.2.1. Nötrofiller	34
2.3.4.2.2. Eozinofiller	35
2.3.4.2.3. Bazofiller ve Mast Hücreleri.....	35
2.3.4.3. Lenfositler.....	35
2.3.5. C - Reaktif Protein	37
2.3.6. Serum Amiloid A.....	40
2.3.7. Sitokinler.....	42

2.3.7.1. TNF Alfa.....	44
2.3.7.2. IL-6	45
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	47
3.1. Hasta Protokolü.....	47
3.2. Örneklerin Toplanması	48
3.3. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	70
ÖZET	72
SUMMARY.....	74
KAYNAKLAR	76

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Ateş patofizyolojisi	6
Tablo 2. Ateş patogenezi, interlökinin etki mekanizması	7
Tablo 3. Çocuklarda yaşamı tehdit edebilecek akut ateşli hastalıklar	11
Tablo 4. Yale gözlem skalası	21
Tablo 5. Küçük bebekler için gözlem skalası	22
Tablo 6. İdrar yolu enfeksiyonları tanı kriterleri.....	32
Tablo 7. Değişik klinik tablolarda CRP'nin sensitivite ve spesifitesi	39
Tablo 8. Hastaların akut faz reaktanlarının sonuçları	52
Tablo 9. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması	56
Tablo 10. İdrar kültüründe üreme olan ve olmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması	58
Tablo 11. Boğaz kültüründe üreme olan ve olmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması	60
Tablo 12. Tüm kültür sonuçlarına göre üreme olan ve olmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması.....	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hematopoez.....	33
Şekil 2.Nötrofillerdeki toksik granülasyon.....	36
Şekil 3. Nötrofillerdeki döhle cisimcikleri	36
Şekil 4. Kalsiyum varlığında CRP'nin fosfokolin ile oluşturduğu kompleks	37
Şekil 5.CRP ve diğer akut faz reaktanları.....	40
Şekil 6. İnsan SAA proteinin yapısı	41
Şekil 7. Enflamasyonu takiben parametrelerin yükselişi.....	44
Şekil 8. IL-6 Konsantrasyonlarında makrofajların fagosit özellikleri.....	46
Şekil 9. Hastaların cinsiyet dağılımı	50
Şekil 10. Hastaların yaş dağılımı	51
Şekil 11. Hastaların yaşlarının cinsiyetlere göre dağılımı	51
Şekil 12. WBC sonuçlarının değerlendirilmesi	52
Şekil 13. CRP sonuçlarının değerlendirilmesi.....	53
Şekil 14. IL-6 sonuçlarının değerlendirilmesi	53
Şekil 15.TNF- α sonuçlarının değerlendirilmesi	54
Şekil 16. SAA sonuçlarının değerlendirilmesi	54
Şekil 17. Kan kültürü.....	55
Şekil 18. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar	55
Şekil 19. İdrar kültürü.....	57
Şekil 20. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar	57
Şekil 21. Boğaz kültürü	59
Şekil 22. Boğaz kültüründe üreyen mikroorganizmalar	59

KISALTMALAR DİZİNİ

AGE	Akut gastroenterit
ARA	Akut romatizmal ateş
ASA	Asetilsalisilik asit
ASTM	Amerika Ölçüler ve Ayarlar Standardizasyonu
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CRP	C-reaktif protein
CSF	<i>Colony stimulating factors</i>
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
GBS	Grup B streptokok
HAPN	Hipotalamus anterior preoptik nükleus
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KVH	Kollajen vasküler hastalıklar
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MSS	Merkezi sinir sistemi
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standarts
NSAİİ	Non steroidal antiinflamatuvar ilaç
PCT	Prokalsitonin
PGE2	Prostaglandin E2
SAA	Serum amiloid A
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TLR	<i>Toll like receptor</i>
TNF	Tümör nekrozis faktör
TŞS	Toksik şok sendromu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateş çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine yapılan ziyaretlerin %15'ini, acil polikliniklerine yapılan ziyaretlerin ise %10'unu oluşturur (1). Genellikle kısa sürede kendiliğinden iyileşen basit viral hastalıklardan kaynaklanır (2).

Bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etmek zordur. Farklı etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların klinik bulguları benzer olabilir ve tedavi edilmemiş bakteriyel enfeksiyonlar ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bununla birlikte viral hastalıklar veya enfeksiyöz olmayan nedenlerle oluşan enflamasyon tedavisinde antibiyotiklerin gereksiz kullanımı söz konusu olmaktadır. Bu durum aynı zamanda antibiyotiklere karşı direnç gelişimine, hastanede kalış süresinin uzamasına, tedavi maliyetlerinin artmasına, toksisite ve alerjik reaksiyon gelişimine neden olabilmektedir (3).

Bakteriyel enfeksiyonların tanısı için "altın kural" kültürde etkenin üretilmesidir. Ancak günlük uygulamada kültür alınması ve etkenin üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik olarak sepsis tanı kriterleri bulunan hastaların %30'undan fazlasında kan kültüründe üreme saptanamadığı bildirilmektedir (4). Bakteriyel enfeksiyonların erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde ve zamanında sonlandırılmasında rehberlik edebilecek bir parametreye ihtiyaç vardır. Bakteriyel enfeksiyona karşı, birçok immün mekanizmanın devreye girmesiyle çeşitli enflamatuvar moleküller dolaşıma salınır. Bu moleküllerin, enfeksiyonun tanı ve takibinde kullanılabilmesi düşünülmektedir. Enfeksiyon tanısı, bakteriyemi varlığı, hastalığın seyri ve mortalitesi açısından kullanılan bu parametreler arasında lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, TNF- α (tümör nekrozis faktör alfa), interlökinler başta olmak üzere sitokinler, CRP (C-reaktif protein) ve SAA (serum amiloid A) gibi akut faz

proteinleri bulunmaktadır. Bu parametreler ile ilişkili ortak problem özgül olmamaları ve hastalığın şiddeti ile her zaman korelasyon göstermemeleridir(5). Hızlı ve doğru tanı konulmasını sağlayacak parametreye ihtiyaç vardır ve akut faz proteinleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Bu konulara ışık tutulmasına yardımcı olabilmek için yaptığımız bu çalışmada amacımız, Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Acil Polikliniği'ne Temmuz 2012 ve Ekim 2013 tarihleri arasında yüksek ateş şikâyeti ile getirilmiş ve kan kültürü alınmış çocuklarda bakteriyemi sıklığını araştırmak, bakteriyemi ile ilgili çalışılmış olan serum parametrelerini (lökosit sayısı, CRP, SAA, TNF- α , IL-6) değerlendirerek kan kültürü sonuçları beklenirken bakteriyemi riski olan hastaları tespit edebilmek, uygun klinik uygulama ve tedavi yaklaşımında bulunulabilmesine ve komplikasyon riskinin düşürülmesine fayda sağlayabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateş

2.1.1. Tanım

Ateş, vücut sıcaklığının normal değerlerinin üzerine kontrollü artışıdır. Normal vücut sıcaklığı; ölçen kimseye, yaşa, ölçümün yapıldığı saate, ölçümün yapıldığı vücut bölgesine ve çevre ısısına bağlı olarak değişiklik gösterir. En önemli oluş mekanizması, merkezi sinir sisteminde (MSS) hipotalamik ayar mekanizmasındaki bozukluktur (yükseğe ayarlanma). Ateş, vücudun pirojenik uyarılara karşı verdiği, sitokinlerin ve prostaglandinlerin üretimiyle başlayan, normal bir adaptasyon cevabıdır (6).

Vücut ısısının yükseldiğinin saptanması enfeksiyon hastalıkları, malign hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları gibi birçok hastalığın ilk semptomu olması nedeniyle hastalık tanısı, hastalığın seyri, hastanın tedaviye cevabı ve ateş ile ortaya çıkabilecek komplikasyonların engellenmesi açısından önem taşımaktadır.

Normal vücut sıcaklığı koltuk altında 37,4°C, ağız içinde 37,5°C, rektal bölgede 38°C, kulak zarında 37,8 °C'nin altındadır. Bu değerlerin üstündeki ölçümler ateş olarak tanımlanır (7). Vücut sıcaklığı dış sıcaklık ve iç sıcaklık (kor/nuve sıcaklığı) olarak iki başlık altında incelenebilir. Kor sıcaklığı iç organların sıcaklığını belirlediğinden daha önemlidir, oral ve rektal ölçümler kor sıcaklığına en yakın değerlerdir. Dış sıcaklık genellikle aksiller bölgeden ya da alından ölçülür. Vücut sıcaklığının yükselmesi febril cevap olarak adlandırılan bir reaksiyonlar dizisi sonrasında oluşmaktadır. Ateş, sitokinlerin ortaya çıkardığı kompleks bir fizyolojik reaksiyondur (8). Vücut sıcaklığının yükselmesi, immunolojik cevabı artırır, bakteriyel ve viral replikasyonu bozar, kan glikoz seviyesini düşürür ve böylece bakteriyel substratı azaltır, karaciğerde

akut faz reaktanı sentezini artırır (bakteriyel büyümei engellediği düşünölmektedir), stres cevabını aktive eder (6).

Vücut sıcaklığını yükselten bir uyarı ortaya çıktığında 4 evreden oluşan bir klinik semptom dizisi ortaya çıkar:

1) Prodromal evre: Hasta kendisini düşükün hisseder. Ancak vücut sıcaklığı normaldir.

2) Titreme evresi: Hasta üşür ve kendisini soğuk hisseder. Ancak vücut sıcaklığı yükselir. Hipotalamik bölgede yeni bir eşik değeri (örneğin 39,5 °C) belirlenir. Bunun nedeni mevcut hastalığı yüksek vücut sıcaklığı ile yenebilme gereksinimidir. Hipotalamik sıcaklık üreten mekanizmalar aktiftir ve vücut sıcaklığı eşik değere çıkarılmaya çalışılır.

3) Kızarma (Flushing) evresi: Bu evrede vücut sıcaklığı hipotalamik eşik değere eşitlenmiştir. Hasta kendisini daha iyi hisseder. Deri sıcak ve kurudur.

4) Terleme evresi: Sıcaklık üretimi devam ettiğinden hipotalamus sıcaklık kaybını artıran vazodilatasyon ve terleme gibi mekanizmaları uyarır. Deri ıslaktır ve vücut sıcaklığı düşmeye başlamıştır (7).

2.1.2. Ateş Patogenezi

Ateş oluşumunda üç patofizyolojik yol vardır.

1) Merkezi sinir sistemi hipotalamik ayar düğmesi yükseğe ayarlanır. Enfeksiyon hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar (KVH), malignensilerin oluşturduğu ateş genellikle bu mekanizmayla gelişir, ateşe yol açan ana mekanizmadır. Antipiretik ilaçlardan ve fizik soğutmadan yarar görür.

2) Vücutta sıcaklık oluşumu normal ama sıcaklık kaybı defektiftir. Ektodermal displazi, antikolinerjik intoksikasyonu gibi.

3) Vücutta sıcaklık oluşumu sıcaklık kaybından fazladır. Salisilat intoksikasyonu, hipertiroidi, aşırı çevre sıcaklığı, malign hipertermi, aşırı egzersiz gibi (9).

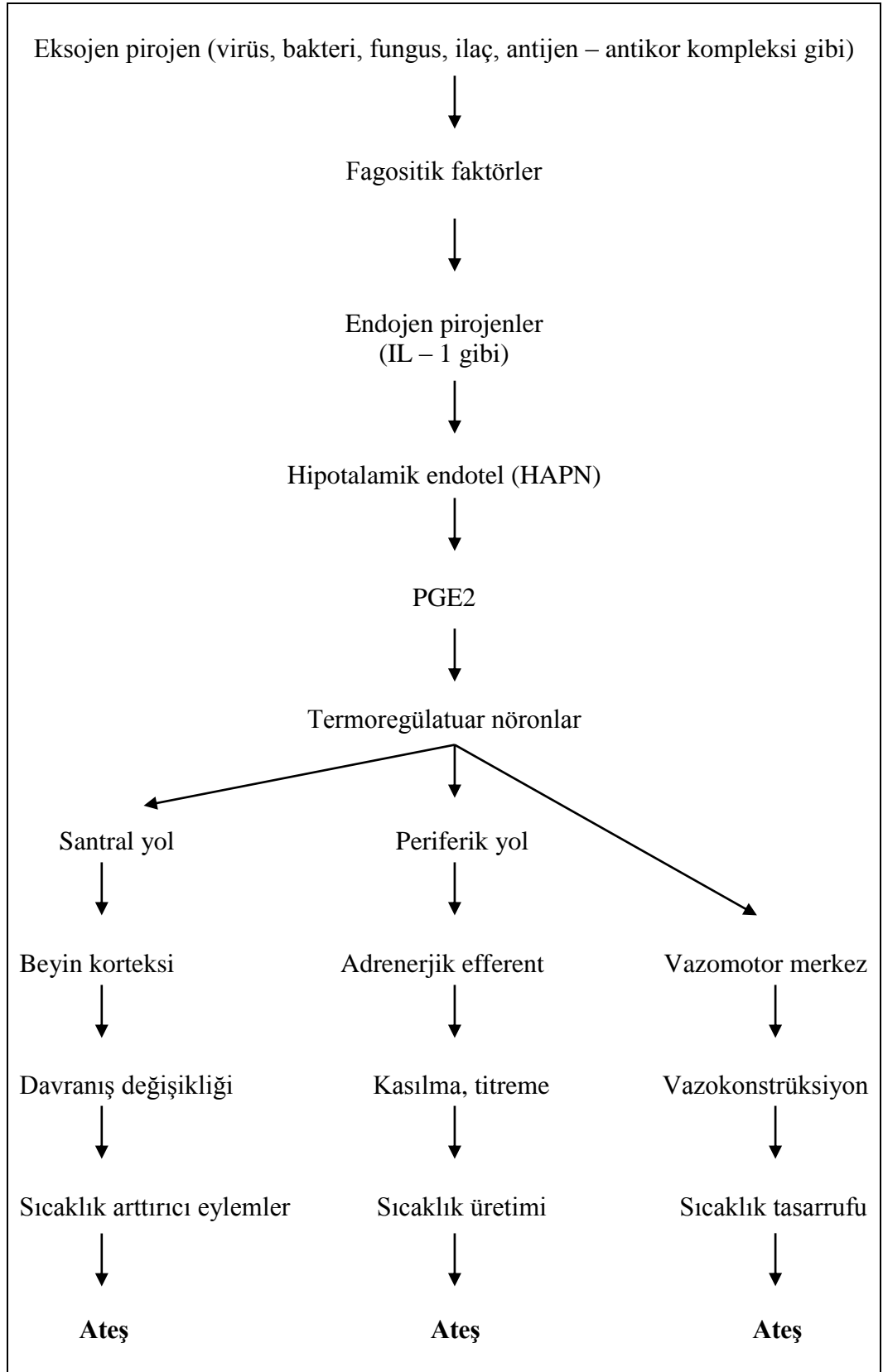
İzole olarak son iki mekanizmayla oluşan ateşte hipotalamik ayar düğme bozukluğu yoktur ve buna rağmen ateş oluşur. Bu durum genel olarak sıcak hastalığı (hipertermi) olarak adlandırılır ve antipiretik ilaçlardan değil sadece fizik soğutmadan yarar görür. Daha az sıklıkla görülür.

Nonenfeksiyöz hastalıklardan bağ dokusu hastalıklarında ateş patogenezi muhtemelen enfeksiyöz durumlardaki ile aynıdır, olayı tetikleyen bu hastalıklarda mikroorganizma toksini yerine otoantijenlerdir. Malignansilerde ise tümör hücrelerinden ya da reaksiyon gösteren hücrelerden salınan sitokin önemli rol oynar, lösemik hücrelerde spontan interlekin-1 (IL-1), lenfomalarda ise IL-1, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α); melanom, hepatoblastom, sarkom ve over karsinomunda ise değişik sitokinlerin salgılandığı bilinmektedir.

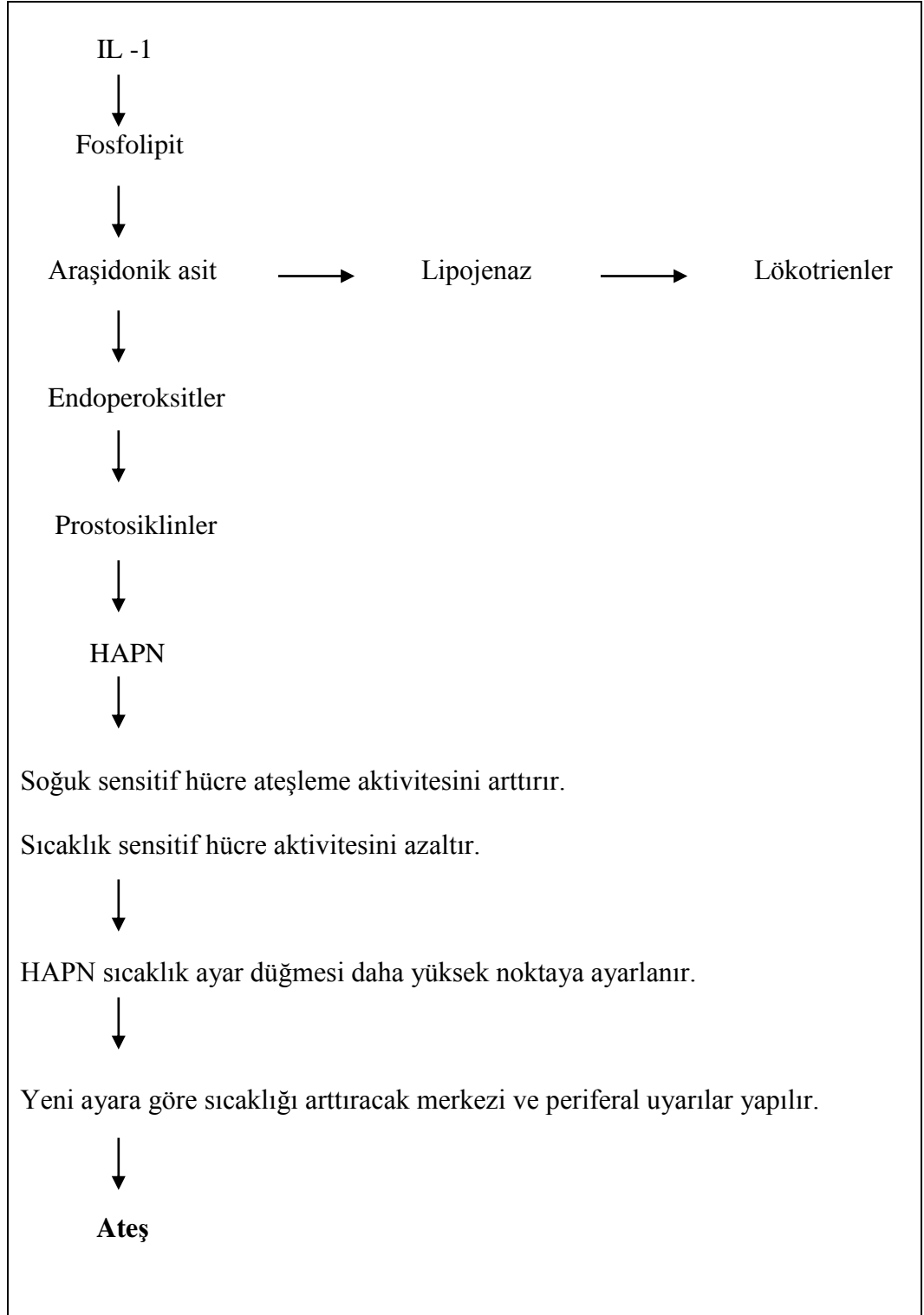
Ateş normal vücut sıcaklığını soğuk ortamda koruyan aynı mekanizma ile olur. Aradaki fark termostatın daha yüksek bir sıcaklığa ayarlanmış olmasıdır. Normal metabolik şartlarda termal eşik değer 37,1°C'dir. Vücut enfeksiyon etkenleri, toksin veya enflamasyon mediatörleri (pirojenler) herhangi bir yolla kana karıştığında monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinden IL-1, TNF- α , IL-6, interferon gama gibi pirojenik sitokinler salgılanır. Büyük moleküllü (15.000-30.000 dalton) bu sitokinler sistemik dolaşıma verilirler. Bu moleküller merkezi sinir sisteminde ve hipotalamus anterior preoptik nükleus (HAPN) bölgesinde (preoptik termoregülatuar bölgede) lokal endotel hücrelerinde prostoglandin sentezine yol açar. Normalde sitokinler kan beyin bariyerini geçemezler. Ancak MSS'de sirküventiküler organlardan olan hipotalamustaki organum vaskulosumda kan beyin bariyeri yoktur. Bu bölgeden geçerek bu bölgedeki nörohumoral reseptörleri etkileyerek prostoglandin, monoamin ve siklik adenozin monofosfat sentezine yol açar (10).

Özellikle prostoglandin E2 (PGE2) olmak üzere prostoglandinler direkt olarak veya tam bilinmeyen nörotransmitterlerin yardımıyla HAPN' de ki ateş ayarlama düğmesinin daha yükseğe ayarlanmasına yol açarlar. Bunun sonucunda hipotalamustan gerek serebral kortekse gerekse vazomotor merkeze ateşin artırılmasına yol açacak impulslar gönderilir (Tablo 1,2) (11).

Tablo 1.Ateş patofizyolojisi



Tablo 2.Ateş patogenezi, interlökinin etki mekanizması



Korteksin etkilenmesiyle kişi ateşin artmasına veya sıcaklık kaybının azaltılmasına sağlamaya yönelik uşıme hissi, sıcak yere gitme, kalın giyinme, sıcak Őeyler içme isteği, sıcaklık kaybını azaltıcı vücut postürü alma gibi davranışlar gösterir. Vazomotor merkez sinyalleri ile deriden sıcaklık kaybını azaltıcı vazokonstrüksiyon, sıcaklık oluşumunu artırıcı kas titremesi gelişir. Ayrıca, otonomik sinyallerle terleme azalır. Endokrin etkilerle sıcaklık kaybı en aza indirilir; vazopressin düzeyi düşerek idrar miktarının artması, vücutta ısıtılması gereken sıvı miktarını azaltır. Ateş yanıtı MSS tarafından yönlendirilen bazı adaptif nöroendokrin mekanizmaları da devreye sokar; bu mekanizmalar vücutun ateşe yol açan mikrobiyal etkenlere direncini artırıcı niteliktedir. Ateşe yol açan etkenler ortadan kalkınca ve pirojen sitokin salınımı kesilince sıcaklık ayar düğmesi eski normal konumuna geçer ve söz konusu etkiler geriye döner ve normal ateş durumu sağlanır. Ateşin oluşumunu başlatan pirojenler ekzojen veya endojen kaynaklı olabilir. Eksojen pirojenler genellikle organizmaya dışarıdan giren bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalar, bunların toksinleri ya da ürünleridir. Antijen ve antikör kompleksleri, aktive kompleman komponentleri, safra asitleri ve androjenik steroidler pirojen etkisi gösterirler. Eksojen pirojenler makrofaj ve diğer hücreleri uyararak endojen pirojen sitokin salınımına neden olurlar. Endojen pirojenlerin başlıcaları interlökinler (IL-1, IL-6 ve IL-11), interferonlar, tümör nekrozis faktör, lösemi inhibitör faktör ve silier nörotropik faktördür. Eksojen pirojenlerin doğrudan hipotalamik termoregülatuar merkezi etkilemediğini, konakta ateşe yol açan ara moleküllerin (sitokinler) sentezini uyardığını kabul etmektedir. Birbirinden farklı yapıya sahip pek çok bakteriyel antijenin ve lipopolisakkaritlerin in vivo ve in vitro ortamda sonradan IL-1 olduğu gösterilen sitokin konsantrasyonunu artırdığı bilinmektedir. Rekombinant IL-1 verildiğinde çok düşük konsantrasyonlar da bile deney hayvanlarında ve insanlarda ateş cevabının gözlemlenmesi bu düşünceyi güçlendirmiştir. Daha sonra rekombinant TNF- α , IL-6 ve diğer sitokinlerinde benzer etkileri gözlemlenmiş, endojen pirojenler pirojenik sitokinler adıyla adlandırılmışlardır. Ancak yapılan çalışmalarda IL-1 ve TNF- α blokajının ateş cevabını engellemediği görülmüştür. Enfeksiyon hastalıklarında IL-1 veya TNF- α aktivitesinden bağımsız olarak ateş oluşabilir. Mikroorganizmaların anterior hipotalamus vasküler yataklarında 'toll like' reseptörlerinin (TLR) yer aldığı mekanizmalarla ateşe neden olabileceği düşünölmektedir. Ancak ateş cevabı IL-1, IL-6 veya TLR ligandları aracılığıyla olsun veya olmasın siklooksijenaz-2, PGE2 ve hipotalamik PGE2 reseptörlerinin aktivasyonunu gerektirmektedir (12).

Sıcaklık regülasyon merkezi endojen ve eksojen pirojenlerle uyarıldığında merkezde PGE2 ve diğer araziidonik asit metabolitleri lokal olarak artar bu maddelerin artışı termostatin yeni bir sıcaklık düzeyine ayarlanmasına yol açar. Bu aşamadan sonra sıcaklık regülasyonu merkezi sıcaklık oluşturulması ile ilgili mekanizmaları harekete geçirerek vücut sıcaklığının kontrollü biçimde yükselmesini sağlar. Ateş aynı zamanda nötrofil migrasyonunu ve nötrofillerden salınan süper oksit anyon gibi antibakteriyel maddelerin yapımını artırır. Bazı hayvan çalışmalarında ateşin surveyi uzattığı, yaşama oranlarını artırdığı, ateşin düşürülmesinin ise mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Bazı klinik çalışmalarda ateşi düşürülmeyen çocukların düşürülenlere göre daha kısa zamanda iyileştiği gösterilmiştir (12).

Vücut sıcaklığının birkaç derece yükselmesi; lökosit migrasyonunu, fagositoz ve interferon oluşumunu, mitojene lenfosit transformasyon yanıtını, makrofajların bakterileri öldürme fonksiyonunu artırır (13). Birçok patojen bakteri büyüme ve çoğalmaları için demire ihtiyaç duyar. Ateşli hastada serum demiri düşer, serum ferritini artar ve serum serbest demiri minimuma iner. Patojen bakterilerin yüksek sıcaklıkta demir ihtiyaçları artar. Azalan demir; en fazla ihtiyaç duydukları sırada bakteri üremesini olumsuz etkiler (14).

Ateş nörosifiliz, üretrit gibi hastalıklara neden olan birçok mikroorganizmanın replikasyonunu azaltır, iyileşmeyi hızlandırır. Ancak bu olumlu etkiler 40°C'nin üzerinde ortadan kalkar. Hatta bazal seviyenin de altına düşebilir. Ayrıca ateşli hastalarda bakteriyel çoğalma için önemli bir substrat olan glikozun oluşumu yerine proteoliz ve lipolize kayış olur. Ayrıca çocuktaki iştahsızlık kana serbest glikoz geçişini azaltır. Bunlar bakterinin üremesini olumsuz yönde etkiler. Ateşli çocukta halsizlik ve dinlenme isteği kasların enerji gereksinimini azaltır ve konağın olumsuz etkilenme riskini azaltır. Ateş yanıtı sırasında karaciğerden salınan bazı proteinler birçok mikroorganizmanın proliferasyonu için gerekli olan divalan katyonları bağlar ve mikroorganizmaların kullanımını engeller. Sonuç olarak aşırı olmayan ateşin konak açısından yararlı etkileri vardır. Ateşin yararlı bir reaksiyon olduğunu gösteren bulgulara karşın zararlı olabileceği durumlar da vardır. Normalin üzerinde her bir derece ateş artmasında; bazal metabolizma yaklaşık %10-12 ve günlük sıvı ihtiyacında 7,5 ml/kg/gün artışa, kalp atım hızında 25/dakika, solunum hızında 3,4/dakika artışa yol açar. Ateş vücutta oksijen tüketiminde ve karbondioksit üretiminde artışa yol açar (9).

