



TC
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

**3 AY – 3 YAŞ ARASI ATEŞLİ ÇOCUKLARDA GİZLİ
BAKTERİYEMİ VE CİDDİ BAKTERİYEL ENFEKSİYON SIKLIĞI**

Dr. HASAN YEŞİLAĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HAYRİ LEVENT YILMAZ

ADANA-2007



TC
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

3 AY – 3 YAŞ ARASI ATEŞLİ ÇOCUKLARDA GİZLİ BAKTERİYEMİ VE CİDDİ BAKTERİYEL ENFEKSİYON SIKLIĞI

Dr. HASAN YEŞİLAĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HAYRİ LEVENT YILMAZ

Bilimsel Araştırma fonu:TF2005LTP13

ADANA-2007

TEŞEKKÜR ve DESTEKLEYEN RESMİ KURULUŞ

Tezimin oluşumu sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hayri Levent YILMAZ'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Yüksel GÖKEL, Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Salim Satar, Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet SEBE'ye,

Tezimin oluşumundaki desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma ve tüm Acil Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,

Çalışmam süresince katkılarından dolayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvar öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Filiz KİBAR'a,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvar çalışanlarına,

Çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Polikliniği doktorlarına, hemşirelerine ve Didem TEKDAL başta olmak üzere Acil Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalına,

Çalışmaya maddi destek sağlayan Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Fonuna

Çalışmalarım sırasında sürekli destek aldığım kayınbiraderim Müh. Özgür ÇEVİK'e, arkadaşlarım Müh. Evrim BARMANBEK ERÇOLAK ve Uz. Dr. Mehmet ÖZMEN'e,

Tez çalışmalarım sırasında manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Özlem YEŞİLAĞAÇ'a teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Hasan YEŞİLAĞAÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN KURUM	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VIII
ABSTRACT-KRYWORDS	II
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Etyoloji	4
2.2. İnsidans	4
2.3. Patogenez	4
2.4. Klinik Değerlendirme	7
2.4.1. Yaş	7
2.4.2. Ateş	7
2.4.3. Klinik Görünüm	8
2.4.4. Klinik Gidiş	9
2.5. Laboratuvar Değerlendirmesi	9
2.5.1. Lökosit Sayısı	10
2.5.2. Polimorfo Nükleer Lökosit ve Çomak Sayısı	10
2.5.3. Vakuolizasyon ve Toksik Granülasyon	10
2.5.4. C-Reaktif Protein	11
2.5.5. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	11
2.5.6. Antijen Tayini	11
2.5.7. Kan Kültürü	11
2.6. Tedavi Yaklaşımı	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Hedef Grup	15
3.1.1. Dahil Edilenler	15
3.1.2. Dışında Kalanlar	15
3.2. Fizik Bakı	15
3.3. Laboratuvar İncelemeleri	16
3.3.1. Tam Kan Sayımı	16
3.3.2. Periferik Yayma	16
3.3.3. Tam İdrar Tahlili	16
3.3.4. Gaita Direk Bakısı	16
3.3.5. C-Reaktif Protein	16
3.3.6. Kan Kültürü	17
3.3.7. İdrar Kültürü	17
3.3.8. Gaita Kültürü	17
3.4. Tedavi	17
3.5. Klinik Gözlem	18
3.6. İstatistiksel Analiz	18
3.7. Tanımlar	19
3.7.1. Gizli Bakteriyemi	19

3.7.2. Bakteriyemi	19
3.7.3. Ciddi Bakteriyel Enfeksiyon	19
3.7.4. Kültür Negatif Menenjit	19
3.7.5. Kültür Pozitif Menenjit	19
3.7.6. Pnömoni	19
3.7.7. Septik Artrit	20
3.7.8. İdrar Yolu Enfeksiyonu	20
3.7.9. Otitis Media	20
4. BULGULAR	21
4.1. Gizli Bakteriyemi İçin Bulgular	21
4.1.1. Ateş Süresi	21
4.1.2. Yaş	24
4.1.3. Ateş	25
4.1.4. Lökosit Sayısı	26
4.1.5. Absolu Nötrofil Sayısı	27
4.1.6. Parçalı Yüzdesi	28
4.1.7. Çomak Yüzdesi	29
4.1.8. C-Reaktif Proteini	30
4.1.9. Toksik Granülasyon	30
4.1.10. Kan Kültürü	31
4.2. Ciddi Bakteriyel Enfeksiyonlar İçin Bulgular	31
4.2.1. Cinsiyet	34
4.2.2. Aşı Durumu	35
4.2.3. Haemophilus Influenzae Aşısı	35
4.2.4. Ateş Süresi	35
4.2.5. Yaş	37
4.2.6. Ateş	38
4.2.7. Lökosit Sayısı	39
4.2.8. Absolü Nötrofil Sayısı	40
4.2.9. Parçalı Yüzdesi	41
4.2.10. Çomak Yüzdesi	42
4.2.11. C-Reaktif Protein	43
4.2.12. Toksik Granülasyon	43
4.3. ROC Analizi	44
4.3.1. Parçalı Yüzdesi	46
4.3.2. Absolü Nötrofil Sayısı	46
4.3.3. Lökosit Sayısı	47
5. TARTIŞMA	48
5.1. Gizli Bakteriyemi	48
5.1.1. Klinik Belirleyiciler	49
5.1.1.1. Yaş	49
5.1.1.2. Ateş	50
5.1.1.3. Ateş Süresi	51
5.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi	51
5.1.2.1. Lökosit Sayısı	52
5.1.2.2. Absolü Nötrofil Sayısı	54
5.1.2.3. Parçalı ve Çomak Yüzdesi	54

5.1.2.4. Toksik Granülasyon	55
5.1.2.5. C-Reaktif Protein	55
5.1.2.6. Kan Kültürü	56
5.2. Odağı Belirsiz Ateşli Çocukların Doğal Seyri ve Gelişen Komplikasyonlar	57
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
6.1. Sonuçlar	63
6.2. Öneriler	67
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZGEÇMİŞ	76

TABLO LİSTESİ

<u>Sekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Gizli bakteriyemi ve bakteriyel enfeksiyon için tehlike oluşturan etmenler; 3–36 ay çocuk	3
Tablo 2. Değişik gizli bakteriyemi çalışmalarında izole edilen mikroorganizmalar (Yüzde olarak)	5
Tablo 3. Önceki çalışmalarda bildirilen gizli bakteriyemi sıklıkları	6
Tablo 4. Ateş ve gizli bakteriyemi sıklığı	8
Tablo 5. Klinik görünüm ve CBE arasındaki ilişki	8
Tablo 6. Yale gözlem ölçeği	9
Tablo 7. Lökosit sayılarına göre gizli bakteriyemi sıklığı	10
Tablo 8. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların klinik ve demografik açıdan karşılaştırılması.	21
Tablo 9. Bakteriyemili ve Bakteriyemi saptanmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması	23
Tablo 10. Kan kültüründe üreyen patojen mikroorganizmalar	31
Tablo 11. Gelişen CBE çeşitleri	31
Tablo 12. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	34
Tablo 13. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması	36
Tablo 14. ROC analizi sonuçları	44
Tablo 15. Eşik değerleri için duyarlılık, özgüllük, (+) prediktif, (-) prediktif ve anlamlılık değerleri	46

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Olgu seçimini gösteren akış şeması	14
Şekil 2. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların yaş açısından karşılaştırılması	24
Şekil 3. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların vücut ısı açısından karşılaştırılması	25
Şekil 4. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların lökosit sayısı açısından karşılaştırılması	26
Şekil 5. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların ANS açısından karşılaştırılması	27
Şekil 6. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların parçalı yüzdesi açısından karşılaştırılması	28
Şekil 7. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların çomak yüzdesi açısından karşılaştırılması	29
Şekil 7. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların CRP düzeyi açısından karşılaştırılması	30
Şekil 9. Olguların klinik izlemi	32
Şekil 10. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların yaş açısından karşılaştırılması	37
Şekil 11. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların vücut ısısı açısından karşılaştırılması	38
Şekil 12. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların lökosit sayısı açısından karşılaştırılması	39
Şekil 13. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların ANS açısından karşılaştırılması	40
Şekil 14. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların parçalı yüzdesi açısından karşılaştırılması	41
Şekil 15. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların çomak yüzdesi açısından karşılaştırılması	42
Şekil 16. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların CRP düzeyi açısından karşılaştırılması	43
Şekil 17. Lökosit sayısı, parçalı yüzdesi ve ANS için ROC eğrisi	45

KISALTMALAR

- ANS :** Absolü Nötrofil Sayısı
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
CBE : Ciddi Bakteriyel Enfeksiyon
CRP : C-Reaktif Protein
ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Hib : Haemophilus influenzae tip b
İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu
LA : Lateks Aglutinasyon
PNL : Polimorfonükleer Lökosit
YGÖ : Yale Gözlem Ölçeği

ÖZET

3 Ay – 3 Yaş Arası Ateşli Çocuklarda Gizli Bakteriyemi ve Ciddi Bakteriyel Enfeksiyon Sıklığı

Amaç: Bu çalışmada amaç, Çukurova Bölgesi'nde 3-36 ay arasındaki odağı belirsiz ateşi olan Türk çocuklarında gizli bakteriyemi ve ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığını ve neden olan etkenleri saptamak, ortaya çıkan komplikasyonların sıklığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Kasım 2006 ile 1 Kasım 2007 tarihleri arasında Çocuk Acil Polikliniğine $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ timpanik ateşle getirilen, ateş odağı bulunamayan 3–36 ay arası çocuklar dahil edildi. Tüm hastalar baştan turnağa muayene edildikten sonra çalışma ölçütlerini karşılayan hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, CRP ve kan kültürü alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 318 olgunun 4 (% 1,3)'ünde gizli bakteriyemi, 2 (% 0,6)'sinde pnomoni, 2 (% 0,6)'sinde idrar yolu enfeksiyonu, 1 (% 0,3) 'inde menenjit ve 1 (% 0,3)'inde de bakteriyel enterit olmak üzere 10 (% 3,1)'unda ciddi bakteriyel enfeksiyon gelişti.

Gizli bakteriyemi saptanan olguların kan kültürlerinden *S.aureus*, *S. pneumoniae*, ve grup *B streptokok* izole edildi. Sadece bakteriyemi saptanan olguların ortalama absöü nötrofil sayısı $11.646 \pm 1.405 / \text{mm}^3$, ortalama CRP değeri $82,1 \pm 31,7 \text{ mg/Lt}$, ortalama parçalı yüzdesi $75 \pm 5,8$ ve ortalama çomak yüzdesi $8,7 \pm 3,0$ olarak anlamlı şekilde yüksekti.

Ciddi bakteriyel enfeksiyon gelişen olguların ortalama lökosit sayısı $15.731 \pm 2.690 / \text{mm}^3$, ortalama absöü nötrofil sayısı $12.305 \pm 2.578 / \text{mm}^3$, ortalama parçalı yüzdesi $78,2 \pm 7,7$ ve ortalama çomak yüzdesi $5,1 \pm 4,7$ olarak anlamlı şekilde yüksekti.

Toksik granülasyon ve 3-7 gün arası süren ateş gizli bakteriyemi ve ciddi bakteriyel enfeksiyon tehlikesi için anlamlı iken; cinsiyet, yaş, ateş yüksekliği anlamsızdı.

Ciddi bakteriyel enfeksiyon gelişen 10 hastadan sadece 4'ünün ateşi $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ve lökosit sayısı $\geq 15.000 / \text{mm}^3$ idi.

Sonuç: 3-36 ay arasında odağı belirsiz ateşi olan çocuklarda gizli bakteriyemi ve ciddi bakteriyel enfeksiyon gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Lökosit sayısı $15.000 / \text{mm}^3$ ve üzerinde, ortalama absöü nötrofil sayısı $10.000 / \text{mm}^3$ ve üzerinde veya parçalı oranı % 70 ve üzerinde olan olgularda ciddi bakteriyel enfeksiyon olasılığı yüksektir.

Anahtar Sözcükler: Ateş, ciddi bakteriyel enfeksiyon, çocuk, gizli bakteriyemi

ABSTRACT

The Frequency Of Occult Bacteremia and Serious Bacterial Infection Among Children Aged 3 Months-3 Years with Fever

Aim: The aim of the study was to determine the frequency and causes of occult bacteremia and serious bacterial infection, and the frequency of complications of these among Turkish children aged 3 months to 3 years in the Cukurova region.

Materials and Methods: The patients 3 months-3 years of age admitted to pediatric emergency department between November 2006-November 2007 with the complaint of tympanic fever $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, of whom origin of fever could not be found included in the study. Blood samples of the patients who met the study conditions were obtained for complete blood counts, peripheral blood smears, C-RP levels and blood cultures.

Results: Among 318 cases included in the study, 10 (3.1%) were diagnosed as serious bacterial infection: 4 (1.3%) had occult bacteremia, 2 (0.6%) had pneumonia, 2 (0.6%) had urinary tract infection, 1 (0.3%) had meningitis and 1 (0.3%) had bacterial enteritis.

The bacteria *S.aureus*, *S. Pneumoniae* and group *B streptococci* were isolated occult bacteremia cases. In cases with bacteremia only, mean absolute neutrophil count was $11.646 \pm 1.405/\text{mm}^3$, mean C-RP level was $82,1 \pm 31,7 \text{ mg/L}$, mean PMNL percentage was $75 \pm 5,8$, and mean band form percentage was $8,7 \pm 3,0$, all were elevated and statistically significant.

Toxic granulation and fever lasting 3-7 days were statistically significant for occult bacteremia and risk for serious bacterial infection, where sex, age and degree of fever were not. Only 4 of the 10 patients with serious bacterial infection had fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$ and leucocyte count $\geq 15.000/\text{mm}^3$.

Conclusions: Occult bacteremia and serious bacterial infection have to be considered as causes of fever in children 3 months-3 years of age with fever of unknown origin. The cases with leucocyte count $\geq 15.000/\text{mm}^3$, mean absolute neutrophil count $\geq 10.000/\text{mm}^3$, and segmented percentage $\geq 70\%$ have high risk for serious bacterial infection.

Key words: Fever, serious bacterial infection, child, occult bacteremia

1. GİRİŞ

Ateş çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine yapılan ziyaretlerin % 15'ini, acil polikliniklerine yapılan ziyaretlerin ise % 10'unu oluşturur. Bu çocukların çoğu 3 yaşından küçüktür. Çoğu olguda, öykü ve fizik bakıdan sonra ateş için olası bir neden tanımlanır. Ateşli çocukların çoğunda kendi kendini sınırlayan viral enfeksiyonlar bulunur. Ancak geriye açık ya da gizli bakteriyel enfeksiyonlar kalır ki bu küçük gruptaki hastalıklar ciddi bakteriyel enfeksiyonlara (CBE) ilerleyebilir.¹ Gizli bakteriyemi deyimi ilk kez 1970 yılında Torphy ve Ray'in 12 olguyu bildirdikleri makalelerinde tanımlanmıştır.² Bu tanım bugün de sık karşılaştığımız bir klinik sorunu ifade etmektedir. Mevcut teknoloji ve kanıtlarla olası tüm gizli bakteriyemi olgularını saptamak için mükemmel bir test yoktur. Çocuklarda gizli bakteriyemi hafif, kendini sınırlayan viral enfeksiyonlardan ayırt etmek güç olabilir. Her ne kadar gizli bakteriyemi genellikle kendiliğinden düzelirse de sepsis, pnömoni, osteomyelit, septik artrit, pürülan perikardit ve menenjit gibi pek çok önemli bakteriyel hastalığa da neden olabilir.

Konjuge *H. influenzae tip b* (Hib) aşılama alışılageldik olarak uygulanmaya başladıktan itibaren gizli bakteriyemi olgularının % 90'ından *Streptococcus pneumoniae* sorumludur.^{1,3} *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* ve *Staphylococcus aureus* diğer sık görülen etkenlerdir.⁴ Nadiren B grubu streptokoklar da gizli bakteriyemiye neden olabilir.⁵⁻⁷

Ateşli ve belirgin bir enfeksiyon odağı olmayan bir çocuğu değerlendiren hekim ne tür laboratuvar testleri isteyeceği, antibiyotik tedavisine başlayıp başlanmayacağı, başlarsa seçimin ne olacağı konusunda ikilemlere düşer. Bu durumun çözümlenmesi için çocuklarda ateşin en sık ve önemli nedenlerinin bilinmesi, belirgin bir enfeksiyon odağı saptanamayan çocukların bakteriyemi tehlikesi taşıyıp taşımadıklarının belirlenmesi gerekir. Bundan sonraki aşama izleme seçeneklerinden birine karar vermek olmalıdır.

Bu çalışmada amaç, Çukurova Bölgesi'nde 3–36 ay arasındaki odağı belirsiz ateşi olan Türk çocuklarında gizli bakteriyemi sıklığını ve gizli bakteriyemiye neden olan etkenleri saptamak, ayrıca gelişecek ciddi bakteriyel enfeksiyonların ve komplikasyonların sıklığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Hipotalamik termostatın yeniden ayarlanmasına bağılı olarak vücut sıcaklığının $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ye yükselmesi olan ateş, acil poliklinik başvurularının % 10-20'sini ve çocuk sağlığı ve hastalıkları poliklinik başvurularının önemli bir bölümünü oluşturur.^{1,8} Çeşitli enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz süreçlerin konak savunma düzenekleriyle etkileşimi sonucu oluşur. Çocuklar hayatın ilk 3 yılında her yıl 3 veya daha fazla hafif ateşli hastalık geçirirler.⁹ Bunlar genellikle antibiyotiksiz iyileşebilen viral enfeksiyonlardır ve rinit, otit gibi belirlenebilen bir enfeksiyon odağı vardır. Ancak kimi zaman 1 haftadan kısa bir süredir var olan ateşe rağmen dikkatli bir öykü, ayrıntılı fizik bakı ve alışlageldik laboratuvar tetkikleri ile ateşin nedeni açıklanamayabilir. Bu durumda *odağı belli olmayan ateşten* söz edilir.¹⁰ Ateş yakınması olan çocukların % 5-10'unda hiçbir yerel bulgu saptanmadığı düşünülür, bu oran 2 yaş civarında % 22' ye kadar çıkabilir.^{11,12} Bunların çoğu akut bir enfeksiyon hastalığının prodrom dönemindedirler ve kısa bir süre sonra klinik bulgular ortaya çıkar. Özel klinik bulguların belirmesi Kayalık Dağlar benekli humması, leptospiroz ve roseolada 3 gün kadar, viral hepatit, enfeksiyöz mononükleoz, tifo, tifüs ve Kawasaki hastalığında daha uzun sürebilir

Odağı belli olmayan ateş saptanan bir çocukta akılda tutulması gereken olasılıklardan biri gizli bakteriyemidir. Gizli bakteriyemi orak hücreli anemi, aspleni, lösemi gibi altta yatan bir hastalığı olmayan, önceden sağlıklı bir çocukta 7 gün veya daha kısa süren ateşe rağmen dikkatli alınmış bir öyküde herhangi bir ipucu yakalanmadığı ve fizik bakıda genel durumu hastaneye yatmasını gerektirmeyecek kadar iyi olup, herhangi bir enfeksiyon odağı bulunamadığı halde kan kültüründe bakteriyeminin saptanmasıdır. Burada hastanın genel durumu iyi olmalı ve ayaktan izlenmesi mümkün görünmelidir. Bakteriyemi beklenmediği halde kan kültüründe patojen bir bakteri üreyebilir.¹⁰

Kimi otoriteler bakteriyeminin eşlik etmesi beklenmeyen bazı yerel enfeksiyonları gizli bakteriyemi tanımı içine alırlar. Bu nedenle bazı gizli bakteriyemi serilerinde üst solunum yolu enfeksiyonu ve otitis mediası olan çocuklar da yer alır.¹³⁻¹⁶

Odağı belli olmayan ateşi olan çocuklarda önemli bir sorun da CBE olasılığıdır. Bakteriyel gastroenterit, sellülit, bakteriyemi, menenjit, osteomyelit, pnömoni,

septik artrit ve üriner sistem enfeksiyonu bu grubu oluşturur.¹⁷

Doktorlar için zor olan, CBE tehlikesi düşük olan ateşli çocukları ve daha az yaygın CBE olgularını atlamadan kimin daha az araştırmaya gereksinimi olduğunu ve olası tedaviye gereksinimi olmadığını tanımlamaktır.¹⁷ Bir dizi geniş ileriye yönelik çalışma sonucunda çocuklarda düşük olasılıklı ağır enfeksiyonu tanımlayan ölçekler geliştirildi (ör. Boston, Rochester, ve Philadelphia ölçek ve rehberleri).¹⁸⁻²⁰ Tüm bu rehberler ateşin olası nedenini tanımlamak için tam bir öykü ve fizik muayene ile başlamayı önermektedir.¹⁷ 3-36 ay arası çocuklarda gizli bakteriyemi ve ciddi bakteriyel enfeksiyon için tehlike oluşturan etmenler Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Gizli bakteriyemi ve bakteriyel enfeksiyon için tehlike oluşturan etmenler; 3–36 ay çocuk¹⁰

Klinik özellik	Yüksek tehlike	Düşük tehlike
Yaş	<24ay	>25ay
Klinik görünüm	Toksik görünüm, huzursuz, beslenme sorunlu, etrafa ilgi az	Genel durum iyi, beslenme normal, etrafa ilgisi iyi
Altta yatan başka hastalık	Orak hücreli anemi, immun yetmezlik, malnutrisyon	-
Bakteriyel hastalığı olan kişiyle temas öyküsü	<i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>	-
Ateş derecesi	>40°C	<38,4 °C
Beyaz Küre	>15.000	<15.000
Absolü Nötrofil Sayısı	>10.000	<10.000
Periferik Yayma	Trombositopeni, toksik granül, toksik vakuol, Döhle pozitifliği	-

2. 1. Etyoloji

Gizli bakteriyeminin nedeni pek çok mikroorganizma olabilir, ancak en sık görülen etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* ve *Staphylococcus aureus*’tur.⁴ Nadiren *B grubu streptokoklar* da gizli bakteriyemiye neden olabilir.⁵⁻⁷ *S. Pneumoniae* ılıman iklimlerde ana patojen olarak

tüm olguların % 60-87'sinden sorumlu iken *S. aureus*, *Salmonella* suşları ve diğer gram negatif enterik basiller gelişmekte olan ülkelerdeki majör patojenlerdir.^{13,21-29} Değişik çalışmalarda izole edilen patojen mikroorganizmalar Tablo 2'de görülmektedir. Rutin Hib aşılansması ile 1990'lardan itibaren Hib bakteriyemisi görölme sıklığı azalmıştır.^{30,31}

2. 2. İnsidans

3-36 ay arası rektumdan ölçölen ateşi 39°C ve üzerinde olan, belirgin bir enfeksiyon odağı saptanmayan çocuklarda gizli bakteriyemi sıklığı % 1,1-11,6 arasında bildirilmiştir.^{25,32-46} (Tablo 3) Son dönemlerde % 1,6-1,8 oranında gizli bakteriyemi sıklığı ile birlikte, birçok yeni çalışma Hib ve *Streptococcus pneumoniae* aşılarının kullanımından itibaren ateşli çocuklarda gizli bakteriyemi ve CBE'lerin sayısında anlamlı bir düşme olduğunu göstermiştir.¹⁷

Epidemiyolojik veriler ayrıca pnömokokkal konjugat aşısının sunumundan itibaren *S. pneumoniae* enfeksiyonlarının oranında bir düşme olduğunu göstermiştir.¹⁷

2. 3. Patogenezi

a

Gizli bakteriyemi patogeneziinde ilk aşama bakteriyel patojenle karşılaşmadır; bunu mukozal kolonizasyon izler. Gündüz bakım merkezlerindeki çocuklar, pnömokoklar ve *H. influenzae* ile kolonize olabilirler. Bu çocukların bir kısmı organizmayı taşımaya devam eder; bir kısmı eradike eder. Bazı çocuklarda ise bilinmeyen nedenlerle, olasılıkla eşzamanlı bir viral enfeksiyonun katkısıyla bakteriyemi gelişir. Bakteriyemi kendiliğinden düzelebilir, böyle bir enfeksiyon genellikle 2-3 günde kendini sınırlar. Ancak bakteriyeminin sepsise yol çması veya herhangi bir yerde enfeksiyon odağı oluşturması da olasıdır.⁴⁷

Tablo 2. Değişik gizli bakteriyemi çalışmalarında izole edilen mikroorganizmalar (Yüzde olarak)

Yazar (Yıl)	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>N.meningitidis</i>	Salmonella	A Grubu Streptokok	B Grubu Streptokok	Diğer
Carstairs ³² (2007)	87						13
Berezin ³³ (2006)	64	6	6	12			12
Haddon ³⁶ (1999)	83	11					6
Lee ³⁰ (1998)	92		1	5	1	1	
Harper ⁶² (1995)	84	6	2	6	2		
Bass ²² (1993)	85	10	3.3			1.7	
Joffe ¹⁴ (1992)	76	9	5	10			
Fleisher ³⁸ (1992)	87	5	1	2			5
Fleisher ³⁸ (1991)	70	20	5	5			
Jaffe ²⁵ (1987)	86		7	7			
Shapiro ¹³ (1986)	73	22	5				
Dershewitz ³⁹ (1983)	84	12					4
Carrol ⁴⁰ (1983)	90	10					
Teele ⁴¹ (1975)	80	20					

Tablo 3. Önceki çalışmalarda bildirilen gizli bakteriyemi sıklıkları

Yazar	Yıl	Çalışma şekli	Yaş grubu (ay)	Sıklık
Carstairs ³²	2007	İleriye yönelik	0-36	1,1
Berezin ³³	2006	Geriye dönük	1-120	1,4
Haddon ³⁶	1999	İleriye yönelik	3-36	3,4
Lee ³⁰	1998	İleriye yönelik	3-36	1,6
Teach ⁴²	1995	İleriye yönelik, çok merkezli	3-36	2,9
Fleisher ⁴³	1994	İleriye yönelik, rastgele, kontrollü, çok merkezli	3-36	3,0
Bass ³⁷	1993	İleriye yönelik, rastgele, kontrollü, çok merkezli	3-36	11,6
Baraff ³⁵	1993	Meta-analiz	0-36	6,8
Baraff ³⁵	1993	Meta-analiz	3-36	4,3
Fleisher ³⁸	1993	İleriye yönelik, rastgele, kontrollü, çok merkezli	3-36	2,9
Jaffe ²⁵	1987	İleriye yönelik, rastgele, kontrollü	3-36	2,8
Jaffe ²⁵	1987	İleriye yönelik	3-36	6,6
Dershewitz ³⁹	1983	İleriye yönelik, çok merkezli,	3-24	3,5
Carroll ⁴⁰	1983	İleriye yönelik, rastgele, kontrollü	6-24	10,4
Schwartz ⁴⁴	1982	İleriye yönelik	2-36	11,1
Murray ⁴⁵	1981	İleriye yönelik	3-24	5,2
McCarthy ³⁴	1976	İleriye yönelik	>3	9,2
Teale ⁴¹	1975	İleriye yönelik	1-24	2,9
McGowan ³⁴	1973	İleriye yönelik		4,0

2. 4. Klinik Değerlendirme

Ateş yakınması ile getirilen çocukta birincil olarak yapılması gereken işlem uygun öykü alınması ve sistematik tam bir fizik bakı yapılmasıdır.⁴⁸ Gizli bakteriyemili hastanın ilk görüşte tanınması çok istenen ama mümkün olmayan bir durumdur. Bu nedenle gizli bakteriyemi tehlikesi yüksek olan çocukların kendine özgü özelliklerinin belirlenmesi ilgi odağı olmuştur. Yaş, ateş, antipiretiklere verilen yanıt, klinik görünüm (günlük etkinlik, beslenme, etrafa ilgi v b .) üzerinde çalışılan belirleyicilerdir.

