



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN TANISINDA C-
REAKTİF PROTEİN, PROKALSİTONİN VE SERUM AMİLOİD-A
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurcan BULUR

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN TANISINDA C-
REAKTİF PROTEİN, PROKALSTONİN VE SERUM AMİLOİD-A
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurcan BULUR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Solmaz ÇELEBİ

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Sepsis.....	2
Sepsis Etiyolojisi.....	6
Sepsis Tanısı.....	7
Sepsis Tedavisi.....	8
Menenjit.....	9
Menenjit Etiyolojisi.....	10
Menenjit Tanısı.....	11
Menenjit Tedavisi.....	13
Pnömoni.....	15
Pnömoni Etiyolojisi	17
Pnömoni Tanısı	20
Pnömoni Tedavisi	26
Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	29
Üriner Sistem EnfeksiyonlarıEtiyolojisi.....	30
Üriner Sistem EnfeksiyonlarıTanısı.....	32
Üriner Sistem Enfeksiyonları Tedavisi.....	34
Akut Faz Proteinleri.....	36
C-Reaktif Protein.....	37
Prokalsitonin.....	39
Serum Amiloid A.....	44
Gereç ve Yöntem.....	48
Bulgular.....	51
Tartışma.....	70
Kaynaklar.....	78
Ekler.....	91
Teşekkür	92
Özgeçmiş	93

ÖZET

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya Haziran 2009-Haziran 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine bakteriyel enfeksiyon tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 120 hasta alınmıştır. Hastalar sepsis, pnömoni, menenjit, piyelonefrit, diğer enfeksiyonlar olmak üzere 5 grupta incelenmiştir. Hastalardan başlangıçta, 48.saatte, 7 ve 10. günlerde tam kan sayımı, C-Reaktif Protein (CRP), Prokalsitonin (PCT) ve Serum Amiloid A (SAA) çalışılmıştır.

CRP, PCT ve SAA gruplar arasında karşılaştırıldığında, CRP değerlerinin gruplar arasında fark göstermediği bulunmuştur. PCT sepsis grubunda pnömoni grubuna ve diğer enfeksiyonlar grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. SAA ise sadece menenjit grubunda pnömoni grubuna göre daha yüksek saptanmıştır, diğer gruplar arasında fark saptanmamıştır. CRP, PCT ve SAA'nın tedavi sürecindeki değişimi değerlendirildiğinde, CRP ve SAA'da 48. saatte başlangıca göre anlamlı düşme görülmezken, PCT tüm hasta gruplarında başlangıca göre 48. saatte anlamlı düşme göstermiştir. Tüm hastalarda başlangıçta, 48.saatte, 7 ve 10. günlerde CRP-PCT ve CRP-SAA arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hastalar invaziv bakteriyel enfeksiyon ve lokalize bakteriyel enfeksiyon olarak 2 grupta incelendiğinde PCT invaziv enfeksiyon grubunda tüm çalışma günlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanırken, CRP ve SAA değerleri her iki grup arasında fark göstermemiştir.

Sonuç olarak PCT, invaziv bakteriyel enfeksiyonların tanısında, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde daha değerli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların klinik durumlarının, semptom sürelerinin, CRP, PCT ve SAA kinetiklerinin de dikkate alınarak birlikte değerlendirilmesi, hastaların tanısında ve izleminde yararlı olacaktır

Anahtar kelimeler: Çocuklarda bakteriyel enfeksiyon, C-reaktif protein, prokalsitonin, serum amiloid A.

SUMMARY

Evaluation of C-Reactive Protein, Procalcitonin and Serum Amyloid A Levels in the Diagnosis of Bacterial Infection Disease in Children

In this prospective study 120 pediatric patients who were hospitalized with bacterial infection in Uludag University Medical Faculty Pediatric Clinic between June 2009 and June 2011 are included. Patients are evaluated in 5 groups as sepsis, pneumonia, meningitis, pyelonephritis and other infection groups. Total blood count, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and serum amyloid A (SAA) levels of patients are evaluated at admission, at 48th hour of hospitalization and on days 7 and 10.

The comparison of levels of CRP did not differ between all groups, while PCT levels of sepsis group was significantly higher than both the pneumonia and other infection groups. SAA levels were only higher in meningitis group than pneumonia group. No other group showed difference between the levels of CRP, PCT and SAA in this study. The levels of PCT decreased at the 48th. hour of hospitalization according to the admission levels in all groups, while CRP and SAA levels did not decrease. The levels of CRP positively correlated with both the levels of PCT and SAA at admission, at the 48th. hour and on days 7 and 10. When patients were divided into two groups as invasive bacterial infection group and localised bacterial infection group; PCT levels were found significantly higher in invasive bacterial infection group than localised bacterial infection group on all studying days while CRP levels and SAA levels showed no significant difference between two groups on all studying days.

PCT seems to be a more valuable parameter in diagnosing invasive bacterial infections. In conclusion, evaluating clinical findings and duration of symptoms of patients together with CRP, PCT and SAA levels will be more helpful in diagnosis and treatment.

Keywords: bacterial infection in children, C-reactive protein; procalcitonin; serum amyloid A.

GİRİŞ

Bakteriyel enfeksiyonlar çocukluk yaş grubunda sık görülmekte ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Klinik bulguların özgül olmaması nedeni ile viral enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı hastalıklarla karışabilmektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların kısa sürede ayırımına yardımcı olabilecek, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, maliyeti düşük bir laboratuvar göstergesi henüz bulunmamaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların tanısı için altın kural kültürde etkenin üretilmesidir. Ancak günlük uygulamada kültür alınması ve etkenin üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca kültürün sonuçlanması için de zamana ihtiyaç vardır. Ancak bakteriyel enfeksiyonlarda erken tanı ve etkin tedavi yaşam kurtarıcı olmaktadır. Diğer taraftan ciddi bakteriyel enfeksiyon kuşkusuyla gereksiz antibiyotik kullanımı hastanede kalış süresinin uzamasına, toplumda dirençli bakterilerin giderek artmasına ve basit hastalıkların aile ve topluma olan maliyetinin artmasına neden olmaktadır.

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda bozulan homeostazın yeniden sağlanması için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir ve metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları kapsar. Enfeksiyon etkeni veya ürünlerinin uyarısıyla aktive olan makrofajlar salgıladıkları sitokinlerle (TNF, IL-1, IL-6) bu akut faz yanıtını başlatırlar (1-3). Günlük uygulamada akut faz yanıtları bakteriyel ile viral enfeksiyonların ayırımı için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, çomak sayısı ve oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi klinikte en sık kullanılan akut faz yanıtlarıdır. Son yıllarda prokalsitonin (PCT) ve serum amiloid A (SAA)'da enfeksiyonların tanı ve takibinde kullanılmaya başlanan akut faz proteinleridir. Bu akut faz proteinlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmamızda, bakteriyel enfeksiyon ön tanısıyla kliniğimizde yatırılarak tedavi edilen hastalarda CRP, PCT ve SAA düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

I.Sepsis

Sepsis, çocuklarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan, enfeksiyonun tetiklediği çeşitli sistemik fizyolojik değişikliklerle karakterize bir sendromdur. Pediatrik alanda sepsisin fark edilmesi, tanı konulması ve yönetimi en sıkıntılı durumlar arasında yerini korumaktadır.

Yakın zamana kadar sepsis ve ilişkili kavramların tanımı konusunda söz birliği yoktu. American College of Chest Physicians ve Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) 1992 yılında birlikte sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis ve septik şok konularında tanımlar ve sınıflamalar geliştirmiştir (4). Şubat 2002'de San Antonio, Texas (ABD)'de International Pediatric Sepsis Concensus toplantısında pediatrik yaş gruplarına göre sepsis kriterleri ve tanımları belirlenmiştir. Çocuklarda organ disfonksiyonu ve sepsis tanımlamaları 2005'de yeniden geliştirilmiştir (5). Bu tanımlar, hastalığın şiddetini belirlemede, tedaviye cevap ve klinik progresyonun monitorizasyonunda kullanılır. Bu tanımlar, klinisyenler ve araştırmacılar arasında dil birliğinin sağlanmasına da önemli katkıda bulunmuştur.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu; vücudun enfeksiyöz etkenlere veya başka bir patolojik uyarıya (travma, yanık, pankreatit gibi) karşı geliştirdiği klinik yanıttır.

Pediatrik ve erişkin SIRS kriterlerindeki en büyük fark, pediatri grubunda vücut sıcaklığı ve lökosit sayısı belirlenmeden, SIRS tanısının sadece kalp hızı ve solunum hızı ile konulamamasıdır. SIRS tanısı için aşağıdaki dört kriterden en az ikisi (vücut sıcaklığı veya lökosit sayısının anormal olması durumundan herhangi birisinin mutlaka olması şartıyla) olmalıdır (4, 6) .

1. Vücut ısısının >38.5 °C ya da <36 °C olması

2. Taşikardi (Eksternal uyarı, kronik ilaçlar veya ağırlı uyarı olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre >2 SS olması ya da 0.5-4 saat içinde açıklanamayan nabız artışı) veya 1 yaş altı çocukta bradikardi (vagal uyarı, beta-bloker kullanımı ya da doğuştan kalp hastalığı olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre <10 persantil olması ya da yarım saatte kalp hızında açıklanamayan düşme) olması
3. Takipne (solunum sayısının yaşa göre >2 SS olması) ya da nöromusküler hastalık veya anesteziye bağlı olmayan, akut gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacı olması
4. Lökosit sayısının yaşa göre yüksek ya da düşük olması (kemoterapiye bağlı sekonder lökopeni hariç) veya >%10'dan fazla genç nötrofil (band formu) olması (Tablo-1).

Tablo-1: Yaşa uygun normal vital bulgular ve laboratuvar değerleri (5)

Yaş grubu	Kalp Hızı (atım/dk)		Solunum sayısı (solunum/dk)	Lökosit sayısı (x10 ⁹ /mm ³)	SKB (mmHg)
	Taşikardi	Bradikardi			
0-1 hafta	>180	<100	>50	>34	<65
1hafta-1ay	>180	<100	>40	>19.5 veya <5.0	<75
1ay-1yaş	>180	<90	>34	>17.5 veya <5.0	<100
2-5 yaş	>140	-	>22	>15.5 veya <6.0	<94
6-12 yaş	>130	-	>18	>13.5 veya <4.5	<105
13-18 yaş	>110	-	>14	>11 veya <4.5	<117

SKB: Sistolik Kan Basıncı

Enfeksiyon; kültür pozitifliği, gram boyama veya polimeraz zincir reaksiyonu ile doğrulanmış enfeksiyon veya enfeksiyon olasılığının yüksek olduğu klinik durumdur.

Sepsis; kanıtlanmış veya kuvvetle şüphelenilen enfeksiyon ile gelişen SIRS olarak tanımlanır.

Ağır sepsis; sepsis ile birlikte kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu veya sepsisle birlikte akut respiratuar distress sendromu olması veya sepsisle birlikte iki veya daha fazla organ fonksiyon bozukluğu (Tablo-2) olması olarak tanımlanır.

Septik Şok; sepsis ile birlikte kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun (Tablo-2) birlikte olması olarak tanımlanır.

Tablo-2: Organ Yetmezlik Kriterleri (5)

<p>Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu</p> <p>1 saatte 40 ml/kg veya üzerinde izotonik sıvı verilmesine rağmen aşağıdakilerden birinin varlığı</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipotansiyon (kan basıncının yaşa göre <5 persentil olması veya sistolik kan basıncının yaşa göre <2 SS olması)• Kan basıncının vazoaaktif ilaçlarla normalde tutulabilmesi (>5 µg/kg/dak dopamin veya herhangi bir dozda dobutamin, epinefrin veya norepinefrin)• Aşağıdakilerden ikisinin varlığı<ul style="list-style-type: none">- Başka bir nedenle açıklanamayan metabolik asidoz(baz açığı >5 mEq/L)- Laktat düzeyinin 2 kattan daha fazla artması- Oligüri (idrar miktarı < 0,5 ml/kg/saat)- Rektal ve periferik ısı farkının >3°C olması
<p>Solunum fonksiyon bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">• PaO₂/FiO₂ <300 (siyanotik kalp hastalığı veya önceden mevcut akciğer hastalığı olmadan)• PaCO₂ >65 mmHg veya bazal değere göre 20 mmHg'dan fazla artması• Oksijen saturasyonunun ≥%92 olması için FiO₂ ihtiyacının >%50 olması• Solunum bozulması nedeniyle invaziv veya invaziv olmayan mekanik ventilasyon gereksinimi olması
<p>Nörolojik sistem fonksiyon bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">• Glasgow koma skalasının ≤11 olması• Başlangıç değerine göre Glasgow koma skalasında ≥3 puan azalma ile birlikte akut mental durum değişikliği
<p>Hematolojik sistem fonksiyon bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">• Trombosit sayısı <80.000/mm³ veya son üç gün içindeki en yüksek değerinin %50'sinin altında olması (kronik hematoloji/onkoloji hastaları için)• INR >2
<p>Renal fonksiyon bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum kreatinin değerinin normale göre iki kat veya üzerinde artışı veya başlangıç değerine göre 2 kat artması
<p>Hepatik fonksiyon bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">• Total bilirubin düzeyinin ≥4 mg/dl olması (yenidoğanlarda uygulanamaz)• ALT değerinin yaşa göre normal değerinin ≥2 kat artması

I.A. Epidemiyoloji ve İnsidans

Çocuklarda sepsis, süt çocuklarında (5.2/1000) daha ileri yaştaki çocuklara göre (0.2/1000) daha sık görülmektedir (7). Çocuklarda sepsise bağlı mortalite 1960'lı yıllarda (8) %97 iken 1990'lı yıllarda (9) %9'a düşmüştür. Sepsis, sıklığındaki belirgin düşüğe rağmen halen çocuklarda önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. ABD'de her yıl yaklaşık 4300 çocuk (tüm çocuk ölümlerinin %7'si) sepsis nedeni ile kaybedilmektedir (7).

İngiltere'den ise ağır sepsis nedeni ile yoğun bakıma alınan çocuk hastalarda %17 mortalite oranı bildirilmiştir (10). Ülkemizde yeterli veri yoktur, ancak ABD'deki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100,000 civarında sepsis görülmesi gerektiği söylenebilir. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 1983-1989 yılları arasında, hastanede yatan hastalar arasında gram negatif bakterilerle sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur (11). Bunların sadece Gram negatif bakterilerle sepsis olduğu düşünülürse ve bu kadar da gram pozitif bakterilerle sepsis geliştiği varsayılırsa tüm oranın yaklaşık 8/1000 olduğu söylenebilir (12).

I.B. Etyoloji

Sepsis etkenleri, hastanın yaşı, enfeksiyonun toplum veya hastanede kazanılmış olması, çocuğun immün durumu ve altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan bebeklerde gram negatif enterik basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), B grubu streptokok ve *Listeria monocytogenes* en sık görülen etkenlerdir. Yenidoğan döneminden sonra toplum kaynaklı sepsisin en sık görülen etkenleri *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae tip b*, *Neisseria meningitidis*'dir. *Staphylococcus aureus*, A grubu streptokoklar ve salmonella türleri daha az görülen etkenlerdir. Bir-üç ay arası dönem bir geçiş dönemidir, bu yaş grubunda hem yenidoğan döneminde hem de yenidoğan dönemi sonrasında görülen etkenler görülebilir (6, 13, 14).

Hastanede kazanılmış sepsislerde etkenler hastanın yattığı hastaneye ve hastane içinde bulunduğu üniteye, hastanın primer hastalığına ve yapılan girişimlere göre değişiklik gösterir. Bu nedenle her üniteye daha önce görülen enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının izlenmesi

olası etkenin değerlendirilmesinde ve ampirik antibiyotik tedavisinin seçiminde önem taşır. Hastane kaynaklı sepsiste en sık karşılaşılan etkenler koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus*, enterokoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae*, acinetobacter türleri ve kandida türleridir (13, 15).

Sepsis etkenleri altta yatan hastalığa göre de değişiklik gösterir. Dalağı olmayan veya dalak fonksiyonunda bozukluk olan hastalarda *S. pneumoniae* ve salmonella türleri daha sık etkendir. Kompleman sisteminde eksikliği olan hastalarda meningokok enfeksiyonları ve meningokok sepsisi sıklığı artmıştır. Nefrotik sendromu olan hastalarda *S. pneumoniae* enfeksiyonlarına duyarlılık artmıştır. Nötropenik hastalarda gram negatif bakteri (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*), gram pozitif bakteri (koagülaz negatif stafilokoklar, hemolitik streptokoklar) ve mantar (kandida) sepsisleri görülebilir (13, 14).

I.C. Tanı

Sepsis tanısı klinik bulgularla konur, hemokültürde mikroorganizmanın üremesi gerekli değildir. Sepsis tanısı konulurken öykü (risk faktörlerinin belirlenmesi, hastane veya toplum kaynaklı sepsisi tanıyabilmek, vb.) ve ayrıntılı muayene önemlidir. Laboratuvar bulguları tanı koydurucu değildir, sadece tanıyı destekler. Tam kan sayımı, lökosit formülü, band/nötrofil oranı, C-reaktif protein ve plazma prokalsitonin düzeyi inflamasyon derecesini belirlemek ve takip etmek için kullanılmalıdır. Bunların yüksek olması sepsis tanısını destekler, ancak kesinleştirmez; normal olmaları da sepsisi dışlamaz. Sepsis tablosu temelde enfeksiyonların yol açtığı sistemik inflamasyon tablosudur. Bu nedenle, sistemik inflamasyona yol açan pek çok hastalık sepsis ile karışabilir. Sepsis tanısı konan her hastada karışabilecek hastalıklar daima akılda bulundurulmalıdır (Tablo-3).

Tablo-3: Sepsis ile Karışan Hastalıklar

- Doğumsal metabolik hastalıklar
- Zehirlenmeler
- Duktus arteriyozus açıklığının (PDA) kapandığı, PDA bağımlı doğumsal kalp hastalıkları
- Pankreatit
- Diabetes mellitus vb. asidoza yol açan durumlar
- İnvajinasyon vb. cerrahi karın sendromları
- Yanık
- İskemi ve reperfüzyon hasarı
- Hematolojik maligniteler
- Kollajen doku hastalıklarının bazıları

I.D. Tedavi

Sepsis ve septik şok daha öncede belirtildiği gibi ölüm oranı yüksek olan bir durumdur. Ölüm oranını azaltan en önemli ve değişmez faktör erken tanı konulması ve erken dönemde tedavinin etkin bir şekilde yapılmasıdır (16). Sepsis ve septik şok tedavisinin antibiyotik ve destek tedavisi olmak üzere iki bileşeni vardır (17).

Antibiyotik tedavisi hastanın yaşı, muhtemel etken, enfeksiyon kaynağı ve tipine (toplum veya hastane kaynaklı olması) ve klinik özelliklerine göre ampirik olarak başlanır ve kültür sonuçlarına göre yeniden düzenlenir (Tablo-4). Ancak bilinmelidir ki sepsis olan hastalarda kan kültüründe üreme oranı %50-90 arasındadır. Etkenin saptanmadığı hastalarda tedavi sürekli olarak ampirik kalacaktır. Bu durumda hastanın klinik cevabına ve ilaç yan etkilerine göre tedavi yeniden düzenlenebilir.

Hastane kaynaklı sepsislerde antibiyotik seçiminde hastanın yattığı bölümün florası ve duyarlılık paterni dikkate alınmalıdır. Toplumdan kazanılan metisiline dirençli *S. aureus* şüphesinin yüksek olduğu yerlerde ampirik olarak antistafilokokkal tedavi (örneğin vankomisin) başlanmalıdır. Etken üretildikten sonra etken metisiline duyarlı ise vankomisin tedavisi değiştirilmelidir (18).

Tablo-4: Sepsis şüphesi olan yenidoğan ve çocuklarda ampirik tedavi için önerilen antibiyotikler (18)

Yaş veya Klinik Durum	Antibiyotik Tedavisi
Yenidoğan (Toplum Kaynaklı)	Ampisilin+gentamisin veya sefotaksim
Yenidoğan (Nozokomiyal)	Vankomisin+gentamisin veya seftazidim
Çocuk (Toplum Kaynaklı)	Seftriakson veya sefotaksim+vankomisin
Çocuk (Nozokomiyal)	Vankomisin+aminoglikozid veya antipsödomonal penisilin veya seftazidim veya karbapenem
Deri veya yumuşak doku tutulumu (Toplum Kaynaklı)	Semisentetik penisilin ve/veya klindamisin ya da vankomisin
Herpes simpleks virüs	Asiklovir

Destek tedavisi temel yaşam desteğinde olduğu gibi hava yolu bakımı, solunum desteği, dolaşım desteği, metabolik bozuklukların tedavisi ve ortaya çıkan organ/sistem bozukluklarının düzeltilmesinden oluşur.

II. Menenjit

Bakteriyel menenjit, bakteriler ve onların oluşturduğu toksinler ile pia, araknoid ve subaraknoid aralığın, arasında dolaşan beyin omirilik sıvısının (BOS) ve membranların inflamasyonudur. Aşılama, kemoprofilaksi ve tedavideki gelişmelere rağmen, akut bakteriyel menenjit tüm dünyada çocukluk çağında ölüm veya sekellere yol açması nedeniyle günümüzde hala önemli enfeksiyonlar arasında yerini korumaktadır (19).

II.A. Epidemiyoloji ve İnsidans

ABD'de yıllık insidans 3-5/100.000 ve mortalite oranı %6-16'dır (20). Gelişmekte olan ülkelerde ise yıllık insidans Batı Avrupa ve ABD'ye göre 10 kat daha fazladır (21, 22). Erken tanı ve tedaviye rağmen menenjit mortalitesi yenidoğan dönemi dışında %1-8'dir ve bu oran gelişmekte olan ülkelerde %16-32'lere kadar çıkmaktadır. Ağır nörolojik sekel ise %10-20 oranında

görülmekte ve bu oran gelişmekte olan ülkelerde %50'ye kadar çıkmaktadır (23, 24).

II.B. Etiyoloji

Akut bakteriyel menenjit en sık iki yaş altındaki süt çocuklarında görülür (25, 26). Yenidoğan döneminde bakteriyel menenjit nedenleri annenin gastrointestinal ve genitoüriner florasını ve bebeğin karşılaştığı çevreyi yansıtır. En sık etkenler grup B ve D streptokoklar, *E. coli* ve *Klebsiella* gibi gram-negatif bakterilerdir. *L. Monocytogenes*'de etken patojendir. Yaşamın üçüncü ayına dek grup B ve D streptokoklar ile *Listeria*'lar etken olmaya devam ederken, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae tip b* de etken olarak görülmeye başlar. İki ay-12 yaş arası çocuklarda en sık menenjit etkenleri *S. pneumoniae*, *H. influenzae tip b* ve *N. meningitidis*'dir (27-30). *H. influenzae tip b* konjuge aşısının uygulanmaya başlaması ile bu mikroorganizma ile gelişen menenjit olgularında büyük azalma olmuştur (30-33). Konjuge pnömokok aşısı ile menenjit dahil invaziv pnömokok hastalıklarında %90'dan fazla azalma saptanmıştır (34). Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada ABD'de konjuge pnömokok aşısına rağmen bakteriyel menenjitli çocuklarda pnömokokların hala en sık etken olduğu bildirilmiştir (35).

ABD'de *N. meningitidis* B, C, Y ve W135 ile, İngiltere'de serogrup C ile invaziv hastalıklar görülürken Sahra altı Afrika'da meningokok A ile epidemiler görülür (25). Ülkemizde yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada bakteriyel menenjitli çocukların yaklaşık %60'ında etken saptanabilmiş ve bunların da %56'sında *N. meningitidis*, %22'sinde *S. pneumoniae* ve %20'sinde ise *H. influenzae tip b*'nin sorumlu etiyolojik bakteri olduğu tespit edilmiştir. Tespit edilen meningokokların %42'sinin serogrup W-135 ve %31'inin serogrup B olduğu ve Avrupa'da çok görülen serogrup C'nin ise hiç saptanmadığı tespit edilmiş ve serogrup W-135'e bağlı meningokok menenjitlerindeki bu artışın, Suudi Arabistan'a hac ziyaretine giden insanlar tarafından taşınmış olabileceği düşünülmüştür (36).

