

# KATKI Pediatri Dergisi

## KATKI Journal of Pediatrics

Cilt/Vol **44** • Sayı/No **1** • Ocak-Şubat-Mart **2025**

Yayın Sahibinin Adı	Hacettepe Üniversitesi
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü	Prof. Dr. Gülsev KALE
Editör	Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK, Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE
Sayı Editörü	Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ
Yayın Kurulu	Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK Prof. Dr. Hasan ÖZEN Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE
Yayın Türü:	Yerel Süreli Yayın
Yayın Dili:	Türkçe
Yayınlanma Biçimi:	Her 3 ayda bir yayımlanır
Yayın Tarihi:	Ocak-Şubat-Mart 2025
Yayın Yönetim Yeri:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İnternet Adresi	<a href="http://www.hapeged.org">www.hapeged.org</a>
E-Posta	<a href="mailto:pediatribasast@hacettepe.edu.tr">pediatribasast@hacettepe.edu.tr</a>
Tasarım	Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi Müdürlüğü

### Katkı Pediatri Dergisi

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı **Katkı Pediatri Dergisi**'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulundan izin alınmadıkça başkalarınınca yayınlanamaz, çoğaltılamaz.

**Katkı Pediatri Dergisi****Yürütme Kurulu**

Dr. Zeynep Özüm KADIOĞLU GÜNDÜZ

Dr. Fatih Enes BOZKURT

Dr. Ece İrem DEVECİ

Dr. Taha İkrım ÖZSÜMBÜL

Dr. Merve Deniz GENÇ

Dr. Eylül Nazlı SUNGUR

Dr. Egemen Yağız CEYLAN

Dr. Osman AYHAN

**Katkı Pediatri Dergisi****Danışma Kurulu**

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Zuhıl AKÇÖREN

Prof. Dr. Selin AYTAÇ EYÜPOĞLU

Prof. Dr. Benan BAYRAKCI

Prof. Dr. Yelda BİLGİNER

Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ

Prof. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ

Prof. Dr. Hülya DEMİR

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ

Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK

Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Ali VARAN

Prof. Dr. Songül YALÇIN

Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU

Prof. Dr. Şule YİĞİT

# İçindekiler

<b>1. Ateş patogenezi</b>	<b>5</b>
Prof. Dr. Ateş KARA ( <i>Ateşin etkilerini içerecek şekilde</i> )	
<b>2. Ateş ölçüm yöntemleri</b>	<b>12</b>
Uzm. Dr. Sare İLBAY	
<b>3. Ateş sınıflandırılması</b>	<b>19</b>
Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ ( <i>Odağı olmayan ateş [fever without source (FWS)] veya lokalize edici bulguları olmayan ateş [fever without localizing signs], nedeni bilinmeyen ateş [fever of unknown origin (FUO)], rekürren ateş, periyodik ateş, febril nötropeni tanımlarını içerecek şekilde</i> )	
<b>4. Üç aylıktan küçük bebeklerde ateş</b>	<b>27</b>
Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ, Uzm Dr. Sibel LAÇİNEL GÜRLEVİK ( <i>Yenidoğan bebekte ateş ve 3 aylıktan küçük bebeklerde akut odağı olmayan ateşi içerecek şekilde</i> ) [fever without source (FWS) veya lokalize edici bulguları olmayan ateş [fever without localizing signs]]	
<b>5. Üç aylık ve daha büyük çocuklarda ateş</b>	<b>44</b>
Prof. Dr. Yasemin ÖZSÜREKÇİ ( <i>Üç aylık ve daha büyük çocuklarda akut odağı olmayan ateşi içerecek şekilde</i> ) [fever without source (FWS) veya lokalize edici bulguları olmayan ateş [fever without localizing signs]]	
<b>6. Nedeni bilinmeyen ateş</b>	<b>52</b>
Prof.Dr. Yasemin ÖZSÜREKÇİ	
<b>7. Rekürren ateş ve periyodik ateş sendromları</b>	<b>61</b>
Prof. Dr. Yelda BİLGİNER, Uzm. Dr. Müşerref Kasap Cüceoğlu	
<b>8. Nötropenik ateş</b>	<b>79</b>
Uzm. Dr. Sare İLBAY	



# Ateş Patogenezi

## Fever Pathogenesis

Dr. Ateş Kara

Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

### ÖZET

Bu makale, ateşin tarihsel ve bilimsel boyutlarını inceleyerek, vücut sıcaklığındaki artışın nedenlerini ve etkilerini ele almaktadır. Ateş, insanlık tarihi boyunca hastalıkların bir belirtisi olarak kabul edilmiştir ve günümüzde hala tam olarak tanımlanamamaktadır. Vücut sıcaklığı, yaş, cinsiyet, metabolik hız ve çevresel faktörler gibi değişkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu makalede, ateş ile hipertermi arasındaki farklar açıklanmakta ve ateşin bağışıklık sistemi tarafından bir yanıt olarak nasıl oluştuğu detaylandırılmaktadır. Ateşin bazı enfeksiyonlar üzerindeki etkileri, bağışıklık sisteminin ateşi nasıl düzenlediği ve ateşin immün yanıt üzerindeki rolü incelenmektedir. Sonuç olarak, ateşin hem yararlı hem de zararlı etkileri olduğu; ancak aşırı yüksek sıcaklıkların organizma için tehlikeli olabileceği vurgulanmaktadır. Özellikle, 40°C üzerindeki sıcaklıkların bazı bağışıklık fonksiyonlarını artırırken, 42-43°C'lerde zararlı etkilerin ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Bu bağlamda, ateşin patojenlere karşı koruyucu bir mekanizma olarak işlev gördüğü; ancak aşırı sıcaklığın hücresel hasara yol açabileceği sonucuna varılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Ateş, hipertermi, vücut sıcaklığı

### ABSTRACT

This article examines the historical and scientific dimensions of fever and addresses the causes and effects of increased body temperature. Fever has been considered a symptom of diseases throughout human history and is still not fully defined today. Body temperature varies depending on variables such as age, gender, metabolic rate and environmental factors. This article explains the differences between fever and hyperthermia and details how fever occurs as a response by the immune system. The effects of fever on some infections, how the immune system regulates fever and the role of fever in the immune response are examined. As a result, it is emphasized that fever has both beneficial and harmful effects; however, excessively high temperatures can be dangerous for the organism. In particular, it is stated that temperatures above 40°C increase some immune functions, while harmful effects can occur at 42-43°C. In this context, it is concluded that fever functions as a protective mechanism against pathogens; however, excessive heat can lead to cellular damage.

**Key words:** Fever, hyperthermia, body temperature

Hastalıkların tedavisi ile ilgilenenler, çağlar boyunca hastalıkların altında yatan gerçek nedenlerini anlamaya çalışmış ve öncelikle gelişen şikayet ve semptomları araştırarak iyileştirmeye çaba göstermişlerdir. Hastalara verdiği rahatsızlık ve dışarıdan fark edilebilir olması nedeni ile de ateşe olan ilginin, insanlık tarihi kadar eski olduğunu kabul etmek hatalı olmayacaktır. Yazılı ilk tıbbi kayıtlar, milattan önce 1700'lü yıllara ait 48 ayrı vakanın ve tedavisinin anlatıldığı Edwin Smith Cerrahi Papürüsüne kadar uzanmaktadır. Eski Mısır'a ait bu belgelerde ateşin temasla yani dokunularak değerlendirilebileceği belirtilmektedir. Günümüzden 2500 yıl önce yazılmış olan Akadça çivi yazılarında da ateş ve bulaşıcı hastalıklar için kullanılan kelime "ummu" ve işaret aynıdır.

Ateşin farkındalığının insanlık tarihi kadar eski olmasına rağmen, bugün hala tam bir tanımı yapılabilmemiş değildir. Günümüzde kabul gören kaynak kitaplarda oral ölçümle vücut sıcaklığı fizyoloji kaynaklarında 38 °C'nin, dahiliye kaynak kitaplarında 37,6-37,8 °C'nin üzeri olarak tanımlanmakta, klasik pediatri kaynak kitaplarında ise normal vücut sıcaklığının yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Ancak pek çok bilimsel araştırma ve makalede 38 °C ve üzeri ateş sınırı olarak değerlendirilir. Sonuç olarak, ateşin kesin olarak belirtilen bir değer yerine, vücut sıcaklığının normalin üzerinde olması hali olarak tanımlanması daha sık olarak kabul edilmektedir. Bu şekilde kesin rakamsal değer içermeden bir tanımlama yapılması, vücut sıcaklığının; yaş, cinsiyet, metabolik hız, dış ortam sıcaklığı, günün zamanına bağlı olarak değişebilir olmasından kaynaklanmaktadır. Vücut sıcaklığı yaşa bağlı olarak değişim gösterir; normal vücut sıcaklığı çocuklarda, yetişkinlere göre daha yüksektir, bazal merkez sıcaklığı, yetişkinlerin seviyesine inmeye bir yaşından sonra başlar ve puberteye kadar devam eden bu tedrici azalma, kızlarda 13-14, erkeklerde 17-18 yaşında yetişkin seviyelerine inmiş olur. Aktiviteye bağlı olarak da vücut sıcaklığında yükselme olabilir, egzersiz sırasında, metabolik hız arttığı için vücut sıcaklığı 38,5 °C'nin üzerine çıkabilir, dinlenme sırasında da 37 °C'nin altına düşebilir. Vücut ısı kaybının yaklaşık %60'ının radyasyonla gerçekleştiği için yenidoğan ve süt çocuğu döneminde bebeğin fazla giydirilmesi veya üzerinin örtülmesi vücut sıcaklığında yükselmeye neden olabilir. Yaşamın diğer dönemlerinde de radyasyonla vücut ısı kaybı önemli rol oynadığı için dış ortam sıcaklığı da vücut sıcaklığının kontrolünde önemli rol oynar. Dış ortam sıcaklığının artması ile birlikte, metabolik süreç içerisinde ortaya çıkan ısının, vücuttan kaybı zorlaşır. Bu dönemde asıl kayıp terleme ile olmaya başlar.

Ayrıca, vücut sıcaklığı gün içinde değişim gösterir, memelilerde genel olarak sirkadyen ısı kontrolü gün ışığından ve vücut saatinden etkilenir; bu ritmik özellik yaşamın ilk iki yılından sonra ortaya çıkmaya başlar. Vücut sıcaklığı sabahtan akşama kadar 0,5 °C -1 °C kadar artar ve akşamüstü en yüksek değerine ulaşır, bazı kişilerde vücut sıcaklığının biyoryitmünde daha da belirgin değişim tespit edilebilir. Tüm bunlara ilave olarak erişkin kadınlarda vücut sıcaklığının aylık ritmik özelliği vardır, hormonal duruma bağlı olarak ovülasyondan sonraki vücut sıcaklığı 0,5 °C -1 °C daha yüksek olur.

Genel olarak vücut sıcaklığının her yükselişine "ateş" denilse de, ateş ile "hipertermi" gelişimi ve altta yatan nedenleri açısından farklıdır. Ateş beyindeki sıcaklık-ayar merkezlerinin uyarılarak, daha yüksek bir ısı değerine göre yeniden düzenlenmesidir. Bu nedenle ısı oluşumunu artırmak için titreme, ısı kaybını azaltmak için periferik vazokonstriksiyon ve üzerini örtme, kalın giysiler giyme şeklinde davranış değişiklikleri gelişir.

Hipertermide ise sıcaklık ayar merkezinin duyarlılığında herhangi bir değişiklik olmaz. Ancak çevre sıcaklığının artması ve kas gevşeticiler gibi ilaçlar nedeniyle vücut sıcaklığının yükselmesi söz konusudur. Kişi vücut sıcaklığını düşürmek için davranış değişiklikleri gösterir. Bunun en iyi örneği sıcak bir ortamda yapılan egzersiz veya sauna sonrası görülür; terlemede artış, sıvı alımı isteği gibi. Ateş ile hipertermi ayırımında en basit ifade; ateşi yükselen kişi üşüdüğünü, hipertermik kişi ise vücudunun ısındığını hisseder.

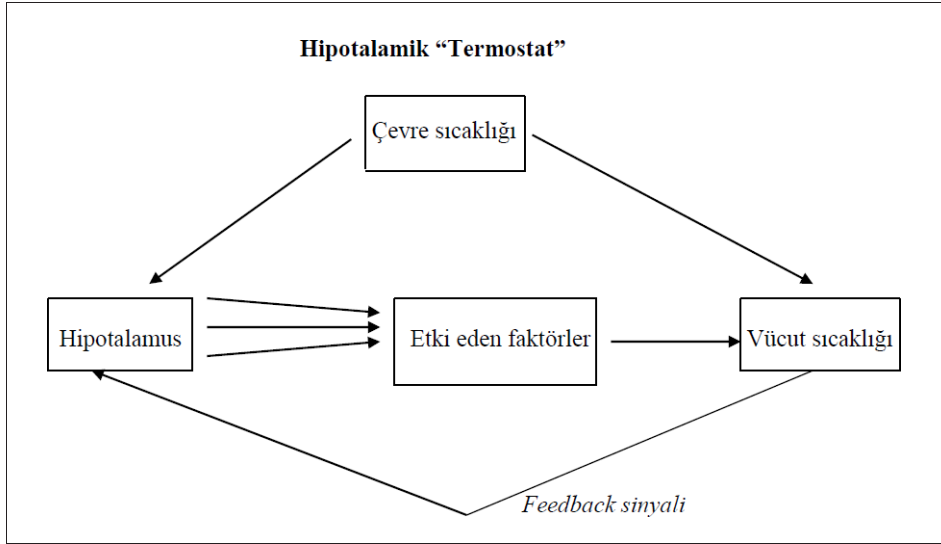
Ailelerin çocuk acil servislerine ve çocuk polikliniklerine en sık başvuru nedeni olan ateş, vücut sıcaklığının normal değerlerin üzerinde olması olarak tanımlanır. Genellikle, akut bir enfeksiyonun başlangıcında ortaya çıkan ilk bulgudur ve çocukluk çağında sıklıkla respiratuvar sistem enfeksiyonlarına bağlıdır. Kendi kendine düzelen bir viral enfeksiyonun bulgusu olabileceği gibi, mortalitesi yüksek ciddi bir enfeksiyonun da işareti olabilir. Ayrıca hastalığın ilerlemesinin işareti olarak hastalık süresince izlenen bir göstergedir.

Vücut sıcaklığının en iyi göstergesi merkez vücut sıcaklığı “*core temperature*”dur. Merkez vücut sıcaklığı, pulmoner arterden yapılan ölçüm ile tespit edilir ve aksiller ölçümden 1°C, oral ölçümden 0,4°C kadar yüksek, rektal ölçüme göre 0,2°C düşüktür.

Normal termoregülasyon, hipotalamus, limbik sistem, alt beyin sapı, retiküler formasyon, spinal kord ve sempatik ganglionları içeren bir nöral bağlantı şebekesinin tümü tarafından düzenlenir. Termoregülasyonun yönetiminde rostral hipotalamusun içinde ve yanında yer alan bir bölge de büyük öneme sahiptir. Bu bölge, septumu ve anterior hipotalamusun preoptik nükleusunu içeren “preoptik alan’dır” (POAH). En basit şekliyle, POAH vücut sıcaklığını bir ayar noktası civarında tutar. Bu termonötral sıcaklık ayar noktası, ısıya duyarlı nöronların dengeleme işlevleri ile düzenlenir. Bu nöronlar çekirdek cisim ve periferden gelen afferent mesajları bir araya getirerek, ısı üretimini veya harcanmasını kontrol eden çeşitli davranışsal ve fizyolojik cevapların oluşmasını sağlarlar. Ateş, hipotalamik ayar noktasının yükselmesini takiben, vücut sıcaklığının artırılması şeklinde düzenlenmesini ifade eder. Hipotalamik termostatta, norepinefrin ve 5-hidroksitriptamin sinaptik mediatörlerdir ve ayar noktasında ise bu görevi asetilkolin yerine getirmektedir. Ekzojen pirojenler ve endojen olarak üretilen moleküller ateşe neden olabilirler. Bu endojen moleküller, vücutta sentezlenen ve kan dolaşımı yoluyla hipotalamusa iletilen heterojen bir grup polipeptittir. Bunlar arasında interlekin-I (IL-I), tümör nekrozis faktör (TNF), lenfotoksin ve interferon (INF) yer alır. Çoğu endojen pirojenler, hipotalamusta lokal prostaglandin üretimini artırarak etki gösterirken, diğerleri hipotalamik ayar noktasını yükseltirler.

Hipotalamusun etkisi altında, yükselmiş sıcaklık ayar noktasına erişinceye kadar ısı üretimi ve ısı korunması yönündeki fizyolojik ve davranışsal fonksiyonlar uyarılır. Ateşi takiben, tipik erken davranışsal değişiklikler daha sıcak bir ortam bulmaya çalışmak ve giyinmektir. Fizyolojik değişiklikler ise, kutanöz vazokonstriksiyon ile tiroid hormonları, glukokortikoidler ve katekolaminlerin artmış salınımı aracılığıyla titreme şeklinde kendini gösteren ısı üretimidir (Şekil 1).

