

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ACİL
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN 3-36 AY ARASINDAKİ
BAKTERİYEMİ SAPTANAN VE SAPTANMAYAN ODAĞI
BELİRSİZ ATEŞLİ ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ülker BAY

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Ankara 2018

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ACİL
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN 3-36 AY ARASINDAKİ
BAKTERİYEMİ SAPTANAN VE SAPTANMAYAN ODAĞI
BELİRSİZ ATEŞLİ ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ülker BAY

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Deniz TEKİN**

Ankara 2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Ülker BAY	Sınav tarihi: 10/10/ 2018
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof . Dr. Deniz TEKİN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: <i>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine Başuram 3-36 ay Arasındaki Bakteriye Sepsis ve Sepsisye Ödye Belirtili Akut Çocukları Değerlendirilmesi.</i>	
Tezin Niteliği:	<input type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	



Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra Atalay
Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Deniz TEKİN
Pediatrik Acil Bilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Nilden TUYGUN
Dr Sami Ulus Çocuk Hastanesi
Pediatrik Acil Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, destek ve yakınlığını gördüğüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Semra ATALAY başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Tezim süresince bana fikirleri ve bilgisi ile yardımcı olan tez hocam Prof. Dr. Deniz TEKİN'e, araştırmanın her aşamasında beni yönlendiren, destekleyen, çalışmalarımı sabırla izleyen, bilimsel katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ'ye, tüm destekleri için Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan Uzm. Biyolog Refik Gökdemir'e çok teşekkür ediyorum.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman destek olan uzmanlara, hemşire ve personellerimize çok teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim, üzerimde büyük emekleri olan canım aileme ve hayatımı anlamlandıran sevgili eşim Halit BAY'a göstermiş oldukları sabır, anlayış ve ilgi için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ülker BAY

Ekim 2018, Ankara

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM.....	3
2.2. ATEŞ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	4
2.3. ATEŞ PATOGENEZİ	5
2.4. ATEŞ TARİHÇESİ	7
2.5. ATEŞ ETİYOLOJİSİ	7
2.6. ATEŞE YAKLAŞIM	9
2.7. LABORATUAR DEĞERLENDİRME.....	13
2.8. TEDAVİ YAKLAŞIMI.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. HEDEF GRUP	21
3.1.1. Dahil Edilenler.....	21
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılanlar.....	21
3.2. FİZİK MUAYENE.....	22
3.3. LABORATUAR İNCELEMELER.....	22
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48

ÖZET	49
ABSTRACT	51
KAYNAKLAR	53



KISALTMALAR

AH/PO	: Anterior Hipotalamus Preoptik
BK	: Beyaz Küre
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CBE	: Ciddi Bakteriyel Enfeksiyon
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
GBS	: Grup B streptokoklar
HGB	: Hemoglobin
Hib	: <i>Haemophilus influenzae</i> Tip b
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PCT	: Prokalsitonin
PGE2	: Prostaglandin E2
PLT	: Trombosit
RSV	: Respiratuar Sinsiyal Virüs
TLS	: Total Lenfosit Sayısı
TNS	: Total Nötrofil Sayısı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Bakteriyel enfeksiyon için artmış riski olan ateşli hastalar.....	8
Tablo 2.	Odağı bulunamayan ateşli çocuklarda enfeksiyon etkenleri.....	9
Tablo 3.	Rochester ölçütleri.....	10
Tablo 4.	Boston kriterleri.....	10
Tablo 5.	Philedelphia protokolü	11
Tablo 6.	3-36 ay arası çocuklarda Yale gözlem skalası	12
Tablo 7.	3-36 ay arası ateşli çocukların yönetimi.....	13
Tablo 8.	Acil polikliniğinde alınan kan kültürlerinde kontaminasyon nedenleri	17
Tablo 9.	Asetaminofen ve ibuprofenin özellikleri.....	20
Tablo 10.	Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar	24
Tablo 11.	Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olgularda cinsiyet ve yaş.....	25
Tablo 12.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda BK	25
Tablo 13.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda TNS	26
Tablo 14.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda TLS.....	27
Tablo 15.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda PLT.....	28
Tablo 16.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda HGB	29
Tablo 17.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda CRP	30
Tablo 18.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda ESH	31
Tablo 19.	Bakteryemi gelişen ve gelişmeyen olguların değişkenler yönünden karşılaştırılması	32
Tablo 20.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların BK 15.000/mm ³ sınır değeri açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 21.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların BK 5.000/mm ³ sınır değeri açısından karşılaştırılması.....	33

Tablo 22. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların TNS 10.000/mm ³ sınır değeri açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 23. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların CRP 20 mg/L sınır değeri açısından karşılaştırılması	34
Tablo 24. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların CRP 40 mg/L sınır değeri açısından karşılaştırılması	34
Tablo 25. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların ESH 30 mm/sa sınır değeri açısından karşılaştırılması	34
Tablo 26. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların ateşin sınır değerleri açısından karşılaştırılması	35
Tablo 27. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların PAAG açısından karşılaştırılması.....	35
Tablo 28. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların piyüri açısından karşılaştırılması.....	35
Tablo 29. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların gaitada lökosit sınır değerleri açısından karşılaştırılması.....	36
Tablo 30. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların ateş ve BK sınır değerleri açısından karşılaştırılması.....	36
Tablo 31. BK, TNS, CRP ve ESH değerlerinin bakteriyemi açısından Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif tahmin değerleri.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda BK değerlerinin dağılımı.....	25
Şekil 2.	Kan Kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda TNS değerlerinin dağılımı.....	26
Şekil 3.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda TLS değerlerinin dağılımı.....	27
Şekil 4.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda PLT değerlerinin dağılımı.....	28
Şekil 5.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda HGB değerlerinin dağılımı.....	29
Şekil 6.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda CRP değerlerinin dağılımı.....	30
Şekil 7.	Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda ESH değerlerinin dağılımı.....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateş, çocukluk çağında acil servis ziyaretlerinin %10,5 ila %25'inin nedenidir. Ateş odağının bulunamaması tedavi yaklaşımı açısından acil servis hekimini oldukça zorlar (1-4).

Çocuklarda ateş odağı belli olan akut ateş (<5 gün ve fizik muayene, öykü ile tanı var), odağı bulunamayan ateş (<7 gün ve fizik muayene, öykü ile odak yok) ve nedeni belli olmayan ateş (>7 gün ve fizik muayene, öykü, 1.basamak tetkiklerde tanı yok) olarak sınıflandırılır (5, 6).

Odağı belirlenemeyen ateş, dikkatli bir öykü ve fizik muayeneden sonra ateş etiolojisinin belirlenememesi durumudur ve yaklaşık %20 ateşli hastanın odağı bulunamaz (7, 8). Ateşin nedeni, genellikle kendi kendini sınırlayan viral enfeksiyonlar olmakla beraber, odağı bulunamayan hastalarda bakteriyemi, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, septik artrit, osteomyelit ve enterit gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (CBE) ortaya çıkabilir (9). CBE insidansı 3 aydan küçük bebeklerde %6 ila %10, 3-36 aylık olan çocuklarda %5 ila %7'dir. Dolayısıyla, ateşli çocuk hastaların acil yönetimi yaygın bir sorundur, bakteriyeminin erken aşamada tanısının konulması, erken antibiyotik tedavisi komplikasyonları önleyebilir (10, 11).

Bakteriyemi, ciddi bakteriyel enfeksiyon nedenlerinden biridir. Odağı belli olmayan ateşli çocukta kan kültürü pozitifliği olarak tanımlanır ve muayene ile viral enfeksiyonlardan ayırmak güçtür (12).

Çocukların genel durumları, yaşı, altta yatan hastalıkları, aşılarının yapıp yapılmadığı ve ateşin derecesi, ateşe yaklaşım için çok önemlidir. 3 aydan küçük bebeklerde 38°C ateş ciddi enfeksiyon habercisi olabilirken; 3-36 ay arasında, genel durumu iyi ve yaşına göre aşılansız tamamlanmamış çocukların 39°C ve üzeri ateş varlığında incelenmesi gerekir. Genel durumu kötü olan tüm hastalar ise yaşa bakılmaksızın hastaneye yatırılmalı; ayrıntılı sorgulama, dikkatli bir fizik muayene ve laboratuvar inceleme yapılmalıdır (13).

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 kararsız kalabilir (14). Bu durumun çözümlenmesi için çocuklarda ateşin en sık ve önemli nedenlerinin bilinmesi, enfeksiyon odağı saptanamayan çocukların bakteriyemi riski taşıyıp taşımadıklarının belirlenmesi gerekir. Bundan sonraki aşama izleme seçeneklerinden birine karar vermek olmalıdır (15).

Çalışmamızın amacı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine başvuran 3-36 ay arası odağı belirsiz ateşi olan çocuklarda gizli bakteriyemi sıklığını ve gizli bakteriyemiye neden olan etkenleri saptamak, kan kültüründe üremesi olan ve olmayan odağı belirsiz ateşli çocukların akut faz reaktanlarını değerlendirerek bakteriyeminin saptanmasında önemi olup olmadığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Ateş, normal günlük değişimin üzerinde olan sıcaklık yükselmesidir. Enfeksiyon ve diğer hastalıklardan kaynaklanabilir. Doğal immün yanıt mekanizmalarını uyararak vücudun enfeksiyonlarla savaşmasına yardımcı olan normal fizyolojik yanıttır. Bununla birlikte, oksijen tüketimini, kardiyak yükü, konvülziyon riskini artırır, metabolizmayı hızlandırır ve başka komplikasyonlara da yol açabilir (16).

Odak bulunamayan ateşli çocukların ilk olarak toksik veya iyi görüldüğü belirlenmelidir. Toksik görünen tüm ateşli çocukların olası CBE riski açısından değerlendirme ve tedavi için hastaneye yatırılmaları gerekir. Toksik görünüm letarji, zayıf perfüzyon, belirgin hipoventilasyon, hiperventilasyon, siyanoz bulguları ile ortaya çıkabilir (13). Letarji, zayıf ya da hiç olmayan göz teması, çocuğun ebeveynlerini tanımaması ya da çevredekiler, nesnelere etkileşime girmemesi ile karakterize bir bilinç durumu olarak tanımlanır (17).

Toksik Görünüm: ABCD

Bir çocuğun nasıl görüldüğünü belirlemek için bu basit sistem kullanılabilir:

- A- 'arousal', ajitasyon veya aktivitenin azalması (zayıf ağlama).
- B- 'breathing difficulties', nefes alma zorlukları (takipne, nefes almada artış).
- C- 'poor colour', kötü renk (soluk veya benekli), zayıf dolaşım (soğuk periferler, uzamış kapiller dolum zamanı).
- D- 'decreased fluid intake', sıvı alımının azalması (normalin yarısı kadar) veya azalmış idrar çıkışı (günde dörtten daha az).

Bu işaretlerin herhangi birinin varlığı, çocuğun ciddi hastalığı olduğunu düşündürmelidir ve birden fazla işaretin varlığı bu riski artırır (18).

2.2. ATEŞ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Rutin klinik kullanım için sıcaklığın aksiller ölçümü önerilmektedir, ancak aksiller sıcaklıkların rektal sıcaklıklardan 1°C'ye kadar düşük olabildiği bilinmelidir (19).

Ateşi tanımlamak için çeşitli sıcaklık dereceleri kullanılmıştır, ancak ateşin en sık kabul edilen tanımı, 25.000 hasta üzerinde 1 milyon ölçüm alan Wunderlich tarafından yapılan çalışmalardan elde edilen 38,0°C (100,4°F) sıcaklıktır. Bu tanım, sıcaklığın rektal ölçümüne dayanmaktadır. Aksiller ve timpanik zardan ölçümler daha az invaziv ölçüm araçları olsa da, rektal ölçüm kadar güvenilir değildir (17).

Oral Ateş Ölçümü: Beş yaş ve üzerindeki çocuklarda kullanılmaktadır. Vücut sıcaklığını iyi yansıtan eksternal karotid arterin dallarından kanlanan sublingual boşluğa yerleştirildiğinden teorik olarak ateş ölçümü için en uygun bölgelerden birisidir. Küçük çocuklarda, şuuru kapalı, zeka geriliği, ağız burun ameliyatı sonrasında, ağzında yara olanlarda, konvülziyon geçirenlerde ve entübe hastalarda uygun bir yöntem değildir. Sıcak ve soğuk sıvı alımları da ölçümü etkiler (20).

Rektal Sıcaklık Ölçümü: Vücut sıcaklığının ölçümünde geleneksel olarak kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. Normal şartlarda rektum vücut sıcaklığının en yüksek ölçüldüğü ve vücut sıcaklığının değişimlerinin en geç yansıdığı bölgedir. Ancak, özellikle yenidoğan ve çok küçük çocuklarda rektum perforasyonu gibi riskler taşımaktadır. Nötropenik hastalarda, rektal cerrahi girişim sonrası, ishal varlığında ve immün yetersizlik durumlarında bu yöntem uygulanmamalıdır (20).

Aksiller Sıcaklığın Ölçümü: Klinik kullanımda en sık tercih edilen ve yeterli bilgi veren invaziv olmayan yöntemdir. Ancak ateşin yükselmeye başladığında periferik vazokonstriksiyon geliştiğinden, aksiller ölçümlerde hata oranı artmaktadır (21).

Timpanik Zardan Ateş Ölçümü: Timpanik zar, kolay ulaşılabilirliğinin yanında, vücudun termoregülatör merkezinin kanlanmasını sağlayan arter dalları aracılığı ile kanlandığından vücut sıcaklığının ölçümü için ideal bölgedir. Ancak

kulakta buşon, enfeksiyon, dış kulak yolunda yarası ya da travması olan hastalarda kulaktan ölçüm önerilmemektedir (22).

İnfrared Temassız Alından Ateş Ölçümü: Son yıllarda, temasın olmaması, kullanım kolaylığı ve ölçüm süresinin kısalığı nedenleriyle de kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. İnfrared temassız alın termometresi, küçük kızıl ötesi tarayıcı ile arteriyel sıcaklığı ölçmektedir. Çocuklarda ateş ölçümünde güvenilir yöntem olarak kabul edilmiş; rektal ölçümlerle karşılaştırmalar, temassız infrared alın termometresinin hızlı ısı değişimlerini göstermede başarılı olduğu gösterilmiştir (23, 24). Çoklu ateş ölçme yöntemlerinin değerlendirildiği çalışmalarda da (timpanik, aksiller) infrared temassız alın termometresinin diğer yöntemlere göre vücut sıcaklığını daha yüksek ölçtüğü, en yakın sonuçların ise rektal ölçüm sonuçları ile olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, temassız infrared alın termometresinin rektal termometreye alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (21).

2.3. ATEŞ PATOGENEZİ

Vücut sıcaklığını düzenleme merkezinin ayar noktasını (set point) yükseltmesi sonucu ateş yükselir. Ateş oluşturan maddeler veya pirojenler endojen ve ekzojen olup, ekzojen pirojenler organizmada endojen pirojen olarak bilinen sitokinlerin oluşumuna yol açarak ateşe neden olurlar. Bu pirojenler kana geçer, anterior hipotalamusta beyin sapı ve medullaspinalise uzanan vasküler yapılardan zengin termoregülatör merkez olan **Preoptik Alan**'a (AH/PO) taşınırlar. Böylece ateş sinyali merkezi sinir sistemine dolaşım (sitokinler, periferik prostoglandin E2) ve nöral yollarla ulaşırlar (25). MSS'de fosfolipaz A2 aktive edilir, membran fosfolipidi araşidonik asit açığa çıkarak siklooksijenaz (COX) yolu için bir substrat olur ve santral PGE2 sentezlenir (26). PGE2 küçük bir lipid molekülü olup hipotalamik ayar noktasının, normal değerden yüksek değere regülasyonunu indükler (27).

Isı merkezi, yukarıda belirtildiği gibi, enfeksiyona, zedelenmeye, inflamasyona ve antijenlere yanıt olarak üretilen "endojen pirojenler" tarafından

uyarılır (28). Endojen pirojenler, ekzojen veya endojen birçok maddenin monosit ve makrofajlara etkisi ile açığa çıkarlar (25).

Ekzojen Pirojenler: Mikroorganizmalar, primer hücre duvarı komponentleri (Gram pozitif bakterilerin peptidoglikanları, Gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit yapıları, muramil peptidler), mikrobiyal toksinler (endotoksinler, enterotoksinler vs.), antijen-antikor kompleksleri, aktive kompleman komponentleri (C3a,C5a), pirojenik steroidler (safra tuzları, etiokolanolon), ilaçlar (bleomisin, daunoribisin, L asparaginaz) iyi bilinen ekzojen pirojenlerdir (25).

Endojen Pirojenler (pirojenik sitokinler): İnterlökin-1 (alfa, beta), tümör nekroz faktörü, interferon (alfa, beta, gama), gp130 reseptör aktive edici pirojenler (IL-6, IL-11), lösemi inhibitör faktör, siliyer nörotropik faktör, onkostatin M, kardiotropin-1 olarak sayılabilir (25).

PGE2 indüksiyonu ile hipotalamusta termoregülatör merkez, mevcut vücut sıcaklığını çok düşük olarak tanır ve vücut sıcaklığını yeni ayar noktasına yükseltmek için bir dizi olay başlatır. Vücut sıcaklığının yükselmesi, bir uyarı ortaya çıktığında hastanın kendisini halsiz, yorgun hissetmesi, baş ağrısı ve başka nonspesifik bulgular ile başlar. Daha sonra vücutta birkaç fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar. Hipotalamusta mevcut sıcaklık düşük algılanarak yeni bir ayar noktası (örneğin 39,5°C) belirlenir. Bu normal vücut sıcaklığını soğuk ortamda koruyan aynı mekanizma ile gerçekleşir. Tek fark ayar noktasının daha yüksek bir sıcaklığa ayarlanmasıdır. Metabolizmanın hızlanması, sıcaklık kaybını azaltan vazokonstriksiyon, ciltte azalmış perfüzyon, sıcaklık üretimini artıran istemsiz titreme, kas kasılmaları gibi reaksiyonlar gerçekleşir. Hasta daha fazla giysi giyebilir, daha sıcak bir ortam arar veya vücut sıcaklığını korumak için bir pozisyonda kıvrılabilir (16, 29). Vücut sıcaklığı, yükseltilmiş ayar noktasında yeni bir denge elde edilene kadar yükselir, hipotalamik eşik değere eşitlenir. Ateşe yol açan nedenler ortadan kalkınca hipotalamus ayar noktası eski normal değere geriler, ısı kaybı olur ve normal vücut sıcaklığı sağlanır. Sıcaklık kaybına neden olan vazodilatasyon, terleme ve buna bağlı davranışlar ortaya çıkar (hasta giysilerini çıkarır, soğuk bir ortam arar) (30).