Kompleman (C5-C8) ve properdin sisteminde defekt olanlarda meningokok menenjiti riski fazladır. BOS sızıntısı ve basiler kafa kaidesi

kırığı olanlarda, dalak fonksiyon bozukluğu, kohlear implantı olanlarda ve insan immün yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonlarında pnömokok menenjit riski artmıştır. Penetran kafa travmaları ve beyin cerrahisi girişiminden sonra ve dermal sinüsü veya nöroenterik kanal embriyopatisi olanlarda stafilokoklar, streptokoklar ve gram negatif basiller en sık menenjit etkenleridir. Ventriküloperitoneal şantı (VPŞ) olan hastalarda da koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve aerobik gram-negatif basillerle enfeksiyon riski fazladır. Hücrel immün yetmezliği olanlarda *Listeria* menenjitleri görülebilir (28).

Kalabalık yaşam koşulları, *H. influenzae tip b* ve *N. meningitidis* ile invaziv hastalığı olanlarla yakın temas, sosyoekonomik durumun düşüklüğü, siyah ırk ve erkek cinsiyet menenjit riskini arttıran durumlardır.

II.C.Klinik Bulgular

Bakteriyel menenjit bulguları yaşa bağlıdır. Süt çocuklarında yakınmalar spesifik değildir. İritabilite, bilinç değişiklikleri, beslenme bozuklukları, ateş, konvülsiyonlar, apne, döküntü ve fontanelde bombelik olabilir. Daha büyük çocuklarda ise ateş, baş ağrısı, kusma, kas ağrıları, fotofobi, bilinç değişikliği, konvülsiyonlar, meningeal irritasyon bulguları (ense sertliği, Brudzinski ve Kernig) gibi semptom ve bulgular olabilir. Ancak meningeal irritasyon bulguları bakteriyel menenjit için spesifik değildir. Bir çalışmada meningeal irritasyon bulguları olan çocukların sadece üçte birinde bakteriyel menenjit saptanmıştır (37). Ayrıca özellikle küçük çocuklarda meningeal irritasyon bulguları olmayabilir. Konvülsiyonlar çocuklarda bakteriyel menenjit olgularının üçte birinde başvuru semptomudur (25). Konvülsiyonlar pnömokok ve *H. influenzae tip b* menenjitli çocuklarda, meningokok menenjitli çocuklara göre daha sıktır. Çocukların %10-20 kadarında fokal nörolojik bulgular meydana gelir.

II.D. Tanı

Tanı ve tedavideki kısa süreli bile olsa gecikmeler, tedavi başarısızlığı, komplikasyon, sekel ve mortalite riskinde önemli oranda artışa yol açar. Bu nedenle bakteriyel menenjit düşünülen bir çocukta zaman kaybetmeden uygun tanısal değerlendirmenin yapılması gereklidir.

Tanıda kullanılan laboratuvar tetkikleri arasında genel bakteriyel ve ciddi enfeksiyon bulgularının saptanması açısından; hemogram, CRP, prokalsitonin gibi akut faz reaktanları, kan kültürü, gerekirse kraniyal görüntüleme (BT veya MR), ilk planda düşünülecek tetkikler arasındadır. Ancak menenjitin tanı ve ayırıcı tanısında en önemli olan yaklaşım lumbal ponksiyon (LP) yapılması ve BOS örneğinin hücresel, biyokimyasal (şeker, protein gibi), gram boyama ve kültür açısından değerlendirilmesidir.

Lökositöz, periferik yaymada çomaklarda artış, toksik granülasyon, toksik vakuolizasyon ve Döhle cisimciklerinin varlığının yanı sıra, serumda CRP, prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarının yüksekliği, ciddi bakteriyel enfeksiyon bulguları olarak bakteriyel menenjit destekler. Kan kültür pozitifliği bakteriyel menenjit için de önemli bir bulgudur ve BOS kültüründe negatif sonuç olması durumunda bakteriyel etkenin tahminde yararlı olabilir. Kraniyal görüntüleme yöntemleri esas olarak komplikasyon varlığı (hidrosefali, beyin ödemi, subdural efüzyon, subdural ampiyem, infarkt gibi) ve fontaneli kapanmış çocuklarda, LP kontrendikasyonu olabilecek beyin ödemi durumunun saptanması için yapılabilir. Komplikasyon (enfarkt, ödem, apse, subdural ampiyem gibi) değerlendirmesinde çekilecek görüntüleme yönteminin kontrastlı olması uygun olacaktır.

Çok merkezli bir çalışmada, beş faktörlü bir bakteriyel menenjit tahmin skoru geliştirilmiş ve bunların hiçbirinin olmaması durumunda bakteriyel menenjit ihtimalinin düşük olduğu belirtilmiştir (38). Bu kriterler pozitif BOS Gram boyama, BOS absolü nötrofil sayısı (ANS) $>1000/\mu\text{l}$, BOS protein $>80\text{ mg/dl}$, periferik kan ANS $>10000/\mu\text{l}$ olarak saptanmıştır (38).

Bakteriyel menenjit tanısında LP'nin önemli rolü vardır ve menenjit şüphesinde yapılması gerekir. BOS değerlendirmesinde bakteriyel menenjit için tipik olan bulgular; bulanık görünüm, lökosit sayısında artış, polimorf nüveli lökosit oranında artış, BOS glukozunun düşük, proteininin yüksek olması, gram boyamada bakteri görülmesi ve kültürde bakteri üremesi şeklinde özetlenebilir. Antibiyotik kullanan hastalarda BOS kültüründe üreme saptanmayabilir. Menenjitte BOS bulguları Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Menenjitte BOS Bulguları (39)

		Basınç (cm H ₂ O)	Beyaz küre (x10 ⁶ hücre/L)	Glukoz (mg/dL)	Protein (mg/dL)
Bakteriler*	Genel	>20	>1000	10-45	>100
	Nadir	<20	5-1000	<10	50-100
M.tüberkülozis	Genel	>20	100-500	<10	>100
	Nadir	<20	5-100	10-45	50-100
Mantarlar	Genel	Değişken	5-500	10-45	>100
	Nadir	Değişken	>500	<10	50-100
Virüsler	Genel	<20	5-500	Normal	50-100
	Nadir	<20	>500	10-45	>100

*Grup B streptokoklar, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae tip b*

Komplike olmayan ve tedaviye hızla yanıt veren menenjitte tedavi bitiminde kontrol LP yapmaya gerek yoktur (40, 41). Eğer başlangıç tedavisine verilen yanıt yetersizse, ilk LP'de penisiline dirençli pnömokok üremişse, yenidoğan veya riskli bir hasta ise 24-48. saatlerde kontrol LP yapılması önerilir.

II.E. Tedavi

Hastanın yaşı ve altta yatan hastalığı olup olmadığına dikkat edilerek en olası etiyolojik ajanları kapsayacak şekilde ampirik tedavi başlanır (Tablo-6). Kültür ve gram boyama sonuçlarına göre tedavi tekrar düzenlenir.

Tablo-6: Bakteriye menenjitte yaşlara göre ampirik antibiyotik tedavi (39)

<1 ay	Ampisilin (50-100 mg/kg/doz, 6 saat ara ile)+Gentamisin (2-5 mg/kg /doz, 8 saat ara ile) veya Sefotaksim (50 mg/kg/doz, 6-8 saat ara ile) gram negatif basil şüphesinde kullanılabilir
1-3 ay	Ampisilin (50-100 mg/kg/doz, 6 saat ara ile)+ Sefotaksim (75 mg/kg/doz, 6-8 saat ara ile) veya Seftriakson (50 mg/kg/doz, 12 saat ara ile) veya Vankomisin (15 mg/kg/doz, 6 saat ara ile) (pnömokok şüphesinde eklenebilir)
3 ay-21 yaş	Sefotaksim (75 mg/kg/doz, 6-8 saat ara ile, maksimum doz 12 g/gün) veya Seftriakson (50 mg/kg/doz, 12 saat ara ile, maksimum doz 12 g/gün)+ vankomisin (15 mg/kg/doz, 6 saat ara ile, maksimum 1 g/doz) veya rifampisin (10 mg/kg/doz, 12 saatte bir, maksimum doz 600 mg/gün)

İnflamatuvar mediatörlerin üretimini sınırlayacak ajanlar menenjit tedavisinde faydalı olabilir. Yapılan çalışmalar *H. influenzae tip b* menenjitlerinde 6 haftadan büyük çocuklarda ilk antibiyotik dozundan önce veya aynı zamanda 0.15 mg/kg/doz 6 saat aralarla intravenöz yolla 2 gün verilen deksametazonun sensörinöral işitme kaybını azalttığını göstermektedir (26, 27, 42). Pnömonokok menenjitlerinde de deksametazon verilmesi önerilmektedir. Diğer bakterilerle gelişen menenjitlerde deksametazonun faydası kesin değildir.

Komplikasyonsuz seyreden meningokok menenjitlerinde 5-7 gün, *H. influenzae tip b* menenjitinde 7-10 ve pnömokok menenjitlerinde 10-14 gün tedavi önerilir. LP'den önce antibiyotik almış olan hastalarda bakteriyel etken düşünülüyor ama patojen tanımlanamadıysa sefotaksim veya seftriakson ile tedavi 7-10 güne tamamlanır. Gram negatif patojenler için 3 hafta veya BOS steril olduktan sonra en az 2 hafta tedavi verilir.

III. Pnömoni

Pnömoni, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde gelişen akut inflamasyondur. Pnömoni; ateş yüksekliği, solunum sistemi semptom ve bulguları ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlanan klinik bir tablodur (43-47).

Bronkopnömoni, küçük bronşiolle ve peribronşial alveollerin akut inflamasyonudur (43).

Toplum kökenli pnömoni (TKP), önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir (48-50).

Akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), bronşit, bronşiolit, pnömoni ya da her üç klinik tablonun herhangi iki bileşenini içeren tanımdır. Özellikle süt çocuklarında pnömoninin, akut bronşiolitten ayırımı güç olduğundan, bu iki hastalığı da kapsayan “akut alt solunum yolu enfeksiyonu” tanımlaması kullanılmaktadır (43-47).

III.A. Epidemiyoloji ve İnsidans

Gelişmekte olan ülkelerde özellikle çocukluk çağında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni pnömonidir. Dünyada her yıl beş yaşından küçük 150 milyon çocuk pnömoni tanısı almakta, 20 milyon çocuk pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılmakta ve 2 milyondan fazlası yaşamını kaybetmektedir (51-55).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2005 yılı raporuna göre, 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10.5 milyon çocuk ölümünün %19'undan pnömoniler sorumludur. Yenidoğan döneminde görülen ölümlerin %10'undan sorumlu olan sepsis/pnömoni gibi nedenler de eklenecek olursa, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %29'u ya da yaklaşık 3 milyonu pnömoni nedeniyle gerçekleşmektedir (54-59).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre, bir yaşından küçük bebek ölümlerinin %48.4'ünden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42.1'inden pnömoniler sorumludur (60). Yine Sağlık Bakanlığı

tarafından 2002-2004 yılları arasında gerçekleştirilen Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'na göre solunum yolu enfeksiyonları; 0-4 yaş grubunda %13.4, 5-14 yaş grubunda % 6.5 ile en sık ikinci ölüm nedenidir ve 0-14 yaş grubundaki tüm ölümlerin %14'ünden sorumludur (61). Ayrıca Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 yılı verilerine göre, araştırmadan önceki iki hafta içinde, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı %29 olarak saptanmıştır (62). Bu veriler, gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de, özellikle 5 yaş altı çocuklarda başta pnömoniler olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (63).

Çocukluk çağında, ayaktan tedavi edilen hastaların %23'ü, hastaneye yatırılan hastaların ilk yaşta %33-50'si, tüm yaş gruplarında %29-38'i pnömoni tanısı almaktadır. Tüm TKP'lerin %37'si çocukluk yaş grubunda oluşmaktadır (64).

Endüstrileşmiş ülkelerde, pnömoni insidansı, Kuzey Avrupa ülkeleri ve ABD'de, 5 yaş altı çocuklarda 4 atak/100 çocuk/yıl iken, bu ülkelerde 12-15 yaş grubunda insidans 0.7 atak/100 çocuk/yıl'a düşer. Gelişmekte olan ülkelerde ise 5 yaş altı çocuklarda insidans, 21-296 atak/100 çocuk/yıl'dır (44-47, 65-67).

Yaşamın ilk beş yılı ASYE' nin en sık görüldüğü dönemdir. Pediatrik ASYE ile ilgili bir çok çalışmada 1.25:1 ile 2:1 arasında değişen oranlarda erkek cinsiyet hakimiyeti saptanmıştır (68). Erkek çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu insidansı ilk on yaşta daha yüksek iken, bu durum adölesan dönemde eşitlenir (64). Özellikle okul çağı çocukları, solunum yolu virüslerini eve taşıyarak, diğer kardeşler için enfeksiyon kaynağı oluştururlar (49).

Altta yatan bazı durum ve hastalıklar alt solunum yolu enfeksiyonlarının gelişimine zemin oluşturur (47-50) (Tablo-7).

Tablo-7: Alt solunum yolları enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri (47-50)

<ul style="list-style-type: none">• Konak faktörleri<ul style="list-style-type: none">- Yaş (< 1yaş)- Düşük doğum ağırlığı ve erken doğum- Malnütrisyon- Altta yatan hastalık varlığı (doğumsal kalp hastalıkları, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, nöromusküler hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar)- D vitamini eksikliği• Sosyal / Çevresel faktörler<ul style="list-style-type: none">- Anne sütü ile beslenememe,- Düşük sosyoekonomik düzey- Kalabalık yaşam koşulları (geniş aile, kreş bakımı, vb.),- Sağlık hizmetlerine ulaşamama,- Anne yaşı ve annenin eğitimi,- Başta sigara olmak üzere ev içi ve dış ortam hava kirliliği,- Yetersiz bağışıklama,- Kış mevsimi

III.B. Etyoloji

Pnömonilerde etken patojenlerin, toplumdan topluma, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişkenlik göstermesi, akılcı bir tedavi için olası etkenlerin bilinmesini gerektirir. Çocuklarda, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etken olan patojenlerin tanımlanması oldukça güçtür. Enfekte akciğer dokusundan direkt kültür tanıda altın standart olmasına karşın, örneklerin elde edilmesi invazif yöntemleri gerektirir. Bu nedenle genellikle nazofaringeal kültür, kan kültürü, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi indirekt yöntemlere başvurulur. Bu yöntemler olası enfeksiyöz etkenleri tanımlamada ve gerçek prevalansı göstermede yetersiz kalmakta, olguların ancak %24-85'inde etiyolojik etkenler belirlenebilmektedir (68, 69).

Çocukluk çağında TKP’de, bakteriyal-viral (*S.pneumoniae* ve virüs), ya da bakteri–atipik bakteri (*S. pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* ya da *S.pneumoniae* ve *Chlamydothila pneumoniae*) ya da ikili viral etken (*Respiratuar Sinsityal Virüs* (RSV)-influenza) ile oluşan karma enfeksiyonlar %16-34 oranında bildirilmektedir (69-71). Tek başına bakteriyel veya viral enfeksiyon oranı %30-50 olarak bildirilmiştir (68, 72). Karma enfeksiyon oranlarının yüksek olması, tanımlanan etkenlerin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Çocukluk çağında pnömoni etkenleri yaş gruplarına göre farklılıklar gösterir. Çocuklarda yaş gruplarına göre etken mikroorganizmalar Tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo-8: Çocuklarda TKP' de yaş gruplarına göre sık görülen etkenler (44, 45, 47, 73)

0-3 hafta	Grup B streptokoklar Gram negatif bakteriler (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>) <i>L. monocytogenes</i> Virüsler (Cytomegalovirus, Herpes simplex virus) Anaerob bakteriler
3 hafta-3 ay	<i>C.trachomatis</i> Virüsler (RSV, İnfluenza, Parainfluenza, Adenovirüs) <i>S.pneumoniae</i> <i>B.pertussis</i> <i>S.aureus</i>
4-59 ay	Virüsler (RSV, İnfluenza, Parainfluenza, Adenovirüs, Rinovirüs) <i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>M.pneumoniae</i> , <i>C.pneumoniae</i> Mikobakteriler <i>S.aureus</i> Grup A streptokoklar <i>B.pertussis</i>
5-9 yaş	<i>S.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> , <i>C.pneumoniae</i> <i>S.aureus</i> Grup A streptokoklar, Virüsler (RSV, İnfluenza, Parainfluenza, Adenovirüs, Rinovirüs) Mikobakteriler
≥10 yaş	<i>M.pneumoniae</i> , <i>C.pneumoniae</i> <i>S.pneumoniae</i> Mikobakteriler

III.C. Tanı

Tanıda klinik değerlendirme büyük önem taşır. Klinik değerlendirmede amaç, pnömoni varlığının kanıtlanması ve şiddetinin derecelendirilmesidir (47, 63, 65, 67, 74, 75). Birinci basamak sağlık kuruluşlarında tanı öykü ve fizik muayene bulgularına dayandırılır (47, 63, 65-67).

DSÖ pnömoniyi, artan solunum sayısına (takipne), akut öksürük ya da solunum güçlüğü bulgularının eşlik ettiği klinik bir tablo olarak tanımlar. Bu tanımın amacı, pnömoni insidansının çok yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde, büyük ölçüde, yaşam kurtarıcı antibiyotiklere erişimi sağlamaktır; ancak özgüllüğü düşük bir tanıdır. Ayrıca yine DSÖ'nün göğüs alt duvarında çökme bulgusunun temel alındığı ağır pnömoni tanımı, bu ülkelerde, erken dönemde hastaneye yatışın gerçekleştirilerek, ağır pnömoniye bağlı ölümlerin azaltılmasına yönelik, özgüllüğü düşük bir tanılamadır (55, 76). Endüstrileşmiş ülkelerde pnömoni tanısında altın standart "göğüs radyolojisi" dir. Pnömoni; ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte akciğer grafisinde parankimal tutulum olarak tanımlanır (46, 47, 63, 65, 67, 74, 75).

Öyküde; hastanın yaşı, ateş ve/veya titreme varlığı, hızlı solunum (takipne), solunum güçlüğü belirtileri (göğüste çekilmeler, vb.), göğüs ağrısı ve/veya karın ağrısı, öksürük (balgamlı - balgamsız, boğmaca benzeri), ek belirtilerin (halsizlik, iştahsızlık, uykuya eğilim, bulantı/kusma, başağrısı, miyalji, burun akıntısı, bulantı, kusma, farenjit, ishal, vb.) varlığı, belirtilerin süresi, daha önceden geçirilmiş benzer tablonun varlığı, beslenme ve sıvı alımı, kreş bakımı, yatılı okul /yurtta konaklama öyküsü, son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü, aşılama öyküsü, tüberkülozlu kişi ile yakın temas öyküsü sorgulanmalıdır (46, 63, 66, 74, 75).

Hastanın genel görünümü, toksisite bulguları, bilinç durumu, çevreye ilgisi ve aktivitesi, siyanoz varlığı, beslenme durumu, huzursuzluğunun olup olmadığı değerlendirilmelidir (50). Vital bulgularda ateş en sık saptanan bulgulardan biridir. Ancak süt çocuklarında *C.trachomatis* ve diğer patojenlerle ateş olmadan da pnömoni görülebilir. Diğer taraftan, yüksek ateş

küçük çocuklarda pnömoninin tek bulgusu olabilir (50, 74). Beş yaşın altında, pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmayan, yüksek ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) ve lökositozu ($\geq 20000/\text{mm}^3$) olan çocukların %26'sında radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir (77). Aynı zamanda ateşli ve ani olarak hastalanan çocuklarda pnömoni, odağı bulunamayan ateş veya karın ağrısı tablosu ile karşımıza gelebilir (44, 45, 74).

Pnömoni tanısında temel bulgulardan en önemlisi takipnedir. Radyolojik olarak doğrulanmış pnömonilerde takipnenin özgülüğü ve duyarlılığı yüksektir. Solunum sayısı 60 saniye boyunca çocuk sakin iken sayılmalıdır. Vücut ısısındaki her 1°C lik artış için solunum sayısının dakikada 3-4 nefeslik artış göstereceği unutulmamalıdır (44, 75). Pnömonisi olmayan ateşli olgularda vücut ısısındaki her 1°C lik artış için solunum sayısının dakikada 10 nefeslik artış gösterebileceği de bildirilmiştir (75). Uyumsuzluk durumunda solunum hızı tekrar değerlendirilmelidir. Takipnenin bulunmaması pnömoniyi dışlamada tek değerli bulgudur. Ancak, solunum iş yükünün çok arttığı çocuklarda yorgunluk nedeni ile takipnenin görülmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (45, 75, 78, 79).

Çocuklarda DSÖ'ne göre, normal solunum hızları ve takipne ölçütleri Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Yaşa göre solunum sayıları ve takipne ölçütleri (DSÖ) (80)

Yaş	Normal Solunum Hızı (Solunum sayısı/dakika)	Takipne sınırı (Solunum sayısı/dakika)
0-2 ay	40-60	60
3-11ay	25-40	50
1-5 yaş	20-30	40
≥ 5 yaş	15-25	30-20

Solunum güçlüğü bulguları; takipne, hipoksemi (oda havasında, nabız oksimetresinde transkutanöz O₂ saturasyonu ≤ 92), solunum iş

yükünün artması (göğüste çekilmeler, burun kanadı solunumu, inleme) ile değerlendirilir. Süt çocuklarında huzursuzluk hipokseminin ilk belirtisi olabilir. Hipoksik süt çocukları ve çocuklar siyanotik görünmeyebilir. Solunum iş yükünün arttığı çocuklarla, özellikle huzursuz ya da uykuya eğilimli, aktivitesi azalmış çocuklar hipoksemi açısından mutlaka değerlendirilmelidir (50, 63, 67). İki aydan daha büyük çocuklarda pnömoni tanısı, takipne ile birlikte solunum güçlüğü bulgularının varlığı ile koyulur. Tek bir klinik bulgunun varlığı, çocuğun pnömoni olup olmadığını değerlendirmede yararlı değildir (81). Birden fazla klinik bulgunun varlığı tanısal değeri artırır. Pnömonili süt çocuklarında (<1 yaş) takipne (SS >70/dk) hipoksemi ile doğrudan ilişkilidir (82). İki ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda pnömoni tanısında en değerli fizik bulgular; burun kanadı solunumu (<12 ay), hipoksemi, takipne, göğüste çekilmelerdir (83). Pnömoni tanısında ve şiddetinin derecelendirilmesinde basit klinik bulgular (genel görünüm, beslenme isteği, solunum sayısı ve göğüste subkostal çekilmeler) duyarlı ve özgül bulgulardır (63, 67).

Pnömonide klinik sınıflandırma genel görünüm, beslenme isteği, uyarılara verilen yanıt ve fizik muayene bulgularına dayandırılır (63, 66, 67, 78, 80). Sınıflandırma; pnömoni, ağır pnömoni ve çok ağır pnömoni olarak yapılır (Tablo-10).