2. 4. 1. Yaş

Gizli bakteriyemi erişkinler dahil her yaş grubunda bildirilmiş ancak en iyi küçük çocuklarda irdelenmiştir.⁴⁹ Odağı belli olmayan ateşli çocuklarda gizli bakteriyemi tehlikesi yaşla ilişkilidir. 6–24 ay arasında zirve yapmakla birlikte olguların bir çoğu 3–36 ay arasında yer alır.^{4,21,34,50} Bu yaş grubunda artmış tehlikenin nedeninin, kısmen etyolojide en sık yer alan kapsüllü bakterilerin polisakkarit antijenlerine karşı opsonik IgG antikorların üretiminde maturasyonel yetersizlik olabileceği belirtilmektedir.⁵⁰ Yapılan çalışmalarda genellikle yaş aralığı 3–36 ay olarak ele alınmıştır.^{25,30,35,37,38,42,43}

2. 4. 2. Ateş

Gizli bakteriyemi tanımının ön koşullarından biri ateştir. Genel olarak rektumdan ölçülen 38°C ve üzerindeki ısı ateş olarak kabul edilir.³⁵ Bakteriyemi prevalansı ve ateşin derecesi arasında güçlü bir ilişki vardır. McGowan ve arkadaşları³⁴ ile Teele ve arkadaşları²² 39,4°C üzerinde rektal ateşli olgularda bakteriyemi oranının belirgin bir şekilde arttığını bildirmişlerdir (Tablo 4).

Yüksek ateş ve pozitif kan kültürü sıklığı arasındaki ilişki pnömokoksik ve meningokoksik bakteriyemilerde *H. influenzae* ve *Salmonella* türlerinde olandan daha fazla belirgindir.⁴⁶ Ateşin antipiretiklere yanıtı da bakteriyeminin belirleyicisi olarak değerlendirilmiş ancak bir çalışma dışında böyle bir ilişki saptanmamıştır.⁵¹⁻⁵⁶

Tablo 4. Ateş ve gizli bakteriyemi sıklığı⁵⁷

Ateş (°C)	Bakteriyemili hasta oranı (%)	
	Teele ²²	McGowan ³⁴
<38,9	0,9	1,3
38,9–39,4	4,1	4,0
39,4–39,9	8,7	8,1
>40	8,0	6,2

2. 4. 3. Klinik Görünüm

Ateşli süt çocuklarında toksisite veya hasta görünüm ile ciddi hastalık arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Ateşli bir çocuk ne kadar hasta görünürse, ateşin CBE ile ilişkili olma olasılığı o kadar yüksektir.⁵⁸ (Tablo5) McCarthy ve arkadaşları bu durumu gözlemişler ve Yale Gözlem Ölçeğini (YGÖ) geliştirmişlerdir.⁵⁹ (Tablo 6)

Gizli bakteriyemide de dikkatli klinik gözlemle risk değerlendirilmesi yapıp yapılamayacağı araştırılmıştır. Ancak toksik görünümlü çocuklar gizli bakteriyemi tanısı dışında tutulduğunda, her ne kadar bakteriyemili hastaların YGÖ puanları daha yüksek bulunsa da, bu yöntemin duyarlılığı ve pozitif prediktif değerinin düşük olduğu görülmüştür.⁴²

Tablo 5. Klinik görünüm ve CBE arasındaki ilişki⁵⁸

İyi Görünümlü	CBE olma olasılığı < % 3
Hasta Görünümlü	CBE olma olasılığı < % 26
Toksik	CBE olma olasılığı < % 92

Tablo 6. Yale gözlem ölçeği⁵⁹

	Puan değeri		
	1	2	3
Ağlamann niteliği	Normal tonda güçlü ağlıyor veya mutlu ve ağlamıyor	Sızlanarak veya içini çekerek ağlıyor	Zayıf, inler tarzda veya yüksek frekanslı ağlıyor
Kucağa alınmaya tepki	Kısa süreli ağlıyor ve susuyor veya mutlu ve ağlamıyor	Aralıklı ağlıyor	Sürekli ağlıyor veya tepkisiz
Uyanıklık durumu	Uyanırsa uyanık kalıyor uyuyorsa uyarı ile hemen uyanıyor	Uyanırsa gözler kısa süre sonra kapanıyor veya uzun süre uyarıdan sonra uyanıyor	Uyarıdan sonra hemen uyuyor veya uyandırılmıyor
Renk	Pembe	Soluk ekstremiteler veya akrosiyanoz	Soluk, siyanotik, benekli veya kül rengi
Hidrasyon	Deri ve gözler normal ve mukoz membranlar ıslak	Deri ve gözler normal ve ağız hafif kuru	Deri hamur gibi ve mukoz membranlar kuru veya gözler çıkmış
Çevreyle ilişkiler	Gülüyor veya uyanık (≥ 2 ay)	Kısa süreli gülümseme ve uyanık kalma (≥ 2 ay)	Gülümseme yok; donuk bakıyor veya uyandırılmıyor (≥ 2 ay)

*Hastanın toplam puanı her bir maddeden aldığı puanın toplanması ile belirlenir. Skoru ≤ 10 olan hastaların yalnızca %2,7'inde, skoru ≥ 16 olanların ise %92,3'ünde ciddi hastalık olduğu saptanmıştır.

2. 4. 4. Klinik Gidiş

Gizli bakteriyemi antibiyotik tedavisi verilmeden düzelebilir. 24–72 saat sonra alınan kan kültüründe üreme olmadığı gibi klinik iyileşme de fark edilebilir. Bakteriyeminin bu şekilde kendiliğinden iyileşme olasılığı ortalama %70'dir.^{25,34,40,41,46,60} Bazı hastalarda ise inatçı bakteriyemi ve/veya menenjit, pnömoni, osteomyelit, septik artrit gibi bölgesel veya ağır hastalık gelişir.^{23,40,61-63} Hastalığın klinik gidişi ve komplikasyonları konak etmenlerine, sorumlu olan mikroorganizmanın cinsine göre değişebilir.

2. 5. Laboratuvar Değerlendirmesi

Ateşli bir çocuğun değerlendirilmesinde ve tehlike olasılığının belirlenmesinde en önemli adım dikkatli alınmış bir öykü ve ayrıntılı fizik bakıdır. Laboratuvar değerlendirmesi ikincil öneme sahiptir.⁶⁴ Herhangi bir odak saptanamayan ve gizli bakteriyemi yönünden tehlikeli olduğu kabul edilen çocuklarda yapılması önerilen bazı

laboratuvar incelemeleri vardır:

2.5.1. Lökosit Sayısı

Gizli bakteriyemi tanısında kullanılan bütün laboratuvar testleri içinde üzerinde en çok çalışılan ve tartışılan lökosit sayısıdır. Total lökosit sayısı ile bakteriyemi arasında ilişki vardır. Bakteriyemili çocukların olmayanlara oranla daha yüksek lökosit sayısına sahip oldukları değişik çalışmalarda gösterilmiştir.^{25,34} Lökosit sayısı arttıkça bakteriyemi prevalansı da artar (Tablo 7). Bir çalışmada 15.000'in üzerinde beyaz küre sayısı pnömokokal bakteriyemi için % 75,6 duyarlı iken, *H. influenza* için % 4,9, diğer bakterilere bağlı bakteriyemi için ise % 29,1 duyarlı bulunmuştur.⁴⁶ Genel olarak beyaz küre sayısının yüksekliği gizli bakteriyemi açısından % 30-79 arası bir duyarlılığa ve % 55-77 arası bir özgüllüğe sahiptir.⁶⁰

Tablo 7. Lökosit sayılarına göre gizli bakteriyemi sıklığı⁵⁷

Lökosit sayısı (mm ³ 'te)	Bakteriyemili hasta oranı (%)		
	McGowan ³⁴	Teele ²²	McCarthy ⁴⁶
< 10.000	1,2	0,5	1,1
10.000-20.000	6,7	6,3	6,1
>20.000	11,5	9,8	11,6

2.5.2. Polimorfonükleer Lökosit ve Çomak Sayısı

Gizli bakteriyeminin saptanması için absolü nötrofil sayısı(ANS), beyaz küre ya da mutlak bant sayılarından daha duyarlı ve daha özgüldür. ANS'nin 10.000/mm³'ün üzerinde olma olasılığı % 8-10'a yükseltir.^{30,65}

2.5.3. Vakuolizasyon ve Toksik Granülasyon

Polimorfonükleer Lökosit (PNL) vakuolizasyonu ve toksik granülasyonun birlikte saptanmasının bakteriyemi için yüksek oranda belirleyici oldukları gösterilmiştir.⁶⁶ Ancak bu çalışmanın yapıldığı hastalık grubunda gizli bakteriyemi ve invaziv bakteriyel hastalık ayırımı yapılmamıştır. Kaldı ki bunun tersini ileri süren bir makale de vardır.⁶⁷

2. 5. 4. C-Reaktif Protein

Bakteriyel enfeksiyonların viral olanlardan ayırımında serum C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonunun belirlenmesi güvenilir bir yöntemdir.^{68,69} Az miktarda kan yeterlidir. Bakteriyel enfeksiyonlardan sonra hızla artar ve başarılı tedaviden sonra hızla normal seviyeye geriler. Israrla yüksek seyretmesi komplikasyon göstergesi olabilir. Bir çalışmaya göre CRP bakteriyemi açısından % 89 duyarlılığa ve % 88 negatif prediktif değere sahiptir.⁷⁰ Ancak gizli bakteriyemili hastalardaki rolü tam olarak ortaya konulmamıştır.

2. 5. 5. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Bir akut faz reaktanı olarak eritrosit sedimentasyon hızını (ESH) artıran pek çok durum vardır. Bakteriyel enfeksiyonlarda 30 mm/saat üzerindeki ESH duyarlı bir test olarak bildirilmiştir.⁷¹ Ancak gizli bakteriyemide belirleyici olarak kabul gören bir yöntem değildir.

2. 5. 6. Antijen Tayini

Lateks aglutinasyon (LA) yöntemi ile kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında (BOS) *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae tip b*, *B grubu streptokoklar* ve *Escherichia coli antijenleri* saptanabilir. Hızlı sonuç vermesi ve inceleme öncesi antibiyotik kullanan çocuklarda bile etkenin saptanmasına olanak vermesi bakımından klinik tanıya yardımcı olacağı öne sürülmüştür.⁷² Ancak örnekteki bakteri miktarı az olduğunda testin pozitif sonuç verme olasılığı düşer.

2. 5. 7. Kan Kültürü

Gizli bakteriyemi tanısı pozitif kan kültürüyle konur. Hızlı sonuç veren otomatik yöntemlerin kullanılması tedavi yaklaşımının yeniden değerlendirilmesini mümkün kılar. Ancak kontaminasyonu en aza indiren uygun tekniğin kullanılması şarttır. Buna rağmen yalancı pozitif sonuç elde edilebilir. Bu durumda sonucun, klinik bulgular da göz önüne alınarak akılcı yorumu gerekir.⁷³ Gizli bakteriyemi de 1 ml kandaki bakteri sayısının az olması, çocuklardan kan alma güçlüğü

yalancı negatif sonuç alınmasına neden olabilir.^{47,74} Kan kültürlerinin yaklaşık % 4–12 kadarı kontaminedir.⁷⁵ Bakteriyemi tanısında tek bir kan kültürünün duyarlılığı yalnızca % 45–70 kadardır.⁷⁶ Kendi kendine antibiyotik kullanımının yaygın olduğu toplumlarda özellikle kemik iliği kültürü kullanımı yararlı olabilir.⁷⁷

2. 6. Tedavi Yaklaşımı

Gizili bakteriyemi tedavi edilmediği takdirde sekelsiz iyileşebilir, devam edebilir veya menenjit, pnömoni, sellülit, septik artrit gibi yerel bir enfeksiyona neden olabilir.⁷⁸ Sekel oluşması hem vücut direnci hem de bakteri cinsine bağlıdır.⁷⁸ Tedavi verilmeyen bakteriyemik olgularda komplikasyon oranı etkene göre değişmektedir. *S. pneumonia*'da %6, *H. influenza tip b*'de %31, *N.meningitidis*'te %60 olarak bildirilmiştir.¹⁰ Ciddi yerel enfeksiyonla sonuçlanma olasılığı az olsa da tamamen görmezlikten gelinemez. Son 25 yıldır gizli bakteriyemi tehlikesi olan 3-36 aylık, ateşli ancak toksik görünümü olmayan, herhangi bir enfeksiyon odağı saptanmamış çocukların nasıl izleneceği tartışma konusu olmuştur.

1993'te yayınlanan bir rehberde 3-36 aylık çocuklardaki ateşli durumlar için aşağıdaki yaklaşım yöntemleri önerilmektedir.⁷⁸

1. Toksik görünümü olmayıp 39°C'nin altında ateşi olan çocukların herhangi bir test yapılmadan ve antibiyotik verilmeden yalnız antipiretik tedavi ile eve gönderilmesi, eğer klinik durumu bozulur veya ateşi 48 saatten uzun sürerse aileye çocuğu geri getirmelerinin söylenmesi önerilmektedir.

2. Rektal ateşin 39°C'ye eşit veya daha yüksek olduğu toksik görünmeyen çocuklar için iki seçenek sunulmaktadır:

A. Kan kültürü alınıp, ampirik antibiyotik tedavisi başlanır.

B. Beyaz küre sayısı 15.000/mm³ üzerinde ise kan kültürü alınıp antibiyotik tedavisi başlanır

Bu rehberde belirtilmemekle beraber kimi merkezlerde kabul gören bir uygulama da her hastadan kan kültürü alındıktan sonra hiç antibiyotik tedavisi vermeden gözlemektir. Ancak aileye ateş devam eder veya çocuğun durumunda bozulma olursa 24 saat içinde kliniğe dönmeleri söylenmelidir. Ayrıca kan kültüründe üreme meydana

geldiğinde, aileye ulaşılacak sabit bir telefonun bilinmesi şarttır.⁷⁸

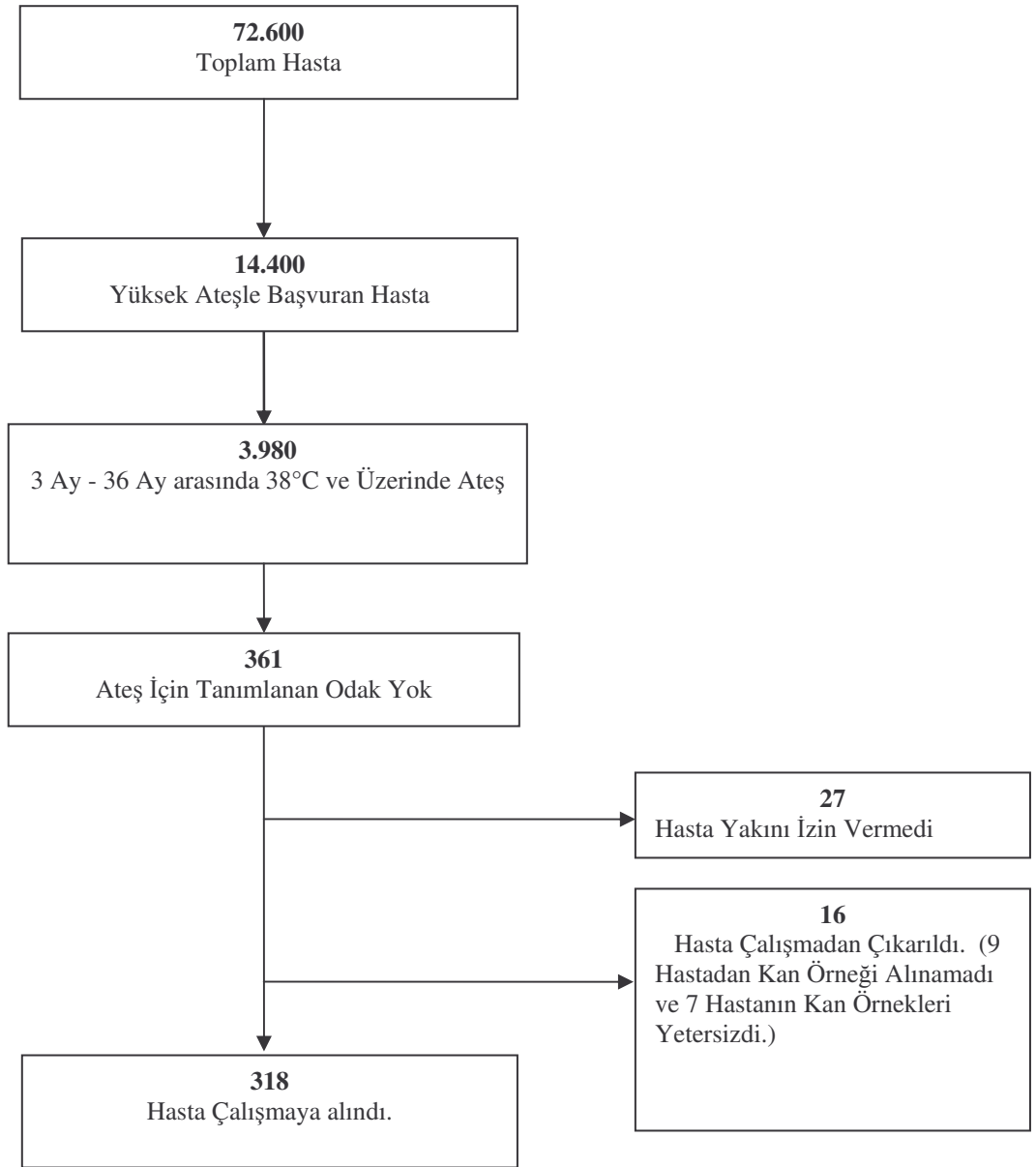
Tedavi verilmeden gözlenen hastalardan alınan kültürde üreme olursa hastanede yeniden değerlendirilmeleri gerekir. Bu durumda ne yapılacağına karar verirken izole edilen mikroorganizmanın cinsi de önemlidir. Eğer ilk kan kültüründe pnömokok ürediyse ve yeniden değerlendirilen hastanın genel durumu iyi, ateşi yok, fizik incelemesi normal ise ikinci bir kan kültürü alınıp aynı gözlem şartlarında eve gönderilebilir. Eğer genel durumu iyi değil, ateşli ancak hala belirlenebilen bir enfeksiyon odağı yoksa ya da ilk kan kültüründe *H. influenzae* veya *N. meningitidis* üremişse, menenjit yönünden değerlendirilmeli, yeni kan kültürü alınarak uygun antibiyotik ile hastanede tedaviye devam edilmelidir. Çocukta yerel bir enfeksiyon gelişirse tedavi ona yönelik özgül antibiyotiklerle yapılmalıdır.⁷⁸

Gizli bakteriyemi tehlikesi olan çocuklara verilecek ampirik antibiyotik tedavisinin ne olacağı ayrı bir tartışma konusudur. Verilecek antibiyotik olası patojenlere etkili olmalıdır.

Ampisiline dirençli *H. influenzae*'nin sık görüldüğü ve yaygın Hib aşılması yapılmayan bölgelerde amoksisilin-klavulonik asit (20-40mg/kg/gün, amoksisilin üzerinden 8 saatte bir) tercih edilebilir. Seftriakson gizli bakteriyemiye neden olduğu gösterilmiş bütün mikroorganizmaları da içeren geniş etki alanı ve uzun yarı ömrünün getirdiği günde tek doz kullanım avantajı ile iyi bir tedavi seçeneğidir.^{23,37,43} Penisilin alerjisi öyküsü nedeniyle sefalosporinlerin uygun görülmediği durumda trimetoprim-sulfometoksazol kullanımı düşünülebilir. Ancak seçim bu olduysa kan kültüründe üreme olan hastalar ateşsiz bile olsalar yeniden değerlendirilmelidir.⁴

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 1 Kasım 2006 ile 1 Kasım 2007 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Tıp Ünitesi ve Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğinde ileriye yönelik ve gözleme dayalı olarak yürütüldü. Olgu seçimini gösteren akış şeması şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Olgu seçimini gösteren akış şeması

3. 1. Hedef Grup

3. 1. 1. Dahil Edilenler

Çalışma grubunu Çocuk Acil Polikliniğine $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ timpanik ateşle getirilen, ateş odağı bulunamayan ve kan kültürü alınmış 3–36 ay arası çocuklar oluşturdu. Ayrıca otitis media saptananlar ve belirgin viral enfeksiyon bulgusu olmayan (bronşiyolit, gastroenterit v.b.) hastalar da çalışmaya alındı.

3. 1. 2. Dışında Kalanlar:

- Öykü veya fizik bakı ile ateş için bir odak bulunan çocuklar (A.Otitis media hariç)
 - 2–72 saat içinde aşılananlar
 - Son 7 gün içinde antibiyotik alanlar
 - İmmün yetmezliği ve kronik hastalığı olanlar
 - İmmünsüpresif ilaç alanlar
 - İdrar kateteri olanlar
 - Ailesi izin vermeyenler
 - Belirgin viral hastalık bulguları olanlar (özgül cilt döküntüsüne yol açan viral enfeksiyonlar, burun akıntısı, hapşırık, aksırık gibi grip-nezle bulguları)
 - Hasta ve toksik görünümlü çocuklar

Bölgesel etik kurulundan izin alındı. Ailelere gizli bakteriyemi hakkında bilgi verilip çalışmanın amacı ve yöntemleri anlatılarak izin istendi.

Tüm olguların adı, soyadı, doğum tarihi, yaşı, cinsiyeti, aşılama durumu (özellikle Hib aşılması), adresi ve telefon numaraları kaydedildi. Evlerinde telefon yoksa mutlaka kendilerine kolayca ulaşabilecek bir komşu veya yakınlarının telefon numarası alındı. Hastanın hekime getiriliş nedeni, yakınmalarının süresi, öz ve soy geçmişi sorgulandı.

3. 2. Fizik Bakı

Olguların vücut ısıları timpanik yoldan ölçülerek değerlendirildi. Hastaların tümüne Yale Gözlem Ölçeği uygulandı. Her olgu tamamen soyularak ayrıntılı fizik inceleme yapıldı. Herhangi bir enfeksiyon odağı açısından döküntü, eklemelerde şişlik,

kızarıklık, ekstremitelerde palpasyonla hassasiyet, meningeal irritasyon bulgusu, sellülit ve apse olup olmadığı araştırıldı.

3. 3. Laboratuvar İncelemeleri

Tüm hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, C-reaktif protein (CRP) ve kan kültürü alındı.

3. 3. 1. Tam Kan Sayımı

Elektronik hücre sayıcılar (ABBOTT-cell Dyn 1700-Cortland/New York) ile belirlendi.

3. 3. 2. Periferik Yayma

Hastanın klinik ve laboratuvar durumunu bilmeyen bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından May-Grünwald ve Giemsa ile standart olarak boyandıktan sonra 100 hücre sayılarak değerlendirildi.

3. 3. 3. Tam İdrar Tahlili

Standart idrar tahlili combi-screen 11 kullanılarak (Combi-Screen, Analyticon Biotechnologies AG, Germany) ve idrar sedimenti ise tüpe konan idrarın 2000 devirde 5 dakika çevrilmesi sonucu üstteki kısmın dışa atılması ve dipteki kısmın lama alınarak mikroskopta incelenmesi ile yapıldı. Her mikroskop alanında 5'ten fazla eritrosit ve lökosit bulunması patolojik kabul edilerek idrar kültürü gönderildi. Tam idrar tahlili ve idrar sedimenti için gerekli idrar torba ile alındı.

3. 3. 4. Gaita Direkt Bakısı

Lam lamel arasına yayılan distile su ile eşit oranda sulandırılmış dışkıının incelenmesi ile gerçekleştirildi. Direkt bakıda bir mikroskop sahasında 5'ten fazla lökosit görülmesi dışkıda lökosit varlığı açısından, bir mikroskop sahasında 5'ten fazla eritrosit görülmesi dışkıda eritrosit varlığı açısından pozitif olarak kabul edildi.

3. 3. 5. C-Reaktif Protein

Nefelometrik yöntemle (BECKMAN, C-reactive protein reagent-İrlanda)

kantitatif olarak ölçüldü. Sonuçlar mg/lt olarak verildi.

3. 3. 6. Kan Kültürü

Bac-T-Alert aerobik hemokültür tüpüne steril olarak alınan 2-3 ml kanın tam otomatik sürekli kanda üreme olup olmadığını saptayan kültür sisteminde [Bactec 9240 (Becton Dickinson, ABD)] 7 gün 35°C'de izlendikten sonra pozitif veya negatif olarak değerlendirildi. Pozitif olan kültürler ayrıca Mac Concey ve çukulata agar sisteminde tekrar ekildi. Kan kültüründe belirgin üreme olanlarda ek olarak gram boyama hazırlandı ve hastanın klinik durumunu bilmeyen bir mikrobiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Kontaminasyon olduğunu düşündüğümüz koagülaz-negatif *Staphylococcus* spp., nonpathogenic *Streptococcus* spp.ve difteroid türleri gibi deri flora elemanlarını birlikte içeren saf olmayan üremeler; ayrıca α - hemolytic *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Clostridium* spp., patojenik olmayan *Neisseria* spp.ve *Bacillus* türleri gibi farklı türde üremeler için hastanemiz mikrobiyoloji bölümünden bilgi alındı.^{79,80}

3. 3. 7. İdrar Kültürü

Steril olarak suprapubik veya kateterle alınan idrar hızla, bekletilmeden % 5 koyun kanlı agar ve EMB besiyerlerine NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standarts) önerilerine göre ekilip değerlendirildi.

3. 3. 8. Gaita Kültürü

Dışkı örnekleri kanlı agar, EMB agar, Selent F, Campy-BAP besiyerine ve % 3 NaCl'li alkalin peptonlu besiyerine ekildi. Kültürler 37°C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra üreyen bakterilerin koloni özellikleri ve/veya pigment oluşturup oluşturmadıklarına bakılarak bakteriyolojik değerlendirilmeleri yapıldı. Şüpheli kolonilerden uygun yöntemlerle bakteri identifikasyonu yapıldı.

3. 4. Tedavi

İyi görünümlü(toksik görünmeyen) rektal ateşi 39°C ve üzerinde beraberinde beyaz küre 15.000/mm³ üzerinde ise kan kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi verildi. Antibiyotik olarak amoksisilin-klavulanat BID 40 mg/kg/gün iki doz

ağızdan verildi. Bazı olgular için kan kültürü sonucuna göre antibiyotik tedavisi yeniden düzenlendi. Antipiretik uygulaması hastayı izleyen hekimin kararına bırakıldı.