Vital bulgulardaki değişiklikler özellikle yüksek ateş varlığında kardiyopulmoner veya metabolik hastalığı olan hastalarda yetmezlik ve dekompanseasyona yol açabilir. Özellikle ağır akciğer veya kalp hastalığı olan çocuklarda ateş oksijen tüketimini ve kalp yükünü artırarak oksijene olan bağımlılığın artmasına neden olmaktadır (15,16). Nörolojik hastalığı olmayan çocuklarda ateşin zararlı etkileri 42°C'nin üzerine çıktığında görülmeye başlar. Ateşin en çok korkulan yanı febril konvulziyona neden olabilmektedir. Basit febril konvulziyon genellikle ateş yükselmeye başladığı ilk dönemde olur, kendiliğinden düzelir. Gelişme geriliği ve kalıcı nörolojik hasara yol açmaz. Antipiretiklerin kullanılması febril konvulziyon riskini azaltmaz. (17).

Ateş sitokin cevabının bir bulgusudur. Sitokin cevabı ateş dışında dalgınlık, anoreksi, hormon sentezinde değişiklikler ve genç beyaz küre hücrelerinde artışa neden olur. Ateşin erken döneminde hepatik akut faz proteinleri, CRP, fibrinojen, haptoglobulin, seruloplazmin, ferritin, SAA proteini ve proteinazlar artar. Ancak bu akut faz reaktanlarının rolü tam bilinmemektedir.

2.1.3. Ateş Etiyolojisi

Ateş, çocuklarda genellikle kısa sürede kendiliğinden iyileşen basit viral hastalıklardan kaynaklanır. Ateşli çocukların çok az bir kısmında ise yaşamı tehdit eden veya ileride yaşam kalitesini etkileyebilecek olan ciddi bakteriyel enfeksiyonlar söz konusudur (2).

Tablo 3.Çocuklarda yaşamı tehdit edebilecek akut ateşli hastalıklar

<p>1) ENFEKSİYONLAR:</p> <ul style="list-style-type: none">- Merkezi Sinir Sistemi: Akut bakteriyel menenjitler, ensefalitler- Üst Solunum Yolları: Akut epiglottit, retrofaringeal abse- Alt Solunum Yolları: Ağır pnömoni, tüberküloz- Kardiyak: Miyokardit, bakteriyel endokardit- Gastrointestinal: AGE, Apandisit- Kas- İskelet Sistemi: Nekrotizan miyozitis- Sistemik Enfeksiyonlar: Meningokoksemi, TŞS <p>2) KOLLAGEN- VASKÜLER HASTALIKLAR: ARA, Kawasaki hastalığı</p> <p>3) DİĞER NEDENLER (HİPERTERMİK DURUMLAR): Tirotoksikoz, Sıcak çarpması</p> <p>4) MALİGN HASTALIKLAR: Lenfoma, Lösemi</p>

Enfeksiyonlar: Her türlü bakteri, virüs, mantar, mikoplazma, riketsiya, klamidya, parazit enfeksiyonları ve lokal-sistemik, septisemik, iltihaplı-iltihapsiz tüm enfeksiyonlar ateşe sebep olabilirler (18).

Neoplastik hastalıklar: Solit ve metastatik tümörler (pankreas, akciğer, kemik ve diğer dokulardaki tümörler), sarkom, melanom gibi hastalıkların çoğunda ateş mevcuttur. Ateş, genellikle tümörün sebep olduğu obstrüksiyona veya enfeksiyona bağlıdır. Bununla beraber, bazı neoplazmalarda (özellikle karaciğer ve mide tümörlerinde) ateş, tümörün kendisine bağlı olabilir. Hipernefroma, her gün titremelerle ortaya çıkan hektik ateş meydana getirebilir. Hodgkin'de ateş, hastalığın ilk semptomlarından biridir (18).

Merkezi sinir sistemi hastalıkları: Beyin tümörleri, beyin kanamaları, pontin kanamaları, trombozlar, ensefalitler, medulla spinalis kesilmeleri, hipotalamus lezyonlarına bağlı sıcaklık düzenleme merkezi bozukluklarında ateş olur (18).

Mekanik travma: Crush sendromu, bir veya iki gün süreyle ateşe sebep olur (18).

Hemopoetik bozukluklar: Akut hemolitik hastalıklar, özellikle lösemide ateş görülebilir (18).

Vasküler aksidanlar: Miyokard, akciğer, beyin dokusu enfaktüslerinde, dissekan anevrizmalarında, hematomda ateş meydana gelir. İmmün mekanizmalara bağlı hastalıklar: Kollajen doku hastalıkları, serum hastalığı, ilaç ateşi ve psikojen ateş bu gruptadır (18).

Metabolik bozukluklar: Gut, porfiria, tiroit krizi gibi durumlarda da ateş olur (18).

İlaç ateşi: İlaçlar sıklıkla ateş nedeni olarak karşımıza çıkabilir ve tanı karışıklıklarına yol açabilir. Bunların büyük bölümü de antibiyotiklerle ilişkilidir. İlaç ateşi, genellikle devamlı veya intermittan tiptedir. İnfeksiyon ateşine benzeyebilir, lökositoz görülebilir. Ateş dışında sistemik bulgu olmayabilir; aksine, döküntü, artrit, artralji, karaciğer enzimlerinde yükselme, eozinofili, proteinüri gibi hipersensitivite bulguları saptanabilir. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) artışı olabilir. Başlıca klinik özellikleri; diskordans mevcudiyeti, hastanın ateşi ile uyumsuz olacak şekilde oldukça iyi görünmesi ve kendini iyi hissetmesidir. İlaç kesildikten sonra 24-48 saat içinde ateş düşer. Ancak uzun yarı ömrü olan ilaçlarda bu süre 4-5 günü bulabilir. İlaç ateşine neden olan bazı ilaçlar şunlardır: Amfoterisin-B, atropin, barbitüratlar, bleomisin, metildopa, penisilinler, sefalosporinler, salisilatlar, sülfonamidler ve interferon vb (19).

2.1.4. Öykü ve Değerlendirme

Görünen bir kaynak olmaksızın ateşle gelen çocukların değerlendirilmesinde en önemli unsur, hangi çocuğun ciddi bir hastalığı olup hangisinin olmadığını ayırmasını yapabilmektir. Dikkatli öykü alınması, çocuğun dikkatli gözlemi ve fizik bakı ateşin etiyojisini saptamada temel aşamalardır. Aileden alınacak tam ve doğru bir öykü, enfeksiyöz etiyojinin ayırımında önemlidir (20, 21).

Öyküdeki önemli noktalara bakıldığında, hastanın yaşı, son dönemde enfeksiyonla temas, aldığı ilaçlar, geçmişteki tıbbi sorunlar, aşılama durumu, genel durum, ateşin özellikleri, ateş ölçüm yöntemi, ateşin başlangıcı ve süresi, karakteri, yüksekliği ve antipiretiklere yanıtı bunlardan bazılarıdır.

Çocuklar, özellikle hayatın ilk 2-3 yılında normal olarak bir yıl boyunca 10 defaya kadar kendi kendini sınırlayan viral hastalıklar geçirebilirler. Kreşe giden çocuklarda bu daha da sık olabilir. Bu hastalıklara genellikle ateş eşlik eder. Çok sayıda olsa da, kendi kendini sınırlayan, çok dirençli mikroorganizmalarla oluşmayan enfeksiyonlar geçiren; büyüme ve gelişmesi etkilenmemiş olan bir çocuğun immün yetmezlikler ya da kriptojenik enfeksiyonlar açısından araştırılmasına gerek yoktur. Tekrarlayan ateşi olan çoğu çocuk için yine de tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, sinopulmoner enfeksiyonlar ve gizli diş enfeksiyonları akılda tutulmalıdır. Temas öyküsü varsa bruselloz, borrelioz ve malarya açısından araştırılmalıdır. Otoenflamatuvar hastalıkları olan çocuklar da tekrarlayan ateşle gelebilirler. Sağlıklı çocuklarda sıklıkla görülen tekrarlayan, kendini sınırlayıcı viral hastalıklarla periyodik ateş sendromları ve immün yetmezliklerin birbirinden ayırımında bazı özel sorular da sorulmalıdır. Eğer periyodik ateş sendromlarından şüpheleniliyorsa öyküde sorulabilecek sorular şunlardır:

- ❖ Atakların prodromal ve ilk görülen semptomları,
- ❖ Beraberinde eşlik eden diğer semptom ve bulgular (Örn: ekzantem, ağız yarası, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı),
- ❖ Ateş piki,
- ❖ Ateş süresi,
- ❖ Eşlik eden belirti ve bulguların süresi,
- ❖ Eşlik eden semptomların seyri ve benzerliği

Bunlara ilaveten ateşin tüm özellikleri, ateş geçtikten sonra sağlıklı hale geçme süresi ve aile öyküsü mutlaka öğrenilmelidir (22).

2.1.5. Ateşe Yaklaşım

Ateşli çocuklara tanısal yaklaşımda çocuğun yaşı yanında ateşin süresi ve ateşin yükseldiği seviye çok önemlidir. Beş günden az süreli ateşe akut ateş, yedi günden fazla süren ve enfeksiyon odağı saptanamayan ateşe de nedeni bilinmeyen ateş denir. Etiyolojiden sorumlu hastalıklar farklı olduğundan ateşin süresi belirlenmelidir (2).

Ateşli çocuklarda tanı ve tedaviye yaklaşımı kolaylaştırmak için çeşitli çalışmalar ve deneyimlere dayanılarak yaş grupları belirlenmiştir. Bu grupların belirlenmesinde, çocuğun immün sisteminin olgunlaşma durumu, hastalık yapan

bakteriyel patojenlerin farklı olması ve çocuğun büyüdükçe değişen sosyal çevresi belirleyici olmaktadır. İlk birkaç ayda opsonik aktivite ve nötrofil aktivitesi azdır, bununla birlikte makrofaj işlevleri yeterli değildir. İki yaşından küçük çocuklarda kapsüllü bakterilere karşı yeterli immunglobulin G yanıtı oluşmamaktadır. Yaş büyüdükçe immun sistemin olgunlaşması ve son yıllarda uygulanan bakteriyel aşılardan sonucu ciddi bakteriyel enfeksiyon olasılığı azalmaktadır. Ateşin süresi, ateşe neden olabilecek bir odağın olup olmaması veya ateş nedeninin saptanamaması, farklı etiyolojik nedenlere bağlı olabileceğinden tanıda oldukça önemlidir. Tüm bunlara ek olarak ülke ve ülke içinde farklı bölgelerde ateşe neden olan hastalıkların bilinmesi, ateşli çocuklara yaklaşımı kolaylaştırır. Ateşli çocuklara yaklaşımdaki amaç, ciddi bakteriyel enfeksiyonu olabilecekleri belirlemek ve en kısa sürede tedaviye başlamaktır. Yaş gruplarına bakıldığında farklı özelliklerin olduğu görülmektedir:

a. Ateşli yenidoğan (0-28 günlük): Bu dönemde ateş sık görülmez, hatta ciddi enfeksiyonlarda hipotermiye eğilim vardır. Vücut sıcaklığında değişiklik gözlenen yenidoğanlarda ciddi enfeksiyon hastalığı düşünülmelidir. Yenidoğanların immunolojik olarak bakteriyel enfeksiyonları sınırlama yetenekleri zayıf olduğundan bakteriyemi riski (%7,4-13) diğer yaş gruplarına göre oldukça yüksektir ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlara eğilim vardır. Etiyolojiden anneden geçen veya doğum sırasında bulaşan mikroorganizmalar sorumludur:

- ❖ Grup B streptokok (GBS),
- ❖ *Listeria monocytogenes*,
- ❖ Gram negatif enterik mikroorganizmalar,
- ❖ Enteroviruslar,
- ❖ Herpes Simpleks Virüs.

Her ateşli yenidoğan, genel durumu iyi olsa da hastaneye yatırılmalı, sepsis araştırmasına (hemogram yanında kan, idrar ve beyin omurilik sıvı incelemesi ve kültürleri) alınarak parenteral (iki haftalıktan küçüklerde Ampisilin + Gentamisin, daha büyüklerde 3. Kuşak Sefalosporin + Ampisilin) antibiyotik başlanmalıdır. Kültür sonuçları ve yenidoğanın genel durumu izlemde yol göstericidir (23).

b. Yaşı 28-90 gün arasındaki ateşli çocuklar: Yenidoğanlara göre bakteriyel enfeksiyonları immunolojik olarak sınırlandırma yetenekleri daha iyidir. Bu nedenle

fokal enfeksiyonlar (pnömoni, piyelonefrit vb.) görülebilir. Ateşe neden olabilecek bakteriler çevreden kazanılır. Etyolojiden genellikle;

- ❖ *S. pneumoniae*,
- ❖ *H. influenzae*,
- ❖ GBS sorumludur.

Aşılama ve bronşiyolit gibi viral hastalıklar bu dönemde ateş nedeni olabilirler. Yenidoğanda olduğu gibi bu yaşlardaki çocuklarda da herhangi bir bakterinin yaygın ve ciddi enfeksiyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu dönemdeki ateşli çocuklarda geleneksel yaklaşım bu çocukları yenidoğanlar gibi hastaneye yatırarak sepsis araştırması yapmak ve kültürler negatif sonuçlanıncaya kadar ampirik parenteral antibiyotik vermektir. Bu yaşlarda viral enfeksiyonların sık olması nedeniyle geleneksel yaklaşıma seçenek olarak ciddi bakteriyel enfeksiyon riski düşük olanları belirlemek ve bunları yakından izleyerek ayaktan tedavilerini yapmak uygun olabilir. Yüksek riskli olarak tanımlananlar yine sepsis araştırması yapılarak hastaneye yatırılmalı, geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisi uygulanarak izlenmelidir. Bilindiği gibi sepsis araştırmasının maliyeti yüksektir ve can yakıcı girişimleri gerektirmektedir. Düşük risk grubundaki çocukların hastaneye yatırılması, bu çocukların hastane enfeksiyonlarına yakalanma olasılığını artırdığından kötü sonuçlara neden olabilir. Diğer taraftan bu yaştaki çocuklarda bakteriyel enfeksiyon riskini yüzde yüz belirleyecek bir kriter yoktur. Bakteriyel enfeksiyonlar açısından düşük riskli olarak tanımlanan çocuklarda da %1 oranında ciddi enfeksiyon riski olduğu unutulmamalıdır (23).

c. Yaşı 3-36 ay arasındaki ateşli çocuklar: Bakteriyel bir enfeksiyon odağından enfeksiyonun yaygınlaşma riski, immun olgunlaşma nedeniyle oldukça azdır. Fakat yüksek ateşli (>39°C) olmasına karşın iyi görünen-hastalıklı görünmeyen, belirli bir ateş odağı saptanamayan çocukların %5'inde kan kültürü pozitifliği saptanabilmektedir. Bu duruma gizli bakteriyemi (occult) denir. Hemokültürde sıklık sırasına göre,

- ❖ *S. pneumoniae* (%85),
- ❖ *H. influenzae* (%10),
- ❖ *N. meningitis* (%3) üremektedir.

Bu yaş dönemindeki çocuklarda genel yaklaşım, öncelikli olarak ateş için odak araştırılmalı ve var ise tedavi edilmelidir. Ateşi olan fakat ateş nedeni için odak saptanamayan ve hasta-toksik görünenler ciddi hastalıklı olarak ele alınmalıdır. Toksik olmayan ve ateşi $<39^{\circ}\text{C}$ olan çocuklarda araştırmaya gerek yoktur ve antibiyotik verilmeden izlenmelidir. Ateşi $>39^{\circ}\text{C}$ olan ve iyi görünen, kriterlere göre bakteriyemi için yüksek risk grubunda olan çocuklarda sepsis araştırması yapılmalı, ayrıca çocuklar yakından izlenmelidir (23).

d. Yaşı 36 aydan büyük ateşli çocuklar: Herhangi bir immun yetersizliği olmayan bu grup çocuklarda yaygın enfeksiyon olma riski oldukça düşüktür. Bu yaşlarda en önemli ciddi bakteriyel enfeksiyon etkeni hemorajik döküntülerle giden *N. meningitis'tir* (23).

2.1.6. Ateş Ölçüm Yöntemleri

Vücut sıcaklığının ölçülmesinin klinik tıp uygulamalarının esasını teşkil etmesi ve rutine girişi Carl Reinhold August Wunderlich'in 1868'de yayınladığı '*Course of Temperature in Disease*' başlıklı 18 yıl süren çalışması ile olmuştur. Bu çalışmasını 250.000 kişi üzerinde ve milyonlarca ölçüm yaparak gerçekleştirmiştir. İlk kez vücut sıcaklığının 37°C olduğunu ve 38°C normal vücut sıcaklığının üst sınırı olduğunu ifade etmiştir. Asıl önemli olan ateşin kendisinin bir hastalık olmadığını, hastalığın varlığının işareti yani bir semptom ve bulgu olduğunu ilk kez gündeme getirmiştir. Bugün klinik değerlendirmelerin olmazsa olmazı olarak kabul edilebilecek ateş ölçümü için farklı termometreler ve farklı ölçüm bölgeleri kullanılmaktadır. Klinik kullanıma sunulmuş olan termometreleri kullanım avantaj ve sakıncalarına göre gözden geçirecek olursak klinikte vücut sıcaklığını ölçecek termometrelerde Amerika Ölçüler ve Ayarlar Standardizasyonu (ASTM) belirli sınırlamalar getirmiştir (9,24).

Buna göre klinik termometrelerin olası ölçümlerindeki hata değerleri belirlenmiş, vücut sıcaklığı değerleri olan 37°C - 39°C arasında izin verilen en yüksek hata değerleri $0,1^{\circ}\text{C}$ dir. Aynı derece ile yapılan iki ölçüm veya standart olarak kabul edilen bir derece ile yapılan ölçüm arasında en fazla $0,1^{\circ}\text{C}$ fark olabilir. Eğer aradaki fark bu değerlerin üzerinde ise bu derecelerin klinik kullanıma uygun olmadığı belirtilir (25).

Cıvalı Cam Termometreler:

Klasik olarak sıcaklıkla standart değişim gösteren ve az hacim kaplayan cıva kullanılır. Geleneksel cıvalı termometreler dilaltı, koltuk altı ya da rektal olarak kullanılabilir. Sıcaklık artışına cevap olarak ampul içerisinde cıva genişerek kapiller cam boyunca ilerlemeye başlar. Kapalı cam içinde olmasının getirdiği avantajlar; barometrik değişikliklerden etkilenmesinin önlenmesi, dış ortam etkisinin özellikle ortam sıcaklığının ölçüm değeri üzerine olan etkisinin azalmasının sağlanması ve standardize edilmiş olmasıdır. Ancak yaygın olarak kullanılmasına neden olan asıl özelliği göreceli olarak kolay olması ve diğer klinik termometrelerle karşılaştırıldığında çok daha ucuz olmasıdır. Karşılaşılan temel güçlük ölçüm için gereken sürenin uzunluğudur. Cıvalı cam termometrelerin ölçümü yapılacak bölgede en az sekiz dakika kalması gerekmektedir. Özellikle çocuklarda bu sürenin sağlanması çok zor olmaktadır (25).

Termister Kaynaklı Elektronik Klinik Termometreler:

Bu termometreler duyarlı kısımlarında bulunan metallerin elektrik akımına gösterdikleri direncin sıcaklık değişimine göre sıcaklığın tahmin edilmesi esasına dayanır. Özellikle koltuk altı ve oral ateş ölçümlerinde kullanılan ve kısaca dijital termometre olarak adlandırılan bu termometrelerdeki en önemli problem zamanla ölçüm hassasiyetlerini kaybetmesidir (25).

Bi - Metalik Strip Termometreler:

Çelik ve bakır gibi sıcaklık değişimi ile farklı genişleme özellikleri olan metallerin standart sıcaklık değerlerinde aynı boyut ve biçimde hazırlanması ve sıcaklık değişimi ile aralarında gelişen uzunluk farkı ile sıcaklığın hesaplanması ilkesine dayanır. Tıbbi kullanımı invaziv monitörizasyonda ve kateterler aracılığıyla vücut sıcaklığının izlemidir (25).

Likit Kristal veya Plastik Bant Termometreler:

Bu ip termometreler sıcaklığa duyarlı likit kristaller yani termokromik sıvılar içerir. Sıcaklık değişimi ile moleküler yapıda katlanma ve açılmalar gösteren bu sıvı-kristal moleküllerin bu yapıdaki değişikliğe bağlı olarak ışık geçirgenlikleri ve yansımaları değişir ve bu da termometrenin temelini oluşturur.

Yüzeyden ve dilaltından ölçüm yapılması ölçüm hassasiyetini etkilemektedir. Tek kullanımlık olanları olduğu gibi 24 saat hastanın cildine yapıştırılarak sürekli vücut sıcaklığının izlenmesine olanak tanıyan yapıda olanları da mevcuttur. Ancak klinik kullanımdaki diğer termometrelere göre fiyat dezavantajıdır. Genel olarak hassasiyet ve güvenilirliklerinin diğer termometrelere göre daha az olduğu kabul edilir (25).

İnfrared Termometreler:

Objelerden yayılan elektromagnetik dalgaların ölçümü ile sıcaklığın belirlenmesi sağlanır. Medikal kullanımda bir mercekle tarafından infrared enerji bir almaç üzerine odaklanarak toplanır, bu amaçla tarafından toplanan enerji elektrik akımına çevrilir ve derece olarak ifade edilir. Tıbbi kullanımda genellikle kulaktan vücut sıcaklığının ölçülmesi için kullanılan infrared termometrelerde kulak zarından yansıyan ölçüm yapılmaktadır. Bu termometrelerde yaşanan en önemli problem dış kulak yoluna uygun olmayan yerleşime bağlı olarak hatalı ölçümlerdir. Ayrıca dış kulak yolunda buşon varlığı veya lokal enfeksiyon varlığında ölçümler etkilenebilir (25).

2.1.7. Ateş Ölçüm Yerleri

Ağız İçinden Ölçüm: Genel anlamda ateş ölçüm için en kolay ulaşılan ölçüm bölgesidir. Vücut merkez sıcaklığını iyi yansıtan eksternal karotid arterin ana dalları tarafından kanlanan sublingual boşluğa termometre yerleştirildiği için teorik olarak ateş ölçüm için en uygun bölgelerden biridir. Ancak oral ateş ölçümü kooperasyon gerektirdiği için küçük çocuklarda bilinç durumu uygun olmayan, gelişme geriliği olan çocuklar ve yetişkinlerde ve entübe olarak izlenen hastalarda uygun bir yöntem değildir. Bu bakımdan beş yaş altı çocuklarda oral ateş ölçümü önerilmemektedir. Ayrıca sıcak ve soğuk gıda alımları ölçüm sonuçlarını direkt etkilemektedir. Takipnesi olan hastalarda da ağız içinde buharlaşma fazla olacağı için hatalı düşük ölçümler elde edilecektir. Cıvalı cam termometrelerin ölçüm için 5–7 dakika hatta bazı kaynaklara göre 9 dakika ağız içinde ve ağzın kapalı olarak tutulmasını gerektirmesi kullanımda hastalar açısından sıkıntılı olmakta ve ayrıca cıvalı cam termometrelerin kırılması ve civa yutulmasının teorik riskleri nedeniyle cıvalı cam termometreler ağız için önerilen bir ölçüm yeri değildir. Özellikle son yıllarda likit kristal (plastik bant) termometrelerin kullanımı önerilmektedir. Yüksek ateşi olan çocukların sadece % 10'unun ölçüm sonuçlarının 38°C'nin üzerinde alınabilmesi ve rektal ölçümle vücut sıcaklığı 38°C'nin

üzerinde ölçülen sekiz çocuktan yedisinin ateşsiz olarak bulunmasını neden ile plastik bant termometrelerin de ağız içinden ölçümde çok uygun olmadığı düşünülmektedir (9).

Rektal Ölçüm: Normal şartlarda rektum vücut sıcaklığının en yüksek ölçüldüğü vücut bölgesidir. Ayrıca merkezi vücut sıcaklığının değişimlerinde en geç tespit edildiği bölgedir. Bu özelliği nedeni ile termal olarak denge halindeki diğer bir değişle vital bulguları stabil olan ve genel durumu iyi olan hastalarda ölçüm bölgesi olarak kabul edilebilir. Bunun dışında genel olarak güvenilir bir ölçüm bölgesi kabul edilmesine rağmen, özellikle yenidoğan ve küçük süt çocuklarında rektal perforasyon riski taşımaktadır. Rutin klinik kullanımda büyük çocuklarda ve yetişkinlerde fiziki şartlar ve hastaların psikososyal tutumları nedeni ile çok tercih edilen bir ölçüm bölgesi değildir. Küçük çocuklarda da vücut sıcaklığını değişim gösterdiği yüksek ve alçak değerlerde geç değişim göstermesi nedeni ile tercih edilmemektedir. Rektal yoldan sıcaklık ölçümünde termometre rektumda 1-3 dakika tutulmalıdır. Uygun ölçüm için bebeklerde termometre 5 santimetre (cm), büyük çocuklarda 7 cm içeri sokulmalıdır. İshali olan hastalarda rektal yoldan sıcaklık ölçümü hatalı yüksek ölçüme neden olabilir. Nötropenik hastalarda bölgesel ciddi enfeksiyon gelişimine neden olabileceği için kullanılmamalıdır. Anal fissür, hemoroid, perianal apse, ağır diaper dermatit gibi bölgesel ağırlı lezyonu bulunanlarda rektal yoldan sıcaklık ölçümü kullanılmamalıdır (9).

Aksiller Ölçüm: Cıvalı cam termometrelerde en kısa ölçüm süresi yedi dakika olmalıdır, diğer ölçüm bölgelerinde olduğu gibi bu sürenin dokuz olması gerektiğini belirten kaynaklarda bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada beş dakikalık ölçüm sonucunda ancak termometrelerin %18'inin maksimum değere ulaştığını, yani % 82'sinin gerçek vücut sıcaklığından daha düşük sıcaklığından daha düşük değerler gösterdiği bulunmuştur. Bu kadar uzun süreli ölçüm gerektirdiği için özellikle çocuk hastalarda, termometrenin yerinden oynamadığını, düşmediğini mutlaka yakın takip etmek gerekir. Bununla birlikte aksiler ölçümün güvenli kolay ve hastaya çok rahatsızlık vermeden uygulanabilir olması önemli avantajdır. Aksilla yeni doğanlarda merkez vücut sıcaklığını en iyi gösteren invaziv olmayan ölçüm bölgesidir. Ancak hastalar büyüdükçe ölçümlerde hata oranı artmaktadır. Özellikle ateşin yükselmeye başlaması ile birlikte periferik vazokonstriksiyon geliştiği için aksiler ölçümlerde hata oranı daha da yüksek olmaktadır (9).

Timpanik Zar: Teorik olarak timpanik zar, vücudun termoregülatuar merkezinin kanlanması sağlayan arter dalları tarafından kanlandığı için vücut sıcaklığı ölçümü için ideal bölgedir. Kullanım kolaylığı, kolay ulaşabilir olması, sıhhi oluşu da diğer avantajlarıdır. Ancak rutin klinik uygulamalarda İnfrared termometreler kullanıldığı için yukarıda belirtilen ölçüm hataları sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Küçük çocuklarda fiziki nedenlerle uygulama zorluğu da pediatrik uygulamalardaki en ciddi problemdir. Yoğun bakım şartlarında yapılmış olan bir çalışmada pulmoner arterden alınan ölçümlerde kulaktan infrared termometre ölçümleri karşılaştırıldığında, infrared termometrenin ateşli hastayı belirlemede ancak % 58 başarılı olduğu görülmüştür. Eş zamanlı iki kulaktan ölçüm yapıldığında bu oranın % 61'e çıktığı da belirtilmiştir. Kanıta dayalı tıp uygulamaları açısından bakıldığında aksiler ölçümün merkez vücut sıcaklığı ölçüm yöntemleri ile uyumlu olmadığı ve ancak genel durumu iyi olan, ateşi olmayan yeni doğanların izleminde kullanılabileceği, 44 ayrı çalışmada 5935 ayrı vakada yapılan rektal ve kulaktan infrared termometre ölçümlerinin karşılaştırılmasında kulaktan ölçümlerin çok uyumlu olmadığı görülmektedir (26).

