

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ATEŞ DÜŞÜRME YÖNTEMLERİ UYGULANAN
ÇOCUKLARDA ATEŞ YANITI İLE HASTALIĞIN CİDDİYETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Baran YAYLA

TRABZON - 2018

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ATEŞ DÜŞÜRME YÖNTEMLERİ UYGULANAN
ÇOCUKLARDA ATEŞ YANITI İLE HASTALIĞIN CİDDİYETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Baran YAYLA

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Embiya DİLBER**

TRABZON - 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Embiya DİLBER'e, Asistanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarıma,

Tez çalışmam süresince desteği ve güler yüzüyle hep yanımda olan arkadaşım Dr. Cevriye Ceyda Kolaylı'ya teşekkür ederim.

Çalışma ve eğitim hayatım süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan değerli annem, babam ve kardeşlerime minnet dolu sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Baran YAYLA
Trabzon

ÖZET

ATEŞ DÜŞÜRME YÖNTEMLERİ UYGULANAN ÇOCUKLARDA ATEŞ YANITI İLE HASTALIĞIN CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Ateş, çocuklarda sağlık kuruluşlarına başvuruların en sık nedenlerindedir. Bu çocukların önemli bir kısmında ateş nedeni, acil tedavi gerektirmeyen ve kendiliğinden düzelecek enfeksiyonlardır. Hastaların ancak az bir kısmında ise neden erken tedavi başlanmasını gerektirecek ciddi bakteriyel enfeksiyonlardır. Bu çalışmamızda, ateş nedeni ile başvuran çocuklarda, antipiretiğe ateş yanıtının ciddi enfeksiyonların ayırımında kullanımı değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza, altı-83 ay arası yaş aralığında, ateş ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$) nedeni ile acil servise başvuran ve ateş düşürücü olarak ibuprofen verilen 1008 hasta alındı. Hastaların, başvuruda, ibuprofen sonrası 30. dk, 1. saat, 2. saat, 3. saat, 4. saat ve 6. saatte ateş takibi yapıldı. Hastalar; ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (pyelonefrit, yumuşak doku enfeksiyonları, bakteriyel menenjit, lenfadenit, bakteriyel pnömoni ve sepsis) ve diğer enfeksiyonlar (viral bronkopnömoni, aseptik menenjit, gastroenterit, lokalize belirtileri olmayan ateş, otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar, A grubu beta hemolitik streptokok farenjiti) olmak üzere gruplandı. Altı-36 ay yaş aralığında olan 611 hastaya Yale gözlem ölçeği uygulandı.

Bulgular: Başvuru sırasında, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer enfeksiyonların ateş ortalaması $38.9\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ olup anlamlı fark saptanmadı ($p=0.237$). Hasta gruplarının birbirinden bağımsız olarak antipiretiğe vücut ısısı yanıtı incelendiğinde, yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar ($p=0.896$) dışında diğer bütün gruplarda takip süresince anlamlı değişim gözlemlendi. İbuprofen sonrası antipiretiğe ateş yanıtında, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Başvuru sırasında, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonların Yale gözlem ölçeği puanlaması arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Her iki grubun ilk başvuruda ve vücut ısısı kontrol altına alındıktan sonra bakılan Yale gözlem ölçeği puanlamasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda, antipiretiğe ateş yanıtının ciddi bakteriyel enfeksiyonlarla diğer enfeksiyonların ayırımında kullanılmayacağı gösterilmiştir. Ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar testlerinin akılcı kullanımı, ateşli hastalığın tanı ve tedavisinde en iyi rehber olmaya devam etmektedir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda Yale gözlem ölçeğinin yol gösterici olabileceği, ateşin kontrol altına alınmasının hastanın konforuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

SUMMARY

RELATIONSHIP OF FEVER RESPONSE AND SEVERITY OF DISEASE IN CHILDREN WHO USED METHODS OF FEVER REDUCTION

Aim: Fever is the most common cause of hospital admission in small children. In a significant proportion of these children fever occurs in minor self-limiting illnesses. A significant minority have a serious bacterial illness that require early treatment. The current study was designed to prospectively investigate whether temperature response to ibuprofen varies by disease severity.

Materials and Methods: The study group consisted of 1008 patients aged between the ages of 6-83 months whose temperatures on admission were $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$. Ibuprofen was administered to each child and repeated temperatures were taken on admission, thirty minutes later and then hourly for six hours. The patients were divided into two groups; severe bacterial infections (pyelonephritis, soft tissue infections, bacterial meningitis, lymphadenitis, bacterial pneumonia and sepsis) and other infections (viral bronchopneumonia, aseptic meningitis, gastroenteritis, fever without localizing signs, otitis media, upper respiratory tract infection, viral infections, group A beta haemolytic streptococcal pharyngitis). Yale observation scale was applied to 611 patients between the ages of 6 months and 36 months.

Results: Mean initial temperature was $38.9 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ in severe bacterial infections and other group ($p=0.237$). In all but one groups, a significant decrease in temperature were seen during the follow-up. There were no statistically significant change in body temperature during the six-hour follow-up only in soft tissue infections ($p=0.896$). There were no significant difference in antipyretic response to ibuprofen treatment between the two groups. There was a significant difference in initial mean Yale observation scale scores between severe bacterial infections and other infections ($p < 0.001$). There were significant differences in the mean Yale observation scale scores between groups after fever reduction ($p < 0.001$).

Conclusions: Our data show that temperature responsiveness to ibuprofen administration cannot be reliably used to distinguish bacterial infections from other infections. Clinical assessment by a physician, accompanied by the prudent use of laboratory tests, remains the best guide to the management of febrile children. It was shown with Yale observation scale that antipyretic treatment is beneficial for patient's comfort in severe bacterial infections.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateşin Tarihçesi	3
2.2. Normal Vücut Isısı.....	4
2.2.1. Ateş, Hipertermi, Hiperpireksi, Hipotermi	6
2.2.2. Ateş Oluşumunda Rol Alan Pirojenler	9
2.2.3. Ateşin Fizyopatolojisi	10
2.2.4. Ateşin Evreleri	13
2.2.5. Başlıca Ateş Nedenleri.....	14
2.2.6. Ateşin Vücuttaki Etkieri	15
2.3. Ateşli Çocuğa Yaklaşım	19
2.3.1. Ateş Ölçümü, Ateş Ölçme Metodları ve Ölçüm Bölgeleri.....	19
2.3.2. Tedavi Yaklaşımları.....	23
2.4. Yale Gözlem Ölçeği.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Tanımlar.....	31
3.2. İstatistiksel Analizler	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR DİZİNİ

- COX** : Siklooksijenaz
NSAİİ : Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaç
ÜSYE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
KNE : Kültür Negatif Enfeksiyon
YDE : Yumuşak Doku Enfeksiyonu
ABHS : A Grubu Beta Hemolitik Streptokok



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Vücut ısı regülasyonu için fizyolojik ve davranışsal mekanizmalar.....	5
Tablo 2. Farklı ölçüm yerleri ve normal aralıkları	19
Tablo 3. Yale gözlem ölçeği.....	30
Tablo 4. Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı	35
Tablo 5. Hastaların tanılarına göre sınıflandırılması	36
Tablo 6. Tanı gruplarına göre vücut ısısı değişimi.....	38
Tablo 7. Yaş gruplarına göre vücut ısısı değişimi	41
Tablo 8. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda vücut ısısı değişimi	43
Tablo 9. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonların vücut ısısı değişimleri.....	45
Tablo 10. İlk bir saatte en yüksek ve en düşük vücut ısısı yanıtları	47
Tablo 11. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonların Yale0 ve Yale1 puanlamasının karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Ateş oluşum mekanizması.....	12
Şekil 2. İbuprofenin etki mekanizması.....	27



GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1. Tanı gruplarına göre vücut ısısı değişimi.....	39
Grafik 2. Yaş gruplarına göre vücut ısısı değişimi.....	42
Grafik 3. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonların vücut ısısı değişimleri.....	46
Grafik 4. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonların Yale0 ve Yale1 puanlamasının karşılaştırılması	48



1. GİRİŞ

Ateşli hastalıklar özellikle beş yaş altı çocuklarda sık rastlanılan sorunlardandır. Küçük çocuklar yıllık ortalama üç ile altı ateşli hastalık geçirirler. Çocuklarda ateş, sağlık kuruluşlarına başvuruların en sık nedeni olup çocuk acil polikliniğine başvuru nedenlerinin yaklaşık %25'ini yüksek ateş oluşturmaktadır (1).

Sağlık kuruluşlarına ateş nedeni ile başvuran çocukların önemli bir kısmında neden, ateş düşürücü dışında tedavi gerektirmeyen ve kendiliğinden düzelecek viral enfeksiyonlardır. Erken antibiyotik tedavisi başlanmasını gerektiren enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ayırımı zor olabilir. Tanı ve tedavideki gecikmeler ise bazen mortalite ile sonuçlanabilecek ciddi sorunlar oluşturabilir (2).

Ateşli çocuklarda, ciddi bakteriyel enfeksiyonların tanımlanması amacıyla farklı klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ancak, yeterli duyarlılıkları olmaması nedeniyle yaygın olarak kullanılamamışlardır (2).

Ateşi olan çocukta, anne-baba ve klinisyenlerin, hastanın daha ayrıntılı araştırılması gerekip gerekmediğine karar vermesinde, ilk verilen antipiretiğe yanıt önemli rol oynamaktadır. Genel inanış, basit viral enfeksiyonlarda ateş düşürücüye yanıtın ciddi bakteriyel enfeksiyonlara göre daha iyi olduğu yönündedir (3). Ancak konu ile ilgili yapılan çalışmalar, genel düşüncenin aksine, antipiretiğe ateş yanıtının enfeksiyonun ciddiyetini belirlemede kullanılamayacağını göstermektedir. Konu ile ilgili veriler, genellikle uzun yıllar önce ve parasetamol kullanılarak yapılmış sınırlı sayıda çalışmalara dayanmaktadır (3-7).

Ateş düşürücü kullanılmasındaki amaç vücut ısısının düşürülmesinden ziyade yüksek vücut ısısı nedeniyle bozulan hastanın konforu ve buna bağlı oluşan uyku düzensizliği ve beslenme bozuklukları gibi sorunların ortadan kaldırılmasıdır. Konu ile ilgili yapılan çalışmalar, hastanın konforunun düzeltilmesi ile hasta ve ailelerin kendilerini daha iyi hissettiklerini göstermektedir (8).

Bu çalışmamızda; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Polikliniği'ne ateş yakınması ile başvuran, başvuru anında ateşi 38.3°C ve üzerinde olan, altı-83 ay arası hastalardan ateş düşürücü olarak ibuprofen verilenlerde antipiretiğe yanıt ve bu yanıtın enfeksiyonun ciddiyeti arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Ayrıca, yaşı altı-36 ay arası hastalara Yale gözlem ölçeği uygulanarak antipiretik kullanımının hastaların konforuna etkisi araştırılmıştır.

Bu çalışma ile benzer tedavi yaklaşımı uygulanan hastaların ateşe yanıtı ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki olup olmadığını göstererek ateşli çocuk ile karşılaşan klinisyenlere katkı sağlanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateşin Tarihçesi

Hastalık kavramı ilk canlının ortaya çıkışı kadar eskiye dayandırılabilir. İlkel çağlarda ateş, doğaüstü bir bağlamda düşünülmüş ve büyü uygulamalarıyla ele alınmıştır. İlkel toplumlarda ateşli hastalar için çeşitli dinsel ayinler yapılmakta idi. Bu hastaların ruhunun kaçtığı veya içine kötü bir ruhun girdiği düşüncesi mevcuttu. Bu ritüellerde çeşitli şifalı otlar, çeşitli çamurlar hatta kötü ruhu çıkarmak için kötü kokulu karışımlar kullanılmakta idi (9).

Hipokrat (M.Ö. 5.-4. yüzyıl) ateşli hastalıkları, tüm vücudu ilgilendiren ısı aşırılığı olarak değerlendirmiştir. Farklı ateş türlerini karakterize etmeye çalışmış ve vücut sıvılarının bu olayın temelinde rol aldığı teorisini oluşturmuştur.

On altıncı yüzyılda Gerolamo Fracastoro, enfeksiyonun doğasına ilişkin ilk açıklamayı yapmıştır. Enfeksiyonun küçük cisimlerin birinden diğerine geçmesinden kaynaklandığı fikrini savunmuş ve bu teori potansiyel olarak bulaşma fikrinin yolunu açmıştır (10).

Ateşin bir tedavi metodu olduğu fikri yazılı tarihin ilk dönemlerinde hakimdi. "Bana ateş üretme gücünü verin ve tüm hastalıkları iyileştireceğim" sözü tarih boyunca Hipokrat'a yirmi üçten fazla atfedilmiştir. Dört yüz elli yıl sonra Efes Ruphos tarafından; "Gerçekten herhangi biri ateş üretebilecek kadar iyi bir doktor olsaydı, hastalıkta başka çare bulmaya gerek kalmazdı." sözünü dile getirilmiştir. Bu nedenle tedavide uzun yıllar ateş üretilmesi beklenmek zorunda kalınmış ancak, kimya, fizik, matematik ve tıp bilimleri alanlarındaki ilerlemelerin olması ateş tedavisinin gelişiminin ampirik ve bilimsel döneme ayrılmasına neden olmuştur. Bu iki dönem arasındaki sınır çizgisi, Galileo ve Sanctius tarafından 17. yüzyılın başlarında tanıtılan ve 19. yüzyılın ikinci yarısında Wunderlich ve Allbutt tarafından geliştirilen termometredir. Yanlış kuramların yanı sıra ateşin rasyonel bir çalışmasının geliştirilmesinde büyük bir engel, uygun ölçüm araçlarının eksikliği olmuştur. Sonuç olarak, klinik termometre, 19. yüzyılın ortalarına kadar günlük tıbbi uygulamalarda yaygın biçimde kullanılmamıştır (11).

On dokuzuncu yüzyılda, patolojik anatominin gelişimi, bulaşıcı hastalıkların sistematik çalışmasının gelişimine paralel olarak, hastalıkların genel olarak organları etkilediği ve bunun sonucunda ateşin oluştuğu, hastalıklarla ilişkili olabileceği ancak ateşin hastalığın özünü teşkil etmediği, bunun klinik işareti olduğu görüşü hakim olmaya başlamıştır. Enfeksiyonu kontrol altına almak için yapılan modern hareket, Joseph Lister ve antiseptik cerrahide öncü tecrübesi ile başlamıştır (12).

Yirminci yüzyılda, 'ateş' bağlamında muazzam ilerleme kaydedilmiştir. Bir yandan, beyin alanlarında bulunan ısı merkezlerinin varlığına dair deneysel kanıtların edinilmesi, eksojen ve endojen pirojenlerin keşfi, ateşin tetiklenmesi ve kendini sürdürmesinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Öte yandan, geliştirilmiş cerrahi antisepsi ve aseptik teknikler, mikrobiyolojik alanda yeni edinimler ve etkin antimikrobiyal ve antipireptik ilaçların gelişimi, ateşin algısını ve özelliklerini kökten değiştirmiş ve aynı zamanda bu önemli 'klinik sinyali' kontrol etme kabiliyetimizi güçlendirmiştir (11).

Tıp tarihine bakılınca ateşli hastalıkların farklı dönemlerde algılanışının, tedavisinin ve bir hastalık belirtisi olarak değerlendirilmesinin farklı olduğu görülür. Hastalık kavramının tarih içindeki evrimi ve hastalık etkenlerinin ve tedavilerinin bulunması ateşi korkulu bir belirti olmaktan çıkarmıştır. Bununla birlikte, ateşin etiyolojik değerlendirmesi günümüzde hala karmaşık bir süreçtir.

2.2. Normal Vücut Isısı

Isı regülasyonu, termoregülasyon olarak da bilinir ve çevre değişikliklerine bakılmaksızın belirli bir vücut ısısının korunmasıdır. Isı regülasyonu dinamik ve sürekli değişen bir süreçtir. Homeostasisdeki bir vücutta (normal sağlık durumu) merkezi vücut ısısı 36-37.5°C aralığında korunur (13). Bu durumda vücut ısısı "normotermik" olarak kabul edilir. 19. yüzyılda Wunderlich tarafından yapılan çalışmalarda, yaklaşık 25.000 kişide gerçekleştirilen birkaç milyon ölçüm sonucuna dayanarak normal vücut ısısı ortalama 37°C olarak kabul edilmiştir (14). Merkezi vücut ısısı hipotalamusun termoregülasyon merkezi tarafından ayarlanır ve yakından düzenlenir. Termostat olarak çalışan preoptik alan anterior ve posterior bölümlerde bir grup nöron içerir. Hipotalamus, iki tür sinyal alır; bunlardan biri dış

sıcaklık/soğuklukla ilgili periferik sinir reseptörlerinden, diğeri hipotalamus çevresindeki kan ısısını ölçen reseptörlerdendir. Kan ısısı yükseldiğinde veya düştüğünde, düzenleyici tepkiler tetiklenir ve preoptik bölgedeki nöronlar, normal vücut ısısını düzenlemek için sinyal üretimini artırır veya azaltır (15). Hipotalamik termoregülatör merkez, kas ve karaciğer metabolizması ile oluşan aşırı ısı üretimini cilt ve akciğer yoluyla dağıtarak gün içinde vücut ısısını dengede tutmaya çalışır (16). Vücut ısısının korunması amacıyla, metabolik aktivite ile belirlenen noktaya erişmek için yeterli ısı üretilir. Normal vücut ısısının korunması için ısı kaybı regülasyonunun da olması gerekmektedir (Tablo 1). Bu, öncelikle otonomik sistemin kontrolü yoluyla ciltte kan akışını değiştirerek sağlanır. Cilt arteriyollerinde sempatik uyarıda azalma, vazodilatasyon ve cilt kan akımının artışı yoluyla ısı kaybı sağlanır. Buna ek olarak, otonomik sistemin kontrolünde olan artan terleme, cilt yoluyla ısı kaybını artırabilir (17).

Tablo 1. Vücut ısı regülasyonu için fizyolojik ve davranışsal mekanizmalar

Vücut Isısını Arttırma	Vücut Isısını Azaltma
- Isı Üretimi	- Isı Kaybı
Artan hücre metabolizması	Zorunlu ısı kaybı
Kas aktivitesi	Vazodilatasyon
İstemsiz titreme	Terleme
	Soğuğa yönelim davranışı
- Isı Korunması	
Vazokonstrüksiyon	
Sıcağa yönelim davranışı	

Cimpello LB, Goldman DL, Khine H. Fever pathophysiology. Clinical Pediatric Emergency Medicine. 2000;1(2):84-93

Vücut ısısı yaş, fiziksel aktivite ve günün çeşitli zamanlarında farklılıklar gösterir. İnfant ve küçük çocuklar adölesanlara göre daha yüksek vücut ısısı düzeyine sahiptirler. Bu, infant ve küçük çocukların yüzey alanı-vücut ağırlığı oranının daha fazla olması ve daha yüksek metabolizma hızlarının olması ile ilgilidir. Vücut ısısının ortalama değişkenliği 0.5°C'dir. Sabahın erken saatlerinde 37°C'den daha düşük değerlerde iken, öğleden sonra 38°C'ye yakın değerlerine kadar yükselir. Normal diurnal dalgalanma ateşli hastalarda da görülebilmektedir (18). Ölçüm yerine bağlı olarak, vücut ısısı 1°C veya daha fazla değişebilir (19).

2.2.1. Ateş, Hipertermi, Hiperpireksi, Hipotermi

Ateş

Ateş; vücut ısısının rektal ölçüm ile 38°C'nin üstü olarak tanımlanır (20). İnsanlarda ateş yanıtı, henüz anlaşılmaya başlamış olan karmaşık, dinamik olarak düzenlenmiş bir süreçtir. Enfeksiyonlar, inflamatuvar bozukluklar, neoplastik hastalıklar veya immün aracılı hastalıklar dahil olmak üzere insan vücuduna yönelik çeşitli etkenlere verilen organize ve özgül olmayan bir yanıtın parçasıdır (21). Bu hastalıkların seyrinin, tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve ortaya çıkabilecek muhtemel komplikasyonların engellenmesi açısından önem taşımaktadır. Ateşin oluşum mekanizması, ölçülme yöntemi, ateşe neden olan ciddi bakteriyel enfeksiyonların belirti-bulguları ve ateşin tedavi edilme durumları hakkında hekimlerin bilgi sahibi olması önemlidir. Bu durum ağır enfeksiyon hastalıklarına bağlı sekellerin ve ölümlerin önlenmesi, kendiliğinden iyileşen ateşli hastalıklarda gereksiz yere hastanede yatışların, tetkik ve tedavilerin önlenmesine katkı sağlayacaktır.

