

T.C

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Viral Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
Geçiren Çocuklarda C Reaktif Protein
Düzeyinin ve Nötrofil/Lenfosit Oranının
Araştırılması**

Dr. Tolga TURAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sema YILMAZ

KÜTAHYA-2018

İÇİNDEKİLER

Tablolar dizini.....	iii
Şekiller dizini.....	iv
Kısaltmalar.....	v
Teşekkür.....	vi
Özet.....	vii
Abstract.....	viii
I. Giriş ve amaç	1
II. Genel bilgiler.....	2
II. A. Nazofarenjit	2
II. B. Akut tonsillofarenjit	3
II. C. Akut otitis media	5
II. D. Akut sinüzit	8
II. E. C- reaktif protein (CRP).....	10
II. F. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO).....	12
III. Materyal ve metod.....	16
III. A. İstatistiksel analizler.....	17
IV. Bulgular.....	18
V. Tartışma.....	26
VI. Sonuç.....	30
VII. Kaynaklar.....	32

TABLolar

Tablo – 1: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Tablo – 2: CRP ve NLO Ortalama \pm Standart Sapma Değerleri

Tablo – 3: Cinsiyet ve Yaşa Göre CRP değerlerinin değişimi

Tablo – 4: Cinsiyet ve Yaşa Göre NLO Değerlerinin Değişimi

Tablo – 5: CRP ve NLO Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo – 6: Farklı yaş gruplarına ait NLO değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması

Tablo – 7: Farklı Yaş Gruplarına Ait CRP Değerlerinin Cinsiyetler Arası Karşılaştırması

ŞEKİLLER

Şekil -1: C-Reaktif Protein değerlerini etkileyen durumlar

Şekil -2: Periferik kan hücreleri: A. Lenfosit. B. Nötrofil.



KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklama
CRP	C-Reaktif protein
NLO	Nötrofil/lenfosit oranı
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
AOM	Akut otitis media
RSV	Respiratuar Sinsityal Virus
GAS	Grup A Streptokok
AGBHS	A Grubu B hemolitik Streptokok
ARA	Akut romatizmal ateş
ABS	Akut Bakteriyel Sinüzit
wbc	White blood cell
IL-6	İnterlökin-6
hs-CRP	High-sensitive C reaktif Protein
GALT	Gut associated lymphoid tissue, Sindirim sistemi ile ilişkili lenfoid doku

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geçen *sadece engin bilgileri ve tıbbi deneyimleri ile değil; hayata bakış açısı, kararlılığı, gcl duruşu ve pozitif enerjisi ile benim için örnek teşkil eden hekimlik nosyonumun gelişmesinde büyük katkıları olan birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanı hocam ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç Dr. Sema YILMAZ' a ve üzerimde emeği olan tüm değerli bölüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.*

Uzmanlık eğitimim süresince ihtiyacım olan her an yanımda olan, ömür boyu da yanımda olmasını istediğim kendisine her zaman canım kardeşim diyerek hitap ettiğim Araş.Gör.Dr. Alper AKAY'a ve birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep yanımda ve destekçim olan, beni sevgileri ile büyüten, iyi insan ve doktor olmamı sağlayan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, hayattaki en büyük şanslarım annem Raziye Turan ve babam Abdurrahman Turan'a ve güzel kız kardeşim Gülizar'ıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Tolga TURAN

ÖZET

VİRAL ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARDA C REAKTİF PROTEİN DÜZEYİNİN VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ ARAŞTIRILMASI

Amaç

Bu çalışma ile çocukluk çağı hastalıkları içinde sık görülen viral üst solunum yolu hastalıklarında hem C-reaktif protein düzeyine hem de nötrofil/lenfosit oranına bakarak çocuklarda sık görülen viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında tanıya ne kadar yön verebileceğini araştırmayı hedefledik.

Yöntem

Çalışma retrospektif olarak planlandı ve veriler 1 - 31 Ağustos 2018 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, viral üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış çocuk hastaların dosyaları taranarak elde edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 17,0 programı kullanıldı. C-reaktif protein ve nötrofil/lenfosit oranı düzeyleri korelasyon analizi yöntemi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışma, yaşları bir ay ile 17 yıl arasında değişmekte olan 100 hastada yapıldı. Çalışmaya alınan viral üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış 100 hastanın % 50' sinde CRP değeri laboratuvarın referans değeri olan 5 mg/dL' den yüksek bulundu. C-reaktif protein ve nötrofil/lenfosit oranı değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, zayıf düzeyde anlamlı ilişkili oldukları saptandı.

Sonuç

Pediyatrik yaş grubunda akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında C-reaktif protein düzeyi ile birlikte, nötrofil/lenfosit oranında da istatistikî anlamlı düzeyde artış saptandı.

Anahtar kelimeler: ÜSYE, C-reaktif protein, CRP, nötrofil/lenfosit oranı, NLO

ABSTRACT

INVESTIGATION OF C-REACTIVE PROTEIN LEVELS AND NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO IN CHILDREN WITH VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION

Aim

In this study, we aimed to investigate how far the viral upper respiratory tract diseases, which are common in pediatric diseases, can lead to the diagnosis of C-reactive protein level and neutrophil / lymphocyte ratio.

Method

The study was planned retrospectively and the data were obtained by scanning the files of pediatric patients who were admitted to our clinic between 1 - 31 August 2018 and diagnosed as viral upper respiratory tract infection. SPSS 17.0 program was used for statistical analysis. C-reactive protein and neutrophil / lymphocyte ratio levels were compared by correlation analysis method.

Findings

The study was performed in 100 patients whose ages ranged from one month to 17 years. The CRP value was higher than the reference value of 5 mg / dL in 50% of 100 patients with viral upper respiratory tract infection. When C-reactive protein and neutrophil / lymphocyte ratio values were evaluated by correlation analysis, they were found to be weakly significant.

Result

In the pediatric age group, there was a statistically significant increase in neutrophil / lymphocyte ratio with C-reactive protein level in acute upper respiratory tract infections.

Key words: ÜSYE, C-reaktif protein, CRP, nötrofil/lenfosit oranı, NLO

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuklarda görülen hastalıkların % 75' ini üst solunum yolu infeksiyonları oluşturmaktadır (1). Türkiye' de 0 – 14 yaş grubunda ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sıradadırlar (2). Bu infeksiyonlar genellikle iyi klinik seyirli olmakla birlikte takip ve tedavileri zamanında ve etkin yapılmadığı takdirde önemli komplikasyonlara yol açabilmektedirler (3).

Üst solunum yolu infeksiyonları (ÜSYE) akut farenjit (tonsillofarenjit), akut larenjit, akut epiglottit, peritonsiller abse ve akut laringotrakeobronşit (krup) olarak sınıflandırılmaktadır. Viral veya bakteriyel, akut ya da kronik olabilir. Çoğunlukla viral etkenler sorumlu olup, ayrıca bakteriyel etkenler de ÜSYE nedeni olmaktadır. Yukarıda sınıflaması yapılan anatomik bölgeler infeksiyon yerleridir. Çocuklarda ÜSYE tanısı en fazla sonbahar aylarında görülmekle beraber, çoğu zaman mevsim ilişkisi gözetmeksizin hemen hemen her ay çocuk polikliniklerinde karşılanmaktadır (4). Bilindiği üzere C reaktif protein (CRP) düzeyi önemli bir parametredir. Bir infeksiyon ya da inflamasyon belirteci olmasının yanı sıra, çok geniş biyolojik özelliğe ve işleve sahiptir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve günümüzde popülaritesi günden güne artan bir göstergedir. NLO genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (9 - 12). Pek çok çalışmada vurgulandığı gibi nötrofil/lenfosit oranının bazı hastalıklar açısından belirteç olabileceği gösterilmiştir.

Mevcut çalışmamız ile çocukluk çağı hastalıkları içinde sık görülen üst solunum yolu hastalıklarında hem CRP düzeyine hem de nötrofil/lenfosit oranına bakarak çocuklarda sık görülen üst solunum yolu infeksiyonlarında tanıya ne kadar yön verebileceğini araştırmayı hedefledik. Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen CRP ve nötrofil/lenfosit oranı değerlendirilmesinde elde edilecek verilerin klinisyenlere ışık tutabileceği, ayrıca bu konuda yapılacak diğer çalışmalara da kaynak oluşturabileceği planlandı.

II. GENEL BİLGİLER

Üst solunum yolu enfeksiyonları, çocukluk çağında en sık görülen enfeksiyon grubunu oluşturur. Solunum yollarının ağız ve burundan glottise kadar olan bölümüne üst solunum yolları denir. Buna göre, görülen akut enfeksiyonların başlıcaları; nazofarenjit, akut tonsillofarenjit, akut otitis media ve akut sinüzittir.

A. Nazofarenjit

Boğaz ağrısı, öksürük, ateş, hapsirlik, nazal konjesyon, burun akıntısı ve baş ağrısı ile karakterize kendi kendini sınırlayan bir klinik durumdur. En sık görülen etkenler rinoviruslar, RSV, parainfluenza virus ve coronavirus' dur. Sıklıkla sonbahar ve kış aylarında görülür.

Tanı

Soğuk algınlığı tanısı öykü ve fizik muayene bulguları ile konur. RSV, influenza, parainfluenza ve adenovirus antijenleri nazal sekresyonlarda hızlı tanı metodları ile saptanabilir. Ayrıca bu viruslar hücre kültürlerinde de üretilebilir (2).