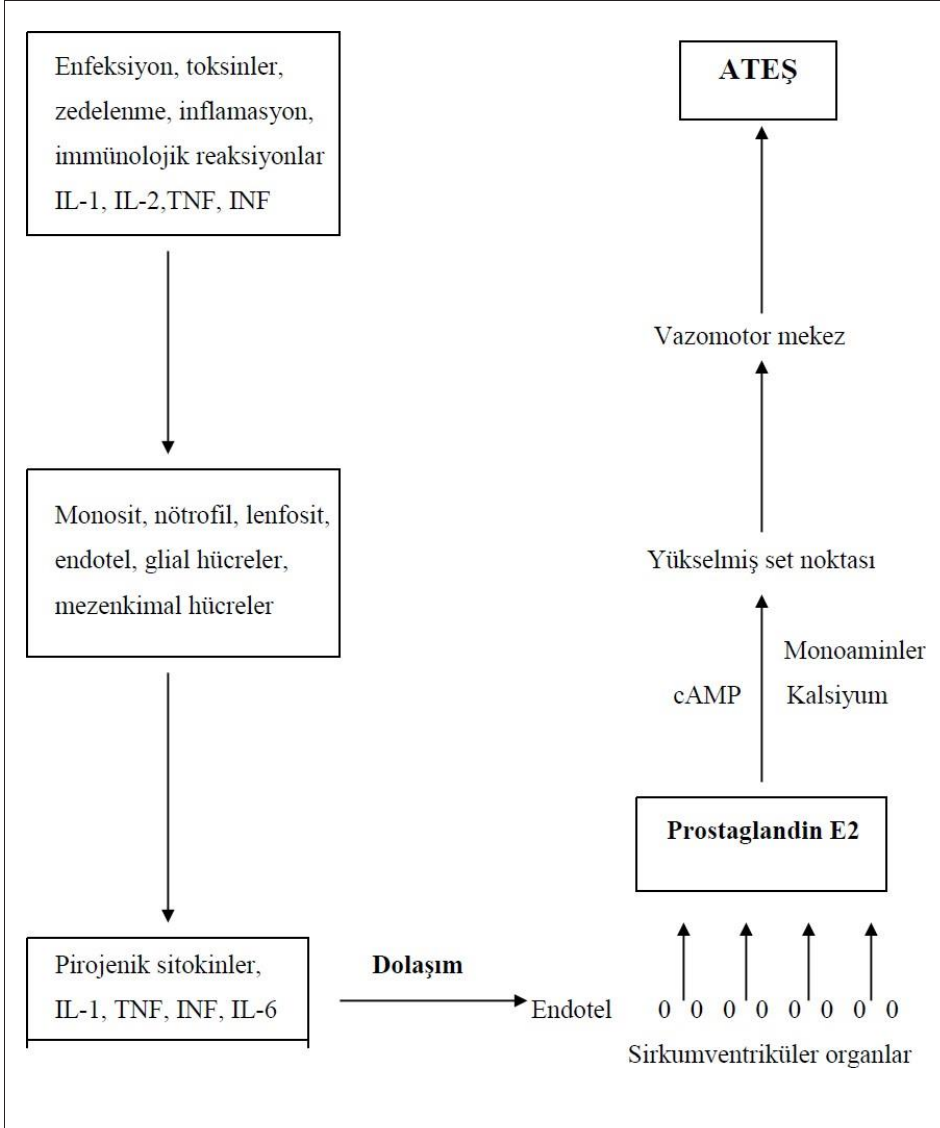
Son yıllarda ateş oluşumunda rol oynayan pek çok mediatör tanımlanmıştır. Doku hasarına ve enfeksiyona karşı kuvvetli bir inflamatuvar cevap oluşturan “endojen pirojenler” polipeptid sitokinleri ve INF’ları içermektedir. İnterlekin-Ip (IL-Ip),



**Şekil 1.** Ateşi oluşturan etmenler

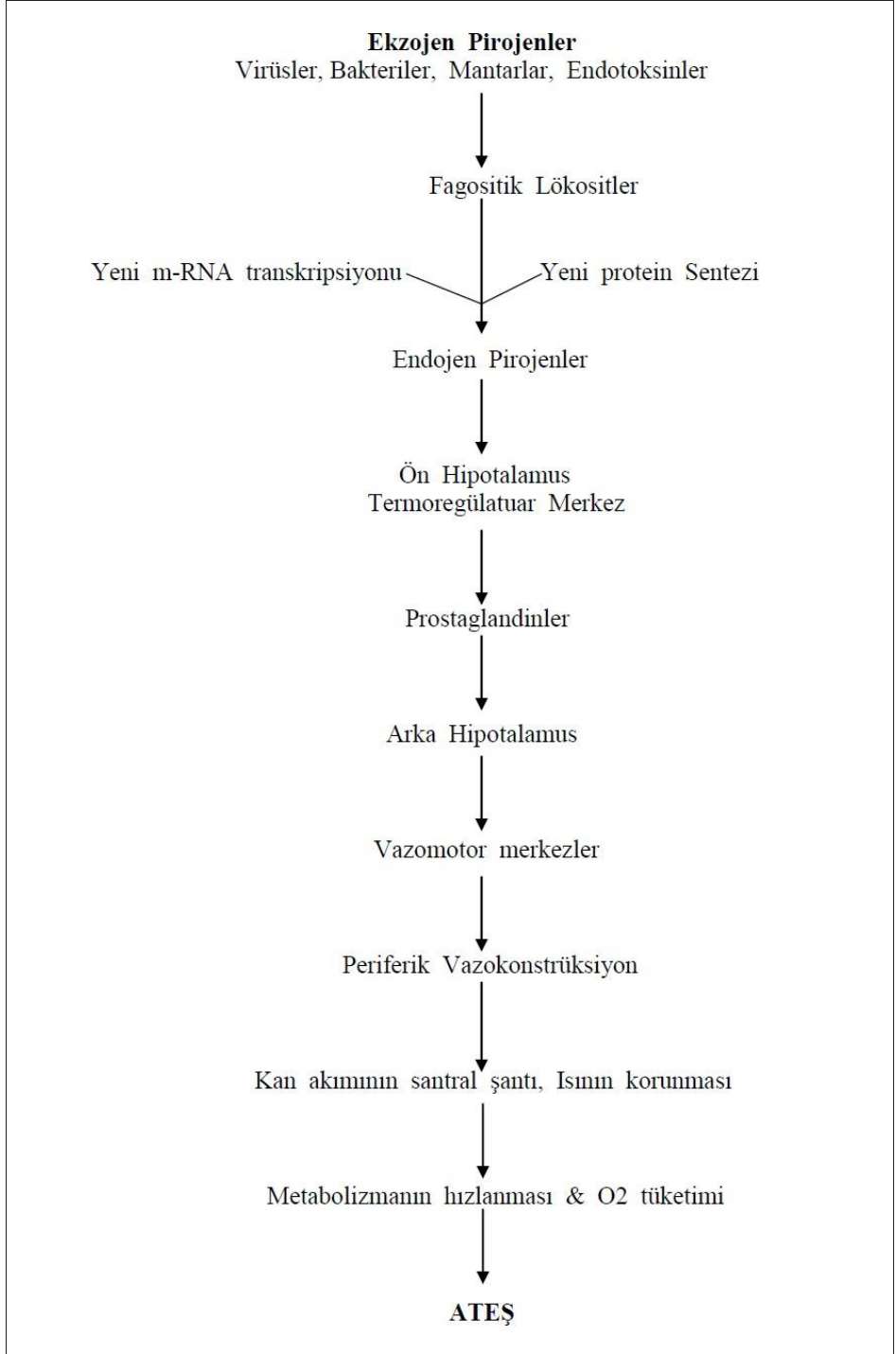
tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi pek çok pirojenik sitokinler hipotalamus üzerine direkt etki ile ateş cevabı oluştururlar. Mikrobiyal yüzey komponentleri gibi, ekzojen pirojenler sıklıkla pirojenik sitokinleri uyarmak yoluyla ateş oluşumunda rol oynarlar. Gram negatif bakterilerin dış membran lipopolisakariti (endotoksin) ise, hipotalamus seviyesinde IL-1 $\beta$ 'ninkine benzer fonksiyon gösterme kapasitesine sahiptir. Bu sinyaller POAH bölgesinde, başta PGE2 olmak üzere diğer mediatörlerin salınımına neden olurlar. PGE2 ateş cevabında başlangıç mediatörü olarak kabul edilmektedir. Preoptik nukleuslar termoregülatuar ayar noktasının yükselmesiyle, PGE2'ye cevap olarak kendi intrensek sıcaklık düzeylerini değiştirebilen E-prostanoid (EP) reseptörleri taşımaktadırlar. PGE2 için bilinen 4 hücrel reseptör (EP1-EP4) bulunmaktadır. Ateş oluşumunda rol oynayan özel reseptör alt tipi ise bilinmemektedir. Farelerde hem ekzojen (endotoksin) hem de endojen pirojenlere karşı ateş cevabında nöronal PGE2 reseptör alt tiplerinden EP3'e gereksinim duyulurken, hayvan deneyleri EP4 reseptörlerine olan ihtiyacı göstermiştir. Türler arasında, ateş oluşumunu tetikleyen PGE2-EP reseptör birleşimini takiben, hücre içinde meydana gelen olaylar henüz tam olarak anlaşılmalı değildir (Şekil 2, 3).

Ateş immün sistem tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Propiretik mesajların oluşumunu tetikleyen inflamatuvar uyarı endojen antipiretik maddelerin salınımını sağlamaktadır. Arjinin vazopressin (AVP),  $\alpha$ -melanosit stimüle edici hormon ( $\alpha$ -MSH) ve glukokortikoidler hem santral hem periferik etki ile ateşi sınırlamaya yönelik aktivite gösterirler ve ateş cevabının tehlikeli düzeylere ulaşmasını önlemede büyük öneme sahiptirler. Sitokinlerden IL-10'nun ateşin baskılanması da dahil olmak üzere, pek çok anti-inflamatuvar özellikleri bulunmaktadır. Ek olarak, özel sitokrom P-450 enzimleri ile oluşturulan ve epoksieikozanoidler diye bilinen bir grup lipid bileşikler de ateşin ve inflamasyonun sınırlandırılmasında çok önemli bir role sahiptirler.



Şekil 2. Ateşin şeması.

Ateşin faydalı olduğuna dair birçok klinik tartışma yapılmasına rağmen, kesin olarak bilimsel yollarla kanıtlanmış değildir. Bununla birlikte laboratuvar ortamlarında ateş, bazı bakteriyel ve viral enfeksiyonlar için, uygun olmayan bir ortam yaratıyor gibi görünmektedir. *Streptococcus pneumoniae* gibi bazı patojenler yüksek ısı derecelerinde çoğalma ve yaşamsal fonksiyonlarında kayıplara uğradığı görünmektedir, diğerleri serumun veya antimikrobiyal ajanların bakterisidal etkilerine daha duyarlı hale gelmektedirler. Ayrıca, ateş, konak savunması için daha iyi bir çevre hazırlayabilir. İnsanlarda ve diğer memelilerde mononükleer hücrelerin ürünü olan “lökosit



Şekil 3. Ateş Patofizyolojisi

migrasyon inhibitör faktör” ve T-hücre aktivasyonu gibi hücrel fonksiyonlar invitro yüksek sıcaklık derecelerinde artmaktadır. Nötrofil fonksiyonlarının 40°C’de arttığı, düşük sıcaklık derecelerinde ise azaldığı ve yine makrofaj oksidatif metabolizmasının 40°C’de artış gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bazı antimikrobiyal ajanlar yüksek sıcaklık derecelerinde daha fazla aktivite göstermektedirler. Zıt olarak, memeli doğal öldürücü hücre aktivitelerinin ve sitotoksik T lenfositlerin oluşumunun yüksek sıcaklık derecelerinde bozulduğu bildirilmektedir. Bazı konak savunma fonksiyonlarının in vitro 40°C’de artış göstermesine karşın, 42-43°C’lerde azalması, çok yüksek sıcaklık derecelerinin organizma için zararlı olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak invitro 42°C veya üzerindeki hiperpireksik sıcaklık derecelerine maruz kalındığında veya sıcak çarpmasında, nötrofil morfolojisinde meydana gelen değişikliklerin ciddi hücre hasarını gösterdiği de bildirilmiştir. Ancak ateş, rahatsızlık oluşturmakta ve böylece, aktivitenin kısıtlanmasını, istirahat edilmesini ve muhtemelen tıbbi bakımı zorlamaktadır.

### Kaynaklar

1. Blumenthal I. Fever-concepts old and new J R Soc Med; 1997; 90: 391-394.
2. Bonadio WA. Defining fever and other aspects of body temperature in infants and children. *Pediatr Ann* 1993;22:467-473.
3. Docherty B, Foudy C. Homeostasis part 3: temperature regulation. *Nurs Times*. 2006; 102: 20-1.
4. Ng DK, Lam JC, Chow KW. Childhood fever revisited. *Hong Kong Med J*. 2002; 8: 39-43.
5. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Arch Dis Child*. 2006; 91:351-356.
6. Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1870-1881.
7. Kluger MJ. Fever revisited. *Pediatrics* 1992;90:846-850.
8. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy. Physiologic rationale, diagnostic implications and clinical consequences. *Arch Intern Med* 2000;160:449-456.
9. Yurdakök M. Doğa ve insan açısından ateş. *Katkı Pediatri Dergisi* 1993;14:383-396.
10. Kluger MJ. Fever. *Pediatrics* 1980; 66:720-724.
11. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994;330:1880-1886.

# Ateş Ölçüm Yöntemleri

## Fever Measurement Methods

**Dr. Sare İlbay\***

Uzman Doktor, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü

### ÖZET

Bu makalede vücut sıcaklığı ölçümünün tarihçesi ve yöntemlerinden bahsedilmektedir. Vücut sıcaklığı anatomik bölge ve zaman dilimine göre değişir. Bir çalışmada, erişkinlerde ağızdan ölçülen ortalama sıcaklık  $36,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  olarak bulunmuş, normal ateş eşiği sabah  $37,2^{\circ}\text{C}$  ve öğleden sonra  $37,8^{\circ}\text{C}$  olarak belirlenmiştir. Rektal ölçümler genellikle iç sıcaklığa en yakın olarak kabul edilse de, şok durumlarında bu ölçümlerde tutarsızlıklar gözlemlenmiştir. Sağ atrium, iç sıcaklığı ölçmek için ideal bir bölge olarak düşünülür ve özofagus, kulak zarı ve mesane ölçümleri de geçerli alternatiflerdir. Fizyolojik faktörler ve çevresel koşullar vücut sıcaklığı ölçümlerini etkiler. Yaş, cinsiyet ve sirkadyen ritimler de sıcaklık üzerinde değişikliklere yol açar. Ateş, doğal bir savunma mekanizması olarak kabul edilmesine rağmen, hastalık süreçlerindeki etkileri tartışmalıdır ve ateşin nasıl yönetileceğine dair kılavuzlar sürekli gelişmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Vücut sıcaklığı, vücut sıcaklığı ölçümü, sirkadyen ritim.

### ABSTRACT

This article discusses the history and methods of body temperature measurement. Body temperature varies according to anatomical site and time period. In one study, the average temperature measured orally in adults was found to be  $36.8 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ , with the normal fever threshold determined as  $37.2^{\circ}\text{C}$  in the morning and  $37.8^{\circ}\text{C}$  in the afternoon. Rectal measurements are generally considered to be closest to core temperature, but inconsistencies have been observed in these measurements in shock states. The right atrium is considered the ideal site for measuring core temperature, and esophageal, tympanic, and bladder measurements are also valid alternatives. Physiological factors and environmental conditions affect body temperature measurements. Age, gender, and circadian rhythms also lead to changes in temperature. Although fever is considered a natural defense mechanism, its effects on disease processes are controversial, and guidelines on how to manage fever are constantly evolving.

**Key words:** Body temperature, body temperature measurement, circadian rhythm.

Tıp tarihinde vücut sıcaklığı monitörizasyonunun hastalıkların tanısında kullanılması pratiğinin ne zaman başladığı belirsizdir. Vücut sıcaklığını ölçmek için kullanılan en eski aletlere ait kayıtlar MÖ 1. ve 2. yüzyıllarda Bizanslı Philo ve İskenderiyeli Hero'nun icatlarına aittir. Ateş çizelgesi yapılmasını öneren ilk kaynak MS 10. yüzyıl hekimlerinden Akhawayni'ye aittir. Termometrelerin ve ateş monitörizasyonunun tıbbi kullanımının yerleşmesi 1868'de Carl Reinhold ve August Wunderlich tarafından yayınlanan “*Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten (Hastalıklarda Vücut Sıcaklığının Seyri)*” adlı kitapla olmuştur. Wunderlich vücut sıcaklığının diüurnal değişimini ortaya koymuş, normal vücut sıcaklığının tek bir değer olmak yerine “bir aralık” olduğunu vurgulamıştır. Ateş klinisyenler için klinik incelemenin önemli parametrelerinden birisi olarak kabul edilmesine rağmen vücut sıcaklığının nereden ve nasıl ölçüleceği tartışması sonuçlanabilmiş değildir.

Uluslararası Fizyolojik Bilimler Komisyonu ateş tanımını “konakçı tarafından patojen veya yabancı olarak tanınan canlı (mikroorganizmalar) ya da cansız varlıkların invazyonuna çok hücreli canlıların (konakçı) savunma mekanizmalarının bir parçası olarak vücut iç (core) sıcaklığının artması durumu” şeklinde yapmıştır. Klinik olarak ateş, pirojen aracılı olarak vücut sıcaklığının normal aralığın üzerine çıkması olarak tanımlanabilir. Bu klinik tanım vücut sıcaklığının ölçüldüğü vücut alanı ve gün içinde endojen diüurnal ritim ve günlük aktivitelere yanıt olarak değişken oluşunu göz ardı etmesi nedeniyle yetersizdir. Vücut sıcaklığının artması ateş yanıtının yalnızca bir parçasıdır. Ateş yanıtı sadece hastalığa karşı oluşan vücut sıcaklığının yükselmesi olmayıp, akut faz reaktanlarının artışı ile çok sayıda fizyolojik, endokrinolojik ve immünolojik sistemin aktif hale geldiği karmaşık bir reaksiyondur. Ateş hipertermiden ayırt edilmelidir. Ateş sırasında termoregülasyon ile vücut sıcaklığı arttırılmaya çalışılır, titreme yoluyla ısı üretimi arttırılıp periferik vazokonstriksiyonla ısı kaybı azaltılır. Hipertermide ise termoregülasyon terleme yoluyla ısı kaybını artırıp vücut sıcaklığını azaltmaya çalışılır. Bazı fizyologlar ise ateşi bir çeşit hipertermi olarak kabul eder.