İnsan vücudu, ortam ısısı, enerji harcamaları ve enerji alımı gibi çeşitli değişkenlerin geniş dalgalanmalarına rağmen nispeten sabit bir ısının muhafaza edilmesi konusunda dikkate değer bir kabiliyete sahiptir. Termoregülasyon, hipotalamustaki termoregülasyon merkezi tarafından aktif olarak kontrol edilir. Bu merkez periferik reseptörlerden gelen uyarıları ve hipotalamus kan akım ısısını algılar. Termoregülatuar merkezdeki özgül nöronlar sıcak ve soğuk gibi çeşitli uyarıları alarak vücut ısısını ayar yaparlar. Bu merkez, vücut ısısını belli bir aralıkta tutmak için sırayla otonomik, endokrin ve davranışsal mekanizmalar üzerinde hareket edebilir. Bu ayar noktası yükseltildiğinde, ateş oluşur.

Hipertermi

Hipertermi, termoregülatuar ayar noktasında bir değişiklik olmaksızın vücut ısısının anormal yükselmesidir. Bu durum vücut kapasitesini aşan ısı üretimi ile sonuçlanır (22). Hipertemi antipiretik ajanlara yanıt vermez.

Hipertermi, ateşten ayırt edilmelidir. Çünkü bu iki durumun patofizyolojisi ve yönetimi büyük farklılıklar gösterir. Ateşin aksine, hipertermide, vücut ısısında

düzensiz yükselme meydana gelerek, hipotalamik ayar noktası üstünde bir seviyeye yükselir. Hipertermi, tiroid fırtınasında olduğu gibi aşırı ısı üretimi veya anhidrotik ektodermal displazide olduğu gibi ısıyı dağıtım yeteneğinde azalma sonucunda oluşabilir. Kişi vücut ısısını düşürmek için birtakım davranışsal değişiklikler gösterir. Buna örnek olarak sıcak ortamda yapılan egzersiz ve sauna sonrası görülen, terlemede artış ve sıvı alım isteği verilebilir. Hipertermi hastalarında vücut ısısı aşırı yüksekliğe ulaşabilir. Hiperterminin olumsuz fizyolojik etkileri 41°C'nin üzerinde başlar, çoklu organ işlev bozukluğu gelişebilir ve ölüme neden olabilir. Ateş ile hiperterminin ayırımında en basit ifade, ateşi yükselen kişinin üşüdüğünü, hipertermik kişinin ise vücudunun ısındığını hissetmesidir. Nedenleri arasında aşırı ısı çarpması, feokromasitoma, salisilat intoksikasyonu, antikolinergik ajan kullanımı, nöroleptik malign sendrom, otonomik disfonksiyon ve travma bulunur (23).

Hiperterminin tedavisinde öncelikle fiziksel yollarla vücut ısısının düşürülmesi hedeflenmelidir. Yönetim, etyolojiye bağlı olarak değiştiği için, hiperterminin altında yatan nedeni saptamak önemlidir. Antipiretik ajanların, hipertermiye bağlı vücut ısısını düşürmede yararı yoktur. Vücut ısısının düşürülmesi için ılık (20°C), tercihen nemli sünger kullanarak banyo yaptırılabilir. Buharlaşmayla vücut ısısı kaybının oluşması için su altında kalmanın önüne geçilmelidir. Alkollü sünger ile vücudun silinmesi önerilmemektedir. Soğutma battaniyeleri, aşırı vazokonstriksiyon nedeniyle cildin yüzeyindeki ısı kaybını önleyerek potansiyel bir tehlike oluşturmaktadır. Dehidratasyon için intravenöz sıvılar uygulanmalıdır, ancak soğuk sıvılar kullanılıyorsa, kalbe yakın bir damar yolu kullanılmasından kaçınılmalıdır (24).

Hiperpireksi

Hiperpireksi, tıbbi bir acil durum olarak kabul edilen ve genellikle acil bakım için sevk ile sonuçlanan, rektal ısının 41.1°C ve üzeri olması olarak tanımlanır. Diğer faktörlerin yanı sıra, çocukların metabolizma hızının artması ve termoregülasyon kontrolünün bozulması nedeniyle yetişkinlerden daha fazla ısı stresi riski altında olmalarına neden olur (25). Nadir bir durum olup, çocuk acil servisine başvuran 2000 çocuktan birinde hiperpireksi tanısının mevcut olduğu görülmektedir (26, 27).

Çocuklarda hiperpireksinin yaygın nedenleri arasında bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, nöroleptik malign sendrom, zehirlenme ve inme sayılabilir (28). Bu etyolojilerin değerlendirilmesi ve yönetimi önemli derecede farklılık gösterdiğinden, acil servis doktorları için belirtilerin doğru belirlenmesi tedavi basamaklarının belirlenmesi açısından faydalı olacaktır.

Hiperpireksinin ciddi bakteriyel enfeksiyon için yüksek bir risk oluşturup oluşturmadığı hala tartışılmakta olan bir konudur. Yapılan bazı çalışmalar, hiperpireksiyle birlikte acil servise başvuran çocukların ciddi bakteriyel enfeksiyon için yüksek risk altında olduğunu göstermiştir. Viral hastalıklar için de aynı derecede yüksek risk altında oldukları yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (25).

Hiperpireksi vakalarında, soğutma battaniyelerinin kullanımı ısının düşürülmesini kolaylaştırır. Ateşi tedavi etmede amaç, önce hipotalamusun yükselmiş hedef noktasını düşürmek ve daha sonra ısı kaybını kolaylaştırmaktır. Hasta oral antipiretik tedavi alamıyorsa, çeşitli antipiretiklerin parenteral veya rektal uygulanabilen preparatları kullanılabilir. Hiperpireksi, merkezi sinir sistemi hastalığı veya travma hastalarında ortaya çıkabileceğinden, merkezi vücut ısısını düşürmek, beyindeki yüksek ısının kötü etkisini azaltmaya yardımcı olur (24).

Hipotermi

Hipotermi, merkezi vücut ısının 35°C veya daha düşük olması durumudur. Hipotermi; hafif (32-35°C), orta (28-32°C) ve şiddetli (28°C'den düşük) olarak sınıflandırılabilir (15). Her yaş ve iklimde ortaya çıkabilir. Ancak en yaygın nedenler olarak soğuğa maruz kalma, hipoglisemi, antidepresan ilaçlar ve alkol alımı sayılabilir.

Hipokside, merkezi vücut ısısının 32°C'lik bir ısıya kadar düşürülmesi yararlı olabilir. Ancak ısının daha da düşürülmesi, aritmiler, koagülopati, artmış enfeksiyon riski, kardiyovasküler instabilite, hiperglisemi ve elektrolit dengesizlikleri gibi mortalite ve morbiditeyi arttıran komplikasyonlara neden olabilir (13).

Tıbbi tedavi amaçlı hipotermi, koroner arter baypas ameliyatı, serebral anevrizma ameliyatları, akut beyin hasarları tedavisi (29) ve kardiyak arrest sonrası nöroproteksiyon için kullanılır.

Hipotermi şiddetine bağı olarak farklı ısıtma yöntemleri uygulanır. Bir hastanın merkezi vücut ısısı 34-36°C olduğunda aktif harici ısıtma önerilir. Bu, radyant ısı lambası ve ısınmış infüzyonlar olabilir. Vücut ısısı 30°C'nin altına düştüğünde, termoregülasyon bozulmaya başlar. Isı 30°C'den daha düşük bir düzeyde ise, inhale sıcak nemli oksijen, sıcak gastrik, kolonik, mediastinal veya peritoneal lavaj kullanarak veya kardiyopulmoner baypas veya hemodiyalizle ekstrakorporeal olarak ısıtılması önerilir (13).

2.2.2. Ateş Oluşumunda Rol Alan Pirojenler

Eksojen Pirojenler

Ateşe neden olan herhangi bir madde pirojen olarak adlandırılır. Eksojen pirojenler, vücudun dışından gelen virüsler, mikroplar, mikrobik ürünler veya toksinler olabilir. Eksojen pirojenlere örnek olarak hücre zarında bulunan endotoksinler, gram-negatif bakteriler ve Staphylococcus aureus ve Grup A ve B streptokok gibi bazı bakterilerin toksinleri verilebilir. Eksojen pirojenlerin fagositozu sonrasında, özellikle monositler/makrofajlarda, endojen pirojenler de dahil olmak üzere çok sayıda sitokin üretilir.

Endojen Pirojenler

Endojen pirojenler, çeşitli eksojen pirojenlere yanıt olarak vücutta sentezlenen sitokinlerdir. Endojen pirojenlerin üretimi, antijen-antikor kompleksleri, bazı androjenik steroid metabolitleri, inflamatuvar safra asitleri ve kompleman bileşenleri gibi endojen olarak üretilen moleküller tarafından uyarılır. Endojen pirojenler sağlıklı bireylerin dolaşımında neredeyse bulunmaz. Endojen pirojenlerin pirojenik özelliklerine ek olarak, akut faz ve inflamatuvar cevapların düzenlenmesi de dahil olmak üzere birçok biyolojik aktivitesi vardır. Çeşitli iltihap hücreleri, özellikle dolaşımdaki monositler ve doku makrofajları, endojen pirojenleri üretir. Beyinde, endojen pirojenlerin üretiminden astrositler ve mikroglialar sorumludur. Üretimlerinin düzenlenmesi karmaşıktır ve hem pozitif hem de negatif geri bildirim sistemlerini içermektedir. Etkilerini kendi özgül reseptörleri ile etkileşim yoluyla oluştururlar (17).

Endojen pirojenlerin, organum vaskülosum lamina terminalise etkiyerek termoregülasyon ayar noktasında etkisini gösterdiği düşünülmektedir (30). Bu merkez, hipotalamusta bulunan, ağırlıklı olarak hücrel yapılardan oluşan, üçüncü ventrikülün anteroventral ucundaki optik girintide, lamina terminalis içinde yer alan bir yapıdır. Beynin bu bölgesine kan sağlayan kılcal damarlar, bu bölgenin nöronlarının dolaşımdaki sitokinlerle yakın temas etmesine izin verirler. Endojen pirojenlerin kedilerin ve tavşanların organum vaskülosum lamina terminalisine enjekte edilmesi ile ateş oluşturulmuştur (31). Bu bölgenin ablasyonu yapılan deney hayvanlarının, endotoksin ve endojen pirojenler ile enjeksiyondan sonra ateş üretme kabiliyetlerini azaldığı gözlenmiştir (32). Organum vaskülosum lamina terminalis içerisinde, araziidonik asit metabolitleri, özellikle prostaglandin E2, ateş üretimi için önemlidir. Beynine endojen pirojen enjekte edilen hayvanlarda prostaglandin E2 seviyesinin arttığı gözlenmiştir (33).

Tanımlanan ilk endojen pirojen, interlökin-1 olup, ilk olarak steril peritonit oluşturulan bir tavşan modelinde, aktiveleştirilmiş lökositlerden izole edilmiştir (34). İnterlökin-1 kapsamlı biyolojik aktiviteler gösterir ve önemli miktarda proinflatuvar özelliklere sahiptir. İnsan deneklerine her iki rekombinant interlökin-1 formu enjekte edildiğinde, neredeyse tüm deneklerde ateş ve titreme meydana geldiği gözlenmiştir (35). İnterlökin-1'e karşı febril yanıt, doza bağımlıdır. Ayrıca yüksek dozlarda anlamlı hipotansiyon ortaya çıkabilir (36).

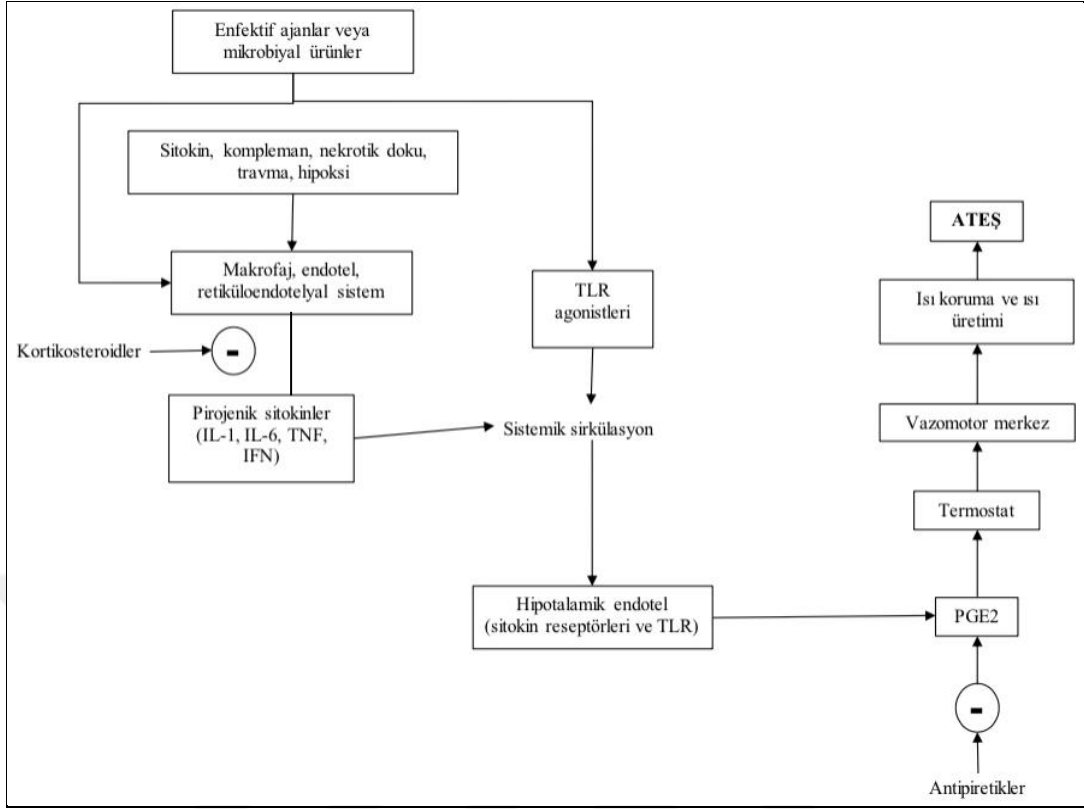
Bir çalışmada sistemik veya lokal inflamasyonda, interlökin-6'nın sadece sistemik dolaşımda değil aynı zamanda beyin omurilik sıvısında da arttığı görülmüştür (37). Termoregülasyona katılan beyin bölgelerinde interlökin-6 reseptörlerinin varlığı ve bu reseptörlerin bir inflamatuvar duruma tepki olarak uyarılmalarında artış olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle interlökin-6 merkezi olarak etkili bir endojen pirojen olarak düşünülmüştür (38).

2.2.3. Ateşin Fizyopatolojisi

Ateş, periferden başlayan, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör, interferon- α gibi sitokinlerin sentezlenmesi ve artışı ile oluşan yüksek koordineli olaylar dizisidir (39). Ekzojen pirojenler vücuda girdiğinde; lökositler, uyarılmış

monositler, lenfositler, endotelyal hücreler, glia hücreleri ve mezenkim hücrelerden endojen pirojen maddelerin salınmasına neden olurlar. Bu pirojenik sitokinler üretildikten sonra sistemik dolaşıma girerler ve hipotalamusun preoptik alanını çevreleyen zengin vasküler ağı uyarırlar. Pirojenik sitokinler fosfolipaz A2'yi aktive ederler ve siklooksijenaz yolağı için bir substrat olan plazma membran araşidonik asidi serbest bırakılır. Bazı sitokinler araşidonik asit metaboliti olan prostaglandin-E2'yi serbestleştirerek, direkt olarak siklooksijenaz sentezini artırabilirler. Bu küçük lipid moleküller kan-beyin bariyerinden kolaylıkla geçerek termoregülatör nöronlarını aktive eder ve hipotalamik ayar noktasını yükselterek etki oluştururlar. Sempatik zinciri ve terminal adrenerjik efferent sinirleri uyaran periferik mekanizmaların harekete geçirilmesi, ateş oluşturan vazokonstriksiyon (ısı korunumu) ve kas kontraksiyonuna (ısı üretimi) yol açar (40). Sitokin uyarımı sona erdiğinde, hipotalamik ayar noktası aşağı doğru sıfırlanır ve vazodilatasyon ve terleme yoluyla ısı kaybı süreçleri başlatılır. Bu termoregülasyon mekanizmalarına ek olarak, serebral kortekste belirli bölgeler, ıslıyı kontrol etmeye yardımcı olmak için tasarlanmış davranış değışikliklerini sağlamak için uyarılır. Vücut ıslısı yeni ayar noktası dengesi sağlanana kadar artar. Isı artışı için üst sınır 42°C'dir. Fakat hipertermiye eşlik eden bazı unsurlar olmaksızın 41°C'nin üzerinde çıkması olağan değildir (25, 41).

Hipotalamik ayar noktası uyarıldıktan sonra termoregülatuar bölge vücut ıslısını tanımlar ve febril cevap oluşur. Febril cevap, dinamik olarak düzenlenmiş bir süreçtir (Şekil 1).



Şekil 1. Ateş oluşum mekanizması

Porat R, Dinarello CA. Pathophysiology and treatment of fever in adults. UpToDate, Waltham, MA: Reward House. 2004. TLR: toll-like reseptör; IL-1: interlökin-1; IL-6: interlökin-6; TNF: tumor nekrozis faktör; IFN: interferon; PGE2: prostaglandin E2.

Ateş ile birlikte pirojenik sitokinler tarafından karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezinde artış oluşturulur. Serum demir ve çinko seviyeleri düşer, lökositöz oluşur ve iskelet kası proteolizi hızlanır. İnterlökin-1 yavaş uyku dalgasını indükler. Bu da ateşli hastalık ile oluşan uyku halini açıklamaktadır.

Ateşte hipotalamus, vücut ısısını yükseltmek için tasarlanmış fizyolojik değişiklikler üretir. Bu değişiklikler endokrin, metabolik, otonomik ve davranışsal süreçleri içerir. Bu da ateşle ilişkili bulgu ve belirtileri üretir. Örneğin, cilt kan akımı iç organları besleyen damarlara aktarılarak ekstremiteler soğutulur, ısı kaybını azaltarak merkezi vücut ısısını yükseltmeye yardımcı olur. Titreme metabolik aktiviteyi arttırarak ısı üretimini arttırır. Etkilenen kişi soğuk hissedebilir ve davranış değişiklikleri gösterebilir (ör. kalın giyim, daha sıcak bir ortam aramak ve fetus pozisyonunda kıvrılmak). Bu da, ısı kaybını önlemek için kullanılır.

Vücut ısısındaki hafif ile orta dereceli yükselmeler konakçı için yararlı olsa da, şiddetli yükselmelerin zararlı olması muhtemeldir. Vücudun, maksimum ısısını sınırlamak için mekanizmalara sahip olması şaşırtıcı değildir ancak insanlardaki kesin üst sınır tam olarak tanımlanmamıştır. Günümüzde antimikrobiyal terapilerin ve ateş düşürücü ajanların ortaya çıkmasıyla birlikte, hastanın ısısının 41°C'nin üzerinde olması nadir görülmektedir. Aşırı ısının insan vücudundaki etkilerini anlama çabalarının çoğu, ölümcül ısı çarpması vakalarından anlaşılmaya çalışılmıştır. Isı çarpması olan hastalarda, vücut ısısı 45°C'ye kadar yükselebilir; bu ısılarda termoregülasyon ve ısı kaybı mekanizmalarının yetersiz olduğu gözlenmektedir. Isının aşırı yükselmesi, asit-baz bozuklukları, yaygın intravasküler pıhtılaşma bozukluğu, trombositopeni ve kanama gibi yaygın organ işlev bozukluğuna neden olabilir (42).

2.2.4. Ateşin Evreleri

Artmış vücut ısısı, ateş (yüksek hipotalamik ayar noktası ile artmış vücut ısısı) veya hipertermi (normal hipotalamik ayar noktası ile artmış vücut ısısı) ile sonuçlanabilir. Ateş ve hipertermi ayrımı klinik etki ve yönetim stratejisinin farklı olması nedeni ile önemlidir.

Herhangi bir uyarı ile vücut ısısının yükselmesi halinde dört evreden oluşan bir klinik semptom dizisi ortaya çıkar:

- 1. Prodromal evre:** Bu evrede eksojen ya da endojen pirojenler hipotalamik ayar noktasını etkilemektedir. Hastanın vücut ısısı normal fakat kendisini düşkün hisseder.
- 2. Titreme evresi:** Hastalığı vücut ısısını yükselterek yenebilme ihtiyacı nedeniyle hipotalamik ayar noktasında yeni bir eşik değer belirlenir. Vücut ısısındaki yükselme henüz tam olarak sağlanmamıştır. Vücut ısısının yeni eşik değer ile arasındaki fark nedeniyle hipotalamik ısı üreten mekanizmalar tarafından ve vücut ısısı yeni eşik değere çıkarılmaya çalışılır. Hastanın vücut ısısı yükselir fakat üşür, kendisini soğuk hisseder.

3. **Kızarma (flushing) evresi:** Vücut ısısı hipotalamik eşik değere eşitlenmiştir. Hasta kendisini daha iyi hisseder. Deri sıcak ve kurudur.
4. **Terleme evresi:** Isı üretimi devam etmektedir. Hipotalamus tarafından ısı kaybını arttıran vazodilatasyon ve terleme gibi mekanizmaları uyarır. Deri ıslaktır ve vücut ısısı düşmeye başlamıştır (43).