Klinik

Altı yaşın altındaki çocuklarda yılda altı ila sekiz kez soğuk algınlığı görülebilir ve genellikle semptomların süresi 14 gündür. Daha büyük çocuklarda ise yılda iki ila dört atak görülür, semptomların süresi beş ila yedi gündür (1). Genelde ilk semptom ağrılı ve kaşıntılı boğazdır. Özellikle nazal semptomlar ön plandadır. Hastaların % 75'inde tek veya iki taraflı burun akıntısı (rinitis), burunda konjesyon ve bol ince seröz akıntı vardır. Başlangıçta nazal akıntı açık iken sonradan mukoid yada pürülan karakter alabilir. Koku alma duyusu azalır. Öksürük burun semptomlarından sonra başlar. Yaklaşık olarak olguların % 30'unda vardır. Konjunktivit, orofarengeal hiperemi, baş ağrısı, başta ağırlık hissi, hafif ateş, kas ağrısı olabilir. Soğuk algınlığı sonrası gelişebilen en önemli komplikasyonlar akut otitis media, akut bakteriyel sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (1).

Tedavi

Tedavide serum fizyolojikle burnun yıkanması ve biriken sekresyonların temizlenmesi yeterlidir.

B. Akut Tonsillofarenjit

Tonsillerin ve farenksin akut enfeksiyonudur. Tonsillofarenjitin en sık etkeni virüslerdir. Patojenlerin sıklığı çocuğun yaşına, mevsimsel özelliklere ve coğrafik alanlara bağlı olarak değişmektedir. Üç yaş altındaki çocuklarda sıklıkla viral tonsillofarenjit görülür. Olgularda birkaç gündür devam eden subfebril ateş, burun akıntısı, göz yaşarması gibi prodromal döneme ait bulgular vardır. Çocuk ve adolesanlardaki bakteriyel tonsillofarenjitin en önemli etkeni *Streptococcus pyogenes*'dir (grup A streptococcus, GAS). Beş ila 15 yaş arasındaki tonsillofarenjitli olguların %15-30'unda etkendir. Özellikle kış ve bahar dönemlerinde okul çağı çocuklarında görülür. GAS tonsillofarenjiti ani başlangıçlı boğaz ağrısı, tonsillerde eksudasyon, ağrılı servikal adenopati ve ateşle karakterizedir. Fizik muayenede eksudatif farenjit, büyümüş ağrılı servikal lenfadenopati, palatal peteşi ve kızıl benzeri döküntü görülebilir. Semptomlar genellikle üç ila beş gün içerisinde spontan olarak iyileşir (2).

Tanı

Akut tonsillofarenjiti olan bir olgu ile karşılaşıldığında en önemli karar; etkenin viral mi yoksa bakteriyel mi olduğu kararını verebilmektir. Böylelikle gereksiz antibiyotik kullanımı engellenecek, semptomların süresi ve şiddeti azalacak, süpüratif ve non süpüratif komplikasyonlar engellenecek ve bulaşıcılık önlenecektir. Bu amaçla hastanın klinik bulguları ve epidemiyolojik özellikler önem arz etmektedir. Aşağıdaki bulgular değerlendirilerek hastadaki etkenin viral mi yoksa bakteriyel mi olduğu konusunda karar verilebilir (3):

- Yaş (5 – 15 yaş)
- Mevsimsel özellikler (kış, ilkbaharın başlangıç dönemi, sonbaharın geç dönemi)
- Fizik muayenede akut farenjit bulgularının varlığı
- Ön servikalde bir cm' den daha büyük ağrılı lenf nodları - Ateş (38,8 - 39 °C)
- Viral solunum yolu enfeksiyonuna ait prodromal dönem ve fizik muayene bulgularının yokluğu

Yukardaki altı maddenin her birine birer puan verilir. Eğer hasta altı puan alıyorsa GAS tonsillofarenjiti olma olasılığı %85, beş puan alıyorsa %50'dir.

Klinik

Klinik bulgularla etkenin kesin olarak ayrımı yapılamamakla birlikte ses kısıklığı, konjuktivit, şiddetli boğaz ağrısı, baş ağrısı, öksürük, rinit, ateş (38,3 °C) ve kas ağrısı, viral etiyojijiyi düşündürür. Viral tonsillofarenjitlerde semptomlar iki ila dört günde geriler, bir hafta içinde kaybolur (9). Yumuşak damakta peteşi, kızamık, kızamıkçık, EBV ve AGBHS enfeksiyonlarını düşündürmelidir. Streptokok tonsillofarenjitinde ise, klinik ani başlar. Ateş 38,0 °C' nin üzerinde ölçülür. Boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, baş ağrısı, halsizlik, kas ve karın ağrısı, bulantı, kusma görülür (9). Öksürük, hapşırma, konjuktivit, ses kısıklığı, mukozada ülseratif lezyonlar varlığında streptokokal tonsillofarenjit tanısından uzaklaşmak gerekir (9).

Tedavi

AGBHS tedavisinin amacı ARA gelişmesini, süpüratif komplikasyonları ve AGBHS yayılmasını önlemek ve klinik iyileşmeyi sağlamaktır. Tedavide ilk seçenek penisilindir (9, 10). AGBHS' larda penisilin direnci saptanmamıştır (11,12). Semptomların başlamasından sonraki dokuz gün içinde penisilin tedavisine başlanması ARA gelişmesini önlemektedir (13, 14). Bugün için ARA' yı önlediği kanıtlanmış tek antibiyotik penisilindir. Erken antibiyotik tedavisi semptomları baskılamakta ve bulaştırıcılığı önlemektedir. Bu amaçla tek doz benzatin penisilin G

veya on gün süre ile oral penisilin tedavisi önerilir. Daha kısa süreli penisilin uygulaması tedavide başarısızlığa neden olmaktadır. Penisilin allerjisi olanlarda eritromisin veya diğer makrolidler kullanılabilir. Yeni makrolidler eritromisine göre daha az yan etkiye sahiptir. Azitromisin ile beş günlük tedavi yeterli olmaktadır (15).

C. Akut Otitis Media

Akut otitis media (AOM) orta kulak ve temporal kemiğin havalı boşlukları ile östaki borusunu örten mukozanın ani başlangıç gösteren enfeksiyonu olup çocukluk çağının en yaygın hastalıklarından biridir. AOM, her yaşta görülebilir de, özellikle çocukluk yaşlarında daha siktir. En fazla üç ay ile üç yaş arasında, sıklıkla da, altı ve 11. aylar arasında daha fazla görülür. Bir yaşına kadar çocukların %60'ı en az bir kez AOM atağı geçirirler. Bir yaşından sonra hastalığın sıklığı biraz azalır, ancak çocukların %50 - 85'i üç yaşına kadar en az bir kez AOM geçirirler. Patogenezindeki en önemli faktör, östaki borusu işlevindeki anormalliklerdir. AOM da %80-85' inden bakteriler sorumludur (16). Tüm çocukluk döneminde en sık görülen patojen % 30-50 oranında streptococcus pneumoniae' dir (17). Beş yaşın altındaki çocuklarda ise % 20-30 oranında Haemophilus influenzae ön plana geçer. Moraxella catarrhalis ise % 10-20 oranında görülür. A grubu β hemolitik streptokoklar (%1-5) ve Staphylococcus aureus (%1' den az) enfeksiyona neden olan diğer mikroorganizmalardır (18). Viral etkenler ise RSV, rhinovirus, adenovirus, influenza virüstür (19). Hastalık prevelansı, iki yaşın altında, daha önce AOM geçirmiş olanlarda ve yuvaya gidenlerde yüksektir (20). Otitis media, viral hastalıkların sık olduğu kış mevsiminde ilkbaharın ilk aylarında, iyi olmayan sosyoekonomik koşullarda, kreş ve yuva koşullarında, yapay beslenenlerde, kuru emzik kullananlarda daha sık görülür (20). Geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonları, allerji, adenoid vejetasyon, immun yetersizlik durumları, damak yarığı gibi kraniofasiyal anomaliler otitis mediaya zemin hazırlar (20).

Tanı

AOM tanısında pnömatik otoskopi altın standarttır (18). AOM' nin oluşumunda beş klinik dönem ayırt edilebilir.

Hiperemi Evresi: İlk ortaya çıkan bulgu ödem ve kapillerlerdeki dolgunluktur. Bu aşamada çocuk kulakta dolgunluk ve hafif işitme azlığından yakınabilir; hafif ateş ve kulak ağrısı olabilir. Kulak zarında hiperemi görülür. Bu durum nazofarenjitlerin seyrinde çoğu kez görülür ve var olan viral enfeksiyonun gerilemesiyle birlikte orta kulak bulguları da kaybolur.

Eksüdasyon Evresi: Olay devam ederse, orta kulak ve mastoid hücrelerde serum, fibrin ve şekilli kan elemanların da bulunduğu bir sıvı birikir. Başlangıçta transüda niteliğinde olan bu sıvı hızla eksüda haline dönüşür. Bakterilerin toksik etkisi ile ateş yükselir; kulak ağrısı şiddetlenir ve iletim tipi işitme kaybı belirginleşir. Bu devrede kulak zarı bütünü ile hiperemik, ödemli ve bombedir. Kulak ağrısı daha da artar.

Süpürasyon Evresi: Östaki tüpü de inflamasyon nedeniyle tıkanıdığından orta kulak ve mastoid boşluklarda sıvı direne olamaz. Bu aşamada, kulak zarı perfore olarak boşalabilir.

