

Bir – 36 Aylık Akut Odağı Olmayan Ateşli Çocuklarda Demografik, Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametrelerinin Klinik Olarak Belirsiz Ciddi Bakteriyel Enfeksiyonları Saptamadaki Değeri

The Value of Demographic, Clinical Characteristics, and Laboratory Parameters in Detecting Clinically Uncertain Serious Bacterial Infections in One-36 Month-old Children with Acute Fever without a Focus

Ayşegül Şahiner¹, Gönül Tanır²

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Akut odağı olmayan ateşli çocuklarda en önemli sorun olan kalıcı sekel ve mortalite gelişim riskini önlemek amacı ile klinik olarak belirsiz ciddi bakteriyel enfeksiyon tablolarının tanınmasıdır. Çalışmamızda akut odağı olmayan ateş tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyonu (CBE) saptamada kullandığımız tanı yöntemlerini geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışma Ocak 2008 ile Aralık 2012 tarihleri arasında hastanemiz çocuk enfeksiyon hastalıkları kliniğinde yatırılarak izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak gerçekleştirildi. Hastaların demografik verileri ile ateş süresi, ateşe eşlik eden bulgular, fizik muayene bulguları gibi klinik verileri ve tam kan sayımı, periferik yayma, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızları (ESH) değerlendirildi. Bu klinik, demografik ve laboratuvar bulgularının CBE'yi belirlemedeki etkinliği araştırıldı. Akut faz reaktanları ve ateş yüksekliği için sınır değerler belirlenip bu parametrelerin CBE'yi saptamadaki duyarlılığı incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 148 hastanın 45'inde (%30,4) CBE saptandı. Ciddi bakteriyel enfeksiyonu belirlemede toksik granülasyon varlığı, beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS), CRP düzeyi ve ESH'nin anlamlı olduğu (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.01$, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.000$), diğer parametrelerin ise anlamlı olmadığı görüldü. $MNS \geq 10000/mm^3$, $CRP \geq 20$ mg/L ve $ESH \geq 30$ mm/saat olmasının CBE'yi belirlemede anlamlı olduğu saptandı.

Sonuç: Odağı olmayan ateşli hastalarda CBE tanısını koyduracak mükemmel bir test olmamakla birlikte CBE'yi belirlemede beyaz küre sayısı, MNS, ESH ve CRP önemli değere sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Ateş, ciddi bakteriyel enfeksiyon, beyaz küre sayısı, C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, mutlak nötrofil sayısı

Geliş Tarihi: 12.02.2020

Kabul Tarihi: 31.08.2021

ABSTRACT

Objective: To recognize clinically uncertain serious bacterial infections in order to prevent the risk of permanent sequelae and mortality, which is the most important problem in children with acute fever without a focus. In our study, we aimed to retrospectively evaluate the diagnostic methods we used to detect serious bacterial infection (SBI) in patients hospitalized with the diagnosis of acute fever without a focus.

Methods: This study was carried out by retrospectively scanning the files of the patients who were hospitalized in the pediatric infectious diseases clinic of our hospital between January 2008 and December 2012. Demographic data of the patients, clinical data such as duration of fever, symptoms accompanying fever, physical examination findings, and complete blood count, peripheral smear, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rates (ESR) were evaluated. The effectiveness of these clinical, demographic and laboratory findings in determining SBI was researched. Limit values for acute phase reactants and fever were determined, and the sensitivity of these parameters in detecting SBI was examined.

Results: SBI was detected in 45 (30.4%) of 148 patients included in the study. Presence of toxic granulation, white blood cell count, absolute neutrophil count (ANC), CRP level and ESR were significant in determining serious bacterial infection ($p=0.01$, $p=0.01$, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.000$, respectively), other parameters were found to be insignificant. It was determined that $ANC \geq 10000/mm^3$, $CRP \geq 20$ mg/L and $ESR \geq 30$ mm/hour were significant in determining SBI.

Conclusion: Although it is not a perfect test to diagnose SBI in patients with acute fever without a focus, white blood cell count, ANC, ESR, and CRP have important values in determining SBI.