2.1.8. Ateşte Fizik Bulgular

Fizik bulgular, fizik bakı ve hastanın klinik görünümü olarak iki grupta değerlendirilmelidir.

Fizik muayene sırasında en uygun veri elde edebilmek için çocuğun mümkün olduğu kadar rahatlatılması önemlidir. Öykü alırken olduğu gibi, fizik bakı sırasında da çocuğun gelişimsel basamaklarına dikkat edilmelidir. Süt çocuğu ve büyük çocuklarda, pnömoni tanısında bulgular yüksek oranda görülürken, özellikle de süt çocukluğu döneminde meninks irritasyon bulgular belirgin değildir. Bu yaş grubunda menenjit olduğu halde ense sertliği ya da Kerning-Brudzinski bulguları saptanmayabilir. Ayrıca altta yatan ağır enfeksiyonu gösteren genel fizik muayene bulgularının da hızla tanınması önemlidir (27).

Hastanın klinik görünümünün değerlendirilmesi ise, çocuğun yaşına göre davranış ve aktivite durumuna bakılarak iyi ya da hasta görünümlü olarak tanımlanması ile yapılabilir.

Hastanın klinik görünümünü etkileyen faktörler şunlardır;

- ❖ Ekstresek faktörler: Altta yatan enfeksiyon tipi, açlık, fiziksel rahatsızlık, yabancı yada anneden ayrılma anksiyetesi, hiperpreksi, dehidratasyon, değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimi.
- ❖ İntrensek faktörler: Hastanın nörolojik gelişiminin düzeyi.

Yale gözlem skalası ve küçük bebekler için gözlem skalaları kullanılarak hastanın klinik görünümünün değerlendirilmesi ile hasta görünen çocuklarda ciddi hastalık ya da enfeksiyon saptanma olasılığı %75, iyi görünen ciddi hastalık yada enfeksiyonu ekarte etme olasılığı %95 olarak bildirilmiştir (Tablo 4-5). Ateşli bebeklerin değerlendirilmesinde öyküdeki veriler ile klinik görünüm ve fizik bulgulardan elde edilen bilgilerin uyumu kullanılır (28).

Tablo 4.Yale gözlem skalası

Gözlem	Normal (1 Puan)	Orta Bozukluk (2 Puan)	Ağır Bozukluk (3 Puan)
Ağlama	Güçlü, normal ton ve içerikte	İnleme, hıçkırma	Zayıf inleme ya da yüksek perdede tiz sesle
Anne – babaya tepkisi	Kısaca ağlar, sonra yatıştır ve susar	Ağlama biter ve başlar	Ağlamaya devam eder, güçlükle tepki verir
Uyku – uyanıklık durumu	Uyanıksa uyanık kalır, uyuyorsa stimulus ile uyanır	Uyanıksa kısaca gözler kapanır, uyuyorsa uzun uyarı	Uyumaya başlar ya da gözlerini açamaz
Renk	Pembe	Ekstremiteler soluk ya da akrosiyanoz	Soluk ya da siyanotik veya dalgalı, kül rengi
Hidrasyon	Normal	Cilt, gözler normal, ağız hafifçe kuru	Cilt hamur kıvamında, kuru mukozalar
Sosyal Davranış	Gülümser ya da uyanık hale gelir	Kısaca gülümser ya da uyanık kalır	Gülümsemez, sinirli, donuk, ifadesi azalmış

Total skor 6-30 arasında değişir

Tablo 5.Küçük bebekler için gözlem skalası

1. DAVRANIŞ
- Gülümsüyor/ huzursuz değil (1 puan)
- Huzursuz, ancak avutulabiliyor (3 puan)
- Huzursuz, avutulamıyor (5 puan)
2. SOLUNUM
- Hafif – orta yakınmalar (takipne, interkostal çekilmeler, hışıltı) (3 puan)
- Ağır solunum sıkıntısı ya da apne / solunum yetmezliği (5 puan)
3. PERİFERAL DOLAŞIM
- Pembe, ekstremiteler normal sıcaklıkta (1 puan)
- Ekstremiteler benekli, soğuk (3 puan)
- Soluk, şokta (5 puan)

Total skor 3-15 arasında değişir.

2.1.9. Prognoz

Uzun süren, nedeni bilinmeyen ateşli çocuklarda prognoz etiyojolojiye bağlıdır. Bu olguların % 50'sinde enfeksiyon hastalığı saptandığından, genelde prognoz iyidir. Ciddi enfeksiyon hastalığı olan üç aydan küçük bebekler, bakteriyel menenjit gibi ciddi komplikasyonlar bakımından dikkatle gözlenmelidir. Bakteriyemi sepsise ilerleyebilir. Görünürde bir ateş odağı olmayan 3-36 ay arası çocuklarda temel sorun, bakteriyemiden sonra menenjit gibi lokal komplikasyonlar gelişmesidir. Başlangıçta alınan kan kültürü sonuçları beklenirken, başlanacak antibiyoterapi konusunda görüş birliği yoktur.

Pek çok sayıda çalışmadan elde edilen sonuçların ışığında, gizli bakteriyeminin üç göstergesi ortaya konmuştur;

1)Çocuğun görünümü

2)Ateş yüksekliği 39°C'den yüksek

3)Lökosit sayısı 15.000/mm³'ten çok veya absolü nötrofil sayısı 10.000/mm³'ten çok (10, 24, 29).

Büyük çocuklara göre süt çocuklarında fonksiyonel akciğer kapasitesi daha düşük olduğundan, pnömoni solunum güçlüğü, hipoksi ile seyredebilir ve agresif tıbbi yardım gerektirebilir.

Her Őeye rağmen eğer erken ve uygun tanısal girişimler başlatılır, hastaneye yatırma veya yatırmama, antibiyotik kullanma konusunda dikkatli kararlar alınır ve de dikkatli bir izlem yapılırsa, üç aydan küçük çocuklarda prognoz iyidir.

2.1.10. Ateş Tedavisi

Destek Tedavisi: Çocuğun bulunduğu oda sıcaklığı 21°C-22°C olmalıdır. Bu düzeydeki sıcaklık çocuğun sıcaklık kaybının en üst düzeyde olmasını sağlar. Çocuğun aşırı giydirilmemesi, sarılmaması ve üzerinin örtülmemesi gerekir. Az ve gevşek giysiler çocuğun sıcaklığının düşürme mekanizmalarına yardımcı olur. Eğer çocuk üşüyor ve titriyorsa üzerine ince bir örtü örtülebilir. Ateş çocuğun kalori gereksinimini artırır. Bu nedenle çocuğun aç bırakılmaması ve beslenmenin desteklenmesi gerekir. Ateş terlemeyi ve solunum sayısını artırarak sıvı kaybının da artışına yol açar. Bu durum dehidratasyona ve vücut sıcaklığının daha da artmasına yol açacağından çocuğa bol miktarda sıvı verilmelidir. Bu amaçla beslenmede özellikle su, meyve suyu, çorba ve sulu meyveler kullanılabilir. Bebek anne sütü veya formula ile besleniyorsa beslenme sıklığı artırılmalıdır. Ateş midenin aktivitesini azalttığı ve sindirimi yavaşlattığı için ateşli çocukların beslenmesinde yağlı ve zor sindirilen gıdaların kullanılmaması önerilir (30).

Fizik aktivite vücut sıcaklığının artıracığından aşırı fizik aktiviteden kaçınılmalıdır. Aslında hastalığı ciddi olan çocuk dinlenmek ister. Çocuk oynamak istiyorsa basit oyunlar oynaması engellenmemelidir.

Ilık Su Banyosu ve Pansumanı: Ilık su ile ısıtılmış havlu veya sünger ile boyun, yüz, el bilekleri, diz, koltuk altı, kasık kıvrımları ve karın üzerine pansuman yapılması buharlaşma ile sıcaklık kaybını artırır. Ateşin düşürülmesini kolaylaştırır. Bu uygulama yapılırken ıslak havlu ile sarılmamasına dikkat edilmelidir. Ayrıca pansuman veya banyo için ılık su yerine kesinlikle alkol veya soğuk su kullanılmamalıdır. Ilık su ile pansuman özellikle ateş düşürücü verildiği halde bir saat sonra ateşin devam ettiği çocuklarda ve özellikle altı aydan küçük çocuklarda ateşin ilaçsız düşürülebilecek çocuklarda uygulanmalıdır. Ateşin çok yüksek olduğu durumlarda ve febril deliryum gelişmesi halinde çocuğu rahat ettirmek için ılık pansuman uygulanabilir. Sıcak altında kalanlarda, güneş çarpması durumlarındaki ateş yükselmelerinde bozulan mekanizma sıcaklık kayıp yollarındadır. Burada antipiretiklerin etkisi yoktur. Bu hastaları periferik soğutma gibi yöntemlerle tedavi etmek gerekir (31).

Ateş Düşürücü İlaç Tedavisi: Antipiretik ilaç kullanımının önerildiği yüksek ateş sınırı 39°C-39,5°C'dir. Eğer çocuk kendini sıcak ve rahatsız hissediyorsa ve takipne gibi semptomlar varsa daha düşük ateş düzeylerinde de antipiretik ilaç verilebilir. Dört aydan küçük bebeklerde antipiretik verilirken, üç günden daha uzun süre kontrolsüz ilaç kullanılmamalıdır. Özellikle bu yaş grubunda yüksek doz ilaç kullanımı riski yüksektir.

Çocuklarda en sık kullanılan antipiretik ilaçlar; Asetilsalisilik asit, parasetamol, ibuprofen, ketoprofen ve metimazoldür.

a. Asetilsalisilik Asit (ASA): Araşidonik asidin PGE2' ye dönüşümünde rol oynayan siklooksijenazı inhibe ederek araşidonik asitten tromboksan ve prostoglandin oluşmasını engeller. Antipiretik, analjezik ve antienflamatuar olarak etki etmektedir. PGE2 düzeyindeki düşüş hipotalamik ayar noktasını düşürerek ateşin düşmesine neden olur. Antipiretik dozu 65 mg/kg/gündür (32). Günlük doz 4-6 saat aralarla bölünmüş olarak verilmelidir. Vücutta eliminasyon doza bağlıdır. Yarılanma ömrü her dozla artarak vücutta birikmeye neden olabilir. Bu da salisilat intoksikasyonu için büyük bir risktir. Normalde 20 dakika olan yarı ömür süresi 15 saati geçebilir. İlaç alınışından 1-2 saat sonra plazmada ancak %25 oranında hidrolize edilmeden kalır. Serum proteinlerine, özellikle albümine bağlanır. Tüm vücut doku ve boşluklarına geçer. Salisilat karaciğerde metabolize edilip konjugatlarına çevrildikten sonra böbrek yoluyla atılır. Son yıllarda ASA'nın önemli yan etkilerinden biri Reye sendromu üzerinde durulmalıdır. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalarda Reye sendromunun sadece ASA alımı ile değil, alınan salisilat miktarı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle ASA'nın viral hastalıklarda, özellikle suçiçeği ve influenza olgularında kullanılmaması önerilmektedir. Akut intoksikasyon ve Reye sendromu dışında ASA'nın reaktif metabolitleri karaciğer ve böbrek toksisitesi, immun yanıtın baskılanması, gastrointestinal sistemde enflamasyon ve kanama, trombosit fonksiyonlarında bozulma ve duyarlılığı olan kişilerde astım atağı oluşabilir (10, 32, 33).

b. Parasetamol: Para-aminofenol türevidir. Özellikle MSS'nin prostoglandin sentezini inhibe etmektedir. Siklooksijenazı inhibe ederek etki eder. Parasetamolün santral ve periferik COX üzerine inhibitör etkisi diğer NSAİİ'lerden farklılık gösterir. Santral COX üzerine etkisi aspirin ile benzer iken, periferik COX üzerine etkisi aspirinin %5'i, indometazin %0.02'si kadardır (34). Bu nedenle antienflamatuar etkinliği son derece düşüktür. Ağız yoluyla alındığında çabuk emilir ve etkisi erken

başlar. Besinlerle alımı absorpsiyonu azalttığı için aç karna alınması tercih edilir. Plazma düzeyi 30 dakika - 1 saat içinde maksimuma ulaşır. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Antipiretik etkinliği 3-4 saat kadar devam eder. Çocuklarda önerilen tedavi dozu 10-15 mg/kg/doz 4-6 saat aralıklarla, maksimum 90 mg/kg/gün şeklindedir (35).

Pediyatrik antipiretikler arasında en güvenilir olanıdır. Peptik ülser, renal yetmezlik, düzeltilmemiş hipovolemi veya astım varlığında parasetamol kullanılması düşünülmelidir. Çok nadirde olsa hepatik yetmezlik yapabilir. Bu durum özellikle iki yaşından küçük, uzun süre aç olan, yüksek doz ve günlerce tedavi verilenlerde gözlenmiştir.

c. İbuprofen: Profenler grubunda yer alan NSAİİ'dir. Analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkinlik gösterir. Gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve büyük kısmı (%90) plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir. Tek doz alındıktan sonra bir saat içerisinde plazmada zirve değere ulaşır. Besinlerle birlikte alınması emilimini azaltır. Oral alımdan dört saat sonra yaklaşık %95'i idrarla atılmış olur. Plazma yarı ömrü 1,9-2,2 saat arasında değişir (36). Parasetamolün aksine hem santral hem de periferik etkilidir. Bu nedenle antienflamatuar amaçlı kullanılabilir.

Çocuklarda önerilen tedavi dozu 5-10 mg/kg/doz'dur. Total dozun 40-60 mg/kg'yi geçmemesi önerilir. Dispepsi, gastrointestinal kanama, renal kan akımında azalma gibi etkileri vardır. Renal yetmezliği olan çocuklarda kullanırken dikkatli olunmalıdır. Aseptik menenjit, hepatik toksisite ve aplastik anemi de nadir yan etkilerindedir (10).

d. Ketoprofen: Ketoprofen NSAİİ grubu bir ilaçtır. Kimyasal olarak propiyonik asit türevidir. Her iki siklooksijenazın araşidonik asite bağlanmasını engelleyerek analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkileri gösterir. Oral alındığında, gastrointestinal sistemden emilimi neredeyse tam ve hızlıdır. Yiyecek ve sütle alınması emilim hızını değiştirirken, emilim oranını değiştirmez. Biyoyararlanımı % 90'dır. % 99 oranında serum proteinlerine bağlanan ketoprofenin, metabolitleri aktif değildir. İlk 24 saat içinde %60'ı idrarla atılır. Altı aylıktan büyük bebeklerde kullanılır. Doz 0.5mg/kg/doz günde 3-4 defadır. Günlük dozu 2 mg/kg/doz'u aşmamalıdır. Gastrointestinal kanama, böbrek disfonksiyonu ve hipersensivite reaksiyonlarına sebep olabilir. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Ayrıca aşırı duyarlılık reaksiyonu, anafilaksi ve anjiödem görülebilir (10).

e. Metimazol: Santral sinir sistemine direkt olarak etkili olduğu ve ek olarak endojen pirojenlerin sentezi ve salınımının periferik inhibisyonla da etki ederek ateşü düşürür. Metabolitleri böbrekle atılır. Özellikle çocuklarda eliminasyonu hızlıdır. Başlıca yan etki olarak nadir görülen şok, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni, aşırı duyarlılık reaksiyonu nadir olgularda oligoüri, anüri, proteinüri, intersitisyel nefrit gibi geçici böbrek bozuklukları gözlenmiştir. Tıbbi zorunluluk olmadıkca üç aylıktan küçük ve beş kilogramdan düşük ağırlıktaki bebeklerde kullanılmamalıdır.

f. Nimesulid: Sikloosijenaz-2 enzimini selektif inhibe eden NSAİİ'dir. Oral emilimi neredeyse tama yakındır. Yiyecekler emilim hızını azaltır ancak emilen ilaç miktarını değiştirmez. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Neredeyse tamamı metabolize edilir. Yarılanma ömrü 1.56-4.95 saattir. Antipiretik dozu 5mg/kg/gün'dür. Bu dozun ikiye veya üçe bölünerek verilmesi istenen etkiyi sağlar (37).

En sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal, deri reaksiyonları ve santral sinir sistemi etkileridir. Ülkemizde çocuklarda kullanımı akut karaciğer hasarı ve fatal seyreden karaciğer yetmezliği vakalarının bildirilmesi nedeniyle 10 Mayıs 2002'den itibaren kısıtlanmıştır. Aktif peptik ülseri, orta ağır hepatik yetmezliği ve ağır böbrek yetmezliği olan vakalarda verilmesinden kaçınılmalıdır (24).

2.2. Bakteriyemi

Bakteriyemi canlı bakterilerin dolaşım sisteminde dolaşmaları anlamında kullanılan bir terimdir. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur. Belirti ve semptomlar mevcut olabilir, fakat her zaman aynı değildir. Bazen subklinik seyredebilir (38).

Aynı hastadan alınan bir ya da daha fazla kan kültürünün en az birinden mikroorganizmanın izolasyonu bakteriyemik epizot olarak tanımlanır. Bir önceki pozitif olan kan kültüründen 48 saat sonra elde edilen yeni pozitif kan kültürü, yeni bakteriyemik epizot olarak değerlendirilir (39). Bir bakteriyemik epizotta birden fazla mikroorganizmanın kan kültüründe saptanması ise polimikrobiyal bakteriyemi olarak değerlendirilir.

Hastadan alınan kan kültüründeki üreme klinik olarak da anlamlı ise bu gerçek bakteriyemi olarak tanımlanır. Gerçek bakteriyemi saptanan hastalarda genellikle 8

saatten daha uzun süreli ateş, lökositoz gibi enfeksiyon lehine bulgular saptanır ve olası kaynağın özelliğini taşır (39).

Eğer hastadan alınan kan kültürü örneğinde saptanan mikroorganizma ile hastanın kliniği uyumlu değilse ya da alınan çok sayıda kan kültürü örneklerinden sadece birinde üreme varsa bu kontaminasyon olarak değerlendirilebilir. Yalancı pozitif kan kültürleri gereksiz antibiyotik tedavisine, hastanede kalış süresinin uzamasına, yapılan laboratuvar tetkiklerinin artmasına neden olmaktadır; ancak her zaman alınan kan kültürünün klinik olarak önemli olup olmadığının değerlendirmek kolay değildir (40). Uygun koşullarda kan kültürü alındığı halde kontaminasyon oluşabilir. Bu nedenle saptanan pozitif kan kültürünün kontaminasyon açısından değerlendirilirken anamnez, fizik muayene, vücut sıcaklığı, lökosit sayısı ve enflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Kontaminasyon oranları kliniklere göre değişebilmektedir.

Bakteriyeminin ortaya çıkmasında yaş, altta yatan hastalık, tıbbi girişimler önemlidir. Prematüre yenidoğanlar bakteriyemi açısından risklidir. Ayrıca hastada malign hastalık varlığı, diabetes mellitus, diyaliz gerektiren böbrek hastalığı, hepatik yetmezlik, immün yetmezlik sendromları, ciddi yanık ve dekübit ülserleri gibi normal deri bariyerinin bozulduğu durumlar bakteriyemi için hazırlayıcı faktörlerdir. Bakteriyemi için risk oluşturan işlemler intravasküler katater yerleştirilmesi, özellikle barsak ve genitoüriner sistem cerrahisi ve endoskopik girişimlerdir (41).

Mikroorganizmaların kan dolaşımından yok edilmesinde birçok mekanizma rol oynamaktadır. Sağlıklı konakta, bakterilerin ani bir akını çoğunlukla 30–45 dakika içinde kandan temizlenir. Karaciğer ve dalak, bakterilerin temizlenmesinde primer rol oynarlar; intravasküler nötrofillerin ise çok küçük bir rolü vardır. Kapsüllü bakterilerin elimine edilmesi daha zordur; fakat spesifik antikorlar (opsoninler) temizlemeyi artırır (42). Bağışıklığı baskılanmış hastalar yüksek risk altındadır. Çünkü dolaşımdaki bakteriler saatler boyunca dolaşımdan temizlenemeyebilirler (43).

2.3. Laboratuvar Tetkikleri

Ateşli bir çocuğun değerlendirilmesinde ve tehlike olasılığının belirlenmesinde en önemli adım dikkatli alınmış bir öykü ve ayrıntılı fizik muayenedir. Laboratuvar değerlendirmesi ise ikincil öneme sahiptir (44). Herhangi bir odak saptanamayan ve

bakteriyemi yönünden tehlikeli olduğu düşünölen çocuklarda yapılması önerilen bazı laboratuvar incelemeleri vardır.

2.3.1. Kan Kültürü

Günümüzde kan dolaşımı enfeksiyonları etiyojik tanısında altın standart kan kültürüdür (45, 46). Canlı bakteri ve mantarları üretebilen, ayrıca antibiyotik duyarlılığı çalışılmasına imkân veren kan kültürü, klinisyenler için en önemli tanı ve doğrulama yöntemi olarak kullanılmaktadır (47, 48).

Kan kültürleri, aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce, değişik venlerden en az üç set alınmalı, aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilmelidir (45). Kan kültürü örneği alınırken, kontaminasyon nedeniyle oluşabilecek yanlış pozitiflikleri önlemek için örnek alımı sırasında cilt antiseptisine çok dikkat edilmesi gerekmektedir. Cilt florasında yer alan kuagülaz negatif streptokok gibi mikroorganizmalar kateter ile ilişkili bakteriyeminin de etkeni olabileceğinden; özellikle vasküler kateteri olan hastalarda izole edildiğinde bunların etken veya kontaminasyon olduğuna karar vermek zor olabilmektedir (49, 50, 51).

Kan kültürü sistemlerinin duyarlılığını azaltan diğer bir neden de üremesi nispeten daha yavaş ve güç olan mikroorganizmalardır. Benzer şekilde invazif fungal enfeksiyonlara bağlı sepsis olgularında da etken mantarların üretilme oranı düşük bulunmuştur (52, 53).

Her ne kadar günümüzde gelişmiş kan kültürü sistemleri antibiyotiklerin etkilerini azaltacak şekilde düzenlenmişse de, kan örneği almadan önce antimikrobiyal tedavi kullanılması yanlış negatif sonuçların alınmasına neden olabilmektedir. Serody ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kemik iliği transplantasyonu sonrası febril nötropeni gelişen hastalarda, ateş başlangıcında kan kültürü pozitifliğini %11, parenteral antibiyotik başlanmasından sonra ise %4,6 olarak bulmuşlardır (54). Doğal olarak alınan kan örneği miktarı arttıkça, kan kültürünün duyarlılığı da artacaktır. Ancak erişkinlerde her bir kan kültürü şişesi için 8-10 ml örnek alınması gerektiği düşünöldüğünde bunu gerçekleştirmenin, özellikle de yoğun bakımda yatan hastalarda zor olduğü görölmektedir (51). Pediyatrik yaş grubunda ise, erişkinlere göre daha düşük miktarda kan alındığından, düşük bakteri yükü nedeni ile kan kültürünün duyarlılığının daha da azaldığı bildirilmiştir (55).

Modern kan kültürü sistemleri ile kültür şişesinde üremenin olduğunu işaret eden pozitif sinyal, ekim sonrası ortalama birkaç gün sonra alınabilmektedir. Üreme olmadığını anlamak için ise en az 5 gün beklenmesi gerekmektedir (56).

Kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olan mikroorganizmalar, olguların %90'ında kan kültürü sistemlerinde ilk 48 saat içinde pozitif üreme sinyali alınmasına neden olmaktadır (57); ancak pozitif sinyal sonrası üretilen mikroorganizmanın identifikasyonu için ek olarak birkaç gün daha gerektiği düşünülünce, sürecin hala istenilen seviyede hızlı işlemediği görülmektedir. Bu nedenle mevcut kan kültürü sistemleri, prognostik önemi olan erken tedavi yönetiminin de yapılabilmesine yeterince olanak sağlamamaktadır (58). Nitekim Carrigan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tanıdaki gecikme veya yanlışlıklar nedeniyle kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %25'inde yetersiz tedavi yapıldığını, dolayısıyla mortalitenin belirgin olarak arttığını göstermişlerdir (59).

2.3.2. Boğaz Kültürü

Boğaz kültürü, bakteriyel farenjit ve tonsilit gibi bakteriyel üst solunum sistemi enfeksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılır.

Akut tonsillofarenjit tablolarının yaklaşık %85-90 kadarı viral etkenler, %10-15 kadarı bakteriyel etkenler tarafından oluşturulur. Klinik olarak en büyük öneme sahip bakteriyel etken, A grubu beta hemolitik streptokok, yani *Streptococcus pyogenes*'tir. *Staphylococcus aureus* ve Gram negatif basiller üst solunum yolu enfeksiyonlarının çok daha küçük bir kısmından sorumludur. *Streptococcus pyogenes*, akut üst solunum yolu enfeksiyonu yanında, impetigo ve piyoderma gibi cilt enfeksiyonları yanı sıra, akut romatizmal ateş ve glomerülonefrit gibi nonspüratif komplikasyonlar meydana getirmesi nedeniyle büyük önem taşır (47).

Rutin boğaz kültürü uygulamalarında besiyeri olarak özellikle koyun kanlı agar kullanılır. B hemolitik streptokokların üremesi halinde, üreyen bakterilerin A grubu olup olmaması klinik olarak büyük önem taşır. A grubu β hemolitik streptokoklar, akut üst solunum yolu enfeksiyonu (faringotonsillit), impetigo ve piyoderma gibi cilt enfeksiyonlarına neden olmanın yanı sıra, akut romatizmal ateş ve glomerülonefrit gibi nonspüratif komplikasyonlara yol açmaları sebebiyle klinik açıdan büyük önem taşır. Romatizmal ateş ve glomerülonefrit meydana getiren A grubu β hemolitik streptokok

serotiplerin farklı olduğu belirlenmiştir. Poststreptokoksik glomerülonefrit tablosu akut enfeksiyondan yaklaşık 10 gün, akut romatizmal ateş tablosu ise yaklaşık 20 gün sonra ortaya çıkar (47).

A grubu β hemolitik streptokokları, doğrudan doğruya boğaz sürüntüsünden belirlemek amacıyla geliştirilmiş, immunokromatografi tekniği kullanılarak yapılan ve kısaca strep testolarak da adlandırılan antijen testi çok yüksek spesifiteye sahiptir. Sensivitesi ise klinik tablonun durumu ile yakından ilgilidir. Belirgin klinik farenjit ve tonsillit tablosu sergileyen hastalarda yeterince hassas olmakla birlikte hiçbir zaman boğaz kültürünün hassasiyetine ulaşamadığından, sonucu negatif çıkan hastalardan kültür yapılarak sonucun doğrulanması gerekir. Referans merkezden elde edilen kültür sonuçlarıyla karşılaştırmalı olarak yapılan, performans değerlendirmesi çalışmasında, strep test'in sensitivitesinin %70 olduğu belirlenmiştir. Testin spesifitesinin yeterince yüksek olması nedeniyle, sonucu pozitif çıkan hastalara ayrıca kültür yapılmasına gerek yoktur (48).

Klinik olarak üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları sergileyen bir hastadan yapılan boğaz kültürü sonucunda, β hemolitik streptokok ürediğinin ve grup tayini işlemiyle üreyen bakterinin A grubu olduğunun belirlenmesi halinde vakit geçirilmeden antibakteriyel tedaviye başlanır. Strep test uygulanan hastalarda ise sonucun pozitif bulunması durumunda ayrıca kültür sonucunun beklenmesine gerek görülmeden tedavi kararı verilebilir. A grubu β hemolitik streptokoklar, genellikle penisilin ve türevlerine duyarlı olduğu için, rutin uygulamada antibiyotik duyarlılık testine ihtiyaç duyulmaz; ancak penisilin alerjisi gibi bir sebeple başka bir grup antibiyotik kullanılma gereksinimi olması durumunda antibiyogram yapılması talep edilebilir (57).

