



T.C
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ODAĞI SAPTANAMAYAN ATEŞLİ, İYİ GÖRÜNÜMLÜ
ÇOCUKLARDA, CİDDİ BAKTERİYEL ENFEKSİYON
VARLIĞININ LABORATUVAR BELİRTEÇLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet GÜNDÜZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet TEKİN

ADYAMAN – 2016

T.C
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ODAĞI SAPTANAMAYAN ATEŞLİ, İYİ GÖRÜNÜMLÜ
ÇOCUKLARDA, CİDDİ BAKTERİYEL ENFEKSİYON
VARLIĞININ LABORATUVAR BELİRTEÇLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet GÜNDÜZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet TEKİN

ADYAMAN – 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında, her aşamada bana yol gösteren ve destek olan saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet TEKİN'e,

Bize bilimsel bir eğitim ve araştırma ortamı sağlayan, desteklerini ve hoşgörülerini esirgemeyen, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Mehmet TURGUT hocama,

Anabilim Dalımızdaki değerli öğretim üyelerinden; Sn. Doç. Dr. Çapan KONCA, Sn. Yrd. Doç. Dr. Hakan BUCAK ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Habip ALMIŞ hocalarım ile her biri konusunda yetkin olan Yan dal uzmanlarımız Sn. Uzm. Dr. Ufuk YÜKSELMİŞ, Sn. Uzm. Dr. Derya ÇOLAK ile Sn. Uzm. Dr. Nilüfer ÇETİNER'e ve kliniğimizdeki değerli uzman abi ile ablalarım,

Asistanlığım süresince huzurlu bir çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarımla ile diğer yardımcı sağlık personeline,

Uzun ve yorucu asistanlığım sürecinde sabırlı bekleyişleri ile bana destek olan, anneme, babama ve sevgili eşim ile yeterince zaman ayıramadığım için ihmal ettiğime inandığım çocuklarıma teşekkür ederim. Saygılarımla.

Dr. Ahmet GÜNDÜZ

İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateş	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Ateş Patogenezi	4
2.1.3. Ateş Etiyolojisi	7
2.1.4. Öykü ve Değerlendirme	9
2.1.5. Ateşe Yaklaşım	9
2.2. Ateş Ölçüm Yöntemleri	11
2.2.1. Cıvalı Cam Termometreler	12
2.2.2. Termister Kaynaklı Elektronik Klinik Termometreler	13
2.3. Ateş Ölçüm Yerleri	13
2.3.1. Ağız İçinden Ölçüm	13
2.3.2. Rektal Ölçüm	13
2.3.3. Aksiller Ölçüm	14
2.3.4. Timpanik Zar	14
2.4. Ateşli Hastada Fizik Bulgular	15
2.5. Prognoz	15
2.6. Ateş Tedavisi	17
2.6.1. Destek Tedavisi	17
2.7. Odağı Saptanamayan Ateş	20
2.7.1. Odağı Saptanamayan Ateşli Çocuk ve Bebeklerde Tanısal Yaklaşım	20
2.7.2. Odağı Saptanamayan Ateşli Çocuk ve Bebeklerde Tedavi	21
2.7.3. Bakteriyemi	22
2.7.4. Ciddi bakteriyel enfeksiyon	23
2.7.5. Gizli Bakteriyemi	24
2.7.6. İdrar Yolu Enfeksiyonu	24
2.7.7. Pnömoni	24
2.7.8. Menenjit	24
2.8. Laboratuvar Tetkikleri	24
2.8.1. Kan Kültürü	25
2.8.2. İdrar Kültürü	25
2.8.3. Lökosit Sayısı	26
2.8.4. Nötrofiller	27
2.8.5. Lenfositler	27

2.8.6. C-reaktif protein	29
2.8.7. Prokalsitonin	30
2.8.8. Trombositler	32
2.8.9. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	32
2.8.10. Fibrinojen	32
2.8.11. Eritrosit çökme hızı	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Hasta Protokolü	33
3.2. Verilerin toplanması	34
3.3. Tanımlamalar	34
3.3.1. Toksik görünüm	34
3.3.2. Ciddi bakteriyel enfeksiyon	34
3.3.3. İnvazif bakteriyel enfeksiyon	35
3.3.4. Gizli bakteriyemi	35
3.3.5. Menenjit	35
3.3.6. Pnömoni	35
3.3.7. İdrar yolu enfeksiyonu	35
3.4. Laboratuvar incelemesi	36
3.5. İstatistiksel analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	67
8. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLO LİSTESİ		
Tablo No		Sayfa No
Tablo 1.	Yale gözlem skalası	16
Tablo 2.	Küçük bebekler için gözlem skalası	16
Tablo 3.	CBE saptanan hastaların tanı dağılımı ve İBE saptanan grupta kan kültüründe üreyen patojen bakteriler	40
Tablo 4.	Grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması	40
Tablo 5.	Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 6.	CBE saptanan ve saptanmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	44
Tablo 7.	CBE grubunda istatistiksel olarak anlamlı çıkan laboratuvar belirteçlerinin birbiriyle korelasyonu	46
Tablo 8.	Enfeksiyon belirteçlerinin tanısal etkinliklerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi	52
Tablo 9.	Tek yönlü lojistik regresyon analizi (Enter model)	53
Tablo 10.	CBE saptamada kullanılacak bağımsız belirteçlerin çok yönlü lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	53
Tablo 11.	İnvazif bakteriyel enfeksiyon saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	55

ŞEKİL LİSTESİ		
Şekil No		Sayfa No
Şekil 1.	Nötrofillerdeki toksik granülasyon	28
Şekil 2.	Nötrofillerdeki döhle cisimcikleri	29
Şekil 3.	Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü	31
Şekil 4.	Hastaların cinsiyet dağılımı	38
Şekil 5.	Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	39
Şekil 6.	CBE saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	41
Şekil 7.	CBE saptanan ve saptanmayan olguların ateş açısından karşılaştırılması	42
Şekil 8.	CBE saptanan ve saptanmayan olguların ateş süreleri açısından karşılaştırılması	42
Şekil 9.	CBE saptanan grupta prokalsitonin ile CRP korelasyon	45
Şekil 10.	CBE saptanan grupta prokalsitonin ile nötrofil/lenfosit korelasyonu	45
Şekil 11.	CBE saptanan grupta lökosit ile nötrofil/lenfosit korelasyonu	46
Şekil 12.	Lökosit sayısının CBE varlığını saptamadaki etkinliği	47
Şekil 13.	Nötrofil lenfosit oranının CBE varlığını saptamadaki etkinliği	48
Şekil 14.	CRP değerinin CBE varlığını saptamadaki etkinliği	49
Şekil 15.	Prokalsitonin değerinin CBE varlığını saptamadaki etkinliği	50
Şekil 16.	Lab-skor ≥ 3 'ün CBE varlığını saptamadaki etkinliği	51
Şekil 17.	Enfeksiyon belirteçlerinin tanısal etkinliklerinin ROC eğrisi aracılığı ile karşılaştırılması	51

KISALTMALAR DİZİNİ	
ASA	Asetilsalisilik asit
ASTM	Amerika Ölçüler ve Ayarlar Standardizasyonu
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CBE	Ciddi bakteriyel enfeksiyon
CRP	C-reaktif protein
DAMP	Hasar ilişkili moleküler paternler
EÇH	Eritrosit çökme hızı
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EMB	Eozin Metilen Blue
GBS	Grup B streptokok
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İBE	İnvaziv bakteriyel enfeksiyon
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KVH	Kollajen vasküler hastalıklar
MPV	Ortalama trombosit hacmi
MSS	Merkezi sinir sistemi
NSAİİ	Non steroidal antiinflamatuvar ilaç
PAMP	Patojen ilişkili moleküler paternler
PCT	Prokalsitonin
PFAPA	Peryodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit
PGE2	Prostaglandin E2
ROC	Receiver operatin curve
RSV	Respiratuvar sinsityal virüs
TLR	Toll like receptor
TNF	Tümör nekrozis faktör

ÖZET

Odağı Saptanamayan Ateşli, İyi Görünümlü Çocuklarda Ciddi Bakteriyel Enfeksiyon Varlığının Laboratuvar Belirteçleri ile Değerlendirilmesi

Amaç: Ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyonile viral enfeksiyonların ayırımını yapmak, antibiyotik tedavisine karar vermek açısından çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı, ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü 3 ay-17 yaş arası çocuklarda, ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığını belirlemede kullanılacak klinik ve laboratuvar belirteçlerinin tanımlanmasıdır.

Gereç ve yöntem: Bu ileriye dönük çalışmaya, çocuk polikliniğine ateş yakınması ile başvuran, iyi görünümlü, öykü ve fizik muayene ile ateş odağı saptanamayan, yaşları 3 aydan büyük (3 ay-17 yaş) 118 hasta alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ateşin derecesi, ateşin süresi gibi klinik ve lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, eritrosit çökme hızı, fibrinojen, C-reaktif protein, prokalsitonin, tam idrar analizi, ön-arka akciğer grafisi, kan ve idrar kültürü gibi laboratuvar bulguları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 118 hastanın 14'ünde (% 11,9) ciddi bakteriyel enfeksiyon saptandı. Dört hasta (% 28,6) gizli bakteriyemi, 6 hasta (% 42,9) idrar yolu enfeksiyonu ve 4 hasta (% 28,6) pnömoni tanısı aldı. Ateşin derecesi, ateş süresi, lökosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve fibrinojen değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. ROC analizinde 0,57 mg/dl üzerindeki C-reaktif protein değerlerinin duyarlılığı % 92,8 ve özgüllüğü % 50,9 olarak hesaplandı. 0,58 ng/ml üzerindeki prokalsitonin değerlerinin duyarlılığı % 92,8 ve özgüllüğü % 90,3 idi. Lab-skor ≥ 3 olduğunda duyarlılık % 64,3 ve özgüllük % 96,2 idi. Çok yönlü lojistik regresyon analizinde nötrofil/lenfosit oranı, C-reaktif protein ve prokalsitonin bağımsız öngörücü belirteçler olarak saptandı.

Sonuç: Ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığını saptamada nötrofil/lenfosit oranı, C-reaktif protein, prokalsitonin ve Lab-skor etkin laboratuvar yöntemleridir. Prokalsitonin, ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığını saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek test olarak öne çıkmaktadır. Ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığının saptanması ya da ekarte edilmesi amacıyla her hastada prokalsitonin değerleri ya da prokalsitonin, C-reaktif protein ve tam idrar analizinin birlikte değerlendirildiği skorlama yöntemlerinin kullanılması uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: Ateş, ciddi bakteriyel enfeksiyon, çocukluk, laboratuvar belirteçleri

ABSTRACT

The Evaluation of the Presence of Serious Bacterial Infection with Laboratory Markers in Well-Appearing Children with Fever Without Source

Objectives: Whether to decide for giving antibiotic therapy, it is very important to make a differential diagnosis between serious bacterial infection and viral infection in patients with fever without source. The purpose of this study is to define clinical and laboratory markers which could indicate serious bacterial infection in well-appearing children aged between 3 months-17 years with fever without source.

Materials and methods: In this prospective study, we enrolled 118 patients that aged older than 3 months (3 months-17 years old) which are consulted to pediatric outpatient clinics with fever complaint, well appearing, with normal physical examination and fever without an identifiable cause. All clinical and laboratory data from patients are recorded such as age, gender, temperature level, duration of fever, leukocyte count, neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen, C-reactive protein, procalcitonin, urine analysis, chest X-ray, blood and urine cultures.

Results: Serious bacterial infection has been detected in 14 patients (11.9 %) amongst 118 patients enrolled. Four patients (28.6 %) diagnosed as occult bacteremia, 6 patients (42.9 %) diagnosed as urinary tract infection and 4 patients (28.6 %) got a diagnosis of pneumonia. In terms of temperature level, duration of fever, leukocyte count, mean platelet volume and fibrinogen level no significant difference has been found. ROC analysis of C-reactive protein value above 0.57 mg/dl calculated as 92.8 % sensitivity and 50.9 % specificity. When procalcitonin value above 0.58 ng/ml; sensitivity was 92.8 % and specificity was 90.3 %. With the lab-score ≥ 3 ; sensitivity was 64.3 % and specificity was 96.2 %. Neutrophil to lymphocyte ratio, C-reactive protein and procalcitonin are detected as independent predictive markers in versatile logistic regression analysis.

Conclusion: To determine the presence of serious bacterial infection; neutrophil to lymphocyte ratio, C-reactive protein, procalcitonin and lab-score are effective laboratory methods. Procalcitonin becomes prominent with having the highest sensitivity and specificity value as detecting the presence of serious bacterial infection. In order to determine or exclude presence serious bacterial infection in well-appearing children with fever without source; it would be appropriate to use procalcitonin values or evaluation by scoring with procalcitonin, C-reactive protein and complete urine analysis.

Key words: Childhood, fever, laboratory markers, serious bacterial infection

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateş, çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine yapılan başvuruların % 15'ini, Acil Polikliniklerine yapılan başvuruların ise yaklaşık % 20'sini oluşturur.¹ Ateşin kaynağı çoğunlukla kısa süre içerisinde kendiliğinden iyileşen basit viral hastalıklardır.²

Ateş, özellikle 3 yaşından küçük çocuklarda sık görülmektedir. Ateşli bebek ve çocukların % 20'sinde, fizik muayenede ateş sebebi olabilecek herhangi bir odak saptanamaz. Bu hastaların büyük çoğunluğunun hastalığı hafif seyirlidir ve klinikleri iyidir. Bu nedenle bu hastalar ayaktan da takip edilirken, daha az sayıda çocuk ise klinik olarak kötü olabilir ve hastaneye yatırılarak izlenmesi ve tedavi edilmesi gerekebilir. Odağı belli olmayan hastaların bir kısmında gizli bakteriyemi ve komplikasyon olarak (menenjit, sepsis gibi) gelişen ciddi bakteriyel enfeksiyon (CBE) riski vardır.^{3,4} Özellikle ateşli fakat genel durumu iyi olan çocuklara yaklaşımda bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Üç aydan küçük bebeklerde enfeksiyon düşündürecek yakınma ve bulgular çok müphemdir. Bu yüzden bu yaş grubunda, klinisyenler ciddi bir bakteriyel enfeksiyonu basit bir viral enfeksiyondan ayırt etmede oldukça zorlanmaktadır. Farklı etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların klinik bulguları benzer olabilir ve tedavi edilmemiş bakteriyel enfeksiyonlar komplikasyonlara neden olabilir.

Bununla birlikte viral hastalıklar veya enfeksiyöz olmayan nedenlerle oluşan enflamasyon tedavisinde antibiyotiklerin gereksiz kullanımı söz konusu olmaktadır. Bu durum antibiyotiklere karşı direnç gelişimine, hastanede kalış süresinin uzamasına, tedavi maliyetlerinin artmasına, toksisite ve alerjik reaksiyon gelişimine neden olabilmektedir.⁵

Bakteriyel enfeksiyonların tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde ve zamanında sonlandırılmasında rehberlik edebilecek parametrelere ihtiyaç vardır. Bakteriyel enfeksiyona karşı, birçok immun mekanizmanın devreye girmesiyle çeşitli enflamatuvar moleküller dolaşıma salınır. Bu moleküllerin, enfeksiyonun tanı ve takibinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Akut ateşli çocuklarda bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımı için pratik uygulamada hastaların yaşı, genel durum, ateşin düzeyi, ateşin süresi gibi klinik parametrelerin yanında akut faz yanıtı olarak beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, serum prokalsitonin (PCT), periferik yaymada lenfosit/nötrofil oranı, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleri kullanılmaktadır.³

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

Çalışmamızda, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine yüksek ateş yakınması ile başvuran ancak ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü 3 ay-17 yaş arasındaki çocuklarda, CBE varlığını belirlemede kullanılacak laboratuvar belirteçlerinin tanımlanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateş

2.1.1. Tanım

Ateş; oral yolla yapılan ölçümlerde vücut ısısının, sabah erken saatlerde 37.2°C nin ve günün herhangi bir zamanında 37.8°C in üzerine yükselmesine denilir. Bu değerlerden yüksek ölçümler ateş olarak tanımlanır.⁶ Ateş, vücudun pirojenik uyarılara karşılık verdiği, sitokinlerin ve prostaglandinlerin üretimiyle başlayan, normal bir adaptasyon cevabıdır.⁷ Yüksek vücut ısısının saptanması enfeksiyon hastalıkları, malign hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları gibi birçok hastalığın ilk semptomu olabilir.

Normal vücut sıcaklığı; ölçen kimseye, yaşa, ölçümün yapıldığı saate, ölçümün yapıldığı vücut bölgesine ve çevre ısısına bağlı olarak değişiklik gösterir. Vücut ısısı diüurnal bir ritme sahiptir. Sabah 04.00-06.00 saatleri arasında ölçülen ateş en düşük değerlere sahip iken, akşam 16.00-18.00 arasında ölçülen değerler en yüksek ölçülen değerlerdir. Akşam ateşi sabah ateşinden 0,3-0,5°C daha yüksektir. Bu diüurnal ritm ateşli hastalıkların seyrinde de devam eder. En önemli oluş mekanizması, merkezi sinir sisteminde (MSS) hipotalamik ayar mekanizmasındaki bozukluktur (yükseğe ayarlanma).⁷

Vücut sıcaklığını yükselten bir uyarı meydana gelirse 4 evreden oluşan bir klinik belirti dizisi ortaya çıkar:

1) Prodromal evre: Hasta kendisini düşükün hisseder. Buna rağmen vücut sıcaklığı normal sınırlar içerisindedir.

2) Titreme evresi: Hasta üşür, kendisini soğuk hisseder. Fakat vücut sıcaklığı yükselme eğilimindedir. Hipotalamik bölgede yeni bir eşik değer (örneğin 39,5°C) belirlenir. Sebebi mevcut hastalığı yüksek vücut sıcaklığı ile yenebilme gereksinimidir. Hipotalamik sıcaklık üreten mekanizmalar aktifleşir ve vücut sıcaklığı eşik değere yükseltilir.

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

4) Terleme evresi: Sıcaklık üretimi devam ettiğinden hipotalamus sıcaklık kaybını artıran vazodilatasyon ve terleme gibi mekanizmaları atağa geçirir. Deri ıslaktır ve vücut sıcaklığı düşme eğilimindedir.⁷

2.1.2. Ateş Patogenezi

Ateş oluşumunda üç patofizyolojik yol vardır:

1) MSS hipotalamik ayar düğmesi yükseğe çıkarılmaya çalışılır. Enfeksiyon hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar (KVH), malignansilerin oluşturduğu ateş bu mekanizmayla gelişir. Antipiretik ilaçlardan ve fizik soğutmadan yarar görür.

2) Vücut sıcaklığının meydana gelmesi normaldir; fakat sıcaklık kaybı belirgin düşüktür. Ektodermal displazi ve antikolinerjik intoksikasyonunda bu yolla oluşur.

3) Sıcaklığın vücutta meydana gelmesi, sıcaklık kaybından daha fazladır. Salisilat intoksikasyonu, hipertiroidi, aşırı çevre sıcaklığı, malign hipertermi, aşırı egzersiz gibi olaylarda ateş bu yolla oluşur.⁷

Son iki mekanizmayla oluşan ateşte hipotalamik ayar düğmesinde bozukluk yoktur, buna rağmen ateş meydana gelir. Bu durum genel olarak hipertermi olarak adlandırılır ve antipiretik ilaçlardan değil, sadece fizik soğutmadan yarar görür.

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

Hipotalamus ısı ayar noktasının termostat çalışma prensibine benzer bir şekilde vücut ısısına göre yükselmesi ateşe neden olmaktadır. Bu upregülasyona sebep olan pirojenik madde endojen veya eksojen olabilir. Güncel çalışma pirojenlerin yapı ve moleküler tanımlanmasına ışık tutmuştur. Makrofaj ve retikuloendotel hücreler bakteri içeriği veya bakteri yüzeyindeki PAMP adlı patojen ilişkili moleküler paternler tarafından, örneğin lipopolisakkarid, ayrıca imha edilen hücreler ve bunların hücresel içerikleri veya bunların kristalleri (hasar ilişkili moleküler paternler (DAMP)) tarafından aktive edilebilirler. Bu aktivasyon IL-1 β adlı inflamasyon kaskadının kilit

sitokininin salınmasına sebep olur. IL-1 β hormon gibi davranarak hipotalamus endotel hücrelerinden prostoglandin E2 (PGE2) üretilmesini uyarır. PGE2 yanıt olarak hipotalamus ayar noktasını örneğin normal olan 37°C dereceden 40°C dereceye upregüle eder. Vücut sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi (kütanöz vazokonstriksiyon ve ısı kaybının önlenmesi için terlemenin inhibisyonu), metabolizmanın aktive edilmesi (örn; kahverengi yağ dokusunda) ve titreme gibi aynı anda birkaç mekanizmayla, ek ısı üretir ve iç sıcaklığını yükseltmede aktif rol alır. Vücut ısısını 2-3 derece kadar yükseltmek ve o düzeyde tutmak için vücut enerji tüketimini yüzde 20 arttırmak zorundadır.⁸

Özellikle PGE2 olmak üzere prostoglandinler direkt olarak veya tam olarak bilinmeyen nörotransmitterlerin yardımıyla hipotalamus ısı ayar noktasındaki ateş ayarlama düğmesinin daha yükseğe ayarlanmasına yol açarlar. Bunun sonucunda hipotalamustan gerek serebral kortekse gerekse vazomotor merkeze ateşin artırılmasına yol açacak impulslar gönderilir.⁹

Endojen pirojenleri uyaran etkenler:

- ✓ Mikroorganizmalar (virüsler, bakteriler, mantarlar)
- ✓ Peptidoglikanlar (bakteri duvarları)
- ✓ Muramil peptidler (peptidoglikanların parçalanma ürünleri)
- ✓ Endotoksinler (lipopolisakkaritler)
- ✓ Enterotoksinler (stafilokok kaynaklı A, B, C, D)
- ✓ Toksik Şok Sendromu Toksin-1
- ✓ Grup A streptokok kaynaklı eritrojenik toksin
- ✓ Kapsüler polisakkaritler
- ✓ Tüberkülin
- ✓ Antijen-antikor kompleksleri
- ✓ Komplemanlar (C5a-C3a)
- ✓ Lenfosit salgıları (IL-2, Interferon-g)
- ✓ Pirojenik steroidler (etiokolanolon, safra tuzları)
- ✓ İlaçlar (penisilin, bleomisin)
- ✓ Pirojenik sitokinler (IL-1, IL-2, TNF, interferon)

Korteksin etkilenmesiyle hastada ateşin yükselmesine veya sıcaklık kaybının azaltılmasını sağlamaya yönelik üşüme hissi, sıcak yere gitme, kalın giyinme, sıcak

şeyler içme isteği, sıcaklık kaybını azaltıcı vücut postürü alma gibi davranışlar gösterir. Vazomotor merkez sinyalleri ile deriden sıcaklık kaybını azaltıcı vazokonstriksiyon, sıcaklık oluşumunu artırıcı kas titremesi gelişir. Ayrıca, otonomik sinyallerle terleme azalır. Endokrin etkilerle sıcaklık kaybı en aza indirilir; vazopressin düzeyi düşerek idrar miktarının artması, vücutta ısıtılması gereken sıvı miktarını azaltır. Ateş yanıtı MSS tarafından yönlendirilen bazı adaptif nöroendokrin mekanizmaları da devreye sokar; bu mekanizmalar vücudun ateşe yol açan mikrobiyal etkenlere direncini artırıcı niteliktedir. Ateşe yol açan nedenler ortadan kalktığında ve pirojen sitokin salınımı kesildiğinde vücut ısı ayar düğmesi eski normal konumuna geçer ve söz konusu etkiler geriye döner ve normal ateş durumu sağlanır. Ateşin oluşumunu başlatan pirojenler ekzojen veya endojen kaynaklı olabilir. Ekzojen pirojenler genellikle organizmaya dışarıdan giren bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalar, bunların toksinleri ya da ürünleridir. Ekzojen pirojenler makrofaj ve diğer hücreleri uyararak endojen pirojen sitokin salınımına neden olurlar. Endojen pirojenlerin başlıcaları interlekinler (IL-1, IL-6 ve IL-11), interferonlar, TNF, lösemi inhibitör faktör ve silier nörotropik faktördür. Ekzojen pirojenlerin doğrudan hipotalamik termoregülatuar merkez üzerine etkisi olmadığı, konakta ateşe yol açan ara moleküllerin (sitokinler) sentezini uyardığını kabul etmektedir. Birbirinden farklı yapıya sahip pek çok bakteriyel antijenin ve lipopolisakkaritlerin *in vivo* ve *in vitro* ortamda sonradan IL-1 olduğu gösterilen sitokin konsantrasyonunu belirgin artırdığı bilinmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında IL-1 veya TNF- α aktivitesinden bağımsız olarak ateş oluşabilir. Mikroorganizmaların anterior hipotalamus vasküler yataklarında ‘toll like’ reseptörlerinin (TLR) yer aldığı mekanizmalarla ateşe neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak ateş cevabı IL-1, IL-6 veya TLR ligandları aracılığıyla olsun veya olmasın siklooksijenaz-2, PGE2 ve hipotalamik PGE2 reseptörlerinin aktivasyonunu gerektirmektedir.¹⁰

Vücut sıcaklığının yükselmesi; lökosit migrasyonunu, fagositoz ve interferon oluşumunu, mitojene lenfosit transformasyon yanıtını, makrofajların bakterisidal fonksiyonunu artırır.² Patojen bakterilerin çoğu büyüme ve çoğalmaları için demire ihtiyaç duyar. Patojen bakterilerin yüksek sıcaklıkta demir ihtiyaçları artar. Serum demiri ateşli hastada düşer, serum ferritini artar ve serum serbest demiri azalır.¹¹

Ateş nörosifiliz, üretrit gibi hastalıklara neden olan birçok mikroorganizmanın replikasyonunu azaltır, genellikle iyileşmeyi hızlandırır. Ancak bu olumlu etkiler

40°C'nin üzerinde ortadan kalkar. Hatta bazal seviyenin de altına düşebilir. Ayrıca ateşli hastalarda bakteriyel çoğalma için önemli bir substrat olan glikozun oluşumu yerine proteoliz ve lipoliz meydana gelir. Ayrıca çocuktaki iştahsızlık kana serbest glikoz geçişini azaltır. Bunlar bakterinin üremesini olumsuz yönde etkiler. Ateşli çocukta halsizlik ve dinlenme isteği kasların enerji gereksinimini azaltır ve konağın olumsuz etkilenme riskini azaltır. Ateş yanıtı sırasında karaciğerden salınan bazı proteinler birçok mikroorganizmanın proliferasyonu için gerekli olan divalant katyonları bağlar ve mikroorganizmaların kullanımını engeller. Sonuç olarak aşırı olmayan ateşin konak açısından faydalı etkileri vardır.¹²

Ateşin faydalı bir reaksiyon olduğunu gösteren bulgulara karşın zararlı olabileceği durumlar da vardır. Normalin üzerinde her bir derece ateş artmasında; bazal metabolizma yaklaşık % 10-12 ve günlük sıvı ihtiyacında 7,5 ml/kg/gün artışa, kalp atım hızında 15-25/dakika, solunum hızında 3-4 kat/dakika artışa yol açar. Ateş vücutta oksijen tüketiminde ve karbondioksit üretiminde artışa yol açar.³ Ateş yükselmesi durumunda vital bulgulardaki değişiklikler kardiyopulmoner veya metabolik hastalığı olan hastalarda yetmezlik ve dekompansemana yol açabilir.

