

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

EÜTF ÇOCUK HASTANESİNE BAŞVURAN
ATEŞLİ ÇOCUKLARDA VİRAL-BAKTERİYEL
ENFEKSİYON AYRIMINDA AKUT FAZ
REAKTANLARININ KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehtap Küçük

**Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Güldane Koturoğlu**

İZMİR-2016

İÇİNDEKİLER

Önsöz	3
Kısaltmalar	4
Tablo ve Şekiller	7
Giriş ve Amaç	9
Genel Bilgiler	11
Ateşli Çocuğa Yaklaşım	13
Fizik Muayene	15
Laboratuar.....	16
Tam Kan Sayımı	16
Prokalsitonin (PCT).....	18
C-Reaktif Protein (CRP)	18
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR).....	18
Kan Kültürü	19
İdrar Kültürü	19
Boğaz Kültürü	19
Gaita Kültürü.....	20
Tedavi	20
Ateşli Çocuklarda Antipiretik Kullanımı	21
Gereç ve Yöntem	23
Tanımlar	27
Bulgular	30
Laboratuar.....	33
Tam Kan Sayımı	33
C-Reaktif Protein (CRP)	37
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR).....	41
Prokalsitonin (PCT).....	46
Kan Kültürü	51
Tam İdrar Analizi.....	51

İdrar Kültürü	51
Gaita Direk Bakısı ve Kültürü.....	52
BOS Direk Bakısı ve Kültürü.....	52
Transtrakeal Aspirat Kültürü	53
Nazofaringeal Viral Sürüntü	53
Akciğer Grafisi	54
Tartışma	56
Sonuç	63
Kaynaklar	64
Özet	71
Abstract.....	74

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkıları ile yetişmemizi sağlayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sn. Prof. Dr. Savaş Kansoy'a yürekten teşekkürlerimi sunarım. Oldukça zorlu ve yorucu bir maraton olan tez sürecinin sonunu görmemde büyük katkıları olan, hoca olmanın yalnızca hastaları ve hastalıkları öğretmek olmadığını gördüğüm, meslek hayatının diğer yönlerinde de örnek aldığım tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Güldane Koturoğlu başta olmak üzere üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, kıymetli uzmanlarıma ve değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Öğrenim sürecinin sancılı dönemlerini birlikte omuzladığım, sevincimi, hüznümü paylaşan çok sevgili asistan arkadaşlarıma, her zaman başaracağıma olan inancı ve desteğiyle beni hayata hazırlayan değerli öğretmenim Sn. Erşan Avcu'ya, tez hastalarımı bulmamda desteğini esirgemeyen Sn. Hem. Minciye Öz, Pelin Köprülü Kızık ve Merve Semercioğlu'na, Acil Servis Bilgi İşlem görevlileri Sn. Nuray Hanım ve Bayram Bey'e, istatistik analizlerimde çok yardımcı olan Sn. Yrd. Doç. Dr. Timur Köse'ye, bakteriyolojik örneklerde çalışmamıza yardımcı olan Sn. Prof. Dr. Şöhret Aydemir'e, biyokimyasal analizlerdeki yardımı için Sn. Prof. Dr. Zuhal Parıldar'a da gönülden teşekkür ediyorum.

Her son bir başlangıç olduğu gibi bitirme tezi de uzmanlığımızın bir başlangıcı niteliğinde olup yeni bir hayata atılmada açılan bir kapıdır. Yaşamda tüm kapıları açmamda olduğu gibi çalışma hayatımdaki kapıları açmam, azimle çalışmam konusunda tüm motivasyonumu borçlu olduğum değerli eşim Dr. Onur Küçük'e desteği ve her zaman yanımda hissettiğim varlığı için ne kadar teşekkür etsem azdır.

Ve de değerli annem, anneannem ve dedem... Siz beni bugüne taşıyan değerli insanlar... Emeklerinizi hiç unutmayacağım.

Son olarak da hayatıma anlam katan çocuklar... Siz olmasanız çekilmez olurdu.

Dr. Mehtap Küçük

Mayıs 2016, İZMİR

KISALTMALAR

AGE: Akut gastroenterit

ANS: Absolut nötrofil sayısı

AOM: Akut otitis media

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CBE: Ciddi bakteriyel enfeksiyon

CK: Kreatin kinaz

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-reaktif protein

dL: desilitre

DNA: Deoksiribonükleik asit

E. Coli: Escherichia Coli

EBV: Ebstein Barr Virüs

EMB: Eosin metilen blue

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi

g: gram

h: saat

Hb: Hemoglobin

Hib: Haemofilus influenza tip B

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HSM: Hepatosplenomegali

HSV: Herpes simplex virüs

IFN: İnterferon

Ig: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

IM: İntramuskuler

IV: İntravenöz

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Kcal: kilokalori

KDZ: Kapiller dolum zamanı

kg: kilogram

KN: Kardiyak nabız

KNS: Koagulaz negatif stafilokok

L: litre

LAM: Lenfadenomegali

LAP: Lenfadenopati

m_{cg}: mikrogram

MERS: Mild encephalopathy /encephalitis with reversible splenic lesion

mg: miligram

mL: mililitre

mm: milimetre

mm³: milimetre küp

MR: Manyetik rezonans

NBA: Nedeni bilinmeyen ateş

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PCT: Prokalsitonin

PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit ile giden periyodik ateş sendromu

PG: Prostoglandin

RSV: Respiratuar sinsityal virüs

SAM: Ampisilin-sulbaktam

SF: Serum fizyolojik

SS: Solunum sayısı

TNF: Tümör nekrozis faktör

TTA: Transtrakeal aspirat

USG: Ultrasonografi

WBC: Lökosit sayısı

TABLO ve ŞEKİLLER

Tablo 1: Kan Alınma Zamanına Göre CRP İçin ROC Analizi

Tablo 2: Kan Alınma Zamanına Göre Sedimentasyon Hızı İçin ROC Analizi

Tablo 3: Kan Alınma Zamanına Göre PCT İçin ROC Analizi

Şekil 1: Ateş Oluşum Mekanizması

Şekil 2: Lokalize Bulgusu Olmayan Ateşin Yönetimi

Şekil 3: Tanıların Yüzde Dağılımı

Şekil 4: Prodromal Dönem Varlığının Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlardaki Dağılımı

Şekil 5: Olguların Vücut Sıcaklığı Dağılımı

Şekil 6: Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlarda Lökosit Sayısı

Şekil 7: Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlarda Nötrofil Sayısı

Şekil 8: Lökosit Sayısı İçin ROC Eğrisi

Şekil 9: Nötrofil Sayısı İçin ROC Eğrisi

Şekil 10: CRP Değerlerinin Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlardaki Dağılımı

Şekil 11: Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlarda CRP Değerleri

Şekil 12: CRP Değerleri İçin ROC Eğrisi

Şekil 13: Kan Alınma Zamanı <12 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi

Şekil 14: Kan Alınma Zamanı 12-24 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi

Şekil 15: Kan Alınma Zamanı 24-48 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi

Şekil 16: Kan Alınma Zamanı 48-72 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi

Şekil 17: Kan Alınma Zamanı >72 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi

Şekil 18: Sedimentasyon Hızlarının Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlardaki Dağılımı

Şekil 19: Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlarda Sedimentasyon Hızları

Şekil 20: Eritrosit Sedimentasyon Hızları İçin ROC Eğrisi

Şekil 21: Kan Alınma Zamanı <12 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi

Şekil 22: Kan Alınma Zamanı 12-24 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi

Şekil 23: Kan Alınma Zamanı 24-48 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi

Şekil 24: Kan Alınma Zamanı 48-72 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi

Şekil 25: Kan Alınma Zamanı >72 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi

Şekil 26: PCT Değerlerinin Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlardaki Dağılımı

Şekil 27: Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlarda Prokalsitonin Değerleri

Şekil 28: Prokalsitonin İçin ROC Eğrisi

Şekil 29: Kan Alınma Zamanı <12 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi

Şekil 30: Kan Alınma Zamanı 12-24 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi

Şekil 31: Kan Alınma Zamanı 24-48 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi

Şekil 32: Kan Alınma Zamanı 48-72 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi

Şekil 33: Kan Alınma Zamanı >72 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi

Şekil 34: İdrar Kültüründe Saptanan Etken Patojenler

Şekil 35: Nazofaringeal Sürüntüde Saptanan Viral Etkenlerin Dağılımı

Şekil 36: Hastaneye Başvuru Öncesi Antibiyotik Kullanımı

Şekil 37: Hastaneye Başvuru Öncesi Kullanılmakta Olan Antibiyotikler

GİRİŞ ve AMAÇ

Vücut sıcaklığının normalin üzerinde olması olarak tanımlanan ateş; çocuk acil başvurularının %20-30'unu, mesai saatleri dışında çocuk doktoruna telefon açanların da %50'sini oluşturmaktadır (1,2,3).

Ateş bir tanı değil bir semptomdur. Basit bir viral enfeksiyon bulgusu ya da sirkadien ritimden kaynaklanan fizyolojik bir bulgu olabileceği gibi gizli bakteriyemi veya ciddi bakteriyel enfeksiyon (CBE) bulgusu da olabilir (4).

Akut başlangıçlı ateşi olan çocukların %15-40'ında ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile ateş odağı saptanamamaktadır (5). Bu çocukların bazıları ateşle seyreden enfeksiyon hastalıklarının prodromal döneminde görülür, izleyen süreçte farenjit, akut otitis media, sinüzit, pnömoni gibi tanılar alırlar. Ancak bazı çocuklarda da sepsis, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlar gelişebilir (6). Ciddi enfeksiyonların erken tanınması mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır.

Viral ve bakteriyel enfeksiyon semptomlarının, özellikle erken dönemde, oldukça nonspesifik ve örtüşmüş olduğu göz önüne alındığında ek olarak lokalize bulgu yok ise tanıda karışıklığa yol açabilmektedir (7,8,9). Çocuklarda erken tanı, taşikardi, takipne, ateş gibi sepsis bulgularının yaşa göre değişken olması nedeniyle erişkinlere göre daha zordur (10). Eskiden beri kullanılmakta olan sepsis/enfeksiyon belirteçleri (kardiyak nabız, solunum sayısı, ateş, lökosit sayısı) nonspesifik olabilir (10). Birçok klinik skor ve lökosit sayımı, sola kayma, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), bakteriyolojik kültürler gibi laboratuvar testleri rutinde kullanılmasına karşın iyi görünümlü çocuklarda CBE'yi tam olarak öngörmek mümkün değildir (9). Ciddi bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmemesi ciddi komplikasyonlara yol açabildiği gibi viral enfeksiyonların antibiyotik ile tedavi edilmesi, antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, tedavi maliyetlerinin artması, ilaç toksisitesi ve alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir (11). Ayrıca infantlarda intravenöz antibiyoterapi gereksinimi nedeniyle hospitalizasyon kararı verileceğinden aile üzerinde yaratacağı psikososyal stres de göz önüne alınmalıdır (9).

Vital bulguların ölçümü enfeksiyonun ciddiyeti konusunda fikir vermektedir (3). Hastanın üç yaşın altında olması, genel görünümün kötü olması, vücut sıcaklığının

yüksek olması, son 24 saatte sıvı alımının olmaması, kapiller dolum zamanının (KDZ) uzaması CBE için güçlü destekleyici bulgulardır (12). Kliniğin yanı sıra istenen tetkikler antibiyotik başlama ve hospitalizasyon kararını etkilemektedir.

Bakteriyel enfeksiyon tanısında altın standart olan kültür sonucu 2-3 gün içinde ya da daha geç sonuçlandığı için kritik hasta çocuklarda bakteriyel sepsisin ciddi komplikasyonları olabileceğinden erken tanı için diğer laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca etkenin elde edilmesi her zaman mümkün olamamaktadır (13). Tanısal testler ve klinik öngörü ile %100 sensitiviteye ulaşmak oldukça zordur, çünkü hastalar hastalığın farklı evresinde başvurumaktadırlar (3).

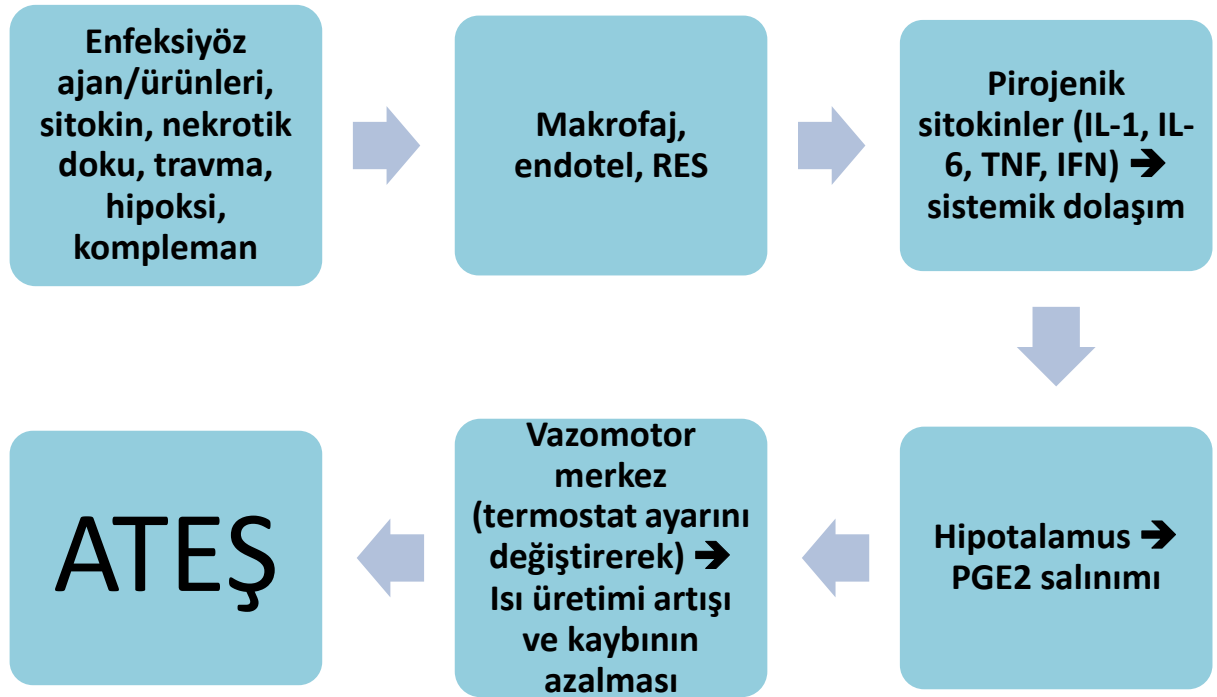
Yapılan çalışmalarda viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında tek bir belirteç saptanamamıştır (6). Lökosit sayısının tek başına iyi bir gösterge olmadığı bilinmektedir (14,15). Viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında en sık çalışılan belirteç ise prokalsitonindir (15). Bu çalışma ile ateşli çocuklarda viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında kullanılabilir olan belirteçlerin irdelenmesi amaçlanmıştır. Böylelikle mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkileyen CBE'nin erken tanısı sağlanmış olabilecektir.

GENEL BİLGİLER

Ateş; vücut sıcaklığının, SSS tarafından kontrol edilen, spesifik biyolojik bir yanıt olarak anormal yükselmesidir. Vücut sıcaklığı sirkadien ritm, çevresel faktörler, yaş, fiziksel aktivite, hormon düzeyleri ve stresten etkilenir (16).

Vücutta ısı üretimi; bazal metabolik hıza katkıda bulunan tüm yaşamsal faaliyetler, yiyeceklerin sindirilmesi ve kas aktiviteleri ile olmaktadır. En büyük ısı kaynağı özellikle bebeklerde daha fazla olan ve yüksek metabolik hıza sahip olan kahverengi yağ dokusudur. Isı kaybı ise kondüksiyon (iletim), konveksiyon (taşıma), radyasyon (ışıma), terleme ve solunum yolları ile olmaktadır. Kondüksiyon; birbirine temas halinde olan ısıları farklı maddeler arasındaki ısı değişimi olarak tanımlanırken konveksiyon; maddenin etrafındaki moleküllerin temas alanından uzaklaşarak yerini yenilerine bırakması olarak tanımlanabilir. Radyasyon ise; birbiri ile temas halinde olmayan iki nesne arasında ısının kızılötesi elektromanyetik olarak yayılmasıdır. Terleme ile 1 g suyun buharlaşması 0.6 kcal ısı kaybına neden olmaktadır. Solunum ile de ağız ve solunum yolundan su buharlaşması ile ısı kaybı olmaktadır. Tüm bunlar vücut sıcaklığının dengesinde önemli faktörler olarak rol almaktadır (17).

Vücut sıcaklığı, preoptik veya anterior hipotalamusta yer alan, kan sıcaklığındaki ve deri-kaslardaki soğuk reseptörlerindeki değişimlere yanıt veren, ısıya duyarlı nöronlar tarafından düzenlenir (16). Endotoksin gibi bakteri toksinleri, yangı ve diğer pirojen uyaranlar ile monosit, makrofaj ve Kupffer hücreleri tarafından endojen pirojen adı verilen sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Bu sitokinler; IL-1B, IL-6, IFN- β , IFN- γ ve TNF- α 'dır. Polipeptid yapıda olmaları nedeniyle kan-beyin bariyerinden geçişi mümkün olmayan bu sitokinler, kan-beyin bariyeri içermeyen sirkumventriküler organlardan biri olan organum vasculosum of lamina terminale (OVLT) üzerine etki göstererek hipotalamusun preoptik alanını etkinleştirmektedir. Buradan prostoglandin (özellikle PGE-2) salınımı ile sıcaklık ayar noktası yükselir. Bunun bir sonucu olarak termoregulasyon merkezi vücut sıcaklığını çok düşük olarak algılar. Buna karşılık metabolizma hızının ve kas tonusu-aktivitesinin artırılması ile ısı üretimi, cilt perfüzyonunun azaltılması (vazokonstriksiyon) ile ısı kaybının önlenmesi sağlanarak vücut sıcaklığı artırılır ve böylelikle ateş meydana gelir (Şekil 1) (16,17).



Şekil 1- Ateş Oluşum Mekanizması

Ateş, hastalıkla mücadele için adaptif bir mekanizmadır (18). Ateşin yükselmesi ile mikroorganizmaların büyümesi inhibe edildiği gibi sıcakta antikor üretimi de artmaktadır; bu nedenle ateşin organizmaya yararlı olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla kendini sınırlamaktadır (18). Ancak yüksek sıcaklıkların zararlı olduğu da bilinmektedir. Rektal sıcaklığın 41⁰C üzerinde uzun süre kalması kalıcı beyin hasarına yol açarken 43⁰C üzerinde olması halinde sıcak çarpması veya ölüm meydana gelir (17).

Ateş ölçümü birçok vücut bölgesinden gerçekleştirilebilmektedir (Rektal, aksiller, oral, timpanik, temporal arter trasesi). Ölçülen bölgeye göre ateş sınırı değişiklik göstermektedir (19). Rektal ölçümde ateş sınırı 38⁰C iken oral ya da timpanik ölçümde 37.8⁰C, aksiller ölçümde ise 37.2⁰C'dir (20). İki yaşından küçük çocuklarda dar ve kıvrımlı kulak yolu nedeniyle yanlış sonuçlara yol açabileceğinden timpanik ölçüm önerilmemektedir (21).

Ateş birçok hastalıkta ortaya çıkabilecek bir semptomdur. Enfeksiyon hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, endokrin nedenler, aşılarda, biyolojik ajanlar, doku yaralanması ve ilaçlar da vücut sıcaklığının yükselmesine neden olabilir (11,16,22).

Üç yaş altında akut başlangıçlı ateşi olan (yedi günden kısa süreli) çocukların %15-40'ında ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile ateş nedeni saptanamaz. Bu olgular lokalize bulgusu olmayan ateş kapsamında değerlendirilir (6).

Nedeni bilinmeyen ateş ise; ateş süresi 8 gün ve daha uzundur, ek olarak ayrıntılı öykü, fizik muayene ve hastanede yatarak ya da ayaktan yapılan tetkikler ile ateş nedeninin bulunamaması söz konusudur. Bu iki durum etiyojisi, tedavi ve prognoz açısından farklılık göstermektedir. Lokalize bulgusu olmayan ateş bazı enfeksiyonların prodrom döneminde görülebilir, birkaç gün sonra spesifik bulgular ortaya çıktığında ateş odağı saptanmış ve tanı netleşmiş olur (22). Ancak, lokalize bulgusu olmayan ateşli çocukların %3-5'inde bakteriyemi görülebilir. Çocukların primer aşılması tam değilse bu oran %10'a kadar yükselebilir (22). Lokalize bulgusu olmayan ateşli çocuğu değerlendirmede en önemli amaç; CBE gelişme riskinin belirlenmesidir. Ciddi bakteriyel enfeksiyon; pnömoni, gizli bakteriyemi, sepsis, menenjit, pyelonefrit, septik artrit, bakteriyel enterit, osteomyelit, komplike abse gibi klinik durumları kapsamaktadır (23). Erken dönemde klinik bulgular nonspesifik olduğu için bir takım kriterlere bakarak CBE gelişme riski belirlenmelidir (24). Buradaki en önemli faktörler hastanın yaşı, aşılama durumu ve bulunduğu risk grubunun değerlendirilmesidir.

Ateşli Çocuğa Yaklaşım

Ateş mutlaka ölçülerek doğrulanmalıdır. Güvenilir ebeveynlerin evde ölçtüğü ateşe güvenilerek hastanede ölçülmüş gibi kabul edilmesi önerilmekle birlikte ateş fobisi olan endişeli ebeveynlerin de çocuklarını "yalancı ateş" ile getirebilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Buna karşın bakteriyel menenjit ya da bakteriyemi tanısı alan 63 küçük bebekte yapılan bir çalışmada bebeklerden 6'sının evde ateşli olduğu söylendiği halde hastanede ateşi olmadığı bildirilmiştir (25). Özellikle küçük

bebelerde vücut sıcaklığı ortam sıcaklığından etkilendiğinden fazla sarılmış olan bebeklerin soyularak 15-30 dk sonra vücut sıcaklığı ölçümü tekrarlanmalıdır. Normal ise ateş olmadığı düşünülür.

Ateş yakınması ile getirilen olguda mutlaka detaylı bir öykü alınmalıdır. Süresi, sıklığı, kaç derece olduğu, ölçüm yapılan yer, eşlik eden semptomlar, ilaç kullanımı, aşılama, maruziyetler, aktivite, yakın çevrede hastalıklı birey varlığı sorgulanmalıdır.

Yedi günden kısa süreli ateş genellikle kendini sınırlayan viral enfeksiyonlar (soğuk algınlığı, akut gastroenterit (AGE)) ya da nonkomplike bakteriyel enfeksiyonlarda (tonsillofarenjit, akut otitis media (AOM)) karşımıza çıkmaktadır. Viral enfeksiyonlarda genellikle hastalık boyunca devam eden, yavaş gerileyen bir ateş periyodu izlenirken, bakteriyel enfeksiyonlarda daha çok aralıklı pikler yapan yüksek ateş ön plandadır. Ateşe titreme eşlik ediyorsa, malarya, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve abse yönünde destekleyici olabilir (18).

Ateşin derecesi de bizi yönlendirmektedir. Yapılan çalışmalarda ateşin 38.9⁰C altında iken kan kültüründe üreme saptanmazken üstünde olması durumunda %3.9 üreme olduğu, diğer bir çalışmada ise ateşin 41⁰C ve üstünde olması durumunda bakteriyemi ve CBE riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (22). Öte yandan Ulusal Sağlık Enstitüsü kılavuzları ateşin derecesinin tek başına ciddi hastalığı belirlemede kullanılmaması gerektiğini, ancak 3-6 aylık bebeklerde 39⁰C'nin üzerindeki ateşin daha dikkatle incelenmesi ve testlerle doğrulanması gerektiğini bildirmektedir (26).

Özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda kapsüllü bakterilere karşı IgG yanıtı daha düşüktür, buna ek olarak özellikle ilk birkaç ayda opsonin aktivitesi, makrofaj ve nötrofil fonksiyonları daha azdır. Ayrıca maternal antikorların varlığı, B hücre matürasyonunda gecikme ve baskılayıcı T lenfosit hakimiyeti nedeniyle de polisakkarit antijenlerine karşı antikor geliştirilemez. Bu nedenlerle bakteriyel enfeksiyon riski daha yüksektir (21,22). Bebeğin yaşı küçüldükçe bakteriyemi ve CBE riski artmaktadır. 1-36 ay grubunda CBE olma olasılığı %10-25 arasında değişmektedir (2,6,22). Üç yaşından büyük çocuklarda ise CBE riski daha az olmakla

birlikte altta yatan hastalık varlığı ve fizik muayene bulguları eşliğinde değerlendirilmelidir.