Normal vücut sıcaklığı ölçüm yapılan anatomik bölgeye ve gün içinde diüurnal ritme göre değişim göstermekle birlikte, oral yoldan ölçümle 700 erişkinde yapılan bir çalışmada ortalama vücut sıcaklığı  $36,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada gün içinde en düşük sıcaklık sabah saat 06:00'da ortalama  $36,4 (36-37,1)^{\circ}\text{C}$ , en yüksek sıcaklık ise saat 16:00-18:00'de ortalama  $36,9 (36,3-37,7)^{\circ}\text{C}$  olarak kaydedilmiştir. Buna göre sabah erken saatlerde  $37,2^{\circ}\text{C}$  ve üzeri, öğleden sonraki saatlerde  $37,8^{\circ}\text{C}$  ve üzeri vücut sıcaklıkları ateş olarak kabul edilebilir. Wunderlich gün içinde vücut sıcaklığı en çok  $37^{\circ}\text{C}$  bulunduğu için normal vücut sıcaklığını  $37^{\circ}\text{C}$ , kendi hasta grubunda  $38^{\circ}\text{C}$  üzerini ateş olarak kabul etmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) kritik ateşli erişkin hasta yönetimi kılavuzunda  $38,3^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş olarak kabul edilmiştir.

Vücut sıcaklığının ölçümünde kullanılan termometreler klinikte önemli aletlerden biridir. Termometre ile yapılan ölçümler birden fazla değişkenden etkilendiğinden optimum termometre ve ölçümden bahsedilememektedir. Vücut sıcaklığının ölçüldüğü anatomik bölge önemli parametrelerden biridir. Vücut iç (core) sıcaklığı, beyin ve iç organlar ile büyük damar dolaşımındaki kanın yarattığı sıcaklıktır. Yüzeysel vücut (kabuk) sıcaklığı ise cilt, cilt altı yağ doku, kaslar ve kemiklerin sıcaklığıdır. İç organların metabolik hızları, kan akımından aldıkları pay, vücut yüzeyine göre

pozisyonları organlar arasında bazal sıcaklık farkına neden olabilir. Organların bazal metabolik hızlarındaki farklılığın organlar arasında  $1,3^{\circ}\text{C}$ 'ye varan sıcaklık farkı yarattığı görülmüştür. Ağır egzersiz sırasında kas kitlesi çok daha büyük sıcaklık farkı yaratabilir. İçinde bulunulan ortamın sıcaklığı, anatomik bölgeler arasında farklı sıcaklıklar oluşmasına katkısı olan diğer etkidir. Rektumdan vücut sıcaklığı ölçmenin iç sıcaklığa en yakın sıcaklık ölçme yolu olduğu genel kabul görse de rektumdan ölçülen sıcaklığın, iç sıcaklığın ana parçalarından olan pulmoner arter kanı sıcaklığından belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca şokta kan akımındaki yeniden düzenleme ile rektal perfüzyon azaldığında rektumdan vücut sıcaklığı ölçümü yine vücut iç sıcaklığını yansıtmayacaktır. Yenidoğan ve küçük bebeklerde de rektal sıcaklığın vücut iç sıcaklığı ile korele olmadığı görülmüştür. Sağ atriyumun tüm organlardan dönen kanın toplandığı bölge olmasıyla vücut iç sıcaklığını ölçmek için en ideal bölge olduğu düşünülmektedir. Sağ atriyum sıcaklığına en yakın ölçümler özofagus, timpanik zar (kulak zarı) ve mesaneden yapılan ölçümlerdir. Kulak zarı hipotalamusu da besleyen temporal arter yoluyla kanlandığı için iç sıcaklığı yansıtacak, klinik olarak kullanıma uygun bir anatomik bölge olduğu düşünülmüştür. Kızılötesi termometrelerle timpanik zardan vücut sıcaklığı ölçümü yaygın kullanılmaktadır. Ancak çeşitli klinik çalışmalarda farklı termometrelerle timpanik zardan ölçümlerde, hipotermi ve hipertermi durumunda oral ve rektal yoldan ölçülen vücut sıcaklığı ile korele olmayan değişken sonuçlar bildirilmiştir. Aynı düşünceyle temporal arter üzerinden yine kızılötesi termometrelerle ölçüm yapılmış, çalışmalarda timpanik zar ölçümlerine benzer şekilde tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Aksiller termometreler pek çok ülkede sıklıkla kullanılıyor olmasına rağmen, vücut iç sıcaklığını yansıtmadığı bilinmektedir. Epidemiler sırasında havaalanı gibi mekanlarda kızılötesi termometrelerle yüzden vücut sıcaklığının toplu taranmasının doğru sonuçlar vermediği görülmüştür. Çocuklarda farklı anatomik bölgelerdeki varyasyonlar daha belirgindir. Ayrıca ölçüm yapılan anatomik bölgedeki lokal enflamasyon varlığı (otit, stomatit, mukozit, proktit gibi) yanıltıcı sonuçlar oluşturabilir.

Rektal yol, oral yol ve kulak zarından vücut sıcaklığı ölçümleri birbirine yakın ve ilişkili görünmektedir. Standardizasyon için güvenilir formüllerle ölçüm yapılan anatomik bölgeden standarda göre çevirme yapmak uygun olabilir. Bir çalışmada eş zamanlı rektal sıcaklık oral sıcaklığı  $0,4^{\circ}\text{C}$ , kulak zarı sıcaklığı oral sıcaklığı  $0,8^{\circ}\text{C}$  geçmektedir. Kulak zarı, oral yol ve aksilla vücut sıcaklığı ölçümünde sık kullanılan anatomik bölgelerdir. Aynı yol ve termometreyle ölçmek, gerekli durumlarda ikinci bir bölgeden kontrolünü sağlamak daha güvenilir sonuçlar ortaya koyabilir.

Vücut sıcaklığı günün farklı saatlerinde, farklı yaş gruplarında ve kadınlar ile erkekler arasında da değişkenlik gösterir. İnsanlarda sirkadyen ritme göre vücut sıcaklığı en yüksek akşamüzeri ve akşamın erken saatlerinde, en düşük sabah erken saatlerde kaydedilmiştir. Yenidoğanların erişkinlerde görülen bu ritme 10 haftalıktan itibaren ulaştığı görülmüştür. Gece mesaisinde çalışan veya nöropsikiyatrik hastalığı olan bireylerde bu ritmin bozulduğu belirlenmiştir. Yaşlılarda gençlere göre daha düşük vücut sıcaklıkları kaydedilirken, kadınların bazal vücut sıcaklığı erkeklerden  $0,3^{\circ}\text{C}$  daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca kadınlarda ovulasyon döneminde vücut sıcaklığında  $0,5^{\circ}\text{C}$  artış kaydedilmiş, bu veri ovulasyon takibi için klinik kullanıma girmiştir. Gebeliğin ilk trimestrinde ortalama vücut sıcaklığı  $0,3^{\circ}\text{C}$  daha yüksektir.

Fizyolojik durumlar dışında egzersiz, ilaçlar, beslenme sonrası sindirim sisteminin aktivasyonu, komorbid hastalıklar, ortam sıcaklığı ve nemi, mevsimler ve yerel iklim hem vücut sıcaklığını kontrol eden mekanizmalarda, hem de anatomik bölgelerde lokal etkileri ile vücut sıcaklığı ölçümünde farklılıklar doğurabilir. Egzersiz sırasında ölçülen vücut sıcaklığı bazal vücut sıcaklığının 3 °C kadar üzerinde olabilir. Mukozit varlığı oral yoldan ölçümlerde yaklaşık 0,9°C artışa neden olabilir.

Vücutta termoregülasyon ile iç sıcaklık kontrol altında tutulur. Ciltte çok sayıda ısı duyarlı sensörler yer alır. Soğuk ortamda vücut iç sıcaklığını korumak için sempatik aktivasyonla ciltte vazokonstriksiyon ile ısı kaybı önlenir, titreme yoluyla kaslarda, ayrıca kahverengi yağ dokusunda ısı üretimi gerçekleşir. Sıcak ortamda ise vücuttan ısı kaybını arttırmak için periferik vazodilatasyon olur, terleme ve solunum sayısı artar. Termoregülasyon merkezinin preoptik ön hipotalamus olduğu, vücudun farklı bölgelerindeki termoreseptörlerden gelen bölgesel sıcaklık verilerini bütünleştirip “ortalama vücut sıcaklığı” bilgisi oluşturduğu, bu ortalama sıcaklığı ayar noktası olarak bilinen değerlerle karşılaştırıp, termoeffektör nöronlarla ilgili vücut bölgelerine gerekli mesajı ilettiği hipotezi mevcuttur. Ancak bu hipotezi kanıtlayacak bir nöronal ağ tanımlanmamıştır. Son yıllarda konuşulan yeni bir hipotez ise, tek ayar noktası ve tek kontrol merkezi olmayıp, termoregülasyon sisteminin çok sayıda efektör halkadan oluştuğudur. Isıya duyarlı nöronların aktivitesi, değişen çevresel sıcaklıklarla bölgesel olarak değişmekte, bu nöronlarda eşik geçildiğinde ortaya çıkan sinyaller sinaptik bağlantısı olan efektör nöronlarla preoptik ön hipotalamusa ulaşmaktadır. İlgili hipotalamus alanı yanıt olarak efferent sinir yoluyla termoeffektörhalkayı uyarır. Preoptik ön hipotalamustaki nöronlar vücut iç sıcaklığından gelen negatif geri bildirimler, vücut yüzeyinden gelen negatif veya pozitif geri bildirimlerle çalışır. Böylece çevreden gelen ısı değişikliklerini önceden tahmin ederek iç sıcaklığı daha istikrarlı tutma yolunda ilgili termoeffektör halkayı aktifleştirir. Bu hipotezle farklı anatomik bölgelerde farklı şartlarda farklı sıcaklıklar kaydedilmesi açıklanabilir görünmektedir.

Vücut iç sıcaklığını arttıran etkenler ekzojen ve endojen pirojenler olarak iki grupta sınıflanır. Ekzojen pirojenlere bakterilerin lipopolisakkarid endotoksinleri, endojen pirojenlere sitokinler örnek verilebilir (Ekzojen pirojenler; bakteri lipopolisakkaridleri, viral RNA ve DNA, mantar şekerleri: Endojen pirojenler ise interlökin  $\alpha$  [IL-1 $\alpha$ ], IL-1 $\beta$ , IL-6, tümör nekrozis faktör  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], silier nörotropik faktör, interferon  $\delta$  [IFN- $\delta$ ]’dır.). Ateş, doğal bağışıklık yanıtının termoregülasyon üzerindeki etkisi sonucu oluşur. Ekzojen pirojenlerin doğal bağışıklık sistemi hücreleri reseptörlerine bağlanmasının ardından sitokin, kemokin, immünoresseptör, enzimler gibi pek çok molekülün sentezi için gen ekspresyonu gerçekleşir. Sitokinler normal şartlarda sağlıklı bireylerde kanda tespit edilemez, özgün uyarı ile pek çok dokuda üretilir ve damar içi yarılanma ömürleri kısadır.

Pirojenlerin ateş yanıtını başlatmasında prostaglandin E2 (PGE2) üretimini uyarmaları en önemli basamaktır. Deney hayvanlarında, IL-1 ve TNF-  $\alpha$  yolakları inhibe edilerek pirojen infüzyonu yapıldığında ateş yanıtı gerçekleştiği, ancak prostoglandin E2 üretiminden sorumlu siklooksijenaz inhibe edildiğinde ateş yanıtı alınmadığı görülmüştür. PGE2 periferik ve santral sinir sisteminde üretilerek, termoeffektör halkadaki nöronlara ve median preoptik alan nöronlarına ulaşır. Bu nöronlar GABAerjik ısı duyarlı nöronlar olup, istirahatte termogenez ve ciltte vazokonstriksiyonu inhibe

eder. PGE2 bu nöronların inhibitör etkilerini ortadan kaldırır ve vücut sıcaklığı artmaya başlar.

Pirojenler ateş yanıtına neden olan sitokin uyarımı dışında pek çok fizyolojik reaksiyonu uyarır ve bunlara genel olarak “akut faz yanıtı” denir. Akut faz yanıtının en belirgin indükleyicileri bakterilerdir, daha az olarak virüsler, malignite, travma, yanık, cerrahi, infarkt, immün aracılı enflamasyon, doğum ve ağır egzersizdir. Majör depresyon, şizofreni gibi ağır psikolojik ve fizyolojik stres durumlarında da akut faz yanıtının tetiklendiğini bildiren yayınlar vardır. Akut faz yanıtı dendiğinde akla bu yanıt sırasında artan ya da azalan çoğu hepatositler tarafından sentezlenen proteinler gelmektedir. Akut faz yanıtı aslen kalıp tanıma reseptörlerinin (PRR) pirojenle birleşmesi sonrası uyardığı bağışıklık yanıtının bir parçasıdır. IL-6 akut faz proteinlerinin artışını uyarıcı en önemli endojen pirojendir. Akut faz proteinlerinin enflamasyonu ve doku onarımını modifiye ettiği düşünülmektedir. Örneğin C-reaktif proteinin (CRP) patojen mikroorganizmalar üzerindeki fosfolipin ve hasarlı/nekrotik hücrelerden ortaya çıkan fosfolipidlere bağlanarak kompleman sistemini aktive ettiği, bu yolla fagositler hücrelerin göçünü uyardığı düşünülmektedir. CRP'nin antienflamatuvar etkilerinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle CRP'nin akut faz yanıtındaki rolü kesin bilinmemektedir.

Akut faz proteinleri		
Plazma düzeyi artanlar		Plazma düzeyi azalanlar
C-reaktif protein	Seruloplazmin	Albumin
Serum amiloid A	Haptoglobulin	Transferrin
Ferritin	Hemopeksin	Transtiretin
Doku plazminojen aktivatörü (tPA)	Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)
Fibronektin	IL-1 reseptör antagonist	Tiroksin bağlayıcı globulin
C3, C4, C5, C9	Fosfolipaz A2	$\alpha$ -Fetoprotein (AFP)
C1 inhibitör	Mycobacterium avium complex	Faktör XII
Fibrinojen	Lipopolisakkarid bağlayıcı protein	Retinol bağlayıcı protein
Plasminojen	Mannoz bağlayıcı lektin	
Anjiyotensinojen	Pankreatik tripsin inhibitör	
Ürokinaz	$\alpha$ 1-proteaz inhibitör	
Protein S	$\alpha$ 1-antikimotripsin	

Akut faz yanıtı ateş yanıtı ile yakından ilişkili olsa da, değişmez bir parçası değildir. Bazı viral enfeksiyonlarda ateş olmasına rağmen akut faz proteinleri normal düzeydedir. Obezitede besinsel yağ asitlerinin TLR4 reseptörü gibi davranarak kronik bir akut faz yanıtı oluşturduğu gibi bazı bireylerde de ateş olmadan akut faz reaktanlarında yükseklik mevcuttur. Akut faz yanıtı, ateş yanıtı gibi, hastalık sürecinde belirli sitokinlerin uyarılması ile başlayan, pek çok düzenleyici mekanizmanın da bulunduğu karmaşık bir yanıtır.

Akut Faz Yanıtındaki Fizyolojik Değişiklikler
<b>Nöroendokrin</b>
Ateş
İştahsızlık
Uyku hali
Artmış CRH, kortikotropin ve kortizol
Artmış adrenal katekolamin sentezi
Azalmış ILGF-1 yapımı
Artmış arjinin vazopressin sentezi
Hematolojik
Anemi
Lökositoz
Trombositoz
Metabolik
Kas kitlesi kaybı
Azalmış glukoneogenez
Artmış hepatik lipogenez
Artmış yağ doku lipolizi
Kaşeksi
Osteoporoz
Protein dışı plazma içeriği
Azalmış çinko, demir düzeyi
Artmış bakır düzeyi
Azalmış retinol düzeyi
Artmış glutatyon düzeyi

Ateş yanıtının enfeksiyon kontrolünü olumlu mu olumsuz mu etkilediği tartışmalıdır. Konağa zarar veren enfeksiyon ve durumlara karşı edinilen evrimsel bir savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir. Vücut sıcaklığının artırılmasının konağın mikroorganizmalara direncini arttırdığı gösterilmiştir. Bazı enfeksiyonlara karşı ateş yanıtının olmadığı durumlarda mortalitenin arttığı görülmüştür. Yine pirojenik sitokinlerin bazı mikroorganizmalara karşı özellikle sınırlı zaman aralığı içinde koruyucu etkileri olduğu saptanmıştır. Artan sıcaklığın bakteri büyümesi ve patojenitesini azalttığı düşünülmektedir. Özellikle Gram negatif bakteriyel sepsis çalışmalarında enfeksiyona karşı gelişen aşırı sitokin yanıtının oluşturduğu enflamasyon ve immün yanıtın organ disfonksiyonu ve ölümle sonuçlandığı kaydedilmiştir. Ayrıca ateş sırasında vücudun metabolik hızı, enerji ihtiyacı, oksijen kullanımı artar. Kronik akciğer ve kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde artmış metabolik hız önem taşımaktadır. Sonuç olarak hangi durumlar ya da hastalıklarda ateş yanıtının baskılanması gerektiği net bilinmemektedir.