Ateş sırasında metabolik hız, vücut enerji tüketimi %20 oranında artar. Ateşe neden olan pirojenik sitokinler karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini arttırır, lökositozu provoke eder ve kas proteolizi yapar. Periferik PGE2'deki artışın, sıklıkla ateşe eşlik eden miyaljiler ve artraljilere de neden olduğu gösterilmiştir ve COX inhibitörleri PGE2 sentezini durdurarak ateş oluşumunu inhibe ederler (26, 31).

2.4. ATEŞ TARİHÇESİ

Tarihin ilk çağlarından beri ateş insanoğlunun dikkatini çekmiştir. Hipokrat (MÖ 5. YY) ateşin önemini nabız hızına bağlamıştır (32). Galen (MS 2. YY) vücutta sıcaklık, soğuk, kuruluk ve nemden oluşan dört unsurun bulunduğunu, bunların oranı bozulursa kişinin hastalanabileceğini düşünüyordu (33). Romalı Celsus (M.Ö 10- M.S 50) vücut sıcaklığının ateşin göstergesi olmadığını, sıcak havalarda da vücut sıcaklığının yükselebileceğini belirtmiştir. İltihap belirtilerinin dört bulgusu: kızarıklık, ısı artışı, şişlik ve ağrı olduğunu da söylemiştir (34).

Onuncu yüzyılda Türk hekimi Razi ateşin hastalık olmadığını, vücudun hastalıkla mücadelesi olduğunu öne sürmüştü, bu durumlarda ılık su tedavisi önermiştir (35). On birinci yüzyılda İbni Sina ise ateşin kalpte başlayıp, sinir, arter ve venlerdeki kan vasıtasıyla bütün bedene yayıldığını, vücudun tabii fonksiyonlarını bozduğunu, ortaya çıkan ateşin de sinir ve yorgunluğa yol açtığını bildirmiştir (35). On yedinci ve on sekizinci yüzyılda ateşin kimyasal nedenlere bağlı olduğu ve kandaki fermentasyondan ileri geldiğine inanılıyordu. Ateşin oluşum mekanizmalarını ortaya çıkartan önemli çalışmalar son 50-60 yıl içinde gerçekleştirilmiştir (32).

2.5. ATEŞ ETİYOLOJİSİ

Çocuklarda ateşe neden olan etkenlerin listesi geniştir. Belirli ajanların önemi, yaş, mevsim ve semptomlara göre değişir. Odaksız ateşin etiyojisi ve değerlendirilmesinde çocuğun yaşı önemlidir. Genel olarak yaş grupları 3 grup şeklinde değerlendirilir. Yenidoğan ya da 1 ay altı bebekler (≤ 3 gün ve 3-30 veya 28

gün), 1-3 ay arası bebekler ve 3-36 ay arası çocuklar (36). Yüksek risk grubundaki çocuklara daha agresif bir yaklaşım ve daha geniş bir ayırıcı tanının dikkate alınması gerekmektedir (37).

3-36 aylık çocuklarda, bakteriyemiye neden olan etkenler sıklıkla *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* veya *Salmonella* spp.'dir. Bakteriyel enfeksiyon nedenleri Tablo 1'de belirtilmiştir (38).

Tablo 1. Bakteriyel enfeksiyon için artmış riski olan ateşli hastalar

Risk Grubu	Tanıda Dikkate Alınacaklar
Yenidoğan (<28 gün)	Grup B streptokoklar, <i>Esherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> 'in neden olduğu sepsis ve menenjit, perinatal herpes simpleks virüs enfeksiyonu (HSV-2), enterovirüsler, gram negatif bakteriler
1-3 ay arası bebekler	Grup B streptokoklar, <i>L. monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>E. coli</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , Hib, <i>S. aureus</i> ve üriner sistem enfeksiyonu
3-36 ay arası bebek ve çocuklar	<i>Haemophilus influenzae</i> tip b ve konjuge pnömokok aşılı ile en az iki kez bağışıklanan çocukların <%0,5'inde gizli bakteriyemi; <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> ve <i>Salmonella</i> , Hib ve üriner sistem enfeksiyonu
Hiperpireksi (>40°C)	Menenjit, bakteriyemi, pnömöni, miyokardit, hemorajik şok ensefalopati sendromu
Peteşi ile birlikte ateş	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , Hib kaynaklı bakteriyemi ve menenjit

Ateş sıklığı en yüksek 3-36 ay arasındaki çocuklarda görülüp, etkenler en sık viral enfeksiyonlardır (Tablo 2). Patojenlerin spektrumu, 1 ila 3 aylık çocuklar ile benzerdir, ancak perinatal olarak edinilmiş enfeksiyonlar artık etken olarak bir rol oynamaz (9, 38). Günümüzde bu çocuklar Hib ve pnömokoklara karşı aşılanmakta olduğundan, bu patojenlerle enfeksiyon insidansı, sırasıyla %90 ve %30-50 oranında azalmıştır (39, 40).

Tablo 2. Odağı bulunamayan ateşli çocuklarda enfeksiyon etkenleri

Yaş grubu	Ateş sıklığı	Patojenler (sıklık sırasına göre)	CBE	Tedavi/prosedür
Yenidoğanlar ≤ 3 gün	Nadir	GBS, <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella</i> , enterokoklar, streptokoklar, <i>L. monocytogenes</i> , mantarlar, herpes simpleks virüsü (maternal rektovajinal floradan)		Hastaneye yatır. IV antibiyotik ile ampirik tedavi (Ampisilin + Sefotaksim +/- Aminoglikozit (Tobramisin veya Gentamisin gibi)
3 gün-1 ay	Nadir	Koagülaz-negatif stafilokok, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter diversus</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>H. influenzae</i>	%10	*İlk tedavi başarısız olursa veya nozokomiyal edinilmiş enfeksiyon durumunda: Seftazidim + Vankomisin/ Meropenem +Vankomisin/ Seftazidim + Netilmisin.
1-3 ay	Yaygın	RSV, influenza A, (kış), <i>Enterobacter spp.</i> (yaz), GBS, <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , Hib, <i>S. aureus</i>	%5	CBE için risk faktörleri varsa hastaneye yatış: IV antibiyotik ile ampirik tedavi (örn.; Seftriakson veya Sefotaksim)
3 ay-6 yaş	Çok yaygın	Virüsler, <i>S. pneumoniae</i> , Hib, <i>N. meningitidis</i> , <i>Salmonella spp.</i>	<%0,5-1	

2.6. ATEŞE YAKLAŞIM

Zayıf perfüzyonu olan, bilinç düzeyi değişmiş ve çok hasta görünen çocuklar, yaştan bağımsız olarak sepsis gibi tedavi edilmelidir. İyi görünen çocuklar ise düşük bakteriyemiriski altındadır (39). Klinisyen, çocuğun yaşını ve belirli laboratuvar tetkiklerini değerlendirerek risk düzeyini (sınırlı bir kesinlik ile) tahmin edebilir. En yüksek risk altındaki çocuklar 0-28 güne kadar olan bebeklerdir. Bunlar, üç aylıktan daha büyük çocuklarla karşılaştırıldığında belli bir mikroorganizma grubu (grup B streptokok, *E. coli* ve *L. monocytogenes*) ve perinatal kazanılmış HSV enfeksiyonlarına yatkındırlar (6). 28-90 günlük çocuklar B grup streptokoklar, *N. meningitidis*, *S. enteritidis*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, Hib, *S. aureus*, *L. monositoogenes* türlerinin hepsine farklı derecelerde, fakat 28 günden küçük çocuklardan daha düşük

bir oranda duyarlıdırlar (38). 3 ay üzerindeki çocuklarda ise pnömokok, salmonella ve meningokok türleri ile enfeksiyon riski diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir (40).

0-28 günlük ateşli bebeklerin yönetimi: Bu yaş grubunda rektal sıcaklık 38°C olan, odak bulunamayan herhangi bir bebekten, idrar, dışkı, BOS ve kan kültürlerinin alınmasını gerektirir. Akciğer grafisi, takipne ve öksürük gibi solunum tutulumu bulguları veya göğüs muayenesinde fiziksel bulgular olduğunda yapılır (41). Yakın izlem ve hastaneye yatış gereklidir, çünkü bu yaş grubundaki çocuklar hızla kötüleşebilir. Kültür sonuçları sonuçlanmadan önce ampirik parenteral antibiyotikler uygulanmalıdır. Yenidoğanlar için viral maruziyet, döküntü veya kanlı BOS gibi klinik risk faktörleri olan olgulara asiklovir ampirik olarak eklenebilir (42).

29-90 gün arasındaki ateşli bebeklerin yönetimi: Bu yaş grubunda odaksız ateşli bebekler Rochester ve benzer kriterler ile ciddi bakteriyel enfeksiyon için yüksek risk taşıdığını belirlemede değerlendirilebilir. Bu kriterleri karşılayan bebekler düşük risk grubuna dahil edilirler (43, 44) (Tablo 3-5).

Tablo 3. Rochester ölçütleri

<ul style="list-style-type: none">▪ İyi görünüyor▪ Fizik muayene normal	
Beyaz küre sayısı	5.000-15.000/mm ³
Toplam çomak sayısı	≤1.500/mm ³
İdrar	<10 lökosit/büyük büyütmede
Gaita	<5 lökosit/büyük büyütmede

Tablo 4. Boston kriterleri

<ul style="list-style-type: none">▪ Toksik görünüm yok▪ Fizik muayene normal▪ Telefonla ulaşılabilir bir ebeveyne sahip	
Beyaz küre	<20.000/mm ³
İdrar	Negatif lökosit esteraz
BOS	Lökosit sayısı<10/mm ³

Tablo 5. Philedelphia protokolü

▪ Toksik görünüm yok ▪ Normal fizik muayene	
Beyaz küre	<15.000 /mm ³
Çomak/total nötrofil sayısı	<0,2
İdrar	<10 lökosit/büyük büyütmede, gram boyamada bakteri yok
BOS	<8 lökosit/mm ³ , gram boyanan bakteri yok
Gaita	Eritrosit yok, lökosit seyrek veya yok
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok

Bu yaş grubundaki çocukların yönetimi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılara göre, 28-90 gün arasındaki bebekler için lomber ponksiyon da dahil olmak üzere ayrıntılı labotuar testler yapılmalıdır. Bazı araştırmacılar ise, muayenede ve laboratuar incelemelerinde hiçbir anormalliği olmayan, genel durumu iyi görünen çocukların ayaktan tedavi edilebileceğini bildirmişlerdir. Bu çocuklar ateşi düşene ve tüm kültürler negatif olana kadar her 24 saatte bir takip gerektirir (38). Kültür sonuçları beklenirken lomber ponksiyon ve ampirik tedavi ihtiyacının belirlenmesinde uygulamada farklılıklar vardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar düşük riskli 29 ile 90 günlük çocukların lomber ponksiyon yapılmadan araştırılabileceğini ve ampirik tedavi vermeden takip edilebileceğini ortaya koymuştur (41).

3-36 aylık çocukların yönetimi: Ateşi <39°C olup, iyi görümlü çocuklarda kan tetkiklerine ihtiyaç yoktur, çünkü bakteriyemi riski %1'in altındadır, ancak ateş devam ederse, ≥39°C olursa veya yeni bir semptom eklenirse tekrar değerlendirilmesi gerekir (38). Bu yaş gurubunda görülen en sık bakteriyel etkenler: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Salmonella enteritidis*'dir (45).

Tablo 6. 3-36 ay arası çocuklarda Yale gözlem skalası

Kriter	Puan		
	1 (Normal)	3 (Orta)	5 (Ciddi)
Ağlama	Normal tonda güçlü ağlama	Kısıksesle ağlama	Zayıf ağlama, inleme
Ebeveynlere tepki	Ağlama durur	Aralıklı ağlama	Sürekli ağlar, kısıtlı tepki verir
Renk	Pembe	Siyanotik	Siyanotik
Genel durum	Uyanık kalır, kolay uyandırılır	Uyanıkken gözleri kapanır, uyandıramaz	Uyuyakalır, zor uyandırılır
Hidrasyon	Deri ve gözler, mukozalar nemli	Deri ve gözler nemli, ağız mukozası hafif kuru	Deri ve ağız mukozası kuru, gözler çukura inmiş
Sosyal uyarana tepki	Gülümser, çevreyle ilgili	Gülümser, çevreyle ilgili	Gülümsemez, donuk, çevreye ilgisiz

Yale gözlem skalası, McCarthy ve ark. tarafından karakterize edilen ve gözlemlenen 6 maddeden oluşan gözlemsel bir skadır. Bu skala 1982'de 24 aydan küçük 312 ateşli çocuklarda ciddi bir hastalığı saptamak için doğrulandı. ≤ 10 puan saptanan hastalarda CBE riski çok düşük (%2,7) iken, ≥ 16 puan saptanan hastalarda çok yüksek oranda (%92,3) CBE habercisi olabilir (Tablo 6) (12). Başka çalışmada ise 1-36 ay arasında < 10 ciddi olmayan durumdan haber verse de, ≥ 10 bakteriyemiye doğrulamak için daha ileri değerlendirme gerektiği sonucuna varılmıştır (46).

3-36 ay yaş grubu arası toksik görünen ateş odağı bulunamayan ateşli çocukların tedavisi hastaneye yatış ve kan, idrar, BOS kültürleri alındıktan sonra hızlı antimikrobiyal tedavi başlanmasını kapsar. Toksik görünümü olmayan, $\geq 39^\circ\text{C}$ ateşi olan tam aşılı çocuklar bakteriyemi açısından daha düşük risk altında olduğu için erkek çocuk < 6 ay, sünnet olmamış < 24 ay erkek çocuklar ve < 24 ay bütün kızlar için sadece idrar tahlili yapılması gerekir ve tuvalet eğitimi almayan çocuklarda, steril kateterizasyon yoluyla bir numune alınmalıdır, çünkü torba örnekleri güvenilir değildir. Yaklaşım seçeneğine bakılmaksızın aile, çocukta yeni bulgular ya da yeni semptomlar gelişirse hemen geri dönmesi konusunda bilgilendirilmelidir (6).

Pnömonokok ve Hib aşısı yapılmamış genel durumu iyi olup ateşi $\geq 39^\circ\text{C}$ olan çocuklar kan kültürü alınıp ampirik antibiyotik tedavisi (seftriakson 50 mg/kg tek

doz, 1 gramı geçmeyen) veya lökosit sayısı $\geq 15.000/\text{mm}^3$ ise kan kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlanması, ya da kan kültürü alıp, antibiyotik tedavisi uygulamadan 24 saat içinde tekrar değerlendirmek için geri dönmek üzere ayaktan izlenmesi önerilmektedir (39). 3-36 ay arası ateşli çocukların yönetimi Tablo 7’de belirtilmiştir (38).

Tablo 7. 3-36 ay arası ateşli çocukların yönetimi

Toksik Görünüm		
	Yok	Var
Ateş $<39^\circ\text{C}$ 1. Tanı olasılıkla kendi kendini sınırlayan viral enfeksiyondur 2. Antipiretik, 48 saat izlem 3. Ateş sebat ederse, $\geq 39^\circ\text{C}$, yeni belirti, semptom gelişirse geri getirilmesi tavsiye edilir	Ateş $\geq 39^\circ\text{C}$ Bağışıklama durumu belirlenir: 1. Konjuge pnömokok ve Hib aşılı yapılmadıysa - $\text{BK} \geq 15.000/\text{mm}^3$ ise kan kültürü alınıp, ampirik antibiyotik (seftriakson 50 mg/kg tek doz) başlanır - Kan kültürü alınıp, ampirik tedavi başlanıp, sonucu beklenilir - Kan kültürü alınıp, ampirik tedavi başlanmadan 24 saat içinde tekrar değerlendirilmek için geri dönmek üzere ayaktan izlenir 2. Aşılı en az 2 doz yapıldıysa, kız çocuklarına, 6 aydan küçük erkek çocuklarına, 2 yaşından küçük sünnetsiz erkek çocuklarına, tekrarlayan İYE olan çocuklara idrar tetkiki yapılır	Ateş $\geq 38^\circ\text{C}$ 1. Hastaneye yatırılır, sepsis yönünden değerlendirilir, 2. Ayrıntılı kültürle beraber diğer testler (BOS, idrar, akciğer grafisi, dışkı tahlili) yapıp, parenteral tedavi verilir

2.7. LABORATUAR DEĞERLENDİRME

Enfeksiyon hastalıklarının kesin tanısı etken mikroorganizmanın ortaya çıkarılmasıdır ki, bunun için mikrobiyolojik ve serolojik yöntemlerden yararlanılır. Tanıda hızlı ve kolay uygulanabilen diğer yöntemler ise ön tanıda yardımcı olan incelemelerdir (47).

Laboratuar testleri isteme kararı; yaş, bağışıklık durumu ve enfeksiyonun belirgin bulguları gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Gizli bakteriyemi olasılığını arttıran risk faktörleri; ateşin derecesi, beyaz küre, total nötrofil, çomak sayısı, eritrosit

sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi değerlerin yükselmesidir. Ancak yine de, gizli bakteriyemiye kesin olarak gösterebilecek test ve ya test kombinasyonu bulunmamaktadır (48).