Keywords: fever, serious bacterial infection, white blood cell count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, absolute neutrophil count

Received: 02.12.2020

Accepted: 08.31.2021

ORCID IDs: A.Ş.0000-0002-7441-1334, G.T.0000-0002-9617-136x

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Ayşegül Şahiner, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye E-posta: sahineraaysegul@gmail.com

©Telif Hakkı 2022 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2022 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2022.03>

GİRİŞ

Ateş, çocukluk çağında hastane başvurularının en önemli nedenlerinden biridir ve çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuruların yaklaşık %20'sini oluşturur (1). Ateşle başvuran çocukların önemli bir kısmı 3 yaşın altındadır. Dikkatli bir öykü ve kapsamlı bir fizik muayene ile bu hastaların büyük çoğunluğunda ateş odağı saptanabilirken %20 kadarında öykü ve fizik muayene ateş odağını saptamada her zaman yeterli olmayabilir (2-4). Akut başlayan ve bir haftadan kısa süredir devam eden, dikkatli öykü ve ayrıntılı fizik muayene ile nedeni belirlenemeyen ve bir odakla ilişkili belirti veya bulgu saptanamayan ateş "akut odağı olmayan ateş" olarak tanımlanır (3). Bu gruptaki hastaların da önemli bir bölümünü kendini sınırlayan viral enfeksiyonlar oluştururken, gizli bakteriyemi ve klinik olarak belirsiz ciddi bakteriyel enfeksiyonlar da (CBE) akut odağı olmayan ateş nedeni olabilir. Gizli bakteriyemi; herhangi bir ateş odağının bulunmamasına rağmen kan kültüründe üreme olması durumudur (5). Gizli bakteriyeminin tanısının konulamaması ve tedavisiz kalması; pnömoni, menenjit, yumuşak doku enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), bakteriyel enterit ve septik artrit, osteomyelit, persistan bakteriyemi gibi CBE' lere yol açabilir (6). Gizli bakteriyemi ve CBE olan hastaların tanınması kalıcı sekel ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Ancak ateşli çocukların hangisinde bu risklerin arttığına dair mutlak bir fizik muayene bulgusu ve laboratuvar verisi yoktur (3, 7).

Bu çalışmada akut odağı olmayan ateş tanısı ile yatırılarak izlenen hastaların demografik, klinik özelliklerin ve kullandığımız rutin laboratuvar testleri değerlendirilerek klinik olarak belirsiz CBE'yi öngörmede etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2008 ile Aralık 2012 tarihleri arasında 1 ay-36 ay arasında olan, akut odağı olmayan ateş tanısı ile Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak izlenen hastalarda geriye dönük olarak yürütüldü. Lokal etik kurul onayı alındı (Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onay numarası 2019/100).

Öykü ve fizik muayene ile ateş odağı saptanan hastalar, son 14-21 gün içerisinde aşılardan, 48 saatten uzun süredir oral antibiyotik tedavisi alanlar, primer immün yetmezlik veya kronik hastalığı olanlar, halen steroid veya immünsüpresif tedavi alanlar, özgül cilt döküntüsüne yol açan viral enfeksiyonu olanlar (suçiçeği vb.), ateşi yedi günden uzun süren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, varsa evde ve hastanede ölçülen ateş değerleri, ateş süresi, fizik muayene bulguları, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) teması, febril konvülsiyon geçirip geçirmediği, ateş düşürücüye yanıt, ateşe eşlik eden nonspesifik yakınmalar (titreme, halsizlik, burun akıntısı, öksürük, kusma, ishal), aşılama durumu, uygulanan tedavi ve hastanede yatış süreleri kaydedildi.

Akut menenjit (bakteriyel veya aseptik), İYE, "round pnömoni" ve gizli bakteriyemi CBE kabul edildi (8). Akut bakteriyel menenjit BOS lökosit sayısının >5 lökosit/mm³, glukoz düzeyinin 40 mg/dl altında, BOS glukozu/kan glukozu oranı 0.5'ten düşük, BOS proteini 45 mg/dl üzerinde olan hastalarda BOS kültüründe üreme olması; aseptik menenjit BOS lökosit sayısının >5 /mm³ glukoz ve protein düzeyi normal olan hastalarda BOS kültüründe üreme olmaması olarak kabul edildi (9). İdrar yolu enfeksiyonunu düşündüren klinik bulguları olan hastalarda idrar kültüründe $\geq 10^5$ CFU/ml bir üropatojen üretilmesiyle İYE tanısı konuldu. Akciğer grafisinde yuvarlak konsolidasyon saptanması "round pnömoni" olarak; genel durumu iyi olan, öykü, fizik muayene ve idrar incelemesiyle ateş odağı saptanamayan hastalarda kan kültüründe patojen bir bakteri üretilmesi gizli bakteriyemi olarak tanımlandı (5).

