

Odağı belirsiz ateşli bebek ve süt çocuklarında bakteriyeminin saptanmasında akut faz reaktanlarının rolü

Ülker Bay^{1,*}, Ergin Çiftçi², Deniz Tekin², Halil Özdemir³, Erdal İnce²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü, ³Pediyatri Doçenti

*İletişim: ulkergadoirova@hotmail.com

SUMMARY: Bay Ü, Çiftçi E, Tekin D, Özdemir H, İnce E. (Department of Pediatrics, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). The role of acute phase reactors in determination of bacteremia in babies and infants who have fever without apparent focus. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2020; 63: 1-8.

We aimed to determine the incidence of occult bacteremia in children with fever without apparent focus between 3-36 months, and to evaluate acute phase reactants related to the increased probability of having a positive blood culture. A retrospective cohort study was conducted in the Pediatric Emergency Department of Ankara University between 2010 and 2017. The study group consisted of 3 to 36 months old children who were healthy and had fever without apparent focus. Patients with bacteremia were compared with patients of similar age and sex who had no fever and presented with fever at the same time. Bacteremia was detected in 41 children. *Streptococcus pneumoniae* was the most common agent (31.7%), *Salmonella spp.* (21.9%), *Escherichia coli* (19.5%), *Staphylococcus aureus* (9.7%), *Moraxella catarrhalis* (7.3%) Group A was followed by β hemolytic streptococcus (2.4%), *Klebsiella spp.* (2.4%), *Neisseria meningitidis* (2.4%) and *Proteus mirabilis* (2.4%). The mean white blood cell (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 ($p=0.125$). The absolute neutrophil count (ANC) was an average of $8,628 \pm 6,675/\text{mm}^3$ in the bacteremia group, and $5,575 \pm 4,020/\text{mm}^3$ in the control group ($p=0.011$). In the bacteremia group, CRP was found to be 59.6 ± 66.0 mg/L on average and 18.16 ± 31.31 mg/L ($p<0.001$) in the control group. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 34.9 ± 21.7 mm/h in the bacteremia group and 22.2 ± 21.0 mm/h in the control group ($p=0.004$). Bacteremia was detected in 14 (35%) of 40 cases with a fever of $\geq 38^\circ\text{C}$ and in 27 (64.3%) of 42 cases with a fever $\geq 39^\circ\text{C}$ ($p = 0.015$). Bacteremia was seen in 12 (92.3%) of the 13 cases with pyuria and 26 (44%) of 59 cases without pyuria ($p=0.004$). According to the findings of this study, in cases where CRP, ANC, ESR elevation, pyuria and fever are detected $\geq 39^\circ\text{C}$, the probability of bacteremia is high. However, in other studies, parameters such as high WBC, $\text{WBC} \geq 15,000/\text{mm}^3$ and fever $\geq 39^\circ\text{C}$ association, $\text{ANC} \geq 10,000/\text{mm}^3$, which were found to be useful in predicting severe bacterial infection, are also important. In our study, the relationship between $\text{WBC} < 5,000/\text{mm}^3$, hemoglobin level, thrombocyte and lymphocyte counts, stool leukocyte, chest radiography and bacteremia was also evaluated, but no significant relationship was found.

Key words: fever, fever without a focus, bacteremia, severe bacterial infection, child.

ÖZET: Üç ay ile 36 ay arasındaki odağı belirsiz ateşli çocuklarda gizli bakteriyemi sıklığını, etkenleri saptamak, üremesi olan ve olmayan odaksız ateşli çocukların akut faz reaktanlarını değerlendirerek bakteriyemi saptamada önemi olup olmadığını belirlemek amacıyla 2010-2017 yıllarında Çocuk Acil Polikliniğinde geriye yönelik ve kayıtlı verilere dayanarak bir çalışma yapıldı. Çalışma grubunu önceden sağlıklı olup ateşle gelen odaksız, kan kültürü alınmış 3-36 ay arası çocuklar oluşturdu. Bakteriyemili hastalar, aynı zaman diliminde ateşle başvuran, üremesi olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki olgulardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Kan kültürü alınmış 23,093 hasta tarandı;