2.3.3. İdrar Kültürü

İdrar yolu enfeksiyonu tanısında yapılan başlıca laboratuvar incelemesidir. Tanı normalde steril olan idrarda bakterilerin varlığının saptanması ile konur. Hastanın yaşına göre alım tekniği ve bu tekniğe göre de enfeksiyon olasılığı farklılıklar gösterir. Uygun koşullarda alınan idrar örneğinde 100.000 koloni/ml tek tür bakteri üremesi anlamlı bakteriüridir ve idrar yolu enfeksiyonu varlığını kanıtlar (60, 61).

İdrar kültürü alma teknikleri:

- ❖ Torba bağlama: Genelde infantlarda ve tuvalet eğitimi almamış çocuklarda tercih edilir. Perine cildi dezenfekte edildikten sonra steril idrar torbası yapıştırılır ve 30 dakika içinde idrar alınmaya çalışılır. Bu yöntemin en önemli avantajı invazif olmamasıdır. Dezavantajı ise özellikle kızlarda ve sünnet olmamış erkeklerde idrarın kontamine olmasıdır. Yapılan çalışmalarda kontaminasyon riski %36,8 olarak saptanmıştır (62).
- ❖ Orta akım idrar: Tuvalet eğitimi olan çocuklarda kültür için genellikle yeterlidir. Çoğu çalışmada örnek almadan önce periüretral bölgenin temizlenmesinin faydası olduğu gösterilememiştir. Kızlarda labiaların açılması, erkeklerde prepisyumun geri çekilmesi kontaminasyondan korunmada önemlidir.
- ❖ Transüretral kateterizasyon: İYE tanısının dışlanması için önemli bir yöntemdir. İnvazif olması ve periüretral mikroorganizmaların steril ürine sisteme girme olasılığı dezavantajıdır. 10.000 koloni/ml üzerinde üremeler enfeksiyon lehine anlamlı kabul edilir.
- ❖ Suprapubik aspirasyon: Mesanedeki idrarda bakteri saptamak amacı ile kullanılan bu yöntem altın standart olarak değerlendirilir. Septik ve acil girişimi gerektiren durumlarda infant ve yenidoğanlarda seçilecek en iyi yöntemdir. En sık görülen komplikasyon geçici mikroskobik hematürüdür (63).

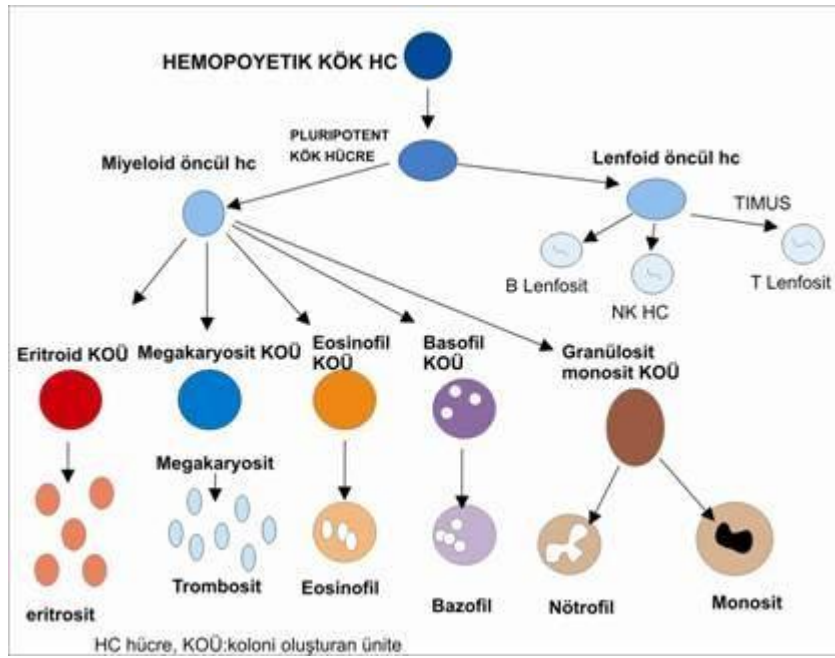
Tablo 6'da alınma yöntemine göre İYE tanı kriterleri görülmektedir (62).

Tablo 6.İdrar yolu enfeksiyonları tanı kriterleri

İdrar Alma Yöntemi	Koloni Sayısı	Enfeksiyon Olasılığı	
Suprapubik aspirasyon	Gram negatif basil: Herhangi bir sayıda	>%99	
	Gram pozitif basil: Herhangi bir sayıda	>%99	
Transüretal kateterizasyon	>100.000	%95	
	10.000-100.000	Muhtemel enfeksiyon	
	1.000-10.000	Şüpheli, tekrarı uygundur	
	<1.000	Enfeksiyon olası değil	
Orta akım idrarı			
	Erkekler	>10.000	Muhtemel enfeksiyon
	Kızlar	3 örnekte ≥100.000	%95
		2 örnekte ≥100.000	%90
		1 örnekte ≥100.000	%80
		5x10.000-100.000	Şüpheli, tekrarı uygundur
		10.000-5x10.000	Semptomatikse: Tekrar Aseptomatikse: Muhtemelen enfeksiyon değil
	<10.000	Muhtemelen enfeksiyon değil	

2.3.4. Lökosit Sayısı

Kemik iliğinde kan hücrelerinin gelişimi pluripotent kök hücrelerinden (stem cells) başlar. Pluripotent kök hücrelerinden, belli bir serideki hücreleri oluşturmaya atanmış daha spesifik unipotent kök hücreler gelişir (64). Kemik iliğinde mikroçevrenin uygun olması ve hematopoezi stimüle eden koloni uyarıcı faktörler (colony stimulating factors; (CSF) G-CSF, M-CSF, M-CSF, GM-CSF gibi) kök hücrenin proliferasyon matürasyonunu sağlar (Şekil 1).



Şekil 1.Hematopoez

Dolaşımdaki lökositler; granülositler (nötrofil, eozinofil ve bazofiller), lenfositler ve monositlerden oluşur. Ayrıca az sayıda parçalı çekirdekli hücrelerin genç şekilleri olan çomaklar da dolaşımda bulunur. Değişik hücrelerin oluşturduğu lökositler oluşturdukları kaynağa göre miyeloid veya lenfoid; işlevlerine göre fagositler veya immünoisitler, çekirdek morfolojilerine göre parçalı (polimorf nükleer) veya tek (mononükleer) çekirdekli sitoplazmik granüllerin olmasına göre granülositler şeklinde isimlendirilebilir.

2.3.4.1. Monosit ve Makrofajlar

Kemik iliğinde olgunlaşan monositler kana geçerek yaklaşık 8 saat dolaşımda kalırlar. Kandaki lökositlerin %5-8 kadarını monositler oluşturur. Enflamasyon, kemik iliğinde monosit yapımını hızlandırır. Monositler sonra bir dokuya yerleşerek makrofaj

halini alırlar. Ameboit hareket yeteneğine sahiptirler. Dokulara geçmiş monositler tekrar kana geçemezler, doku makrofajlarının oluştururlar (karaciğer Kupffer hücreleri, akciğerin alveolar makrofajları, deride Langerhans hücreleri, kemikte osteoklastlar gibi). Olgun makrofajların yaşam süreleri birkaç ay kadardır. Makrofaj ve monositler lizozomal granüllere ve bakterisidal maddelere sahiptirler. Fakat bu granüllerin çoğu enflamasyon nedeniyle olgun makrofajların ve monositlerin aktivasyonu sırasında oluşurlar. Bu esnada fagositik aktiviteleri de artar. Monositler daha etkin olarak da makrofajlar bakteri, parazit ve fungusları, yabancı partikülleri fagosite ederler, tümör hücrelerini öldürürler (sitopatik etki). İmmün regülasyonda antijenik uyarıyı, antijen sunan hücre olarak T hücrelerine sunmak suretiyle immün cevabın oluşmasına katkıda bulunurlar. Aktive makrofajlar IL-1 ve IL-6 sentezleyip salmak suretiyle akut faz cevabının oluşmasına ve ateş yükselmesine de neden olur. IFN- γ , TNF ve GM-CSF gibi sitokinler, bu hücrelerde makrofaj aktive edici faktör olarak etki ederler (65).

2.3.4.2. Granülositler

Kemik iliğinde miyelomonoblastik kök hücreden itibaren miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit evrelerinden geçerek gelişirler ve periferik kana geçerler. Nükleus, genç şekillerde band biçiminde olup hücre yaşlandıkça loblu görünüm alır. Metamiyelosit evresinden başlayarak granülositler spesifik granüllerine göre farklılaşmaktadır (64).

2.3.4.2.1. Nötrofiller

Güçlü fagositoz yetenekleri ile enflamasyonun en önemli hücrelerindedir. Nötrofiller kandaki lökositlerin %50-65'ini, granülositlerin %90'ını oluştururlar. Dolaşımdaki yarılanma ömürleri 7 saat kadardır. Son hücre olduklarından bölünmezler. Sitoplazmalarında 2 tip granül taşırlar. Azurofilik (nonspesifik) granüllerde fagositik aktivite için gerekli enzimler (asid fosfataz, katepsin B ve D, ribonükleaz ve lipaz gibi hidrolazlar, elastaz, kollajenaz, katepsin, lizozim gibi) bulunduğu gösterilmiştir. Nötrofilik (spesifik) granüllerinde laktoferrin, alkale fosfataz, kollajenaz, plasminojen aktivatör, fibrinojen, fibronektin, laminin ve lizozim bulunur. Mikrotubuluslardaki aktin ve intermediyer protein sayesinde hareketlidir. Yüzeylerinde Ig G Fc reseptörü, C3b reseptörü, kemotaktik reseptörler bulunur. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda kanda belirgin olarak sayıları artar ve genç şekiller görülmeye başlanır (sola kayma) (64).

2.3.4.2.2. Eozinofiller

Dolaşımdaki lökositlerin %1-2 sini oluştururlar. Bazı alerjik ve parazitik olaylarda sayıları artar. Regülasyonunda özellikle IL-5 görev alır. Sitoplazmalarında asidik boyalarla iyi boyanan çok sayıda granüller taşırlar. Bu granüller major bazik protein ve eozinofilik katyonik protein içerir. Bu toksik maddeler ve bol miktarda üretebildikleri oksijen metabolitleri ile parazitin membranını zedelerler. Eozinofillerin C3b reseptörleri önemlidir. Helminthlerin çoğu alternatif kompleman yolunu aktifler ve yüzeyleri C3b ile kaplanınca eozinofillerin tutunmasını ve toksik ürünleri helminte aktarmasını sağlarlar. Eozinofil yüzeyinde İmmunglobulin G2, E, A için reseptörler de bulunur. Fagositoz yetenekleri sınırlıdır. Yaşam süreleri belli değildir (64).

2.3.4.2.3. Bazofiller ve Mast Hücreleri

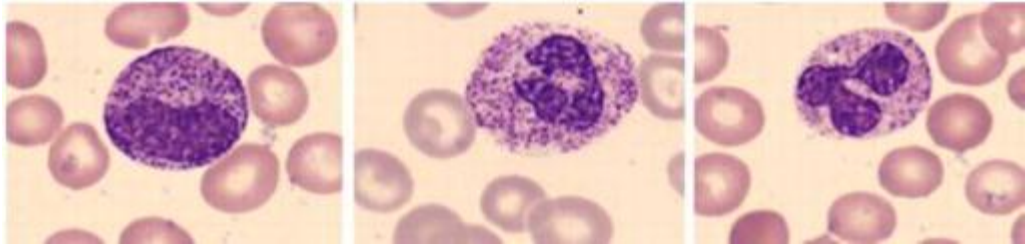
Lökositlerin %0,5-1'ini oluştururlar. Nükleusu da örebilen bazofilik granüller tipiktir. Mast hücreleri bazofillerden biraz daha büyük, pek çok dokuda yayılmış olarak bulunan hücrelerdir. Mast hücreleri haftalarca hatta aylarca yaşayabilirken bazofiller birkaç gün yaşayabilmektedir. Bazofillerde bulunan charcot leyden proteini ve major bazik protein mast hücrelerinde bulunmaz. Bu hücrelerin yapımı özellikle IL-3, IL-4, IL-10 tarafından indüklenir. Fagositoz yetenekleri yoktur. Görevleri uyarı ile granüler içerik salgırlar. Granüllerin içinde histamin, heparin, eozinofil kemotaktik faktör gibi alerjik reaksiyonlardan sorumlu yapılar bulunur. Ayrıca mast hücreleri sitokinler de sentezlemektedir (64).

2.3.4.3. Lenfositler

Vücuttaki total lenfosit sayısının %2 kadarını periferik kan lenfositleri oluşturur. Lenfositlerin büyük çoğunluğu lenfoit organlarda bulunur. Dolaşımdaki lökositlerin %20-30'u lenfositlerdir. Genel olarak viral enfeksiyonlarda (özellikle enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi), enfeksiyon hastalıklarının nekahet döneminde ve nötropeni ile gidiş gösteren durumlarda mutlak sayıları veya lökositler içindeki dağılım oranları artar. Fonksiyonlarına ve salgıladıkları ürünlere, antijenik özelliklerine göre T ve B lenfosit olarak iki gruba ayrılırlar (64).

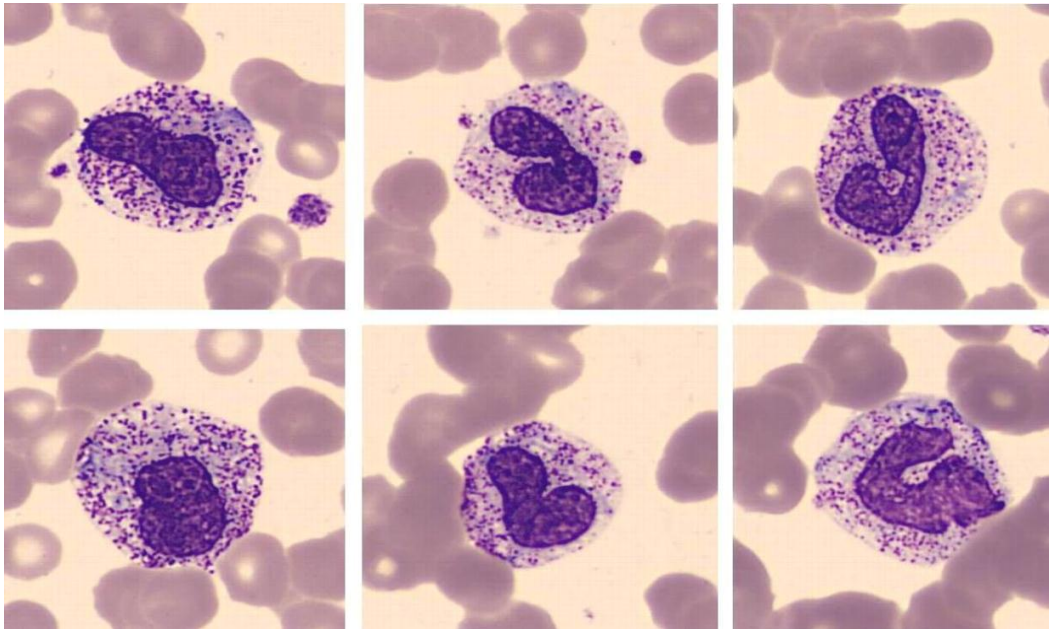
Lökosit sayısının normal değerleri çocuklarda yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Lökosit sayısının normal değerlerin üst sınırını aşması lökositoz, altında

kalması lökopeni olarak adlandırılır. Enfeksiyon durumunda, steroid, antiepileptik ilaç gibi ilaç kullanımlarında, ciddi fiziksel veya duygusal stres durumunda, kronik kemik iliği hastalıklarında, lösemilerde, yanık gibi doku hasarının olduğu durumlarda lökositoz görülebilir. İmmün sistemi baskılayan bazı hastalıklarda, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarında ve kemik iliğini tutan bazı hastalıklarda lökopeni oluşabilir. Bakteriemi durumunda nötrofillerin hâkimiyetinde bir lökositoz tablosu görülür. Nötrofillerde vakuolizasyon ve toksik granülasyon gibi dejeneratif değişiklikler görülür. Toksik granülasyonda nötrofillerin granülleri sayıca artmıştır ve daha koyu boyanırlar (Şekil 2).



Şekil2.Nötrofillerdeki toksik granülasyon

Sepsis gibi ağır enfeksiyonlarda toksik granülasyona vakuoller eşlik edebildiği gibi, döhle cisimleri de saptanabilir (Şekil 3).



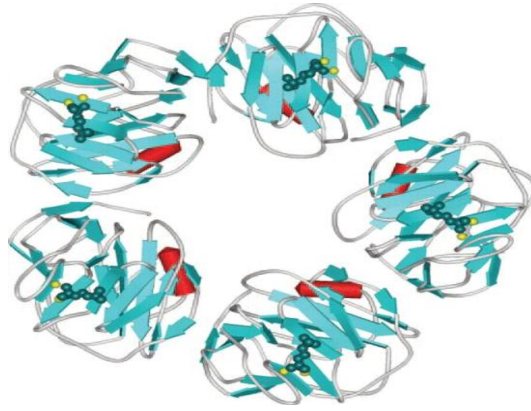
Şekil3.Nötrofillerdeki döhle cisimcikleri

Nötrofillerdeki Döhle cisimleri, stoplazmada hücrenin kenarına yakın yerleşen, soluk mavi-gri renkte boyanan küçük, yuvarlak, granülsüz yapılardır. Kökenleri

ribozomdan zengin endoplazmik retikulum parçacıklarıdır. Başta sepsis olmak üzere, bakteri enfeksiyonları, yanıklar ve yangı enflamasyon da görülür.

2.3.5. C - Reaktif Protein

İnsan C-reaktif proteini (CRP) birbirine nonkovalent bağla bağlı beş subünitten oluşan pentraksin ailesine üye bir β globulindir. Her bir subünit 206 aminoasit rezidüsünden oluşmuş olup molekül ağırlığı 23,017 kilodaltondur (66). Pentraksin ailesi siklik pentramerlerden oluşur. (Şekil 4) (67). İnsan CRP geni kromozom 1 üzerinde lokalizedir (66).



Şekil4.Kalsiyum varlığında CRP'nin fosfokolin ile oluşturduğu kompleks

(sarı: kalsiyum, yeşil: fosfokolin) (67)

İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. Pneumoniae*'nin tipe özgü olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişleridir (68).

CRP kalsiyum varlığında mantar, parazit ve bakterilerin polisakkarit ve peptido-polisakkarit yapılarına ve hasarlı hücrelere spesifik olarak bağlanabilme özelliğine sahiptir (68). Kalsiyum-fosfokolin-CRP kompleksi C1q tarafından tanınır, C3 konvertaz oluşur, böylece klasik kompleman yol aktive olur (67). Ayrıca CRP kompleman kompleksleri ile birlikte mikroorganizmanın miktarına bağlı sentezlenen tek akut faz reaktanıdır. İn vitro CRP uyarımı nötrofillerde hücresel bağımlı sitotoksosite aktivasyonu, Natural killer aktivitesini artırma, trombosit degranülasyonunu artırma etkisi vardır. Ayrıca küçük nükleer riboproteine bağlanma özelliği olduğu için nekrotik dokunun ortadan kaldırılmasında da rolü düşünülür (68). CRP'nin ateroskleroz etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. CRP damar endotelinde fosfokoline

bağlanarak adezyon moleküllerinin sentezinin artışına, makrofajlar tarafından LDL alımının artışına, plazminojen aktivatör sentezi artışına ve nitrik oksit sentetaz enzim inhibisyonu yaparak ateroskleroz mekanizmasında rol oynar (67).

CRP bakteriyel enfeksiyonlarda, sistemik fungal enfeksiyonlarda hasta immünsüprese olsa da yükselir; ancak çoğu akut viral enfeksiyonlarda yükselmez. Buna rağmen kural olmamakla birlikte CRP adenovirus, rubeola, kabakulak, influenza, CMV ve Herpes simplex'e bağlı sistemik viral enfeksiyonlarda yükselir. Ayrıca malaria, pnömöistozis ve toxoplazmozis gibi bazı parazitik enfeksiyonlarda ve tüberküloz, lepra gibi kronik enfeksiyonlarda da yükselir (68).

CRP enflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın, sentezlenmesi özgül olmayan uyanlarla da indüklenebilmektedir. Bakteriyel enflamasyonu diğer enflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır (72). Çünkü enfeksiyon dışında cerrahi, travma, yanık, doku nekrozu, otoimmün hastalıklar, kanser, akut miyokard infarktüsü, kronik enflamatuvar hastalıklara bağlı olarak da düzeyi artar. Ayrıca aşırı egzersiz, sıcak çarpması, bazı psikiyatrik hastalıklarda da ılımlı CRP yüksekliği olabilir (69).

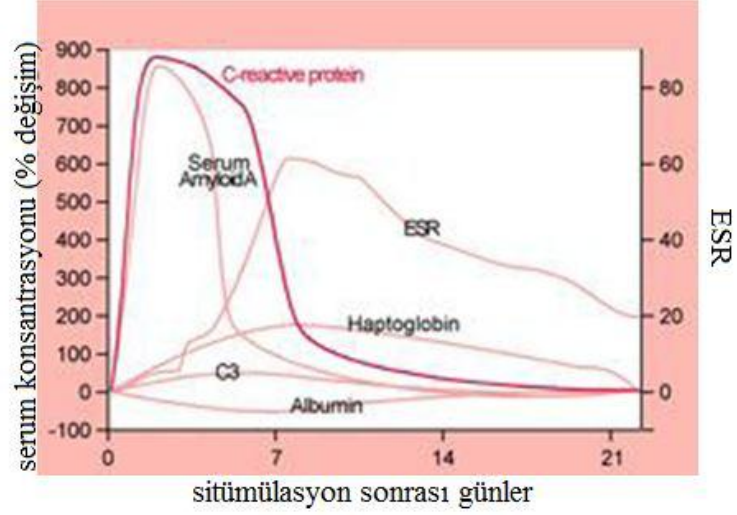
CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve diurnal ritm göstermez, açlık veya toklukla düzeyi değişmez. CRP yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir. CRP düzeyi 10 mg/dl üzerine çıkınca patolojik kabul edilir. Hafif enflamasyon ve viral enfeksiyonlarda CRP 10-40 mg/dl arasında, akut enflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonlarda 40-200 mg/dl arasında, şiddetli bakteriyel enfeksiyon ve yanıklarda ise >200 mg/dl olarak ölçülmektedir.

CRP düzeyi 50 mg/dl olduğunda sepsis tanısında %98,5 duyarlılık, %75 özgüllüğe sahiptir (Tablo 7).

Tablo 7.Değişik klinik tablolarda CRP'nin sensitivite ve spesifitesi (71)

Klinik Tablo	CRP (mg/l)	Sensivite	Spesifite
Aspirasyon pnömonisi	75	87	76
Enfektif pankreatit	225	68	70
Kardiyak cerrahi sonrası enfeksiyon	50	84	40
Sepsis	50	98,5	75
Septik şok	100	93	40

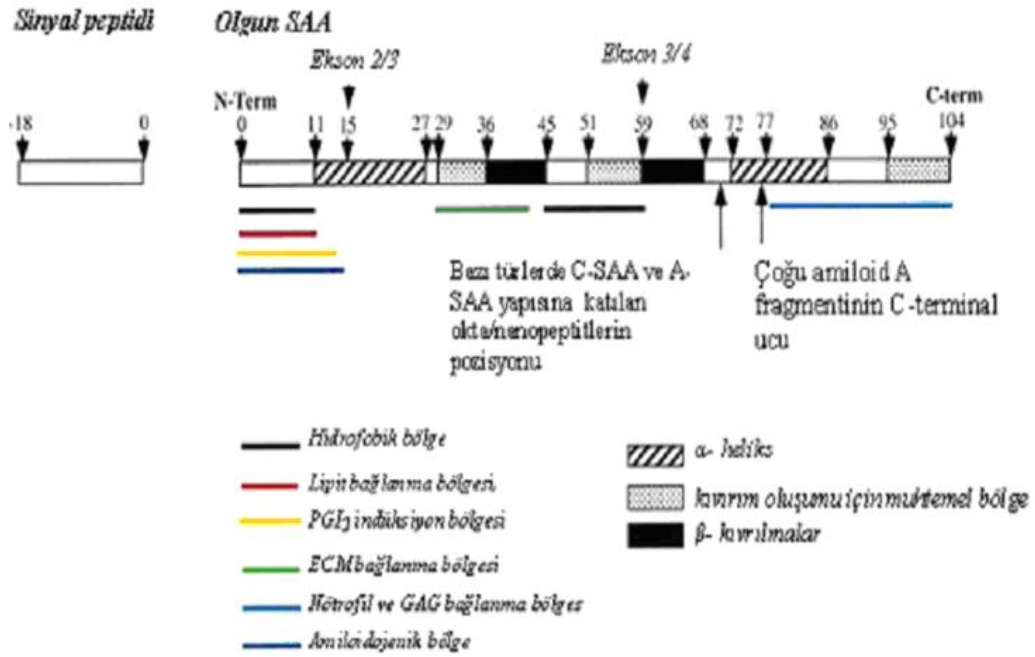
CRP pek çok akut faz reaktanı gibi predominant olarak karaciğerde sentezlenir. Bu yüzden karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir. Renal fonksiyondan etkilenmez. IL-6 uyarımıyla sentezlenir. IL-6 ve CRP arasında korelasyon vardır. CRP sentezinde TNF- α ve IL-1 β da rol oynar (68). CRP düzeyi enflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar. CRP akut faz proteinleri içinde en çabuk yükselir ve 48-72 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. İnflamatuvar uyarıyı izleyen sekiz saat içinde CRP hepatositler içinde gösterilir (70). Yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden enflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner. Hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır (Şekil 5). CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de ESH'ya göre çok daha az faktörden etkilenmektedir. Oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler.



Şekil 5. CRP ve diğer akut faz reaktanları (67)

2.3.6. Serum Amiloid A

Serum amiloid A (SAA) proteini, 12-14 kilodalton ağırlığında, amfipatik bir apolipoproteindir. Başlangıçta SAA, sadece kronik enflamatuvar hastalıkların bir sonucu olarak ana organlarda biriken ve ikincil amiloid plaklarının başlıca bileşeni olan Amiloid-A proteininin bir dolaşım öncülü olarak kabul edilmiş ve ismini bu proteinden almıştır (73, 74). Günümüzde SAA'nın ayrıca en önemli pozitif akut faz proteinlerinden biri olduğu bilinmektedir. Akut Faz Serum Amiloid A'nın (ASAA), bazı çalışmalarda tüm amiloid proteinlerde bulunan beta tabakalı bölgelere ek olarak, alfa heliks de dâhil olmak üzere büyük bir olasılıkla iki bölge içerdiği ileri sürülmüştür (Şekil 6) (75).



Şekil6. İnsan SAA proteinin yapısı

SAA proteini, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan SAA1, SAA2, SAA3 ve SAA4 olmak üzere 4 SAA gen ailesi tarafından kodlanmaktadır (76). SAA1 ve SAA2 genleri, akut faz SAA formu olan ve enflamasyon sırasında plazma derişiminde aşırı artış gözlenen ASAA'nın kodlanmasından sorumludur. SAA3 bir psödogenidir. SAA4 ise akut faz protein olarak kabul edilmeyen yapısal serum amiloid A (CSAA) formunu kodlar (76, 77). ASAA 104, CSAA ise 112 amino asit içerir. CSAA, ASAA'dan 69 ve 70. aminoasitler arasında bulunan bir oktapeptit aracılığı ile ayrılmaktadır. CSAA, ASAA'nın aksine, akut faz cevap sırasında çok az oranda artmakta ve hem normal durumlarda hem de akut faz durumunda HDL'ye bağlı olarak bulunmaktadır (75).