Fizik muayene

Ateş yakınması ile başvuran olgunun fizik muayenesinde; genel görünümü, vücut sıcaklığı, kan basıncı, solunum sayısı ve oksijen satürasyonu belirlenir. Tam sistemik muayenesi yapılır. Bu muayene ile ilk amaç hızlı resüsitasyon ihtiyacının değerlendirilmesi, ikinci amaç ateş nedeninin saptanmasıdır.

Hastanın genel durumunun değerlendirilmesi çok önemlidir. Gülen, oynayan, ağlayan fakat avutulabilen, beslenmesi ve hidrasyonu iyi, deri rengi normal olan olgu genel durumu iyi olarak tanımlanır. Çocuk huzursuz, beslenmesi iyi değilse hasta görünümde; huzursuz, ağır derecede dehidrate, periferik dolaşımı bozuk, peteşi ve purpurası varsa toksik görünümde olarak değerlendirilir. Hastanın genel durumunun özelliğine göre CBE gelişme riski tahmin edilir. Genel durumu iyi ise %3, hasta görünümde ise %26, toksik görünümde ise bu oran %92'dir (27). Her ne kadar çocuğun klinik görünümü enfeksiyonun ciddiyeti hakkında bize fikir verse de tek başına yeterli olamayabilir. Özellikle üç yaşın altında ve primer aşılması tam olmayan hastalarda laboratuvar ile desteklenmesi gerekmektedir (28).

Hastaların risk değerlendirmesinde kullanılması amacıyla genel görünüm ve laboratuvar bulgularını birlikte içeren kriterler geliştirilmiştir: Rochester kriterleri; 28-60 gün arasında olan, düşük riskli hastaları saptamak için kullanılan kriterlerdir. Genel durumun iyi ve fizik muayenenin olağan olması, miad doğum öyküsü, doğumdan sonra anneden daha uzun süre hastanede kalmış olmaması, yanısıra laboratuvar kriterleri olarak lökosit sayısının $5000-15.000/\text{mm}^3$ arasında ve mutlak band sayısının mm^3 'te 1500'den az olması, idrar bakısında her sahada görülen lökosit sayısının 10'dan az olması ve bakteri görülmemesi, ishal var ise dışkı bakısında her sahada görülen lökosit sayısının 5'ten az olması düşük risk kriterleri olarak belirlenmiştir (29). Diğer bir kriter olan Philadelphia kriterlerinde; 29-60 gün arasında olan, iyi görümlü hastaların düşük risk kriterleri; lökosit sayısının $15.000/\text{mm}^3$ 'den az olması, bant-nötrofil oranının 0.2'nin altında olması, idrar bakısında her sahada 10'dan az lökosit

olması ve idrar gram boyamasının negatif olması, beyin-omurilik sıvısında (BOS) mm^3 'te görülen lökosit sayısının 8'den az olması ve gram boyamanın negatif olması, diyaresi olan hastalarda gaitada kan ve mukus olmaması ve direk bakısında lökosit görülmemesi, gerekli görülüp akciğer grafisi çekilmiş olan hastalarda grafinin normal olmasıdır (30). Bu kriterler göz önüne alındığında yüksek riskli hastaların hastaneye yatırılarak tüm kültürleri alındıktan sonra ampirik antibiyoterapi başlanması, düşük riskli olan hastaların ise 24 saat sonra kontrole gelmek üzere ayaktan antibiyotiksiz izlenmesi önerilmektedir.

Yaşları 3-36 ay arasında olan ve ateş odağı saptanamayan çocuklarda değerlendirme genel durumuna ve primer aşılama durumuna göre yapılır. Hasta toksik görünümde değil ve primer aşılması tam değilse hastadan tam kan sayımı, tam idrar analizi ve idrar kültürü alınır. Lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ 'in üzerinde olan olgulardan kan kültürü alınır. Lökosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'in üzerinde olan hastaların ise akciğer dinleme bulgusu olmasa bile akciğer grafisi çekilmelidir. Hasta toksik görünümde değil ve primer aşılması tam ise sepsis araştırması yapılmaz ve antibiyotik başlanmaz. Ancak idrar yolu enfeksiyonunun mutlaka ekarte edilmesi gereklidir. Hasta toksik görünümde ise hospitalize edilerek sepsis araştırması yapılır (31).

Laboratuvar

Ateşli çocuğa yaklaşımda, özellikle primer aşılması tam olmayan çocuklarda laboratuvar incelemeleri çok önemlidir. Bu amaçla tam kan sayımı, CRP, prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar analizi, kan kültürü, idrar kültürü, boğaz kültürü, gaita kültürü, akciğer grafisi kullanılabilir.

Tam Kan Sayımı

Lökosit sayısı; viral/bakteriyel enfeksiyon ayrımında yol gösterici olmaz (32). Ancak; 3 yaşın altında ve primer aşılması tam olmayan hastalarda lökosit sayısının

5.000/mm³'in altında ya da 15.000/mm³'in üstünde olması birçok skorlama sisteminde yüksek risk kriteri olarak kullanılmaktadır.

Lökopeni; ağır bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, miliyer tüberküloz, tifo, paratifo, bruselloz, tularemi gibi bakteriyel enfeksiyonlarda görülürken aynı zamanda enfeksiyöz mononükleoz, hepatit, influenza, kızamık, kızamıkçık gibi viral enfeksiyonlarda da görülür. Lökositoz ise pnömoni, menenjit, tonsillit, abse, sepsis ve kolera ile bazı viral enfeksiyonlarda görülür (25).

Nötrofiller; inflamasyon durumunda damar duvarına yaklaşır ve kemik iliğinden periferik kana çıkışı artar. Öncelikle olgun nötrofiller dolaşıma katılmakla birlikte henüz olgunlaşmamış band hücreler de periferik kana çıkabilir (sola kayma). Enfeksiyon dışı birçok sebeple nötrofil sayısı artabilir (stres, heyecan, egzersiz, steroid kullanımı vb.). Nötropeni; enfeksiyon hastalığı sırasında, postenfeksiyöz immun mekanizmayla veya antibiyotiklerin kemik iliğini baskılamasına bağlı gelişebilir (26).

Lenfosit sayısı enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz sebeplerle artıp azalabilir. Çoğunlukla viral enfeksiyonlarda etkilenmiş olmakla birlikte bazı bakteriyel enfeksiyonlarda da etkilenebilmesi nedeniyle viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında kullanımı kısıtlıdır. Bordetella pertussis, lenfositoz yapan tek bakteriyel enfeksiyon etkeni olarak bilinmektedir. Viral enfeksiyonlar olarak Epstein-Barr Virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), akut HIV, hepatit A ve B, herpes virus 6, herpes simplex virüs, varicella-zoster enfeksiyonu sayılabilir. Lenfopeniye neden olan viral enfeksiyonlar ise HIV, rubeola, poliovirus ve suçiçeğidir. Tüberkülozda üretim baskılanması nedeniyle lenfopeni gözlenir. Enfeksiyon dışında protein-enerji malnutrisyonunda da lenfopeni görülebilmektedir (32).

Enfeksiyonun seyri sırasında demir düzeylerinde enfeksiyon ve inflamasyona yanıt olarak ciddi bir düşüş olmasıyla birlikte hafif normositer anemi görülebilmektedir (32).

Trombositoz enfeksiyon sırasında ve sonrasında reaktif olarak görülebilmektedir (32). Bazı enfeksiyonların seyri sırasında ise kemik iliğinde üretimin baskılanması ya da immun yıkım sonucu trombositopeni eşlik etmektedir (22).

Prokalsitonin (PCT)

Tiroid bezindeki meduller C hücrelerinde üretilen ve kalsitonin prohormonu olan bir polipeptiddir. Ancak enfeksiyon durumunda vücudun diğer hücrelerinden de üretilir. Sağlıklı insanlarda serumdaki seviyesi çok düşük (<0.5 ng/mL) iken, bakteri ya da bakteri toksininin vücuda enjeksiyonundan 2-4 saat içerisinde hızla yükselmektedir. Bu sayede enfeksiyonun erken tespitinde yararlıdır (33,34). Enfeksiyonun ciddiyeti ile iyi bir korelasyon göstermektedir (12,33,34). Viral/bakteriyel enfeksiyon ayrımı için iyi bir belirteçtir, hızlı yükselir ve bu nedenle erken dönemde başvuran hastaları saptamak için önemli bir göstergedir (6,35). Ayrıca enfeksiyon dışı durumlarda minimal yükseldiğinden enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumların ayırımında da kullanışlı bir belirteçtir (12,33,34).

C-Reaktif Protein (CRP)

Karaciğerde artan sitokinlere yanıt olarak sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Doku hasarlanması ya da inflamasyondan 4-6 saat içinde üretilmeye başlar ve 8 saatte bir ikiye katlanarak 36. saatte maksimum düzeye ulaşır (36). Üretimi PCT'den daha geç olduğundan ilk 12 saatte enfeksiyonun ağırlığıyla korele değildir (2). 12-24 saat sonra yükselmeye başlar ve enfeksiyon geriledikten sonra bile yüksek kalmaya devam edebilir (37). Ayrıca minör ve viral enfeksiyonlarda da yükselebilmektedir. Bu nedenle tek başına CRP kullanımı daha fazla antibiyotik reçetelenmesine neden olmaktadır (2).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)

Eritrositlerin 1 saatte tüp içerisindeki çökme hızının mm cinsinden ölçümüdür. Eritrositler, dansitelerinin plazmadan daha fazla olması nedeniyle invitro ortamda çökerler. Enfeksiyon dışı inflamatuvar durumlarda da ESR yüksek saptanır. Yaşa ve cinsiyete göre referans aralığı değişmektedir. Ayrıca düzelme hızı diğer akut faz reaktanlarına göre daha yavaştır (32,38).

Kan kültürü

Bakterilerin üremesini destekleyen ve varsa hastanın kullanmış olabileceği antibiyotikleri emerek bakterilerin hayatta kalmasını kolaylaştıran sıvı besiyeri içeren şişelerde kültür vasatı bulunmaktadır. Otomatik kültür vasatları yardımıyla enkübasyondan sonraki 24 saat içinde %80 pozitif sonuç alınabilmektedir (16). Kan kültürü gizli bakteriyemi tanısında altın standart olmakla birlikte bakteriyel enfeksiyon olgularının ancak %25'inde üreme elde edilebilmektedir (39). Ayrıca 1 ml kandaki bakteri yoğunluğunun az olması ve çocuklardan kan alma güçlüğü nedeniyle yanlış negatifliğe neden olabilmektedir (40). Öte yandan steril olmayan örnek alımlarında yanlış pozitiflik olması nedeniyle gereksiz antibiyoterapi verilmesi de söz konusudur (41,42). Kan kültürlerinde yanlış pozitiflik oranı %11-20 arasında bildirilmektedir (43). Mümkünse en az 2 mL kan örneği povidon-iyot ile cilt temizliği yapılarak ve kuruması beklendikten sonra alınmalıdır (16).

İdrar kültürü

İdrar kontrolü olan çocuklar için orta akım idrar ile, idrar kontrolü olmayan çocuklar için ise idrar kateteri/suprapubik aspirasyon ile alınması önerilmektedir. İdrar torbası ile alınan örnekler kontaminasyon riski nedeniyle güvenilir değildir. Suprapubik aspirasyonda alınan örneğin steril olması nedeniyle her üreme anlamlı kabul edilmelidir. İdrar kateteri ile alınan örneklerde 1000/mL, orta akım idrarında ise 100.000/mL organizma üremesi anlamlıdır (16).

Boğaz kültürü

Streptokok farenjit ve tonsilliti tanısı için en güvenilir yöntemdir. Örnek her iki tonsil ve orofarinksten alınmalıdır. İdeal alınmış örnekte bile enfeksiyonların ancak %90'ı saptanabilmektedir (16).

Gaita kültürü

Taze gaita örneğinin seçici (normal flora üremesini baskılayan) ve ayırıcı (patojenik barsak florası ile normal barsak florasını ayırdettiren) agara ekilmesi ile elde edilir. Salmonella, Shigella, Campylobacter varlığını saptamada yararlıdır.

Tedavi

Daha önceden de belirtildiği gibi ateşli çocuğa yaklaşımda amaçlar; hızlı resüsitasyon ihtiyacının varlığını değerlendirmek, hastanın tanısını netleştirmek ve uygun tedaviyi planlamaktır.

Lokalize bulgusu olmayan ateşin yönetiminde yaş grubu, ateşin derecesi ve risk gruplarına göre karar verilmelidir (Şekil 2). Yaşı 1 aydan küçük ve ateşi 38°C ve üzerinde olan çocukların hastaneye yatırılarak tam kan sayımı, kan, idrar ve BOS kültürleri alınması, eğer hastada takipne, solunum sıkıntısı, akciğer oskültasyonunda patolojik bulgu var ya da oda havasında oksijen satürasyonu %95'in altında ise akciğer grafisi çekilmesi ve ampirik antibiyotik başlanması gerekmektedir. En sık etkenler B grubu streptokoklar, E. Coli ve Listeria olduğundan antibiyoterapi buna yönelik planlanmalıdır. Yaş grubu 1-36 ay arasında ve toksik görünümü olan tüm çocuklar hastaneye yatırılarak ayrıntılı kültür ve diğer testleri yapılmalı, parenteral antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Yaş gurubu 1-3 ay arası, ateşi 38°C ve üzerinde olan çocukların yönetiminde risk kriterlerine göre karar verilmesi önerilmiştir. Düşük risk kriterleri; miadında ve komplikasyonsuz doğum, önceden bilinen bir hastalığı olmaması, normal fizik muayene, normal laboratuvar bulguları (idrarda lökosit esteraz ve nitrit negatif olması ve her sahada görülen lökosit sayısının 10'dan az olması, hemogramda lökosit sayısı 5.000-15.000/mm³ arasında olması, çomak sayısının 1500/mm³'ün altında olması ya da çomak/total nötrofil oranınının 0.2'nin altında olması, ishal var ise dışkıda eritrosit olmaması ve her sahada görülen lökosit sayısının 5'in altında olması, BOS'ta hücre sayısı mm³'te 8 lökositin altında olması ve gram boyamada bakteri görülmemesi, akciğer grafisinde infiltrasyon olmaması)dır. Çocuk tüm düşük risk kriterlerine sahip ise antibiyotik verilmeden izlenmesi, kan, BOS ve idrar kültürleri sonuçlanana kadar günlük izleme devam edilmesi önerilmektedir.

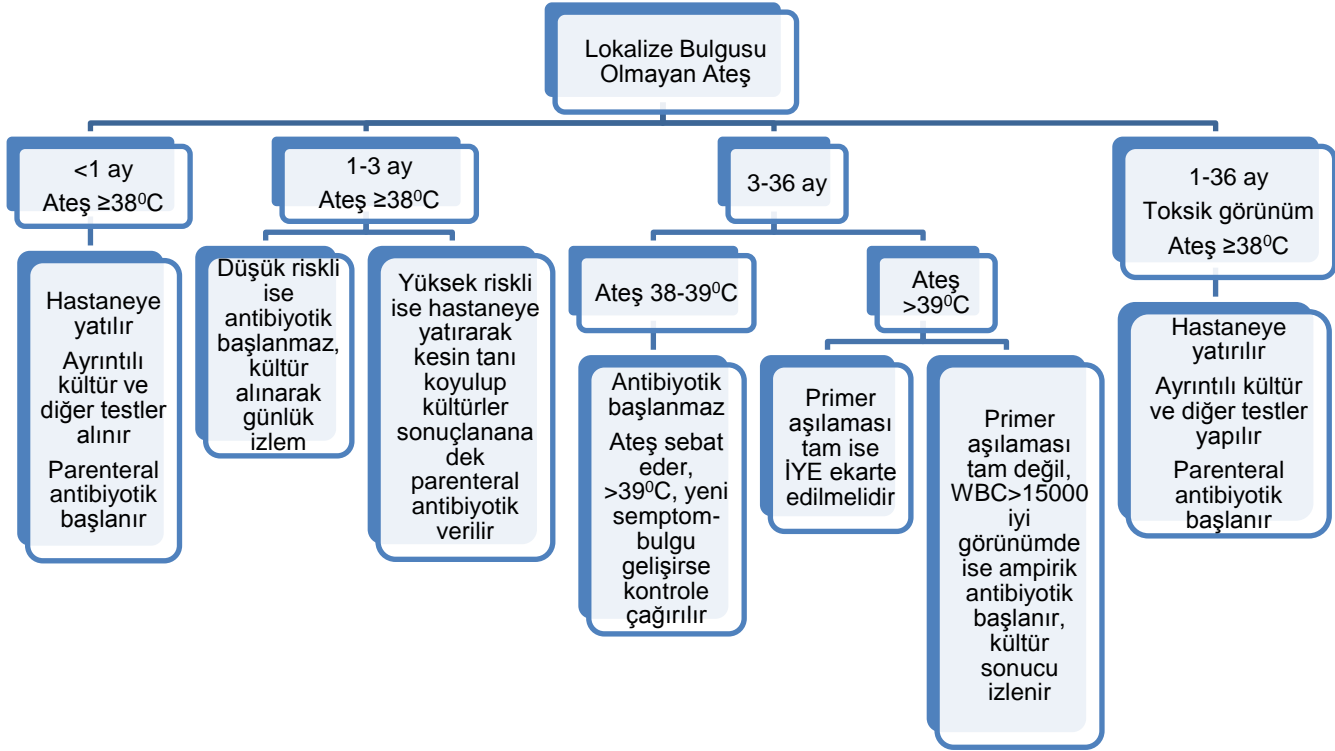
Herhangi bir kültürde pozitiflik saptanırsa ileri tetkik ve tedavi için geri çağırılmalıdır. Ancak yüksek risk kriterleri varsa hastaneye yatırılmalı, tüm kültürler sonuçlanana ve kesin tanı koyulana kadar parenteral antibiyotik verilmelidir. Yaş grubu 3-36 ay arasında olan hastalar için; öncelikle hastanın genel görünümü değerlendirilmeli ve primer aşılması sorgulanmalıdır. Eğer konjuge pnömokok ve Hib aşısı uygulanmış ise; tüm kız çocuklarda, 6 aydan küçük tüm erkek çocuklarda, 2 yaşından küçük sünnetsiz tüm erkek çocuklarında, tekrarlayan İYE olan tüm çocuklarda idrar analizi (idrar lökosit, lökosit esteraz, nitrit ve kültür) yapılması gerekmektedir. Akciğer grafisi ise takipne, solunum sıkıntısı, akciğer oskültasyon bulguları varlığında, oda havasında oksijen saturasyonu %95'in altında ise ya da lökosit sayısı 20.000/mm³'ün üzerinde iken bulgu olmasa dahi çekilmesi önerilir. Bu yaş grubundaki toksik görünümde olan çocuklar, aşılama durumuna bakılmaksızın hastaneye yatırılarak sepsis taraması yapılır ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Toksik görünümü olmayan, aşılması tam olmayan çocuklarda; lökosit sayısı 15.000/mm³'in üzerinde ise idrar yolu enfeksiyonu ekarte edilmeli, kan kültürü alınarak ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Toksik görünümü olmayan, aşılması tam olan çocuklarda sepsis taraması yapılmaz ve antibiyotik başlanmaz. Ateş 48 saatten daha uzun sürer ya da klinik durumunda kötüleşme olursa tekrar değerlendirilir. Hastalara ampirik antibiyotik başlanması planlanıyor ise 50 mg/kg parenteral seftriakson tedavisi önerilmektedir (16).

Ateş odağı fizik muayene ile saptanabilen çocuklarda ise en olası etkenler göz önüne alınarak uygun tedavi düzenlenir.

Ateşli Çocuklarda Antipiretik Kullanımı

Sağlıklı çocuklarda 39⁰C'nin altındaki ateşin tedavisine gerek yoktur, ancak kardiyopulmoner, nörolojik, metabolik hastalığı ya da febril konvulziyon riski bulunan hastalarda antipiretik önerilmektedir. Antipiretik tedavide parasetamol, asetilsalisilik asit ve ibuprofen; hipotalamik siklooksijenazı inhibe ederek PGE-2 sentezini önleyerek etki gösterir. Asetilsalisilik asit Reye Sendromu riski nedeniyle tercih edilmez (16). Parasetamol en çok tercih edilen antipiretik ilaç olup etkisi 30-60 dakika

içinde başlamakta, pik etkisi 3-4 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Etkinliği ise 4-6 saat sürmektedir. İbuprofen kullanımı 6 aydan küçük çocuklarda renal toksisite riski nedeniyle önerilmemektedir. Etkisi 1 saatten daha kısa sürede başlamakta ve pik etkisi 3-4 saatte ortaya çıkmaktadır. Etkinliği 6-8 saat sürmektedir (44).



İYE: İdrar yolu enfeksiyonu
WBC: lökosit sayısı

Şekil 2- Lokalize Bulgusu Olmayan Ateşin Yönetimi

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Mart 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği ve Çocuk Acil Servis'e ateş yakınması ile başvuran yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen 300 olgu üzerinde prospektif olarak yapıldı.

Hastane etik kurulundan izin alındı. Ailelere çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; yenidoğan döneminde olmak, kronik hastalığı olmak, FMF-PFAPA gibi ateş nedeni olabilecek hastalığı olmak ve onam alınamamasıdır.

Hastaların yaş, cinsiyet, prodromal dönem varlığı, ateş için ölçülen en yüksek değer, başvuru anındaki vücut sıcaklığı, kan basıncı, kardiyak nabız, solunum sayısı, oksijen satürasyonu, genel görünüm, ayrıntılı sistemik fizik muayene, ateşin başlaması ile kan alınması arasında geçen süre, laboratuvar sonuçları, antibiyotik kullanımı olup olmadığı ve tanısının kaydedildiği bir olgu rapor formu dolduruldu.

Hastaların vücut sıcaklığı timpanik yolla ölçüldü ve ayrıntılı sistemik fizik muayene yapılarak kaydedildi.

Tüm hastaların genel görünümü değerlendirildiğinde;

Genel durumu iyi; hareketleri normal, cildi pembe, ağız mukozası ıslak, uyanık olan ve kolayca uyandırılabilen, güçlü ve normal şekilde ağlayan, gülen, solunum sıkıntısı olmayan çocuklar.

Hasta görünümde; hareketlerinde azalma olan, yaşına göre takipnesi olan, hırıltılı solunumu olan, hafif veya orta derecede dehidrate olan, huzursuz, gülmeyen çocuklar.

Toksik görünümde; cilt rengi soluk, benekli, mor, alacalı olan, hipotonik olan, sürekli ağlayan, orta ya da ileri derecede göğüs kaslarında çekilme olan, basmakla solmayan döküntüsü olan, inlemeli solunumu olan, hareketleri çok azalmış çocuklar olarak belirlendi.

Laboratuvar tetkiklerinden hemogram, CRP, sedimentasyon, prokalsitonin her hastadan, tam idrar analizi, gaita direk bakısı, nazofaringeal viral sürüntü, akciğer grafisi, kan-idrar-gaita-BOS kültürlerinden hastanın kliniğine uygun olanları alındı.

Hemogram; Abbott Cell-Dyn 3700 cihazı ile empedans yöntemi ile çalışıldı. $WBC > 10.000/mm^3$ lökositoz, $WBC < 4000/mm^3$ lökopeni, $ANS < 1500/mm^3$ nötropeni, $ANS > 8000/mm^3$ nötrofil olarak değerlendirildi. Hemogloblin için sınırlar yaş grubuna göre değerlendirildi. 1 ay 10 g/dL, 2 ay 9 g/dL, 3-6 ay 9.5 g/dL, 6 ay-2 yaş 10.5 g/dL, 2-12 yaş 11.5 g/dL, 12-18 yaş kız 12 g/dL, 12-18 yaş erkek 13 g/dL ve altındaki değerler anemi olarak değerlendirildi. Trombosit $< 150.000/mm^3$ trombositopeni, trombosit $> 500.000/mm^3$ trombositoz olarak kabul edildi.

CRP; Beckman Coulter Unicel DXC 800 cihazı ile spektrofotometre yöntemi ile çalışıldı, sonuçlar mg/dL cinsinden verildi. $CRP < 0.05$ mg/dL negatif olarak değerlendirildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı; manuel çöktürme yöntemi ile çalışıldı, 60 dakika sonra okunarak mm/h cinsinden sonuç verildi. Sedimentasyon değeri 20 mm/h'in üzerindeki değerler yüksek kabul edildi.