Beyaz Küre Sayısı. Bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır. Gizli bakteriyemi tanısında kullanılan laboratuvar tetkikler içinde en çok tartışılan değer beyaz küre sayısıdır. Ucuz olması, hızlı sonuçlanması nedeniyle halen en sık kullanılan yöntemdir. Bazı çalışmalar bakteriyemi tanısı için BK sayısının önemli ve sınır değerini $15.000/mm^3$, bazı çalışmalar $10.000/mm^3$ olduğunu belirtmektedir (13, 49, 50). Bazı çalışmalarda ise BK sayısının gizli bakteriyemiye değerlendirmede yetersiz kalabileceğini bildirmektedir (3, 51). Diğer klinik parametrelerle birlikte kullanıldığında, BK ateşli çocuk hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyonların tespit edilmesine daha çok yardımcı olabilir (52).

Total Nötrofil Sayısı. Akut inflamatuvar yanıtta nötrofiller damar duvarına yaklaşır ve kemik iliğinden perifere çıkışları artar. Segment nötrofiller önce dolaşıma katılır, ancak enfeksiyon durumunda olgunlaşmamış band nötrofiller de dolaşıma geçebilir ki, bu da “sola kayma” olarak adlandırılır. Periferik kandan göç eden nötrofiller daha sonra, kemik iliğinde çeşitli olgunlaşma aşamalarında diğer nötrofillerle değiştirilir (53). Bu nedenle, kandaki nötrofillerin toplam sayısı artar. Hormonal nedenler (endojen veya eksojen glukokortikoid, epinefrin), stres (travma, kırık, yanık, hipoksi), metabolik bozukluk (laktik asidoz, ketoasidoz), akut hemoliz, kanama, otoimmün ve inflamatuvar durumlarda da nötrofil görülebilir (54). Aşırı tüketime bağlı, nötropeni de enfeksiyon hastalıklarında görülebilir. Çocuklarda $1.500/mm^3$ altındaki değerlerdir. Bakteriyel enfeksiyonlarda üretimin aşırı tüketimi karşılayamadığı durumlarda hücre içinde vakuolizasyon, toksik granülasyon ve Döhle cisimcikleri görülebilir (55).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı. Bir hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Eritrosit kitlesi, volümü, şekli, hücreler arasındaki kuvvetler, plazmadaki protein miktarı, fibrinojen miktarı (eritrosit agregasyonunu artırır, ESH’ni hızlandırır), yaş (yaşla birlikte yükselir), cinsiyet (kadınlarda daha yüksek) ESH’ni etkiler (56). CRP seviyeleri ESH’den daha hızlı düşer, doku hasarının çözülmesinden 3 ila 7 gün sonra normale döner, ESH’nin normale dönmesi ise haftalar

alabilir. Bu nedenle, akut enfeksiyon (örn., pnömoni, selülit, septik artrit) aktivitesini izlemek için CRP kullanmak uygundur (57). Yukarıda tartışıldığı gibi, birçok faktör yanlış bir şekilde ESH'ni artırabilir veya azaltabilirken, CRP'nin etkilenme olasılığı daha düşüktür (doku yıkımı yapan durumlar, karaciğer yetmezliği hariç). ESH taze bir tam kan örneği gerektirirken, CRP saklanmış serum veya plazma örneklerinden ölçülebilir (57). Potansiyel etiyolojileri belirlemede ESH yükselmesinin derecesi önemlidir. Orta derecede yükselirse (20-30 mm/sa), yaş, obezite, ırk, anemi, polisitemi gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Aşırı yüksekse (>100 mm/sa), altta yatan enfeksiyon veya inflamasyon için şüphe uyanmalıdır (58, 59).

İnflamatuvar Mediatörler. İnflamatuvar mediatörlerin seviyelerindeki yükselmeler (yani, C-reaktif protein ve prokalsitonin) beyaz küre ve total nötrofil sayısından daha iyi akut bakteriyel enfeksiyon belirteçleri olabilir (60). Bazı çalışmalar CRP ve PCT'nin tanısal doğruluğunun eşit olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, CRP, PCT'den çok daha yaygındır ve bu nedenle klinik uygulamada daha yararlıdır (57).

C-Reaktif Protein. Karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artan, 4-5 saatte yükselip, 12. saatte pik düzeye ulaşan bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon veya doku inflamasyonu sırasında ortaya çıkan sitokinlerin etkisi ile üretimi uyarılır (61). ESH'yi etkileyen durumlar (anemi, polisitemi, eritrosit şekli, plazma protein düzeyi, yaş, cinsiyet) CRP düzeylerini etkilemez. Ancak travma, yanık, iskemi ve infarkt gibi her türlü doku yıkımı yapan olayda, karaciğer yetmezliğinde sentezi uyarılır (57).

Prokalsitonin. Monosit, makrofaj, intestinal sistem nöroendokrin hücreleri ve akciğerde sentezlenir. Bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak CRP'den daha hızlı yükselir (3 saatte yükselip 6 saatte pik olur). Sınırlı ön veriler, PCT düzeylerinin bebeklerde ve çocuklarda ağır invaziv bakteriyel enfeksiyon için BK, TNS ve CRP'den daha duyarlı ve spesifik belirteçler olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, çoğu klinik ortamda, PCT'nin kullanılabilirliği sınırlıdır (62).

Beş çalışmanın meta-analizinde (1379 ateşli çocuk) C-reaktif protein ve prokalsitoninin tanısal doğruluğu ciddi enfeksiyonlar için karşılaştırılmıştır. Ciddi enfeksiyon riskini tanımlamak için optimal değerler CRP için 80 mg/L ve PCT için 2

ng/mL'dir. Alternatif olarak, enfeksiyon riski düşük olan en iyi değerler CRP için <20 mg/L ve PCT için <0.5 ng/mL olarak saptanmıştır (48).

Total Lenfosit Sayısı. Lenfositoz yapan tek akut bakteriyel enfeksiyon *Bordetella pertussis*'tir. Diğer lenfositoz nedenleri akut viral, kronik bakteriyel enfeksiyonlar, lösemi, tirotoksikoz vs. olabilir. Lenfopeni periferik kanda lenfosit sayısının 1 yaşın altında <3000/mm³, 1 yaşın üstünde <1500/mm³ olmasıdır. Lenfopeni yapan enfeksiyöz durumlar edinilmiş immün yetmezlik sendromu, akut ve kronik enfeksiyonlar, akut bakteriyel enfeksiyon, yaygın granülomatöz enfeksiyonlar, malarya olabilir (52).

Kültürler. CBE tanısında altın standarttır, ancak hastanın başlangıç değerlendirmesi ile kültürün elde edilebilirliği arasındaki doğal gecikme, ampirik antibiyotik tedavisine ilişkin kararları zorlaştırır (60).

- **Kan.** Patojenler için pozitif kan kültürlerinin ortalama süresi yaklaşık 15 saattir, kontaminasyonlar için 31 saattir (63).
- **İdrar.** Tuvalet eğitimi olmayan hastalarda kateterizasyon yoluyla veya özel durumlarda (örneğin, ciddi fimozis), suprapubik aspirasyon ile toplanmalıdır. Torba idrar örnekleri, genellikle kontamine olduklarından idrar kültürü için gönderilmemelidir. Tuvalet eğitimi olan çocuklarda orta akım idrarı alınır (17, 64).

Kan kültürü kontaminasyonu, hem klinisyenler hem de mikrobiyologlar için devam eden önemli bir sorundur. Belirsiz kültür sonuçları genellikle klinik yönetimde tanısız ikilemlere ve gereksiz tedavi, tetkiklere yol açar, sağlık maliyetlerini artırır (65). Fazla kontaminasyonun nedeni gizli bakteriyemi riski ile ilgili endişeler, özellikle 3 yaşından küçük çocuklarda kan kültürlerinin ve ampirik tedavilerin kullanımı ile bağlı net yaklaşımın olmaması ve en önemlisi kan kültürü alınma tekniğinin hatalı olup sterilitenin sağlanamamasıdır (66).

Hastaların bakteriyemi riskini dikkatli tanımlamak ve örnek alırken steril tekniklere dikkat etmek, kontaminantların sıklığını azaltabilir. Acil polikliniğinde alınan kan kültürlerinde kontaminasyon nedenleri Tablo 8'de belirtilmiştir (66).

Tablo 8. Acil polikliniğinde alınan kan kültürlerinde kontaminasyon nedenleri

Kan Alma İşlemi	Eğitim Durumu	Hasta Faktörü	Acil Polikliniği Faktörü	Hastane Faktörü
Yetersiz antisepsi	Sık sık steril teknik eğitimi eksikliği	Kan alımı için zor anatomi	Gerekli malzemelerin kolay ulaşılabilir durumda olmaması	Yüksek kontaminasyon toleransı
Antisepsiden sonra kan alınacak bölgenin palpasyonu	Kültür örneği için standart bir tekniğin olmaması	Dehidrate ve kritik hasta	Personel sayısının yetersiz olması ve sık değişimi	Ön değerlendirmede düşük bakteriyemi olasılığına rağmen kültür alınması
Eldivenin parmak ucunun çıkarılması	Kontaminasyon oranlarına dair geri bildirim olmaması	Koopere olmayan hastalar		

Hemoglobin. Anemi enfeksiyon hastalıklarında genellikle sık görülen bir durumdur, bronşektazi ve tekrarlayan pnömoni gibi kronik hastalıklarda, hipoksemiye ikincil olarak eritropoetin artışı polisitemiye neden olabilir. Hafif, reverzibl ve normositik anemi akut bakteriyel ve viral hastalıkta ortaya çıkabilir. Demir düzeylerinde düşüş, ferritinin yükselmesi enfeksiyon ve inflamasyona verilen akut bir yanıttır (67).

Beyin Omurilik Sıvısı. Odak bulunamayan ateş için değerlendirilen çocuklar iyi görünümdeyse lomber ponksiyon yapılmasına gerek yoktur. Menenjit şüphesi olan ve mümkün olan bütün hastalarda değerlendirilmelidir (68).

Antijen Tayini. Lateks aglutinasyon yöntemi ile kan, idrar ve BOS'ta *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tip b, B grubu streptokoklar ve *Escherichia coli* vs. antijenler saptanabilir. Hızlı sonuç vermesi ve inceleme öncesi antibiyotik kullanan çocuklarda bile etkenin saptanması mümkün olabilmesi bakımından klinik tanıya yardımcı olacağı öne sürülmüştür (48, 69).

Akciğer Radyografisi. Akciğer radyografisi; takipne, solunum sıkıntısı veya oksijen saturasyonu ≤ 95 olan hastalarda bakılabilir. Ayrıca bu bulguların yokluğunda bile BK $\geq 20.000/\text{mm}^3$ olan çocuklarda akciğer radyografisi önerilmektedir (38, 39).

2.8. TEDAVİ YAKLAŞIMI

Destek Tedavisi: Antipiretik tedavilerin temelleri parasetamol ve ibuprofen gibi ilaçlar olsa da, destek tedavisi de kullanılır. Bunlar ılık su banyosu, giysilerin çıkarılması ve ortamın soğutulması ve daha iyi havalandırılmasıdır. Çocuğun bulunduğu oda sıcaklığı 21-22°C olmalıdır. Aşırı giydirmemek, sarmamak gerekir. Az ve geniş giysiler çocuğun sıcaklığının düşmesine yardımcı olur. Çocuk titriyorsa üzerine ince bir örtü örtülebilir. Ateş, çocuğun kalori gereksinimini artırır. Bu nedenle çocuğun iyi beslenmesi gerekir. Terleme ve solunum sayısı artışı sıvı kaybının da artışına yol açar. Fazla sıvı kaybı vücut sıcaklığının daha da artmasına yol açacağından çocuğa bol miktarda sıvı verilmelidir. Mide aktivitesi ve sindirim yavaşladığı için ateşli çocukların beslenmesinde yağlı ve zor sindirilen gıdaların kullanılmaması önerilir (70).

Ilık Su Banyosu: Ilık su ile ısıtılmış havlu veya bez ile boyun, yüz, el bilekleri, diz, koltuk altı, kasık kıvrımları ve karın bölgelerinin silinmesi buharlaşma ile sıcaklık kaybını artırır, ateşin düşmesini kolaylaştırır. Ilık su direngen ateşli, özellikle altı aydan küçük ateşin ilaçsız düşürülmesi gereken çocuklarda uygulanmalıdır (70).

Asetaminofen (Parasetamol): Plazma düzeyi 0,5-1 saat içinde maksimuma ulaşır. Çocukların yaklaşık %80'inde bu süre içinde vücut sıcaklığı azalır Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Antipiretik etkinliği 3-4 saat kadar devam eder. Siklooksinejazi inhibe ederek etki eder (71). Salisilatlar ve Reye sendromu arasında bir ilişki ortaya çıktıktan sonra, asetaminofen esas olarak ateşin birincil tedavisi olarak aspirinin yerini almıştır. Oral olarak her 4-6 saatte bir verilen doz başına 10-15 mg/kg asetaminofen dozları genellikle güvenli ve etkili olarak kabul edilir (71, 72). Asetaminofen ile önerilen dozlarda hepatotoksisite nadiren bildirilmiş olsa da, en sık akut doz aşımı durumunda görülmektedir (71). Asetaminofenin astımla ilişkili semptomlara da neden olabileceği bildirilmiştir (73).

İbuprofen: Analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkinlik gösterir. Gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve büyük kısmı (%90) plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir. Tek doz alındıktan sonra bir saat içerisinde plazmada pik değere ulaşır. Oral alımdan dört saat sonra yaklaşık %95'i idrarla

atılmış olur. Parasetamolün aksine hem santral, hem de periferik etkilidir. Bu nedenle antienflamatuar amaçlı kullanılabilir (74). Ateşi düşürmek için ibuprofen kullanımı artmaktadır, çünkü vücut sıcaklığının düşürülmesiyle ilgili daha uzun bir klinik etkiye sahip olduğu görülmektedir (75).

İbuprofen ve asetaminofen etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; her iki ilaç ateşi hızlı düşürür, ancak ibuprofenin daha etkili olduğugörölmüştür (76). İbuprofen astımlı hastalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar ve parasetamol ile tetiklenen astım insidansının erişkinlerden daha az olduğu düşünülmektedir (73). Aseptik menenjit, gastrit, hepatik toksisite, aplastik anemi ve böbrek yetmezliği nadir yan etkilerindendir (72, 77). Bu nedenle, dehidratasyon veya kronik hastalıkları olan çocuklarda NSAİİ, özellikle ibuprofen kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (74). 6 aydan küçük bebeklerde ateş veya ağrı için ibuprofen önerilmemektedir, ancak bunun için spesifik veriler yetersizdir (78).

Kombinasyon Tedavisi: Ateşi kontrol etmek için sıklıkla kullanılan bir uygulama asetaminofen ve ibuprofenin dönüşümlü kullanımınıdır. Bir araştırmada 256 ebeveyn ya da bakıcıların %67'si ateş kontrolü için dönüşümlü asetaminofen ve ibuprofen kullandıklarını bildirmiştir, bunların %81'i sağlık hizmetleri uzmanı veya çocuk doktorunun tavsiyelerini izlediğini belirtmiştir. 4 saat en sık aralık olmasına rağmen, ebeveynler her 2, 3, 4 ve 6 saatte bir dönüşümlü olarak tedavi verdiklerini bildirmişler, bu da doz talimatları konusunda fikir birliği olmadığını göstermektedir (79). Dönüşümlü ibuprofen ve asetaminofen kullanımının tek ilaç kullanımı ile karşılaştırıldığı 5 çalışma olduğu görölmüştür. Başlangıçta, sıcaklık değişiklikleri benzer olsa da, daha geç saatlerde (4 saat sonra) kombine tedavi alan gruplarda ateşin daha fazla düştüğü gözlenmiştir (80). Tablo 9'da asetaminofen ve ibuprofenin özellikleri belirtilmiştir (81-83).

Tablo 9. Asetaminofen ve ibuprofenin özellikleri

Değişimler	Asetaminofen	İbuprofen
Sıcaklıkta Düşüş (°C)	1-2	1-2
Etki Zamanı (sa)	<1	<1
Pik Etki Zamanı (sa)	3-4	3-4
Etki Süresi (s)	4-6	6-8
Doz (mg/kg/doz)	10-15 mg/kg, 4 saatte bir	10 mg/kg, her 6 saatte bir
Günlük Doz (mg/kg/g)	90 mg/kg/g	40 mg/kg
Düşük Yaş Sınırı (ay)	3	6

Ketoprofen: 0,5 mg/kg dozunda 3-4 kez, 6 aydan büyük bebeklerde kullanılır. Dozlar arası en az 4 saat olmalıdır. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Ayrıca aşırı duyarlılık reaksiyonu, anafilaksi ve anjioödem görülebilir (77).

Nimesulid: Ülkemizde çocuklarda kullanımı akut karaciğer hasarı ve fatal seyreden karaciğer yetmezliği vakalarının bildirilmesi nedeniyle 10 Mayıs 2002'den itibaren kısıtlanmıştır (77).

Asetilsalisilik asit: 50-75 mg/kg olarak verilir. Viral enfeksiyonlara bağlı ateşlerde kontrendikedir (77).

Metamizol: Santral sinir sistemine direkt veya endojen pirojenlerin sentezi ve salınımını inhibe ederek etki gösterir. Genelde önerilmez. Başlıca yan etki olarak şok, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni, aşırı duyarlılık reaksiyonu nadir olgularda oligoüri, anüri, proteinüri, intersitisyel nefrit gibi geçici böbrek bozuklukları gözlenmiştir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniği'nde geriye yönelik ve kayıtlı verilere dayalı olarak yürütüldü.

3.1. HEDEF GRUP

3.1.1. Dahil Edilenler

Çalışma grubunu Çocuk Acil Polikliniği'ne 38°C ve üzeri ateşle getirilen, ateş odağı bulunamayan ve kan kültürü alınmış 3-36 ay arası çocuklar oluşturdu.