3.5. Klinik İzlem

Çalışmaya ateşli ama iyi görünümlü çocuklar (güler, beslenmesi iyi, güçlü ağlar ancak kolayca yatıştır, dehidratasyon bulgusu yok, periferal perfüzyonu iyi, YGÖ = 6) alındığından evden telefon ile izlendiler. Evebeynler 1-ciltte yeni döküntülerin çıkması, 2-ciltte siyanoz, beneklenme gibi renk değişikliklerinin gözlenmesi, 3-el ve ayakların soğuması, 4-beslenmenin bozulması veya aile bireyleri ile ilişkisinin, ilgisinin azalması, 5-nöbet (konvülziyon, kasılma vb.) geçirmesi, 6-fontanelin kabarması, 7-devamlı huzursuzluk, ağlama veya devamlı uyuklama, 8- ailenin, bebeğin durumu ile ilgili huzursuzluk hissetmesi durumunda acil servise hızla getirmeleri konusunda bilgilendirildi. 3 gün boyunca günde 1 kez telefon ile kontrol edildikten sonra 7, 14, 21. günde yine telefon ile izlendiler. Hastanın sorunu devam ediyorsa veya kan kültürü pozitif saptanmışsa hastaneye çağrıldı.

3. 6. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows, sürüm 15.0 kullanıldı.⁸¹ Kesikli değişkenlerin grup karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, normal dağılımlı sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için t-testi ve normal dağılımlı olmayan değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney testi kullanıldı. Tanı testlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi için ROC analizi uygulandı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3.7. Tanımlar

3. 7. 1. Gizli Bakteriyemi

Genel durumu ayaktan izlenebilecek derecede iyi olan bir çocukta kanda patojen bakteri varlığı olarak tanımlanır. Bu durumda kan kültürü alınmasının nedeni sıklıkla ateş olup hastada yerel bir odak yoktur.^{64,82}

3. 7. 2. Bakteriyemi

Her hangi bir kişide pozitif kan kültürü ile belirlenen klinik bir tablodur.⁸³

3. 7. 3. Ciddi Bakteriyel Enfeksiyon

Ateşli çocuklarda gelişen yaşamı tehdit eden veya sekel bırakabilen enfeksiyonlardır. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların kesin tanısı mikrobiyal kültürde saldırgan ajanın izolasyonu ile konur.⁴⁸ Bu tanım içine bakteriyemi, sepsis, menenjit, pnömoni, İYE, bakteriyel enterit, sellülit, kemik ve eklem enfeksiyonları girer.⁸⁴

3. 7. 4. Kültür Negatif Menenjit

Beyin omurilik sıvısında kültürde üreme olmaması ancak beyin omurilik sıvısında lökosit sayısının $>500/\text{mm}^3$ ve eritrosit sayısının $<10.000/\text{mm}^3$ veya glukozun $<30\text{mg/dl}$ ve lökosit sayısının $>10/\text{mm}^3$ fakat eritrosit sayısının $<10.000/\text{mm}^3$ veya proteinin $>200\text{mg/dl}$ ve lökosit sayısının $>10/\text{mm}^3$ fakat eritrosit sayısının $<10.000/\text{mm}^3$ olmasıdır.^{43,85}

3. 7. 5. Kültür Pozitif Menenjit

Beyin omurilik sıvısında kültürde üreme olması ve beyin omurilik sıvısında pleositoz (lökosit sayısının $>10/\text{mm}^3$, eritrosit sayısının $<10.000/\text{mm}^3$) ve beraberinde kan kültürü pozitifliği olmasıdır.⁴³

3. 7. 6. Pnömoni

Akciğer grafisinde infiltrasyonların varlığı ya da klinik belirti ve bulgularla tanımlanabilir. Ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte parankimal tutulum, pnömoni tablosunun en tipik özellikleridir.^{86,87}

3. 7. 7. Septik Artrit

Eklem sıvısında lökosit sayısının $>10.000/mm^3$ veya lateks aglütinasyonunun pozitif olması ve pleositoz veya eklem sıvı kültürünün pozitif olması veya eklemde sıvı varlığı ile birlikte kan kültürü pozitifliği septik artrit tanı kriterleridir.⁴³

3. 7. 8. İdrar Yolu Enfeksiyonu

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) klinik görünümü (süt çocuklarında bulgular çoğu zaman özgün olmamakla birlikte süt çocukluğu döneminde iştahsızlık, huzursuzluk, kilo alamama, ateş, sık sık idrar yapma, kötü kokulu idrar yapma, idrar yaparken ağlama, bulantı, kusma; daha büyük çocuklarda ateş, huzursuzluk, idrar yaparken yanma-sızı yakınması, sık idrar yapma, idrar yaparken ağlama, kötü kokulu idrar yapma, tuvalet alışkanlığı kazanmış bir çocukta altına idrar kaçırma, bulantı, kusma klinik bulgular olarak karşımıza çıkabilir) düşünülen bir hastada pozitif idrar kültürü olması şeklinde tanımlandı.⁸⁸

3. 7. 9. Otitis Media

En az iki bulgu-belirtinin (kulak ağrısı, kulak akıntısı, huzursuzluk, ateş, beslenememe, ishal) ve iki timpanik bulgunun (membranda kızarıklık, opak görünüm, membran mobilitesinde azalma veya kaybolma) varlığında otitis media tanısı konuldu.⁸⁹

4. BULGULAR

4. 1. Gizli Bakteriyemi İçin Bulgular

Çalışmaya, odağı belirsiz 318 ateşli çocuk alındı, bunların 127 (% 39,9)'si kız, 191 (% 60,1)'i erkekti. 307 (% 96,5) hastanın rutin aşıları tam, 11 (% 3,5) hastanın aşıları eksik veya hiç yapılmamıştı. 98 (% 30,8) hastaya daha öncesinde Hib aşısı yapılmış, 220 (% 69,2) hastaya Hib aşısı yapılmamıştı. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olgular arasında cinsiyet, rutin aşılama ve Hib aşılaması açısından fark gözlenmedi. Olguların klinik ve demografik özellikleri toplu halde Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların klinik ve demografik açıdan karşılaştırılması.

		BAKTERİYEMİ		P
		YOK Sayı (%) $n_1 = 314$	VAR Sayı (%) $n_2 = 4$	
CİNSİYET	KIZ	126 (% 99,2)	1 (% 0,8)	0,999
	ERKEK	188 (% 98,4)	3 (% 1,6)	
AŞI	EKSİK	10 (% 90,9)	1 (% 9,1)	0,132
	TAM	304 (% 99,0)	3 (% 1)	
HİB	YOK	217 (% 98,6)	3 (% 1,4)	0,999
	VAR	97 (% 99,0)	1 (% 1,0)	
GÜN 1 ATEŞ ^A	YOK	1 (% 100)	0 (0)	0,999
	VAR	303 (% 98,7)	4 (% 1,3)	
GÜN 2 ATEŞ ^A	YOK	40 (% 100)	0 (0)	0,999
	VAR	264 (% 98,5)	4 (% 1,5)	
GÜN 3 ATEŞ ^A	YOK	210 (% 100)	0 (0)	0,01
	VAR	94 (% 95,9)	4 (% 4,1)	
GÜN 7 ATEŞ ^A	YOK	295 (% 99,3)	2 (% 0,7)	0,007
	VAR	9 (% 81,8)	2 (% 18,2)	
GÜN 14 ATEŞ ^A	YOK	303 (% 98,7)	4 (% 1,3)	0,999
	VAR	1 (% 100)	0 (0)	
GÜN 21 ATEŞ ^A	YOK	304 (% 98,7)	4 (% 1,3)	----
	*	----	----	----

* 21. Günde Ateşli olgu saptanmadı.

^A $n_1 = 304$

4. 1. 1. Ateş Süresi

318 olgunun 308'ine telefonla ulaşılarak evlerinden hasta izlemi yapıldı.

Birinci Gün: Yalnızca 1 olgunun ateşi 24 saatten az sürdü ve bu olguda bakteriyemi saptanmadı. Ateşi devam eden 307 olgunun 4 (% 1,3)'ünde bakteriyemi

saptandı. Her iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,999).

İkinci Gün: Ateşi olmayan 40 olgunun hiç birinde bakteriyemi saptanmadı. Ateşi devam eden 268 olgudan 4 (% 1,5)'ünde bakteriyemi saptandı. Her iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,999).

Üçüncü Gün: Ateşi olmayan 210 olgunun hiç birinde bakteriyemi saptanmadı. Ateşi devam eden 98 olgunun 4 (% 4,1)'ünde bakteriyemi saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulundu (p=0,01).

Yedinci Gün: Ateşi olmayan 297 olgunun 2 (% 0,7)'sinde bakteriyemi saptandı. Ateşi devam eden 11 olgunun 2 (% 18,2)'sinde bakteriyemi saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (p=0,007).

Ondördüncü Gün: Ateşi olmayan 307 olgunun 4 (% 1,3)'ünde bakteriyemi saptandı. Ateşi devam eden yalnızca 1 olgu vardı ve bu olguda bakteriyemi saptanmadı. Her iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,999).

Yirmibirinci Gün: Evlerinden telefonla hasta izlemi yapılan 308 hastanın hiçbirinde ateş gözlenmedi.

Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olgular yaş, ateş, lökosit sayısı, ANS, CRP, parçali ve çomak yüzdesi açısından karşılaştırıldı; yaş, ateş ve lökosit sayısı anlamlı bulunmazken, ANS, CRP, parçali ve çomak yüzdesi anlamlı bulundu (Tablo 9).

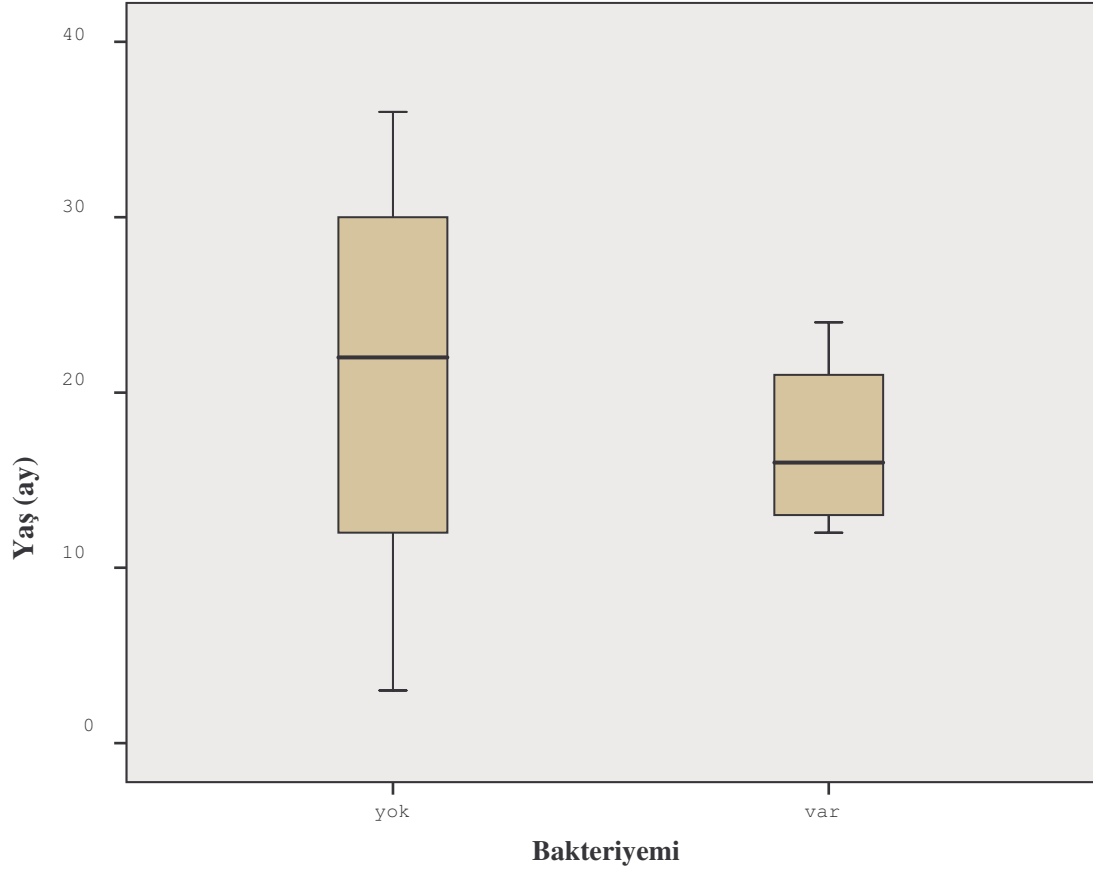
Tablo 9. Bakteriyemili ve Bakteriyemi saptanmayan olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	BAKTERİYEMİ		P
	YOK Ort ± SD medyan (En küçük-En büyük değer) n = 31 4	VAR Ort ± SD medyan (En küçük-En büyük değer) n = 4	
YAŞ (ay)	21,2±10,3 22 (3–36)	17,0±5,3 16 (12–24)	0,466
ATEŞ (°C)	38,7±0,5 38,7 (38–40)	38,6±0,3 38,6 (38,4–39)	0,719
LÖKOSİT SAYISI (mm ³ te)	13.275±5160 12.750 (3500–40310)	15.552±1.656 15.905 (13.300–17.100)	0,219
ABSÖLÜ NÖTROFİL SAYISI (mm ³ te)	7.628±4.339 7.140 (420–28.210)	11.646±1.405 11.133 (10.640–13.680)	0,028
PARÇALI YÜZDESİ (%)	56,3±20,1 60 (5–90)	75±5,8 75 (70–80)	0,032
ÇOMAK YÜZDESİ (%)	2,5 ± 4,0 0,0 (0–20)	8,7 ± 3 9,0 (5–12)	0,002
CRP (mg/L)	30,4 ± 33 19,8 (3,0–299)	82,1±31,7 81,4 (44,0–121,4)	0,006
TOKSİK GRANÜLASYON*	YOK	211 (% 100)	0,012
	VAR	103 (% 96,3)	

* Sayısal bir değer olmadığından ortalama değer, dağılım aralığı ve medyan değer belirtilmemiştir.

4. 1. 2. Yaş

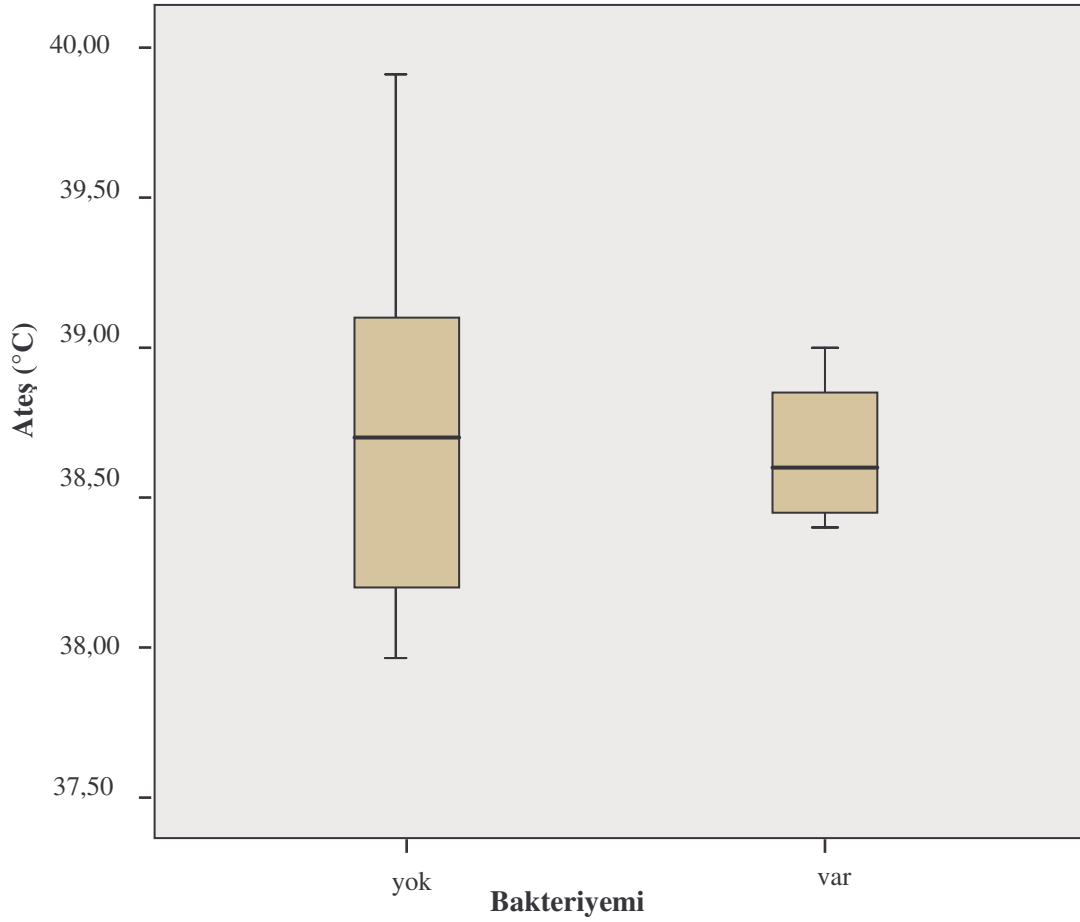
Bakteriyemi saptanmayan olgularda yaş ortalaması $21,2 \pm 10,3$ ay ve dağılım aralığı 3–36 ay idi. Bakteriyemi saptanan olguların yaş ortalaması $17,0 \pm 5,3$ ve dağılım aralığı 12–24 ay idi. Her iki grup karşılaştırıldığında yaş açısından anlamlı fark gözlemlenmemiştir ($p=0,466$) (Şekil 2).



Şekil 2. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların yaş açısından karşılaştırılması

4. 1. 3. Ateş

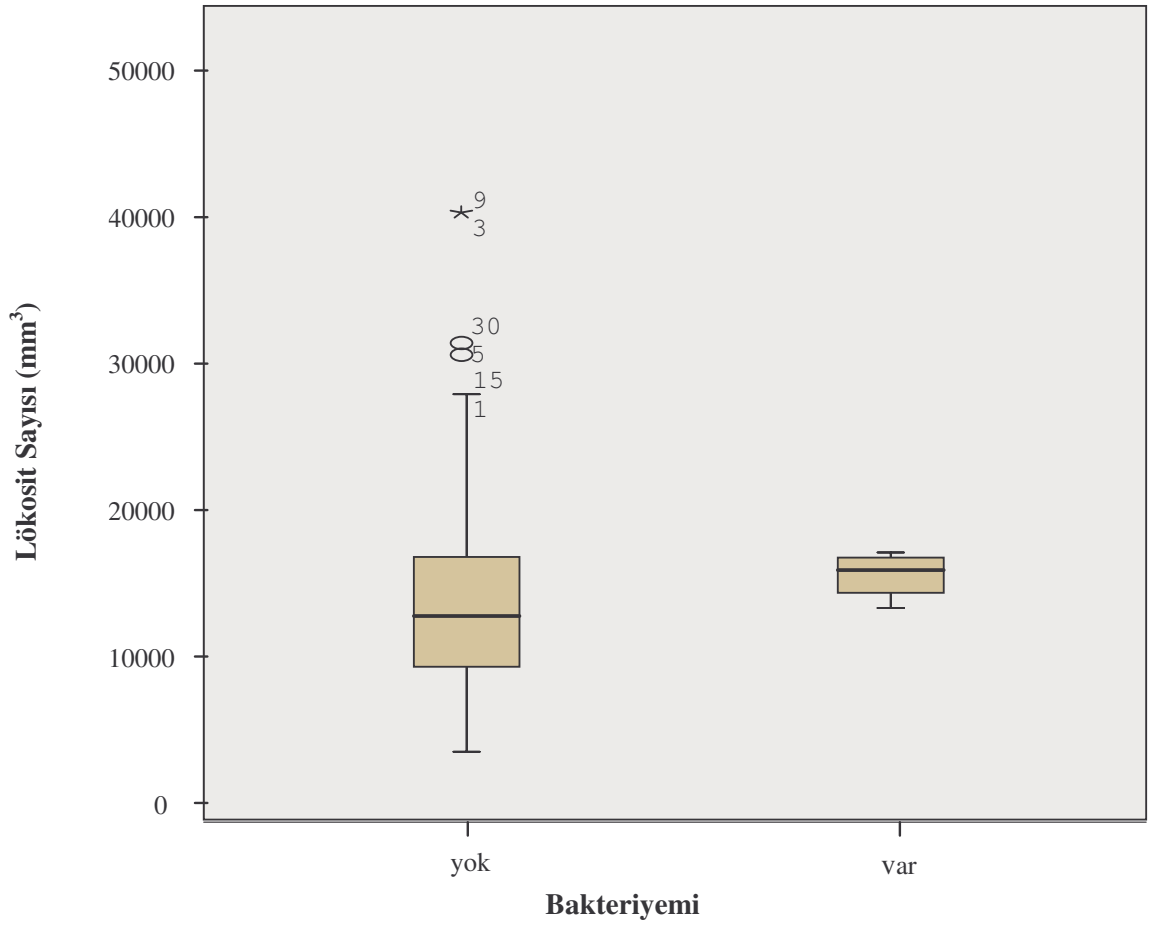
Bakteriyemi saptanmayan olgularda ortalama ateş $38,7\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ve dağılım aralığı $38,0-40,0^{\circ}\text{C}$ idi. Bakteriyemi saptanan olgularda ortalama ateş $38,6\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ ve dağılım aralığı $38,4-39,0^{\circ}\text{C}$ idi. Her iki grup arasında vücut ısısı bakımından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,719$) (Şekil 3).



Şekil 3. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların vücut ısısı açısından karşılaştırılması

4. 1. 4. Lökosit Sayısı

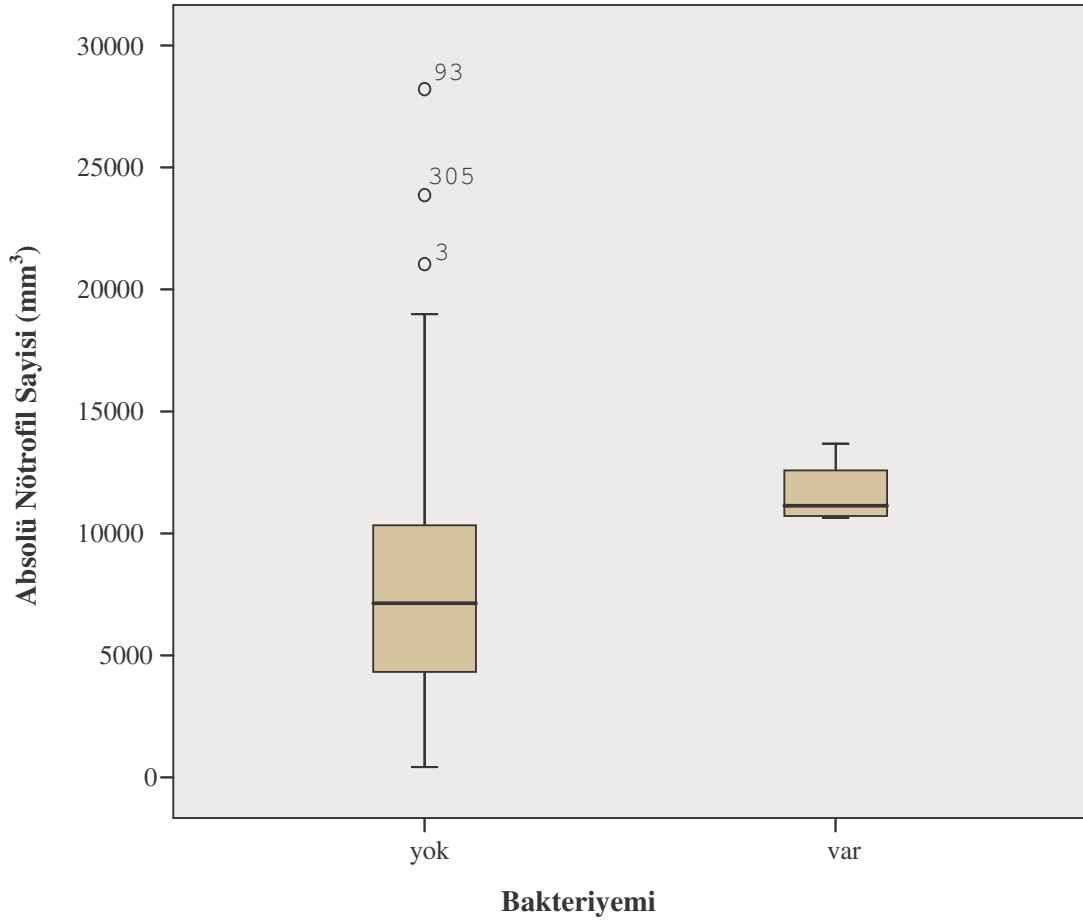
Bakteriyemi gelişmeyen hastalarda ortalama lökosit sayısı mm^3 'te 13.275 ± 5.160 ve dağılım aralığı mm^3 'te 3.500–40.310 idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama lökosit sayısı mm^3 'te 15.552 ± 1.656 ve dağılım aralığı mm^3 'te 13.300–17.100 idi. İki grubun lökosit sayısı açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,219$) (Şekil 4).



Şekil 4. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların lökosit sayısı açısından karşılaştırılması

4. 1. 5. Absolü Nötrofil Sayısı

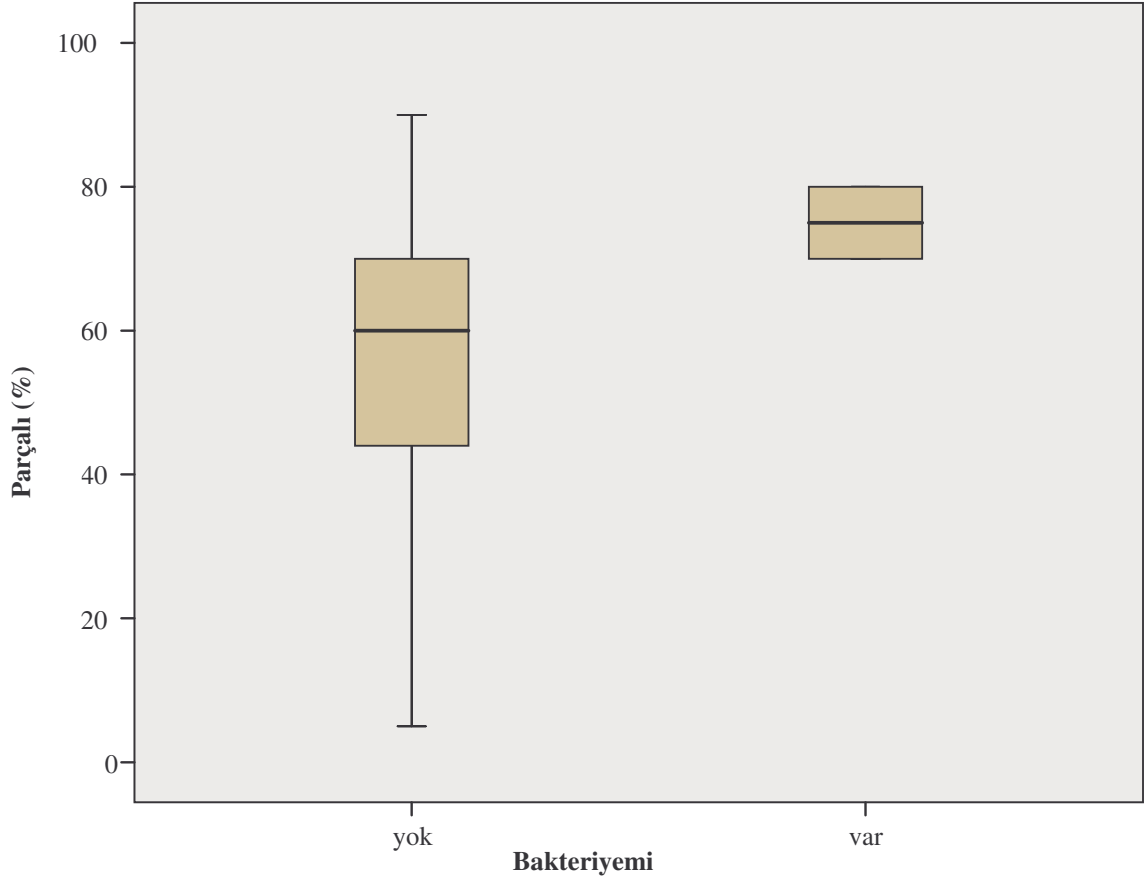
Bakteriyemi gelişmeyen olguların ortalama ANS mm^3 'te 7.628 ± 4.339 ve dağılım aralığı mm^3 'te 420–28.210 idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama ANS mm^3 'te 11.646 ± 1.405 ve dağılım aralığı mm^3 'te 10.640–13.680 idi. İki grup karşılaştırıldığında ANS açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,028$) (Şekil 5).