SAA başlıca karaciğerde sentezlenmekle beraber, arter duvarında bulunan hücreler, adipozitler, fibrositler, makrofaj, endotel hücreleri gibi ekstrahepatik kaynaklardan da düşük düzeylerde sentezlenmektedir (74, 75, 78). Akut enflamatuvar yanıt sırasında bazı sitokinler (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) tarafından SAA üretimi indüklenmekte ve normal fizyolojik durumlarda 1-5 μ g/ml olan düzeyinin 1000 katı kadar üzerine çıkabilmektedir (75, 79). SAA, enflamasyondan sonra 8 saat içinde yükselir, 24 saatte maksimum olur, 48 saatten sonra azalmaya başlar (80). ASAA proteini dolaşıma katıldığı takdirde kısa bir zaman içerisinde apolipoprotein A-I'yi (ApoA-I) uzaklaştırılmış plazma HDL'sine bağlanır. SAA proteinin N-terminal ilk 11

aminoasit kalıntısının delesyonu veya sekizinci kalıntının (glisin) aspartat ile yer değiştirmesi sonucu, HDL'ye bağlanmada bir azalma gözleendiği bildirilmiştir (81). SAA, HDL bulunmadığı zaman, LDL veya VLDL'ye bağlanır (82). SAA, HDL'ye bağlı durumda iken fagositik hücelere bağlanabilmekte ve burada bulunan lizozomal proteinazlar aracılığı ile yıkılabilmektedir (83).

SAA'nın enflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. ASAA, bazı sitokinlerin pirojenik etkisini, prostoglandin E2 üretimini, platelet aktivasyonunu, nötrofillerin oksitadif solunumunu ve antikor üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. HDL'ye bağlı olmayan SAA, lenfositlerce antikor oluşumunu inhibe etmekte, nötrofillerde respiratuvar burst tepkimesini inhibe etmekte, kollojenazı uyarmakta, nötrofil, monosit ve lenfositler için kemotaktik olup endotel hücelerine adezyonunu artırmaktadır. Ayrıca hücre adezyonu, proliferasyonu ve agregasyonunu da etkilediği gösterilmiştir. Otokrin yolla fibroblastlardan kollojenazı uyardığı gösterilmiştir (84-91). Ama HDL'ye bağlı iken fonksiyonu bilinmemektedir (92).

Pek çok çalışma SAA'nın birçok hastalıktaki önemini vurgulamıştır. Akut hastalıklarda, özellikle viral ve bakteriyel olanlarda, SAA seviyesi erken dönemde (genellikle klinik belirtiler başlamadan 2 gün önce) yükselir ve pik değere ulaşır. İnflamatuvar stimulus kesilince birkaç günde normale döner (93, 94). Kawasaki hastalığında ise serum SAA seviyesi konvelesan dönem boyunca yüksek kalır ve çok geç düşer (95).

Kronik hastalıklardan juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve tüberkülozda da SAA seviyesi artar (96, 97). Malign tümörlerin saptanmasında da SAA faydalı bulunmuştur. Özellikle, lenfoma, akciğer, mesane ve prostat kanserlerinde SAA düzeyinin arttığı görülmüştür (98-99). SAA böbrek ve karaciğer allogreft rejeksiyonunun saptanmasında da kullanılabilir (100).

2.3.7. Sitokinler

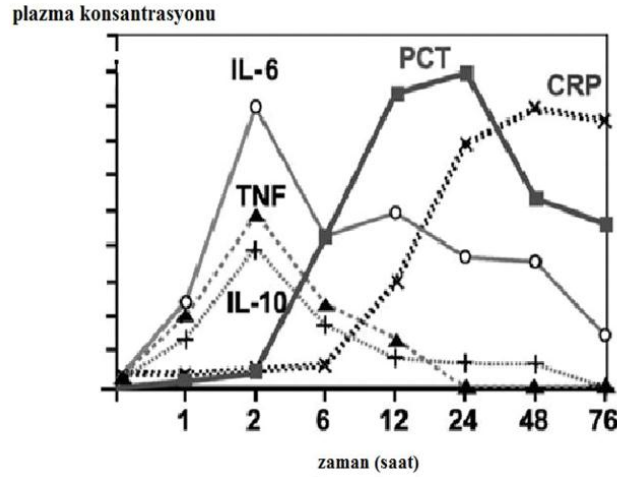
Sitokinler 8-30 kilodalton molekül ağırlığına sahip küçük proteinlerdir. Hücre yüzeylerinde kendilerine özgü reseptörleri vardır. Bu proteinler birçok değişik hücelerde özellikle makrofaj ve lenfositlerde üretilmekte ve hemen hemen tüm doku ve organ sistemleri üzerine etkili olmaktadır (65).

Sitokinler başlangıçta molekülün biyolojik etkisine göre isimlendirilmiştir. Örneğin lenfositleri aktive eden moleküllere “interlökinler” adı verilmiştir. Fakat daha sonra interlökinlerin lenfositleri aktive etmeleri dışında pek çok biyolojik etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Bakteri hücre duvarında yer alan çeşitli antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediyatörlerin salınımını başlatırlar. Sepsis patogeneğinde TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, interferon gama (IFN-gama) gibi proenflamatuvar sitokinler ile transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β), IL-4, IL-6, IL-10 gibi antienflamatuvar sitokinler temel rolü oynar. Sepsiste bu bileşiklerin dolaşımda yüksek seviyelere ulaştıkları bilinir. IL-1 ve TNF- α septik tabloda izlenen olayların başlamasından sorumludur. Bu proenflamatuvar sitokinler mikrovasküler hasar, kardiyak fonksiyonda bozulma, ateş veya hipotermi, lökositoz, laktat dehidrogenaz ve lipoproteinaz gibi bazı enzimler üzerine etkilerden ve bu enzimler aracılığıyla dokuların enerji kullanımındaki değişikliklerden sorumludur (65).

TNF ve IL-1 proenflamatuvar etki gösterirlerken bir yandan da diğer proenflamatuvar sitokinlerin oluşumunu indüklemektedirler. IL-8, nötrofil aktive edici protein-1, IL-9 ve makrofaj enflamatuvar protein nötrofil ve monosit için kemotaktik sitokinler olup TNF ve IL-1’den en fazla etkilenenler arasındadır. GM-CSF ve M-CSF primer olarak kemik iliği stimülanıdır, ayrıca nötrofil ve makrofajları aktive ederler ve TNF üretimini arttırırlar (101).

IL-4 ve IL-6 primer olarak B hücre stimülanı olup TNF ve IL-1 üretimini inhibe etmekte ve bu nedenle de antienflamatuvar grupta yer almaktadır. TGF- β bir immunosupresif sitokin olup aynı zamanda IL-1 ve TNF’nin potent bir inhibitörüdür. IL-10 lenfosit fonksiyonlarını baskılamakta ve IL-1 için gen ekspresyonunu azaltmaktadır (101).

Bu sitokinler ve onların çözünebilir reseptörleri pankreatit, travma, yanık, cerrahi, hatta kalp yetmezliği gibi enfeksiyon dışı tablolarda da yükselmektedir Ancak sepsiste CRP ve PCT’den daha erken yükselmeleri dikkatleri sitokinlere çekmiştir (Şekil 7). Ölçümünün pahalılığı ve uzun zaman alması nedeniyle rutin tanıda pek kullanılmamaktadır (101).



Şekil7.Enflamasyonu takiben parametrelerin yükselişi

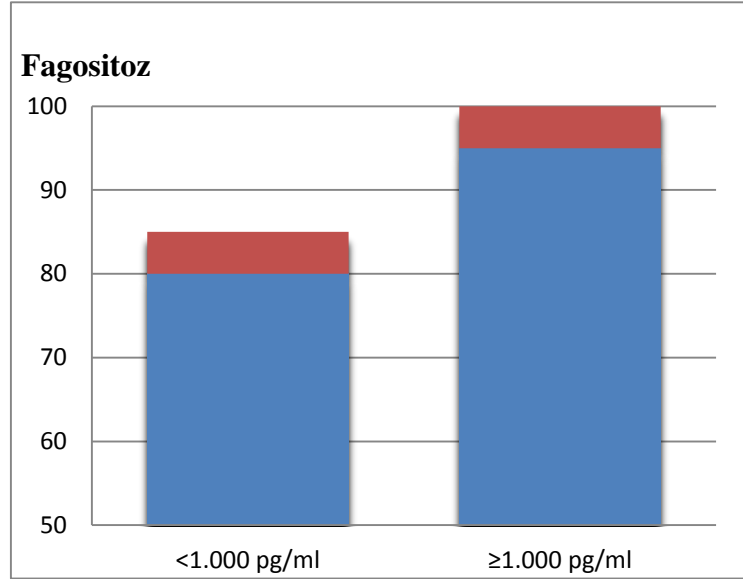
2.3.7.1. TNF Alfa

TNF'nin biyolojik özellikleri ve sistemik etkileri büyük ölçüde IL-1'e benzemektedir. TNF- α ve β bu ailenin ilk üyeleridir. TNF- α çoğunlukla monosit/makrofajlardan salınan klasik formdur ve kaşektin olarak bilinir. TNF- β ise çoğunlukla T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerden salınmaktadır. Bu iki form moleküler açıdan birbirlerine çok benzemekte ve benzer biyolojik özellikler göstermektedir. TNF- α geni insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerindedir ve TNF- α molekülü 157 aminoasit içerir. Gram negatif bakterilerden çıkan endotoksinler TNF- α 'nın sentezlenmesinde en kuvvetli uyarandır. Uyarı sonucu 30 dakika içinde TNF ekspresyonu başlar. 60-90 dakika arasında pik düzeye ulaşır. Uyarının devamlılığına göre salınımının devam ettiği bilinmektedir. Uyarı kesilirse TNF düzeyi 4 saat içinde sifira düşer. Sepsis ve şokta TNF düzeyinin hızla arttığı bilinmektedir. Ayrıca TNF düzeyi hipotansiyonun derecesiyle paralellik gösterdiği belirtilmiştir. Serumda yüksek düzeyde saptanmasının kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (102). Deney hayvanlarında oluşturulan septik şokun TNF'yi nötralize eden poliklonal antikorların verilmesi ile önlenildiği de gösterilmiştir. Septik şokta TNF, makrofaj ve endotel hücrelerinden IL-1 yapımını artırır. Bu iki sitokinin sinerjistik özelliği tetiği çeken ilk mekanizma olup etkilerini bir dizi mediyatörleri uyararak gösterirler. Bu mediyatörler arasında interferon-gama, IL-6, trombosit aktive edici faktör ve kompleman ilk sıraları almaktadır. TNF'nin transkripsiyonu IL-4, IL-6, ve TGF- β ile baskılanmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasında, lipooksijenaz yolunu bloke eden ajanlar TNF sentezini azaltmaktadırlar. TNF, T lenfositlerde IL-2 reseptör

tanımlanmasını artırır ve lenfokin üretimini uyarır. Ayrıca B lenfositlerin çoğalmasına neden olarak antikor üretimini artırır. Makrofaj, nötrofil ve eozinofil aktivasyonunu, nötrofil kemotaksisini artırır. Monosit ve makro fajlarda prostoglandin, IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF yapımını uyarır. TNF kemik iliğinde bazı öncül hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını baskılar. Endotelial prokoagulan aktiviteyi artırarak intravasküler pıhtılaşma ve kapiller tromboza yol açar. Ateş ve enflamasyona cevapta önemli rol oynayan akut faz reaktanlarının sentezini artırır. Kompleman C3 ve plazma bakır düzeyini artırırken, plazma demir ve çinko düzeylerini ve sitokrom P-450 düzeyini azaltır. Rekombinant TNF infüzyonu memelilerde şok ve doku hasarına yol açmaktadır. Bu değişiklikler akciğer ödemi, solunum yetmezliği, akut tübüler nekroz, yaygın hemorajik nekroz şeklinde gözlenir. Enfeksiyon hastalıklarının dışında travma, yanıklar, akut romatoid artrit atakları ve transplant rejeksiyonu olan hastalarda da TNF düzeyinin arttığı bildirilmektedir (102).

2.3.7.2. IL-6

IL-6, 26 kD'lik 186 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. IL-6 geni 7.25 kromozomun kısa kolunda yer alır ve muhtemelen üç farklı aleli vardır. IL-6 monosit/makrofaj, T lenfositler, B lenfositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezangial hücreler, glial hücreler, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri ve bazı tümör hücrelerinde yapılır. IL-6 konağın savunmasında önemli rol oynayan bir sitokindir. B hücrelerinde terminal diferansiyasyon (immüoglobulinlerin salınımı), çeşitli B hücreleri üzerine büyüme ve gelişmenin desteklenmesi (myeloma /plazmasitoma /hibridoma hücreleri), natural killer hücre aktivitesinin artmasını, T hücre proliferasyon, diferansiyasyonunu sağlar(103) (Şekil 8).



Şekil8.IL-6 konsantrasyonlarında makrofajların fagosit özellikleri

IL-6 karaciğerden akut faz proteinlerin sentezinin uyarılması ve birçok kronik otoimmün ve enflamatuvar hastalıkta hipergamaglobulinemi oluşmasından primer olarak sorumlu olabilir. Ayrıca hematopoetik kök hücrelerinin multipotansiyel koloni oluşturmasının desteklenmesini sağlar. IL-6 sepsiste tanısal değerinin diğer klinik ve laboratuvar bulgulardan daha yüksek olduğu düşünülen bir parametredir. Sepsiste tedavi ile IL-6 seviyelerinin düştüğü ancak nozokomiyal bir enfeksiyon gibi sekonder bir komplikasyon varlığında tekrar yükseldiği saptanmıştır. Sepsis tanısında IL-6'nın spesivitesi %80, sensitivitesi %61dir (103).

IL-6 enflamatuvar ve enfeksiyöz hallerde spesifik olmadan yükselen bir belirleyicidir. Normal hücreler ise uygun uyarı olmaksızın IL-6 üretimi yapamazlar. IL-6 yapımı çeşitli uyarılardan pozitif ve negatif yönde etkilenir. Lipopolisakkarit (LPS), monosit ve fibroblastlarda veya santral sinir sisteminde IL-6 üretimini uyarır. IFN gama makrofaj ve endotel hücrelerinde, IL-4 normal B hücrelerinde, keratinositler ve endotel hücrelerinde IL-6 yapımının güçlü bir uyarandır. Hâlbuki IL-4 monositler, fibroblastlar ve sinoviyositlerde IL-6 yapımını inhibe eder. TGF beta IL-6 yapımının güçlü bir uyarandır. TGF-β IL-6 yapımını insan monositlerinde azaltır, intestinal epitel hücrelerinde artırır. IL-6, endotoksin ile uyarılmış IL-1 ve TNF üretimini baskılar. IL-6 enflamatuvar bir durum belirlenmesinde henüz CRP düzeyi yükselmeden önce, enflamasyonun ilk saatlerinde yardımcı olabilir (103).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta Protokolü

Bu çalışmaya Temmuz 2012 ile Ekim 2013 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi, Çocuk Acil Polikliniği'ne yüksek ateş şikâyeti ile başvuran ve kan kültürü alınmış olan 380 hasta alındı. Çalışma retrospektif (geriye dönük) olarak gerçekleştirildi. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 18.06.2014 tarih ve 2014/95 protokol numarasıyla onay alındı.

Çalışmaya Dâhil Olma Kriterleri:

- Çocuk acil polikliniğine ateş şikâyeti ile başvurmuş olmak.
- 1 ay ile 18 yaş aralığında olmak.
- Çocuk acil polikliniğinde ölçülen timpanik ateş düzeyinin 38 °C ve üzerinde olması.
- Hastadan kan kültürünün alınmış olması.

Çalışmaya Dâhil Olmama Kriterleri:

- Çocuk acil polikliniğine ateş dışında bir başka şikâyet ile başvurmuş olmak.
- 18 yaşından büyük, bir aydan küçük hastalar
- Ateş şikâyeti ile başvurup, poliklinikte ölçülen ateşi 38 °C'nin altında olan hastalar.
- Hastadan kan kültürünün alınmamış olması.

3.2. Örneklerin Toplanması

Çocuk acil polikliniğine yüksek ateş şikâyetiyle başvurup acilde ölçülen timpanik ateşleri 38 °C ve üstü olan ve kan kültürü alınmış olan 380 hastanın dosyaları geriye dönük incelenerek, hastaların cinsiyetleri, yaşları, kan kültürü, idrar kültürü, boğaz kültürü, CRP, WBC, IL-6, TNF- α ve SAA sonuçları kaydedildi.

Kan kültürü için uygun şekilde alınmış 1-3 ml venöz kan BACTEC vasatlarına ekilerek, Tıbbi Mikrobiyoloji AD Bakteriyoloji Laboratuvarına gönderilmiştir. Gönderilen kan kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında otomatize BACT/ALERT 3D (BioMerieux, Fransa) cihazında 7 gün süreyle inkübe edildi. Sistemin pozitif sinyal verdiği kan kültürü şişelerinden kanlı agar, EMB agar ve çikolatamsı agar besiyerine pasaj yapıldı. Pasajlardan birisi aerop, diğeri %5-10 CO₂'li ortamda inkübasyona bırakıldı. Besiyerinde 48 veya 72 saatlik inkübasyon sonucunda üreyen kolonilerden gram boyama yapıldı. Üreyen bakteriyel etkenler katalaz, oksidaz, koagülaz deneyleri, diğerk bakteriyel identifikasyon yöntemler ve Vitek II otomatize tanımlama sistemi (Bio Mérieux, Fransa) kullanılarak alt tür düzeyinde tanımlandı. Çalışmada kontrol suşu olarak CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)'nın önerileri doğrultusunda *Staphylococcus aureus* ATCC 25922 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 standart suşları kontrol olarak kullanıldı.

Steril olarak idrar torbası, kateter veya orta akım idrarı ile alınan idrar örnekleri bekletilmeden Tıbbi Mikrobiyoloji AD Bakteriyoloji Laboratuvarına gönderilerek % 5 koyun kanlı agar ve EMB besiyerlerine NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standarts) önerilerine göre ekilip değerlendirildi.

Boğaz kültürü için; ucuna pamuk sarılmış olan steril bir çubuk tonsiller ve farenks üzerine sürülerek örnek alınıp Tıbbi Mikrobiyoloji AD Bakteriyoloji Laboratuvarına gönderildi.

Hemogram, Beckman Coulter LH 780 (İrlanda) cihazında çalışıldı. 4.000/mm³'ün altı, 4.000-15.000/mm³ ve 15.000/mm³'ün üzeri olmak üzere üç grupta değerlendirildi.

Serum CRP düzeyi BN II device (Dade Behring Marburg GMBH, Marburg, Almanya) cihazı kullanılarak immüno-nelometrik yöntem ile çalışıldı. CRP için 0,5 mg/dl altındaki değerler normal kabul edildi.

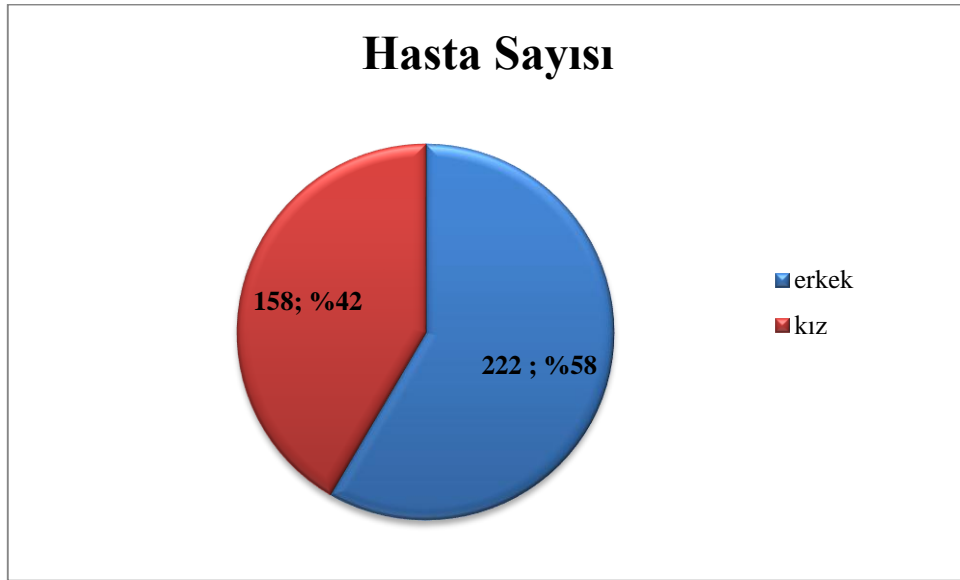
SAA, IL-6 veTNF- α ise bazı hastaların dosyalarında kayıtlı bulundu. Bu testler özel bir laboratuvarında çalıştırılmıştır. SAA için normal değer <0,5 mg/dl olarak kabul edildi. IL-6 için normal değer <10 pg/ml olarak kabul edildi. TNF- α için normal değer <15,3 pg/ml olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, veriler ortanca (minimum ve maksimum) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Kan kültüründe üreme olması ve üreme olmaması arasında değişkenler için farklılık Mann Whitney U testi ile yapıldı. P<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi. İstatistik analizler IBM SPSS Statistics V.22 for Windows ile yapıldı.

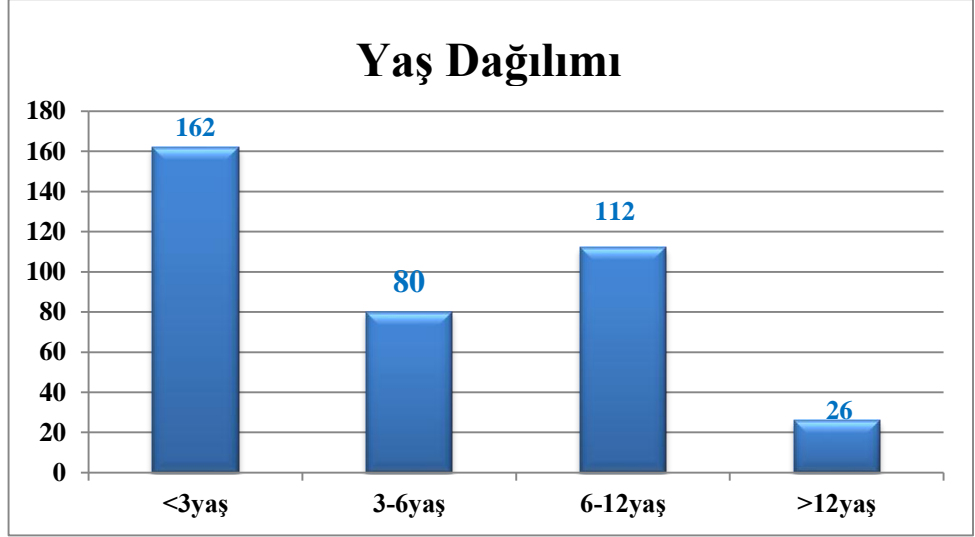
4. BULGULAR

Çalışmamıza 15 aylık süreçte çocuk acil polikliniğine ateş şikâyeti ile başvurmuş olan, hastanemizde ölçülen timpanik ateşleri 38°C üstünde tespit edilmiş ve kan kültürü alınmış 380 çocuk hasta alındı. Bu hastaların 158'i (%42) kız, 222'si (%58) erkek hastaydı. Kız/erkek oranı 0,7 idi.



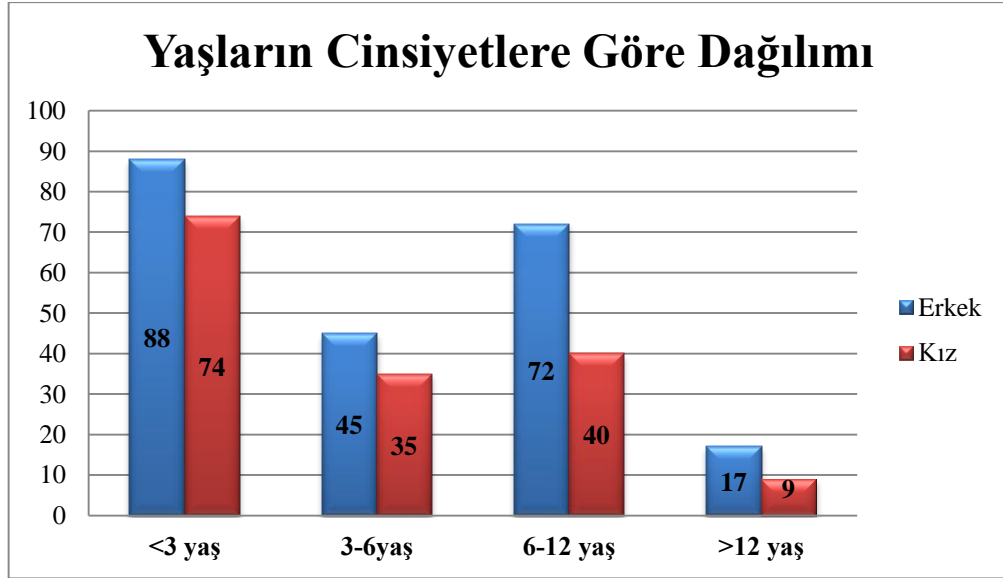
Şekil 9. Hastaların cinsiyet dağılımı (n=380)

Bütün hastalar değerlendirildiğinde hastaların yaşları 1 ay ile 203ay arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 56 ay; ortanca yaş 46 ay olarak bulundu. Yaş gruplarına göre hastaların 162 (%42,6)'si 3 yaş altında, 80 (%21,1)'i 3-6 yaş arasında, 112 (%29,4)'si 6-12 yaş arasında ve 26 (%6,9)'sı da 12 yaş üzerindekiydi.



Şekil 10. Hastaların yaş dağılımı (n=380)

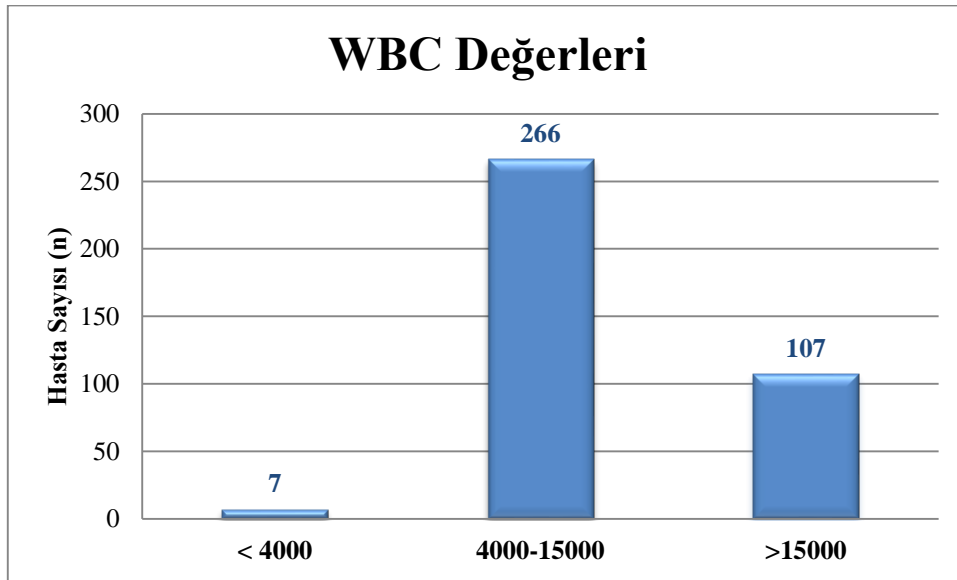
Üç yaş altı hastaların 88'i erkek, 74'ü kız; 3-6 yaş arası hastaların 45'i erkek, 35'i kız; 6-12 yaş arası hastaların 72'si erkek, 40'ı kız; 12 yaşın üzerindeki hastaların 17'si erkek, 9'u kız idi.