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. Beyaz küre sayısı bakteriyemi grubunda ortalama $13,497 \pm 8,113 / \text{mm}^3$, kontrol grubunda $10,664 \pm 5,296 / \text{mm}^3$ olarak saptandı ($p=0.125$). Total nötrofil sayısı (TNS) bakteriyemi grubunda ortalama $8,628 \pm 6,675 / \text{mm}^3$, kontrol grubunda $5,575 \pm 4,020 / \text{mm}^3$ ($p=0.011$), CRP bakteriyemi grubunda ortalama $59.6 \pm 66.0 \text{ mg/L}$, kontrol grubunda $18.2 \pm 31.3 \text{ mg/L}$ ($p<0.001$), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) bakteriyemi grubunda ortalama $34.9 \pm 21.7 \text{ mm/saat}$, kontrol grubunda $22.2 \pm 21.0 \text{ mm/saat}$ ($p=0.004$) 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 ($p=0.004$).

Çalışmamızda 3-36 ay arası, odağı belirsiz ateşli çocuklarda CRP, ESH, TNS yüksekliği, piyüri, $\geq 39^\circ\text{C}$ ateş ile bakteriyemi olasılığının yüksek olduğunu belirledik. Ancak başka araştırmalarda ciddi bakteriyel enfeksiyonları öngörmede faydalı olduğu gösterilmiş olan BK yüksekliği, $\text{BK} \geq 15,000 / \text{mm}^3$ ve ateş $\geq 39^\circ\text{C}$ birlikteliği, $\text{TNS} \geq 10,000 / \text{mm}^3$ gibi diğer parametreler çalışmamızda anlamsız bulundu.

Anahtar kelimeler: ateş, odağı bilinmeyen ateş, bakteriyemi, ciddi bakteriyel enfeksiyon, çocuk.

Ateş, çocukluk çağında acil servis ziyaretlerinin %10.5 ile %25'inin nedenidir. Ateş odağının bulunamaması tedavi yaklaşımı açısından acil servis hekimini oldukça zorlar.¹⁻⁴ Ateşin nedeni, genellikle viral enfeksiyonlar olmakla beraber, odağı bulunamayan hastalarda bakteriyemi, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, septik artrit, osteomyelit ve enterit gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (CBE) da olabilir.⁵ Ateşli ve belirgin bir enfeksiyon odağı olmayan bir çocuğu değerlendiren hekim ne tür laboratuvar testleri isteyeceği, antibiyotik tedavisine başlayıp başlamayacağı, başlarsa seçimin ne olacağı konusunda kararsız kalabilir.⁶ 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.⁷

Çalışmamızın amacı, Çocuk Acil Polikliniği'ne 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.

Materyal ve Metot

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. 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. Öykü veya fizik muayene ile bir odak bulunan çocuklar, immün yetmezlik ve kronik hastalığı olanlar, kan kültüründe kontaminasyon olduğu düşünülen olgular, uygun yaş aralığında olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. 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.

Tüm veriler çalışma boyunca SPSS programına kaydedildi. Saptanan veriler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 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 yüzde (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı normal dağılım varsayımı doğrultusunda ilişkisiz örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Yapılan ki-kare testlerinden "expected count" (beklenen değer) kontrol edilerek bakılacak olan anlamlılık değerine karar verildi. Bu testler Fisher, Yates ve Pearson'dur. Analiz süreçlerinin tümünde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

Bulgular

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniği'ne 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran, yaşı 3-36

Tablo I. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar.

Etken	n (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 (%31.7)
<i>Salmonella spp.</i>	9 (%21.9)
<i>Escherichia coli</i>	8 (%19.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (%9.7)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (%7.3)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (%2.4)
<i>A grubu β hemolitik streptokok</i>	1 (%2.4)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (%2.4)
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (%2.4)

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, IgA eksikliği, VP-şant bulunması, veziköüretal reflü, böbrek transplantasyonu vs.) nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Önceden sağlıklı olan 41 hasta bakteriyemisi olan hasta grubu olarak belirlendi. En sık saptanan bakteri *Streptococcus pneumoniae* idi (Tablo I).