Prokalsitonin; Nukleus cobas E 602 immunassay analizör cihazında Elecsys BRAHMS PCT kiti kullanılarak elektrokemiluminesans immunolojik test yöntemi ile çalışıldı.

Yöntem; numunedeki antijen biotinlenmiş monoklonal PCT'ye özgü antikor ve rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş monoklonal PCT'ye özgü antikor reaksiyona girerek bir sandviç kompleksi oluşturur. Streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemiluminesans emisyonunu indükler, bu da bir foto çoğaltıcı ile ölçülür. Sonuçlar iki noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

Cihazın ölçüm sınırları 0.02-100 mcg/L'dir. 0.5 mcg/L'nin altındaki değerler şiddetli sepsis/septik şok için düşük risk, 2 mcg/L'nin üstündeki değerler yüksek risk olarak belirtilmektedir. Çalışmamızda da 0.5 mcg/L'nin altındaki ölçümler negatif olarak değerlendirildi.

Tam idrar analizi; idrar örnekleri Nuwe NF 400 santrifüj cihazında 5 dakika 1500 devirde santrifüj edilerek sedimentler mikroskopik incelemede 40'luk büyütme ile incelendi. Her sahada 5'ten fazla lökosit bulunması idrarda lökosit varlığı açısından, 5'ten fazla eritrosit bulunması ise eritrosit varlığı açısından anlamlı kabul edildi. Daldırma çubuğu ile nitrit pozitifliği de İYE açısından anlamlı kabul edildi.

İdrar kültürü; idrar örnekleri 30 saniye süre ile vortekslendi, kantitatif ekim için ölçekli öze yardımı ile bir kanlı ve bir EMB agara ekim yapıldı. Besiyerleri 18-24 saat aerop koşullarda ve 37⁰C'de enkübe edildi. Ayrıca sayma kamerasına bir damla idrar örneği konularak mm³'teki lökosit sayısı belirlendi. İdrar kültüründe 100.000 koloni ve üzerindeki üremeler anlamlı kabul edildi.

Kan kültürü; pediatrik hastalar için sıvı besi yeri içeren PediBact/ALERT® FA Plus (BioMerieux; Fransa) şişelerinde Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderilen kan kültürleri Bact/ALERT 3D otomatik kan kültürü (BioMérieux, France) cihazında enkübe edildi. Enkübasyon takip edildi ve bu süre içerisinde üreme sinyali veren şişelerden uygun besi yerlerine subkültürleri yapıldı. Kan kültüründe üreme olması anlamlı kabul edildi.

Gaita direk bakı ve kültürü; dışkı örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinin ardından Campylobacter türleri için Skirrow agar (BioMerieux, Fransa) besi yerine ekilerek Campy-Gen (Oxoid, İngiltere) kiti ile anaerop kavanozda sağlanan mikroaerofilik ortamda, 42⁰C'de, 72 saat inkübe edildi. Salmonella ve Shigella türleri için örnekler Eozin-metilen mavisi agara (BioMerieux, Fransa) ve Hektoen enterik agara ekildi, önerilen sıcaklık ve süre sonrasında üreyen şüpheli kolonilere biyokimyasal testler uygulandı ve gerektiğinde VITEK 2 ve VITEK MS (BioMerieux, Fransa) sistemi ile identifikasyon yapıldı. Salmonella ve Shigella kökenlerinin serotipleri lam aglütinasyonu (Denka Selken Co, Japonya) ile belirlendi. Enteropatojen bakteri üremesi anlamlı kabul edildi.

Nazofaringeal viral sürüntü; hastaların nazofarinksinden alınan sürüntüler (vircell transport medium) viral transport besiyerine koyularak laboratuvara ulaştırıldı. Bio-rad Real Time System CFX 96 cihazı ile moleküler multipleks PCR yöntemi ile çalışıldı. PCR pozitifliği olan olgular viral enfeksiyon olarak değerlendirildi.

Akciğer grafisi; Siemens Axiom Aristos FX plus isimli cihaz ile çekilerek Syngo Studio İmaging programına aktarılarak bilgisayar üzerinde değerlendirildi. Akciğer parankimi değerlendirildi.

BOS direk bakı; BOS örneği thoma lamında incelenerek hücre sayımı yapıldı. Sekiz hücre/mm³ üzerindeki değerler patolojik kabul edildi.

BOS biyokimya; Beckman Coulter Unicel DXC 800 cihazı ile spektrofotometre yöntemi ile çalışıldı. Protein (g/L cinsinden) ve glukoz (mg/dL cinsinden) değerlerine bakıldı. BOS glukozunun eş zamanlı kan glukozunun 2/3'ünden düşük olması, BOS proteininin 0.45 g/L üzerinde olması anlamlı kabul edildi.

BOS kültürü; pediatrik hastalar için sıvı besi yeri içeren PediBact/ALERT® FA Plus (BioMerieux; Fransa) şişelerinde Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderilen BOS kültürleri Bact/ALERT 3D otomatik kan kültürü (BioMérieux, France) cihazında enkübe edildi. Enkübasyon takip edildi ve bu süre içerisinde üreme sinyali veren şişelerden uygun besi yerlerine subkültürleri yapıldı. Tüp içinde gelen BOS örneğinden gram boyaması için iki preparat hazırlandı. Ayrıca sayma kamerasına bir damla BOS örneği konularak mm³'teki lökosit sayısı belirlendi. BOS kültüründe üreme olması anlamlı kabul edildi.

Transtrakeal aspirat kültürü; TTA örnekleri 30 saniye süre ile vortekslendi, yoğun örnekler eşit miktarda steril SF ile dilüe edildi. Kantitatif ekim için, ölçekli öze yardımı ile bir kanlı ve bir Eosin Metilen-blue (EMB) agara ekim yapıldı. Besiyerleri 18-24 saat aerop koşullarda ve 37⁰C'de enkübe edildi. Flora bakterisi olmayan ve 10.000 koloni üzerindeki üremeler anlamlı kabul edildi.

Tüm bakteriyolojik kültürlerde; besi yerlerinde üreyen bakteriler konvansiyonel ve otomatize sistemlerle (MALDITOF MS) identifiye edildi.

Tüm olgular, yaş gruplarına, klinik bulgulara, laboratuvar testlerine göre değerlendirilerek; enfeksiyonun viral ya da bakteriyel olduğuna karar verildi. Akut faz reaktanlarının viral-bakteriyel ayrımındaki etkinliğinin değerlendirilmesi için ROC analizi yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 16.0 for Windows programı kullanıldı. Ki-kare testi, tek değişkenli varyans analizi, ROC analizi ve bağımsız iki örnek T-testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tanımlar

Viral-bakteriyel tonsillofarenjit; ani başlayan yüksek ateş, boğaz ağrısı, eksudatif tonsiller, servikal lenfadenomegali (LAM), tonsiller hipertrofi varlığı bakteriyel tonsillofarenjit, boğaz ağrısına eşlik eden miyalji, minör ağrısız LAM, öksürük, rinit, ses kısıklığı, konjunktivit gibi prodromal döneme ait bulguların olması viral tonsillofarenjit olarak değerlendirilir (45). Bakteriyel tonsillofarenjitin kesin tanısında altın standart olan boğaz kültürü kullanılmaktadır.

Akut bakteriyel rinosinüzit; viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının on günden fazla sürmesi, postnazal ya da burun önünden pürülan/seröz akıntı görülmesi ve uygun klinik bulguların (yüzde ağrı/dolgunluk, pürülan-yeşil renkli burun akıntısı, yüksek ateş) varlığı olarak tanımlanmaktadır (46).

Akut otitis media; ateş, kulak ağrısı ya da otore yakınması olan hastaların otoskopik bakısında timpan zarında bombelik, hiperemi ya da timpan zar arkasında hava-sıvı seviyesi görülmesi olarak değerlendirilmektedir (47).

İdrar yolu enfeksiyonu; orta akım idrarında 100.000 koloni ve üzerinde, idrar kateteri ile alınan örneklerde 1000 koloni ve üzerinde mikroorganizma üremesi olarak değerlendirilmektedir. Suprapubik aspirasyonda ise bir mikroorganizma üremesi bile anlamlı kabul edilmektedir. Birden fazla mikroorganizma üremesi, 10.000 koloni ve altında üreme miktarı kontaminasyon olarak değerlendirilmektedir (48).

Akut gastroenterit; kusma ve/veya ishal (günde 3 kezden fazla sulu kıvamlı dışkılama) varlığı olarak tanımlanmaktadır (49).

Gizli bakteriyemi; ateş odağının fizik muayene ve laboratuvar ile ortaya koyulamadığı olgularda kan kültüründe üreme saptanması olarak tanımlanmaktadır (50).

Pnömoni; öykü veya fizik muayenede solunum sıkıntısı belirti/bulguları ile birlikte akut enfeksiyöz süreç varlığı veya akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon varlığı olarak tanımlanmaktadır (51).

Akut bakteriyel menenjit; ateş ve meninks irritasyon bulguları varlığında, yaş gurubuna göre değişen klinik bulgular eşliğinde tanısı koyulur. İnfantlarda ateş, hipotermi, letarji, solunum sıkıntısı, sarılık, beslenme güçlüğü, kusma, ishal, nöbet, huzursuzluk, irritabilite, fontanel bombeliği; daha büyük çocuklarda ise ateş, baş ağrısı, fotofobi, bulantı-kusma, konfüzyon, letarji, irritabilite saptanabilecek bulgulardır. Bu bulgular eşliğinde akut bakteriyel menenjit düşünülen olgulara lomber ponksiyon yapılarak BOS analizi yapılır. Alınan BOS örneğinin bulanık görünümde olması, basıncının artmış olması, biyokimyasal analizinde glukozun, eş zamanlı ölçülen kan glukozunun 2/3'ünden daha düşük olması ve protein yüksekliği (45 mg/dL'nin üzerinde olması), direk bakısında mm³'te 1000'den fazla hücre görülmesi akut bakteriyel menenjit bulgularıdır. Gram boyamada mikroorganizma görülmesi ya da etkenin kültürde üretilmesi tanı koydurucudur. Ancak etkenin üretilmesi özellikle öncesinde antibiyotik kullanımı olan çocuklarda mümkün olamamaktadır. Bu durumda BOS'ta pleositoz varlığı ve kan kültüründe üreme saptanması tanı için yeterlidir. Lomber ponksiyon yapılamayan olgularda kontrastlı kranial MR'da leptomeningeal kontrast tutulumunun artmış olması da tanı için kullanılabilir (52).

Ensefalit tanısı klinik olarak koyulmaktadır. Bilinç/kişilik değişikliği, letarji, nöbet, ataksi, fokal nörolojik bulguların yanısıra SSS inflamasyon bulguları (BOS'ta pleositoz, kranial görüntüleme ya da EEG bulguları) olması ve diğer bilişsel fonksiyonları bozan durumların ekarte edilmesi gereklidir. Yapılan BOS analizinde mm³'te 0-400 hücre görülmesi, biyokimyasında glukozun düşük-normal olması, proteinin normal ya da artmış olması, bazı olgularda kranial MR ile ve BOS viral serolojisinde etkenin gösterilmesi ile tanı konulabilir (31).

Selülit/yumuşak doku enfeksiyonu; cilt bölgesinin kızarıklık, şişlik ve ısı artışı bulguları ile karakterizedir. Olgular abse ve osteomyelit ekartasyonu için yumuşak doku USG ile değerlendirilmektedir (53).

Lenfadenit; lenf nodu boyutunda büyüme yanı sıra şişlik, kızarıklık, ısı artışı, ağrı bulguları ile karakterizedir. Olgular tanının desteklenmesi amacıyla USG ile değerlendirilmiştir (54).

Preseptal/orbital selülit; klinik olarak değerlendirilmektedir. Göz kapağında şişlik, kızarıklık, ısı artışı bulgularına ek olarak ağrılı göz hareketleri, propitozis, kemozis ve bulanık görme eşlik eden olgular orbital selülit olarak değerlendirilerek orbita bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanı desteklenmektedir. Göz kapağında inflamasyon bulguları dışında ek bulgusu olmayan olgular preseptal selülit olarak değerlendirilmektedir (55).

Sepsis/septik şok; SIRS kriterleri (lökositoz ya da lökopeni, ateş ya da hipotermi, takipne, taşikardi kriterlerinden en az biri vücut sıcaklığı ya da lökosit sayısı olmak üzere toplam en az ikisinin) varlığı yanısıra şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyon olması sepsis, ek olarak hipotansiyon, bilinç değişikliği gibi organ disfonksiyon bulgularının sıvı resüsitasyonuna rağmen sebat etmesi septik şok olarak değerlendirilmektedir (56).

Akut bronşiolit; tanısı viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularını takiben takipne, retraksiyon, burun kanadı solunumu, hışıltı bulguları ve akciğer oskültasyonunda bronkospazm bulguları varlığı ile koyulmaktadır (57).

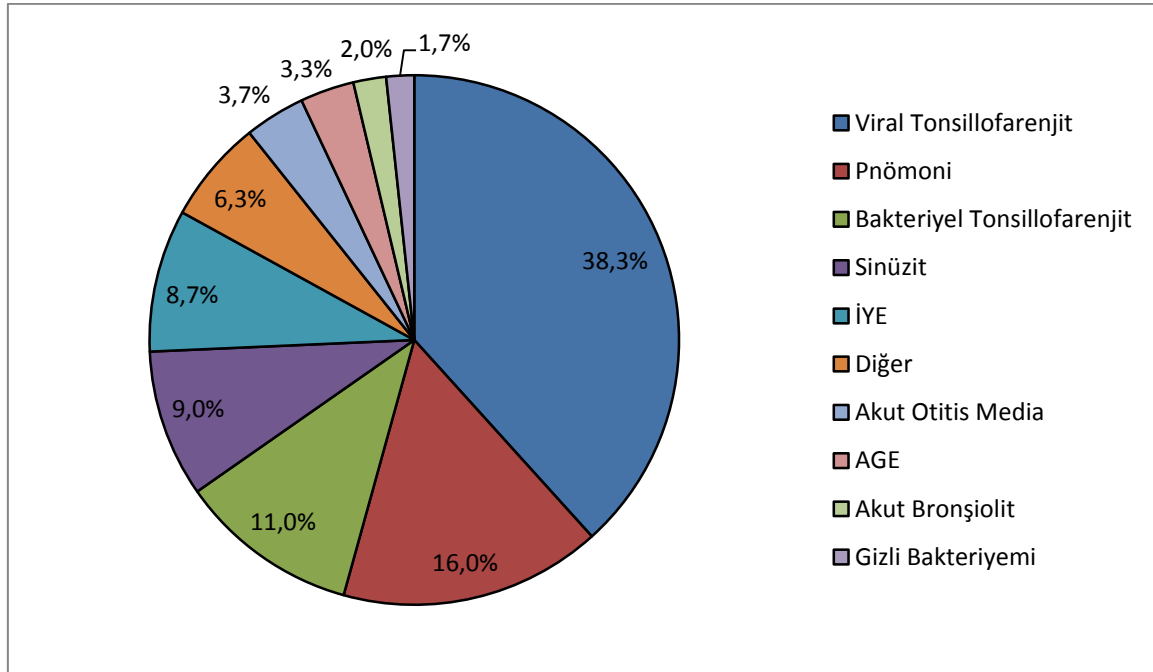
Peritonsiller flegmon; derin boyun enfeksiyonlarından biridir. Peritonsiller yumuşak dokunun enfeksiyonu olarak tanımlanır, tedavi edilmediğinde abse formasyonuna ilerlemektedir. Tanısı klinik işaretlere (boyun hareketlerinde kısıtlılık ve trismus) ek olarak boyun BT ile desteklenmektedir (58).

Mastoidit; klinik karakteristik bulguları ile tanınabilmektedir. Mastoid çıkıntı üzerinde eritem, hassasiyet, şişlik, fluktuasyon ya da kitle, aurikulanın öne doğru itilmesi, kulak ağrısı ve ateş bulguları olan hastada kesin tanı BT ile koyulmaktadır (59).

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-18 yaş arasında değişen 300 olgu alındı. Bunlardan %54.7'si (n:164) erkek, %45.3'ü (n:136) kız olup yaş ortalaması 56.6 ± 48.0 ay idi. Klinik ve laboratuvar verilere göre viral enfeksiyon düşünülen olguların yaş ortalaması 49.36 ± 43.44 ay iken bakteriyel enfeksiyon tanısı koyulan olguların yaş ortalaması ise 64.9 ± 51.9 ay olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Viral enfeksiyonu olan 160 (%53.5) olgunun 102'si (%63.8) erkek iken 58'i (%36.3) kızdı. Bakteriyel enfeksiyonu olan 140 (%46.7) olgunun ise 62'si (%44.3) erkek, 78'i (%55.7) kız idi.

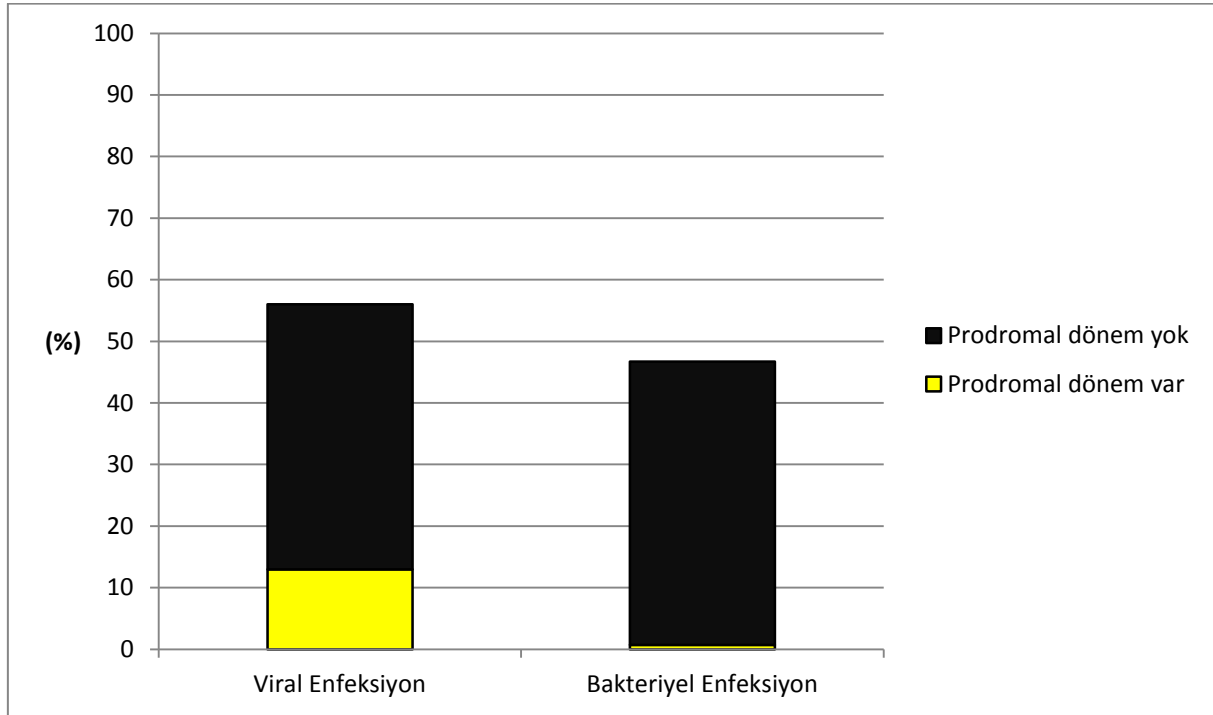
Hastalıkların dağılımına bakıldığında; olguların %38.3'ü (n:115) viral tonsillofarenjit, %16'sı (n:48) pnömoni, %11'i (n:33) bakteriyel tonsillofarenjit, %9'u (n:27) akut rinosinüzit, %8.7'si (n:26) İYE, %3.7'si (n:11) AOM, %3.3'ü (n:10) AGE, %2'si (n:6) akut bronşiolit, %1.7'si (n:5) gizli bakteriyemi tanısı aldı (Şekil 3).



Şekil 3- Tanıların Yüzde Dağılımı

Olguların %6.3'ü (n:19) ise aşağıda belirtildiği gibi farklı tanılar almıştır. Olgulardan ikisi boyunda ve biri aksiller olmak üzere toplam üçü lenfadenit, ikisi (biri yanak ve biri ayak dorsalinde olmak üzere) selülit, ikisi viral miyozit, iki olgu akut CMV enfeksiyonu, biri menenjit, bir olgu pnömokok sepsisi, bir diğeri ise septik şok, bir olgu mastoidit, biri suçiçeği, bir olgu HSV meningoensefaliti, bir orbital bir preseptal sellülit, biri peritonsiller flegmon tanısı aldı.

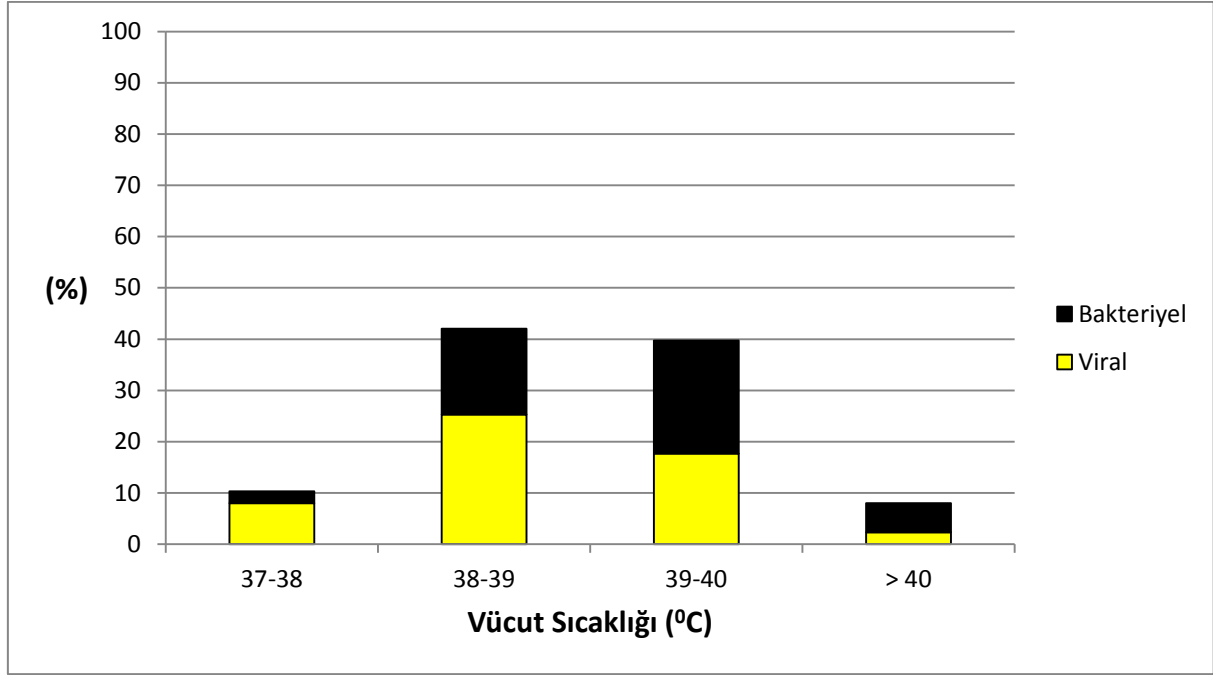
Viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında prodromal dönem varlığı önemli ipuçları vermektedir. Viral enfeksiyonu olan olgularda prodromal dönem bulgusu %24.4 oranında saptandı. Bakteriyel enfeksiyonu olan olguların %98.5'inde prodromal dönem bulgusu saptanmadı. Prodromal dönem varlığı viral enfeksiyonlar açısından anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4).