Çalışma grubundaki bütün hastaların tam kan sayımı, periferik yayma, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam idrar tahlili, akciğer grafisi, idrar kültürü ve kan kültürü sonuçları değerlendirildi.

Ayrıca lomber ponksiyon yapılmış olan hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) hücresel ve biyokimyasal bulguları ve BOS kültürü, ishali olan hastaların dışkı direkt mikroskopi ve dışkı kültürü sonuçları değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows, sürüm 15.0 kullanıldı. Kesikli değişkenlerin grup karşılaştırılmasında ki-kare testi, normal dağılımlı sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için t-testi ve normal dağılımlı olmayan değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney testi kullanıldı. Tanı testlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi için ROC analizi uygulandı. ROC eğrisinin altında kalan alan area under curve (AUC), tanı testlerinin üstünlüğü için bir karşılaştırma ölçeği olarak kullanıldı. AUC ne kadar büyük ise, hastalık durumunun tahmin edilmesinde söz konusu testin o kadar iyi bir tanı testi olduğu kabul edildi. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akut ateş odağı saptanamayan toplam 148 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 85'i (%57,4) erkek, 63'ü (%42,6) kız, yaş ortalaması $5,5 \pm 5,2$ ay, dağılım aralığı 1-30 ay idi. Seksen sekiz (%59,4) hastaya en az bir doz karma (DaBT) ve Hib aşısı, 42 (%28,3) hastaya en az bir doz konjuge pnömokok aşısı (KPA) aşısı uygulanmıştı. Çalışmamızda CBE saptanan ve saptanamayan hastaların ateş süresi, cinsiyet, yaş, mevsim, febril konvülsiyon varlığı, ateş derecesi ateş düşürücüye yanıt, konjuge Hib ve pnömokok aşılama durumu Tablo 1'de gösterildi. Bu özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubunu oluşturan 148 hastanın 45'inde (%30,4) CBE gelişti. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar; akut menenjit (18 hasta), İYE (24 hasta) ve "round" pnömoni (1hasta) olarak saptandı. Akut bakteriyel menenjit tanısı alan 10 hastanın 9'unda kan kültüründe de aynı etken üretildi (5 hastada *S. pneumoniae*, 2 hastada *N. meningitidis*, 2 hastada Hib). Geriye kalan bir hastada etken *N. Meningitidis* olarak saptandı. Akut menenjit tanısı alan diğer 8 hastanın ise ne BOS, ne kan kültüründe üreme olmadı. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların üçünde, hem kan hem idrar kültüründe (2 hastada *E. coli*, 1hastada *Klebsiella pneumoniae*) üreme olması nedeniyle ürosepsis kabul edildi. Kan kültüründe üreme olmayan İYE'li hastaların 15'inde etken *E. coli*, dördünde *K. pneumoniae*, birinde *Enterobacter aerogenes*, birinde *Enterococcus* spp. olarak saptandı. Gizli bakteriyemi saptanan iki hastada etkenler *S. pneumoniae* ve *Alcaligenes faecalis* idi.

Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalarda ortalama beyaz küre sayısı, MNS, toksik granülasyon varlığı, CRP ve ESH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 2). Ortalama beyaz küre sayısı, MNS, CRP, ESH, $\geq 39^\circ\text{C}$ ateş varlığı için sınır değerleri belirlenip bu bulguların CBE ile ilişkisi belirlenmeye çalışıldı. Ateşi $\geq 39^\circ\text{C}$ olan 59 hastanın 23'ünde (%38,9) ateşi $<39^\circ\text{C}$ olan 89 hastanın 22'sinde (%24,7) CBE saptandı. Ateşin $\geq 39^\circ\text{C}$ olmasının CBE için duyarlılığı % 46, özgüllüğü % 66 olarak bulundu. Beyaz küre için sınır değeri $\geq 15.000/\text{mm}^3$ olarak alındığında 68 hastanın 26'sında (%36,8) CBE olduğu saptandı. Beyaz küre sayısı $<15.000/\text{mm}^3$ olan 80 hastanın ise 19'unda (%23,8) CBE gelişti. Beyaz küre için sınır değeri $\geq 15.000/\text{mm}^3$ olmasının CBE gelişimini öngörmede duyarlılığı %59, özgüllüğü %56 olarak saptandı. Mutlak nötrofil sayısı için sınır değeri $\geq 10.000/\text{mm}^3$ olarak alındığında; MNS $\geq 10.000/\text{mm}^3$ olan 46 hastanın 19'unda (%41,3) CBE, MNS $<10.000/\text{mm}^3$ olan 102 hastanın ise 25'inde (%44,5) CBE gelişti. MNS $\geq 10.000/\text{mm}^3$ olmasının CBE için duyarlılığı % 44, özgüllüğü %70 olarak saptandı. C-reaktif protein sınır değeri ≥ 20 mg/L alındığında, CRP ≥ 20 mg/L olan 77 hastanın 32'sinde (%41,5), CRP <20 mg/L olan 71 hastanın 13'ünde (%18,3) CBE gelişti. CRP için sınır değeri ≥ 20 mg/L alındığında CBE için duyarlılığının % 68, özgüllüğünün % 57 olduğu saptandı. Hastaların 123'ünde ESH çalışıldı. ESH sınır değeri ≥ 30 mm/saat olarak alındığında, ESH ≥ 30 mm/saat olan 69 hastanın 31'inde (%44,9), ESH <30 mm/saat olan 54 hastanın 9'unda (%16,7) CBE gelişti. ESH'nin ≥ 30 mm/saat olmasının CBE gelişiminin belirlenmesinde duyarlılığının % 78, özgüllüğünün % 55 olduğu saptandı. ROC analizi sonuçları Tablo 3 ve Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan hastaların demografik ve klinik bulguları

	CBE(+) n (%)	CBE(-) n (%)	P
Cinsiyet	E:24 (28) K:21 (33)	E:61 (72) K:42 (67)	0,50
Yaş ortalaması	6,4 ± 5,6 ay	5,1 ± 5 ay	0,16
Mevsim	Kış 12 (27) İB 10 (22) Yaz 12 (27) 11 SB (24)		0,25
Febril konvülsiyon	6 (13)	13 (12)	0,90
Hastanede Ölçülen Ateş (°C)	38,9 ± 0,5	38,7 ± 0,5	0,55
Ateş Düşürücüye kötü Yanıt	12 (26)	27 (26)	0,08
Hib Aşısı (+)	29 (64)	59 (57)	0,39
KPA Aşısı (+)	11 (24)	31 (30)	0,48

CBE: Ciddi Bakteriyel Enfeksiyon, E: erkek, K: kız, İB: ilkbahar, SB: sonbahar, Hib: *Haemophilus influenzae tip B*, KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı

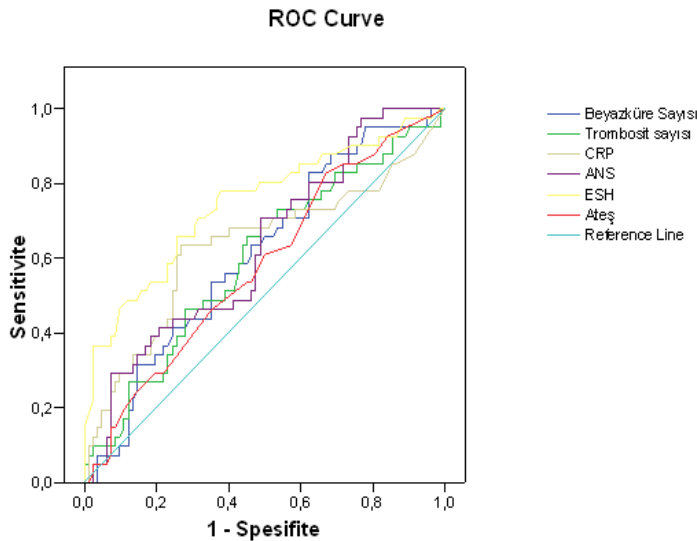
Tablo 2: Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan hastaların laboratuvar bulguları