2.2.5. Başlıca Ateş Nedenleri

Sepsis

Sepsis, enfeksiyona yönelik düzensiz sistemik bir inflamatuvar yanıtta kaynaklanan klinik durumdur. Bu, yaygın doku hasarına yol açabilecek pro-inflamatuvar bir kaskat ile karakterizedir. Sepsis, dünyadaki çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Çocuklarda sepsis ile ilgili genel veriler eksik olmakla birlikte beş yaştan büyük çocuklarda enfeksiyon ölümlerinin yaklaşık % 60'ını oluşturmaktadır (44).

Travmatik veya Enfektif Hasar

Travmatik veya enfektif hasarlardan sonra oluşan onarımda inflamasyon yaygın olarak görülür. Hem hücre kaynaklı hem de plazmadan türetilen çok sayıdaki inflamatuvar mediatörler pirojeniktir. İnflamasyona bağlı ateş muhtemelen sepsis ile benzer şekilde aracılık edilmektedir. Kronik inflamasyon zararlıdır. İnflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtların büyüklüğü ve zamanlamaları konağın durumunu belirleme açısından önemlidir (45).

Akut Beyin Hasarı

Akut beyin hasarından sonra, travma veya vasküler olaydan kaynaklanan ateş yaygın bir durumdur ve bağımsız olarak kötü sonuç ile ilişkilidir. Ateş oluşum mekanizması muhtemelen çok unsurludur. Bir araştırmada travmatik beyin hasarından sonra ölümlerin %41'inde hipotalamik lezyonlar ortaya çıkmış ve bazı vakalarda termal disregülasyonu düşündürmüştür (46). Hücrel metabolizma değişiklikleri, anaerobik metabolizmaya geçiş ve iskemik perfüzyon hasarı termogenez ile ilişkilidir. Çok sayıda inflamatuvar ve pirojenik sitokinlerin serebral

üretimi akut olarak artmaktadır (47). Özellikle interlekin-6, inme sonrası ısı üretimi ve daha kötü sonuç ile ilişkilidir.

Farmakolojik Ajanlar

Farmakolojik ajanlar, farklı patofizyolojik mekanizmalarla ateşe neden olabilir. Bunlar, termoregülasyona etki ederek (antikolinerjik ajanlar, levotiroksin, semptomimetik ajanlar), hücrel ya da humoral bağışıklığı uyararak, ekzojen bir pirojen gibi davranarak veya dokulara doğrudan hasar vererek olabilmektedir (45).

Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları, enerji metabolizmasının düzenlenmesi için gereklidir. Hipertiroidi, hipertermi ile ilişkilidir. Tiroid firtınalı hastaların ortalama vücut ısısı 38.0°C olup 41°C'nin üzerindeki ısılar da bildirilmiştir (48). Termogenezin mekanizması açık değildir. Genel görüş, periferik kaynaklı yollarla periferik dokuların metabolizmasının artmasıdır. Son yapılan çalışmalar, tiroid hormonlarının termogenezdeki etkisinin hipotalamik ayar noktasının arttırılması yerine kahverengi yağ dokusunda etkili olan 'uncoupling protein-1'in nörojenik olarak aktivasyonu ile olabileceğini göstermiştir (49).

2.2.6. Ateşin Vücuttaki Etkieri

Ateş, enfeksiyon ile savaşmada rolü olmakla birlikte inflamatuvar yanıtın ayrılmaz bir parçasıdır. Ancak savunma mekanizmasında aksilik olabilir. Ateşin ana savunma mekanizmasında rolü olsa bile bazen zararı daha fazla olabilmektedir.

Yüksek ısı, bazı patojenlerin replikasyonu ve virülansına müdahale eder ve enfekte hastaların iyileşmesini hızlandırabilir. Buna ek olarak, bazı immünolojik tepkiler (lökosit göçü ve fagositoz, interferon üretimi) ısı yükselmesi ile arttırılır.

Ateşin Yararlı Etkieri

Ateş, eski çağlardan beri hastalık işareti olarak kabul edilmiştir ancak ateşin hasta savunmasında rolü henüz açık bir şekilde anlaşılmamıştır. Bazı bakteriyel patojenlerin (ör. Streptococcus pneumoniae ve Neisseria gonore) çoğalması yüksek

ıslarda bozulsa da, birçok patojenik organizma hipertermik ıslarda daha hızlı çoğaldığından, bunun febril cevabın seçici avantajı mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Birkaç çalışma hiperterminin konakçı savunma mekanizmalarına olası faydalarını, örneğin artmış ıslarda lektinlere yanıt olarak insan lenfositlerinin in-vitro çoğalmasını geliştirdiğini göstermiştir (50).

İnterlökin-1 ve endojen pirojenler ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, endojen pirojen/interlökin-1'in neden olduğu hiperterminin lenfositler üzerine yararı olabileceği gösterilmiştir (51, 52).

Ateşin bilinen yararlı etkileri, sitokinlerin lökosit aktivitesi, doğal öldürücü hücre aktivitesi, T hücresi aktivasyonu, mononükleer hücre üretimi artışı, bozulmuş bakteri gelişimi, azaltılmış virüs çoğalması ve arttırılmış konak yanıtını içerir (52). Antikor üretimine yardımcı olur ve böylece hem hücre sel hem de humoral bağışıklığı güçlendirir. Ateş ayrıca hemoglobinin oksijene olan afinitesini azaltır ve dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırabilir (53). Ateşle ilgili yapılan bazı çalışmalarda endotoksin etkilerini arttırdığı ve bazılarında hafiflettiği gösterilmiştir (54, 55).

Ateş, bazı bakteri ve virüslerin üreme ve gelişimlerini durdurur (serum demir miktarının azalmasına bağlı olabilir). Hafif yüksek ıslarda immünolojik fonksiyonları geliştirir (22, 56). Ateş yanıtı, aynı zamanda enfeksiyon bölgesinde kan akımını, nötrofil göçünü, nötrofillerden antibakteriyel madde üretimini, interferon üretimini, interferonun antiviral ve antitümör aktivitesini arttırır.

Bazı hayvan çalışmaları ateş ile sağ kalımın arttığını göstermiştir. Ateşin faydaları ısı arttıkça azalabilir (57). Bu bulguların insanlar için geçerli olup olmadığı henüz net değildir.

Vücut ısısındaki artış ısı şok proteinlerinin artışını da içeren fizyolojik ve metabolik adaptasyonu indükler. Bazı ısı şok proteinleri, hücreleri endotoksin ve reaktif oksijen türleri gibi çeşitli streslere karşı korur (58, 59).

Sitokinler tarafından oluşturulan febril yanıt vücut ısısının artışına ek olarak, akut faz değişiklikleri olarak bilinen bir fizyolojik değişiklikler kaskadı ile de ilişkilidir. Bu değişiklikler, enfeksiyon, yanıklar, iltihaplanma ve neoplazi gibi çeşitli stresli durumlara tepki olarak da gerçekleşebilir. Bazı kanıtlar febril yanıtta ikincil olarak bu değişikliklerin konağın enfeksiyonu yok etmek için cevabını arttırabileceğini göstermektedir. Bu değişiklikler arasında akut faz reaktanlarının

üretimi, metabolizma değişiklikleri ve endokrin fonksiyon değişiklikleri bulunur (17).

Ateşin Zararlı Etkileri

Ateşin zararlı etkileri için bir dizi patofizyolojik mekanizma vardır. Bunlar; doğrudan hücresel hasar, lokal ve sistemik etkilerdir.

Hücresel hasar: Hipertermi direkt olarak sitotoksiktir, membran stabilitesini ve transmembran transport protein fonksiyonunu etkiler. Protein ve deoksiribonükleik asit sentezi çeşitli safhalarda bozulur. Hiperterminin kesilmesinden sonra reoksiribonükleik asit ve protein sentezi hızla düzelse de deoksiribonükleik asit sentez bozukluğu daha uzun süre devam eder. Nükleer matriks, hücrenin diğer bölümlerine kıyasla daha düşük ısılarında hasarlanır. Nükleer matrikste 40°C'de önemli endotermik değişikliklerin gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur (60). İnsanlarda direkt hücre ölümü yaklaşık 41°C'lik ısılarında gerçekleşir ve hücre ölümü oranı, ısıda daha da artışlarla belirgin bir şekilde artmaktadır (61). Mitozdaki hücreler, replikasyonun diğer aşamalarındaki hücrelere göre ısıya daha duyarlıdır.

Lokal etkiler: Sitokinlerin etkisi, ısı stresinde açık değildir. Termal strese değişken bir cevap verilir. Bir dizi pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler ısı şiddetinden kaynaklanan hipertermi sırasında yükselir. Akut faz reaktanları da artabilir. Bunlardan bazıları (interferon- γ , interlökin-1 β v.b.) hastaların bir kısmında artarken, interlökin-6 tüm hastalarda yükselebilir. İnterlökin-6'daki yükselme ve artmış ekspresyon süresi, elde edilen en yüksek merkezi vücut ısısından bağımsız olarak hücre ölümüyle ilişkilidir (62).

Diğer hipertermik durumların gelişimi de inflamatuvar mediatörlerle ilişkili olabilir. Nöroleptik malign sendrom kısmen akut faz cevabı sonucu oluşmaktadır; akut faz cevap mediatörleri yükselir ve 72 saatte zirveye ulaşır. Tersine, serum demir ve albümin gibi anti-inflamatuvar ajanların seviyeleri başlangıçta düşmekte ve daha sonra klinik iyileşme ile normal aralığa dönmektedir. Akut faz tepkisinin kendiliğinden oluşan ısı stresiyile, kas parçalanmasıyla, bir virüs ile ilaç veya bağışıklık arasındaki etkileşim yoluyla tetiklenebileceği ileri sürülmüştür (63). Malign hipertermide interlökin-6 düzeyindeki artış gibi, nöroleptik malign

sendromda interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör- α düzeylerinin belirgin arttığı gözlenmiştir (64).

Isı şok proteinleri, çeşitli fonksiyonları olan bir protein ailesi olup birçok stres durumlarına maruz kaldıklarında üretilmektedirler. Hücre içi yerleşimli ısı şok proteinleri koruyucu bir role sahiptir. Buna karşın, membrana bağlı veya hücre dışı ısı şok proteinleri immünostimülatör olabilir ve sitokin salınımını indüklemeye ya da doğal öldürücü hücreler için tanıma bölgeleri temin etmeye yardım ederler. Ayrıca ısı şok proteinleri hem ön-apoptotik hem de anti-apoptotik etkilere sahip olabilirler (65).

Vasküler değişiklikler ile ilgili çalışmalar hayvanlarda yapılmış olup bazı organların diğerlerinden daha fazla ısı stresine toleranslı olsalar da değişiklikler 40.5°C'de 30 dakika sonra gözlemlenmiştir (66).

Sistemik etkiler: Hipertermi, bağırsak bakteri translokasyonunu artırır. Gastrointestinal sistem ve kan-beyin bariyerinde normotermik durumlara göre toksinlerin permeabilitesini yükseltir (67). Bakteriyel ve endotoksin translokasyonu, hipertermide çoklu organ fonksiyon bozukluğu gelişimi nedenleri arasındadır (68).

Genotipik ve fenotipik farklılıklar, bir kişinin maruz kalabileceği ısıya ne kadar toleranslı olduğunu gösterir. Isıya tahammülsüzlük gösteren kişilerin ısı şok proteini düzeylerinde bir düşüş olduğu ve buna ek olarak vasküler yapıların ısı stresine karşı daha az reaktif olabileceği söylenebilir (69).

Hipertermi, sistemik organ disfonksiyonuna neden olabilir. Çeşitli organlarda kısa-vadeli, orta-vadeli ve uzun-vadeli etkilerle ilişkilidir. Zarar birçok yerel ve sistemik mekanizmalarla oluşur. Kanıtlar, sepsiste, ateş kaynaklı yararlı etkilerin bu zararlı faktörleri dengeleyebileceği kanısındadır. Erken tanıma, acil soğutma ve organ desteği tedavinin temel dayanaklarını oluşturur.

Bunun yanında ateş, doku oksijen gereksinimlerini artırır aynı zamanda hasta konforunda bozulmaya neden olur ve merkezi sinir sistemi hasarını kötüleştirir.

2.3. Ateşli Çocuğa Yaklaşım

2.3.1. Ateş Ölçümü, Ateş Ölçme Metodları ve Ölçüm Bölgeleri

Pratikte en sık kullanılan vücut ısı ölçüm metodları aksillar, oral ve rektal ölçümlerdir. Bunun yanında timpanik ölçüm yöntemi de son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ebeveynler arasında da timpanik membran infrared ateş ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ölçüm metodlarının kendi normal aralık değerleri mevcuttur (70).

Ölçüm yapılan vücut bölgesi ve ölçüm yapılan noktalardan hangi değerlerin esas alınması gerektiği hala tartışılan önemli konulardan biridir. Ölçüm yapılan bölgeye göre vücut ısısında elde edilen değerler değişmektedir (71), (Tablo 2). Merkez vücut ısısı, pulmoner arterden yapılan ölçüm ile tespit edilmekte olup oral ölçümlere göre 0.4°C yüksek, rektal ölçüme göre 0.2°C düşük, aksiller ölçüme göre ise 1°C'ye kadar yüksek olabilir. Rektal ölçüm ile elde edilen değerler merkezi vücut ısısından daha yüksek olmasının, bu bölgenin kanlanması çok yoğun olması ve bol miktarda bulunan mikroorganizmaların metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Tablo 2. Farklı ölçüm yerleri ve normal aralıkları

Ölçüm Yeri	Termometrenin Çeşidi	Normal Aralık (°C)	Ateş (°C)
Aksilla	Cıvalı, elektronik	34.7-37.3, 36.4	37.4
Dilaltı	Cıvalı, elektronik	35.5-37.5, 36.6	37.6
Rektal	Cıvalı, elektronik	36.6-37.9, 37.0	38.0
Timpanik	İnfrared	35.7-37.5, 36.6	37.6

Chamberlain J, Terndrup T. New light on ear thermometer readings. Contemporary pediatrics. 1994;11(3):66.

İdeal bir termometrenin; tüm yaş gruplarında merkezi vücut ısısını doğru bir şekilde yansıtması, hasta ve uygulayıcı tarafından rahatsızlık duymadan rahat, kolay ve kullanışlı olması, hızlı sonuçlar vermesi, çapraz enfeksiyona neden olmaması, çevre ısısından etkilenmemesi, güvenli olması ve maliyetinin düşük olması gerekmektedir. Uygulamada, ideal termometre, en iyi cihazın ve en uygun bölgenin

kombinasyonunu içerir; timpanik termometrenin böyle bir bileşimi sunduğu kabul edilmektedir (72).

Taktil Değerlendirme

Basit palpasyon yöntemi en eski vücut ısı ölçüm yöntemidir. Günümüzde elektronik ve kızılötesi termometrelerin varlığına rağmen dokunsal vücut ısı ölçümü en yaygın kullanılan yöntemdir. Günümüzde dahi ailelerin çoğu kendi veya çocuklarının ateşinin olup olmadığına dokunarak karar vermektedirler. Ancak yapılan bir çalışmada sağlık personelinin bu yöntem ile ateşli bir çocuğu tespit edebilme oranı %42, annelerin ise %80'in üzerinde olduğu görülmüş olmasına rağmen sağlık personeli açısından bu yöntemin uygun olmadığı belirtilebilir (73).

Rektal Termometre

Merkezi vücut ısısının ölçülmesi için tercih edilen yer olarak rektal yol bir asır boyunca tartışmasız devam etmiştir. Bununla birlikte, 1960'lı yıllardan sonra aksiller ve dil altı ölçümü rektal ölçümün yerini almaya başlamıştır. Rektal ölçüm, merkezi vücut ısı ölçümü için standart referans olarak önerilmektedir. Rektal ölçüm ortam ısından etkilenmez ve yaş sınırı yoktur. Düşük ısıları belirlemede de kullanışlı olması nedeni ile olası hipotermi beklenen hastalarda örneğin boğulma, neonatal soğuk hasar veya yenidoğan sepsisinde klinik pratikte kullanımı uygundur. Bununla birlikte, rutin kullanımı için birçok pratik dezavantaj vardır. Küçük çocuklar için korkutucu ve daha büyük çocuklar için psikolojik olarak zararlı olabilir. Yöntem rahatsızlık verebilir ve perirektal enfeksiyon veya tahrişe sahip hastalar için ağrılı olabilir. Hijyenik değildir ve bulaşıcı hastalıklar için bir tehlike oluşturur. Yenidoğanlarda salmonella salgını bildirilmiştir ve bu yolla insan immün yetmezlik virüsünün bulaşması, bu yöntemin kullanımı ile ilgili endişelere sebep olmaktadır (74). Aynı nedenle, nötropeni veya diğer immünolojik bozuklukları olan hastalarda kullanılmamalıdır. Onkoloji merkezleri genel olarak rektal termometre ile ölçümden kaçınırlar.

Buna ek olarak, rektal termometre ölçümü zaman alıcıdır, gizlilik gerektirir ve rektal perforasyona neden olduğu bildirilmiştir (75). Rektal termometre ile ölçülen değer, termometrenin rektum içine ne kadar derine sokulduğuna, yerel kan akışına,

dışkı ve diyare varlığına bağlı olarak değişir. Rektumun kan akışı nispeten daha yavaş olduğu için, merkezi vücut ısısındaki hızlı iniş çıkışları ölçmede yetersiz olabilmektedir. Kararlı bir durumda bile, rektal termometre ile ölçülen değerler pulmoner arter ısısından önemli derecede farklı olduğu gösterilmiştir (76). Vücut ısısı değiştiğinde rektumdaki ısı değişimi pulmoner arterdeki ısı değişiminden iki kat daha uzun sürer (77). Bu nedenle anestezi sırasında hasta monitörizasyonu için rektal termometre kullanılmamalıdır. Şokun varlığında rektum da dahil olmak üzere bağırsağın perfüzyonunda belirgin bir bozulma olabilir ve rektal termometre hızla yükselen veya düşen merkezi vücut ısısının gerisinde kalır. Bu nedenlerle rektal termometrenin merkezi vücut ısısı ölçümü için altın standart olarak kullanılması gerekip gerekmediği tartışmalıdır. Bu ölçüm genellikle infant ve küçük çocuklarda kullanılmaktadır.

Oral Termometre

Ateş ölçümü için en kolay ulaşılabilen ölçüm bölgesi olarak sayılabilir. Bu ölçüm metodu uyumlu olabilen çocuklarda kullanılmaktadır. Sublingual boşluk merkezi vücut ısısını iyi yansıtan eksternal karotid arterin ana dalları tarafından kanlanmaktadır. Termometre bu boşluğa yerleştirildiğinden ateş ölçümü için teorik olarak en uygun bölgelerden birisidir (78). Aksiler ölçüm ile kıyaslandığında ortam ısısından daha az etkilenmesi önemli bir avantajdır. Oral ateş rektal ateşten 0.6°C daha düşüktür. Bir elektronik veya kimyasal termometre ile yapılan dilaltı ölçümler pulmoner arter ölçümleri ile kıyaslandığında dil altından ölçülen değer yaklaşık 0.4°C daha düşük bulunmuştur (79). Bu yöntemin çeşitli dezavantajları da vardır. Ölçüm, çocuğun işbirliğini gerektirir ve bu nedenle beş yaşın altındaki çocuklarda, gelişme geriliği olanlarda, koma ve entübe hastalarda kullanım için uygun değildir.

Sıcak banyolar, egzersizler, sıcak ve soğuk içecekler ve ağız solunumu yapılması sonuçları etkilemektedir. Takipne, ağız boşluğunun buharlaşma ile soğumasına neden olur, bu durum da yanıltıcı bir şekilde düşük ısı tahmini ile sonuçlanmaktadır (80). Termometrenin nereye yerleştirildiğine bağlı olarak, dil altı alanından kaydedilen ısı değişebilir. Kullanım şekliyle alakalı olarak oral laserasyon ve ağızdan ağıza çapraz enfeksiyon meydana gelebilir (81).

Aksiller Termometre

Aksilla yenidoğanlarda merkez vücut ısısını en iyi gösteren invaziv olmayan ölçüm bölgesidir. Aksiller ısı rektal ısıdan sürekli olarak daha düşüktür. Aksiller ölçüm oral ve rektal ölçüm yapılamayan nötropenik hastalarda da kullanılabilir (82). Aksiller ısı ölçümü güvenli, kolay erişilebilir ve makul ölçüde rahat olması avantajlarından. Ortam sıcaklığının stabil olduğu yenidoğan ünitelerinde, aksiller ölçümler rektal ölçümler kadar doğru sonuçlar vermektedir (83). Bununla birlikte, çeşitli dezavantajları da vardır. Aksiller ölçüm, cihazın yer değiştirmesi durumuna karşı gözetim gerektirir ve ölçüm süresi rektal veya dil altı ölçümden daha uzundur (civalı cam termometre ile 5 dakika, elektronik termometre ile 40-80 saniye sürer). Bu sağlık personelinin harcadığı zaman açısından maliyet yönünden etkin değildir. Ateşin yükselmeye başlamasıyla birlikte periferik vazokonstriksiyon geliştiği için cilt ısısı düşer bu da aksiller ölçümde hata oranının yüksek olmasına neden olur. Ek olarak, terlemenin ve buharlaşmanın etkileri, aksiler ölçümün merkezi vücut ısısından daha düşük olmasına neden olur. Bu nedenle aksiler ölçüm ile merkezi vücut ısısı arasındaki korelasyon zayıftır. Yenidoğan dönemi dışında aksiler ölçümün duyarlılığının düşük olması nedeniyle önerilmemektedir.