Tablo II. Bakteriyemi gelişen ve gelişmeyen olguların değişkenler yönünden karşılaştırılması.

Değişken	Bakteriyemi (n=41)	Kontrol (n=41)	p
BK (/mm ³)	13,497±8,113 (17,200-39,800)	10,664±5,296 (3,000-29,200)	0.12
TNS (/mm ³)	8,628±6,675 (480-34,600)	5,575±4,020 (100-19,600)	0.011
CRP (mg/L)	59.6±66.0 (1-293)	18.2±31.3 (0.1-194.0)	<0.001
ESH (mm/sa)	34.9±21.7 3-93	22.2±21.1 2-96	0.004
PLT (/mm ³)	344,143±146,754 (169,000-709,000)	302,268±87,902 (140,000-559,000)	0.122
TLS (/mm ³)	3,905±1,843 (1,000-10,250)	3,855±1,877 (800-7,900)	0,792
Hemoglobin (g/dl)	11.2±1.01 8.9-13.3	11.6±1.1 (7.0-13.5)	0.061

Ortalama±standart sapma (dağılım)

BK: beyaz küre sayısı; TNS: total nötrofil sayısı; CRP: C-reaktif protein; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; PLT: trombosit sayısı; TLS: total lenfosit sayısı.

Bakteriyemisi olan hastalar, aynı zaman diliminde ateş nedeni ile acil servise başvuran fakat kan kültüründe üremesi olmayan, benzer yaş ve cinsiyet dağılımındaki rastgele seçilen olgulardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bakteriyemisi olan ve olmayan grubun yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Bakteriyemisi olan grupta yaş ortalaması 13.3 ± 9.3 ay, kontrol grubunda ise 14.0 ± 10.0 ay olarak saptandı. Bakteriyemi olan hastaların 19'u (%46.3) erkek, 22'si (%53.7) kızdı. Bakteriyemi gelişen ve gelişmeyen olgular; laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında; total nötrofil sayısı (TNS), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) anlamlı bulundu (Tablo II).

Bazı laboratuvar parametreleri için sınır değerlerin bakteriyemi için bir gösterge olup olmayacağı araştırıldı. BK $15,000/\text{mm}^3$, TNS $10,000/\text{mm}^3$ alındığında bakteriyemi ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı. CRP 20 mg/L ve 40 mg/L, ESH 30 mm/sa değerleri sınır alındığında ve ateş sınırı olarak $\geq 38^\circ\text{C}$ ve

$\geq 39^\circ\text{C}$ kabul edildiğinde bakteriyemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı (Tablo III).

Bazı parametrelerin sınır değerleri için hesaplanan duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değeri Tablo IV'de verilmiştir. ESH ve CRP'nin duyarlılık ve özgüllük oranının bakteriyeminin saptanmasında oldukça değerli olduğunu göstermiştir.

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. Bu hastaların dokuzu altı ayın üzerinde üç doz aşılama yapılmış, biri beş aylık iki doz aşılama, üçü dört ayın altında tek doz aşılama yapılmıştır. Araştırmamız, *S. pneumoniae* izolatlarının tiplendirilmesini içermemekle birlikte, bu izolatların büyük çoğunluğunun pnömokok

Tablo III. Bakteriyemi gelişen ve gelişmeyen olgularda değişkenlerin sınır değeri açısından karşılaştırılması.