	CBE(+) n (%)	CBE(-) n (%)	p
PY de Toksik Granülasyon (+)	9 (20)	7(6)	0,01 Odds ratio 8,4
BK Sayısı(<15x10³/µL)	17.571 ± 8.255	13.967 ± 8.250	0,01
MNS (<10x10³/µL)	10.447 ± 7.048	7.078 ± 6.000	0,002
CRP (<20 mg/L)	104 ± 100 mg/L	44,5	0,001
ESH (<30 mm/saat)	68,3	34,3	0,000

PY:Periferik Yayma, BK:beyaz küre, MNS:Mutlak nötrofil sayısı, CRP:C_Reaktif protein, ESH:EritrositSedimentasyonHızı

Tablo 3. CBE ROC Analizi Sonuçları

Değişken	Alan	Standart sapma	P	95% Güven Aralığı	
Ateş	0,581	0,054	0,144	0,475	0,687
Beyazküre Sayısı	0,610	0,053	0,047	0,507	0,713
CRP	0,632	0,058	0,018	0,518	0,745
MNS	0,628	0,052	0,021	0,526	0,731
ESH	0,745	0,050	0,000	0,647	0,843



Şekil 1: CBE için Roc Analizi

TARTIŞMA

Ateş, çocukluk çağında en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biri olup, çocuk sağlığı ve hastalıkları poliklinik başvurularının yaklaşık %20'sini oluşturur. Ateşli çocukların %20'sine varan bir kısmında kapsamlı bir öykü ve ayrıntılı fizik muayene ile bile ateş odağının saptanamayabileceği bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda ateşin nedeni kendini sınırlayan viral enfeksiyonlar olsa da gizli bakteriyeminin araştırılması önerilir (1).

Daha önce yapılan çalışmalarda gizli bakteriyeminin sosyoekonomik, coğrafi ve ulusal eğilim göstermediği ve cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı belirlenmiştir (10, 11). Bizim çalışmamızda da gizli bakteriyemi ve CBE saptanan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Jaffe ve arkadaşlarının (12) yayınladığı 955 hasta ile yaptıkları bir çalışmada yaş ile gizli bakteriyemi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda gizli bakteriyemi ve CBE saptanan hastaların ortalama yaşı, saptanmayan hastaların yaşından küçük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Akut odağı olmayan 36 aydan küçük, ayakta izlenen hastaların değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda %7-13 oranında gizli bakteriyemi ve CBE saptandığı bildirilmiştir (3, 6, 10). Çalışmamızda daha yüksek (%30,4) oranda CBE saptanmasının çalışmamızın hastaneye yatırılan hastalarla yapılmış olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Gizli bakteriyeminin tanı almamış olması, önemli morbidite ve mortaliteye yol açan CBE ile sonuçlanabilir. Tedavisiz gizli bakteriyeminin %5-10 hastada menenjit, %10 hastada fokal enfeksiyon ve %30 hastada persistan bakteriyemi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (13). Ciddi bakteriyel enfeksiyon gelişme riskinin *N.meningitidis* enfeksiyonları için en yüksek olduğu, bunu pnömokok ve Hib enfeksiyonlarının takip ettiği bildirilmiştir (3, 12, 14, 15). Üç-36 ay arası ateş odağı saptanmayan 39°C ve üzerinde ateşi olan hastaları kapsayan bir çalışmada, hastaların %2-3'ünde gizli bakteriyemi (*S. pneumoniae* %90, nontifoidal *Salmonella* spp. % 5, *N. meningitidis* %1) saptanmıştır. Bu çalışmada; gizli pnömokokal bakteriyemili tedavisiz hastaların %25'inde persistan bakteriyemi, % 3-6'sında menenjit geliştiği, tedavisiz *N. meningitidis* bakteriyemisinin %40 oranında menenjit, % 4 oranında ölümlerle sonuçlandığı belirtilmiştir (7). Çalışmamızda menenjit ikinci sıklıkta saptanan CBE idi. Diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda menenjit saptanmasının çalışmamızın hastaneye yatırılan hastaları kapsamı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda *S. pneumoniae* bakteriyemisi saptanan altı hastanın beşinde, *N. meningitidis* bakteriyemisi saptanan bir hastada, Hib bakteriyemisi saptanan iki hastada da menenjit gelişti.