Kalp veya akciğer hastalığı olan çocuklarda ateşin yükselmesi oksijen tüketimini yükseltir ve kalp yükünü artırarak oksijene olan bağımlılığın artmasına neden olmaktadır.^{13,14} Ateşin nörolojik hastalığı olmayan çocuklarda zararlı etkileri 42°C'nin üzerine çıktığında görülmeye başlar. Ateşin yükselmesi febril konvulziyona yol açabilir. Ateş yükselmeye başladığı ilk dönemde basit febril konvulziyon görülebilir ve kendiliğinden düzelir. Kalıcı nörolojik hasara ve gelişme geriliğine yol açmaz. Antipiretik ilaçların kullanılması febril konvulziyon riskini azaltmaz.¹⁵

2.1.3. Ateş Etiyolojisi

Ateş, çocuklarda genellikle kısa sürede kendiliğinden iyileşme gösteren basit viral hastalıklardan kaynaklanır. Ateşli çocukların bir kısmında ise yaşamı tehdit eden veya ileride yaşam kalitesini etkileyebilecek olan ciddi bakteriyel enfeksiyonlar söz konusudur.² Enfeksiyonlar, maligniteler, kollajen doku hastalıkları vb. birçok hastalık ateş nedeni olabilir.¹⁵

Enfeksiyonlar: Bakteri, virüs, mantar, mikoplazma, riketsiya, klamidya, parazit enfeksiyonları ve lokal-sistemik, septisemik, iltihaplı-iltihapsız tüm enfeksiyonlar ateş nedeni olabilirler.

Neoplastik hastalıklar: Solid ve metastatik tümörler (pankreas, akciğer, kemik ve diğer dokulardaki tümörler), sarkom, melanom gibi hastalıklarda çoğunlukla ateş görülebilir. Tümörün yol açtığı obstrüksiyon veya enfeksiyon ateşin yükselmesine yol açar. Ateş, bazı neoplazmlarda (özellikle karaciğer ve mide tümörlerinde) tümörün kendisine bağlı olabilir. Hipernefroma, her gün titremelerle ortaya çıkan ateş meydana getirebilir. Hodgkin'de ateş, hastalığın ilk belirtilerinden biri olabilir.

MSS hastalıkları: Beyin tümörleri, beyin kanamaları, pontin kanamaları, trombozlar, ensefalitler, medulla spinalis kesilmeleri, hipotalamus lezyonlarına bağlı sıcaklık düzenleme merkezi bozukluklarında ateş görülebilir.

Mekanik travma: Crush sendromu, bir veya iki gün süreyle ateşe sebep olabilir.

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

Vasküler aksidanlar: Miyokard, akciğer, beyin dokusu enfaktüslerinde, büyük arter anevrizmalarında, hematomda ateş ortaya çıkabilir.

İmmün mekanizmalara bağlı hastalıklar: Kollajen doku hastalıkları, serum hastalığı, ilaç ateşi ve psikojen ateş bu gruptadır.

Metabolik bozukluklar: Gut, porfiria, tiroit krizi gibi durumlarda da ateş görülebilir.

İlaç ateşi: İlaçlar çok sık olarak ateş nedeni olarak karşımıza çıkabilir ve tanı karışıklıklarına yol açabilir. Çoğunlukla antibiyotiklerle ilişkilidir. İlaç ateşi, genellikle devamlı veya intermittan tipte ortaya çıkar. İnfeksiyon ateşine benzer, lökositoz görülebilir. Ateş dışında sistemik bulgu görülmeyebilir; aksine, döküntü, artrit, artralji, karaciğer enzimlerinde artış, eozinofili, proteinüri gibi hipersensitivite bulguları saptanabilir. Eritrosit çökme hızı (EÇH) artışı görülebilir. Başlıca klinik özellikleri; diskordans mevcudiyeti, hastanın ateşi ile uyumsuz olacak şekilde hasta kendini iyi hisseder ve iyi görünümüdür. İlaç kesildikten sonra 24-48 saat içinde ateş düşer. Bazı uzun yarı ömrü olan ilaçlarda bu süre 4-5 günü bulabilir. Ateş sebebi olan bazı ilaçlar şunlardır: Amfoterisin-B, atropin, barbitüratlar, bleomisin, metildopa, penisilinler, sefalosporinler, salisilatlar, sülfonamidler ve interferon.¹⁶

2.1.4. Öykü ve Değerlendirme

Odağı belli olmayan ateşle gelen çocukların değerlendirilmesinde en önemli unsur, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesidir. Tam öykü alınması, çocuğun dikkatli gözlemi ve fizik muayene ateşin etiyojisini belirlemede temel aşamalarıdır. Dikkatli ve doğru bir öykünün alınması, viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımında önemlidir.¹⁷

Öykünün temelinde, hastanın yaşı, son dönemde enfeksiyonla temas, aldığı ilaçlar, geçmişteki tıbbi sorunlar, aşılama durumu, genel durum, ateşin özellikleri, ateş ölçüm yöntemi, ateşin başlangıcı ve süresi, karakteri, yüksekliği ve antipiretiklere yanıtı sorgulanmalıdır.

2.1.5. Ateşe Yaklaşım

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

Ateşli çocuğun değerlendirilirken yaş,tanı yaklaşımı ve tedavi kararında önemlidir. Bu grupların belirlenmesinde, çocuğun immun sisteminin olgunlaşma durumu, hastalık yapan bakteriyel patojenlerin farklı olması ve çocuğun büyüdükçe değişen sosyal çevresi belirleyici olmaktadır. İlk birkaç ayda opsonik aktivite ve nötrofil aktivitesi azdır, bununla birlikte makrofaj işlevleri yeterli değildir. Kapsüllü bakterilere karşı immunglobulin G yanıtı iki yaşından küçük çocuklarda yetersizdir. Yaşın büyümesiyle immun sistemin olgunlaşması ve son yıllarda uygulanan bakteriyel aşılardan sonucu ciddi bakteriyel enfeksiyon olasılığı azalmaktadır. Ateşin süresi, ateşe neden olabilecek bir odağın olup olmaması veya ateş nedeninin saptanamaması, farklı etiyojik nedenlere bağlı olabileceğinden tanıda önemlidir. Bunlara ilave olarak ülke ve ülke içinde farklı bölgelerde ateşe neden olan hastalıkların bilinmesi, ateşli çocuklara yaklaşımı kolaylaştırır. Ateşli çocuklara yaklaşımdaki amaç, ciddi bakteriyel enfeksiyonu olabilecekleri belirlemek ve kısa sürede tedaviye başlamaktır. Yaş gruplarına bakıldığında farklı özelliklerin olduğu görülmektedir:

a) **0-28 günlük bebekler:** Yenidoğan dönemde ateş sık görülmez. Yenidoğanda enfeksiyon bulguları özellikle erken dönemde belirsizdir. Bu yüzden bu yaş grubunda

klinisyenler, hastalığın CBE mi, yoksa basit bir viral enfeksiyon mu olduğunu ayırt etmede zorlanmaktadırlar. Bu bebeklerdeki ateşe, sanki CBEvarmış gibi yaklaşım yapılmalıdır. Bu bebeklerdeki ateş nedenlerinin % 70'ini enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Ateşi olan 1-28 günlükbebeklerde ciddi bir bakteri enfeksiyonu var sayılmalıdır. Yenidoğanlarda immun sistem yeterince olgunlaşmadığından bakteriyel enfeksiyonları sınırlama yetenekleri zayıftır. Miadında doğan, önceden sağlıklı olan ve rektal ateşi 38°C'nin üzerinde ölçülen bebeklerde ciddi bakteriyel enfeksiyon oranı % 10-15'tir. Çoğunlukla etyolojiden anneden geçen veya doğum sırasında bulaşan bakteri ve virüsler sorumludur: Grup B streptokok (GBS), *Listeria monocytogenes*, Gram negatif enterik mikroorganizmalar, Enteroviruslar, Herpes Simpleks Virüs. Enfeksiyon dışında dehidratasyon ve yüksek çevre ısısı da ateşe yol açabilir. Ateşli yenidoğanlar için günümüzdeki uygulama, tam kan sayımı, kan kültürü, idrarincelemesi, idrar kültürü, lomber ponksiyon (LP) ve akciğer filminden oluşan tambir sepsis değerlendirilmesi yapılmasıdır. Sepsis olarak değerlendirildikten sonra parenteral (iki haftalıktan küçüklerde Ampisilin + Gentamisin, daha büyüklerde 3. Kuşak Sefalosporin + Ampisilin) antibiyotik başlanmalıdır.¹⁸

b) **28-90 gün arasındaki çocuklar:** Yenidoğanlara göre bakteriyel enfeksiyonları immunolojik olarak sınırlandırma yetenekleri daha iyidir. Bu nedenle fokal enfeksiyonlar (pnömoni, piyelonefrit vb.) görülebilir. Gizli bakteriyel enfeksiyonlar % 5 civarındadır. Ateşe neden olabilecek bakteriler çevreden kazanılır. Etyolojiden genellikle; *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, GBS sorumludur. Aşı sonrası ve bronşiyolit gibi viral hastalıklar da ateş nedeni olabilirler. Yenidoğanda olduğu gibi bu yaşlardaki çocuklarda da herhangi bir bakteri, yaygın ve ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Bu dönemdeki ateşli çocuklarda geleneksel yaklaşım bu çocukları yenidoğanlar gibi hastaneye yatırarak sepsis araştırması yapmak ve kültürler negatif sonuçlanıncaya kadar ampirik parenteral antibiyotik tedavisi vermektir. Bu yaşlarda viral enfeksiyonların sık olması nedeniyle geleneksel yaklaşıma seçenek olarak CBE riski düşük olan hastaları belirlemek ve bunları yakından izleyerek ayaktan tedavilerini yapmak daha uygun olur. Yüksek riskli olarak tanımlananlar yine sepsis araştırması yapılarak hastaneye yatırılmalı, geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisi uygulanarak izlenmelidir. Daha önce sağlıklı olan, toksik görünümü olmayan ve enfeksiyon odağı olmayan çocukların hastaneye yatırılması, bu çocukların hastane enfeksiyonlarına yakalanma olasılığını

artırdığından kötü sonuçlara neden olabilir. Bu yaştaki çocuklarda bakteriyel enfeksiyon riskini yüzde yüz gösterecek bir kriter yoktur. Bakteriyel enfeksiyonlar açısından düşük riskli olarak tanımlanan çocuklarda da % 1 oranında ciddi enfeksiyon riski olduğu akılda tutulmalıdır.¹⁸

c) 3-36 ay arasındaki çocuklar: Bu yaş grubunda genellikle fizik muayene ve öykü ateş nedenini belirlemede genellikle yeterli olmaktadır. Bakteriyel ve viral enfeksiyonun yayılma riski bağışıklık sisteminin olgunlaşması nedeniyle oldukça azdır.

Yüksek ateşli (>39°C) olmasına karşın iyi görünen-hastalıklı görünmeyen, belirli bir ateş odağı saptanamayan çocukların % 5'inde kan kültürü pozitifliği saptanabilmektedir. Bu duruma gizli bakteriyemi denir. Hemokültürde sıklık sırasına göre, *S. pneumoniae* (%85), *H. influenzae* (%10), *N. meningitis* (%3) üremektedir. Bu yaş grubundaki enfeksiyonlardan genellikle grup B streptokok, Listeria, salmonella (gastroenterit), *E. coli* (idrar yolu enfeksiyonu), *N. meningitis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* (sepsis veya menenjit) ve *S. Aureus* (osteoartriküler enfeksiyon) gibi ajanlar sorumludur. Bu yaş dönemindeki çocuklarda genel yaklaşım, öncelikle ateş için odak araştırılmalı ve var ise tedavi edilmelidir. Toksik olmayan ve ateşi <39°C olan çocuklarda araştırmaya gerek yoktur ve antibiyotik verilmeden izlenmelidir. Ateşi >39°C olan ve iyi görünen, kriterlere göre bakteriyemi için yüksek risk grubunda olan çocuklarda sepsis araştırması yapılmalı, ayrıca bu çocuklar yakından izlenmelidir.¹⁸

d) 36 aydan büyük çocuklar: Üç yaşından büyük çocuklarda; bakteriyemi riski belirgin olarak düşüktür. Ateşin nedeni büyük çoğunlukla toplumdan edinilmiş enfeksiyonlardır. Bu yaşlarda en önemli CBE etkeni hemorajik döküntülerle giden *N. meningitis*'tir.

2.2. Ateş Ölçüm Yöntemleri

Vücut sıcaklığının ölçüldüğü bölgeye göre değişik ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır.¹⁹Bugün klinik değerlendirmelerin olmazsa olmazı olarak kabul edilebilecek ateş ölçümü için farklı termometreler ve farklı ölçüm bölgeleri kullanılmaktadır. Klinik kullanıma sunulmuş olan termometreleri kullanım avantaj ve sakıncalarına göre gözden geçirecek olursak klinikte vücut sıcaklığını ölçecek termometrelerde Amerika Ölçüler ve Ayarlar Standardizasyonu (ASTM) belirli

sınırlamalar getirmiştir.^{3,8}

Buna göre klinik termometrelerin olası ölçümlerindeki hata değerleri belirlenmiş, vücut sıcaklığı değerleri olan 37°C-39°C arasında izin verilen en yüksek hata değerleri 0,1°C dir. Aynı derece ile yapılan iki ölçüm veya standart olarak kabul edilen bir derece ile yapılan ölçüm arasında en fazla 0,1°C fark olabilir. Eğer aradaki fark bu değerlerin üzerinde ise bu derecelerin klinik kullanıma uygun olmadığı belirtilir.²⁰

2.2.1. Cıvalı Cam Termometreler

Klasik olarak sıcaklıkla standart değişim gösteren ve az hacim kaplayan cıva kullanılır. Geleneksel cıvalı termometreler dilaltı, koltuk altı ya da rektal olarak kullanılabilir. Sıcaklık artışına cevap olarak ampul içerisinde cıva genişerek kapiller cam boyunca ilerlemeye başlar. Kapalı cam içinde olmasının getirdiği avantajlar; barometrik değişikliklerden etkilenmesinin önlenmesi, dış ortam etkisinin özellikle ortam sıcaklığının ölçüm değeri üzerine olan etkisinin azalmasının sağlanması ve standardize edilmiş olmasıdır. Ancak yaygın olarak kullanılmasına neden olan asıl özelliği göreceli olarak kolay olması ve diğer klinik termometrelerle karşılaştırıldığında çok daha ucuz olmasıdır. Karşılaşılan temel güçlük ölçüm için gereken sürenin uzunluğudur. Cıvalı cam termometrelerin ölçümü yapılacağı bölgede en az sekiz dakika kalması gerekmektedir. Özellikle çocuklarda bu sürenin sağlanması çok zor olmaktadır.²¹

2.2.2. Termister Kaynaklı Elektronik Klinik Termometreler

Bu termometreler duyarlı kısımlarında bulunan metallerin elektrik akımına gösterdikleri direncin sıcaklık değişimine göre sıcaklığın tahmin edilmesine dayanır.²¹

2.3. Ateş Ölçüm Yerleri

2.3.1. Ağız İçinden Ölçüm

Ateş ölçüm için en kolay ölçülen vücut bölgesidir. Sublingual boşluğa termometre yerleştirildiği için teorik olarak ateş ölçüm için en uygun bölgelerden

biridir. Ancak ağız içinden ateş ölçümü kooperasyon gerektirdiği için küçük çocuklarda bilinç durumu uygun olmayan, gelişme geriliği olan çocuklar ve yetişkinlerde ve entübe olarak izlenen hastalarda uygun bir yöntem değildir. Bu bakımdan beş yaş altı çocuklarda ağız içinden ateş ölçümü önerilmemektedir. Ayrıca sıcak ve soğuk gıda alımları ölçüm sonuçlarını etkilemektedir. Takipnesi olan hastalarda da ağız içinde buharlaşma fazla olacağı için hatalı düşük ölçümler elde edilecektir. Civalı cam termometrelerin ölçüm için 5–7 dakika hatta bazı kaynaklara göre 9 dakika ağız içinde tutulmasını gerektirdiğinden bu uygulama ise hastalar açısından sıkıntılı olmakta ve ayrıca civalı cam termometrelerin kırılması ve civa yutulmasının teorik riskleri nedeniyle civalı cam termometreler ağız için önerilen bir ölçüm yeri değildir. Özellikle son yıllarda likit kristal (plastik bant) termometrelerin kullanımı önerilmektedir. Yüksek ateşi olan çocukların sadece % 10'unun ölçüm sonuçlarının 38°C'nin üzerinde alınabilmesi ve rektal ölçümle vücut sıcaklığı 38°C'nin üzerinde ölçülen sekiz çocuktan yedisinin ateşsiz olarak bulunması nedeni ile plastik bant termometrelerin de ağız içinden ateş ölçümünde çok uygun olmadığı düşünülmektedir.²⁰

2.3.2. Rektal Ölçüm

Rektum vücut sıcaklığının en yüksek ölçüldüğü vücut bölgesidir. Merkezi vücut sıcaklığının değişimlerinde en geç tespit edildiği bölgedir. Bu özelliği nedeni ile termal olarak denge halindeki diğer bir değişle vital bulguları stabil olan ve genel durumu iyi olan hastalarda ölçüm bölgesi olarak kabul edilebilir. Genellikle klinik kullanımda büyük çocuklarda ve yetişkinlerde fiziki şartlar ve hastaların psikososyal tutumları nedeni ile çok tercih edilen bir ölçüm bölgesi değildir. Küçük çocuklarda da vücut sıcaklığını değişim gösterdiği yüksek ve alçak değerlerde geç değişim göstermesi nedeni ile tercih edilmemektedir. Rektal yoldan sıcaklık ölçümünde termometre rektumda 1-3 dakika tutulmalıdır. Uygun ölçüm için bebeklerde termometre 5 santimetre (cm), büyük çocuklarda 7 cm içeri sokulmalıdır. Nötropenik hastalarda bölgesel ciddi enfeksiyon gelişimine neden olabileceği için kullanılmamalıdır. Anal fissür, hemoroid, perianal apse, ağır diaper dermatit gibi bölgesel ağırlı lezyonu bulunanlarda rektal yoldan sıcaklık ölçümü kullanılmamalıdır.⁹

2.3.3. Aksiller Ölçüm

Cıvalı cam termometre ile ölçüm yapılırken en az 3-5 dakika kadar süre ölçmek gerekir. Hatta bu süre dokuz dakikaya kadar uzatılabilir. Yapılan bir çalışmada beş dakikalık ölçüm sonucunda ancak termometrelerin % 18'inin maksimum değere ulaştığını, yani %82'sinin gerçek vücut sıcaklığından daha düşük sıcaklığından daha düşük değerler gösterdiği bulunmuştur. Ölçüm süresi uzun olduğundan özellikle çocuk hastalarda, termometrenin yerinde olduğunu, düşmediğini mutlaka yakın takip etmek gerekir. Aksiller ölçümün avantajı güvenli kolay ve hastaya çok rahatsızlık vermeden uygulanabilirliğidir. Aksillanın terli olmaması da önemlidir. Aksilla yeni doğanlarda merkez vücut sıcaklığını en iyi gösteren invaziv olmayan ölçüm bölgesidir. Ancak hastalar büyüdükçe ölçümlerde hata oranı artmaktadır.⁹

2.3.4. Timpanik Zardan ölçüm

Timpanik zar vücudun termoregülatuar merkezinin kanlanması sağlayan arter dalları tarafından kanlandığı için, teorik olarak vücut sıcaklığı ölçümü için ideal bir bölgedir. Kullanım kolaylığı, kolay ulaşılabilir olması, sıhhi oluşu da diğer avantajlarıdır. Fakat rutin klinik uygulamalarda infrared termometreler kullanıldığı için ölçüm hataları sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Küçük çocuklarda fiziki nedenlerle uygulama zorluğu da pediatrik uygulamalardaki en ciddi problemdir. Yoğun bakım şartlarında yapılmış olan bir çalışmada, pulmoner arterden alınan ölçümlerle kulaktan infrared termometre ölçümleri karşılaştırıldığında, infrared termometrenin ateşli hastayı belirlemede ancak % 58 başarılı olduğu görülmüştür. Eş zamanlı iki kulaktan ölçüm yapıldığında bu oranın % 61'e çıktığı da belirtilmiştir. Kanıta dayalı tıp uygulamaları açısından bakıldığında timpanik zardan ölçümün merkez vücut sıcaklığı ölçüm yöntemleri ile uyumlu olmadığı, ancak genel durumu iyi olan ve ateşi olmayan yeni doğanların izleminde kullanılabileceği bildirilmiştir.²²

2.4. Ateşli Hastada Fizik Bulgular

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

Pnömoni bulguları süt çocuğu ve büyük çocuklarda yüksek oranda görülürken, meninks irritasyon bulguları süt çocukluğu döneminde belirgin değildir. Bu yaş grubunda menenjit olduğu halde ense sertliği ya da Kernig-Brudzinski bulguları saptanmayabilir.

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

Hastanın klinik görünümünü etkileyen faktörler şunlardır;

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

Yale gözlem skalası ve küçük bebekler için gözlem skalaları kullanılarak hastanın klinik görünümünün değerlendirilmesi ile hasta görünen çocuklarda ciddi hastalık ya da enfeksiyon saptanma olasılığı % 75, iyi görünen çocuklarda ciddi hastalık yada enfeksiyonu ekarte etme olasılığı % 95 olarak bildirilmiştir (**Tablo 1 ve 2**).²³ Ateşli bebeklerin değerlendirilmesinde öyküdeki veriler ile klinik görünüm ve fizik bulgulardan elde edilen bilgilerin uyumu kullanılır.

2.5. Prognoz

Uzun süren, nedeni bilinmeyen ateşli çocuklarda prognoz etyolojiye bağlıdır. Bu olguların % 50'sinde enfeksiyon hastalığı saptandığından, çoğunlukla prognoz iyidir. CBE olan üç aydan küçük bebekler, bakteriyel menenjit gibi ciddi komplikasyonlar bakımından dikkatle gözlenmelidir. Bakteriyemi sepsise ilerleyebilir. Ateş odağı saptanamayan 3-36 ay arası çocuklarda temel sorun, bakteriyemi sonrası menenjit gibi lokal komplikasyonlar gelişmesidir. Hastalığın başlangıcında alınan kan kültürü sonuçları beklenirken, başlanacak antibiyoterapi seçimi konusunda görüş birliği yoktur.

Tablo 1. Yale Gözlem Skalası ²³

Gözlem	Normal (1 Puan)	Orta Bozukluk (3 Puan)	Ağır Bozukluk (5 Puan)
Ağlama	Güçlü, normal ton ve içerikte	İnleme, hıçkırma	Zayıf inleme ya da yüksek perdede tiz sesle
Anne-babaya tepkisi	Kısaca ağlar, sonra yatıştır ve susar	Ağlama biter veya başlar	Ağlamaya devam eder, güçlükle tepki verir
Uyku-uyanıklık durumu	Uyanırsa uyanık kalır, uyuyorsa kısa uyaran ile uyanır	Uyanırsa kısaca gözler kapanır, uyuyorsa uzun uyarı ile uyanır	Uyumaya başlar ya da gözlerini açamaz
Renk	Pembe	Ekstremiteler soluk ya da akrosiyanoz	Soluk ya da siyanotik veya dalgalı, kül rengi
Hidrasyon	Normal	Cilt, gözler normal, ağız hafifçe kuru	Cilt hamur kıvamında, mukozalar kuru
Sosyal Davranış	Gülümser ya da uyanık hale gelir	Kısaca gülümser ya da uyanık kalır	Gülümsemez, sinirli, donuk, ifadesi azalmış

Total skor: 6-30 arasında değişir

Tablo 2. Küçük Bebekler İçin Gözlem Skalası ²³

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

Total skor: 3-15 arasında değişir

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

a) Çocuğun görünümü

- b) Ateş yüksekliği 39°C'den yüksek
- c) Lökosit sayısı 15.000/mm³'ten çok veya absolü nötrofil sayısı 10.000/mm³'ten çok.^{10,24,25}

Büyük çocuklara göre süt çocuklarında fonksiyonel akciğer kapasitesi daha düşük olduğundan, pnömoni solunum güçlüğü, hipoksi ile seyredebilir ve agresif tıbbi yardım gerektirebilir. Her şeye rağmen eğer erken ve uygun tanısal girişimler başlatılır, hastaneye yatırma veya yatırmama, antibiyotik kullanma konusunda dikkatli kararlar alınır ve dikkatli bir izlem yapılırsa, üç aydan küçük çocuklarda prognoz iyidir.