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılanlar

- Öykü veya fizik muayene ile bir odak bulunan çocuklar
- İmmün yetmezlik ve kronik hastalığı olanlar
- Kan kültüründe kontaminasyon olduğu düşünülen olgular
- Uygun yaş aralığında olmayan olgular

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 24.07.2017 tarihinde 12-706-17 sayılı kurul kararı ile onay alındı. Tüm olguların adı, soyadı, doğum tarihi, yaşı, cinsiyeti, aşılama durumu kaydedildi. Hastanın hekime getirilme nedeni, yakınmalarının süresi, ateşin derecesi, öz ve soy geçmişi sistemde not edildiği kadarı ile incelendi. Kan kültüründe üremesi olan hastaların hastane bilgi sisteminden ulaşılan telefon numaraları alınarak ailelerle iletişime geçildi, aşı kartı incelenerek aşılama durumu ile ilgili bilgi alındı. Bakteriyemisi olup hastaneye yatışı olan hastaların epikrizleri okundu, bakteriyemi sonrası komplikasyonlar araştırıldı.

3.2. FİZİK MUAYENE

Hastaneye başvuran olguların vücut sıcaklığı, fizik muayene, öz ve soy geçmişleri sistemdeki notlara dayanarak kayıt edildi.

3.3. LABORATUAR İNCELEMELER

Tüm hastaların tam kan sayımı, CRP, ESH, var ise akciğer grafileri, idrar, gaita ve kan kültürü sonuçları tarandı.

Tam kan sayımı: Elektronik hücre sayıcılar (Sysmex, XN 3000) ile yapılmıştır.

Tam idrar tahlili: Standart idrar tahlili (Sysmex, UN series) kimyasal okuma (strip) ve otomatik olarak mikroskopik inceleme yapılmıştır. Tam idrar tahlili için gerekli idrar, tuvalet eğitimi olmayan hastalarda torba ve kateterizasyonile, tuvalet eğitimi olan çocuklarda ise orta akım idrar örneği tekniği ile alınmıştır.

Gaita direkt bakısı: Lam ve lamel arasına yayılan distile su ile eşit oranda sulandırılmış dışkıının incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir.

BOS direk bakısı: Thoma lamı üzerinde incelenmiştir. BOS'ta hücre sayısının 10/mm³ üzerine çıkması patolojik olarak kabul edilmiştir.

CRP: İmmunotürbidometrik yöntemle (Beckman Coulter, AU 5800) kantitatif olarak ölçülmüştür. Sonuçlar mg/L olarak verilmiştir.

ESH: (Vision-C) Örnek, EDTA tüplerinde, cihaz tarafından 180° döndürülerek karıştırılıp, kızılötesi verici ve alıcı tüpler boyunca örnekler taranmıştır. Dinamik bir çökme eğrisi cihaz yazılım tarafından oluşturulup, böylece ölçüm süresi sonucunda ESR değeri oluşmuştur.

Kan Kültürü: Bac-T-Alert aerobik Peds Plus/F hemokültür tüpüne steril olarak alınan 2-3 mL kanın tam otomatik sürekli kanda üreme olup olmadığını saptayan kültür sisteminde [Bactec FX (Becton Dickinson, ABD)] 120 saat 35°C'de izlendikten sonra pozitif veya negatif olarak değerlendirilmiştir. Kan kültüründe üreme olanlar Bactec FX tarafından otomasyon pozitif sinyali verdikten sonra Gram

boyama hazırlanmıştır. Gram boya sonucuna göre katı besiyerlere pasajları yapılmış ve hastanın klinik durumunu bilmeyen bir mikrobiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir, gerekli antibiyogram testleri yapılmıştır. Kontaminasyon olduğu düşünülen üremeler için mikrobiyoloji bölümü uzmanından bilgi alınmıştır.

İdrar kültürü: Steril olarak kateterle alınan idrar %5 koyun kanlı agar ve EMB besiyerlerine NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standarts) önerilerine göre ekilip değerlendirilmiştir.

Gaita kültürü: Dışkı örnekleri kanlı agar, SS agar ve MacConkey agar besiyerlerine ekilmiştir. Kültürler 37°C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra üreyen bakterilerin koloni özellikleri ve/veya pigment oluşturup oluşturmadıklarına bakılarak bakteriyolojik değerlendirmeleri yapılmıştır.

Akciğer radyografisi: Çekimler ayakta yapılmıştır. Akciğerin üstten apekslerini alttan sinüslerini kesmeyecek ölçüde kaset veya dedektör seçimi yapılmıştır. Tüp kaset mesafesi 150 cm, santralizasyon kasetin tam ortasına yapılmıştır. Hastalara olabildiği kadar inspiryum filmi çekilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler çalışma boyunca SPSS programına kaydedildi. Saptanan veriler AÜTF Biyoistatistik Anabilim Dalı'na danışılarak uygun istatistik yöntemler ile değerlendirildi. Verilerin analizi SPSS 20.0 paket programında gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Nominal değişkenler vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığının değerlendirilmesi için normal dağılım varsayımı doğrultusunda ilişkisiz örneklem T testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Yapılan Ki-kare testlerinden expected count (beklenen değer) kontrol edilerek bakılacak olan anlamlılık değerine karar verilmiştir. Bu testler Fisher, Yates ve Pearson'dur. Analiz süreçlerinin tümünde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniği'nde 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran, yaşı 3-36 ay arasında olan ve ilk muayenede ateş odağı bulunamayan, kan kültürü alınmış 23.093 hasta tarandı. Bu hastaların 725'inde (%3,1) kan kültüründe üreme görüldü. Üreme olan 725 kan kültürünün 663'ü (%91,4) kontaminasyon olarak değerlendirildi. Böylece 62 hastada anlamlı üreme olduğuna karar verildi. Bu hastalardan 21'i altta yatan kronik hastalıklar (medulloblastom, İgA eksikliği, VP-şant bulunması, vezikoüretal reflü, böbrek transplantasyonu vs.) nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Önceden sağlıklı olan 41 hasta bakteriyemisi olan hasta grubu olarak belirlendi.

Kan kültüründe üremesi olan 41 hastanın 13'ünde (%31,7) *Streptococcus pneumoniae*, 9'unda (%21,9) *Salmonella* spp., 8'inde (%19,5) *Escherichia coli*, 4'ünde (%9,7) *Staphylococcus aureus*, 3'ünde (%7,3) *Moraxella catarrhalis*, 1'inde (%2,4) A grubu β hemolitik streptokok, 1'inde (%2,4) *Klebsiella* spp., 1'inde (%2,4) *Neisseria meningitidis*, 1'inde (%2,4) *Proteus mirabilis* saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Etken	n (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 (%31,7)
<i>Salmonella</i> spp.	9 (%21,9)
<i>Escherichia coli</i>	8 (%19,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (%9,7)
<i>Moraxellacatarrhalis</i>	3 (%7,3)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (%2,4)
A grubu β hemolitik streptokok	1 (%2,4)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (%2,4)
<i>Klebsiella</i> spp.	1 (%2,4)

Bakteriyemisi olan hastalar, aynı zaman diliminde ateş nedeni ile acil servise başvuran fakat kan kültüründe üremesi olmayan, benzer yaş ve cinsiyet dağılımındaki olgular ile karşılaştırıldı.

Bakteriyemisi olan grupta yaş ortalaması $13,27 \pm 9,29$ ay, kontrol grubunda ise $13,99 \pm 10$ ay olarak saptandı. Bakteriyemi olan hastaların 19'u (%46,3) erkek, 22'si (%53,7) kızdı (Tablo 11).

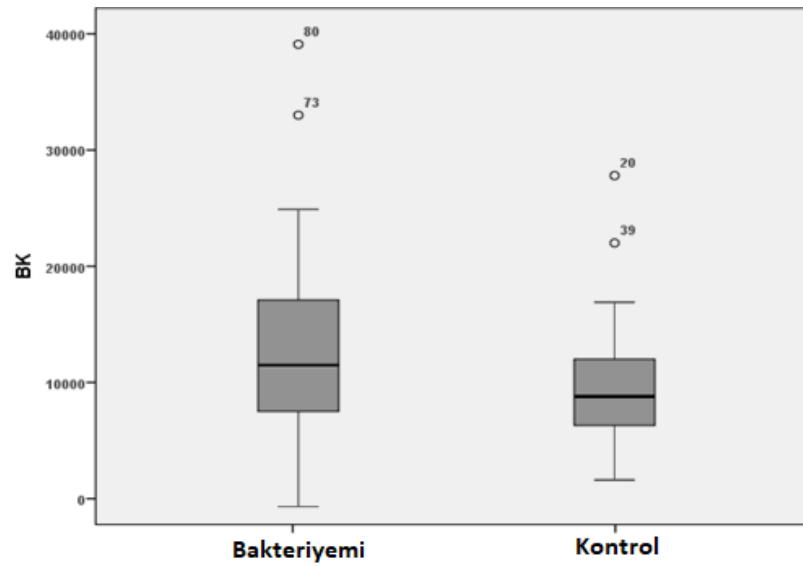
Tablo 11. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olgularda cinsiyet ve yaş

	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)
Cins		
Kız	22 (%53,7)	24 (%58,5)
Erkek	19 (%46,3)	17 (%41,5)
Yaş	$13,27 \pm 9,29$ ay	$13,99 \pm 10,21$ ay

BK bakteriyemi grubunda ortalama 13.497 ± 8.113 ($10.994-16.263/\text{mm}^3$) iken kontrol grubunda 10.664 ± 5.296 ($8.992-12.335/\text{mm}^3$) olarak saptandı ($p=0,125$) (Tablo 12, Şekil 1).

Tablo 12. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda BK

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	p
BK ($/\text{mm}^3$)			
Ortalama	13.497	10.664	0,125
Median	1.200	10.200	
Min-Max	10.994-16.263	8.992-12.335	

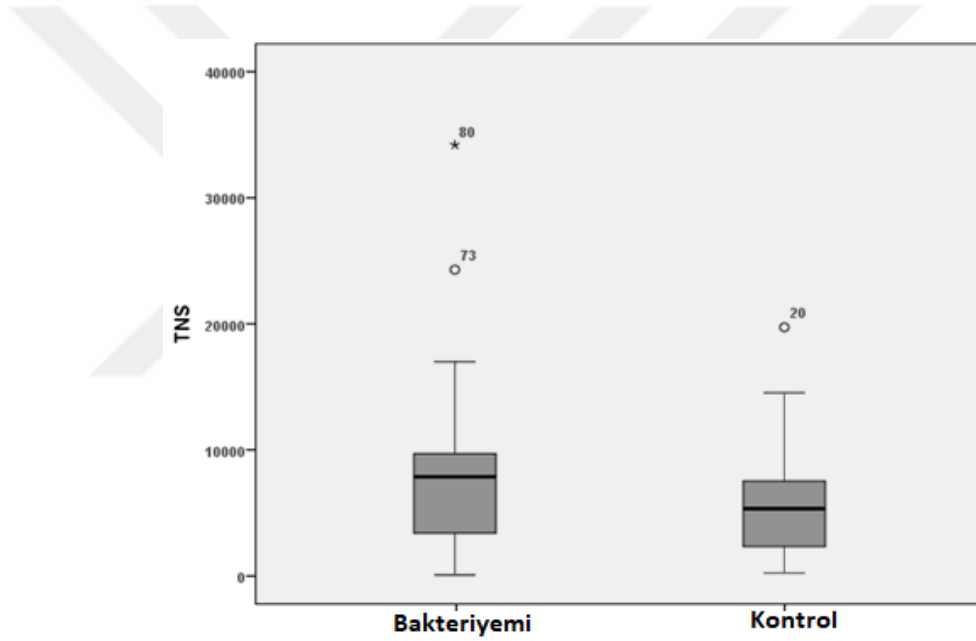


Şekil 1. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda BK değerlerinin dağılımı.

TNS bakteriyemi grubunda ortalama 8.628 ± 6.675 ($6.606-10.968/\text{mm}^3$) iken kontrol grubunda $5.575 \pm 4.020/\text{mm}^3$ ($4.306-6.844/\text{mm}^3$) olarak saptandı ($p=0,011$) (Tablo 13, Şekil 2).

Tablo 13. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda TNS

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	p
TNS (/mm ³)			
Ortalama	8.628	5.575	0,011
Median	8.270	5.200	
Min-Max	6.606-10.968	4.306-6.844	

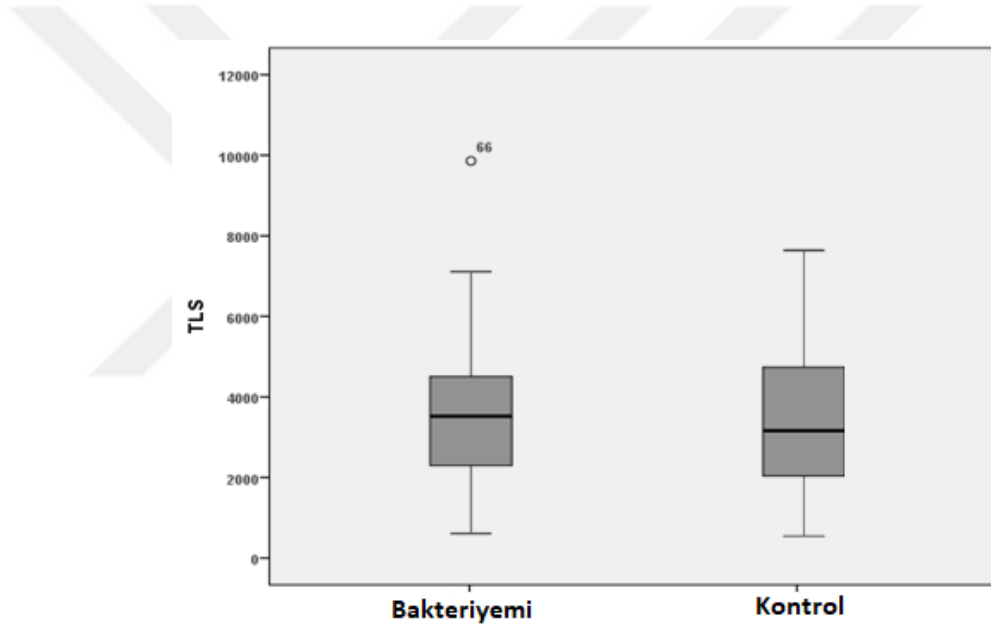


Şekil 2. Kan Kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda TNS değerlerinin dağılımı

TLS bakteriyemi grubunda ortalama 3.905 ± 1.843 ($3.306-4.503/\text{mm}^3$) iken kontrol grubunda $3.855 \pm 1.877/\text{mm}^3$ ($3.262-4.448/\text{mm}^3$) olarak saptandı ($p=0,792$) (Tablo 14, Şekil 3).

Tablo 14. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda TLS

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	p
TLS(/mm ³)			
Ortalama	3.905	3.855	0,792
Median	3.910	3.420	
Min-Max	3.306-4.503	3.262-4.448	

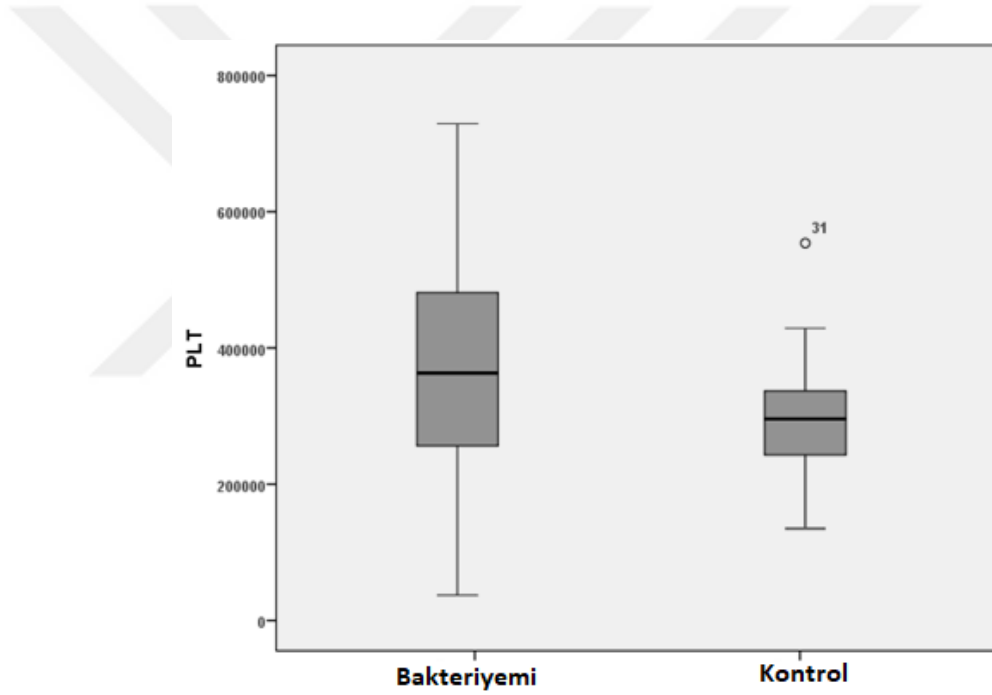


Şekil 3. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda TLS değerlerinin dağılımı

PLT bakteriyemi grubunda ortalama $344.143 \pm 146.754/\text{mm}^3$ ($295.165-392.778/\text{mm}^3$) iken kontrol grubunda $302.268 \pm 87.902/\text{mm}^3$ ($274.522-330.013/\text{mm}^3$) olarak saptandı ($p=0,122$) (Tablo 15, Şekil 4).