Bu bulgular, daha önceki çalışmalara uyumlu olarak, akut odağı olmayan ateşli hastalarda gizli bakteriyemi tanısının doğru konulmasının ve tedavisinin, akut

bakteriyel menenjit gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalığın gelişmesini önleyebileceğini düşündürmüştür.

Akut odağı olmayan ateşli çocuklarda nonspesifik klinik bulgularla ortaya çıktığı için İYE'nin tanınması önemlidir. Akut odağı olmayan ateşli çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyon İYE'dir ve özellikle kızlarda daha sık görülür. İki yaş altı ateşli çocuklarda İYE'nin genel prevalansı % 2-5 arasında değişmektedir (16). Çalışmamızda da İYE en sık neden olarak ve kızlarda daha fazla saptandı. İYE'li hastaların ikisinde *E.coli*, birinde *K. pneumoniae* bakteriyemisinin de olması nedeniyle, hastaneye yatış gerektiren akut odağı olmayan hastalarda İYE'nin üroresise yol açabileceğini düşündürdü.

Akut odağı olmayan ateşli bebeklerde, klinik olarak solunum sistemi bulgusu olmamasına rağmen, radyolojik olarak infiltrasyon saptanabileceği ve gizli pnömoninin bir CBE nedeni olduğu bildirilmiştir. Gizli pnömoni, KPA aşılama öncesi %20'lerde iken, aşılama sonrası yapılan bir çalışmada %13 olarak bildirilmiştir (11, 17). Çalışmamızda sadece bir hastada pnömoni saptandı. Pnömoni oranının hasta grubumuzda daha az saptanmasının nedeninin ateş yakınmasıyla başvuran, fakat solunum sistemine ait muayene bulgusu olan hastaların çalışmaya alınmamasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda ateş derecesi, süresi, ateş düşürücüye yanıt, febril konvülsiyon varlığı ve akut faz yanıtının (beyaz küre sayısı, CRP, MNS, ESH) ve periferik yaymada toksik granülasyon varlığının CBE'yi öngörmedeki etkinliği araştırıldı. Hastaneye başvurudan önceki ateş süresinin CBE'yi öngörmedeki etkinliği tartışılmadı (18). Bizim çalışmamızda da ailelerin belirttiği başvuru öncesi ateş süresi ile CBE olan ve olmayan hasta grupları arasında farklılık olmadığı, ancak hastanede kaydedilen ateş süresinin farklı olduğu saptandı. Bunun hastanede sağlık çalışanları tarafından ölçülen ateşin daha güvenilir olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Gizli bakteriyemi riskinin ateşin yüksekliği ile ilişkili olduğunu bildiren çok sayıda araştırma mevcuttur (6, 19-21). Rektal ateşi $\geq 39,4^\circ\text{C}$ olan hastalarda bakteriyemi oranının % 4,6'dan % 7,2'ye çıktığı bildirilmiştir (21). Çalışmamızda CBE ve gizli bakteriyemi saptanan hastalarla saptanmayanlar arasında ateş değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Akut odağı olmayan ateşli 1559 çocuğu kapsayan bir çalışmada ateş düşürücüye yanıtın bakteriyemi riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda da benzer olarak gizli bakteriyemi ve CBE olan ve olmayan hastalar arasında ateş düşürücüye yanıt açısından fark saptanmadı. Febril konvülsiyon ile başvuran 243 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, hastaların bakteriyemi ve idrar yolu enfeksiyonu açısından artmış risk altında olmadığı gösterilmiş; ayrıca meningoensefalitin başlangıç laboratuvar bulguları olmadığında bakteriyel menenjitin de bu hasta grubunda son derece nadir olduğu saptanmıştır (23). İlk basit febril konvülsiyonla başvuran 455 hastayı kapsayan bir çalışmada CBE riski düşük ve febril konvülsiyon geçirmeyen ateşli hastalara benzer bulunmuştur (24). Çalışmamızda da; febril konvülsiyon varlığı CBE olan ve olmayan hastalarda farklı bulunmamıştır.