İnfrared Termometre

İnfrared termometre, objelerden yayılan elektromanyetik dalgaların ölçümü ile ısısının belirlenmesidir. Genel olarak uzaktan ölçüm termometresi olarak da isimlendirilmektedir. Tıbbi kullanımında en basit formu ile bir mercekle tarafından infrared enerji bir almaç üzerine odaklanarak toplanır. Bu almaç tarafından toplanan enerji elektrik akımına çevrilir ve matematiksel formüller ile oluşan elektrik akımı, derece olarak ifade edilir. Temasa gerek kalmadan, uzaktan ısının ölçülmesine olanak sağlaması bu yöntemin en önemli avantajıdır. Lens ve almaçın özelliklerine göre ölçüm uzaklığı artırılabilir. Genellikle kulaktan vücut ısısının ölçülmesi için kullanılan infrared termometreler kullanılmaktadır (84).

Timpanik zar, vücudun ana arterlerinden karotid arterin direkt dalından kanlandığı ve termoregülatör merkez olan hipotalamusla aynı dalı kullandığı için merkezi vücut ısısını en iyi yansıtan odaklardan biridir. Bu nedenle vücut ısısını

ölçmek için en ideal bölgelerdendir (84). Kullanım kolaylığı, kolay ulaşılabilir olması, hijyenik oluşu da diğer avantajlarından (85).

İnfrared alın termometre ile temporal arter tarafından üretilen ısı ölçülmektedir. Bu ölçüm terleme ve vasküler değişikliklerden etkilenmektedir (70). Temporal arter ısı ölçümü, timpanik membran ısı ölçümü ve rektal ısı ölçümü karşılaştırılması yapılan çalışmalarda temporal arter infrared termometre ile yapılan ölçümlerin klinik karar vermek için kullanılmaması gerektiğini göstermiştir (16, 86).

Bu termometrelerde karşılaşılan en önemli problem dış kulak yolunda uygun olmayan yerleşime bağlı olarak hatalı ölçümler olmasıdır. Termometrenin hatalı yerleşimine bağlı olarak, probun göreceği alanlar ve ölçüm hataları görülmektedir. Bu özellikleri dolayısıyla, kullanım sırasında karşılaşılan en önemli hata tecrübesiz kullanıcıların hatalı ölçüm sonuçları elde etmeleridir. Kulak zarını net olarak görece pozisyondan ölçüm yapmaları gerektiği için yenidoğan döneminde kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca dış kulak yolunda buşon varlığı veya lokal enfeksiyon durumlarından da etkilenebilmektedir. Timpanik termometre kolay kullanımı, hızlı sonuç vermesi, düşük enfeksiyon riski ve dış etkenlerden etkilenmemesi nedeni ile artık daha çok tercih edilmektedir (85).

2.3.2. Tedavi Yaklaşımları

Ateş, acil başvurularının sık nedenlerinden biridir. Bu çocukların çoğunda neden kendini sınırlayan basit viral enfeksiyonlar iken, az ama önemli bir azınlığında ise neden antibiyoterapi başlanması gereken ciddi bakteriyel enfeksiyonlardır. Ulusal kılavuzlara rağmen ateşli çocukların yönetimi hala tartışılmaktadır

Ateş önemli bir klinik işarettir. Ateş yönetiminde ilk basamak sebebinin belirlenmesidir. Hasta rahatlığının artırılması da ateş düşürmenin en önemli gerekçelerindedir.

Hastalar, ebeveynler ve bakıcılar ateş yüksekliği durumunda herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmadan önce hemen ateş düşürücü vermekte, çünkü ateşin düşürülmediği takdirde zararlı etkilerinin olacağına inanmaktadırlar.

Isıyı perifere getiren arterlerin, periferden dönen soğuk venler ile yakın temasıyla ısı değişiminin hızla gerçekleşmesi vücudun ısı regülasyon

mekanizmalarından biridir. Bunun için ılık su ile duş aldırma, ıslak/nemli havlu uygulaması kullanılan yöntemlerdendir. Alkolün fiziksel soğutma amaçlı kullanımı 1950'lerde en sık başvuru yöntemlerdendi. Alkolün hızlı buharlaşma özelliği ve buharlaşırken ciltten önemli oranda ısı uzaklaştırması periferel soğutma için bir avantaj olmasına rağmen özellikle küçük çocukların tedavi sırasında hipoglisemi, solunum baskılanması, koma ve ölüme neden olabilecek miktarlarda alkol inhale edebileceklerinin görülmesi üzerine alkol kullanımı terk edilmiştir (87).

Ateşli çocuğun giyimiyle ilgili sınırlı kanıt bulunmaktadır. Aşırı ateş veya titremeyi önlemek amacıyla, ateşli çocukların çevresi için uygun giysilerin giyilmesi gerektiği fikir birliği ile kabul etmiştir. Temel düşünce çocuğun rahatlığı ve titremeye neden olabilecek aşırı hızlı soğumanın önlenmesi olmalıdır (87).

Eksternal soğutma, sıcak çarpması gibi uç organ hasarına neden olabilecek durumlarda bir seçenek olabilir. Ama infant ve çocuklara sık olarak önerilmemektedir. Fiziksel uygulamalarla vücut ısısını düşürme yöntemleri, altta yatan durumun sonucu olarak ortaya çıkan dolaşımdaki pirojenlerin neden olduğu ateşin sebebini tedavi etmez. Eksternal soğutma zaman alıcıdır, ısı üzerinde orta ve uzun vadeli en az etkiye sahiptir. Bu uygulama çok fazla veya çok hızlı yapılırsa titreme ve vazokonstriksiyon oluşturarak vücut ısısının ve metabolizmanın artmasına neden olabilir (88).

Tek başına antipiretik kullanımına göre, ılık sünger ve antipiretik kombinasyonunu karşılaştıran randomize çalışmalarda, vücut ısısını düşürmede ılık süngerin ilave yararının kısa sürdüğü gözlenmiştir. Eksternal soğutma, tek başına antipiretik ajanlarla elde edilene göre daha hızlı ve daha fazla vücut ısısını düşüşü gereken çocuklar için antipiretik terapiye yardımcı olarak kullanılabilir. Antipiretik ajanlar, termoregülasyon ayar noktasını sıfırlamak için gereklidir, bu olmadan harici soğutma ısı üretiminde bir artışa neden olur. Bu gibi durumlarda, antipiretik ajanların harici soğutmadan en az 30 dakika önce verilmesi önerilmektedir (78, 89).

Vücut ısısı 38.9°C'nin üstünde olan çocukların tedavisinde tek başına antipiretiklerin uygulanması ile eksternal ılık sünger ile soğutmanın kullanımını karşılaştıran iki büyük randomize çalışma bulunmaktadır. Her iki çalışmada da antipiretiklerin tedavinin başlangıcından sonra 2-3 saat içinde ısının düşürülmesinde daha etkin olduğu gösterilmiştir (90, 91).

Yapılan bir meta-analizde antipiretikler ile eksternal soğutmanın etkinliği kıyaslanmıştır. Çalışmanın sonunda fiziksel soğutmanın hipertermide etkin olabileceği ama vazokonstriksiyon, titreme, sempatik aktivasyon ve hasta rahatlığı nedeni ile geri planda tutulması gerektiği, önemli olanın merkezi ateşi düşürmek olduğu sonucuna varılmıştır (92).

2.2.2.1. Antipiretik Ajanlar ve Endikasyonları

Antipiretikler termoregülatuar ayar noktasını normale getirerek etki etmektedirler. Çocukluk döneminde en sık kullanılan antipiretik ajanlar, parasetamol ve non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) olan ibuprofendir. Aspirin, geçmiş yıllarda sık kullanılan ajanlardan olmasına rağmen Reye Sendromu ile muhtemel ilişkisi nedeniyle günümüzde antipiretik olarak artık kullanılmamaktadır (93).

Normal çocuklarda her ateşin düşürülmesi güncel uygulamada bulunmamaktadır. Çocuklarda ateşin düşürülmesinde hastanın klinik durumuna göre, her hasta için ayrı değerlendirilerek karar verilmelidir. Ateş düşürmenin mortalite ve morbiditeyi veya febril konvülsiyon tekrarını azalttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır (94). Ateş düşürmenin potansiyel etkisi, hasta konforunu artırılması ve ateşe bağlı sıvı kaybı sonucu oluşabilecek dehidratasyon riskinin azaltılması olabilir (22).

Antipiretik seçimi yaparken hastanın ilaç kullanımına engel altta yatan tıbbi durumu olup olmadığına (karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği vb.) ve kronik ilaç kullanımı olup olmadığına dikkat edilmesi gerekmektedir.

Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen), ilk olarak 1878'de Morse tarafından sentezlenmiş ve 1883'te tıbbi kullanım için tanıtılmıştır. Parasetamol ağrı ve ateş için birinci basamak tedavidir anlamlı doz aşımı ve birkaç ilaç etkileşimi dışında genel olarak iyi bir güvenlik profiline sahiptir (95).

Parasetamolün etkinliği iki temel mekanizma olan siklooksijenaz (COX) inhibisyonu ve/veya serotonerjik sistemin aktivasyonu üzerine kurulmuştur. Parasetamolün etkisi ağırlıklı olarak COX yolu ile olur. Kan-beyin bariyerini geçerek

beyindeki prostaglandin sentezini inhibe eder. Beyindeki prostaglandin sentezinin inhibisyonu, hipotalamik ayar noktasına etkiyerek meydana gelir. Parasetamolün anlamlı bir antiinflamatuvar etkinliği ve tromboksan A2 üzerine etkisi olmayıp, analjezik etki mekanizması ise çok yönlüdür (95).

Parasetamolün üç aydan küçük olan hastalarda herhangi bir sağlık görevlisinin önerisi olmadan verilmesi önerilmemektedir (22).

Ağız yolu ile kullanım dozu 10-15 mg/kg/doz, 6-8 saatte birdir. En yüksek günlük dozu 75 mg/kg/gün ile sınırlandırılmalı, 4000 mg/gün'ü aşmamalıdır (22).

Parasetamol genel olarak güvenli olup, akut aşırı doz kullanımı böbrek, beyin ve karaciğer hasarına neden olabilmektedir. Glutasyon eksikliği varsa nadiren de olsa terapötik dozdan sonra bile aynı yan etkiler görülebilmektedir (96).

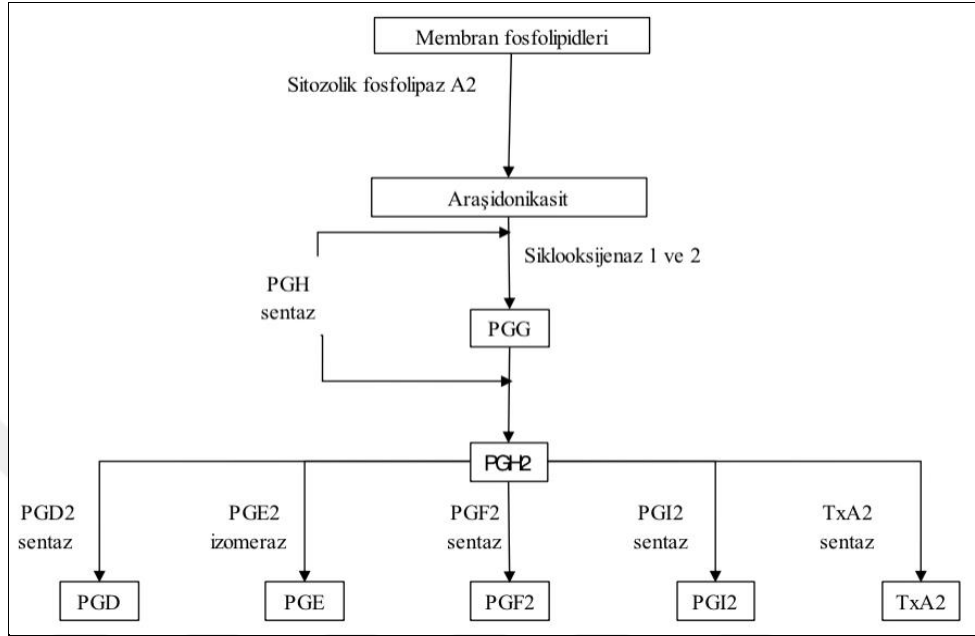
Parasetamol bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı ve şişkinlik gibi özgül olmayan gastrointestinal semptomlarla ilişkili olabilir. Nadiren akut pankreatit vakaları bildirilmiştir. Muhtemelen prostaglandinin inhibisyonu ve Oddi sfinkterinin düzenlenmesindeki değişikliklerle ilgili olarak, parasetamolün akut safra ağrısı ve kolestazi hızlandırabileceğini göstermiştir. Nadiren de olsa hipotansiyon, parasetamolün yan etkilerinden biridir. Parasetamol kullanımının astım gelişimiyle bağlantılı olabileceği düşünölmektedir (95).

Parasetamol lethal olabilir. Doz aşımı, parasetamol içeren öksürük ve soğuk algınlığı ilaçlarının birlikte kullanılması ile daha çok görölmektedir (96).

İbuprofen

İbuprofen propionik asit türevi non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ)'tir (97). NSAİİ'lar COX enzim inhibisyonu ile prostaglandin sentez inhibisyonu yapmaktadırlar. Aspirin, indometazin ve ibuprofen gibi NSAİİ'ların etkileri genel olarak COX-1 ve COX-2 inhibisyonu ile olmaktadır. Bu iki enzim prostaglandinler, prostasiklin ve tromboksan gibi bileşiklerin sentezi için gereklidir. Prostaglandinler ateş, inflamasyon ve ağrı duyusunda kilit rolü oynamaktadır. İbuprofenin analjezik ve antipiretik etkileri, prostaglandin inhibisyonuna atfedilmektedir (98). Siklooksijenaz ve peroksidaz aktivitesi her iki enzimde de bulunmaktadır. COX aktive arasıdonik asiti bir hidroksiperoksit olan PGG₂'ye dönüştürür, peroksidaz aktivitede ise PGG₂, PGH₂'ye dönüşür (Şekil 2). COX-1 yapısal bir enzim iken

COX-2 indüklenebilir. İnflamatuvar durumlarda bakterilerden salınan lipopolisakkaritler, makrofajlardan salınan IL-1 gibi sitokinler ve mitojenler ile büyüme faktörleri ve PGE2 COX-2 enziminin indüklenmesine neden olur.



Şekil 2. İbuprofenin etki mekanizması

Norregaard R, Kwon T-H, Frokiær J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney research and clinical practice*. 2015;34(4):194-200.

Anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip bir NSAİİ olan ibuprofen, ateşin ve hafif-orta derecedeki ağrıların, özellikle de iltihaplanma, operasyon sonrası ve romatoid artrit tedavisinde endikedir. İbuprofen, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinlik birlikteliği istendiği durumlarda seçilecek ilk ilaç olabilir.

Oral yoldan alımdan sonra emilim %85'tir. Zirve etki, normal dozlardan ortalama bir-iki saat sonra oluşur. Toksik alımda bu süre uzayabilir. Proteine bağlanma oranı %90-99 arasında değişir. Karaciğerde tamamen metabolize edilir ve inaktif metabolitler böbrek tarafından atılır.

İbuprofenin antipiretik etkinlik için oral olarak altı ay ve üstü çocuklarda 5-10 mg/kg/doz 6-8 saatte bir, en yüksek tek kullanımlık dozu 400 mg'dır. En yüksek günlük dozu ise 40 mg/kg/gün veya 2400 mg/gün'dür (99). İntravenöz kullanımı ise altı ay- 12 yaş arasında 10 mg/kg/doz (en yüksek 400 mg/doz) 4-6 saatte bir verilebilmektedir. En yüksek günlük dozu ise 40 mg/kg/gün veya 2400 mg/gün'dür.

12-17 yaş arasında ise 4-6 saatte bir ihtiyaç oldukça 400 mg/doz, en yüksek günlük doz ise 2400 mg/gün'dür.

Dehidratasyon, kardiyovasküler hastalık, renal hastalığı olan ve nefrotoksik ajan kullanan hastalar ibuprofen bağımlı nefrotoksisite açısından risk altında bulunmasına karşın ibuprofenin yan etkileri ile ilgili yapılan çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında; astım, gastrointestinal semptom, nefrotoksisite, hepatotoksisite ve sistemik reaksiyon bakımından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (100).

İbuprofen altı aydan küçük çocuklarda böbrek fonksiyonları daha büyük çocuklara göre göreceli olarak sınırlı olması ve renal toksisite için daha fazla risk altında olmaları nedeni ile önerilmemektedir (22).

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçların gastrointestinal toksisitesinin tanımlanması için birçok retrospektif araştırma yapılmıştır. Düşük dozda NSAİİ'nin gastrointestinal toksisite riskinin düşük olduğu ortaya konmuştur (97). Epidemiyolojik çalışmalar, ibuprofenin diğer NSAİİ'lara kıyasla gastrointestinal kanama veya peptik ülser riskinde en düşük sırada yer aldığını bildirmiştir (101, 102). İbuprofenin dozaşımı, öksürük ve ibuprofen içeren ilaçlarla birlikte kullanımı halinde daha sık gözlenmektedir (103). Gastrit ve gastrointestinal kanama riskinden dolayı ibuprofenin gıdalarla birlikte alınması daha güvenlidir.

İbuprofen ile Parasetamolün Birlikte Kullanımı

Parasetamol ve ibuprofenin antipiretik etkililiği birçok klinik çalışmada kıyaslanmıştır (104-106). Bu araştırmalar, her ikisinin de etkili antipiretik ajanlar olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, ibuprofen, vücut ısısında parasetamolden daha fazla bir düşüş sağlamaktadır. Buna ek olarak, ibuprofenin antipiretik etkisinin parasetamol ile karşılaştırıldığında daha uzun olduğu görülmüştür (107).

Yapılan bir çalışmada parasetamol ve ibuprofeni birlikte kullanan hastalar ile tek başına parasetamol kullanan hastalar kıyaslandığında, bir saat sonra ateş düşürmede kombine kullanımın daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kombine tedavi ile ibuprofenin tek başına kullanımı arasında bir fark gösterilememiştir (108). Başka bir çalışmada ise kombine tedavinin ateşi düşürme hızı ve tedavi sonrası ateşsiz geçen süresi ile ibuprofen arasında fark olmadığı ama

parasetamolden daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada ibuprofenin tek başına parasetamolden daha hızlı etki ettiği tespit edilmiştir (109).

2.4. Yale Gözlem Ölçeği

Ateş, üç yaşından küçük çocuklarda çocuk acil servislerinde önemli başvuru sebebidir. Bu çocukların yaklaşık %20'sinde öykü ve fizik bakı sonrasında genellikle ateş odağı saptanamaz (110). Bu çocukların büyük çoğunluğu iyi gidişli bir viral hastalığa sahip olmasına rağmen, üç yaş altı çocuklarda tanımlanamayan ve erken tedavi başlanması gereken ciddi bakteriyel enfeksiyon tehlikesi de yüksektir.

Ciddi enfeksiyonların, akut kendini sınırlayan hastalıklardan ayrımını yapmak, erken ve doğru teşhisi morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir. Ciddi enfeksiyonların prevalansının düşük olması nedeni ile tanısının konması güç olabilmektedir. Birinci basamakta değerlendirilen çocukların %1'inden azında neden ciddi hastalıklardır. Ancak ailelerin endişesi nedeniyle, klinisyenin hastalığın ciddiyetinin ayrımını yapması ve ebeveynlere güven vermesi gereklidir (111).

Fizik muayene sırasında küçük çocukların ciddi bir enfeksiyona sahip oldukları hemen anlaşılabilir. Bazı hastalıklarla ilgili olağan bulgular her yaşta görülmeyebilir. Çocuk doktorunun fizik muayeneden önce fark ettiği ipuçları ciddi bir hastalığın göstergesi olabilir (112). Hekimler çocuğun "hasta görünüyor" ya da "hasta davranışı" olduğuna dair klinik kanıtlara dayanarak "toksikite" adı verilen bir özelliği tanımaktadır. Tanı konması ve tedavi rejiminin seçimi ile ilgili kararlar sıklıkla klinik şiddetle ilgili bu karara dayanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada bakteriyemi ve diğer ciddi enfeksiyonlarda çocuğun toksik görünümde olduğu gözlenmiştir.

Yale gözlem ölçeği McCarthy ve arkadaşları tarafından 1982 yılında oluşturulan altı parametreyi (ağlama, anne-baba uyarısına yanıt, durum değişikliği, renk, hidrasyon ve sosyal cevap) içeren gözlemsel bir ölçektir (Tablo 3). Bu ölçek basit, hızlı, gözlemsel ve noninvazivdir. Hastanın her bir maddeden aldığı puanların toplanmasıyla aldığı toplam puan belirlenir. Puanlama 6 ile 30 arasında değişir. Ateşin ciddi enfeksiyon veya ciddi olmayan enfeksiyon nedeni ile mi olduğu

hakkında yol göstermektedir. Bu ölçek ile fizik bakı ve öykünün duyarlılığının %92.0 olduğu bildirilmiştir (112).