Erime Mastoiditi Evresi: Antibiyotik öncesi dönemde çok daha sık rastlanan bu durum, günümüzde etkin antibiyotik uygulamaları ile artık nadiren örülmektedir. Mastoid hücrelerin mukozasında hipertrofi ve mastoid hücrelerinin içinde basınçlı pürülan efüzyon gelişerek; hücreler arasındaki kemik dokuda kalsifikasyon ve erimeye yol açar. Mastoid boşlukları birleşerek, mukozası hipertrofiye uğramış içleri granülasyon dokusu ve pürülan efüzyon ile dolu büyük boşluklar oluşur. Başlangıçta eksüdasyon evresinde görülen belirtiler hafif haliyle görülür. İletim tipi işitme kaybı artar, mastoiddeki erime ilerledikçe ve burada biriken pürülan efüzyon arttıkça ateş yükselir; ağrı, halsizlik, iştahsızlık ve huzursuzluk tekrar ortaya çıkar. Fizik muayenede dış kulak yolu arka üst duvarında yumuşama izlenir. Kulak arkasında ve mastoid üzerinde kızarıklık, sıcaklık artışı, hassasiyet ve şişlik olabilir.

Komplikasyon Evresi: Başta menenjit olmak üzere intrakraniyal komplikasyonlar görülebilir. İntrakraniyal abseler, fasiyal sinir felci, lateral sinüs trombozu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Ayrıca işitme bozukluğuna ikincil olarak gelişen konuşma bozukluğu, okul başarısızlıkları ve davranış kusurları da otitlere bağlı gelişen bozukluklar olarak sıralanabilir (22).

Klinik

Akut otitis media yüksek ateş ve kulak ağrısı gibi inflamasyon bulgularının ön planda olduğu bir hastalıktır. Akut başlangıçlı belirti ve bulgular, orta kulakta sıvı bulunması ve orta kulaktaki inflamasyona işaret eden ağrı ve ateş gibi semptomların varlığı tanı için yeterlidir (21). Küçük çocuklarda şiddetli ağlama ve huzursuzluk akut otitis mediaya işaret edebilir. Bebeklerde bazen kulağı çekiştirme dikkat çekici olabilir. Kulak akıntısı, işitme kaybı, iştahsızlık ve bazen de ishal ve kusma tabloya eklenebilir. Küçük çocuklarda meningismus ve konvülsiyonlar gelişebilir. Sıklıkla bir viral üst solunum yolu enfeksiyonunu izlediğinden, akut otitislerin seyrinde rinit ve öksürük gibi belirtiler de görülebilir. Akut otitis mediada kulak zarının incelenmesi önemli ama her zaman da kolay olmayan bir muayene yöntemidir. Bununla birlikte kulak zarının muayenesi temel pediatrik muayenenin ayrılmaz bir parçasıdır. Kulak zarının hiperemik olması tek başına akut otitis tanısı koydurmaya yetmez. Kulak zarı genellikle bombe ve hareketleri kısıtlıdır. Orta kulakta pürülan bir effüzyon vardır ve kulaktan cerahat gelmesi zarın delinip, sürecin kronikleşme evresine girdiğini gösterir. Perforasyonla birlikte kulak ağrısı azalır, ateş düşer (22).

Tedavi

Akut Otitis Media doğal seyrinde % 86-92 oranında iyileşir. Son 30 yılda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda birçok çocuğun antibiyotik almadan da herhangi bir sekel bırakmadan iyileştiği gösterilmiştir (23). Bu nedenden dolayı bazı ülkelerde AOM tedavisinde antibiyotiklerin fazla yeri yoktur. Antibiyotik kullanım oranları ülkeden ülkeye değişmektedir. Avusturalya ve A.B.D'de bu oran % 98 iken Hollanda'da % 31'lere kadar gerilemiştir. Norveç, Danimarka, İsveç ve Hollanda'da iki yaş üstü ve ağır olmayan AOM olgularında antibiyotik verilmez. Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Aile Hekimliği Akademisi'nin AOM ile ilgili alt komitesinin hazırladığı sağlıklı iki ay - 12 yaş çocuklar için AOM yönetim kılavuzu' na göre AOM tedavi önerileri olarak, Özellikle ilk 24 saat antibiyotik kullanımıyla olsun yada olmasın bu tedavi planlanmalıdır, çünkü antibiyotik etkisi ancak iki ila yedi günde belirgin hale gelir. Asetaminofen ve ibuprofen hafif orta şiddetteki ağrılarda

tedavinin temel taşıdır. Antibiyotiksiz izlem ancak belli özel durumlarda bir seçenek olarak düşünülebilir. Çocuğun yaşı, hastalığın ağırlık derecesi ve izlem yapabilecek bilince sahip aile gibi özellikler dikkate alınarak hangi çocukta hemen antibiyotik, hangi çocukta izlem seçeneğinin kullanılacağı kararı aile ile birlikte alınabilir. Antibiyotiksiz izlenen çocuklar 48 – 72 saat sonra yeniden değerlendirilerek düzelme olmamışsa antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (24). Amoksisilin uygun dozda yüksek direçli pnömokoklara bile etkili, güvenli, ucuz, dar spektrumu ve tadının güzel olması nedeni ile ampirik tedavide ilk seçilecek antibiyotiktir (24). 80-90 mg/kg/gün olarak yüksek dozda önerilmektedir. Amoksisilin yerine ampisilinde tercih edilebilir. Betalaktam antibiyotikler içinde sadece yüksek doz amoksisilin ve intramüsküler seftriakson belirli zaman aralığı içinde orta derecede hatta bazen yüksek direçli pnömokok suşları için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) üzerindedir. Sefuroksim aksetil, sefprozil ve sefpodoksime yüksek doz amoksisilin alternatifidir (24). Yüksek ateş ve kulak ağrısı olan ciddi olgularda amoksisilin-klavulonat kullanılabilir. Amoksisilin klavulonat betalaktamaz ile yıkıma dirençlidir ve orta kulakta tüm tiplendirilemeyen *H.influenza'* ya etkilidir. Konjuge pnömokok aşısının rutin olarak yapıldığı ülkelerde tiplendirilemeyen *H.influenza* ön plana geçtiğinden amoksisilin klavulonat önem kazanacaktır (25).

Ağır hastalık durumunda yaş ne olursa olsun tedavi süresi 10 gündür.

< 2 yaşta tedavi süresi 10 gündür.

2-5 yaş arasında tedavi 10 gün veya daha kısa süre olabilir.

> 6 yaş 5-7 gün tedavi verilebilir.

D. Akut Sinüzit

Sinüzit, paranazal sinüslerin viral, alerjik veya bakteriyel nedenlere bağlı inflamasyonu olarak tanımlanır (20). Sinüzit bulgularının dört haftaya kadar sürdüğü durumlar akut, dört - 12 hafta arası subakut ve 12 haftadan uzun süren olgular kronik sinüzit, yılda 4 ve daha fazla sinüzit atağının olması ve atağın yedi – 10 gün sürmesi tekrarlayan akut sinüzit olarak tanımlanır. Akut sinüzitte *S.pneumonia*, *M. catarrhalis*, *H.influenza*, kronik sinüzitte *S.aureus* ve anaeroblar rol oynar (18). *S.*

pneumonia bütün yaş gruplarında en sık görülen patojendir ve çocukluk çağında bakteriyel etkenlerin % 35- 42' sini oluşturur. *H.İnfluenza* ve *M.Catarralis'* in prevalansı % 21-28 civarındadır. Viral etkenler RSV, influenza ve rhinoviruslar hastaların % 10' unda görülür (26).

Tanı

Sinüzitte tanı, devamlı ve şiddetli ÜSYE semptomlarına sahip çocuklarda klinik kriterlere göre değerlendirilir. Transilluminasyon, radyolojik direkt grafi incelemeleri, sinüs aspirasyon kültürü, tomografik incelemeler tanıyı doğrulamada kullanılır. Normal koşullarda steril kabul edilen sinüs boşluklarının zaman zaman komşuluğundaki nazofarenks mukozası flora bakterileri ile kontamine olduğu göz önüne alınırsa, paranasal sinüs boşluğunda 10^4 /ml veya daha fazla bakteri üretilmesi Akut bakteriyel sinüzit (ABS) tanısı için altın standarttır (2).

Klinik

Akut sinüzitte başlıca semptom ve bulgular; baş ağrısı, maksiller ağrı, yüz ağrısı, pürülan burun akıntısı veya tıkanıklık, öksürük, nazal konuşma, sinüs duyarlılığı, ve periorbital şişliktir. Şiddetli belirtiler, hasta görünümlü bir çocukta 39 C' den yüksek ateş ve üç – dört günden uzun süren pürülan burun akıntısıdır. Sinüzitte özellikle akşamları yattığı zaman belirginleşen öksürük ve nazal akıntı tipiktir. Büyük çocuklarda, adeloanlarda sinüsler üzerinde hassasiyet, diş ağrısı, baş ağrısı, halitozis gibi bulgular tanıyı pekiştirir (27).

Tedavi

Sinüzitte tedavide amaç, bakteriyel infeksiyonun tedavisi, sinus sterilizasyonunu sağlamak, süpüratif orbital ve intrakraniyal komplikasyonların ve kronik sinüs hastalığını önlemek, nazal obstruksiyon ve inflamasyonun azaltılması, mukosilier klirensin sağlanmasıdır. Antimikrobiyal tedavi tıbbi tedavinin en önemli kısmını oluşturur. Akut sinüzitte etken ajanlar akut otitis media ile benzerlik gösterdiği için tedavide kullanılan ajanlar benzerdir. Sinuzit tedavisi amoksilin-

klavulonat, sefalosporinler (sefprozil, sefaklor, sefuroksim-aksetil, sefiksim), loracarbef, klaritromisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve siprofloksasin'dir. Akut sinüzit tedavisi diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha uzun sürer. Antimikrobiyal tedaviye yanıt veren, respiratuvar semptomları üç – dört gün içinde düzelen hastalarda on günlük tedavi süresi yeterlidir. Tedaviye çok yavaş yanıt veren hastalarda tedavi süresi semptomlar kaybolana kadar uzatmalı ve ilave olarak yedi gün daha devam edilmelidir (28, 29).