Şekil 5. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların ANS açısından karşılaştırılması

4. 1. 6. Parçalı Yüzdesi

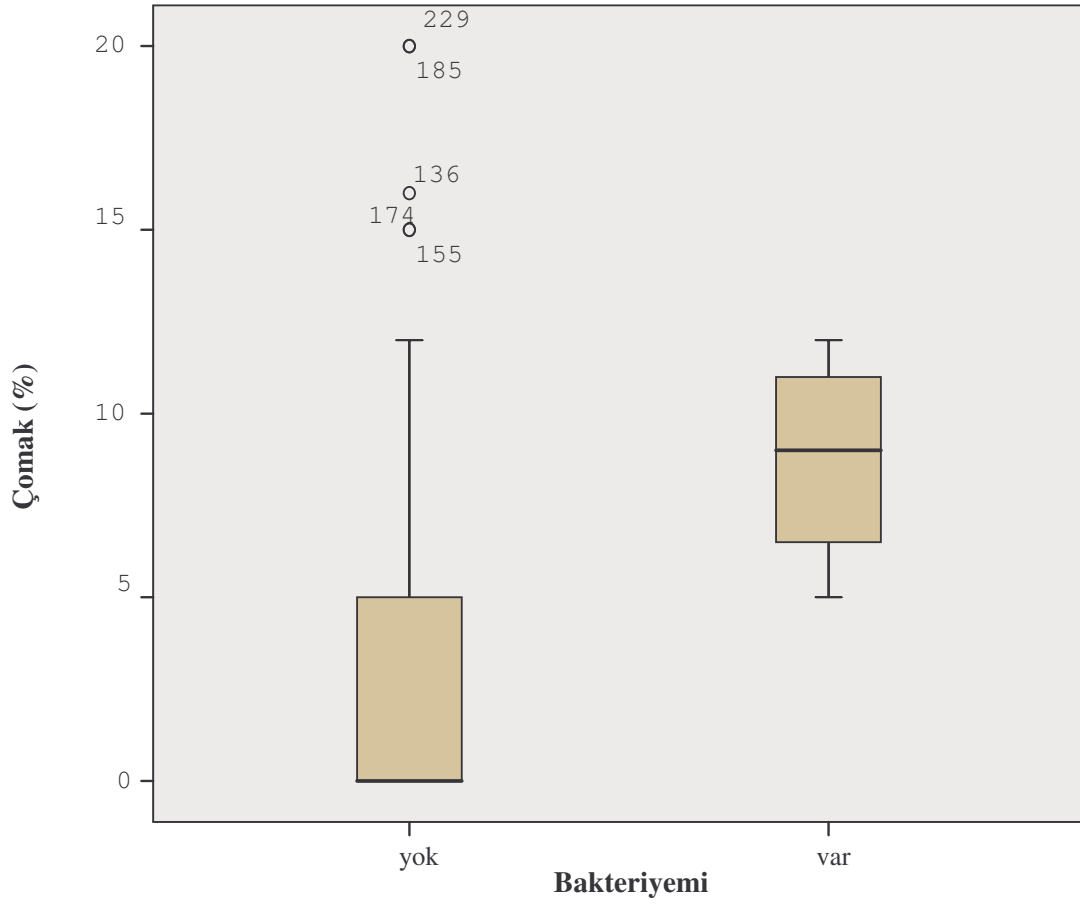
Bakteriyemi saptanmayan olguların ortalama parçalı yüzdesi $56,3 \pm 20,1$ ve dağılım aralığı % 5–90 idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama parçalı yüzdesi $75 \pm 5,8$ ve dağılım aralığı % 70–80 arasında idi. Her iki grup arasında parçalı yüzdesi açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,032$) (Şekil 6).



Şekil 6. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların parçalı yüzdesi açısından karşılaştırılması

4. 1. 7. Çomak Yüzdesi

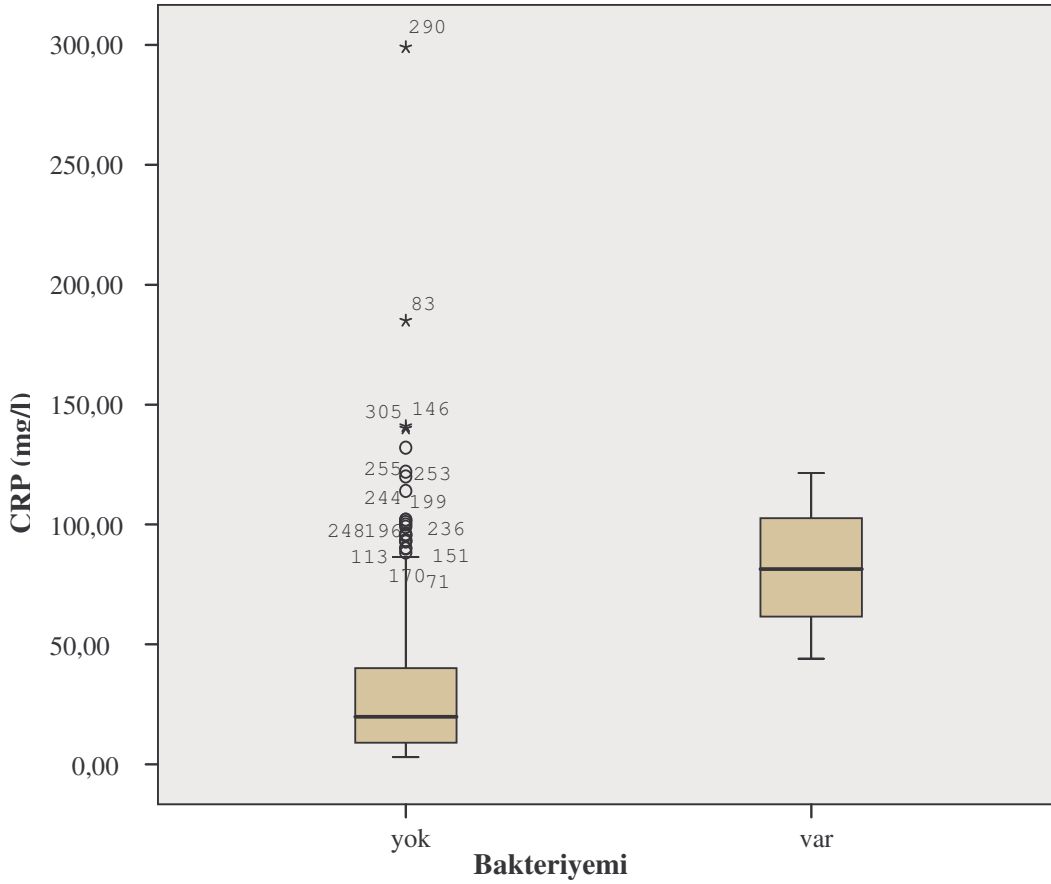
Bakteriyemi saptanmayan olguların ortalama çomak yüzdesi $2,5 \pm 4,0$ ve dağılım aralığı % 0–20 arasında idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama çomak yüzdesi $8,7 \pm 3,0$ ve dağılım aralığı % 5–12 idi. Her iki grup arasında çomak yüzdesi açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,002$) (Şekil 7).



Şekil 7. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların çomak yüzdesi açısından karşılaştırılması

4. 1. 8. C-Reaktif Protein

Bakteriyemi saptanmayan olguların ortalama CRP düzeyi $30,4 \pm 33,0$ mg/Lt ve dağılım aralığı 3,0–299 mg/Lt idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama CRP değeri $82,1 \pm 31,7$ mg/Lt ve dağılım aralığı 44,0–121,4 mg/Lt idi. Her iki grup arasında CRP açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,006$) (Şekil 8).



Şekil 8. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların CRP düzeyi açısından karşılaştırılması

4. 1. 9. Toksik Granülasyon

Periferik kan yaymalarında toksik granülasyon görülmeyen 211 olgunun hiç birinde bakteriyemi saptanmadı. Periferik kan yaymalarında toksik granülasyon görülen 107 olgunun 4 (%3,4)'ünde bakteriyemi saptandı. İki grup karşılaştırıldığında toksik granülasyon açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,012$).

4. 1. 10. Kan Kültürü

Çalışmaya alınan 318 olgunun 4 (% 1,3)'ünde gizli bakteriyemi saptandı. 34 (% 10,7)'ünde kontaminan bakteri üredi ve 280 (% 88) kan kültürü sterildi. İzole edilen patojen mikroorganizmaların dökümü Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. Kan kültüründe üreyen patojen mikroorganizmalar

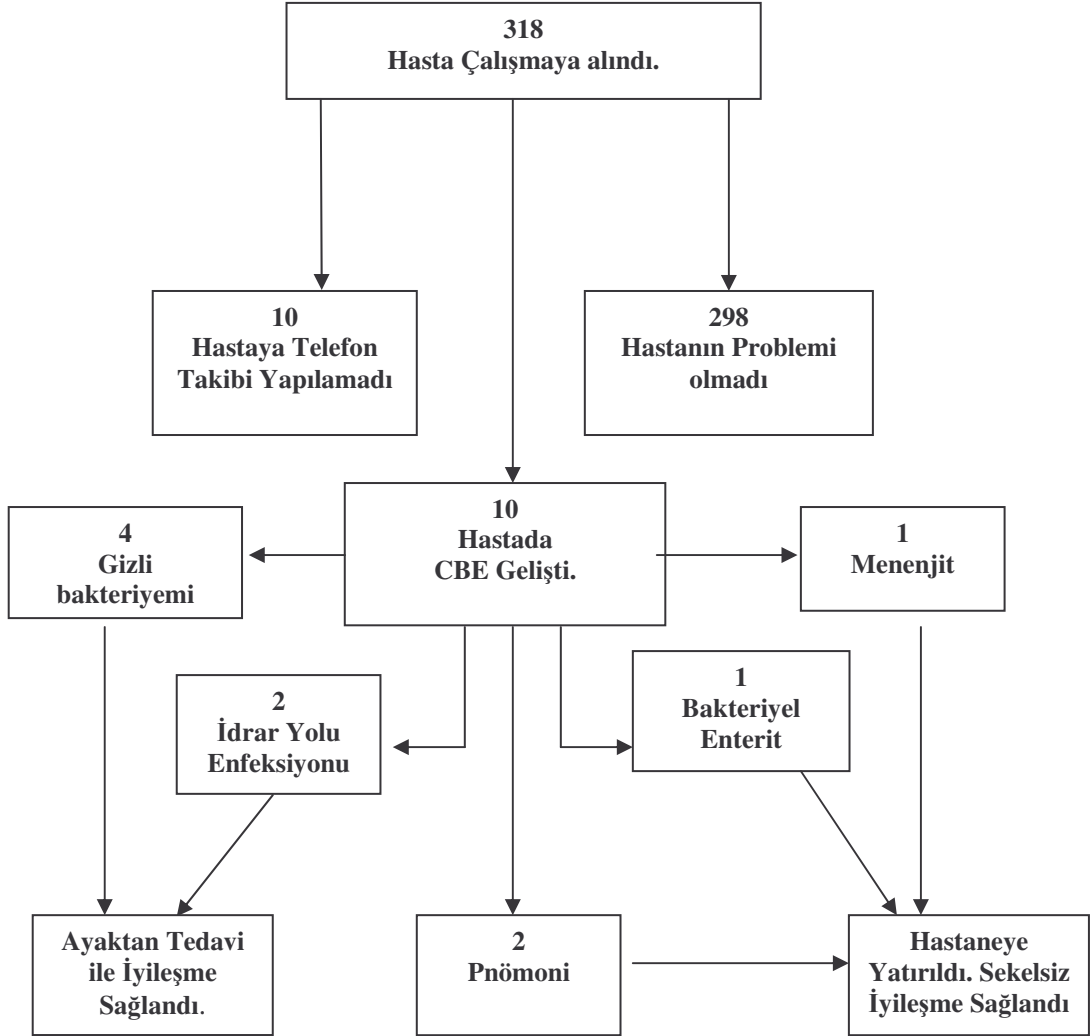
Mikroorganizma adı	Sayı	%
S.Aureus	2	50
S. pneumoniae	1	25
Grup B Streptokok	1	25

4. 2. Ciddi Bakteriyel Enfeksiyonlar İçin Bulgular

Çalışmaya alınan 318 olgunun 10 (% 3,1)'unda CBE gelişti. Bu olguların 4'ünde bakteriyemi, 2'sinde pnomoni, 2'sinde idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 1'inde menenjit ve 1'inde de bakteriyel enterit gelişti (Tablo 11). Olguların klinik izlemini gösteren akış şeması Şekil 9'da gösterilmiştir.

Tablo 11. Gelişen CBE çeşitleri.

CBE adı	Sayı	%
Bakteriyemi	4	40
Pnomoni	2	20
İYE	2	20
Menenjit	1	10
Bakteriyel Enterit	1	10



Şekil 9. Olguların klinik izlemi

Gizli bakteriyemi dışındaki diğer CBE gelişen olguları ayrıntılı incelediğimizde:

1. Olgu: 36 aylık kız çocuğu ilk değerlendirmede CBE olasılığı yüksek görüldü. Kan kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi verildi. Antibiyotik olarak amoksisilin-klavulanat BID 40 mg/kg/gün iki doz verildi. 3. günde ateşinin devam etmesi ve kusma nedeniyle hasta tekrar değerlendirildi. Lumbal ponksiyon yapılarak BOS biyokimyası ve kültürü için örnek alındı. Yapılan tetkikler sonucunda menenjit ön tanısıyla hastaneye yatırıldı. 100 mg/kg/gün seftriakson damar yolundan verildi. Kan ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Yatışının 11.gününde ikinci kez yapılan BOS kültüründe az miktarda *S. viridans* üremesi saptandı. Yatışının 3. gününde yakınmaları

gerileyen hasta tedavisinin 14. gününde sekelsiz taburcu edildi.

2. Olgu: 18 aylık erkek çocuk ilk değerlendirmede CBE olasılığı yüksek görüldü. Kan kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi verildi. Ateşsiz 5 gün geçiren hastanın kan kültüründe üreme olmadı. 6.gün ateş nedeniyle bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından ikinci kez değerlendirildi. Pnömoni ön tanısıyla hastaneye yatırıldı. Amoksisilin-klavulanat BID 40 mg/kg/gün damar yolundan ve klarimitrosin 15 mg/kg/gün ağızdan verildi. Yatışının 4.gününde tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

3. Olgu: 24 aylık erkek çocuk ilk değerlendirmede CBE olasılığı yüksek görüldü. Kan kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi verildi. Ateşi devam eden hasta 3.gün ikinci kez değerlendirildi. Pnömoni ön tanısıyla hastaneye yatırılan hastanın kan kültüründe üreme olmadı. Amoksisilin-klavulanat BID 40 mg/kg/gün damar yolundan ve klarimitrosin 15mg/kg/gün ağızdan verildi. Yatışının 5.gününde tedavisi düzenlenerek taburcu edildi

4.Olgu: 30 aylık erkek çocuk yapılan ilk değerlendirmede CBE ve gizli bakteriyemi için tehlikeli bulunmadı. Kan kültürü alındı. Ampirik antibiyotik tedavisi verilmedi. Ateşi devam eden hastanın 3.gün kusma ve kanlı mukuslu ishali oldu. Hasta ikinci kez değerlendirildi. Tam idrar analizi yapıldı, gayta mikroskopisi incelendi ve gayta kültürü alındı. Bakteriyel enterit ön tanısıyla hastaneye yatırıldı. 100 mg/kg/gün seftriakson damar yolundan verildi. Kan kültüründe üreme saptanmaz iken gayta kültüründe *shigela flexneri* üredi. Hasta 5.günde tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

5. Olgu: 36 aylık kız çocuğu ilk değerlendirmede CBE olasılığı yüksek görüldü. Kan kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi verildi. Ateşi yüksek seyreden hasta 5.günde tekrar değerlendirildi. Tam idrar analizi yapıldı, idrar mikroskopisi incelendi ve idrar kültürü alındı. İYE ön tanısıyla hastaya trimetoprim-sülfametoksazol 30mg sülfametoksazol/kg/gün dozunda ağızdan eşit iki dozda verildi. Hasta ayaktan izlendi. Kan kültüründe üreme saptanamazken idrar kültüründe *E. coli* 100.000cfu/ml'nin üzerinde üredi. Tedavinin 3.gününde hastanın ateşi düştü ve tedavi 14 güne tamamlanarak poliklinik kontrolü önerildi.

6. Olgu: 12 aylık erkek çocuk ilk değerlendirmede CBE ve gizli bakteriyemi için tehlikeli bulunmadı. Kan kültürü alındı. Ampirik antibiyotik tedavisi verilmedi. Ateşi yüksek seyreden hasta 4. günde tekrar değerlendirildi. Tam idrar analizi yapıldı, idrar

mikroskopisi incelendi ve idrar kültürü alındı. İYE ön tanısıyla hastaya trimetoprim-sülfametoksazol 30 mg/kg/gün sülfametoksazol eşit iki dozda verildi. Hasta ayaktan izlendi. Kan kültüründe üreme saptanmazken idrar kültüründe *E. coli* 100.000cfu/ml'nin üzerinde üredi. Tedavinin 3. gününde hastanın ateşi düştü ve tedavi 14 güne tamamlanarak poliklinik kontrolü önerildi.

CBE gelişen ve gelişmeyen olguların demografik ve klinik özellikleri ayrıntılı olarak Tablo 12'de karşılaştırıldı. İki grup karşılaştırıldığında üçüncü ve yedinci gün ateşleri anlamlı bulundu.

Tablo 12. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		CBE		P
		YOK Sayı (%) $n_1 = 308$	VAR Sayı (%) $n_2 = 10$	
CİNSİYET	KIZ	124 (% 97,6)	3 (% 2,4)	0,745
	ERKEK	184 (% 96,3)	7 (% 3,7)	
AŞI	EKSİK	10 (% 90,9)	1 (% 9,1)	0,300
	TAM	298 (% 97,1)	9 (% 2,9)	
HİB	YOK	212 (% 96,4)	8 (% 3,6)	0,999
	VAR	96 (% 98)	2 (% 2)	
GÜN 1 ATEŞ ^A	YOK	1 (% 100)	0 (0)	0,999
	VAR	297 (% 96,7)	10 (% 3,3)	
GÜN 2 ATEŞ ^A	YOK	39 (% 97,5)	1 (% 2,5)	0,999
	VAR	259 (% 96,6)	9 (% 3,4)	
GÜN 3 ATEŞ ^A	YOK	208 (% 99)	2 (% 1)	0,002
	VAR	90 (% 91,8)	8 (% 8,2)	
GÜN 7 ATEŞ ^A	YOK	294 (% 99)	3 (% 1)	0,00
	VAR	4 (% 36,6)	7 (% 63,4)	
GÜN 14 ATEŞ ^A	YOK	298 (% 97,1)	9 (% 2,9)	0,32
	VAR	0 (0)	1 (% 100)	
GÜN 21 ATEŞ ^A	YOK	298 (% 96,8)	10 (% 3,2)	
	*			

* 21. Günde Ateşli vaka saptanmadı.

^A $n_1 = 298$

4. 2. 1 Cinsiyet

Çalışmaya alınan 127 kız hastanın 3 (% 2,4)'ünde; 191 erkek hastanın 7 (% 3,7)'inde CBE saptandı. Cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,745) (Tablo 12).

4. 2. 2 Aşı Durumu

Çalışmaya alınan 11 hastanın aşıları eksik veya hiç yapılmamıştı. Bunlardan sadece 1 (% 9,1)'inde CBE gelişti. Aşıları tam olan 297 hastanın 9 (% 2,9)'unda CBE gelişti. İki grup arasında aşı durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,300) (Tablo 12).

4. 2. 3 Haemophilus Influenzae Aşısı

Hib aşısı olmayan 220 hastanın 8 (% 3,6)'inde CBE gelişti. Hib aşısı olan 98 olgunun 2 (% 2)'sinde CBE gelişti. İki grup arasında Hib aşılama açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,999) (Tablo 12).

4. 2. 4 Ateş Süresi

318 olgunun 308'ine telefonla ulaşılarak evlerinde hasta izlemi yapıldı (Tablo 12).

Birinci Gün: Yalnızca 1 olgunun ateşi 24 saatten az sürdü ve bu olguda CBE gelişmedi. Birinci günde ateşi devam eden 307 olgunun 10 (% 3,3)'unda CBE gelişti. Her iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,999).

İkinci Gün: Ateşi olmayan 40 olgudan sadece 1 (% 2,5)'inde CBE gelişti. Ateşi devam eden 268 olgudan 9 (% 3,4)'unda CBE gelişti. Her iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,999).

Üçüncü Gün: Ateşi olmayan 210 olgunun 2 (% 1,0)'sinde CBE gelişti. Ateşi devam eden 98 olgunun 8 (% 8,2)'inde CBE gelişti. Her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (p = 0,002).

Yedinci Gün: Ateşi olmayan 297 olgunun 3 (% 1,0)'ünde CBE gelişti. Ateşi devam eden 11 olgunun 7 (% 63,4)'sinde CBE gelişti. Her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (p=0,000).

Ondördüncü Gün: Ateşi olmayan 307 olgunun 9 (% 2,9)'unda CBE gelişti. Ateşi devam eden 1 (% 100) olgu vardı ve bu olguda da CBE gelişti. Her iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,320).

Yirmibirinci Gün: Telefonla evden izlenen 308 hastanın hiçbirinde ateş gözlenmedi.

CBE gelişen ve gelişmeyen olgular yaş, ateş, lökosit sayısı, ANS, CRP, parçalı ve çomak yüzdesi açısından karşılaştırılmış; yaş, ateş ve CRP düzeyi anlamlı bulunmazken, ANS, lökosit sayısı, parçalı ve çomak yüzdesi anlamlı bulundu (Tablo 13).