Süt çocuklarında ateş odağı saptanamayan durumlarda, laboratuvar koşullarının yetersiz olduğu veya acil servis gibi hızlı karar verilmesi gereken yerlerde hekimin gözleme dayalı verilerini daha etkin kullanabileceği bir araç olarak Yale gözlem ölçeği kullanılması önerilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar için anlamlı olan değer >10'dur. Yale gözlem ölçeği puanlaması ≤10 olması ciddi olmayan bir enfeksiyon için yol gösterici olması nedeniyle acil servis doktoruna triaj uygulamasında yardımcı olabilir.

Tablo 3. Yale gözlem ölçeği

Değerlendirme	Normal (1)	Hafif Bozulma (3)	Ciddi Bozulma (5)
Ağlama	Güçlü ve normal tonda veya ağlamıyor	İnleme iç çekme tarzında	Zayıf cansız/ yüksek tiz sesle
Anne-baba uyarısına yanıt	Hafif ve kısa süreli ağlama veya ağlamama	Ağlama ve sakinleşme	Sürekli ağlama ve zorlukla cevap verme
Durum değişikliği	Uyanık/ hızla uyanabilme	Gözler hafif kapalı, kendi kendine uyanır veya tekrarlayan stimülasyonla uyanır	Uyku halindedir, uyandırılmaz
Renk	Pembe	Ekstremiteler soluk veya akral siyanoz	Soluk, siyanotik, kutis marmoratus görünümü, kül rengi
Hidrasyon	Deri ve gözler normal, mukozalar nemli	Mukozalar hafif kuru	Deri ve mukozalar kuru, gözler kuru, turgor azalmış
Sosyal cevap	Gülümser, ilgili	Hafif minimal gülümseme	Gülümsemez, yüzü asık anlamsız bakış ve ilgisiz

McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. Pediatrics. 1982;70(5):802-9.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Acil Servisi'nde Aralık 2014 ve Aralık 2016 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce, Etik Kurul onayı alındı (Dosya No: 2015/37 24237859, Sayı: 358).

Çalışmaya; ateş şikayeti ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$) ile KTÜ Farabi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran, yaşları 6-83 ay aralığında olan ve ateş düşürücü olarak ibuprofen verilen hastalar alındı. Hastaların ilk başvuruda ve ibuprofen verildikten sonra 30. dk, 1. saat, 2. saat, 3. saat, 4. saat ve 6. saatte ateş takibi kayıtları alındı. Hastaların ateş takibi infrared timpanik termometre (Braun Exac Temp, Mexico, 2012) ile yapıldı. Otitis olan hastaların ateşleri enfekte olmayan kulaktan ölçülmüştür. Hastalara, sorumlu doktor tarafından planlanan tetkik ve tedavilere müdahale edilmedi. Acil servisimizde ibuprofen 10 mg/kg/doz (en yüksek 400 mg/doz) olarak verilmekte olup antipiretik verilmesi sonrası ilk yarım saat içinde kusan hastalara ek doz verilmiştir.

Yaşı 6-36 ay arası olan hastaların Yale gözlem ölçeği ile değerlendirilmeleri yapıldı. Değerlendirme, ilk başvuruda ve ibuprofen verilmesinin ardından ateşin düştüğü dönemde olmak üzere iki defa yapıldı. Hastalığın ciddiyeti ile ilişkisi ve antipiretik sonrası hasta konforuna katkısı olup olmadığına araştırıldı.

Başvurusundan önceki son dört saat içerisinde antipiretik verilmiş olan hastalar, antibiyoterapi başlananlar, steroid alan hastalar, renal yetmezliği veya dehidratasyonu olan hastalar çalışmanın dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan aileler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu ailelere imzalatılmıştır.

3.1. Tanımlar

Sepsis; şüphelenilen veya kanıtlanmış enfeksiyonunun sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile birlikteliği olarak tanımlandı (113).

Akut pyelonefrit; hastanın klinik görünümünün (ateş, huzursuzluk, iştahsızlık, sık sık idrar yapma, kötü kokulu idrar yapma, bulantı, kusma, idrar yaparken yanma,

idrar yaparken ağlama) idrar yolu enfeksiyonunu düşündürmesinin yanında pozitif idrar kültürü olması durumu olarak tanımlandı (114).

Viral bronkopnömoni; ateşi olan, kliniği yavaş ilerleyen, şikayetleri gribal semptomlarla başlayan, dinlemekle ral, ronküs veya vizing duyulan, laboratuvar bulgusunda C-reaktif protein <0.2 mg/dl, lökosit $<10 \times 10^3/\mu\text{L}$, akciğer radyografisinde bilateral veya tek taraflı infiltrasyonu, havalanma artışı, lineer atelettazisi, peribronşial kalınlaşması olan hastalar olarak tanımlandı (115).

Bakteriyel pnömoni; yüksek ateş ($>38.5^\circ\text{C}$) ile başvuran, kliniği hızlı ilerleyen, interkostal çekilme, takipnesi, dinlemekle ralleri olan, laboratuvar bulgusunda C-reaktif protein >0.6 mg/dl, lökosit $>15 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan ve akciğer radyografisinde lobar tutulum veya parapnömonik efüzyon ile uyumlu görüntüsü olan hastalar olarak tanımlandı (115).

Üst solunum yolu enfeksiyonu; rinit, sinüzit, rinosinüzit, nazofarenjit, tonsillofarenjit ve viral üst solunum yolu enfeksiyonuna ait semptomlarla gelen hastalar bu grup altında toplandı.

Menenjit; bakteriyel menenjit tanısı, tipik olarak beyin-omurilik-sıvısı (BOS) gram boyasında mikroorganizmaların görülmesi/kültürde üreme olması, BOS analizinde nötrofilik pleositoz, artmış protein ve azalmış glikoz konsantrasyonlarının tespiti olarak tanımlandı (116).

Aseptik menenjit tanısı, ateş ve meningeal irritasyon bulgusu olan hastalarda, nörolojik disfonksiyon ve parankimal hasar olmadan BOS incelemesinde mononükleer pleositoz ve bakteriyolojik olarak steril olması olarak tanımlandı (117).

Otitis media; otitis media timpanik membran bombeliği veya akut inflamasyon belirtileri (kulak ağrısı, ateş, timpanik membran kızarıklığı) ve orta kulakta efüzyon (hava-sıvı seviyesine ek olarak anormal renk, opasite artışı, mobilitesinin bozulması kriterlerinden iki veya daha fazla olması) olması olarak tanımlandı (118).

A grubu beta hemolitik streptokok farenjiti; ateş, öksürük olmaması, ön servikal lenfadenopati, tonsiller hipertrofi veya tonsil üzerinde eksuda ile gelen hastada gönderilen boğaz kültüründe kanıtlanmış A gurubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun olması olarak tanımlandı (119).

Viral enfeksiyonlar; suçiçeği, krup, el-ayak-ağız hastalığı ve seroloji ile kanıtlanmış Ebstein-Barr virüsü veya sitomegalavirüs enfeksiyonları bu grup altında toplandı.

Yumuşak doku enfeksiyonları; selülit, preseptal selülit ve periorbital selülit bu grup altında toplandı.

Gastroenterit; bulantı, kusma, ateş veya karın ağrısı gibi belirtilerin eşlik ettiği veya bulunmadığı, hızlı başlangıçlı diyare olarak tanımlandı (120).

Lenfadenit; lenfadenopati ile birlikte lenf nodunda ağrı, cilt değişiklikleri, ateş, ödem ve/veya pürülan koleksiyon olarak tanımlandı ve ultrasonografi ile desteklendi (121).

Lokalize belirtileri olmayan ateş; fizik muayene, hikaye ve laboratuvar bulgularında ateş odağını açıklayacak bulgusu olmayan, 36 aydan küçük, bir haftadan kısa süreli ateş yüksekliği olan, toksik görünmeyen hastalar bu gruba alındı (122).

Bu enfeksiyonlardan; pyelonefrit, yumuşak doku enfeksiyonları, bakteriyel menenjit, lenfadenit, bakteriyel pnömoni ve sepsis ciddi bakteriyel enfeksiyon olarak tanımlandı.

3.2. İstatistiksel Analizler

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum), ortanca (1. çeyreklik–3. çeyreklik) olarak verilmiştir. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunlukları One–Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Ölçümsel veriler normal dağılıma uymadığı için bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U Testi, bağımsız 3 veya daha fazla grup için Kruskal Wallis Testi, bağımlı 2 grup için Wilcoxon Testi, bağımlı 3 veya daha fazla grup için Friedman İki Yönlü Varyans Analizi Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak

kabul edilmiştir. Alt grup karşılaştırmalarında anlamlılık seviyesi değerlendirilirken Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Çalışma verileri tablo ve grafiklerle sunulmuştur.



4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca ateş şikayeti ile Çocuk Acil Polikliniği'ne 7794 hasta başvurdu. Bunlardan 2245'i altı-83 ay aralığındaydı. Başvurudan önce son dört saat içinde antipiretik alan, kronik hastalığı, renal yetmezliği, dehidratasyonu olan, antibiyotik ve kortikostreoid kullanan hastalar çalışmanın dışında bırakıldı. Çalışmaya 1008 hasta dahil edildi. Hastaların 417'si (%41.4) kız, 591'i (%58.6) erkekti. Yaş ortalamaları ve ortancaları sırasıyla 33.6±21.3 ay ve 28 ay (15.0-50.8) idi. Hastalar yaşlarına göre; 6-12 ay (%16.7), 13-24 ay (%28.3), 25-36 ay (%15.8), 37-48 ay (%13.2), 49-60 ay (%11.7), 61-72 ay (%9.2) ve 72-83 ay (%5.1) olanlar olarak gruplandırıldı. Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kız	417	41.4
Erkek	591	58.6
Hasta Yaş Grupları		
< 12 ay	168	16.7
13-24 ay	285	28.3
25-36 ay	160	15.8
37-48 ay	133	13.2
49-60 ay	118	11.7
61-72 ay	93	9.2
73-83 ay	51	5.1

Çalışmaya dahil edilen hastalar 13 farklı tanı altında gruplandırıldı. Bu gruplar; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), viral bronkopnömoni, bakteriyel pnömoni, gastroenterit, lokalize belirtileri olmayan ateş (LBOA), otitis media, viral enfeksiyonlar, pyelonefrit, A grubu beta hemolitik streptokok (ABHS) farenjiti, menenjit, lenfadenit, sepsis ve yumuşak doku enfeksiyonları (YDE) idi. El-ayak-ağız hastalığı, suçiçeği, krup, mononükleoz tanısı alan hastalar 'viral enfeksiyonlar' başlığında toplandı. Menenjit olarak kabul edilen hastalar aseptik menenjit ve bakteriyel menenjit olarak kendi içinde gruplandırıldı. Hastaların büyük çoğunluğunu

ÜSYE (%54.8), viral bronkopnömoni (%13.2) ve gastroenterit (%12.3) oluşturmaktaydı (Tablo 5).

İlk dört saat içinde ateşi düşmeyen veya tekrar yükselen hastalara, ikinci bir antipiretik olarak parasetamol verildi. Parasetamol verilen hastalardan dokuzu ÜSYE, üçü viral bronkopnömoni, üçü pyelonefrit, ikisi otitis media, ikisi viral enfeksiyon, ikisi menenjit, biri sepsis, biri lenfadenit ve biri de YDE idi. Bu hastalar da dört saatlik izlemlerinden sonra çalışmadan çıkarıldı.

Tablo 5. Hastaların tanılarına göre sınıflandırılması

Tanımlar	n	%	Yaş Ortalaması ± SD (ay)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	553	54.8	34.7±21.1
Viral bronkopnömoni	134	13.2	30.4±21.0
Gastroenterit	124	12.3	29.5±21.2
Otitis media	41	4.1	32.7±19.8
Bakteriyel pnömoni	31	3.1	26.0±16.1
Lokalize belirtileri olmayan ateş	28	2.8	26.1±10.0
Piyelonefrit	26	2.6	37.2±24.3
Viral enfeksiyon	25	2.5	38.9±25.5
ABHS farenjiti	21	2.1	54.1±13.0
Menenjit	10	1	29.6±25.1
Sepsis	6	0.6	38.6±29.1
Lenfadenit	5	0.5	48.2±21.7
Yumuşak doku enfeksiyonu	4	0.4	47.3±26.0
Total	1008	100	33.6±21.3

ABHS farenjiti: A grubu beta hemolitik streptokok farenjiti

Çalışmaya alınan hastaların hastaneye başvuruları sırasında alınan ilk vücut ısıları ortalaması 38.9±0.5°C (38.3-40.9°C) idi. Başvuru esnasında en yüksek ateş ortalamasının bakteriyel pnömonisi olan hastalarda, en düşük ise viral enfeksiyonu olan hastalarda olduğu görüldü. Tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında ilk vücut ısıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,015).

Hastaların 445'inin (%44.1) ateşinin ibuprofen verilmesinden sonra ilk 30 dakika içinde düştüğü görüldü. Birinci saatte 731 (%72.5), ikinci saatte 897 (%89), üçüncü saatte 966 (%95.8), dördüncü saatte 984 (%97.6) hastanın ateşi düştü. Hastaların antipiretik verilmesi sonrası, altı saatlik takip süresi içinde vücut ısı

değişiminin en yüksek üçüncü saatte olduğu görüldü ($p=0.023$). Ölçüm yapılan diğer saatlerde, ateşteki düşüş anlamlı değildi (Tablo 6).

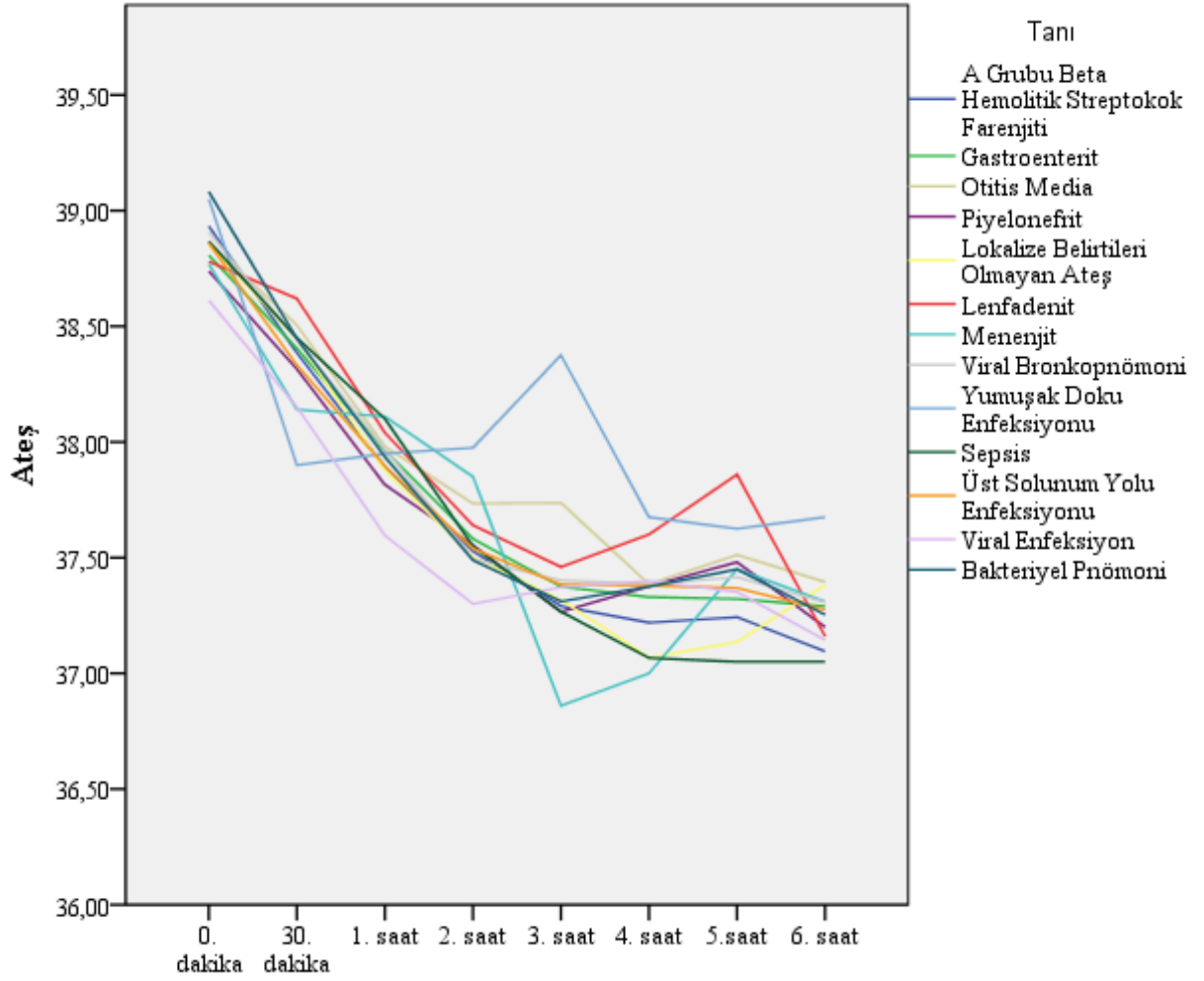


Tablo 6. Tanı gruplarına göre vücut ısısı değişimi

Tanı	İlk ateş*	30. dakika Değişim*	1. Saat Değişim*	2. Saat Değişim*	3. Saat Değişim*	4. Saat Değişim*	5. Saat Değişim*	6. Saat Değişim*	P
ÜSYE	38.9±0.5	0.5±0.5	1.0±0.7	1.3±0.9	1.5±0.9	1.5±0.9	1.5±0.9	1.6±0.9	<0.001
Viral bronkopnömoni	38.9±0.5	0.5±0.5	0.9±0.6	1.4±0.7	1.5±0.8	1.5±0.9	1.5±1.0	1.6±0.9	<0.001
Gastroenterit	38.8±0.6	0.4±0.5	0.8±0.7	1.2±0.7	1.4±0.8	1.5±0.8	1.5±0.8	1.5±0.9	<0.001
Otitis media	38.9±0.5	0.4±0.6	0.9±0.6	1.1±0.8	1.1±0.9	1.5±0.9	1.4±0.7	1.5±0.9	<0.001
B. pnömoni	39.1±0.4	0.6±0.6	1.1±0.7	1.6±0.9	1.8±0.8	1.7±0.8	1.6±0.8	1.8±0.7	<0.001
LBOA	38.9±0.5	0.4±0.6	1.0±0.7	1.4±0.8	1.5±0.9	1.8±0.7	1.7±0.8	1.5±0.9	<0.001
Viral enfeksiyon	38.6±0.4	0.5±0.7	1.0±0.8	1.3±0.7	1.2±0.6	1.2±1.0	1.3±1.0	1.5±0.9	<0.001
Pyelonefrit	38.8±0.5	0.4±0.5	0.9±0.7	1.2±0.9	1.5±0.8	1.4±1.3	1.3±1.2	1.5±1.1	<0.001
ABHS farenjiti	38.9±0.4	0.5±0.4	1.0±0.7	1.4±0.6	1.6±0.8	1.7±0.6	1.7±0.7	1.8±0.7	<0.001
Menenjit	38.8±0.3	0.6±0.8	0.7±0.8	0.9±0.6	1.9±0.5	1.8±0.7	1.3±0.6	1.5±0.7	0.003
Lenfadenit	38.9±0.3	0.2±0.5	0.7±0.5	1.1±0.4	1.3±0.3	1.2±0.5	0.9±0.8	1.6±0.5	0.032
Sepsis	38.9±0.6	0.4±0.4	0.8±0.3	1.3±0.8	1.6±0.9	1.8±1.0	1.8±1.0	1.8±0.9	0.020
YDE	39.0±0.8	1.1±1.5	1.1±1.6	1.0±1.1	0.7±0.3	1.4±1.4	1.4±1.2	1.4±1.1	0.896
P	0.015	0.418	0.832	0.362	0.023	0.452	0.606	0.754	

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, B.pnömoni: Bakteriye pnömoni, LBOA: Lokalize belirtileri olmayan ateş, ABHS farenjiti: A grubu beta hemolitik streptokok farenjiti, YDE: Yumuşak doku enfeksiyonu

*ortalama±SD



Grafik 1. Tanı gruplarına göre vücut ısısı değişimi

Hasta gruplarının birbirinden bağımsız olarak antipiretiğe vücut ısısı yanıtı incelendiğinde, YDE olan hastalarda takip süresince anlamlı değişim gözlenmedi ($p=0.896$). Bunda, YDE olan hasta sayısının düşük olmasının da rolü olabileceği düşünüldü. Diğer gruplarda ise izlem süresince antipiretiğe ateş yanıtında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlendi. Viral bronkopnömoni, viral enfeksiyon ve gastroenteritte ikinci saatte, bakteriyel pnömoni ve pyelonefritte üçüncü saatte, lokalize belirtileri olmayan ateş, otitis media ve ABHS farenjitinde dördüncü saatte, ÜSYE’nda altıncı saatte, başvuru vücut ısalarına göre anlamlı değişimi saptandı ($p<0.001$). Menenjit, lenfadenit ve sepsiste antipiretiğe vücut ısısı yanıtı altı saatlik

takipte anlamlı olmasına rağmen, sayıları yetersiz olması nedeni ile en anlamlı değişimin hangi sürede olduğu istatistiksel olarak gösterilemedi (Tablo 6).