## Kaynaklar

---

1. Sajadi MM, Romanovsky AA. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (9th ed). Philadelphia, PA: Elsevier Inc, 2020: 777-789.
2. Nield LS, Kamat D. Fever. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, et al. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed). Philadelphia, PA: Elsevier Inc, 2020: 1386-1388.
3. Taveras J, Ramilo O, Mejias A. Fever and the inflammatory response. In: Long SS (ed). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (6th ed). Philadelphia, PA: Elsevier Inc, 2023: 96-101.
4. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992; 268: 1578-1580.
5. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, Javaid W. Normal body temperature: a systematic review. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: ofz032.
6. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36: 1330-1349.
7. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, et al. Fever in children: pearls and pitfalls. *Children (Basel)* 2017; 4: 81: 1-19.
8. El-Radhi AS. Determining fever in children: the search for an ideal thermometer. *Br J Nurs* 2014; 23: 4.
9. Hebbbar K, Fortenberry JD, Rogers K, Merritt R, Easley K. Comparison of temporal artery thermometer to standard temperature measurements in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 557-561.

# Ateş Sınıflandırması ve Ateş Tipleri

## Fever Classification and Fever Types

Dr. Ali Bülent Cengiz

Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

### ÖZET

Bu makale, ateşin tanımı, sebepleri, sınıflandırılması ve tiplerini ayrıntılı bir şekilde açıklamaktadır. Ateş, vücut sıcaklığının normal sınırların üzerine çıkmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Özellikle çocuklarda ateşin nedenlerinin belirlenmesi büyük önem taşır çünkü enfeksiyonlar, enflamatuvar hastalıklar, neoplastik durumlar ve diğer sınıflandırmamayan sebepler ateşe yol açabilir. Makale, ateşi sürelerine göre akut, subakut ve kronik olarak ayırmakta ve bu sınıflandırmanın altta yatan hastalıklarla ilişkisini ortaya koymaktadır. Ateşin tipi ve paterni de hastalığın tanısında önemli bir yere sahiptir. Örneğin devamlı ateş, lobar pnömoni ve Gram negatif pnömoni gibi hastalıklarla ilişkilidir; tekrarlayan ateş ise sıtma, bruselloz gibi enfeksiyonlarda görülebilir. Ayrıca, odağı belli olmayan ve nedeni bilinmeyen ateş (NBA) gibi terimlerin tanımlamaları, özellikle pediatri alanında ateşli hastalıkların takibinde kritik rol oynar. Ateşin yükseklik derecesinin ciddi bakteriyel enfeksiyon riskini artırabileceği, ancak her zaman hastalık şiddetiyle ilişkilendirilemeyeceği belirtilmiştir. Son olarak, nedeni bilinmeyen ateşin tanımı ve sınıflandırılması, geçmişte kullanılan klasik tanımlardan günümüz tıbbi uygulamalarına kadar geçirdiği değişikliklerle ele alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Ateş, ateş sınıflandırması, nedeni bilinmeyen ateş.

### ABSTRACT

This article provides a detailed explanation of the definition, causes, classification, and types of fever. Fever is a condition where the body temperature rises above normal limits. Determining the causes of fever, especially in children, is crucial as infections, inflammatory diseases, neoplastic conditions, and other unclassifiable causes can lead to fever. The article classifies fever based on its duration into acute, subacute, and chronic, highlighting the connection between these classifications and underlying diseases. The type and pattern of fever also play an important role in diagnosing the disease. For instance, continuous fever is associated with conditions like lobar pneumonia and Gram-negative pneumonia, while recurrent fever can be seen in diseases such as malaria and brucellosis. Additionally, terms like undifferentiated fever and fever of unknown origin are defined, particularly in the context of pediatric fever management. It is noted that the severity of fever can increase the risk of serious bacterial infections, but it does not always correlate with the severity of the disease. Finally, the definition and classification of fever of unknown origin are discussed, including how the classic definition has evolved from past medical practices to current approaches.

**Key words:** Fever, fever classification, fever of unknown cause.

Ateş rektal sıcaklığın 38°C veya üzerinde olmasıdır. Klasik olarak vücut sıcaklığının normal sınırları rektal ölçümle 36,6-37,9°C'dir. Üç yaşından küçük çocuklarda kor vücut sıcaklığının en doğru ölçümü rektumdan yapılır. Ateş sebepleri enfeksiyöz, enflamatuvar, neoplastik ve sınıflandırılmayan olmak üzere dört ana grupta toplanabilir.

Ateş süresine göre akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılır. Yedi günden az süren ateş akut ateş olarak adlandırılır. Akut ateşin en sık nedenleri kendiliğinden düzelen viral enfeksiyonlar (soğuk algınlığı, influenza, gastroenterit) ve komplike olmayan bakteriyel enfeksiyonlardır (otitis media, farenjit, sinüzit). Akut ateş çoğunluğu virüsler ile gelişen üst solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra sıtmanın da bir özelliğidir. Subakut ateş genellikle 2 haftadan uzun sürmeyen ateştir, tifo ve intraabdominal abseler gibi hastalıklarda görülür. İki haftadan uzun süren ateşler kronik veya persistan ateş olarak adlandırılır; tüberküloz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, kanserler ve kollajen doku hastalıkları gibi hastalıklarda görülür. Akut ateşin bazı sebepleri de tedavi edilmediğinde persistan veya kronik hale gelebilirler.

Odağı belli olmayan ateş (*undifferentiated fever*); başlıca yakınması ateş olan önceden sağlıklı bir çocukta, spesifik bir klinik hastalığın (örneğin üst solunum yolu enfeksiyonu veya viral döküntülü hastalık) bulgu ve semptomlarının olmamasını ifade eder. Literatürde odağı belli olmayan ateş ile odağı olmayan ateşin (*fever without source, fever without a source veya fever without a focus*) ayırt edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Alternatif olarak lokalize edici bulguları olmayan ateş (*fever without localizing signs*) olarak adlandırılan odağı olmayan ateş 3 yaşından küçük, akut ateşi olan ve iyi görünen bir çocukta gizli ciddi bakteriyel enfeksiyon riskinin iyi belgelenmiş olduğu özel durumu ifade eder.

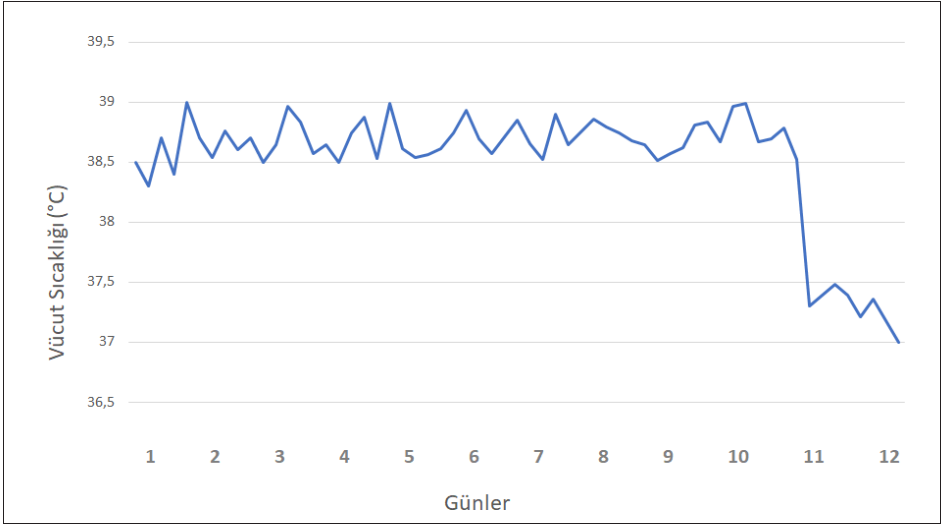
Uzamış ateş; bir hastalık için klinik tanıya göre ateş süresinin beklenenin ötesine geçmesi (örneğin viral üst solunum yolu enfeksiyonları için >10 gün, enfeksiyöz mononükleoz için >3 hafta) veya başlangıçtaki ana semptomu ateş olan bir hastalığın sonrasında ateşin düşük düzeyli veya algılanan bir sorun olarak devam etmesidir. Bazı yayınlarda uzamış ateş bir viral hastalıkta ateşin kendiliğinden düzelmesinin beklendiği süre üzerinde (bir haftadan fazla) devam etmesi olarak ifade edilmektedir.

Vücut sıcaklığının yüksekliğine dayalı olarak ateş hafif, orta, yüksek ateş ve hiperpireksi olarak sınıflandırılabilir. Ateş yüksekliğinin tanısal ve prognostik önemi olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda bebeklerde yüksek ateşin ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiş, bazılarında ise çocuklarda yüksek ateşin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve kendiliğinden düzelen viral enfeksiyonlarda birbirine yakın oranlarda görüldüğü rapor edilmiştir. Altmış günlük ve daha küçük ateşli (38°C) bebeklerde yapılan, yakın zamanda yayımlanmış bir çalışmada ateşin yüksekliği önemli derecede ciddi bakteriyel enfeksiyon (kültür ile kanıtlanmış bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu veya menenjit) riski ile ilişkili bulunmuş, ciddi bakteriyel enfeksiyon riski vücut sıcaklığı <39°C olan bebeklerde %9,1 ve >39°C olan bebeklerde %20,4 olarak saptanmıştır. Literatürde genel olarak ateşin yüksekliği ile hastalık şiddeti nadiren ilişkili bulunmuştur.

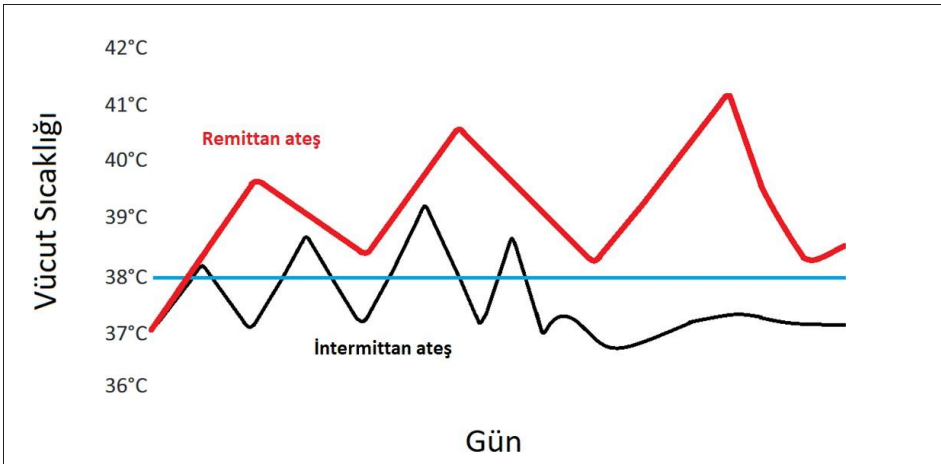
Ateş tipi (paterni) altta yatan nedenin ortaya konmasında yardımcı olabileceğinden hastanın öyküsündeki ve klinik izlemindeki ateş paterni kayıt edilmelidir. Viral enfeksiyonlarda tipik olarak ateş bir hafta içinde yavaşça düşer. Bakteriyel enfeksiyonlarda

ateş etkili antimikrobiyal tedavi başladıktan sonra sıklıkla hızla düşer. Her ne kadar antimikrobiyaller bakterileri hızla elimine edebilseler de doku hasarı yaygın ise tüm mikroplar eradike edildikten sonra da enflamatuar cevap ve ateş devam edebilir. Farklı hastalık evreleri ile ilişkilendirilmiş üç ana ateş tipi devamlı (*sustained* veya *continuous*) ateş, aralıklı (intermittan) ateş ve tekrarlayan (*relapsing* veya rekürren) ateştir.

Devamlı ateşte ateş 24 saat boyunca sürekli mevcuttur ve günde  $0,5^{\circ}\text{C}$ 'den fazla (bazı kaynaklara göre  $1^{\circ}\text{C}$ 'den fazla) değişmez ancak hiçbir zaman normale de dönmez (Şekil 1). Devamlı ateş lobar pnömoni ve Gram negatif pnömoninin, tifo (enterik ateşin), akut bakteriyel menenjitin, idrar yolu enfeksiyonunun ve devamlı bakteriyemiyinin özelliğidir. Remittan ateş devamlıdır ve günde  $0,5^{\circ}\text{C}$ 'den fazla değişir (Şekil 2). Bazı



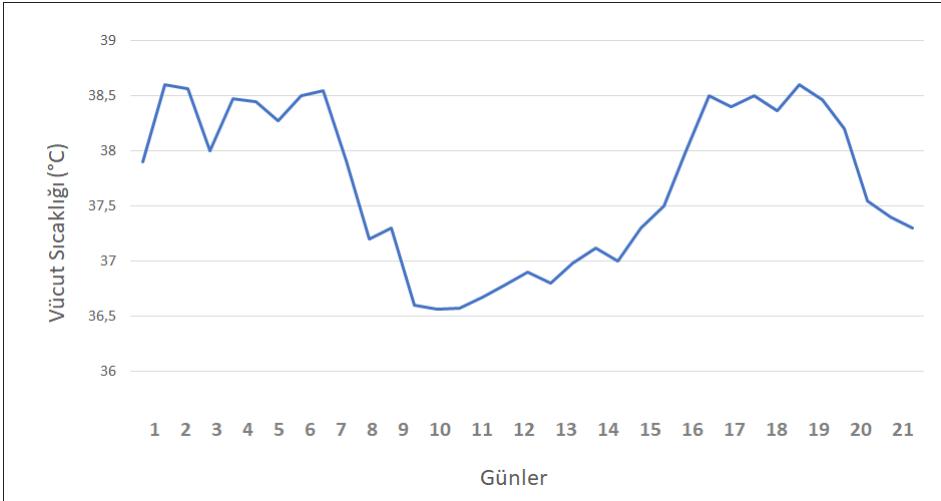
Şekil 1. Devamlı ateş



Şekil 2. Remittan ve intermittan ateş

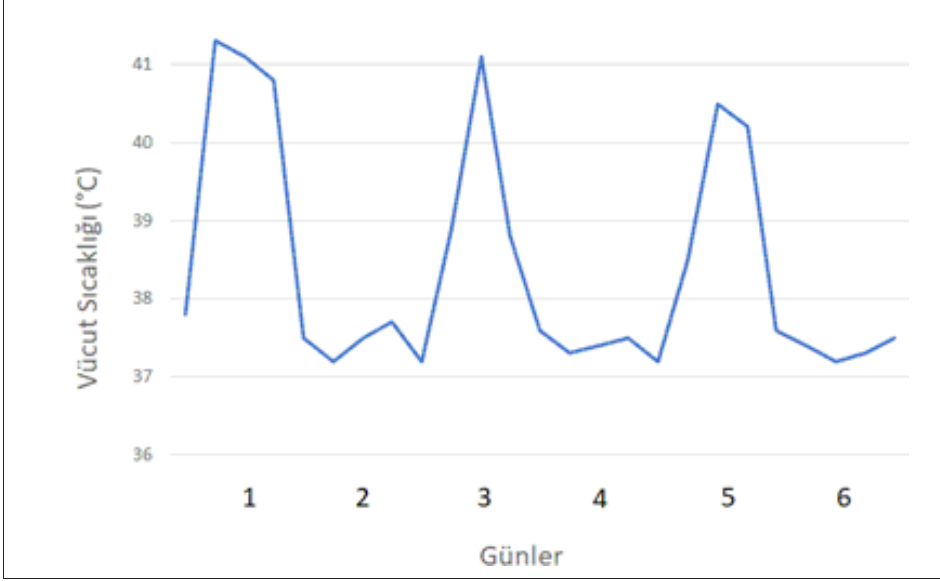
kaynaklarda remittan ateş günde 2°C'den fazla değişimler gösteren ancak gün boyunca hiçbir zaman normale dönmeyen ateş şeklinde tanımlanmaktadır. Remittan ateş sıklıkla enfektif endokardit, riketsia enfeksiyonları (örneğin tifüs ve Kayalık Dağlar benekli ateşi), brusella gibi enfeksiyon hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir.

İntermittan (aralıklı) ateş abartılı bir sirkadiyen ritimdir, çoğu gün normal bir sıcaklık dönemi görülür. İntermittan ateş gün boyunca yalnızca birkaç saat mevcut olan bir ateş olarak tanımlanır (Şekil 2). İntermittan ateş günde en az bir kez normale döner. Aşırı derecede geniş dalgalanmalar septik veya hektik ateş olarak adlandırılabilir. Bu ateş paterni bazı sıtma formları, piyojenik enfeksiyonlar, abseler, tüberküloz, şistozomiyazis, lenfomalar, leptospiroz, borrelia enfeksiyonu, kala-azar (visseral layşmanyaz), bakteriyemi (septisemi) ve juvenil idiyopatik artritte görülebilir. Bakteriyemi devamlı ise devamlı ateş, intermittan ise intermittan ateş görülür. "Pel-Ebstein ateşi" bir intermittan ateştir, 3-10 gün süren ateşli dönemleri takiben 3-10 günlük ateşsiz dönemler görülür (Şekil 3). Hodgkin lenfomanın tipik ancak nadir görülen bir manifestasyonudur.