Şekil 4- Prodromal Dönem Varlığının Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlardaki Dağılımı

Viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında vücut sıcaklığı değerlendirildiğinde; vücut sıcaklığı 37-38⁰C arasında olan 31 (%10.3) olgunun; %77.4'ü (n:24) viral enfeksiyon, %22.6'sı (n:7) bakteriyel enfeksiyon olarak saptandı. Vücut sıcaklığı 38-39⁰C arasında olan 126 (%42) olgunun; %60.3'ü (n:76) viral enfeksiyon iken %39.7'si

(n:50) bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirildi. Vücut sıcaklığı 39-40°C arasındaki 119 (%39.7) olgunun; %44.5'i (n:53) viral enfeksiyon, %55.5'i (n:66) ise bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirildi. Vücut sıcaklığı 40°C ve üzerinde olan 24 (%8) olgunun; %29.2'si (n:7) viral enfeksiyon, %70.8'i (n:17) ise bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirildi. Vücut sıcaklığı arttıkça enfeksiyonun bakteriyel olma olasılığının arttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5- Olguların Vücut Sıcaklığı Dağılımı

Kan basıncı ile bakteriyel enfeksiyon ilişkisi değerlendirildiğinde; olguların %97.7'sinin (n:293) normotansif olduğu, %2.3'ünün (n:7) ise hipertansif olduğu görüldü. Olguların hiçbirinde başvuruda hipotansiyon saptanmadı. Viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımında kan basıncının anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

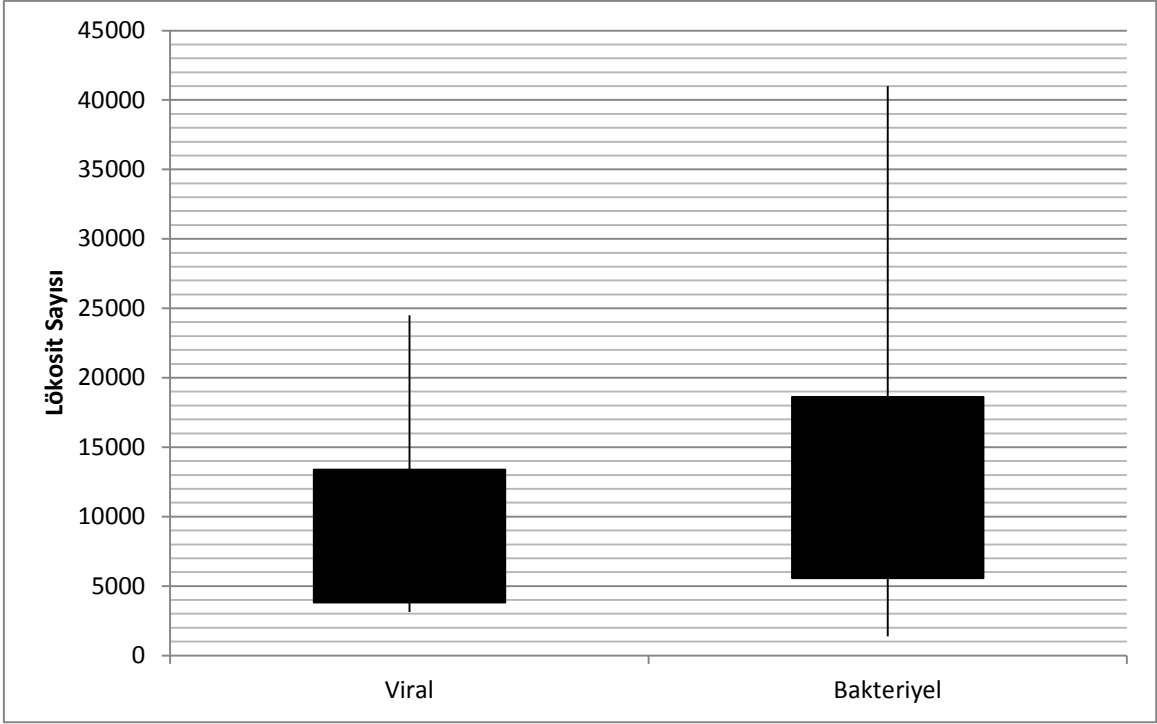
Kalp atım hızları açısından olgular değerlendirildiğinde 96 (%32) olguda kardiyak nabız normaldi. Olgulardan 204'ünde (%68) taşikardi saptandı. Taşikardik olanların %48.5'inde (n:99) viral enfeksiyon saptanırken %51.5'i (n:105) bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirildi. Kalp hızının viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımında anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Olgular genel görünümleri açısından değerlendirildiğinde; %90.3'ünün (n:271) genel durumunun iyi olarak değerlendirildiği, bunlardan ise %54.6'sının (n:148) viral, %45.4'ünün (n:123) ise bakteriyel enfeksiyon olduğu görüldü. Hasta görünümlü olarak değerlendirilen 26 (%8.7) olgunun; %46.2'sinin (n:12) viral, %53.8'inin (n:14) bakteriyel enfeksiyonu vardı. Üç olgu (%1) toksik görünümdeydi ve tümünde bakteriyel enfeksiyon tespit edildi. Genel görünüm viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Laboratuvar

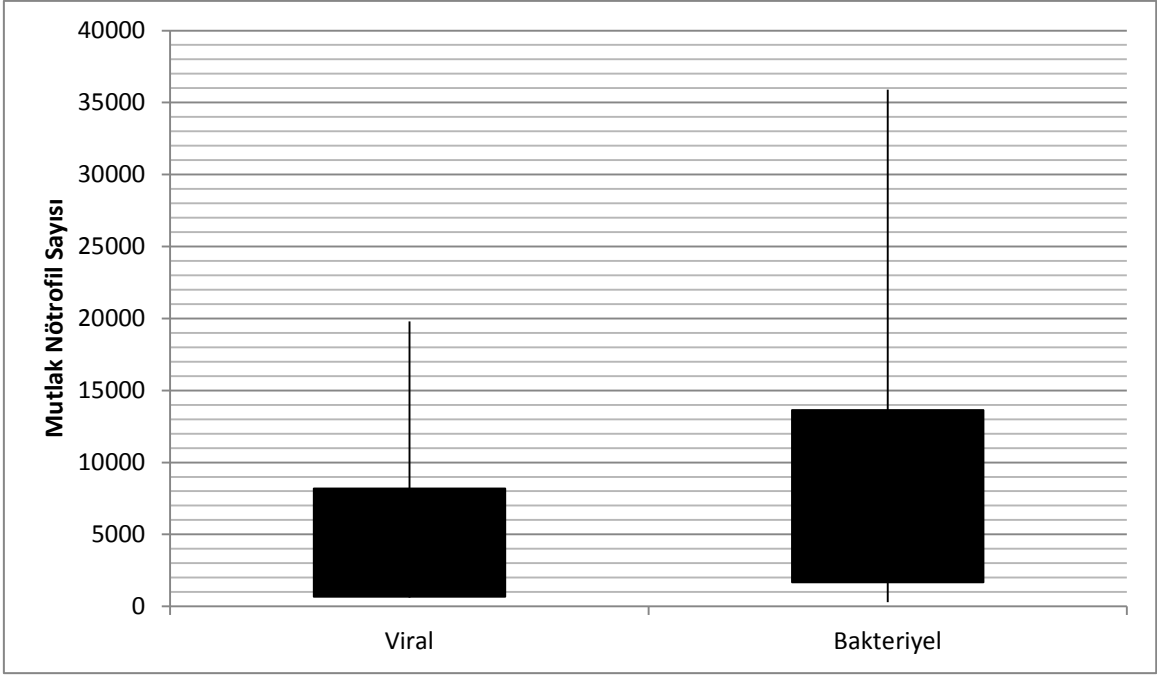
Tam Kan Sayımı

Lökosit sayısı değerlendirildiğinde; olguların %47.3'ünün (n:142) lökosit sayısı normal saptanmış olup bunların %69'u (n:98) viral enfeksiyon iken %31'i (n:44) bakteriyel enfeksiyon idi. Lökopeni saptanan 10 (%3.3) olgudan; 7'si (%70) viral enfeksiyon iken 3'ü (%30) bakteriyel enfeksiyondü. Lökositozu olan 148 (%49.3) olgunun ise; %37.2'si (n:55) viral enfeksiyon iken %62.8'i (n:93) bakteriyel enfeksiyon idi. Viral enfeksiyonu olan hastaların ortalama lökosit sayısı $8595 \pm 4780/\text{mm}^3$ ve dağılım aralığı $3130-24500/\text{mm}^3$ idi. Bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların ise ortalama lökosit sayısı $12100 \pm 6528/\text{mm}^3$ ve dağılım aralığı $1370-41000/\text{mm}^3$ idi (Şekil 6). Lökopeninin viral enfeksiyonlarda lökositozun ise bakteriyel enfeksiyonlarda daha çok görülüyor olması istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuştur (p<0.05).



Şekil 6-Viral/Bakteriyeel Enfeksiyonlarda Lökosit Sayısı

191 (%63.7) olguda nötrofil sayısı normal olarak saptandı. Bunların 122'si (%63.9) viral enfeksiyon iken 69'u (%36.1) bakteriyeel enfeksiyondü. 13 (%4.3) olguda nötropeni saptandı. Bu olguların 11'i (%84.6) viral enfeksiyonu, 2'si (%15.4) bakteriyeel enfeksiyonu olan olgular idi. 96 (%32) olgunun nötrofilisi saptandı. Bunlardan 27'si (%28.1) viral, 69'u (%71.9) bakteriyeel enfeksiyondü. Viral enfeksiyonu olan hastaların ortalama nötrofil sayısı $4460 \pm 3739/\text{mm}^3$ ve dağılım aralığı $603-19800/\text{mm}^3$ 'dü. Bakteriyeel enfeksiyonu olan hastaların ise ortalama nötrofil sayısı $7660 \pm 5984/\text{mm}^3$ ve dağılım aralığı $286-35900/\text{mm}^3$ 'dü (Şekil 7). Bakteriyeel enfeksiyonlarda nötrofil, viral enfeksiyonlarda ise nötropeni olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

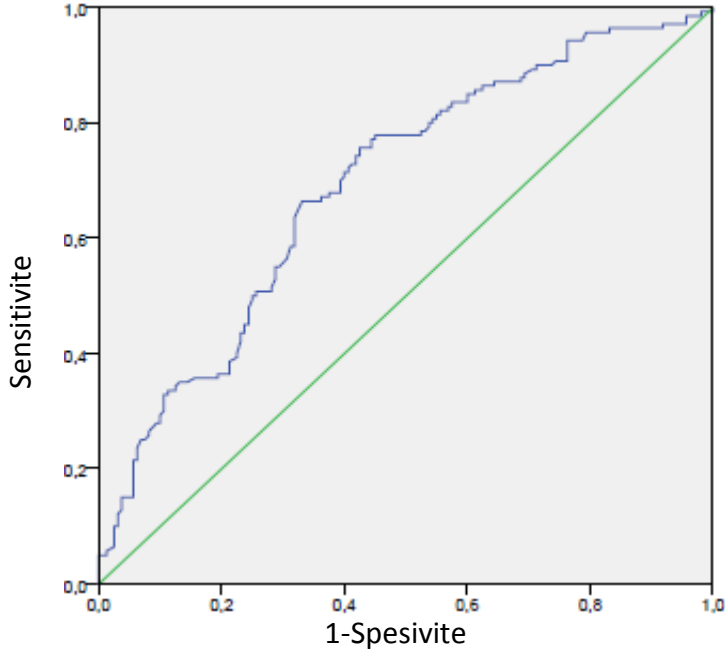


Şekil 7-Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlarda Nötrofil Sayısı

Olguların 261'inde (%87) hemoglobin değerleri normal sınırlarda, 37 (%12.3) olguda anemi, 2 (%0.7) olguda ise polisitemi vardı.

Trombosit sayısı normal olan 259 olgu toplam olguların %86.3'ünü oluşturmakta idi. Trombositopeni saptanan 7 (%2.3) olgunun tamamı viral enfeksiyon olarak değerlendirilen olgulardı. Trombositoz saptanan 34 (%11.3) olgudan; 15'i (%44.1) viral enfeksiyon, 19'u (%55.9) ise bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirildi. Trombosit sayısının viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımındaki rolü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

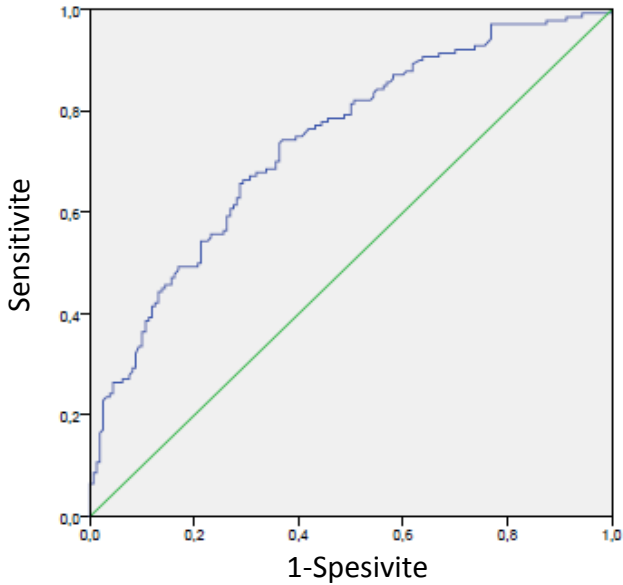
ROC analizlerinde tam kan parametrelerinin viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında iyi birer belirteç olmadığı saptanmıştır (Şekil 8,9,10). Lökosit sayısı için birçok kriterde $15.000/mm^3$ 'ün üzerindeki değerler yüksek risk kabul edildiğinden bu değer cut-off olarak seçildiğinde sensitivite %33, spesivite ise %88 bulunmuştur.



Eğri altı alan	P değeri	%95 güven aralığı
0.693	0.000	0.633-0.752

Şekil 8- Lökosit Sayısı İçin ROC Eğrisi

Nötrofil sayısına bakıldığında birçok çalışmada bakteriyel enfeksiyonlarda $10.000/mm^3$ ve üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmiştir. Bu nedenle cut-off değeri olarak bu değer seçildiğinde sensitivite %36, spesivite %90 olarak bulundu.

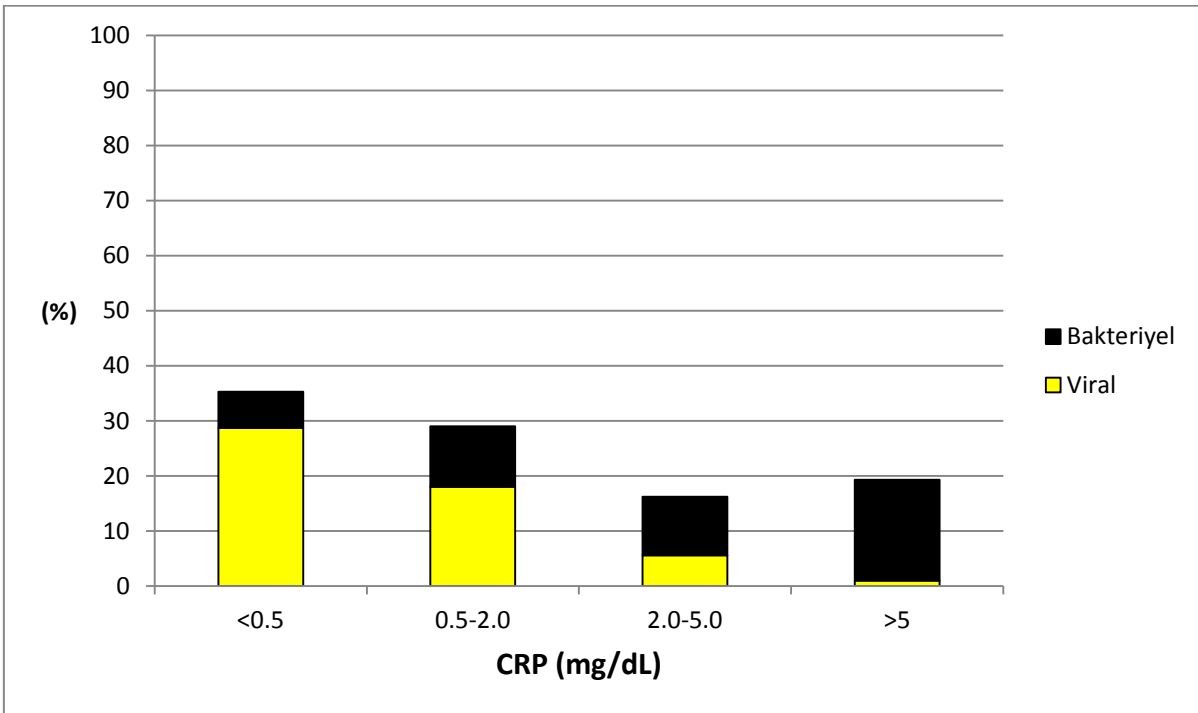


Eğri altı alan	P değeri	%95 güven aralığı
0.738	0.000	0.682-0.794

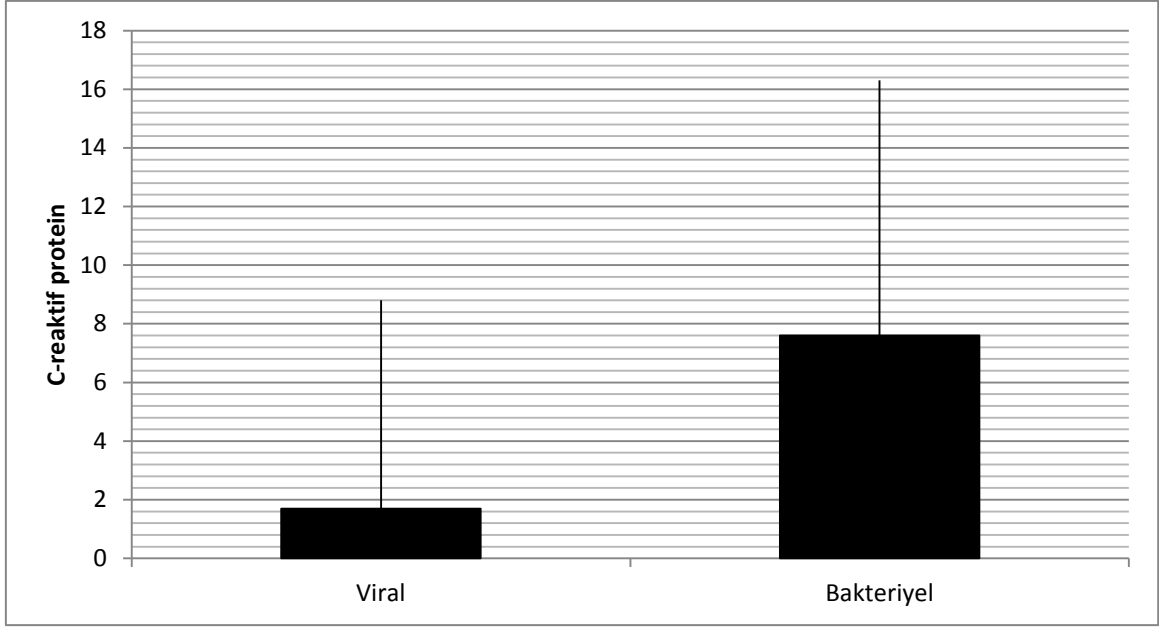
Şekil 9- Nötrofil Sayısı İçin ROC Eğrisi

C-Reaktif Protein (CRP)

Olgulardan 106'sının (%35.3) CRP değeri 0.5 mg/dL'nin altında saptandı. Bunlardan 86'sı (%81.1) viral enfeksiyon iken 20'si (%18.9) bakteriyel enfeksiyondü. CRP değeri 0.5-2 mg/dL arasında saptanan 87 (%29) olgunun; 54'ü (%62.1) viral enfeksiyon iken 33'ü (%37.9) bakteriyel enfeksiyondü. CRP değeri 2-5 mg/dL arasında ölçülen 49 (%16.3) olgunun; 17'si (%34.7) viral enfeksiyon iken, 32'si (%65.3) bakteriyel enfeksiyon idi. CRP değeri 5 mg/dL'nin üzerinde olan 58 (%19.3) olgudan; 3'ü (%5.2) viral, 55'i (%94.8) ise bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirildi (Şekil 10). Viral enfeksiyonu olan hastaların ortalama CRP değeri 0.4 ± 1.3 mg/dL ve dağılım aralığı 0-8.8 mg/dL idi. Bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların ise ortalama CRP değeri 3.4 ± 4.2 mg/dL ve dağılım aralığı 0-16.3 mg/dL idi (Şekil 11). CRP değeri arttıkça enfeksiyonun bakteriyel olma olasılığının arttığı saptanmıştır ($p < 0.05$).

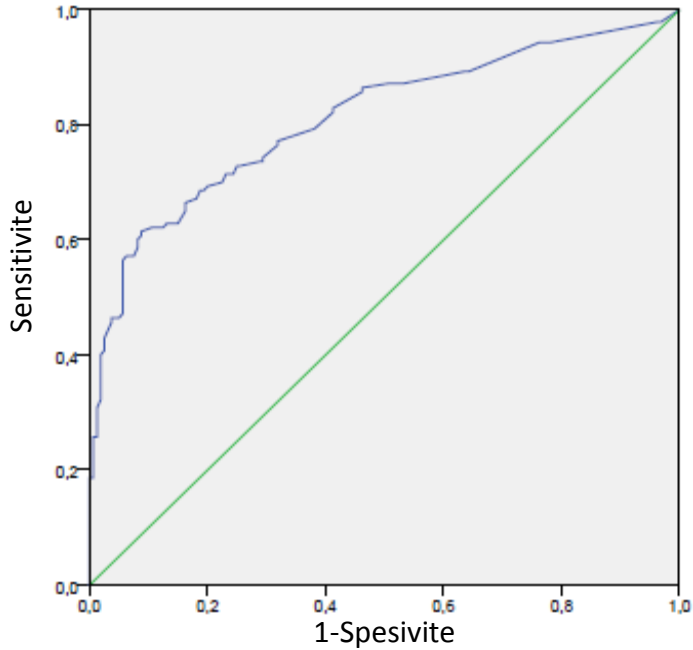


Şekil 10- CRP Değerlerinin Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlardaki Dağılımı.



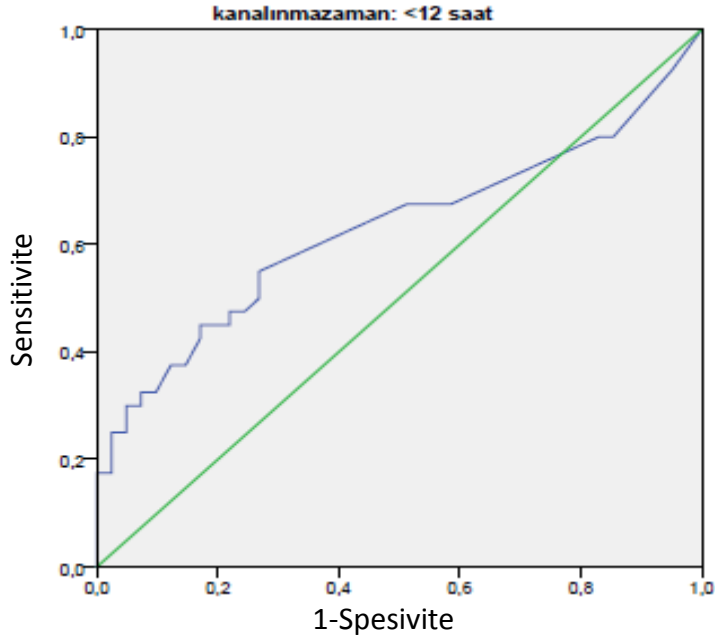
Şekil 11- Viral/Bakteriyeel Enfeksiyonlarda CRP Değerleri

C-reaktif protein değerleri için ROC analizi yapıldığında; viral-bakteriyeel enfeksiyonları ayırmada özellikle 12-24 saat arasında alındığında iyi bir belirteç olduğu görüldü (Şekil 12,13,14,15,16,17). Cut-off değeri ise %61 sensitivite ve %91 spesifite ile 2.2 mg/dL'nin üzeri olarak belirlendi.