Tablo-10: Pnömonide Klinik Sınıflandırma (63, 66, 67, 74, 80)

	Pnömoni	Ağır Pnömoni	Çok Ağır Pnömoni
Bilinç durumu	Normal	Uykuya eğilim	Letarji/konfüzyon/olabilir ağrılı uyarılara yanıtsızlık
İnleme	Yok	Olabilir	Var
Renk	Normal	Soluk	Siyanotik
Solunum Hızı	Takipneik	Takipneik	Takipneik-Apneik
Göğüste Çekilme	Yok	Var	Var
Beslenme	Normal	Oral alımda azalma	Beslenemez
Dehidratasyon	Yok	Olabilir	Var (şok bulguları)

Göğüs muayenesinde akciğer seslerinin oskültasyon ile değerlendirilmesi pnömoni tanısında ve olası komplikasyonların gelişimini izlemede büyük önem taşır. Akciğer parankiminde konsolidasyon varlığında fizik muayenede solunum seslerinde azalma, bronşial solunum, bronkofoni, vokal fremitusta artma, perküsyonla matite saptanır. Dehidratasyon varlığında oskültasyon bulguları olmayabilir. Lober pnömoninin iyileşme döneminde ve bronkopnömonide dinlemekle krepitan raller ya da sekretuar kaba raller duyulabilir. Göğüs oskültasyonunda bronşial solunum olmaksızın hışıltı (wheezing) varlığı, alt solunum yolu enfeksiyonlarının viral ya da atipik bakteriyel etkenlerini düşündürür (63, 67, 74)

Ayaktan izlenen akut alt solunum yolu hastalığı olan çocuklarda göğüs radyografilerinin klinik sonuca etkisi saptanmamıştır. Pnömoni tanısı, birinci basamak düzeyinde öykü ve fizik muayene bulguları ile konulabilir. Ağır ve çok ağır pnömonisi olmayan hastalarda radyolojik inceleme gerekli değildir. Maliyet, radyasyona maruziyet, personel ve alt yapı gereksinimi nedeniyle pnömoni tanısında radyolojik yöntemler birinci basamak düzeyinde rutin olarak kullanılmamalıdır (74, 81, 83-85).

Göğüs radyolojisi etkeni ayırt etmek için kullanılmamalıdır. Radyolojik bulgular etiyolojik tanı için zayıf bir göstergedir. Lober konsolidasyon, plevral efüzyon veya parankimal nekroz (pnömosel, vb.) ile birlikte ise genellikle bakteriyel pnömoninin göstergesidir. Bu bulgular bakteriyel etiyoloji için özgül, ancak duyarlı değildir. Mikoplazma pnömonilerinin %40-52'sinde, pnömokok pnömonilerinin %85'inde lobar konsolidasyon saptanır. Radyolojik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış pnömonilerde, alveoler infiltrasyonu olan hastaların %74'ünde etkenin bakteriyel olduğu gösterilmiştir. İnfluenza pnömonisi olan çocukların da %25'inde alveoler infiltrasyon saptanmıştır (81, 83-87).

Hastanın tedavi sonrası asemptomik hale geldiği, komplikasyon gelişmemiş durumlarda izlemde kontrol akciğer grafisine gerek yoktur (87). Pnömoni tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: Pnömoni tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları (77, 88)

- Klinik bulgularda belirsizlik
- Ağır ve çok ağır pnömoni bulguları
- Komplikasyon gelişimi (plevral efüzyon, vb.),
- Ayaktan standart tedaviye yanıtızsızlık ve uzamış klinik seyir
- Hasta 5 yaşından küçük, $>39^{\circ}\text{C}$ odağı belli olmayan ateşi var ve beyaz küre sayısı $20.000/\text{mm}^3$ nin üzerinde ise
- Yineleyen pnömoni varlığı
- Akciğer tüberkülozu şüphesi
- Yabancı cisim aspirasyonu şüphesi
- Solunum güçlüğüne neden olan diğer nedenlerin dışlanmasında

Toplum kökenli pnömonilerde, klinik ve radyolojik bulgular etiyolojik etkenin belirlenmesinde güvenilir yöntemler değildir. Pnömoni etkenlerini belirlemek için yapılan tanısal araştırmalar, sadece hastaneye yatırılan çocuklar için gereklidir (63, 32, 74). Pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocuk hastalarda yapılacak laboratuvar araştırması önerileri Tablo-12'de gösterilmiştir (44).

Tablo-12: Pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocuklarda yapılacak araştırma önerileri (44, 89)

Araştırmalar	Kısıtlılıkları	Yararları
Kan Kültürü	< %20 pozitif sonuç	Bakteriyel ajanın tipi ve antibiyotik duyarlılığı tanımlanır Hedefe yönelik antibiyotik tedavisi belirlenir Epidemiyolojik sürveyans
ESH, CRP, PCT, BK	Bakteriyel viral ayırımında yetersiz	Testlerin kombinasyonu bakteriyel enfeksiyonu kanıtlamada yararlı olabilir
Balgamda gram boyama	Uygun örnek almak güç	Bakteriyel ajanın tipi ve antibiyotik duyarlılığı tanımlanır
Plevral sıvı aspirat	Loküle sıvılarda örnek almak güç	Bakteriyel ajanın tipi ve antibiyotik duyarlılığı tanımlanır Hedefe yönelik antibiyotik tedavisi belirlenir İnterkostal drenaj seti yerleştirme gereksinimini belirler
NFA'da viral antijen araştırması	Bakteriyel karma enfeksiyon dışlanamaz	<18 ayda, RSV, Parainfluenza, Influenza, Adenovirus için özgül
NFA'larda viral kültür	Maliyet, karma enfeksiyon dışlanamaz	Yapılabilir (Ag araştırması negatifse)
NFA'larda PCR	Bakteriyel karma enfeksiyon dışlanamaz	Mycoplasma ve Chlamydia enfeksiyonlarında yararlı
NFA bakteriyel kültür	Nazofaringeal kolonizasyon	Önerilmez
Seroloji	Çift serum örneği gerektirir	Akut enfeksiyonda yararlı değil Tedavi kararını etkilemez
TDT	BCG (+)'lerde yorumu güç	Prevelansın yüksek olduğu ülkelerde ve/veya temas öyküsü varlığında değerli

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; **CRP:** C reaktif protein; **PCT:** Prokalsitonin; **BK:** Beyaz küre; **RSV:** Respiratuar sinsityal virus; **NFA:** Nazofaringeal aspirat; **TDT:** Tüberkülin deri testi; **PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

III.D. Tedavi

Tedavinin temel hedefleri; Oksijenlenmenin sağlanması, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi, etken mikroorganizmanın temizlenmesi, hastalığın klinik olarak iyileşmesidir. Daha güvenilir ve hızlı tanısal testler geliştirilene kadar, çocuk hastaların büyük bir bölümünde antibiyotik tedavisi empiriktir. Tedavinin seçimi; hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, farklı patojenlerin bölgesel ve mevsimsel prevalansı, bölgesel antibiyotik direnci bilgileri ve direnç gelişimini kolaylaştıran kişisel risk faktörlerine dayandırılmalıdır. Bu verilerin dikkate alınarak hazırlandığı pnömoni tanı ve tedavi rehberlerine uyulması morbidite ve mortaliteyi azaltır (63, 67, 74). Tablo-13'de toplum kökenli pnömonilerde antibiyotik tedavisi verilmiştir.

Tablo-13: Toplumda Gelişen Pnömonilerde Antibiyotik Tedavisi (44-46, 63, 67, 74, 90)

Yaş	Ayaktan Tedavi	Hastanede Tedavi	
		Ağır pnömoni	*Çok ağır pnömoni
0-2 ay	Hastaneye yatır	Ampisilin IV+Aminoglikozit	§AmpisilinIV+Sefotaksim ±Aminoglikozit
3 hafta-3 ay	**(<i>C.trachomatis</i> için) Oral makrolid (azitromisin, klaritromisin, eritromisin)	Sefotaksim/Seftriakson ±Makrolid (<i>C. trachomatis</i> için)	Sefotaksim/Seftriakson ±Makrolid (<i>C. trachomatis</i> için)
2 ay-5 yaş	*** Penisilin veya Amoksisilin	***Penisilin G/ Ampisilin-sulbaktam/ amoksisilin-klavulonat/ Sefuroksim#	§Sefotaksim/Seftriakson #
>5 yaş	***Penisilin/Amoksisilin ve/veya Makrolid	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	§Sefotaksim/Seftriakson ±Makrolid

*Hasta toksik görünümde ve sepsis bulguları varsa ve/veya plevral ampiyem, pnömosel veya piyopnömotoraks varsa

**Hasta afebril, hipoksemi ve toksisite bulguları yok, ancak boğulur tarzda öksürüğü varsa

***Olası etken *S. pneumoniae* ise, akciğer grafisinde lobar konsolidasyon saptanmışsa

§Yoğun bakımda izlenen çok ağır olgularda, *S. pneumoniae* suşlarında beta laktam direncinde veya MRSA'ya bağlı tedavi yetersizliğinde vankomisin veya linezolid ekle

#Tedaviye yanıt iyi değilse makrolid ekle

Tablo-14'de pnömonili çocuklarda hastaneye yatış kriterleri verilmiştir.

Tablo-14: Hastaneye Yatış Kriterleri (44-47, 63, 65-67)

- 2 ayın altında pnömoni tanısı alan her bebek
- Hipoksemi ($SpO_2 \leq \% 92$)
- Solunum güçlüğü bulguları
- Takipne varlığı (SS >70/dk, süt çocuğu; SS >50/dk, büyük çocuk)
- Bilinç düzeyinde bozulma
- Ağızdan beslenememe
- Dehidratasyon / önemli miktarda kusma
- Toksik görünüm
- Ağızdan verilen antibiotiklere yanıtızsızlık (Ayaktan tedavi sırasında klinik ilerleme)
- Akciğer grafisinde multilober tutulum, geniş atelektazi, apse, pnömosel, plevral efüzyon
- Hızlı radyolojik ilerleme
- Tedavi uyumsuzluğu (Anne / babanın tedaviye uymaması)
- Sosyal endikasyon (Ailenin evde bakım koşullarının yetersizliği)

Aşağıdaki durumlarda hastalar solunum destek tedavisinin sağlanabileceği yoğun bakım ünitesi içeren merkezlere gönderilmelidir (Tablo-15).

Tablo-15: Yoğun bakım ünitesine sevk kriterleri (66, 67, 74, 91)

- $FiO_2 > \%60$ iken oksijen saturasyonu $> \%92$ sürdürülemiyor ise
- Tekrarlayan apne ya da solunumda düzensizlik
- Şok varlığı
- Solunum hızı ve kalp tepe atımında artış, şiddetli solunum sıkıntısı ve çocukta yorulma bulguları (PCO_2 yüksekliği eşlik etsin ya da etmesin)

IV. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) üriner sistemin (üretra, mesane, üreter ve böbrek) enfeksiyonu olup çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyonlarından, üst solunum yolu enfeksiyonları ve akut otitis media ile birlikte en sık görülen ilk 3 enfeksiyon arasındadır. Çocukluk döneminde tüm popülasyonun %10'u en az bir kez üriner sistem enfeksiyonu geçirmektedir (92). Üriner sistem kabaca, alt üriner sistem (üretra, mesane) ve üst üriner sistem (üreter, renal pelvis, kaliks ve renal parankim) olarak 2 grupta incelenebilir. Üriner sistem enfeksiyonları da alt üriner sistem enfeksiyonu (üretit ve esas olarak sistit) ve üst üriner sistem enfeksiyonu (genel olarak piyelonefrit) şeklinde adlandırılır. Üriner sistem enfeksiyonları komplike - komplike olmayan, semptomatik - asemptomatik, ilk üriner sistem enfeksiyonu, tekrarlayan ÜSE (relaps, reenfeksiyon), üst ÜSE - alt ÜSE olarak sınıflandırılabilir.

IV.A. Epidemiyoloji ve İnsidans

Sağlıklı çocuklarda kesitsel prevalans okul öncesinde ~%2-3, okul çağında kızlarda;~%1-2, erkeklerde; ~%0.03-0.2 arasındadır (93, 94). Ateşi olan 2-12 aylık bebeklerde üriner sistem enfeksiyonu %5.6, <2 aylık yenidoğanlarda %4.6 oranında saptanmıştır (93). İlk 2 yaşta; febril bebeklerde erkeklerde %2-3, kızlarda %7-8 ÜSE saptanmıştır (95). İlk ayda tüm yenidoğanlarda üriner sistem enfeksiyonu insidansı %0.1-1 arasındadır ve düşük doğum ağırlığında %10'a kadar çıkabilir (96). 2007 yılında yapılan toplum tabanlı çok merkezli bir çalışmada 6 yaş altındaki çocuklarda ÜSE kümülatif riski %4.2 olarak saptanmıştır (97). ÜSE ateş yüksekliği ile çocuk acil polikliniğine başvuran 0-24 aylık çocuklarda %1.9 ile %21 arasında değişen prevalans ile sık görülen ciddi bakteriyel enfeksiyonlar arasında yer almaktadır (98-106).

Yaşamın ilk aylarında sünnetsiz erkeklerde, ateşli ÜSE kızlardan daha sık görülmektedir. Son yapılan bir çalışmada sünnetsiz erkek bebeklerde ÜSE sıklığı (%21), kız bebeklerden (%5) ve sünnetli erkek bebeklerden (%2.3) daha yüksek saptanmıştır (106). Altı aydan büyük

çocuklarda ÜSE kızlarda daha sıktır (101, 103). İlk 1 yaşta erkek/kız oranı 2.8-5.4 civarındadır. Bir-iki yaşından sonra kızlarda sıklık belirgin olarak artmaktadır (E/K=Ortalama 1/10) (107).

Erkek bebeklerde <1 yaşta özellikle ilk aylarda daha fazla olmak üzere prepisyum bir risk faktörü gibi görülmektedir. Sünnet; erkeklerde <1 yaşta ÜSE riskini ~3.7-20 kat azaltır (%4'e karşı %0.2) (108, 109). Bu konuda yapılmış çoğu çalışma <1 yaş bebekler üzerindedir, ama bu koruyucu etki muhtemelen daha sonra da devam etmektedir (95).

Yenidoğanda etkenin geçişi genellikle hematojendir ve sepsisle birlikte. Yenidoğanda izole ÜSE nadirdir. Yenidoğan sonrasında (özellikle kızlarda üretranın kısalığı riski artırır) asendan geçiş söz konusudur.

IV.B. Etyoloji

Genellikle etken enterik bakterilerdir. *E. coli* en sık (%80) görülen etkendir (98, 99, 110-113). Klebsiella, proteus, enterobakter, pseudomonas diğer sık görülen gram negatif mikroorganizmalardır (111). Gram pozitif ve anaerob bakteriler daha az görülür. Gram pozitif organizmalardan grup B streptokoklar ve enterokoklar yenidoğanlarda ve bebeklerde, *Staphylococcus saprophyticus* adölesanlarda üriner sistem enfeksiyonuna neden olmaktadır (114, 115). Funguslar çok nadir etkenlerdir. Daha çok diabetiklerde, immün yetmezliği olanlarda, üriner keteteri olanlarda ve uzun süre antibiyotik tedavisi alanlarda görülürler (116). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada yenidoğan sonrası ilk semptomatik ÜSE'de yaklaşık %62 *E. coli*, %16 enterobakter, %9 proteus ve %9 klebsiella saptanmıştır (117).

IV.C. Klinik Bulgular

Klinik bulgular yaşa göre büyük ölçüde farklılık gösterebilir. Klinik değerlendirme açısından olguları yaş gruplarına göre incelemek yararlıdır (Tablo-16). ÜSE'de klinik bulgular çok değişken olabilir, bu nedenle en ufak şüphede üriner değerlendirme yapılması uygundur. Özellikle yenidoğan ve küçük bebeklerde üriner sisteme lokalizasyonu düşündürecek semptom ve fizik muayene bulguları sıklıkla yoktur ve non-spesifik enfeksiyon bulguları eşlik edebilir. Bu nedenle açıklanamayan ateş ve enfeksiyon durumunda ÜSE düşünerek temel tetkiklerin yapılmasında yarar vardır.

ÜSE kliniği olan bir çocukta, ürgensi, pollaküri, dizüri, sekonder enürezis, kötü kokulu idrar daha çok sistiti (alt ÜSE), yüksek ateş, yan-bel ağrısı, karın ağrısı, irritabilite, bulantı, kusma, toksik tablo gibi sistemik enfeksiyon bulguları daha çok piyelonefriti (üst ÜSE) düşündürür. Ürgensi, pollaküri, dizüri gibi bulgular üriner sistem enfeksiyonu olmadan uretrit, vulvovajinit, balanit, topikal iritanlar, vajinal yabancı cisim, kıl kurdu, travma (cinsel taciz, mastürbasyon dahil), emosyonel stres gibi çeşitli durumlarda da gelişebilir. Sistit genellikle ateş yapmaz ve renal hasara yol açmaz (107). Çocuklarda asemptomatik bakterüri tanısını koymadan önce klinik bulguların dikkatle gözden geçirilmesi gerekir Örneğin; gündüz veya gece sekonder enürezis, karın ağrısı, idrar sırasında perineal rahatsızlık gibi bulgular olayın semptomatik olduğunu düşündürür (107).

Tablo-16: Yaşlara göre ÜSE başlıca klinik bulguları

Yenidoğan ve küçük bebek (<2 ay)	Süt çocuğu (3-24 ay)	Küçük çocuk (2-6 yaş)	Büyük çocuk (>6 yaş)
Emmede azalma Kusma, ishal Tartı alamama Nedensiz sarılık Isı bozuklukları MSS bulguları Diğer sepsis bulguları	Ateş yüksekliği Beslenme sorunları, kilo alamama GIS semptomları (kolik, kusma, ishal, karın şişliği gibi) Pis kokulu idrar	Ateş yüksekliği Karın ağrısı Enürezis (sekonder) Pis kokulu idrar Üriner semptomlar (dizüri, ürgensi, pollaküri)	Ateş yüksekliği Alt karın, bel ağrısı Enürezis (sekonder) Pis kokulu idrar Üriner semptomlar (dizüri, ürgensi, pollaküri)

IV.D. Tanı

ÜSE düşünülen bir çocukta uygun laboratuvar yöntemleri ile tanıyı kesinleştirmek gereklidir. Tanıda altın standart uygun alınmış idrarda kültür pozitifliğidir. Tam idrar tetkiki bulguları destekleyici niteliktedir. Yanlış negatif tanı; tedavisiz bırakılmış hastada (özellikle <2 yaşta) ciddi komplikasyon riski doğurur, renal skar riskini artırır, aksine yanlış pozitif tanı ise gereksiz antibiyotik kullanımının yanı sıra gereksiz invaziv ve pahalı tetkiklere yol açar. Renal apse komplikasyonu varlığında kanda lökosit anlamlı yükselebilir (>20.000-25.000/mm³ gibi). ÜSE olan bebeklerde ve herhangi bir yaşta obstrüktif üropati varsa kan kültürü almakta uygundur (107).

Tam idrar tetkiki (TİT); stick testi ile lökosit esteraz (LE) (stick değerleri arasında tek başına en değerli kabul edilen testtir, sensitivitesi %60-70, spesifitesi %60-90 kadardır) (Ü5), nitrit (pozitif olması ÜSE ihtimalini kuvvetle destekler, negatif olması ÜSE'yi ekarte ettirmez), kan, protein, dansite ve sedimentin mikroskopik (lökosit ve bakteri açısından) değerlendirilmesini içerir. Uygun alınmış (suprapubik aspirasyon veya kateter ile) idrarda LE ve/veya nitrit testi pozitifliği febril <2 yaş bebeklerde, kültüre yakın oranda anlamlı olduğu bilinmektedir (95). TİT; santrifüjlü (klasik yöntem) veya santrifüj yapılmadan (geliştirilmiş) düz idrarla inceleme şeklinde olabilir.

Standart idrar tetkikinde santifüje edilmiş örnekte >5 lökosit/HPF olması pyüri, boyanmamış sedimentte >1 bakteri/HPF (büyük büyütme alanı, genellikle objektif düzeyi x40) olması bakteriüri olarak tanımlanır (94, 95). Piyüri ÜSE'yi destekleyen önemli bir bulgudur. Ama bakteriyel ÜSE dışı bazı hastalıklarda da piyüri görülebilir (Tablo-17). İdrar tetkiki ÜSE tanısında altın standart olmamakla birlikte asemptomatik çocukta idrar tetkiki normal ise ÜSE ihtimali genellikle beklenmez ve kültür almaya gerek yoktur. Ancak semptomatik bir çocukta ÜSE düşünülüyorsa idrar tetkiki normal bile olsa idrar kültürü göndermek gerekir (107).

Geliştirilmiş idrar tetkikinde santrifüje edilmemiş idrarda >10 lökosit/mm³ piyüri, gram boyanmış (santifüje edilmemiş 2 damla idrar ile)

preparatta herhangi bir bakteri/10 immersiyon alanı bakteriüri olarak tanımlanır.

Genişletilmiş idrar tetkikinin, standart idrar tetkikine göre sensitivite (%84'e %65) ve pozitif prediktif değeri (%93'e %80) daha fazladır (95).

Tablo-17: Üriner sistem enfeksiyonu olmadan piyüri nedenleri

- Febril sistemik hastalık
- Dehidratasyon (konsantre idrar)
- Kateter veya uygulama iritasyonu
- Cerrahi uygulama sonrası
- Komşu doku inflamasyonu (Akut apandisit gibi)
- Taş
- Akut glomerulonefrit
- İntersitisiyel nefrit
- Kandida, tüberküloz, üreoplazma gibi non-bakteriyel enfeksiyon (bakteriyel kültürde üreme saptanmaz)

ÜSE için altın standart uygun alınmış idrarda (suprapubik aspirasyon, kateter, büyük ve koopere çocuklarda uygun alınmış orta akım idrarı) kültür pozitifliğidir. Suprapubik aspirasyonda herhangi bir üreme anlamlıdır, ama sıklıkla >100/ml standart olarak pozitif kabul edilir (118, 119). Kateter kültüründe genellikle >50000/ml, orta akım idrarında >100000/ml anlamlı bakteriüri olarak kabul edilir (94, 119). Yenidoğanda kliniği olan olgularda kateterle tek tip mikroorganizma ürediğinde >1000/ml bakteri bile anlamlı kabul edilebilir (96, 118). Torba idrar kültür yöntemindeki üremelerin yaklaşık %85'i yanlış pozitif olduğundan dikkate alınmamalıdır. Torba idrar kültürünün önemi; üreme yoksa ÜSE'nin ekarte edilebileceği yönündedir (95).

İdrarda lökosit silendiri, dansitesinin geçici düşüklüğü (izostenuri), kanda lökositoz ve sistemik bakteriyel enfeksiyon bulguları, CRP ve sedimantasyon yüksekliği, yapılabilirse serum prokalsitonin, β mikroglobulin yüksekliği piyelonefriti düşündürür. DMSA renal kortikal sintigrafi yapılabilirse akut dönemde pozitif bulgu (perfüzyon defekti) piyelonefritin en güvenilir

bulgularındandır. Ülkemizde yapılan prospektif bir çalışmada, olguların yaklaşık yarısında piyelonefriti destekler biçimde CRP ve sedimantasyon yüksekliği, %63 olguda DMSA patolojisi saptanmıştır (117).

ÜSE olan febril bebeklerde %2-9 (yenidoğanda %30'a kadar çıkabilir) oranında birlikte bakteriyemi olabilir, bu nedenle özellikle sistemik enfeksiyon bulguları varsa kan kültürü de alınması uygundur. Bebeklerde *E. coli* bakteriyemisinin fatalite riski %10-12 gibi yüksek olabilir (95). ÜSE olan bir çocukta bakteriyemi varlığı piyelonefriti düşündürür.

Renal yapısal anomali, konjenital malformasyon, mesanede rezidüel idrar, yüksek dereceli reflü, ayrıca hidronefroz ve apseleri (renal, perirenal, vs) göstermek için renal ultrasonografi kullanılabilir. Voiding sistoüretrografi (VCUG) ile vezikoüreteral reflü (VUR), mesane yapısı ve posterior uretral valv gibi anomaliler saptanabilir. DMSA sintigrafide; renal perfüzyon defektleri, renal skar görülebilir. Akut dönemde DMSA da perfüzyon defektleri saptanması akut piyelonefritin en güvenilir bulgusudur.