Şekil 11. Hasta yaşlarının cinsiyetlere göre dağılımı

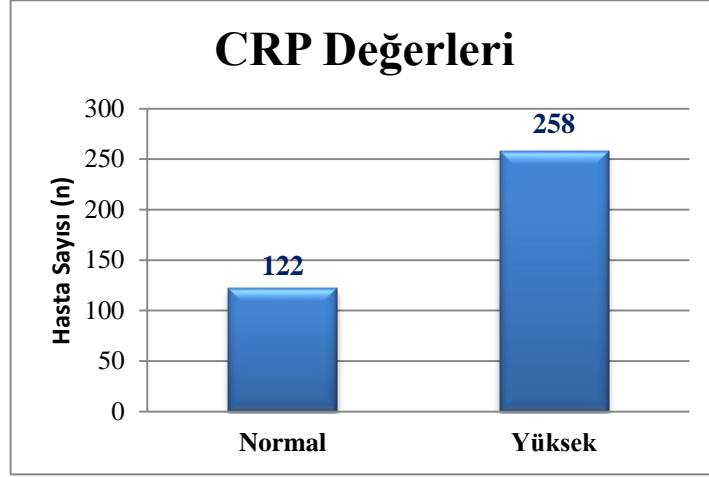
Tablo 8. Hastaların akut faz reaktanlarının sonuçları

Akut Faz Reaktanları	Değerler	Hasta Sayısı (n)	%
WBC (/mm ³)	< 4000	7	1,8
	4.000-15.000	266	70
	>15.000	107	28,2
CRP (mg/dl)	Normal	122	32,1
	Yüksek	258	67,9
IL-6 (pg/ml)	Normal	21	23,9
	Yüksek	67	76,1
TNF- α (pg/ml)	Normal	49	55,7
	Yüksek	39	44,3
SAA (mg/dl)	Negatif	5	5,7
	Pozitif	83	94,3



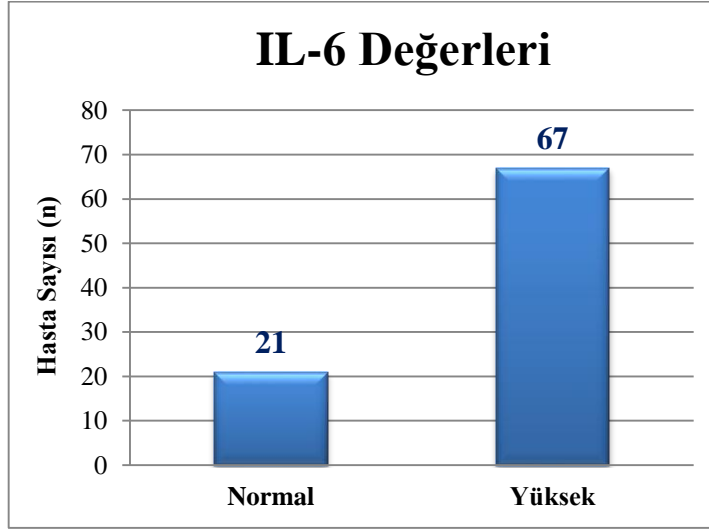
Şekil 12.WBC sonuçlarının değerlendirilmesi

Hastaların akut faz reaktanları değerlendirildiğinde WBC'nin 4.000/mm³'ün altında saptandığı hasta sayısı 7 (%1,8), 4.000-15.000/mm³ aralığında 266 (%70), WBC'nin 15.000/mm³ üstünde saptandığı hasta sayısı 107 (%28,2) idi.



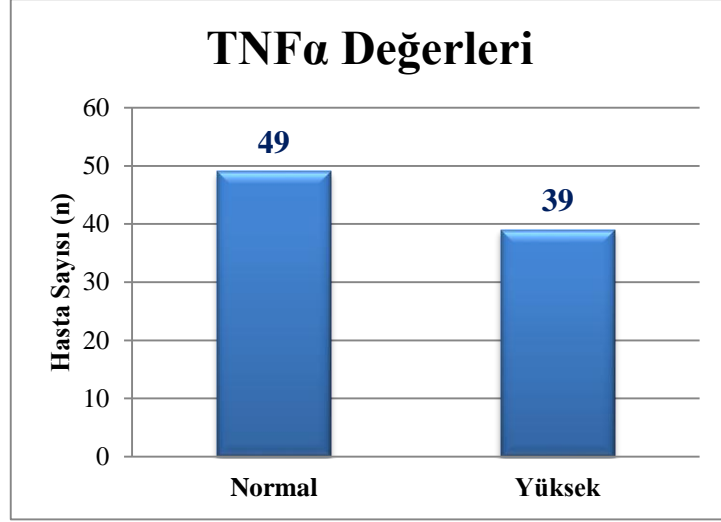
Şekil 13.CRP sonuçlarının değerlendirilmesi

CRP'nin normal saptandığı (<0,5mg/dl) hasta sayısı 122 (%32,1), yüksek saptandığı hasta sayısı 258 (%67,9) idi.



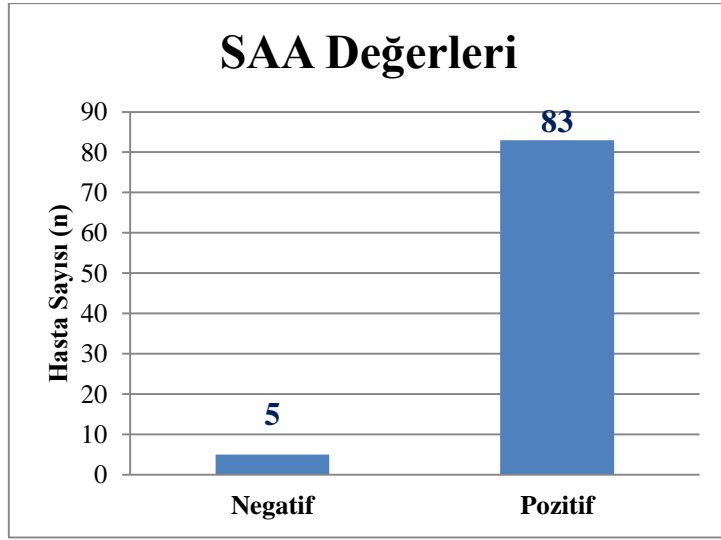
Şekil 14.IL-6 sonuçlarının değerlendirilmesi

IL-6'nin normal saptandığı (<10pg/ml) hasta sayısı 21 (%23,9), yüksek saptandığı hasta sayısı 67 (%76,1) idi.



Şekil 15.TNF- α sonuçlarının değerlendirilmesi

TNF- α 'nin normal saptandığı (<15,3pg/ml) hasta sayısı 49 (%55,7), yüksek saptandığı hasta sayısı 39 (%44,3) idi.

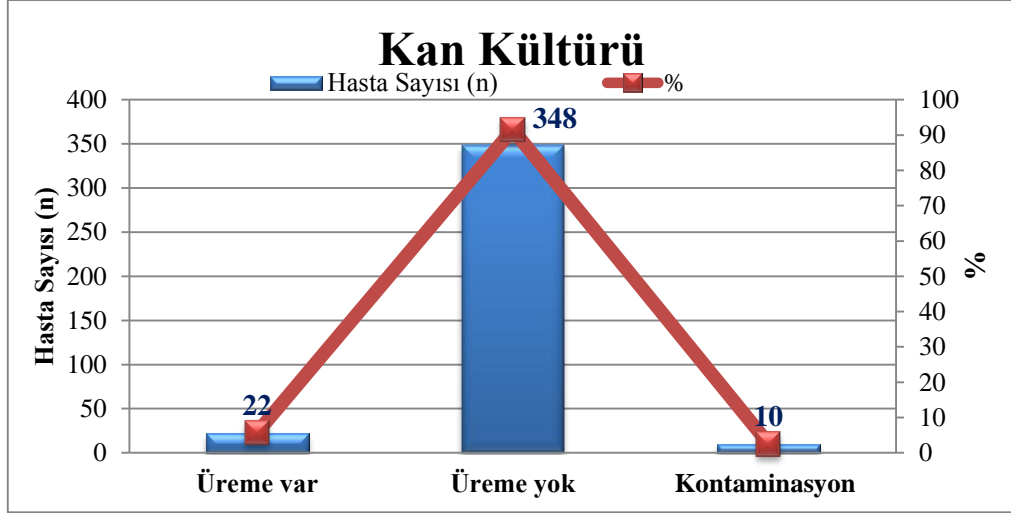


Şekil 16.SAA sonuçlarının değerlendirilmesi

SAA'nın normal saptandığı (<0,5mg/dl) hasta sayısı 5 (%5,7), yüksek saptandığı hasta sayısı 83 (%94,3) idi.

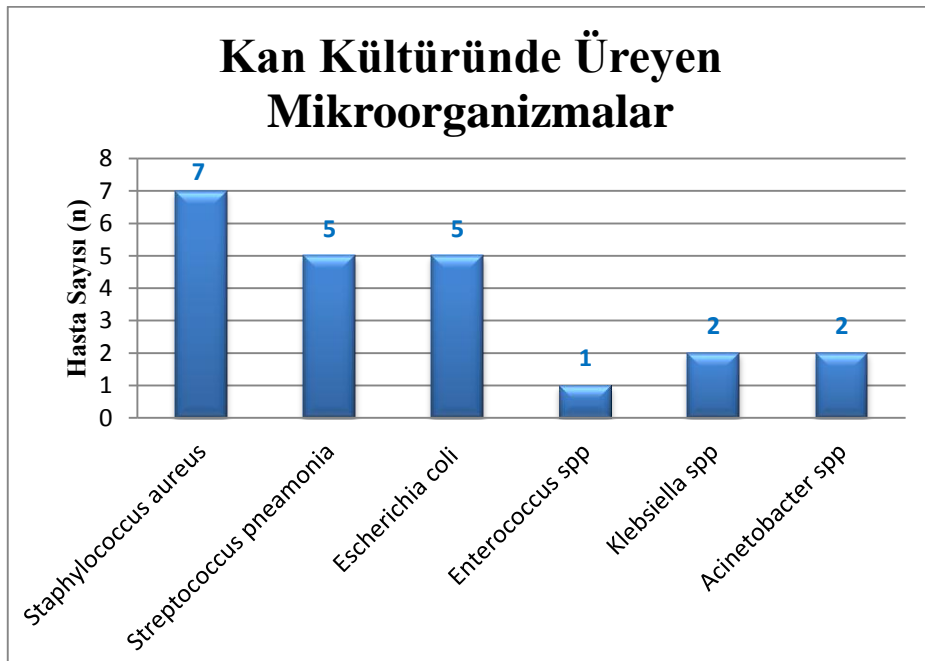
Üç yüz seksen hastadan gönderilen kan kültürlerinin 32 (%8,4)'sinde üreme saptanmıştır. Kan kültürü üremesi olan hastada etken kontaminasyon ayırımı, hastadaki sepsis kliniği, üreme süresi ve üreyen mikroorganizma türüne göre yorumlanarak yapılmıştır. Üremenin kan kültürü cihazına konulduktan sonra ilk 48 saat içinde olması ve etken olabilecek mikroorganizmanın üremesi anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca hastada kan kültürü üremesine neden olabilecek bir odak saptanması kan kültürünün

etken olması olasılığını güçlendirmiştir. Bu kriterlere göre 380 hastadan 10 (%2,63)'unun üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Yirmi iki hastanın üremesi anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamıza dâhil edilen hastalardaki bakteriyemi sıklığı %5,7 olarak bulunmuştur.



Şekil 17.Kan Kültürü

Çalışmamızda hastaların kan kültürlerinden izole edilen etkenler değerlendirildiğinde, 7 hastadan *Staphylococcus aureus*, 5 hastadan *Streptococcus pneumoniae*, 5 hastadan *Escherichia coli*, 2 hastadan *Klebsiella spp.*, 2 hastadan *Acinetobacter spp.*, 1 hastadan *Enterococcus spp.* üremesi saptanmıştır.



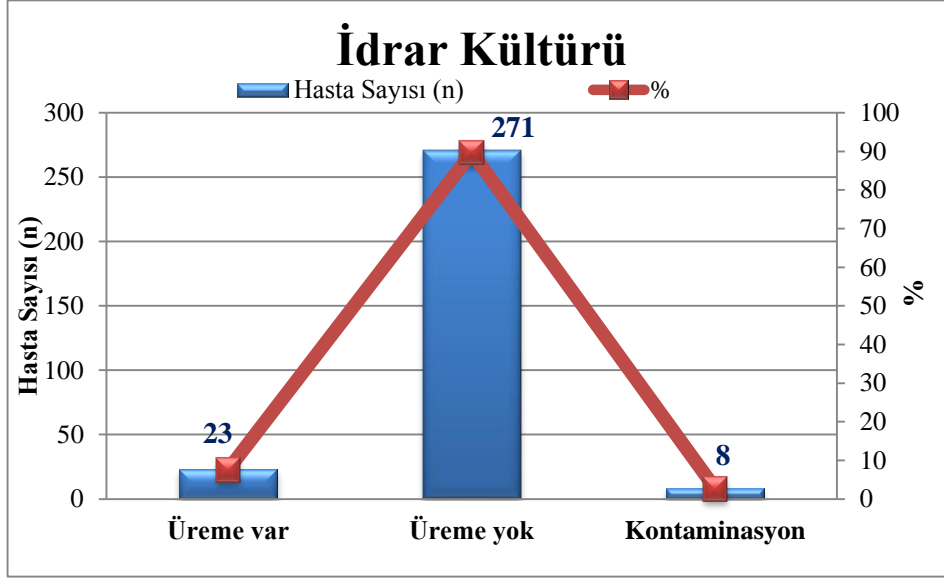
Şekil 18.Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Tablo 9.Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması

AKUT FAZ REAKTANLARI	KAN KÜLTÜRÜ				P
	ÜREME (-)		ÜREME (+)		
	Ortanca	Min.-Maks.	Ortanca	Min.-Maks.	
WBC(/mm ³)	11,30	1,6-43,2	10,20	1,2-29,7	0,102
CRP (mg/dl)	1,29	0,01-21	1,07	0,09-19,9	0,357
IL-6 (pg/ml)	59,53	1,01-5665,8	91,38	1,84-8261,5	0,315
TNF- α (pg/ml)	13,53	2,63-4019	11,43	2,73-3348,67	0,929
SAA (mg/dl)	29,65	0,23-29,7	28,35	0,07-29,7	0,190

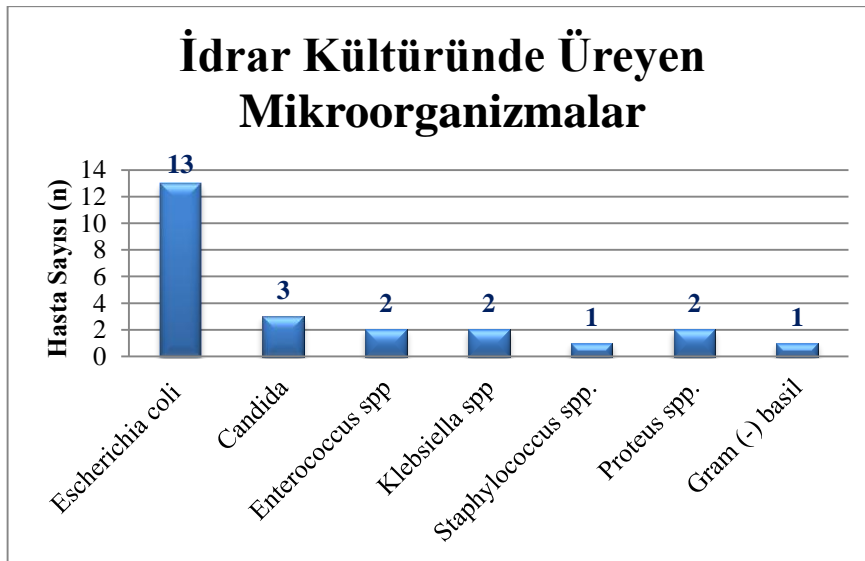
Bakteriyemi saptanmayan olguların WBC değerlerinin ortancası 11,30/mm³ ve minimum-maksimum değeri 1,6-43,2/mm³ olarak tespit edilmiştir. Bakteriyemi saptanan olguların WBC değerlerinin ortancası 10,20/mm³ ve minimum-maksimum değeri 1,2-29,7/mm³ olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında WBC açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,102). Bakteriyemi saptanmayan olguların CRP değerlerinin ortancası 1,29 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,01-21 mg/dl idi. Bakteriyemi saptanan olguların CRP değerlerinin ortancası 1,07 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,09-19,9 mg/dl idi. Her iki grup arasında CRP açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,357). Bakteriyemi saptanmayan olguların IL-6 değerlerinin ortancası 59,53 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 1,01-5.665,8 aralığı pg/ml idi. Bakteriyemi saptanan olguların IL-6 değerlerinin ortancası 91,38 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 1,84-8.261,5 pg/ml idi. Her iki grup arasında IL-6 açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,315). Bakteriyemi saptanmayan olguların TNF- α değerlerinin ortancası 13,53 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,63-4.019 pg/ml idi. Bakteriyemi saptanan olguların TNF- α değerlerinin ortancası 11,43 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,73-3.348,67 pg/ml idi. Her iki grup arasında TNF- α açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,929). Bakteriyemi saptanmayan olguların SAA değerlerinin ortancası 29,65 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,23-29,7 mg/dl idi. Bakteriyemi saptanan olguların SAA değerlerinin ortancası 28,35 mg/dl ve dağılım aralığı 0,07-29,7 mg/dl idi. Her iki grup arasında SAA açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,19).

Çalışmamıza aldığımız bu hastaların bir kısmından aynı zamanda gönderilen idrar kültürü sonuçları değerlendirildiğinde toplamda gönderilen idrar kültürü sayısı 302 idi. Bu kültürlerin 23 (%7,6)'ünde üreme saptanmıştır. Üç yüz iki hastadan 8 (%2,7)'inin üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 19.İdrar kültürü

Çalışmamızda hastaların idrar kültürlerinden izole edilen etkenler değerlendirildiğinde, 13 hastadan *Escherichiacoli*, 1 hastadan *Klebsiellaspp.*, 2 hastadan *Enterococcuspp.*, 3 hastada *Candida*, 1 hastada *Staphylococcus spp.*, 2 hastada *Proteus spp.*, 1 hastada *gram negatif basil* üremesi saptanmıştır.



Şekil 20.İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar

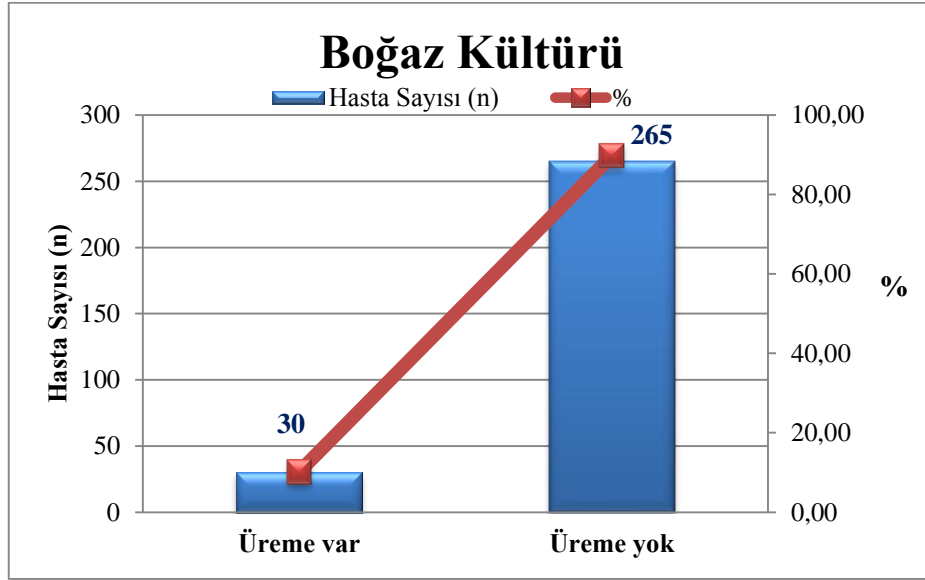
Tablo 10. İdrar kültüründe üreme olan ve olmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması

AKUT FAZ REAKTANLARI	İDRAR KÜLTÜRÜ				P
	ÜREME (-)		ÜREME (+)		
	Ortanca	Min.-Maks.	Ortanca	Min.-Maks.	
WBC(/mm ³)	11,10	1,2-42,5	11,90	1,6-43,2	0,68
CRP (mg/dl)	1,37	0,01-21,1	0,73	0,9-14,0	0,701
IL-6 (pg/ml)	65,63	1,01-5665,8	24,92	3,04-144,92	0,353
TNF- α (pg/ml)	10,82	2,81-2508,1	10,49	2,63-4019,0	0,976
SAA (mg/dl)	28,74	0,07-29,7	29,61	0,28-29,7	0,916

İdrar kültüründe üreme saptanmayan olguların WBC değerlerinin ortancası 11,10/mm³ ve minimum-maksimum değeri 1,2-42,5/mm³ idi. İdrar kültüründe üreme saptanan olguların WBC değerlerinin ortancası 11,90/mm³ ve minimum-maksimum değeri 1,6-43,2/mm³ idi. Her iki grup arasında WBC açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,68). İdrar kültüründe üreme saptanmayan olguların CRP değerlerinin ortancası 1,37 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,01-21,1 mg/dl idi. İdrar kültüründe üreme saptanan olguların CRP değerlerinin ortancası 0,73 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,9-14 mg/dl idi. Her iki grup arasında CRP açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,701). İdrar kültüründe üreme saptanmayan olguların IL-6 değerlerinin ortancası 65,63 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 1,01-5.665 pg/ml idi. İdrar kültüründe üreme saptanan olguların IL-6 değerlerinin ortancası 24,92 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 3,04-144,92 pg/ml idi. Her iki grup arasında IL-6 açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,353). İdrar kültüründe üreme saptanmayan olguların TNF- α değerlerinin ortancası 10,82 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,81-2.508,08 pg/ml idi. İdrar kültüründe üreme saptanan olguların TNF- α değerlerinin ortancası 10,49 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,63-4.019 pg/ml idi. Her iki grup arasında TNF- α açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,976). İdrar kültüründe üreme saptanmayan olguların SAA değerlerinin ortancası 28,74 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,07-29,7 mg/dl idi. İdrar kültüründe üreme saptanan olguların SAA değerlerinin ortancası 29,61 mg/dl ve minimum-

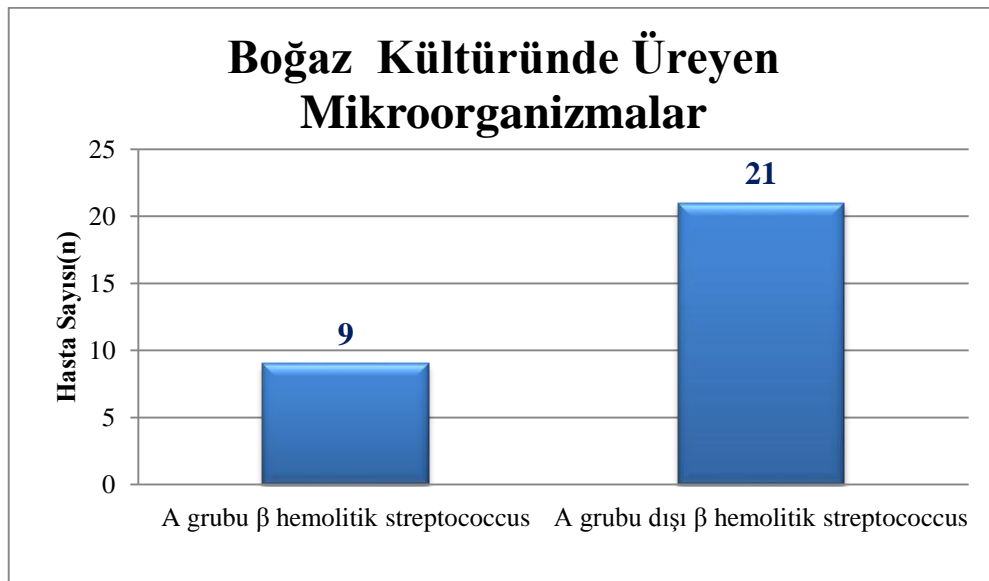
maksimum değeri 0,28-29,7 mg/dl idi. Her iki grup arasında SAA açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,916).

Çalışmamıza aldığımız bu hastaların bir kısmından aynı zamanda gönderilen boğaz kültürü sonuçları değerlendirildiğinde toplamda gönderilen boğaz kültürü sayısı 295 idi. Bu kültürlerin 32 (%8,4)'sinde üreme saptanmıştır.



Şekil 21.Boğaz Kültürü

Çalışmamızda hastaların boğaz kültürlerinden izole edilen etkenler değerlendirildiğinde, 13 hastadan A grubu β hemolitik streptococcus, 15 hastadan A grubu dışı β hemolitik streptococcus üremesi oldu.



Şekil 22.Boğaz kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Tablo 11. Boğaz kültüründe üreme olan ve olmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması

AKUT FAZ REAKTANLARI	BOĞAZ KÜLTÜRÜ				P
	ÜREME (-)		ÜREME (+)		
	Ortanca	Min.-Maks.	Ortanca	Min.-Maks.	
WBC(/mm ³)	10,90	1,6-43,2	13,20	2,2-24,3	0,138
CRP (mg/dl)	1,23	0,01-21,1	3,32	0,31-21,1	0,003
IL-6 (pg/ml)	80,30	2,3-8261,5	39,04	1,14-179,1	0,173
TNF- α (pg/ml)	10,26	2,63-4019	15,66	2,81-70,65	0,774
SAA (mg/dl)	28,35	0,23-29,7	29,70	27,65-29,70	0,143

Boğaz kültüründe üreme saptanmayan olguların WBC değerlerinin ortancası 10,90/mm³ ve minimum-maksimum değeri 1,6-43,2/mm³ idi. Boğaz kültüründe üreme saptanan olguların WBC değerlerinin ortancası 13,20/mm³ ve minimum-maksimum değeri 2,2-24,3/mm³ idi. Her iki grup arasında WBC açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,138). Boğaz kültüründe üreme saptanmayan olguların CRP değerlerinin ortancası 1,23 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,01-21,1 mg/dl idi. Boğaz kültüründe üreme saptanan olguların CRP değerlerinin ortancası 3,32 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,31-21,1 mg/dl idi. Her iki grup arasında CRP açısından anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (p=0,003). Boğaz kültüründe üreme saptanmayan olguların IL-6 değerlerinin ortancası 80,30 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,3-8.261,53 pg/ml idi. Boğaz kültüründe üreme saptanan olguların IL-6 değerlerinin ortancası 39,04 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 1,14-179,07 pg/ml idi. Her iki grup arasında IL-6 açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,173). Boğaz kültüründe üreme saptanmayan olguların TNF- α değerlerinin ortancası 10,26 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,63-4.019 pg/ml idi. Boğaz kültüründe üreme saptanan olguların TNF- α değerlerinin ortalaması 15,66 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,81-70,65 pg/ml idi. Her iki grup arasında TNF- α açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,774). Boğaz kültüründe üreme saptanmayan olguların SAA değerlerinin ortancası 28,35 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,23-29,7 mg/dl idi. Boğaz kültüründe üreme saptanan olguların SAA değerlerinin ortancası 29,70 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 27,65-29,7 mg/dl idi. Her iki grup arasında SAA açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,143).