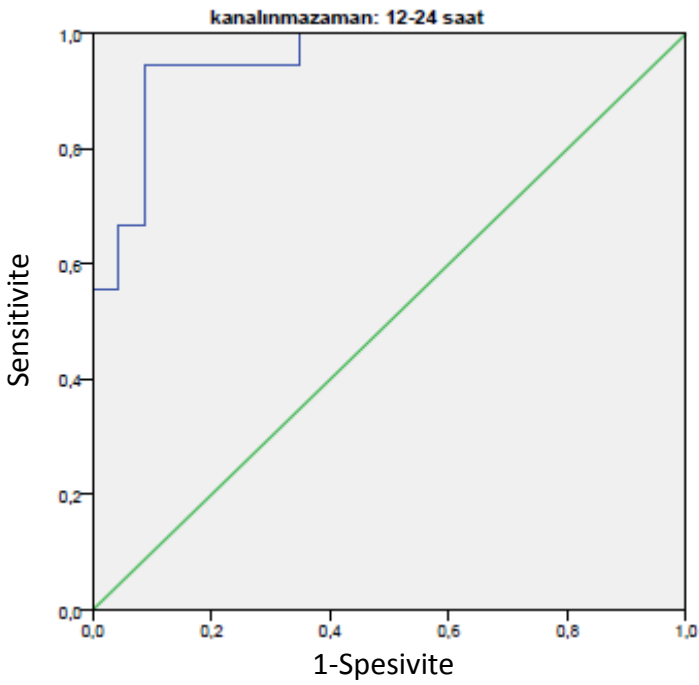


Eğri altı alan	P değeri	%95 güven aralığı
0.811	0.000	0.761-0.861

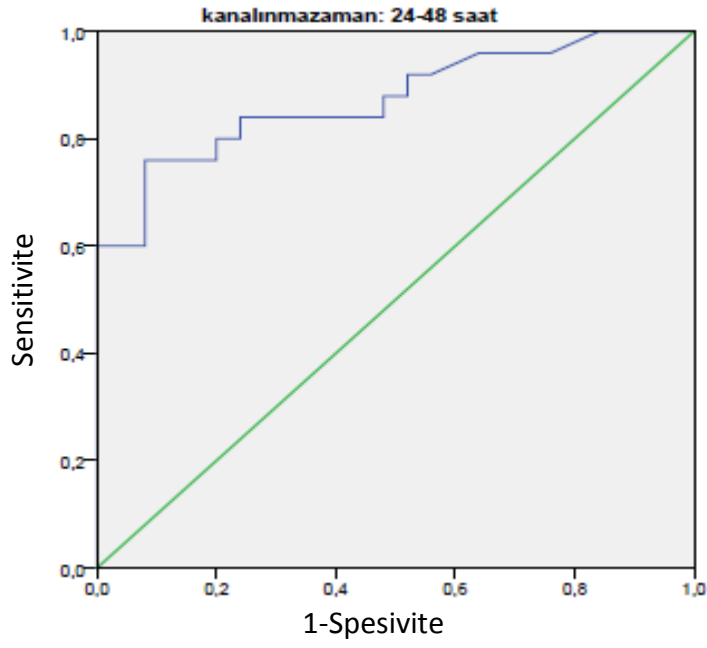
Şekil 12- CRP Değerleri İçin ROC Eğrisi



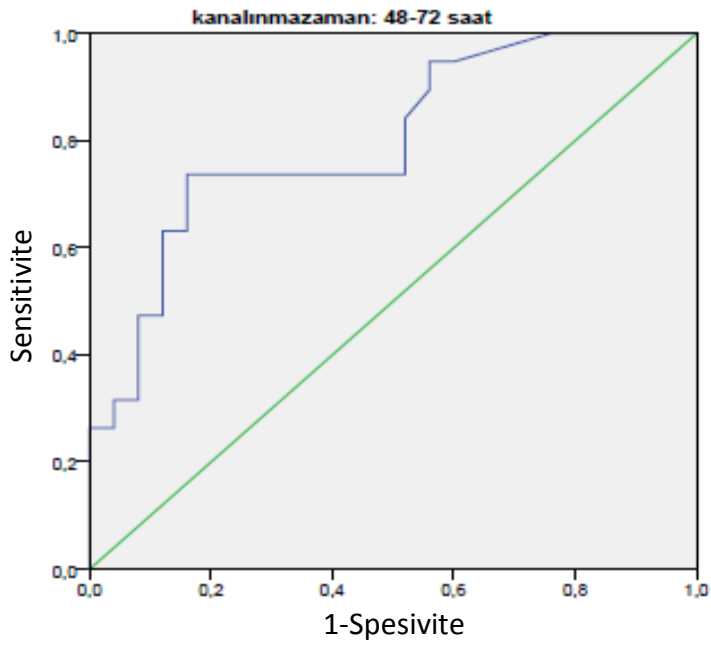
Şekil 13- Kan Alınma Zamanı <12 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi



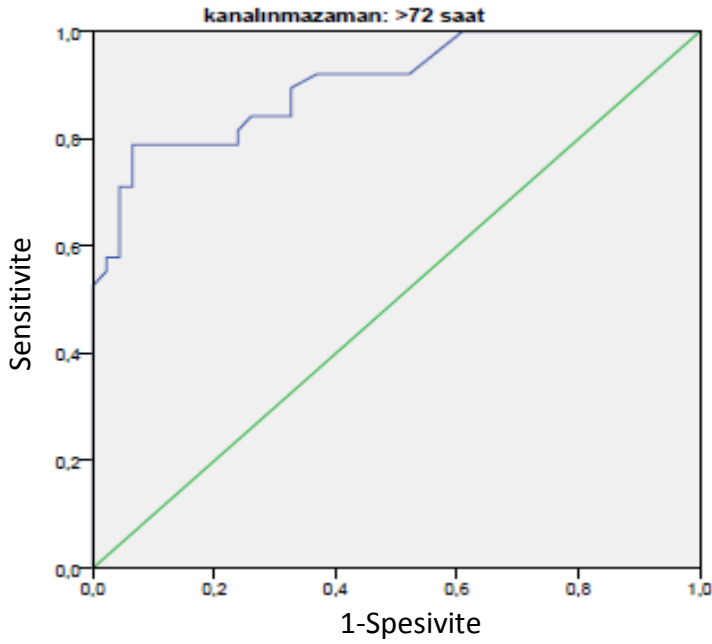
Şekil 14- Kan Alınma Zamanı 12-24 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi



Şekil 15- Kan Alınma Zamanı 24-48 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi



Şekil 16- Kan Alınma Zamanı 48-72 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi



Şekil 17- Kan Alınma Zamanı >72 Saat Olanlarda CRP İçin ROC Eğrisi

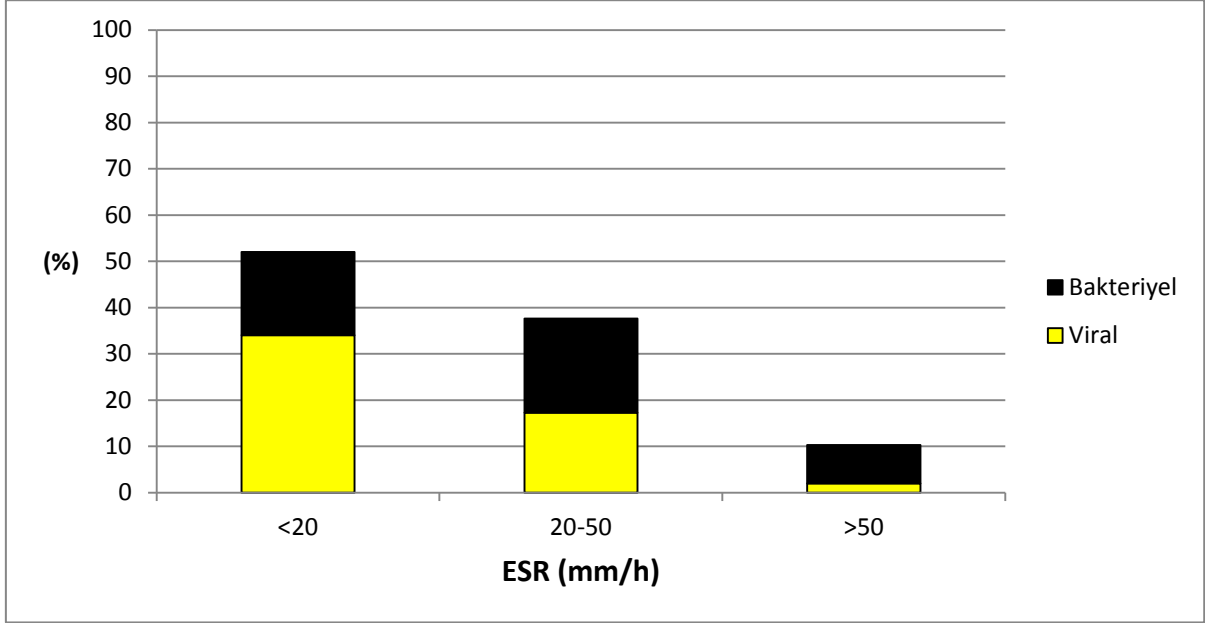
Tablo 1- Kan Alınma Zamanına Göre CRP İçin ROC Analizi

CRP	Eğri altı alan	%95 güven aralığı	P değeri
<12 saat	0.628	0.502-0.753	0.048
12-24 saat	0.952	0.891-1.000	0.000
24-48 saat	0.874	0.775-0.973	0.000
48-72 saat	0.801	0.669-0.933	0.001
>72 saat	0.904	0.841-0.968	0.000

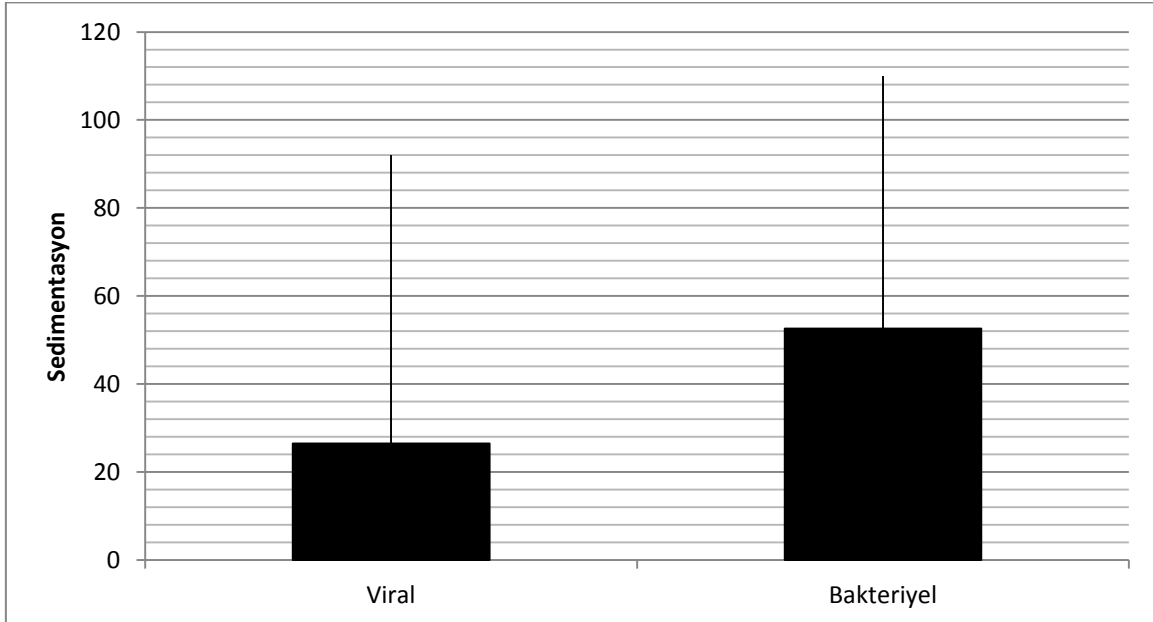
Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESR)

Sedimentasyon hızı 20 mm/h'in altında olan 156 (%52) olgunun 102'sinde (%65.4) viral enfeksiyon, 54'ünde (%34.6) bakteriyel enfeksiyon saptandı. Sedimentasyon hızı 20-50 mm/h arasında olan 113 (%37.7) olgunun 52'sinde (%46) viral enfeksiyon, 61'inde (%54) bakteriyel enfeksiyon saptandı. Sedimentasyon hızı 50 mm/h üzerinde saptanan 31 (%10.3) olgunun ise 6'sında (%19.4) viral, 25'inde (%80.6) bakteriyel enfeksiyon saptandı (Şekil 18). Viral enfeksiyon saptanan olguların ortalama sedimentasyon hızı 12.0 ± 14.5 mm/h ve dağılım aralığı 2-92 mm/h idi. Bakteriyel enfeksiyon saptanan olguların ise ortalama sedimentasyon hızı 24.5 ± 28.1 mm/h ve

dağılım aralığı 2-110 mm/h idi (Şekil 19). Sedimentasyon artışının da CRP ile benzer şekilde viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

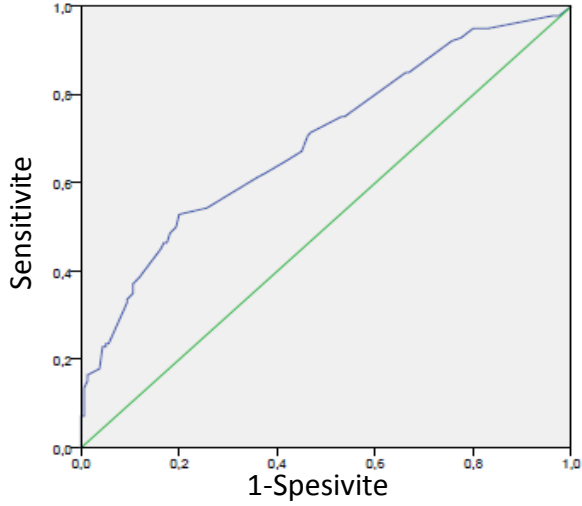


Şekil 18- Sedimentasyon Hızlarının Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlardaki Dağılımı



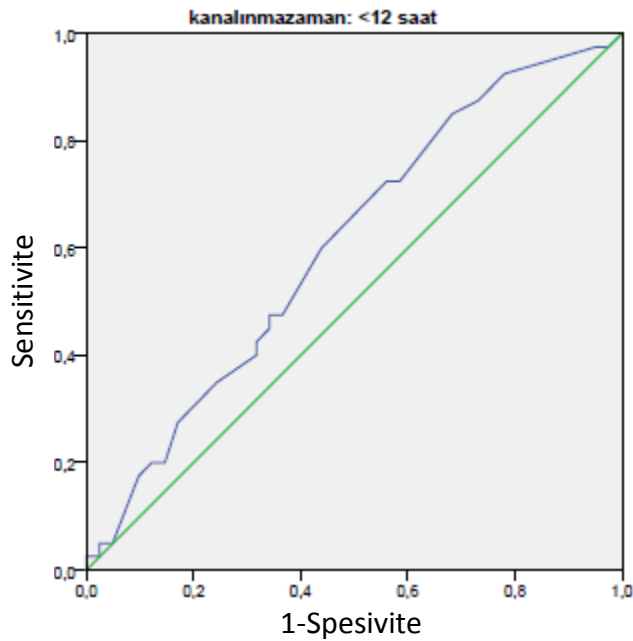
Şekil 19- Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlarda Sedimentasyon Hızları

Eritrosit sedimentasyon hızları için ROC analizi yapıldığında 72. saatten sonraki ölçümlerde daha değerli olduğu görüldü (Şekil 20,21,22,23,24,25). Cut-off değeri %61 sensitivite ve %64 spesifite ile 19 mm/h'in üzeri olarak belirlendi.

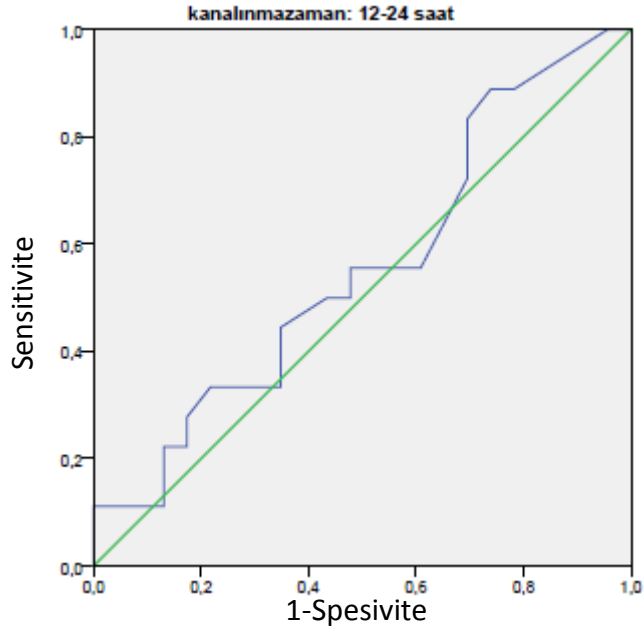


Eğri altı alan	P değeri	%95 güven aralığı
0.694	0.000	0.634-0.753

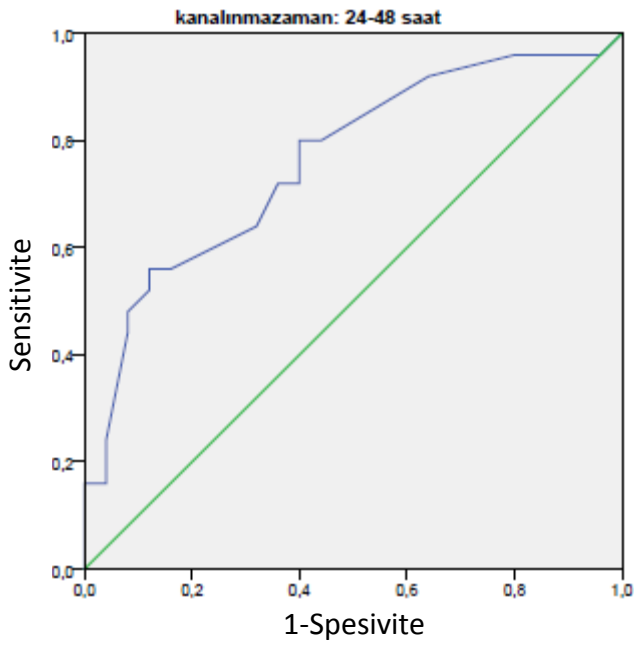
Şekil 20- Eritrosit Sedimentasyon Hızları İçin ROC Eğrisi



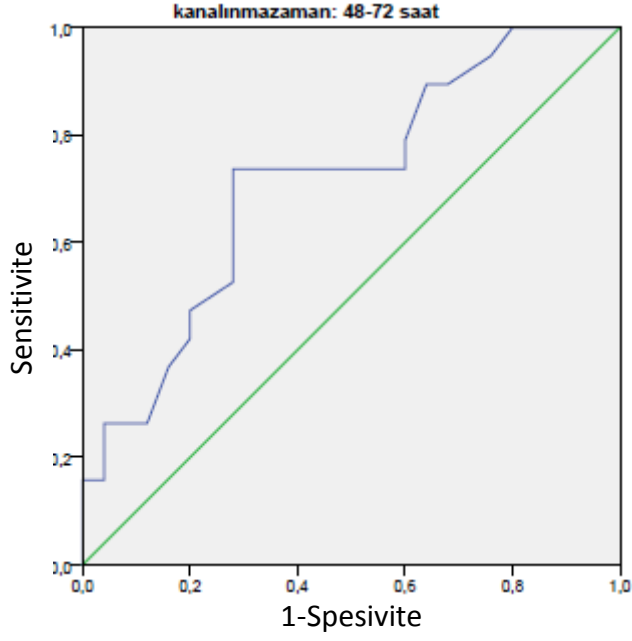
Şekil 21- Kan Alınma Zamanı <12 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi



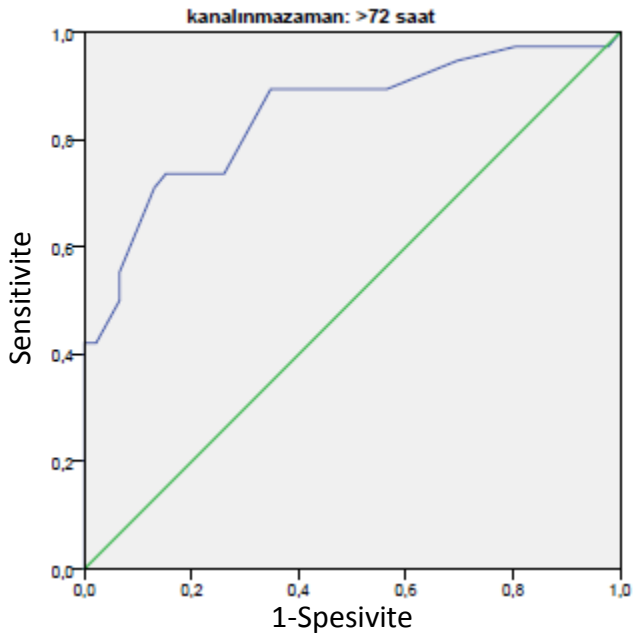
Şekil 22- Kan Alınma Zamanı 12-24 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi



Şekil 23- Kan Alınma Zamanı 24-48 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi



Şekil 24- Kan Alınma Zamanı 48-72 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi



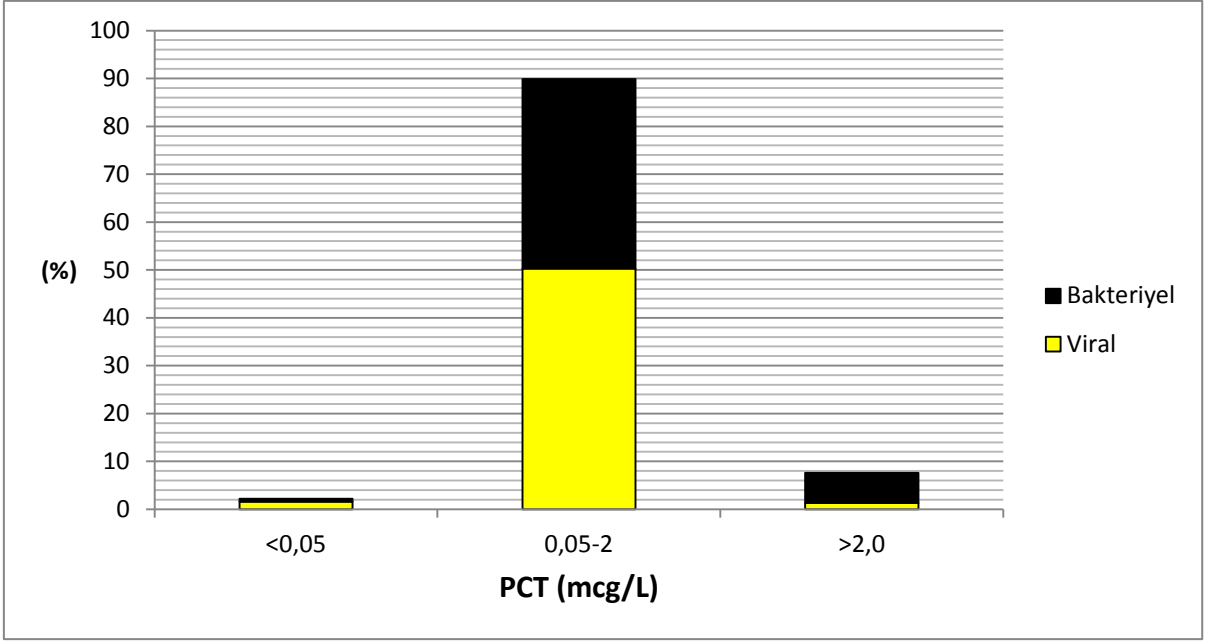
Şekil 25- Kan Alınma Zamanı >72 Saat Olanlarda Sedimentasyon Hızı İçin ROC Eğrisi

Tablo 2- Kan Alınma Zamanına Göre Sedimentasyon Hızı İçin ROC Analizi

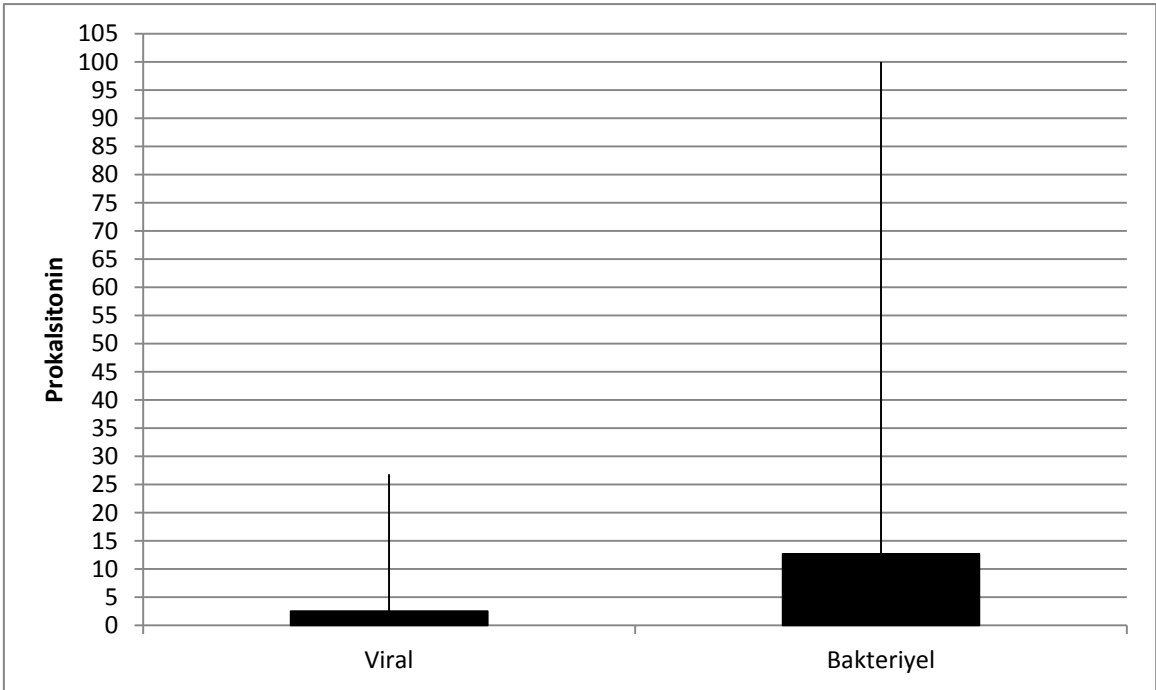
Sedimentasyon	Eğri altı alan	%95 güven aralığı	P değeri
<12 saat	0.606	0.483-0.729	0.101
12-24 saat	0.556	0.376-0.735	0.546
24-48 saat	0.762	0.628-0.895	0.002
48-72 saat	0.714	0.560-0.867	0.016
>72 saat	0.847	0.760-0.934	0.000

Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin değeri 0.05 mcg/L'nin altında saptanan 7 (%2.3) olgunun 5'inde (%71.4) viral enfeksiyon, 2'sinde (%28.6) bakteriyel enfeksiyon saptandı. Prokalsitonin değeri 0.05-2 mcg/L arasında saptanan 270 (%90) olgunun 151'inde (%55.9) viral, 119'unda (%44.1) bakteriyel enfeksiyon saptandı. Prokalsitonin değerleri 2 mcg/L'nin üzerinde ölçülen 23 (%7.7) olgunun ise 4'ü (%17.4) viral, 19'u (%82.6) bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirildi (Şekil 26). Viral enfeksiyonu olan hastaların ortalama prokalsitonin değeri 0.16 ± 2.3 mcg/L ve dağılım aralığı 0.03-26.8 mcg/L idi. Bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların ise ortalama prokalsitonin değeri 0.24 ± 12.5 mcg/L ve dağılım aralığı 0.04-100 mcg/L idi (Şekil 27). Prokalsitonin değeri arttıkça enfeksiyonun bakteriyel olma olasılığının arttığı saptanmıştır ($p < 0.05$).