Grafik 1’de ibuprofenin antipiretik etkisinin yaklaşık dört saat sürdüğü, dördüncü saatten sonra etkisinin azaldığı görülmektedir.

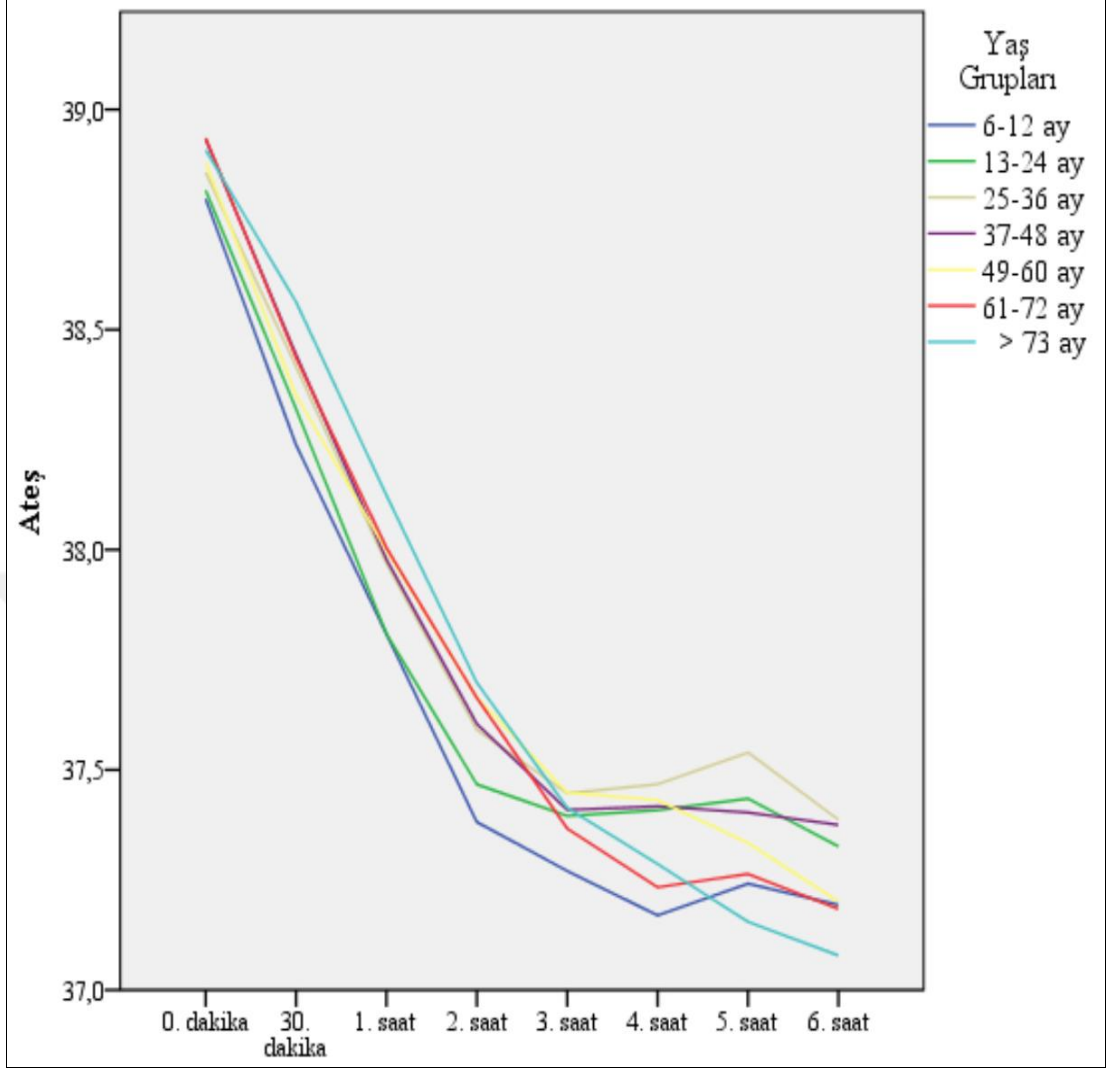
Hastaların tanılarına bakılmaksızın yaş gruplarına göre takip süresi boyunca antipiretik sonrası 30. dk, 1. saat, 2. saat, 4. saat, 5. saat ve 6. saat vücut ısısı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 7). Yaş gruplarına göre vücut ısısı değişim değerleri Grafik 2’de verilmiştir.



Tablo 7. Yaş gruplarına göre vücut ısısı değişimi

Yaş Grupları	İlk Ateş*	30. Dakika Değişim*	1. Saat Değişim*	2. Saat Değişim*	3. Saat Değişim*	4. Saat Değişim*	5. Saat Değişim*	6. Saat Değişim*	P
6-12 ay	38.8±0.5	38.2±0.6	37.8±0.7	37.4±0.8	37.3±0.7	37.2±0.8	37.2±0.8	37.2±0.7	<0.001
13-24 ay	38.8±0.5	38.3±0.7	37.8±0.7	37.5±0.7	37.4±0.8	37.4±0.8	37.4±0.9	37.3±0.7	<0.001
25-36 ay	38.9±0.5	38.4±0.7	38.0±0.8	37.6±0.8	37.4±0.9	37.5±0.8	37.5±0.9	37.4±0.8	<0.001
37-48 ay	38.9±0.6	38.4±0.6	38.1±0.7	37.6±0.8	37.4±0.8	37.4±0.8	37.4±0.7	37.4±0.7	<0.001
49-60 ay	38.9±0.6	38.4±0.7	38.1±0.7	37.7±0.7	37.4±0.8	37.4±0.8	37.3±0.8	37.2±0.8	<0.001
61-72 ay	38.9±0.5	38.4±0.6	38.0±0.6	37.7±0.7	37.4±0.7	37.2±0.7	37.3±0.7	37.2±0.7	<0.001
>73 ay	38.9±0.5	38.6±0.7	38.1±0.8	37.7±0.5	37.4±0.8	37.3±0.8	37.2±0.8	37.1±0.6	<0.001
P	0.255	0.008	0.004	0.002	0.568	0.006	0.009	0.011	

*ortalama±SD



Grafik 2. Yaş gruplarına göre vücut ısısı değişimi

Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar grubuna piyelonefrit, bakteriyel menenjit, lenfadenit, sepsis, yumuşak doku enfeksiyonu, bakteriyel pnömoni hastaları alındı (aseptik menenjit hastaları bu gruba dahil edilmedi). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar kendi aralarında değerlendirildiğinde, hastaların başvuru ateşleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, bu farkın bakteriyel pnömonilerin başvuru ateşlerinin anlamlı yüksek olmasından kaynaklandığı görüldü ($p=0.018$). Altı saatlik izlem süresince antipiretiğe yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda vücut ısısı değişimi

Tanı (n)	İlk ateş*	30. Dakika Değişim*	1. Saat Değişim*	2. Saat Değişim*	3. Saat Değişim*	4. Saat Değişim*	5. Saat Değişim*	6. Saat Değişim*	P
Pyelonefrit (26)	38.8±0.5	0.4±0.5	0.9±0.7	1.2±0.9	1.5±0.8	1.4±1.3	1.3±1.2	1.5±1.1	<0.001
Bakteriyel Menenjit (3)	38.7±0.2	0.6±1.0	1.0±0.4	1.0±0.3	2.0±0.5	1.8±0.4	1.4±0.6	1.5±0.9	0.244
Lenfadenit (5)	38.9±0.3	0.2±0.5	0.7±0.5	1.1±0.4	1.3±0.3	1.2±0.5	0.9±0.8	1.6±0.5	0.032
Sepsis (6)	38.9±0.6	0.4±0.4	0.8±0.3	1.3±0.8	1.6±0.9	1.8±1.0	1.8±1.0	1.8±0.9	0.020
Yumuşak doku enfeksiyonu (4)	39.0±0.8	1.1±1.5	1.1±1.6	1.0±1.1	0.7±0.3	1.4±1.4	1.4±1.2	1.4±1.1	0.896
Bakteriyel pnömoni (31)	39.1±0.4	0.6±0.6	1.1±0.7	1.6±0.9	1.8±0.8	1.7±0.8	1.6±0.8	1.8±0.7	<0.001
P	0.035	0.576	0.749	0.330	0.059	0.765	0.571	0.899	

*ortalama±SD

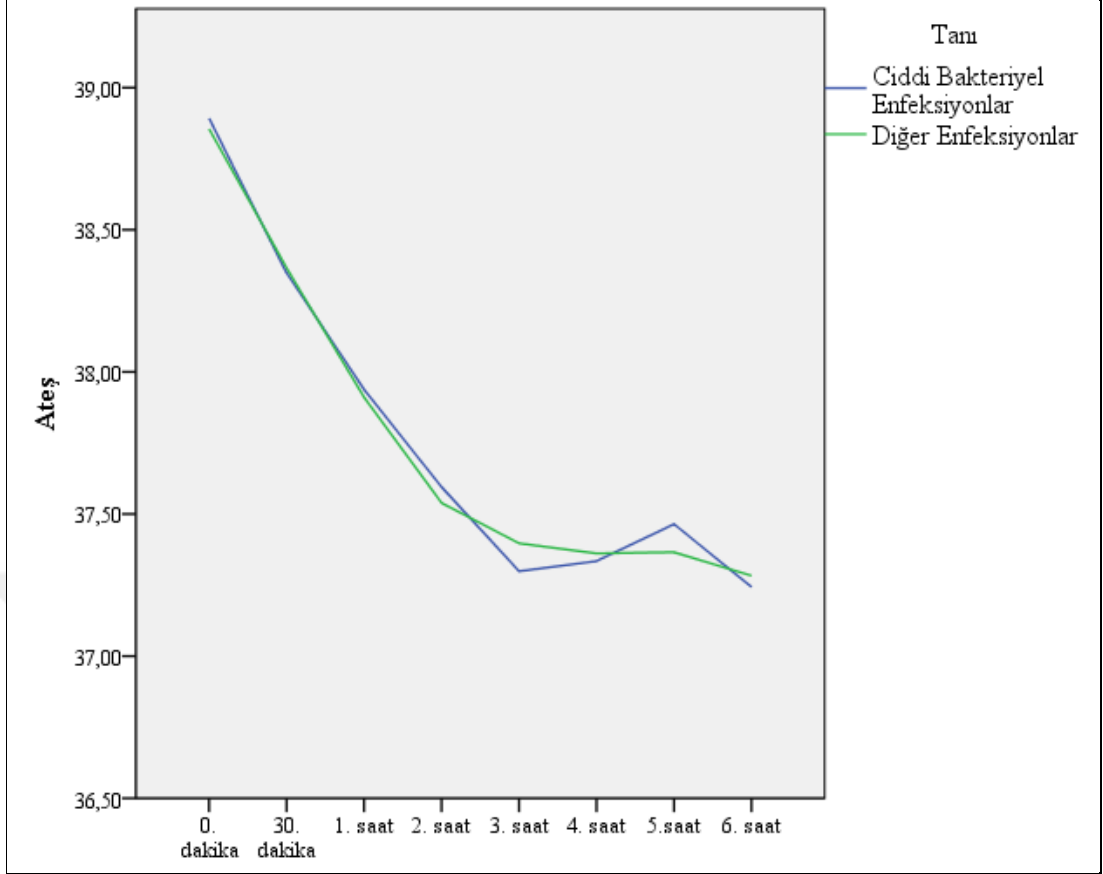
Çalışmaya alınan hastalar ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer enfeksiyonlar (ÜSYE, viral bronkopnömoni, aseptik menenjit, gastroenterit, otitis media, viral enfeksiyon, ABHS farenjiti, lokalize belirtileri olmayan ateş) olarak iki gruba ayrılarak antipiretik verildikten sonra altı saatlik vücut ısısı değerlendirildi (Tablo 9, Grafik 3). Antipiretiğe ateş yanıtında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Tablo 9. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonların vücut ısısı değişimleri

Tanı (n)	İlk Ateş*	30. Dakika Değişim*	1. Saat Değişim*	2. Saat Değişim*	3. Saat Değişim*	4. Saat Değişim*	5. Saat Değişim*	6. Saat Değişim*
Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (75)	38.9±0.5	0.5±0.7	1.0±0.7	1.3±0.9	1.6±0.8	1.6±1.0	1.4±1.0	1.6±0.9
Diğer enfeksiyonlar (933)	38.9±0.5	0.5±0.5	0.9±0.7	1.3±0.8	1.5±0.8	1.5±0.9	1.5±0.9	1.6±0.9
p	0.237	0.885	0.957	0.703	0.199	0.270	0.563	0.453

*ortalama±SD



Grafik 3. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonların vücut ısısı değişimleri

Hastaların ibuprofene en yüksek ($>1.5^{\circ}\text{C}$) ve en düşük ($<0.5^{\circ}\text{C}$) vücut ısısı yanıtları değerlendirildi. İbuprofene yanıt olarak ilk bir saatte 1.5°C 'den fazla vücut ısısı düşüşü, lokalize belirtileri olmayan ateş hastaları ve YDE'lerinin %25'i, viral enfeksiyonların %24'ü, menenjitlerin %20'si ve bakteriyel pnömonilerin %19.4'ünde görüldü. İlk bir saatte ibuprofene ateş yanıtının gastroenteritleri %25.8'i, otitis mediyaların %24.4'ü, ÜSYE'ların %21.9'u, viral bronkopnömonilerin %20.8'i, lenfadenitlerin %20'si, ABHS farenjitlerinin %19'u ve viral enfeksiyonların %16'sında 0.5°C 'den düşük olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. İlk bir saatte en yüksek ve en düşük vücut ısısı yanıtları

Tanı	Vücut Isısı Düşüşü <0.5°C		Vücut Isısı Düşüşü >1.5°C	
	n	%	N	%
ÜSYE (n=553)	121	21.9	99	17.9
Viral bronkopnömoni (n=134)	28	20.8	15	11.2
Gastroenterit (n=124)	32	25.8	21	16.9
Otitis media (n=41)	10	24.4	4	9.8
B. pnömoni (n=31)	4	12.9	6	19.4
Viral enfeksiyon (n=25)	4	16	6	24
LBOA (n=28)	5	17.9	7	25
Piyelonefrit (n=26)	5	19.2	5	19.2
ABHS farenjit (n=21)	4	19	4	19
Menenjit (n=10)	1	10	2	20
Lenfadenit (n=5)	1	20	-	-
Sepsis (n=6)	1	16.7	-	-
YDE (n=4)	-	-	1	25

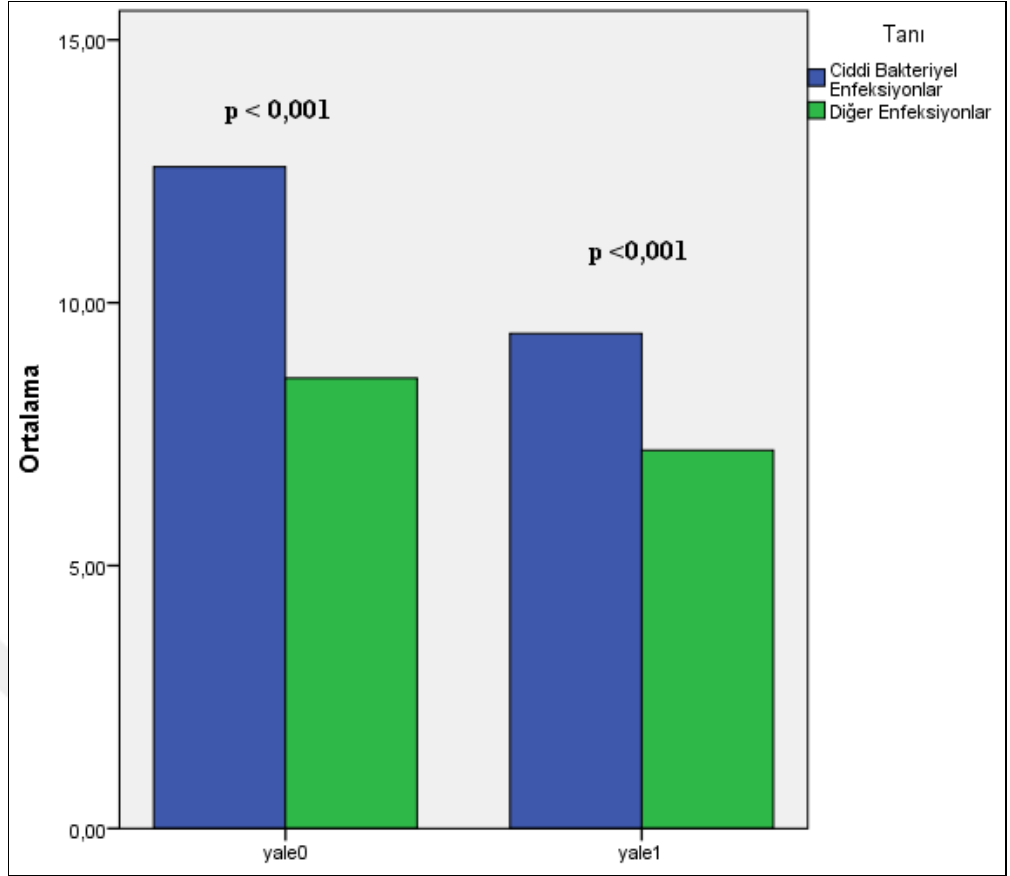
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, B. Pnömoni: Bakteriyel pnömoni, LBOA: Lokalize belirtileri olmayan ateş, ABHS farenjiti: A grubu beta hemolitik streptokok farenjiti, YDE: Yumuşak doku enfeksiyonu

Yale gözlem ölçeği, 6-36 ay arasındaki 611 hastaya uygulandı. Hastaların tanılarına göre başvuru anında (Yale0) ve vücut ısıları düştüğünde (Yale1) olmak üzere iki defa Yale gözlem ölçeği puanlaması yapıldı. Başvuru anındaki Yale gözlem ölçeği puanı ortalama 8.9 ± 3.3 (min-maks, 6-20) idi. Hastaların vücut ısısı normale döndüğü dönemde Yale gözlem ölçeği puanı ortalama 7.4 ± 2.2 (6-16) idi. Yale0 ve Yale1 puanlamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$).

Yale gözlem ölçeği puanlamasında, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (n=48) ve diğer (n=563) enfeksiyonlar arasında, hem başvuru sırasında hem de vücut sıcaklıkları normale döndüğünde istatistiksel olarak farklılık saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonların Yale0 ve Yale1 puanlamasının karşılaştırılması

Tanı (n)	Yale0 (ortalama \pm SD)	Yale1 (ortalama \pm SD)
Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (48)	12.6 \pm 4.6	9.4 \pm 3.6
Diğer enfeksiyonlar (563)	8.6 \pm 2.9	7.2 \pm 1.9
p	<0.001	<0.001



Grafik 4. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonların Yale0 ve Yale1 puanlamasının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Ateşli hastalıklar özellikle beş yaş altı çocuklarda sık rastlanılan sorunlardandır. Küçük çocuklar yıllık ortalama üç ile altı ateşli hastalık geçirirler. Ateş, aileleri endişelendiren bir durum olup, anne-babaların %20 ile %40'ı çocuklarında ateş yükseldiğinde sağlık kuruluşuna başvururlar (123, 124). Ateş, çocuklarda sağlık kuruluşlarına başvuruların en sık nedeni olup çocuk acil polikliniğine başvuru nedenlerinin yaklaşık %25'ini yüksek ateş oluşturmaktadır (1).

Ateş nedeni ile sağlık kuruluşlarına başvuran çocukların önemli bir kısmında ateş nedeni, ateş düşürücü dışında tedavi gerektirmeyen ve kendiliğinden düzelecek viral enfeksiyonlardır. Erken antibiyotik tedavisi başlanmasını gerektiren enfeksiyonların, viral enfeksiyonlardan ayırımı zor olabilir. Tanı ve tedavideki gecikmeler bazen mortalite ile sonuçlanabilecek ciddi sorunlar oluşturabilir (123).

Ateşli çocuklarda, ciddi bakteriyel enfeksiyonların tanımlanması amacıyla farklı klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ancak bu ayırimda yeterli duyarlılıkları olmaması nedeniyle yaygın olarak kullanılamamışlardır (123).