IV.E. Tedavi

Uygun ve kesin tanı, enfeksiyonun uygun antibiyotik ile tedavisi, destek tedavisi, görüntüleme yöntemlerinin istenmesi ve yorumlanması, hastanın belli aralıklarla izlenmesi, varsa operasyon kararının cerrahla ortak alınması ÜSE yönetiminin önemli basamaklarıdır.

ÜSE'lerde başlangıç antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu olmalıdır. Ayrıca seçilecek antibiyotik hastanın daha önce kullandığı antibiyotikler, ilaç alerjileri ve toplumdaki direnç göz önüne alınarak her hastaya göre düzenlenmelidir. Ağır durumlarda veya beslenemeyen çocuklarda tedaviye hastanede ve parenteral başlanır, düzelme sağlandıktan ve hasta stabil olduktan sonra tedavi ayakta devam edebilir. Metaanaliz çalışmalarında oral antibiyotik tedavisi veya parenteral başlayıp ardışık oral devam eden antibiyotik tedavisi çocuklarda ağır ÜSE tedavisinde parenteral tedavi kadar etkili bulunmuştur (120, 121). Çocuklarda özellikle iki yaş altında <7 gün tedavi rejimleri önerilmez. Klinik yanıt alınan durumlarda ek bir endikasyon yoksa 14 günden fazla tedavinin ek yararı genellikle olmaz. Kontrol idrar kültürü, tedavi bitiminden birkaç gün ile bir haftaya kadar olan bir süre de

idrarın steril olduğundan emin olmak için yapılır (107, 122). Bazı yazarlar çocuk asemptomatik olsa bile belli aralıklarla 1-2 yıl süresince takip idrar kültürü alınmasını önerir (107).

Yenidoğanda ve iki ayın altındaki bebeklerde idrar kültürü sonuçlanana kadar ampisilin+gentamisin (sepsis tedavisi) başlanır. Tedavi 2-3 hafta ve parenteral verilir. Tedavinin 24-48. saatlerinde kontrol idrar kültürü yapılır. Yenidoğan ve küçük bebeklerde VCUG için 4 hafta beklenene kadar VUR ekarte edilene kadar antibiyotik (amoksisilin) profilaksisi verilir. Ateşli <6 yaş çocuklarda kültür sonuçlanana kadar; sefalosporinler (1., 2., 3. kuşak) uygundur. Risk faktörü varsa veya <2 yaş çocuklarda 3. kuşak sefalosporin tercih edilmelidir, sepsis bulguları varsa aminoglikozid eklenmelidir. Genel durumu kötü, oral alamayan, kusan çocuklarda başlangıç tedavisi parenteral olmalı, gerekirse yatırılmalıdır. 48-72 saat sonra durumu düzelmeye başladıktan sonra oral tedaviye geçilebilir. Bu çocuklarda toplam tedavi süresi 14 gündür. Altı yaşından büyük çocuklarda üst ÜSE varsa <6 yaş çocuklara uygulanan yaklaşım uygundur. Alt ÜSE varsa kültür sonucu çıkana kadar ampisilin sulbaktam veya oral sefalosporinler verilebilir, tedavi süresi ilk 48 saatte klinik düzelmeye varsa 7-10 gün kadar olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ÜSE'de ampisilin ve Trimetoprim/sulfametoksazole (TMP/SMX) %50 üzerinde direnç saptandığından dikkatle verilmesi gereklidir.

ÜSE'li çocukların ~%30-50'sinde rekürrens olur. Rekürrens hızı antibiyotik tedavi süresiyle ilişkili değildir. 6 ayda 2 ve daha fazla; 12 ayda 3 ve daha fazla atak geçiren çocuklara kronik supresif antibiyotik (profilaktik antibiyotik) verilebilir. Rekürren enfeksiyon ve renal yapısal anomali/anatomik defekt, VUR gibi durumlarda sorun devam ettiği sürece profilaktik antibiyotik verilir. 6-10 yaşından sonra rekürrens riski azalır. Profilakside; TMP/SMX (2 mg/kg/doz), nitrofurantoin (1-2 mg/kg/doz), ayrıca sulfizoksazol, nalidiksik asit, methenemin mandelat kullanılabilir. Yenidoğanlarda genellikle amoksisilin verilir (20 mg/kg/doz). Altı ayın altındaki çocuklarda nitrofurantoin verilmez. TMP/SMX ise iki ayın üzerindeki çocuklarda profilaktik olarak verilebilir. Profilaksi için, geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmemelidir. ÜSE riskini ve rekürrensleri azaltmak için genel önlemler olarak; perineal

hijyen ve önden arkaya temizlik (özellikle kızlarda), küvette köpük banyosundan kaçınmak ve duş şeklinde yıkanmak, kabızlığın önlenmesi, günlük ve pamuklu tahriş etmeyen iç çamaşırı giyilmesi, yeterli su alımı, mesaneyi 3-4 saatte bir boşaltmak ve idrarı tutmamak sayılabilir.

V. Akut Faz Proteinleri

Enfeksiyonlar, immünolojik süreçler, doku hasarları ve inflamatuvar olaylar organizmada saatler ya da günler içinde sistemik bir yanıtı neden olur. Bu tabloya akut faz yanıtı, ortaya çıkan maddelere akut faz reaktanları denir (1, 123, 124). Akut faz yanıtının görevi; patojenleri izole etmek ve etkisizleştirmek, doku hasarını en aza indirerek başka patojen girişini engellemek, onarımı başlatmak ve böylece konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonunu kazanmasını sağlamaktır. Akut faz yanıtı metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir (2). Bu dönemde serum veya plazma düzeyinde artışı ya da azalışı saptanan proteinlere de akut faz proteinleri ya da akut faz reaktanları adı verilmektedir (125). Bilinen 30'un üzerinde akut faz proteini vardır. Plazma düzeyi en az % 25 artanlara "pozitif akut faz proteini", en az % 25 azalanlara ise "negatif akut faz proteini" denir (2) (Tablo-18).

Tablo-18: Akut Faz Proteinleri

Pozitif Akut Faz Proteinleri	Negatif Akut Faz Proteinleri
C-reaktif protein	Albumin
Serum amyloid A	Pre-albumin
Serum amyloid P	Transferin
Alfa 1 antitripsin	Apo A1
Alfa 1 antikimotripsin	Apo A2
Alfa 2 antiplasmin	
Heparin kofaktör 2	
Haptoglobülin	
Seruloplasmin	
Fibrinojen	
Von-Willebrand faktör	
Kompleman proteinleri (C2, C3, C4, C5, C9)	
Alfa 1 asit glikoprotein	

Akut faz yanıtı enfeksiyon dışında immünolojik ve alerjik reaksiyon, termal hasar, travma, cerrahi girişim, malignite gibi doku hasarına yol açan birçok sebep sonrasında gelişebilir (126, 127). Akut faz yanıtının sonucunda oluşan akut faz proteinleri enfeksiyon tanısında yardımcı olarak kullanılırlar. Fakat akut faz yanıtı birçok faktörden etkilendiğinden dolayı, akut faz proteinleri enfeksiyon tanısı için nonspesifiktirler (126-129). Fakat klinikte hastalığın aktivitesine bağlı olarak inflamasyonun derecesini ve tedaviye verdiği cevabı akut faz proteinlerinin değerlerindeki değişimleri takip ederek gözlemleyebiliriz.

V.A. C-Reaktif Protein

C-reaktif Protein (CRP), kalsiyum iyonlarının varlığında *S. pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir (130-131).

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır (127). CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir (126). Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler (132).

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez (133). Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (3). Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner (127-134). CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir (127). Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır (126, 127). Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de ESH'ya göre çok daha az faktörden etkilenmektedir (126).

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştiği zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'ın CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları

güçlendirdiğini göstermektedir. CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir (135-140). İnvitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir (139).

V.A.a. CRP'nin Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı

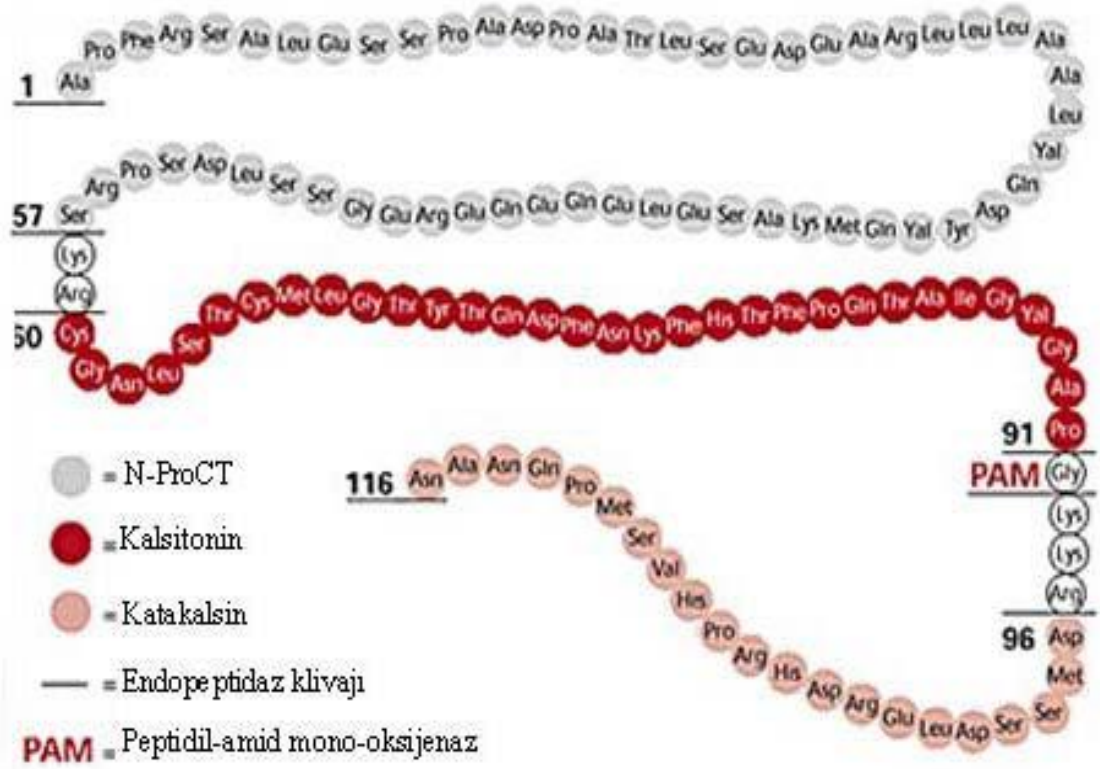
CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımının yapılmasında, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesinde ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir (126, 127).

Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır (1, 3, 127). Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirus, sitomegalovirus, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir (127). Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır (141). Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiyolojisini göstermez (127). CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir (126, 142, 143).

V.B. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (144, 145). PCT

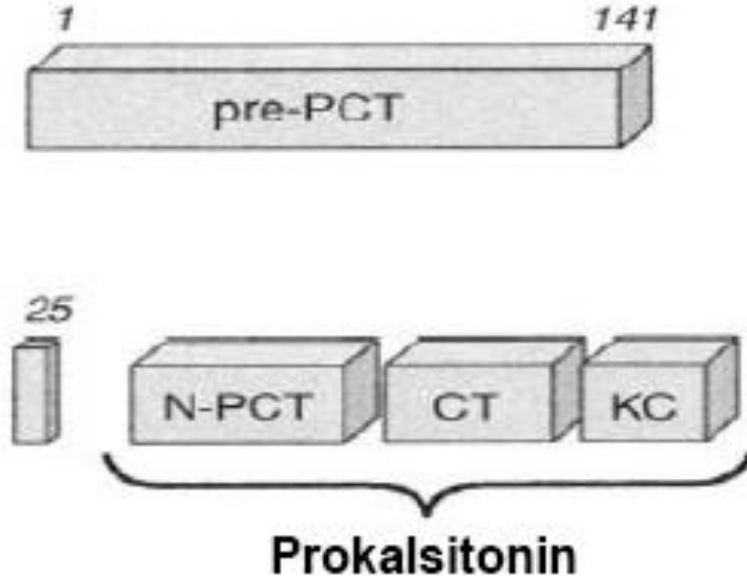
moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir (Şekil-1) (144, 146).



Şekil-1: Prokalsitonin molekülünün yapısı

Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile prokalsitoninden üretilir. PCT ve kalsitonin sentezi Calc-I geninin transkripsiyonunun sonrası preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidin translasyonu ile başlamaktadır. Bu protein bir sinyal dizisi (1-25. aminoasidler), prokalsitoninin N terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C terminal bölgesini içermektedir (Şekil-2) (144, 146). Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein, kalsitoninin 60-91. pozisyonlardaki aminoasid dizisini içeren PCT'dir. Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu

son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma salınır (144, 147) Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin kısa yarı ömrüne karşılık (10 dakika), PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir (144, 146).



Şekil-2: Prokalsitonini oluşturan yapılar. **Pre-PCT:** Preprokalsitonin, **N-PCT:** N terminal bölge, **CT:** Kalsitonin, **KC:** Katakalsin

Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır (148).

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması da bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır (146, 148, 149). İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı düşünülmektedir (146, 150, 151). PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde PCT artışı gösterilememiştir (152). Ancak PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, enfeksiyonlar sırasında artmış olan PCT düzeyi ile birlikte kalsitonin

düzeyinde ve/veya aktivitesinde herhangi bir artış olmamakta, ayrıca kalsiyum düzeyleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (153).

PCT'nin sepsisteki patofizyolojik rolü kesin değildir. Deneysel bir çalışmada PCT uygulanmasının sağkalım oranını azalttığı, PCT'nin nötralizasyonunun ise artırdığı gözlemlenmiştir (144, 154).

Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT mRNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflatuar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF-alfa'dır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini enjeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Endotoksin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat sonrasına kadar yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (146, 155). PCT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (146).

Yeni yapılan araştırmalar, PCT'nin lenfositlerde in vitro prostaglandin ve tromboksan sentezinin belirgin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir. Buradaki sorumlu mekanizma olasılıkla siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonudur. Eikosanoid sentezinin in vivo inhibisyonu, ciddi bakteriyel enfeksiyon ve sepsiste PCT'nin ulaştığı serum konsantrasyonunda olmaktadır (144, 147).

PCT değerleri, septik şoktaki hastalarda görülen oldukça büyük artışlarla karşılaştırıldığında, kardiyojenik şokta çok az bir artış göstermektedir (156). Bu bulgulardan anlaşılmaktadır ki, septik şoktaki PCT artışının nedeni kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona olan inflamatuvar reaksiyondur (144).

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği

düzeylelerin altındadır (<0,05 ng/ml). PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değlerleri patolojik kabul edilmektedir (146 ,157).

PCT'nin eliminasyonu için özgül bir yol tanımlanmamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi proteoliz yolu ile parçalandığı düşünölmektedir. PCT'nin böbrekten atılımı eliminasyonda küçük bir rol oynar. Klinik veriler ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda PCT'nin birikmediğini göstermiştir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda plazma PCT konsantrasyonundaki azalma, böbrek işlevi normal olan hastalardan farklı değildir (144, 158).

PCT'nin bir belirteç olarak tanımlanmasını; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması kolaylaştırmaktadır (146, 159).

V.B.a. Prokalsitonin Kullanım Alanları

PCT, bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında; akut sıtma ve fungal enfeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmuştur. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı lokal enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonlarında artış görülmez. Bir üstünlüğü de, immünsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indüklenbilmesidir (146, 155, 159).

PCT'nin klinik yararının kanıtlandığı disiplinler şunlardır (146).

a) Dahili Birimler

- Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis ciddiyetinin saptanmasında
- Akut pankreatitte; enfeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etiyolojiden erken dönemde ayırt etmede
- Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz etyolojisinin belirlenmesinde
- Otoimmün hastalıklarda; viral enfeksiyon veya akut atağı, akut bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede
- Akut respiratuar distres sendromunda enfeksiyöz ile nonenfeksiyöz etyolojiyi ayırt etmede

b) Hematoloji ve Onkoloji

- İmmünsüprese hastaların izlenmesinde
- Kemoterapi sonrasında nötropenik hastaların izlenmesinde

- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile enfeksiyöz etiyolojilerin ayırıcı tanısında

- Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında

c) Transplantasyon

- Akut organ reddi veya viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede

- Transplantasyon öncesi akut bakteriyel enfeksiyonun dışlanması

d) Pediatri

- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etiyolojilerin ayırımında

- Yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateş durumunda, sistemik bakteriyel enfeksiyon veya sepsisi diğer ateş nedenlerinden ayırt etmede

e) Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi

- Postoperatif bakteriyel veya septik enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak

- Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının izlenmesinde

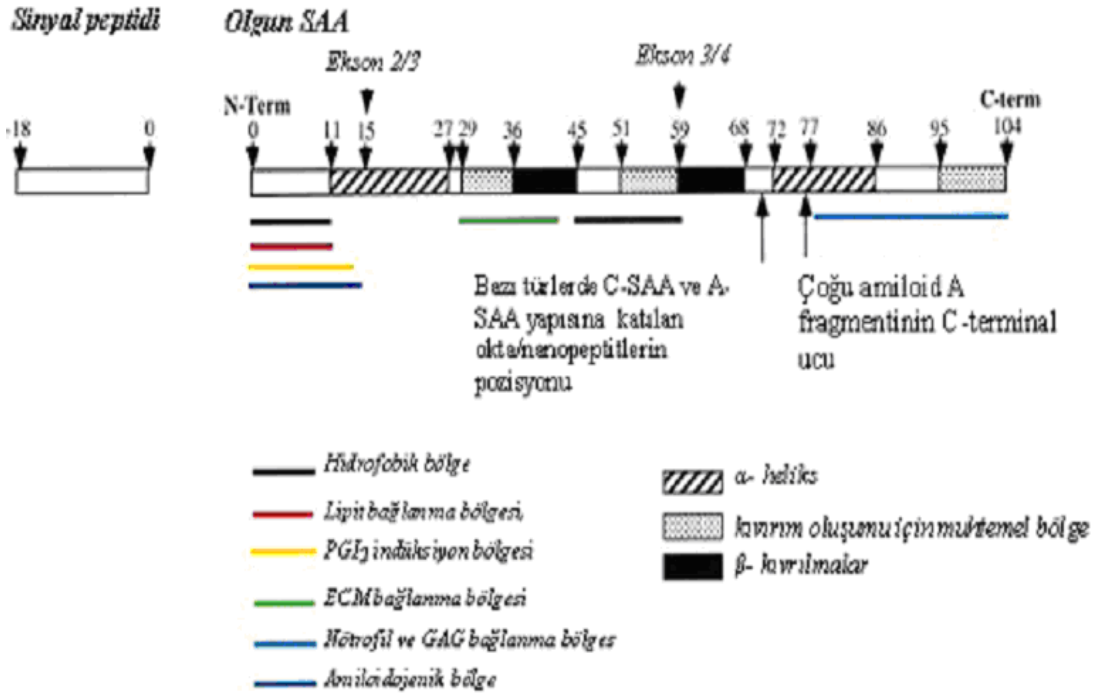
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin izlenmesinde

- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların izlenmesinde

- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin izlenmesinde kullanılır.

V.C. Serum Amiloid A

Serum amiloid A (SAA) proteini, 12-14 kilodalton ağırlığında, amfipatik bir apolipoproteindir. Başlangıçta SAA, sadece kronik inflamatuvar hastalıkların bir sonucu olarak ana organlarda biriken ve ikincil amiloid plaklarının başlıca bileşeni olan Amiloid-A proteinin bir dolaşım öncülü olarak kabul edilmiş ve ismini bu proteinden almıştır (160, 161). Günümüzde SAA'nın ayrıca en önemli pozitif akut faz proteinlerinden biri olduğu bilinmektedir. Akut Faz Serum Amiloid A'nın (ASAA), bazı çalışmalarda tüm amiloid proteinlerde bulunan beta tabakalı bölgelere ek olarak, alfa heliks de dahil olmak üzere büyük bir olasılıkla iki bölge içerdiği ileri sürülmüştür (Şekil-3) (162).



Şekil-3: İnsan SAA proteinin yapısı. 104 amino asitlik (1-104) olgun protein ile birlikte 18 (-18-0) amino asitlik sinyal peptidi görülmektedir. 76. kalıntıda, amiloid A proteininin en sık gözlenen C-terminali gösterilmiştir. Potansiyel olarak işlevsel öneme sahip bölgeler, şeklin altındaki renkli çizgilerle belirtilirken, yapısal öneme sahip bölgeler, gölgeleme/tarama yöntemi ile belirtilmiştir. Bölgesel sınırlandırma sekansları, ekson 2/3 ve 3/4 ile belirtilmiştir (ekson 1 sadece translasyona uğramayan 5' uç içerir) (162).

SAA proteini, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan SAA1, SAA2, SAA3 ve SAA4 olmak üzere 4 SAA gen ailesi tarafından kodlanmaktadır (163). SAA1 ve SAA2 genleri, akut faz SAA formu olan ve inflamasyon sırasında plazma derişiminde aşırı artış gözlenen ASAA'nın kodlanmasından sorumludur. SAA3 bir psödogendir. SAA4 ise akut faz protein olarak kabul edilmeyen yapısal serum amiloid A (CSAA) formunu kodlar (163, 164). ASAA 104, CSAA ise 112 amino asit içerir. CSAA, ASAA'dan 69 ve 70. aminoasitler arasında bulunan bir oktapeptit aracılığı ile ayrılmaktadır (Şekil 3) (165). CSAA, ASAA'nın aksine, akut faz cevap sırasında çok az oranda artmakta ve hem normal durumlarda hem de akut faz durumda HDL'ye bağlı olarak bulunmaktadır (162).

SAA başlıca karaciğerde sentezlenmekle beraber, arter duvarında bulunan hücreler, adipozitler, fibrositler, makrofaj, endotel hücreleri gibi ekstrahepatik kaynaklardan da düşük düzeylerde sentezlenmektedir (161, 162, 165). Akut inflamatuvar yanıt sırasında bazı sitokinler (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) tarafından SAA üretimi indüklenmekte ve normal fizyolojik durumlarda 1-5 μ g/ml olan düzeyinin 1000 katı kadar üzerine çıkabilmektedir (162, 166). SAA, inflamasyondan sonra 8 saat içinde yükselir, 24 saatte maksimum olur, 48 saatten sonra azalmaya başlar (167). ASAA proteini dolaşıma katıldığı takdirde kısa bir zaman içerisinde apolipoprotein A-I'yi (ApoA-I) uzaklaştırılmış plazma HDL'sine bağlanır. SAA proteinin N-terminal ilk 11 aminoasit kalıntısının delesyonu veya sekizinci kalıntının (glisin) aspartat ile yer değiştirmesi sonucu, HDL'ye bağlanmada bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (168). SAA, HDL bulunmadığı zaman, LDL veya VLDL'ye bağlanır (169). SAA, HDL'ye bağlı durumda iken fagositik hücrelere bağlanabilmekte ve burada bulunan lizozomal proteinazlar aracılığı ile yıkılabilmektedir (170).

SAA'nın inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. ASAA, bazı sitokinlerin pirojenik etkisini, prostoglandin E2 üretimini, platelet aktivasyonunu, nötrofillerin oksitadif solunumunu ve antikor üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. HDL'ye bağlı olmayan SAA, lenfositlerce antikor oluşumunu inhibe etmekte, nötrofillerde respiratuvar burst tepkimesini inhibe etmekte, kollojenazı uyarmakta, nötrofil, monosit ve lenfositler için kemotaktik olup endotel hücrelerine adezyonunu artırmaktadır. Ayrıca hücre adezyonu, proliferasyonu ve agregasyonunu da etkilediği gösterilmiştir. Otokrin yolla fibroblastlardan kollojenazı uyardığı gösterilmiştir (171-178). Ama HDL'e bağlı iken fonksiyonu bilinmemektedir (179).