Tablo 15. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda PLT

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	p
PLT(/mm ³)			
Ortalama	344.143	302.268	0,122
Median	343.000	301.000	
Min-Max	295.165-392.778	274.522-330.013	

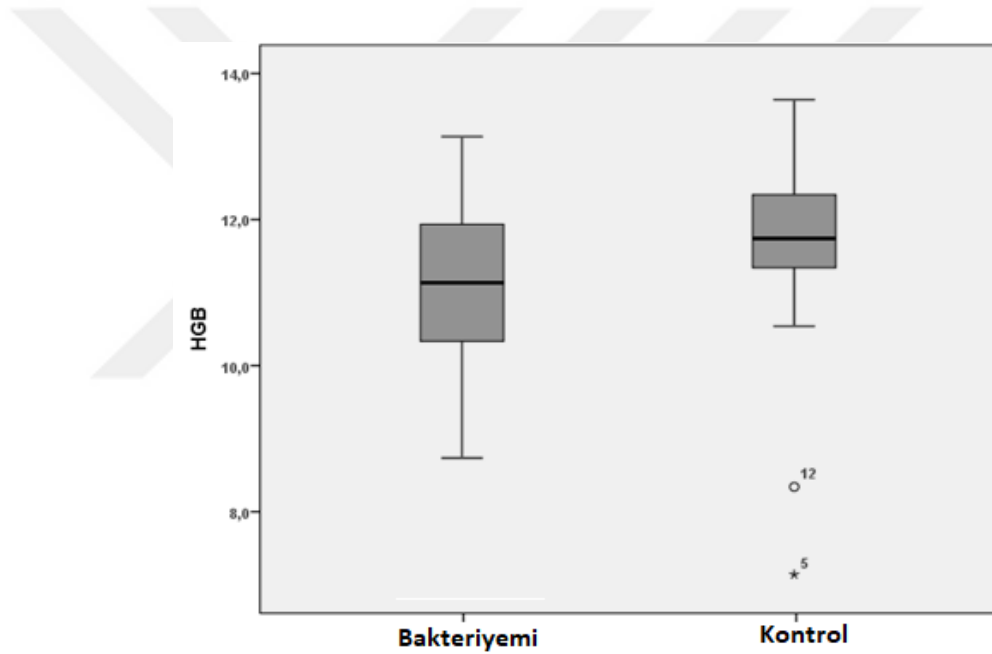


Şekil 4. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda PLT değerlerinin dağılımı

HGB bakteriyemi grubunda ortalama $11,2 \pm 1,01$ mg/dL (10,9-11,6mg/dL) iken kontrol grubunda $11,6 \pm 1,1$ mg/dL (11,2-11,9mg/dL) olarak saptandı ($p=0,061$) (Tablo 16, Şekil 5).

Tablo 16. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda HGB

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	p
HGB (mg/dL)			
Ortalama	11,2	11,6	0,061
Median	11,3	11,6	
Min-Max	10,9–11,6	11,2–11,9	

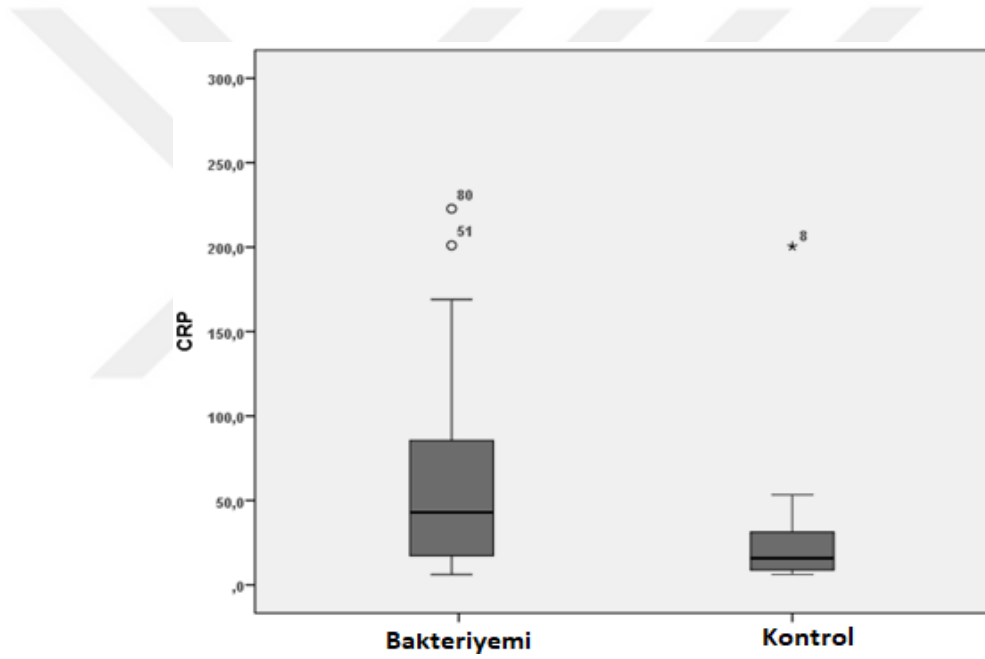


Şekil 5. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda HGB değerlerinin dağılımı

CRP bakteriyemi grubunda ortalama $59,6 \pm 66$ mg/L (36,2-79,7 mg/L) iken kontrol grubunda $18,16 \pm 31,31$ (8,2-28 mg/L) olarak saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 17, Şekil 6).

Tablo 17. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda CRP

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	p
CRP (mg/L)			
Ortalama	59,6	18,1	<0,001
Median	37,9	9,7	
Min-Max	36,2-79,7	8,2-28	

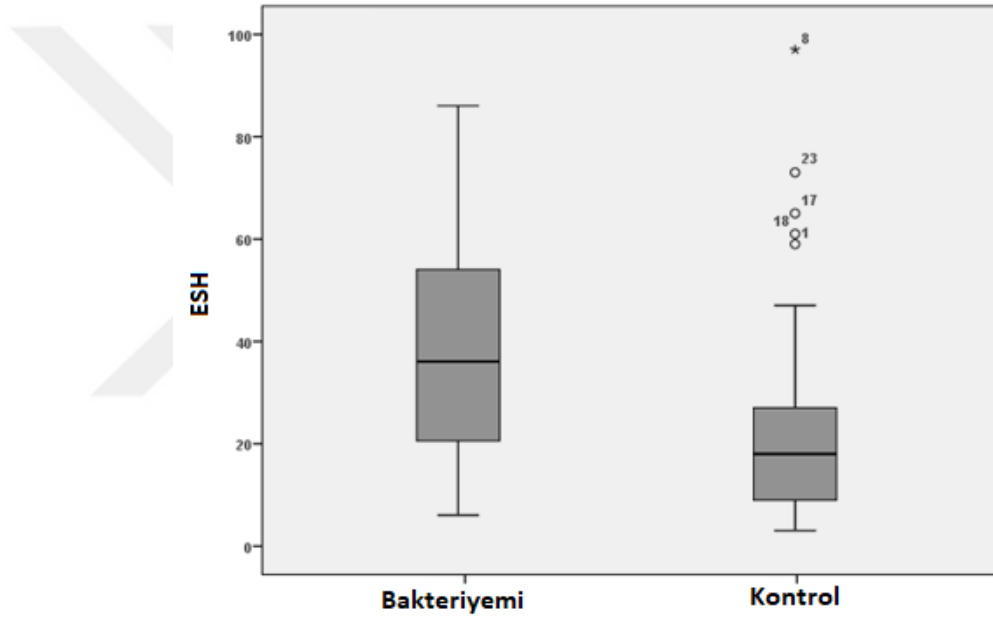


Şekil 6. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda CRP değerlerinin dağılımı

ESH bakteriyemi grubunda ortalama $34,9 \pm 21,7$ mm/sa (3-93 mm/sa) iken kontrol grubunda $22,2 \pm 21$ (2-96 mm/sa) olarak saptandı ($p=0,004$) (Tablo 18, Şekil 7).

Tablo 18. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda ESH

Değişken	Bakteriyemi (n=39)	Kontrol (n=41)	p
ESH (mm/sa)			
Ortalama	34,9	22,2	0,004
Median	33	17	
Min-Max	27,9-42	15,5-28,9	



Şekil 7. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olgularda ESH değerlerinin dağılımı

Böylece, bakteriyemi gelişen ve gelişmeyen olgular; lökosit sayısı, TNS, CRP, ESH, TLS, PLT, HGB açısından karşılaştırıldığında; TNS, CRP, ESH anlamlı bulunurken BK, TLS, PLT, HGB anlamlı bulunmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Bakteriyemi gelişen ve gelişmeyen olguların değişkenler yönünden karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	p
BK (mm³)			
Min-Max	17.200-39.800	3.000-29.200	0,12
Aritmetik Ort±SD	13.497±8.113	10.664±5.296	
TNS (mm³)			
Min-Max	480-34.600	100-19.600	0,011
Aritmetik Ort±SD	8.628±6.675	5.575±4.020	
CRP (mg/L)			
Min-Max	1-293	0,1-194	<0,001
Aritmetik Ort±SD	59,6±66,0	18,16±31,31	
ESH (mm/sa)			
Min-Max	3 -93	2-96	0,004
Aritmetik Ort±SD	34,9±21,7	22,2±21,1	
PLT (mm³)			
Min-Max	169.000-709.000	140.000-559.000	0,122
Aritmetik Ort±SD	344.143±146,754	302.268±87.902	
TLS (mm³)			
Min-Max	1.000-10.250	800-7.900	0,792
Aritmetik Ort±SD	3.905±1.843	3.855±1.877	
HGB (mg/dL)			
Min-Max	8,9-13,3	7-13,5	0,061
Aritmetik Ort±SD	11,2±1,01	11,6±1,1	

Bazı laboratuvar parametreleri için sınır değerlerin bakteriyemi için bir gösterge olup olamayacağını araştırdık.

BK için sınır değeri 15.000/mm³ alındığında bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,072). BK sınır değeri <15.000/mm³ olan 62

olgunun 27'inde (%43,5), $\geq 15.000/\text{mm}^3$ olan 20 olgunun 14'ünde (%70) bakteriyemi gelişti (Tablo 20).

Tablo 20. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların BK $15.000/\text{mm}^3$ sınır değeri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	Toplam (n=82)	p
BK				0,072
$<15.000/\text{mm}^3$	27 (%65,9)	35(%85,4)	62 (%75,6)	
$\geq 15.000/\text{mm}^3$	14 (%34,1)	6(%14,6)	20 (%24,4)	

BK için sınır değeri $5.000/\text{mm}^3$ alındığında bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). BK sınır değeri <5.000 olan 11 olgunun 5'inde (%45,4), ≥ 5.000 olan 71 olgunun 36'sında (%51) bakteriyemi gelişti (Tablo 21).

Tablo 21. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların BK $5.000/\text{mm}^3$ sınır değeri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	Toplam (n=82)	p
BK				1,000
$<5.000/\text{mm}^3$	5 (%12,2)	6 (%14,6)	11 (%13,4)	
$\geq 5.000/\text{mm}^3$	36 (%87,8)	35 (%85,4)	71 (%86,6)	

TNS için $10.000/\text{mm}^3$ değeri sınır alındığında bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,051$). TNS sınır değeri $<10.000/\text{mm}^3$ olan 66 olgunun 29'unda (%43,9), $\geq 10.000/\text{mm}^3$ 16 olgunun 12'sinde (%75) bakteriyemi gelişti (Tablo 22).

Tablo 22. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların TNS $10.000/\text{mm}^3$ sınır değeri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	Toplam (n=82)	p
TNS				0,051
$<10.000/\text{mm}^3$	29 (%70,7)	37 (%90,2)	66 (%80,5)	
$\geq 10.000/\text{mm}^3$	12 (%29,3)	4 (%9,8)	16 (%19,5)	

CRP için 20 mg/dL değeri sınır alındığında bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı (p=0,008). CRP 20 mg/L değeri sınır alındığında <20 mg/L olan 45 olgunun 16'unda (%35,5), \geq 20 mg/L olan 37 olgunun 25'inde (%67,5) bakteriyemi saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların CRP 20 mg/L sınır değeri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	Toplam (n=82)	p
CRP				0,008
<20 mg/L	16 (%39)	29 (%70,7)	45 (%54,9)	
\geq 20 mg/L	25 (%61)	12 (%29,3)	37 (%45,1)	

CRP için sınır değeri 40mg/L alındığında, bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001). CRP 40 mg/L değeri sınır alındığında <40mg/L olan 59 olgunun 21'inde (%35,5), \geq 40 mg/L olan 23 olgunun 20'sinde (%86,9) bakteriyemi saptandı (Tablo 24).

Tablo 24. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların CRP 40 mg/L sınır değeri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	Toplam (n=82)	p
CRP				<0,001
<40 mg/L	21 (%51,2)	38 (%92,7)	59 (%72)	
\geq 40 mg/L	20 (%48,8)	3 (%7,3)	23(%28)	

ESH için sınır değeri 30 mm/sa alındığında, bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı (p=0,003). ESH 30 mm/sa değeri sınır alındığında <30 mm/sa olan 49 olgunun 17 (%34,7)'sinde, \geq 30 mm/sa olan 31 olgunun 22'sinde (%71) bakteriyemi gelişti (Tablo 25).

Tablo 25. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların ESH 30 mm/sa sınır değeri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=39)	Kontrol (n=41)	Toplam (n=80)	p
ESH				0,003
<30mm/sa	17 (%43,6)	32 (%78)	49 (%61,2)	
\geq 30mm/sa	22 (%56,4)	9 (%22)	31(%38,8)	

Ateş sınırı olarak $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ve $\geq 39^{\circ}\text{C}$ kabul edildiğinde bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,015$). Ateşi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olan 40 olgunun 14'ünde (%35), $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olan 42 olgunun 27'sinde (%64,3) bakteriyemi gelişti (Tablo 26).

Tablo 26. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların ateşin sınır değerleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	Toplam (n=82)	p
ATEŞ				0,015
$\geq 38^{\circ}\text{C}$	14(%34,1)	26 (%63,4)	40 (%48,8)	
$\geq 39^{\circ}\text{C}$	27 (%65,9)	15 (%36,6)	42(%51,2)	

PAAG'sinde bakteriyemi ve kontrol grubunda normal ve infiltrasyon saptanan sonuçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,530$). PAAG'si normal olan 40 olgunun 25'inde (%62,5), infiltrasyon saptanan 2 hastanın 2'sinde de (%100) bakteriyemi görüldü (Tablo 27).

Tablo 27. Kan kültüründe üremesi olan ve olmayan olguların PAAG açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=27)	Kontrol (n=15)	Toplam (n=42)	p
PAAG				0,530
Normal	25 (%92,5)	15 (%100)	40 (%95,2)	
İnfiltrasyon	2(%7,4)	0 (%0)	2 (%4,8)	

İdrarda lökosit bulunması (piyüri) açısından bakıldığında bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,004$). İdrarda lökosit sayısı <5 olan 59 olgunun 26'sında (%44), ≥ 5 olan 13 olgunun 12'sinde (%92,3) bakteriyemi gelişti (Tablo 28).

Tablo 28. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların piyüri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=38)	Kontrol (n=34)	Toplam (n=72)	p
İdrar				0,004
Lökosit<5	26 (%68,4)	33 (%80,5)	59 (%82)	
Lökosit≥ 5	12(%31,6)	1(%2,4)	13 (%18)	

Gaitada lökosit bulunması açısından bakıldığında bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). Gaitada lökosit sayısı <5 olan 11 hastadan 8'inde (%72,7), ≥ 5 olan 2 hastadan 1'inde (%50) bakteriyemi saptandı (Tablo 29).

Tablo 29. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların gaitada lökosit sınır değerleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=9)	Kontrol (n=4)	Toplam (n=13)	p
Gaita				1,000
Lökosit<5	8 (%88,9)	3 (%75)	11(%84,6)	
Lökosit≥ 5	1 (%11,1)	1 (%25)	2 (%15,4)	

BK ve ateş için sınır değeri $15.000/\text{mm}^3$ ve $\geq 39^\circ\text{C}$ alındığında bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,087$). Ateşi $<39^\circ\text{C}$ ve BK sayısı $<15.000/\text{mm}^3$ olan 67 olgunun 30'unda (%44,8), ateşi $\geq 39^\circ\text{C}$ ve BK sayısı $\geq 15.000/\text{mm}^3$ olan 15 olgunun 11'inde (%73,3) bakteriyemi saptandı (Tablo 30).

Tablo 30. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan olguların ateş ve BK sınır değerleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	Toplam (n=82)	p
Ateş $\geq 39^\circ\text{C}$, BK $\geq 15.000/\text{mm}^3$				0,087
Kriterleri sağlamayan	30 (%73,2)	37 (%90,2)	67(%81,7)	
Kriterleri sağlayan	11 (%26,8)	4 (%9,8)	15 (%18,3)	

Bazı parametrelerin sınır değerleri için hesaplanan duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değeri Tablo 31’de verilmiştir.

Tablo 31. BK, TNS, CRP ve ESH değerlerinin bakteriyemi açısından Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif tahmin değerleri

Değişken	Duyarlılık % (%95 GA)	Özgüllük % (%95 GA)	(+) Tahmin % (%95 GA)	(-) Tahmin % (%95 GA)
BK (15.000/mm³)	34,1 (21,6-49,5)	85,4 (71,6-93,1)	70,0 (58,7-79,4)	56,5 (45,1-67,0)
TNS (10.000/mm³)	29,3 (17,6-44,5)	90,2 (77,5-96,1)	75,0 (64,0-83,6)	56,1 (44,7-67,0)
CRP (20mg/dL)	61,0 (45,7-74,3)	76,5 (63,2-86,0)	67,6 (56,9-76,7)	70,9 (60,4-79,0)
CRP (40mg/dL)	48,8 (34,3-63,5)	92,7 (80,6-97,5)	87,0 (77,3-93,1)	64,4 (53,0-74,5)
ESH (30mm/sa)	56,4 (41,0-70,7)	78,0 (63,3-88,0)	70,9 (59,6-80,3)	65,3 (54,0-75,4)

5. TARTIŞMA

Ateşli çocuklarda ateş nedeninin bakteriyel enfeksiyona bağlı olup olmadığının hızla ayırt edilmesi çok önemlidir. Çünkü erken tanı ve antibiyotik tedavisi morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkilidir (77). Klinisyenler, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar devam ettiği sürece, bu hastaların tahminine yardımcı olan klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri belirlemeye çalışmışlardır (84). Bakteriyemiye saptamada anamnez ve fizik muayeneyardımcı olmakla birlikte, kesin bir fikir oluşturamazlar. Bugüne kadar çalışılan klinik belirleyiciler çocuğun yaşı, görünümü ve ateşin yüksekliğini içermektedir. Tespit edilen ve çok kullanılan laboratuvar değerler arasında BK, TNS, CRP, ESH, PCT ve diğer akut faz reaktanları vardır (57). Günümüzde bakteriyel ve viral enfeksiyonları kesin olarak birbirinden ayırabilen herhangi bir akut faz reaktanı yoktur (85). Kan kültürünün de inkubasyon süresi 5-7 gündür. Pozitif sonuçlar genellikle ilk 24-48 saatte sinyal verir. Bu yüzden kan kültürü erken dönemde yardımcı olamamaktadır. Bunun yanı sıra, bakteriyemi tanısında tek bir kan kültürünün duyarlılığı yalnızca %45-70 kadardır (86).