Tablo 12. Tüm kültür sonuçlarına göre üreme olan ve olmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması

AKUT FAZ REAKTANLARI	TÜM KÜLTÜR SONUÇLARI				P
	ÜREME (-)		ÜREME (+)		
	Ortanca	Min.-Maks.	Ortanca	Min.-Maks.	
WBC(/mm ³)	11,10	2,60-42,50	11,30	1,2-43,20	0,71
CRP (mg/dl)	1,19	0,01-21,10	1,49	0,09-21,10	0,031
IL-6 (pg/ml)	76,61	1,01- 5665,84	65,63	1,14-8261,53	0,57
TNF- α (pg/ml)	10,82	2,85- 3348,67	19,96	2,63-4019	0,734
SAA (mg/dl)	29,45	0,23-29,70	28,53	0,07-29,70	0,608

Tüm kültür sonuçlarına göre üreme saptanmayan olguların WBC değerlerinin ortancası 11,10/mm³ ve minimum-maksimum değeri 2,60-42,50/mm³ idi. Üreme saptanan olguların WBC değerlerinin ortancası 11,30/mm³ ve minimum-maksimum değeri 0,2-43,20/mm³ idi. Her iki grup arasında WBC açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,71). Kültür sonuçlarına göre üreme saptanmayan olguların CRP değerlerinin ortancası 1,19 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,01-21,10 mg/dl idi. Üreme saptanan olguların CRP değerlerinin ortancası 1,49 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,09-21,1 mg/dl idi. Her iki grup arasında CRP açısından anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (p=0,031). Kültür sonuçlarına göre üreme saptanmayan olguların IL-6 değerlerinin ortancası 76,61 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 1,01-5.665,84 pg/ml idi. Üreme saptanan olguların IL-6 değerlerinin ortancası 65,63 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 1,14-8.261,53 pg/ml idi. Her iki grup arasında IL-6 açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,57). Kültür sonuçlarına göre üreme saptanmayan olguların TNF- α değerlerinin ortancası 10,82 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,85-3.348,67 pg/ml idi. Üreme saptanan olguların TNF- α değerlerinin ortalaması 19,96 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,63-4.019 pg/ml idi. Her iki grup arasında TNF- α açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,734). Kültür sonuçlarına göre üreme saptanmayan olguların SAA değerlerinin ortancası 29,45 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,23-29,70 mg/dl idi. Üreme saptanan olguların SAA değerlerinin ortancası 28,53 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,07-29,70 mg/dl idi. Her iki grup arasında SAA açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,608).

5. TARTIŞMA

Ateş, çocuk sağlığı ve hastalıklarıyla ilgilenen doktorların en sık karşılaştıkları sorunlardan biridir (104-108). Ateşli bebeklerin ve küçük çocukların değerlendirilmesiyle ilgili pek çok rehber hekimlerin karar vermelerine yardımcı olmak üzere yayınlanmıştır (106, 107). Ancak yine de bu çocukların değerlendirilmelerinde ve tedavilerinde uygulanan yaklaşımlar belirgin farklılıklar göstermektedir (109, 110).

Ateşli çocuklarda doktorların endişesi ateş nedeninin bakteriyel bir enfeksiyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığıdır, çünkü bakteriyel enfeksiyonlarda mümkün olduğunca erken tanı ve acilen antibiyotik tedavisi başlanması gerekir. Diğer taraftan çocukluk çağında ateşin en sık sebebi viral enfeksiyonlardır. Çoğu viral enfeksiyonun tedavisinde sadece semptomatik tedavi yeterlidir. Bu enfeksiyonları erken dönemde bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt etmek oldukça güçtür. Günlük uygulamada genel durum ve akut faz yanıtları bu ayırım için sıkça kullanılmaktadır (1, 106, 108).

Günlük uygulamada kullandığımız bakteriyemi ve ciddi bakteriyel enfeksiyonu ön görmede akut faz yanıtlarının değeri tartışmalıdır. Kan kültürü pozitifliği için en az 2-4 gün gerektiğinden kan kültürü erken dönemde yardımcı olamamaktadır (111). Günümüzde erken dönemde bu tanıyı kesinleştirecek herhangi bir laboratuvar göstergesi de yoktur (1, 106, 108). Bu nedenle bakteriyemi riski taşıyan çocukların yine akut faz yanıtlarıyla öngörülmesi öncelikkazanmaktadır. Fakat akut faz yanıtlarının da pozitifleşmesi belirli zaman gerektirir ve bazen viral enfeksiyonlarda da pozitiflik olabilir (107, 112-114). Her genel durumu iyi ateşli çocuğun antibiyotik tedavisine alınması, hem maliyeti hem de toplumda antibiyotik direncinin artmasına neden olacağından uygun değildir. Antibiyotik başlanmayan riskli çocuklarda ise ölümcül

olabilecek ciddi bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Doktorlar bu ikilem içinde erken dönemde karar vermek durumunda kalmaktadır.

Bakteriyemi, sosyoekonomik, coğrafi ve ulusal bir eğilim göstermemektedir (115). Cinsiyetinde bakteriyemi gelişiminde etkisiz olduğu gösterilmiştir (116, 117). Bizim çalışmamızda hastaların %58'si erkek, %42'si kızdı. Bakteriyemi saptanan olgular arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bakteriyemi her yaşta görülebilmekle beraber yenidoğan bebekler hariç tutulduğunda en iyi 1-3ay ve 3-36 ay arası çocuklarda irdelenmiştir. Jaffe ve arkadaşları, 3-36 ay arası hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 3-24 aylık çocuklarda gizli bakteriyemi riskini %2,5, 25-36 aylık çocuklarda gizli bakteriyemi riskini ise %4 olarak bildirilmiştir (118). McGowan ve ark. (119) yaptıkları çalışma sonucunda bir aydan küçük bebekler dışında en yüksek bakteriyemi sıklığının 7-12 ay arası çocuklarda olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada bakteriyemili hastaların en sık 3-24 ay aralığında olduğu belirlenmiştir (120). Çalışmalarda yönetimle ilgili ortak görüş 2 yaş altı çocukları riskli kabul etmek şeklindedir. Bununla birlikte yaş ile bakteriyemi oranları arasındaki ilişkinin anlamlı bulunmadığı çalışmalar da vardır (118, 121-123).

Bizim çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olgularda yaş ortalaması 55,31±45,44 ay ve minimum-maksimum değeri1-203 ay idi. Bakteriyemi saptanan olguların yaş ortalaması 77,27±54,03 ay ve minimum-maksimum değeri1-192 ay idi. Bununla birlikte yaş ile bakteriyemili olgular arasındaki ilişki anlamlı bulunamadı.

Kan kültürlerinde kontaminasyon her zaman için tanıda karışıklığa neden olmaktadır. Deri antisepsisi uygun olarak yapılmadığında ve özellikle tek kan kültürü şişesine örnek alındığında kontaminasyon riski artar ve bu üremeler için etken kontaminasyon ayırımı zorlaşır (124). Bizim çalışmamızda kontaminasyon oranımız %2,63'tür. Bu oran gelişmiş ülkelerde bildirilen oranlar (%2-2,9) ile benzerdir (106, 111, 125). Literatürde bulaş oranını çok yüksek (%16,9) bildiren yayınlar da mevcuttur (121). Yapılan çeşitli çalışmalarda kontaminasyon oranlarına baktığımızda; Köseoğlu ve ark. (126) yaptıkları çalışmada %4,8, Özyurt ve ark. (127) yaptıkları çalışmada %3,3, Adalati ve ark. (128) yaptıkları çalışmada %1,3, Sevim ve ark. (129) yaptıkları çalışmada %10,5, Saniç ve ark. (130) yaptıkları çalışmada %2,3 olarak görülmektedir.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz kan kültürü sonuçlarına göre, acil serviste alınan kültürlerin kuralına uygun olarak alındığını düşünmekteyiz.

İncelenen 380 hastaya ait kan kültürlerinin 22'sinde etken bakteri üremesi saptanmıştır. Çalışmamızda bakteriyemi oranı %5,7 olarak bulunmuştur. Etkenlere göre dağılım sırasıyla 7 hastada *Staphylococcus aureus*, 5 hastada *Streptococcus pneumoniae*, 5 hastada *Escherichia coli*, 2 hastada *Klebsiella spp.*, 2 hastada *Acinetobacter spp.*, 1 hastada *Enterococcus spp.* şeklindeydi.

Bakteriyel enfeksiyona karşı, birçok immün mekanizmanın devreye girmesiyle çeşitli enflamatuvar moleküller dolaşıma salınır. Bu moleküllerin, enfeksiyonun tanı ve takibinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyon tanısı, bakteriyemi varlığı, hastalığın seyri ve mortalitesi açısından kullanılan bu parametreler arasında WBC, TNF- α , interleükinler başta olmak üzere sitokinler, CRP ve SAA gibi akut faz proteinleri bulunmaktadır. Bu parametreler ile ilişkili ortak problem, özgül olmamaları ve hastalığın şiddeti ile her zaman korelasyon göstermemeleridir (5).

Erken dönemde bakteriyemi riskini belirlemede birçok test üzerinde çalışılmaktadır; ancak kesin tanıya götürecek test henüz yoktur. Beyaz küre sayısı bakteriyemi tanısında üzerinde en çok çalışma yapılan testtir. Ucuz olması, kolay ulaşılması nedeniyle halen en sık kullanılan yöntemdir (106, 108, 131, 132). $15.000/\text{mm}^3$, bakteriyemi için sınır kabul edilebilir (131-133). Ancak bazı çalışmalar sadece WBC sayısının kullanılmasının gizli bakteriyemi değerlendirmede yetersiz kalacağını da bildirilmektedir (134-139). Ateşi çok yüksek olan ($39,5^\circ\text{C}$) çocuklarda lökosit sayısı arttıkça bakteriyemi riski artar (133, 140). McCarthy ve ark. (116) WBC ve ESH (eritrosit sedimantasyon hızı)'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında, WBC'nin $15.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması ya da ESH'nin 30 mm/h'in üzerinde olmasının, bakteriyemi sıklığını 3 kat arttırdığını göstermişlerdir. McGowan ve ark. (119) WBC sayısı arttıkça bakteriyemi sıklığının arttığını, $\text{WBC}>20.000/\text{mm}^3$ olması durumunda bakteriyeminin daha sık görüldüğünü göstermişlerdir. Baron ve Fink (141) yaptıkları bir çalışmada lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ olarak ele alındığında bakteriyemi belirlemede duyarlılığı %87, özgüllüğü %73 olarak bulmuşlardır. Dershevitz ve ark. (115) WBC ile bakteriyemi prevalansı arasında doğrudan bir ilişki olduğuna dikkat çekmiş; ancak pozitif kan kültürü olan hastalarda WBC'nin sınırlı bir belirleyici olduğunu ifade etmişlerdir. Fleisher ve ark. (142) yaptıkları çalışmada $39,5^\circ\text{C}$ 'nin üzerinde ateşi olan

çocuklarda lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlarda gizli bakteriyemi prevalansı %1,5 iken, lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olanlarda %7,5 olarak bildirilmiştir. Carroll ve ark. (143) çalışmasında gizli bakteriyemi saptanan çocuklarda WBC sayısı ($23.790 \pm 870/\text{mm}^3$), bakteriyemi saptanmayanlardan ($19.000 \pm 1.647/\text{mm}^3$) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Jaffe ve ark. (118) toplam 955 hastanın %2'sinde gizli bakteriyemi saptadıkları çalışmalarında bakteriyemi saptanan hastalarda WBC sayısını, bakteriyemi saptanmayan hastaların WBC sayısından yüksek bulmuşlardır. 519 çocukta %11,6 oranında gizli bakteriyemi saptanan çok merkezli bir çalışmada bakteriyemi saptanan hastalarda WBC sayısı $23.000/\text{mm}^3$ iken bakteriyemi saptanmayanlarda $15.900/\text{mm}^3$ bulunmuştur (122). Haddon ve ark. (144) ise 534 hastanın %3,4'ünde gizli bakteriyemi saptadıkları çalışmalarında $20.000/\text{mm}^3$ 'e eşit ve üzerinde WBC'nin bakteriyemi için pozitif prediktif değerini %10'un altında bulduklarını belirtmişlerdir. Berezin ve Lazzetti (121) yaptıkları bir çalışmanın sonucunda WBC'nin gizli bakteriyemi için belirleyici bir faktör olmadığını belirtmişlerdir. Ayoola (138), Afrika'da 3 yaşından küçük 1021 ateşli hastanın 39'unda bakteriyemi saptamıştır. WBC için sınır değerin $\geq 15.000/\text{mm}^3$ alınması durumunda, bu hastalarda sadece WBC sayısına göre hareket edilirse hastaların %79,5'inde tanının atlanmış olacağı bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan hastalarda WBC değerinin ortancası $11,30/\text{mm}^3$ 'tür. Minimum-maksimum değeri ise mm^3 'te 1,6-43,2 idi. Bakteriyemi saptanan olguların WBC değerinin ortancası $10,20/\text{mm}^3$ 'tür. Minimum-maksimum değeri ise mm^3 'te 1,2-29,7 idi. WBC sayısının bakteriyemili olguları belirlemede anlamlı olmadığını saptadık. Çalışmamızın sonucunda WBC değerinin bakteriyemi saptamada belirleyici olmadığını düşünmekteyiz.

CRP enfeksiyöz hastalıkların tanı ve izleminde en sık kullanılan akut faz reaktanlarından. Ancak CRP yüksekliği spesifik bir bulgu değildir. Du ve ark. (143) SIRS'lı hastalarda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etiyojijiyi saptamada belirteçleri karşılaştırdıkları çalışmalarında CRP, SIRS bulguları olan tüm hastalarda artmıştır. Fakat enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz kökeni belirlemede hasta grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Gendrel (145) çalışmasında, invaziv bakteriyel enfeksiyonda ortalama CRP değerini 148,4 mg/dl saptamıştır. Aynı değer invaziv olmayan bakteriyel enfeksiyonda 82,8 mg/dl, viral enfeksiyonlarda 19,5 mg/dl saptanmıştır. Çalışmaya göre

bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında CRP'nin tek başına %98 duyarlılığı mevcuttur. Bir çalışmaya göre CRP bakteriyemi açısından %89 duyarlılığa ve %88 negatif prediktif değere sahiptir (113).

Çalışmamızda bakteriyemi saptanan olguların CRP değerinin ortancası 1,07 mg/dl bakteriyemi saptanmayan olguların CRP değerinin ortancası ise 1,29 mg/dl idi. CRP düzeyinin bakteriyemili olguları belirlemede anlamlı olmadığını saptadık.

TNF- α ile bakteriyemi arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılan konulardan biridir. Tracay ve ark. (146) yaptıkları hayvan deneylerinde yüksek doz TNF- α uygulanan vakalarda sepsis ve septik şok geliştiğini gözlemişlerdir. Hack ve ark. (147) erişkin hastalarda yaptıkları çalışmalarında, sepsis olgularında 37 hastanın 32'sinde TNF- α serum düzeyinin arttığını gözlemişler. Giardin ve ark. (148) çalışmalarında, TNF- α serum düzeylerini gramnegatif sepsisli olgularda daha yüksek bulmuşlar.

Bizim çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olguların TNF- α değerinin ortancası 13,53 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,63-4.019 pg/ml idi. Bakteriyemi saptanan olguların TNF- α değerinin ortancası ise 11,43 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,73-3.348,67 pg/ml idi. Her iki grup arasında TNF- α açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonucun TNF- α 'nın yarı ömrünün kısa olması ve serum seviyesini birçok faktörün etkilemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

IL-6'nın enfeksiyondan 2 saat sonra yükseldiği 12 saat sonra en yüksek seviyeye çıktığı ve 24. saatte negatifleştiğini bildiren bazı çalışmalar olduğu gibi Panere ve ark. (149) yaptıkları çalışmada; IL-6 yüksekliğinin 48 saat kadar devam ettiği ve seri IL-6 ölçümünün sepsisin erken tanısında yararlı olabileceği sonucuna varmışlar. Hack ve ark. (147) erişkinlerdeki bakteriyel sepsis olgularında IL-6 düzeyinin arttığı ve bu artışın mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Sullivan ve ark. (150) çocuklarda benzer bir sonuca varmışlar ve IL-6'nın mortalite ile ilişkili olduğunu yayınlamışlardır. Groll ve ark. (151) nazokomiyal sepsis tanısı almış 10 yenidoğanın 8'inde IL-6 seviyesinin arttığını ve uygulanan tedavi ile normal değerlerine ulaştığını ortaya koymuşlardır. Üstündağ ve ark. (152) 20 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada IL-6 düzeyinin sepsis grubunda kontrol grubuna göre yükseldiğini ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı oranda düştüğünü tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olguların IL-6 değerinin ortancası 59,53 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 1,01-5.665,8 pg/ml idi. Bakteriyemi saptanan olguların IL-6 değerinin ortancası 91,38 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 1,84-8.261,5 pg/ml idi. Her iki grup arasında IL-6 açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

SAA, enflamasyonun başlamasından sonra 8 saat içinde yükselir, 24 saatte en yüksek seviyesine ulaşır, 48 saatten sonra azalmaya başlar (80). Prematüre bebeklerde neonatal sepsis tanısında SAA ile CRP'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kan kültüründe üreme olan hastalar ile üreme olmayan hastalar arasında CRP ve SAA arasında anlamlı fark saptanmamıştır (153). Yenidoğanlarda yapılan başka bir çalışmada, kan kültüründe üreme olan sepsisli yenidoğanlar ile üreme olmayanlar arasında, CRP ve SAA düzeyleri ile ESH bakımından fark olmadığı saptanmıştır (154). Çetinkaya ve ark. (153) yaptıkları çalışmada CRP-SAA arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Lannergard ve ark. (155) yapmış oldukları çalışmada, viral ve bakteriyel enfeksiyon gruplarında CRP ile SAA arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Huttunen ve ark. (156) yaptıkları çalışmada, CRP ile SAA arasında anlamlı korelasyon olduğunu ve SAA ölçümünün tek başına ek bir bilgi sağlamadığını belirtmişlerdir. Tüm bu sonuçlar her iki parametrenin de enflamasyon durumunda artan akut faz proteini olduğunu, her 2 parametrenin de bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiğini düşündürmektedir. Lannergard ve ark. (155) yaptıkları çalışmada, CRP ve SAA değerlerini bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara göre daha yüksek saptamışlardır. Ancak CRP ve SAA, bakteriyel enfeksiyonlar (pnömoni, streptokokkal farenjit, sepsis ve ağır sepsis) arasında değerlendirildiğinde aralarında fark saptanmamıştır. Huttunen ve ark. (156) tarafından çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, CRP ve SAA'nın bakteriyel menenjitli hastalarda bakteriyemi ve pnömonili hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, CRP ve SAA düzeylerinin kritik hastalar ile kritik olmayan hastalar arasında farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (156).

Bizim çalışmamızda, bakteriyemi saptanmayan olguların SAA değerinin ortancası 29,65 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,23-29,7 mg/dl idi. Bakteriyemi saptanan olguların SAA değerinin ortancası 28,35 mg/dl ve minimum-maksimum

değeri 0,07-29,7 mg/dl idi. Her iki grup arasında SAA açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Ateş nedeni ile değerlendirilen çocuklardaki enfeksiyonların %5-6'sından İYE'ler sorumludur (157). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 380 hastanın 302'sinden gönderilen idrar kültürü sonuçları değerlendirildiğinde 23(%6) hastada idrar yolu enfeksiyonu saptandı. İdrar yolu enfeksiyonu saptanan hastaların 15'i kız, 8'i erkekti. İdrar yolu enfeksiyonu saptanan hastaların 13'ünde *E.coli*, 3'ünde *Candida*, 2'sinde *Klebsiella spp.*, 2'sinde *Enterococcus spp.*, 2'sinde *Proteus spp.*, 1'inde *Staphylococcus spp.*, 1'inde *Gram negatif basil* üremesi oldu. Ayata ve ark. (158), Isparta'da üriner enfeksiyonlu 107 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada *E. coli* 63 (%58,89), *Klebsiella* 18 (%16,82), *Proteus* 10 (%9,35), *S. epidermidis* 4 (%3,74), *Enterobacter* 4 (%3,74), *Koliform bakteri* 2 (%1,87), *D grubu Streptokok* 2 (%1,87), *Pseudomonas* 1 (%0,93), *Enterokok* 1 (%0,93), *Providencia spp.* 1 (%0,93) ve *S. aureus*'u 1 (%0,93) oranlarında tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Törel Ergür ve ark. (159), Sivas'ta üriner enfeksiyonlu 240 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada etkenleri sıklık sırasına göre; *E.coli* 160 (%66,66), *Enterobacter* 50 (%20,83), *Koagülaz negatif stafilokok* 18 (%7,5) ve *Pseudomonas aeruginosa*'yı 12 (%5,01) oranlarında tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Arısoy ve ark. (160), Elazığ'da üriner enfeksiyonlu 152 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada, çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında etkenleri sıklık sırasına göre; *E.coli* 98 (%64,5), *Proteus* 26 (%17,1), *Enterobacter aerogenes* 15 (%9,9), *Enterokok* 7 (%4,6), *Koagülaz pozitif stafilokok* 3 (%2), *Koagülaz negatif stafilokok* 2 (%1,3) ve *Pseudomonas*'ı 1 (%0,6) oranlarında tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Gram negatif mikroorganizmalardan *E. coli*, ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Sıklık açısından patojenler değerlendirildiğinde çalışmamızın diğer çalışmalarla örtüşmemesini, değerlendirilen üreme saptanmış idrar kültür sayısının azlığına bağlamaktayız. Bizim çalışmamızda idrar kültüründe üreme olan hiçbir hastanın kan kültüründe üreme olmadı. İdrar kültüründe üreme saptanan hastalar ile idrar kültüründe üreme saptanmayan hastalar kıyaslandığında, her iki grup arasında WBC, CRP, IL-6, TNF- α ve SAA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 380 hastanın 295'inden gönderilen boğaz kültürü sonuçları değerlendirildiğinde 30 (%10,1) hastanın boğaz kültüründe üreme saptandı. Boğaz kültüründe üreme saptanan hastaların 9'unda *A grubu β hemolitik streptokok*,

21'inde *A grubu dışı β hemolitik streptokok* üremesi tespit edildi. Çocuklarda 5-14 yaş arasında görülen akut faranjit olgularının % 30'undan *A grubu β hemolitik streptokok* sorumludur (161). *A grubu β hemolitik streptokok* tonsillofarenjitlerinin tedavisinin başarısız olması halinde, akut eklem romatizması ve glomerülonefrit gibi ciddi sorunlarla karşılaşılabilir (162). Bizim çalışmamızda *A grubu β hemolitik streptokok* enfeksiyonu sıklığı literatüre oranla düşük tespit edildi. Çalışmamızda boğaz kültüründe üreme olan hiçbir hastanın kan kültüründe üreme olmadı. Boğaz kültüründe üreme saptanan hastalar ile boğaz kültüründe üreme saptanmayan hastalar kıyaslandığında, her iki grup arasında WBC, IL-6, TNF- α ve SAA açısından istatistiksel anlam farkı bulunmazken CRP açısından anlamlı fark bulundu (p=0,003). Kaplan ve ark. (163) yaptıkları çalışmada CRP pozitifliğinin, faranjit bulguları olduğunda, *S. Pyogenes* enfeksiyonu açısından önemli olduğunu vurgulamıştır. Tonsillalar ve farenkste enfeksiyon bulgusu olan hastalarda, CRP pozitifliği de varsa bu enfeksiyonun bakteriyel olma olasılığının çok yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Tüm kültür sonuçları kümülatif olarak değerlendirildiğinde ise, herhangi bir kültürde üremesi olan olgular ile üremesi olmayan olgular arasında WBC, IL-6, TNF- α ve SAA açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, CRP açısından fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,031).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar geriye dönük bir çalışmanın sonuçlarıdır. Bu açıdan ihtiyatlı yaklaşılmalıdır. Bakteriyemiye öngörmede WBC, CRP, IL-6, TNF- α ve SAA'nın kısıtlı olduğu görüşündeyiz. Bununla birlikte özellikle boğaz kültürü olmak üzere kültür sonuçları beklenirken CRP yüksekliğinin mevcut hastalığın bakteriyel olma olasılığını desteklediğini düşünmekteyiz. Bu çalışmanın sonuçları ileriye dönük daha kapsamlı bir çalışmayla doğrulanmayı gerektirmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamıza 15 aylık süreçte çocuk acil polikliniğine ateş şikâyetiyle getirilen, hastanemizde ölçülen timpanik ateşleri 38°C üstünde tespit edilmiş ve kan kültürü alınmış 380 çocuk hasta alındı.
2. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 158'i (%42) kız, 222'si (%58) erkek hastaydı. Kız/erkek oranı 0,7 idi. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayanlar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu.
3. Çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olgularda yaş ortalaması 55,31±45,44 ay ve dağılım aralığı 1-203 ay idi. Bakteriyemi saptanan olguların yaş ortalaması 77,27±54,03 ay ve dağılım aralığı 1-192 ay idi. Bununla birlikte yaş ile bakteriyemili olgular arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı.
4. Çalışmaya alınan 380 hastanın 22 (%5,7)'sinde bakteriyemi saptandı. On (%2,63) kan kültüründe üreme olmasına karşın hastanın kan kültürü üremesi klinik ve laboratuvar ile uyumlu olmadığı için kontaminasyon kabul edildi. Üç yüz kırk sekiz (%91,6) hastada üreme olmadı.
5. Bakteriyemi saptanan olguların WBC değerinin ortancası 10,20/mm³ ve minimum-maksimum değeri 1,2-29,7/mm³ olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında WBC açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,102).
6. Bakteriyemi saptanan olguların CRP değerinin ortancası 1,07 mg/dl ve minimum-maksimum değeri 0,09-19,9 mg/dl idi. Her iki grup arasında CRP açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,357).
7. Bakteriyemi saptanan olguların IL-6 değerinin ortancası 91,38 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 1,84-8.261,5 pg/ml idi. Her iki grup arasında IL-6 açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,315).

8. Bakteriyemi saptanan olguların TNF- α değerinin ortancası 11,43 pg/ml ve minimum-maksimum değeri 2,73-3.348,67 pg/ml idi. Her iki grup arasında TNF- α açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,929).
9. Bakteriyemi saptanan olguların SAA değerinin ortancası 28,35 mg/dl ve dağılım aralığı 0,07-29,7 mg/dl idi. Her iki grup arasında SAA açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,19).
10. Bakteriyemili hastaları saptamada WBC, CRP, IL-6, TNF- α ve SAA'nın faydasının kısıtlı olduğu tespit edildi. Ancak seri ölçümlerle fayda sağlanabileceğini düşünmekteyiz.
11. Ateş şikayetiyle ocuk acil servisine başvuran çocuklardan iyi bir anamnez alınmalı, dikkatli bir fizik muayene yapılmalı, gelişimleri değerlendirilmeli, ateşli ve ciddi bakteriyel enfeksiyon riski olan hastalardan muhakkak kan kùltürü alınmalı ve kùltür sonucu çıkana kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
12. Kan kùltürü alınırken uygun şekilde ve yeterli miktarda kan alınmasına özen gösterilerek kontaminasyon ve yanlış negatif sonuç oranı düşürülmeye çalışılmalıdır.
13. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastaların idrar kùltürü sonuçlarında üremesi olan ve olmayan olgular kıyaslandığında akut faz reaktanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
14. Boğaz kùltüründe üremesi olan hastaların CRP değeri, üremesi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,003). Bu bağlamda orofarenks ve/veya tonsillerde enfeksiyon bulgusu olan hastalarda CRP pozitifliği bakteriyel enfeksiyon olasılığını düşündürmelidir.
15. Tüm kùltür sonuçları kümülatif olarak değerlendirildiğinde, kùltür sonuçları beklenirken CRP yüksekliğinin mevcut hastalığın bakteriyel olma olasılığını desteklediği düşünölmelidir.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yaptığımız bu çalışmada amacımız, Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Acil Polikliniği'ne Temmuz 2012 ve Ekim 2013 tarihleri arasında yüksek ateş şikâyeti ile getirilmiş ve kan kültürü alınmış çocuklarda bakteriyemi sıklığını araştırmak, bakteriyemi ile ilgili çalışılmış olan serum parametrelerini (lökosit sayısı, CRP, SAA, TNF α , IL-6) değerlendirerek kan kültürü sonuçları beklenirken bakteriyemi riski olan hastaları tespit edebilmek, uygun klinik uygulama ve tedavi yaklaşımında bulunulabilmesine ve komplikasyon riskinin düşürülmesine fayda sağlayabilmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Temmuz 2012 ile Ekim 2013 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi, Çocuk Acil Polikliniği'ne yüksek ateş şikâyeti ile başvuran ve kan kültürü alınmış olan 380 hasta alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların dosya kayıtlarından kan kültürü, gönderilmişse boğaz ve idrar kültürü, akut faz reaktanları (WBC, CRP, IL-6, TNF α , SAA) sonuçlarına ulaşılarak, akut faz reaktanları ile kültür sonuçları arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 158'i (%42) kız, 222'si (%58) erkek hastaydı. Kız/erkek oranı 0,7 idi. Yaşları 1 ay ile 203 ay arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 56 ay; ortanca yaş 46 ay olarak bulundu. Gönderilen kan kültürlerinin 22'sinde üreme saptandı. Hastaların bakteriyemi sıklığı %5,7 olarak tespit edildi. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan hastalar akut faz reaktanları açısından karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların bir kısmından gönderilen idrar kültürü sonuçları değerlendirilip, üremesi olan ve olmayan hastalar akut faz reaktanları açısından karşılaştırıldıklarında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı. Yine çalışmaya dâhil edilen hastaların bir kısmından gönderilen boğaz kültürü sonuçları değerlendirildiğinde, üremesi olan ve olmayan

hastaların WBC, IL-6, TNF α , SAA sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı. Boğaz kültüründe üremesi olan ve olmayan hastaların CRP sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003). Kültür sonuçları kümülatif olarak değerlendirildiğinde herhangi bir kültürde üremesi olan ile olmayan arasında WBC, IL-6, TNF α , SAA sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aynı gruplar arasında CRP sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003).