Ateşli olan çocukta, anne-baba ve klinisyenlerin, hastanın daha ayrıntılı araştırılması gerekip gerekmediğine karar vermede, ilk verilen antipiretiğe yanıt önemli rol oynamaktadır. Genel inanış, basit viral enfeksiyonlarda ateş düşürücüye yanıtın, ciddi bakteriyel enfeksiyonlara göre daha iyi olduğu yönündedir (3). Ancak konu ile ilgili yapılan çalışmalardan az bir kısmı bu görüşü desteklerken, çalışmaların çoğunluğu antipiretiğe ateş yanıtının ciddi enfeksiyonların ayırımında kullanılamayacağı yönündedir (3-7). Yine yapılan kapsamlı çalışmalar menenjit, pyelonefrit ve pnömoni gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ayırımında, antipiretiğe ateş yanıtının kullanılmasının uygun olmayacağını desteklemektedir (4, 7). Konu ile ilgili veriler, genellikle uzun yıllar önce ve parasetamol veya aspirin kullanılarak yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmalara dayanmaktadır. Günümüzde aspirin antipiretik olarak kullanılmazken, ibuprofenin antipiretik olarak kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Konu ile ilgili, ibuprofen kullanılarak kapsamlı çalışma yapılmamış olup, aspirin ve parasetamol ile yapılmış çalışmaların ibuprofen için genellenmesi uygun olmayacaktır.

Çalışmamızda; $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ateş ile başvuran antipiretik olarak ibuprofen verilen, altı-seksen üç ay arasındaki 1008 hastaya altı saat ateş takibi yaptık. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer enfeksiyonlar olarak gruplandırılan hastaların başvuru ateş yükseklikleri ve ibuprofene ateş yanıtları arasında anlamlı farklılık saptamadık. Tanılarına göre sınıflandırdığımızda ise altı saatlik süre boyunca yumuşak doku enfeksiyonları hariç diğer grupların ibuprofene anlamlı yanıt verdikleri görüldü.

Çocuklarda, antipiretiğe ateş yanıtı ile enfeksiyonun ciddiyetinin belirlenmesini değerlendirmek amacıyla ilk çalışmalar yaklaşık otuz yıl önce yapılmıştır. İbuprofenin, bu yıllarda antipiretik olarak kullanımda olmaması nedeniyle çalışmalarda genellikle parasetamol kullanılmıştır. İlk çalışmalardan biri Baker ve arkadaşları (4) tarafından 1985-1986 yılları arasında yapılmıştır. Çalışmada, ateş nedeniyle başvuran sekiz hafta ile altı yaş arasındaki 1559 çocukta parasetamole ateş yanıtının enfeksiyon nedenlerinin ayırımı için kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır. Bu çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde başvurusunda vücut ısısı 38.4°C ve üzerinde olup başvurusundan önceki dört saat içerisinde antipiretik verilmeyen hastalar alınmıştır. Antipiretik sonrası hastalarda vücut ısısı kayıtları birinci ve ikinci saatte alınmış ve iki saatlik ateş izlemi yapılmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi antipiretik dışında verilen ilaç tedavilerine müdahale edilmemiştir. Yaş grubu olarak ise bizim çalışmamızdan daha küçük yaş grubundaki hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Acil Polikliniğimizde, altı aydan küçük ateşli çocuklarda, güvenilirlik sorunu nedeniyle antipiretik olarak ibuprofen tercih edilmediğinden, bu yaş grubundaki çocuklar çalışmamızda yer almamıştır. Çalışmada hastalar, çalışmamızdakine benzer hastalık gruplarına ayrılmış olup antipiretik sonrası birinci saatteki vücut ısısı değişimi, ABHS farenjit ve pnömonilerde diğer hastalık gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, benzer düşüş ikinci saatte de devam etmiştir. Farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, ateşteki değişim miktarının birbirine çok yakın olduğu, bu farklılığın bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ayırımında kullanılmasının doğru olmayacağı savunulmuştur. Bu çalışmada da, menenjit, ventriküloperitoneal şant enfeksiyonu, osteoartirit, osteomyelit ve peritonit gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonların sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Araştırmacılar çalışmalarının sonucunda öneri olarak; genel inanın

aksine antipiretiğe ateş yanıtının ciddi bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde kullanılamayacağını, buna özellikle telefon ile danışan ve antipiretik önerilen ailelerin yönlendirilmesinde dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştirler.

Konu ile ilgili diğerk bir çalışma 1980 ile 1981 yılları arasında Torrey ve arkadaşları (3) tarafından 255 hasta ile yapılmıştır. Bu çalışmada, gizli bakteriyemisi olan hastalar ile kan kültüründe üreme olmayan ateşli hastaların antipiretiğe yanıtı araştırılmıştır. Gizli bakteriyemili hastaların çalışılması nedeni ile çalışılan hasta grubunu üç ay ile 24 ay arasındaki çocuklar oluşturmaktaydı. Lokalize enfeksiyonu olan hastalar ise çalışma dışında tutulmuştur. Ateşin düşürülmesi amacıyla, başvuruda hastalara parasetamol veya aspirin verilmiş ve bir ile iki saat sonrasında ikinci kez vücut ısısı ölçümleri yapılmıştır. Çalışmada parasetamol 10 mg/kg dozunda kullanılırken aspirin dozu belirtilmemiştir. Antipiretik verilmesi sonrası izlemde ölçülen vücut ısısı değerleri ve vücut ısısındaki düşüş miktarlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada, başvuruda ölçülen vücut sıcaklıkları bakteriyemik hastalarda, kültürde üreme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan hastalar ile diğerk hasta gruplarının başvuru vücut ısıları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bir önceki çalışmaya benzer olarak bu çalışmanın sonucunda da; antipiretiğe ateş yanıtının bakteriyemi gibi erken antibiyotik tedavisi gerektiren ciddi enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ayırımında kullanılamayacağı, hastaların değerlendirilmesinde kişisel deneyim ve laboratuvar tetkiklerinin yorumlanmasının önemli olduğu vurgulanmıştır.

Benzer bir çalışma 1986 ile 1988 yılları arasında Baker ve arkadaşları (5) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada bakteriyemisi olan çocuklar da özellikle incelendiğinden yaş grubu bizim çalışmamıza göre daha küçüktür. Çalışmaya üç ay ile 24 ay arasında, başvuru sırasında ölçülen vücut ısısı 39.4°C ve üzerinde olan ve başvuru öncesinde antibiyotik kullanmamış 154 çocuk alınmıştır. Başvurusunda menenjit kliniği olanlar ile septik şok bulguları olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ateş düşürücü olarak 15 mg/kg dozunda parasetamol verilip bir ile iki saat sonrasında ikinci kez vücut ısıları ölçülmüştür. Hastalar; bakteriyemisi olmayanlar, bakteriyemisi olup menenjiti olmayanlar ve bakteriyemisi ile birlikte menenjiti olan

hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmışlar. Çalışmamızda olduğu gibi hasta grupları arasında antipiretik tedavisine yanıtta farklılık bulunmamıştır. Yine gruplar farklı olmakla birlikte, bizim çalışmamızda olduğu gibi başvuru vücut ısıları arasında da farklılık saptanmamıştır.

Weisse ve arkadaşları (7) çalışmalarında antipiretiğe ateş yanıtını tüm çocukluk yaş grubunda değerlendirmişlerdir. Dokuz gün ile 17 yaş arasında ateş yakınması ile acil polikliniğine başvuran 100 hastaya ateş düşürücü olarak parasetamol verilmiş ve birinci saatteki ateş yanıtına bakılmıştır. Hastalar; kültürde üreme olan bakteriyel enfeksiyonlar, viral izolasyon yapılan enfeksiyonlar ve diğerleri (kültürde üreme olmayıp viral izolasyon yapılamayanlar) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Parasetamol sonrası birinci saatte alınan ateş değerlendirilmesinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmada sonuç olarak; parasetamole ateş yanıtının bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında kullanılamayacağını, daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu belirtmişlerdir.

Bonadio ve arkadaşları (125) ateş şikayeti ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) ile acil polikliniğine getirilen iki ay ile 24 ay arasındaki 140 çocuğu incelemişlerdir. Başvuruda ateşleri ölçüldükten sonra hastalara 10-15 mg/kg dozunda parasetamol verilmiş ve 60-90 dakika sonrasında ateşleri yeniden alınmıştır. Hastalar bakteriyel menenjit, izole bakteriyemi ve diğer enfeksiyonlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Antipiretik sonrası ateşleri normale dönen ($< 38^{\circ}\text{C}$) hasta sayısında, gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde; grupların her üçünde de antipiretik sonrası vücut sıcaklıklarında anlamlı düşüş saptanmış, ancak ateş yanıtında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Yine çalışmalarında, gruplar birlikte değerlendirildiğinde, antipiretiğe ateş yanıtı yaş ve vücut sıcaklığı ile ters orantılı bulunmuştur. Hastalar ne kadar küçük ve ilk ölçülen ateş ne kadar yüksek ise antipiretiğe yanıt o kadar belirgin olmuştur. Biz çalışmamızda ateş yanıtı ile yaş ve vücut sıcaklığı arasında herhangi bir ilişki tespit edemedik. Bonadio ve arkadaşlarının çalışmasında yaş grubu bizim çalışmamıza göre daha küçüktü. Acil polikliniğimizde, özellikle altı aydan küçük çocuklarda antipiretik olarak ibuprofen tercih edilmemesi nedeniyle daha küçük yaş grubunu alamadık.

Yamamoto ve arkadaşları (6) çalışmalarında ateş yakınması ile acil servise getirilen (rektal ateş $\geq 40^{\circ}\text{C}$), 233 çocukta parasetamol veya aspirin verilmesi

sonrasında ateş yanıtlarını incelemişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada, başvuru öncesi son dört saat içerisinde antipiretik almasına rağmen başvuruda ölçülen vücut sıcaklığı $\geq 40^{\circ}\text{C}$ olan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Ancak başvuru öncesi antipiretik alan hastalara, başvuruda diğer grup antipiretik verilmiştir. Antipiretik verilmesinden bir saat ve sonrasında yeniden vücut sıcaklıkları kaydedilmiş ve değerlendirilmede kullanılmıştır. Hastaların %88.7'sinde birinci saatte alınan vücut ısılarında 1°C veya daha fazla düşüş saptanmıştır. Biz çalışmamızda tanılara göre ibuprofene en yüksek ($>1.5^{\circ}\text{C}$) ve en düşük ($<0.5^{\circ}\text{C}$) vücut ısısı yanıtları değerlendirdik. Hastaların %16.8'inin ilk bir saatte 1.5°C 'den fazla, %21.4'ünde ise 0.5°C 'den az vücut ısısı düşüşü saptadık. Yamamoto ve arkadaşları hastaların %7.3'ünde bakteriyemi saptanmış olup, kan kültüründe üreme olan ve olmayan hastalar arasında antipiretiğe ateş yanıtında farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise kan kültüründe üreme olan hasta sayısı %0.5 idi. Gizli bakteriyemi oranının düşük olmasında, çalışmanın yapıldığı dönemde ülkemizde konjuge pnömokok aşısının yapılmakta olmasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Pulliam ve arkadaşları (126) tarafından yapılan bir çalışmada ateş ($\geq 39.0^{\circ}\text{C}$) şikayeti ile başvuran bir-36 ay yaş aralığında hastalar ile yapılan çalışmada gizli bakteriyemi ve ciddi bakteriyel enfeksiyonu riskini belirlenmesinde başvuru ateşinin değerine bakılmıştır. Hastalar ciddi bakteriyel enfeksiyonu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grubun ilk ateş yüksekliği arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Hastalarımızda aynı şekilde başvuru ateş değeri ile hastalık ciddiyeti arasında ilişki saptamadık.

Mazur ve arkadaşları (127) yaptıkları çalışmada iki ay-altı yaş arası ateşi $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$ olan hastalara antipiretik olarak parasetamol vermişlerdir. Hastalardan kan kültürü alınarak kontrol grubu ile eşit dozlarda, eşit sürede parasetamol verilerek karşılaştırılmışlardır. Bakteriyemi bulunmayan hastalarda, bakteriyemi olanlara göre vücut ısısı düşüşü daha anlamlı bulunmuştur. Parasetamole yanıt vermeyen ateşli hastaların gizli bakteriyemi riski taşıdıkları hipotezini ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte parasetamole yanıt vermenin, çocuğun gizli bakteriyemi ihtimalini ortadan kaldırmayacağı ve yararlılığını bir tanı göstergesi olarak değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Ateş, çocukların birinci basamak sağlık kuruluşları ve çocuk acil polikliniklerine en sık başvuru nedenidir. Bu hastalarda ateş nedeni, kendiliğinden düzelecek basit viral enfeksiyonlar olabileceği gibi, hayatı tehdit eden ve erken tedavi gerektiren bakteriyel enfeksiyonlar da olabilir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların ayırt edilerek erken tedavinin başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Hikaye ve fizik muayeneden önce, çocuğun ilk görünüşü ile enfeksiyonun ciddiyetini belirlemek amacıyla farklı değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. Bu değerlendirme sistemlerinden en yaygın kullanılanlardan biri Yale gözlem ölçeğidir. Çalışmamızda, altı ay ile 36 ay aralarındaki hastalarımıza başvurularında ve ateşlerinin kontrol altına alındıkları dönemde olmak üzere iki kez Yale gözlem ölçeği uygulandı. Başvuruda yapılan değerlendirmede, ciddi enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Yine bütün hastalarda, başvuruda yapılan değerlendirme ile hastaların ateşleri kontrol altına alındığı dönemde yapılan değerlendirme arasında anlamlı farklılık saptadık.

Ateş nedeniyle getirilen küçük çocuklarda, muayene ve ilk laboratuvar tetkikleri ile belirgin bir ateş odağı saptanamayabilir. Bu grup hastalarda ateş, henüz lokalize enfeksiyon oluşturmamış bakteriyemiye bağlı olabilir. Bang A ve arkadaşları (128) ateş şikayeti ile acil polikliniğe başvuran, üç ile 36 ay arasındaki 206 hastada, bakteriyemi ayırımında Yale gözlem ölçeğini araştırmışlardır. Yale gözlem ölçeği ile değerlendirme, fizik muayeneden önce ateş ölçümü sonrası yapılmıştır. Yine, optimal kanaat oluşması için değerlendirme, hastaların anne kucağında sakin olarak yatarken yapılmıştır. Hastaların %28'inde bakteriyemi saptanmış olup, bakteriyemisi olan hastalarda Yale gözlem ölçeği skorlaması, bakteriyemisi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sistemin, bakteriyemiye belirlemede duyarlılığı %88, özgüllüğü ise %84 bulunmuştur. Yine, pozitif belirleyiciliği %68, negatif belirleyiciliği ise %95 bulunmuştur. Araştırmacılar yorumlarında, Yale gözlem ölçeğinin bakteriyeminin öngörülmesinde yararlı olacağı, özellikle negatif belirleyiciliğin yüksek bulunmasının değerli olduğu ve bakteriyeminin dışlanmasında önemli olacağını belirtilmişlerdir. Bizim çalışmamızda da başvurudaki Yale gözlem ölçeğinin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda diğer enfeksiyonlara göre anlamlı olarak yüksek bulunması önemlidir. Ateş nedeni

ile getirilen bu yaş grubundaki çocuklarda ilk muayenede ateş odağı saptanamazsa erken antibiyotik tedavisi başlanmasına genellikle hastanın toksik görünümde olup olmadığı ile birlikte ilk laboratuvar bulgularına göre karar verilmektedir. Bizim çalışmamızla birlikte değerlendirildiğinde, ciddi bakteriyel enfeksiyon düşünülen ve Yale gözlem ölçeği ile de desteklenen hastalarda, laboratuvar sonuçları beklenmeden erken antibiyotik tedavisinin başlanmasının yararlı olacağını göstermektedir. Çalışmamızla birlikte, araştırmacıların; ateş nedeni ile getirilen ve fizik muayenelerinde ateş odağı tespit edilemeyen 36 aydan küçük çocuklarda Yale gözlem ölçeğinin basit, kolay uygulanabilen, sonuçları dikkate alındığında değerli bir yöntem olduğu yorumlarına katılmaktayız.

Benzer bir çalışma Thapar ve arkadaşları (129) tarafından 2015 yılında yapılmıştır. Araştırmacılar ateş şikayeti ile getirilen ve rektal ateşi $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ olan, üç ay ile 36 ay arasındaki 100 hastada enfeksiyonun ciddiyetini belirlemek amacıyla Yale gözlem ölçeğini kullanmışlardır. Ateş ölçümleri sonrası Yale gözlem ölçeği uygulanmış, daha sonra hikayeleri sorgulanıp fizik muayeneleri yapılmıştır. Laboratuvar tetkiklerinin de alınmasından sonra, hastalar durumlarına göre yoğun bakım ünitesine veya normal servise alınmışlardır. Değerlendirilmeler ise; normal servise alınma, yoğun bakım ünitesine alınma ve ölüm kriterleri dikkate alınarak yapılmıştır. Araştırmacılar Yale gözlem ölçeği eşik değerini 10 puan olarak aldıklarında, hastaların yoğun bakım ünitesine yatmalarını %92.3 hassasiyet ve %44.2 özgüllükle öngörebilmişlerdir. Yine eşik değer 10 puan olarak belirlendiğinde, hastaların yoğun bakım ünitesine mi yoksa normal çocuk servisine mi yatacağının ayırımında pozitif belirleyicilik %51.4, negatif belirleyicilik %90 bulunmuştur. Araştırmacılar sonuç olarak; Yale gözlem ölçeğinin, ateş nedeniyle getirilen küçük çocuklarda enfeksiyonun ciddiyetini belirleme ve yoğun bakım ünitesine gereksinimini öngörmeye son derece yararlı olduğu yorumunda bulunmuşlardır.

Baker RC ve arkadaşları (5) ateş yakınması ile başvuran üç ay ile 24 ay arasındaki hastalarını Yale gözlem ölçeği ile de değerlendirmişlerdir. Bakteriyemisi olmayanlar, bakteriyemisi olup menenjitli olmayanlar ve bakteriyemisi ile birlikte menenjitli olan hastalar olmak üzere üç gruba ayırdıkları hastalarında ateş düşürücü olarak parasetamol kullanmışlardır. Hastalara ilk başvurularında ve parasetamol

sonrası ateşleri kontrol altına alındıkları dönemde olmak üzere Yale gözlem ölçeği uygulamışlardır. Araştırmacılar, her üç grupta da başvuru dönemine göre, ateşlerin kontrol altına alındığı dönemde Yale gözlem ölçeğinde belirgin iyileşme saptamışlardır. Gruplar karşılaştırıldığında, ateşin kontrol altına alındığı dönemde menenjitli olan hastalarda Yale gözlem ölçeği diğer iki gruba göre belirgin olarak farklı bulunmuştur. Bu da; ateşin düşmesi ile birlikte ateş etkisi ile klinik görünümdeki bozulmanın ortadan kalktığı ve buna bağlı olarak Yale gözlem ölçeğinin düzeldiğini göstermektedir. Ateşin kontrol altına alınması sonrası, menenjit tanısı alan hastalarda diğer iki gruba göre farklılık olmasını da; menenjitin santral sinir sistemine etkisi ve buna bağlı klinik görünümde oluşan bozukluklara bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da başvuruya göre, ateşin kontrol altına alındığı dönemde Yale gözlem ölçeğinde iyileşme gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda menenjitli vaka sayısının az olması nedeniyle, ateşin kontrol altına alındığı dönemde, menenjitli olan hastalarla diğer hastalar arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak menenjitli hastalarda, Yale gözlem ölçeği puanlaması eşik değer üzerinde bulunmuştur.

Baker MD ve arkadaşları (130) ise Yale gözlem ölçeğini, ateş şikayeti ile acil polikliniğine getirilen ve rektal ateşi 38.1°C'nin üzerinde olan dört hafta ile sekiz hafta arasındaki 126 infantta değerlendirmişlerdir. Hastalar ilk başvuruda, hikaye ve fizik muayeneden önce Yale gözlem ölçeği uygulanmıştır. Çalışmada; Yale gözlem ölçeği ≤ 10 olan hastaların %22'sinde ciddi enfeksiyon saptanırken, Yale gözlem ölçeği ≥ 16 olan hastaların ise %45'i ciddi enfeksiyon tanısı almıştır. Çalışma sonucunda; deneyimli doktorlar tarafından bile uygulandığında, bir-iki aylık infantlarda Yale gözlem ölçeğinin yalnız başına ciddi enfeksiyonların değerlendirilmesinde yeterli olamayacağını belirtmişlerdir.

Benzer bir çalışma yakın zamanda Nigrovic ve arkadaşları (131) tarafından yapılmıştır. Yaptıkları çalışmada, yaşları ≤ 60 gün olan 4591 infant çalışmaya alınmış, hastalara Yale gözlem ölçeği puanlamasının yanında takip eden klinisyen tarafından hastanın görünümüne göre ciddi bakteriyel enfeksiyon şüphesini $< \%1$, $\%1$ ile $\%5$, $\%6$ ile $\%10$, $\%11$ ile $\%50$ veya $> \%50$ olmak üzere beş ayrı kategoriden biri ile belirtmeleri istenmiştir. Hastalar ciddi bakteriyel enfeksiyon, invaziv bakteriyel enfeksiyon ve ciddi olmayan bakteriyel enfeksiyon olarak gruplandırılmıştır. Bu

çalışmanın sonunda Yale gözlem ölçeği ve doktorun şüphesinin ciddi bakteriyel enfeksiyon ve invaziv bakteriyel enfeksiyonları ciddi olmayan bakteriyel enfeksiyondan ayırımında kullanmak için yetersiz olduğu saptanmıştır. Bu nedenle klinisyenin küçük yaş grubunda klinik ile karar vermesinin doğru olmayacağı önerisinde bulunulmuştur. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda, genel olarak Yale gözlem ölçeğinin ciddi enfeksiyonların ayırımında belirleyici olabileceği sonucuna varılırken bu çalışmalarda farklı sonuç bulunmasının yaş grubunun küçük olmasına bağlı olabileceği düşünölmüştür.