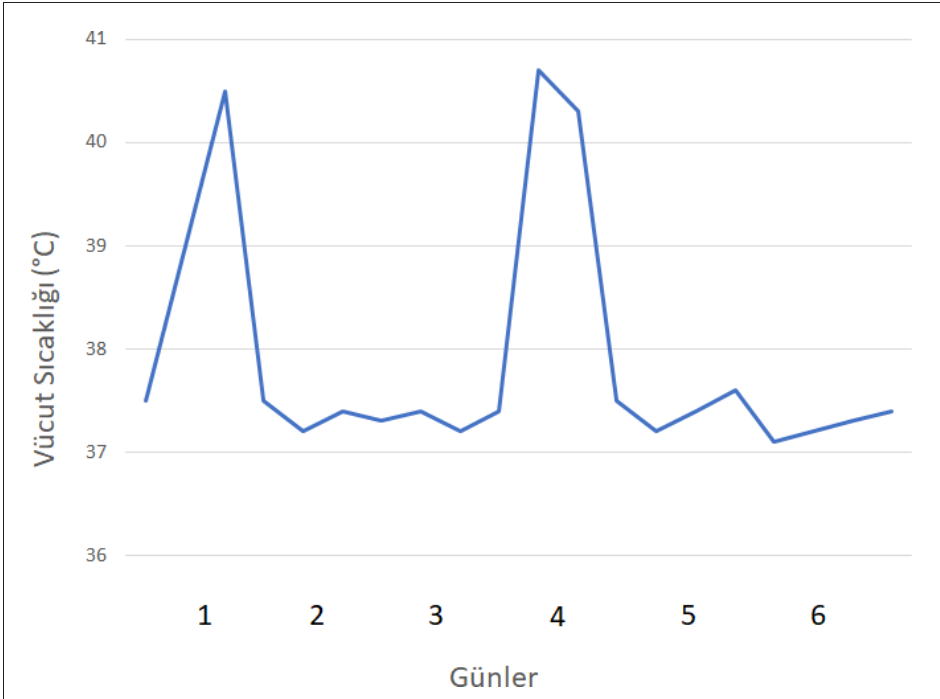


Şekil 3. Pel-Ebstein ateşi

Tekrarlayan (*relapsing* veya rekürren) ateş normal sıcaklık dönemleri (ateşsiz dönemler veya ateşsiz günler) ile ayrılan ateşli dönemler ile karakterizedir. Tekrarlayan ateş; sıçan ısırtığı ateşi, borrelia türlerinin enfeksiyonları, sıtma, bruselloz, subakut bakteriyel endokardit, Afrika tripanosomiyazisi, lenfomalar ve Lyme hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. 'Tertian' (üç günde bir veya 48 saat arayla olan) ateş 1. ve 3. günlerde (*Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale*'nin neden olduğu sıtma), 'quartan' (dört günde bir olan veya 72 saat arayla olan) ateş 1. ve 4. günlerde (*Plasmodium malariae*'nin neden olduğu sıtma) olur (Şekil 4, Şekil 5). *Plasmodium falciparum*'un neden olduğu sıtmada ise 'quotidian' ateş (24 saat arayla tekrarlayan ateş) görülür. Bifazik ateş (hörgüçlü ateş [*camelback fever* veya *saddleback fever*]) iki farklı dönemi olan tek bir hastalığı belirtir, poliomyelit bunun klasik örneğidir. 'Saddleback fever' veya 'double-hump fever' birkaç gün süren, ateşsiz bir veya iki günden sonra tekrarlayan ateş olarak tanımlanmaktadır. Bifazik



Şekil 4. Tertian ateş



Şekil 5. Quartan ateş

ateş poliomiyelit dışındaki diğer enteroviral enfeksiyonlar, leptospiroz, Dengue ateşi, sarı humma, Kolorado kene ateşi, Spirillum minus'un neden olduğu sıçan ısırığı ateşi ve Afrika kanamalı ateşleri (Marburg, Ebola ve Lassa ateşleri) için de karakteristiktir. Günde iki defa olan (*double quotidian*) ateş (veya her gün [24 saat içinde] iki kez pik yapan [iki kez ani yükselen] ateş) klasik olarak enflamatuar artrit ile ilişkilidir. '*Double quotidian*' ateş kala-azar, sıtma ve gonokoksik endokarditte de görülür.

Önemli bir çocuk enfeksiyon hastalıkları kitabında rekürren ateş 'bir hastalıkta ateşin ve diğer bulgu ve semptomların artıp azalmasıdır (bazen antimikrobiyal tedavinin kesilmesi ile ilişkilidir) veya aynı organ sisteminde (örneğin sinopulmoner veya üriner sistem) tekrarlayan, birbiriyle ilişkili olmayan ateşli enfeksiyonların olmasıdır veya farklı organ sistemlerini etkileyen, ateşin değişen (değişken) bir komponent olduğu birden fazla hastalığın düzenli olmayan aralıklar ile ortaya çıkmasıdır.' şeklinde tanımlanmaktadır. İyi görünümlü çocuklarda irregüler, intermittan ve rekürren ateşler muhtemelen art arda gelen (ardışık) kendiliğinden düzelen viral enfeksiyonlara bağlıdır. Sağlıklı 2-3 yaşındaki çocuklar yılda 10 kereye kadar kendiliğinden düzelen ateşli hastalık geçirebilirler. Kreşe-anaokuluna giden çocuklarda bu sayı daha fazla olabilir. Tekrarlayan ateş ile karakterize ciddi hastalıklar tekrarlamaya eğilimli kendiliğinden düzelebilen veya kolay tedavi edilebilen enfeksiyon hastalıklarından ayırt edilmelidir.

Tanımlanmış bu ateş tiplerine rağmen periyodisite ile karakterize iyi bilinen birkaç istisna durum dışında (örneğin sıtmada üç veya dört günde bir ateşin tekrarlaması) bu ateş paternleri herhangi bir hastalığa tam konulması için ne yeterince sensitif ne de spesifiktir.

Periyodik ateş 'ateşin ana özellik, diğer eşlik eden semptomların benzer ve tahmin edilebilir olduğu, epizodların günler-haftalarca sürdüğü, hastalık dönemleri arasında haftalarca-aylarca süren iyilik dönemlerinin olduğu bir hastalığın tekrarlayan epizodlarının saat dakikliği veya düzenli olmayan aralarla görülmesidir' şeklinde tanımlanmaktadır. Periyodik ateş hastalığın tekrarlayan epizodlarını ifade eder. Periyodik ateş; dar anlamda düzenli aralıklarla ortaya çıkan ateş sendromlarını (siklik nötropeni ve periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati [PFAPA] sendromu) veya gerçek anlamıyla bunlara ek olarak düzenli periyodik patern göstermeyen tekrarlayan ateşli dönemler ile karakterize hastalıkları (Ailevi Akdeniz Ateşi, tümör nekrozis faktör [TNF] reseptör ilişkili periyodik sendrom, Hiper IgD sendromu, Muckle-Wells sendromu) da tanımlamak için kullanılır. Siklik nötropeni ve PFAPA sendromu saat periyodikliği ile gelişir. Siklik nötropenide kan nötrofil sayısı her 21 günde bir en düşük seviyeye iner, ateş, halsizlik, ağızda ülserler ve bakteriyel enfeksiyonlar gelişir. PFAPA sendromunda epizodlar her 4-6 haftada bir görülür, 3-4 gün sürer, maksimum sıcaklık 40.3°C'ye ulaşabilir.

Yapay (*factitious*) ateş termometrenin (ateşi yüksek ölçülen kişi veya ailesi tarafından) kasıtlı olarak manipülasyonu veya pirojenik materyal alınması ile oluşturulabilir.

Çok yüksek sıcaklıklar (>41°C) santral ateş, malign hipertermi, malign nöroleptik sendrom, ilaç ateşi ve sıcak çarpmasında görülür.

İlaç ateşi devamlıdır ve başka semptom görülmez. İlaç kesildikten sonra genellikle 72 saat içinde ateş düşer.

Nedeni bilinmeyen ateş (*fever of unknown origin*) odağı belli olmayan ateşin bir alt grubu olan uzamış ateşin bir alt grubudur.

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ilk kez Petersdorf ve Beeson tarafından 1961 yılında erişkinlerde 3 haftadan daha uzun süren bir hastalıkta, birkaç kez  $38,3^{\circ}\text{C}$ 'den yüksek ateşin dokümanite edilmesi ve bir hafta hastanede yatırılarak tetkik edildikten sonra ateş nedeninin (odağının) bulunamaması (tanı konulamaması) olarak tanımlanmıştır. O zamandan itibaren yayımlanmış tanımlar hem erişkin hem de çocuklarda değişmiştir. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler sonucunda hastanede yatırılarak bir hafta tetkik edilme kriterinin gerekli olmadığı görüşünün kabul görmesi, zaman içinde immün yetmezlikli hasta sayısının artması, farklı hasta grupları için klasik NBA tanımının uygun olmadığı görülmüşü klasik NBA tanımının revize edilmesine (değiştirilmesine) yol açmıştır. Durack ve Street 1991 yılında NBA'nın klasik NBA, nötropenik NBA (nötropenik hastalarda periferik kanda nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altındadır), nozokomiyal NBA ve HIV ile ilişkili NBA olarak dört kategoride sınıflandırılmasını ve klasik NBA tanımında yer alan hastaneye yatırılarak araştırılma süresinin minimum yedi günden minimum üç güne indirilmesini önermişlerdir. Durack ve Street'in klasik NBA için önerdikleri yeni tanımlama  $38,3^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ateşin üç haftadan fazla sürmesi, üç gün hastanede yatırılarak yapılan tetkiklerden sonra veya üç ayrı günde hastaneye yatırılmadan yapılan tetkiklerden sonra ateş nedeninin bulunamaması şeklindedir. Günümüzde NBA vakaları klasik NBA, sağlık hizmeti ilişkili (nozokomiyal) NBA, immün yetmezlikli vakalarda (özellikle nötropenik hastalarda) NBA ve HIV ile ilişkili NBA olmak üzere dört farklı alt grupta toplanmaktadır.

Klasik NBA tanımı çocuklar için de geçerlidir. Ancak pediatriye NBA çalışmalarında çeşitli tanımların kullanıldığı görülmektedir. Pediatriye ateş için  $38-38,9^{\circ}\text{C}$ 'lik sınırlar kullanılmış ve ateş süresi 8 gün-3 haftadan fazla arasında (ortalama 2 hafta) değişmiştir. Bazı çalışmalarda her gün ateş olması, bazılarında da hastalık süresince birkaç kez, beş veya daha fazla, çoğu gün, haftada iki defa veya daha fazla ateş olması kriter olarak kabul edilmiştir. Bir kaynak kitapta ateşi (vücut sıcaklığı) bir sağlık kuruluşunda  $38^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ölçülen ve ateş sebebi en az 8 günlük bir değerlendirmeden sonra tespit edilemeyen çocukların NBA olarak tanımlanması önerilmektedir. Bir çocuk enfeksiyon hastalıkları kitabında (*Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*) klasik nedeni bilinmeyen ateş bir hastalıkta en az 3 hafta süreyle çoğu gün ateşin  $>38,3^{\circ}\text{C}$  olması ve bir haftalık yoğun tetkikten sonra tanı konulamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımda bir hafta hastanede yatış kriterinin çıkartılarak yerine bir haftalık yoğun değerlendirme (genellikle abdomen tomografisini de içerecek şekilde) ve olası tanı ipuçlarını araştırma kriterinin eklendiği görülmektedir. Aynı kitapta çocuklarda NBA tanımı; en az 14 gün süreyle her gün  $38,3^{\circ}\text{C}$  veya daha yüksek ateşin dokümanite edilmesinden, tekrarlanan fizik muayeneler ve laboratuvar tarama testlerinin yapılmasından sonra belirli bir nedenin saptanamaması şeklindedir. Önemli bir pediatri kitabında (*Nelson Textbook of Pediatrics*) NBA'nın dört alt tipinin tanımları ve ana özellikleri ile ilgili olarak; 1) Klasik NBA: Vücut sıcaklığı (VS)  $> 38^{\circ}\text{C}$ ,  $> 3$  hafta,  $> 2$  ziyaret veya hastanede 1 hafta (hastanın lokalizasyonu: toplum, klinik veya hastane), 2) Sağlık hizmeti ilişkili NBA: VS  $> 38^{\circ}\text{C}$ ,  $> 1$  hafta (ateş bir haftadan uzun süre  $38^{\circ}\text{C}$  veya üzerinde), hastaneye kabul sırasında ateş mevcut değil veya ateşe neden olan hastalık inkübasyon döneminde değil (hastanın lokalizasyonu: akut tedavi/bakım

hastanesi), 3) İmmün yetmezlikte (nötropenik) NBA: VS ) 38°C, >1 hafta, (tetkik edilen hastanın 2 günden sonra kültürlerinde etkenin izole edilememesi) 48 saat sonra negatif kültürler (hastanın lokalizasyonu: hastane veya klinik), 4) HIV ile ilişkili NBA: VS ) 38°C, ayaktan >3 hafta, hastanede yatarak > 1 hafta, HIV enfeksiyonu doğrulanmış (hastanın lokalizasyonu: toplum, klinik veya hastane) açıklamaları yer almaktadır. Diğer bir pediatri kitabında (*Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis*) çocuklarda NBA ateşin en az 8-14 gün süreyle her gün 38°C'nin üzerinde olması ve başlangıçtaki (ilk) araştırmalardan sonra tanı konulamaması olarak tanımlanmaktadır. Başlangıçtaki değerlendirme önerileri değişmekle birlikte daima öykü, fizik muayene, tanısal olmayan ilk laboratuvar testleri ve radyolojik tetkikleri içerir.

Nedeni bilinmeyen ateş; odağı olmayan ateş veya odağı belli olmayan ateşten ateşin süresi ile ayırt edilmelidir. Odağı olmayan ateş veya odağı belli olmayan ateş tanımlı bir çocukta yedi günlük değerlendirmeden sonra ateşin nedeni bulunamazsa bu durumun NBA olarak adlandırılması ve değerlendirilmesi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Nield LS, Kamat D. Fever. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed) Vol. 1. Canada: Elsevier; 2020: 1386-1388.
2. Brower L, Shah SS. Fever without a focus in the neonate and young infant. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed) Vol. 1. Canada: Elsevier; 2020: 1389-1392.
3. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect* 2014; 68: S83-S93.
4. Steenhoof AP. Fever of unknown origin. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed) Vol. 1. Canada: Elsevier; 2020: 1397-1402.
5. Sherman JM, Sood SK. *Current challenges in the diagnosis and management of fever*. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 400-406.
6. Davis J, Lehman E. Fever characteristics and risk of serious bacterial infection in febrile infants. *J Emerg Med* 2019; 57: 306-313.
7. Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever'--a review. *J Infect Public Health* 2011; 4: 108-124.
8. Jhaveri R, Shapiro ED. Fever without localizing signs. In: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (5th ed) Canada: Elsevier; 2018: 115-117.
9. Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes. In: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (5th ed) Canada: Elsevier; 2018: 117-128.
10. Lye PS, Densmore EM. Fever. In: Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D (eds). *Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis*. China: Elsevier; 2018: 701-725.
11. Wright WF. Fever of unknown origin. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (9th ed). Canada: Elsevier; 2020: 790-800.
12. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1-30.
13. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
14. Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 80-84.

# Üç Aylıktan Küçük Bebeklerde Ateş Fever in Babies Under Three Months of Age

Dr. Ali Bülent Cengiz \*, Dr. Sibel Laçinel Gürlevik \*\*

\*Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,

\*\*Uzman Doktor, Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

## ÖZET

Bu makale, özellikle küçük çocuklar ve bebeklerde görülen “odağı olmayan ateş” hakkında kapsamlı bilgiler sunmaktadır. Küçük çocuklarda ateş sıklıkla belirgin bir enfeksiyon odağı olmaksızın ortaya çıkar ve bu durumun değerlendirilmesi özellikle üç aylıktan küçük bebeklerde oldukça önemlidir, çünkü bu yaş grubundaki çocuklar ciddi bakteriyel enfeksiyonlara (CBE) daha yatkındır. Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde ateş durumunda yapılan değerlendirmeler ve izlem, genellikle yaşa, klinik görünümüne ve laboratuvar bulgularına dayanır. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, bakteriyemi, sepsis, menenjit gibi invaziv hastalıklardan veya pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu (iYE), yumuşak doku enfeksiyonları gibi diğer hızla ilerleyebilen enfeksiyonlardan oluşur. Ateşi olan bebeklerin çoğu viral enfeksiyonlar taşır ancak bu enfeksiyonlar ciddi bakteriyel enfeksiyon riskini tamamen ortadan kaldırmaz. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) gibi inflamasyon belirteçleri CBE tanısında yardımcı olabilir. Ancak hiçbir test tek başına kesin bir teşhis koymak için yeterli değildir. Klinik bulgulara ve enfeksiyon riskine göre antibiyotik tedavisi uygulanır. Yenidoğanlarda genellikle ampicilin ve gentamisin gibi antibiyotikler kullanılırken, bir aydan büyük bebeklerde üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson gibi) tercih edilir. Özellikle toksik görünümde olan bebeklerde hızlı müdahale ve geniş kapsamlı tetkikler büyük önem taşır. Antibiyotik tedavisi genellikle kültür sonuçları alınana kadar devam eder. Bu yaklaşımlar sayesinde gereksiz antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatış gibi durumlar önlenebilirken, ciddi enfeksiyonların erken teşhisi de sağlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Odağı olmayan ateş, ciddi bakteriyel enfeksiyon, yenidoğan, üç aylıktan küçük bebek.