Çalışmamızda 7 yıllık süreçte çocuk acil polikliniğine başvuran odak bulunamayanateşli 3-36 ay arasındaki kan kültürü alınan 23.093 hastanın 725'inde (%3,1) üreme görüldü. Üreme olan hastaların 663'ü kontaminasyon olarak değerlendirildi. Önceden sağlıklı olan 41 hastada bakteriyemi saptandı.

Literatürlerde kontaminasyon, kan kültürü alınan hastaların %0,6-6'sı, kan kültüründe üremesi olan hastaların %50-85'inde görülmüştür. Yapılan çalışmalar bu oranın %0,5'in altına düşürülmesinin mümkün olduğunu ve böylece hastalığa bağlı maliyetin azaltılabileceğini öne sürmüştür (63, 65, 84, 87-91). Kontaminasyonların gereksiz laboratuvar testlerinin yapılmasına ve intravenöz antibiyotik kullanımına neden olarak maliyetin artmasına yol açtığı bildirilmiştir (66). Araştırmamızda alınan kan kültürlerinin yalnızca %3,1'inde üreme oldu, bu üremelerin %91,4'ü kontaminasyon olarak değerlendirildi. Bu veriler kan kültürü alınan hastaların önemli kısmının aslında viral enfeksiyonu olduğunu ve kan kültürü alma kararının kılavuzlara uyulmadan verildiğini, böylece kan alınması gerekmeyen pek çok hastadan kan kültürü alındığını düşündürmektedir. Gereksiz kan kültürü alınması,

hastalarda uygun kan kültürü alınma tekniğine uyulmaması kontaminasyon oranının yüksekliğine katkıda bulunmuş olabilir. Acil servislerde hasta yoğunluğu ve çalışma koşulları da bu yüksek kontaminasyon oranından kısmen sorumlu olabilir.

Olgularımızın %43,9'u erkek, %56,1'i kızdı. Bakteriyemi saptanan olgular arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Cinsiyetin bakteriyemi riskini arttırdığı gösterilememiştir (38, 84, 88). İYE ise bu yaş grubunda kızlarda erkeklerden 2 kat fazla görülmektedir (92). Bizim araştırmamızda da 10 hastada İYE saptandı ve bunların 8'i (%80) kızdı.

Bakteriyemi saptanan olgularımızda yaş ortalaması 13.27 (\pm 9.29) aydı ve yaş aralığı yapılan çalışmalar ile benzerdi (59, 84, 93).

Bakteriyemi çok sayıda organizmadan kaynaklanabilir, fakat 3-36 ay arasındaki çocuklarda en sık görülen etkenler *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *Salmonella*'dir. Konjuge Hib aşısı ile evrensel bağışıklama öncesi Hib de bakteriyeminin önemli nedeniydi ki, az gelişmiş ve bu aşıya ulaşamayan ülkelerde yaygınlığı hala devam etmektedir (38). Dünyada 1987 yılında kullanılmaya başlayan Hib aşısı, Türkiye'de 2006'da difteri, tetanus ve boğmaca aşısı ile kombine aşılama programına girmiştir. Toplam 7 ülkede yürütülen 30 araştırma sonucunda aşının, Hib menenjitini 1, 2 ve 3 dozluk uygulamaya göre sırasıyla %55, %96 ve %96 önlediği, 3 doz uygulama ile bakteriyemi de %94 oranında önlediği görülmüştür (94). Görüldüğü gibi Hib aşısının rutin kullanımı Hib enfeksiyonunu büyük ölçüde azaltmıştır. Bizim araştırmamızda da Hib bakteriyemisi olan hastaya rastlanmadı.

Konjuge bakteriyel aşılardan rutin aşı çizelgesine girmesi ile son yıllarda bakteriyemi ciddi anlamda azalmıştır. Akut bakteriyemi oranı bu yaş grubu için konjuge aşılardan önceki çalışmalarda ise bu oran %3-11 arasında bulunmuştur (97-99). Ancak aşı sonrası yapılan bazı çalışmalarda 3-36 aylık, 39°C veya daha yüksek ateşi olan çocuklarda bakteriyemi görülme sıklığı %1,6-11, ortalama %4,3 saptanmıştır (40, 84, 100).

Pnömonokok bakteriyemisi 1998-2009 yılları arasında, 201 çocuğun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, PCV-7 aşısından sonra %82,2'den

%19,5'lere kadar düştüğü gösterilmiştir (101). Türkiyede 2008'de PCV-7, 2011'de PCV-13 rutin aşılama programına girmiştir. Ankara Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2009 ve 2015 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada PCV7 ve PCV13 aşılarının invaziv pnömokok enfeksiyonu etkenlerinin sırasıyla, %27,8 ve %63,8 serotiplerini temsil ettiği saptandı. PCV13 serotipleri aşı öncesi dönemde pnömokok enfeksiyonu vakalarının %81,8'ini oluştururken, aşılardan sonraki 4 yılda %56'ya düştüğü saptandı. Penisilin ve seftriakson direnç oranlarının %48,5'den %9,1'e gerilediği görüldü (102). Görüldüğü gibi, konjuge *S. pneumoniae* aşısı sonrası pnömokok enfeksiyonu dünya çapında önemli ölçüde azalmıştır, ancak çocuklar aşı kapsamında olmayan suşlar tarafından hala enfeksiyon riski altındadırlar (37, 103). Çalışmamızda bakteriyemi saptanan hastaların aileleri ile telefon görüşmeleri yapılarak ve hastanemizdeki tıbbi kayıtlar incelenerek aşılama durumları araştırıldı. Bu açıdan değerlendirildiğinde, bakteriyemi grubunda yaşına göre aşılması eksik olan çocuk saptanmadı. Bizim çalışmamızda kan kültüründe üremesi olan 41 hastanın %31,7'sinde (13) *S. pneumoniae* saptandı. Araştırmamız, *S. pneumoniae* izolatlarının tiplendirilmesini içermemekle birlikte, bu izolatların büyük çoğunluğunun pnömokok aşıları ile kapsanmayan suşlar olması kuvvetle muhtemeldir.

Meningokok enfeksiyonu, mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir hastalıktır (104). Türkiyede 2013'den beri özel aşılama kapsamında uygulanan, dünyada ise 1999'dan beri yaygın olarak kullanılan konjuge meningokok aşısının uygulanmasından bu yana, enfeksiyon insidansında azalma olmakla beraber, etkenin bütün serogruplarını kapsayan aşılar olmadığı için, meningokok enfeksiyonu, dünya çapında ağır enfeksiyon vakalarının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (105). Bu hastalar menenjit, sepsis, hemorajik döküntü ile başvurmakla beraber, muayene ve tetkikler ile invazif enfeksiyon riski düşük olarak kabul edilip ayaktan takip edilen, yaklaşık 8-22 saat sonra hastalığın klasik bulguları ortaya çıkan ateşli çocuklar da olabilir. Çalışmalarda bu hasta grubu 'öngörülemeyen meningokok hastalığı' olarak adlandırılmıştır (106, 107). Tüm meningokok bakteriyemili hastaların %12'sinin tanısı pozitif kültür temelinde konulmuştur. Meningokok bakteriyemili çocukların %30-50'sinde tek başına menenjit (mortalite %5), %7-10'unda tek başına septisemi (mortalite %5-40) ve %40'ında septisemi ile birlikte

diğer komplikasyonlar gelişir (108). Bizim çalışmamızda 1 hastada (%2,4) meningokok enfeksiyonu saptandı.

Salmonella bakteriyemisi klinik olarak diğer bakteriyemilerden ayırt edilemez, ancak kusma, karın ağrısı, ishal eşlik edebilir. Dışkı kültüründe üreme saptanmadan da, kan kültüründe üreme olabilir. Salmonella bakteriyemisi olan hastaların dörtte birinde lokalize enfeksiyon tespit edilir. Apse, menenjit, osteomyelit, septik artrit, pnömoni, akut piyelonefrit veya enfektif endokardit gelişebilecek komplikasyonlardır (109). Epstein ve arkadaşları salmonella bakteriyemisinin bir yaşın altında acil servise başvuran akut bakteriyemili hastalarda *S. pneumoniae*'den sonra ikinci sıklıkta olduğunu göstermiştir ve bu çalışmaya alınan hastaların hiç birisinde komplikasyon gelişmemiştir (110). Galofreet ark. salmonella bakteriyemisi olan 172 hastayı incelemiş ve %12'si kaybedilmiş, %16'sında da komplikasyon gelişmiştir ki, bu özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda görülmüştür (111). Bizim çalışmamızda salmonella bakteriyemisi 9 (%21,9) hasta ile ikinci sıklıkta görüldü. Hastaların hepsi komplikasyonsuz olarak iyileşti.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998-2014 yıllarında yapılan bir çalışmada çocuklarda pnömokok bakteriyemi insidansı (%95,3) azaldıkça, *E. coli*, *Salmonella spp.* ve *S. aureus* gibi etkenlerin oranlarında nispi olarak artış (%77) görülmüştür (88). Bizim çalışmamızda üçüncü sıklıkta, 8 (%19,5) hastada *E. coli* bakteriyemisi görüldü, hepsinde İYE vardı.

Nadir görülmekle beraber bakteriyemi vakalarında *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus spp.*, Hib, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* etkenleri de bu yaş grubunda görülür (87). Çalışmamızda nadir görülen etkenlerin de bakteriyemiye neden olduğu görüldü. Bu etkenlerin 4'ü (%9,7) *S. aureus*, 3'ü (%7,3) *Moraxella catarrhalis*, 1'i (%2,4) A grubu β hemolitik streptokok, 1'i (%2,4) *Klebsiella spp.*, ve 1'i (%2,4) *P. mirabilis* idi.

Bakteriyemili hastalarda, morbidite ve mortalite riskini artıran, menenjit, İYE, pnömoni, septik artrit, osteomyelit ve selülit gibi fokal bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Bu konak etmenleri, tanının gecikmesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca mikroorganizmanın cinsine göre hastalığın klinik gidişi ve komplikasyonları

değişebilir (112). Yapılan çalışmalarda İYE, pnömoni ve menenjit fokal enfeksiyonları daha sık görülmüştür (2, 93, 113, 114).

Bizim çalışmamızda 15 hastada (%36,6) bakteriyemi ile beraber fokal ciddi bakteriyel enfeksiyon saptandı. Fokal ciddi bakteriyel enfeksiyonların %24,4'ü (10) İYE, buna neden olan etkenlerin %70'i (7) ESBL negatif *E.coli*; %10'u (1) ESBL pozitif *E. coli*; %10'u (1) *Proteus mirabilis*; %10'u (1) *Klebsiella* spp. idi.

Bakteriyemili hastalarımızın 2'sinde (%4,9) pnömoni görüldü. Etkenler *S. pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* idi. Menenjit bakteriyemili hastalarımızın 2'sinde (%4,9) saptandı ve etkenler *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis*'di. Enfektif endokardit fokal enfeksiyon saptanan hastalarımızın 1'inde (%2,4) görüldü. Etken *S. aureus*'du. Çalışmamızdaki fokal ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı diğer çalışmalarla uyumluydu.

Hasta kayıtlarından bakteriyemili hastalarımızın büyük kısmının yatarak tedavi aldığı ve tamamının iyileştiği görüldü.

Birçok çalışmada $BK \geq 15.000/mm^3$ ve $TNS \geq 10.000/mm^3$ olan ve ateşi $\geq 39^\circ C$ olan çocuklar arasında gizli bakteriyemi riskinin arttığı görülmüştü (49, 115, 116). Yaygın Hib aşısından sonra gerçekleştirilen 3 ile 36 aylık 1911 çocuğun dahil edildiği prospektif çalışmada, $\geq 39^\circ C$ ateşi olan $BK \geq 15.000/mm^3$ hastalarda akut bakteriyemi için duyarlılığı %86 ve spesifitesi %77 bulunmuştur (117). 3-36 ay arası çocuklar arasında CBE insidansı ateş (özellikle $\geq 39^\circ C$) ve lökosit sayısı (özellikle $\geq 25.000/mm^3$) arttıkça artar (41). BK sayısı için Jaffe ve Fleisher, en iyi sınır değeri $15.000/mm^3$ BK duyarlılığı %92 olarak belirlemiştir. Isaacman ve ark. BK ve TNS içinduyarlılığı %76 olup en iyi sınır değeri olarak $14.300/mm^3$ ve TNS için $9460/mm^3$ olarak belirlemişler. Bu çalışmaların sonucuna göre ise TNS ve BK sayısı bakteriyemi belirlemede ateşin derecesine göre daha iyi bilgi verir (49, 84).

Ancak bazı çalışmalarda BK sayısının kullanılmasının, gizli bakteriyemi değerlendirilmede yetersiz kaldığı bildirilmiştir. 534 hastanın 18'inde (%3,4) bakteriyemi saptanan bir çalışmada $\geq 20.000/mm^3$ BK sayısının bakteriyemi saptanmasında pozitif prediktif değerinin $< \%10$ bulunmuştur (118). Berezin ve Lazetti, 1051 çocuğun %1,4'ünde gizli bakteriyemi saptanan çalışmalarında yüksek

ateşin ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), özellikle üç aylıktan büyük çocuklarda, akut bakteriyemi için bir belirleyici faktör olduğunu, ancak lökosit sayısının bakteriyemi için belirleyici faktör olmadığını belirtmişler (51). Başka bir çalışmada ise, C-reaktif protein ve prokalsitonin benzer tanı özelliklerini gösterir ve her ikisi de beyaz küre sayımından üstün olduğu sonucuna varılmıştır (119, 120).

Bizim çalışmamızda, kan kültüründe üremesi olan hastaların ortalama değeri $13.497 \pm 8.113/\text{mm}^3$, kan kültüründe üremesi olmayan hastaların BK ortalama değeri $10.664 \pm 5.296/\text{mm}^3$ saptandı. Lökosit sayısı yüksekliği bakteriyemili olguları belirleyebilmek için istatistiksel anlamlı bulunmadı. BK sınır değeri $< 15.000/\text{mm}^3$ olan 62 olgunun %43,5'inde, $\geq 15.000/\text{mm}^3$ olan 20 olgunun %70'inde bakteriyemi gelişti. $15.000/\text{mm}^3$ sınır değeri için iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,072$). Bakteriyemi saptamada $15.000/\text{mm}^3$ BK sınır değerinin duyarlılığının %34,1, özgüllüğünün %85,4 olduğunu saptadık. Hastalarımızın hemokonsantrasyon sonucu BK artışına neden olabilen dehidratasyon açısından değerlendirildi fakat hematokrit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. BK yüksekliğinin bakteriyemiyi saptamada anlamsız olduğunu belirten çalışmalar olmakla beraber, bizim çalışmamızda gizli bakteriyemili olgu sayısının az olmasının bu sonucu etkileyebileceğini de düşündük. BK sınır değeri $< 5.000/\text{mm}^3$ olan 11 olgunun %45,4'ünde, $\geq 5.000/\text{mm}^3$ olan 71 olgunun %50'sinde bakteriyemi gelişti. $< 5.000/\text{mm}^3$ sınır değeri bakteriyemiyi saptamada anlamsız bulundu ($p=1,000$).

39°C 'den yüksek ateş ve $15.000/\text{mm}^3$ 'nin üzerindeki BK'ye sahip çocukların kan kültürünün alınıp, ampirik antibiyotiklerle tedavi uygulaması önerilmektedir (121). Başka bir çalışmada ise bu değerlerle bakteriyemi riski %16,7; $30.000/\text{mm}^3$ üzeri BK saptananların ise %42,9 bulunmuştur (122). Bizim çalışmamızda ateş ve BK sınır değerleri (ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ve BK $\geq 15.000/\text{mm}^3$) bakteriyemiyi saptamada anlamsız bulundu ($p=0,087$). Ateş $< 39^{\circ}\text{C}$ ve BK $< 15.000/\text{mm}^3$ olan 67 olgunun %44'ünde, ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ve BK $\geq 15000/\text{mm}^3$ olan 15 olgunun %73,3'ünde bakteriyemi saptandı.

Toksik olmayan çocukların %3-8'inde $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş görülür. Tek başına $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 'lik bir ateş için bakteriyemi riski %3'dür (49). Ateşi 39°C 'den yüksek olan hastalarda sekel gelişme riski 4000'de yaklaşık bir hastada görülebilir (123). Pratik

uzlaş kılavuzlarında, <39°C ateşli olan toksik görünmeyen 3-36 ay yaş grubu arası çocukların herhangi bir test ve antimikrobiyal tedavi uygulamaksızın ayaktan izlenmesi tavsiye edilmektedir (41). Bizim çalışmamızda $\geq 38^\circ\text{C}$ olan 40 olgunun %35'inde, $\geq 39^\circ\text{C}$ olan 42 olgunun %64,3'ünde bakteriyemi gelişti. İki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,015$). Bu sonuçlar doğrultusunda ateş derecesinin bakteriyemi saptamada anlamlı olduğu sonucuna vardık.