Akut sinüzitin komplikasyonları ise, osteomiyelit, periorbital sellülit, optik nörit, menenjit, beyin absesi, subdural ampiyemdir (29).

E. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), lökosit (WBC) sayımına ek olarak enfeksiyon tanısını desteklemek için en çok kullanılan parametrelerdendir. CRP karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanıdır. Plazma konsantrasyonu normalde 10 mg/dl' nin altındadır, ancak travma, enfeksiyon, inflamasyon ve doku hasarını içeren diğer uyarılardan sonra birkaç kat artmaktadır (30). İnterlökin (IL) -6' nın CRP üretimini uyaran ana mediatör olduğu düşünülmektedir, fakat diğer sitokinler ayrıca, IL-1 ve tümör nekroz faktörü gibi mediatörler de uyarıcı rol alır. CRP, akut hastalardaki sepsis başlangıcını teşhis etmede ve klinik takibinde, başarılı tedaviyi göstermede yararlı olabilir (31). Enfeksiyona yanıt olarak büyük artışlar görülebilmemesine rağmen, enfeksiyon ile CRP düzeyindeki değişiklikler arasında kesin bir korelasyon saptanmamıştır ve enfeksiyonun varlığını dışlamak için düşük bir CRP düzeyi kullanmak tartışmalıdır (32).



Şekil 1. C-Reaktif Protein değerlerini etkileyen durumlar

C-reaktif protein değerleri, infeksiyon dışında inflamatuvar pek çok durumda da yüksek bulunabilir (Şekil 1). CRP' nin kardiyometabolik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır (33). Hormon replasman tedavisinin (tek başına östrojen veya progesterin ile beraber) hs-CRP konsantrasyonlarını artırdığı bildirilmektedir (34, 35). Obezitede, hs-CRP' nin artışına adipoz dokudan salgılanan interlökin-6' nın (IL-6) neden oluşu ileri sürülmektedir (36, 37). CRP ile böbrek işlevlerinde azalma ve erken dönem böbrek hastalığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar (38) artmakla beraber, kanıtlar henüz yeterli değildir. Ayrıca, statin tedavisi CRP düzeylerinin düşürülmesinde oldukça etkili bulunmuştur (39-43). Fiziksel aktivite artışının da, CRP düzeylerinin düşürülmesinde faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (44, 45). CRP düzeyi, sigara tüketimine bağlı da yükselmektedir (46, 47).

F. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Vücudumuzda bağışıklık sistemi, lökosit adı altında toplanan iki temel hücre grubunun birlikte fonksiyon göstermesi neticesinde organizmayı hastalıklara ve zararlı etkenlere karşı savunma görevini yerine getirmektedir. Bağışıklık sisteminde görev alan bu hücre grupları granülositler ve lenfositlerdir (agranülositler).

Granülosit terimi; nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositleri kapsamaktadır. Lenfositler ise doğal öldürücü hücreler ile "T" ve "B" lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden oluşmaktadır. Granülositler vücuda girmiş olan bakteri ve virüs gibi büyük yapılı patojenleri tanır ve bunları hücre içine alarak veya temas yoluyla etkisiz hale getirir. Granülositlerin aktiviteleri esnasında, lenfositlerde olduğu gibi özelleşmiş bir takım aracı moleküllere veya antijen sunumuna ihtiyaç duyulmamaktadır.

Granülositler, organizma dünyaya geldiği anda aktif olarak görev aldıkları için "doğuştan gelen" bağışıklık sistemi içerisinde sınıflandırılırken; lenfositler ise, görevini yerine getirebilmesi için öncelikle hedef molekülü veya patojeni tanıması ve bu hedefe yönelik özelleşmiş bazı molekülleri sentezlemesi gerektiğinden dolayı "edinilmiş bağışıklık sistemi" içerisinde yer almaktadır (48). Çoğu canlı için vücudun korunmasında baskın olan sistem doğuştan gelen bağışıklık sistemidir. Patojen bir mikroorganizma mevcut bariyerleri aşarak canlı vücuduna girmeyi başarabilirse, öncelikle doğuştan gelen savunma sistemi (granülositler) ile karşılaşır. Doğuştan gelen bu yanıt sıklıkla mikroorganizmaların geniş gruplarında bulunan genel özellikleri tanıyarak tetiklenir. Yani bu yanıt, tek bir mikroorganizmaya özgül değildir. Vücut bariyerlerini aşan bir mikroorganizma varlığında, hasar görmüş veya enfekte olmuş hücrelerden eikozanoidler ile bazı sitokinler salgılanır ve bu uyarılar inflamasyon adı verilen, bağışıklık sistemince enfeksiyona karşı ilk cevabın oluşturulmasına aracılık eder. İnflamasyonun dört temel belirtisi ateş, kızarıklık, ağrı ve şişliktir. Hasarlı bölgede oluşan kızarıklığın sebebi kan damarlarındaki genişlemedir.

Hem kan damarlarındaki genişleme, hem de salgılanan sitokinler içerisinde bulunan lökotrien adı verilen moleküllerin etkisiyle, nötrofiller yoğun bir şekilde

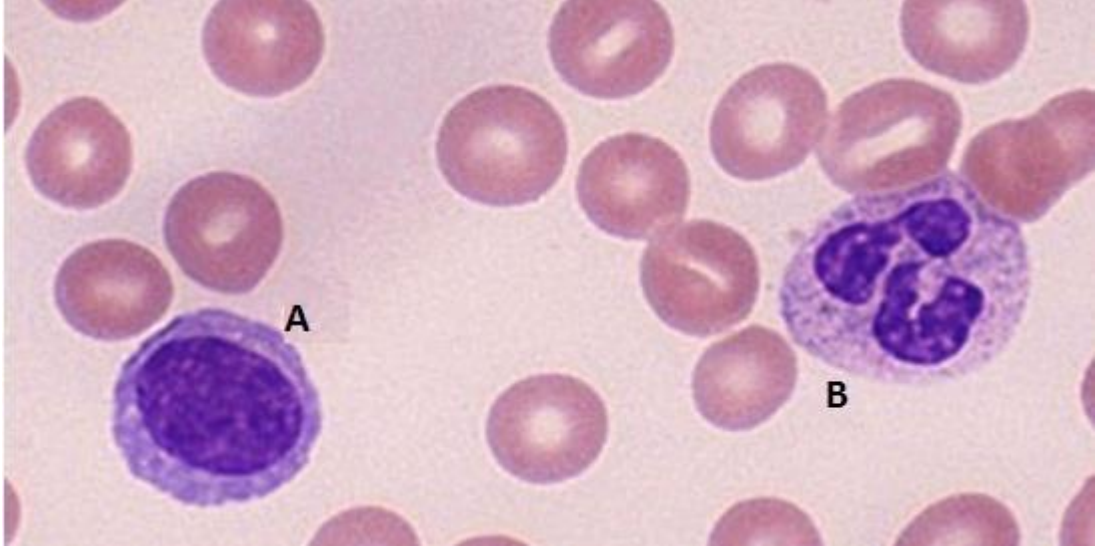
hasarlanmış olan bölgeye göç ederler. Kanda bulunan lökositlerin yaklaşık % 50 – 60' ını nötrofiller oluşturmaktadır. Nötrofiller, sahip olduğu granüllerin histolojik incelemede kullanılan boyalara bağlanma eğilimi göstermemesi nedeniyle “nötrofil” olarak isimlendirilmiştir. Nötrofiller kemik iliğinde üretilmekte daha sonra kan dolaşımına geçmektedir. Ancak kandaki ömürleri oldukça kısa olup yaklaşık bir gün kadardır. Hasarlanmış bölgede oluşan inflamatuvar yanıt, bölgedeki ölmüş nötrofiller, bakteriler ve yarı sindirilmiş molekülleri içeren, sarı renkli ve kıvamlı bir sıvı olan cerahat birikmesiyle sonuçlanır. Kanda nötrofil sayısının artması “nötrofili” olarak adlandırılırken, bu sayının azalması ise “nötropeni” şeklinde isimlendirilmektedir. Genel olarak viral enfeksiyonlarda nötrofil sayısı artmazken, sistemik bir enfeksiyon veya sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı kandaki nötrofil sayısının artmasına neden olmaktadır (49).

Lenfositler de nötrofiller gibi kemik iliğinde üretilmekte, ancak granülositlerden farklı olarak bir olgunlaşma sürecinden geçtikten sonra fonksiyonlarını yerine getirebilmektedir. B lenfositler sindirim sistemi ile ilişkili lenfoid dokuda (GALT = Gut-associated lymphoid tissue), T lenfositler ise timusda bu olgunlaşma sürecini tamamlamaktadır. Daha sonra kan dolaşımına geçen lenfositlerin bir kısmı lenf nodları ve dalak gibi sekonder lenfoid organlarda görev almaktadır. Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık yarısını lenfositler oluşturmaktadır. Lenfositlerin ömrü birkaç haftadan birkaç yıla kadar uzanabilmektedir.

Bu süre nötrofillerle karşılaştırıldığında oldukça uzundur (50). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve günümüzde popülaritesi günden güne artan bir göstergedir. NLO genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. (51). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda NLO' nun anjiyografi veya appendektomi gibi bazı tıbbi girişimlerde oluşabilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında, bazı kanser türlerinde prognoz tahmin edilmesinde kullanılabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır (52). Son zamanlarda Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) da sepsis erken teşhisinde önerilen parametreler arasında gösterilmektedir (53, 54). Ancak halen farklı yaş gruplarında ve farklı

cinsiyetlerde NLO' nun normal değerlerinin hangi aralıklarda olduğu konusunda tam bir görüş birliği sağlanmış değildir.