## ABSTRACT

This article provides comprehensive information about “fever without a source”, which is often observed in young children and infants, where fever arises without an apparent focus of infection. Assessing this condition is especially critical in infants younger than three months, as they are more susceptible to serious bacterial infections (SBI). The evaluation and monitoring of febrile newborns and young infants typically rely on factors such as age, clinical

appearance, and laboratory findings. SBI include invasive diseases like bacteremia, sepsis, and meningitis, or rapidly progressing infections such as pneumonia, urinary tract infections (UTIs), and soft tissue infections. Most febrile infants have viral infections; however, these do not completely eliminate the risk of serious bacterial infections. Inflammatory markers such as CRP and PCT can aid in the diagnosis of SBI. However, no single test is sufficient to make a definitive diagnosis. Antibiotic treatment is administered based on clinical findings and the risk of infection. In newborns, antibiotics like ampicillin and gentamicin are commonly used, while in infants older than one month, third-generation cephalosporins (e.g., ceftriaxone) are preferred. Rapid intervention and comprehensive testing are crucial, especially for infants who appear toxic. Antibiotic treatment usually continues until culture results are available. These approaches help to prevent unnecessary antibiotic use and hospital admissions while ensuring the early detection of serious infections.

**Key words:** *Fever without a source, serious bacterial infection, newborn, infant under three months of age.*

## Ateş, odağı olmayan ateş ve ciddi bakteriyel enfeksiyon tanımları

Üç yaşından küçük çocuklarda kor vücut sıcaklığının en doğru ölçümü rektumdan yapıldığından küçük çocuklarda vücut sıcaklığının tayini için rektal ölçüm standarttır. Ateş rektal sıcaklığın 38°C veya üzerinde olmasıdır. Ateşi olan küçük çocukların çoğunda ateşin bir odağı (kaynağı) bulunamamaktadır. Bebek ve küçük çocuklarda akut (bir haftadan kısa süren) ateşin olması (rektal sıcaklık )38°C), hastanın genel durumunun iyi olması (hastanın iyi görünmesi) ve diğer bulgu ve semptomların olmaması ‘odağı olmayan ateş’ (*fever without source, fever without a source [FWS]* veya *fever without a focus*) olarak adlandırılır. Bazı kaynaklarda ‘lokalize edici bulguları (veya bulgusu) olmayan ateş’ (*fever without localizing signs*) ifadesinin ‘odağı olmayan ateş’ ifadesi yerine kullanıldığı da görülmektedir. Odağı olmayan ateş saptanan küçük bir bebeğe veya çocuğa yaklaşım çocuğun yaşına göre değişir. Geleneksel olarak küçük çocuklar odağı olmayan ateş değerlendirmesi amacıyla yenidoğanlar (0-28 gün), küçük bebekler (1-3 aylık veya 29-90 günlük bebekler) ve büyük bebekler veya yürümeye başlamış çocuklar (3-36 aylık çocuklar) şeklinde üç farklı yaş grubunda kategorize edilmiştir. Kronolojik yaşa göre yapılan bu sınıflandırma daha küçük bebeklerin immün sistemlerinin daha immatür olması ve etiyolojinin çocuğun yaşına bağlı olarak değişmesi mantığına dayanır.

Yenidoğanlarda ve üç aylıktan küçük bebeklerde ateş rektal sıcaklığın )38°C olması şeklinde tanımlanır. Ateş, 90 günlükten küçük bebeklerin doktora (acil servise ve polikliniklere) götürülmesinin en sık sebeplerinden biridir. Bu ateşli bebeklerin büyük bir kısmının görünümü iyidir, muayenelerinde hiçbir fokal enfeksiyon bulgusu yoktur, tanı koyduracak güvenilir bulgu ve semptomlar yoktur ve ilk klinik değerlendirmeden sonra odağı olmayan ateş tanısı alırlar. İyi görünen ateşli bebeklerde viral enfeksiyonlar, bakteriyel veya ciddi viral enfeksiyonlardan daha fazladır. En sık görülen virüsler respiratuar sinsityal virüs (RSV), enterovirüsler, influenza virüsleri, parainfluenza virüsleri, insan metapnömovirüsü, adenovirüs, parechovirüsler ve rinovirüstür. COVID-19 pandemisinin ilk dönemlerinde beş haftalık bir bebekte odağı olmayan ateşin nedeninin SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğunun gösterilmesi ve bu yönde yayınların devam etmesi pandemi sürecinde odağı olmayan ateşli bebeklerin COVID-19 açısından

da değerlendirilmelerini gerekli kılmıştır. Yenidoğan ve 90 günlükten küçük bebeklerde ateş ile seyredilebilen ve sıklıkla ateşten başka semptom ve bulguların da görüldüğü spesifik bakteriyel enfeksiyonlar pnömoni, gastroenterit, osteomyelit, septik artrit, omfalit, sellülit ve diğer deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Bazı yenidoğanlar ve üç aylıktan küçük bebekler ise başvuruda sistemik hastalığın bulgularını gösterirler. Bu bulgular vücut sıcaklığının normal olmaması (ateş [ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ] veya hipotermi [ $< 36^{\circ}\text{C}$ ]), solunum sistemi muayenesindeki anormal bulgular (takipne [ $> 60$  solunum/dakika], respiratuar distres, apne), dolaşım sistemi muayenesindeki anormal bulgular (taşikardi [ $> 180$  atım/dakika], kapiller geri dolum zamanında uzama [ $> 3$  saniye], zayıf veya sıçrayıcı nabız), abdominal muayenedeki anormal bulgular, nörolojik muayenedeki anaormal bulgular (letarji, irritabilite, tonusta değişiklikler) ve deri muayenesindeki anormal bulgular (döküntü, peteşi, siyanoz) olabilir. Septik artritle veya osteomyelitli bebekler enfekte eklem veya kemik çevresindeki bulgular dışında iyi görünebilirler veya yalnızca psödoparalizi (ekstremiteleri kullanmama) ve paradoks irritabilite gösterebilirler.

Üç aylıktan küçük bebekler yakın dönemde doğum kanalı florası ile karşılaşmış olmaları ve immatür immün sistemleri nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlara daha duyarlıdır ve ciddi bakteriyel enfeksiyon (CBE [serious bacterial infection = SBI]) riski taşırlar. Üç aylık ve daha küçük odağı olmayan ateşli bebeklerin büyük kısmında yedi günden kısa süren ateşin eşlik ettiği kendiliğinden düzelen viral enfeksiyonlar (soğuk algınlığı, gastroenterit) mevcut olsa da küçük bir kısmında bakteriyemi, sepsis, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), pnömoni, septik artrit, osteomyelit ve gastroenteriti içeren ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (CBE'ler) olabilir. Üç aylıktan küçük ateşli bebekler uzun yıllardan beri hafif, klinik olarak önemli olmayan viral enfeksiyonları nedeniyle ateşi olanlar ve bir CBE nedeniyle ateşi olanlar (vakaların %5-15'ini oluşturur) şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar invazif hastalıklar (bakteriyemi, sepsis, menenjit) veya ağır, hızla ilerleme gösteren bakteriyel enfeksiyonlardır (pnömoni, İYE, yumuşak doku, eklem ve kemik enfeksiyonları, gastroenterit). Çalışmada kullanılan CBE tanımına (örneğin bazı çalışmalarda bakteriyemi, menenjit, septik artrit, osteomyelit, İYE ciddi bakteriyel enfeksiyon olarak kabul edilirken bazı çalışmalarda bakteriyel pnömoni, bakteriyel gastroenterit [örneğin salmonella gastroenteriti] ve sellülit de CBE'lere dahil edilmiştir), çalışmanın yapıldığı ülkeye, hastaneye ve zamana bağlı olarak 90 günlük ve daha küçük ateşli bebeklerde CBE insidansı %5-15 olarak rapor edilmiştir. Ciddi bakteriyel enfeksiyon insidansı 3-36 aylık çocuklarda ise %5-7 olarak hesaplanmıştır. Küçük bebeklerde bebeğin yaşı ile CBE prevalansı arasında ters bir ilişki mevcuttur. Ciddi bakteriyel enfeksiyon prevalansı yaşamın ilk haftasında %21,6 iken yaşamın 4. haftasında %12,1'e, bir aydan sonra %8 civarına düşmektedir. Aşı döneminde invazif bakteriyel enfeksiyon (İBE) prevalansı da yaş ile ters bir ilişki göstermektedir. İnvazif bakteriyel enfeksiyon prevalansı 0-30 günlük bebeklerde %5,1, 31-60 günlük bebeklerde %3,9 ve 61-90 günlük bebeklerde %0,9 bulunmuştur. Bakteriyel menenjit prevalansı \*90 günlük popülasyonda %0,6-0,9 oranlarında rapor edilmiştir. Altmış-90 günlükten küçük bebekler CBE'ler için en riskli grubu oluşturduklarından 2-3 aylıktan küçük ateşli bebeklerin değerlendirilmesi ve yönetimi daha fazla dikkat ve gayret gerektirmektedir. Yenidoğanlar ve küçük bebeklerde bakteriyel ve viral enfeksiyonlar izole ateş veya nonspesifik semptomlar ile seyredebilir bu da ciddi hastalıklara tanı konulmasını zorlaştırabilir. Her ne kadar güç olsa da CBE riski olan yenidoğan ve küçük bebeklerin önemli klinik problemleri olmayanlardan

(kendiliğinden düzelen viral enfeksiyonu olanlardan) ayırt edilmesi çok önemlidir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların erken tanı alması ve tedavisi hastalığın komplikasyonlarının önlenmesi ve mortalitesinin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Ciddi bakteriyel enfeksiyon riski düşük olan hastaların belirlenmesi ise gereksiz antibiyotik kullanımını, hastaneye yatışı ve invaziv laboratuvar testlerini önleyebilir, sağlık harcamalarını ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonları azaltabilir.

## Gizli bakteriyemi ve odağı olmayan ateşin epidemiyolojisi ve etiyojisi

İyi görünen ateşli bir çocukta belirlenebilen bir fokal bakteriyel enfeksiyon kaynağı olmaksızın çocuğun kanında bakterilerin mevcut olması gizli bakteriyemi olarak adlandırılır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1991 yılından itibaren *Haemophilus influenzae tip b (Hib)* aşısı yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Heptavalan konjuge pnömokok aşısı ise 2000 yılında ruhsat almıştır ve 2 yaşından küçük çocuklara universal olarak uygulanması önerilmiştir. Hib ve pnömokok aşılarının rutin kullanıma girmesinden önce odağı olmayan ateşli çocuklarda gizli bakteriyemi prevalansı %2,4-11,6 oranlarında bildirilmiştir; vakaların büyük kısmında (%50-90) *Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)*, %3-25'inde Hib, kalan küçük kısmında ise salmonella türleri ve *Neisseria meningitidis* etken olarak rapor edilmiştir. Ancak son üç dekatta konjuge Hib ve pnömokok aşılarının rutin olarak uygulanmaya başlanmasından sonra bebek ve çocuklarda CBE epidemiyolojisi önemli ölçüde değişmiştir. Konjuge aşılardan kullanıma girmesinden sonra özellikle 3-36 aylık ateşli bebeklerde bakteriyemi ve invaziv bakteriyel enfeksiyon insidansı belirgin olarak azalmıştır. Üç aylıktan küçük ateşli bebeklerde de gizli bakteriyemi epidemiyolojisi büyük ölçüde tıptaki gelişmeler, prenatal tarama programları ve grup B streptokok (GBS)'a yönelik intrapartum kemoprofilaksi nedeniyle değişmiştir. Son yıllarda Gram negatif bakteriler esas olarak da *Escherichia coli (E. coli)* 7-90 günlük bebeklerde en sık CBE etkeni haline gelmiştir. Bu hem İYE hem de bakteriyemi ve menenjit için geçerlidir. ABD'de bir hafta-3 ay yaş grubunda 4122 bebeği içeren büyük bir epidemiyolojik çalışmada tüm bakteriyemi vakalarının %56'sını *E. coli* oluşturmuş, bunu GBS (%21), *Staphylococcus aureus (S. aureus)* (%8), *Streptococcus viridans* (%3), *S. pneumoniae* (%3), klebsiella (%2), salmonella (%2) ve enterokok (%1) izlemiştir. Aynı ülkede başka bir çalışmada 90 günlük ve daha küçük ateşli bebeklerde bakteriyemi etkenleri olarak *E. coli* %42, GBS %23, *S. pneumoniae* %6 ve *S. aureus* %5 oranlarında saptanmıştır. ABD'deki bir diğer çalışmada miadında doğmuş 7-90 günlük bebeklerde kan (%60), idrar (%87) ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda (%34) en sık saptanan bakteri *E. coli* olmuştur. GBS daha az bulunmuştur. Çalışmalarda listeria enfeksiyonu nadiren bildirilmiştir. Üç aylıktan küçük bebeklerde İYE'nin en sık etkeni *E. coli*'dir (bunu klebsiella türleri izler), bakteriyemi ve menenjitin en sık etkenleri *E. coli* ve GBS'dir.

ABD'de ve diğer gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar yenidoğanlar ve 90 günlükten küçük bebeklerde 20-30 yıl öncesi ile karşılaştırıldığında tüm ciddi bakteriyel enfeksiyonların oranında değişiklik olmadığını ancak CBE'lerin dağılımlarının (cinslerinin) son 20-30 yılda önemli ölçüde değiştiğini ortaya koymuştur. 20-30 yıl önce küçük bebeklerdeki CBE'lerin %20-30'unun bakteriyemi, %0-14'ünün menenjit ve %30-

55'inin İYE olduğu bildirilmiştir. İki bin sekiz yılında yayımlanan bir metaanalizde ateşli 3 aylıktan küçük bebeklerde İYE prevalansı kızlarda %7,5, erkeklerde %8,7 bulunmuştur. Son yıllarda ateşli 90 günlük ve daha küçük bebeklerde en çok görülen CBE yine İYE'dir, invazif bakteriyel enfeksiyonlar (bakteriyemi ve menenjit) ise giderek azalmış olup daha düşük oranlarda görülmektedir. ABD'de yakın zamandaki bir çalışma 1 hafta-3 aylık bebeklerde en sık görülen CBE'nin İYE olduğunu göstermektedir; tüm CBE vakalarının tek başına %84'ü İYE, %6,3'ü bakteriyemi ve %0,2'si menenjittir. Ek olarak İYE toplam %8,2 oranında diğer bir enfeksiyon (bakteriyemi [%7,6], menenjit [%0,24] veya bakteriyemi+menenjit [%0,36]) ile birlikte saptanmıştır. Her ne kadar bakteriyemi prevalansı azalmaktaysa da bakteriyemi ateşli küçük bebeklerde CBE'nin önemli bir nedeni olarak kalmıştır. Konjuge Hib ve pnömokok aşularından sonra bu patojenlere bağlı menenjit insidansı çok yüksek oranda düşmüştür, bakteriyemi ve pnömöni insidansları da önemli ölçüde azalmıştır.

## Odağı olmayan ateşli küçük bebekler için düşük risk algoritmalarının geliştirilmesi

Ateşli 90 günlük ve daha küçük bebeklerde fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri kendiliğinden düzelen viral enfeksiyonları sepsis, menenjit ve ölüm ile sonuçlanabilecek CBE'lerden güvenilir şekilde ayıramamaktadır. Bu nedenle 1980'li yıllarda ve 1990'lı yılların başlarında odağı olmayan ateşli küçük bebeklerin değerlendirilmesini sağlamak, CBE'leri ekarte edebilmek, düşük ve yüksek riskli bebeklerin ayırt edilmesini kolaylaştırmak için çeşitli risk sınıflandırması stratejileri (klinik tahmin protokolleri veya algoritmalar) geliştirilmiştir. Bu protokoller öyküdeki özellikleri, fizik muayene bulgularını ve laboratuvar bulgularını (örneğin lökosit sayısı, band sayısı veya band:nötrofil oranı, idrar tetkiki, BOS lökosit sayısı) içerir ve bunları tanı koymak veya sonuçları tahmin etmek için kullanırlar. Klinik bulgular arasında tüm CBE'ler için en güçlü tanı belirtecinin hasta görünümümlü olmak/iyi görünmemek olduğu bulunmuştur. Diğer klinik parametreler (örneğin artmış vücut sıcaklığı, 24 saattir sıvı almama, kapiller geri dolum zamanının uzaması ve kronik hastalık varlığı) de CBE açısından tahmin ettirici (prediktif) bulunmuştur. Bu protokoller esas olarak hastaneye yatışların, laboratuvar testlerinin ve antibiyotik kullanımının azaltılması için ciddi bakteriyel enfeksiyonu olanların ekarte edilmesine yöneliktir.

Son 30-35 yılda 90 günlükten küçük hasta popülasyonunu ciddi bakteriyel enfeksiyon açısından düşük riskli olarak sınıflandıran başlıca 4 sistem (Rochester, Boston, Philadelphia ve Milwaukee Kriterleri) geliştirilmiştir. Bu yaklaşım ile ilgili ilk çalışma Rochester Kriterleri'nin formülasyonu ile sonuçlanmıştır.