Kupperman ve Lee 1998 yılında gizli bakteriyemili olguları saptamak için TNS'nin toplam lökosit ya da mutlak bant sayılarından daha duyarlı ve daha özgül olduğunu ve TNS'nin $10.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olmasının akut bakteriyemi riskini %8-10'a yükselttiğini belirtmişler (124). Isaacman ve arkadaşlarının 3-36 ay arasında odağı belirlenemeyen 256 ateşli çocuğun değerlendirdiği prospektif kohort çalışmasında, akut bakteriyel enfeksiyonun saptanmasında TNS'nin yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (93). Ancak bunun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (120).

Bizim çalışmamızda kan kültüründe üremesi olmayan hastaların ortalama TNS değeri $5.575\pm 4.020/\text{mm}^3$, kan kültüründe üremesi olanların ortalama TNS değeri $8.628\pm 6.675/\text{mm}^3$ saptandı. TNS yüksekliği bakteriyemili olguların belirlenebilmesinde anlamlı bulundu. Sınır değeri $<10.000/\text{mm}^3$ olan 66 olgunun %43,9'unda, $\geq 10.000/\text{mm}^3$ 16 olgunun %75'inde bakteriyemi gelişti. İki grup arasındaki fark anlamsız olmakla birlikte istatistiksel anlam düzeyine çok yakındı ($p=0,051$). Bakteriyemi belirlemede $10.000/\text{mm}^3$ TNS sınır değerinin duyarlılığının %29,3; özgüllüğünün %90,2 olduğunu saptadık.

CRP enfeksiyöz hastalıkların tanı ve izleminde en sık kullanılan akut faz reaktanlarından. CRP'yi akut bakteriyel enfeksiyon için bir tarama aracı olarak değerlendiren gözlemsel çalışmalar, bakteriyemi ve CBE'li çocukları tanımlamak için geniş bir duyarlılık ve özgüllük aralığı bildirmektedir (68). Kahli ve arkadaşlarının prospektif kohort çalışmasında fizik muayene ve öyküde belirgin bir odak olmaksızın 3-36 aylık hastalarda bakteriyemi tanısı için serum CRP ≥ 40 mg/L'nin duyarlılığı %95, özgüllüğü %86 ve tek başına veya kombinasyon halinde diğer akut faz reaktanlarının hiçbirinin CRP'den daha iyi bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmadığı saptanmıştır (125). Pulliam ve arkadaşları 1 ila 36 aylık 77 çocukla

yapılan çalışmada CRP'yi ciddi bakteriyel enfeksiyonun tek bir göstergesi olarak önermiştir. CRP değeri ≥ 70 mg/L için duyarlılık %79, özgüllüğü %91 saptanmıştır (120). İleriye dönük başka bir çalışmada pediatrik acil servisinde 408 çocukta odağı belirlenemeyen ateşle başvuruları üzerine PCT, CRP, BK ve TNS, değerleri belirlenip karşılaştırılmıştır. Hem PCT hem de CRP, CBE'yi tahmin etmede değerli belirteçler olarak tespit edilmiş, BK ve TNS'den daha iyi bir gösterge olarak bulunmuştur. PCT'nin enfeksiyon hastalığının başında daha doğru yol gösterebileceği ancak genel olarak CRP'nin daha iyi hassasiyet ve fizibiliteye sahip olduğu belirlenmiştir (113).

Çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olguların ortalama CRP düzeyi $18,1 \pm 31,3$ mg/L, bakteriyemi saptanan olguların ortalama CRP değeri $59,6 \pm 66$ mg/L saptandı ($p < 0,001$). CRP bakteriyemili olguların belirlenebilmesinde anlamlı bulundu.

CRP 20mg/L değeri sınır alındığında < 20 mg/L olan 45 olgunun %35,5'inde, ≥ 20 mg/L olan 37 olgunun %67,5'inde bakteriyemi saptandı. İki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p = 0,003$). Bakteriyemi saptamada duyarlılığın %60,9, özgüllüğün %70,7 olduğunu saptadık.

CRP 40 mg/L değeri sınır alındığında, < 40 mg/L olan 59 olgunun %35,5'inde, ≥ 40 mg/L olan 23 olgunun %86,9'unda bakteriyemi saptandı. Bu sınır değeri bakteriyemi saptamada anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Duyarlılığın %48,7, özgüllüğün %92,6 olduğunu saptadık. CRP 20 mg/L ve 40 mg/L sınır değerleri üzerinde bakteriyemi riski için anlamlı olduğu, fakat 40 mg/L'in üzerinde özgüllüğün arttığı ve bakteriyel enfeksiyonları daha çok desteklediği kanısına varıldı.

ESH'nin aşırı yükselmesinin en yaygın nedeni enfeksiyondur. McCarthy ve ark. ESH'nin 30 mm/sa'in üzerinde olmasının bakteriyemi sıklığını 3 kat arttırdığını göstermişlerdir (12). ESH plazma proteinleri ve diğer faktörlerden etkilendiği için CRP'nin sonuç elde etmek için daha avantajlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (57). Çalışmamızda bakteriyemi saptanmayan olguların ortalama ESH düzeyi $22,2 \pm 21,8$ mm/sa, bakteriyemi saptanan olguların ortalama ESH değeri $34,9 \pm 21,7$ mm/sa idi ve ESH bakteriyemili olguların belirlenebilmesi için anlamlı bulundu ($p = 0,004$). ESH 30mm/sa değeri sınır alındığında < 30 mm/sa olan 49 olgunun

%34,7'sinde, ≥ 30 mm/sa olan 31 olgunun %71'inde bakteriyemi gelişti. ESH 30 mm/sa sınır değeri bakteriyemi saptamada anlamlı bulundu ($p=0,003$). ESH 30 mm/sa sınır değerin gizli bakteriyemi için duyarlılığı %56,4, özgülüğü %78 bulundu.

Ateşli 945 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada olguların 50'si (%5,3) İYE tanısı almıştır (126). İdrar yolu enfeksiyonu olmayan ateşli çocuklarda dapiyürinin yaygın olduğu ve idrar lökosit atılım hızındaki artışa bağlı olduğu, artmış kan nötrofil sayısı ile ilişkisiz görülebildiği gösterilmiştir. Piyürinin ateşin spesifik olmayan bir özelliği olabileceği ve lökositin artmış membran geçirgenliğini yansıtabileceği düşünülmelidir (64). Üriner sistem enfeksiyonu olmayan ateşli çocukların da yaklaşık %9'unda belirgin bir piyüri olabilir ve olgular yanlışlıkla idrar yolu enfeksiyonu tanısı alıp, gereksiz antibiyotik tedavisine ve araştırmalara yol açabilir. Aynı zamanda ateşli çocukta diğer tanıların gözden kaçmasına neden olabilir (127). İYE olmayan ateşli çocuklarda piyürinin görülmesi ile ilgili çalışmada ateşli çocukların %43'ünde, ateşsiz çocukların %6'sında piyüri saptanmıştır (128). Bazı çalışmalarda piyüri sınırı sentrifüje edilmiş idrarda büyük büyütme alanında >5 lökosit, bazı çalışmalarda klinik olarak önemli piyüri >10 lökosit olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı çocukların sadece %1-5'i bunu aşmaktadır (126, 129). Bizim çalışmamızda, idrarda $L<5$ olan 59 olgunun %44'ünde, $L\geq 5$ olan 13 olgunun %92,3'ünde bakteriyemi gelişti. Bu sonuca göre idrar ölçümlerinin de bakteriyemi saptamada anlamlı olduğunu gördük ($p=0,004$). İdrarda $L\geq 5$ olması; bakteriyemi ve İYE birlikteliği saptanan 10 hastada (%24,4) bulunurken, sadece bakteriyemisi olan 2 hastada (%4,9) ve bakteriyemi saptanmayan 1 hastada (%2,4) vardı.

Ateş ve ishali olan çocuklarda dışkı tetkikinde ≥ 5 lökosit pozitif bulgudur (130). Çalışmamızda gaitada $L<5$ olan 11 hastanın %72,7, $L\geq 5$ olan 2 hastanın %50'sinde bakteriyemi saptandı. Gaita ölçümleri bakteriyemi saptamada anlamsız bulundu ($p=1,000$).

Çalışmamızda TLS, PLT, HGB bakteriyemili olguların belirlenebilmesinde anlamlı bulunmadı.

Takipne, solunum sıkıntısı veya oksijen saturasyonu ≤ 95 olan hastalarda akciğer grafisi çekilmelidir. Ayrıca bu bulguların yokluğunda bile $BK\geq 20.000/mm^3$

olan çocuklarda göğüs radyografisi önerilmektedir (38, 39). Çalışmamıza alınan 82 hastamızın 42'sine (%51,2) PAAG çekilmiştir. Bakteriyemi saptanmayan hastaların 15'ine (%35,7), bakteriyemili hastalarımızın 27'sine (%64,3) PAAG çekilmiştir. Bakteriyemi saptanan (*S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*) hastalarımızın 2'sinde pnömoni saptanmıştır. Çalışmamıza göre akciğer grafisi bakteriyeminin belirlenmesine katkı sağlamadı ($p=1,000$). Ancak bakteriyemi saptanan grupta tanı açısından katkı sağlamasa da hasta grubunda akciğer filminin daha çok çekildiğini gördük.

Odağı bilinmeyen akut ateşli çocukların CBE açısından risk taşıyanları saptamaya yönelik öneriler geliştirilmiştir. Bu öneriler hastanın yaşını, toksik görünümün olup olmasını, aşılama durumunu, ateş derecesini, beyaz küre sayısı, CRP gibi akut faz reaktanlarının bir bileşimini içermektedir. Bu açıdan bakıldığı zaman bizim bakteriyemili hastalarımızdan yalnızca 5'i toksik görünümde idi, hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi var olan toksisite belirtilerinin kaydedilmemiş olabileceğini de düşündürmektedir. Bununla birlikte hastaların önemli bir kısmında toksisite olmamasına karşın kan kültüründe üreme olduğu kanısına varılmıştır. Bu durum hastanın genel durumunun tek başına güvenilir bir değerlendirme göstergesi olmadığını düşündürmektedir. Benzer şekilde, kılavuzlarda ateşi 39°C altında olan hastalarda daha fazla tetkik önerilmezken, bizim çalışmamızda ateşi 39°C altında olan 14 hastanın kan kültüründe üreme saptanmış, kontrol grubundaki 15 hasta kanında bakteri bulundurmamakla birlikte $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş ile başvurmuştur. Benzer durum BK, TNS, CRP, ESH gibi akut faz reaktanları için de söz konusudur. Bütün bunlar odağı saptanamayan 3-36 ay arası ateşli çocukların değerlendirilmesinin güçlükler içerdiğini, hastaların değerlendirilmesinde kılavuzların yol göstericiliğinin yanında, titiz biçimde bireysel olarak değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ateş çocuklarda acil servis başvurusunun önemli bir nedenidir. Özellikle ateş nedeni ile başvuran küçük çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyon (CBE) bulunması olasılığı vardır. Kan kültürü pozitifliği ile giden CBE olan çocukların, kan kültüründe üremesi olmayan ve kendiliğinden iyileşen enfeksiyonu olan çocuklardan ayırımı konusunda ipucu niteliğinde olabilecek çeşitli parametreler saptanmıştır. Bizim araştırmamızda ölçülen ateşin 39°C üstünde oluşu, sedimentasyon, C-reaktif protein değerlerinin, total nötrofil sayısı yüksekliği ve idrar mikroskopisinde lökosit artışı (piyüri varlığı), kan kültürü pozitifliğini öngörmeye önemli laboratuvar bulgular olarak belirlenmiştir. Araştırmamız çok geniş bir hasta grubunda yapılmadığı için bulgularımız ateşli bütün çocuklar için genellenemez. Başka araştırmalarda CBE'yi öngörmeye faydalı olduğu gösterilmiş total nötrofil sayısının 10.000/mm³ üzerinde olması, beyaz küre yüksekliği veya 39°C ve üzeri ateşle beraber beyaz küre yüksekliği gibi diğer parametreler de göz önüne alınmalıdır. Gizli bakteriyemiye tamamiyle isabetli bir şekilde gösterebilecek tetkik veya tetkik kombinasyonu bulunmasa da dikkatli bir fizik muayene, öykü ve hastaya uygun tetkiklerle yüksek riskli hastalar belirlenebilir.

ÖZET

Amaç: 3-36 ay arasındaki odağı belirsiz ateşli çocuklarda gizli bakteriyemi sıklığını, neden olan etkenleri saptamak, kan kültüründe üremesi olan ve olmayan odağı belirsiz ateşli çocukların akut faz reaktanlarını değerlendirerek bakteriyemi saptamada önemi olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğinde geriye yönelik ve kayıtlı verilere dayalı olarak yürütüldü. Çalışma grubunu önceden sağlıklı olup ateş şikayeti ile gelen odağı bulunamayan ve kan kültürü alınmış 3-36 ay arası çocuklar oluşturdu. Bakteriyemisi olan hastalar, aynı zaman diliminde ateş nedeni ile acil servise başvuran fakat kan kültüründe üremesi olmayan benzer yaş ve cinsiyet dağılımındaki olgular ile karşılaştırıldı.

Bulgular: 41 çocukta bakteriyemi saptandı. *Streptococcus pneumoniae*, en sık etken olup (%31,7) bunu *Salmonella* spp. (%21,9), *Escherichia coli* (%19,5), *Staphylococcus aureus* (%9,7), *Moraxella catarrhalis* (%7,3), A grubu β hemolitik streptokok (%2,4), *Klebsiella* spp. (%2,4), *Neisseria meningitidis* (%2,4) ve *Proteus mirabilis* (%2,4) izledi. BK bakteriyemi grubunda ortalama $13.497 \pm 8.113/\text{mm}^3$, kontrol grubunda $10.664 \pm 5.296/\text{mm}^3$ olarak saptandı ($p=0,125$). TNS bakteriyemi grubunda ortalama $8.628 \pm 6.675/\text{mm}^3$ iken kontrol grubunda $5.575 \pm 4.020/\text{mm}^3$ ($p=0,011$), CRP bakteriyemi grubunda ortalama $59,6 \pm 66$ mg/L iken kontrol grubunda $18,16 \pm 31,31$ mg/L ($p<0,001$), ESH bakteriyemi grubunda ortalama $34,9 \pm 21,7$ mm/sa iken kontrol grubunda $22,2 \pm 21$ mm/sa ($p=0,004$) olarak saptandı. Ateşi $\geq 38^\circ\text{C}$ olan 40 olgunun 14'ünde (%35), $\geq 39^\circ\text{C}$ olan 42 olgunun 27'sinde (%64,3) bakteriyemi gelişti ($p=0,015$). Piyürisi olan 13 olgunun 12'sinde (%92,3), olmayan 59 olgunun 26'sında (%44) bakteriyemi gelişti ($p=0,004$).

Sonuç: Yaşı 3-36 ay arası, odağı belli olmayan ateşli çocuklarda gizli bakteriyemi ve ciddi bakteriyel enfeksiyon gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, total nötrofil sayısı, piyüri, ateşi 39°C ve üzeri saptanan olgularda bakteriyemi olasılığı yüksektir.

Ancak başka araştırmalarda CBE'yi öngörmeye faydalı olduğu gösterilmiş, çalışmamızda ise anlamsız bulunan BK yüksekliği, $BK \geq 15.000/\text{mm}^3$ ve ateş $\geq 39^\circ\text{C}$ birlikteliği, $TNS \geq 10.000/\text{mm}^3$ gibi diğer parametreler de göz önüne alınmalıdır. Bununla beraber çalışmamızda $BK < 5.000/\text{mm}^3$, HGB, PLT, TLS, gaitada lökosit, akciğer grafisi ile bakteriyemi ilişkisi de değerlendirildi ve anlamlı ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Ateş, odağı bilinmeyen ateş, bakteriyemi, ciddi bakteriyel enfeksiyon, çocuk



ABSTRACT

Purpose: Determination of the prevalence of occult bacteremia in children with fever without a focus between 3-36 months, the causative factors, importance of detecting bacteremia by evaluating acute phase reactants in children with and without growth of bacteria in blood culture.

Materials and Methods: The study was carried out between January 1, 2010 and January 1, 2017 at Ankara University Medical Faculty Pediatric Emergency Polyclinic based on retrospective and recorded data. The study group consisted of children aged 3-36 months who were previously healthy and did not have the focus of the fever and whose blood culture was received. Patients with bacteremia were compared with those of similar age and gender distribution who were admitted to the emergency department due to fever at the same time period but had no growth in blood culture.

Results: Bacteremia was detected in 41 children. *Streptococcus pneumoniae* was the most common agent (31,7%), followed by *Salmonella* spp., *Escherichia coli* (19,5%), *Staphylococcus aureus* (9,7%), *Moraxella catarrhalis* (7,3%), A group β hemolytic streptococcus (2,4%), *Klebsiella* spp. (2,4%), *Neisseria meningitidis* (2,4%) and *Proteus mirabilis* (2,4%). The mean WBC count was $13.497 \pm 8.113/\text{mm}^3$ in the bacteremia group and $10.664 \pm 5.296/\text{mm}^3$ in the control group ($p=0,125$). Mean TNC was $8.628 \pm 6.675/\text{mm}^3$ in the bacteremia group and $5.575 \pm 4.020/\text{mm}^3$ in the control group ($p=0,011$) and mean CRP count was $59,6 \pm 66$ mg/L in the bacteremia group and 18.16 ± 31 in the control group. The mean ESR was found to be $34,9 \pm 21,7$ mm/h in the bacteriemia group and $22,2 \pm 21$ mm/h in the control group ($p=0,004$). Bacteremia developed in 27 (64,3%) of 42 cases with $\geq 39^\circ\text{C}$ in 14 patients (35%) with fever $\geq 38^\circ\text{C}$ ($p = 0,015$). Bacteremia developed in 12 of 13 (92,3%) patients who have got pyuria and 26 of 59 (44%) patients who haven't got pyuria.