Nötrofillerin lenfositlere oranı (NLO) ayrıntılı bir tam kan sayımıyla kolayca elde edilebilen sistemik inflamatuvar yanıtın basit belirteçtir. Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar (55 – 58). İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Ntrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLO inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute 20 Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Artmış NLO' nun, kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLO' da yükselmeyle birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (59, 60). Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanse kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak rölatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nötrofil lenfosit oranı sistemik inflamasyonda, bazı jinekolojik ve gastrointestinal kanserlerde, bazı kardiyovasküler hastalıklarda, akut efüzyonlu otit gibi st solunum yolu enfeksiyonlarında artış göstermektedir (61 - 64).



Şekil 2. Periferik kan hücreleri: A. Lenfosit. B. Nötrofil.

III. MATERYAL VE METOD

Çalışma retrospektif olarak planlandı ve veriler 1 - 31 Ağustos 2018 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, viral üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış çocuk hastaların dosyaları taranarak elde edildi. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için etik kurul onayı alındı.

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastaların bir yıllık kayıtlarına hastane bilgi sistemi yardımıyla ulaşıldı ve bunlardan viral üst solunum yolu enfeksiyonu tanılı 100 çocuğun tam kan testi istenmiş olanlar ile C – reaktif protein (CRP) sonuçları sistemden tarama yapılarak alındı. Tam kan sayımı sonuçlarından da nötrofil ve lenfosit değerleri tespit edildi. Tam kan test sonuçlarından nötrofil sayısı, lenfosit sayısına oranlanarak çalışmaya katılan bireylerin NLO değerleri hesaplandı. Nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları 0 – 1; 1 – 2; 2 – 3; 3 – 4; 4 – 5 ve > 5 olarak alındı (65). Ayrıca tüm hastalara ait yaş ve cinsiyet verileri de kaydedildi.

Vakaların çalışmadan hariç tutma kriterleri antimikrobiyal tedavi kullanmış olan hastalar, immün yetmezlik tanısı olanlar, kronik hastalık tanısı olan hastalar, verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar, konjenital anomalisi olan, perinatal hipoksi öyküsü, metabolik hastalık tanısı olan ve kan transfüzyonu alan hastalar olarak belirlendi.

Örneklerin analizleri, tam kan sayımı için Beckman Coulter LH 780 Gen-S otomatize hematoloji cihazı ile yapıldığı öğrenildi (Beckman Coulter, Miami, FL, USA). Serum CRP düzeyleri türbidimetrik metoda dayalı Beckman Coulter AU680 cihazı ile (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) ölçüldüğü öğrenildi.

A. İstatistiksel Analizler:

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17,0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler, ortalama±standart sapma, sayılar ve yüzdelerle ifade edildi. Hastaların verilerinin dağılımları Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında olup, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. CRP ve NLO Değerlerinin anlamlı düzeyde ilişkili olup olmadığı, ilişkili ise bu ilişkinin şiddeti, korelasyon analizi ile test edildi. Korelasyon analizi, -1 ile +1 arasında değişen değerler alabilen korelasyon katsayısı (r) ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısında 0,00 ile 0,25 arası değer 'çok zayıf', 0,26 ile 0,49 arası değer 'zayıf', 0,50 ile 0,69 arası değer 'orta', 0,70 ile 0,89 arası değer 'yüksek', 0,90 ile 1,00 arası değer ise 'çok yüksek' olduğu ifade edildi. Korelasyon katsayısının pozitif olması halinde değişkenler arasında doğrusal bir ilişkinin olduğunu, negatif olması halinde ise ters yönlü bir ilişkinin olduğunu göstermekte olduğu saptandı. CRP ve NLO düzeyleri için her bir yaş grubunda iki cinsiyet arasındaki iki grup karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. İstatistikî farklılıkları değerlendirebilmek için $p < 0,05$ düzeyi istatistikî yönden anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma, yaşları bir ay ile 17 yıl arasında değişmekte olan 100 hastada yapıldı. Çalışma grubundaki 100 hastanın 52'si kız (%52) 48'i (%48) erkek çocuklardı. Kız çocuklarının ortalama yaşı $6,42\pm0,69$ iken, erkek çocuklarının ortalama yaşı $5,52\pm0,66$ olarak saptandı (Tablo-1).

Tablo-1: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

	Kız	Erkek	Toplam
Ortalama Yaş	$6,42\pm0,69$	$5,52\pm0,66$	$5,99\pm4,81$
Ortanca Yaş	5	5	5
N (%)	52 %	48 %	100

Hastaların ortalama CRP değeri kız çocuklarında $29,1\pm6,83$, erkek çocuklarının ise $13,52\pm2,29$ olarak bulundu. NLO ise kız çocuklarında $3,46\pm0,63$, erkek çocuklarının ise $3,07\pm0,44$ olarak tespit edildi (Tablo-2).

Tablo-2: CRP ve NLO Ortalama \pm Standart Sapma Değerleri

	Kız	Erkek	Toplam
CRP	$29,1\pm6,83$	$13,52\pm2,29$	$21,62\pm3,78$
NLO	$3,46\pm0,63$	$3,07\pm0,44$	$3,27\pm3,89$

Çalışmaya alınan viral ÜSYE tanısı almış 100 hastanın % 50' sinde CRP değeri laboratuvarın referans değeri olan 5 mg/dL' den yüksek bulundu (Tablo – 3). Elde edilen CRP değerleri cinsiyete göre iki gruba ayrıldı ve yaşa göre sınıflandı. Buna

göre en büyük vaka grubunu, on vaka ile (Çalışma grubunun % 10' u) CRP değeri beş ve üzerine olan beş – dokuz yaş grubu kız çocukları oluşturuyor idi. CRP değeri laboratuvarın referans değeri olan 5 mg/dL' nin altında olan hastaların % 54' ü kız, % 46' sı erkek hastalardan oluşmaktaydı.

CRP değeri 5 mg/dL' nin altında olan kız hastaların % 22,2' si 0 – 1 yaş arasında, % 11,1' i 1 – 2 yaş arasında, % 11,1' i 2 – 4 yaş arasında, % 22,2' si 5 – 9 yaş arasında, % 40,9' u 10 – 17 yaş arasında idi. CRP değeri 5 mg/dL' nin altında olan erkek hastaların % 26,1' i 0 – 1 yaş arasında, % 4,3' ü 1 – 2 yaş arasında, % 4,3' ü 2 – 4 yaş arasında, % 30,4' si 5 – 9 yaş arasında, % 34,8' i 10 – 17 yaş arasında idi.

CRP değeri 5mg/dL ve üzerinde olan hastalara bakıldığında, % 50' sinin kız, % 50' sinin erkek olduğu görüldü. Kız hastalardan CRP değeri 5 mg/dL ve üzerinde olanların % 16' sı 0 – 1 yaş arasında, % 4' ü 1 – 2 yaş arasında, % 16' sı 2 – 4 yaş arasında, % 40' i 5 – 9 yaş arasında, % 24'ü 10 – 17 yaş grubundan oluşmaktaydı. Erkek hastalardan CRP değeri 5 mg/dL ve üzerinde saptanan hastalar içinde % 20' sinin 0 – 1 yaş grubu, % 16' sının 1 – 2 yaş grubu, % 20' sinin 2 – 4 yaş grubu, % 36' sının 5 – 9 yaş grubu, % 8' inin 10 – 17 yaş grubu olduğu görüldü.

Tablo – 3: Cinsiyet ve Yaşa Göre CRP değerlerinin değişimi

Cinsiyet			CRP Değeri		n
			< 5	> 5	
Kız	Yaş (yıl)	0-1	6	4	10
		1-2	3	1	4
		2-4	3	4	7
		5-9	6	10	16
		10-17	9	6	15
	Toplam	27	25	52	
Erkek	Yaş (yıl)	0-1	6	5	11
		1-2	1	4	5
		2-4	1	5	6
		5-9	7	9	16
		10-17	8	2	10
	Toplam	23	25	48	

Kız çocuklarında ve erkeklerde 0 ile 1 yaş arası grupta NLO değeri 0-1 aralığında 6 vaka vardı. 1 – 2 yaş grubunda kızlarda 2, erkeklerde ise 3 vaka bulunuyordu. Yine NLO değeri 0 – 1 arasında olan kızlarda 2 – 4 yaş grubunda 3, 5 – 9 yaş grubunda 2, 10 – 17 yaş grubunda 1 vaka bulunuyordu. Erkeklerde ise 2 – 4 yaş grubunda vaka bulunmazken, 5 – 9 yaş grubunda 4, 10 – 17 yaş grubunda 2 vaka bulunuyordu. NLO değerleri 1 ile 2 Aralığında olan gruba gelindiğinde ise, 0-1 yaş kızlarda 2 vaka, 1 – 2 yaş kızlarda 2 vaka, 2 – 4 yaşta 3, 5 – 9 yaş grubunda 5, 10 – 17 yaş grubunda ise 5 vaka bulunuyordu. Aynı NLO değerinde erkeklerde ise, 0-1 yaş grubunda 1 vaka, 1-2 yaş grubunda 0 vaka, 2-4 yaşta 0, 5-9 yaş grubunda 2, 10-17 yaş grubunda ise 4 vaka bulunuyordu. NLO değerleri 2 ile 3 aralığında olan grupta, 0-1 yaş kızlarda 1 vaka, 1-2 yaş kızlarda 0 vaka, 2-4 yaşta 0, 5-9 yaş grubunda 1, 10-17 yaş grubunda ise 2 vaka bulunuyordu. Aynı NLO değerinde erkeklerde, 0-1 yaş