Çalışmamızın sonucu ile ibuprofene ateş yanıtının ciddi enfeksiyonların ayırımında kullanılamayacağı, antipiretiğin hasta konforuna fayda sağladığı ancak klinik durum, fizik muayene, laboratuvar testlerinin akılcı kullanımı eşliğinde, hastaların diğer önemli parametreleri dikkate alınmadan sadece ateş değerlerine göre klinik karar verilmesinin doğru olmayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza uygun 1008 hasta dahil edildi. Hastaların 417'si (%41.4) kız, 591'i (%58.6) erkekti. Yaş ortalamaları 33.6 ± 21.3 ay idi.
2. Hastalar yaşlarına göre; 6-12 ay (%16.7), 13-24 ay (%28.3), 25-36 ay (%15.8), 37-48 ay (%13.2), 49-60 ay (%11.7), 61-72 ay (%9.2) ve 73-83 ay (%5.1) olanlar olarak gruplandırıldı.
3. Çalışmaya alınan hastaların hastaneye başvuruları sırasında alınan ilk vücut ısıları ortalaması $38.9 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ($38.3-40.9^{\circ}\text{C}$) idi.
4. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer enfeksiyonların ilk başvurudaki vücut sıcaklıkları arasında anlamlı fark saptanmadı
5. Hastaların antipiretik verilmesi sonrası, altı saatlik takip süresi içinde vücut ısı değişiminin en yüksek üçüncü saatte olduğu görüldü.
6. Hasta gruplarının birbirinden bağımsız olarak antipiretiğe vücut ısı yanııtı incelendiğinde ise YDE olan hastalar dışında diğer bütün gruplarda takip süresince anlamlı değişim gözlemlendi.
7. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer enfeksiyonların altı saatlik takiplerinde ibuprofene ateş yanııtlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
8. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların başvuru ateşleri arasında istatistiksel olarak fark saptandı. Bunun bakteriyel pnömonilerin başvuru sıcaklığının diğer ciddi bakteriyel enfeksiyonlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi.
9. Hastaların yaş grupları ile başvuru ateşleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
10. Altı ay ile 36 ay ararındaki hastalarımıza başvurularında ve ateşlerinin kontrol altına alındıkları dönemde olmak üzere iki kez Yale gözlem ölçeği uygulandı. Başvuruda yapılan değerlendirmede, ciddi enfeksiyonlar ile diğer enfeksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Yine bütün hastalarda, başvuruda yapılan değerlendirme ile hastaların ateşleri kontrol altına alındığı dönemde yapılan değerlendirme arasında anlamlı farklılık saptadık.
11. Yale gözlem ölçeği uygulanan hastalarda antipiretik kullanımının hastanın tanısına bakılmaksızın konforuna anlamlı fayda sağlamış olduğu gözlemlendi. Yale

gözlem ölçeğinin hastalık ciddiyetini belirleme konusunda önemli ipuçları vermektedir. Bu ölçeğin uygun yaş grubunda kullanılması halinde klinisyene karar verme konusunda katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Nijman RG, Vergouwe Y, Thompson M, Van Veen M, Van Meurs AH, Van Der Lei J, et al. Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study. *BMJ*. 2013;346:f1706.
2. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Naviglio S, Krauss BS. Fever in children: Pearls and Pitfalls. *Children*. 2017;4(9):81
3. Torrey SB, Henretig F, Fleisher G, Goldstein RM, Ardire A, Ludwig S, et al. Temperature response to antipyretic therapy in children: relationship to occult bacteremia. *Am J Emerg Med*. 1985;3(3):190-2.
4. Baker MD, Fosarelli PD, Carpenter RO. Childhood fever: correlation of diagnosis with temperature response to acetaminophen. *Pediatrics*. 1987;80(3):315-8.
5. Baker RC, Tiller T, Bausher JC, Bellet PS, Cotton WH, Finley AH, et al. Severity of disease correlated with fever reduction in febrile infants. *Pediatrics*. 1989;83(6):1016-9.
6. Yamamoto LT, Wigder HN, Fligner DJ, Rauhen M, Dershewitz RA. Relationship of bacteremia to antipyretic therapy in febrile children. *Pediatr Emerg Care*. 1987;3(4):223-7.
7. Weisse ME, Miller G, Brien JH. Fever response to acetaminophen in viral vs. bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(12):1091-4.
8. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001;107(6):1241-6.
9. Angeletti L. Medical profession changes between religion, science, skill, ethics, law and economics. *Medicina Nei Secoli*. 1997;9(2):167.
10. Lippi D, Conti AA. Plague, policy, saints and terrorists: a historical survey. *J Infect*. 2002;44(4):226-8.
11. Gensini GF, Conti AA. The evolution of the concept of 'fever' in the history of medicine: from pathological picture per se to clinical epiphenomenon (and vice versa). *J Infect*. 2004;49(2):85-7.
12. Underwood EA, Singer C. *A Short History of Medicine*: Clarendon Press; 1962.
13. Docherty B, Foudy C. Homeostasis part 3: temperature regulation. *Nurs Times*. 2006;102(16):20-1.

14. Wunderlich CA, Seguin E. Medical Thermometry, and Human Temperature: William Wood & Company; 1871.
15. Cuddy MLS. The effects of drugs on thermoregulation. AACN Advanced Crit Care. 2004;15(2):238-53.
16. Lee-Chiong Jr TL, Stitt JT. Disorders of temperature regulation. Compr Ther. 1995;21(12):697-704.
17. Cimpello LB, Goldman DL, Khine H. Fever pathophysiology. CPEM. 2000;1(2):84-93.
18. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA. 1992;268(12):1578-80.
19. Kelly G. Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. Altern Med Rev. 2006;11(4):278.
20. Nield LS, Kamat D. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Kliegman RM. editor. 20th ed. Canada: Elsevier; 2011:896-901.
21. Kohl KS, Marcy SM, Blum M, Jones MC, Dagan R, Hansen J, et al. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. Clin Infect Dis. 2004;39(3):389-94.
22. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. Pediatrics. 2011;127(3):580-7.
23. Simon HB. Hyperthermia. N Engl J Med. 1993;329(7):483-7.
24. Porat R, Dinarello CA. Pathophysiology and treatment of fever in adults. UpToDate (Internet). 2004 (son güncelleme aralık 2016, şubat 2018 tarihinde erişildi). Erişim adresi: <http://www.uptodate.com>
25. Trautner BW, Caviness AC, Gerlacher GR, Demmler G, Macias CG. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 F or higher). Pediatrics. 2006;118(1):34-40.
26. Surpure J. Hyperpyrexia in children: Clinical implications. Pediatr Emerg Care. 1987;3(1):10-2.
27. Press S, Fawcett NP. Association of temperature greater than 41.1°C (106° F) with serious illness. Clin Pediatr. 1985;24(1):21-5.
28. Olson KR, Benowitz N. Environmental and drug-induced hyperthermia. Pathophysiology, recognition, and management. E Emerg Med Clin North Am. 1984;2(3):459-74.

29. Olson DM, Graffagnino C. Managing temperature in brain-injured patients. *Nursing*. 2016. 2005;35(7):32cc1-cc2.
30. Shibata M, Blatteis CM. Human recombinant tumor necrosis factor and interferon affect the activity of neurons in the organum vasculosum laminae terminalis. *Brain Res*. 1991;562(2):323-6.
31. Cooper K, Cranston W, Honour A. Observations on the site and mode of action of pyrogens in the rabbit brain. *The J Physiol*. 1967;191(2):325.
32. Blatteis C, Bealer S, Hunter W, Llanos J-Q, Ahokas R, Mashburn T. Suppression of fever after lesions of the anteroventral third ventricle in guinea pigs. *Brain Res Bull*. 1983;11(5):519-26.
33. Coceani F, Bishai I, Lees J, Sirko S. Prostaglandin E2 and fever: a continuing debate. *Yale J Biol Med*. 1986;59(2):169.
34. Bennett Jr IL, Beeson PB. Studies on the pathogenesis of fever: II. Characterization of fever-producing substances from polymorphonuclear leukocytes and from the fluid of sterile exudates. *J Exp Med*. 1953;98(5):493.
35. Tewari A, Starnes H, Buhles W. Preliminary report: effects of interleukin-1 on platelet counts. *Lancet*. 1990;336(8717):712-4.
36. Crown J, Jakubowski A, Gabrilove J. Interleukin-1: biological effects in human hematopoiesis. *Leukemia & lymphoma*. 1993;9(6):433-40.
37. Cartmell T, Poole S, Turnbull A, Rothwell N, Luheshi G. Circulating interleukin-6 mediates the febrile response to localised inflammation in rats. *The J Physiol*. 2000;526(3):653-61.
38. Roth J, Rummel C, Harré E-M, Voss T, Mütze J, Gerstberger R, et al. Is interleukin-6 the necessary pyrogenic cytokine? *J. Therbio*. 2004;29(7):383-9.
39. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis*. 1999;179(Supplement 2):S294-S304.
40. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1880-6.
41. El-Radhi ASM. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch Dis Child*. 2008;93(11):918-20.
42. Mackowiak PA, Boulant JA. Fever's glass ceiling. *Clin Infect Dis*. 1996;22(3):525-36.
43. Altschule M, Freedberg A, McManus M. Circulation and respiration during an episode of chill and fever in man. *J Clin Invest*. 1945;24(6):878.
44. Plunkett A, Tong J. Sepsis in children. *BMJ*. 2015;350:h3017.

45. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20(1):200.
46. Cromton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain*. 1971;94(1):165-72.
47. Helmy A, Carpenter KL, Menon DK, Pickard JD, Hutchinson PJ. The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(2):658-70.
48. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*. 2012;22(7):661-79.
49. Alvarez-Crespo M, Csikasz RI, Martínez-Sánchez N, Diéguez C, Cannon B, Nedergaard J, et al. Essential role of UCP1 modulating the central effects of thyroid hormones on energy balance. *Mol Metab*. 2016;5(4):271-82.
50. Manzella JP, Roberts NJ. Human macrophage and lymphocyte responses to mitogen stimulation after exposure to influenza virus, ascorbic acid, and hyperthermia. *J Immunol*. 1979;123(5):1940-4.
51. Murphy PA, Simon P, Willoughby W. Endogenous pyrogens made by rabbit peritoneal exudate cells are identical with lymphocyte-activating factors made by rabbit alveolar macrophages. *J Immunol*. 1980;124(5):2498-501.
52. Jampel HD, Duff GW, Gershon RK, Atkins E, Durum S. Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral immune response. *J Exp Med*. 1983;157(4):1229-38.
53. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke. *Stroke*. 1998;29(2):529-34.
54. Atwood RP, Kass EH. Relationship of body temperature to the lethal action of bacterial endotoxin. *J Clinical Invest*. 1964;43(2):151.
55. Suganuma T, Irie K, Fujii E, Yoshioka T, Muraki T. Effect of heat stress on lipopolysaccharide-induced vascular permeability change in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(2):656-63.
56. Dixon G, Booth C, Price E, Westran R, Turner M, Klein N. Part of beneficial host response? *BMJ*. 2010;340:c450.
57. Banet M. Fever and survival in the rat. *Pflügers Archiv*. 1979;381(1):35-8.
58. Wong HR, Mannix RJ, Rusnak JM, Boota A, Zar H, Watkins SC, et al. The heat-shock response attenuates lipopolysaccharide-mediated apoptosis in cultured sheep pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;15(6):745-51.

59. Bellmann K, Wenz A, Radons J, Burkart V, Kleemann R, Kolb H. Heat shock induces resistance in rat pancreatic islet cells against nitric oxide, oxygen radicals and streptozotocin toxicity in vitro. *J Clin Invest.* 1995;95(6):2840.
60. Roti Roti JL. Cellular responses to hyperthermia (40–46 C): Cell killing and molecular events. *Int J Hyperthermia.* 2008;24(1):3-15.
61. Dieing A, Ahlers O, Hildebrandt B, Kerner T, Tamm I, Possinger K, et al. The effect of induced hyperthermia on the immune system. *Prog Brain Res.* 2007;162:137-52.
62. Hashim I, Al-Zeer A, Al-Shohaib S, Al-Ahwal M, Shenkin A. Cytokine changes in patients with heatstroke during pilgrimage to Makkah. *Mediators Inflamm.* 1997;6(2):135-9.
63. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuroleptic malignant syndrome: a neuroimmunologic hypothesis. *CMAJ.* 2010;182(18):E834-E8.
64. Ducreux S, Zorzato F, Müller C, Sewry C, Muntoni F, Quinlivan R, et al. Effect of ryanodine receptor mutations on interleukin-6 release and intracellular calcium homeostasis in human myotubes from malignant hyperthermia-susceptible individuals and patients affected by central core disease. *J Biol Chem.* 2004;279(42):43838-46.
65. Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70): membrane location, export and immunological relevance. *Methods.* 2007;43(3):229-37.
66. Vlad M, Ionescu N, Ispas AT, Giuvarasteanu I, Ungureanu E, Stoica C. Morphological changes during acute experimental short-term hyperthermia. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51(4):739-44.
67. Kiyatkin EA, Sharma HS. Permeability of the blood–brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience.* 2009;161(3):926-39.
68. Gathiram P, Wells M, Brock-Utne J, Wessels B, Gaffin S. Prevention of endotoxaemia by non-absorbable antibiotics in heat stress. *J Clin Pathol.* 1987;40(11):1364-8.
69. Quinn NL, McGowan CR, Cooper GA, Koop BF, Davidson WS. Identification of genes associated with heat tolerance in Arctic charr exposed to acute thermal stress. *Physiol Genomics.* 2011;43(11):685-96.
70. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez PJ, Steinbach WJ. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases (electronic resource). 7th edition.: Edited by Feigin RD. Elsevier/Saunders; 2014.
71. Chamberlain J, Terndrup T. New light on ear thermometer readings. *Contemp Pediatr.* 1994;11(3):66.

72. El-Radhi A, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Arc Dis Child*. 2006;91(4):351-6.
73. Bergeson PS, Steinfeld HJ. How dependable is palpation as a screening method for fever? Can touch substitute for thermometer readings? *Clin Pediatr*. 1974;13(4):350-1.
74. McAllister T, Marshall A, Roud J, Holland B, Turner T. Outbreak of *Salmonella eimsbuettel* in newborn infants spread by rectal thermometers. *Lancet*. 1986;327(8492):1262-4.
75. Morley C, Hewson P, Thornton A, Cole T. Axillary and rectal temperature measurements in infants. *Arch Dis Child*. 1992;67(1):122-5.
76. Hayward J, Eckerson J, Kemna D. Thermal and cardiovascular changes during three methods of resuscitation from mild hypothermia. *Resuscitation*. 1984;11(1-2):21-33.
77. Molnar G, Read R. Studies during open-heart surgery on the special characteristics of rectal temperature. *J Appl Physiol*. 1974;36(3):333-6.
78. Schmitt BD. Fever in childhood. *Pediatrics*. 1984;74(5):929-36.
79. Ilsley A, Rutten A, Runciman W. An evaluation of body temperature measurement. *Anaesth Intensive Care*. 1983;11(1):31-9.
80. Tandberg D, Sklar D. Effect of tachypnea on the estimation of body temperature by an oral thermometer. *N Engl J Med*. 1983;308(16):945-6.
81. Shimoyama T, Kaneko T, Horie N. Floor of mouth injury by mercury from a broken thermometer. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56(1):96-8.
82. Anagnostakis D, Matsaniotis N, Grafakos S, Sarafidou E. Rectal-axillary temperature difference in febrile and afebrile infants and children. *Clin Pediatr*. 1993;32(5):268-72.
83. Mayfield SR, Bhatia J, Nakamura KT, Rios GR, Bell EF. Temperature measurement in term and preterm neonates. *J Pediatr*. 1984;104(2):271-5.
84. Muma BK, Treloar DJ, Wurmlinger K, Peterson E, Vitae A. Comparison of rectal, axillary, and tympanic membrane temperatures in infants and young children. *Ann Emerg Med*. 1991;20(1):41-4.
85. Teller J, Ragazzi M, Simonetti G, Lava S. Accuracy of tympanic and forehead thermometers in private paediatric practice. *Acta Paediatrica*. 2014;103(2).
86. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(10):768-77.

87. Moss MH. Alcohol-induced hypoglycemia and coma caused by alcohol sponging. *Pediatrics*. 1970;46(3):445-7.
88. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Feverish illness in children—assessment and initial management in children younger than 5 years. In: A. Welsh, Editor. RCOG Press, London; 2007
89. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez PJ, Steinbach WJ. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 6th edition.: Edited by Feigin RD. Saunders/Elsevier; 2009.
90. Agbolosu N, Cuevas L, Milligan P, Broadhead R, Brewster D, Graham S. Efficacy of tepid sponging versus paracetamol in reducing temperature in febrile children. *Ann Trop Paediatr*. 1997;17(3):283-8.
91. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F. Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr Jpn*. 1997;39(2):215-7.
92. Thomas S, Vijaykumar C, Naik R, Moses P, Antonisamy B. Comparative effectiveness of tepid sponging and antipyretic drug versus only antipyretic drug in the management of fever among children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2009;46(2).
93. May A, Bauchner H. Fever phobia: the pediatrician's contribution. *Pediatrics*. 1992;90(6):851-4.
94. Pediatrics AAO. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures (2008) Febrile seizures: clinical practice guidelines for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 121(6):1281-6.
95. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2014;14(4):153-8.
96. Rajanayagam J, Bishop J, Lewindon P, Evans HM. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Arch Dis Child*. 2015;100(1):77-80.
97. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, et al. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(7):897-906.
98. Dionne R, McCullagh L. The S (+) isomer of ibuprofen-suppresses plasma beta-endorphin coincident with analgesia in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63:694-701.
99. Powell D, Kliegman R, Stanton B, Geme JS, Schor N, Behrman R. Nelson textbook of pediatrics. In: Kliegman RM. editor. 20th ed. Canada: Elsevier. 2011:747-51.

100. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2207-22.
101. Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343(8900):769-72.
102. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1991;114(4):257-63.
103. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Chil.* 1996;74(2):164-7.
104. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *Am J Dis Child.* 1992;146(5):622-5.
105. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child.* 1992;146(5):626-32.
106. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr.* 2001;40(6):313-24.
107. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):521-6.
108. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, Hunt LP, Chinnick PJ, Davies P, Higginson IM, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Chil.* 2006;91(5):414-6.
109. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;337:a1302.
110. Krauss BS, Harakal T, Fleisher GR. The spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 1991;7(2):67-71.
111. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D, investigators ERNoRSI. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet.* 2010;375(9717):834-45.

112. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982;70(5):802-9.
113. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
114. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA*. 2007;298(24):2895-904.
115. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *The Lancet*. 2011;377(9773):1264-75.
116. Rozell JM, Mtui E, Pan Y-N, Li S. Infectious and inflammatory diseases of the central nervous system-the spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *Emerg Radiol*. 2017:1-15.
117. Romero JR. Viral meningitis and aseptic meningitis syndrome. *Infections of the central nervous system* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2014:65-83.
118. Hoberman A, Paradise JL. Acute otitis media: diagnosis and management in the year 2000. *Pediatr Ann*. 2000;29(10):609-20.
119. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291(13):1587-95.
120. Gastroenteritis SOA. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics*. 1996;97(3):424-35.
121. Gosche JR, Vick L. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. *S. Pedsurg*; 2006:99-16.
122. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Annals of emergency medicine*. 1993;22(7):1198-210.
123. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ*. 2010;340:c1594.
124. Hoover L. AAP reports on the use of antipyretics for fever in children. *Am Fam Physician*. 2012;85(5):518-9.

125. Bonadio WA, Bellomo T, Brady W, Smith D. Correlating changes in body temperature with infectious outcome in febrile children who receive acetaminophen. *Clin Pediatr*. 1993;32(6):343-6.
126. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics*. 2001;108(6):1275-9.
127. Mazur LJ, Jones TM, Kozinetz CA. Temperature response to acetaminophen and risk of occult bacteremia: a case-control study. *J Pediatr*. 1989;115(6):888-91.
128. Bang A, Chaturvedi P. Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children. *IJP*. 2009;76(6):599-604.
129. Thapar K, Malhotra P, Singh I. Yale Observation Score for Prediction of Critical Illness in 3-36 Months Old Febrile Children. *IJSR*. 2015:290-295.
130. Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile, 4-to 8-week-old infants. *Pediatrics*. 1990;85(6):1040-3.
131. Nigrovic LE, Mahajan PV, Blumberg SM, Browne LR, Linakis JG, Ruddy RM, et al. The yale observation scale score and the risk of serious bacterial infections in febrile infants. *Pediatrics*. 2017:e20170695.