Conclusions: It should be kept in mind that occult bacteremia and severe bacterial infection may develop in febrile children aged 3 to 36 months. In the cases

of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, total neutrophil count, pyuria, fever of 39°C and higher, there is a high probability of bacteremia. In other studies, WBC, $WBC \geq 15.000/mm^3$ and fever $\geq 39^\circ C$, $TNC \geq 10.000/mm^3$, which are shown to be useful in determining serious bacterial infection, should be taken into consideration, although it was insignificant in our study. In addition, $WBC < 5.000/mm^3$, hemoglobin, platelet, total lymphocyte count, fecal leukocytes, chest x-ray and bacteremia were also evaluated and no significant relationship was found.

Keywords: Fever, fever without a focus, bacteremia, severe bacterial infection, child



KAYNAKLAR

1. Massin M, Montesanti J, Gerard P, Lepage P. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *J Acta clinica Belgica*, 2006; 61(4): 161-5.
2. Machado BM, Cardoso DM, Paulis Md, Escobar AMdU, Gilio AE. Fever without source: evaluation of a guideline. *Jornal de pediatria*, 2009; 85(5): 426-32.
3. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *J The Pediatric infectious disease journal*, 2008; 27(7): 654-6.
4. de Bont EG, Lepot JM, Hendrix DA, Loonen N, Guldemon-Hecker Y, Dinant G-J, Cals JW. Workload and management of childhood fever at general practice out-of-hours care: an observational cohort study. *J BMJ open*, 2015; 5(5): e007365.
5. Avner JR. Acute fever. *Pediatr Rev*, 2009; 30(1): 5.
6. Niehues T. The febrile child: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2013; 110(45): 764-73: quiz 74.
7. Baraff LJ, Schriger DL, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *J Pediatrics*, 1993; 92(1): 1-12.
8. Kuzmanović S, Roncević N, Stojadinović AJMp. Fever without a focus in children 0-36 months of age. 2006; 59(3-4): 187-91.
9. Simon AE, Lukacs SL, Mendola P. Emergency department laboratory evaluations of fever without source in children aged 3 to 36 months. *J Pediatrics*, 2011: peds. 2010-3855.
10. Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatr Clin North Am*, 2013; 60(5): 1049-62.

11. 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(3): 505-11.
12. 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): 802-9.
13. Park JW. Fever without source in children: recommendations for outpatient care in those up to 3. *J Postgraduate medicine*, 2000; 107(2): 259-66.
14. Hernandez-Bou S, Trenchs V, Batlle A, Gene A, Luaces C. Occult bacteraemia is uncommon in febrile infants who appear well, and close clinical follow-up is more appropriate than blood tests. *J Acta Paediatrica*, 2015; 104(2): e76-e81.
15. Isaacman DJ, Shults J, Gross TK, Davis PH, Harper MJP. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. 2000; 106(5): 977-82.
16. Cimpello LB, Goldman DL, Khine H. Fever pathophysiology. *Clin Ped Emerg Med*, 2000; 1(2): 84-93.
17. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *J Pediatric Clinics*, 2006; 53(2): 167-94.
18. *Infants and Children: Acute Management of Fever*, N. Health, Editor. 11 October 2010.
19. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *J BMJ open*, 2000; 320(7243): 1174-8.
20. Batra P, Goyal S. Comparison of rectal, axillary, tympanic, and temporal artery thermometry in the pediatric emergency room. *Pediatr Emerg Care*, 2013; 29(1): 63-6.
21. Hebbar K, Fortenberry JD, Rogers K, Merritt R, Easley K. Comparison of temporal artery thermometer to standard temperature measurements in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6(5): 557-61.

22. Holzhauser JK, Reith V, Sawin KJ, Yen K. Evaluation of temporal artery thermometry in children 3–36 months old. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 2009; 14(4): 239-44.
23. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in pediatric practice. *Arch Dis Child*, 2006; 91(4): 351-6.
24. Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*, 2002; 360(9333): 603-9.
25. Blatteis CM, Sehic E. Fever: how may circulating pyrogens signal the brain? *J Physiology*, 1997; 12(1): 1-9.
26. Lorin M. Fever: pathogenesis and treatment. *J Textbook of pediatric infectious diseases*, 1992; 1: 89-95.
27. Inoue W, Matsumura K, Yamagata K, Takemiya T, Shiraki T, Kobayashi S. Brain-specific endothelial induction of prostaglandin E2 synthesis enzymes and its temporal relation to fever. *Neurosci Res*, 2002; 44(1): 51-61.
28. Davatelis G, Wolpe SD, Sherry B, Dayer JM, Chicheportiche R, Cerami A. Macrophage inflammatory protein-1: a prostaglandin-independent endogenous pyrogen. *Science*, 1989; 243(4894 Pt 1): 1066-8.
29. Dinarello CA. Thermoregulation and the pathogenesis of fever. *J Infectious Disease Clinics*, 1996; 10(2): 433-49.
30. Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called ‘fever’—a review. *J Infect Public Health*, 2011; 4(3): 108-24.
31. Blatteis CM, Sehic E, Li S. Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. *Clin Infect Dis*, 2000; 31 Suppl 5(Supplement_5): S168-77.
32. Castiglioni A, Krumbhaar EB, *A History of Medicine*. 1947: Knopf New York.
33. Zilboorg G, Henry GW. *A history of medical psychology*. 1941.
34. Richardson WF. *Celsus on Medicine*. *J Prudentia*, 1979; 11(2): 69-94.
35. Yurdakök M, *Türk çocuk hekimliği tarihi*. 1984: M. Yurdakök.

36. Baraff LJ. Management of Infants and Young Children with Fever without Source. *J Pediatric Annals*, 2008; 37(10).
37. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Mason EO, Jr. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2013; 32(3): 203-7.
38. Robert M, Kliegmann S, Bonita J, Nelson Textbook of Pediatrics: First South Asia Edition. 2015: Elsevier India.
39. Bulloch B. Fever without focus in the older infant. *J Evidence-Based Pediatrics Child Health*, 2004: 267.
40. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*, 2000; 36(6): 602-14.
41. Pusic MV, health c. Clinical management of fever in children younger than three years of age. *J Paediatrics*, 2007; 12(6): 469-72.
42. Felter RA. Emergency department management of the febrile child. *J Pediatric Emergency Medicine Reports*, 2006; 11(7): 77-83.
43. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, Yazdi F, Tricco AC, Tsouros S, Skidmore B, Daniel R. Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2012; 205(205): 1-297.
44. Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatr Clin North Am*, 1999; 46(6): 1061-72.
45. Steere M, Sharieff GQ, Stenklyft PH. Fever in children less than 36 months of age—questions and strategies for management in the emergency department. *J Emerg Med*, 2003; 25(2): 149-57.
46. Bang A, Chaturvedi P. Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children. *Indian J Pediatr*, 2009; 76(6): 599-604.
47. Suwangool P. *Infectious Diseases, 2-Volume Set 4th Edition*. The Bangkok Medical Journal 2017; 13(1).

48. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, Mant D. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*, 2011; 342: d3082.
49. Jaffe DM, Fleisher GR. Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics*, 1991; 87(5): 670-4.
50. Chang L, Chi H, Chiu NC. Etiologies of Fever With Leukocytosis in Patients of Pediatric Emergency Department: A Brief Report. *Pediatr Emerg Care*, 2015; 31(9): e9.
51. Berezin EN, Iazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin. *Braz J Infect Dis*, 2006; 10(6): 396-9.
52. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Press OW, Burns LJ, Caligiuri MA, Williams hematology. 2016: McGraw-Hill Education.
53. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *J Clinica Chimica Acta*, 2016; 457: 46-53.
54. Wile MJ, Homer LD, Gaehler S, Phillips S, Millan J. Manual differential cell counts help predict bacterial infection: a multivariate analysis. *Am J Clin Pathol*, 2001; 115(5): 644-9.
55. Kuppermann N, Walton EA, medicine a. Immature neutrophils in the blood smears of young febrile children. *J Archives of pediatrics*, 1999; 153(3): 261 6.
56. Litao MKS, Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice. *J Pediatric annals*, 2014; 43(10): 417-20.
57. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999; 340(6): 448-54.
58. Ramsay ES, Lerman MA, Practice. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *J Archives of Disease in Childhood-Education*, 2014: edpract-2013-305349.

59. Abbag FI, Al Qahtani JM. Extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Ann Saudi Med*, 2007; 27(3): 175-8.
60. Zeretzke CM, McIntosh MS, Kalynych CJ, Wylie T, Lott M, Wood D. Reduced use of occult bacteremia blood screens by emergency medicine physicians using immunization registry for children presenting with fever without a source. *J Pediatric emergency care*, 2012; 28(7): 640-5.
61. Slater M, Krug SE. Evaluation of the infant with fever without source: an evidence based approach. *J Emergency medicine clinics of North America*, 1999; 17(1): 97-126.
62. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, Singal B, Hoyle Jr J, Borgialli D, Duffy E, Kuppermann N. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *J Academic Emergency Medicine*, 2014; 21(2): 171-9.
63. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*, 2006; 19(4): 788-802.
64. Doyne E, Voet S, Frederic S, Defoor W, Gelfond M, Jackson E. Evidencebased care guideline for medical management of first urinary tract infection in children 12 years of age or less. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. National Guideline Clearinghouse, 2008: 1-21.
65. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization: the true consequences of false-positive results. *J Jama*, 1991; 265(3): 365-9.
66. Self WH, Speroff T, Grijalva CG, McNaughton CD, Ashburn J, Liu D, Arbogast PG, Russ S, Storrow AB, Talbot TR. Reducing blood culture contamination in the emergency department: an interrupted time series quality improvement study. *Acad Emerg Med*, 2013; 20(1): 89-97.
67. Viana MB. Anemia and infection: a complex relationship. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2011; 33(2): 90-2.
68. Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*, 2001; 32(4): 566-72.

69. Rubin LG, Carmody L. Pneumococcal and Haemophilus influenzae type b antigen detection in children at risk for occult bacteremia. *J Pediatrics*, 1987; 80(1): 92-6.
70. Purssell E. Physical treatment of fever. *Arch Dis Child*, 2000; 82(3): 238-9.
71. Black AE, Mackersie A. Acetaminophen dosage in pediatric practice. *J Anesthesiology*, 2000; 92(4): 1202-3.
72. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *J Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004; 158(6): 521-6.
73. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *J Clinical therapeutics*, 2007; 29(12): 2716-23.
74. Albert KS, Gernaat CM. Pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med*, 1984; 77(1): 40-6.
75. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *Am J Dis Child*, 1992; 146(5): 622-5.
76. Greisman LA, Mackowiak PA. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis*, 2002; 15(3): 241-5.
77. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med*, 2001; 111(4): 304-15.
78. Bilenko N, Tessler H, Okbe R, Press J, Gorodischer R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional study. *Clin Ther*, 2006; 28(5): 783-93.
79. Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *J Pediatr Emerg Care*, 2000; 16(6): 394-7.
80. Sullivan JE, Farrar HC. Clinical report—fever and antipyretic use in children. *J Pediatrics*, 2011; peds. 2010-3852.

81. Nabulsi M, Tamim H, Sabra R, Mahfoud Z, Malaeb S, Fakh H, Mikati M. Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial [ISRCTN11886401]. *BMC Pediatr*, 2005; 5(1): 35.
82. Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother*, 2004; 38(1): 146-50.
83. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr*, 1991; 119(5): 803-11.
84. Isaacman DJ, Shults J, Gross TK, Davis PH, Harper M. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics*, 2000; 106(5): 977-82.
85. Lieu TA, Baskin MN, Schwartz JS, Fleisher GR. Clinical and cost-effectiveness of outpatient strategies for management of febrile infants. *Pediatrics*, 1992; 89(6 Pt 2): 1135-44.
86. Kristóf K, Pongrácz J. Interpretation of blood microbiology results—function of the clinical microbiologist. *J EIJFCC*, 2016; 27(2): 147.
87. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*, 2009; 16(3): 220-5.
88. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz A. Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines. *J Pediatrics*, 2017: e20162098.
89. Sturmman KM, Bopp J, Molinari D, Akhtac S, Murphy J. Blood cultures in adult patients released from an urban emergency department: a 15-month experience. *Acad Emerg Med*, 1996; 3(8): 768-75.
90. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *Journal of clinical microbiology*, 2003; 41(6): 2275-8.
91. Sard B, Bailey MC, Vinci RJ. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. 2006; 22(5): 295-300.

92. Akintemi OB, Roberts KB. Evaluation and management of the febrile child in the conjugated vaccine era. *Adv Pediatr*, 2006; 53(1): 255-78.
93. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002; 156(9): 905-9.
94. Jackson C, Mann A, Mangtani P, Fine P. Effectiveness of Haemophilus influenzae type b vaccines administered according to various schedules: systematic review and meta-analysis of observational data. *J The Pediatric infectious disease journal*, 2013; 32(11): 1261-9.
95. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*, 2010; 23(3): 467-92.
96. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S, Dieussaert I, Schuerman L. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *J Pediatr Infect Dis* 2009; 28(4 Suppl): S89-96.
97. Teele DW, Pelton SI, Grant MJ, 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. *The Journal of pediatrics*, 1975; 87(2): 227-30.
98. McGowan Jr JE, Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a walk-in pediatric clinic. *N Engl J Med*, 1973; 288(25): 1309-12.
99. Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT, Henretig F, Fleisher G. *N Engl J Med*. *J New England Journal of Medicine*, 1987; 317(19): 1175-80.
100. Klein JO. Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21(6): 584-8.
101. Mistry RD, Wedin T, Balamuth F, McGowan KL, Ellison AM, Nelson KA, McLoughlin RJ, Alpern ER. Emergency department epidemiology of

- pneumococcal bacteremia in children since the institution of widespread PCV7 vaccination. *Int J Environ Res Public Health*, 2013; 45(6): 813-20.
- 102.Özdemir H, Yıldız C, Nar ÖS, Erkol H, Karbuz A, Aldemir BK, Tural KT, Gözalan A, Durmaz R, Çiftçi E. The effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on Turkish children with invasive pneumococcal disease: a single center experience. *Arch Argent Pediatr.*, 2017; 115(4): 316-22.
- 103.Whitney CG. Pneumococcal and Haemophilus influenzae type b disease: moving numbers in the right direction. *Lancet Glob Health.*, 2018; 6(7): e706-e7.
- 104.Nadel S, Kroll JS. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS Microbiol Rev*, 2007; 31(1): 71-83.
- 105.Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines*, 2009; 8(7): 851-61.
- 106.Harnden A, Ninis N, Thompson M, Perera R, Levin M, Mant D, Mayon-White R. Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission: case-control study. *BMJ open*, 2006; 332(7553): 1295-8.
- 107.Kuppermann N, Malley R, Inkelis SH, Fleisher GR. Clinical and hematologic features do not reliably identify children with unsuspected meningococcal disease. *J Pediatrics*, 1999; 103(2): e20-e.
- 108.Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *J The Pediatric infectious disease journal*, 1996; 15(11): 967-79.
- 109.Torrey S, Fleisher G, Jaffe D. Incidence of Salmonella bacteremia in infants with Salmonella gastroenteritis. *J Pediatr*, 1986; 108(5 Pt 1): 718-21.
- 110.Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer N, Yinnon A. Epidemiology and clinical characteristics of patients with bacteremia inadvertently discharged from the emergency department. *J Clin Infect Dis*, 2001; 32: 559-65.

111. Galofre J, Moreno A, Mensa J, Miro JM, Gatell JM, Almela M, Claramonte X, Lozano L, Trilla A, Mallolas J, et al. Analysis of factors influencing the outcome and development of septic metastasis or relapse in Salmonella bacteremia. *Clin Infect Dis*, 1994; 18(6): 873-8.
112. Palazzi D, Feigin RJ. Fevers without source and fever of unknown origin. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 2009: 837-48.
113. 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): 672-7.
114. Avner JR, Baker MD. Management of fever in infants and children. *J Emerg Med Clin North Am*, 2002; 20(1): 49-67.
115. Fleisher GR. Management of children with occult bacteremia who are treated in the emergency department. *Rev Infect Dis*, 1991; 13 Suppl 2(Supplement_2): S156-9.
116. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med*, 1998; 31(6): 679-87.
117. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *J Archives of pediatrics*, 1998; 152(7): 624-8.
118. Haddon R, Barnett P, Grimwood K, Hogg G. Bacteraemia in febrile children presenting to a paediatric emergency department. *The Medical journal of Australia* 1999; 170(10): 475-8.
119. Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J, Lakhani M, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Buntinx F, Berger M, Aertgeerts B. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*, 2012; 16(15): 1.
120. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics*, 2001; 108(6): 1275-9.

121. Stathakis T, Acworth JP, Barnett AG. Prediction tool for bacteraemia in children aged 3–36 months. *Emerg Med Australas*, 2007; 19(4): 353-8.
122. Bass JW, Steele RW, Wittler RR, Weisse ME, Bell V, Heisser AH, Brien JH, Fajardo JE, Wasserman GM, Vincent JM, et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12(6): 466-73.
123. Kuppermann N. The evaluation of young febrile children for occult bacteremia: time to reevaluate our approach? *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002; 156(9): 855-7.
124. Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am*, 1999; 46(6): 1073-109.
125. Kohli V, Singhi S, Sharma P, Ganguly N. Value of serum C-reactive protein concentrations in febrile children without apparent focus. *Annals of Tropical Pediatrics International Child Health* 1993; 13(4): 373-8.
126. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*, 1993; 123(1): 17-23.
127. Tsai J-D, Lin C-C, Yang SS. Diagnosis of pediatric urinary tract infections. *Urol Sci*, 2016; 27(3): 131-4.
128. Turner G, Coulthard M. Fever can cause pyuria in children. *BMJ open*, 1995; 311(7010): 924.
129. Doern CD, Richardson SE. Diagnosis of Urinary Tract Infections in Children. *J Clin Microbiol*, 2016; 54(9): 2233-42.
130. Pickering LK, Shane AL, Approach to the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Tract Infections, in *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fourth Edition)*. 2012, Elsevier. 372-7. e4.