Pek çok çalışma SAA'nın birçok hastalıktaki önemini vurgulamıştır. Akut hastalıklarda, özellikle viral ve bakteriyel olanlarda, SAA seviyesi erken dönemde (genellikle klinik belirtiler başlamadan 2 gün önce) yükselir ve pik değere ulaşır. İnflamatuvar stimulus kesilince birkaç günde normale döner (180, 181). Kawasaki hastalığında ise serum SAA seviyesi konvelesan dönem boyunca yüksek kalır ve çok geç düşer (182).

Kronik hastalıklardan juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve tüberkülozda da SAA seviyesi artar (183, 184). Malign tümörlerin saptanmasında da SAA faydalı bulunmuştur. Özellikle, lenfoma, akciğer, mesane ve prostat kanserlerinde SAA düzeyinin arttığı görülmüştür (185-189).

SAA böbrek ve karaciğer allogreft rejeksiyonunun saptanmasında da kullanılabilir (190).

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Çalışma Grubu

Çalışma Haziran 2009-Haziran 2011 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 09.06.2009 tarih ve 2009-11/86 karar numarası ile onay alındı. Hastaların ailelerinden aydınlatılmış gönüllü onam formu alındı.

Çalışmaya, klinik ve laboratuvar bulguları ile bakteriyel enfeksiyon düşünülerek Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine yatırılarak tedavi edilen, yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen toplam 120 hasta alındı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, yenidoğanlar, maligniteli hastalar ile düşük risk grubunda olup ayaktan tedavi verilen hastalar, başvuru öncesi antibiyotik almış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık varlığı, başvuru semptom ve bulguları, verilen tedaviler, hastanede kalış süreleri hasta izlem formuna kaydedildi. Hastalar sepsis, menenjit, pnömoni, piyelonefrit ve diğer enfeksiyonlar olmak üzere 5 grupta incelendi.

II. Verilerin Toplanması

Pnömoni tanısı klinik belirti ve bulgularla birlikte akciğer grafisinde infiltrasyonların varlığı ile konuldu. Klinik olarak hastalarda ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerin (takipne, göğüste çekilmeler gibi) varlığı arandı. Pnömoni tanısı için DSÖ'nün takipne kriterleri kullanıldı (Tablo 3).

Bakteriyel menenjit tanısı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre konuldu (191). Klinik olarak menenjitten şüphelenilen çocuklarda (ateş, baş ağrısı, ense sertliği, fontanel bombeliği veya mental durumda değişiklik) beyin omurilik sıvısında (BOS) protein düzeyinin >100 mg/dL, glukoz düzeyinin <40 mg/dL veya %80'ini nötrofillerin oluşturduğu lökosit artışının

(>100/mm³) olduğu, ancak etkenin saptanmadığı vakalar “olası vakalar” olarak kabul edildi.

Klinik olarak menenjitten şüphelenilen çocuklarda (ateş, baş ağrısı, ense sertliği, fontanel bombeliği veya mental durumda değişiklik) etken olan bakterinin direkt (BOS, kan veya peteşiyal lezyonlardan alınan kültürlerden izolasyon) veya indirekt (BOS ve kan örneklerinin gram boyaması) yöntemler ile saptandığı hastalar “doğrulanmış vakalar” olarak kabul edildi (191).

Sepsis tanısı International Pediatric Sepsis Concensus Conference’in pediatrik yaş gruplarına göre sepsis kriterleri ve tanımları baz alınarak klinik ve laboratuvar bulgular ile konuldu (5).

Piyelonefrit tanısı; ateş yüksekliği, kusma, yan ağrısı, tam idrar tetkikinde lökosit esteraz veya nitrit pozitifliği, idrar mikroskopik incelemesinde her sahada 5 veya üzerinde lökosit görölmesi ve idrar kültüründe üreme olması ile konuldu (94, 95). Piyürisi olan hastalardan idrar kültürü 5 yaş üstü çocuklarda uygun temizlik sonrası orta akım idrar örneği alınarak ve 5 yaş altındaki çocuklarda ise mesane kateterizasyonu ile idrar örneği alınarak gönderildi.

Hastalardan hastaneye yatışlarında tam kan sayımı, CRP, PCT, SAA ve kan kültürü için kan örnekleri alındı. Ayrıca antibiyotik tedavisi öncesi idrar kültürü, gerekli hastalardan BOS ve diğer kültürleri gönderildi. Hastalardan tedavinin 48. saatinde, 7 ve 10. günlerde tam kan sayımı, CRP, PCT, SAA için tekrar kan örnekleri alındı.

Tam kan sayımı, CRP, PCT, SAA ve kan kültürü hemen çalışıldı. Tam kan sayımı Cell-Dyn 3700 cihazında (Abbott Diagnostics Division, ABD) empedans yöntemiyle çalışıldı. Serum CRP ve SAA düzeyi BN II device (Dade Behring Marburg GMBH, Marburg, Almanya) cihazı kullanılarak immünonefelometrik yöntem ile çalışıldı. Plazma prokalsitonin düzeyleri ELFA (Enzyme-Linked Fluorecent Assay) yöntemi kullanılarak VIDAS B.R.A.H.M.S PCT (Lyon, FRANSA) kitiyle çalışılmıştır. CRP için 0.5 mg/dl, SAA için 6.8 mg/L ve PCT için 0.5 ng/ml altındaki değerler normal kabul edildi. Tam kan sayımında lökosit sayısı <4000 lökopeni, >12000 lökositoz, trombosit sayısı <150000 trombositopeni olarak kabul edildi. Kan, BOS ve

diğer steril vücut sıvılarının kültürü BACTEC 9240 cihazında (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) otomatik BACTEC yöntemi ile çalışıldı.

III. İstatistiksel Analiz

SPSS 16.0 for Windows istatistik programı kullanılarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar Chi-square testi ile araştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için ikiden fazla grup arasındaki fark Kruskal-Wallis testi ile, alt gruplar da Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon kat sayısı kullanılarak araştırıldı. Ortanca değerlerle birlikte minimum ve maximum değerler verildi ve anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ ($p<0,05$) olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine bakteriyel enfeksiyon tanısı ile yatırılan 120 hasta ile yapıldı. Hastaların 66'sı (%55) erkek, 54'ü (%45) kız olup, yaş ortalamaları 66±62 (1-209) ay idi. Hastalar tanılarına göre 5 gruba ayrıldı. Çalışma grupları ve özellikleri Tablo-19'da gösterildi. Diğer enfeksiyonlar grubunda (grup 5), 5 abse, 6 yara yeri enfeksiyonu, 4 selülit, 2 mastoidit, 2 peritonit tanısı alan hasta yer aldı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-19: Hasta gruplarının demografik özellikleri

	n (%)	Yaş (ay) Median (min-max)	Cinsiyet	
			Erkek n (%)	Kız n (%)
Grup 1 Sepsis	15 (12.5)	26 (7-132)	10 (8.3)	5 (4.2)
Grup 2 Pnömoni	66 (55)	34 (3-209)	34 (28.3)	32 (26.7)
Grup 3 Meningit	10 (8.3)	54 (3-176)	7 (5.8)	3 (2.5)
Grup 4 Piyelonefrit	10 (8.3)	66 (14-180)	3 (2.5)	7 (5.8)
Grup 5 Diğer enfeksiyonlar	19 (15.8)	60 (1-204)	12 (10)	7 (5.8)
Toplam	120 (100)	37.5 (1-209)	66 (55)	54 (45)

Hastaların 82'sinde (%68.3) altta yatan kronik hastalık vardı. İmmün yetmezlik 13 (%15.9) hastada, serebral palsi 13 (%15.9) hastada, kistik fibrozis 6 (%5) hastada, konjenital kalp hastalığı 5 (%4.2) hastada, metabolik hastalık 5 (%4.2) hastada, bronşiektazi 4 (%4.9) hastada, nörojen mesane 4 (%4.9) hastada, ventriküloperitoneal şant 3 (%3.7) hastada, kronik böbrek

yetmezliği 3 (%3.7) hastada, opere özefagus atrezisi 3 (%3.7) hastada, trizomi 18 2 (%2.4) hastada ve trizomi 21 1 (%1.2) hastada vardı.

Hastaların 112'sinde (%93.3) başvuru anında ateş yüksekliği vardı. Hiç bir hastada hipotermi görülmedi.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan kan kültürü gönderildi. Hasta gruplarına göre kan kültürü üremeleri Tablo-20'de gösterildi. Sepsis grubundaki 15 hastanın 7'sinde (%46.6) kan kültüründe üreme saptandı. Üremelerden 1 tanesi kontaminasyon olarak değerlendirildi, 6 üreme (%40) anlamlı olarak kabul edildi. Pnömoni hastalarından sadece 3 (%4.5) hastada kan kültüründe üreme oldu ancak bu üremeler kontaminasyon olarak değerlendirildi. Menenjit tanısı ile yatırılan hastalardan 2 (%20) tanesinde kan kültüründe anlamlı üreme saptandı. Piyelonefrit tanısı ile yatırılan hastaların hiç birinde kan kültüründe üreme olmadı. Diğer enfeksiyonlar grubunda subdural abse tanısı ile yatırılan 1 (%5.2) hastada kan kültüründe üreme saptandı ancak kontaminasyon olarak değerlendirildi. Kan kültürlerinde üreyen etkenler Tablo-21'de gösterildi.

Tablo-20: Hasta gruplarına göre kan kültürü üremeleri

Enfeksiyon tanısı	Hasta sayısı	Anlamlı üreme n (%)	Kontaminasyon n (%)	Toplam n (%)
Sepsis	15	6 (40)	1 (6.6)	7 (46.6)
Pnömoni	66	0	3 (4.5)	3 (4.5)
Menenjit	10	2 (20)	0	2 (20)
Piyelonefrit	10	0	0	0
Diğer enfeksiyonlar	19	0	1 (5.2)	1 (5.2)
Toplam	120	8 (6.6)	5 (4.1)	13 (10.8)

Tablo-21: Kan kültüründe üreyen bakteriler

Üreyen bakteri	Enfeksiyon tanısı	Kültür değerlendirilmesi
MSSA	Sepsis	Anlamlı
MRSE	Sepsis	Kontaminasyon
<i>Enterococcus faecium</i>	Sepsis	Anlamlı
<i>Brevundimonas vesicularis</i>	Sepsis	Anlamlı
<i>H. influenzae tip b</i>	Sepsis	Anlamlı
MRSE	Sepsis	Anlamlı
<i>H. influenzae tip b</i>	Sepsis	Anlamlı
MRSE	Pnömoni	Kontaminasyon
MRSE	Pnömoni	Kontaminasyon
<i>Corynebacterium matruchoti</i>	Pnömoni	Kontaminasyon
MRSE	Menenjit	Anlamlı
<i>H. influenzae tip b</i>	Menenjit	Anlamlı
MRSE	Diğer (subdural abse)	Kontaminasyon

MSSA: Metisilin duyarlı *S. aureus*

MRSE: Metisilin dirençli *S. epidermidis*

Çalışmaya alınan hastaların 109 tanesinden idrar kültürü gönderildi. Hastaların 11'inde (%10) idrar kültüründe üreme oldu. Piyelonefrit tanısı ile yatırılan 10 hastanın 10'unda (%100) ve sepsis tanısı ile yatırılan 15 hastanın 1'inde (%6.6) idrar kültüründe bakteri üredi. Pnömoni, menenjit ve diğer enfeksiyon gruplarında idrar kültüründe üreme olmadı. İdrar kültür üremesi olan hastaların 5'inde (%45.4) ESBL (Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz) pozitif *E. coli*, 2'sinde (%18.1) *E. coli*, 2'sinde (%18.1) *K. pneumoniae*, 1'inde (%9) *Proteus mirabilis* saptandı.

Pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan 66 hastanın 18'inden (%27.2) balgam kültürü gönderildi. Alınan 18 balgam kültüründen 10'unda (%55.5) bakteri üredi. Üremelerin 4'ünde (%40) *H. influenzae tip b*, 3'ünde (%30) *P. aeruginosa*, 1'inde (%10) MSSA, 1'inde (%10) *Stenotrophomonas maltophilia*, 1'inde (%10) *Enterobacter cloaca* üremesi saptandı.

Menenjit düşünülerek yatırılan 10 hastanın 7'sine ve sepsis tanısı ile yatırılan hastalardan 1'ine lomber ponksiyon yapıldı, 3 (%37.5) hastada BOS kültüründe üreme saptandı. 2'sinde (%66.6) *S. pneumoniae*, 1'inde (%33.3) hastada *H. influenzae* üremesi oldu. Galen ven anevrizması olan bir hasta, ventriküloperitoneal şantı olan ve şant menenjitisi düşünülen 2 hasta olmak üzere toplam 3 hastaya LP yapılamadı, bu hastaların çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografilerinde leptomeningeal yapılarda boyanma, menenjit ile uyumlu bulgular saptandı. Bu 3 hastanın 2'sinin kan kültüründe (1 hastada MRSE, 1 hastada *H. influenzae* tip b) üreme saptandı.

Abse tanısı ile yatırılan 5 hastanın 4'üne abse drenajı yapıldı. Gönderilen abse kültürlerinin 2'sinde (%50) MSSA üremesi oldu. Yara yeri enfeksiyonu tanısı ile yatırılan 6 hastadan gönderilen yara yeri sürüntü kültürlerinden 5'inde (%83.3) üreme saptandı. Hastaların 2'sinde *P. aeruginosa*, 1'inde MSSA, 1'inde *E. cloaca* ve 1'inde *Serratia marcescens* üremesi saptandı. Peritonit tanısı ile yatırılan 2 hastanın ikisinin de periton sıvı kültürlerinde (birinde MSSE, diğerinde *P. aeruginosa*) üreme saptandı. Pnömoni tanısı ile yatırılan hastalardan 6 tanesinde parapnömonik efüzyon saptanarak torasentez yapıldı. Plevral sıvı kültürlerinden sadece 1'inde (%16.6) üreme (*S. pneumoniae*) saptandı.

Hastaların hepsinden hastaneye yatışlarında antibiyotik tedavisine başlamadan tam kan sayımı, CRP, PCT ve SAA çalışıldı. Tedavinin 48.saatinde, 7. ve 10. gününde tekrar çalışıldı. Grupların başlangıç lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı (ANS), CRP, PCT ve SAA değerleri Tablo-22'de gösterildi. Gruplar arasında 0.saat lökosit sayısı, ANS ve CRP değerlerinde anlamlı fark saptanmazken, PCT ve SAA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo-22: Enfeksiyon tanı gruplarında 0. saat lökosit, ANS, CRP, PCT, SAA düzeylerinin karşılaştırması

	Lökosit 0.saat Median (min-mak)	ANS 0.saat Median (min-mak)	CRP (mg/dl) 0.saat Median (min-mak)	PCT (ng/ml) 0.saat Median (min-mak)	SAA (mg/dl) 0.saat Median (min- mak)
Grup 1 Sepsis	10600 (2560-55000)	6940 (650-40100)	4.4 (1.5-36.8)	7.8 (0.20-188)	237 (9.6-957)
Grup 2 Pnömoni	10800 (2320-33300)	7495 (230-30260)	5.2 (0.37-35.6)	0.46 (0.05-149)	162 (2.86-839)
Grup 3 Menenjit	16350 (7660-39200)	14000 (2200-15800)	6.9 (0.3-30.7)	3.7 (0.3-200)	495 (27-837)
Grup 4 Piyelonefrit	12500 (3830-19400)	7475 (1700-15800)	8.8 (0.7-29.4)	6.9 (0.15-51)	218 (11.9-734)
Grup 5 Diğer enfeksiyonlar	12200 (5590-54290)	6880 (2490-49100)	5.3 (0.3-16.6)	0.47 (0.2-7.9)	202 (18-1370)
p	0.213	0.073	0.713	0.002	0.041

PCT ve SAA değerleri açısından gruplar ikili olarak birbirleri ile karşılaştırıldı (Tablo-23). 0.saat PCT değeri ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında sepsis grubunda pnömoni grubuna ($p=0.001$) ve sepsis grubunda diğer enfeksiyonlar grubuna ($p=0.03$) göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca 0.saat PCT değeri menenjit grubunda pnömoni grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0.026$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 0.saat SAA değerlerine bakıldığında menenjit grubunda pnömoni grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.007$). SAA değerleri açısından diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasında 48.saat, 7 ve 10. günde lökosit sayısı, ANS, CRP, PCT ve SAA değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo-23: Gruplar arasında 0 saat PCT ve SAA değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	R									
	Sepsis 7.8 (0.20-188)	Pnömoni 0.46 (0.05-149)	Menenjit 3.7 (0.3-200)	Piyelonefrit 6.9 (0.15-51)	Diğer 0.47 (0.2-7.9)	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	p10
PCT (ng/ml) 0 saat						0.001	0.567	0.428	0.003	0.026	0.110	0.523	0.853	0.050	0.308
Median (min-mak)															
SAA (mg/dl) 0 saat						0.162	0.103	0.723	0.758	0.007	0.634	0.056	0.218	0.353	0.403
Median (min-mak)															

p1: grup1- grup2.....p2: grup1- grup3 p3: grup1- grup4 p4: grup1- grup5 p5: grup2- grup3

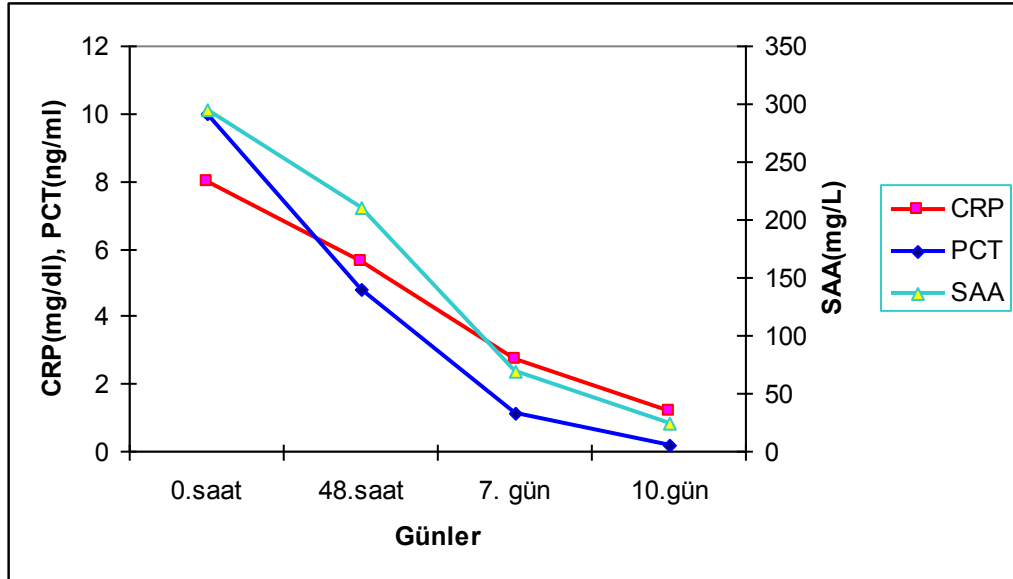
p6: grup2- grup4.....p7: grup2- grup5 p8: grup3- grup4 p9: grup3- grup5 p10: grup4- grup5

Tablo-24: Kültür pozitif ve kültür negatif olan hastaların karşılaştırılması

	Yaş Median (min-mak)	Cinsiyet		Lökosit 0 saat Median (min-max)	ANS 0 saat Median (min-max)	CRP 0 saat Median (min-max)	PCT 0 saat Median (min-max)	SAA 0 saat Median (min-max)
		E n (%)	K n (%)					
Kültür pozitif (n=40)	56 (1-199)	21 (52.5)	19 (47.5)	10680 (5020-26900)	7100 (890-20890)	5.1 (0.37-30.7)	0.75 (0.05-200)	215 (9.6-837)
Kültür negatif (n=80)	36 (3-209)	45 (56.2)	35 (43.7)	12800 (2320-55000)	8570 (230-49100)	5.7 (0.3-36.8)	0.63 (0.05-188)	187 (2.8-1370)
p	0.906	0.951		0.66	0.70	0.702	0.488	0.767

Kültür üremesi olan hastalar ile kültür üremesi olmayan hastalar Tablo-24'de karşılaştırıldı. Kültür pozitif olan hastalar ile kültür negatif hastalar arasında yaş, cinsiyet, 0. saat lökosit sayısı, ANS, CRP, PCT ve SAA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında 48.saat, 7 ve 10. gün lökosit sayısı, ANS, CRP, PCT ve SAA değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma gruplarında lökosit sayısı, ANS, CRP, PCT, SAA başlangıç değerleri ve tedavi ile gösterdikleri değişim Tablo-25'de, CRP, PCT ve SAA'nın tedavi sürecindeki seyri Şekil-3 'de gösterildi.