Bir-36 ay arası çocuklarda gizli bakteriyemi ve CBE riskinin önlenmesinde en etkili yol aşılama değildir. Çok sayıda çalışmada konjuge Hib ve KPA aşılama rutin olarak uygulanmasından itibaren ateşli çocuklarda gizli bakteriyemi ve CBE insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. Rutin Hib aşılması öncesi gizli bakteriyemi sıklığı % 6.4-11.6, konjuge Hib ve konjuge pnömokok aşılması sonrası % 0.5-1.1 olarak bildirilmiştir (4, 7, 11, 18, 19, 25, 26). Bizim çalışmamızda yaşına göre konjuge Hib ve KPA aşıları olan hastalarda CBE'nin, aşısız olanlardan farklı olmamasının, bu aşılama kapsamındaki etkenlerle enfeksiyon (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *N. meningitidis*, vs) ve küçük örneklemle yapılmış bir çalışma olmasından kaynaklandığını düşünülmüştür.

Erken dönemde CBE riskini belirlemede yardımcı laboratuvar testlerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda sensitivite ve spesifitesi yüksek olan tek bir test üzerinde görüş birliği yoktur (3, 4, 7). Ciddi bakteriyel enfeksiyon riski taşıyan hastaların akut faz yanıtını gösteren CRP, ESH, prokalsitonin gibi testlerin ve bunların kombinasyonlarının kullanılması yararlı bulunmasına rağmen, bu testlerin pozitifleşmesinin belirli zaman gerektirmesi ve bazen viral enfeksiyonlarda da pozitiflik olabilmesi ayrırcı tanıda zorluk yaratabileceği belirtilmiştir (3, 27). Ciddi bakteriyel enfeksiyon riskinin belirlenmesinde periferik kan beyaz küre sayısı ucuz olması ve kolay ulaşılması nedeniyle halen en sık kullanılan testtir (3, 4). Birçok çalışmada özellikle $15.000/\text{mm}^3$ ve üzeri beyaz küre sayısının CBE ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (5, 12, 21, 28). Periferik kan beyaz küre sayısının tek başına kullanılmasının CBE riskini değerlendirmede yetersiz kalacağını bildiren çalışmalar vardır (29, 30). Çalışmamızda beyaz küre sayısının CBE'yi belirlemede yararlı olduğu saptandı. Periferik kan MNS'nin CBE'yi belirlemede beyaz küre sayısına üstün olduğunu bildiren çalışmalar vardır (31). Çalışmamızda da MNS, CBE'li hastaların belirlenebilmesinde yararlı bulundu.

Periferik kan yaymasında toksik granülasyon varlığının CBE tanısı için belirleyici rolüne dair çok sayıda çalışma vardır (32, 33).

Akut odağı olmayan ateşli 357 hastayı kapsayan bir çalışmada periferik yaymada toksik granülasyon varlığı önemli bir belirteç olarak bulunmuş ve serum CRP düzeyinin yüksekliği ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır(32). Bizim çalışmamızda da CBE'yi saptamada toksik granülasyon varlığının anlamlı olduğu saptandı.

Bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırt edilmesinde CRP ve ESH'nin kullanılabilirliği bilinir (8). Akut odağı olmayan ateşli 77 hastada yapılan bir çalışmada CBE saptanmasında CRP, beyaz küre sayısı ve ANS'ye göre daha değerli bulunmuştur (18). Çalışmamızda da benzer olarak yüksek CRP düzeyi CBE'yi saptamada yararlı bulunmuştur. Tarihsel olarak ESH akut odağı olmayan ateşli çocuğun değerlendirilmesinde önemli bir akut faz reaktanı olarak bildirilmiştir(34).Çalışmamızda da ESH, CBE'yi belirlemede yararlı ve lojistik regresyonda sadece ESH CBE'yi tanımlamada belirgin anlamlı bulundu.