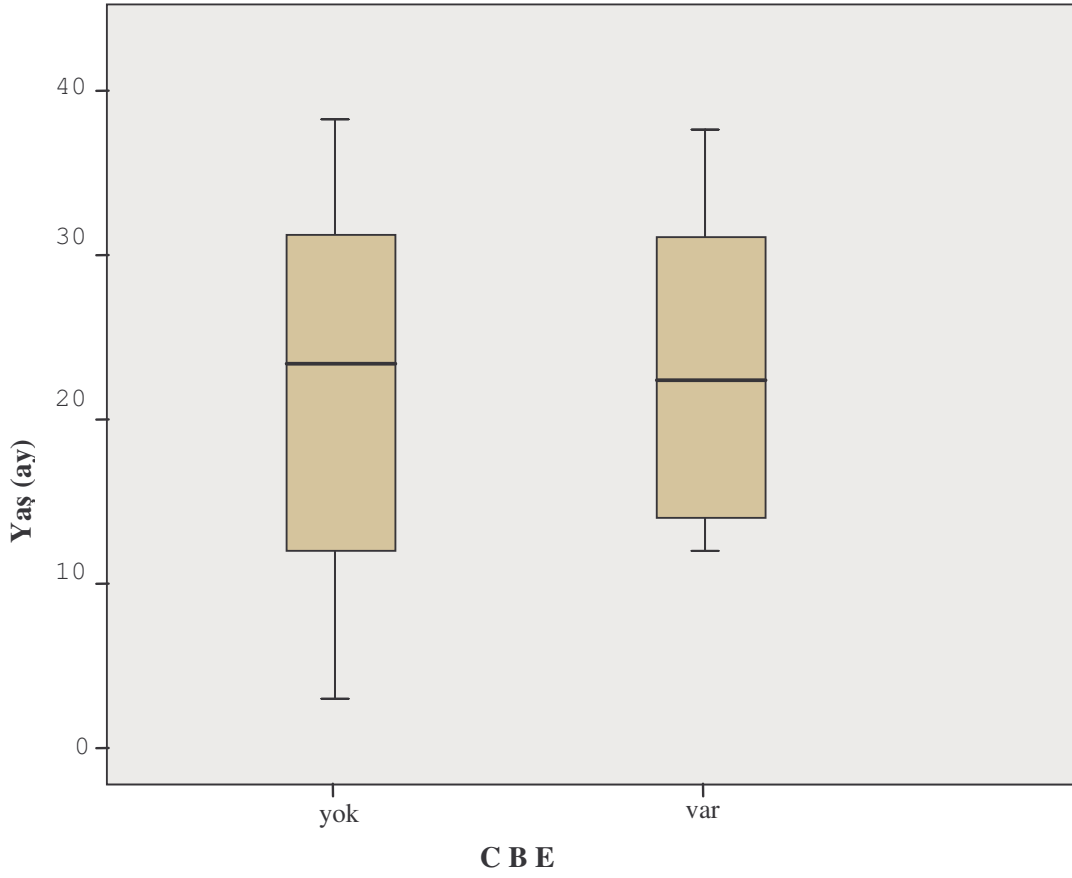
Tablo 13. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların araştırılan değişkenler yönünden karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	CBE		P
	YOK Ort ± SD Medyan (En küçük-En büyük değer) n = 308	VAR Ort ± SD Medyan (En küçük-En büyük değer) n = 10	
YAŞ (ay)	21,2±10,3 22 (3–36)	22,4±9,2 21 (12–36)	0,658
ATEŞ (°C)	38,7±0,5 38,7 (38–40)	38,8±0,5 38,7 (38–39,5)	0,711
LÖKOSİT SAYISI (mm ³ te)	13.225±5180 12.650 (3.500–40.310)	15.731±2690 16.455 (10.300–19.700)	0,044
ABSOLÜ NÖTROFİL SAYISI (mm ³ te)	7.528±4.302 7.002 (420–28.210)	12.305±2.578 11.715 (8240–17.730)	0,000
PARÇALI YÜZDESİ (%)	55,9 ± 20 60 (5–90)	78,2±7,7 80 (70–90)	0,000
ÇOMAK YÜZDESİ (%)	2,5±4,0 0 (0–20)	5,1±4,7 6,5(0–12)	0,040
CRP (mg/L)	30,5±33,1 19,8 (3–299)	48,8±42,1 32,9 (6,1–121,4)	0,171
TOKSİK GRANÜLASYON*	YOK 210 (% 99,6)	1 (% 0,4)	P<0,001
	VAR 98 (% 91,6)	9 (% 8,4)	

* Sayısal bir değer olmadığından ortalama değer, dağılım aralığı ve medyan değer belirtilmemiştir

4. 2. 5. Yaş

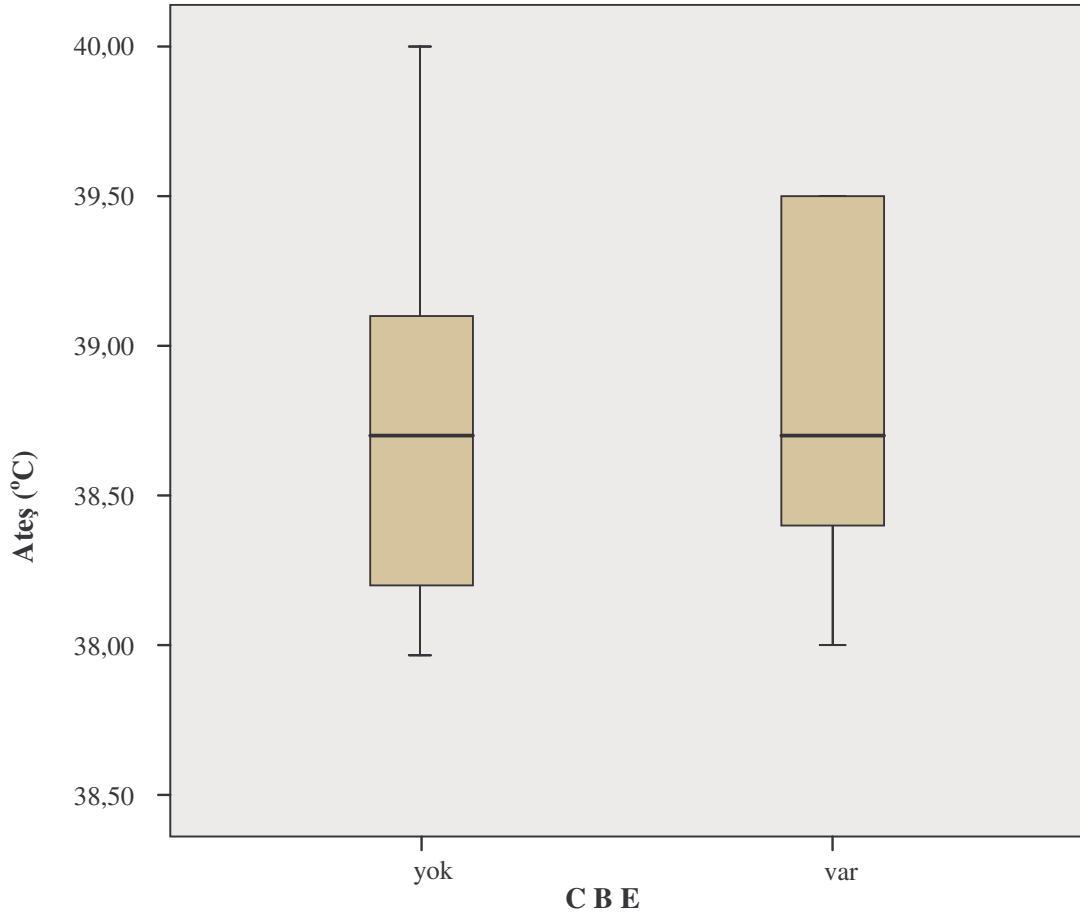
CBE gelişmeyen olguların yaş ortalaması $21,1 \pm 10,3$ ay ve dağılım aralığı 3–36 ay idi. CBE gelişen olguların yaş ortalaması $22,4 \pm 9,1$ ay ve dağılım aralığı 12–36 ay idi. Her iki grubun yaş açısından karşılaştırılması sonucunda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,658$) (Şekil 10).



Şekil 10. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların yaş açısından karşılaştırılması

4. 2. 6. Ateş

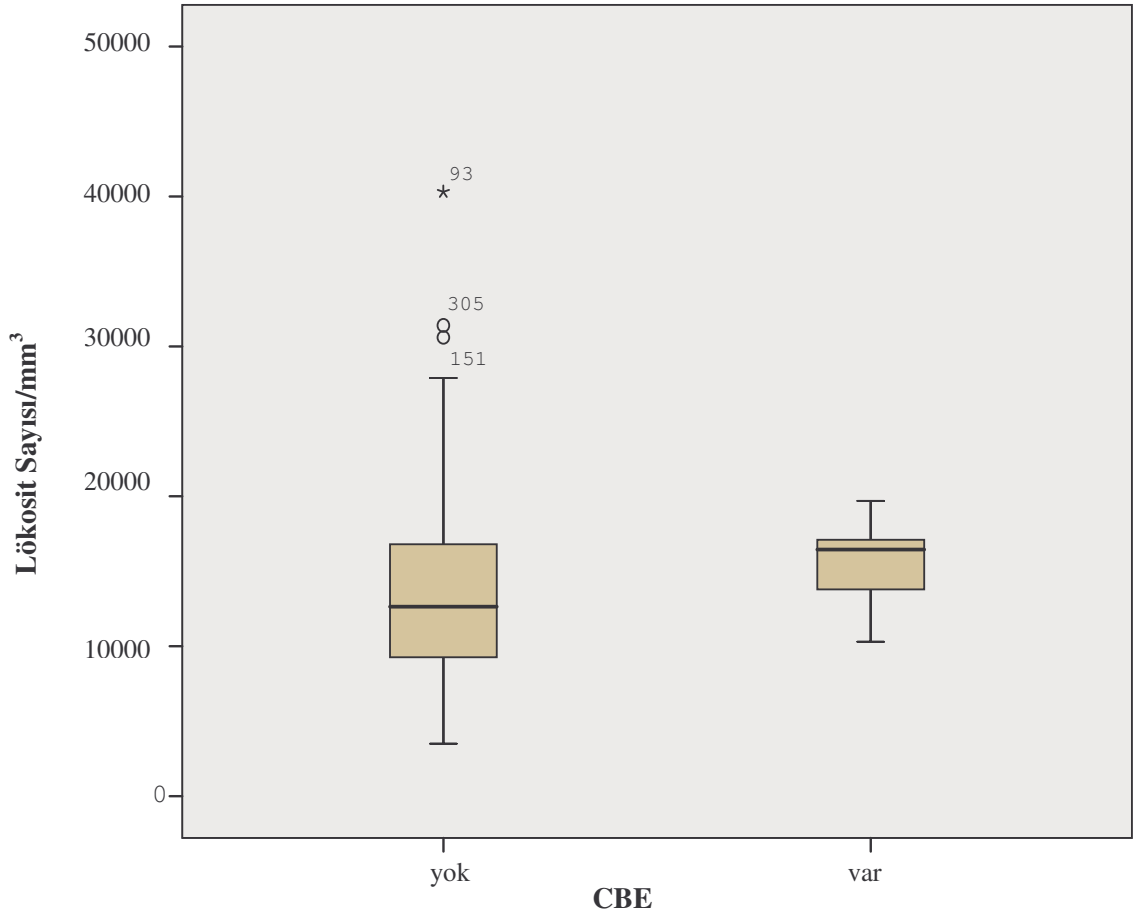
CBE gelişmeyen olguların ateş ortalaması $38,7\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ve dağılım aralığı $38-40^{\circ}\text{C}$ idi. CBE gelişen hastaların ortalama ateşi $38,8\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ve dağılım aralığı $38-39,5^{\circ}\text{C}$ idi. Her iki grubun vücut ısısı açısından karşılaştırılması sonucunda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,711$) (Şekil 11).



Şekil 11. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların vücut ısısı açısından karşılaştırılması

4. 2. 7. Lökosit Sayısı

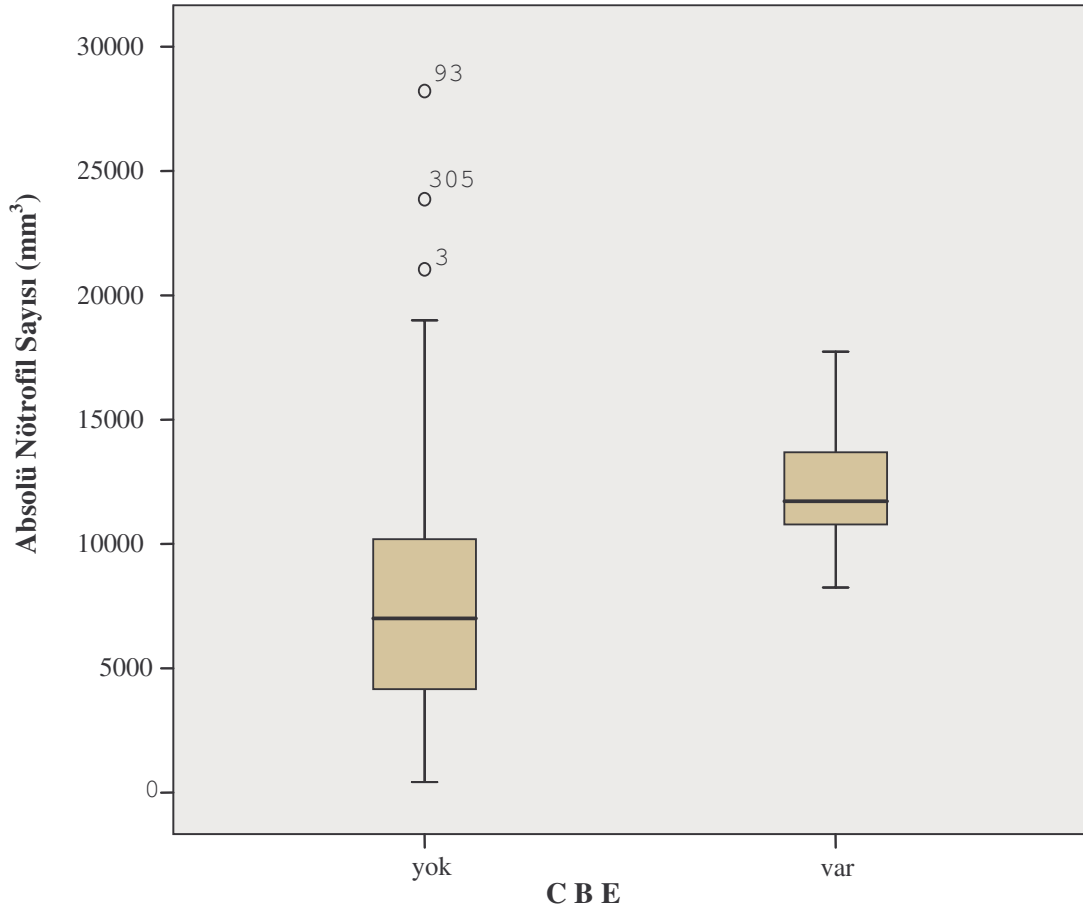
CBE gelişmeyen olguların ortalama lökosit sayısı mm^3 'te 13.225 ± 5.180 ve dağılım aralığı mm^3 'te 3.500–40.310 idi. CBE gelişen olguların ortalama lökosit sayısı mm^3 'te 15.731 ± 2.690 ve dağılım aralığı mm^3 'te 10.300–19.700 idi. Her iki grubun karşılaştırılmasında aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,044$) (Şekil 12).



Şekil 12. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların lökosit sayısı açısından karşılaştırılması

4. 2. 8. Absolü Nötrofil Sayısı

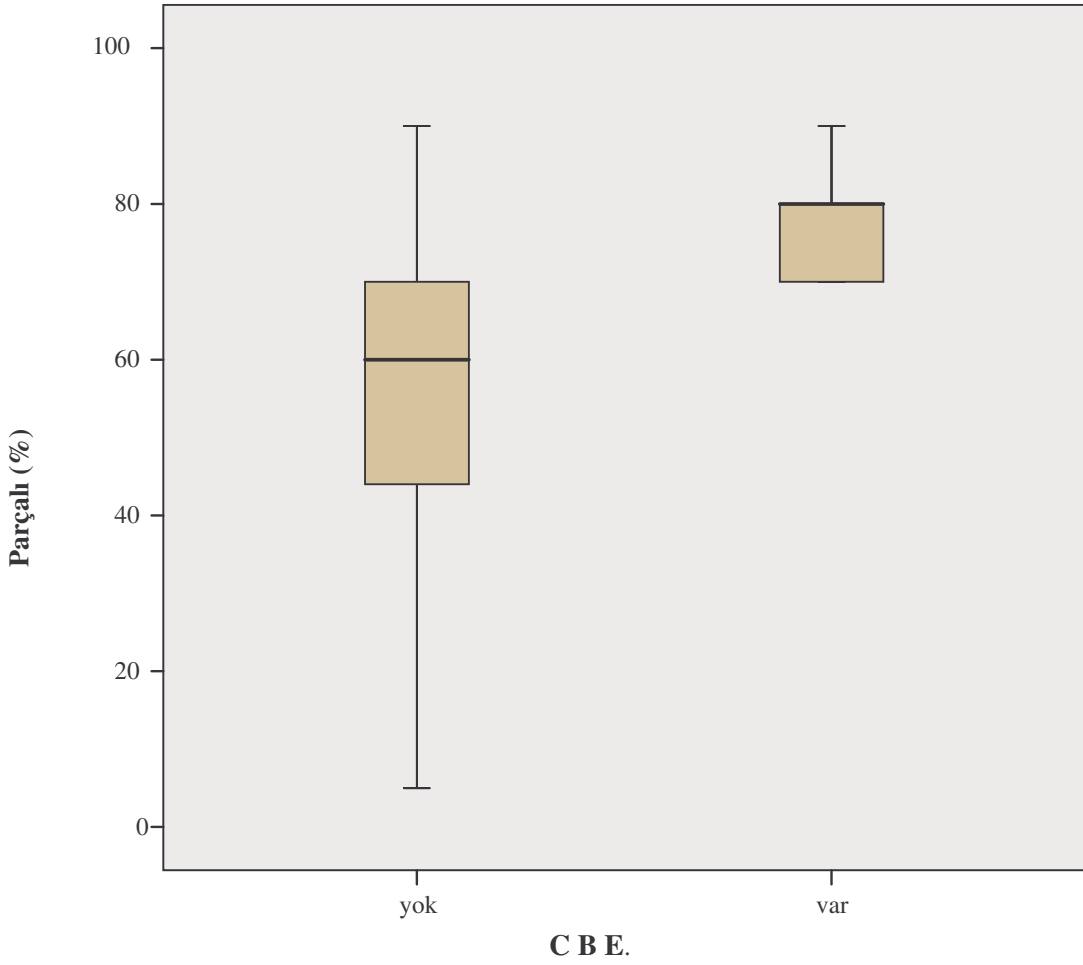
CBE gelişmeyen olguların ortalama ANS mm^3 'te 7.528 ± 4.302 ve dağılım aralığı mm^3 'te 420–28.210 idi. CBE gelişen olguların ortalama ANS mm^3 'te 12.305 ± 2.578 ve dağılım aralığı mm^3 'te 8.240–17.730 idi. İki grup karşılaştırıldığında ANS açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0,000$) (Şekil 13).



Şekil 13. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların ANS açısından karşılaştırılması

4. 2. 9. Parçalı Yüzdesi

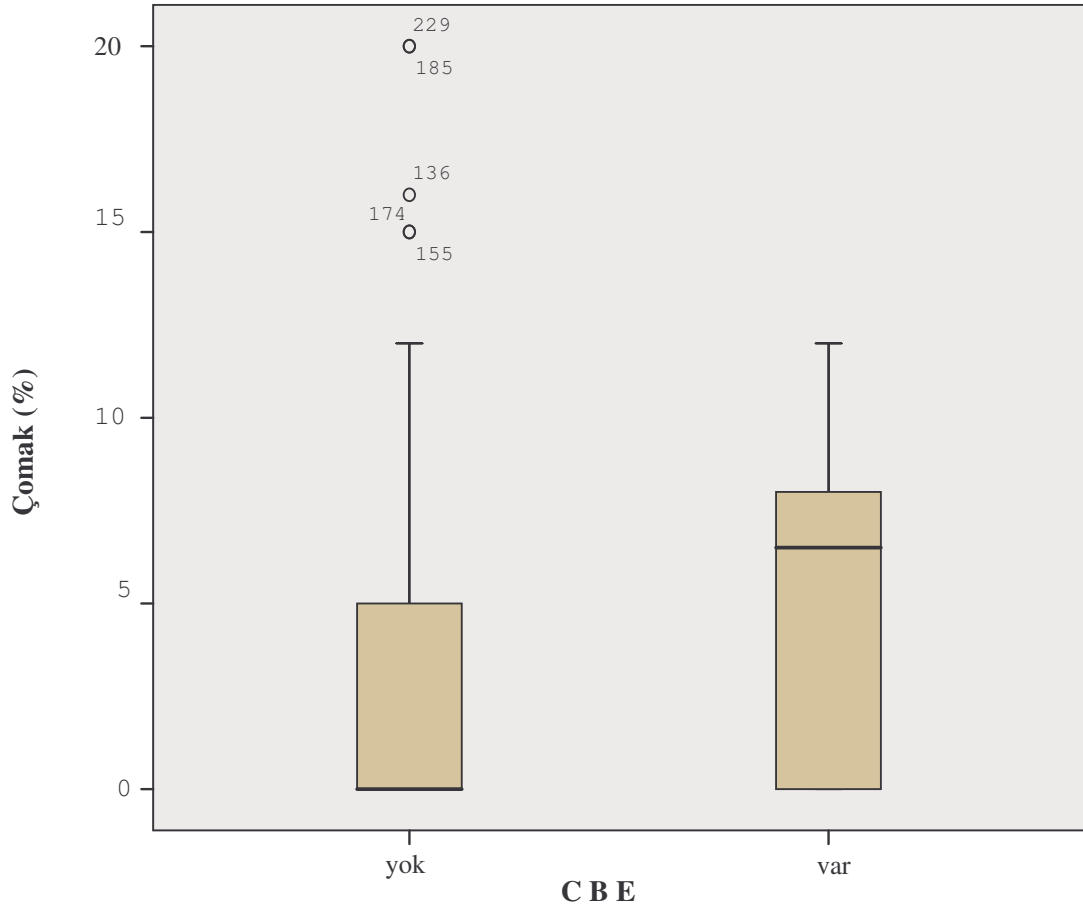
CBE gelişmeyen olguların ortalama parçalı yüzdesi $55,9 \pm 20$ ve dağılım aralığı % 5–90 idi. CBE gelişen olguların ortalama parçalı yüzdesi $78,2 \pm 7,7$ ve dağılım aralığı % 70–90 arasında idi. Her iki grup arasında parçalı yüzdesi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,000$) (Şekil 14).



Şekil 14. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların parçalı yüzdesi açısından karşılaştırması

4. 2. 10. Çomak Yüzdesi

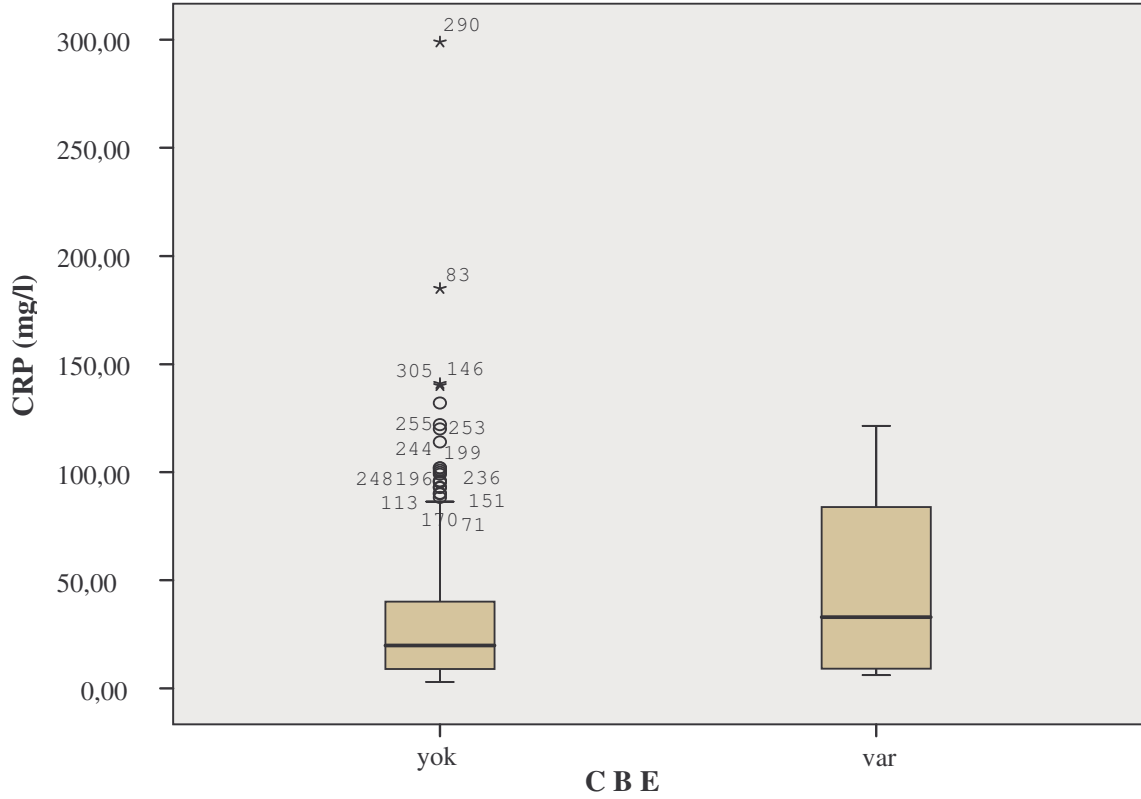
CBE gelişmeyen olguların ortalama çomak yüzdesi $2,5 \pm 4,0$ ve dağılım aralığı % 0–20 idi. CBE gelişen olguların ortalama çomak yüzdesi $5,1 \pm 4,7$ ve dağılım aralığı % 0–12 idi. Her iki grup arasında çomak yüzdesi açısından anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,040$) (Şekil 15).



Şekil 15. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların çomak yüzdesi açısından karşılaştırılması

4. 2. 11. C-Reaktif Protein

CBE gelişmeyen olguların ortalama CRP düzeyi $30,4 \pm 33,1$ mg/ Lt ve dağılım aralığı 3,0–299 mg/Lt idi. CBE gelişen olguların ortalama CRP düzeyi $48,8 \pm 42,1$ mg/Lt ve dağılım aralığı 6,1–121,4 mg/Lt idi. Her iki grup arasında CRP açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,171$) (Şekil 16).



Şekil 16. CBE gelişen ve gelişmeyen olguların CRP açısından karşılaştırılması

4. 2. 12. Toksik Granülasyon

Periferik kan yaymalarında toksik granülasyon görülmeyen 211 olgunun sadece 1 (% 0,4)'inde CBE gelişti. Periferik kan yaymalarında toksik granülasyon görülen 107 olgunun 9 (% 8,4)'unda CBE gelişti. İki grup arasında toksik granülasyon açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$).

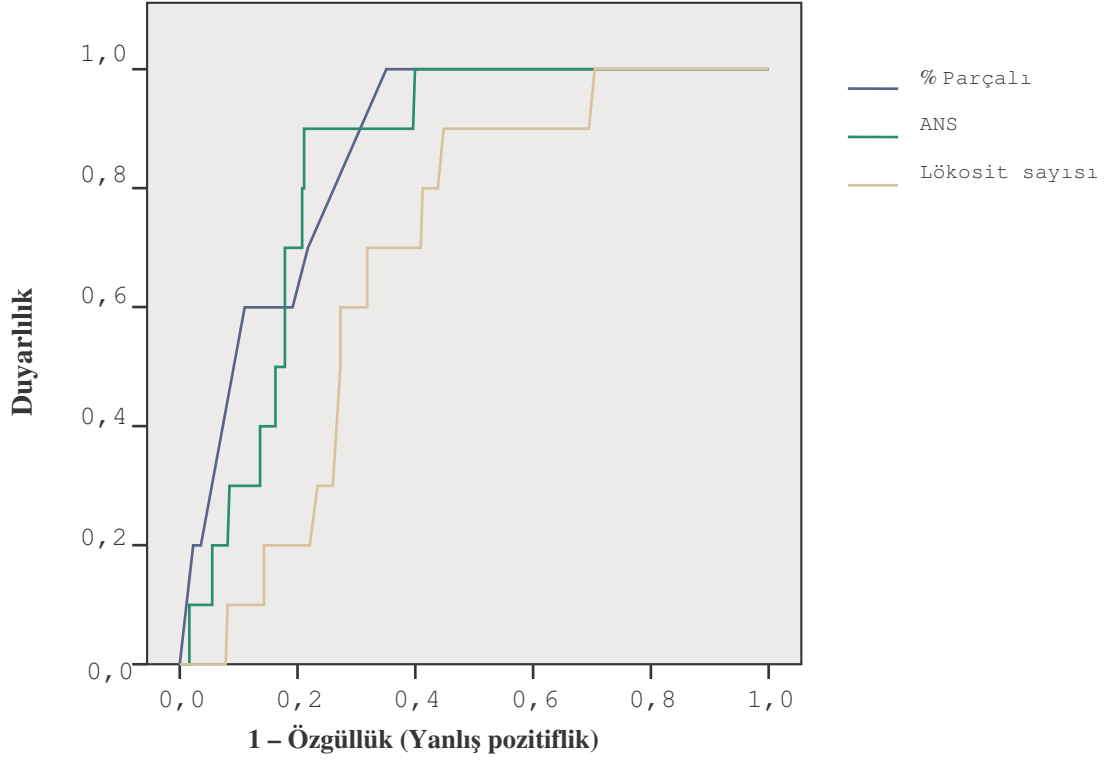
4. 3. ROC Analizi

Çalışmamızda kullandığımız değişkenler için ROC analizi sonuçları tablo 14’te görülmektedir.