2.6. Ateş Tedavisi

2.6.1. Destek Tedavisi

Ateş, vücudun bir savunma mekanizması olup, immünolojik sisteme bir takım katkıları olmaktadır. Ayrıca bazı mikrobik ajanların üremesini inhibe etmekte ve hatta antimikrobiyal ajanların bakterisidal etkilerini arttırmaktadır. Antipiretik tedavi ile hastalığın semptomları maskelenebilmekte ve böylece tanıya yönelik yapılması gerekenlerin ve antibiyoterapide yapılacak gerekli değişikliklerin gecikmesine neden olabilmektedir. Ancak bazı durumlarda yararları yanında, ateşin zararları daha fazla olabilmektedir. Bu nedenle, ateşin düşürülmesi her hastada değil, ancak zararı olabilecek sınırlı sayıda hastada düşünülmelidir.^{18,26}

Çocuğun bulunduğu oda sıcaklığı 21°C-22°C olmalıdır. Bu düzeydeki sıcaklık çocuğun sıcaklık kaybının üst düzeyde olmasını sağlar. Çocuğun aşırı giydirilmemesi, sarılmaması ve üzerinin örtülmemesi gerekir. Az ve gevşek giydirilmesi, çocuğun sıcaklığının düşürülmesi daha kolay olur. Eğer çocuk üşüyor ve titriyorsa üzerine ince bir örtü örtülebilir. Ateş çocuğun kalori gereksinimini artırır. Bu nedenle çocuğun aç bırakılmaması ve beslenmenin desteklenmesi gerekir. Ateş terlemeyi ve solunum sayısını artırarak sıvı kaybı artışına yol açabilir. Bu durum dehidratasyona ve vücut sıcaklığının daha da artmasına yol açacağından çocuğa bol miktarda sıvı verilmelidir. Bu amaçla beslenmede özellikle su, meyve suyu, çorba ve sulu meyveler kullanılabilir. Bebek anne sütü veya formula ile besleniyorsa beslenme sıklığı artırılmalıdır. Ateş midenin aktivitesini azalttığı ve sindirimi yavaşlattığı için ateşli çocukların beslenmesinde yağlı ve zor sindirilen gıdaların kullanılmaması önerilir.²⁷

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

Ilık Su Banyosu ve Pansumanı; Ilık su ile ıslatılmış havlu veya sünger ile boyun, yüz, el bilekleri, diz, koltuk altı, kasık kıvrımları ve karın üzerine pansuman yapılması buharlaşma ile sıcaklık kaybını artırır. Ateşin düşürülmesini kolaylaştırır. Bu uygulama yapılırken ıslak havlu ile sarılmamasına dikkat edilmelidir. Ayrıca pansuman veya banyo için ılık su yerine kesinlikle alkol veya soğuk su kullanılmamalıdır. Ilık su ile pansuman, özellikle ateş düşürücü verildiği halde bir saat içinde ateşi düşmeyen ve özellikle ateşi ilaçsız düşürülebilecek olan altı aydan küçük çocuklarda uygulanmalıdır. Ateşin çok yüksek olduğu durumlarda ve deliryum gelişmesi halinde çocuğu rahat ettirmek için ılık pansuman uygulanabilir. Güneş çarpması durumlarındaki ateş yükselmelerinde bozulan mekanizma, sıcaklık kayıp yollarındadır. Burada antipiretiklerin etkisi yoktur. Bu hastaları periferik soğutma gibi yöntemlerle tedavi etmek gerekir.²⁷

Ateş Düşürücü İlaç Tedavisi; Antipiretik ilaç kullanımının önerildiği yüksek ateş sınırı 39°C-39,5°C'dir. Eğer çocuk kendini sıcak ve rahatsız hissediyorsa ve takipne gibi semptomlar varsa daha düşük ateş düzeylerinde de antipiretik ilaç verilebilir. Dört aydan küçük bebeklerde antipiretik verilirken, üç günden daha uzun süre kullanılmamasına dikkat edilmelidir.

Çocuklarda en sık kullanılan antipiretik ilaçlar; Parasetamol, ibuprofen ve ketoprofendir.

Asetilsalisilik Asit (ASA): Araşidonik asidin PGE₂'ye dönüşümünde rol oynayan siklooksijenazı inhibe ederek araşidonik asitten tromboksan ve prostoglandin oluşmasını engeller. Antipiretik, analjezik ve antienflamatuar olarak etki etmektedir. PGE₂ düzeyindeki düşüş hipotalamik ayar noktasını düşürerek ateşin düşmesine neden olur. İlaç alınışından 1-2saat sonra plazmada ancak % 25 oranında hidrolize edilmeden kalır. Serum proteinlerine, özellikle albümine bağlanır. Tüm vücut doku ve boşluklarına geçer. Salisilat karaciğerde metabolize edilip konjugatlarına çevrildikten sonra böbrek yoluyla atılır. ASA'nın önemli yan etkilerinden biri Reye sendromudur. ASA, viral hastalıklarda, özellikle suçiçeği ve influenza olgularında Reye sendromuna neden olmaktadır. Bu nedenle günümüzde çocuklarda ateş düşürücü olarak ASA

kullanılmamaktadır. Akut intoksikasyon ve Reye sendromu dışında ASA'nın reaktif metabolitleri karaciğer ve böbrek toksisitesi, immun yanıtın baskılanması, gastrointestinal sistemde enflamasyon ve kanama, trombosit fonksiyonlarında bozulma ve duyarlılığı olan kişilerde astım atağı oluşturabilir.^{12,28}

Parasetamol: Para-aminofenol türevidir. Özellikle MSS'nin prostoglandin sentezini inhibe etmektedir. Siklooksijenazı inhibe ederek etki eder. Ağız yoluyla alındığında çabuk emilir ve etkisi erken başlar. Besinlerle alımı absorpsiyonu azalttığı için aç karna alınması tercih edilir. Plazma düzeyi 30 dakika - 1 saat içinde maksimuma ulaşır. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Antipiretik etkinliği 3-4 saat kadar devam eder. Çocuklarda önerilen tedavi dozu 10-15 mg/kg/doz 4-6 saat aralıklarla, maksimum 90 mg/kg/gün şeklindedir.²⁹

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

İbuprofen: Profenler grubunda yer alan non-steroid antiinflamatuardır (NSAİİ). Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkinlik gösterir. Gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve büyük kısmı (% 90) plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir. Tek doz alındıktan sonra bir saat içerisinde plazmada zirve değere ulaşır. Besinlerle birlikte alınması emilimini azaltır. Oral alımdan dört saat sonra yaklaşık % 95'i idrarla atılmış olur. Plazma yarı ömrü 1,9-2,2 saat arasında değişir.³⁰ Parasetamolün aksine hem santral hem de periferik etkilidir. Bu nedenle antiinflamatuar amaçlı kullanılabilir. Çocuklarda önerilen tedavi dozu 5-10 mg/kg/doz'dur. Total dozun 40-60 mg/kg'yi geçmemesi önerilir. Dispepsi, gastrointestinal kanama, renal kan akımında azalma gibi etkileri vardır. Renal yetmezliği olan çocuklarda kullanırken dikkatli olunmalıdır. Aseptik menenjit, hepatik toksisite ve aplastik anemi de nadir yan etkilerindedir.

Ketoprofen: Ketoprofen NSAİİ grubu bir ilaçtır. Kimyasal olarak propiyonik asit türevidir. Her iki siklooksijenazın araşidonik asite bağlanmasını engelleyerek analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkileri gösterir. Oral alındığında, gastrointestinal sistemden emilimi neredeyse tam ve hızlıdır. Yiyecek ve sütle alınması emilim hızını

değiştirirken, emilim oranını değiştirmez. Biyoyararlanımı % 90'dır. % 99 oranında serum proteinlerine bağlanan ketoprofenin, metabolitleri aktif değildir. İlk 24 saat içinde % 60'ı idrarla atılır. Altı aylıktan büyük bebeklerde kullanılır. Doz 0,5mg/kg/doz günde 3-4 defadır. Günlük dozu 2 mg/kg/doz'u aşmamalıdır. Gastrointestinal kanama, böbrek disfonksiyonu ve hipersensivite reaksiyonlarına sebep olabilir. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Ayrıca aşırı duyarlılık reaksiyonu, anafilaksi ve anjioödem görülebilir.³¹

Metimazol: Santral sinir sistemine direkt olarak etkili olduğu ve ek olarak endojen pirojenlerin sentezi ve salınımının periferik inhibisyonla da etki ederek ateşi düşürür. Metabolitleri böbrekle atılır. Özellikle çocuklarda atılımı hızlıdır. Başlıca yan etki olarak nadir görülen şok, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni, aşırı duyarlılık reaksiyonu nadir olgularda oligoüri, anüri, proteinüri, intersitisyel nefrit gibi geçici böbrek bozuklukları gözlenmiştir.³² Bu nedenlerden dolayı çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

2.7. Odağı Saptanamayan Ateş

2.7.1. Odağı Saptanamayan Ateşli Çocuk ve Bebeklerde Tanısal Yaklaşım;

Odağı belli olmayan ateşli çocuğu değerlendirirken ateşin derecesi, çocuğun yaşı, çocuğun toksik görünümde olup olmadığına dikkat edilmeli, çok dikkatli ve ayrıntılı öykü alınmalıdır. Karar verirken öykü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Öyküde hastanın aktivitesi, solukluk, toksik görünüm, uykuya eğilim, kusma-ishal varlığı, yakın zamanda hasta kişilerle temas öyküsü, daha önceden yapılan aşılar, şu an kullandığı ilaçlar, kolay kanama veya morarma öyküsü açısından sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede mutlaka hastanın vital bulguları (ateş, nabız, kan basıncı, solunum sayısı ve oksijen satürasyonu, boy, kilo) ölçülüp kayıt edilmelidir. Hastanın fizik muayenesi eksiksiz olarak yapılmalı ve fizik muayene ateş nedeni olabilecek bütün odakları kapsamalıdır.

Odağı belli olmayan ateşli hastalar değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken özel durumlar bulunmaktadır;

a) Toksik görünüm (septik görünüm): Hastaların fizik muayenesinde perfüzyon bozukluğunun belirtisi olan solukluk ve siyanoz; letarji, iritabilite, takipne, taşikardi varlığı toksik (septik) görünümün bulgularıdır. Bu tür hastalarda tanısız tüm tetkikler yapılır, tüm kültürleri alınarak ampirik tedaviye başlanır.

b) Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar: Hastaların fizik muayenesi ve öyküsü iyi bilinen viral döküntülü hastalığı düşündürüyorsa ek tetkike gerek yoktur. Bu tür viral hastalıkların üç yaş altında sık görüldüğü unutulmamalıdır. Pnömoni, osteomyelit, menenjit gibi fokal bakteriyel enfeksiyonlara ise uygun tedavi verilir.

c) Kronik hastalıklar: Özellikle immun sistem bozuklukları ve kistik fibrozis gibi hastalık varlığında daha ileri tetkik ve agresif tedavi gerekir.

d) Antibiyotik kullanım öyküsü: Dikkatli değerlendirilmelidir. Özellikle tam tedavi edilmemiş menenjit akılda tutulmalıdır. Ayrıca daha önce antibiyotik kullanım öyküsü etkeni belirlemeye yönelik kültürlerdeki üreme oranını azaltır.

Odağı belli olmayan ateşle gelen çocukların değerlendirilmesinde en önemlisi, hangi çocuğun ciddi bir hastalığı olup hangisinin olmadığını ayırımı yapabilmektir. Dikkatli öykü alınması, çocuğun dikkatli gözlemi ve fizik muayene ateşin etiyolojisini saptamada temel aşamalarıdır. Aileden alınacak tam ve doğru bir öykü, enfeksiyöz etiyolojinin ayırımında önemlidir.

2.7.2. Odağı Saptanamayan Atesli Çocuk ve Bebeklerde Tedavi

Odağı belli olmayan ateşli çocuk ve bebeklerde tedavi strajileri hastaların yaş grubuna göre değişmektedir. Çocuklar değerlendirilirken; 0 – 28 gün (yeni doğan), 29 – 90 gün, 3 – 36 aylık çocuklar şeklinde gruplandırılmıştır. Üç aydan küçük çocuklarda Rochester (1993'te geliştirilmiştir ve düşük risk kriterlerini kapsar) ve Philadelphia kriterleri (yüksek risk kriterlerini kapsar) kullanılır. 3-36 ay arası küçük çocuklar ise Yale gözlem skalası ile takip edilir. Bu kriter ve skalaların amacı, hastaneye yatış oranını azaltmak, ayaktan takip ve tedavi edilen hasta oranını arttırmak ve ciddi enfeksiyon riskini belirtmektedir.³³

Rochester kriterleri:

- **Düşük risk kriterleri**
 - Genel durumunun iyi olması
 - Hastanın daha önce tamamen sağlıklı olması

- Term doğum
- Perinatal dönemde antibiyotik kullanımının olmaması
- Sebebi bilinmeyen hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi olmaması
- Öncesinde antibiyotik almamış olmak
- Daha önce hastanede yatış öyküsü olmaması
- Başka bir hastalığının olmaması
- Doğum sonrası anneden fazla süre hastanede kalmaması
- **Hastada cilt, kemik, yumuşak doku enfeksiyonu veya otit olmaması**
- **Hastada aşağıdaki laboratuvar bulgularının olması**
 - Beyaz küre sayısı 5000-15000/mm³
 - Mutlak band sayısının 1500/mm³ veya daha az olması
 - İdrar incelemesinde 10/mm³ az lökosit olması
 - İshali olan hastalarda dışkı incelemesinde <5/mm³ lökosit olması

Rochester kriterleri 28-60 gün arası odağı belli olmayan ateşi olan hastaların değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Genel durumu iyi olan ateşli çocuklarda gizli bakteriyemi riski % 7-9 arasındadır, Rochester kriterlerinin kullanımıyla bu risk % 1'in altına düşer. Yüksek riskli hastaların yatırılarak ampirik antibiyotik tedavisine başlanması, düşük riskli hastaların ayaktan 24 saat sonra kontrolle izlenmesi önerilmektedir.³³

2.7.3. Bakteriyemi

Bakteriyemi canlı bakterilerin dolaşım sisteminde dolaşmaları anlamında kullanılan bir terimdir. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur. Belirti ve semptomlar mevcut olabilir, fakat her zaman aynı değildir. Bazen subklinik seyredebilir.³⁴

Aynı hastadan alınan bir ya da daha fazla kan kültürünün en az birinden mikroorganizmanın izolasyonu bakteriyemik epizot olarak tanımlanır. Bir önceki pozitif olan kan kültüründen 48 saat sonra elde edilen yeni pozitif kan kültürü, yeni bakteriyemik epizot olarak değerlendirilir.³⁵ Bir bakteriyemik epizotta birden fazla mikroorganizmanın kan kültüründe saptanması ise polimikrobiyal bakteriyemi olarak değerlendirilir.

Hastadan alınan kan kültüründeki üreme klinik olarak da anlamlı ise bu gerçek bakteriyemi olarak tanımlanır. Gerçek bakteriyemi saptanan hastalarda genellikle 8 saatten daha uzun süreli ateş, lökositoz gibi enfeksiyon lehine bulgular saptanır ve olası kaynağın özelliğini taşır.³⁵

Eğer hastadan alınan kan kültürü örneğinde saptanan mikroorganizma ile hastanın kliniği uyumlu değilse ya da alınan çok sayıda kan kültürü örneklerinden sadece birinde üreme varsa bu kontaminasyon olarak değerlendirilebilir. Yalancı pozitif kan kültürleri gereksiz antibiyotik tedavisine, hastanede kalış süresinin uzamasına, yapılan laboratuvar tetkiklerinin artmasına neden olmaktadır; ancak her zaman alınan kan kültürünün klinik olarak önemli olup olmadığının değerlendirmek kolay değildir.³⁶ Uygun koşullarda kan kültürü alındığı halde kontaminasyon oluşabilir. Bu nedenle saptanan pozitif kan kültürünün kontaminasyon açısından değerlendirilirken anamnez, fizik muayene, vücut sıcaklığı, lökosit sayısı ve enflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Kontaminasyon oranları kliniklere göre değişebilmektedir.

Bakteriyeminin ortaya çıkmasında yaş, altta yatan hastalık, tıbbi girişimler önemlidir. Prematüre yenidoğanlar bakteriyemi açısından risklidir. Ayrıca hastada malign hastalık varlığı, diabetes mellitus, diyaliz gerektiren böbrek hastalığı, hepatik yetmezlik, immun yetmezlik sendromları, ciddi yanık ve dekübit ülserleri gibi normal deri bariyerinin bozulduğu durumlar bakteriyemi için hazırlayıcı faktörlerdir. Bakteriyemi için risk oluşturan işlemler intravasküler katater yerleştirilmesi, özellikle barsak ve genitoüriner sistem cerrahisi ve endoskopik girişimlerdir.³⁷

Mikroorganizmaların kan dolaşımından yok edilmesinde birçok mekanizma rol oynamaktadır. Sağlıklı konakta, bakterilerin ani bir akını çoğunlukla 30–45 dakika içinde kandan temizlenir. Karaciğer ve dalak, bakterilerin temizlenmesinde primer rol oynarlar; intravasküler nötrofillerin ise çok küçük bir rolü vardır. Kapsüllü bakterilerin elimine edilmesi daha zordur; fakat spesifik antikorlar (opsoninler) temizlemeyi artırır.³⁸ Bağışıklığı baskılanmış hastalar yüksek risk altındadır. Çünkü dolaşımdaki bakteriler saatler boyunca dolaşımdan temizlenemeyebilirler.

2.7.4. Ciddi bakteriyel enfeksiyon

Ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü hastalarda CBE ile fokal bakteriyel enfeksiyonlar ya da viral enfeksiyonların ayırımını yapmak, antibiyotik tedavisine karar

vermek açısından çok önemlidir. Gizli bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), pnömoni, menenjit, bakteriyel gastroenterit ve septik artrit CBE nedenlerindedir.³⁹

2.7.5. Gizli Bakteriyemi

Gizli bakteriyemi daha öncesinde tamamen sağlıklı olan, rektal ölçülen ateşi 38°C'den yüksek olan ve fizik muayene ve öyküde ateşi açıklayacak bulgu saptanamamasına rağmen kan kültüründe üreme olmasıdır.³⁹

2.7.6. İdrar Yolu Enfeksiyonu

Çocuklarda görülen en sık bakteriyel enfeksiyonlardan birisidir. 5 yaş altı ateşli çocukların % 2'sinde İYE mevcuttur. İYE özellikle 2 yaşın altında daha sıktır. 2 yaş altında kızlarda % 6-8, erkeklerde % 2-3 ve toplamda % 5 oranında saptanır.⁴⁰

2.7.7. Pnömoni

Çocuklarda pnömoninin büyük bölümü *RSV*, *İnfluenza*, *Parainfluenza* ve *Clamidy* kaynaklıdır. Bakteriyel enfeksiyonlar genel olarak RSV gibi viral enfeksiyonu takiben oluşur. Radyolojik olarak viral veya bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmek genellikle mümkün değildir. Radyolojik olarak bakteriyel enfeksiyon düşündürülen olguların % 30'unda altta yatan viral enfeksiyon saptanmıştır. Pnömonili çocukların sadece % 3-5'inde kan kültüründe üreme saptanmıştır.⁴¹

2.7.8. Menenjit

Rothrock ve ark.⁴² lomber ponksiyonda menenjit bulgularının olmamasının gizli bakteriyemi riskini azaltmadığını, tedavi edilmemiş hastalarda % 2,7 oranında menenjit riski olduğunu belirtmişlerdir. Pnökok bakteriyemisinin en ciddi komplikasyonu menenjittir. Pnökok menenjiti % 7 fataldir. Yaşayan hastaların % 25-30'unda nörolojik sekel, % 19'unda mental retardasyon, % 15 epilepsi, % 11 paralizi, % 17 kalıcı sağırlık gelişir.⁴³

2.8. Laboratuvar Tetkikleri

Ateşli bir çocuğun değerlendirilmesinde ve tehlike olasılığının belirlenmesinde en önemli adım dikkatli alınmış bir öykü ve ayrıntılı fizik muayenedir. Laboratuvar

değerlendirmesi ise ikincil öneme sahiptir. Herhangi bir odak saptanamayan çocuklarda yapılması önerilen bazı laboratuvar incelemeleri vardır.

2.8.1. Kan Kültürü

Kan kültürü gizli bakteriyemi tanısında altın standarttır. Kan kültürü için tamamen temizlenmiş bir bölgeden erişkinlerde 2-3 ml kan alınması gereklidir. Çocuklarda bakteriyemi sırasında mikroorganizma yoğunluğunun erişkinlerden fazla olması gerçeğine dayanılarak, daha az kanın yeterli olacağı ifade edilmiştir.⁴⁴ Ancak bu düşüncenin aksine, daha fazla miktarda kan alınması ile pozitif kan kültürü oranının artacağı da gösterilmiştir.⁴⁵

Gizli bakteriyemi de 1 ml kandaki bakteri sayısının az olması, çocuklardan kan alma güçlüğü yalancı negatif sonuç alınmasına neden olabilir.⁴⁵ Genellikle bakteriyel enfeksiyonlarda 15-16 saat içerisinde üreme başlar genellikle 24-48 saat içerisinde üreme olursa da 5 gün boyunca üreme olabilir.

2.8.2. İdrar Kültürü

Bugün için idrar yolu enfeksiyonu tanısında kültür altın standart olarak mevcudiyetini korumakta, idrarda patojen bakterilerin gösterilmesi kültürel teknikler gerektirmektedir. İdrardaki bakteri sayısını hesaplamak, mevcut organizmayı tam olarak tanımlamak ve enfeksiyonu tedavide hangi ilaçların etkili olacağını tahmin etmek için kültürlerden yararlanılabilir.⁴⁶

İdrardaki bakteri sayısı idrar toplamak için kullanılan yöntemden, hastanın hidrasyon durumundan ve antimikrobiyal ilaç alıp almadığından etkilenir.⁴⁷ İdrar yolu enfeksiyonunun kesin tanısı için uygun şekilde alınan orta akım idrar örneğinde 100.000 cfu/ml tek tip mikroorganizma üremesinin gösterilmesi gereklidir. Fakat idrar örneğinin 1 mililitresinde 10^5 veya daha fazla bakteri olduğunda idrar yolu enfeksiyonu olması mutlak bir kural değildir. Koloni sayısı 10^5 /ml'den daha az, semptomatik bir hastada temiz bir şekilde toplanmış örnekte önemli enfeksiyon görülebilir. Ayrıca kateterizasyon veya suprapubik aspirasyonla elde edilen örnekte daha düşük bir sayı önemli bakteriüri olduğu anlamına gelebilir.⁴⁶ Uygun şekilde alınmış orta akım idrarında 1.000'den daha az sayıda koloni kontaminasyonu, 1.000-10.000 koloni örneklerin enfeksiyon yönünden şüpheli olduğunu ve tekrarlanması gerektiğini

düşündürür. 10.000-100.000 gibi sınır değerler eğer miks bir üreme mevcutsa önemsiz kabul edilir. Ancak tek patojen üremişse kültür tekrarlanmalıdır.⁴⁷ Kontaminan bakteriler oda ısısında çoğalmaya devam eder ve sınır, hatta anlamlı sayılara ulaşabilirler ve gerçek bakteriüriden ayırt etmek zor olabilir. Bu nedenle idrar örneğinin uygun şekilde alınıp saklanması önemlidir.

Kronik veya rekürren üriner enfeksiyon gibi bazı durumlarda enfeksiyon varlığında düşük bakteriyel sayılar tespit edilebilir. Bakteri sayısı idrar mesanede bir süre beklediğinde daha yüksek sayıdadır. Sabah yapılan ilk idrar tercih edilir ancak şart değildir. İyi hidrate olan bir hastada dilüsyon, çok sık idrara çıkan bir hastada idrarın mesanede bekleyememesi, düşük veya sınır sayıların sebebi olabilir. Böyle durumlarda kateterizasyon veya suprapubik aspirasyonla örnek alınması tanıya yardımcı olabilir.⁴⁶

2.8.3. Lökosit Sayısı

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

Bakteriyel ajanlarla oluşan pnömoni, menenjit, tonsillit, abse ve sepsis gibi hastalıklarda lökosit sayısı artmaktadır.⁴⁸ İnfluenza, kızamık ve kızamıkçık gibi viral enfeksiyonlarda ise lökosit sayısı değişmemekte ya da bazen düşmektedir. Ancak enfeksiyöz mononükleoz gibi bazı viral enfeksiyonların erken döneminde de lökosit sayısı artabilmektedir.⁴⁹

Lökosit sayısı $15000 / \text{mm}^3$ ve üzeri olduğunda gizli bakteriyemi riskinin arttığı ve antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir.⁵⁰ Bununla birlikte düşük negatif olasılık değeri nedeniyle sadece beyaz küre sayısının $15000 / \text{mm}^3$ 'ün üzerinde olmasına dayanarak antibiyotik tedavisi başlanırsa % 85-95 oranında gereksiz antibiyotik kullanılacağı bildirilmektedir.³³

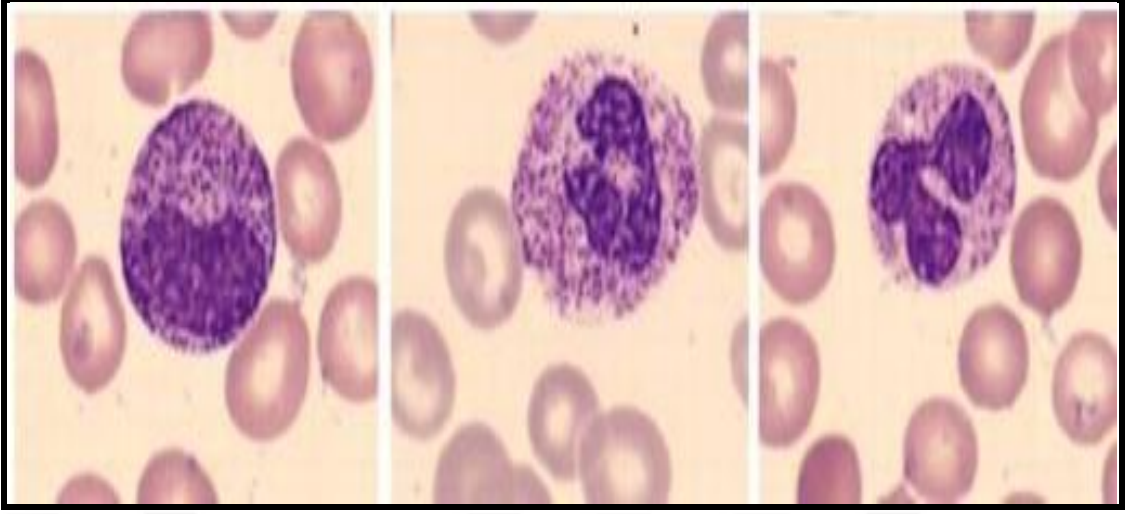
2.8.4. Nötrofiller

Güçlü fagositoz yetenekleri ile enflamasyonun en önemli hücrelerinden biridir. Nötrofiller kandaki lökositlerin % 50-65'ini, granülositlerin % 90'ını oluştururlar. Dolaşımdaki yarılanma ömürleri yaklaşık 8 saat kadardır. Sitoplazmalarında 2 tip granül taşırlar. Azurofilik (non-spesifik) granüllerde fagositik aktivite için gerekli enzimler (asid fosfataz, katepsin B ve D, ribonükleaz ve lipaz gibi hidrolazlar, elastaz, kollajenaz, katepsin, lizozim gibi) bulunduğu gösterilmiştir. Nötrofilik (spesifik) granüllerinde laktoferrin, alkalin fosfataz, kollajenaz, plasminojen aktivatör, fibrinojen, fibronektin, laminin ve lizozim bulunur. Yüzeylerinde Ig G Fc reseptörü, C3b reseptörü, kemotaktik reseptörler bulunur. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda kanda belirgin olarak sayıları artar ve genç şekiller görülmeye başlanır (sola kayma).⁵¹