grubunda 1 vaka, 1-2 yaş grubunda 1 vaka, 2-4 yaşta 2, 5-9 yaş grubunda 5, 10-17 yaş grubunda ise 1 vaka bulunuyordu. NLO değerleri 3 ile 4 aralığında olan grupta, 0-1 yaş kızlarda 0 vaka, 1-2 yaş kızlarda 0 vaka, 2-4 yaşta 0, 5-9 yaş grubunda 2, 10-17 yaş grubunda ise 1 vaka bulunuyordu. Aynı NLO değerinde erkeklerde, 0-1 yaş grubunda 1 vaka, 1-2 yaş grubunda 0 vaka, 2-4 yaşta 1, 5-9 yaş grubunda 2, 10-17 yaş grubunda ise 0 vaka bulunuyordu. NLO değerleri 4 ile 5 aralığında olan grupta, 0-1 yaş kızlarda 1 vaka, 1-2 yaş kızlarda 0 vaka, 2-4 yaşta 0, 5-9 yaş grubunda 0, 10-17 yaş grubunda ise 1 vaka bulunuyordu. Aynı NLO değerinde erkeklerde, 0-1 yaş grubunda 2 vaka, 1-2 yaş grubunda 1 vaka, 2-4 yaşta 1, 5-9 yaş grubunda 0, 10-17 yaş grubunda ise 0 vaka bulunuyordu. Son olarak NLO değeri 5 ve üzerinde olan grupta kızlarda 0-1 yaş kızlarda 0 vaka, 1-2 yaş kızlarda 0 vaka, 2-4 yaşta 1, 5-9 yaş grubunda 6, 10-17 yaş grubunda ise 5 vaka bulunuyordu. Erkeklerde ise, 0-1 yaş grubunda 0 vaka, 1-2 yaş grubunda 0 vaka, 2-4 yaşta 2, 5-9 yaş grubunda 3, 10-17 yaş grubunda ise yine 3 vaka bulunuyordu (Tablo-4).

Tablo-4: Cinsiyet ve Yaşa Göre NLO Değerlerinin Değişimi

Cinsiyet			NLO Değerleri						n
			0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5	
Kız	Yaş (yıl)	0-1	6	2	1	0	1	0	10
		1-2	2	2	0	0	0	0	4
		2-4	3	3	0	0	0	1	7
		5-9	2	5	1	2	0	6	16
		10-17	1	5	2	1	1	5	15
	Toplam	14	17	4	3	2	12	52	
Erkek	Yaş (yıl)	0-1	6	1	1	1	2	0	11
		1-2	3	0	1	0	1	0	5
		2-4	0	0	2	1	1	2	6
		5-9	4	2	5	2	0	3	16
		10-17	2	4	1	0	0	3	10
	Toplam	15	7	10	4	4	8	48	

CRP değeri <5 olan 50 hastada, NLO için 0-1 arasındaki değerler 19 (%38) iken; >5 olanlar 10 (%20) olarak bulundu. CRP değeri <5 olan 50 hastanın NLO 1-2 arasındaki değerler 19 (%36) bulundu. CRP >5 olanlar 6 (%12) olarak bulundu. NLO değeri 2-3 arasında iken CRP <5 olanlar 5 (%10) iken, CRP > 5 olanlar 9 (%18) idi. NLO değeri 3-4 arasında olan hastalardan, CRP <5 olan vaka bulunmazken, 7 hastada (%14) CRP>5 idi. NLO 4-5 aralığında bulunan vakalardan CRP <5 olan 2 vaka (%4) bulunurken, CRP >5 olan 4 vaka (%8) mevcuttu. NLO değeri 5 ve üzerinde olan vakalarda, CRP <5 olan 6 vaka (%12), CRP>5 olan 14 vaka (%28) mevcuttu (Tablo-5).

Tablo-5: CRP ve NLO Değerlerinin Karşılaştırılması

NLO Değerleri		CRP Değeri		Toplam
		<5	>5	
	0 – 1	19 (%38)	10 (%20)	29
	1 – 2	18 (%36)	6 (%12)	24
	2 – 3	5 (%10)	9 (%18)	14
	3 – 4	0 (%0)	7 (%14)	7
	4 – 5	2 (%4)	4 (%8)	6
	> 5	6 (%12)	14 (%28)	20
Toplam		50	50	100

CRP ve NLO değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, zayıf düzeyde anlamlı ilişkili oldukları saptandı ($r= 0,263$).

Ortalama NLO değerleri ise, 0 – 1 yaş kızlarda $1,397\pm 1,4313$, erkeklerde $1,749\pm 1,631$ olarak saptandı. Aralarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,128$). 1-2 yaş kızlarda $0,951\pm 0,5328$, erkeklerde $1,88\pm 1,5555$ olarak saptandı. 2-4 yaş kızlarda $1,831\pm 2,4614$, erkeklerde $4,053\pm 1,4111$ olarak saptandı. Aynı yaş grubundaki, 1-2 yaş ile 2-4 yaş, kız ve erkek vakalar arasında yapılan karşılaştırmalarda NLO değerleri aralarındaki farklılık istatistikî olarak anlamlı bulundu ($p< 0,001$). 5-9 yaş grubu kızlarda ortalama NLO değeri $3,883\pm 3,3242$, erkeklerde $3,435\pm 3,5695$ olarak bulundu. Bu yaş grubu NLO ile kıyaslandığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,454$). 10-17 yaş grubunda ise, kızlarda ortalama NLO değeri $5,803\pm 6,9181$, erkeklerde $3,950\pm 4,1813$ olarak saptandı. İstatistiksel olarak bu yaş grubu incelendiğinde, 10-17 yaş kız ve erkekler arasında anlamlı fark bulundu ($p=< 0,001$). (Tablo - 6).

Tablo-6: Farklı yaş gruplarına ait NLO değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması

Yaş (yıl)	Cins	n	Ortalama	Standart Sapma	p
0-1	Kız	10	1,397	1,4313	0,128
	Erkek	11	1,749	1,6310	
1-2	Kız	4	0,951	0,5328	< 0,001
	Erkek	5	1,880	1,5555	
2-4	Kız	7	1,831	2,4614	< 0,001
	Erkek	6	4,053	1,4110	
5-9	Kız	16	3,883	3,3242	0,454
	Erkek	16	3,435	3,5695	
10-17	Kız	15	5,803	6,9181	< 0,001
	Erkek	10	3,950	4,1813	

Aynı yaş grubundaki kız ve erkek vakalar arasında yapılan karşılaştırmalarda CRP değerleri aralarındaki farklılık dört yaş grubunda istatistikî olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Ortalama CRP değerleri ise, 0-1 yaş kızlarda $7,0 \pm 10,258$, erkeklerde $10,0 \pm 12,207$ olarak saptandı. Bu yaş grubunda CRP değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p = 0,128$). 1-2 yaş kızlarda $2,75 \pm 3,095$, erkeklerde $9,6 \pm 7,765$ olarak saptandı. 1-2 yaş grubu kız ve erkek hastalar arasında CRP değerleri açısından istatistikî anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p < 0,001$). 2-4 yaş kızlarda $16,86 \pm 19,668$, erkeklerde $27,33 \pm 15,552$ olarak saptandı. 2-4 yaş grubu kız ve erkek hastalar arasında CRP değerleri açısından istatistikî anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p < 0,001$). 5-9 yaş grubu kızlarda ortalama CRP değeri $59,88 \pm 71,367$, erkeklerde $17,38 \pm 19,714$ olarak bulundu. 5-9 yaş grubu kız ve erkek hastalar arasında CRP değerleri açısından istatistikî anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p < 0,001$). 10-17 yaş grubunda ise, kızlarda ortalama CRP değeri $23,73 \pm 37,579$,

erkeklerde $4,9 \pm 9,362$ olarak saptandı. 10-17 yaş grubu kız ve erkek hastalar arasında CRP değerleri açısından istatistikî anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p < 0,001$). (Tablo- 7).

Tablo-7: Farklı Yaş Gruplarına Ait CRP Değerlerinin Cinsiyetler Arası Karşılaştırması

Yaş (yıl)	Cins	<i>n</i>	Ortalama	Standart Sapma	<i>p</i>
0-1	Kız	10	7,0	10,257	0,128
	Erkek	11	10,0	12,207	
1-2	Kız	4	2,75	3,095	< 0,001
	Erkek	5	9,6	7,765	
2-4	Kız	7	16,86	19,668	< 0,001
	Erkek	6	27,33	15,552	
5-9	Kız	16	59,88	71,367	< 0,001
	Erkek	16	17,38	19,714	
10-17	Kız	15	23,73	37,579	< 0,001
	Erkek	10	4,9	9,362	

V. TARTIŞMA

Üst solunum yolu enfeksiyonları, çocuk yaş grubunda oldukça sık görülmektedir ve mortalitenin önemli bir sebebidir (1, 3). Erken tanı ve tedavi, pediatrik üst solunum yolu enfeksiyonlarında iş gücü kaybının ve okul devamsızlığının azaltılması ile sağ kalımın artırılması için oldukça değerlidir (3).

Pediatrik yaş grubunda akut üst solunum yol enfeksiyonlarının etiolojisinde çoğunlukla viral ajanlar rol almaktadır (12). Çocukluk çağındaki tüm viral enfeksiyonların yaklaşık % 50' sini akut viral üst solunum yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır (14).

Çocuklarda ÜSYE tanısı en fazla sonbahar aylarında görülse de, çoğu zaman mevsimden bağımsız olarak hemen hemen her ay çocuk polikliniklerinde karşılanmaktadır (4). Biz de çalışmamızda 2018 yılı ağustos ayı içerisinde hastanemiz çocuk yeşil alan polikliniğine başvuran, ÜSYE tanısı alan ve kan tetkiki yapılmış olan hastaları ele aldık.