Şekil-4: CRP, PCT ve SAA düzeylerinin seyri

Tablo-25: Hasta gruplarında lökosit sayısı, ANS, CRP, PCT ve SAA'nın tedavi sürecindeki seyri

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Grup 5		p				
	Sepsis	Pnömoni	Menenjit	Piyelonefrit	Diğer enfeksiyonlar										
Lökosit Median (min-max)	0. saat	10600 (2560-55000)	10800 (2320-33300)	16350 (7660-39200)	12500 (3830-19400)	12200 (5590-54290)	p1a=0,003	p2a=0,017	p3a=0,041						
	48. saat	7640 (2100-25300)	8900 (1400-26630)	9970 (5080-34080)	7875 (2670-12400)	8660 (5350-18500)	p1b<0,001	p2b<0,001	p3b<0,001						
	7. gün	8420 (2900-19130)	8150 (1830-27640)	8075 (7320-28300)	6515 (3880-11000)	8160 (4960-16200)	p1c=0,022	p2c=0,049	p3c=0,028						
	10. gün	8130 (5320-14900)	7850 (2160-23600)	8195 (6720-21700)	6890 (4140-10600)	7980 (3120-22000)	p1d=0,013	p2d=0,009	p3d=0,017						
ANS Median (min-max)	0. saat	6940 (650-49100)	7495 (230-30260)	14000 (2200-36680)	7475 (1700-15800)	6880 (2490-49100)	p1a=0,003	p2a=0,008	p3a=0,004						
	48. saat	2200 (430-18300)	4205 (130-20020)	4050 (1800-31600)	4095 (1230-5940)	4250 (1820-19100)	p1b<0,001	p2b<0,001	p3b<0,001						
	7. gün	3230 (270-14600)	3095 (130-19020)	4215 (2370-19650)	3075 (1770-5350)	3670 (2630-10500)	p1c=0,029	p2c=0,028	p3c=0,013						
	10. gün	3710 (160-11400)	3865 (130-10700)	4525 (2840-10800)	3060 (1310-7550)	3820 (1020-13600)	p1d=0,022	p2d=0,017	p3d=0,049						
CRP (mg/dl) Median (min-max)	0. saat	4,4 (1,5-36,8)	5,2 (0,37-35,6)	6,9 (0,3-30,7)	8,8 (0,7-29,4)	5,3 (0,3-16,6)	p1a=0,069	p2a=0,04	p3a=0,015						
	48. saat	3,6 (0,4-35)	2,8 (0,3-32,6)	3,0 (0,9-35,5)	4,8 (1,2-16,5)	3,7 (0,3-26,9)	p1b=0,001	p2b<0,001	p3b<0,001						
	7. gün	1,7 (0,19-25,8)	0,69 (0,2-37)	0,76 (0,3-18,5)	2,3 (0,3-8,5)	0,4 (0,2-9,6)	p1c=0,093	p2c=0,007	p3c=0,005						
	10. gün	0,5 (0,1-13,1)	0,31 (0,12-24)	0,3 (0,01-12,9)	0,47 (0,3-2,3)	0,33 (0,05-1,9)	p1d=0,114	p2d=0,028	p3d=0,005						
PCT (ng/ml) Median (min-max)	0. saat	7,8 (0,29-188)	0,46 (0,05-149)	6,9 (0,15-51)	3,7 (0,3-200)	0,47 (0,2-7,9)	p1a=0,015	p2a=0,011	p3a=0,003						
	48. saat	2,6 (0,15-53,8)	0,36 (0,05-74)	3,4 (0,15-25,9)	0,99 (0,05-63,5)	0,3 (0,15-3,7)	p1b=0,001	p2b<0,001	p3b<0,001						
	7. gün	1,0 (0,05-28)	0,15 (0,05-12,5)	0,44 (0,05-3,3)	0,25 (0,05-5,8)	0,15 (0,05-1,6)	p1c=0,041	p2c=0,005	p3c=0,005						
	10. gün	0,15 (0,05-9,1)	0,05 (0,05-1,3)	0,19 (0,05-0,9)	0,05 (0,05-0,57)	0,15 (0,05-0,8)	p1d=0,037	p2d=0,009	p3d=0,005						
SAA (mg/L) Median (min-max)	0. saat	237 (9,6-957)	162 (2,86-839)	495 (27-837)	218 (11-734)	202 (18-370)	p1a=0,460	p2a=0,015	p3a=0,015						
	48. saat	186 (6,4-952)	94,3 (5,1-843)	163 (11,3-543)	286 (6,4-480)	125 (15-250)	p1b=0,002	p2b<0,001	p3b<0,001						
	7. gün	27,7 (4,2-640)	14,8 (2,86-697)	62,5 (5,6-495)	45,9 (4,6-123)	16,5 (6,2-158)	p1c=0,022	p2c=0,017	p3c=0,005						
	10. gün	6,4 (2,1-105)	4,6 (2,0-245)	6,4 (2,3-175)	5,3 (2,6-54)	5,1 (2,4-55,7)	p1d=0,203	p2d=0,028	p3d=0,005						

p1= 0-48.saat p2= 0.saat-7.gün p3= 0.saat-10.gün

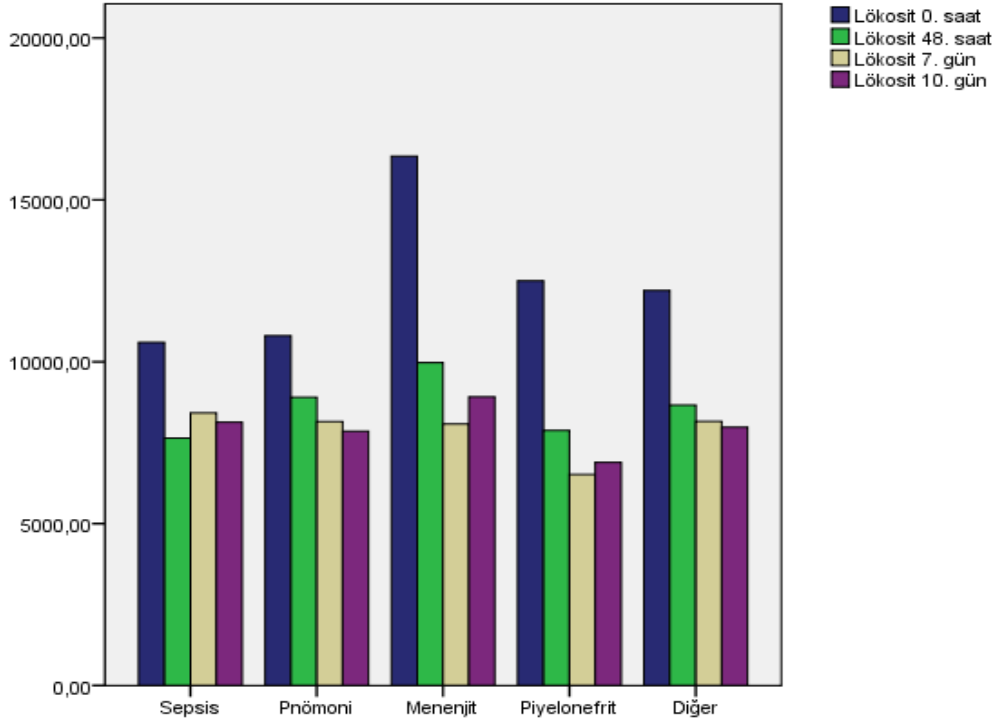
a= sepsis b=pnömoni

c= menenjit

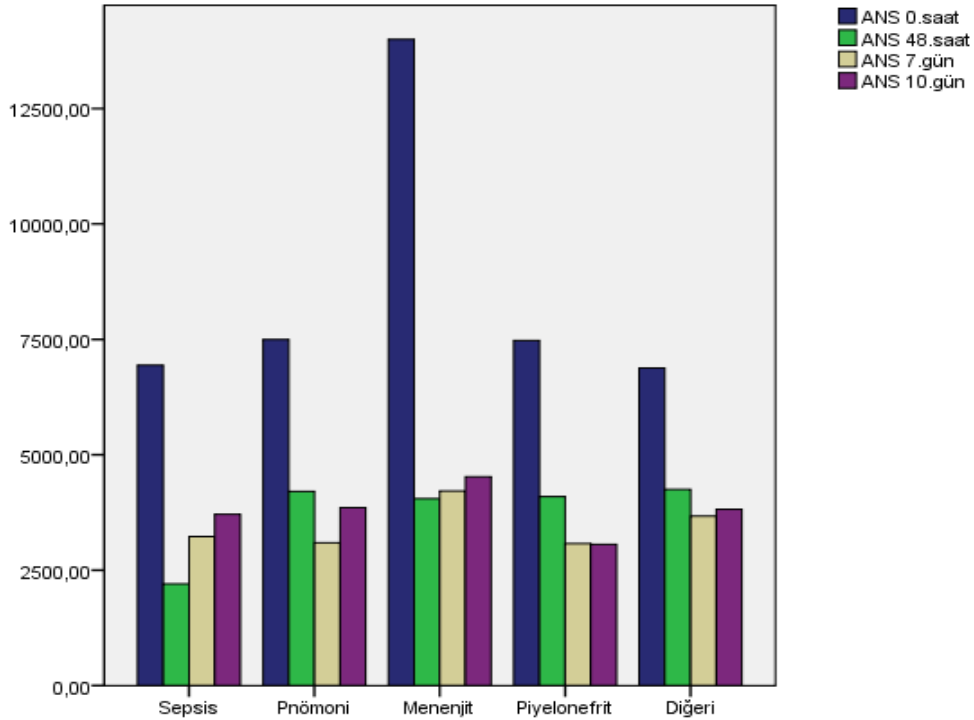
d= piyelonefrit

e= diğer enfeksiyonlar

Lökosit sayısı ve ANS tüm tanı gruplarında başlangıca göre 48. saatte, 7 ve 10. günlerde anlamlı düşme gösterdi (Şekil-4, Şekil-5).

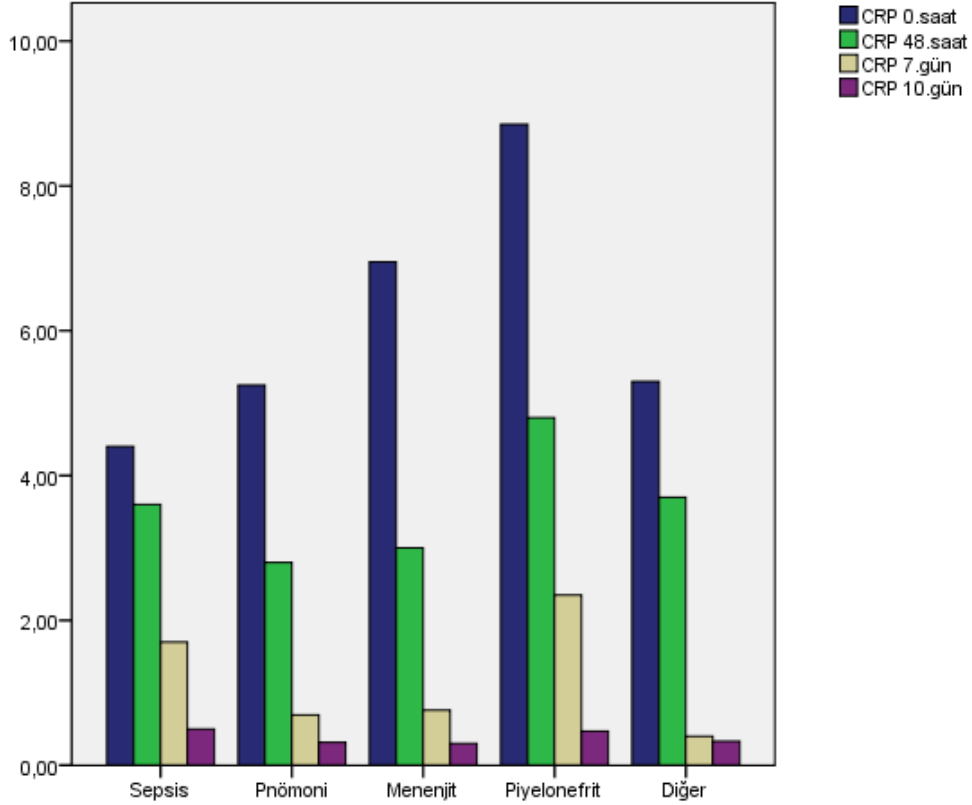


Şekil-5:Lökosit sayısının tedavi sürecindeki değişimi



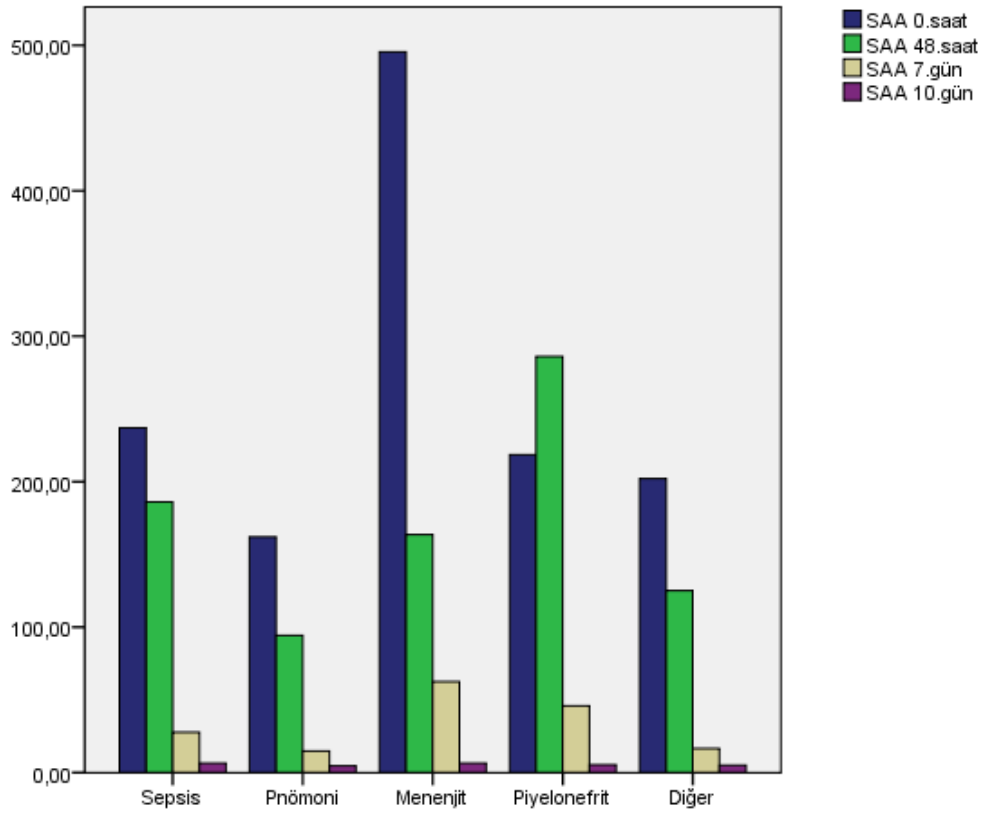
Şekil-6:Absolü nötrofil sayısının tedavi sürecindeki değişimi

CRP tüm tanı gruplarında 48. saatte başlangıca göre daha düşük saptandı ancak aradaki fark sadece pnömoni grubunda ve diğer enfeksiyonlar grubunda anlamlı idi. Tedavinin 7. ve 10. gününde ise CRP tüm gruplarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşme gösterdi (Şekil-7).



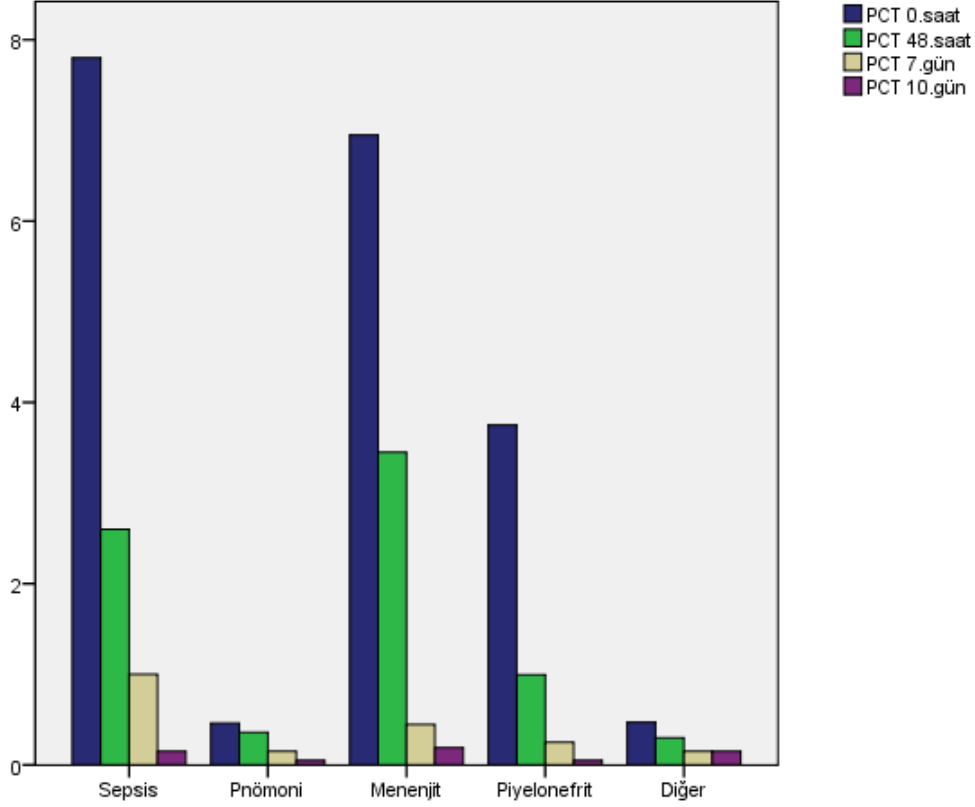
Şekil-7: CRP'nin tedavi sürecindeki değişimi

SAA pnömoni ve menenjit grubunda 48.saatte başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşme gösterirken üriner enfeksiyon grubunda 48. saatte artış görüldü. Sepsis ve diğer enfeksiyonlar grubunda 48. saatteki düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi. SAA tedavinin 7. ve 10. gününde tüm gruplarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşme gösterdi (Şekil-8).



Şekil-8: SAA'nın tedavi sürecindeki değişimi

PCT tüm hasta gruplarında başlangıca göre 48. saatte, 7 ve 10. günlerde istatistiksel olarak anlamlı düşme gösterdi (Şekil-9).



Şekil-9: PCT'nin tedavi sürecindeki değişimi

Hastalar invaziv bakteriyel enfeksiyon (sepsis ve menejit grubundaki hastalar) ve lokalize bakteriyel enfeksiyon (pnömoni, piyelonefrit ve diğer enfeksiyon grubundaki hastalar) grubu olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde her iki grup arasında yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, ANS, CRP, SAA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken PCT 0. saat, 48.saat ve 7. günde invaziv bakteriyel enfeksiyon grubunda lokalize bakteriyel enfeksiyon grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı. 10. günde her iki grup arasında PCT açısından fark saptanmadı (Tablo-26).

Tablo-26: İnvaziv bakteriyel enfeksiyon grubu ile lokalize bakteriyel enfeksiyon grubunun karşılaştırılması

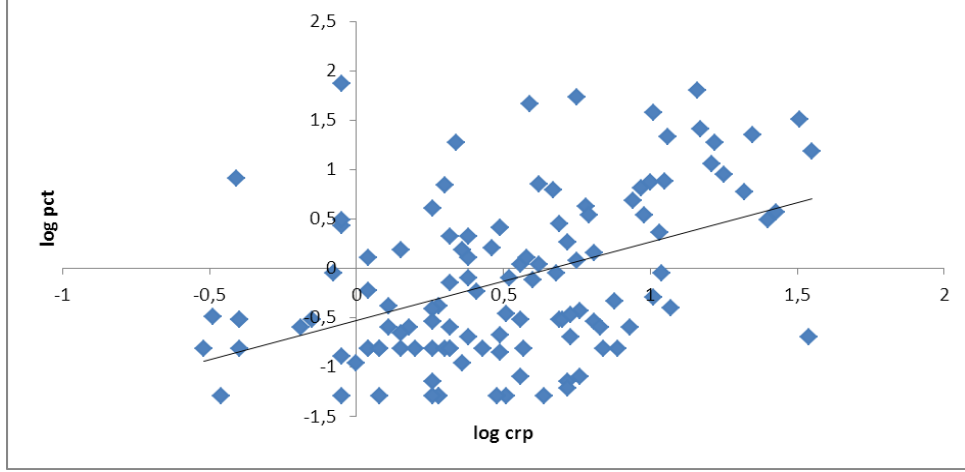
		İnvaziv bakteriyel enfeksiyon n=25	Lokalize bakteriyel enfeksiyon n=95	p
Yaş		55,4±53,4	68,8±64,5	0,34
Cinsiyet		E=17 (%68) K=8 (%32)	E=49 (%51,5) K=46 (%48,5)	0,214
Lökosit Ortalama±SS	0. saat	16181±11754	13936±8546	0,284
	48. saat	10700±7268	9493±4831	0,336
	7. gün	10027±5927	8706±4126	0,202
	10. gün	9103±3401	8246±3831	0,311
ANS Ortalama±SS	0. saat	12047±11172	9300±7537	0,149
	48. saat	6118±7406	5026±3534	0,293
	7. gün	4972±4594	3399±2977	0,200
	10. gün	4196±2648	3799±3631	0,624
CRP (mg/dl) Ortalama±SS	0. saat	9,8±9,3	7,5±6,9	0,178
	48. saat	7,5±9,9	5,1±5,8	0,115
	7. gün	4,7±9,7	2,2±4,4	0,067
	10. gün	2,0±4,0	1,0±2,5	0,139
PCT (ng/ml) Ortalama±SS	0. saat	28,7±55,9	5,8±17,5	0,001
	48. saat	10,3±17,8	3,4±9,7	0,011
	7. gün	3,4±7,2	0,5±1,5	<0,001
	10. gün	0,7±2,0	0,1±0,2	0,16
SAA (mg/L) Ortalama±SS	0. saat	369,3±266,3	275,3±290,4	0,146
	48. saat	248,9±266,8	200,0±299,9	0,460
	7. gün	149,2±280,0	48,9±94,1	0,09
	10. gün	64,3±209,3	15,6±31,5	0,25

Çalışmaya alınan hastalarda CRP-PCT-SAA arasındaki korelasyon değerlendirildi (Tablo-27).

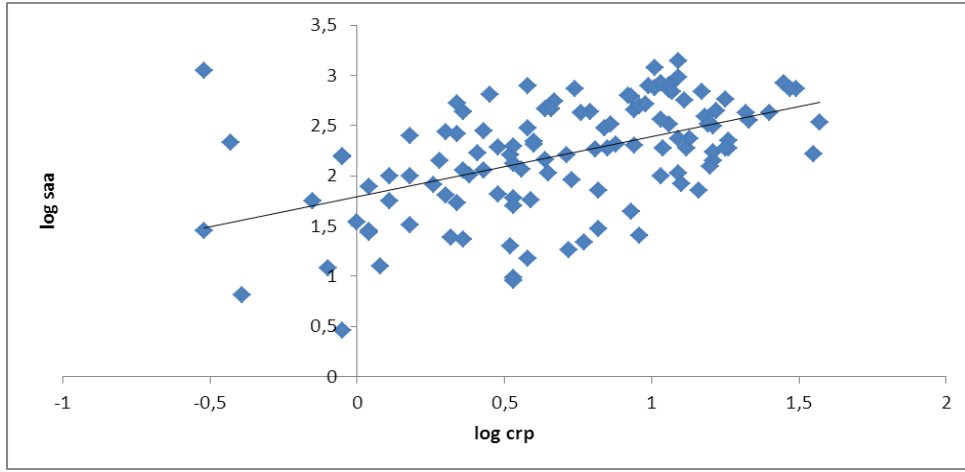
Tablo-27: CRP-PCT-SAA arasındaki korelasyon

	Değişkenler	Korelasyon katsayısı (r)	p
0.saat	CRP-PCT	0,318	<0,001
	CRP-SAA	0,358	<0,001
	PCT-SAA	0,066	0,477
48.saat	CRP-PCT	0,289	0,001
	CRP-SAA	0,539	<0,001
	PCT-SAA	0,098	0,287
7.gün	CRP-PCT	0,461	<0,001
	CRP-SAA	0,634	<0,001
	PCT-SAA	0,545	<0,001
10.gün	CRP-PCT	0,494	<0,001
	CRP-SAA	0,486	<0,001
	PCT-SAA	0,536	<0,001

Başlangıç CRP değerleri ile hem PCT hem de SAA değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil-10, Şekil-11). Ancak PCT ve SAA arasında korelasyon saptanmadı.

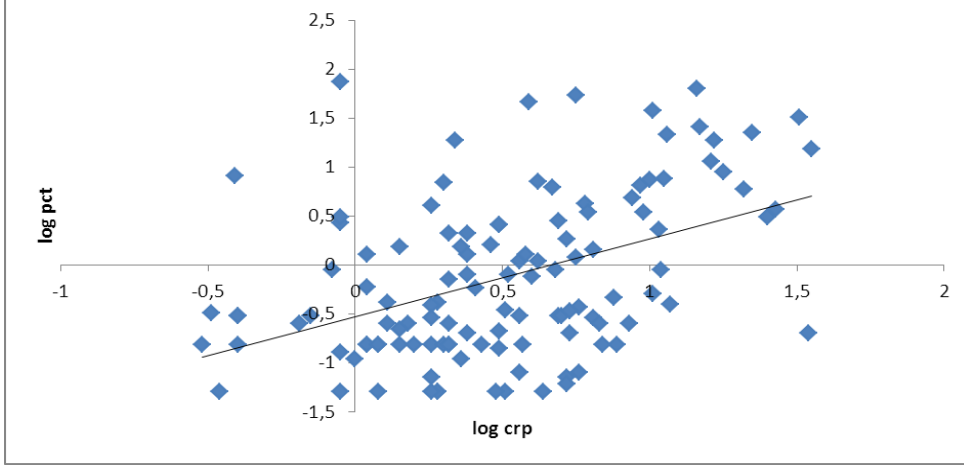


Şekil-10: Başlangıç CRP-PCT değerleri arasındaki korelasyon

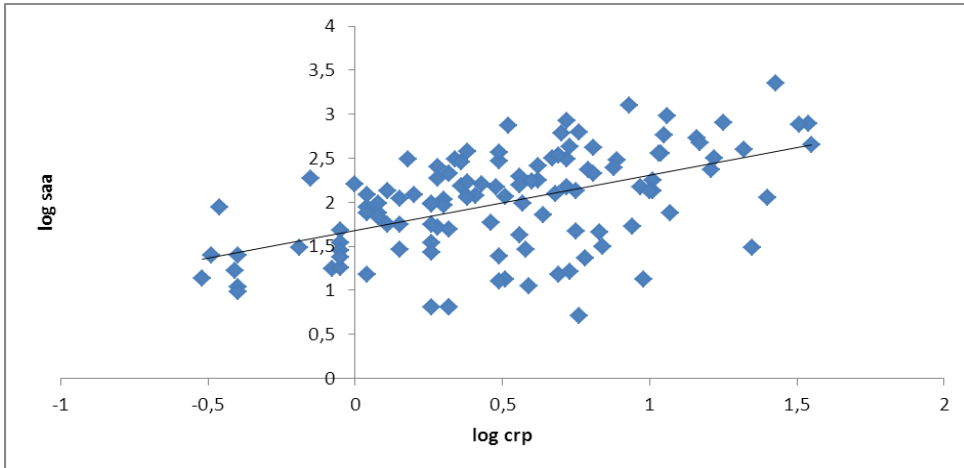


Şekil-11: Başlangıç CRP-SAA değerleri arasındaki korelasyon

48. saatte CRP ile PCT ve CRP ile SAA arasında pozitif korelasyon varken PCT ve SAA arasında korelasyon saptanmadı (Şekil-12, Şekil 13).