Değişken	Bakteriyemi n (%)	Kontrol n (%)	Toplam n (%)	p
BK				
<15,000/mm ³	27 (%65.9)	35(%85.4)	62 (%75.6)	0.072
$\geq 15,000/\text{mm}^3$	14 (%34.1)	6(%14.6)	20 (%24.4)	
TNS				
<10,000/mm ³	29 (%70.7)	37 (%90.2)	66 (%80.5)	0.051
$\geq 10,000/\text{mm}^3$	12 (%29.3)	4 (%9.8)	16 (%19.5)	
CRP				
<20 mg/L	16 (%39)	29 (%70.7)	45 (%54.9)	0.008
≥ 20 mg/L	25 (%61)	12 (%29.3)	37 (%45.1)	
<40 mg/L	21 (%51.2)	38 (%92.7)	59 (%72)	<0.001
≥ 40 mg/L	20 (%48.8)	3 (%7.3)	23(%28)	
ESH				
<30 mm/sa	17 (%43.6)	32 (%78)	49 (%61.2)	0.003
≥ 30 mm/sa	22 (%56.4)	9 (%22)	31(%38.8)	
Ateş				
$\geq 38^\circ\text{C}$	14(%34.1)	26 (%63.4)	40 (%48.8)	0.015
$\geq 39^\circ\text{C}$	27 (%65.9)	15 (%36.6)	42(%51.2)	

Tablo IV. Bazı laboratuvar bulgularının 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/mm ³)	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/mm ³)	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 (20 mg/L)	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 (40 mg/L)	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 (30 mm/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)

GA: güven aralığı.

aşları ile kapsanmayan suşlar olması kuvvetle muhtemeldir.

Tartışma

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.⁸ Buna karşılık bakteriyel ve viral enfeksiyonları kesin olarak birbirinden ayırabilen herhangi bir akut faz reaktanı yoktur.⁹ Kan kültürünün de inkubasyon süresi 5-7 gün olduğundan erken dönemde faydalı olmadığı gibi bakteriyemi tanısında da tek bir kan kültürünün duyarlılığı yalnızca %45-70'dir.¹⁰

Araştırmamızda alınan kan kültürlerinin yalnızca %3.1'inde üreme oldu, bu üremelerin %91.4'ü kontaminasyon olarak değerlendirildi. 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.^{7,11-17} Kontaminasyon oranının çok yüksek olması; kan kültürü alınan hastaların önemli kısmında aslında viral bir enfeksiyon olduğunu ve kan kültürü alma kararının kılavuzlara uyulmadan verildiğini, dolayısıyla pek çok hastadan endikasyonu olmadığı halde kan kültürü alındığını düşündürmektedir. Acil servislerdeki hasta yoğunluğu ve çalışma koşulları da bu yüksek kontaminasyon oranından

kısmen sorumlu olabilir.

3-36 ay arasındaki çocuklarda bakteriyeminin en sık görülen etkenlerinin *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *Salmonella* olduğu gösterilmiştir. Konjuge Hib aşısı ile yaygın bağışıklama öncesi Hib'de bakteriyeminin önemli nedeniydi, az gelişmiş ve bu aşıya ulaşamayan ülkelerde yaygınlığı hala devam etmektedir.¹⁸ Konjuge pnömokok aşısının yaygın olarak kullanılmaya başlamasından sonra aşı serotiplerine bağlı pnömokok bakteriyemisinin de genel olarak dramatik biçimde azaldığı, ancak aşının kapsamadığı bazı serotiplerin halen invaziv hastalık yapabildiği ve aşı dışı pnömokok serotiplerine bağlı hastalıkların nisbeten arttığı gösterilmiştir (19). Pnömokok bakteriyemi insidansı azaldıkça, *E. coli*, *Salmonella spp.* ve *S. aureus* gibi etkenlerin oranlarında artış olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Epstein ve arkadaşları²⁰ *Salmonella* bakteriyemisinin bir yaşın altında acil servise başvuran akut bakteriyemili hastalarda *S. pneumoniae*'den sonra ikinci sıklıkta olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da *Salmonella* bakteriyemisinin ikinci ve *E. coli* bakteriyemisinin ise üçüncü sıklıkta olduğu gösterilmiştir. *E. coli* bakteriyemisi saptanan olguların hepsinde idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak sadece bir hastada (%2.4) meningokok enfeksiyonu saptanmıştır. Nadir görülmekle beraber bakteriyemi vakalarında *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus spp.*, *Hib*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* saptanabilir.¹¹

Çalışmamızda seyrek görülen etkenlerin de bakteriyemiye neden olduğu görülmüştür. Bu etkenlerin dördü (%9.7) *S. aureus*, üçü (%7.3) *Moraxella catarrhalis*, biri (%2.4) *A grubu β hemolitik streptokok*, biri (%2.4) *Klebsiella spp.* ve biri (%2.4) *P. mirabilis* idi.