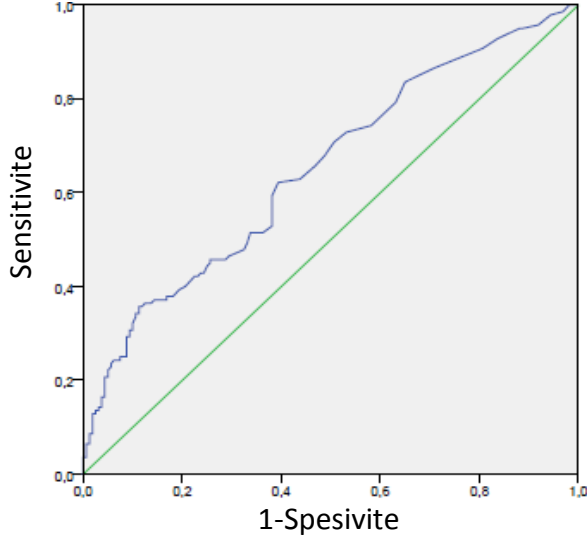


Şekil 26- PCT Değerlerinin Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlardaki Dağılımı



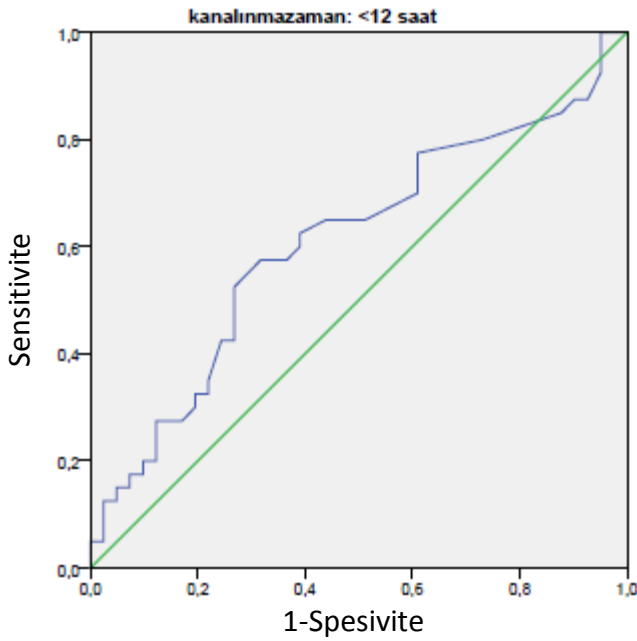
Şekil 27- Viral/Bakteriyel Enfeksiyonlarda Prokalsitonin Değerleri

Prokalsitonin değerleri için ROC analizi yapıldığında 12-24. saat arasındaki ölçümlerde daha anlamlı olduğu görüldü (Şekil 28,29,30,31,32,33). Cut-off değeri %62 sensitivite ve %61 spesivite ile 0.19 mcg/L olarak belirlendi.

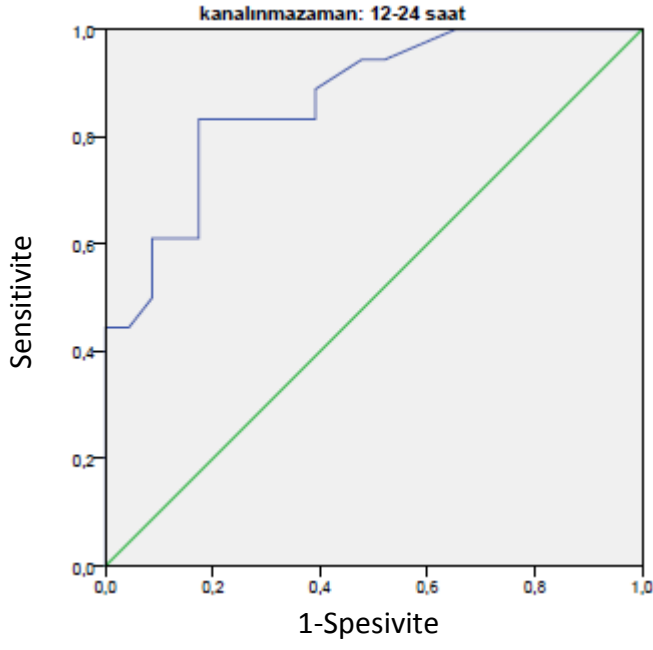


Eğri altı alan	P değeri	%95 güven aralığı
0.651	0.000	0.589-0.713

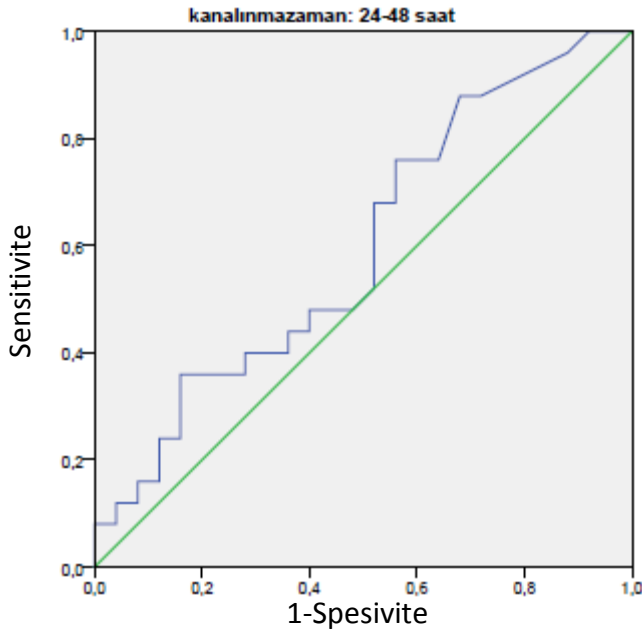
Şekil 28- Prokalsitonin İçin ROC Eğrisi



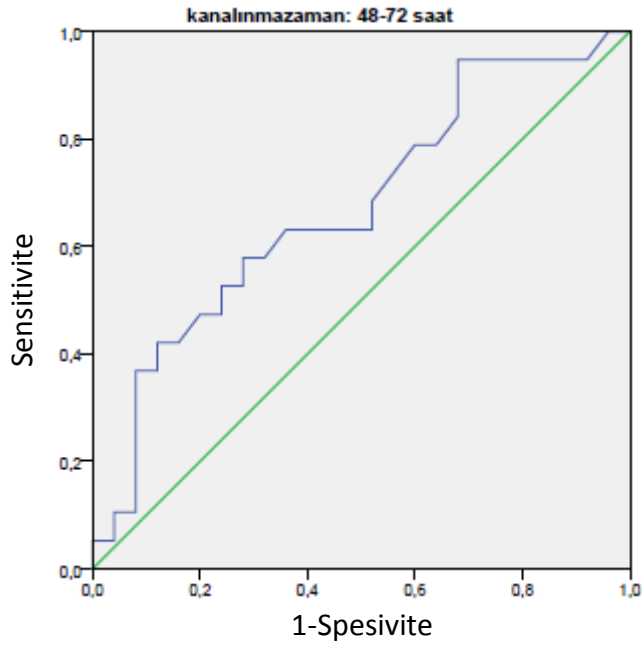
Şekil 29- Kan Alınma Zamanı <12 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi



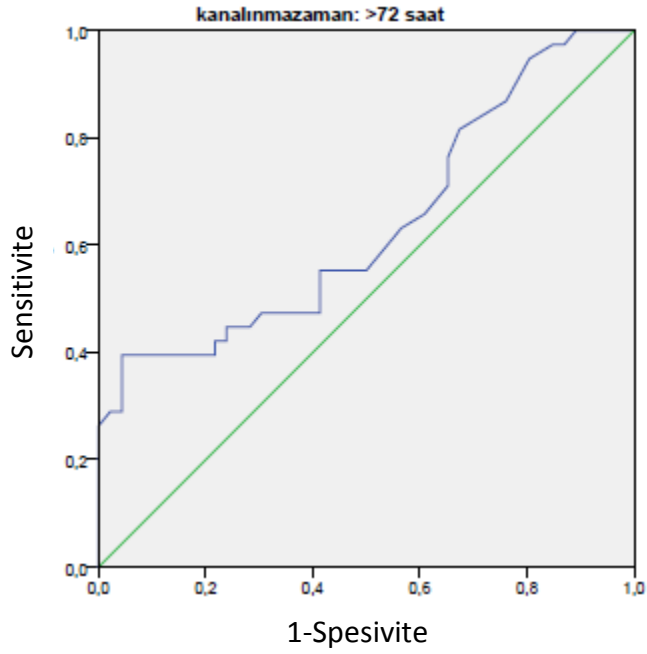
Şekil 30- Kan Alınma Zamanı 12-24 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi



Şekil 31- Kan Alınma Zamanı 24-48 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi



Şekil 32- Kan Alınma Zamanı 48-72 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi



Şekil 33- Kan Alınma Zamanı >72 Saat Olanlarda PCT İçin ROC Eğrisi

Tablo 3- Kan Alınma Zamanına Göre Prokalsitonin İçin ROC Analizi

Prokalsitonin	Eğri altı alan	%95 güven aralığı	P değeri
<12 saat	0.609	0.484-0.734	0.092
12-24 saat	0.870	0.762-0.977	0.000
24-48 saat	0.598	0.439-0.756	0.237
48-72 saat	0.674	0.511-0.836	0.051
>72 saat	0.638	0.517-0.760	0.030

Kan Kültürü

Lokalize bulgusu olmayan ateşli olguların %23.3'ünden (n:70) kan kültürü alındı. Bunların 4'ünde (%5.7) üreme saptandı. Üreyen etkenler; Acinetobacter lwoffii, Streptococcus pneumonia, Koagulaz negatif stafilokok ve Pseudomonas aeruginosa idi.

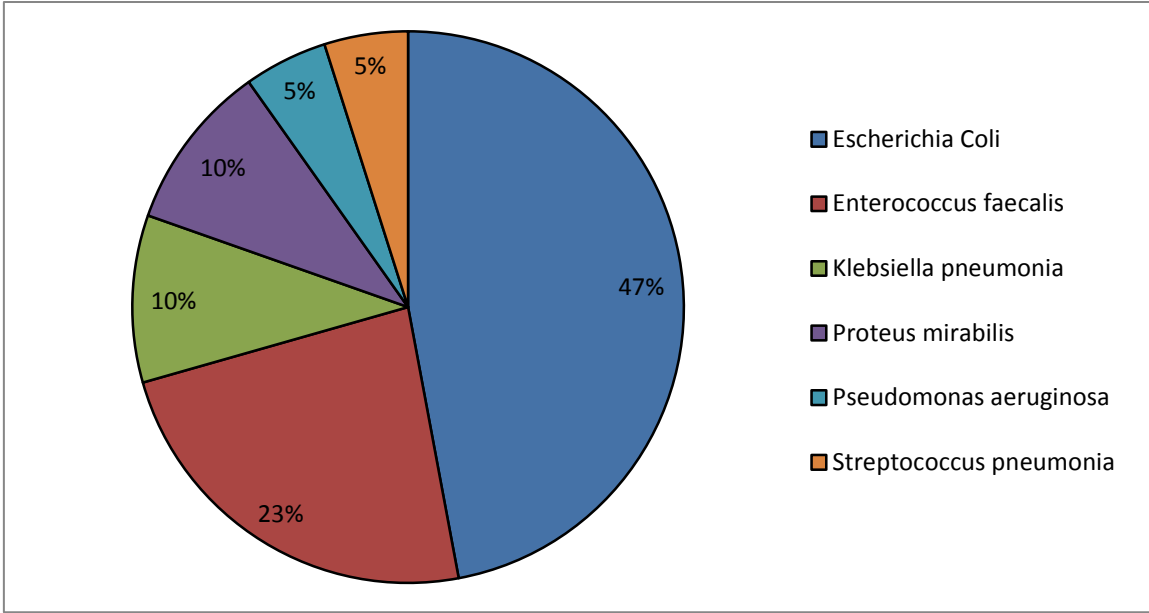
Tam İdrar Analizi

Tam idrar analizi 124 (%41.3) olguda yapıldı ve 91 (%73.4) olguda normal olarak saptandı. Onsekiz (%14.5) olguda piyüri, 7 (%5.6) olguda hematüri saptandı. Yedi olguda hem lökosit hem eritrosit, 1 (%0.8) olguda bakteri saptandı. Bu olguların tümünden idrar kültürü alındı.

İdrar Kültürü

Olguların %43'ünden (n:123) idrar kültürü alındı. Onsekiz (%26.1) olguda üreme saptandı. Üreyen mikroorganizmalar; Eshcherichia coli, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumonia, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumonia idi (Şekil 34). İdrar kültüründe üreme saptanan olguların tam idrar analizine geriye dönük bakıldığında; idrar kültürü alınan olguların ikisi tam idrar analizi için yeterli örnek verememişti. Yedi (%39) olgunun tam idrar analizi normal saptandı, 6 (%33) olguda her sahada 5'in üzerinde lökosit görüldü. Üç (%16) olguda

hem lökosit hem eritrosit her sahada 5'in üzerinde bulundu. Bir (%5.5) olguda her sahada 5'ten fazla eritrosit saptandı.



Şekil 34- İdrar Kültüründe Saptanan Etken Patojenler

Gaita Direk Bakısı ve Kültürü

Gaita mikroskopisi yapılan 8 (%2.6) olgudan 7'sinde (%87.5) hücre görülmezken, 1'inde (%12.5) lökosit görüldü.

Gaita kültürü alınan 12 (%4) olgunun 1'inde (%8.3) Campylobacter coli üremesi oldu ve bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirildi.

BOS Direk Bakı ve Kültürü

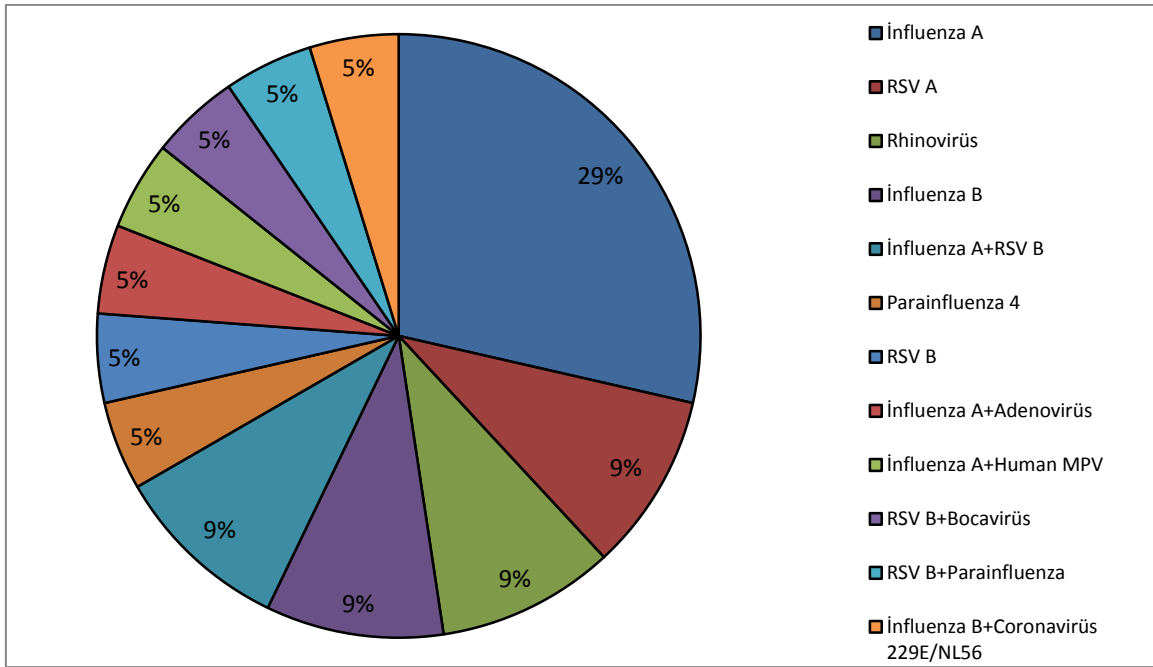
Olguların 5'ine (%1.6) lomber ponksiyon yapıldı. Bunlardan bir olgu meningoensefalit tanısı aldı, diğerleri normal olarak değerlendirildi. Alınan BOS kültürlerinde üreme saptanmadı.

Transtrakeal Aspirat Kültürü

Üç (%1) olgudan transtrakeal aspirat kültürü alındı; bir olguda 100.000 koloni pseudomonas aeruginosa, bir olguda 1.000.000 koloni streptococcus pneumonia, diğerinde ise staphilococcus aureus+haemophilus influenza non tip B üremesi saptandı.

Nazofaringeal Viral Sürüntü

Yirmibeş (%8.3) olgudan nazofaringeal viral sürüntü örneği alındı. Bunlardan 21'i (%84) pozitif, 4'ü (%16) negatif saptandı. Sonucu pozitif saptanan 21 olgunun 19'u (%90.5) viral enfeksiyonken, 2'si (%9.5) bakteriyel süperenfeksiyon olarak değerlendirildi. Nazofaringeal viral sürüntüde saptanan etkenler aşağıda görülmektedir (Şekil 35).

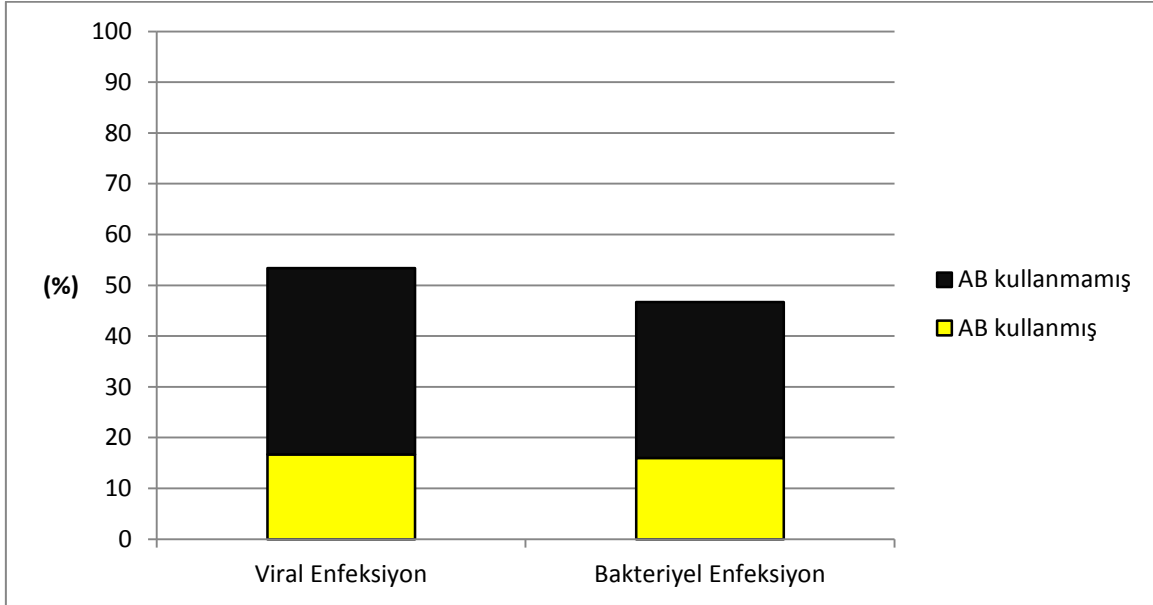


Şekil 35- Nazofaringeal Sürüntüde Saptanan Viral Etkenlerin Dağılımı

Akciğer Grafisi

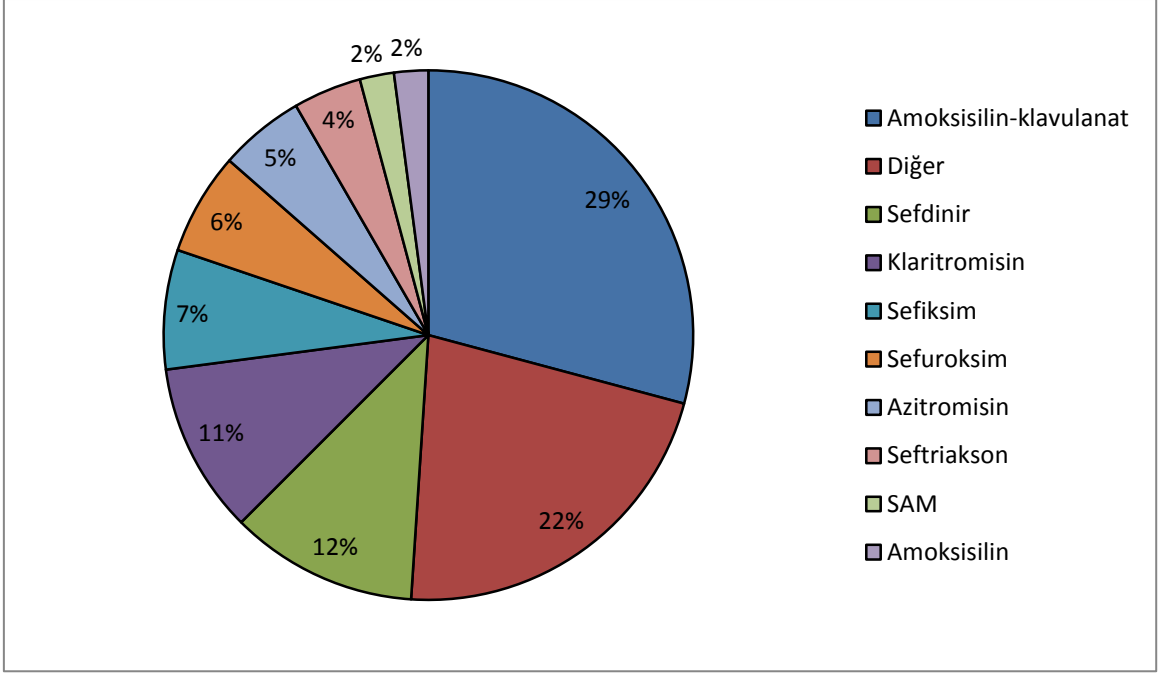
Olguların 97'sine (%32.3) akciğer grafisi çekildi; 51 (%52.6) olguda infiltrasyon saptanmazken, infiltrasyon saptanan 46 (%47.4) olgunun 23'ünde (%50) viral, 23'ünde bakteriyel enfeksiyon saptandı.