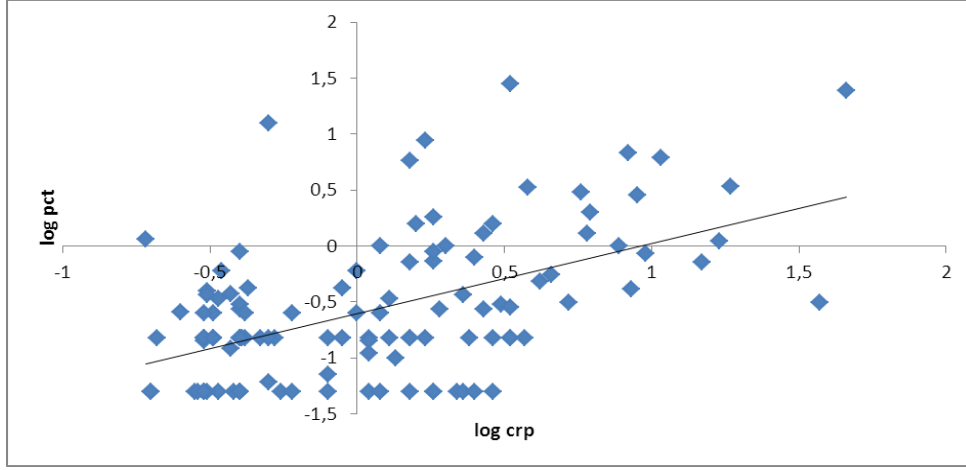


Şekil-12: 48.saat CRP-PCT değerleri arasındaki korelasyon

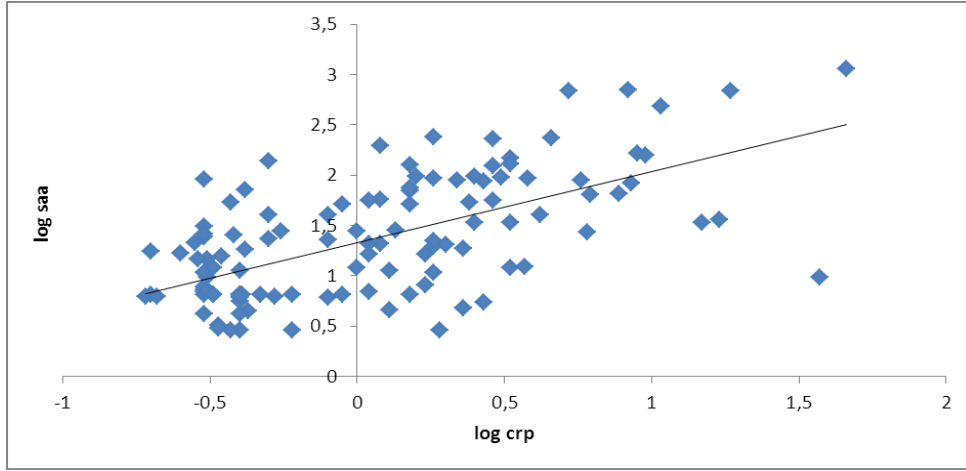


Şekil-13: 48.saat CRP-SAA değerleri arasındaki korelasyon

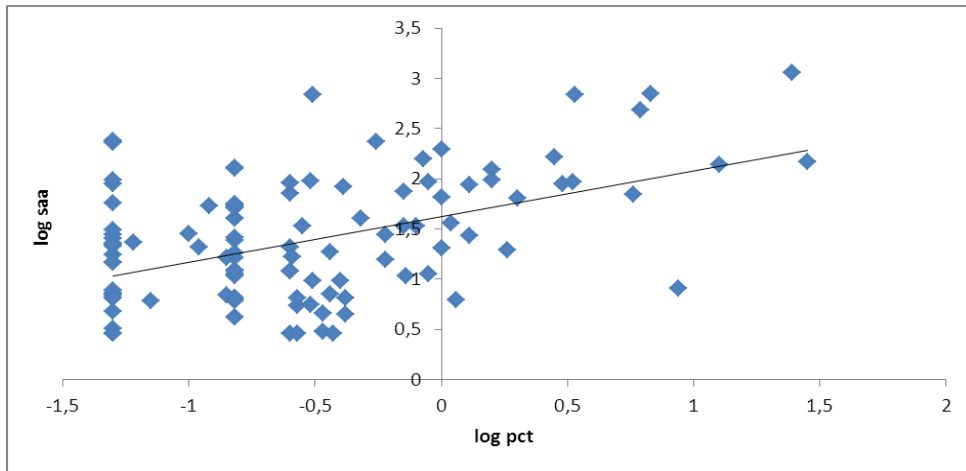
7. ve 10. günlerde bakılan değerler karşılaştırıldığında CRP-PCT, CRP-SAA, PCT-SAA arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil-14, Şekil-15, Şekil-16, Şekil-17, Şekil-18, Şekil-19).



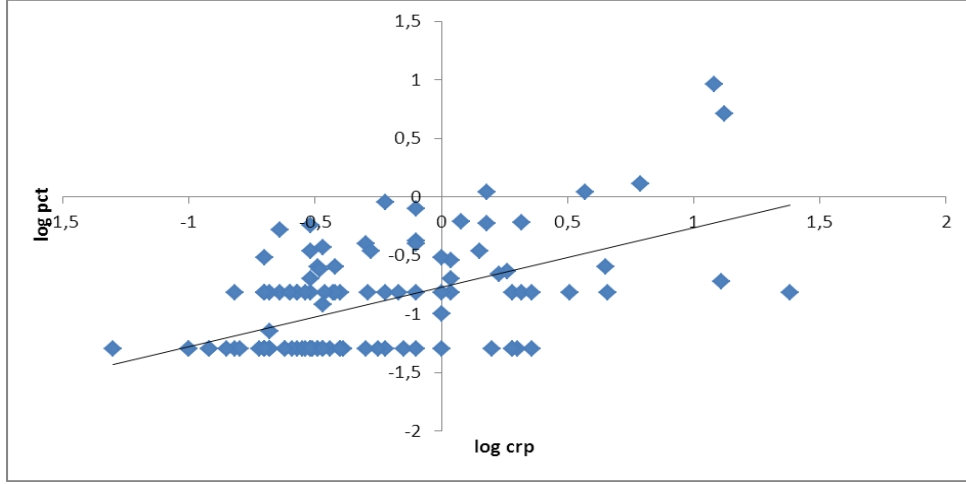
Şekil-14: 7.gün CRP-PCT değerleri arasındaki korelasyon



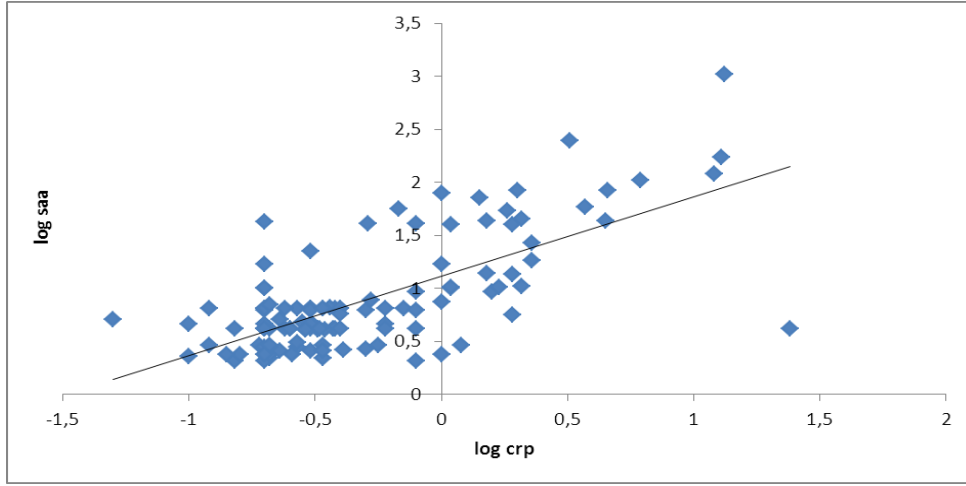
Şekil-15: 7.gün CRP-SAA değerleri arasındaki korelasyon



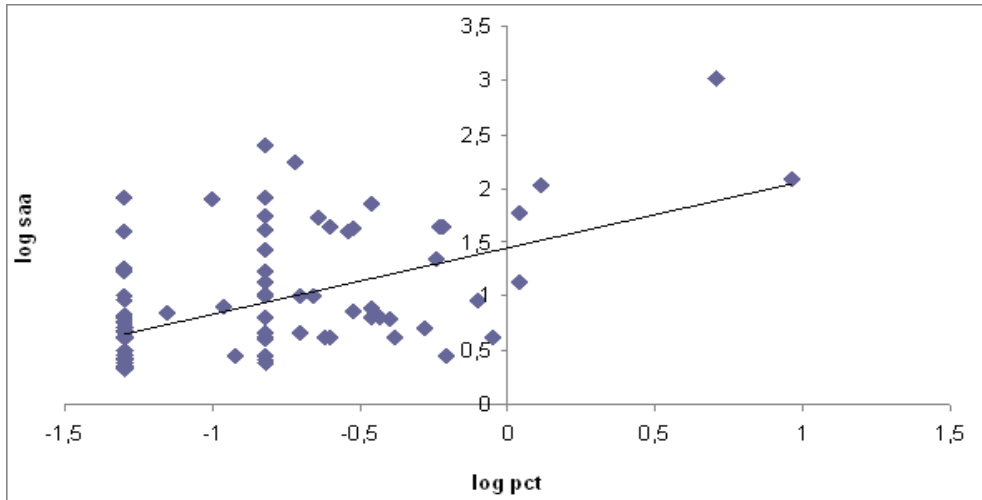
Şekil-16: 7.gün PCT-SAA değerleri arasındaki korelasyon



Şekil-17: 10.gün CRP-PCT değerleri arasındaki korelasyon



Şekil-18: 10.gün CRP-SAA değerleri arasındaki korelasyon



Şekil-19: 10.gün PCT-SAA değerleri arasındaki korelasyon

TARTIŞMA

Bakteriyel enfeksiyonlar önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Farklı etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların klinik bulguları benzer olabilir ve bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etmek zordur. Ayrıca travma, pankreatit, transplant reddi ve vaskülit gibi inflamatuvar durumlar da enfeksiyona benzer şekilde klinik durum sergileyebilir. Bunlardan dolayı bakteriyel enfeksiyonların tanısı zordur. Tedavi edilmemiş bakteriyel enfeksiyonlar ciddi komplikasyonlara neden olabileceği gibi, viral hastalıklar veya enfeksiyöz olmayan nedenlerle oluşan inflamasyon tedavisinde antibiyotiklerin gereksiz kullanımı söz konusu olmaktadır. Bu durum aynı zamanda antibiyotiklere karşı direnç gelişimine, hastanede kalış süresinin uzamasına, tedavi maliyetlerinin artmasına, toksisite ve alerjik reaksiyon gelişimine neden olabilmektedir (192).

Bakteriyel enfeksiyonların tanısı için 'altın kural' kültürde etkenin üretilmesidir. Ancak günlük uygulamada kültür alınması ve etkenin üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik olarak sepsis tanı kriterleri bulunan hastaların %30'undan fazlasında kan kültüründe üreme saptanamadığı bildirilmektedir (193). Lebel ve ark. (194) tarafından yapılan bir çalışmada septik şoklu hastalarda, hastaların ancak %40'ında etken izole edilebilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada sepsisli hastalarda kan kültürlerinde %31.9 oranında üreme saptanmıştır (195). Yenidoğan sepsisinin tanısında CRP ile SAA düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, sepsis kabul edilen hastalarda kan kültüründe %48.3 oranında üreme tespit edilmiştir (196). Bizim çalışmamızda ise sepsis tanılı hastalarımızın %46.6'sında kan kültüründe üreme tespit edilmiş ancak bunlardan bir tanesi kontaminasyon olarak kabul edilmiştir, sepsisli hastalarda kültür pozitifliği %40 olarak saptanmıştır.

Enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak doğrulanması pahalı ve daha önceden antibiyotik almış hastalarda güç olmaktadır. Örneklerin alınması sırasında yapılan hatalar ve yetersiz materyal yanlış sonuçlara neden olabileceği gibi kültür sonuçlarının alınması 48-72 saate kadar

uzayabilmektedir. Ayrıca pozitif kültür sonuçları, patofizyolojik sonuçlarla ilişkili olmaksızın kolonizasyon veya kontaminasyon sonucu olabilir.

Bakteriyel enfeksiyonların erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde ve zamanında sonlandırılmasında rehberlik edebilecek bir parametreye ihtiyaç vardır. Bakteriyel enfeksiyona karşı, birçok immün mekanizmanın devreye girmesiyle çeşitli inflamatuvar moleküller dolaşıma salınır. Bu moleküllerin, enfeksiyonun tanı ve takibinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyon tanısı, bakteriyemi varlığı, hastalığın seyri ve mortalitesi açısından kullanılan bu parametreler arasında lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, tümör nekroz faktör alfa, interlökinler başta olmak üzere sitokinler, CRP, PCT ve SAA gibi akut faz proteinleri bulunmaktadır. Bu parametreler ile ilişkili ortak problem özgül olmamaları ve hastalığın şiddeti ile her zaman korelasyon göstermemeleridir (197). Hızlı ve doğru tanı konulmasını sağlayacak parametreye ihtiyaç vardır ve akut faz proteinleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumları ayırt etmede lökosit sayısının anlamlı olup olmadığı araştırılmıştır. Du ve ark. (198) 51 yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmalarında, SIRS'ın nedenini belirlemede lökosit sayısının yol gösterici olmadığını belirlemiştir. Aynı şekilde Oberhoffer ve ark.'da (149) yoğun bakımda izlenen 175 hastayı kapsayan çalışmalarında, lökosit sayısı ölçümünün sepsis tanısında duyarlılığını düşük bulmuştur.

Tedavi takibinde lökosit sayısındaki değişimleri karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur. Pettila ve ark'nın (199), 61 sepsis şüphesi olan hastayı kapsayan çalışmalarında, tedavi verilen hastalarda lökosit sayısındaki değişimler değerlendirilmiştir. Yaşayan hastalarda tedavi ile lökosit sayısında anlamlı düzelme saptanırken, yaşamını kaybeden hastalarda lökosit sayısında artış görülmüştür. Sümer ve ark. (200) tarafından yapılan çalışmada tedavi ile sepsisli hastaların lökosit sayısında anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Çetinkaya ve ark'nın (201) prematüre bebeklerde sepsis tanı ve takibinde CRP, PCT ve SAA'yı karşılaştırdıkları çalışmalarında lökosit sayısı bakımından sepsis grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı, sepsis grubunda tedavi ile 48. saatte, 7 ve

10. günlerde anlamlı oranda düşme olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda enfeksiyon grupları arasında lökosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak tedavi ile tüm hasta gruplarında 48. saatte, 7 ve 10. günlerde lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. Bu bize lökosit sayısının bakteriyel enfeksiyon ayırımında ve ciddiyetinin belirlenmesinde yol göstermeyeceğini, ancak tedavi yanıtını değerlendirmede yol gösterebileceğini düşündürmüştür.

CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (3). Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner (127, 134).

PCT stimulustan 2-4 saat sonra plazmada saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra pik değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat sonrasına kadar yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (146, 155).

SAA, inflamasyondan sonra 8 saat içinde yükselir, 24 saatte maksimum seviyesine ulaşır, 48 saatten sonra azalmaya başlar (167).

Hastalarda başlangıç CRP, PCT ve SAA düzeylerini değerlendirdiğimizde hasta grupları (sepsis, pnömoni, menenjit, piyelonefrit, diğer enfeksiyonlar) arasında CRP açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. SAA ise sadece menenjit grubunda pnömoni grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı. Diğer gruplar arasında fark saptanmadı. PCT, sepsis grubunda pnömoni grubundan ve diğer enfeksiyonlar grubundan, ayrıca menenjit grubunda pnömoni grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu PCT'nin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda lokalize bakteriyel enfeksiyonlara göre daha fazla yükseldiğini düşündürdü.

Ayata ve ark. (202) çalışmalarında kültür pozitif olan ve olmayan bakteriyel enfeksiyonlu hastaların PCT ve diğer parametrelerini karşılaştırmış ve aralarında önemli farklılık olmadığını tespit etmişlerdir.

Prematüre bebeklerde neonatal sepsis tanısında SAA'nın CRP ve PCT ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, kan kültüründe üreme olan hastalar ile üreme olmayan hastalar arasında CRP, PCT ve SAA arasında anlamlı fark saptanmamıştır (201). Yenidoğanlarda yapılan başka bir çalışmada, kan kültüründe üreme olan sepsisli yenidoğanlar ile üreme olmayanlar arasında, CRP ve SAA düzeyleri ile ESH bakımından fark olmadığı saptanmıştır (196). Bizim çalışmamızda, kültür üremesi olan hastalar ile üreme olmayan hastalar arasında lökosit sayısı, ANS, CRP, PCT ve SAA düzeyleri açısından hem başlangıçta hem de diğer günlerde istatistiksel olarak fark saptanmadı. Ancak yapılan başka bir çalışmada kültür pozitif grupta, negatif olan gruba göre PCT düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu, CRP için her iki grup arasında fark olmadığı bulunmuştur (203). Bu çalışmada eşit sayıda kültür pozitif ve negatif hasta alınmıştır. Bizim çalışmamızda ve fark saptanmayan diğer çalışmalarda ise hastalar tanı gruplarına göre alınmıştır. Kültür üremesi olanlarla olmayanlar eşit sayıda değildir, farkın bundan kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

CRP, PCT ve SAA 'nın seyrini değerlendirdiğimizde; CRP tüm tanı gruplarında 48. saatte başlangıca göre daha düşük saptandı ancak aradaki fark sadece pnömoni grubunda ve diğer enfeksiyonlar grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken diğer gruplarda anlamlı değildi. Tedavinin 7. ve 10. gününde ise tüm gruplarda başlangıca göre anlamlı düşme saptandı. SAA pnömoni ve menenjit grubunda 48. saatte başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşme gösterirken üriner enfeksiyon grubunda 48. saatte artış görüldü. Sepsis ve diğer enfeksiyonlar grubunda 48. saatteki görülen düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi. SAA tedavinin 7. ve 10. gününde tüm gruplarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşme gösterdi PCT ise tüm hasta gruplarında 48. saatte, 7 ve 10. günlerde anlamlı düşme gösterdi. Her 3 parametrenin de uygun tedavi ile düştüğünü ancak tedaviye takibin değerlendirilmesinde PCT'nin daha değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Serum CRP, PCT ve SAA düzeyleri arasında korelasyon değerlendirildiğinde, başlangıçta CRP ile PCT, CRP ile SAA arasında pozitif korelasyon vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. CRP-PCT ve CRP-SAA

arasında 48. saat, 7 ve 10. günlerde de istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Çetinkaya ve ark.'da (201) yaptıkları çalışmada CRP-PCT, CRP-SAA arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Lannergard ve ark. (204) yapmış oldukları çalışmada, viral ve bakteriyel enfeksiyon gruplarında CRP ile SAA arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Huttunen ve ark. (205) yaptıkları çalışmada, CRP ile SAA arasında anlamlı korelasyon olduğunu ve SAA ölçümünün tek başına ek bir bilgi sağlamadığını belirtmişlerdir. Aslan ve ark. (206), CRP ile PCT arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Tüm bu sonuçlar her 3 parametrenin de inflamasyon durumunda artan akut faz proteini olduğunu, her 3 parametrenin de bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiğini düşündürmektedir. Ancak bu parametrelerin kinetiklerinin ve hastaların semptom sürelerinin göz önünde tutularak kullanılmasının daha doğru değerlendirme sağlayacağını düşünmekteyiz.

Akut faz proteinleri bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısında kullanıldığı gibi hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır.

Hatherill ve ark. (207) çocuk yoğun bakım ünitesine başvuran 175 çocuk hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaları enfeksiyonu olmayan kontrol grubu, viral enfeksiyon, şok tablosu olmayan lokalize bakteriyel enfeksiyon (pnömoni, trakeit, üriner sistem enfeksiyonu gibi), bakteriyel menenjit ve septik şok olmak üzere 5 gruba ayırmışlar ve hasta gruplarında lökosit sayısı, CRP ve PCT seviyelerini karşılaştırmışlardır. Gruplar arasında lökosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmazken, CRP ve PCT açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. CRP ve PCT değerlerini, septik şok ve bakteriyel menenjit grubunda lokalize bakteriyel enfeksiyon, viral enfeksiyon ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptamışlardır. PCT değerlerinin septik şok ve bakteriyel menenjit grubunda birbiri ile korele olduğunu, bu nedenle ciddi bakteriyel enfeksiyonların ayırımında PCT'nin önemli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda, gruplar arasında lökosit sayısı, ANS, CRP açısından anlamlı fark saptamadık. Ancak PCT değerlerine bakıldığında sepsis-pnömoni, sepsis-diğer enfeksiyonlar ve menenjit-pnömoni hasta grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu da PCT'nin ciddi bakteriyel enfeksiyonların ayırımında önemli bir parametre olduğunu düşündürmüştür.

Lannergard ve ark. (204) yaptıkları çalışmada, CRP ve SAA değerlerini bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara göre daha yüksek saptamışlardır. Ancak CRP ve SAA bakteriyel enfeksiyonlar (pnömoni, streptokokkal faranjit, sepsis ve ağır sepsis) arasında değerlendirildiğinde aralarında fark saptanmamıştır. Huttunen ve ark. (205) tarafından çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, CRP ve SAA'nın bakteriyel menenjitli hastalarda bakteriyemi ve pnömonili hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, SAA menenjit grubunda pnömoni grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanırken, her iki grup arasında CRP değerleri arasında fark saptanmadı. Ayrıca menenjit ve pnömoni dışındaki gruplar arasında SAA düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. SAA menenjit tanısında CRP'ye göre daha güvenilir bir parametre olabilir. Ancak bunun gösterilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde PCT'nin invaziv bakteriyel enfeksiyonların ayırımında CRP ve SAA'ya göre daha önemli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Assicot ve ark. (208) yaptıkları bir çalışmada bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda PCT'in (6-53 ng/ml) kontrol grubuna (<0.1 ng/ml) göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca hastaları sepsis ve lokalize bakteriyel enfeksiyon olarak 2 grupta incelediklerinde, sepsis grubundaki hastalarda PCT seviyesinin lokalize bakteriyel enfeksiyon grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlar ve PCT seviyesinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Gendrel ve ark. (209) yaptıkları bir çalışmada, çocukları invaziv bakteriyel enfeksiyonlar (sepsis+menenjit), lokalize bakteriyel enfeksiyonlar (üriner enfeksiyon+pnömoni+otitismedia+bakteriyel gastroenterit, diğerleri) ve viral enfeksiyonlar olarak 3 gruba ayırmışlar ve PCT'nin bakteriyel ve viral enfeksiyonları birbirinden ayırt etmede CRP, interlökin 6 veya interferon alfa'ya göre daha iyi bir parametre olduğunu, aynı

zamanda bakteriyel enfeksiyonların şiddeti için de iyi bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir.