Tablo 14. ROC analizi sonuçları

Değişken	Alan	%95 GA	P
% Parçalı	0,863	0,789–0,937	0,00009
ANS	0,837	0,767–0,908	0,00028
Lökosit sayısı	0,687	0,577–0,798	0,04374
% Çomak	0,660	0,475–0,846	0,08427
CRP	0,627	0,435–0,820	0,17070
Yaş	0,541	0,388–0,693	0,66095
Ateş	0,534	0,352–0,716	0,71235

Yapılan ROC analizi sonucunda CBE gelişen ve gelişmeyen olguları ayırabilmek için; yaş, ateş, çomak yüzdesi ve CRP düzeyinin etkinliğinin olmadığını bunun yanında ANS, parçalı yüzdesi ve lökosit sayısının mükemmel olmamakla birlikte etkin bir güce sahip oldukları görüldü. (Şekil 17)



Şekil 17. Lökosit sayısı, parçalı yüzdesi ve ANS için ROC eğrisi

Biz çalışmamızda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek tutarak lökosit sayısı, ANS ve parçalı yüzdesi için eşik değer belirledik. Bu eşik değerler için duyarlılık, özgüllük, (+) prediktif, (-) prediktif ve anlamlılık değerleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Eşik değerleri için duyarlılık, özgüllük, (+) prediktif, (-) prediktif ve anlamlılık değerleri

Eşik değer	CBE (+) olgu sayısı (%)	CBE (-) olgu sayısı (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	(+) Prediktif Değer (%)	(-) Prediktif Değer (%)	P
PARÇALI (%)							
<70	0 (% 0)	200 (% 100)	100	65	8,5	100	0,000
≥70	10 (% 8,5)	108 (% 91,5)					
ANS (mm³)							
<10.000	1 (% 0,4)	228 (% 99,6)	90	74	10	99,6	0,000
≥10.000	9 (% 10,1)	80 (% 89,9)					
LÖKOSİT (mm³)							
<15.000	3 (% 1,5)	203 (% 98,5)	70	66	6,3	98,5	0,037
≥15.000	7 (% 6,3)	105 (% 93,7)					
ATEŞ ≥ 39°C ve LÖKOSİT ≥ 15.000/mm³							
	4 (% 7,8)	47 (% 92,2)	40	85	8	98	0,059
DİĞER	6 (% 2,2)	261 (% 97,8)					

4. 3. 1. Parçalı Yüzdesi

70 değeri sınır alındığında; parçalı yüzdesi < 70 olan 200 olgunun hiç birinde CBE gelişmedi. Parçalı yüzdesi ≥ 70 olan 118 olgunun 10 (% 8,5)'unda CBE gelişti. Bunlar CBE olgularının tamamını oluşturuyordu. 70 sınır değeri için duyarlılık % 100, özgüllük % 65 (+) prediktif değer % 8,5, (-) prediktif değer % 100 idi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0,000).

4. 3. 2. Absolü Nötrofil Sayısı

10.000 değeri sınır alındığında, ANS mm³'te <10.000 olan 229 olgunun 1 (% 0,4)'inde CBE gelişti. ANS mm³'te ≥10.000 olan 89 olgunun 9 (% 10,1)'unda CBE gelişti. 10.000 sınır değeri için, duyarlılık % 90, özgüllük % 74, (+) prediktif değer % 10, (-) prediktif değer % 99,6 idi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0,000).

4. 3. 3. Lökosit Sayısı

15.000 değeri sınır alındığında; lökosit sayısı mm^3 'te <15.000 olan 206 olgunun 3 (% 1,5)'ünde CBE gelişti. Lökosit sayısı mm^3 'te ≥ 15.000 olan 112 olgunun 7 (% 6,3)'ünde CBE gelişti. 15.000 sınır değeri için duyarlılık % 70, özgüllük % 66, (+) prediktif değer % 6,3, (-) prediktif değer % 98,5 idi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,037$).

Ateş ≥ 39 °C ve lökosit sayısı mm^3 'te ≥ 15.000 olan olgular ampirik antibiyotik tedavisi verdiğimiz grubu oluşturuyordu. Ateş ≥ 39 °C ve lökosit sayısı mm^3 'te ≥ 15.000 olan 51 olgunun 4 (% 7,8)'ünde CBE gelişti. Ateş < 39 °C veya ateş ≥ 39 °C fakat lökosit sayısı mm^3 'te <15.000 olan 261 olgunun 6 (% 2,2)'sında CBE gelişti. Ateş ≥ 39 °C ve lökosit sayısı mm^3 'te ≥ 15.000 sınır değeri için duyarlılık % 40, özgüllük % 85, (+) prediktif değer % 8, (-) prediktif değer % 98 idi. İki grup arasındaki fark sınırdan anlamlı bulundu ($p=0,059$).

5. TARTIŞMA

Ateşli, toksik görünümü olmayan küçük çocukların değerlendirilmesi tartışmalara neden olan bir konudur ve tartışmaların çoğu gizli bakteriyel enfeksiyonların, özellikle de bakteriyeminin öngörülmesini sağlayan tanı yöntemleri ile ilgilidir. Ateşli bebeklerin ve küçük çocukların değerlendirilmesiyle ilgili pek çok rehber hekimlerin karar vermelerine yardımcı olmak üzere yayınlanmıştır,^{90,91} ancak yine de bu çocukların değerlendirilmelerinde ve tedavilerinde uygulanan yaklaşımlar belirgin farklılıklar göstermektedir.^{92,93}

5. 1. Gizli Bakteriyemi

Haemophilus influenzae tip b'ye karşı konjüge bir aşının kullanıma girdiği ancak konjüge pnömokok aşısının henüz kullanım izni alamadığı son on yılda toksik görünümü olmayan 39 °C'nin üzerinde ateşi olan 3-36 ay arası çocuklarda gizli bakteriyemi sıklığı yaklaşık % 2'ye,^{30,43,85} ve son yayınlarda bu oran % 1,1'e kadar düşmüştür (Tablo 2). Çalışmamızda gizli bakteriyemi oranı % 1,3 idi ve bu oran Hib aşılamaından önceki değerlerden düşük ama Hib aşılması sonrası değerlerle uyumluydu.

Gizli bakteriyeminin en sık görülen etkenleri *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* ve *Staphylococcus aureus*'tur.⁴ Olguların % 90'ından *Streptococcus pneumoniae* sorumludur.^{1,3} Çalışmamızda gizli bakteriyemi saptadığımız 4 olgunun 2 (% 50) 'si *S. aureus*, 1 (% 25)'i *Streptococcus pneumoniae* ve 1 (% 25)'i *B grubu streptokok*'tur. Çalışmamızda *Streptococcus pneumoniae*'nin beklenen oranda çıkmamasının nedeni çalışmamızda saptanan bakteriyemili olgu sayısının az olması olabilir.

Bu çalışmada *Haemophilus influenzae*'nin neden olduğu bakteriyemi olgusuna rastlanmamıştır. Bunun birkaç nedeni olabilir; birincisi olguların 98 (% 30,8)'nin *hemophilus influenzae tip b*'ye karşı en az bir doz aşılanmış olması, ikincisi çalışmamız devam ederken Hib aşılamanın rutin aşı programına alınması ve üçüncü olarak aşının

kullanımından sonra aşılammış çocuklar için de bir koruma sağlamış olması olabilir.

Enfeksiyon odağı saptanamayan ateşli çocukların değerlendirilmesindeki temel sorular şunlardır:

- Hangi hastalarda gizli bakteriyemi olasılığını düşünmeliyiz?
- Tarama testi gerekli mi?
- Gerekli ise hangi tarama testleri kullanılmalı?
- Kan kültürü alınmalı mı? Ampirik antibiyotik tedavisi verilmeli mi?

Bu bölümde bu sorulara yanıt aranacaktır.

5. 1. 1. Klinik Belirleyiciler

Gizli bakteriyeminin tanımı gereği hastaların genel durumu iyidir ve fizik bakıyla herhangi bir enfeksiyon odağı saptanamaz. Bakteriyeminin sosyoekonomik, coğrafi veya ulusal bir eğilim göstermediği belirlenmiştir.³⁹ Cinsiyet bakteriyemi tehlikesini etkilemez.^{46,50} Bizim çalışmamızda da bakteriyemi saptanan olgular arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bu durumda gizli bakteriyemi için yüksek tehlike oluşturan çocukların tanımlanmasını sağlayacak klinik değişkenlerin belirlenmesi çok önemlidir. Bu nedenle gizli bakteriyemi çalışmalarında birçok demografik, klinik ve laboratuvar bulgular üzerinde çalışılmıştır.

5. 1. 1. 1. Yaş

Gizli bakteriyemi her yaşta görülebilmekle beraber, 3 aydan küçük bebekler hariç tutulduğunda 3-36 ay arası çocuklarda daha sıktır.⁴⁷ Jaffe ve arkadaşlarının²⁵ yayınladıkları çalışmada 3-24 ay arası çocuklarda gizli bakteriyemi tehlikesi % 2,5 iken, 25-36 ay arası grupta % 4 tehlike saptanmıştır.

McGowan ve arkadaşları³⁴ en yüksek bakteriyemi sıklığını 7-12 aylık grupta gözlemişlerdir (p<0,001). Başka serilerde de bakteriyemili hastaların en sık 3-24 ay yaş grubunda olduğu belirlenmiştir.^{62,94-96} Çalışmalarda yönetimle ilgili ortak görüş 2 yaş altı çocukları tehlikeli kabul etmek şeklindedir.⁶⁵ Bununla birlikte yaşla bakteriyemili hasta oranları arasındaki ilişkinin anlamlı bulunmadığı çalışmalar da vardır.^{25,33,37,38}

Bizim çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olgularda yaş ortalaması $21,2\pm 10,3$ ay ve dağılım aralığı 3–36 ay idi. Bakteriyemi saptanan olguların yaş ortalaması $17,0\pm 5,3$ ve dağılım aralığı 12–24 ay idi (Tablo 8). Bununla birlikte yaş ile bakteriyemili olgular arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p = 0,466$).

5. 1. 1. 2. Ateş

Gizli bakteriyemi tehlikesi ateşin yüksekliği ile ilişkilidir.^{4,52} McGowan ve arkadaşları.³⁴ rektumdan ölçülen ateşi $39,4^{\circ}\text{C}$ ve üzerinde olan olgularda bakteriyemi oranının %4,6'dan %7,2'ye çıktığını bildirmişlerdir Teele ve arkadaşlarının⁴¹ çalışmalarında rektumdan ölçülen ateşi $38,9^{\circ}\text{C}$ ve altında olan 44 hastanın hiç birinin kan kültüründe üreme olmaz iken, rektumdan ölçülen ateşi $38,9^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde olan 129 hastanın 5'inin (% 3,9) kan kültüründe üreme olmuştur. Kupperman ve arkadaşları⁶⁵ gibi Lee ve Harper³⁰ da yüksek ateşte bakteriyemi görülme oranlarının arttığını saptamışlardır. Bir başka çalışmada ise 41°C ve üzerinde ateşi olan çocuklarda bakteriyemi oranlarının belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir.^{97,98} McLellan ve Giebink²¹ ise $38,9^{\circ}\text{C}$ 'den daha düşük ateşi olan çocuklarda bakteriyemi olasılığının olmadığını, ancak yüksek ateşin bakteriyemi için iyi bir gösterge olarak kabul edilemeyeceğini de ifade etmişlerdir.

Son yapılan çalışmalardan birinde Berezin ve Lazzetti³³ 39°C ve üzerindeki ateşi gizli bakteriyemi ile anlamlı şekilde ilişkili bulmuşlar ($p<0,001$).

Ancak bunun tersi sonuçlar da vardır. Pena ve arkadaşları⁷ kültürde B grubu streptokok üreyen gizli bakteriyemi olgularını inceledikleri çalışmalarında böyle bir ilişki bulamadıklarını belirtirken bu durumu hastaların çoğunluğunun 90 günden küçük olmalarına bağlamışlardır. $39,5^{\circ}\text{C}$ 'ye eşit veya daha yüksek ateşi olan çocukların alındıkları bir çalışmada ateşin bundan daha yüksek derecelerinin pozitif kan kültürü sıklığında artışla ilişkili olmadığı gözlenmiştir.³⁷ Bu sonuçlar Jaffe ve Fleisher'in.⁹⁹ bulduğu sonuçlarla da uyumludur.

Bizim çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olgularda ortalama ateş $38,7\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ve dağılım aralığı $38,0\text{--}40,0^{\circ}\text{C}$ idi. Bakteriyemi saptanan olgularda ortalama ateş $38,6\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ ve dağılım aralığı $38,4\text{--}39,0^{\circ}\text{C}$ idi (Tablo 9). Bununla birlikte ateş ile bakteriyemili olgular arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p=0,719$).

5. 1. 1. 3. Ateşin Süresi

Boston Çocuk Hastanesi'nde yapılan geriye dönük bir çalışmada, gizli pnömokokkal bakteriyemisi olan çocuklardan antibiyotik almayanların % 76,1' inde, ağızdan ya da parenteral antibiyotik alanların % 23,9'unda ısrarlı ateş gözlenmiştir.³⁰ Pulliam ve arkadaşları¹⁰⁰ çalışmalarında ateş süresinin gizli bakteriyemi ve CBE 'u olan ve olmayan hastaları ayırt etmede yararlı olmadığını belirtmişlerdir. Yine West ve arkadaşları¹⁰¹ 10 yıllık bir dönemde enstitülerine başvuran 18 yaş altı, orak hücreli anemisi ve ateşi olan çocuklar üzerinde bir çalışma yapmışlar ateş süresi ve yaşın bakteriyemi için öngörülse bir değeri olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda bakteriyemili olguları belirleyebilmek için ilk iki günden sonra devam eden ateş yararlı iken 7.günden sonraki ateşin anlamı olmadı (Tablo 8). Biz bu durumun bakteriyemili olgu sayısının az olmasına ve gizli bakteriyemi tehlikesi olan hastalara verilen ampirik antibiyotik tedavisinin etkisine bağlı olabileceğini düşündük.

5. 1. 2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Olası gizli bakteriyemisi olan çocuklarda laboratuvar testlerinin, ampirik antibiyotik tedavisinin ve hastaneye yatırmanın yarar-zarar analizini, karar analiz tekniğiyle inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Bu teknik ciddi enfeksiyon sekeline yok edebilme ihtiyacına karşı fazla tedavinin ve fazla testin olumsuz sonuçlarını dengelemeye çalışır.⁴⁸ Bu tekniğin sınırlamalarından biri sonuçların büyük ölçüde analizde yapılan varsayımlara dayanmasıdır.¹⁰²

Ateşli çocukların değerlendirilmesi ve tedavisi için öneriler değişmektedir ve öneriler gelecekte daha az test ve daha az olası tedavi içerebilir. Çünkü gelişmiş ülkelerde etkin aşılama yöntemiyle *S.pneumoniae* ve *H.influenza tip b*'nin neden olduğu enfeksiyonlar oldukça azalmıştır.¹⁷

Odağı belirsiz ateşli olgularda gizli bakteriyemi sıklığı çok düşük olduğundan en uygun koşullarda bile gizli bakteriyemi tanısını koyduracak mükemmel bir testten söz edilemez. Kaldı ki hekimlerin tercihleri de farklılık göstermektedir.

Gizli bakteriyemi tehlikesini öngörebilmek amacıyla kullanılması önerilen bu testleri birer birer inceleyecek olursak;

5. 1. 2. 1. Lökosit Sayısı

Gizli bakteriyemi için en sık kullanılan laboratuvar testidir. 15.000/mm³, bakteriyemi için tehlike sınırı kabul edilebilir^{21,22,103} ve ateşi çok yüksek olan (39,5°C) çocuklarda lökosit sayısı arttıkça bakteriyemi olasılığı artar.^{20,103}

McCarthy ve arkadaşları¹⁰⁴ beyaz küre sayısını ve ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) 'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında 15.000'in üzerindeki lökosit sayısının ya da 30 mm/h'in üzerindeki sedimentasyon hızının bakteriyemi sıklığında 3 kat artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

McGowan ve arkadaşları³⁴ lökosit sayısı arttıkça bakteriyemi sıklığının arttığını, lökosit sayısı>20.000/mm³ olan hastalarda bakteriyeminin daha sık olduğunu (p<0,001) göstermişlerdir.

Baron ve Fink'in çalışmasında¹⁰⁵ lökosit sayısı 15.000/mm³ olarak ele alındığında bakteriyemiye belirlemede duyarlılığı % 87, özgüllüğü % 73 bulunmuştur.

Dershevitz ve arkadaşları³⁹ total lökosit sayısı ile bakteriyemi prevalansı arasında doğrudan bir ilişki olduğuna dikkat çekmiş ancak pozitif kan kültürü olan hastalarda lökosit sayısının sınırlı bir belirleyici olduğunu ifade etmişlerdir.

Genel durumu ayaktan izlemeye uygun, odağı belirsiz ateşi olan çocuklarda yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur: Teele ve arkadaşları⁴¹ lökosit sayısı için 15.000/mm³'ü sınır aldıklarında duyarlılığın % 100, pozitif prediktif değerinin % 11 olduğunu belirtmişlerdir.

Fleisher ve arkadaşlarının⁴³ yaptıkları çalışmada 39,5 °C'nin üzerinde ateşi olan çocuklarda lökosit sayısı 15.000/mm³'ün altında olanlarda gizli bakteriyemi prevalansı % 1,5 iken, lökosit sayısı 15.000 /mm³'ün üzerinde olanlarda % 7,5 olarak bildirilmiştir.

Bass ve arkadaşlarının³⁷ yaptıkları çalışmada ateşi 39,5 °C'nin üzerinde, lökosit sayısı ise 15,000 /mm³'ün üzerinde olan çocuklarda gizli bakteriyemi prevalansı % 16,7 olarak bulunmuş.

Carroll ve arkadaşlarının⁴⁰ çalışmasında gizli bakteriyemi saptanan çocuklarda ortalama lökosit sayısı(23.790±870/mm³), saptanmayanlarınkinden(19.000±1.647/mm³) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,02).

Jaffe ve arkadaşları²⁵ da toplam 955 hastanın 27 (% 2)'sinde gizli bakteriyemi saptadıkları çalışmalarında bakteriyemi saptanan hastalardaki ortalama lökosit

sayısını (20.500/mm³), bakteriyemi saptanmayan hastalardan (11.800/mm³) yüksek bulmuşlardır (p<0,001). Aynı hastalardaki ateş ve lökosit sayısının bakteriyemi belirleyicisi olarak ele alındığı bir başka çalışmada bakteriyemili 26 hastadan 17 (% 65)'sinde lökosit sayısının 15.000/mm³ veya daha yüksek olduğu belirtilmiştir.⁹⁹

519 çocukta % 11,6 oranında gizli bakteriyemi saptanan çok merkezli bir çalışmada kan kültürü pozitif olan hastalarda ortalama lökosit sayısı 23.000/mm³ iken kan kültürü negatif olanlarda 15.900/mm³ bulunmuştur (p<0,001). Artan lökosit sayısı ile bakteriyemi sıklığı arasında da ilişki gösterilmiştir.³⁷

Kupperman ve arkadaşları⁶⁵ toplam 6.579 hastayı ele aldıkları çok merkezli çalışmalarında 164 (% 2,5) hastada gizli pnömokok bakteriyemisi saptamışlar, lökosit sayısının bakteriyemi saptananlarda saptanmayanlara oranla daha yüksek bulunduğunu (p<0,001), lökosit sayısı arttıkça bakteriyemi tehlikesinin de arttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışma grubunun bir başka yazısında 15.000/mm³ lökosit eşik değerinin gizli pnömokok bakteriyemisini belirlemede duyarlılığı % 79 olarak bildirilmiştir.⁶⁵ Kuppermann ve arkadaşlarının beklenmedik meningokok hastalığını ele aldıkları bir başka çalışmalarında ateş, lökosit sayısı ve ANS bakımından bakteriyemi saptananlar ile saptanmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.¹⁰⁶

Lee ve Harper³⁰ *H. influenzae tip b* aşısı sonrası dönemde 9.465 hastadan 137 (% 1,44)'sinde gizli pnömokok bakteriyemisi saptamışlardır. Gizli bakteriyemi saptananlarda lökosit sayısı (14.700/mm³) saptanmayanlara (6.600/mm³) oranla daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Haddon ve arkadaşları³⁶ ise 534 hastanın 18 (% 3,4)'inde gizli bakteriyemi saptadıkları çalışmalarında 20.000/mm³'e eşit ve üzerinde lökosit sayısının bakteriyemi için pozitif prediktif değerini % 10'un altında bulduklarını belirtmişlerdir.

Berezin ve Lazzetti³³ çalışmalarında lökosit sayısının gizli bakteriyemi için belirleyici bir faktör olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda bakteriyemi gelişmeyen hastalarda ortalama lökosit sayısı mm³'te 13.275±5.160 ve dağılım aralığı mm³'te 3.500–40.310 idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama lökosit sayısı mm³'te 15.552±1.656 ve dağılım aralığı mm³'te 13.300–17.100 idi (Tablo 9). Bununla birlikte lökosit sayısı bakteriyemili olguları belirleyebilmek için anlamlı bulunmadı (p=0,219). Bu sonucu destekleyen çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızdaki bakteriyemili olgu sayısının az olmasının

çalışmanın sonucunu etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

5. 1. 2. 2. Absolü Nötrofil Sayısı

Kupperman⁶⁵ ve Lee³⁰ 1998 yılında yayımladıkları çalışmalarında birbirlerinden ayrı olarak gizli bakteriyemili olguları saptamak için ANS'nin toplam lökosit ya da mutlak bant sayılarından daha duyarlı ve daha özgül olduğunu ve ANS'nin 10.000/mm³'ün üzerinde olmasının tehlikeyi % 8-10'a yükselttiğini belirtmişlerdir.

Crocker ve arkadaşları¹⁵ ANS veya çomak sayılarının gizli bakteriyeminin bağımsız belirleyicileri olduğunu öne sürmüşlerdir.

Lee ve Harper³⁰ lökosit sayısı ve ANS'nin gizli pnömokok bakteriyemisi için en iyi belirleyiciler olduğunu göstermişlerdir.

Gombos ve arkadaşları¹⁰⁷ gizli bakteriyemide ANS ile lökosit sayısını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada lökosit sayısının gizli bakteriyemi için iyi bir belirleyici olduğu, ANS'nin lökosit sayısı kadar duyarlı ve ondan daha özgül olduğu, hücre sayıcılarından elde edilen ANS'nin manuel olan kadar kullanışlı olduğu gösterilmiştir

Bizim çalışmamızda bakteriyemi gelişmeyen olguların ortalama ANS mm³'te 7.628±4.339 ve dağılım aralığı mm³'te 420–28.210 idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama ANS mm³'te 11.646±1.405 ve dağılım aralığı mm³'te 10.640–13.680 idi (Tablo 9) ve ANS bakteriyemili olguların belirlenebilmesinde yararlı bulundu (p=0,028).

5. 1. 2. 3. Parçalı ve Çomak Yüzdesi

Todd¹⁰⁸ bakteriyel hastalığın saptanmasında toplam lökosit, PNL ve çomak sayılarını karşılaştırmıştır. ANS'nin ve mutlak çomak sayısının lökosit sayısı, PNL oranı ve çomak oranından daha duyarlı bulunduğu bu çalışmada 10.000/mm³ PNL ve/veya 500/mm³ çomak varlığının % 80 oranda CBE anlamına geldiği (duyarlılık % 75) belirtilmiştir. Ancak bu sonuçların dayandırıldığı hastaların ciddi yerel enfeksiyonları olduğu veya genel durumları kötü olduğu için hastanede yattıkları belirtilmektedir. Bu nedenle bu değişkenlerin ayaktan izlenebilecek kadar iyi görünen odağı belirsiz ateşli çocuklar için de geçerli olup olmayacağı şüphelidir.

McCarthy ve arkadaşları⁷¹ daha geniş bir yaş grubunda ayaktan izlenen ateşli

hastalarda akut faz belirteçlerini (lökosit, PNL, çomak, ESH ve CRP) karşılaştırarak $10.000/mm^3$ 'ün üzerinde ANS ve/veya $500/mm^3$ 'ün üzerinde çomak sayısının en düşük duyarlılığa sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmalar gizli bakteriyemi için özgül değildir.

Parçalı ve çomak yüzdesinin gizli bakteriyemi tanısı için belirleyici rol oynadığını gösteren herhangi bir kaynak bulamadık. Bizim çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olguların ortalama parçalı yüzdesi $56,3 \pm 20,1$ ve dağılım aralığı % 5–90 idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama parçalı yüzdesi $75 \pm 5,8$ ve dağılım aralığı % 70–80 arasında idi (Tablo 9) ve parçalı yüzdesi bakteriyemili olguların belirlenmesi için anlamlı bulundu ($p=0,032$).

Bakteriyemi saptanmayan olguların ortalama çomak yüzdesi $2,5 \pm 4,0$ ve dağılım aralığı %0–20 arasında idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama çomak yüzdesi $8,7 \pm 3,0$ ve dağılım aralığı % 5–12 idi (Tablo 9) ve çomak yüzdesi bakteriyemili olguların belirlenmesi için anlamlı bulundu ($p=0,002$).

5. 1. 2. 4. Toksik Granülasyon

Periferik kan yaymasında toksik granülasyon varlığının gizli bakteriyemi tanısı için belirleyici rolü olup olmadığını gösteren herhangi bir kaynak bulamadık. Bizim çalışmamızda gizli bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olguların ayırımında toksik granülasyon anlamlı bulundu ($p=0,012$).

5. 1. 2. 5. C-Reaktif Protein

Bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırt edilmesinde CRP'nin kullanılabileceği bilinmektedir. Lökosit sayısı ve lökosit türlerini ayırarak yapılan sayımla karşılaştırıldığında, CRP ve zeta sedimentasyon hızı bakteriyemi açısından en iyi duyarlılık-özgüllük dengesine sahiptirler.¹⁰⁹ Bir çalışmaya göre CRP bakteriyemi açısından % 89 duyarlılığa ve % 88 negatif prediktif değere sahiptir.⁷⁰ CRP tropik bölgelerde sık görülen bir patojen olan stafilokoklar için kısıtlı bir duyarlılığa sahip olabilir.^{29,110-112} Kültürlerle (kan ve/veya BOS) kanıtlanmış sepsisi olan 200 yeni doğan üzerinde yapılan bir çalışmaya göre CRP 'nin fungal enfeksiyonlar için duyarlılığı % 100 iken, gram negatif enfeksiyonlar için % 95, *S. aureus* için % 48 ve koagülaz (-) stafilokokkal enfeksiyonlar için ise % 25'tir.¹¹² Bu verilere zıt olarak, daha büyük

çocuklara ait bir seride 20 çocuktan 19'unda (13'ünde *S. aureus* bakteriyemisi mevcut) CRP düzeyi (≥ 85 mg/l) yüksek bulunmuştur.²⁹

Çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olguların ortalama CRP düzeyi $30,4 \pm 33$ mg/l ve dağılım aralığı 3,0–299 mg/l idi. Bakteriyemi saptanan olguların ortalama CRP değeri $82,1 \pm 31,7$ mg/l ve dağılım aralığı 44,0–121,4 mg/l idi (Tablo 9) ve CRP bakteriyemili olguların belirlenebilmesi için anlamlı bulundu ($p=0,006$).