Sonuç: Çalışma grubumuzdaki bakteriyemi sıklığı %5,7'dir. Bakteriyemi öngörmede WBC, CRP, IL-6, TNF α ve SAA'nın kısıtlı olduğu görüşündeyiz. Boğaz kültüründe üremesi olan hastaların CRP değeri, üremesi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı saptandığından, orofarenks ve/veya tonsillerde enfeksiyon bulgusu olan hastalarda CRP pozitifliği bakteriyel enfeksiyon olasılığını düşündürmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ateş, Kan kültürü, Bakteriyemi, Akut faz reaktanları.

SUMMARY

Introduction and Aim: The aims of this study were to investigate bacteremia frequency of children who came to Turgut Özal Medical Center Pediatric Emergency Department with complaint of fever between June 2012 and October 2013, to determine the patients having the risk of bacteremia while waiting for the results of blood culture by evaluating the serum parameters of bacteremia (the number of leucocyte, CRP, SAA, TNF α , IL-6), and to decline the risk of complication with suitable clinic application and modality.

Appliance and Method: The sample group of the study was 380 patients who came to İnönü University, Turgut Özal Medical Center Hospital Pediatric Emergency Department with complaint of fever and whose blood cultures were taken. From the file records of these patients the results of their blood cultures, throat and urine cultures (if sent), and acute phase reactants were taken, (WBC, CRP, IL-6, TNF α , and SAA) and the relation between acute phase reactants and culture results were studied.

Findings: 158 (%42) of the patients were female and 222 (%58) of them were male. The rate of male/female was 0, 7. Their ages were between one month and 203 months. Average age was found as 56 months and median age as 46 months. In 22 of sent blood cultures reproduction was stated. Patients' frequency of bacteremia was identified as %5,7. When the patients who have and don't have reproduction in blood culture are compared in terms of acute phase reactants; statistically no meaningful correlation between two groups was found. When urine culture results of some patients evaluated, reproductive and non-patients when compared in terms of acute phase reactants There was no statistically significant relationship between the two groups. Again when throat culture results of some patients evaluated, no significant correlation was found

statistically between the patients who have and don't reproduction from the point of WBC, IL-6, TNF α , SAA. A significant difference ($p= 0,003$), in CRP results of the patients who have and don't have throat culture reproduction, was stated. When culture results are evaluated in a cumulative way, statistically no significant difference was found between the patients who have and don't have reproduction in any culture with regard to WBC, IL-6, TNF α , and SAA. Statistically significant difference was found in the CRP results of the same group. ($p=0,003$).

Result: CRP rate of the patients who have reproduction in throat culture is found statistically significant when compared with the patients who don't have reproduction in throat culture, that's why the positive CRP results of patients having infection findings in oropharynx and/or tonsils should be thought as the probability of bacterial infection.

Key words: Fever, Blood culture, Bacteremia, Acute phase reactants.

KAYNAKLAR

1. Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am.*1999; 46: 1073-1109.
2. Taştan Y. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Ateşli Hastaya Yaklaşım Sempozyum Dizisi, 14-15 Haziran 2001, İstanbul, s. 57-68.
3. Simon L, Gauvin F, Amre DK. Serum procalcitonin and c-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 206-217.
4. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995; 273: 117-123.
5. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: An observational study. *Crit Care.* 2004; 8: 12-20.
6. Biddle C. The Neurobiology of the human febrile response. *AANA J.* 2006; 74(2): 145-150.
7. Seçmeer G. Ateşli çocuğa etiyolojik yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi, Ateş.* 2007; 29(4): 359-368.
8. Ceyhan M. Ateş patogenezi. *Katkı Pediatri Dergisi, Ateş.* 2007; 29(4): 351-359.
9. Kavukçu S. Çocuklarda Ateş Değerlendirme ve Tedavisi. *Olgu Sunumları ile Çocuk Hastalıkları. İzmir Güven Kitapevi.* 2005;269-276.
10. Kara A, Seçmeer G, Ceylan M. Ateş. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2007; 29: 351- 478.

11. Alexander K.C. Fever in childhood. *Canadian Family Physician*. 1992; 38: 1832-1836.
12. Korutoğlu G. Ateşli Çocuklarda Rutin Olarak Antipiretik Kullanmayalım. *30. Pediatri Günleri*. 2008: 88-91.
13. Karuse J. Fever in children. *American Family Physican*. 1988;37: 127-135.
14. Rosental TC, Silverstein DA. Fever: What to do and not to do? *Postgrad Med*. 1988;37: 75-84.
15. Schimitt BD. Fever in childhood. *Pediatrics*. 1984;74: 929-936.
16. Leung AK, Robson WL. Febrile convulsions: How dangerous are they? *Postgrad Med*. 1991;89: 1217-1224.
17. Osman O, Brown D, Beattie T, Midgley P. Management of febrile children in a pediatric emergency department. *Health Bull (Edinb)*. 2002;60(1): 33-39.
18. Cengiz B, Ceyhan M, Yıldırım İ, Devrim İ, Hasan T. Ateşli Hastaya Yaklaşım Sempozyumu:26 Mayıs 2006;Ankara.p.1-10.
19. Pahsa A. Ateşli Hastaya Yaklaşım. *Acil İç Hastalıkları Kitabı*. GATA Basımevi Ankara. 2003; 648-56.
20. Bonadia WA. The history and physical assesment of the febrile infant. *Pediatr Clin. North America*. 1998;45: 65-77.
21. McCarthy PL, Klig JE, Kenedy WP, Kahn JS. Fever without apperent source on clinical examination. *Curr. Opin. Pediatr*. 2000;12: 77-95.
22. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: Approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52(3): 811-835.
23. Klin MW, Lorin MI. Fever without localizing signs. In: Oski F, (eds). *Principles and Practice of Pediatrics*. 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott. 1994; 1111-1113.
24. Özkan H. Ateşli Çocuğa Yaklaşım, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Kurulu Yayınları-2. 2002; 12-18.
25. El Rahdi AS, Barry W. Thermometry in peditaric practice. *Archives Disease Child*. 2006;91: 351-356.

26. Fawcett L. The accurancy and reliability of the tympanic membrane thermometer a literature emerg. Nurse. 2001; 9: 13-17.
27. McCarthy Pl, Lembo R, Baron M, Fink Hd, Cicchetti Dv. Predictive value of abnormal physical examination findings in ill, appearing febrile children. Pediatrics. 1985;76: 167-171.
28. Bonodio WA, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serius bacterial infections. Pediatric Infect. Disease Journal. 1993;12: 111-114.
29. Neyzi O, Ertuğrul T, Ateş. Pediatri. Nobel Tıp Kitapevi, 2002;Cilt 1; 473-476.
30. Adam D, Stankov G. Treatment of fever in childhood, European Journal Pediatr.1994;153: 294-402.
31. Pursell E. Physical treatment of fever. Arch. Dis. Child. 2000;82: 238-239.
32. Done AK, Yaffe SJ, Clayton JM. Aspirin dosage for infants and children,J. Pediatr. 1979;95: 615- 617.
33. Kayaalp O. Non-steroidal Antienflamatur İlaçlar, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1998;8: 1026-1061.
34. Bilenko N, Tessler H, Okbe R, Pres J, Gorodischer R. Determinants of antipyretics misuse in children up to 5 years of age: A cross - sectional study. Clin. Ther. 2006;28: 783-793.
35. Black AE, Mackersie A. Acetaminophen dosage in pediatric practice. Anesthesiology. 2000; 92: 1202-1203.
36. Albert KS, Gernaat CM. Pharmacokinetics of ibuprofen. American. J. Med. 1984;77: 44 - 46.
37. Davis R, Brogden RN. Numesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmocokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1994;48: 431-454.
38. Parrillo JE. Pathogeneticmechanisms of septic shock. N Eng J Med. 1993;328:1472.
39. Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. Rev. Infect Dis. 1991;13: 34- 46.

40. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. the true consequences of false-positive results. *JAMA*. 1991;265:365–369.
41. Richter SS. Strategies for minimizing the impact of blood culture contaminants. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2002; 24: 49–53.
42. Reiner LG, Wilson M, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:444-65.
43. Brown EJ, Hosea SW, Frank M. The role of antibody and complement in the reticuloendotelial clearance of pneumococci from the bloodstream. *Rev infect Dis*. 1983;5:797-805.
44. Murray DL, Zonana J, Seidel JS, Yoshimori RN, Imagawa DT, St Geme JW. Relative importance of bacteremia and viremia in the course of acute fevers of unknown origin in outpatient children. *Pediatrics*. 1981; 68: 157–160.
45. Doğanay M, Alp Meşe E. Sepsis. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2008: 877-97.
46. Lehmann LE, Hunfeld KP, Emrich T, Haberhausen G, Wissing H, Hoefft A, Stüber F. A Multiplex real-time pcr assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol*. 2008: 313-24.
47. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: Clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19: 157–63.
48. Pasqualini L, Mencacci A, Leli C, Montagna P, Cardaccia A, Cenci E, et al. Diagnostic performance of a multiple real-time pcr assay in patients with suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward. *J Clin Microbiol*. 2012;50: 1285-8.
49. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19: 788-802.
50. Weinstein MP. Blood culture contamination: Persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol*. 2003;41: 2275-8.
51. Bloos F, Hinder F, Becker K, Sachse S, Mekontso Dessap A, Straube E, et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36: 241-7.

52. Varani S, Stanzani M, Paolucci M, Melchionda F, Castellani G, Nardi L, et al. diagnosis of bloodstream infections in immunocompromised patients by real-time pcr. *J Infect.* 2009;58: 346-51.
53. Gaibani P, Rossini G, Ambretti S, Gelsomino F, Pierro AM, Varani S, et al. Blood culture systems rapid detection how and why (prove it, septifast). *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34: 13-5.
54. Serody JS, Berrey MM, Albritton K. Utility of obtaining blood cultures in febrile neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26: 533-8.
55. Connell TG, Rele M, Cowley D, BATTERY JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics.* 2007;119: 891-6.
56. Standards Unit, Health Protection Agency. Investigation of blood cultures (For organisms other than mycobacterium species). 2012; 6: 1-35.
57. Estripeaut D, Saez-Llorens X. Perinatal bacterial diseases. Feigin RD, Cherry JD, Demler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009: 979-1020.
58. Bauer M, Reinhart K. Molecular diagnostics of sepsis - Where are we today? *Int. J. Med. Microbiol.* 2010;300:411-3.
59. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem.* 2004;50: 1301-14.
60. Bensman A, Durand O, Ulinski T. Urinary tract infections. In: Avner ED, Harman WE, Niaudet P, Yashikowa N editors. *Pediatric Nephrology* sixty edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009: 1299-1311.
61. Elder JS. Urinary tract infection. In: Kliegman, Bebrman, Jenson, Stanton, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2007: 2223-2228.
62. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics.* 1999; 103: 843-852.

63. Li PS, Ma LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Pediatr Child Health*. 2002; 38: 377-381.
64. Kılıçturgay K, İmmunoloji, İstanbul: Nobel Kitabevi. 2003: 15-24.
65. Cengiz A.T, Mısırlıgil A, Aydın M, Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004: 737-745.
66. Ay M, Gürbilek M, Vatansever H, Akut faz proteinleri, *Genel Tıp Dergisi*.1998; 8: 125-323.
67. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein, *J Biol Chem*. 279; 47: 48487–48490.
68. Da Silva T. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis, *Intensive Care Med*. 2002; 28: 235–243.
69. Tunger Ö. Sepsisin tanı ve izlenimde prokalsitonin, CRP ve diğer göstergeler, *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*. Klinik 2007 XIII.
70. Alhan E. Sepsiste tanı ve klinik, *Çocuk Enf Derg*. 2007; 1: 66-72.
71. Pova P. C-reaktif protein: a valuable marker of sepsis, *Intensive Care Med*. 2002; 28: 235-243.
72. Babay HA, Twum Danso K, Kambal Am, Al Otaibi F. Bloodstream infections in pediatric patients. *Saudi Med J*. 2005;26: 1555- 1561.
73. De Beer MC, Yuan T, Kindy MS. Characterization of constitutive human serum amyloid a protein (SAA) as an apolipoprotein. *J Lipid Res*. 1995; 36: 526–34.
74. Kontush A, Chapman MJ. Functionally Defective High-Density Lipoprotein: A new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006; 58: 342-74.
75. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid a, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem*. 1999; 265: 501–23.
76. Sellar GC, Jordan SA, Bickmore WA, Fantes JA, Van Heyningen V, Whitehead AS. The human serum amyloid a protein (SAA) superfamily gene cluster: Mapping to chromosome 11p15. 1 by physical and genetic linkage analysis. *Genomics*. 1994; 19: 221-7.

77. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med.* 1999; 340: 448-54.
78. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid a protein expression during the acute phase response. *Biochem J.* 1998; 334: 489-503.
79. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *AnnNYAcad Sci.* 1982; 389: 39-48.
80. Sönmez Ö. Plevral Efüzyonlu Hastalarda Serum C-Reaktif Proteinin Tanısal Değerinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Heybeliada Sanatoryumu Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim - Araştırma Hastanesi; 2005.
81. Patel H, Bramall J, Waters H, Debeer MC, Woo P. Expression of recombinant human serum amyloid a in mammalian cells and demonstration of the region necessary for high-density lipoprotein binding and amyloid fibril formation by site-directed mutagenesis. *Biochem J.* 1996; 318: 1041-9.
82. Cabana VG, Feng N, Reardon CA, Lukens J, Webb NR, De Beer FC, et al. Influence of apoA-1 and apoE on the formation of serum amyloid a containing lipoproteins in vivo and in vitro. *J Lipid Res.* 2004; 45: 317-25.
83. Habif S. İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi. 2005; 43: 55-65.
84. Benson MD, Aldo-Benson M. Effect of purified SAA on immune response in vitro: mechanisms of suppression. *J Immunol.* 1979; 122: 2077-82.
85. Aldo-Benson MA, Benson MD. SAA suppression of immune response in vitro: Evidence for an effect on T cell-macrophage interaction. *J Immunol.* 1982; 128: 2390-2.
86. Shainkin-Kestenbaum R, Berlyne G, Zimlichman S. Acute phase protein, serum amyloid a, inhibits IL-1 and TNF-induced fever and hypothalamic PGE₂ in mice. *Scand J Immunol.* 1991; 34: 179-83.
87. Zimlichman S, Danon A, Nathan I, Mozes G, Shainkin-Kestenbaum R. Serum amyloid a, an acute phase protein, inhibits platelet activation. *J Lab Clin Med.* 1990; 116: 180-6.

88. Preciado Patt L, Herschkoviz R, Fridkin M. Serum amyloid a binds specific extracellular matrix proteins and induces adhesion of resting cd4 t cells. *J Immunol.* 1996; 156: 11189-95.
89. Xu L, Badolato R, Murphy WJ. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of t lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol.* 1995; 155: 1184-90.
90. Gatt ME, Urieli-Shoval S, Preciado-PattL, Fridkin M, Calco S, Azar Y, et al. Effect of serum amyloid a on selected in vitro functions of isolated human neutrophils. *J Lab Clin Med.* 1998; 132: 414-20.
91. Migita K, Kawabe Y. Serum amyloid a protein induces production of matrix metalloprotein ases by human synovial fibroblasts. *Lab Invest.* 1998; 78: 535-9.
92. Suffredini AF, Fantuzzi G. New insights into the biology of the acute phase response. *J Immunol.* 1999; 19: 203-14.
93. Malle E, DeBeer FC. Human serum amyloid a (saa) protein a prominent acute phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest.* 1996; 26: 427-35.
94. Whicher JJ, Chambers RE. Acute phase response of serum amyloid a protein and c reactive protein to the common cold on influenza. *J Clin Pathol.* 1985; 38: 312-6.
95. Miwata H, Yamada T. Serum Amyloid a protein in acute viral infections. *Arch Dis Child.* 1993; 68: 210-4.
96. De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA, Lanham JG, Hughes GR, Pepys MB. Serum amyloid a protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet.* 1982: 231-4.
97. De Beer FC, Nel AE. Serum amyloid a protein and c reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: Relationship to amyloidosis. *Thorax.* 1984; 39: 196-200.
98. Glojnaric I, Casl MT, Simic D, Lukac J. Serum amyloid a protein (SAA) in colorectal carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39: 129-33.

99. Kaneti J, Winikoff Y, Zimlichman S, Shainkin-Kestenbaum R. Importance of serum amyloid a (saa) level in monitoring disease activity and response to therapy in patients with prostat cancer. *Ural Res.* 1984; 12: 239-41.
100. Casl MT, Bulatovic G, Orlic P, Sabljari-Matovinović M. The diagnostic capacity of serum amyloid a protein for early recognition of kidney allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 1901-4.
101. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1814-8.
102. Cesur S, Irmak H, Eras Z, Yaşar H, Şengül A, Dilmen U ve ark. Sepsisli yeni- doğanlarda serum tnf alfa, il-10, leptin ve crp düzeylerinin prognostik değeri. *Mikrobiyoloji Bul.* 2009; 43: 607-612.
103. Tabak F. Enfeksiyon hastalıklarının acilleri, İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi. 2002; 29: 333-360.
104. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the posthaemophilus influenzae type bera. *Arch Pediatr Adolesc Med.*1998; 152:624-628.
105. Soman M.Characterics and management of febrile young children seen in a family practice. *J Fam Pract.* 1985; 21: 117-122.
106. Larry J, Baraff MD. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med.* 2000; 36: 602-614.
107. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics.*1993; 92: 1-12.
108. Ishimine P.Fever Without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin N Am.*2006; 53: 167– 194.
109. Young P. The management of febrile infants by primary-care pediatricians in Utah: comparison with published practice guidelines. *Pediatrics.*1995; 95: 623-627.
110. Isaacman DJ, Kaminer K, Veligeti H, Jones M, Davis P, Mason JD. Et all. Comperative practice patterns of emergency medicine physicians and pediatric emergency medicine physicians managing fever in young children. *Pediatrics.*2001; 108:354-358.

111. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: Current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics*.2000; 106:505-511.
112. Bennish M, Been MO, Ormiste V. CRP and zeta sedimentation rate as a indicator of pediatric patients. *J Pediatr*. 1984;104:729-732.
113. Peltola H, Kaakkola M.C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *JPediatr*.1988; 113:641-646.
114. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*.2003;112: 1054–60.
115. Dershewitz RA, Wigder FN, Wigder CM, Nadelman DH.A comparative study of the prevalence, outcome and prediction of bacteremia in children. *J Pediatr*.1983;103:352-358.
116. McCarthy PL, Grundy GW, Spiesel SZ, Dolan TF. Bacteremia in children: An outpatient clinical review. *Pediatrics*.1976;57: 861-869.
117. Powell KR. Fever without a focus. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Company.1996:698-704.
118. Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT, Henretig F, Fleisher GR. Antibiotic administration in treat possible occult bacteremia in febrile children. *New Engl J Med*.1987; 317:1175-1180.
119. McGowan JE, Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic. *New Eng J Med*.1973; 288:1309-1312.
120. Harper MB, Bachur R, Fleisher GR.Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. *Pediatr Infect DisJ*.1995; 14: 760-767.
121. Berezin EN, Lazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin. *Braz J Infect Dis*.2006; 10: 396-399.
122. Bass JW, Steele RW, Wittier RR, Weisse ME, Bell V, Heisser AH, et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J*.1993; 12: 466-473.

123. Fleisher GR, Platt R. Intramuscular antibiotic therapy for prevention of bacterial sequelae in children with occult bacteremia. *Pediatr Res.*1992; 31: 161.
124. Balıkçı A, Belaş Z, Topkaya AE. Kan kültürü pozitifliği: Etken ya da kontaminasyon mu? *Mikrobiyol Bul.* 2013; 4: 135-140.
125. Segal GS, Chamberlain JM. Resources utilization and contaminated blood cultures in children at risk for occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med.*1998; 152:624-628.
126. Köseoğlu Ö, Öztoklu İ, Tezcan S, Haşçelik G, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan kültürlerinin mikrobiyolojik ve klinik değerlendirilmesi: Tanımlayıcı/Metodolojik bir çalışma. *İnfeksi Derg.* 2007.
127. Özyurt M, Albay A, Yıldırım S, Başustaoğlu A, Gün H: BACT/ALERT kan kültür sistemi ile iki yıllık dönemde alınan sonuçlar: Retrospektif bir çalışma, *İnfeksi Derg.*1998; 12: 323.
128. Adalati R, Döşoğlu NY, Dönmezdemir G. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültürlerinin BACT/ALERT sistemi ile retrospektif olarak araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2003; 33: 219-224.
129. Sevim S, Öztürk Ş, Coşkuner A, Özgenç O, Avcı M. BACTEC Kan kültür sisteminde izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi, *İnfeksi Derg.* 2007; 21: 135-140.
130. Saniç A, Günaydın M, Özdemir Ş, Altıntop L, İşlek İ: Kan kültürlerinin hızlı tanı sisteminin etkinliğinin araştırılması. *Klinik derg.*1995; 8: 135.
131. McLellan D, Giebink GS. Perspectives on occult bacteremia in children. *J Pediatr.*1986; 109:1-8.
132. Teele DW, Marshall R, Klein JO. Unsuspected bacteremia in young children, a common and important problem. *Pediatr Clin North Am.*1979; 26: 773-784.
133. Long SS. Antibiotic therapy in febrile children: 'best-laid schemes'. *J Pediatr.*1994; 124: 585-588.
134. Kupperman M, Malley R, Inkelis SH. Clinical and hematologic features do not reliably identify children with unsuspected meningococcal disease. *Pediatrics.*1999: 103.

135. Bonsu BK, Harper MB. Utility of the peripheral blood white blood cell count for identifying sick young infants who need lumbar puncture. *Ann Emerg Med.*2003;41(2): 206–14.
136. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatr.*2001; 108: 311-316.
137. Brown L, Shaw T, Wittlake WA. Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? *Emerg Med J.* 2005; 22: 256-259.
138. Ayoola OO, Adeyemo AA, Osinusi K. Predictors of bacteremia among febrile infants in Ibadan, Nigeria *J Health Popul Nut.* 2002; 223-229.
139. Garges HP, Moody MA, Cotten CM. Neonatal meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006; 117: 1094-1100.
140. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr.*1992; 120: 22-27.
141. Baron MA, Fink HD. Bacteremia in private pediatric practice. *Pediatrics.*1980; 66(2): 171-175.
142. Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, Steinberg J, Powell K, Christy C, et al. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr.*1994;124(4):504-512.
143. Carroll WL, Farrell MK, Singer JI, Jackson MA, Lobel JS. Treatment of occult bacteremia: A prospective randomized clinical trial. *Pediatrics.*1983; 72(5):608-612.
144. Haddon RA, Barnett PL, Grimwood K, Hogg GG. Bacteremia in febrile children presenting to a paediatric emergency department. *Med J Aust.*1999; 170(10): 475- 478.
145. Gendrel D, Raymond J, Coste J. Comparison of procalcitonin with CRP, IL-6 and IF alpha for differentiation of bacterial vs viral infections. *Pediatr Infect Dis J.*1999;18: 875-888.
146. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science.*1986; 234: 470-475.

147. Hack CE, Groot ER, Felt-Bersma RJF, Nuijens JH, Strack Van Schinjdell RJM, Eerenberg-Belmer AJM et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*.1989; 74: 1704-1710.
148. Girardin EP, Berner ME, Grau GE, Suter S, Lacourt G, Paunier L. Serum tumor necrosis factor in newborns at risk for infections. *Eur J Pediatr*.1990; 149:645-647.
149. Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. IL-6 in neonates with early and late onset infection *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16: 370-5.
150. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Lee CS, Haris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr*.1992; 120(4): 510-515.
151. Groll AH, Meiser A, Weise M, Rettwitz W, Loewenich V, Gussetis ES. Interleukin-6 as early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(6): 496-497.
152. Üstündağ G. Yenidoğan Sepsisinde Leptin, İnterlökin-6, İnterlökin-8, Tümör Nekrozis Faktör Alfa'nın Rolü. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Ankara, 2000.
153. Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Çelebi S, Hacimustafaoğlu M. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol* 2009; 29: 225-31.
154. Gürsu HA. Yenidoğan Sepsisi Tanısında Serum Amiloid A'nın Önemi ve CRP ile Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
155. Lannergard A, Larsson A, Kraghsbjerg P. Correlations between serum amyloid a protein and c-reactive protein in infectious diseases. *Scand J Clin Lab Invest*. 2003; 63: 267-72.
156. Huttunen T, Teppo AM, Lupisan S. Correlations between the severity of infectious diseases in children and the ratio of serum amyloid a protein and c-reactive protein. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35: 488-90.
157. Tapısız A. Üriner enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı. 8. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 10-14 Mayıs 2013, Antalya, Konuşma metinleri ve bildiri özetleri kitabı. 37-41.

158. Ayata A, Yorgancıgil B, Aydemir M, Öktem F, Çetin H, Örmeci A. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılığı, *Enfeksiyon Dergisi*. 1998; 12: 9-11.
159. Törel-Ergür A, Türkay S, Cevit Ö, Bakır M, Gültekin A. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonları, *Enfeksiyon Dergisi*; 1999; 13: 21-24.
160. Arısoy AE, Arısoy ES, Ayata A, Aygün D, Kocabay K, Güvenç H. İdrar yolu enfeksiyonlu 152 çocuk hastanın değerlendirilmesi, *Enfeksiyon Dergisi*. 1992; 6: 95-97.
161. McCracken A, Land G. Microbiology. in: Gleeson M, ed. *Scott Brown's Otolaryngology. Basic Sciences*. Great Britain: Bath Press, 1997: 196.
162. Zalzal G, Cotton R. Pharyngitis and adenotonsillar disease. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, editors. *Otolaryngology-headand neck surgery*. Mosby Year Book; 1993.
163. Kaplan E, Top F, Dubbing B, Wannamaker L. Diagnosis of streptococcal pharyngitis. Differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *JID*. 1971; 123: 490-501.