2.8.5. Lenfositler

Vücuttaki mevcut lenfosit sayısının % 2 kadarını periferik kan lenfositleri oluşturur. Lenfositlerin büyük çoğunluğu lenfoit organlarda bulunur. Dolaşımdaki lökositlerin % 20-30'u lenfositlerdir. Özellikle viral enfeksiyonlarda (özellikle enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi), enfeksiyon hastalıklarının nekahet döneminde ve nötropeni ile gidiş gösteren durumlarda mutlak sayıları veya lökositler içindeki dağılım oranları artar. Fonksiyonlarına ve salgıladıkları ürünlere, antijenik özelliklerine göre T ve B lenfosit olarak iki gruba ayrılırlar.⁵¹

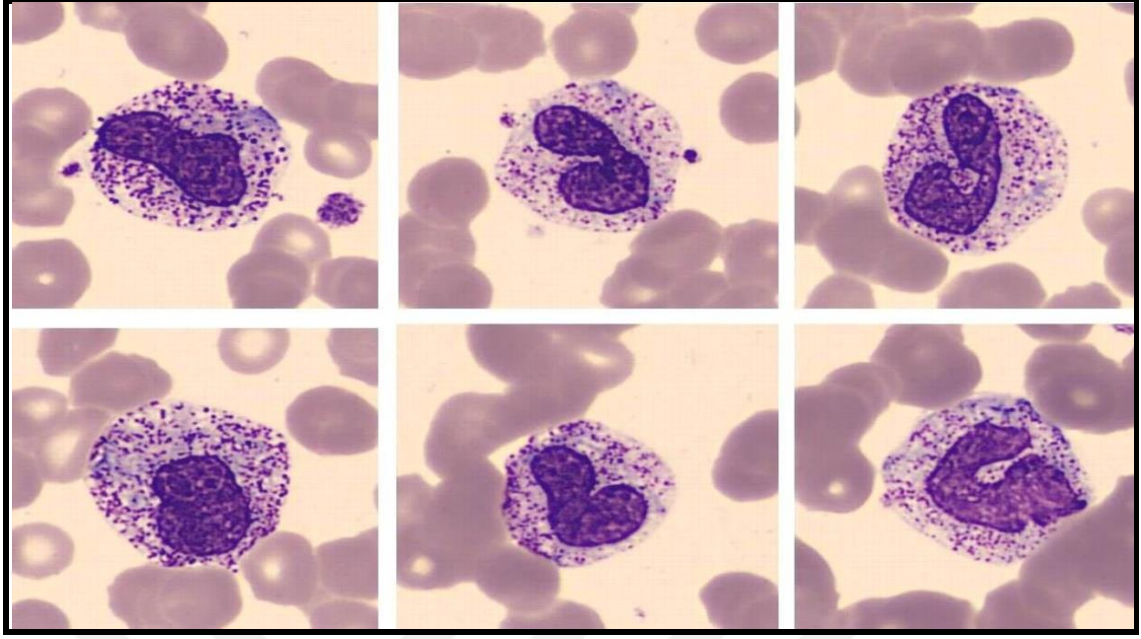
Lökosit sayısının normal değerleri çocuklarda yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Lökosit sayısının normal değerlerin üst seviyesini aşması lökositoz, alt seviyede kalması lökopeni olarak adlandırılır. Enfeksiyon durumunda, steroid, antiepileptik ilaç gibi ilaç kullanımlarında, ciddi fiziksel veya duygusal stres durumunda, kronik kemik iliği hastalıklarında, lösemilerde, yanık gibi doku hasarının olduğu durumlarda lökositoz görülebilir.⁵¹ İmmün sistemi baskılayan bazı hastalıklarda, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarında ve kemik iliğini tutan bazı hastalıklarda lökopeni oluşabilir. Bakteriyemi durumunda nötrofil hakimiyetinde bir lökositoz tablosu görülür. Nötrofillerde vakuolizasyon ve toksik granülasyon gibi dejeneratif değişiklikler görülür. Toksik granülasyonda nötrofillerin granülleri sayıca artmıştır ve daha koyu boyanırlar (Şekil 1.).



Şekil 1. Nötrofillerdeki toksik granülasyon ⁵²

Sepsis gibi ağır enfeksiyonlarda toksik granülasyona vaküoller eşlik edebildiği gibi, döhle cisimleri de saptanabilir (**Şekil 2.**).

Nötrofillerdeki Döhle cisimleri, stoplazmada hücrenin kenarına yakın yerleşen, soluk mavi-gri renkte boyanan küçük, yuvarlak, granülsüz yapılardır. Kökenleri ribozomdan zengin endoplazmik retikulum parçacıklarıdır. Başta sepsis olmak üzere, bakteri enfeksiyonları, yanıklar ve yangı enflamasyon da görülür.



Şekil 2. Nötrofillerdeki döhle cisimcikleri ⁵²

2.8.6. C-reaktif protein

İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumunda *S.pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna CRP adını vermişlerdir.⁵³

Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilo dalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir. Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda ve gün içerisinde değişiklik göstermeden bulunur.^{53,54} Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal değerinin 1000 katına kadar yükselebilir. Yarılma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner.⁵³⁻⁵⁵ Serum seviyesi laboratuarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetten, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi önemli özellikleridir. Özel metotlarla ölçülebilen yüksek hassasiyete sahip (hs-CRP) bir CRP türevi de klinikte kullanılmaktadır. Hs-CRP genellikle koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığından şüphelenilen durumlarda kullanılmaktadır. Yüksek hs-CRP klasik risk faktörlerine ek bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.⁵⁶ Nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından

strese cevap olarak sitokinler salınır. Özellikle IL-6, IL-1 ve TNF- α hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler.⁵⁷ CRP Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Proinflamatuvar etkileri kompleman sisteminin aktivasyonu, doku faktörü ve inflamatuvar sitokinlerin monositlerden indüksiyonunu sağlarken, en önemli rolü antiinflamatuvar etkisidir.^{58,59} Kalsiyum varlığında fosfokolin parçalarına bağlanabilir. Fosfokolin mikrobiyal polisakkaritlerde bulunduğundan konak savunmasına, nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesine imkân sağlar.⁶⁰

Klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, enfeksiyonların tedaviye cevabını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır. CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve diurnal ritm göstermez, açlık veya toklukla düzeyi değişmez. CRP yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir.⁵⁴

Viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlara oranla daha düşük bulunmaktadır. Ancak adenovirus, sitomegalovirus, kabakulak ve bazı organ tutulumu yapan virüslerde de yüksek olabilir.^{54,61} Bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonun ilk saatlerinde CRP normal olabilir. Şüpheli durumlarda seri ölçümler yapılmalıdır.⁶² CRP enfeksiyonun belirlenmesinde EÇH ve lökosit sayısından daha değerlidir.⁶³

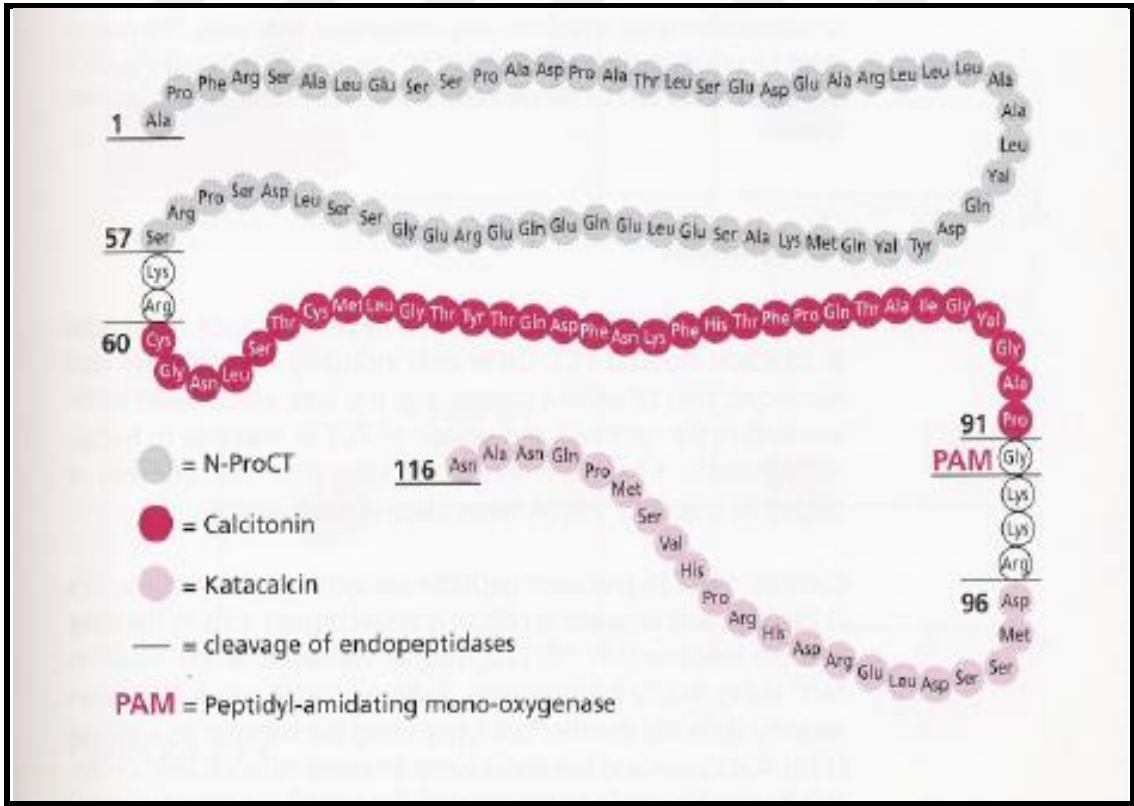
Ayrıca serum CRP'nin nonenfeksiyöz hastalıkların patogeneğinde de etkili olabileceği değişik çalışmalarla incelenmiştir. Örneğin çocukluk çağında sık görülen periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit (PFAPA) sendromunda, enfeksiyon tespit edilmemesine rağmen CRP değeri 100mg/L nin üstüne çıkabilmekte ve 2-3.günlerde pik yapabilmektedir.⁶⁴ Akut romatizmal ateşte eritrosit sedimentasyon hızı ile birlikte CRP ve lökosit sayısında artış oluğu bildirilmiştir.⁶⁵

2.8.7. Prokalsitonin.

PCT tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncü maddesidir. PCT, kalsitonin hormonunun bir prohormonu olarak ilk kez 1986 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.⁶⁶ Kalsitonin, tiroid parafoliküler C hücrelerinden salgılanarak kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alır. PCT'de tiroid C hücrelerinden salgılanır. 13 kD molekül ağırlığı olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir (**Şekil 3.**).⁶⁷ Normal şartlar altında serum seviyesi çok düşüktür. Kalsitonin hiperkalsemiye cevap olarak artarken, prokalsitonin bundan etkilenmez.⁶⁹ Enfeksiyon

ve inflamasyon esnasında karaciğer, pankreas, akciğer gibi organlarda sentezlendiğinin bilinmesine rağmen mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır.^{70,71} PCT'nin üretimi endotoksinler veya bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen mediyatörlerce (TNF- α , IL-1, IL-6) sağlanır. Serum düzeyi bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve şiddeti ile kuvvetli etkileşim gösterir. Ayrıca viral enfeksiyonlar sırasında artan interferon gamma (INF- γ) PCT üretimini baskılar. Buna bağlı olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydalı olabilir.⁷² Oto-immun hastalığı olan kişilerin ateş ataklarının enfeksiyon ataklarından ayırmada kullanılabilir. Enfeksiyon ataklarında PCT yüksek seyretmesine rağmen oto-immun hatalık alevlenmesinde normal olarak kalmaktadır.⁷³

PCT inflamasyondan 4 saat sonra artmaya başlar ve yaklaşık 6 saat içinde pik yapar, inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra hızla normal değerlerine döner.⁷² Klinikte ilk 48 saat içinde seri ölçümlerle antibiyotik başlama veya başlamama kararı vermede önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir.



Şekil 3. Prokalsitonin Amino Asit Dizilimlerinin Şematik Görünümü⁷⁴

2.8.8. Trombositler

Trombositlerin inflamasyon sürecinde önemli rolleri bulunmaktadır. Sitokinler ve koagulanlar gibi değişik inflamasyon faktörleri trombositler tarafından salınmaktadır. Prina ve ark⁷⁵ trombosit sayısındaki artışın toplumdan kazanılmış atipik pnömonilerde klinik durumun kötüye gidişinin işaretçisi olduğunu bildirmiştir. Wuescher ve ark⁷⁶ sepsiste meydana gelen trombositopenin, *S. aureus* bakteriyemisine karşı korunmada trombositlerin önemini gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Ancak trombosit sayısının bakteriyemi ya da bakteriyel enfeksiyonlarda değişmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur.⁷⁷

2.8.9. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

MPV, trombosit aktivitesi ile değişmektedir. İnflamasyona cevap olarak trombositlerin aktifleştiği ve aktif trombositlerin boyutlarının büyüdüğü bildirilmiştir.⁷⁸ Bakteriyel enfeksiyonlarda MPV değerlerinin arttığı, viral enfeksiyonlarda ise azaldığı dolayısıyla negatif öngörücü belirteç olarak kullanılabilereği bildirilmiştir.^{79,80}

2.8.10. Fibrinojen

Fibrinojen, akut faz belirteci olarak kullanılan bir pıhtılaşma faktörüdür. Sepsisin geç dönemlerinde arttığından, ağır sepsisin tanısında kullanılmaktadır.⁸¹ Osteomyelit tanısında da tanı koydurucu bir belirteç olduğu bildirilmiştir.⁸² Ancak fibrinojen düzeyleri travma ve obezite gibi bakteriyel enfeksiyon dışı faktörlerden de etkilenmektedir.^{83,84}

2.8.11. Eritrosit çökme hızı (EÇH); Sedimantasyon

EÇH bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanılmakla beraber test sonucunu etkileyen anemi ve doku hasarı gibi enfeksiyon dışı birçok durum nedeniyle güvenilirliği tartışmalıdır.⁸⁵

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Nisan 2015 ile Kasım 2015 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalardan elde edilen veriler kullanılarak prospektif olarak gerçekleştirildi. 135 hasta ile başlatılan çalışmada, değişik nedenler ile verilerine ulaşılamayan 17 hasta çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 118 hasta ile tamamlandı.

3.1. Hasta Protokolü

Çalışmaya çocuk polikliniğine ateş yakınması ile başvuran, iyi görünümlü, öykü ve fizik muayene ile ateş odağı saptanamayan, yaşları 3 aydan büyük (3 ay-17 yaş) 118 hasta alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ndeki ilkelere uygun olarak tasarlandı ve Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 25.03.2015 tarih ve 2015/ 02-15 protokol numarası ile onay alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalara bakmakla yükümlü olan kişilerden, aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya alınma koşulları:

- ✓ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ateş şikâyeti ile başvurmuş olmak
- ✓ 3 ay ile 17 yaş aralığında olmak
- ✓ Genel durumu iyi görünümlü olmak
- ✓ Çocuk polikliniğinde ölçülen koltuk altı ateş düzeyinin 37,8 °C ve üzerinde olması
- ✓ Dikkatli alınmış öyküde ve ayrıntılı bir şekilde yapılmış fizik muayenede belirgin bir ateş odağı saptanamamış olması

Çalışmaya alınmama koşulları:

- ✓ Öykü ve fizik muayenede ateş odağı saptanmış olanlar
- ✓ Toksik görünümlü olanlar
- ✓ Ateşi 7 günden uzun süredir devam edenler
- ✓ 48 saatten uzun süredir antibiyotik tedavisi alanlar
- ✓ Son 5 gün içerisinde aşılama yapılanlar
- ✓ Doğumsal ya da edinsel immün yetmezliği öyküsü olanlar
- ✓ Kronik hastalığı olanlar
- ✓ Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ya da üriner sistem anomalisi öyküsü olanlar

✓ Steroid ya da immünsupresif tedavisi alanlar

3.2. Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, ateşin derecesi, ateşin başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri gibi klinik verileri ile; lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit sayısı, MPV, EÇH, periferik yayma, fibrinojen, CRP, PCT, tam idrar analizi, PA akciğer grafisi, kan ve idrar kültürü sonuçları gibi laboratuvar verileri kaydedildi. Lomber ponksiyon yapılmasına karar verilen hastalarda; beyin omurilik sıvısı (BOS) mikroskopik olarak incelendi, gram boyama yapıldı, BOS biyokimyası ve BOS kültürü alındı. Tetkikleri eksik olan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

Tanı etkinliğini arttırmak amacıyla laboratuvar sonuçları puanlanarak (Lab-skor) birlikte kullanıldı. Lab-skor üç parametreden oluştu; CRP, PCT ve tam idrar analizi. Tam idrar analizinin pozitif oluşu (nitrit ve/veya lökosit esteraz pozitifliği) 1 puan, PCT $\geq 0,5$ ng/ml ya da CRP ≥ 4 mg/dl 2 puan, PCT ≥ 2 ng/ml ya da CRP ≥ 10 mg/dl 4 puan olmak üzere toplamda 0-9 puan arası puanlama yapıldı. ≥ 3 puan, Lab-skorun ciddi bakteriyel enfeksiyon (CBE) tanısı için en iyi öngörücü değeri olarak kabul edildi.

3.3. Tanımlamalar

3.3.1. Toksik görünüm

İrritabilite, bilinç düzeyinde değişiklik, aktivitede azalma, hipotoni, uykuya eğilim, hipo ya da hiperventilasyon, hipo ya da hipertansiyon, periferik dolaşım bozukluğu ve siyanoz gibi bulguları olan çocuklar toksik görünümlü hasta olarak tanımlandı.⁸⁶

3.3.2. Ciddi bakteriyel enfeksiyon (CBE)

Sepsis, gizli bakteriyemi, bakteriyel menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, septik artrit, osteomyelit veya bakteriyel gastroenterit varlığı CBE olarak tanımlandı.⁸⁶

3.3.3. İnvazif bakteriyel enfeksiyon(İBE)

Kan veya BOS kültürlerinde bakteriyel patojenin üretilmesi invazif bakteriyel enfeksiyon (İBE) olarak tanımlandı.⁸⁶ Kan ve BOS kültürlerinde Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Enterococcus spp., grup A ve B Streptococcus, Staphylococcus aureus (S. aureus) ve Salmonella spp. varlığı gerçek patojen bakteri üremesi olarak değerlendirildi. Doğumsal kalp hastalığı, ventriküloperitoneal şant ya da kateter takılması gibi risk faktörü taşımayan hastalarda Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acne, Streptococcus viridans ve Diphtheroid'lerin üremesi kontaminasyon olarak değerlendirildi.⁴⁴

3.3.4. Gizli bakteriyemi

Fizik muayenede ateş odağı belirlenemeyen bir hastada kan kültüründe bakteriyel patojenin üretilmesi olarak tanımlandı.⁸⁷

3.3.5. Menenjit

Beyin omurilik sıvısında lökosit sayısının mm³'te >10, glukoz düzeyinin <40 mg/dl, BOS glukozunun kan glukozuna oranının 2/3'ten küçük olması, BOS proteininin >40 mg/dl olması menenjit olarak kabul edildi.⁴³

3.3.6. Pnömoni

Hastaların klinik özelliklerini bilmeyen deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirilen akciğer grafilerinde lobar konsolidasyon, tek ya da çift taraflı yamalı infiltrasyon varlığı bakteriyel pnömoni olarak değerlendirildi.

3.3.7. İdrar yolu enfeksiyonu

Tam idrar analizinde nitrit ve lökosit esteraz pozitifliği ile idrar mikroskopisinde mm³'te 10³'den fazla lökosit veya eritrosit varlığı idrar yolu enfeksiyonunu düşündüren bulgular olarak kabul edildi ancak kesin tanı idrar kültürü ile konuldu. Literatürde bildirildiği gibi idrar sondası ile idrar kültürü örneği alınanlarda >10.000 CFU/mL ve torba kültürlerinde >100.000 CFU/mL koloni sayısı kültür pozitif olarak değerlendirildi.⁸⁸ İdrar kültüründe iki ya da daha fazla mikroorganizma üremesi ve <10.000 CFU/mL koloni sayısı saptanması kontaminasyon olarak değerlendirildi.

3.4. Laboratuvar incelemesi; hastanemiz laboratuvarı kullanılarak yapıldı.

Tüm hastalardan başvuru sırasında venöz yoldan kan örnekleri alındı.

Tam kan sayımı için; mor kapaklı ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere 0,5-2 ml kan alınarak en geç 1 saat içerisinde Sysmex XT 2000i (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otomatik kan sayımı cihazında ölçüldü.

Lökosit için; 4000-10.000/mm³, trombosit için 150.000-400.000/mm³ ve MPV için 7,0 ile 11,0 fl referans değerler olarak kabul edildi.

Periferik yayma; May-Grünwald ve Giemsa ile standart olarak boyandıktan sonra 100 hücre sayılarak değerlendirildi.

Nötrofil / lenfosit oranı; periferik yayma ve elektronik hücre sayıcılarıyla hesaplandı.

CRP, PCT ve fibrinojen için; sarı kapaklı düz biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 4000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

CRP düzeyleri; plazmadan aynı gün içinde Cobas c501 module of Cobas 6000 series autoanalyzer (RocheDiagnosticsGmbH, Mannheim, Germany) cihazında immunotürbidimetrik yöntemle belirlendi. CRP için referans değerler 0-0,82 mg/dl olarak alındı.

Fibrinojen düzeyleri; kantitatif fibrinojen tahlil kiti (Diagnostica Stago, Asnieres, Fransa) ile STA Compact Coagulation Analizöründe (Diagnostica Stago) clotting yöntemi kullanılarak analiz edildi. Fibrinojen için referans değerler 200-400 mg/dl olarak alındı.

PCT düzeyleri: Prokalsitonin tahlil kiti (Radiometer Medical, Danimarka) ile AQT90 FLEX immunoassay analizöründe (Radiometer Medical ApS, Åkandevaj, Danimarka) ile floresan analizi tekniği kullanılarak ölçüldü. PCT için; referans aralığı 0-0,5 ng/ml olarak kabul edildi.

Eritrosit çökme hızı; Westergreen metoduyla Alifax SIR20 (SIRE Analytical Systems, Udine, Italy) cihazında ölçüldü. EÇH için; normal aralık 0-20 mm/saat olarak kabul edildi.

İdrar kültürü; genel temizlik kurallarına uyularak yapılan temizlik sonrası, mesane kontrolü olmayan küçük çocuklarda mesane kateteriyle, daha büyük ve mesane kontrolü olan çocuklarda orta akımdan elde edilen idrar örnekleri, % 5 koyun kanlı ve

EMB (Eozin Metilen Blue) agara ekim yapılarak 37° C'de 18-24 saat inkübasyon sonrası değerlendirildi.

Kan kültürü için; steril koşullarda alınmış 1-2 ml venöz kan BACTEC vasatlarına ekilerek, mikrobiyoloji laboratuvarında otomatize BACTEC FX, USA (BD, USA) cihazında 7 gün süreyle inkübe edildi. Pozitif sonuç veren kan kültürü örnekleri % 5 Koyun kanlı agarı, EMB agarı besiyerlerine ekildi. Besiyerinde 24 veya 48 saatlik inkübasyon sonucunda üreyen kolonilerden gram boyama yapıldı. Üreyen bakteriyel etkenler katalaz, oksidaz, koagülaz deneyleri ve BD phoenix 100 tam otomatize kültür-antibiyoqram duyarlılık test sistemi (BDA, USA) kullanılarak alt tür düzeyinde identifikasyon ve antibiyoqram işlemleri yapıldı.

3.5. İstatistiksel analiz

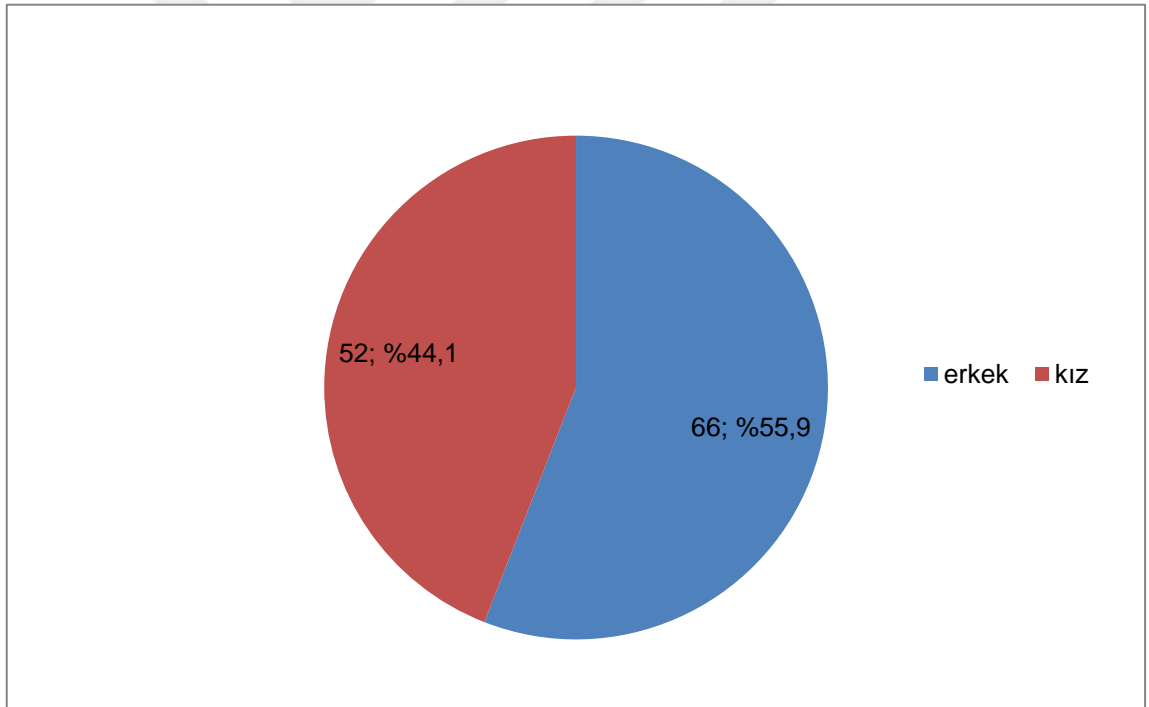
Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences Statistical Software) 22.0 versiyonu (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare ve Fischer Exact testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılım gösterip göstermediğinin belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen (non-parametrik) veriler için ise ortanca (medyan) ve minimum-maksimum değerleri verildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması amacıyla bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney-U testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

CBE saptanan hastalarda anlamlı düzeyde değişiklik gösteren laboratuvar belirteçlerinin birbiriyle ilişkisini değerlendirmek amacıyla Pearson korelasyon testi yapıldı. Laboratuvar testlerinin tanısal etkinliğinin değerlendirilmesi için Receiver Operating Curve (ROC) analizi uygulandı. Ayrıca laboratuvar belirteçlerinin pozitif ve negatif öngörücü değerleri hesaplandı. Bakteriyel enfeksiyon varlığını belirleyen bağımsız risk faktörlerinin tanımlanması amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Ateş yakınması ile başvuran iyi görünümlü, ancak öykü ya da fizik muayene ile ateş odağı saptanamayan 135 hastadan laboratuvar sonucu elde edilemeyen 8 hasta, kan kültürü alınmamış ya da sonucuna ulaşılamayan 5 hasta ve kan kültüründe kontaminasyon saptanan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı.