Rothenburger ve ark. (210) kardiyak cerrahi sonrası enfeksiyonlarda CRP ve PCT seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında hastaları sistemik enfeksiyon gelişen, lokalize enfeksiyon gelişen ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. CRP değerleri tüm gruplarda post operatif 1. günden itibaren yüksek saptanmış ve 3, 5 ve 7. günlerde de yüksek seyretmiş. PCT ise 1. günde sistemik enfeksiyon gelişen grupta lokalize enfeksiyon gelişen gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmış ve tedavi ile PCT düzeylerinde belirgin azalma gözlenmiştir. Tüm bunlara göre CRP'nin enfeksiyondan bağımsız akut faz yanıtı olarak yükselebileceğini, PCT değerinin ise hem enfeksiyonun saptanmasında hem de ciddiyetinin belirlenmesinde önemli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir.

Myeong ve ark. (211) ateş nedeni ile başvuran hastalarda yaptıkları bir çalışmada bakteriyemili hastalar ile lokalize enfeksiyonu olan hastalar arasında CRP'nin anlamlı farklılık göstermediğini, buna karşın PCT değerinin bakteriyemili hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ateş ile başvuran hastalarda PCT yüksekliğinin bakteriyemi ayırımında güvenilir bir parametre olduğunu belirtmişlerdir.

Huttunen ve ark. (205) yaptıkları çalışmada, CRP ve SAA düzeylerinin kritik hastalar ile kritik olmayan hastalar arasında farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Ancak SAA/CRP oranının yaşamını kaybeden hastalarda, yaşayan hastalara göre daha düşük olduğunu, ılımlı CRP artışı ve düşük SAA düzeylerinin hastalığın ciddiyeti açısından ek bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir.

Bizde çalışmamızda hastaları invaziv bakteriyel enfeksiyon (menenjit+sepsisli hastalar) ve lokalize bakteriyel enfeksiyon (pnömoni+üriner enfeksiyon+abse, selülit, peritonit gibi) olmak üzere 2 gruba ayırarak lökosit sayısı, ANS, CRP, PCT ve SAA düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda PCT invaziv bakteriyel enfeksiyon grubunda anlamlı olarak yüksek saptanırken, diğer parametrelerde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç diğer çalışmalarda olduğu gibi

enfeksiyonun ciddiyetinin belirlenmesinde PCT'nin CRP ve SAA' ya göre daha önemli bir parametre olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak çeşitli bakteriyel enfeksiyon tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastalarımızda CRP, PCT ve SAA değerleri birbirleri ile korelasyon göstermektedir. PCT invaziv bakteriyel enfeksiyonların tanısında daha önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların klinik durumlarının, semptom sürelerinin ve CRP, PCT ve SAA kinetiklerinin de dikkate alınarak birlikte değerlendirilmesi hastaların tanısında ve izleminde daha yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15: 74-80.
2. Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-7.
3. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994; 15:81-8.
4. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock:2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37: 666-8.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
6. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of infectious diseases*. 7th edition. Churchill Livingstone:Elsevier; 2010: 987-1010.
7. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 695–701.
8. DuPont HL, Spink WW. Infections due to Gram-negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. *Medicine* 1969; 48:307–32.
9. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A: Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics* 1998; 102: 18.
10. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ. Pediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG). Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Pediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94: 348–53.
11. Uzun O, Akalin HE. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital, *Clin Infect Dis* 1992; 15: 866-73.
12. Kurt C. Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik, "Güncel Bilgiler Işığında Sepsis", İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2006; 51: 17-26.
13. Kaplan S. Bacteremia and septic shock. In: Long SL, Pickering LK, Prober GC (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease* 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 2003: 810-25.

14. Stormorken A, Powell KR. Sepsis and septic shock. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Text Book of Pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: Saunders; 2004: 846-50.
15. Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. *Emerg Med Austr* 2004; 16: 125-34.
16. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112: 793-9.
17. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365-78.
18. Cottrill JG, Nadel S, Goldenstein B. Septicemia, toxin and inflammation-mediated syndromes: The systemic inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis and Septic Shock. In: SS Long, LK Pickering, CG Prober (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd edition. Churchill Livingstone: Elsevier; 2008: 99-110.
19. Dash N, Panigrahi D, Al Khusaiby S. Acute bacterial meningitis among children <5 years of age in Oman: a retrospective study during 2000-2005. *J Infect Developing Countries* 2008; 2: 112-5.
20. Narkeviciutei I, Bernatoniene J, Mikelionytei A et al. Aetiological diagnostics of acute bacterial meningitis in children. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:782-7.
21. Sigauque B, Roca A, Sanz S et al. Acute bacterial meningitis among children, in Manhica, a rural area in Southern Mozambique. *Acta Trop* 2008; 105: 21-7.
22. Leimkugel J, Adams FA, Gagneux S et al. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitidis* meningitis epidemics. *J Infect Dis* 2005; 192: 192-9.
23. Kabani A, Jadavji T. Sequelae of acute bacterial meningitis in children. *Antibiot Chemother* 1992; 45: 209-17.
24. Mani R, Pradhan S, Nagarathna S. Bacteriological profile of community acquired bacterial meningitis: a ten-year retrospective study in a tertiary neurocare centre in South India. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 108-14.
25. Chavez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 795-810.
26. Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26: 281-317.
27. Prober CG. Central nervous system infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007; 2512-24.
28. Saez-Llorens X, McCracken GH. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 3th edition. Churchill Livingstone: Elsevier; 2008; 284-91.

29. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990; 162: 1316-23.
30. Dawson KG, Emerson JC, Burns JL. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 816-22.
31. Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, et al. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 101.
32. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active surveillance team. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-6.
33. Makwana N, Riordan FA. Bacterial meningitis: the impact of vaccination. *CNS Drugs* 2007; 21: 355-66.
34. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-9.
35. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Children with Bacterial Meningitis Presenting to the Emergency Department during the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 522-8.
36. Ceyhan M, Yıldırım I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1089-96.
37. Oostenbrink R, Moons KG, Theunissen CC, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 161-4.
38. Nigrovic LE, Kupperman N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae. *Pediatrics* 2002; 110: 712-9.
39. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 32-42.
40. Saez-Llorens X, McCracken GH: Meningitis. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th edition. Philadelphia: Mosby; 2004: 373-90.
41. Schaad UB, Nelson JD, McCracken GH Jr: Recrudescence and relapse in bacterial meningitis of childhood, *Pediatrics* 1981; 67: 188-95.
42. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
43. McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003: 219-25.
44. Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am Fam Physician* 2004; 70: 899-908.
45. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Eng J Med* 2002; 346: 429-37.

46. Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 136-7.
47. Barson WJ. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 20.01.2012.
48. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004: 273-84.
49. Boyer KM. Nonbacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004 :260-73.
50. Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 4-7.
51. Rudan I, Tomaskovic L. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of incidence of clinical pneumonia among children under five years age. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 895-903.
52. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147-52.
53. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, et al. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006 ; 368: 1048-50.
54. WHO. *The World Health Report 2005: Redesigning child care: Survival, growth and development*. Geneva. <http://www.who.int/whr/2005/chap6-en.pdf>, 17.12.2011.
55. Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM, et al. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest* 2008; 118: 1291-1300.
56. Mulholland K. Global Burden of Acute Respiratory Infections in Children: Implications for Interventions. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 469-74.
57. Mulholland K. Magnitude of the problem of childhood pneumonia. *Lancet* 1999; 354: 590-2.
58. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; 361: 2226-34.
59. Williams BG, Gouws E, Boschi-pinto C, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 25-32.
60. T.C. Hükümeti – UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu. Aralık 2000: 103-85.
61. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N, (editörler). *Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hızlısıhha Merkezi Başkanlığı, Hızlısıhha Mektebi Müdürlüğü. 1Basım. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic.Ltd.Şti; 2006; 1-56.
62. Akut Solunum Yolu İnfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. In: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü. Ankara: Türkiye; 2004: 136-9.
63. Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F, ve ark. Türk Toraks Derneği Çocukluklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Toraks Dergisi* 2009; 10: 1-24.

64. Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. *Sem Pediatr Infect Dis J* 1998; 9: 217-33.
65. Mani CS, Murrey DL. Acute Pneumonia and its Complications. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008: 245-53.
66. Community Acquired Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age, <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia.htm>, Guideline 2005; 14: 1-16, 22.01.2012.
67. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2002; 57: 1-24.
68. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-8.
69. Michelow IC. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-7.
70. Lichenstein R, Suggs AH, Campbell J. Pediatric pneumonia. *Emerg Med Clin North Am*, 2003; 21: 437-51.
71. Talal Farha T, Thomson AH. The burden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 76-82.
72. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004; 9: 109-14.
73. Sinaniotis CA. Community-acquired pneumonia: Diagnosis and treatment. *Pediatr Pulmonol*, 1999; suppl. 18: 114-5.
74. Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community-acquired pneumonia in children. <http://www.uptodate.com>, 20.01.2012.
75. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia. *JAMA* 1998; 279: 308-13.
76. WHO Programme for Control of Acute Respiratory Infections. Acute respiratory infections in children. Case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers. WHO. Geneva, Switzerland. *Bulletin of World Health Organization* 1996; 74: 501-7.
77. Bachur R, Perr H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 166-73
78. Mahabbe-Gittens EM, Grup-Phelan J, Brody AS, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr* 2005; 44: 427-35.
79. Gadomski AM, Permutt T, Stanton B. Correcting respiratory rate for the presence of fever. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1043-9.

80. World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. In: practical guidelines for outpatient care. World Health Organization, Geneva, 1995. https://apps.who.int/chd/publications/ari/mgt_ari/ws28095m.htm, 17.12.2011.
81. Kramer MS, Roberts-Brauer R, Williams RL. Bias and "overcall" in interpreting chest radiographs in young febrile children. *Pediatrics* 1992; 90: 11-3.
82. Smith A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 31-40.
83. Rigsby CK, Strife JL, Johnson ND, et al. Is the frontal radiograph alone sufficient to evaluate for pneumonia in children? *Pediatr Radiol* 2004; 34: 379- 83.
84. Swingler GH. Observer variation in chest radiography of acute lower respiratory infections in children: a systematic review. *BMC Medical Imaging* 2001; 1: 1.
85. Swingler GH, Zwarenstein M. Chest radiograph in acute respiratory infections in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD001268.
86. Swingler GH. Radiologic differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review. *Clinical Pediatrics* 2000; 39: 627-33.
87. Heaton P, Arthur K. The utility of chest radiography in the follow-up of pneumonia. *NZ Med J* 1998; 111: 315-7.
88. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998; 351: 404-8.
89. Bradley JS. Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 592-8.
90. Oncu S, Erdem H, Pahsa A. Therapeutic options for pneumococcal pneumonia in Turkey. *Clin Ther* 2005; 27: 674-83.
91. Kumar P, McKean MC. Evidence based paediatrics: review of BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. *J Infection* 2004; 48: 134-8.
92. Craig JC. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 309-13.
93. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LMD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1441-59.
94. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 11-7.
95. Downs SM. American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement, Urinary Tract Subcommittee. Technical Report Summary: Urinary tract infections in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 54.
96. Long SS, Klein JO. Bacterial infections of the urinary tract. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious diseases of fetus and newborn*. 5th edition. Philadelphia: Saunders; 2001: 1035-46.

97. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298: 179–86.
98. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005; 116: 644–8.
99. Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, et al. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 44–54.
100. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 60–5.
101. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102: 16–21.
102. Sahsi RS, Carpenter CR. Does this child have a urinary tract infection? *Ann Emerg Med* 2009; 53: 680–4.
103. Crain EF, Gershel JC. Urinary tract infections in febrile infants younger than 8 weeks of age. *Pediatrics* 1990; 86: 363–7.
104. Hoberman A, Chao H, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123: 17–23.
105. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children American Academy of Pediatrics; Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999; 103: 843–52.
106. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 302.
107. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Philadelphia: Saunders Comp, 2004.
108. Wiswell TE, Smith FR, Bass JW. Decreases incidence of urinary tract infection in circumscised infants. *Pediatrics* 1985; 75: 901-3.
109. Wahl RA, Ball TM, Duncan B, Shapiro E. Office laboratory procedures, office economics, parenting and parent education, and urinary tract infection. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 605-14.
110. Sedberry-Ross S, Pohl HG. Urinary tract infections in children. *Curr Urol Rep* 2008; 9: 165–71.
111. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79–86.
112. Doganis D, Sifas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage. *Pediatrics* 2007; 120: 922-8.
113. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, et al. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2010; 125: 664–72.
114. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A):14-9.
115. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 417–22.

116. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal Infections of the urinary tract. *World J Urol* 1999; 17: 410.
117. Çelebi S, Hacimustafaoğlu M. Yenidoğan sonrası üriner sistem enfeksiyonu ve iki yıllık izlem sonuçları. *Çocuk Dergisi* 2003; 3: 106-13.
118. Hanson S, Jodal U. Urinary Tract Infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004: 1007-1025.
119. Steele RW. *Pediatric Infectious Disease*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1994; 239-57.
120. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003772.pub2/pdf>, 13.02.2012.
121. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003237.pub2/pdf>, 13.02.2012.
122. Shaikh N, Hobarman A. Acute management, imaging, and prognosis of urinary tract infections in children. <http://www.uptodate.com/online>, 21.01.2012.
123. Khera A, McGuire DK, Murphy SA et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 464–9.
124. Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimantasyon ve lökositler. *Ankem Derg* 2005; 19 (Ek 2): 80-4.
125. Batirel A, Gencer S, Ozer S. Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA). *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2003; 14: 220-4.
126. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* 2002; 15: 13-6.
127. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
128. Ellitsgaard N, Andersson AP. Changes in C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate after hip fractures. *Int Orthop* 1991; 15: 311-4.
129. Covey DC, Albright JA. Clinical significance of the erythrocyte sedimentation rate in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-A: 848-53.
130. Larsson S. C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res* 1992; 275: 237-42.
131. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 393: 287-93.
132. Pova P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
133. Meier-Ewert HK, Ridker PM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30.

134. Young B, Glesson M, Cripps AW. C-reactive protein a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-24.
135. Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 317: 379-85.
136. Fong Y, Lowry S. Tumor necrosis factor in pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 55: 157-70.
137. Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995; 16: 21-6.
138. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481-6.
139. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985; 230: 630-2.
140. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/ cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990 May; 161: 982-7.
141. Kono T, Otsuka M, Ito M et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-9.
142. Valmari P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in meningitis: Magnitude of the response related to bacterial species. *Infection* 1984; 12: 328-30.
143. Thomas NG. Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice. *Br J Hosp Med* 1997; 58: 521-3.
144. Ertuğrul Ö, Ertuğrul M.B. Prokalsitonin ve İnfeksiyon. *Klimik Dergisi* 2005;18: 59-62.
145. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83: 602-7
146. Meisner M. Procalcitonin: a new innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. In: Meisner M, (ed). *Biochemistry*. Stuttgart: Brahms Diagnostica. 3rd edition. New York: 2000
147. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-9
148. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S et al. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
149. Oberhoffer M, Waheedullah K, Meier-Heliman A et al. Sensitivity and spesificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alfa and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 1814-18.
150. Ortatatlı M, Özgüven V, Sengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 1999; 4: 151-155.
151. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61.
152. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-35.

153. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL et al. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care* 1999; 3: 11-6.
154. Nylen ES, Whang KT, Snider RH. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-6.
155. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 1-9.
156. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13.
157. Long SS, Nyquist AC. Laboratory manifestations of infectious diseases. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008: 1368-81.
158. Meisner M, Lohs T, Huettemann E et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79-87.
159. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88.
160. De Beer MC, Yuan T, Kindy MS. Characterization of constitutive human serum amyloid A protein (SAA) as an apolipoprotein. *J Lipid Res* 1995; 36: 526-34.
161. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 342-74.
162. Uhlir CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999; 265: 501-23.
163. Sellar GC, Jordan SA, Whitehead AS et al. The human serum amyloid A protein (SAA) superfamily gene cluster: Mapping to chromosome 11p15.1 by physical and genetic linkage analysis. *Genomics* 1994; 19: 221-7.
164. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
165. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute phase response. *Biochem J* 1998; 334: 489-503.
166. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 39-48.
167. Sönmez Ö. Plevral Efüzyonlu Hastalarda Serum C-Reaktif Proteinin Tanısal Değerinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Heybeliada Sanatoryumu Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim - Araştırma Hastanesi; 2005.
168. Patel H, Bramall J, Waters H, et al. Expression of recombinant human serum amyloid A in mammalian cells and demonstration of the region necessary for high-density lipoprotein binding and amyloid fibril formation by site-directed mutagenesis. *Biochem J* 1996; 318: 1041-9.

169. Cabana VG, Feng N, Reardon CA et al. Influence of apoA-I and apoE on the formation of serum amyloid A containing lipoproteins in vivo and in vitro. *J Lipid Res* 2004; 45: 317–25.
170. Habif S. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005; 43: 55-65.
171. Benson MD, Aldo-Benson M. Effect of purified SAA on immune response in vitro: Mechanisms of suppression. *J Immunol* 1979; 122: 2077-82.
172. Aldo-Benson MA, Benson MD. SAA suppression of immune response in vitro: evidence for an effect on T cell-macrophage interaction. *J Immunol* 1982; 128: 2390-2.
173. Shainkin-Kestenbaum R, Berlyne G, Zimlichman S et al. Acute phase protein, serum amyloid A, inhibits IL-1 and TNF-induced fever and hypothalamic PGE2 in mice. *Scand J Immunol* 1991; 34: 179-83.
174. Zimlichman S, Danon A, Nathan I et al. Serum amyloid A, an acute phase protein, inhibits platelet activation. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 180-6.
175. Preciado Patt L, Herschkoviz R, Fridkin M. Serum Amyloid A binds specific extracellular matrix proteins and induces adhesion of resting CD4 T cells. *J Immunol* 1996; 156: 11189-95.
176. Xu L, Badolato R, Murphy WJ et al. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol* 1995; 155: 1184-90.
177. Gatt ME, Urieli-Shoval S, Preciado-Patt L et al. Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 414-20.
178. Migita K, Kawabe Y. Serum amyloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Invest* 1998; 78: 535-9.
179. Suffredini AF, Fantuzzi G. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; 19: 203-14.
180. Malle E, DeBeer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein a prominent acute phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 427-35.
181. Whicher JJ, Chambers RE. Acute phase response of serum amyloid A protein and C reactive protein to the common cold on influenza. *J Clin Pathol* 1985; 38: 312-6.
182. Miwata H, Yamada T. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Child* 1993; 68: 210-4.
183. DeBeer FC, Mallya RK, Fagan EA et al. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982; 231-4.
184. DeBeer FC, Nel AE. Serum amyloid A protein and C reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: relationship to amyloidosis. *Thorax* 1984; 39: 196-200.
185. Glojnaric I, Casl MT, Simic D, Lukac J. Serum amyloid A protein (SAA) in colorectal carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 129-33.

186. Cocco E, Bellone S, El-Sahwi K et al. Serum amyloid A (SAA): a novel biomarker for uterine serous papillary cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 335-41.
187. Benson MD, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic, and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 36-42.
188. Benson MD, Eyanson S, Fineberg NS. Serum amyloid A in carcinoma of the lung. *Cancer* 1986; 57: 1783-7
189. Kareti J, Winikoff Y, Zimlichman S et al. Importance of serum amyloid A (SAA) level in monitoring disease activity and response to therapy in patients with prostat cancer. *Ural Res* 1984; 12: 239-41.
190. Casl MT, Bulatovic G, Orlic P et al. The diagnostic capacity of serum amyloid A protein for early recognition of kidney allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1901-4.
191. World Health Organisation. Vaccine research and development. Generic protocol for population-based surveillance of Haemophilus influenzae type B. Geneva 1996. <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9723.pdf>, 17.12.2011.
192. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
193. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Cistigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
194. Lebel M, Tapiero B. Bacteremia, Sepsis and Septic Shock. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). *Pediatric Infectious Diseases*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002; 279-95.
195. Çapraz H. SIRS, sepsis, sepsik şok olgularında tanı, takip ve prognoz kriteri olarak prokalsitonin, CRP, mannoz bağlayan lektin düzeylerinin önemi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Gühane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi; 2007.
196. Gürsu HA. Yenidoğan Sepsisi Tanısında Serum Amiloid A 'nın Önemi Ve CRP İle Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
197. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8: 12-20.
198. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J* 2003; 116: 538-42.
199. Pettila V, Hynninen M, Takkunen O et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1220-5.
200. Sümer Ş, Erayman İ, Arıbaş ET. Sepsisin Erken Tanısı ve Takibinde Prokalsitonin, C-Reaktif Protein, İnterlökin-6, İnterlökin-8 ve Endotoksinin Rolü. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010; 40: 27-36.

201. Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol* 2009; 29: 225-31.
202. Ayata A, Genç H, Sütçü R. Çocukluk çağı enfeksiyonlarının tanı ve takibinde prokalsitonin, neopterin ve C-reaktif proteinin rolü. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004; 2: 11-17.
203. Venkatesh B, Kennedy P, Kruger PS et al. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 20-26.
204. Lannergard A, Larsson A, Kragstjerg P et al. Correlations between serum amyloid A protein and C-reactive protein in infectious diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 267-72.
205. Huttunen T, Teppo AM, Lupisan S et al. Correlations between the severity of infectious diseases in children and the ratio of serum amyloid A protein and C-reactive protein. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 488-90.
206. Aslan Ö, Demir M, Atay A, Köseoğlu MH, Kaya M. Prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeyleri arasındaki korelasyon. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2011; 9: 61-66.
207. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K et al. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
208. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
209. Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-81.
210. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 275-9.
211. Kim MH, Lim G, Kang SY et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J* 2011; 52: 276-81.

EKLER

I. Kullanılan Kısaltmalar

ASAA	: Akut Faz Serum Amiloid A
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ANS	: Absolü Nötrofil Sayısı
ASYE	: Akut Alt Solunum Enfeksiyonu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C- Reaktif Protein
CSAA	: Yapısal Serum Amiloid A
DMSA	: Dimercaptosuccinic Acid
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
IL	: İnterlökin
LE	: Lökosit Esteraz
LP	: Lumbal Ponksiyon
MRI	: Manyetik Rezonans İnceleme
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
SAA	: Serum Amiloid A
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TKP	: Toplum Kaynaklı Pnömoni
TMP/SMX	: Trimetoprim/sulfametoksazole
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
VCUG	: Voiding Sistoüretrografi
VUR	: Vezikoüreteral Reflü

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde; uzmanlık eğitimimde katkısı olan ve tezimin tüm aŐamalarında yardımlarını esirgemeyen, klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetiŐmemde katkısı olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Solmaz ÇELEBİ'ye, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Betül SEVİNİR ve tüm hocalarıma, tez hazırlığı esnasında yardımlarını esirgemeyen Uzm Dr. Taner ÖZGÜR ve Uzm. Dr. Őefika ELMAS BOZDEMİR'e, tezimin istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Deniz SİĞIRLI'ya, eğitimim süresince klinik deneyimlerinden yararlandığım tüm uzmanlarıma, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Ülkü GÜL ve Dr.Meryem ÇETİN olmak üzere tüm asistan ve çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme, Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nurcan BULUR

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Afyon'un Çay ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Bolvadin 100. Yıl İlkokulu'nda, ortaöğrenimimi Balıkesir Savaştepe Öğretmen Lisesi'nde, lise eğitimimi Afyon Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 1994 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 1 Haziran 2000 yılında Tıp Fakültesinden mezun oldum. Nisan 2006 Tıpta Uzmanlık Eğitimi Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde uzmanlık eğitimine başladım.