Sonuç olarak; akut odağı olmayan ateşli ve hastaneye yatış endikasyonu konulmuş olan hastaların üçte birinde, sıklık sırasına göre İYE, menenjit, gizli bakteriyemi ve pnömoni olmak üzere CBE saptandığı, İYE'nin ürosepsise yol açabileceği belirlenmiştir. Hastanın yaşının, cinsiyetinin, başvurduğu mevsimin, hastaneye başvurmadan önceki ateş süresinin, ateş derecesinin, ateş düşürücüye yanıtın ve febril konvülsiyon olup olmadığının CBE ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Akut odağı olmayan ateşli hastalarda, CBE riskinin belirlenmesinde periferik kan beyaz küre sayısının, MNS'nin, CRP düzeyinin ve yeni çalışmalarda çok değerlendirilmemesine rağmen ESH'nin CBE'yi belirlemede yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1.Klein JO. The febrile child and occult bacteremia. The New England journal of medicine. 1987;317(19):1219-20.
- 2.Slater M, Krug SE. Evaluation of the infant with fever without source: an evidence based approach. Emergency medicine clinics of North America. 1999;17(1):97-126, viii-ix.
- 3.Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Annals of emergency medicine. 2000;36(6):602-14.
- 4.Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. Pediatric clinics of North America. 2006;53(2):167-94.
- 5.Kuppermann N. The evaluation of young febrile children for occult bacteremia: time to reevaluate our approach? Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2002;156(9):855-7.
- 6.Pena BM, Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia with group B streptococci in an outpatient setting. Pediatrics. 1998;102(1 Pt 1):67-72.
- 7.Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. Pediatric clinics of North America. 1999;46(6):1073-109.
- 8.Nield LS, Kamat D. Fever without a focus. In: Kliegman RM, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1280-7.
- 9.Prober CG, Srinivas NS, Mathew R. Central Nervous System Infections. In: Kliegman RM, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2936-48.
- 10.Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. The Journal of pediatrics. 1988;112(3):355-60.
- 11.Mintegi S, Benito J, Sanchez J, Azkunaga B, Iturralde I, Garcia S. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine. 2009;16(4):199-205.
- 12.Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT, Henretig F, Fleisher G. Antibiotic administration to treat possible occult bacteremia in febrile children. The New England journal of medicine. 1987;317(19):1175-80.
- 13.Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. Pediatric clinics of North America. 1999;46(6):1061-72.

- 14.Rothrock SG, Green SM, Harper MB, Clark MC, McIlmail DP, Bachur R. Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteremia: a meta-analysis. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 1998;5(6):599-606.
- 15.Bass JW, Steele RW, Wittler RR, Weisse ME, Bell V, Heisser AH, et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. The Pediatric infectious disease journal. 1993;12(6):466-73.
- 16.Machado BM, Cardoso DM, de Paulis M, Escobar AM, Gilio AE. Fever without source: evaluation of a guideline. Jornal de pediatria. 2009;85(5):426-32
- 17.Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. Emergency medicine clinics of North America. 2007;25(4):1087-115, vii.
- 18.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.
- 19.Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 1998;152(7):624-8.
- 20.Berezin EN, Iazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2006;10(6):396-9.
- 21.McGowan JE, Jr., Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic. The New England journal of medicine. 1973;288(25):1309-12..
- 22.Baker MD, Fosarelli PD, Carpenter RO. Childhood fever: correlation of diagnosis with temperature response to acetaminophen. Pediatrics. 1987;80(3):315-8.
- 23.Teach SJ, Geil PA. Incidence of bacteremia, urinary tract infections, and unsuspected bacterial meningitis in children with febrile seizures. Pediatric emergency care. 1999;15(1):9-12.
- 24.Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listerick R. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2001;8(8):781-7.
- 25.Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. Annals of emergency medicine. 2007;49(6):772-7.
- 26.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. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2009;16(3):220-5.
- 27.Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. The Journal of pediatrics. 1988;113(4):641-6
- 28.Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. Pediatrics. 2006;117(5):1695-701.
- 29.Kuppermann N, Malley R, Inkelis SH, Fleisher GR. Clinical and hematologic features do not reliably identify children with unsuspected meningococcal disease. Pediatrics. 1999;103(2):E20.
- 30.Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. Pediatrics. 2001;108(2):311-6.
- 31.Gombos MM, Bienkowski RS, Gochman RF, Billett HH. The absolute neutrophil count: is it the best indicator for occult bacteremia in infants? American journal of clinical pathology. 1998;109(2):221-5.
- 32.van de Vyver A, Delpont EF, Esterhuizen M, Pool R. The correlation between C-reactive protein and toxic granulation of neutrophils in the peripheral blood. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 2010;100(7):442-4.
- 33.Wiwanitkit V. CRP and toxic granulation. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 2010;100(9):546; author reply
- 34.McCarthy PL, Jekel JF, Dolan TF, Jr. Comparison of acute-phase reactants in pediatric patients with fever. Pediatrics. 1978;62(5):716-20.