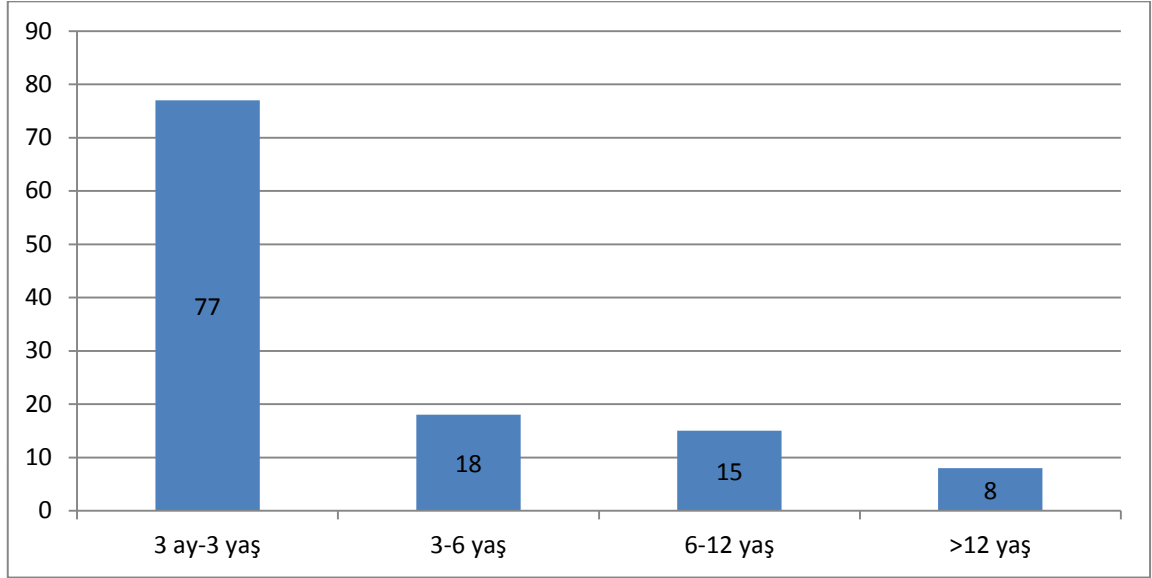
Sonuç olarak çalışma grubuna, katılım koşullarını karşılayan ve sonuçlarına tam olarak ulaşılan 118 hasta alındı. Hastaların 52'si (% 44,1) kız ve 66'sı (% 55,9) erkek idi (Şekil 4.).



Şekil 4. Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların yaşları 3 ay ile 168 ay (14 yaş) arasında değişiyor ve yaş ortalaması $40,27 \pm 40,42$ ay idi. Yaş gruplarına göre hastaların 77'si (% 65,3) 3 ay-3 yaş arasında,

18'i (% 15,3) 3-6 yaş arasında, 15'i (% 12,7) 6-12 yaş arasında ve 8'i (% 6,8) 12 yaş üzerinde (12-14 yaş arası) idi (**Şekil 5**).



Şekil 5. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (n=118)

Hastalar CBE saptanan ve CBE saptanmayan olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 118 hastanın 14 (% 11,9) 'ünde CBE saptanırdı, 104 (% 88,1)'ünde ise CBE saptanmadı.

CBE saptanan grupta 4 hasta (% 28,6) gizli bakteriyemi, 6 hasta (% 42,9) idrar yolu enfeksiyonu ve 4 hasta (% 28,6) pnömoni tanısı aldı. Gizli bakteriyemi tanısı alan hastaların kan kültürlerinde 1 hastada *S. aureus*, 1 hastada *Klebsiella spp.*, 1 hastada *Enterococcus spp.* ve 1 hastada *Brusella melitensis* üredi. İdrar yolu enfeksiyonu saptanan 6 hastanın 3'ünde (% 50) *Escherichia coli (E.coli)*, 2'sinde (% 33,3) *Klebsiella spp.* ve 1'inde (% 16,7) *Proteus spp.* üredi. İdrar kültüründe üreme olan hastaların 2'sinde (% 33,3) kan kültüründe de *E.coli* üredi. Pnömoni tanısı alan hastaların kan kültürlerinde üreme olmadı. CBE grubunda olan ve kan kültüründe üreme saptanan 6 hasta (% 42,9) **İBE** olarak tanımlandı (**Tablo 3.**).

Tablo 3. CBE saptanan hastaların tanı dağılımı ve İBE saptanan grupta kan kültüründe üreyen patojen bakteriler.

Tanı (n)	Bakteri (n)
İBE olmayan	
İYE (4)	–
Pnömoni (4)	–
İBE	
İYE ve Bakteriyemi (2)	<i>E.coli</i> (2)
Gizli Bacteriyemi (4)	<i>S.aureus</i> (1); <i>Klebsiella spp.</i> (1); <i>Enterococcus spp.</i> (1); <i>Brusella melitensis</i> (1)

İBE; İnvazif Bakteriyel Enfeksiyon, **İYE;** İdrar Yolu Enfeksiyonu, **n;**Sayı

CBE saptanan 14 hastanın 6'sı (% 42,9) kız, 8'i (% 57,1) erkek iken, CBE saptanmayan 104 hastanın 46'sı (% 44,2) kız, 58'i (% 55,8) erkek idi. İki grup arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı ($P=0,578$). CBE saptanan grubun yaş ortalaması $40,04\pm40,85$ (5-120 ay) ay ve CBE saptanmayan grubun yaş ortalaması $42,00\pm38,38$ (3-168 ay) ay idi. İki grup arasında yaş açısından fark saptanmadı ($P=0,865$) (Tablo 4.).

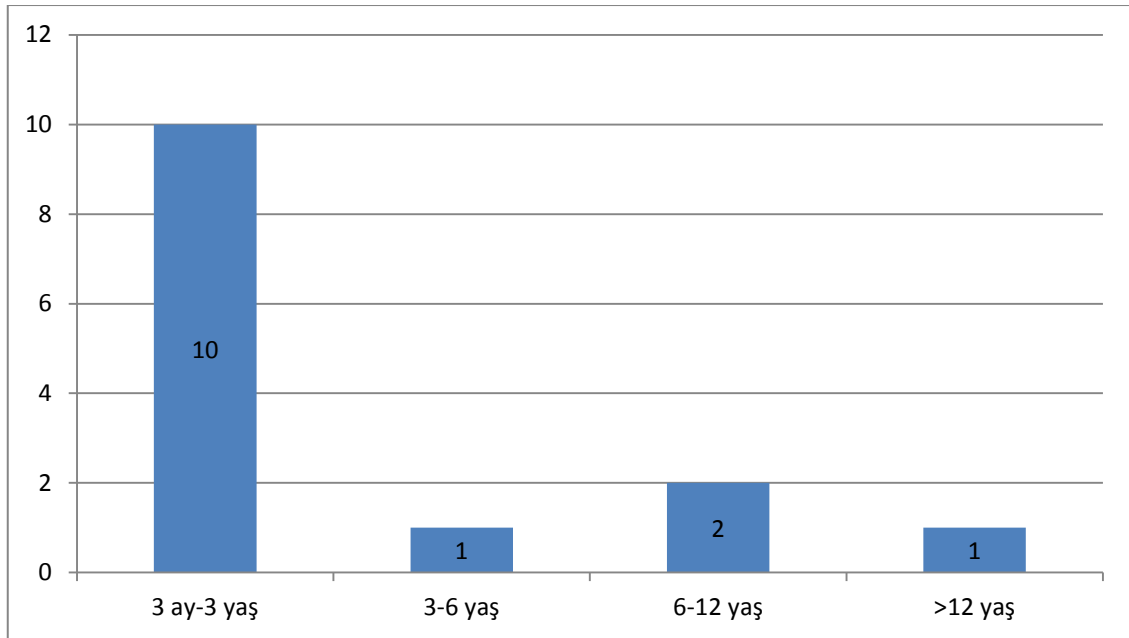
Tablo 4. Grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması.

	CBE saptanan hastalar (n=14)	CBE saptanmayan hastalar (n=104)	P
Cinsiyet (Kız / Erkek)	6/8 ^a	46/58 ^a	0,578
Yaş (ay)	40,04±40,85 (5-120 ay) ^b	42,00±38,38 (3-168) ^b	0,865

^aKi-kare testi, sayı; ^bBağımsız iki örneklem t testi, ortalama±standart sapma

CBE saptanan grupta yaş gruplarına göre, hastaların 10'u (% 71,4) 3 ay-3 yaş arasında, 1'i (% 7,1) 3-6 yaş arasında, 2'si (% 14,3) 6-12 yaş arasında ve 1'i (% 7,1) 12 yaş üzerinde idi (**Şekil 6.**).

CBE saptanmayan grupta ki 104 hasta ise yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, hastaların 67'si (% 64,4) 3 yaş altında, 17'si (% 16,3) 3-6 yaş arasında, 13'ü (% 12,5) 6-12 yaş arasında ve 7'si (% 6,7) 12 yaş üzerinde idi. İki grup arasında yaş dağılımı açısından fark saptanmadı ($P=0,847$). CBE sıklığı 3 yaş altında % 13,0 ve 3 yaş üstünde % 9,8 olarak saptandı.

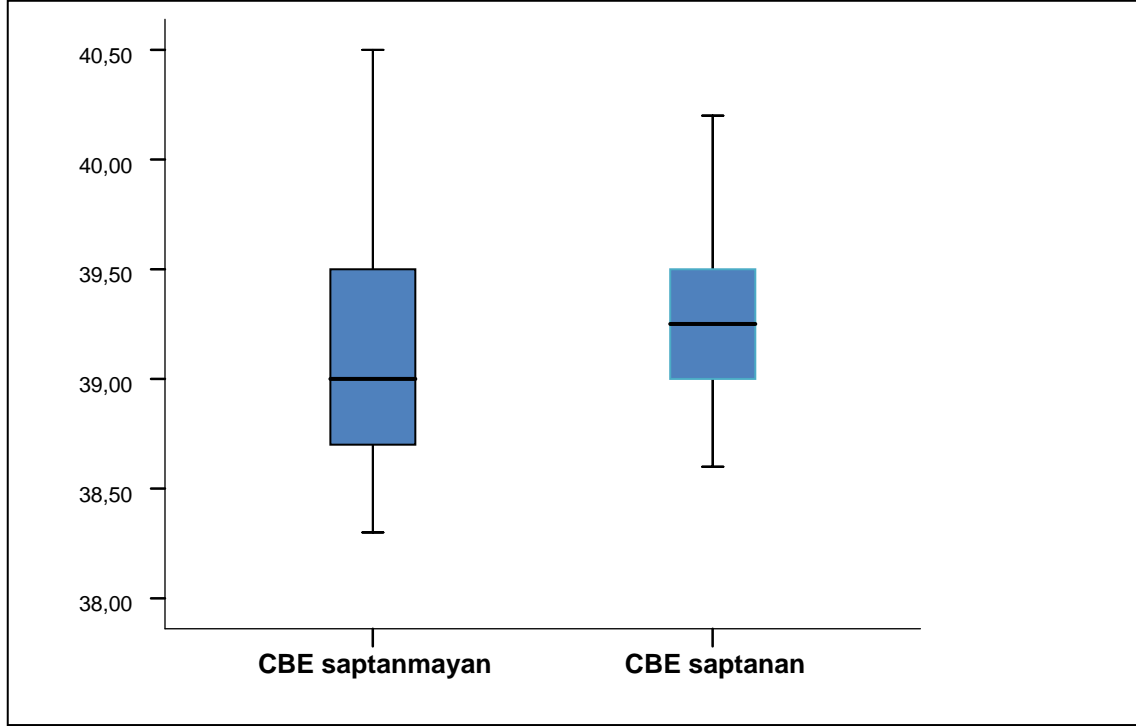


Şekil 6. CBE saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

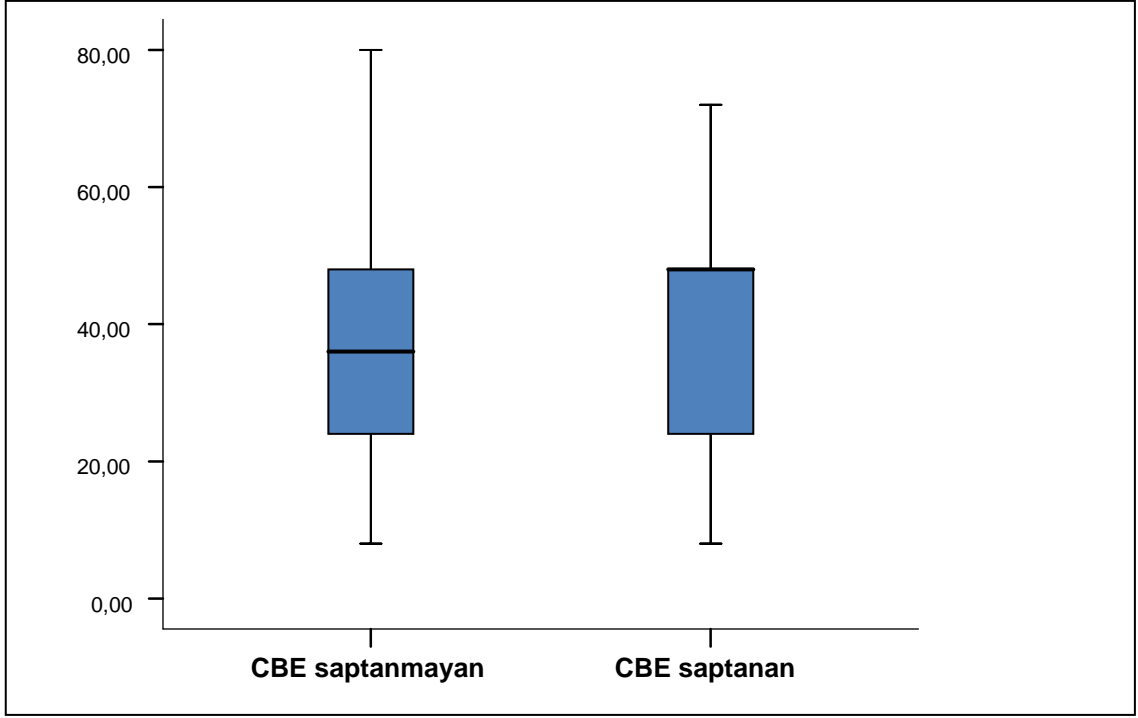
Ortalama ateş, CBE saptanan grupta; $39,3\pm 0,4$ °C (38,6-40,2) iken, CBE saptanmayan grupta $39,1\pm 0,5$ °C (38,3-40,5) idi (**Şekil 7.**). İki grup arasında ateş yüksekliği açısından fark saptanmadı ($P=0,100$) (**Tablo 5.**).

Ortalama ateş süresi, CBE saptanan grupta; $39,38\pm 19,85$ saat (8-72), CBE saptanmayan grupta ise; $39,67\pm 20,08$ saat (8-80) idi (**Şekil 8.**). İki grup arasında ateş süresi açısından fark saptanmadı ($P=0,948$) (**Tablo 5.**).

Normal dağılım gösteren Lökosit, Nötrofil / Lenfosit oranı, Trombosit, MPV, EÇH ve Fibrinojen değerlerinin istatistiksel analizleri için bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı.



Şekil 7. CBE saptanan ve saptanmayan olguların ateş açısından karşılaştırılması.



Şekil 8. CBE saptanan ve saptanmayan olguların ateş süreleri açısından karşılaştırılması.

Tablo 5. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	CBE saptanan hastalar (n=14)	CBE saptanmayan hastalar (n=104)	P
Ateş derecesi (°C)	39,3±0,4(38,6-40,2) ^a	39,1±0,5(38,3-40,5) ^a	0,100
Ateş süresi (saat)	39,38±19,85(8-72) ^a	39,67±20,08(8-80) ^a	0,948

^aBağımsız iki örneklem t testi, ortalama±standart sapma

CBE saptanan grupta lökosit sayısı mm³'te ortalama 13.810±5.308 (5.800-25.200) iken CBE saptanmayan grupta 10.841±4.211 (4.800-23.300) idi. Lökosit sayısı CBE saptanan grupta yüksek saptandı (**P=0,018**).

CBE saptanan grupta ortalama Nötrofil/Lenfosit oranı 3,19±2,83 (0,26-8,50) iken CBE saptanmayan grupta 1,63±1,14 (0,23-5,66) idi. Nötrofil/Lenfosit oranı CBE saptanan grupta yüksek saptandı (**P<0,001**).

CBE saptanan grupta trombosit sayısı mm^3 'te ortalama 297.928 ± 72.504 (203.000-436.000) iken CBE saptanmayan grupta 326.000 ± 89.182 (167.000-544.000) idi. İki grup arasında trombosit sayısı açısından fark saptanmadı ($P=0,262$).

CBE saptanan grupta ortalama MPV değeri $8,03 \pm 11,48$ (5,7-11,1) fl iken CBE saptanmayan grupta $7,46 \pm 1,15$ fl (5-10) idi. İki grup arasında MPV değerleri açısından fark saptanmadı ($P=0,100$).

CBE saptanan grupta eritrosit çökme hızı (EÇH) saatlik ortalama $12,58 \pm 7,98$ (6-49) iken CBE saptanmayan grupta $10,72 \pm 3,77$ (3-38) idi. İki grup arasında EÇH değerleri açısından fark saptanmadı ($P=0,876$).

CBE saptanan grupta ortalama fibrinojen değerleri $344,36 \pm 121,41$ (224-677) mg/dl iken CBE saptanmayan grupta $330,13 \pm 105,02$ (173-719) idi. İki grup arasında fibrinojen değerleri açısından fark saptanmadı ($P=0,641$).

Normal dağılım göstermeyen CRP ve PCT Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

CBE saptanan grupta ortanca CRP değeri: $1,40$ (0,57-8,30) mg/dl iken CBE saptanmayan grupta: $0,37$ (0,00-7,82) mg/dl idi. CRP değerleri CBE saptanan grupta yüksek saptandı ($P=0,001$).

CBE saptanan grupta ortanca PCT değerleri $0,98$ (0,32-5,10) ng/ml iken CBE saptanmayan grupta; $0,32$ (0,01-2,70) ng/ml idi. PCT değerleri CBE saptanan grupta yüksek saptandı ($P<0,001$).

CBE saptanan grupta 9 hastada (% 64,3) ve CBE saptanmayan grupta 4 hastada (% 3,8) Lab-skor ≥ 3 idi. İki grup arasında Lab-skor ≥ 3 saptanan hasta sayısı açısından fark saptandı ($P<0,001$).

CBE saptanan grupta PCT ile CRP arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptandı ($r=0,274$, $p=0,003$) (Şekil 9.). PCT ile nötrofil lenfosit oranı arasında daha zayıf ancak pozitif bir korelasyon ($r=0,205$ $p=0,026$) saptandı (Şekil 10.). PCT ile lökosit düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,174$ $p=0,059$). CRP ile Nötrofil / Lenfosit oranı ($r=0,116$ $p=0,211$) ve CRP ile lökosit sayısı arasında ($r=0,171$ $p=0,064$) korelasyon saptanmadı (Tablo 7.). Lökosit ile Nötrofil / Lenfosit oranı arasında ise korelasyon saptandı ($r=0,295$ $p=0,001$) (Şekil 11.).

Her iki grupta saptanan laboratuvar sonuçları ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 6.'da verildi.

Tablo 6. CBE saptanan ve saptanmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.

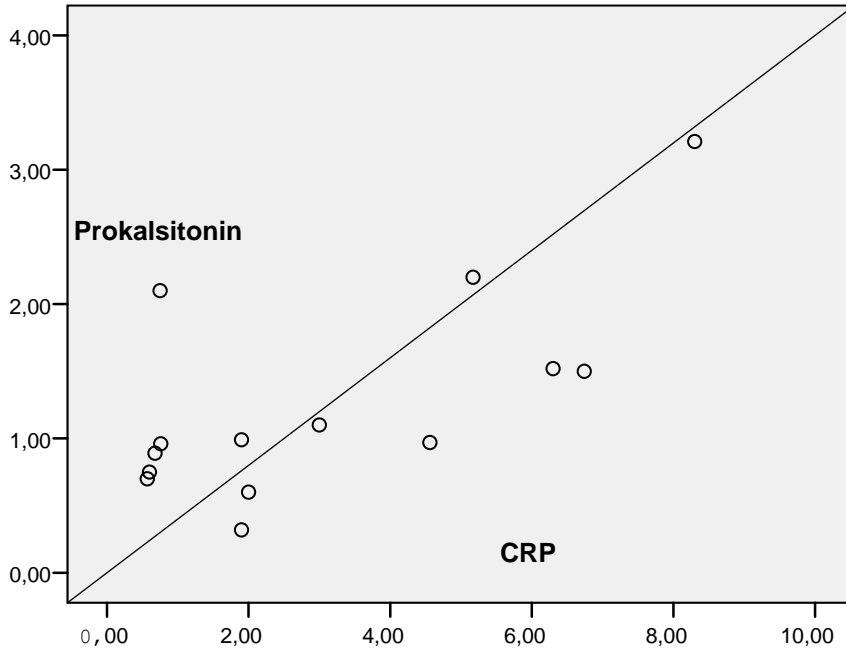
	CBE saptanan grup	CBE saptanmayan grup	P
Lökosit (/mm ³)	13.810±5308 ^a	10.841±4211 ^a	0,018*
Nötrofil/lenfosit oranı	3,19±2,83 ^a	1,63±1,14 ^a	<0,001*
MPV (fl)	8,03±11,48 ^a	7,46±1,15 ^a	0,100
Trombosit (/mm ³)	297.928±72.504 ^a	326.000±89.182 ^a	0,262
EÇH (/saat)	12,58±7,98 ^a	10,72±3,77 ^a	0,876
Fibrinojen (mg/dl)	344,36±121,41 ^a	330,13±105,02 ^a	0,641
CRP (mg/dl)	1,40 (0,57-8,30) ^b	0,37 (0,00-7,82) ^b	0,001*
PCT (ng/ml)	0,98 (0,25-5,10) ^b	0,32 (0,01-2,70) ^b	<0,001*
Lab-skor ≥3 puan	9/14 (% 64,3) ^c	4/104 (% 3,8) ^c	<0,001*

MPV, ortalama trombosit hacmi; EÇH, eritrosit çökme hızı; CRP, C-reaktif protein; PCT, Prokalsitonin; *P<0,05

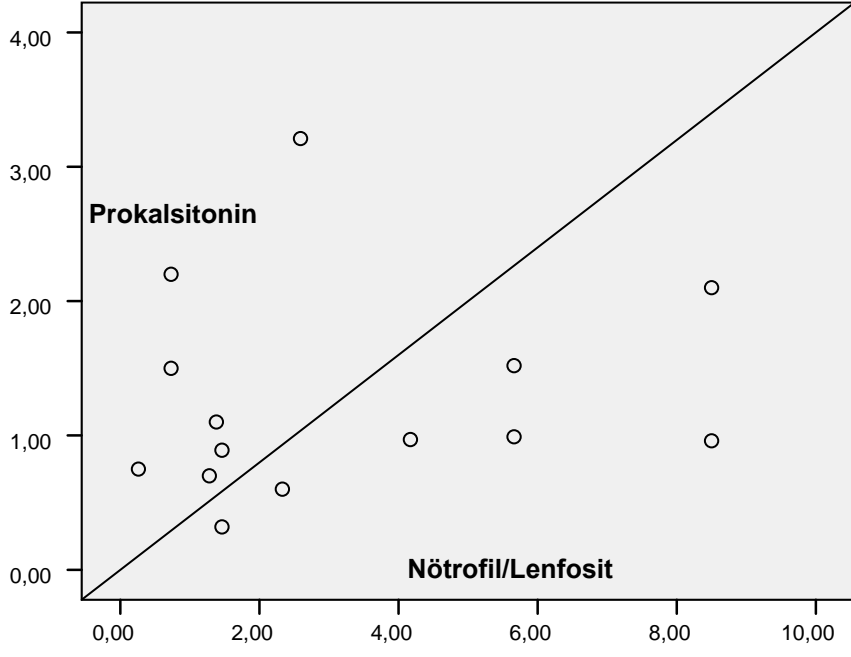
^aBağımsız iki örneklem t testi, ortalama±standart sapma

^bMann-Whitney U testi, ortanca(minimum-maksimum)

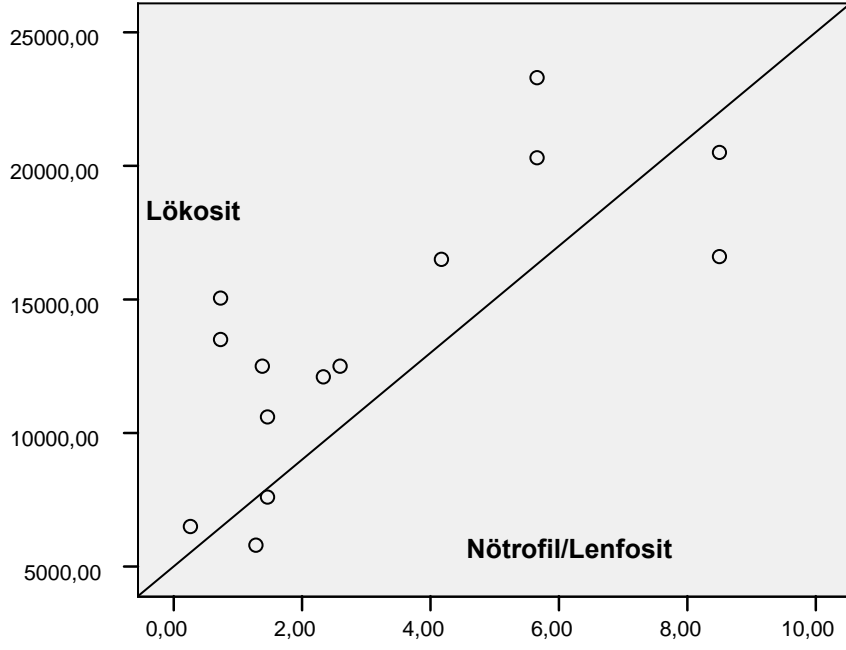
^cKi-kare testi, sayı (yüzde)



Şekil 9. CBE saptanan grupta Prokalsitonin ile CRP korelasyonu.