Literatüre bakıldığında, yapılmış olan önceki çalışmalarda pediatrik hastaların üst solunum yolu enfeksiyonu, 5 – 9 yaş grubunda daha sık görülmekte olup, çalışmamızda da en büyük olgu grubunu 5 – 9 yaş vakalar oluşturmuştur (%32). Önceki çalışmalarda, pediatrik yaş grubunda akut ÜSYE, erkek olgularda daha sık görülmektedir (66, 67, 68, 69). Çalışmamızda, ele alınan 100 vakanın kız ve erkek oranı eşit idi. Bu durumun, çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış olan hastaları ele alması, tek merkezli bir araştırma olması ve kısıtlı bir hasta grubunda yapılmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

CRP düzeyi klinik kullanımı oldukça yaygın olan önemli bir parametredir. Bir enfeksiyon ya da inflamasyon belirtici olmakla birlikte, pek çok durumda artış gösterdiği de bilinmektedir (34-47). Üst solunum yolu enfeksiyonları da, CRP düzeyini arttırdığı durumlardan birisidir (39, 42, 66).

Tejani ve arkadaşlarının yaptığı Pediatrics dergisinde yayımlanan bir çalışmada, bakteriyel ve viral akut otitis mediada CRP' nin anlamlı ölçüde artmış olduğu ve 10 günlük tedavi sonrasında normale döndüğü belirtilmiştir (70).

Biz de çalışmamızda, ele aldığımız akut üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren olguların % 50' sinde CRP değerinin laboratuvarın referans değeri olan 5 mg/dL' den yüksek olduğunu saptadık. Serum CRP düzeyinde anlamlı artış gözlenmeyen %50 lik grubun da, CRP' nin akut enfeksiyonlarda üretimindeki artışının ilk 4 – 7 saatte başlayıp, 36. Saatte pik yapmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz (71).

Tekin ve arkadaşlarının 2017' de yayımlanan, CRP düzeyinin bakteriyel enfeksiyon tanısındaki yeri ve önemi ile ilgili bir çalışmada, CRP düzeyleri açısından kız ve erkek çocuklarda çeşitli bakteriyel enfeksiyonlarda karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde fark bulunamamıştır (72).

Çalışmamızda, 0-18 yaş grubuna ait CRP ve NLO verilerini yaşa ve cinsiyete göre de karşılaştırdık. CRP düzeyleri açısından bakıldığında, çalışmamızda 0 – 1 yaş grubu dışındaki tüm gruplarda kız ve erkek çocuklar arasında istatistikî olarak anlamlı ($p < 0,001$) fark saptandı. Ancak bu farkın daha geniş vaka serilerinde doğrulanmaya ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü literatürde yapılmış pek çok çalışmada, CRP değerleri açısından kız ve erkek hastalarda belirgin farklılık olmadığı belirtilmiştir (66, 68, 72, 73).

NLO değeri açısından, çalışmamızda ele alınan olgularda 1 – 2, 2 – 4 ve 10 – 18 yaş gruplarında kız ve erkek açısından istatistikî olarak anlamlı farklılık olur iken, çalışmanın % 53' ünü oluşturan 0 – 1 ve 5 – 9 yaş gruplarında ise beklediğimiz üzere NLO değerinin cinsiyetten etkilenmediği görülmüştür.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan bir göstergedir. NLO genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (9 - 12). Pek çok çalışmada vurgulandığı gibi

nötrofil/lenfosit oranının bazı hastalıklar açısından belirteç olabileceği gösterilmiştir (61-64).

Çalışmamızda da NLO değeri, klinik kullanımı daha yaygın olan ve etkinliği daha kanıtlanmış olan CRP düzeyi ile korelasyon analizi yöntemi ile karşılaştırıldığında, zayıf düzeyde anlamlı ilişkili saptandı. Çalışmamızı planlarken kurduğumuz, çocukluk çağında akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında CRP ve NLO değerleri artar hipotezleri ile çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz sonuçlar benzer doğrultuda bulundu.

Günümüzde klinik pratikte bakteriyel enfeksiyon tanısında kullanılabilecek biyomarkerler oldukça çeşitlidir (73, 74). En sık başvuru alan akut faz reaktanları CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı, eritrosit çökme hızıdır (75, 76, 77). Özellikle lökosit sayısının bakteriyel enfeksiyon tanısında özgün olmadığını belirten pek çok çalışma mevcuttur (78). CRP düzeyinin de akut enfeksiyonlar dışında yanık, travma, otoinflamatuar hastalıklar, kardiyometabolik hastalıklar, hormon replasman tedavisi, obezite, erken dönem böbrek hastalıkları, statin tedavisi, fiziksel aktivite, sigara kullanımı gibi pek çok farklı durumdan etkilendiği bilinmektedir (33 – 47). Ayrıca bazı durumlarda bu biyomarkerlerin enfeksiyonu belirlemede de özgün olmadığı ve yeni belirteçlere ihtiyaç duyulduğu öne sürülmüş olup, prokalsitonin ve interlökin – 6 gibi belirteçlerin kullanımı gündeme gelmiş, ancak pek çok merkezde bu belirteçlerin çalışılmaması ve maliyetlerinin oldukça yüksek olması, kullanımlarını sınırlandırmıştır (79).

Çalışmamızda pediatrik yaş grubunda oldukça sık görülen akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında CRP ve özellikle klinik kullanımda daha az tercih edilen nötrofil lenfosit oranının tercih edilme nedeni, hızlı, basit, kolay ulaşılabilir, erken tanı ve tedavide fayda sağlayacak ve sağ kalımı artıracak bir biyomarkerin klinik kullanımının yaygınlaşmasına öncülük etmektir.

Çalışmamız daha önce yapılmış olan çalışmalar ile kıyaslandığında, NLO' nun pediatrik yaş grubunda akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında klinik kullanımına

yönelik, CRP düzeyi ile karşılaştırılması yöntemi ile yapılmış ilk ve özgün bir çalışmadır.

Çalışmamızda bir takım kısıtlamalar mevcuttur. Çalışmamız öncelikle tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Kısıtlı bir vaka grubunda yapılmıştır. Diğer yandan, nötrofil lenfosit oranının pek çok hastalıkta ve vaka grubunda ele alınmış ve pek çok çalışma yapılmış bir belirteç olmasına rağmen, henüz net olarak referans değerleri belirlenmiş değildir. Bu yüzden çalışmamızda NLO değerleri ele alınırken CRP düzeyi ile olan ilişkisi ön planda tutularak istatistikî olarak anlamlı bir sonuç elde edilip edilemeyeceği üzerinde çalışıldı.

Bu kısıtlamalara rağmen, çalışmamızın üç noktada çok önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Bunlardan ilki, literatürde pediatrik yaş grubunda böylesi sık görülen bir klinik enfeksiyon hastalığının erken tanı ve tedavisine katkıda bulunacak, sağ kalım süresinde önemli derecede artış sağlayacak, ülkemizin önemli bir problemi olan gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmeye yardımcı olacak, pratik ve yaygın kullanılabilir bir biyomarker konusunda daha bilinen markerler ile kıyaslama yöntemiyle yapılmış ilk çalışmadır.

İkincisi, araştırmacıların ufkunu açacak ve daha geniş vaka topluluklarında ve merkezlerde çalışmanın tekrarlanmasına, daha basit kullanıma sahip olacak bir biyomarker olan NLO' nun klinik kullanımının yaygınlaşmasına yardımcı olacaktır.

Üçüncü olarak da, pek çok hastalıkta düzeyinde artış olduğu düşünülen bir erken belirteç olan NLO' nun referans aralıklarının belirlenmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

VI. SONUÇ

Çocuklarda görülen hastalıkların % 75' ini üst solunum yolu infeksiyonları oluşturmaktadır. Bu infeksiyonlar genellikle iyi klinik seyirli olmakla birlikte takip ve tedavileri zamanında ve etkin yapılmadığı takdirde önemli komplikasyonlara yol açabilmektedirler. Üst solunum yolu infeksiyonları (ÜSYE) akut farenjit (tonsillofarenjit), akut larenjit, akut epiglottit, peritonsiller abse ve akut laringotrakeobronşit (krup) olarak sınıflandırılmaktadır. Viral veya bakteriyel, akut ya da kronik olabilir. Bilindiği üzere C reaktif protein (CRP) düzeyi bir infeksiyon ya da inflamasyon belirteci olmasının yanı sıra, çok geniş biyolojik özelliğe ve işleve sahiptir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve günümüzde popülaritesi günden güne artan bir gösterge olup, genellikle subklinik inflamasyonun bir göstergesidir. Mevcut çalışmamız ile çocukluk çağı hastalıkları içinde sık görülen üst solunum yolu hastalıklarında hem CRP düzeyine hem de nötrofil/lenfosit oranına bakarak çocuklarda sık görülen üst solunum yolu infeksiyonlarında tanıya ne kadar yön verebileceğini araştırmayı hedefledik. İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17,0 programını kullandık. Çalışmayı, yaşları bir ay ile 17 yıl arasında değişmekte olan 100 hastada yaptık. Çalışmaya alınan akut viral ÜSYE tanısı almış 100 hastanın % 50' sinde CRP değeri laboratuvarın referans değeri olan 5 mg/dL' den yüksek bulundu. NLO değerleri ise, net bir referans değeri belirlenmemiş olduğundan, daha net bilinen ve klinikte yaygın kullanıma sahip olan CRP düzeyi ile karşılaştırıldı. CRP ve NLO değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde zayıf düzeyde, anlamlı ilişkili oldukları saptandı ($r= 0,263$).