Birçok çalışmada BK $\geq 15,000/\text{mm}^3$ ve TNS $\geq 10,000/\text{mm}^3$ olan ve ateşi $\geq 39^\circ\text{C}$ olan çocuklar arasında gizli bakteriyemi riskinin arttığı gösterilmiştir.²¹⁻²³ 3-36 ay arası çocuklar arasında CBE insidansı ateş (özellikle $\geq 39^\circ\text{C}$) ve lökosit sayısı (özellikle $\geq 25,000/\text{mm}^3$) arttıkça artar.²⁴ Ateş $\geq 39^\circ\text{C}$ ve BK $\geq 15,000/\text{mm}^3$ birlikteliğinin duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %77 bulunmuştur.²⁵ Jaffe ve Fleisher²³, BK için $15,000/\text{mm}^3$ sınır değer alındığında duyarlılığını %92 olarak belirlemiştir. Isaacman ve arkadaşları^{7,26} BK için $14,300/\text{mm}^3$ ve TNS $9,460/\text{mm}^3$ sınır değer alındığında duyarlılığının %76 olduğunu bildirmişlerdir. Söz konusu çalışmalarda TNS ve BK sayısının bakteriyemi belirlemede ateşin derecesine göre daha iyi bilgi verdiği gösterilmiştir. Çalışmamızda, BK için $15,000/\text{mm}^3$ sınır değeri alındığında 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. Hastalarımız hemokonsantrasyon sonucu BK artışına neden olabilen dehidratasyon açısından değerlendirildi fakat hematokrit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. BK yüksekliğinin bakteriyemi saptamada anlamsız olduğunu belirten çalışmalar olmakla beraber, bizim çalışmamızda gizli bakteriyemili olgu sayısının az olmasının bu sonucu etkileyebileceğini de düşündük.

Çalışmamızda ateş ve BK sınır değerleri (ateş $\geq 39^\circ\text{C}$ ve BK $\geq 15,000/\text{mm}^3$)'nin artmış bakteriyemi riski ile ilişkili olmadığı saptandı ($p=0.087$).

Pratik uzlaş kılavuzlarında, $<39^\circ\text{C}$ ateşi olan toksik görünmeyen 3-36 ay yaş grubu arası çocukların herhangi bir test ve antimikrobiyal tedavi uygulamaksızın ayaktan izlenmesi önerilmektedir.²⁴ Bizim çalışmamızda 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. İki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.015$). Bu sonuçlar doğrultusunda ateş derecesinin bakteriyemi saptamada anlamlı olduğu sonucuna vardık.

Kupperman²⁷ TNS'nin $10,000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olmasının akut bakteriyemi riskini %8-10'a yükselttiğini belirtmiştir. Isaacman ve arkadaşları²⁶ da akut bakteriyel enfeksiyonun saptanmasında TNS'nin yüksek prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir. Ancak bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır.²⁸ Bizim çalışmamızda TNS yüksekliği bakteriyemili olguların belirlenebilmesinde anlamlı bulundu. Sınır değeri $10,000/\text{mm}^3$ olarak belirlendiğinde 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.

Kohli ve arkadaşları²⁹ 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 olmadığını göstermişlerdir. CRP değeri ≥ 70 mg/L için duyarlılık %79, özgüllüğü %91 saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda CRP düzeyi bakteriyemili olguların belirlenebilmesinde anlamlı bulundu.

CRP 20 mg/L değeri sınır alındığında bakteriyemi saptamada duyarlılığının %60.9, özgüllüğün %70.7 olduğunu saptadık. CRP 40 mg/L değeri sınır alındığında, 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.