5. 1. 2. 6. Kan Kültürü

Çocuklarda bakteriyemi sırasında mikroorganizma yoğunluğunun erişkinlerden fazla olması gerçeğine dayanılarak daha az kanın yeterli olacağı ifade edilmiştir.¹¹³ Ancak bu düşüncenin aksine, bir defada daha fazla miktarda kan alınması ile pozitif kan kültürü oranlarının artacağı da gösterilmiştir.⁷⁴ Kaldı ki niceleyici kan kültürü ile ilgili araştırmalar sonucu bakteriyeminin yoğunluğu ile invazif hastalığın ilişki gösterdiği gizli bakteriyemide özellikle etken *S. pneumoniae* olduğunda koloni sayısının düşük olduğu ortaya konmuştur.^{52,114-116}

Gizli bakteriyemi de 1 ml kandaki bakteri sayısının az olması, çocuklardan kan alma güçlüğü yalancı negatif sonuç alınmasına neden olabilir.^{47,74} Bakteriyemi tanısında tek bir kan kültürünün duyarlılığı yalnızca % 45–70 kadardır.⁷⁶ Genelde kan kültürlerinin yaklaşık % 4–12 kadarı kontaminedir.⁷⁵

Fakültatif bir organizma olan *S. pneumoniae*'nin saptanması için anaerob kan kültürü gerekebilir. Isaacman ve arkadaşları⁷⁴ *S. pneumoniae* bakteriyemili 25 hastanın 4'ünde etkeni yalnız anaerob besi yerinde izole edebilmişlerdir.

Segall ve Cahamberlain¹¹⁷ % 2,9 oranında, Philadelphia'da yapılan başka bir çalışmada⁸⁵ ise % 2,08 oranın da kontamine kan kültürü bildirilmiştir. Berezin ve arkadaşlarının³³ yaptığı çalışmada kontamine kan kültürü oranı % 16,5 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya aldığımız 318 olgunun 4 (% 1,3)'ünde gizli bakteriyemi saptandı. 34 (% 10,7)'ünde kontaminan bakteri üredi ve 280 (% 88) kan kültürü sterildi. Kontaminan

bakteri oranımız Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalardan yüksek olmakla birlikte yapılan diğer çalışmalarla benzer orandadır.^{33,75}

Bu çalışmada hastalardan bir defada 1-3ml kan alınarak aerob kan kültürleri yapıldı. Gizli bakteriyemi oranımız Hib aşılama sonrası değerlerle uyumlu olmakla beraber daha fazla kan (3-5ml) ile aerob-anaerob kan kültürleri yapılsaydı bu sayı belki daha da artabilirdi.

5. 2. Odağı Belirsiz Ateşli Çocukların Doğal Seyri ve Gelişen Komplikasyonlar

1980'ler ve 1990'lardan beri yapılan çalışmalar nedeni belli olmayan ateşi olan 36 aylıktan küçük çocukların % 7-13'ünde bakteriyemi ve CBE meydana geldiğini göstermiştir^{18,118,119} *Haemophilus influenza tip b* ve *Streptococcus pneumoniae* aşılarının kullanımından itibaren ateşli çocuklarda % 1,6-1,8 oranında gizli bakteriyemi ile birlikte, birçok yeni çalışma CBE'nin oranında da anlamlı bir düşme olduğunu göstermiştir.^{30,120} Pulliam ve arkadaşları¹⁰⁰ 39°C'nin üzerinde ateşi olan 1-36 ay arası 77 çocuk incelemiş ve 14 (% 18)'ünde CBE geliştiğini bildirmişlerdir. Carroll ve Silverstein¹²¹ Pulliam ve arkadaşlarının¹⁰⁰ çalışmasında CBE sıklığının diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğunu ve bunun hasta seçiminde sergilenen taraflılık nedeniyle olabileceği; yani daha hasta görülen olguların da çalışmaya alınmış olabileceği belirtilmiştir.

Isaacman ve arkadaşları¹²² ateş ile başvuran 3-36 ay arası 256 hasta incelemiş ve 29 (% 11) CBE olgusu tanımlamışlardır. Fizik bakılarında yerel odak bulunmayan bu hastaların 17'sinde pnömoni, 3'ünde bakteriyemi ve 9'unda idrar yolu enfeksiyonu tanımlamışlardır.

Bachur ve Harper¹²³ çalışmalarında çalışmaya alınan 5.279 ateşli çocuğun 373 (% 7)'ünde CBE geliştiğini belirtmişlerdir.

Bandyopadhyay ve arkadaşlarının¹²⁰ yaptığı 2.641 olguluk bir çalışmada CBE oranı % 1,4 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan 318 hastanın 10 (% 3,1)'unda CBE gelişti. Bu hastaların 4'ünde gizli bakteriyemi, 2'sinde pnömoni, 2'sinde İYE, 1'inde menenjit ve 1'inde de bakteriyel enterit gelişti (Tablo 11). Çalışmamızda CBE gelişen hasta oranı diğer

çalışmalarla uyumludur; ancak hasta seçiminde katı davranmasaydık ve CBE olasılığı olan hastalara ampirik antibiyotik tedavisi vermeseydik bu oranın artabileceğini düşünmekteyiz.

Bakteriyemik çocuklar tedavi edilmediği takdirde yaklaşık % 5-10'unda bakteriyel menenjit, %10'unda yerel bakteriyel enfeksiyon gelişir, % 30 kadarında ise ateş ve bakteriyemi devam eder.^{46,64,105,124} Bu geniş hastalık yelpazesi konak etmenleri ile ilişkili olabilir. Ayrıca mikroorganizmanın cinsine göre hastalığın klinik gidişi ve komplikasyonları da değişebilir

S. pneumoniae değişik çalışmalarda en çok saptanan etkindir. Myers ve arkadaşları¹²⁵ gizli bakteriyemili 7 hastayı sundukları yazılarında 3 hastada (% 42) menenjit, 1 hastada (% 14) pnömöni, 1 hastada (% 14) otitis media geliştiğini bildirmişlerdir. Diğer çalışmaları incelediklerinde gizli bakteriyemi saptanan 66 hastanın 8'inde (% 12) menenjit geliştiğini ortaya çıkarmışlardır.

Feder¹²⁶ ayaktan izlenen *S. pneumoniae* bakteriyemili 88 hastayı incelemiştir. Başlangıçta antibiyotik tedavisi almayan 77 hastadan 31 (% 40)'inde kendiliğinden iyileşme olurken, 22 (% 29)'sinde ikinci kültürde üreme olmadığı halde ateş veya diğer yakınmalar devam etmiş, 17 (% 22)'sinde ateş ve bulgular devam ettiği gibi ikinci kültürde de üreme olmuş ve 7 (% 10)'sinde menenjit gelişmiştir.

Rosenberg ve Cohen¹²⁷ antibiyotik tedavisi verilmeden izlenen 30 pnömokok bakteriyemili hastadan 3 (% 10)'ünde menenjit geliştiğini, 2 (% 7)'sinde bakteriyeminin devam ettiğini bildirmişlerdir.

Baraff ve arkadaşlarının²³ gizli bakteriyemili hastalarda etyolojik mikroorganizmanın bakteriyel menenjit ile ilişkisini bir meta-analiz ile araştırdıkları çalışmalarında bakteriyel menenjit tehlikesi *S. pneumoniae* için % 5,8, *H. influenzae* için % 26,6 bulunmuştur.

Bir meta-analizde *S. pneumoniae* gizli bakteriyemisi olan çocuklardan hiç antibiyotik almayanlarda bakteriyel enfeksiyon gelişme oranı % 5,7, menenjit oranı % 2,7 olarak bildirilmiştir.¹²⁸

Bir başka çalışmada *S. pneumoniae* gizli bakteriyemisi olan çocuklarda bakteriyel menenjit tehlikesi antibiyotik almayan grupta % 4,0, ağızdan antibiyotik alan grupta % 0,8, parenteral antibiyotik alan grupta ise % 0,4 olarak bulundu.¹²⁹

H. influenzae tip *b* *S. pneumoniae* ile karşılaştırıldığında yerel bakteriyel hastalık gelişme oranı *H. influenzae* tip *b* bakteriyemisinde daha yüksektir.¹³ Marshall ve arkadaşları¹³⁰ beklenmedik *H. influenzae* tip *b* bakteriyemisi saptanan 42 çocukta % 7 oranında menenjit geliştiğini bildirmişlerdir.

Korones ve arkadaşları¹³¹ ise *H. influenzae* tip *b* 'nin neden olduğu gizli bakteriyemili 69 hastanın 36 (% 52)'sında yerel komplikasyon, 17 (% 25)'sinde menenjit geliştiğini bildirmektedirler.

N. meningitidis, genellikle ağır yaygın hastalığa yol açar. Friedman ve Fleischer'in¹³² rapor ettikleri 30 olguda enfeksiyonlar ağızdan amoksisilin tedavisi ile düzelmiştir. Dashefsky ve arkadaşları⁹⁶ *N. meningitidis*'in yol açtığı "beklenmedik bakteriyemi" saptanan 12 hastadan 2 (%17)'sinde inatçı bakteriyemi, 3 (% 25)'ünde menenjit saptandığını bildirmişlerlerdir. Shapiro ve arkadaşları¹³ gizli bakteriyemili 310 hastada bakteriyel menenjit gelişme tehlikesinin *N. meningitidis* için en yüksek olduğunu, bunu *H. influenzae*'nin izlediğini ortaya koymuşlardır. Sullivan ve LaScolea¹³³ *N. meningitidis* gizli bakteriyemisi olan 13 çocuktan 4 (% 31)'ünde menenjit geliştiğini 3 (% 23)'ünde bakteriyeminin devam ettiğini bildirmişlerdir.

B grubu streptokokların yol açtığı gizli bakteriyemi ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır.⁵⁻⁷ Pena ve arkadaşları⁷ antibiyotik verilmeyen 8 hastanın 3 (% 38)'ünde inatçı bakteriyemi, 1 (% 13)'inde yerel komplikasyon (septik artrit) geliştiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gizli bakteriyemi saptanan 4 hastada da komplikasyon gelişmeden iyileşme sağlandı. Bu sonucun bakteriyeminin doğal seyri yanında CBE olasılığı yüksek olan olgulara erken dönemde verdiğimiz ampirik antibiyotik tedavisinin etkisinin olabileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte 6 hastada bakteriyemi olmaksızın CBE gelişti.

CBE gelişimini öngörebilmek için klinik ve laboratuvar değişkenleri üzerinde değişik çalışmalar yapılmıştır:

Pulliam ve arkadaşları,¹⁰⁰ genel görünüm, yaş, cinsiyet, vücut sıcaklığı ve ateş süresini CBE gelişen ve gelişmeyen hastaları ayırt etmede yararlı bulmazken, lökosit sayısı, ANS ve CRP sonuçlarını bu ayırmada yararlı bulmuştur. Bu çalışmada çoğul lojistik regresyon analizi ile CBE için anlamlı tek göstergenin CRP olduğu bulunmuştur. Lökosit sayısı, ANS ve CRP kullanılarak ROC analizi yapılmış; ROC eğrilerinin altında kalan alanlar CRP, lökosit sayısı ve ANS için sırasıyla 0,905, 0,805

ve 0,761 bulunmuştur. ROC analizine dayanılarak her değişken için duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu değerler belirlenmiştir. CRP için eşik değer 7,0 olarak seçildiğinde CBE için duyarlılık % 79, özgüllük % 76 olarak bulunmuş; ANS için sınır değer 10.200/mm³ olarak seçildiğinde CBE için duyarlılık % 71, özgüllük % 76 olarak bulunmuş; WBC için eşik değer 15.000/mm³ olarak alındığında ise CBE için duyarlılık % 64, özgüllük ise % 67 olarak bulunmuştur.

Isaacman ve arkadaşlarının¹²² çalışmasında cinsiyet, ateş süresi ve yaş CBE gelişen ve gelişmeyen hastaların ayırımında yararlı bulunmamış, fakat ortalama ateş yüksekliği CBE olasılığının belirlenmesinde önemli bulunmuştur. CBE'si olan çocuklarda, CBE'si olmayanlara oranla ortalama vücut sıcaklıkları (40,2°C'ye karşılık 40,0°C), lökosit sayıları (19.700/mm³'e karşılık 11.400/mm³), ANS (13.800/mm³'e karşılık 6.600/mm³) ve CRP değerleri (5,6 mg/dl'ye karşılık 1,5 mg/dl) daha yüksek bulunmuştur. ROC kullanılarak belirlenen en iyi öngörüsül model 10.600/mm³'lük sınır ile ANS bulunmuş ve CBE için duyarlılığı % 69 ve özgüllüğü % 79 bulunmuştur.

Pratt A ve Attia MV'nin¹³⁴ çalışmalarında 12 saatten fazla ateşi devam eden olgularda CBE olasılığını öngörmeye CRP, lökosit sayısı ve ANS'den daha etkin bulunmuştur.

Andreola B ve arkadaşlarının¹³⁵ çalışmasında CBE tehlikesinin belirlenmesinde prokalsitonin, CRP, lökosit sayısı ve ANS anlamlı bulunmakla birlikte CRP ve prokalsitonin CBE gelişimini öngörmeye lökosit sayısı ve ANS'ye göre daha etkin bulunmuştur.

Çalışmamızda CBE gelişen ve gelişmeyen hastaların ayırımında cinsiyet, yaş, ateş yüksekliği ve CRP düzeyi anlamlı bulunmadı. 3 günden kısa ve 7 günden uzun süren ateş CBE olasılığı için anlamlı bulunmadı.

Lökosit sayısı, ANS, parçalı yüzdesi, çomak yüzdesi ve toksik granülasyon CBE gelişen ve gelişmeyen hastaları belirlemede anlamlı bulundu.

CBE gelişen hastalarda CBE gelişmeyen hastalara göre ortalama lökosit sayısı (16.455'e karşılık 12.650/mm³) ortalama ANS (12.305'e karşılık 7.528/mm³) ve ortalama parçalı yüzdesi (% 80'a karşılık % 60) anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ortalama CRP düzeyi CBE gelişen hastalarda CBE gelişmeyen hastalara göre (48,8'e karşılık 19,8mg/l) yüksek olmasına karşın anlamlı değildi.

Değişkenlerin hepsine ROC analizi uygulandı, sadece parçalı yüzdesi, ANS ve

lökosit sayısı CBE olgularını belirlemede etkin güce sahip bulundu. Eğri altında kalan alanlar sırasıyla 0,863 (0,789–0,937), 0,837 (0,767–0,938) ve 0,687 (0,577–0,798) idi (Tablo 14).

Duyarlılığı ve özgüllüğü mümkün olabilecek en yüksek değerde tutarak parçalı yüzdesi, ANS ve lökosit sayısı için eşik değer belirlendi. Lökosit sayısı için $15.000/\text{mm}^3$ en iyi eşik değeri ve CBE için duyarlılığı % 70, özgüllüğü % 66 bulundu. Parçalı yüzdesi için en uygun eşik değer % 70 idi ve CBE için duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 65 bulundu. ANS için en uygun eşik değer $10.000/\text{mm}^3$ ve CBE için duyarlılığı % 90, özgüllüğü % 74 bulundu (Tablo 15).

Pulliam ve arkadaşlarının¹⁰⁰ çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda ateş yüksekliği CBE gelişen hastaların belirlenmesinde anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni ülkemizde doktor önerisi dışında ateş düşürücü kullanımının yaygın olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda CBE olasılığı için Lökosit sayısının $15.000/\text{mm}^3$ eşik değeri ve bu sınırın CBE için duyarlılık ve özgüllüğü diğer çalışmalarla benzerdir.

Çalışmamızda CBE olasılığı için ANS'nin $10.000/\text{mm}^3$ eşik değeri diğer çalışmalarla benzerdir. Bu sınırın CBE için özgüllüğü diğer çalışmalarla benzer fakat duyarlılığı çalışmamızda oldukça yüksek bulunmuştur.

Son zamanlarda yayımlanan bazı çalışmalar CRP'nin CBE gelişme tehlikesini belirlemede ANS ve lökosit sayısından daha iyi bir belirleyici olduğunu belirtmektedir.^{100,134,135} Fakat bizim çalışmamızda CBE gelişen ve gelişmeyen hastaların ayırımında CRP düzeyi anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda CBE gelişen hasta sayısının düşük olması CRP'nin değerlendirilmesini olumsuz etkilemiş olabilir. Bununla birlikte CBE tehlikesini belirlemede CRP'nin, ANS ve lökosit sayısından daha iyi bir belirleyici olduğunu söyleyebilmek için olgu sayısı bakımından daha kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğuna inanıyoruz.

Todd'un çalışmasında¹⁰⁸ CBE gelişiminde lökosit, ANS ve çomak sayıları karşılaştırılmıştır. ANS ve mutlak çomak sayısının, lökosit sayısı, parçalı oranı ve çomak oranından daha duyarlı bulunduğu bu çalışmada $10.000/\text{mm}^3$ ANS ve/veya $500/\text{mm}^3$ çomak varlığının % 80 oranda CBE anlamına geldiği (duyarlılık % 75) bildirilmiştir.

Çalışmamızda periferik kan yaymasındaki parçalı oranı, CBE için tehlikeli hastaları belirlemede ANS ve lökosit sayısından daha etkin bulundu (Tablo 14). CBE

gelişen hastaların tamamında periferik kan yaymasında parçalı oranı %70 ve üzerindedir. Bu sonucun çalışmamıza aldığımız hastaların, belirlediğimiz hedef gruba uygunluğunu göstermeye yönelik iyi bir test olabileceğini düşünüyoruz.

Todd'un¹⁰⁸ yaptığı çalışmaya benzer olarak çalışmamızda ANS ve lökosit sayısı periferik kan yaymasındaki çomak oranından etkin bulunmuştur.

CBE gelişen ve gelişmeyen hastaların ayırımında toksik granülasyon ile ilgili çalışma bulamadık. Bizim çalışmamızda CBE gelişen ve gelişmeyen hastaların ayırımında toksik granülasyon ileri derecede anlamlı bulundu.

Lökosit sayısı için $15.000/\text{mm}^3$ en iyi eşik değeri ve CBE için duyarlılığı % 70, özgülüğü % 66 bulundu (Tablo 15). Biz sadece Lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ ve üzerinde olanları CBE için tehlikeli görüp antibiyotik tedavisi verseydik gerçekten CBE gelişen 7 hastayı önceden doğru tahmin ederken 3 hastada CBE gelişmesine karşın tahmin edemediğimiz için tedavi vermeyecektik. Bununla birlikte 105 hastaya gerekli olmadığı halde antibiyotik tedavisi verecektik.

ANS için en uygun eşik değeri $10.000/\text{mm}^3$ idi ve CBE için duyarlılığı % 90, özgülüğü % 74 bulundu (Tablo 15). Biz ANS $10.000/\text{mm}^3$ ve üzerinde olanları CBE için tehlikeli görüp antibiyotik tedavisi verdiğimizde; CBE gelişen 10 hastadan 9'una tedavi vermekle beraber 1 hastaya tedavi vermeyecektik. Bununla birlikte 80 hastaya gerekli olmadığı halde antibiyotik tedavisi verecektik.

Parçalı yüzdesi için en uygun eşik değeri % 70 idi ve CBE için duyarlılığı % 100, özgülüğü % 65 bulundu (Tablo 15). Biz periferik yaymada parçalı oranı % 70 ve üzerinde olanlara antibiyotik tedavisi verdiğimizde CBE gelişen bütün olguları önceden tahmin edip tedavi vermiş olacaktık. Bunun yanında 108 hastaya gerekli olmadığı halde antibiyotik tedavisi verecektik.

Ateş ≥ 39 °C ve lökosit sayısı mm^3 'te ≥ 15.000 olan olguları CBE için yüksek tehlikeli olarak değerlendirerek ampirik antibiyotik tedavisi verdik. Ateş ≥ 39 °C ve lökosit sayısı mm^3 'te ≥ 15.000 olan 51 olgunun 4 (% 7,8)'ünde CBE gelişti. Ateş < 39 °C veya ateş ≥ 39 °C fakat lökosit sayısı mm^3 'te < 15.000 olan 261 olgunun 6 (% 2,2)'sında CBE gelişti. Ateş ≥ 39 °C ve lökosit sayısı mm^3 'te ≥ 15.000 sınır değeri için duyarlılık % 40, özgülük % 85 bulundu (Tablo15). Bu durumda CBE gelişen 10 hastadan 6'sını önceden saptayamayarak tedavi vermedik. Bunun yanında 47 hastaya gerekli olmadığı halde antibiyotik tedavisi verdi

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

6. 1. Sonuçlar

- Çalışmaya odağı belirsiz 318 ateşli çocuk alındı. Bunların 127 (% 39,9)'si kız, 191(% 60,1)'i erkekti. 307(% 96,5) hastanın rutin aşıları tam, 11(% 3,5) hastanın aşıları eksik veya hiç yapılmamıştı. 98(% 30,8) hastaya daha öncesinde Hib aşısı yapılmış, 220 (% 69,2) hastaya Hib aşısı yapılmamıştı. Bakteriyemi saptanan ve saptanmayan olgular arasında cinsiyet, rutin aşılama ve Hib aşılması açısından fark gözlenmedi.
- 318 olgunun 308'ine telefonla ulaşılarak evlerinden hasta izlemi yapıldı. Birinci gün ateşi devam eden 307 olgunun 4 (% 1,3)'ünde, 2.gün ateşi devam eden 268 olgudan 4 (% 1,5)'ünde, 3.gün ateşi devam eden 98 olgunun 4 (% 4,1)'ünde, 7.gün ateşi devam eden 11 olgunun 2 (% 18,2)'sinde bakteriyemi saptandı. 14.gün ateşi devam eden yalnızca 1 olgu vardı ve bu olguda bakteriyemi saptanmadı. 21.gün 308 hastanın hiçbirinde ateş gözlenmedi. 3.gün ateşi ($p = 0,01$) ve 7.gün ateşi ($p = 0,007$) bakteriyemi açısından anlamlı bulundu.
- Bakteriyemi saptanan olguların yaş ortalaması $17,0 \pm 5,3$ ve dağılım aralığı 12-24 ay idi ve gizli bakteriyemi için yaş anlamlı bulunmadı ($p = 0,466$).
- Bakteriyemi saptanan olgularda ortalama ateş $38,6 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ ve dağılım aralığı $38,4-39,0^{\circ}\text{C}$ idi ve ateş yüksekliği gizli bakteriyemi için anlamlı bulunmadı ($p = 0,719$).
- Bakteriyemi saptanan olguların ortalama lökosit sayısı mm^3 te 15.552 ± 1.656 ve dağılım aralığı mm^3 te 13.300-17.100 idi ve lökosit sayısı gizli bakteriyemi için anlamlı bulunmadı ($p = 0,219$).
- Bakteriyemi saptanan olguların ortalama ANS mm^3 te 11.646 ± 1.405 ve dağılım aralığı mm^3 te 10.640-13.680 idi ve ANS gizli bakteriyemi için anlamlı bulundu ($p = 0,028$).
- Bakteriyemi saptanan olguların ortalama parçalı yüzdesi $75 \pm 5,8$ ve dağılım aralığı % 70-80 arasında idi ve parçalı yüzdesi gizli bakteriyemi için anlamlı bulundu ($p = 0,032$).

- Bakteriyemi saptanan olguların ortalama çomak yüzdesi $8,7 \pm 3,0$ ve dağılım aralığı % 5–12 idi ve çomak yüzdesi gizli bakteriyemi için anlamlı bulundu ($p = 0,002$).
- Bakteriyemi saptanan olguların ortalama CRP değeri $82,1 \pm 31,7$ mg/lt ve dağılım aralığı 44,0–121,4 mg/lt idi ve CRP gizli bakteriyemi için anlamlı bulundu ($p = 0,006$).
- Periferik kan yaymalarında toksik granülasyon görülen 107 olgunun 4 (% 3,4)'ünde bakteriyemi saptandı ve toksik granülasyon gizli bakteriyemi için anlamlı bulundu ($p = 0,012$).
- Çalışmaya alınan 318 olgunun 4 (% 1,3)'ünde gizli bakteriyemi saptandı. 34 (% 10,7)'ünde kontaminan bakteri üredi ve 280 (% 88) kan kültürü sterilildi.
- Çalışmaya alınan 318 olgunun 10 (% 3,1)'unda CBE gelişti. Bu olguların 4'ünde gizli bakteriyemi, 2'sinde pnömoni, 2'sinde İYE, 1'inde menenjit ve 1'inde de bakteriyel enterit gelişti.
- Çalışmaya alınan 127 kız hastanın 3 (% 2,4)'ünde; 191 erkek hastanın 7 (% 3,7)'sinde CBE saptandı ve cinsiyet farkı CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulunmadı ($p = 0,745$).
- Çalışmaya alınan 11 hastanın aşıları eksik veya hiç yapılmamıştı. Bunlardan sadece 1 (% 9,1)'inde CBE gelişti. Aşıları tam olan 297 hastanın 9 (% 2,9)'unda CBE gelişti. Aşı durumu CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulunmadı ($p = 0,300$).
- Hib aşısı olmayan 220 hastanın 8 (% 3,6)'inde CBE gelişti. Hib aşısı olan 98 olgunun 2 (% 2)'sinde CBE gelişti ve Hib aşılama CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulunmadı ($p = 0,999$).
- Birinci gün ateşi devam eden 307 olgunun 10 (% 3,3)'unda, 2.gün ateşi devam eden 268 olgunun 9 (% 3,4)'unda, 3.gün ateşi devam eden 98 olgunun 8 (% 8,2)'inde, 7.gün ateşi devam eden 11 olgunun 7 (% 63,4)'sinde CBE gelişti. 14.gün ateşi devam eden 1 (% 100) olgu vardı ve bu olguda da CBE gelişti. 14.gün ateşi olmayan 307 olgunun 9 (% 2,9)'unda CBE gelişti. 21.gün 308 hastanın hiçbirinde ateş gözlenmedi. 3.gün ateşi ($p = 0,002$) ve 7.gün ateşi ($p = 0,000$) CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulundu.

- CBE gelişen olguların yaş ortalaması $22,4 \pm 9,1$ ay ve dağılım aralığı 12–36 ay idi ve yaş CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulunmadı ($p=0,658$).
- CBE gelişen hastaların ortalama ateşi $38,8 \pm 0,5$ °C ve dağılım aralığı 38–39,5 °C idi. Ateş yüksekliği CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulunmadı ($p=0,711$).
- CBE gelişen olguların ortalama lökosit sayısı mm^3 'te 15.731 ± 2.690 ve dağılım aralığı mm^3 'te 10.300–19.700 idi ve lökosit sayısı CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulundu ($p=0,044$).
- CBE gelişen olguların ortalama ANS mm^3 'te 12.305 ± 2.578 ve dağılım aralığı mm^3 'te 8.240–17.730 idi ve ANS CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulundu ($p=0,000$).
- CBE gelişen olguların ortalama parçalı yüzdesi $78,2 \pm 7,7$ ve dağılım aralığı % 70–90 arasında idi ve parçalı yüzdesi CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulundu ($p=0,000$).
- CBE gelişen olguların ortalama çomak yüzdesi $5,1 \pm 4,7$ ve dağılım aralığı % 0–12 idi ve çomak yüzdesi CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulundu ($p=0,000$).
- CBE gelişen olguların ortalama CRP düzeyi $48,8 \pm 42,1$ mg/lt ve dağılım aralığı 6,1–121,4 mg/lt idi ve CRP CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulunmadı ($p=0,171$).
- Periferik kan yaymalarında toksik granülasyon görülen 107 olgunun 9 (% 8,4)'unda CBE gelişti ve toksik granülasyon CBE olasılığını belirlemede anlamlı bulundu ($p<0,001$).
- Değişkenlerin hepsine ROC analizi uygulandı. Sadece parçalı yüzdesi, ANS ve lökosit sayısı CBE olgularını belirlemede etkin güce sahip bulundu. Eğri altında kalan alanlar sırasıyla 0,863 (0,789–0,937), 0,837 (0,767–0,938) ve 0,687 (0,577–0,798) idi. Çomak yüzdesi, CRP düzeyi, yaş ve ateş yüksekliğinin etkinliğinin olmadığı görüldü. Eğri altında kalan alanlar sırasıyla 0,660 (0,475–0,846), 0,627 (0,435–0,820), 0,541 (0,388–0,693), 0,534 (0,352–0,716) idi.
- Parçalı yüzdesi için 70 değeri sınır alındığında; parçalı yüzdesi <70 olan 200 olgunun hiç birinde CBE gelişmedi. Parçalı yüzdesi ≥ 70 olan 118 olgunun 10 (% 8,5)'unda CBE gelişti. Bunlar CBE olgularının tamamını oluşturuyordu. %70 parçalı oranı sınır değeri için duyarlılık % 100, özgüllük % 65, pozitif

prediktif değer % 8,5, negatif prediktif değer % 100 idi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,000$).