Sonuç olarak çalışmamızda, pediatrik yaş grubunda akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında CRP düzeyinin ve NLO düzeyinin istatistikî olarak anlamlı derecede artmış olduğu saptandı. Çalışmamız ile, erken tanı ve tedaviye yardımcı olacak, pratik, ucuz ve kolay ulaşılabilecek, sağ kalım üzerine olumlu etkileri olacağını düşündüğümüz NLO değerinin diğer bir bilinen biyomarker olan CRP ile korelasyon gösteren artışı vurgulandı. Pediatrik yaş grubunda akut ÜSYE' de CRP ve

NLO düzeylerini karşılaştıran ilk çalışma olması ve yapılacak olan daha geniş kapsamlı çalışmalara yol göstermesi açısından çalışmamızın önemi oldukça büyüktür.



VII. KAYNAKLAR

1. Çokugraş H, Akçakaya N. Üst Solunum Yolu İnfeksiyonları: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Cilt 1, Onat T; İstanbul: Eksen Yayınları 1996: 515-523
2. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği: Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. İstanbul, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları 2002: 1-19. 3-763.
3. Set T, Avşar Ü; Birinci Basamakta Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları: Akut Streptokoksik Tonsillofarenjit ve Romatizmal Ateş, Euras J Fam Med 2013; 2(2):51-56
4. Leblebicioğlu H. Soru ve Yanıtlarla Üst Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Tedavi Kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2003
5. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 857-863
6. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. Hepatogastroenterology 1994; 41: 471-476
7. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. J Trauma 1984; 24: 869-875

8. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001; 102: 5-14
9. Guzem PA, Nagami PH. Infectious Disease Emergencies. In: Ho MT, Saunders CE, (eds). Current Emergency Diagnosis and Treatment. 3 ed. Connecticut: Appleton and Lange Norwalk.: 622. 1990
10. Deniz FN, Ay E, Arıkan E. Benzathin penicillin tedavisinin beta hemolitik streptokok infeksiyonlarındaki etkinliği. ANKEM Derg; 4: 200. 1990
11. Saniç A, Pirinçiler M, Leblebicioğlu H, Günaydın M. Grup A Beta-hemolitik streptokokların antimikrobiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg; 7: 53. 1993
12. Türet S, Karabiber N. A grubu beta hemolitik streptokokların penisilin G ve eritromisine duyarlılıkları. ANKEM Derg; 4: 479. 1990
13. Dobson SR. Group A streptococci revisited. Arch Dis Child; 64 (7): 977. 1989
14. Hedges JR. Sore throat. to culture or not to culture. Ann Emergency Med; 15: 312. 1987
15. Tarlow MJ. Macrolides in the management of streptococcal pharyngitis/tonsillitis. Pediatr Infect Dis J; 16 (4): 444. 1997

16. Kenna AM. Upper Respiratory Tract. Orenstein MD. Acute Inflammatory upper airway obstruction. In Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors Philadelphia. W.B. Saunders comp.16th edition, 1258-1270, 1274-1279. 2000
17. Antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal isolates of potential pathogens recovered from infants before antibiotic therapy: implications for the management of otitis media, *Pediatr Infect Dis J* Jul; 13(7): 609-12. 1994
18. Ellen RW, Paranasal sinusitis, *Oski's Pediatrics* Julia AM, Catherine DD, Ralph DF, Joseph BW, United States of America, Lippincott Company: 1278-84. 1999
19. Akçakaya N. Pnömoni, *Türkiye Klinikleri Özel Dergisi*; 2(3): 207-209. 2004
20. Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Derneği: Çocuklarda Üst Solunum Yolu İnfeksiyonları. İstanbul, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları : 3-76. 2002
21. American Academy of Pediatrics, Committee on Psycho social Aspects of Child and Family Health; Task Force on Pain in Infants, Children and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*; 108: 793-7. 2001
22. Georgitis JW. Nasopharyngitis, pharyngitis and tonsillitis. *Immunol Allergy Clin North Am*; 13: 109. 1993

23. Gwaltney JM Jr: Acute community-acquired sinusitis. Clin Infect Dis; 23: 1209. 1996
24. Çokuğraş H, Akçakaya N. Üst Solunum Yolu Çocuk infeksiyonları : Sağlığı ve Hastalıkları Cilt 1, Onat T; İstanbul eksen Yayınları : 515-23; 18. 1996
25. Burke P, Bain J, Lowes A, Athersuch R. Rational decisions in managing sore throat: evaluation of a rapid test. BMJ; 296: 1646-1649. 1988
26. Kenna AM. Upper Respiratory Tract. Orenstein MD. Acute Inflammatory upper airway obstruction. In Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors Philadelphia. W.B. Saunders comp. 16th edition, 1258-1270, 2000
27. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. Immunol Today; 19: 414-421. 1998.
28. Schwartz B, Marcy SmM, Philips WR, Gerber MA, Dowell S, Pharyngitis: principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics, 101(suppl)171-4. 1998
29. Bhet wal N, McCo naghy JR. The evaluation and treatment of children with acute otitis media. Prim Care; 34: 59-70. 2007
30. S Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunology 1983;34:141-212.

31. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21:602-5.
32. Matson A, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 1991;19:182-6.
33. Verma S, Szmitko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(1); 29-36.
34. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-6.
35. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717-22.
36. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-5.
37. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppel SW C-Reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.

38. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL, de Jong PE, Gans RO, de Zeeuw D. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497-508.
39. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-35.
40. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
41. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108: 1560-66.
42. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
43. Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292-97.

44. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999; 341: 650-8.
45. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281: 1722-7.
46. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-79.
47. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 954-9.
48. Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol* 2005;5(11): 866-879
49. Salzet M, Tasiemski A, Cooper E. Innate immunity in lophotrochozoans: the annelids. *Curr Pharm Des* 2006;12(24): 3043-3050
50. Holtmeier W, Kabelitz D. Gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses. *Chem Immunol Allergy* 2005; 86: 151-183

51. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001; 102:5-14
52. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2006; 97: 993-996
53. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. PLoS One. 2017;20(12): 7.
54. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. J Pediatr Hematol Oncol. 2017 Dec 6. doi: 10.1097/ MPH.0000000000001059. [Epub ahead of print].
55. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. Clin Chem 2010;56:944-51.
56. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003;108:1440-5.

57. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
58. Tousoulis D, Antoniades C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33.
59. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
60. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:993-6.
61. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:55-9.
62. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012;107:695-9.
63. Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2013;6:211-6.

64. New diagnostic indicators in chronic otitis media with effusion: neutrophil to lymphocyte ratio and thrombocyte lymphocyte ratio, *Clinical Research*, 2016 Continuous Education and Scientific Research Association (CESRA), Atan D et all.
65. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, Kurt YG, Caycı Tuncer, Taş A, Honca T, Özgürtaş T, Türker T, Koçak N. *Gülhane Tıp Derg* 2015;57: 414-8. doi: 10.5455/gulhane.166398
66. McCaig LF, Nawar EW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2004 emergency department summary. *Adv Data* 2006; 372; 1–29
67. Kılıçaslan İ, Bozan H, Oktay C ve ark. Türkiye’de acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2005; 5: 5–13
68. Joyce SM, Brown DE, Nelson EA. Epidemiology of pediatric EMS practice: a multistate analysis. *Prehosp and Disaster Med* 1996; 11: 180–7
69. Keskin S, Aji DY, Akalp F ve ark. Cerrahpaşa çocuk acil’94: Genel değerlendirme. *Türk Pediatri Arşivi* 1995; 30: 90–94
70. Use of C-Reactive Protein in Differentiation Between Acute Bacterial and Viral Otitis Media, *Pediatrics*, May 1995, VOLUME 95 / ISSUE 5, *Tetani at all*.
71. Utility of the Serum C-reactive Protein for Detection of Occult Bacterial Infection in Children, *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):905-909.

doi:10.1001/archpedi.156.9.905, Daniel J. Isaacman, MD; Bonnie L. Burke, MS

72. C-reaktif protein bakteriyel enfeksiyon tanısında güvenilir bir belirteç midir?, mehmet tekin at all, adiyaman üni. Sağlık bilimleri derg, 2017; 3(2):475-486.

73. Abacı A, Öktem MA, Ünal E, Türkmen MA. Utility Of The Serum C - Reactive Protein And Procalcitonin For Detection Of Occult Bacterial Infection In 3-36 Month Old Children. Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2008;61(2):82-89.

74. Taşar MA, Demir H, Atay G, Arıkan Fİ, Dallar YB. Akut Odağı Olmayan Ateşli Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonunu Öngörmede C-reaktif Protein, Prokalsitonin, İnterlökin-6 Düzeylerinin Değeri. J Pediatr Inf 2014;8:165-70.

75. Hatipoğlu H, Erkal S, Türkmen S, Engerek N, Kurt K, Şiraneci R. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulguları. JOPP Derg 2011;3(1):5-11.

76. Kaya Z, Küçükcongür A, Vurallı D, Emeksiz HC, Gürsel T. Leukocyte Populations and C-Reactive Protein as Predictors of Bacterial Infections in Febrile Outpatient Children. Turk J Hematol 2014;31:4955.

77. Aksoy V, Şen V, Tan İ. Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı ile Hastaneye Yatırılan Çocukların Değerlendirilmesi. Arch Pediatr 2016;1(1):27-34.

78. Bircan A, Kaya Ö, Gökırmak M, Öztürk Ö, Şahin Ü, Akkaya A. Toplum kökenli pnömonilerin ağırlığının değerlendirilmesinde C-reaktif protein, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının yeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006;54(1): 22-29.

79. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJ. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One* 2014;9(1):87315.