Şekil 10. CBE saptanan grupta Prokalsitonin ile Nötrofil / Lenfosit korelasyonu.



Şekil 11. CBE saptanan grupta Lökosit ile Nötrofil / Lenfosit korelasyonu.

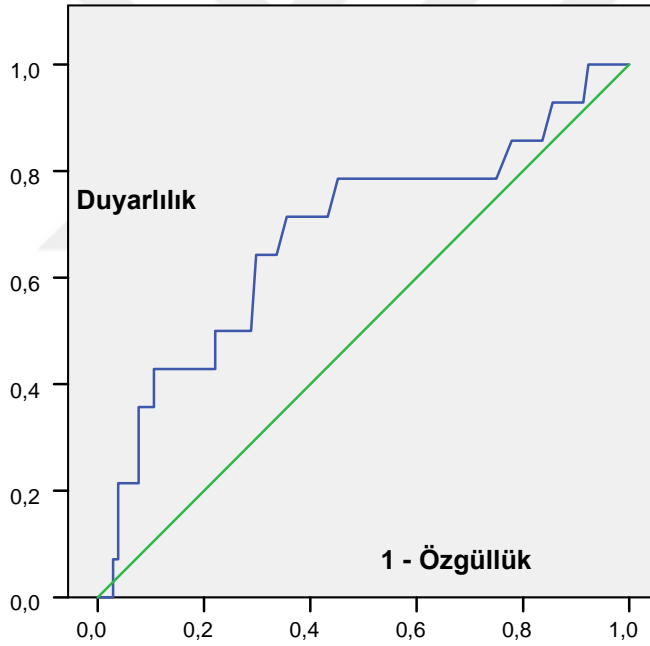
Tablo 7. CBE grubunda anlamlı laboratuvar belirteçlerinin birbiri ile korelasyonu.

	<i>r</i>	<i>p</i>
PCT-CRP	0,274	0,003*
PCT-Nötrofil/Lenfosit	0,205	0,026*
PCT-Lökosit	0,174	0,059
CRP-Nötrofil/Lenfosit	0,116	0,211
CRP-Lökosit	0,171	0,064
Lökosit-Nötrofil/Lenfosit	0,295	0,001*

PCT, Prokalsitonin; CRP, C-reaktif protein; *P<0,05

Lökosit sayısı, Nötrofil/Lenfosit oranı, CRP ve PCT değerlerinin optimal cut-off değerlerini ve CBE varlığını saptamadaki tanısal etkinliklerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı (Tablo 8.).

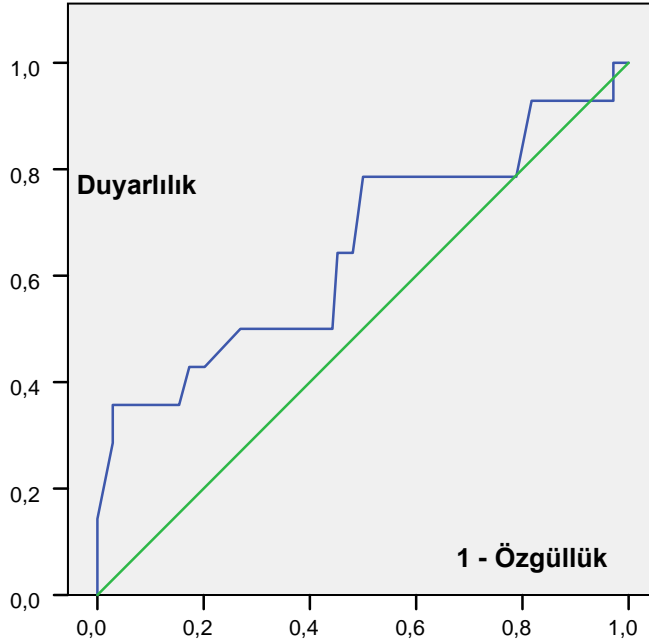
Lökosit sayısının CBE varlığını saptamadaki başarısı anlamlı bulundu ($AUC: 0,679 P=0,030$). ROC analizine göre $12000 / \text{mm}^3$ üzerindeki lökosit sayısının % 71,4 duyarlılık (41,9-91,4) ve % 64,4 özgüllükle (54,4-73,6) CBE varlığını saptadığı gözlemlendi. Pozitif öngörücü değeri 21,3 (10,7-35,7) ve negatif öngörücü değeri 94,4 (86,2-98,4) idi (Şekil 12.). Lökosit sayısı $>15000 / \text{mm}^3$ olduğunda duyarlılık % 42,9 (17,8-71,1), özgüllük % 88,5 (80,7-93,9), pozitif öngörücü değer 33,3 (13,4-59,0) ve negatif öngörücü değer 92,0 (84,8-96,5) olarak hesaplandı. CBE saptamadaki başarısı ise anlamlı bulunmadı ($AUC: 0,657 P=0,061$).



Şekil 12. Lökosit sayısının CBE varlığını saptamadaki etkinliği.

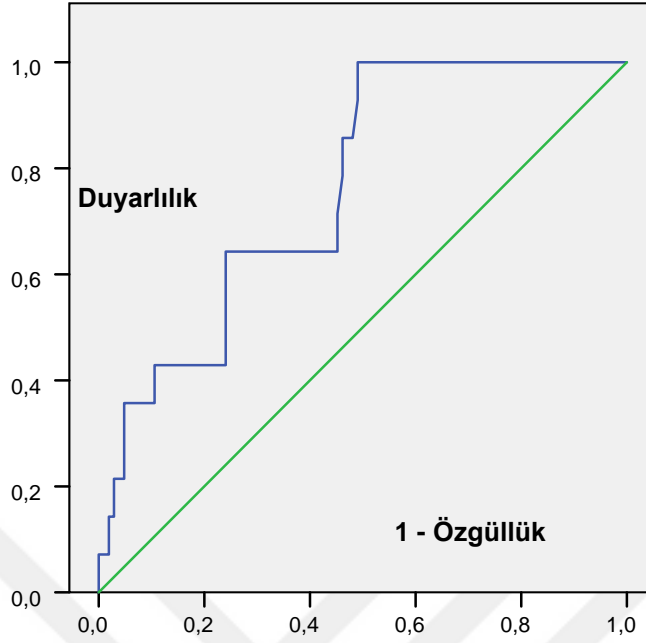
Nötrofil / Lenfosit oranının CBE varlığını saptamadaki başarısı anlamlı bulunmadı ($AUC: 0,649 P=0,074$). ROC analizine göre 4 üzerindeki Nötrofil / Lenfosit oranlarının % 35,7 duyarlılık (12,9 - 64,8) ve % 97,1 (91,8 - 99,4) özgüllüğe sahip

olduğu gözlemlendi. Pozitif öngörücü değeri 62,5 (24,7 - 91,0), negatif öngörücü değeri ise 91,8 (85,0 - 96,2) idi (Şekil 13.).



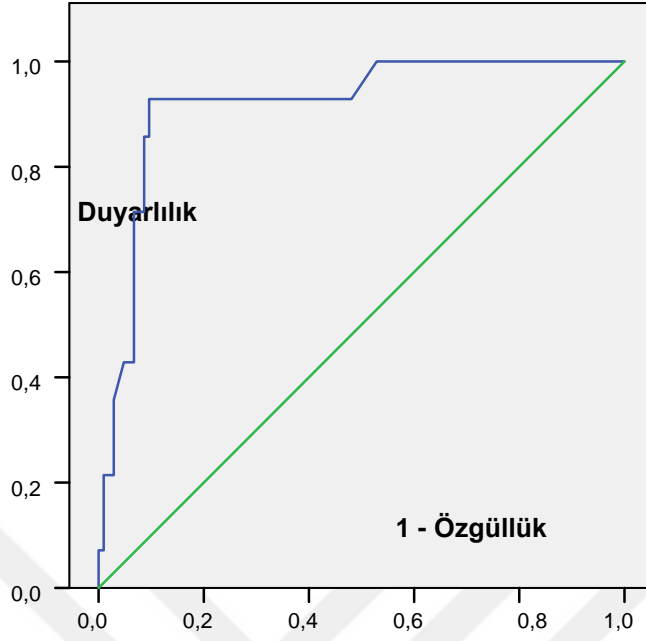
Şekil 13. Nötrofil / Lenfosit oranının CBE varlığını saptamadaki etkinliği.

CRP değerinin CBE varlığını saptamadaki başarısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($AUC: 0,763 P=0,001$). ROC analizine göre 0,57 mg/dl üzerindeki CRP değerlerinin % 92,8 duyarlılık (66,1 - 98,8) ve % 50,9 özgüllükle (41,0 - 60,9) CBE varlığını saptadığı gözlemlendi. Pozitif öngörücü değeri 20,3 (11,3 - 32,2), negatif öngörücü değeri ise 98,1 (90,1 - 99,7) idi (Şekil 14.). CRP >2 olduğunda duyarlılık % 50,0 (23,1-76,9), özgüllük % 76,9 (67,6-84,6), pozitif öngörücü değer 22,6 (9,6-41,1) ve negatif öngörücü değer 92,0 (84,1-96,7) olarak hesaplandı ($AUC: 0,666 P=0,045$). CRP >4 olduğunda ise duyarlılık % 35,7 (12,9-64,8), özgüllük % 94,2, pozitif öngörücü değer 45,5 (16,9-76,5) ve negatif öngörücü değer 91,6 (84,6-96,1) olarak hesaplandı ($AUC: 0,650 P=0,074$). CRP değeri yükseldikçe özgüllüğün arttığı ancak duyarlılığın azaldığı gözlemlendi.



Şekil 14. CRP değerinin CBE varlığını saptamadaki etkinliği.

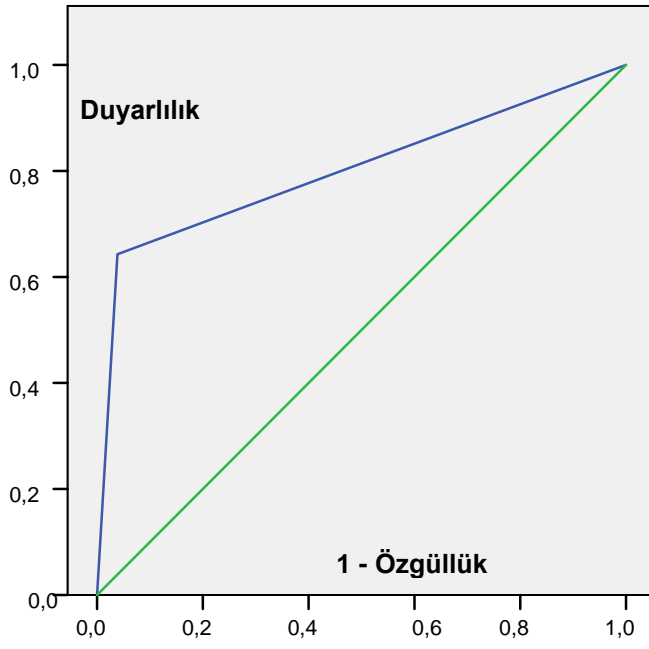
PCT değerinin CBE varlığını saptamadaki başarısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($AUC: 0,908$ $P<0,001$). ROC analizine göre 0,58 ng/ml üzerindeki PCT değerlerinin % 92,8 duyarlılık (66,1 - 98,8) ve % 90,3 özgüllükle (83,0 - 95,3) CBE varlığını saptadığı gözlemlendi. Pozitif öngörücü değeri 56,5 (34,5 - 76,8), negatif öngörücü değeri ise 98,9 (94,3 - 99,8) idi (Şekil 15.). PCT >2 ng/ml olarak alındığında duyarlılık % 42,9 (17,8-71,1), özgüllük % 95,2 (89,1-98,4), pozitif öngörücü değeri 54,5 (23,5-83,1) ve negatif öngörücü değeri 92,5 (85,8-96,7) olarak hesaplandı ($AUC: 0,690$ $P=0,021$). PCT değerleri >2 ng/ml olarak alındığında özgüllüğün arttığı ancak duyarlılığın çok azaldığı gözlemlendi.



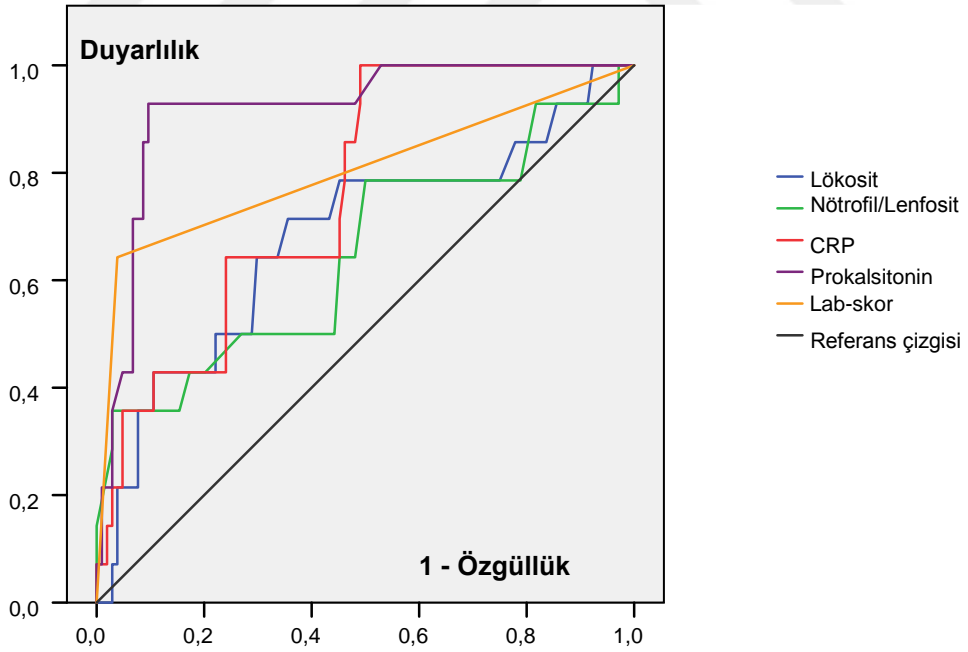
Şekil 15. Prokalsitonin değerinin CBE varlığını saptamadaki etkinliği.

Lab-skor ≥ 3 'ün CBE varlığını saptamadaki başarısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($AUC: 0,922 P<0,001$). ROC analizine göre Lab-skor ≥ 3 olduğunda % 64,3 (35,2-87,1) duyarlılık ve % 96,2 (90,4-98,9) özgüllükle CBE varlığını saptadığı gözlemlendi. Pozitif öngörücü değeri 69,2 (38,6-90,7), negatif öngörücü değeri ise 95,2 (89,2-98,4) idi (**Şekil 16.**).

Tüm enfeksiyon belirteçleri aynı ROC eğrisi üzerinde de sunuldu (**Şekil 17.**).



Şekil 16. Lab-skor ≥ 3 'ün CBE varlığını saptamadaki etkinliği.



Şekil 17. Enfeksiyon belirteçlerinin tanısal etkinliklerinin ROC eğrisi aracılığı ile karşılaştırılması.

Tablo 8. Enfeksiyon belirteçlerinin tanısal etkinliklerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi.

	Duyarlılık (%95 CI)	Özgüllük (% 95 CI)	PPV (% 95 CI)	NPV (% 95 CI)	+LR (% 95 CI)	-LR (% 95 CI)	AUC	P
Lökosit >12000	71,4 (41,9-91,4)	64,4 (54,4-73,6)	21,3 (10,7-35,7)	94,4 (86,2-98,4)	2 (1,4-2,9)	0,4 (0,2-1,1)	0,679	0,030*
Lökosit >15000	2,9 (178-71,1)	88,5 (80,7-93,9)	33,3 (13,4-59,0)	92 (84,8-96,5)	3,7 (2,0-6,8)	0,7 (0,3-1,3)	0,657	0,061
N/L >4	35,7 (12,9-64,8)	97,1 (91,8-99,4)	62,5 (24,7-91,0)	91,8 (85,0-96,2)	12,4 (6,1-25,0)	0,7 (0,2-2,2)	0,649	0,074
CRP >0,57	92,8 (66,1-98,8)	50,9 (41,0-60,9)	20,3 (11,3-32,2)	98,1 (90,1-99,7)	1,9 (1,5-2,4)	0,1 (0,2-0,9)	0,763	0,001*
CRP >2	50 (23,1-76,9)	76,9 (67,6-84,6)	22,6 (9,6-41,1)	92 (84,1-96,7)	2,2 (1,3-3,7)	0,7 (0,3-1,2)	0,635	0,109
CRP >4	35,7 (12,9-64,8)	94,2 (87,9-97,8)	45,5 (16,9-76,5)	91,6 (84,6-96,1)	6,2 (3,1-12,5)	0,7 (0,3-1,6)	0,65	0,074
PCT >0,58	92,8 (66,1-98,8)	90,3 (83,0-95,3)	56,5 (34,5-76,8)	98,9 (94,3 - 99,8)	9,7 (8,2-11,3)	0,1 (0,0-0,6)	0,908	<0,001*
PCT >2	42,9 (17,8-71,1)	95,2 (89,1-98,4)	54,5 (23,5-83,1)	92,5 (85,8-96,7)	8,9 (4,9-16,3)	0,6 (0,2-1,6)	0,69	0,021*
Lab skor ≥3	64,3 (35,2-87,1)	96,2 (90,4-98,9)	69,2 (38,6-90,7)	95,2 (89,2-98,4)	16,7 (11,3-24,7)	0,4 (0,1-1,2)	0,922	<0,001*

*P<0,05; PPV, pozitif öngörücü değer; NPV, negatif öngörücü değer; %95 CI, %95 güven aralığı; +LR, pozitif yalancı değer; -LR, negatif yalancı değer; N/L, nötrofil/lenfosit oranı; CRP, C-reaktif protein; PCT, prokalsitonin

CBE varlığını saptamada kullanılacak belirteçleri belirlemek amacıyla, enter model tek yönlü lojistik regresyon analizi yapıldı. Nötrofil/lenfosit oranı, MPV, CRP ve PCT anlamlı bulundu (**Tablo 9.**).

CBE saptamada kullanılacak bağımsız belirteçleri belirlemek amacıyla, tek yönlü lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan belirteçler Backward LR model çok yönlü lojistik regresyonu ile değerlendirildi. PCT, CRP ve nötrofil/lenfosit oranı, CBE saptamada bağımsız birer belirteç olarak belirlendi. PCT değerinde 1 ng/ml artışın CBE riskini 4,4 kat, CRP değerinde 1 mg/dl artışın 1,4 kat ve nötrofil/lenfosit oranında 1 değer artışın 1,6 kat arttırdığı saptandı (**Tablo 10.**).

Tablo 9. Tek yönlü lojistik regresyon analizi (Enter model).

	Beta	Odds ratio (%95 güven aralığı)	P
Cinsiyet	1,532	4,626 (0,691-30,971)	0,114
Yaş	0,037	1,038 (0,960-1,122)	0,35
Yaş grubu	-2,102	0,122 (0,005-3,311)	0,212
Ateş derecesi	-0,714	0,490 (0,074-3,242)	0,459
Ateş süresi	-0,044	0,957 (0,907-1,010)	0,109
Lökosit	0	1,000 (1,000-1,000)	0,884
Nötrofil/lenfosit	0,718	2,051 (1,059-3,971)	0,033*
MPV	1,005	2,733 (1,026-7,279)	0,044*
Trombosit	-0,004	0,996 (0,983-1,009)	0,56
EÇH	0,079	1,082 (0,853-1,372)	0,517
Fibrinojen	-0,004	0,996 (0,987-1,005)	0,403
CRP	0,69	1,994 (1,189-3,343)	0,009*
PCT	1,395	4,035 (1,259-12,931)	0,019*

* $P < 0,05$; MPV, ortalama trombosit hacmi; EÇH, eritrosit çökme hızı; CRP, C-reaktif protein; PCT, Prokalsitonin

Tablo 10. CBE saptamada kullanılacak bağımsız belirteçlerin çok yönlü lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

	Beta	Odds ratio (%95 güven aralığı)	P
PCT	1,484	4,411 (1,717-11,336)	0,002*
CRP	0,363	1,438 (1,053-1,964)	0,022*
Nötrofil/lenfosit	0,498	1,646 (1,086-2,496)	0,019*
MPV	0,603	1,827 (0,960-3,475)	0,066

* $P < 0,05$; PCT, prokalsitonin; CRP, C-reaktif protein; MPV, ortalama trombosit hacmi

CBE saptanan grupta İBE tanısı alan hastalarla İBE tanısı almayan hastalar karşılaştırıldı. Tüm sürekli veriler iki grup arasında normal dağılım gösterdiğinden, istatistik yöntem olarak bağımsız iki örneklem *t* testi kullanıldı (**Tablo 11**).

İBE saptanan grupta 3 kız (% 50), 3 erkek (% 50) var iken, İBE saptanmayan grupta 3 kız (% 37,5), 5 erkek (% 62,5) vardı. İBE saptanan grupta yaş ortalaması $39,75 \pm 37,00$ ay, İBE saptanmayan grupta ise $45,00 \pm 43,52$ ay idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $P=0,529$ ve $P=0,811$).

İBE saptanan grupta ortalama ateş yüksekliği $39,35\pm0,48^{\circ}\text{C}$, İBE saptanmayan grupta ise $39,19\pm0,48^{\circ}\text{C}$ idi. İBE saptanan grupta ateş süresi ortalama $23,00\pm14,29$ saat iken, İBE saptanmayan grupta $39,00\pm14,34$ saat idi. İki grup arasında ateş yüksekliği ve ateş süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $P=0,545$ ve $P=0,061$).

İBE saptanan grupta lökosit sayısı ortalama $15.841\pm5.662/\text{mm}^3$ iken İBE saptanmayan grupta $12.287\pm4.822/\text{mm}^3$ idi. İki grup arasında lökosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,229$). İBE saptanan grupta ortalama nötrofil/lenfosit oranı $3,81\pm2,93$ iken İBE saptanmayan grupta $2,73\pm2,87$ idi. İki grup arasında nötrofil/lenfosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,504$). İBE saptanan grupta ortalama MPV değeri $7,84\pm1,60$ fl iken İBE saptanmayan grupta $8,16\pm1,48$ fl idi. İki grup arasında MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,705$).

İBE saptanan grupta trombosit sayısı ortalama $294.667\pm75.492/\text{mm}^3$ iken İBE saptanmayan grupta $300.375\pm75.339/\text{mm}^3$ idi. İki grup arasında trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,891$).

İBE saptanan grupta ortalama EÇH değeri $9,83\pm4,66/\text{saat}$ iken İBE saptanmayan grupta $11,75\pm4,20/\text{saat}$ idi. İki grup arasında EÇH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,436$). İBE saptanan grupta ortalama fibrinojen değeri $325,50\pm65,26$ mg/dl iken İBE saptanmayan grupta $358,50\pm154,27$ mg/dl idi. İki grup arasında fibrinojen değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,634$).

İBE saptanan grupta ortalama CRP değeri $3,71\pm2,51$ mg/dl iken İBE saptanmayan grupta $2,62\pm2,80$ mg/dl idi. İki grup arasında CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,467$). İBE saptanan 6 hastanın 5'inde (% 83,3) CRP değeri >2 mg/dl iken İBE saptanmayan 8 hastanın 3'ünde (% 37,5) CRP değeri >2 mg/dl idi. İki grup arasında >2 mg/dl CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,121$).

İBE saptanan grupta ortalama PCT değeri $1,63\pm0,92$ ng/ml iken İBE saptanmayan grupta $1,31\pm0,96$ ng/ml idi. İki grup arasında PCT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,542$). İBE saptanan 6 hastanın 2'sinde (% 33,3) PCT değeri >2 ng/ml iken İBE saptanmayan 8 hastanın 4'ünde (% 50) PCT değeri >2

ng/ml idi. İki grup arasında >2 ng/ml PCT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,471$).

İBE saptanan grupta 4 hastada (% 6,7), saptanmayan grupta 5 hastada (% 6,3) Lab-skor ≥ 3 puan idi. İki grup arasında Lab-skor ≥ 3 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0,657$).