Hastalar hastaneye başvuru öncesinde antibiyotik kullanımı açısından değerlendirildiğinde; 98 (%32.6) olgunun başvuru öncesinde antibiyotik kullandığı öğrenildi. Viral enfeksiyon saptanan olguların 50'si (%51), bakteriyel enfeksiyon saptanan olguların ise 48'i (%49) başvuru öncesi antibiyotik kullanmakta idi (Şekil 36).



Şekil 36- Hastaneye Başvuru Öncesi Antibiyotik Kullanımı

Başvuru öncesinde en sık başlanmış olan antibiyotiğin amoksisilin-klavulanat olduğu tespit edildi. Antibiyotiklerin kullanım oranları aşağıda görülmektedir (Şekil 37).



Şekil 37- Hastaneye Başvuru Öncesi Kullanılmakta Olan Antibiyotikler

TARTIŞMA

Ateş; hekimlerin en sık karşılaştıkları semptomlardan biridir. Ateş; enfeksiyon hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, endokrin nedenler, aşılar, biyolojik ajanlar, doku yaralanması ve ilaçlar gibi pek çok nedenle olabilir (11,16,22). Ateşli çocuğa yaklaşımda öncelik acil resüsitasyon varlığını değerlendirmektir. İkinci amaç da ateş nedenini saptamaktır. Genellikle en sık neden viral enfeksiyonlardır ve erken dönemde viral enfeksiyonları bakteriyel enfeksiyonlardan ayırmak zor olabilmektedir. Bu nedenle genel durum değerlendirmesi ve fizik muayeneye ek olarak çoğu zaman akut faz reaktanlarının kullanımına ihtiyaç duyulur (28).

Özellikle üç yaşın altında olan olgularda immün sistemin yeterince olgunlaşmamış olması nedeniyle bakteriyemi riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir (21,22). Buna karşın; yapılan bir çalışmada cinsiyetin, yaşın ve ateşin süresinin CBE riskini değerlendirmede yetersiz olduğu görülmüştür (60). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş, cinsiyet ve ateş süresi viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımında anlamlı bulunmamıştır.

Ateşin düzeyi ise bazı yazarlar tarafından iyi bir gösterge olarak kabul edilse de bunun tersi sonuçlar da mevcuttur (60). Birçok yayında ateşin derecesi arttıkça gizli bakteriyemi olasılığının arttığı bildirilmektedir (61). Lokalize bulgusu olmayan ateşli çocukların değerlendirmesinde de vücut sıcaklığının derecesi karar vermede kullanılmaktadır. Çalışmamızda, vücut sıcaklığının özellikle 39⁰C ve üzeri olduğu durumlarda enfeksiyonun bakteriyel olma olasılığının arttığı saptanmıştır.

Prodromal dönem bulguları varlığının viral enfeksiyonlar açısından anlamlı olduğu ve spesifik viral enfeksiyonlarda bulguların tanımlandığı bilinmektedir. Benzer şekilde çalışmamızda prodromal dönem bulgularının olması, viral enfeksiyonlar açısından oldukça anlamlı bulunmuştur.

Genel görünüm değerlendirmesi özellikle lokalize bulgusu olmayan ateşli çocuklarda karar vermede önemli bir kriter olarak belirtilmektedir. Hastanın toksik görünümde olması tek başına hastaneye yatış kararı verdirilmektedir. Bazı çalışmalarda genel görünümün kötü/toksik olması diğer bulgularla birlikte ciddi bakteriyel enfeksiyon

yönünden anlamlı olarak bildirilmiştir (23). Pulliam ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise genel görünümün CBE varlığını belirlemede anlamlı olmadığı belirtilmiştir (60). Çalışmamızda da buna benzer şekilde genel görünümün tek başına karar verdirici olmadığı saptandı. Öte yandan toksik görünümde olan olguların tamamında bakteriyel enfeksiyon tespit edildi. Genel durumun anlamlı saptanmamasının nedeni olarak toksik görünümdeki olgu sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Enfeksiyonun viral/bakteriyel ayrımında karar vermek için çeşitli laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Ne yazık ki halen spesifik ve hastalığın şiddeti ile korele olan tek bir belirteç bulunmamaktadır (6). Akut faz reaktanları; kan alınma zamanının erken olması ya da öncesinde antibiyotik kullanımı nedeniyle enfeksiyonun baskılanması durumunda etkilenmektedir (62). Altın standart tanı yöntemi etkenin kültürde üretilmesi olsa da, bazı bakterilerin üreme süresinin uzun olması, kültür alınmadan önce antibiyotik kullanılmış olması, kültür alınma tekniğinin uygun olmaması, virüslerin üretimi için özel donanım gereksinimi ve yöntemin pahalı olması gibi nedenlerle bu her zaman mümkün olmamaktadır (63,64). Yapılan çalışmalarda klinik olarak sepsis kriterleri bulunan hastaların %30'undan fazlasında kan kültüründe üreme saptanamadığı bildirilmektedir (65). Bakteriyemi tanısında kan kültürünün duyarlılığının % 45–70 oranında olduğu saptanmıştır (66). Yapılan bir çalışmada septik şok tanılı hastaların ancak %40'ında kan kültüründe etken üretilmiştir (67). Sepsis tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise kan kültürlerinde üreme tespit edilebilme oranı %31.9 olarak bildirilmiştir (64). Literatürde en sık üreyen etken S.Pneumonia olarak bildirilmektedir (68). Çalışmamızda da kan kültüründe üreme olan olgu sayısının az olması nedeniyle yalnızca bir olguda pnömokok üremesi tespit edilmiştir. Yapılan yeni bir çalışmada pnömokok aşılması sonrası en sık üreyen etkenin koagulaz negatif stafilokok olduğu vurgulanmıştır (69). Ayrıca üreyen pnömokok tiplerinin de aşı dışı serotipler olduğu bildirilmiştir. Bizim bir olgumuzda da koagulaz negatif stafilokok üremesi saptandı. Kan kültürü alım tekniğinin hatalı olması nedeniyle etken elde edilememesi önlenebilir bir sorundur. Cilt temizliği ve alınan kan miktarı sonucu etkilemektedir. Bakteriyemide kanda bakteri yoğunluğunun fazla olması nedeniyle az miktarda kan alımının yeterli olacağı belirtilirken, bunun aksine daha fazla miktarda kan alımının etken elde edilme oranını arttırdığı da tespit edilmiştir (40,70,71). Kan kültürlerinde kontaminasyon oranı % 4–12 arasında

değişmektedir (72). Cilt florasından olan bulaşların bakteriyemi gibi tedavi edilmeleri söz konusu olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda değişen oranlar bulunmakla birlikte bir çalışmada %2.08 oranında kontaminasyon bildirilirken Berezin ve ark.'nın yaptığı çalışmada literatüre oranla yüksek bir kontaminasyon düzeyi (%16.5) bulunmuştur (73,74). Çalışmamızda ise kan kültüründe üreme tespit edilen olgu sayısının az olması ile de ilişkili olarak kontaminasyon oranı oldukça düşük bulundu (%1.4). Kan kültürü alınmadan önce antibiyotik kullanılmış olması üremeyi baskılayabilmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da başvuru öncesi antibiyotik başlanmış olma oranı %32.6 idi.

Ateşli çocukların değerlendirilmesinde laboratuvar tetkiki olarak sıkça kullanılan lökositler; vücudun inflamasyona karşı reaksiyonunda, mikrobiyal fagositozda rol oynayan önemli hücrelerdir. Sadece enfeksiyon varlığında değil inflamatuvar süreçlerde, metabolik durumlarda, intoksikasyonlarda, akut hemoraji ve hemolizde, malignitelerde, stres, egzersiz, steroid tedavisi, yanık ve doku nekrozlarında da artış gösterebilir (75,76). Bu nedenle lökosit sayısı tek başına iyi bir belirteç değildir (14,15,32). Yapılan birçok çalışmada ve belirlenen risk kriterlerinde $15.000/mm^3$ ve üstü lökosit sayısı yüksek riskli kabul edilmektedir. Afrika'da geniş bir olgu serisi ile yapılan bir çalışmada, bakteriyemi açısından değerlendirildiğinde, olguların yalnızca lökosit sayısının $15.000/mm^3$ ve üzerinde olması kriterine göre belirlenmesi halinde %79.5'inde tanının atlanacağı vurgulanmıştır (77). Danino ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da lökosit sayısı $25.000/mm^3$ 'in üzerinde olduğu olgularda bakteriyemi oranının %2 olduğu bildirilmiştir (78). Bakteriyemi ile vücut sıcaklığı ve lökosit sayısı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada ise bakteriyemi saptanan hastaların %65'inin lökosit sayısının $15.000/mm^3$ ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (79). Viral-bakteriyel pnömonilerin ayırımında lökosit sayısı ile ilgili yapılan çalışmalarda $15.000/mm^3$ 'in üzerindeki değerlerde sensitivite bir çalışmada %90 diğer bir çalışmada ise %65 bulunmuş olup spesifite ise %100 ve diğer çalışmada %79.3 olarak tespit edilmiştir (80,81). Ayata ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise lökosit sayısının $15.000/mm^3$ 'in üzerindeki olmasının viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımında sensitivitesi %62, spesifitesi % 72 olarak bulunmuştur (39). Bizim çalışmamızda yüksek risk belirlemede yaygın olarak bu değer kullanılması nedeniyle cut-off $15.000/mm^3$ seçilmiş olup sensitivite %33, spesifite ise %88 saptandı. Literatür ile

karşılaştırıldığında sensitivite oranı daha düşük olup spesifitenin benzer oranlarda olduğu görüldü. Bir çalışmada bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların lökosit sayıları karşılaştırıldığında bakteriyemi saptanan olgularda lökosit sayısının saptanmayanlara göre anlamlı yüksek saptandığı bildirilmiştir (bakteriyemi grubunda ortalama 20.500/mm³, bakteriyemi saptanmayan grupta ise ortalama 11.800/mm³ bulunmuştur) (82). Özellikle pnömokok aşılmasının rutin aşı programına girmesi sonucunda, primer immunizasyonu tam olan çocuklarda pnömokok bakteriyemisinin azalması ile birlikte lökosit sayısının önemini yitirdiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (83,84). Çalışmamızda ortalama lökosit sayısı bakteriyel enfeksiyon saptanan olgularda 13.539/mm³ iken viral enfeksiyon saptanan olgularda 9714/mm³ olarak tespit edildi. Her ne kadar lökositoz olması bakteriyel enfeksiyon saptanan olgularda anlamlı olarak bulunmuş olsa da literatürdeki kadar dramatik fark saptanmamasının nedeni, diğer çalışmalarda da vurgulandığı gibi immunizasyona bağlanmıştır.

Nötrofil sayısı ile ilgili yapılan çalışmalarda da ANS'nin 10.000/mm³ üzerinde olmasının gizli bakteriyemi açısından lökosit sayısı ya da band sayısından daha sensitif ve spesifik olduğu saptanmıştır (85-87). Öte yandan akut faz reaktanlarının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada nötrofil sayısının; lökosit sayısı, sedimentasyon hızı ve CRP'ye göre daha düşük sensitivitesi olduğu gösterilmiştir (88). Çalışmamızda nötrofil sayısı için cut-off değeri 10.000/mm³ olarak belirlendiğinde sensitivite %36, spesivite %90 olarak saptanmıştır. Oranlar lökosit sayısının sensitivite ve spesifitesi ile benzerdir. Çalıştığımız diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırıldığında ise sensitivite ve spesifitesi en düşük olan parametreler lökosit sayısı ve nötrofil sayısı olarak saptanmıştır.

Birçok çalışmada CRP'nin lökosit sayısına göre daha etkili bir test olduğu gösterilmiştir (60,62,89,90). CRP değerinin 5 mg/dL'nin altında olmasının ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığını ekarte ettirdiği bildirilmiştir (60). Öte yandan CRP'nin viral enfeksiyonlarda (adenovirüs, CMV, kabakulak, kızamık vb) da yükseldiği ve ilk 12 saatte enfeksiyonun şiddeti ile korele olmadığı bilinmektedir (91,92). Ayrıca enfeksiyon geriledikten sonra CRP daha geç düşmektedir, bu da tedaviye yanıt alınmadığı yanılgısına yol açabilmektedir (15,37). Bu nedenlerle tek başına

kullanımda daha çok antibiyotik tedavisi başlanması ya da bakteriyel enfeksiyonların atlanması söz konusu olabilir. Yapılan bir çalışmada viral/bakteriyel enfeksiyon ayırımında CRP'nin tek başına kullanımı ile %98 sensitivitesi olduğu bildirilmiştir (90). Çalışmamızda CRP için laboratuvar sınırınının 10 katı cut-off olarak alındığında sensitivite %39, spesifite %98 olmakta iken optimal cut-off %61 sensitivite ve %91 spesifite ile 2.2 mg/dL olarak belirlendi. Çalışmamızdaki diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırıldığında en sensitif ve spesifik olan belirteç CRP'dir. Başka bir çalışmada genel görünüm, yaş, cinsiyet, vücut sıcaklığı ve ateş süresinin CBE'yi ayırt etmede yararlı olmadığı, lökosit sayısı, ANS ve CRP sonuçlarının yararlı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tek başına en anlamlı göstergenin CRP olduğu saptanmıştır (60). Bazı araştırmacılar özellikle ateşin 12 saatten daha uzun sürdüğü olgularda CRP, nötrofil sayısı ve beyaz küre sayısının CBE'yi belirlemede etkili olduğunu belirtmişlerdir (36,60,93). Çalışmamızda da akut faz reaktanlarının özellikle 12-24 saat arasında alındığında en yararlı olduğu bulundu. Bunun nedeninin ise akut faz reaktanlarının katlanma süresi olduğu düşünüldü.

Eritrosit sedimentasyon hızı; sistemik ya da lokalize enfeksiyonlar, malignite, doku hasarı ve travma nedeniyle yükselebilmektedir (94). Ayrıca inflamasyon dışında yaş, cinsiyet, anemi, renal hastalık, obezite ve teknik nedenlerden etkilenir. Bu nedenle spesifik bir belirteç değildir. Ayrıca geç yükselmesi nedeniyle erken tanıda yarar sağlamaz. Çalışmamızda da bu bilgi ile uyumlu olarak 72. saatten sonraki ölçümlerde daha değerli olduğu saptandı. Lökosit sayısı ve ESR'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada lökosit sayısının $15.000/mm^3$ 'in üzerinde olması ve ESR'nin 30 mm/h'in üzerinde olması bakteriyemi sıklığında 3 kat artış ile ilişkili bulunmuştur (95). Çalışmamızda viral enfeksiyon saptanan olguların ortalama sedimentasyon hızı 12.0 ± 14.5 mm/h idi. Bakteriyel enfeksiyon saptanan olguların ise ortalama sedimentasyon hızı 24.5 ± 28.1 mm/h ölçülerek viral enfeksiyon saptanan olgulara göre yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu tespit edildi.

Prokalsitonin; etkenle karşılaşma sonrası 4-6. saatte yükselmeye başlar. Bu nedenle enfeksiyonların erken saptanmasında önemli bir belirteçtir (33,34). Enfeksiyon dışı sebeplerden etkilenimi diğer akut faz reaktanlarına göre minimal olduğundan daha sensitiftir. Enfeksiyonun ağırlığı ile korele olduğu bildirilmektedir. Düşük ölçülmesi

enfeksiyonu ekarte ettirmektedir (11). Ancak yapılan çalışmalarda tek ölçüm yapılmasından çok yükselme takibinin daha uygun olacağı gösterilmiştir (34). Toikka ve ark.'nın toplum kökenli pnömonili çocuklarda yaptığı çalışmada PCT değeri bakteriyel pnömonili grupta viral pnömonili gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (96). Bir diğer çalışmada bakteriyel enfeksiyonu olan, viral enfeksiyonu olan ve sağlıklı olan üç grup çocukta CRP ve PCT ölçümleri karşılaştırılmış, viral grupta sağlıklı kontrollere göre az miktarda artış görülürken bakteriyel grupta ortalama CRP'nin yaklaşık 20 kat ve PCT'nin yaklaşık 30 kat arttığı görülmüştür (39). Gendrel ve ark. tarafından yapılan, ateş nedeniyle başvuran olguların invaziv bakteriyel, lokalize bakteriyel ve viral enfeksiyon olarak gruplandırılarak PCT ve CRP değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada PCT değerinin invaziv enfeksiyonlarda lokalize enfeksiyonlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (90). Prokalsitoninin CBE erken tanısında kullanılabilirliği konusunda yapılan bir başka çalışmada; CBE grubunda olası bakteriyel enfeksiyon ve viral enfeksiyon grubuna göre ortalama PCT değerlerinin daha yüksek saptandığı bildirilmiş, CRP açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lökosit sayısı, PCT ve CRP'nin kombine kullanımı ile PCT'nin tek başına değerlendirilmesinin sensitivite ve spesifite oranları benzer bulunduğundan ciddi bakteriyel enfeksiyonları tahmin etmede tek başına PCT kullanımı daha yararlı bulunmuştur (97). Lokalize bulgusu olmayan ateşli çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyonu saptamada PCT, CRP ve lökosit sayısının karşılaştırıldığı bir metaanalizde PCT'nin en sensitif belirteç olduğu, ancak CRP'nin spesifitesinin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (98). Ciddi enfeksiyonu belirlemede laboratuvar testleri üzerinde yapılan çalışmaların derlendiği diğer bir metaanalizde; lökosit sayısının ciddi enfeksiyonları öngörme ya da dışlamada kullanışlı olmadığı, ciddi enfeksiyonu ekarte etmede PCT için cut-off değeri 2 ng/mL ve CRP için cut-off değeri 80 mg/L olarak tespit edilmiştir. C-reaktif protein, PCT ve idrar analizinin kombine çalışılması ile en doğru sonuç alınacağından önerilmiştir (99). Lokalize bulgusu olmayan ateşli çocuklarla ciddi bakteriyel enfeksiyonun tespiti üzerine yapılan bir çalışmada; CBE'yi öngörmede CRP ve PCT ölçümü, lökosit ve nötrofil sayısından daha değerli saptanmıştır. Enfeksiyonun erken döneminde PCT daha güvenilir bulunurken süreye bakılmaksızın yapılan değerlendirmede CRP'nin daha sensitif olması nedeniyle kullanımı önerilmiştir (36). Anna Fernandez Lopez ve ark. PCT'nin hem viral ve

bakteriyel enfeksiyon ayırımında hem de invaziv olan ve olmayan enfeksiyonlar arasında ayırım yapmada CRP'den daha iyi sensitivite ve spesifite sunduğunu belirtmektedir. Prokalsitonin'in acil departmanında invaziv enfeksiyon tespitinde kusursuz bir belirteç olduğunu, hastanın ateşin başlangıcından itibaren 12 saat içinde başvurması halinde invaziv enfeksiyonları erken tespit etmesinin mümkün olabileceğini bildirmişlerdir (2). Çalışmamızda PCT'nin en sensitif ve spesifik olduğu zaman dilimi ateşin 12-24. saati olarak belirlendi. Akut faz reaktanlarının sensitivite ve spesifitesi karşılaştırıldığında; CRP ve PCT'nin sensitivitesi benzer saptandı. CRP'nin spesifitesi en yüksek bulunurken en az sensitif ve spesifik test lökosit sayısı olarak saptandı.

Çalışmamızın kısıtlılığı; ateşin başlangıcı ile kan alınma zamanı arasındaki sürenin ailenin ateşi geç farketmesi veya süresini yanlış hatırlaması faktöründen etkilenmesi olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın en önemli katkıları; akut faz reaktanlarının hastanın başvuru zamanına ve öncesinde antibiyotik kullanımı varlığına göre değerlendirilmesi ve uygun cut-off değerlerinin belirlenmesidir.

Viral/bakteriyel enfeksiyonların ayırımında genel görünümün tek başına ayırt ettirici olmaması ve erken dönemde spesifik fizik muayene bulgularının saptanamaması nedeniyle akut faz reaktanlarının kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde halen ideal tek bir belirteç yoktur. Akut faz reaktanlarının yükselme süreleri, öncesinde antibiyotik kullanımı varlığı göz önüne alınarak optimal sensitivite ve spesifite ile belirlenen cut-off değerlerine göre değerlendirme yapılması ile tetkik ve tedavi maliyetlerinin azalması, bakteriyel enfeksiyonların atlanmaması ve viral enfeksiyonlara gereksiz antibiyotik başlanmaması mümkündür.

SONUÇ

Bu çalışma ile çocuklarda enfeksiyöz nedenli ateşin çoğunlukla basit viral enfeksiyona bağlı olduğu vurgusu yinelendi. Vücut sıcaklığı ve prodromal dönem varlığının bakteriyel-viral ayrımında önemli öngördürücü parametreler olduğu gösterildi. Genel görünümün bakteriyel-viral enfeksiyon ayrımında tek başına tahmin ettirici olmadığından iyi görünümlü çocuklarda bile tanıyı desteklemek amacıyla laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulacağı vurgulandı. Lökosit sayısının sensitivitesi oldukça düşükken, en iyi belirtecin özellikle ateşin 12-24. saatlerinde alınması durumunda CRP olduğu gösterildi. Geç dönemde başvuran olgularda ise sedimentasyonun daha değerli bir gösterge olduğu ortaya kondu. Viral enfeksiyon olduğu halde başvuru öncesi antibiyotik başlanma oranının çok yüksek olduğu belirlendi. Klinisyenin öykü, fizik muayene ve gerekli gördüğünde laboratuvar parametrelerini kullanarak tanı koymada bu veriler ışığında hareket etmesi ile, tetkik ve tedavi maliyetlerinin azaltılabileceği, bakteriyel enfeksiyonların atlanmayacağı ve viral enfeksiyonlara gereksiz antibiyotik başlanmayarak direnç ve yan etki gelişiminin önlenebileceği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Mundeep Kaur Kainth, DO, MPH, And Francis Gigliotti, MD. Simultaneous Testing Of Erythrocyte Sedimentation Rate And C-Reactive Protein: Increased Expenditure Without Demonstrable Benefit. *J Pediatr* 2014;165:625-7.
2. Anna Fernandez Lopez, Md, C. Luaces Cubells, Md, J. J. Garcí'A Garcí'A, Md, J. Ferná' Ndez Pou, Md And The Spanish Society Of Pediatric Emergencies. Procalcitonin In Pediatric Emergency Departments For The Early Diagnosis Of Invasive Bacterial Infections In Febrile Infants: Results Of A Multicenter Study And Utility Of A Rapid Qualitative Test For This Marker. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:895–903.
3. Jan Y Verbakel, Marieke B Lemiengre, Tine De Burghgraeve, An De Sutter, Dominique M A Bullens, Bert Aertgeerts, and Frank Buntinx. Diagnosing serious infections in acutely ill children in ambulatory care (ERNIE 2 study protocol, part A): diagnostic accuracy of a clinical decision tree and added value of a point-of-care C-reactive protein test and oxygen saturation. *BMC Pediatrics* 2014; 14:207.
4. Lydia Kossiva, Alexandra Soldatou, Dimitrios I Gourgiotis, Lamprini Stamati And Charalampos Tsentidis. Serum Hecpidin: Indication Of Its Role As An "Acute Phase" Marker In Febrile Children. *Italian Journal Of Pediatrics* 2013; 39:25.
5. Shapiro ED. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease, 2012.
6. Chia-Hung Yo, MD, Pei-Shan Hsieh, BPH, Si-Huei Lee, MD, Jiunn-Yih Wu, MD, Shy-Shin Chang, MD, Kuang-Chau Tasi, MD, Msc, Chien-Chang Lee, MD, Msc. 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. *Annals Of Emergency Medicine*, November 2012, Volume 60, No:5.
7. Francesco Travaglino, Benedetta De Berardinis, Laura Magrini, Cristina Bongiovanni, Marcello Candelli, Nicolò Gentiloni Silveri et all. Utility Of Procalcitonin (PCT) And Mid Regional Pro-Adrenomedullin (MR-Proadm) In Risk Stratification Of Critically Ill Febrile Patients In Emergency Department (ED). A Comparison With APACHE II Score. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:184.
8. Silvia Bressan, MD, Borja Gomez, MD, Santiago Mintegi, MD, PhD, Liviana Da Dalt, MD, Daniel Blazquez, MD, Izaskun Olaciregui, MD, et all. 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.
9. Josko Markic, Tanja Kovacevic, Vjekoslav Krzelj, Nada Bosnjak, Ada Sapunar. Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wien Klin Wochenschr*, 2015 Dec;127(23-24):942-7.
10. Corsino Rey, Marta Los Arcos, Andrés Concha, Alberto Medina, Soledad Prieto, Pablo Martinez, Belen Prieto. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007; 33:477–484.