- ANS için 10.000 değeri sınır alındığında, ANS mm^3 'te <10.000 olan 229 olgunun 1 (% 0,4)' inde CBE gelişti. ANS mm^3 'te ≥ 10.000 olan 89 olgunun 9(10,1)'unda CBE gelişti. 10.000 sınır değeri için, duyarlılık % 90, özgülük % 74, pozitif prediktif değer % 10, negatif prediktif değer % 99,6 idi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,000$).
- Ateş ≥ 39 °C ve lökosit sayısı mm^3 'te ≥ 15.000 olan 51 olgunun 4 (% 7,8)'ünde CBE gelişti. Ateş < 39 °C veya ateş ≥ 39 °C fakat lökosit sayısı mm^3 'te < 15.000 olan 261 olgunun 6 (% 2,2)'sında CBE gelişti. Ateş ≥ 39 °C ve lökosit sayısı mm^3 'te ≥ 15.000 sınır değeri için duyarlılık % 40, özgülük % 85 bulundu ($p=0,059$).

6. 2. Öneriler

- Gelişmiş ülkelerde etkin aşılama yöntemiyle gizli bakteriyemi ve ciddi bakteriyel enfeksiyon oranı azalmıştır.
- Ülkemizde 1 Ocak 2007 tarihinden itibaren Hib aşısı ulusal aşı programına alınmıştır.
- Odağı belirsiz ateşli olgularda gizli bakteriyemi sıklığı çok düşük olduğundan en uygun koşullarda bile gizli bakteriyemi tanısını koyduracak mükemmel bir test yoktur.
- Konjuge pnömokok aşısının yaygınlaşması ile ateşli çocukların yönetimi için 1993 yılında yayınlanan ve kullanılmakta olan rehberin, daha az test daha az olası tedavi yönünden tekrardan gözden geçirilmesi gerekebilir.
- Konjuge pnömokok aşısının yaygınlaşması ile gizli pnömokokkal bakteriyemi prevalansı % 90 düştüğünde, lökosit sayısı ve ANS ile tarama yapmak kullanışsız hale gelecektir.
- Çalışmaya aldığımız 38 °C ve üzeri odağı belirsiz ateşi olan 3-36 ay arası 318 olgunun 4 (% 1,3)'ünde gizli bakteriyemi saptandı. Bakteriyemili olgulardan *S.aureus* (2), *S. pneumoniae* (1), ve grup *B streptokok* (1) izole edildi.
- Bakteriyemi saptanan hastaları belirlemede cinsiyet, yaş, ateş yüksekliği, 3 günden kısa ve 7 günden uzun süren ateş ve lökosit sayısı anlamlı bulunmadı. ANS, CRP düzeyi ve periferik kan yaymasında parçalı ve çomak yüzdesi bakteriyemi saptananlarda saptanmayanlara oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu. Periferik kan yaymasında toksik granülasyon görülmesi bakteriyeminin belirlenmesinde anlamlı bulundu.
- Çalışmamızda 10 (%3,1) olguda CBE gelişti. Bu olguların 4'ünde bakteriyemi, 2'sinde pnömoni, 2'sinde İYE, 1'inde menenjit ve 1'inde de bakteriyel enterit gelişti.
- CBE tehlikesini belirlemede cinsiyet, yaş, ateş yüksekliği, 3 günden kısa ve 7 günden uzun süren ateş ve CRP düzeyi anlamlı bulunmadı. CBE gelişen olgularda gelişmeyenlere oranla lökosit sayısı, ANS ile birlikte periferik kan yaymasında parçalı ve çomak yüzdesi anlamlı şekilde yüksek bulundu. Periferik kan yaymasında toksik granülasyon görülmesi CBE tehlikesinin

belirlenmesinde anlamlı bulundu. CBE gelişiminin öngörülmesinde önem sırasıyla parçalı yüzdesi, ANS ve lökosit sayısı etkin bulundu.

- Periferik yaymada % 70 ve üzerindeki parçalı oranı CBE olasılığı için % 100 duyarlılığa sahiptir.
- Lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ ve üzerinde, ANS $10.000/\text{mm}^3$ ve üzerinde veya parçalı oranı % 70 ve üzerinde olan olgularda CBE olasılığı yüksekti.
- Ateşi $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve üzerinde birlikte lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ ve üzerinde olan olguların CBE için tehlikeli olabileceğini düşünerek ampirik antibiyotik tedavisi verdik. Bu öngörü ile CBE gelişen 10 hastadan sadece 4'ünü doğru olarak saptayabildik. Bunun yanında yakın izlem ve özgül tedavilerle hastaların tamamı sekelsiz iyileşti.
- Yaşamdaki ve tıp uygulamalarındaki tüm tehlikeleri yok etmek olası değildir. Bu yönetim şekillerinin birincil hedefleri gizli bakteriyel enfeksiyon açısından yüksek tehlike altındaki çocukları belirlemek ve hem hafif, hem de daha ciddi sekellerin oluşumunu önlemek için akılcı antibiyotik kullanımına rehberlik etmektir.¹²⁹

7. KAYNAKLAR

1. **Kuppermann N.** Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am* **1999**; 46:1073-1109.
2. **Torphy DE, Ray CG.** Occult pneumococcal bacteremia. *Am J Dis Child* **1970**; 119(4):336-338.
3. **Stoll ML, Rubin LG.** Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a children's hospital emergency department and urgent care center. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2004**; 158:671-675.
4. **Lorin MI, Feigin RD.** Fever Without Localizing Signs and Fever of Unknown Origin, Feigin RD, Cherry JD, Eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, **1998**:820-823.
5. **Rathore MH, Barton LL.** Group b streptococcus occult bacteremia. *Pediatr Emerg Care* **1992**; 8(1):36-37.
6. **Straus RH.** Fever without localized signs and group b streptococcus bacteremia in two patients 90 days of age and older. *Am J Dis Child* **1987**; 141: 940-941.
7. **Pena BMG, Harper MB, Fleisher GR.** Occult bacteremia with group b streptococci in an outpatient setting. *Pediatrics* **1998**; 102(1): 67-72.
8. **Stern RC.** Pathophysiologic basis for symptomatic treatment of fever. *Pediatrics* **1977**; 59:92-96
9. **Klein JO.** The febrile child and occult bacteremia. *New Eng J Med* **1987**; 317(19):1219-1220.
10. **Hacmustafaoglu M.** Ateşli çocukta antibiyotik: ne zaman? *Güncel Pediatri* **2006**; 3:88-91.
11. **Baker RC, Tiller T, Bauscher SC, Bellet PS, Cotton WH, Finley AH, Lenane AM.** Severity of disease correlated with fever reduction in infants. *Pediatrics* **1989**; 103:627-631.
12. **Baron MA, Fink HD, Cicchetti DV.** Blood cultures in private pediatric practice: an eleven-year experience. *Pediatr Infect Dis*, **1989**; 8:2-7.
13. **Shapiro ED, Aaron NH, Wald ER, Chiponis D.** Risk factors for development of bacterial meningitis among children with occult bacteremia. *J Pediatr* **1986**; 109(1):15-19.
14. **Joffe M, Avner JR.** Follow-up of patients with occult bacteremia in pediatric emergency departments. *Pediatr Emerg Care* **1992**; 8(5):258-261.
15. **Crocker PJ, Quick G, McCombs W.** Occult bacteremia in the emergency department: diagnostic criteria for the young febrile child. *Ann Emerg Med* **1985**; 14(12):1172-1177.
16. **Rosenberg N.** Pediatric occult bacteremia. *Am J Emerg Med* **1983**; 1(2):231-237.
17. **Sur DK, Bukont EL.** Evaluating fever of unidentifiable source in young children. *American Family Physician* **2007**; 75:1805-1811

18. **Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E.** Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* **1988**; 112:355-360.
19. **Baker MD, Bell LM, Avner JR.** Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* **1993**; 329:1437-1441.
20. **Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR.** Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* **1992**; 120:22-27.
21. **McLellan D, Giebink GS.** Perspectives on occult bacteremia in children. *J Pediatrics* **1986**; 109(1):1-8.
22. **Teele DW, Marshall R, Klein JO.** Unsuspected bacteremia in young children, a common and important problem. *Pediatr Clin North Am* **1979**; 26(4):773-784.
23. **Baraff LJ, Oslund S, Prather M.** Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. *Pediatrics* **1993**; 92:140-143
24. **Teele DW, Dashefky B, Rakusan T.** Meningitis after lumbar puncture in children with bacteremia. *N Engl J Med* **1981**; 305:1079-1081
25. **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.
26. **LePage P, Bogaerts J, Van Goethem C.** Community-acquired bacteraemia in African children. *Lancet* **1987**; 1:1458-1461
27. **Singhi S, Kohli V, Ayyargiri A.** Bacteremia and bacterial infections in highly febrile children without apparent focus. *Indian Pediatr* **1992**; 29:1285-1289
28. **Akpede GO, Abiodun PO, Sykes RM.** Acute fevers of unknown origin in young children in the tropics. *J Pediatr* **1993**; 122:79-81
29. **Kohli V, Singhi S, Sharma P.** Value of serum c-reactive protein concentrations in febrile children without apparent focus. *Ann Trop Paediatr* **1993**; 13:373-378
30. **Lee GM, Harper MB.** Risk of bacteremia for febrile young children in the post-haemophilus influenzae type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* **1998**; 152(7):624-628.
31. **Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, Wenger JD.** Decline of childhood *haemophilus influenzae* type b (hib) disease in the hib vaccine era. *JAMA* **1993**; 269(2):221-226.
32. **Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH.** Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Annals of Emergency Medicine* **2007**; 49:772-777.
33. **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.
34. **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.
35. **Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, Schriger DL.** Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics*, **1993**; 92(1):1-12.
36. **Haddon RA, Barnett PL, Grimwood K, Hogg GG.** Bacteremia in febrile children presenting to a paediatric emergency department. *Med J Aust* **1999**; 170(10):

475- 478.

37. **Bass JW, Steele RW, Wittier RR, Weisse ME, Bell V, Heisser AH, Brien JH, Fajardo E, Wasserman GM, Vincent JM, Jones RG, Banks RA, Krober MS, Eitzen EM, Kotchmar GS, Greenwall K, Baugh JR, Robb ML, Mason JD.** Antimicrobial treatment of occult bacteremia a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J* **1993**; 12(6):466-473.
38. **Fleisher GR, Platt R.** Intramuscular antibiotic therapy for prevention of bacterial sequelae in children with occult bacteremia. *Pediatr Res* **1992**; 31:161 A.
39. **Dershewitz RA, Wigder FN, Wigder CM, Nadelman DH.** A comparative study of the prevalence, outcome and prediction of bacteremia in children. *J Pediatr* **1983**; 103(3):352-358.
40. **Carroll WL, Farrell MK, Singer JI, Jackson MA, Lobel JS.** Treatment of occult bacteremia: A prospective randomized clinical trial. *Pediatrics* **1983**; 72(5):608-612
41. **Teele DW, Pelton SI, Grant MJA, Herskowitz J, Rosen DJ, Allen CE, Wimmer RS, Klein JO.** Bacteremia in febrile children under 2 years of age: Results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a "walk-in" clinic. *J Pediatrics* **1975**; 87(2):227-230.
42. **Teach SJ, Fleisher GR.** Efficacy of an observation scale in detecting bacteremia in febrile children three to thirty-six months of age, treated as outpatients. *J Pediatr* **1995**; 126(6):877-881.
43. **Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, Steinberg J, Powell K, Christy C, Boenning DA, Overturf G, Jaffe D, Plait R.** Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr* **1994**; 124(4):504-512.
44. **Schwartz RH, Wientzen RL Jr.** Occult bacteremia in toxic appearing febrile infants: a prospective clinical study in an office setting. *Clin Pediatr* **1982**; 21(11): 659-663.
45. **Murray DL, Zonana J, Seidel JS, Yoshimori RN, Imagawa DT, St. Geme JW.** Relative importance of bacteremia and viremia in the course of acute fevers of unknown origin in outpatient children. *Pediatrics* **1981**; 68(2):157-160.
46. **McCarthy PL, Grundy GW, Spiesel SZ, Dolan TF.** Bacteremia in children: an outpatient clinical review. *Pediatrics* **1976**;57(6): 861-869.
47. **Fleisher GR.** Management of children with occult bacteremia who are treated in to emergency department. *Rev Infect Dis.* **1991**; 138(2):156-159.
48. **Akpede GO, Akenzua GI.** Aetiology and management of children with acute fever of unknown origin. *Paediatr Drugs* **2001**; 3(3):169-193.
49. **Mellors JW, Horwitz RI, Harvery MR, Horwitz SM.** A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. *Arch Intern Med* **1987**; 147(4):666-671.
50. **Powell KR.** Fever without a focus. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 15th Ed., Philadelphia:WB Saunders Company, **1996**:698-704
51. **Mazur LJ, McJones T, Kozinetz CA.** Temperature response to acetaminophen and risk of occult bacteremia: A case-control study. *J Pediatr* **1989**; 115(6):888-891.
52. **Jaffe DM.** Occult bacteremia in children. *Adv Pediatr Infect Dis* **1994**; 9:237-260.
53. **Baker RC, Tiller T, Bauster JC, Bellet PS, Cotton WH, Finley AH, Lenane AM, McHenry C, Perez KK, Shapiro RA, Stephan M, Wason S.** Severity of disease correlated with fever reduction in febrile infants. *Pediatrics* **1989**; 83(6):1016-1019.
54. **Torrey SB, Henretig F, Fleisher G, Goldstein RM, Ardire A, Ludwig S, Ruddy R.**

- Temperature response to antipyretic therapy in children: relationship to occult bacteremia. *Am J Emerg Med* **1985**; 3(3):190-192.
55. **Baker MD, Fosarelli PD, Carpenter RO.** Childhood fever: Correlation of diagnosis with temperature response to acetaminophen. *Pediatrics* **1987**; 80(3):315-318.
 56. **Yamamoto LT, Wigder HN, Fligner DJ, Rauen M, Dersheiwitz RA.** Relationship of bacteremia to antipyretic therapy in febrile children. *Pediatr Emerg Care* **1987**; 3(4):223-227.
 57. **Palandıüz A.** 3ay-5yaş Arası Çocuklarda Okült Bakteriyemi. Yandal Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, **2000**.
 58. **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**
 59. **McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, Fink HD, Baron MA, Cicchetti DV.** Observation scales to identify- serious illness in febrile children. *Pediatrics* **1982**; 70(5):802-809.
 60. **Downs SM, McNutt RA, Margolis PA.** Management of infants at risk for occult bacteremia: A decision analysis. *J Pediatr* **1991**; 118(1):11-20
 61. **Baraf FLJ, Lee SI.** Fever without source: management of children 3 to 36 months of age. *Pediatr Infect Dis J* **1992**; 11(2):146-151.
 62. **Harper MB, Bachur R, Fleisher GR.** Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* **1995**; 14(9):760-767.
 63. **Rothrock SG, Harper MB, Green SM, Clark MC, Bachur R, McIlmail DP, Giordano PA, Falk XL.** Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia? A meta-analysis. *Pediatrics* **1997**; 99(3):438-444.
 64. **Lorin M I, Feigin RD.** Fever without source and fever of unknown origin. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan S (ed). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th Ed., Philadelphia: WB Saunders, **2004**:825-836
 65. **Kupperman N, Fleisher GR, Jaffe DM.** Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* **1998**; 31(6):679-687.
 66. **Liu CH, Lehan C, Speer ME, Smith EO, Gutgesell ME, Fernbach DJ, Rudolph AJ.** Early detection of bacteremia in an outpatient clinic. *Pediatrics* **1985**; 75(5):827-831.
 67. **Adams RC, Dixon JH, Eichner ER.** Clinical usefulness of polymorphonuclear leukocyte vacuolisation in predicting septicemia in febrile children. *Pediatrics* **1978**; 62(1):67-70.
 68. **McCarthy PL, Frank AL, Ablow RC, Masters SJ, Dolan TF Jr.** Value of the C-reactive protein test in the differentiation of bacterial and viral pneumoniae. *J Pediatr* **1978**; 92(3):454-456.
 69. **Peltola H.** C-reactive protein in rapid differentiation of acute epiglottitis from spasmodic croup and laryngotracheitis, preliminary report. *J Pediatr*, **1983**;102(5):713-715.
 70. **Peltola H, Kaakkola M.** C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* **1988**; 113:641-646.
 71. **McCarthy PL, Jekel JF, Dolan TF.** Comparison of acute-phase reactants in pediatric patients with fever. *Pediatrics* **1978**; 62(5):716-720.
 72. **Rubin LG, Cormody L.** Pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b antigen detection in children at risk for occult bacteremia. *Pediatrics* **1987**; 80(1):92-96.

73. **Akahn H.** Kan kultiirleri ve klinik onemi. *Flora* **1997**; 4:242-246.
74. **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.
75. **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.
76. **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.
77. **Guerra-Caceres JG, Gotuzzo-Herencia E, Crosby-Dagnino E.** Diagnostic value of bone marrow culture in typhoid fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1979**; 73:680-683.
78. **Akçam M.** Üç yaşından küçük ocuklarda odaksız ateş ve tedavisi. *Klinik Pediatri* **2004**; 3(1):21-25.
79. **Bilgehan H.** Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 2. Baskı. İzmir: Fakülteler Kitapevi **1995**:319-328
80. **Alfa M, Sanche S, Roman S, Fiola Y, Lenton P, Harding G.** Continuous quality improvement for introduction of automated blood culture instrument. *J Clin Microbiol* **1995**; 33:1185-1191
81. **SPSS Inc.** SPSS for Windows. Version 15.0, Chicago: SPSS Inc., **2006**
82. **Baker DM, McCarthy PL.** Fever and occult bacteremia in infants and Young Children. Jenson HB, Baltimore RS, Eds. *Pediatric Infectious Diseases*. 2th Ed., Philaelfhia: WB Saunders, **2002**:268-274
83. **Mocan H.** Enfeksiyon Hastalıkları. Tuzcu M. Nelson Essentials of Pediatrics(Türkçe Çeviri), 2. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, **1994**: 297-394.
84. **Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH JR, Powell KR, Schriger DL.** Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Agency for Health Care Policy and Research. Ann Emerg Med* **1993**; 22(7):1198-1210.
85. **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.
86. **McIntosh K.** Community-acquired pneumonia in children. *N Eng J Med* **2002**; 346(6):429-437.
87. **Barson WJ.** Clinical manifestations and diagnosis of community-aquired pneumonia in children. Version 12.3 [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (accessed October, **2007**).
88. **Emre S.** Üriner sistem enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*, 3.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri, **2002**:1203-1207
89. **Health Care Guideline:** Diagnosis and Treatment of Otitis Media in Children. Bloomington (MN): *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)* (**2001**) Jul.26p
90. **Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al.** Prac tice for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* **1993**; 92:1-12.
91. **Baraff LJ.** Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* **2000**; 36:602-612.
92. **Young P.** The management of febrile infants by primary-care pediatricians in Utah:comparison with published practice guidelines. *Pediatrics* **1995**; 95:623-627.
93. **Isaacman DJ, Kaminer K, Veligeti H, Jones M, Davis P, Mason JD.** Comperative practice patterns of emergency medicine physicians and pediatric emergency medicine physicians managing fever in young children. *Pediatrics* **2001**; 108:354-358.

94. **Burke JP, Klein JD, Gezon FM.** Pneumococcal bacteremia: Review of 111 cases, 1957-1969, with special reference to cases with undetermined focus. *Am J Dis Child* **1971**; 121(4):353-359.
95. **Jacobs NM, Lerdkachornsuk S, Metzger WI.** Pneumococcal bacteremia in infants and children: A ten-year experience at the Cook County Hospital with special reference to the pneumococcal serotypes isolated. *Pediatrics* **1979**; 64(3):296-300.
96. **Dashefsky B, Teele DW, Klein JO.** Unsuspected meningococemia. *J Pediatr* **1983**; 102(1):69-72.
97. **Bonadio WA.** Systemic bacterial infections in children with fever greater than 41 °C. *Pediatr Infect Dis J* **1989**; 8:120-121
98. **Press S.** Association of hyperpyrexia with serious disease in children. *Clin Pediatr* **1994**; 33:19-25
99. **Jaffe DM, Fleisher GR.** Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics* **1991**; 87(5): 670-674.
100. **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.
101. **West DC, Andrada E, Azari R, et al.** Predictors of bacteremia in febrile children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* **2002**; 24:279-283.
102. **Yamamoto LG, Worthley RG, Melish ME, Seto DS.** A revised decision analysis of strategies in the management of febrile children at risk for occult bacteremia. *Am J Emerg Med* **1998**; 16(2):193-207.
103. **Long SS.** Antibiotic therapy in febrile children: 'best-laid schemes'. *J Pediatr* **1994**; 124:585-588.
104. **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
105. **Baron MA, Fink HD.** Bacteremia in private pediatric practice. *Pediatrics* **1980**; 66(2):171-175.
106. **Kupperman N, Nalley R, Inkelis SA, Fleisher GR.** Clinical and hematologic features do not reliably identify children with unsuspected meningococcal disease. *Pediatrics* **1999**; 103(2):E20.
107. **Gombos MM, Bienkowski RS, Gochman RF, Billett HH.** The absolute neutrophil count: is it the best indicator for occult bacteremia in infants? *Am J Clin Pathol* **1998**; 109(2):221-225.
108. **Todd JK.** Childhood infections. Diagnostic value of peripheral white blood cell and differential cell counts. *Am J Dis Child* **1974**; 127(6): 810-816.
109. **Bennish M, Beem MO, Ormiste V.** C-reactive protein and zeta sedimentation ratio as indicators of bacteremia in pediatric patients *J Pediatr* **1984**; 104(5):729-732
110. **Alausa KO, Montefiore D, Sogbetun AO.** Septicaemia in the tropics: a prospective epidemiological study of 146 patients with a high case fatality rate. *Scand J Infect Dis* **1977**; 9:181-185.
111. **Akpede GO, Adeyemi O, Ambe JP.** Trends in the susceptibility to antimicrobial drugs of common pathogens in childhood septicaemia in Nigeria:experience at the University of Maiduguri Teaching Hospital, Nigeria, 1991-1994. *Int J Antimicrob Agents* **1995**; 6:91-97
112. **Dellagrammaticas HD, Tapratzi T, Kourakis G.** Comparison of five tests used in diagnosis of neonatal bacteraemia [letter]. *Arch Dis Child* **1989**; 64:429
113. **Weinstein MP.** Clinical importance of blood cultures. *Clin Lab Med* **1994**; 14(1):9-16.
114. **Durbin WA, Szymczak EG, Goldmann DA.** Quantitative blood cultures in childhood bacteremia. *J Pediatr* **1978**; 92(5):778-780.
115. **Sullivan TD, LaScolea LJ Jr, Neter E.** Relationship between the magnitude of bacteremia in children and the clinical disease. *Pediatrics* **1982**; 69(6):699-702.

116. **Bell LM, Alpert G, Campos JM, Plotkin SA.** Routine quantitative blood cultures in children with *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* **1985**; 76(6):901-904.
117. **Segal GS, Chamberlain JM.** Resources utilization and contaminated blood cultures in children at risk for occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* **1998**; 152:624-628.
118. **Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM.** Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila)* **2000**; 39:81-88.
119. **Baraff LJ.** Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* **2000**; 36:602-614.
120. **Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, Friedlander JR, Hennes H.** Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post-*Haemophilus influenzae* era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2002**; 156:512-516
121. **Carroll AA, Silverstein M:** C-Reactive protein? *Pediatrics* **2002**; 110:422.
122. **Issacman DJ, Burke BL:** Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2002**; 156:905-909.
123. **Bachur RG, Harper MB.** Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* **2001**; 108(2):311-316.
124. **Baker MD.** Evaluation and managements of infants with fever. *Pediatr Clin North Am* **1999**; 46:1061-1073.
125. **Myers MG, Wright PF, Smith AL, Smith DH.** Complications of occult pneumococcal bacteremia in children. *J Pediatr* **1974**; 84(5):656-660.
126. **Feder HM Jr.** Occult pneumococcal bacteremia and the febrile infant and young child. *Clin Pediatr (Phila)*, **1980**; 19(7): 457-462.
127. **Rosenberg N, Cohen SN.** Pneumococcal bacteremia in pediatric patients. *Ann Emerg Med* **1982**; 11(1): 2-6
128. **Rothrock SG, Green SM, Harper MB, Clark MC, McIlmail DP, Bachur R.** Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia: a meta analysis. *Acad Emerg Med* **1998**; 5(6):599-606.
129. **Baraff LJ.** Management of fever without source in infants and Children. *Annals of Medicine* **2000**; 36(6):602-614
130. **Marshall R, Teele DW, Klein JO.** Unsuspected bacteremia due to *Haemophilus influenzae* outcome in children not initially admitted to hospital. *J Pediatr* **1979**; 95:690-695.
131. **Korones DN, Marshall GS, Shapiro ED.** Outcome of children with occult bacteremia caused by *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* **1992**; 11(7): 516-520.
132. **Friedman AD, Fleischer GR.** Unsuspected meningococemia treated with orally administered amoxicillin. *Pediatr Infect Dis* **1982**; 1(1):38-39.
133. **Sullivan TD, LaScolea LJ Jr.** *Neisseria meningitidis* bacteremia in children: quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without antibiotic therapy. *Pediatrics* **1987**; 80(1):63-67.
134. **Pratt A, Attia MW.** Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int.* **2007**; 49(1):31-35.
135. **Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L.** Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* **2007**; 26(8):672-677.

ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı** : Hasan yeşilağaç
- Doğum Tarih ve Yeri** : 08.03.1975
- Medeni Durumu** : Evli
- Adres** : Güzelyalı Mh. 81174. Sk. Tuğba Apt. Kat/No:
9/18 Seyhan/Adana
- Telefon** : 0533 740 57 58
- Faks** :
- E. posta** : yesilagachasan@hotmail.com
- Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Varsa Mezuniyet Derecesi** :
- Görev Yerleri** : 1) Ceylanpınar Devlet Hastanesi Şanlıurfa
2) Özel Adana Kızılay Tıp Merkezi Adana
3)Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp
Ana Bilimdalı
- Dernek Üyelikleri** :
- Alınan Burslar** :
- Yabancıdil(ler)** : İngilizce
- Diğer Hususlar** :