Tablo 11. İnvazif bakteriyel enfeksiyon saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

	İBE saptanan grup (n=6)	İBE saptanmayan grup (n=8)	P
Cinsiyet (kız/erkek)	3/3 ^a	3/5 ^a	0,529
Yaş (ay)	39,75±37,00 ^b	45,00±43,52 ^b	0,811
Ateş yüksekliği (°C)	39,35±0,48 ^b	39,19±0,48 ^b	0,545
Ateş süresi (saat)	23,00±14,29 ^b	39,00±14,34 ^b	0,061
Lökosit (/mm ³)	15.841±5.662 ^b	12.287±4.822 ^b	0,229
Nötrofil/lenfosit	3,81±2,93 ^b	2,73±2,87 ^b	0,504
MPV (fl)	7,84±1,60 ^b	8,16±1,48 ^b	0,705
Trombosit (/mm ³)	294.667±75.492 ^b	300.375±75.339 ^b	0,891
CRP (mg/dl)	3,71±2,51 ^b	2,62±2,80 ^b	0,467
PCT (ng/ml)	1,63±0,92 ^b	1,31±0,96 ^b	0,542
EÇH (/saat)	9,83±4,66 ^b	11,75±4,20 ^b	0,436
Fibrinojen (mg/dl)	325,50±65,26 ^b	358,50±154,27 ^b	0,634
Lab-skor ≥ 3	4/6 ^a	5/8 ^a	0,657

MPV, ortalama trombosit hacmi; EÇH, eritrosit çökme hızı; CRP, C-reaktif protein; PCT, Prokalsitonin

^aKi-kare, sayı, ^bBağımsız iki örneklem t testi, ortalama±standart sapma

5. TARTIŞMA

Ateş, çocuklarda acil servislere ve çocuk hastalıkları polikliniklerine başvuruların en önemli nedenlerinden biridir.⁸⁹⁻⁹⁴ Bu hastaların önemli bir kısmında öykü ve fizik muayene ile tanı konulabilmekle beraber, yaklaşık % 20'sinde ateş odağı saptanamamaktadır.⁹⁵ Ateş yakınması ile başvuran toksik ya da hasta görünümlü çocuklarda sepsis ihtimali yüksek olduğundan, bir an önce ve agresif bir şekilde antibiyotik tedavisi başlanması konusunda fikir birliği vardır.⁹⁶ Ancak öykü ve fizik muayene ile ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü çocuklarda, acil ve çocuk hekimleri tanı koyma ve tedaviye başlama konularında ciddi zorluklar yaşamaktadırlar.⁹⁷

Ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü hastalarda CBE ile fokal bakteriyel enfeksiyonlar ya da viral enfeksiyonların ayırımını yapmak, antibiyotik tedavisine karar vermek açısından çok önemlidir. Tanı konulamaması nedeniyle etkili antibiyotik tedavisi başlanmamış CBE hastalarında hayatı tehdit eden ya da sekel bırakan komplikasyonlar gelişebilmekte iken, gereksiz antibiyotik kullanımı hem yüksek maliyetlere hem de antibiyotik direnci gelişmesine neden olmaktadır.⁹⁸ Öte yandan bu hastalarda ateş kaynağının çoğunlukla viral enfeksiyonlar olduğu, ancak az bir kısmında CBE saptandığı bildirilmiştir.⁹⁹ Gizli bakteriyemi, İYE, pnömoni, menejit, bakteriyel gastroenterit ve septik artrit CBE nedenlerindedir.

Ateş yakınması ile başvuran iyi görünümlü hastalarda CBE varlığını öngörücü faktörler olarak yaş, ateşin derecesi, ateş süresi gibi klinik bulgular ve CRP, PCT gibi laboratuvar belirteçleri kullanılmaktadır.^{86,87,95} Birçok çalışmada, ateş yakınması ile başvuran çocuklarda CBE varlığını saptamak amacıyla klinik ve laboratuvar belirteçler kombine bir şekilde değerlendirilmiş olsa da, CBE varlığını maksimum hassaslıkta saptayan tek bir test ya da testler topluluğu henüz yoktur.^{87,97}

Bağışıklık sistemleri immatür olduğundan, 3 ay altı infantlarda bakteriyemi, sepsis, menenjit gibi CBE gelişme riski daha yüksektir.¹⁰⁰ Bu yaş grubunda makrofaj aktivasyonu ve opsonizasyon kapasitesi düşüktür, ayrıca nötrofil aktivitesi zayıftır.¹⁰¹ Ateş odağının saptanamadığı çocukların değerlendirildiği çalışmaların önemli bir kısmında 3 aydan küçük infantlar, bir kısmında da 3 ay-3 yaş arası çocuklar

değerlendirilmiştir.¹⁰²⁻¹¹² Literatürde ateş odağı saptanamayan 3 yaş üstü çocuklarda CBE riskini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü 3 ay 17 yaş arası çocuklarda CBE varlığını belirlemede kullanılabilecek klinik ve laboratuvar belirteçlerinin tanımlanmasıdır.

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*) ve pnömokok aşılarının rutin uygulamaya girmesinden önceki dönemlerde, 3 ay altındaki ateşli çocuklarda CBE sıklığının % 2-16,7 ve 3 ay-3 yaş arası çocuklarda % 2,5-11 olduğu bildirilmiştir.^{102,103} *H. influenzae* ve pnömokok aşılarının rutin uygulamaya girmesinden sonraki dönemde ise toksik görünümlü olmayıp ateş odağı belirlenemeyen çocuklarda CBE sıklığının 3 ay altında % 1,2-2 ve 3 ay-3 yaş arasında % 1,5-2,3 olduğu bildirilmiştir.^{104,105} Bressan ve ark.¹⁰⁶ ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü <28 gün infantlarda CBE sıklığını % 25,3 olarak bildirmişlerdir. Gomez ve ark.¹⁰⁷ 3 ay altında, ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü 1112 hastada yaptıkları çalışmada CBE sıklığını % 26,0 olarak saptamışlardır. Lacour ve ark.¹⁰⁸ ateş odağı saptanamayan, 3 ay altı 202 hastada yaptıkları araştırmada CBE sıklığını % 27,0 olarak bildirmişlerdir. Andreola ve ark.¹⁰⁹ ateş odağı saptanamayan, 3 ay altı 408 hastada yaptıkları çalışmada CBE sıklığını % 23,1 olarak bildirmişlerdir. Elhassanien ve ark.¹¹⁰ ateş odağı saptanamayan, 3 yaş altı 385 hastada yaptıkları çalışmada CBE sıklığını % 6,8 olarak bildirirken, iyi görünümlü <1 ay infantlarda 4,1, 1-3 ay arası infantlarda % 4,6 ve 3 ay-3 yaş arası çocuklarda % 1,8 olarak bildirmişlerdir. Machado ve ark.¹¹¹ ateş odağı saptanamayan, 3 yaş altı 251 hastada yaptıkları çalışmada CBE sıklığını % 9,1 olarak bildirmişlerdir. Kıyıkım¹¹² ülkemizde *H. influenzae* ve pnömokok aşılarının rutin uygulamaya girmesinden sonraki dönemde yaptığı çalışmada, ateş odağı belirlenemeyen 1 yaş altı 109 hastada CBE sıklığını % 11,9 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamıza 3 ay ile 17 yaş arasındaki ateşli çocuklar alındı ve CBE sıklığı tüm yaş gruplarında % 11,9 olarak saptandı. CBE sıklığı 3 ay-3 yaş arasında % 13,0 ve 3 yaş üstünde % 9,8 idi. Çalışmalar arasında CBE oranlardaki farklılığın çalışmalara alınan hastaların yaş grupları, genel görünüm, aşılama oranları ve tıbbi hizmetlere ulaşmadaki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Antonyrajah ve Mukundan¹¹³ konjuge pnömokok aşısının rutin olarak uygulamaya girmesinden sonra 3 yaş altı ateşli çocuklardaki bakteriyemi riskinin % 1'lere düştüğünü ve idrar yolu enfeksiyonlarının daha sık saptanmaya başladığını

bildirmişlerdir. Bandyopadhyay ve ark.¹¹⁴ da *H. influenzae* aşısının rutin uygulamaya girmesinden sonra 3 yaş altı çocuklarda bakteriyemi saptanma sıklığının azaldığını bildirmişlerdir. İdrar yolu enfeksiyonlarının, odağı belirlenemeyen ateşli çocuklarda en sık görülen enfeksiyon türü olduğu ve sıklığının bu grupta % 5-7 arasında değiştiği bildirilmiştir.¹¹⁵ Kıyıkım¹¹² ateş odağı belirlenemeyen 3 yaş altı çocuklarda bakteriyemi sıklığını % 4,5, İYE sıklığını % 6,4 ve pnömoni sıklığını % 0,9 olarak bildirmiştir. Machado ve ark.¹¹¹ ateş odağı belirlenemeyen 3 yaş altı çocuklarda İYE sıklığını % 7,4, pnömoni sıklığını % 1,4 ve bakteriyemi sıklığını % 0,4 olarak bildirmişlerdir. Gomez ve ark.¹⁰⁷ ateş odağı belirlenemeyen iyi görünümlü 3 ay altı infantlarda, invazif bakteriyel enfeksiyon sıklığını % 2,1 olarak bildirmişlerdir. Mahajan ve Stanley¹⁰³ ise ateş odağı belirlenemeyen 3 yaş altı çocuklarda bakteriyemi sıklığını % 1,8, İYE sıklığını % 8 ve pnömoni sıklığını % 3,5 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda invazif bakteriyel enfeksiyon sıklığı % 5,1 (4 hastada gizli bakteriyemi ve 2 hastada İYE 'na eşlik eden bakteriyemi), idrar yolu enfeksiyonu sıklığı % 5,1 ve pnömoni sıklığı % 3,4 olarak saptandı.

Herz ve ark.¹¹⁶ Amerika Birleşik Devletleri'nde *H. influenzae* ve konjuge pnömokok aşılması sonrasında, kan kültürlerinde çoğunlukla *E.coli*, *Salmonella spp.* ve *S. aureus* ürediğini bildirmişlerdir. Ülkemizde *H. influenzae* ve konjuge pnömokok aşılarının rutin olarak uygulanmaya başlamasından sonraki dönemde yapılan çalışmada, Kıyıkım¹¹² gizli bakteriyemi saptanan 5 hastalarında da *S. aureus* ürediğini bildirmiştir. Çalışmamızda kan kültüründe üreme saptanan 1 hastada *S. aureus*, 1 hastada *Klebsiella spp.*, 1 hastada *Enterococcus spp.*, 1 hastada *Brusella melitensis* ve idrar kültüründe üreme olan 2 hastanın kan kültüründe de *E. coli* üredi. Gelişmiş ülkelerde kan kültürlerinde kontaminasyon oranları % 2-2,9 olarak bildirilmektedir.^{95,102,117} Çalışmamızda kan kültürlerinde kontaminasyon oranı % 3,0 idi.

Ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü hastalarda, cinsiyetin CBE gelişimi açısından bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir.¹⁰²⁻¹¹² Çalışmamızda CBE saptanan hastaların 6'sı kız (% 42,9) ve 8'i erkek (% 57,1) idi. Önceki çalışmalarla benzer şekilde, çalışmamızda CBE saptanan grupla saptanmayan grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

CBE gelişme riskinin 3 yaş altı çocuklarda, özellikle bağışıklık sisteminin immatür olduğu 3 ay altı infantlarda yüksek olduğu bildirilmiştir.^{96,100,118} Mahajan ve

Stanley¹⁰³ ateşli çocuklarda yaş küçüldükçe CBE saptanma riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Berezin ve Iazzetti¹¹⁹ ve Elshout ve ark.¹²⁰ çalışmalarında yaş ile CBE arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Kıyıkım¹¹² 1 ay ile 3 yaş arasındaki ateş odağı saptanamayan hastalarda yaptıkları çalışmada, yaş ile CBE arasında ilişki olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda CBE saptanan hastaların yaş ortalaması 40,04±40,85 ay idi. CBE saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Üç ay-3 yaş arası hastalarda CBE sıklığı % 13,0 ve >3 yaş hastalarda % 9,8 olarak hesaplandı. Üç yaş altı ile 3 yaş üstü ateş odağı belirlenemeyen iyi görünümülü çocuklar arasında, CBE saptanma sıklığının istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi. Lojistik regresyon analizinde yaşın CBE gelişimini öngören bağımsız bir belirteç olmadığı görüldü.

Ateş yüksekliği ile CBE gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^{99,116,121,122} Ancak birçok çalışmada ateş yüksekliği ile CBE gelişimi arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir.^{103,112,123,124} Çalışmamızda CBE saptanan grupla saptanmayan grup arasında ateş yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, ayrıca lojistik regresyon analizinde ateş yüksekliğinin CBE gelişimini öngören bağımsız bir belirteç olmadığı görüldü. Toplumların ateş düşürücü kullanma alışkanlıklarının çalışmaların sonuçları üzerinde etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Ateşin süresi ile CBE gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^{116,125,126} Goh ve ark.¹²⁷ ateşin süresinin CBE varlığını saptamada öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Ancak ateşin süresi ile CBE gelişimi arasında ilişki olmadığını bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{109,112,118,123} Benzer şekilde, çalışmamızda ateşin süresi ile CBE gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Lökosit sayısı ile CBE gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^{109,123,128,129} Herz ve ark.¹¹⁶ rutin konjuge pnömokok aşılması sonrasında lökosit değerlerinin bakteriyemiye öngörücü değerinin azaldığını bildirmişlerdir. Kıyıkım¹¹² CBE saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar arasında lökosit sayısı açısından anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir. Birçok çalışmada ise >15000/mm³ lökosit sayısının CBE ile ilişkili olduğu, ancak CBE saptamada PCT ve CRP kadar duyarlı olmadığı bildirilmiştir.^{103,123,124,130,131} Çalışmamızda CBE saptanan hastalardaki lökosit sayısı, CBE saptanmayanlardakine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ROC

analizinde $>12000/\text{mm}^3$ lökosit sayısının duyarlılığı % 71,4 ve özgülüğü % 64,4 olarak hesaplandı (pozitif öngörücü değeri 21,3 ve negatif öngörücü değeri 94,4). $>15000/\text{mm}^3$ lökosit değerleri temel alındığında ise özgülüğün arttığı (% 88,5) ancak duyarlılığın azaldığı (% 42,9) gözlemlendi. Lojistik regresyon analizinde ise lökosit sayısının CBE saptamada tek başına bağımsız bir belirteç olmadığı görüldü.

Artmış nötrofil/lenfosit oranının, bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısında öngörücü bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.^{132,133} Gürol ve ark.¹³⁴ <5 nötrofil/lenfosit oranının, bakteriyemi tanısını dışlama kriteri olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ancak Lowsby ve ark.¹³⁵ 1954 hastada yaptıkları bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranının bakteriyemi ayırt etmede yetersiz kaldığını bildirmişlerdir. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü hastalarda CBE ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda CBE hastalarında nötrofil/lenfosit oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca lojistik regresyon analizinde, nötrofil/lenfosit oranının CBE saptamada tek başına bağımsız bir belirteç olduğu görüldü. Ancak ROC analizinde cut-off değeri 4 olarak bulunan nötrofil/lenfosit oranının CBE saptanmasında özgülüğünün yüksek (% 97,1) duyarlılığının ise düşük olduğu (% 35,7) gözlemlendi. Nötrofil/lenfosit oranı ile lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Trombositlerin inflamasyon sürecinde önemli rolleri bulunmaktadır. Sitokinler ve koagülanlar gibi değişik inflamasyon faktörleri trombositler tarafından salınmaktadır.¹³⁶ Prina ve ark.⁷⁵ trombosit sayısındaki artışın toplumdan kazanılmış atipik pnömonilerde klinik durumun kötüye gidişinin işaretçisi olduğunu bildirmiştir. Wuescher ve ark.⁷⁶ sepsiste meydana gelen trombositopenin, *S. aureus* bakteriyemisine karşı korunmada trombositlerin önemini gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Ancak trombosit sayısının bakteriyemi ya da bakteriyel enfeksiyonlarda değişmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur.^{137,138} Çalışmamızda CBE saptanan grupla saptanmayan grup arasında trombosit sayısı açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

MPV trombosit aktivitesi ile değişmektedir. İnflamasyona cevap olarak trombositlerin aktifleştiği ve aktif trombositlerin boyutlarının büyüdüğü bildirilmiştir.^{136,139} Yapılan çalışmalarda MPV'nin neonatal sepsis, piyelonefrit ve pnömoni tanılarında öngörücü bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.^{138,140,141} Ancak Ateş ve ark.¹⁴² MPV değerlerinin sepsis hastalarında anlamlı şekilde değişmekle

beraber özgüllük ve duyarlılığının düşük olduğunu ve sepsis tanısında bir belirteç olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü hastalarda CBE ile MPV arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda CBE saptanan grupta ölçülen MPV değerleri ile CBE saptanmayan grupta ölçülen değerler arasında anlamlı fark bulunmadı.

Eritrosit çökme hızı bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanılmakla beraber test sonucunu etkileyen anemi ve doku hasarı gibi enfeksiyon dışı birçok durum nedeniyle güvenilirliği tartışmalıdır.¹⁴³ CBE'ü inceleyen çalışmaların çok azında EÇH değerlendirilmiştir. Kıykım¹¹² EÇH'nın 12 aydan küçük CBE hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmiştir. Berger ve ark.¹⁴⁴ ise EÇH değerlerinin CBE saptanan infantlarda anlamlı derecede yükseldiğini ancak lojistik regresyon analizinde CBE varlığını belirlemede bağımsız bir belirteç olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda CBE saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar arasında EÇH açısından anlamlı fark bulunmadı.

Fibrinojen, akut faz belirteci olarak kullanılan bir pıhtılaşma faktörüdür. Sepsisin geç dönemlerinde arttığından, ağır sepsisin tanısında kullanılmaktadır.^{145,146} Septik artrit ve atipik pnömoni tanısında da tanı koydurucu bir belirteç olduğu bildirilmiştir.^{147,148} Ancak fibrinojen düzeyleri travma ve obezite gibi bakteriyel enfeksiyon dışı faktörlerden de etkilenmektedir.^{149,150} Bildiğimiz kadarıyla, literatürde ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü hastalarda CBE ile fibrinojen arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda CBE saptanan grupla saptanmayan hastalar arasında fibrinojen düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

CRP, enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan nedenlerle meydana gelen inflamasyona cevap olarak karaciğerden salınan bir akut faz reaktanıdır.¹⁵¹ Bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanılmakta ve CBE saptamada lökositten daha duyarlı bir test olduğu bildirilmektedir.^{109,122-124} Ancak Sanders ve ark.¹⁵² CRP'nin, acil servise başvuran ateşli çocuklarda CBE ve aynı zamanda bakteriyel enfeksiyon varlığını dışlamadaki gücünün orta düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. CRP bakteriyel enfeksiyonlar yanında viral enfeksiyonlar ve enfeksiyöz olmayan nedenlerle de yükselebildiğinden, diğer akut faz reaktanları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir. Van der Bruel ve ark.¹³¹ CRP ve PCT'nin CBE varlığını saptamada ve dışlamadaki gücünün benzer olduğunu, ancak PCT değerlerinin daha erken dönemde, CRP

değerlerinin ise biraz daha geç dönemde yükseldiğini bildirmişlerdir. Kıykım¹¹² 1 yaş altındaki iyi görünümlü ateşli infantlarda, CRP'nin CBE varlığını saptamada en duyarlı test olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda CRP değerleri, CBE saptanan hastalarda saptanmayanlara oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Çok yönlü lojistik regresyon analizinde, CRP'nin CBE varlığını saptamada tek başına bağımsız bir öngörücü belirteç olduğu gözlemlendi. Ancak ROC analizinde CRP'nin CBE varlığını saptamadaki etkinliğinin PCT'ye oranla zayıf olduğu gözlemlendi.

CRP'nin CBE varlığını saptamadaki cut-off değerleri tartışmalıdır. Cut-off değeri 8 mg/dl olarak alındığında özgüllüğün % 90 olduğu ancak duyarlılığın % 40-50'lere düştüğü, 2mg/dl olarak alındığında ise duyarlılığın % 80 ve özgüllüğün % 70 olduğu bildirilmiştir.¹³¹ Kıykım¹¹² 1,6 mg/dl CRP değerlerinin CBE varlığını saptamadaki duyarlılığının % 92, özgüllüğünün ise % 52 olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda CBE tanısı alan hastalarda CRP'nin cut-off değeri 0,57 mg/dl olarak bulundu, duyarlılığı % 92,8 ve özgüllüğü % 50,9 olarak hesaplandı. Cut-off değeri 2 mg/dl olarak alındığında duyarlılık % 50,0 ve özgüllük % 76,9 iken, 4 mg/dl olarak alındığında duyarlılık % 35,7 ve özgüllük % 94,2 idi. Yüksek CRP değerlerinin CBE varlığını saptamada daha özgül olduğu, ancak duyarlılığın azaldığı gözlemlendi. Ayrıca CRP ile PCT değerleri ile arasında pozitif korelasyon saptandı.

PCT, özellikle bakteriyel ajanlarla gelişen sistemik enfeksiyonlara cevap olarak salgılanan bir akut faz reaktanıdır.¹⁵³ İnflamasyonun erken dönemlerinde yükselmeye başlayıp 12 saatte pik değerlere ulaşmaktadır.¹⁵⁴ Ateş odağı belirlenemeyen çocuklarda PCT'nin, CBE varlığını saptamada CRP ve lökositten daha duyarlı bir enfeksiyon belirteci olduğu bildirilmiştir.^{103,109,124,131} Gomez ve ark.¹⁰⁷ CRP ve PCT'nin CBE saptamadaki etkinliklerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir. Thompson ve ark.¹²² PCT ve CRP'nin CBE varlığını saptamadaki tanısal etkinliklerinin benzer olduğunu, ancak her ikisinin de CBE tanısını dışlamada yetersiz olduğunu ve klinik bulgularla beraber değerlendirilmeleri gerektiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda CBE saptanan hastalardaki PCT değerleri, saptanmayan hastalardakine göre anlamlı derecede yüksek bulundu. PCT değerleri ile CRP değerleri ve nötrofil/lenfosit oranları arasında pozitif korelasyon saptandı. Çok yönlü lojistik regresyon analizinde, PCT'nin CBE varlığını saptamada tek başına bağımsız bir belirteç olduğu gözlemlendi. Ayrıca, ROC analizinde

PCT'nin tanısal etkinliğinin CRP ve nötrofil/lenfosit oranından daha iyi olduğu bulundu.

PCT için cut-off değeri birçok çalışmada 0,5 ng/ml olarak bulunmuş, duyarlılığı % 63-94 özgüllüğü ise % 68-87 arasında hesaplanmıştır.^{108,109,131,154} Maniaci ve ark.¹⁵⁵ 0,12 ng/ml cut-off değerinin, 3 ay altı infantlardaki CBE varlığını saptamada % 95 duyarlılığa ve % 25,5 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Gomez ve ark.¹⁰⁷ CBE varlığını saptamada PCT için en güvenilir cut-off değerinin 2 ng/ml olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda PCT için cut-off değeri % 92,8 duyarlılık ve % 90,3 özgüllükle 0,58 ng/ml olarak bulundu. Cut-off değeri 2 ng/ml olarak alındığında özgüllüğün % 95,2'ye yükseldiği ancak duyarlılığın çok düştüğü (% 42,9) gözlemlendi. Çalışmamızda CBE varlığını saptamada en duyarlı testin PCT olduğu görüldü.

Galetto-Lacour ve ark.¹⁵⁶ odağı saptanamayan ateş olgularının değerlendirilmesi amacıyla PCT, CRP ve tam idrar analizinden oluşan üçlü skorlama sistemini (Lab-skor) bulmuşlardır. Bu skorlama sistemi ile CBE varlığının % 94 duyarlılık ve % 81 özgüllükle saptanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bressan ve ark.¹⁵⁷ Lab-skorun tanısal etkinliğinin PCT, CRP ve lökosit sayısının tek tek etkinliklerinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda Lab-skor ≥ 3 'ün, CBE varlığını saptamadaki duyarlılığı % 64,3 ve özgüllüğü % 96,2 olarak bulundu. Pozitif öngörücü değeri 69,2 ve negatif öngörücü değeri 95,2 idi. Lab-skor ≥ 3 'ün CBE varlığını saptamadaki etkinliğinin, tek başına bakılan PCT'nin etkinliğinden biraz daha zayıf olduğu gözlemlendi.

Gomez ve ark.¹⁰⁷ CBE tanısı alan iyi görünümlü <3 ay infantlarda, mutlak nötrofil sayısı, CRP ve PCT değerlerinin İBE saptanan grupta İBE saptanmayan gruba göre anlamlı düzeyde arttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, >2 ng/ml PCT değerlerinin İBE'ü saptamada en duyarlı belirteç olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda CBE tanısı alan 3 ay-17 yaş arası hastalarda, İBE saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında nötrofil/lenfosit oranı, CRP, PCT ve Lab-skor ≥ 3 değerleri açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

- 1) Çalışmaya alınan 118 hastanın 14'ünde (% 11,9) CBE saptandı. CBE saptanan grupta 4 hasta (% 28,6) gizli bakteriyemi, 6 hasta (% 42,9) idrar yolu enfeksiyonu ve 4 hasta (% 28,6) pnömoni tanısı aldı.
- 2) CBE sıklığı 3 yaş altında % 13,0 ve 3 yaş üstünde % 9,8 olarak saptandı.
- 3) Gizli bakteriyemi tanısı alan hastaların kan kültürlerinde 1 hastada *S. aureus*, 1 hastada *Klebsiella spp.*, 1 hastada *Enterococcus spp.* ve 1 hastada *Brusella melitensis* üredi. İdrar yolu enfeksiyonu saptanan 6 hastanın 3'ünde (% 50) *E. coli*, 2'sinde (% 33,3) *Klebsiella spp.* ve 1'inde (% 16,7) *Proteus spp.* üredi. İdrar kültüründe üreme olan 2 hastanın (% 33,3) kan kültürlerinde de *E. coli* üredi.
- 4) CBE saptanmayan grubun yaş ortalaması 40,04±40,85 ay ve CBE saptanmayan grubun yaş ortalaması 42,00±38,38 ay idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0,865).
- 5) CBE saptanan grupla saptanmayan grup arasında ateş yüksekliği ve ateşin süresi açısından anlamlı fark yoktu.
- 6) CBE saptanan grupta lökosit, nötrofil/lenfosit oranı, CRP, PCT ve Lab-skor değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi.
- 7) CBE saptanan grupta PCT ile CRP ve nötrofil/lenfosit oranları arasında ve lökosit sayısı ile nötrofil/lenfosit oranı arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- 8) ROC analizine göre 12000/mm³ üzerindeki lökosit sayısının % 71,4 duyarlılık (41,9-91,4) ve % 64,4 özgüllükle (54,4-73,6) CBE varlığını saptadığı gözlemlendi (AUC: 0,679 P=0,030).
- 9) ROC analizine göre 4 üzerindeki nötrofil lenfosit oranlarının % 35,7 duyarlılık (12,9 - 64,8) ve % 97,1 (91,8 - 99,4) özgüllüğe sahip olduğu gözlemlendi (AUC: 0,649 P=0,074).
- 10) ROC analizine göre 0,57 mg/dl üzerindeki CRP değerlerinin % 92,8 duyarlılık (66,1 - 98,8) ve % 50,9 özgüllükle (41,0 - 60,9) CBE varlığını saptadığı gözlemlendi (AUC: 0,763 P=0,001). CRP >2 olduğunda duyarlılık % 50,0 ve özgüllük % 76,9 (AUC: 0,635 P=0,109), CRP >4 olduğunda ise duyarlılık % 35,7 ve özgüllük % 94,2 (AUC: 0,650 P=0,074) olarak hesaplandı. CRP değeri yükseldikçe özgüllüğün arttığı ancak duyarlılığın azaldığı gözlemlendi.