McCarthy ve arkadaşları³⁰ ESH'nin 30 mm/sa'in üzerinde olmasının bakteriyemi sıklığını üç kat arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmamızda ESH 30 mm/sa sınır değeri bakteriyemi saptamada anlamlı bulundu ($p=0.003$). ESH 30 mm/sa sınır değerinin gizli bakteriyemi için duyarlılığı 56.4%, özgüllüğü 78% bulundu.

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

Odağı bilinmeyen akut ateşli çocukların CBE açısından risk taşıyanları saptamaya yönelik öneriler geliştirilmiştir. Bu öneriler hastanın yaşını, toksik görünümün olup olmamasını, açılanma durumunu, ateş derecesini, beyaz

küre sayısı, CRP gibi akut faz reaktanlarının bir bileşimini içermektedir. Bu açıdan bakıldığı zaman bizim bakteriyemili hastalarımızdan yalnızca beşi 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. 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.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayısının az oluşu, tek merkezde yapılmış olması, verilerin geriye dönük olarak analiz edilmesi, hastaların genel durumunun farklı deneyimde doktorlar tarafından değerlendirilmesi araştırma sonuçları üstüne etki edebilecek kısıtlılıklar olarak düşünülebilir.

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 öngörmede önemli laboratuvar bulgular olarak belirlenmiştir. Araştırmamız çok geniş bir hasta grubunda yapılmadığı için bulgularımız ateşli bütün çocuklar için genellenemez. Başka araştırmalarda CBE'yi öngörmede 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 tamamıyla isabetli bir şekilde gösterebilecek tetkik veya tetkik kombinasyonu bulunmasa da dikkatli bir fizik muayene, öykü ve hastaya uygun tetkiklerle yüksek riskli hastalar belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Massin M, Montesanti J, Gerard P, Lepage P. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Acta Clin Belg* 2006; 61: 161-165.
2. Machado BM, Cardoso DM, de Paulis M, Escobar AM, Gilio AE. Fever without source: evaluation of a guideline. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85: 426-432.
3. Lacour AG, Zamora SA, Gervais A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 654-656.
4. de Bont EG, Lepot JM, Hendrix DA, et al. Workload and management of childhood fever at general practice out-of-hours care: an observational cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e007365.
5. Simon AE, Lukacs SL, Mendola P. Emergency department laboratory evaluations of fever without source in children aged 3 to 36 months. *Pediatrics* 2011; 128: e1368-e1375.
6. 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. *Acta Paediatr* 2015; 104: e76-e81.
7. 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: 977-982.
8. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001; 111: 304-315.
9. 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): 1135-1144.
10. Kristóf K, Pongrácz J. Interpretation of blood microbiology results—function of the clinical microbiologist. *EJIFCC* 2016; 27: 147-155.
11. 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: 220-225.
12. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 788-802.
13. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991; 265: 365-369.
14. Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines. *Pediatrics* 2017; 139: e20162098.
15. Sturmman KM, Bopp J, Molinari D, Akhtar S, Murphy J. Blood cultures in adult patients released from an urban emergency department: a 15-month experience. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 768-775.
16. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2275-2278.

17. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 295-300.
18. Kliegmann RM, Stanfon BF, St Geme III JW, Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics: First South Asia Edition (1st ed)*, Vol. 1. India: Elsevier, 2015.
19. Özdemir H, Yıldız C, Ötgün SN, et al. 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: 316-322.
20. Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer N, Yinnon AM. Adult patients with occult bacteremia discharged from the Emergency Department: epidemiology and clinical characteristics. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 559-565.
21. Fleisher GR. Management of children with occult bacteremia who are treated in the emergency department. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl 2): S156-S159.
22. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 679-687.
23. Jaffe DM, Fleisher GR. Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics* 1991; 87: 670-674.
24. Pusic MV. Clinical management of fever in children younger than three years of age. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 469-472.
25. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 624-628.
26. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 6: 905-909.
27. Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North AM* 1999; 46: 1073-1109.
28. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108: 1275-1279.
29. Kohli V, Singhi S, Sharma P, Ganguly NK. Value of serum C-reactive protein concentrations in febrile children without apparent focus. *Ann Trop Paediatr* 1993; 13: 373-378.
30. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982; 70: 802-809.