11. M. Limper, M. D. de Kruif, N. E. Ajubi, A. P. van Zanten, D. P. M. Brandjes, A. J. Duits, E. C. M. van Gorp. Procalcitonin as a potent marker of bacterial infection in febrile Afro-Caribbean patients at the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:831–836.
12. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:620-630.
13. Liliana Simon, MS, MD; Patrick Saint-Louis, PhD; Devendra K. Amre, MBBS, PhD; Jacques Lacroix, MD, FRCP; France Gauvin, MSc, MD. 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 Vol. 9, No. 4.
14. Sergio Manzano MD, Benoit Bailey MD, Jean-Bernard Girodias MD, Annick Galetto-Lacour MD, Jocelyne Cousineau Phd, Edgard Delvin Phd. Impact Of Procalcitonin On The Management Of Children Aged 1 To 36 Months Presenting With Fever Without Source: A Randomized Controlled Trial. *American Journal Of Emergency Medicine* 2010; 28, 647–653.
15. Allen L. Hsiao and M. Douglas Baker. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Current Opinion in Pediatrics* 2005; 17:56–61.
16. Kliegman Robert M. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition, 835-841, 19th edition, 896-903.
17. Ganong William F., Tibbi Fizyoloji, 20.baskı, 2002, 242-247.
18. Rajeshwar Dayal, Dipti Agarwal. Fever in Children and Fever of Unknown Origin. *Indian J Pediatr* 2016 Jan;83(1):38-43.
19. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al. (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014. s.83.
20. James Nuttall RF, Greg Hussey MD. A clinical approach to the management of the febrile infants and young children. *CME*. 2003;21(8):485-489
21. Prerna Batra, MD and Sudhanshu Goyal, MBBS. Comparison of Rectal, Axillary, Tympanic and Temporal Artery Thermometry in the Pediatric Emergency Room. *Pediatric Emergency Care*, January 2013; Volume 29, Number 1.
22. Hacımustafaoğlu Mustafa, Ateşli Çocukta Antibiyotik: Ne zaman?, *Güncel Pediatri* 2006; 3: 88-91.
23. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010; 340: c1594.
24. Moll van Charante EP, van Steenwijk-Opdam PC, Bindels PJ. Out-of hours demand for GP care and emergency services: patients' choices and referrals by general practitioners and ambulance services. *BMC Fam Pract*, 2007; 8: 46.
25. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004; 291: 1203-12.
26. Sukanya De, MB BS, MD, PhD, FRACP, Gabrielle J. Williams, BSc, MPH, PhD, Armando Teixeira-Pinto, BSc, AM, PhD, Petra Macaskill, BA, MApp Stat,

- PhD, Mary McCaskill, BSc, Dip Paeds, MB BS, FACEM, et al. Lack of Accuracy of Body Temperature for Detecting Serious Bacterial Infection in Febrile Episodes. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:940–944.
27. Health Policy and Clinical Effectiveness Program. Evidence Based Clinical Practice Guideline for Children With a Fever of Uncertain Source 2 months to 36 months of Age. Health Policy and Clinical Effectiveness Program. Ohio 2000.
 28. Ayşegül Cebe, Adnan Ayvaz, Şengül Çetinkaya. Ateşli Çocuklarda Yale Gözlem Ölçeği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17(4).
 29. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics* 1994;94:390-6.
 30. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993; 329:1437-1441.
 31. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1114.
 32. Hüsem Hatipoğlu, Serdar Erkal, Serdar Türkmen, Nuri Engerek, Keramet Kurt, Rengin Şiraneci. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulguları. *Jopp Derg* 2011;3(1):5-11.
 33. Jens Ulrik Jensen, MD; Lars Heslet, MD, Msc; Tom Hartvig Jensen, MD; Kurt Espersen, MD, PhD; Peter Steffensen, Msc; Michael Tvede, MD. Procalcitonin Increase In Early Identification Of Critically Ill Patients At High Risk Of Mortality. *Crit Care Med* 2006; Vol. 34, No. 10.
 34. Jamie N. Deis, MD, Clarence B. Creech, MD, MPH, Cristina M. Estrada, MD, and Thomas J. Abramo, MD. Procalcitonin as a Marker of Severe Bacterial Infection in Children in the Emergency Department. *Pediatr Emer Care* 2010;26: 51Y63.
 35. Borja Gomez, MD, Silvia Bressan, MD, Santiago Mintegi, MD, PhD, Liviana Da Dalt, MD, Daniel Blazquez, MD, Izaskun Olaciregui, MD, Mercedes de la Torre, MD, Miriam Palacios, MD, Paola Berlese, MD, Aitor Ruano, MD. Diagnostic Value of Procalcitonin in Well-Appearing Young Febrile Infants. *Pediatrics* November 2012; Volume 130, Number 5,.
 36. Barbara Andreola, MD, Silvia Bressan, MD, Silvia Callegaro, MD, Anna Liverani, MD, Mario Plebani, MD, And Liviana Da Dalt, MD. Procalcitonin And C-Reactive Protein As Diagnostic Markers Of Severe Bacterial Infections In Febrile Infants And Children In The Emergency Department. *The Pediatric Infectious Disease Journal* August 2007; Volume 26, Number 8.
 37. María Isabel Morales Casado, MD, Fernando Moreno Alonso, MD, Begoña Losada Pinedo, MD, Agustín Julián-Jiménez, MD, PhD. Acute Meningitis in the Pediatric Emergency Department Diagnostic Yield of Procalcitonin and C-Reactive Protein. *Pediatric Emergency Care* November 2014; Volume 30, Number 11.
 38. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.

39. Ali Ayata, Halide Genç, Recep Sütçü. Çocukluk çağı enfeksiyonlarının tanı ve takibinde prokalsitonin, neopterin ve c-reaktif proteinin rolü. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004; 2 (1): 11-17.
40. 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(2):190-195.
41. S S -Krajčinović, A Doronjski, N Barišić, V Stojanović. Risk Factors for Neonatal Sepsis and Method for Reduction of Blood Culture Contamination. *Malawi Medical Journal*; 27(1): 20-24 March 2015.
42. Kavita Parikh, MD, Aisha Barber Davis, MD, Padmaja Pavuluri, DO, MPH. Do We Need This Blood Culture? *Hospital Pediatrics* 2014 Mar; Volume 4, Issue 2, 78-84.
43. Thuler, Luiz C. Santos Md; Jenicek, Milos Md; Turgeon, Jean P. Md; Rivard, Michèle Scd; Lebel, Pierre Md; Lebel, Marc H. Md. Impact of a false positive blood culture result on the management of febrile children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* September 1997; volume 16(9), pp 846-851.
44. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127:580.
45. Meier FA, Centor RM, Graham L Jr, Dalton HP. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med.* 1990 Apr;150(4):825-9.
46. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013; 132: e262–e280.
47. Shand, Kate D. PA-C; Campe, Kristin PA-C, LCSW. Innovative technologies in diagnosing acute otitis media. *Journal of the American Academy of Physician Assistants.* Volume 29(1), January 2016, p 37–41.
48. Brian S. Alper, M.D., M.S.P.H., and Sarah H. Curry, M.D. Urinary Tract Infection in Children. *American Family Physician*, December 15, 2005 Volume 72, Number 12.
49. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52:1.
50. R. Arora, P. Mahajan. Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatr Clin North Am*, 60 (2013), pp. 1049–1062.
51. Community acquired pneumonia guideline team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guidelines for medical management of community acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. *Guideline* 14.
52. Chávez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:795.
53. Swartz MN. Clinical practice. Cellulitis. *N Engl J Med* 2004; 350:904.
54. Leung AK, Davies HD. Cervical lymphadenitis: etiology, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11:183.
55. Botting AM, McIntosh D, Mahadevan M. Pediatric pre- and post-septal periorbital infections are different diseases. A retrospective review of 262 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72:377.

56. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2.
57. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:119.
58. Huang TT, Liu TC, Chen PR, et al. Deep neck infection: analysis of 185 cases. *Head Neck* 2004; 26:854.
59. Pang LH, Barakate MS, Havas TE. Mastoiditis in a pediatric population: a review of 11 years experience in management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73:1520.
60. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108:1275-1279.
61. McGowan JE, Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic. *New Eng J Med* 1973; 288(25):1309-1312.
62. 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(5):1054–60.
63. Badur S. Enfeksiyon Hastalıklarında yeni tanı yöntemleri. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Ed) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; 131-132.
64. Çapraz H. SIRS, sepsis, septik şok olgularında tanı, takip ve prognoz kriteri olarak prokalsitonin, CRP, mannoz bağlayan lektin düzeylerinin önemi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi; 2007.
65. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Cistigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
66. Lieu TA, Baskin MN, Schwartz SJ, et al. Clinical and cost-effectiveness of outpatient strategies for management of febrile infants. *Pediatrics* 1992; 89:1135-1144.
67. Lebel M, Tapiero B. Bacteremia, Sepsis and Septic Shock. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). *Pediatric Infectious Diseases*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002; 279-95.
68. Haya Ribitzky-Eisnera, Yitamar Minuhina, David Greenbergb, Ninel Greenbergc, Gabriel Chodickd, Mihai Craiuc, Eugene Leibovitz, Epidemiologic and Microbiologic Characteristics of Occult Bacteremia Among Febrile Children in Southern Israel, Before and After Initiation of the Routine Antipneumococcal Immunization (2005–2012), *Pediatrics and Neonatology* 2015; 1-7.
69. Larru, Beatriz MD, PhD; Gong, Wu MS, MPH; Vendetti, Neika MPH; Sullivan, Kaede V. MD; Localio, Russell PhD; Zaoutis, Theoklis E. MD, MSCE; Gerber, Jeffrey S. MD, PhD. Bloodstream Infections in Hospitalized Children: Epidemiology and Antimicrobial Susceptibilities. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, May 2016, Volume 35(5), p 507–510.
70. Fleisher GR. Management of children with occult bacteremia who are treated in to emergency department. *Rev Infect Dis*. 1991; 138(2):156-159.

71. Weinstein MP. Clinical importance of blood cultures. *Clin Lab Med* 1994; 14(1):9-16.
72. McGregor RR, Beaty HN. Evaluation of positive blood cultures: guidelines for early differentiation of contaminated from valid positive cultures. *Arch Intern Med* 1972; 130:84-87.
73. Berezin EN, Lazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(6):396-399.
74. 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.
75. Ganrtner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology* Saunders Co. Philadelphia 1997:3-4.
76. Henry JB: *Clinical, Laboratorial Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, Saunders Co. Philadelphia 2001:92-107.
77. Ayoola OO, Adeyemo AA, Osinusi K. Predictors of bacteraemia among febrile infants in Ibadan, Nigeria *J Health Popul Nut* 2002;20:223-229.
78. Danino, Dana MD; Rimon, Ayelet MD; Scolnik, Dennis MB, ChB; Grisaru-Soen, Galia MD; Glatstein, Miguel MD, Does Extreme Leukocytosis Predict Serious Bacterial Infections in Infants in the Post-Pneumococcal Vaccine Era? The Experience of a Large, Tertiary Care Pediatric Hospital, *Pediatric Emergency Care*, June 2015, Volume 31(6), p 391–394.
79. Jaffe DM, Fleisher GR. Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics* 1991; 87(5): 670-674.
80. Poyrazoğlu MH, Per H, Öztürk M ve ark. Çocukluk çağı pnömonilerinde serum prokalsitonin düzeyleri. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları Dergisi* 2002; 46:169-176.
81. Moulin F , Raymond J, Lorrot M et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001,84:332-335.
82. Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT, Henretig F, Fleisher GR. Antibiotic administration in treat possible occult bacteremia in febrile children. *New Engl J Med* 1987; 317(19):1175-1180.
83. S.I. Pelton, A.M. Loughlin, C.D. Marchant, Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities. Changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates, *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 pp. 1015–1022.
84. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J et al. Changing epidemiology of outpatient bacteraemia in 3 to 36 month old children after the introduction of the heptavalent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:293-300.
85. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the posthaemophilus influenzae tybe b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(7):624-628.
86. Kupperman N, Fleisher GR. Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998; 31(6):679-687.
87. Todd JK. Childhood infections. Diagnostic value of peripheral white blood cell and differential cell counts. *Am J Dis Child* 1974; 127(6): 810-816.

88. McCarthy PL, Jekel JF, Dolan TF. Comparison of acute-phase reactants in pediatric patients with fever. *Pediatrics* 1978; 62(5):716-720.
89. Bennish M, Been MO, Ormiste V. CRP and zeta sedimentation rate as a indicator of pediatric patients. *J Pediatr*. 1984;104:729-732.
90. Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. Comparison of procalcitonin with CRP, IL-6 and IF alpha for differentiation of bacterial vs viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:875-888.
91. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-747.
92. Kono T, Otsuka M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-499.
93. Amanda Pratt, Magdy W. Attia. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatrics International* 2007;49, 31–35.
94. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986; 104:515.
95. McCarthy PL, Jekel JF, Dolan Jr TF. Temperature greater than or equal to 40 C in children less than 24 months of age: a prospective study. *Pediatrics* 1977; 59:663-668.
96. Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19: 598-602.
97. Tayyil S, Shenoy M, Hamaluba M et al. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta paediatr* 2005;155-158.
98. Yo C, Hsieh P, Lee S et al. Bacterial Infections in Children Presenting With Fever Without Source: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60: 591-600.
99. Van den Bruel A, Thompson M, Stevens R et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:3082-3083.

ÖZET

Amaç: Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği ve Çocuk Acil Servise ateş yakınması ile başvuran, yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen çocuklarda viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımında akut faz reaktanlarının yararı, birbirlerine olan üstünlükleri, pratikte kullanılabilirliklerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Mart 2015-Şubat 2016 arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği ve Çocuk Acil Servis'e ateş yakınması ile başvuran, yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen 300 olgu çalışmaya alındı. Yenidoğan döneminde olan ve bilinen ateş yüksekliğine neden olan (FMF, PFAPA vb.) hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Öykü ve fizik muayeneden oluşan bir olgu rapor formu doktor tarafından doldurularak; hastanın yaşına, aşılama durumuna ve genel durumuna bakılarak, hemogram, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin her hastadan, tam idrar analizi, gaita direk bakısı, nazofaringeal viral sürüntü, akciğer grafisi, kan- idrar-gaita-BOS kültürleri ise hastanın kliniğine uygun olanlardan alındı. Yaş gruplarına göre viral/bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı, kan alınma zamanının akut faz reaktanları üzerine etkisi, sonuçta tespit edilen enfeksiyonun viral/bakteriyel olmasına göre akut faz reaktanlarının yanıtı değerlendirildi. Enfeksiyonun viral ya da bakteriyel olmasına göre akut faz reaktanlarının etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla ROC analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların %54.7'si (n:164) erkek, %45.3'ü (n:136) kız olup yaş ortalaması 56.6 ± 48.0 ay idi. Erkek cinsiyette viral enfeksiyonların kız cinsiyette ise bakteriyel enfeksiyonlar daha sık bulundu. Olguların %38.3'ü (n:115) viral tonsillofarenjit, %16'sı (n:48) pnömoni, %11'i (n:33) bakteriyel tonsillofarenjit, %9'u (n:27) sinüzit, %8.7'si (n:26) idrar yolu enfeksiyonu (İYE), %3.7'si (n:11) akut otitis media (AOM), %3.3'ü (n:10) akut gastroenterit (AGE), %2'si (n:6) akut bronşiolit, %1.7'si (n:5) gizli bakteriyemi ve %6.3'ü (n:19) diğer olarak sınıflandı. Prodromal dönem varlığı viral enfeksiyon açısından anlamlı bulundu. Vücut sıcaklığı arttıkça bakteriyel olma olasılığının arttığı görüldü. Genel görünüm tek başına viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Lökopeni viral enfeksiyonlarda, lökositoz ise bakteriyel enfeksiyonlarda daha çok görüldü. Bakteriyel

enfeksiyonlarda nötrofili, viral enfeksiyonlarda ise nötropeni bulundu. Lökosit sayısı için $15.000/\text{mm}^3$ cut-off olarak seçildiğinde sensitivite %33, spesivite ise %88 saptandı. Nötrofil sayısı $10000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeki değerler cut-off seçildiğinde sensitivite %36, spesivite %90 olarak bulundu. CRP arttıkça bakteriyel enfeksiyon olasılığının arttığı görüldü. CRP'nin 12-24 saat arasında alındığında daha iyi bir belirteç olduğu saptandı. Cut-off değeri ise %61 sensitivite ve %91 spesifite ile 2.2 mg/dL'nin üzeri olarak belirlendi. Eritrosit sedimentasyon hızı artışı da CRP ile benzer şekilde istatistiksel olarak bakteriyel lehine saptandı. 72. saatten sonraki ölçümlerde daha değerli olduğu görüldü. Cut-off değeri %61 sensitivite ve %64 spesifite ile 19 mm/h üzeri olarak belirlendi. Prokalsitonin yüksek olan olguların bakteriyel olma olasılığı da istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. 12-24. saat arasındaki ölçümlerde daha değerli olduğu görüldü. Cut-off değeri %62 sensitivite ve %61 spesifite ile 0.19 mcg/L olarak belirlendi. Alınan kan kültürlerinde %5.7 oranında üreme saptandı. Üreyen etkenler; Acinetobacter lwoffii, Streptococcus pneumonia, Koagulaz negatif streptokok ve Pseudomonas aeruginosa idi. İdrar kültürlerinde %26.1 oranında üreme saptandı. En sık etken %47 E.Coli olarak tespit edildi. Bir olgunun gaita kültüründe Campylobacter coli üremesi oldu. Olguların %1.6'sında BOS kültürü alındı ancak üreme saptanmadı. Olguların %1'inden transtrakeal aspirat (TTA) kültürü alındı ve hepsinde üreme oldu. Etkenler; pseudomonas aeruginosa, streptococcus pneumonia, staphilococcus aureus+haemophilus influenza non tip B olarak belirlendi. Toplam 25 olgudan (%8.3) nazal viral sürüntü alındı. Bunlardan 4'ü (%16) negatif saptanırken 21'i (%84) pozitif saptandı. En sık etken influenza A olarak tespit edildi. Antibiyotik kullanımına baktığımızda; viral enfeksiyon olduğu halde başvuru öncesinde antibiyotik başlanmış olan 50 olgu (%51) mevcuttu. Bakteriyel enfeksiyon olanlarda ise başvurudan önce antibiyotik kullanmamış olan 92 olgu (%65.7) bulundu. Tüm olguların arasında antibiyotik başlanmış olan 98 olgu (%32.6) saptandı. En sık kullanılan antibiyotiğin %29 oranında amoksisilin-klavulanat olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu çalışma ile çocuklarda enfeksiyöz nedenli ateşin çoğunlukla basit viral enfeksiyona bağlı olduğu vurgusu yinelendi. Vücut sıcaklığı ve prodromal dönem varlığının bakteriyel-viral ayrımında önemli öngördürücü parametreler olduğu gösterildi. Genel görünümün bakteriyel-viral ayrımında tek başına tahmin ettirici

olmadığından hastanın yaşı ve aşılama durumuna göre laboratuvar testlerinden faydalanılması gerektiği vurgulandı. Lökosit sayısının sensitivitesi oldukça düşükken, en iyi belirtecin özellikle ateşin 12-24. saatlerinde alınması durumunda CRP olduğu gösterildi. Geç dönemde başvuran olgularda ise eritrosit sedimentasyon hızının daha değerli bir gösterge olduğu ortaya kondu. Viral enfeksiyon olduğu halde başvuru öncesi antibiyotik başlanma oranının çok yüksek olduğu belirlendi. Klinisyenin öykü, fizik muayene ve gerekli gördüğünde laboratuvar parametrelerini kullanarak tanı koymada bu veriler ışığında hareket etmesi ile, tetkik ve tedavi maliyetlerinin azaltılabileceği, bakteriyel enfeksiyonların atlanmayacağı ve viral enfeksiyonlara gereksiz antibiyotik başlanmayarak direnç ve yan etki gelişiminin önlenebileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: çocuk, viral enfeksiyon, bakteriyel enfeksiyon, akut faz reaktanları

SUMMARY

Objective: This study was prepared to search superiorities and benefits of acute phase reaction in division of viral –bacterial infection and usefulness in practise of them for children (between 1 month-18 ages) who had fever and applied to General Pediatric Polyclinic and Pediatric Emergency Department of Ege University Medical Faculty.

Methods: The study included 300 patients (between 1 month-18 ages) who had fever and applied to General Pediatric Polyclinic and Pediatric Emergency Department of Ege University Medical Faculty in between March 2015-February 2016. Patients that were in term of newborn and have a disease caused fever (FMF, PFAPA etc.) were excluded. A case report form of existing from story and physical examination was filled by the doctor. Complete blood count, CRP, erythrocyte sedimentation rate and procalcitonin were performed all of patients. Urine analyse, direct examination of faeces, viral nasopharyngeal swab, chest radiography, blood-urine-gaita–CSF culture samples were taken from patients with convenient clinic by being studied age of patient and situation of immunization. According to groups of age, ratio being encountered of viral/bacterial infection, effect of time being taken blood over acute phase reaction were evaluated as to be viral/bacterial being determined. ROC analyse was made for being evaluated activity of acute phase reaction according to infection was viral or bacterial.

Results: %54.7 was male, %45.3 was female of the patients and their average of ages were 56.6 ± 48.0 months. Gender of male was determined more viral infections and gender of female was found more bacterial infections. As %38.3 viral tonsillopharyngitis, %16 pneumonia, %11 bacterial tonsillopharyngitis, %9 sinusitis, %8.7 urinary tract infection, %3.7 acute otitis media, %3.3 acute gastroenteritis, %2 acute bronchiolitis, %1.7 occult bacteriemia and %6.3 others of the cases were classified. In existence of prodromal period of viral infection, was significant. When the body temperature increased, that possibility of bacterial infection increased was seen. General condition was not statistically significant in division of viral-bacterial infection alone. Leukopenia in viral infections and leukocytosis in bacterial infections were seen much more. Neutropenia in viral infections and neutrophilia in bacterial

infections were found. When 15.000/mm³ cut-off was selected for number of leukocyte, sensitivity %33 and specificity %88 were determined. When CRP increased, that possibility of bacterial infection increased was seen. That CRP was a better marker was determined, when it was taken between 12-24 hours. Rising of erythrocyte sedimentation rate like CRP was found in bacterial's favour statistically, after 72nd hours, it was seen more valuable. Cut-off value with %61 sensitivity and %64 specificity was over 19 mm/h. Possibility to be bacterial of cases which have high procalcitonin was evaluated meaningfully. It was seen more valuable in measurements between 12-24 hours. Cut-off value with %62 sensitivity and %61 specificity was 0.19 mcg/L. Positive blood cultures was found %5.7. The microorganisms were Acinetobacter Iwoffi, Streptococcus pneumonia, Coagulase negative staphilococcus and Pseudomonas aeruginosa. Positive urine cultures was %26.1. The most often microorganism was E.Coli (%47). Campylobacter coli reproduction was revealed in gaita culture of a case. CSF sample was taken from %1.6 case but all of them was negative. Transtracheal aspirate sample was taken from %1 cases and all of the transtracheal aspirate cultures was positive. Factors: As pseudomonas aeruginosa, streptococcus pneumonia, staphilococcus aureus+haemophilus influenza non type B were determined. Nasopharyngeal viral swab was taken from 25 cases in total. 4 (%16) from these were negative and 21 (%84) were positive. The most often virus was influenza. When we searched antibiotic using, in spite of viral infection, there were 50 (%51) cases that took antibiotic before applying. There were 92 (%65.7) cases that not took antibiotic before applying in ones with bacterial infection. 98 ones that took antibiotic among all of cases were detected. The most being used antibiotic was amoxicillin-clavulanate in %29 ratio.

Conclusion: That fever which infectious caused in children associated with simple viral infection was repeated with this study. That body temperature and existence of prodromal term were important parameters in bacterial-viral infection division were demonstrated. It was stressed that laboratory tests were needed according to situation of immunization and age of patient, because general aspect in bacterial-viral infection division was not a guessworker alone. When sensitivity of leukocyte count was rather low, the best marker especially was CRP in case of measuring fever

in 12-24 hours. Erythrocyte sedimentation rate was more valuable in cases of late term. In spite of viral infection, ratio of using antibiotic was so high before applying. Clinic story: It was decided that treatment fees were decreased, bacterial infections were not misdiagnosed and viral infections were not treated with antibiotics as using effective laboratory parameters in diagnosis. In this way we can prevent antibiotic resistance and side effects.

Key words: Child, viral infection, bacterial infection, acute phase reactants.