- 11) ROC analizine göre 0,58 ng/ml üzerindeki PCT değerlerinin % 92,8 duyarlılık (66,1 - 98,8) ve % 90,3 özgüllükle (83,0 - 95,3) CBE varlığını saptadığı gözlemlendi (AUC: 0,908 P<0,001). PCT >2 ng/ml olarak alındığında duyarlılık % 42,9 ve özgüllük % 95,2 olarak hesaplandı (AUC: 0,690 P=0,021). PCT değerleri >2 ng/ml olarak alındığında özgüllüğün arttığı ancak duyarlılığın çok azaldığı gözlemlendi.
- 12) Çalışmamızda CBE varlığını saptamada en duyarlı testin PCT olduğu görüldü.
- 13) Çalışmamızda Lab-skor ≥ 3 'ün, CBE varlığını saptamadaki duyarlılığı % 64,3 ve özgüllüğü % 96,2 bulundu. Pozitif öngörücü değeri 69,2 ve negatif öngörücü değeri 95,2 idi.
- 14) Çok yönlü lojistik regresyon analizinde PCT, CRP ve nötrofil/lenfosit oranları, CBE saptamada bağımsız birer belirteç olarak saptandı. PCT değerinde 1 ng/ml artışın CBE riskini 4,4 kat, CRP değerinde 1 mg/dl artışın 1,4 kat ve nötrofil lenfosit oranında 1 değer artışın 1,6 kat arttırdığı saptandı.
- 15) İBE saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında nötrofil/lenfosit oranı, CRP, PCT ve Lab-skor ≥ 3 değerleri açısından anlamlı fark gözlemlenmedi.

6.2. Öneriler

- 1) Ateş odağı saptanamayan 3 ay-17 yaş arasındaki çocuklarda CBE varlığını saptamada lökosit sayısı, MPV, EÇH ve fibrinojenin tanısal etkinlikleri yetersizdir.
- 2) CBE varlığını saptamada nötrofil/lenfosit oranı, CRP, PCT ve Lab-skor etkin laboratuvar yöntemleridir.
- 3) PCT, CBE varlığını saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek test olarak öne çıkmaktadır.
- 4) Ateş odağı saptanamayan iyi görünümlü çocuklarda CBE varlığının saptanması ya da ekarte edilmesi amacıyla her hastada PCT değerleri ya da PCT, CRP ve tam idrar analizinin birlikte değerlendirildiği skorlama yöntemlerinin kullanılması uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. **Harper MB.** Update on the management of the febrile infant. *Clin Pediatr Emerg Med* **2004**;5:5-12.
2. **Saunders M and Gorelick MH.** Evaluation of the sick child in the office and clinic. *Nelson Text Book of Pediatrics*. Ed: Kleigman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. 20th Ed., Philadelphia:Elsevier Saunders, **2011**.
3. **Lee GM, Harper MB.** Risk of bacteremia for febrile young children in the post haemophilus influenzae tybe b era. *Arch Pediatr Adolesc Med***1998**; 152:624-628.
4. **Soman M.** Characteristics and management of febrile young children seen in a family practice. *J Fam Pract***1985**; 21:117-122.
5. **Simon L, Gauvin F, Amre DK.** Serum procalcitonin and c-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:354-359.
6. **Mackowiak AP.** Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2010**: 765-778.
7. **Biddle C.** The Neurobiology of the human febrile response. *AANA J***2006**; 74:145-150.
8. **El-Radhi AS, Barry W.** Thermometry in paediatric practice. *Arch Dis Child* **2006**; 91:351-356.
9. **Alexander K.C.** Fever in childhood. *Canadian Family Physician***1992**; 38:1832-1836.
10. **Blatteis CM.** Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management. *Pharmacol Ther***2006**; 111:194-223.
11. **Wing R, Dor MR, McQuilkin PA.** Fever in the pediatric patient. *Emerg Med Clin North Am.***2013**;31:1073-1096.
12. **Vitrinel A.** Ateşli çocuğa yaklaşım. *Türk Aile Hek Derg.* **2009**; 13: 113-118.
13. **Leung AK, Robson WL.** Febrile convulsions: How dangerous are they? *Postgrad Med.***1991**; 89:1217-1224.

14. **Osman O, Brown D, Beattie T, Midgley P.** Management of febrile children in a pediatric emergency department. *Health Bull (Edinb)* **2002**;60:33-39.
15. **Bozkaya D, Koçak Ü.** Çocukluk çağında nedeni bilinmeyen ateş. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* **2009**;3:57-61.
16. **Pile JC.** Evaluating postoperative fever: a focused approach. *Cleve Clin J Med* **2006**;73:62-66.
17. **McCarthy PL, Klig JE, Kenedy WP, Kahn JS.** Fever without apparent source on clinical examination. *Curr. Opin. Pediatr.* **2000**;12:77-95.
18. **Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R.** Fever in pediatric primary care; occurrence, management, and outcomes. *Pediatrics.* **2000**; 105:260.
19. **Khorshid L, Eşer I, Zaybak A, Yapucu U.** Comparing mercury-in-glass, tympanic and disposable thermometers in measuring body temperature in healthy young people. *J Clin Nurs* **2005**; 14:496-500.
20. **Mazerolle SM, Ganio MS, Casa DJ, Vingren J, Klau J.** Is oral temperature an accurate measurement of deep body temperature? A systematic review. *J Athl Train* **2011**;46:566-573.
21. **Taylor NA, Tipton MJ, Kenny GP.** Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. *J Therm Biol* **2014**;46:72-101.
22. **Hurwitz B, Brown J, Altmiller G.** Improving Pediatric Temperature Measurement in the ED. *Am J Nurs.* **2015**;115:48-55.
23. **Bang A, Chaturvedi P.** Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children. *Indian J Pediatr* **2009**;76:599-604.
24. **Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J, Schlesinger Y, Bilavsky E.** Fever survey highlights significant variations in how infants aged ≤ 60 days are evaluated and underline the need for guidelines. *Acta Paediatr* **2014**; 103:379-385.
25. **Mekitarian Filho E, Carvalho WB.** Current management of occult bacteremia in infants. *J Pediatr (Rio J)* **2015**;91:61-66.
26. **Bilenko N, Tessler H, Okbe R, Pres J, Gorodischer R.** Determinants of antipyretics misuse in children up to 5 years of age: A cross - sectional study. *Clin. Ther* **2006**;28:783-793.

27. **Hague R.** Managing the child with a fever. *Practitioner* **2015**;259:17-21, 2-3.
28. **Gökalp O, Mollaoğlu H.** Uygunsuz ilaç kullanımı. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* **2003**;10:17-20.
29. **Black AE, Mackersie A.** Acetaminophen dosage in pediatric practice. *Anesthesiology* **2000**;92:1202-1203.
30. **Dvorkin R, Bair J, Patel H, Glantz S, Yens DP, Rosalia A Jr, Margulies J.** Is fever treated more promptly than pain in the pediatric emergency department? *J Emerg Med* **2014**;46:327-334.
31. **Çelebi S, Can S, Akgöz S, Hacimustafaoğlu M.** Ateşli çocuklarda ketoprofen ve parasetamolün ateş düşürücü etkilerinin karşılaştırılması. *ANKEM Derg* **2006**;20:81-84.
32. **Gökçimen A, Özgüner M, Bayram D, Ural M, Sulak O.** Metamizol sodyumun sıçan karaciğer, böbrek ve akciğer dokuları üzerine etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg* **2006**;13:27-31.
33. **Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, Yazdi F, Tricco AC, Tsouros S, Skidmore B, Daniel R.** Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* **2012**; 205:1-297.
34. **Nduka OO1, Parrillo JE.** The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Nurs Clin North Am.* **2011**;23:41-66.
35. **Ceci M, Delpech G, Sparo M, Mezzina V, Sánchez Bruni S, Baldaccini B.** Clinical and microbiological features of bacteremia caused by *Enterococcus faecalis*. *J Infect Dev Ctries* **2015**;9:1195-203.
36. **Idelevich EA, Grünastel B, Peters G, Becker K.** Direct blood culturing on solid medium outperforms an automated continuously monitored broth-based blood culture system in terms of time to identification and susceptibility testing. *New Microbes New Infect* **2015**;10:19-24.
37. **Richter SS.** Strategies for minimizing the impact of blood culture contaminants. *Clinical Microbiology Newsletter* **2002**;24:49-53.
38. **Reiner LG, Wilson M, Weinstein MP.** Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* **1997**;10:444-465.

39. **Akpede GO, Akenzua GI.** Aetiology and management of children with acute fever of unknown origin. *Paediatr Drugs* **2001**;3:169-193.
40. **Buonsenso D, Cataldi L.** Urinary tract infections in children: a review. *Minerva Pediatr* **2012**; 64:145–157.
41. **Kronman MP, Hersh AL, Feng R, Huang YS, Lee GE, Shah SS.** Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumonia, 1994-2007. *Pediatrics* **2011**; 127:411-418.
42. **Rothrock SG, Harper MB, Green SM, Clark MC, Bachur R, McIlmail DP, Giordano PA, Falk JL.** Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia? A meta-analysis. *Pediatrics* **1997**; 99:438-444.
43. **Arditi M, Mason EO, Jr Bradley JS.** Three year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinic characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexametazone use. *Pediatrics* **1998**; 102:1087-1097.
44. **Weinstein MP.** Clinical importance of blood cultures. *Clin Lab Med* **1994**;14:9-16.
45. **Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI.** Effect of number of blood cultures and volume of blood in detection of bacteremia in children. *J Pediatr* **1996**; 128:190-195.
46. **White B.** Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician* **2011**;83:409–415.
47. **LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, Baselski V, Rodahl D, Peterson EJ, Cornish NE.** Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: A laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Rev* **2016**;29:105-147.
48. **Chacha F, Mirambo MM, Mushi MF, Kayange N, Zuechner A, Kidenya BR, Mshana SE.** Utility of qualitative C- reactive protein assay and white blood cells counts in the diagnosis of neonatal septicaemia at Bugando Medical Centre, Tanzania. *BMC Pediatr* **2014**; 14:248.
49. **Cengiz AB, Cultu-Kantaroglu O, Seçmeer G, Ceyhan M, Kara A, Gürgey A.** Infectious mononucleosis in Turkish children. *Turk J Pediatr* **2010**;52:245-254.

50. **Danino D, Rimon A, Scolnik D, Grisar-Soen G, Glatstein M.** Does extreme leukocytosis predict serious bacterial infections in infants in the post-pneumococcal vaccine era? The experience of a large, tertiary care pediatric hospital. *Pediatr Emerg Care* **2015**;31:391-394.
51. **Riley LK, Rupert J.** Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician* **2015**;92:1004-1011.
52. **<http://kanbilim.com/wp-content/uploads/2013/02/Döhle.jpg>**, Erişim; 10-01-2016
53. **Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM.** Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* **2001**;47:426-430.
54. **Pepys MB, Hirschfield GM.** C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* **2003**; 111:1805–1812.
55. **Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* **2005**;2:580–586.
56. **Reinstadler SJ, Feistritzer HJ, Klug G, Mair J, Tu AM, Kofler M, Henninger B, Franz WM, Metzler B.** High-sensitivity troponin T for prediction of left ventricular function and infarct size one year following ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* **2016**; 202:188-193.
57. **Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM.** C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med* **1999**; 189:599-604.
58. **Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM.** C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* **1993**;82:513-520.
59. **Volanakis JE.** Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* **2001**;38:189-197.
60. **Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Möllmann H.** Calcium and C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* **2011**;57:465-467.
61. **Akaboshi I.** Elevation of Serum Levels of High-Sensitivity Procalcitonin, C-reactive Protein, and Amyloid A in a Prepubertal Child with Mumps Orchitis. *Clin Lab* **2015**;61:1795-798.

62. **Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, Hoshioka A, Suzuki M, Migita T, Seki I.** Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* **1999**;41:496-499.
63. **Shaoul R, Lahad A, Tamir A, Lanir A, Srugo I.** C reactive protein (CRP) as a predictor for true bacteremia in children. *Med Sci Monit* **2008**;14:255-261.
64. **Jostein AF.** C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr* **2007**;96:1670-1673.
65. **Erol N, Türkmen A, Özgüner A, Yavrucu S.** Akut Romatizmal Ateş: 60 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. Kartal Eğitim Araştırma Tıp Dergisi. *J KARTAL TR* **2002**;13:165-169.
66. **Whicher J, Bienvenu J, Monneret G.** Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* **2001**;38:483-493.
67. **Nijsten MW, Olinga P.** Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* **2000**;28:458-461.
68. **Schuetz P, Albrich W, Mueller B.** Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* **2011**;9:107.
69. **Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J.** Serum procalcitonin for differentiating bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases. *J Korean Med Sci* **2011**;26:1147-1151.
70. **Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C.** Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **1994**;79:1605-1608.
71. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, Apostolidou E, Carrer DP, Dimopoulos G, Economou A, Efthymiou G, Galanakis N, Galani L, Gargalianos P, Karaikos I, Katsenos C, Kavatha D, Koratzanis E, Labropoulos P, Lada M, Nakos G, Paggalou E, Panoutsopoulos G, Paraschos M, Pavleas I, Pontikis K, Poulakou G, Prekates A, Sybardi S, Theodorakopoulou M, Trakatelli C, Tsiaoussis P, Gogos C, Giamarellou H, Armaganidis A, Meisner M; Hellenic Sepsis Study Group. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* **2011**;26:331.
72. **Davies J.** Procalcitonin. *J Clin Pathol* **2015**;68:675-679.

73. **Ten Oever J, Netea MG, Kullberg BJ.** Utility of immune response-derived biomarkers in the differential diagnosis of inflammatory disorders. *J Infect* **2016**; 72:1-18.
74. **Meisner M.** Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). *Biochemical and Clinical Aspects*. 3rd Rev and Expanded Ed., Stuttgart, New York: Thieme, **2000**: 1-96.
75. **Prina E, Ferrer M, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Moreno E, Mensa J, Montull B, Menéndez R, Cosentini R, Torres A.** Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* **2013**; 143:767-775.
76. **Wuescher LM, Takashima A, Worth RG.** A novel conditional platelet depletion mouse model reveals the importance of platelets in protection against *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Thromb Haemost* **2015**;13:303-313.
77. **Cecinati V, Brescia L, Esposito S.** Thrombocytosis and infections in childhood. *Pediatr Infect Dis J* **2012**;31:80-81.
78. **Bath PM, Butterworth RJ.** Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* **1996**;7:157-161.
79. **Cengiz C, Erhan Y, Murat T, Ercan A, Ibrahim S, Ihsan G, Ertap A.** Values of mean platelet volume in patients with chronic tonsillitis and adenoid hypertrophy. *Pak J Med Sci* **2013**;29:569-572.
80. **Mete E, Akelma AZ, Cizmeci MN, Bozkaya D, Kanburoglu MK.** Decreased mean platelet volume in children with acute rotavirus gastroenteritis. *Platelets* **2014**;25:51-54.
81. **Torrente C, Manzanilla EG, Bosch L, Fresno L, Rivera Del Alamo M, Andaluz A, Saco Y, Ruiz de Gopegui R.** Plasma iron, C-reactive protein, albumin, and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* **2015**;25:611-619.
82. **Newquist JM, Baxter GM.** Evaluation of plasma fibrinogen concentration as an indicator of physeal or epiphyseal osteomyelitis in foals: 17 cases (2002-2007). *J Am Vet Med Assoc* **2009**; 235:415-419.

83. **Azevedo WF, Cantalice AS, Gonzaga NC, Simões MO, Guimarães AL, Carvalho DF, Medeiros CC.** Fibrinogen: cardiometabolic risk marker in obese or overweight children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* **2015**;91:464-470.
84. **Martini WZ, Dubick MA.** Fibrinogen concentrate administration inhibits endogenous fibrinogen synthesis in pigs after traumatic hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* **2015**;79:540-547.
85. **Lee H.** Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* **2013**;28:285-291.
86. **Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, Gervaix A.** Impact of the lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: a randomized controlled trial. *PLoS One* **2014**;9:115061.
87. **Arora R, Mahajan P.** Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatr Clin North Am* **2013**; 60:1049-1062.
88. **Bitsori M, Galanakis E.** Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2012**;10:1153-1164.
89. **Yılmaz AA, Köksal AO, Özdemir O, Yılmaz Ş, Yıldız D, Koçak M, Hızlı Ş, Andıran N, Günbey S.** Bir eğitim araştırma hastanesi çocuk acil polikliniğine başvuran olguların değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* **2015**;1:18-21.
90. **Süer K, Güvenir M, Özgül Y, Kaptanoğlu AF.** Acil servise ateş nedeni ile yapılan başvuruların değerlendirilmesi: Bir üniversite hastanesi tecrübesi. *Cumhuriyet Tıp Derg* **2013**;35:480-487.
91. **Atiq H, Siddiqui E, Bano S, Feroze A Kazi G, Fayyaz J, Gupta S, Razzak JA, Hyder AA, Miaz AI.** The pediatric disease spectrum in emergency departments across Pakistan: data from a pilot surveillance system. *BMC Emerg Med* **2015**;15:11.
92. **Knight A.** Triage nurse's assessment of a child with a fever. *Aust Nurs Midwifery J* **2015**;22:28-31.
93. **Ayvaz A, Güngör N, Topbaş M, Yıldızlar O, Çan E, Akkol N.** Trabzon Sürmene devlet hastanesi acil polikliniğine başvuran çocuk hastaların özellikleri. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* **2007**;29:156-162.

94. **Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R.** Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. *Pediatrics* **2000**; 105:260-266.
95. **Baraff LJ.** Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* **2000**;36:602-614.
96. **Baraff LJ.** Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann***2008**;37:673-679.
97. **Filho EM, de Carvalho WB.** Current management of occult bacteremia in infants. *J Pediatr (Rio J)* **2015**;91:61-66.
98. **Kok ET, Jong MC, Gravendeel B, Van Leeuwen WB, Baars EW.** Resistance to Antibiotics and Antifungal Medicinal Products: Can Complementary and Alternative Medicine Help Solve the Problem in Common Infection Diseases? The Introduction of a Dutch Research Consortium. *Evid Based Complement Alternat Med* **2015**; 2015:521-584.
99. **Ishimine P.** Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am* **2006**;53:167-194.
100. **Bonsu BK, Chb M, Harper MB.** Identifying febrile young infants with bacteremia: is the peripheral white blood cell count an accurate screen? *Ann Emerg Med* **2003**;42:216-225.
101. **Baker MD, Avner JR.** The febrile infant: what's new? *Clin Pediatr Emerg Med* **2008**; 9:213-220.
102. **Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL.** Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* **2000**; 106:505-511.
103. **Mahajan P, Stanley R.** Fever in the toddler-aged child: old concerns replaced with new ones. *Clin Pediatr Emerg Med* **2008**;9:221-227.
104. **Akintemi OB, Roberts KB.** Evaluation and management of the febrile child in the conjugated vaccine era. *Adv Pediatr* **2006**; 53:255-278.

105. **Stoll ML, Rubin LG.** Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2004**; 158:671-675.
106. **Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L.** Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J* **2010**;29:227-232.
107. **Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, de la Torre M, Palacios M, Berlese P, Ruano A.** Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics* **2012**; 130:815-822.
108. **Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A.** A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J* **2008**;27:654-656.
109. **Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L.** Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* **2007**;26:672-677.
110. **Elhassanien AF, Hesham AA, Alrefaee F.** Fever without source in infants and young children: dilemma in diagnosis and management. *Risk Manag Healthc Polic.* **2013**;6:7-12.
111. **Machado BM, Cardoso DM, de Paulis M, Escobar AM, Gilio AE.** Fever without source: evaluation of a guideline. *J Pediatr (Rio J)* **2009**;85:426-432.
112. **Kıyıkım E.** Ateşi olup ateş odağı belirlenemeyen süt çocuklarında (1-12 ay) akut faz yanıtlarının bakteriyemiye saptamadaki rolü. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, **2009**.
113. **Antonyrajah B, Mukundan D.** Fever without apparent source on clinical examination. *Curr Opin Pediatr* **2008**;20:96-102.
114. **Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, Friedlander JR, Hennes H.** Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2002**; 156:512-517.

115. **O'Brien K, Edwards A, Hood K, Butler CC.** Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling. *Br J Gen Pract* **2013**;63:156-164.
116. **Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, Shinefield HR.** Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* **2006**; 25:293-300.
117. **Segal GS, Chamberlain JM.** Resource utilization and contaminated blood cultures in children at risk for occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2000**; 154:469-473.
118. **Bleeker SE, Moons KG, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA.** Predicting serious bacterial infection in young children with fever without apparent source. *Acta Paediatr* **2001**;90:1226-1232.
119. **Berezin EN, Iazzetti MA.** Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin. *Braz J Infect Dis* **2006**;10:396-399.
120. **Elshout G, Monteny M, van der Wouden JC, Koes BW, Berger MY.** Duration of fever and serious bacterial infections in children: a systematic review. *BMC Fam Pract* **2011**;12:33.
121. **Kupperman N, Fleisher GR, Jaffe DM.** Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* **1998**;31:679-687.
122. **Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J, Lakhanpaul M, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Buntinx F, Berger M, Aertgeerts B, Oostenbrink R, Mant D.** Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess* **2012**;16:1-100.
123. **Hsiao AL, Chen L, Baker MD.** Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. *Pediatrics* **2006**; 117:1695-1701.
124. **Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D; European Research Network on Recognising Serious Infection investigators.** Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* **2010**; 375:834-845.

125. **Elshout G, van Ierland Y, Bohnen AM, de Wilde M, Oostenbrink R, Moll HA, Berger MY.** Alarm signs and antibiotic prescription in febrile children in primary care: an observational cohort study. *Br J Gen Pract* **2013**; 63:437-444.
126. **Nijman RG, Vergouwe Y, Thompson M, van Veen M, van Meurs AH, van der Lei J, Steyerberg EW, Moll HA, Oostenbrink R.** Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study. *BMJ* **2013**; 346:1706.
127. **Goh PL, Lee SW, Wong EH.** Predictors of serious bacterial infection in children aged 3 to 36 months with fever without source. *Singapore Med J* **2006**;47:276-280.
128. **Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A.** Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* **2003**; 112:1054-1060.
129. **Markic J, Kovacevic T, Krzelj V, Bosnjak N, Sapunar A.** Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wien Klin Wochenschr* **2015**; 127:942-947.
130. **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 degrees F or higher). *Pediatrics* **2006**;118:34-40.
131. **Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, Wu JY, Chang SS, Tasi KC, Lee CC.** Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* **2012**;60:591-600.
132. **Bekdas M, Goksugur SB, Sarac EG, Erkocoglu M, Demircioglu F.** Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children. *Saudi Med J* **2014**;35:442-447.
133. **Olt S, Ergenç H, Açıkgöz SB.** Predictive contribution of neutrophil/lymphocyte ratio in diagnosis of brucellosis. *Biomed Res Int* **2015**; 2015:210502.
134. **Gürol G, Çiftci İH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M.** Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol* **2015**;25:521-525.

135. **Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, Eckersley T, Saleh R, Mills H.** Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J* **2015**;2:531-534.
136. **Thomas MR, Storey RF.** The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost* **2015**; 114:449-458.
137. **Kara S, Emeksiz Z, Alioğlu B, Dallar Bilge Y.** Effects of neonatal sepsis on thrombocyte tests. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2016**; 29:1406-1408.
138. **Karadag-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, Karahan S, Cengiz AB, Ceyhan M.** The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Ital J Pediatr* **2013**;39:16.
139. **Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD.** Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* **2011**;17:47-58.
140. **Oncel MY, Ozdemir R, Yurttutan S, Canpolat FE, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, Dilmen U.** Mean platelet volume in neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* **2012**;26:493-496.
141. **Tekin M, Konca C, Gulyuz A, Uckardes F, Turgut M.** Is the mean platelet volume a predictive marker for the diagnosis of acute pyelonephritis in children? *Clin Exp Nephrol* **2015**;19:688-693.
142. **Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanıt F.** Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi Med J* **2015**;36:1186-1190.
143. **Çam H, Özkan HÇ.** Eritrosit sedimentasyon hızı. *Türk Pediatri Arşivi* **2002**; 37:194-200.
144. **Berger RM, Berger MY, van Steensel-Moll HA, Dzoljic-Danilovic G, Derksen-Lubsen G.** A predictive model to estimate the risk of serious bacterial infections in febrile infants. *Eur J Pediatr* **1996**; 155:468-473.
145. **Juutilainen A, Hämäläinen S, Pulkki K, Kuittinen T, Nousiainen T, Jantunen E, Koivula I.** Biomarkers for bacteremia and severe sepsis in hematological patients with neutropenic fever: multivariate logistic regression analysis and factor analysis. *Leuk Lymphoma* **2011**;52:2349-2355.

146. **Arısoy ES.** Yenidoğan sepsisi: tanı ve tedavi yaklaşımları. *ANKEM Derg* 2010;24:168-175.
147. **Hepworth-Warren KL, Wong DM, Fulkerson CV, Wang C, Sun Y.** Bacterial isolates, antimicrobial susceptibility patterns, and factors associated with infection and outcome in foals with septic arthritis: 83 cases (1998-2013). *J Am Vet Med Assoc* 2015; 246:785-793.
148. **Farah R, Makhoul N.** Usefulness of various inflammatory markers to differentiate pulmonary edema from pneumonia. *Isr Med Assoc J* 2011;13:225-229.
149. **Kutcher ME, Ferguson AR, Cohen MJ.** A principal component analysis of coagulation after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1223-1229.
150. **Koçak A, Kutlu R, Çivi S, Kılınc İ.** Obezitede insülin direnci ile leptin, interlökin-6, hs-CRP ve fibrinojen ilişkisi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2014;39:373-382.
151. **Clyne B, Olshaker JS.** The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17:1019-1025.
152. **Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J.** Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr* 2008; 153:570-574.
153. **Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F.** Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:407-413.
154. **Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JI, Landa JJ.** Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child* 2009;94:501–505.
155. **Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R.** Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics* 2008; 122:701–710.
156. **Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, Da Dalt L, Gervaix A.** Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2010; 95:968–973.
157. **Bressan S, Gomez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, de la Torre M, Palacios M, Berlese P, Ruano A.** Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1239–1244.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Dr. Ahmet Gündüz
Doğum Tarihi ve Yeri	24.10.1982 / Malatya
Medeni Durumu	Evli
İletişim Bilgileri	
Adres	Hanımın Çiftliği Mahallesi, Cevher Dudayev sok. No: 35. Battalgazi / Malatya
Tel:	0530 3238203
E-mail:	drahmetgndz44@hotmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri	Elazığ Sivrice TSM, Özel Sektör, İnönü Üniversitesi Turgut özal Tıp Merkezi Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD.
Yabancı dil	İngilizce
Askerlik Durumu	Yaptı