**A) Rochester Kriterleri** 60 günlükten küçük bebekleri yüksek riskli ve düşük riskli olarak ayırır. Bu protokol ciddi bakteriyel enfeksiyon riskinin; önceden sağlıklı, gebelik süresi >37 hafta olan, perinatal dönemde veya yakın zamanda antibiyotik kullanımı olmayan, doğumdan sonra hastanede kalış süresi annesinden fazla olmayan, iyi görünen (takipne, dispne, taşikardi, bradikardi, letarji, aktivitede ve iştahta azalma olmayan), kulak (akut otitis media), deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, septik artrit ve osteomyelit bulgusu olmayan, periferik beyaz küre sayısı normal (5000 ile 15.000/mm<sup>3</sup> arasında) olan, band sayısı 1500/mm<sup>3</sup>'den az olan, santrifüj edilmiş idrar

sedimentinde büyük büyütmede \*10 beyaz küre saptanan, ek olarak ishali varsa gaita yaymasında büyük büyütmede \*5 beyaz küre saptanan, akciğer grafisi çekilmiş ise grafisinde infiltrasyon olmayan tüm bebeklerde düşük olduğunu var saymıştır (Tablo I). Bu testin sensitivitesi %92,4, spesifitesi %49,9, pozitif prediktif değeri %12,3, negatif prediktif değeri %98,9 bulunmuştur. Düşük riskli grupta yer alan bebeklerde nadiren CBE görülecektir. Bu bulgulara dayalı olarak Rochester Protokolü'nün otörleri düşük risk grubuna dahil edilen bebeklerin evde antibiyotiksiz izlenmesini önermişler ancak takiplerinin gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek riskli bebeklerin ise hastaneye yatırılmalarını ve ampirik antibiyotik almalarını önermişlerdir. Yapılan diğer çalışmalar da bu kriterler kullanıldığında ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çok az sayıda bebeğin düşük risk grubunda gösterildiğini ortaya koymuştur. Ancak Rochester Kriterleri'nin CBE'yi saptaması suboptimaldir ve gerçekte klinik problemleri olmayan önemli sayıda hasta hastaneye yatırılmaktadır. Bu kriterlerin prematüre bebekler veya önceden tanı konulmuş tıbbi durumları olan bebekler için kullanılmaması gerekmektedir. Ek olarak yenidoğanlar ve küçük bebekler için aynı kriterler uygulanmaktadır. Bu problemlerin üstesinden gelebilmek için bazı alternatif metotlar geliştirilmiştir. Boston ve Philadelphia Kriterleri yenidoğanları içermemektedir. Her ikisi de klinik kriterler, kan testleri ve sınır değerler açısından Rochester Protokolü'ne çok benzerler ancak en önemli farklılık BOS incelemesinin dahil edilmesidir. Ciddi bakteriyel enfeksiyon için düşük riskli denilmesi için bebeğin BOS beyaz küre sayısı 8-10/mm<sup>3</sup>'den az olmalı ve akciğer grafisi normal olmalıdır. İdrar değerlendirmesi çok farklılık göstermemektedir. Milwaukee Kriterleri 28-56 günlük bebekler içindir, İYE'yi ekarte etmek için lökosit esteraz ve nitrit incelemelerini de içerir.

**B) Boston Kriterleri** ateşli 28-89 günlük bebekler için oluşturulmuştur. Ciddi bakteriyel enfeksiyon riskinin; acil servise >38°C ateşle getirilmeden önceki 48 saatte immünizasyon (DTaB aşısı) ve antibiyotik kullanma öyküsü olmayan, dehidratasyonu olmayan, vital bulguları normal olan, iyi görünen, kulak (akut otitis media), deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, septik artrit ve osteomyelit bulgusu olmayan, periferik beyaz küre sayısı <20.000/mm<sup>3</sup> olan, mikroskopik idrar tetkikinde büyük büyütmede <10 beyaz küre saptanan veya idrar dipstick (idrar daldırma çubuğu) testi lökosit esteraz için negatif olan, BOS'unda mm<sup>3</sup>'te <10 beyaz küre olan, solunum semptomları olduğu için akciğer grafisi çekildiyse akciğer grafisinde normal bulgular olan tüm bebeklerde düşük olduğu var sayılmıştır (Tablo I). Tüm hastalara akciğer grafisi dışındaki tüm testler uygulanır. CBE riski düşük olan bebekler 50 mg/kg seftriakson intramusküler (IM) uygulandıktan sonra evlerine gönderilir. Yüksek riskli bebeklerin ise hastaneye yatırılmaları ve ampirik antibiyotik almaları önerilir.

**C) Philadelphia Kriterleri** 29-56 günlük düşük riskli (normal) bebekleri saptamak için oluşturulmuştur. İmmünkompetan olduğu düşünülen, iyi görünen (Infant Observation Score\*10 olarak tanımlanmıştır), fizikmuayenebulgularınormalolan, periferikbeyazküre sayısı <15.000/mm<sup>3</sup> olan, band:nötrofil oranı <0.2 olan, santrifüj edilmiş idrar örneğinde büyük büyütmede <10 beyaz küre olan, yine santrifüj edilmiş idrar örneğinde az sayıda bakteri görülen veya bakteri olmayan, idrar Gram boyamasında bakteri görülmeyen, BOS'da <8 beyaz küre/mm<sup>3</sup> olan ve BOS Gram boyası ile mikroorganizma saptanmayan, akciğer grafisinde anormal bulgusu olmayan (akciğer grafisi tüm hastalarda çekilir), ishali varsa gaita yaymasında büyük büyütme ile gaita mikroskopisinde eritrosit olmayan,

birkaç lökosit olan veya lökosit olmayan bebekler düşük riskli olarak değerlendirilir (Tablo I) ve antibiyotik başlanmaz, ayaktan izlenir. Yüksek riskli bebeklerin ise hastaneye yatırılmaları ve ampirik antibiyotik almaları önerilir.

**Tablo I.** Üç aylık ve daha küçük ateşli bebeklerde ciddi bakteriyel enfeksiyon açısından düşük risk sınıflandırması için önerilen başlıca algoritmalar

Kriterler	Rochester	Boston	Philadelphia
Yaş (gün)	0-60	28-89	29-56
Vücut sıcaklığı (°C)	≥38	≥38	≥38.2
<b>Düşük risk kriteri</b>			
Klinik görünüm veya YOS	İyi	İyi	İyi
Periferik beyaz küre sayısı/mm <sup>3</sup>	>5000 veya <15.000	>5000 veya <20.000	<15.000
Band (immatür) sayısı/mm <sup>3</sup>	<1500	Veri yok	B:N oranı <0.2
İdrar tetkiki	(10 BK/BB	<10 BK/BB veya LE negatif	<10 BK/BB
İdrar Gram boyası	Veri yok	Veri yok	Bakteri yok
BOS	Gerekli değil (BOS tetkiki kriter değil)	<10 BK/mm <sup>3</sup>	<8 BK/mm <sup>3</sup> , BOS Gram boyası negatif
Gaita	İshali varsa (5 BK/BB	Veri yok	İshal varsa gaitada BB' de eritrosit yok, birkaç BK var veya BK yok
Göğüs grafisi	Çekildiyse infiltrasyon yok	Çekildiyse infiltrasyon yok	İnfiltrasyon yok

**D) Milwaukee Kriterleri** 28-56 günlük bebekler arasında CBE açısından düşük risklileri belirlemek içindir. İyi görünen, periferik beyaz küre sayısı <15.000/mm<sup>3</sup> olan, idrar tetkikinde büyük büyütmede \*5-10 beyaz küre olan, bakteri olmayan, idrar daldırma çubuğu ile lökosit esteraz ve nitrit negatif bulunan, BOS'da <10 beyaz küre/mm<sup>3</sup> olan, akciğer grafisi çekildiyse akciğer grafisinde infiltrasyon olmayan tüm bebekler CBE için düşük riskli olarak kabul edilir. Milwaukee Kriterleri'ne göre düşük riskli olarak belirlenen bebeklere 50 mg/kg seftriakson IM uygulanır. Düşük risk kriterlerine uymayan bebekler hastaneye yatırılır ve kültür sonuçları çıkana kadar antibiyotik tedavisi uygulanır.

Bu risk sınıflandırma kriterlerine rağmen ateşli küçük bebeklerin tanı ve tedavisi halen sorunlu ve tartışmalı bir alan olmaya devam etmektedir. Risk sınıflandırma kriterleri (protokolleri) klinik uygulamada sistematik olarak kullanılmamıştır. Odağı olmayan ateşli küçük bebeklerin değerlendirilme ve yönetiminde en iyi stratejinin hangisi olduğu da belirlenmiş değildir. Modifikasyonlara rağmen bu protokoller Rochester Kriterleri'nin ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan ve olmayan ateşli bebeği ayırt etme kabiliyetini (gücünü) önemli ölçüde arttırmamışlardır. Sonuç olarak bu kriterler ateşli bebeklerin yönetimini basitleştirmemiş, kolaylaştırmamıştır. Tüm protokollerde yüksek riskli bebeklerin hastaneye yatırılmaları ve ampirik antibiyotik almaları

önerileri hiç değiştirilmeksizin devam ettirilmiştir. Bu protokollerden yalnızca Rochester Kriterleri yenidoğanlara uygulanabilmektedir. Yakın zamanda yayımlanmış olan bir çalışmada Rochester Kriterleri'nin invazif bakteriyel enfeksiyonu (bakteriyemi ve menenjit) saptamadaki sensitivitesi 60 günlük ve daha küçük ateşli bebeklerde %92,7 (\*28 günlükten küçük bebeklerde [yenidoğanlarda] %91,7 ve 29-60 günlük bebeklerde %94,1) bulunmuştur. Rochester Kriterleri'nin invazif bakteriyel enfeksiyonu (bakteriyemi ve/veya menenjit) olan 60 günlük ve daha küçük bebekleri yaklaşık %92 oranında doğru olarak saptaması araştırmacıları bu protokolün lomber ponksiyon (LP) ve hastaneye yatış gerektirmeyen düşük riskli bebekleri saptamak için kullanılabileceği sonucuna ulaştırmışsa da bu çalışmada bir yenidoğanda menenjit tanısının kaçırılıyor olması LP yapılmadan izlenen düşük riskli yenidoğanlarda CBE riskinin düşük de olsa mevcut olduğunu göstermektedir.

Yenidoğanları değerlendirme yaklaşımı bakteriyemi ve menenjit dahil CBE riskleri nedeniyle önemli ölçüde daha komplikedir ve önerilen protokollerden hiçbiri hata riskini belirgin olarak azaltmamaktadır. Rochester Kriterleri'ne C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) gibi laboratuvar testlerinin eklenmesinin CBE'li bebeklerin tanımlanmasını önemli şekilde düzeltebileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca aşı döneminden sonra doksan günlük ve daha küçük bebeklerde epidemiyoloji, CBE ve İBE prevalansı değiştiğinden konjuge Hib ve pnömokok aşılarının rutin olarak kullanıma girmesinden önce geliştirilmiş olan bu klinik tahmin protokollerinin rutin aşılama döneminde de aynı doğruluğu gösterip göstermediği de sorgulanmaktadır. Önceden geliştirilmiş klinik tahmin modellerinin yeniden değerlendirildiği çalışmalarda bu kriterlerin ciddi bakteriyel enfeksiyonun ayırt edilmesi açısından sensitiviteleri yine yüksek ve spesifiteleri yine düşük bulunmuştur.

Odağı olmayan ateşi olan 0-36 aylık bebek ve küçük çocuklar için Baraff ve arkadaşlarının (pediatri, enfeksiyon hastalıkları ve acil servis uzmanlarının) hazırladığı rehberde odağı olmayan ateşli yenidoğanlar için sepsis açısından tam değerlendirme önerilmekte; kan, idrar ve BOS bakteri kültürlerinin tamamı negatif olanlar düşük riskli olarak tanımlanmaktadır.

Yakın zamandaki çalışmalar viral testlerin ve enflamatuvar belirteçlerin (özellikle PCT) invazif bakteriyel enfeksiyon riski taşıyan ateşli küçük bebeklerin daha iyi sınıflandırılmasında yardımcı olabileceğini göstermiştir.

## **Viral testler-doğrulanmış viral hastalığı olan ateşli bebekler**

Ateşli çocukların büyük bir kısmında ateşin nedeni bir viral enfeksiyondur. Bu nedenle virüsün yatak başı hızlı testler ile tanınması önemlidir. Spesifik viral enfeksiyonların saptanması ateşli olan çok küçük bebeklerde özellikle 60 günlük ve daha küçük bebeklerde ağır bakteriyel enfeksiyonların riskini azaltmakta ancak tamamen elimine etmemektedir.

Çeşitli çalışmalarda laboratuvarında doğrulanmış viral enfeksiyonu olan bebeklerde CBE riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. İnfluenza veya RSV test sonuçları pozitif çıkan 60 günlük ve daha küçük ateşli bebeklerde birlikte CBE olasılığının düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmalardaki bu sonuca rağmen influenza veya

RSV test sonuçları pozitif çıkan bebeklerde yine de önemli bir idrar yolu enfeksiyonu riskinin mevcut olduğu bildirilmiştir. ABD’de Levine ve arkadaşlarının çalışmasında \*60 günlük 1169 bebeğin %11,4’ünde CBE saptanmıştır. Ciddi bakteriyel enfeksiyon oranı RSV pozitif bebeklerde %7, RSV negatif bebeklerde %12,5 bulunmuştur. İYE oranı RSV pozitif bebeklerde %5,4, RSV negatif bebeklerde %10,1’dir. ABD’de \*60 günlük influenza testi pozitif çıkan bebeklerde CBE (%2,5) ve İYE (%2,4) prevalansları influenza testi negatif bulunan bebeklere göre (CBE %13,3 ve İYE %10,8) önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Viral enfeksiyon saptanan bebeklerde CBE sıklığının düşük bulunmuş olması nedeniyle bazı uzmanlar viral testlerin hastaneye yatırılan bebeklerde kullanılmasını önermiştir. Kanada’da yapılan çalışmada 30-90 günlük ateşli bebeklerde solunum yolu viral testinin pozitif bulunmasının bebeklerin hastaneye yatırılmasını ve ampirik antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise 28 günlükten küçük bebeklerde LP ve hastaneye yatırılmayı da içeren tam sepsis değerlendirmesi yapılması savunulmuştur. Hepsi birlikte değerlendirildiğinde viral enfeksiyonu olan küçük bebeklerde CBE daha azdır ve günümüzde bu test sonuçlarının en büyük etkisi 30-90 günlük bebeklerde görülmektedir.

## Diğer yardımcı tanı (tarama) testleri

Bugüne kadar odağı olmayan ateşli küçük çocuklarda gizli bakteriyemi (gizli ağır bakteriyel enfeksiyonları) saptamak veya ciddi bakteriyel enfeksiyon riski olan bebekleri belirlemek için tam kan sayımı, periferik yaymada hücre tipleri ve oranları, mutlak nötrofil sayısı, band sayısı, CRP, PCT gibi eski testlerden ayrı olarak interlökinler (IL-6, IL-1, IL-8) ve ‘*soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1*’ (s-TREM-1) gibi yeni enflamasyon belirteçleri ile çalışmalar yapılmış ancak ideal bir test (enflamasyon belirteci veya yardımcı tanı [tarama] testi) bulunamamıştır.

Tam kan sayımı CBE için en sık kullanılan tarama testidir. Ateşli bebekleri CBE için düşük veya yüksek riskli olarak ayırmak için lökosit sınır değerini 15.000 ve 20.000/mm<sup>3</sup> kabul eden çeşitli algoritmalar önerilmiştir. Ancak testin sensitivitesi %50-69, spesifitesi %53-80 bulunmuştur. Yedi valan konjuge pnömokok aşısının kullanıma girmesinden sonra yapılan çalışmalarda lökosit sayısının 15.000/mm<sup>3</sup> üzerinde olmasının pozitif prediktif değerinin yalnızca %1,5-3,2 olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle geleneksel olarak kabul edilmiş olan lökosit sınır değerlerinin günümüzde uygun olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kan lökosit sayısının CBE olduğuna veya olmadığına karar vermek açısından değeri sınırlıdır. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların tanısında referans standart olarak idrar, kan ve BOS kültürü kullanılmaktadır.

Ateşli çocuğun değerlendirilmesinde hem serum CRP ve hem de serum PCT çalışılmıştır. Bu çalışmalar 90 günlük ve daha küçük ateşli bebeklerde CBE ve İBE’yi saptama veya ekarte etmede tek başına bir laboratuvar testinin güvenilir olmadığını göstermiştir. Tüm çalışmalarda CRP ve PCT’nin tanısallı doğruluğu, beyaz küre ve mutlak nötrofil sayısından fazla bulunmuştur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan ve olmayan bebekleri ayırt etmede CRP ve PCT’nin doğruluğu benzerdir. Ancak CBE’yi teşhis etmede CRP ve PCT’nin sensitivite (sırasıyla %46-90 ve %55-97) düşük kalmaktadır. Diğer bir ifade ile CRP ve PCT ciddi bakteriyel enfeksiyonların teşhis edilmesinde-belirlenmesinde kötü performans gösterirler. Fransa’da yapılan bir çalışmada hem CBE ve hem de İBE

(kan veya BOS kültüründe patojenin saptanması) tanısında PCT'nin tanısal doğruluğu daha iyi bulunmuştur. Genel olarak 90 günlükten küçük bebeklerde ciddi bakteriyel enfeksiyonların öngörülmesi ile ilgili testlerde sıklıkla PCT, CRP'den daha duyarlı bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda PCT'nin üstünlüğünün tüm CBE'lerin değil yalnızca bakteriyemi ve menenjit gibi İBE'lerin saptanmasında olduğu gösterilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlarda serum PCT değerlerinin CRP ve interlökinler gibi diğer biyobelirteçlere göre daha hızlı yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ek olarak serum PCT değerlerinin hastalığın şiddeti ve mortalite ile korele olduğu rapor edilmiştir. Bir aylıktan küçük bebeklerde ve ateşi 6 günden daha az süredir mevcut olan bebeklerde PCT'nin tanısal doğruluğu daha yüksek bulunmuştur. PCT'nin invazif bakteriyel enfeksiyonu ekarte etme kapasitesi yüksek olsa da çalışmalar 3 yaşından küçük ateşli çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyon taraması için tek tarama testi olarak PCT kullanımının halen yeterince sensitif olmadığını göstermiştir.

Sepsis biyobelirteçleri de bebeklerde CBE tanısı için kullanılmış, IL-6 ve TREM-1'in performansları PCT ve CRP'ye benzer bulunmuştur. Tüm olarak ele alındığında kanıtlar; enflamatuvar belirteçler tek başına kullanıldığında ciddi bakteriyel enfeksiyon tanısı koymada tanısal doğruluklarının az olduğunu göstermiştir.

Ciddi bakteriyel enfeksiyon tanısının desteklenmesi veya ekarte edilmesi için laboratuvar skoru (laboratory score, 'lab-score') ve adım adım yaklaşımı (step-by-step approach) gibi protokoller-algoritmalar, genomik yaklaşım ve RNA biyoimzaları (RNA biosignatures) da geliştirilmiştir. Genomik çalışmalar ve küçük bebeklerde de gösterilmiş olduğu üzere RNA biyoimzaları ile bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırt edilmesi mümkündür.

'Lab-score' denen yöntemde PCT, CRP ve idrar 'dipstick' (daldırma çubuğu) sonuçları kombine edilmektedir. Odağı olmayan ateşli 7 gün-36 aylık çocuklarda ağır bakteriyel enfeksiyonların tahmin edilmesi için geliştirilmiştir. Laboratuvar puanı minimum 0 maksimum 9 olabilir (Tablo II). Lab-score )3 olması bakteriyel enfeksiyon riskinin fazla olduğunu gösterir. Lab-score )3 ve yaş <3 ay için sensitivite %78, spesifite %90, pozitif prediktif değer %72, negatif prediktif değer %92 bulunmuştur.

Avrupalı araştırmacılar düşük riskli grubu daha doğrulukla saptayan, LP yapmaksızın veya ampirik antibiyotik tedavisi vermeksizin ayaktan yönetim sağlayan

**Tablo II.** 'Lab-score' ve özellikleri

Öngördürücüler (Prediktörler)	Sınır değerler	Puanlar
Prokalsitonin (ng/ml)	<0,5	0
	≥0,5	2
	≥2	4
C-reaktif protein (mg/L)	<40	0
	40-99	2
	≥100	4
İdrar dipstick* (daldırma çubuğu) (lökosit esteraz ve/veya nitrit)	Negatif	0
	Pozitif	1

\*Pozitif idrar daldırma çubuğu sonucu: Pozitif lökosit esteraz veya nitrit test sonucu

yeni bir algoritma geliştirmişlerdir. Bu algoritma ‘adım adım yaklaşımı’ olarak adlandırılmaktadır. Adım adım algoritmasında hastanın klinik görünümünden sonra yaşı, piyürisinin olup olmadığı, PCT düzeyi ve CRP düzeyi, mutlak nötrofil sayısı değerlendirilmektedir. Bu algoritmada aşağıdaki kriterleri sağlayan bebekler düşük riskli olarak kabul edilmektedir: hasta görünümlü değil, 21 günlükten büyük, lökositüri yok, PCT <0,5 ng/ml, CRP <20 mg/L, mutlak nötrofil sayısı <10.000/mm<sup>3</sup>. Gomez ve arkadaşları adım adım yaklaşımının 90 günlük ve daha küçük odağı olmayan ateşli bebeklerde risk sınıflandırması için doğru sonuç verdiğini göstermişlerdir. Bebek hasta görünümde ise, 21 günlük veya daha küçük ise, lökositüri (piyürisi) varsa veya PCT >0,5 ng/ml ise yüksek riskli olarak düşünülmelidir. Bu metodun 21 günlükten büyük bebeklerde invazif bakteriyel enfeksiyonu saptama sensitivitesi %92’dir.

Yakın zamandaki bir yayında 3 aylıktan küçük bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu açısından otomatik mikroskopik idrar analizi (santrifüje edilmemiş idrar kullanılır) yorumlanırken idrar konsantrasyonunun da göz önünde bulundurulması önerilmiştir. Bu çalışmada idrar kültürü ile İYE saptanan vakalarda idrar konsantrasyonuna göre idrardaki lökosit sayısının eşik (sınır) değeri araştırılmıştır. İdrar örneklerinde dansite <1015 olduğunda (dilüe idrar) optimal lökosit sınır değeri 3 lökosit/ büyük büyütme ve daha yüksek dansitelerde (>1015 [konsantrasyon]) 6 lökosit/ büyük büyütme bulunmuştur. Böylece idrar konsantrasyonunun tanısal piyüri değerini etkilediği gösterilmiştir.

Ateşli bebeklerin yönetiminde bunlar gibi daha yeni uygulamalar için yeni testlerin performansını, maliyetini, uygulanabilirliğini ve sonuçlarını değerlendirecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **Ateşli küçük çocuklara yaklaşım -tanısal değerlendirme ve yönetimde farklılıklar**

Ateşli çocuğun değerlendirilmesinde öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Vücut sıcaklığı > 40°C olan üç aylıktan küçük çocukların %38’inde ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır. Çocuğun görünümünün değerlendirilmesi büyük önem taşır. Çocuk toksik görünümde ise bu yaş ve risk faktörlerinden bağımsız olarak hızla geniş kapsamlı tetkik, antibiyotik tedavisi ve hastaneye yatış gerektirir. Genel olarak kapsamlı bir tetkik tam kan sayımı ve periferik yayma, kan kültürü, idrar tetkiki ve idrar kültürü, LP ve BOS tetkiki, Gram boyama, kültür ve endike olduğunda akciğer grafisi ve gaita çalışmalarını içerir. Bu hastalara hastaneye yatırılmadan önce geniş spektrumlu antibiyotik verilmelidir. Yenidoğanlar istisna olmak üzere çocuk toksik görünümde değilse daha seçici bir yaklaşım uygulanabilir.

Ateşli küçük bebekler için uluslararası kanıta dayalı rehber önerileri olmadığından bu hasta popülasyonunun değerlendirilmesi ve tedavisinde önemli farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar yapılan tetkikler (laboratuvar testleri), ciddi bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmek için uygulanan protokoller, takip ve tedavi şekli (antibiyotiksiz izlem, takipte tutulma süresi, ayaktan veya hastaneye yatırılarak antimikrobiyal tedavi uygulanması) konularında olabilir. Ayrıca poliklinikler ve acil servislerin de tetkik ve tedavi yaklaşımları farklıdır. Acil servislerde daha fazla kültür alınmaktadır. Kültür alma sıklığı bebeğin yaşına, klinik görünümüne ve ateşin yüksekliğine göre de değişmektedir. Yirmi dokuz günlükten küçük-hasta görünümlü, yüksek ateşi olan bebeklerin daha

büyük bir olasılıkla idrar, kan ve BOS kültürleri alınarak tam olarak değerlendirildikleri belirlenmiştir. En fazla farklılık gösteren öneriler 29-56 günlük bebeklere LP yapılması ve antibiyotik verilmesi ile ilgili olanlardır.

## Odağı olmayan ateşli bebeklerde antibiyotik tedavisi ve hastanede gözlem-tedavi süresi

Her iki grupta (yenidoğanlar ve 1-3 aylık bebekler) da en uygun antibiyotik (antibiyotikler) klinik bulgular, laboratuvar verileri, epidemiyolojideki değişiklikler ve artan antibiyotik direnci göz önünde bulundurularak dikkatlice seçilmelidir.

Günümüzde 90 günlük ve daha küçük bebeklerde CBE'ler ve İBE'lerin en sık etkenleri *E. coli*, GBS, *S. aureus*, klebsiella türleri ve nadiren enterokoklardır. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) bir zamanlar yenidoğanda ana bir patojen olarak kabul edilirken giderek daha az görülen bir etken haline gelmektedir. Yenidoğanda en sık görülen patojenler *E. coli* ve GBS olarak kalmıştır, diğer Gram negatif bakteriler (klebsiella, salmonella) ve Gram pozitif bakteriler (*S. pneumoniae*, enterokok, *S. aureus*) daha az görülmektedir.

CBE değerlendirmesi için hastaneye yatırılan yenidoğanlar ve küçük bebeklere mümkünse kültürleri alındıktan sonra antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.

Kan kültürleri ortalama 15,4 saatte pozitif sonuç vermektedir. Bakteri kültürlerinin %91'i 24 saat içinde, %96'sı 36 saat ve %99'u 48 saat içinde pozitif sonuç verir. İyi görünen bebeklerde kan kültürlerinin pozitif sonuç verme zamanı dikkate alınarak total gözlem süresi 24 veya 36 saat ile sınırlandırılabilir. Genel olarak antimikrobiyal tedavi alan bebekler kültür sonuçları negatif çıkana kadar 48 saat veya daha uzun süre hastanede izlenmektedir.

Özellikle 28 günlükten büyük bebeklerde laboratuvar da doğrulanmış viral enfeksiyon varsa hastanede gözlem süresinin kısaltılması ve hatta acil servisten erken taburculuk düşünülmelidir.

## Odağı olmayan ateşli çocukların yönetimi

### I) Üç-36 aylık ateşli bebeklerin yönetimi

Bu grupta ateşin en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Ancak bakteriyel enfeksiyonları ekarte etmek için laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Hekim tam kan sayımı, periferik yayma, idrar tetkiki ve uygun alınmış örneklerde idrar kültürü istemelidir. Alt solunum yolu enfeksiyonu bulgu ve semptomları yoksa akciğer grafisi istenmemelidir. Gerekli görülen vakalarda kan kültürü istenmeli ve BOS tetkikleri yapılmalıdır. Toksik görünümde olmayan çocuklar ayaktan yönetilebilir. Toksik görünümlü çocuklar hastaneye yatırılmalı ve ampirik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

### II) Üç aylık ve daha küçük ateşli bebeklerin yönetimi

Hekimler üç aylık ve daha küçük ateşli bebekleri tipik olarak ateşli yenidoğanlar (28 günlük veya 4 haftalık ve daha küçük olanlar) ve 29-90 günlük ateşli bebekler olmak üzere iki gruba ayırmaktadır.

## a) Ateşli yenidoğanların yönetimi

Acil servise getirilen ateşli yenidoğanların çoğunda etken virüslerdir ancak yaklaşık %12'sinde ciddi bakteriyel hastalık mevcuttur. Ateşi olan yenidoğanlar fizik muayeneleri ve tarama testleri normal de olsalar CBE riskinin en yüksek olduğu gruptur. Yenidoğanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlar İYE ve gizli bakteriyemidir. Yenidoğanlarda klinik bulguların müphem olması nedeniyle CBE ve kendiliğinden düzelen viral enfeksiyonu ayırt etmek güç olabilir. Yaygın kullanılan risk sınıflandırmasına dayalı protokollerden yalnızca Rochester Kriterleri'nde \*28 günlük bebekler (yenidoğanlar) için düşük risk kriterleri tanımlanmıştır ve yenidoğanların antibiyotik verilmeksizin ayaktan izlenmelerine olanak tanır. Ancak bu protokol yenidoğanlarda ciddi enfeksiyonları doğrulukla tahmin ettirememektedir. Bu nedenle uzmanların büyük bir çoğunluğu iyi görünen yenidoğanlar da dahil olmak üzere tüm yenidoğanlara tam sepsis değerlendirmesi (LP dahil) yapılmasını ve sonuçlar beklenirken hastanede ampirik parenteral antibiyotik uygulanmasını önermektedir. Yenidoğanlarda viral hastalık düşündürülen bulguların olması tam tanısal değerlendirme ihtiyacını ortadan kaldırmaz. Hızlı viral testlerin sonuçları da bu yaş grubundakilerin yönetimini değiştirmez. Ateşi olan tüm yenidoğanlar laboratuvar sonuçlarına bakılmaksızın hastaneye yatırılmalıdır.

Ateşi olan yenidoğanlarda tam kan sayımı ve periferik yayma, kan kültürü-kültürleri, idrar tetkiki (standart idrar tetkiki veya idrar 'dipstick') ve idrar kültürü, LP ve BOS tetkiki, Gram boyama ve kültür, endike olduğunda akciğer grafisi ve gaita tetkikleri önerilmektedir. Periferik kan beyaz küre sayısının CBE ve bakteriyel olmayan enfeksiyonu ayırt ettirme kabiliyeti yeterli değildir. Hiçbir hızlı idrar testi tüm İYE'leri saptayamadığından bu hastaların tümünden idrar kültürleri istenmelidir. İdrar torbası ile alınan örneklerin kontaminasyon olasılığı kabul edilemeyecek kadar yüksek olduğundan idrar kateter veya suprapubik aspirasyon ile alınmalıdır. Ateşi olan tüm yenidoğanlara LP yapılmalıdır. Akciğer grafisi yalnızca solunum semptomları olanlar için gereklidir (ancak bazı yayınlarda ateş odağının bulunamadığı tüm yenidoğanlarda akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir). Gaita tetkikleri (gaitada mikroskopisinde gaitada lökosit olup olmadığının belirlenmesi ve gaita kültürü) yalnızca ishali olanlar için gereklidir.

Ciddi bakteriyel enfeksiyon açısından değerlendirilen bebeklerde neonatal herpes simpleks virus (HSV) enfeksiyonu nadirdir. Ateşli yenidoğanlarda HSV enfeksiyonu prevalansı %0,2-0,3'tür.

### Ateşli yenidoğanların tedavisi

Ciddi bakteriyel enfeksiyon oranları yüksek olduğundan ateşi olan tüm yenidoğanlara antibiyotik verilmelidir. Yenidoğana intravenöz (IV) olarak ampisilin ve bir aminoglikozit (sıklıkla gentamisin) veya ampisilin ve üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim) başlanması önerilir. Seftriakson, indirekt hiperbilirubinemiye indüklediğinden yenidoğanlarda önerilmemektedir. *E. coli* genellikle aminoglikozitlere duyarlıdır ancak ampisiline direnci yüksek oranlardadır. Ampisilin GBS tedavisi için tercih edilen antibiyotiktir, *L. monocytogenes* ve bazı enterokok türlerine de etkilidir. Günümüzde her ne kadar yenidoğanlarda *L. monocytogenes* insidansı oldukça düşük

olsa da 0-28 günlük yenidoğanlar için *L. monocytogenes* riski nedeniyle hala ampicilin içeren bir kombinasyon önerilmektedir. BOS sonuçları ile menenjitten şüphelenilirse ampicilin ile birlikte sefotaksim IV kullanılmalıdır.

Klinik bulgular (örneğin veziküler döküntü) ve epidemiyolojik veriler ile HSV enfeksiyonundan şüphelenilen ateşli yenidoğan bebeklere ampirik asiklovir tedavisi başlanması, bu arada HSV tetkiklerinin yapılması önerilmektedir. HSV enfeksiyonu şüphesi olan yenidoğanlar ampirik olarak yüksek doz asiklovir (60 mg/kg/gün IV) ile tedavi edilmelidir.

## b) Dört-12 haftalık (1-3 aylık) ateşli bebeklerin yönetimi

Bir-üç aylık ateşli bebeklerin büyük kısmının muhtemelen viral enfeksiyonu vardır ancak CBE riskleri de yüksektir. Bin dokuz yüz seksenli yıllardan önce geleneksel yaklaşımla ateşli küçük bebeklerin çoğuna hastaneye yatırılarak antibiyotik tedavisi uygulanmaktayken üç aylıktan küçük ateşli bebeklere yaklaşım 1980'ler ve 1990'lı yılların başlarından itibaren Rochester Kriterleri, Boston Kriterleri, Philadelphia Kriterleri gibi uygulamalar ile dramatik olarak değişmiştir. Bu protokollere rağmen ateşli bebeklere yaklaşım ve yönetimde önemli farklılıklar devam etmiştir. Bugün için tek bir algoritma veya yaklaşım önerilememektedir. Yirmi dokuz günlük veya daha büyük ateşli hasta görünümü (sistemik enfeksiyon bulguları olan veya septik) bebekler CBE için hızla tam değerlendirme, canlandırma (gerekliyse), hastaneye yatış ve ampirik antibiyotik tedavisi (bir saat içinde) gerektirir. Küçük bebeklerin yaklaşık olarak %35'inde kan kültürünün negatif olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ancak düşük risk kriterlerine uyan iyi görünümü )29 günlük bebekler güvenli bir şekilde ayaktan izlenebilir.

Ateşli 4-12 haftalık bebeklerde tam kan sayımı ve periferik yayma, kan kültürü, idrar tetkiki ve idrar kültürü istenmesi gerekir. İdrar örneği direkt mesane kateterizasyonu veya suprapubik aspirasyon ile alınmalıdır. LP ve BOS tetkiki, Gram boyama ve BOS kültürü kuvvetle düşünülmelidir. Hasta görünümü 1-3 aylık tüm bebeklere LP yapılmalıdır. Alt solunum yolu enfeksiyonunun bulgu ve semptomları olmadan pnömoninin ciddi bakteriyel enfeksiyona neden olma olasılığı oldukça düşüktür ve bu nedenle rutin olarak akciğer grafisi istenmemesi önerilmektedir. Bir aylıktan büyük ateşli bebeklerden yalnızca solunum semptomları olanların akciğer grafisi çekilmelidir. İshali olanlarda gaita mikroskopisi ile lökosit olup olmadığı araştırılmalı ve gaita kültürü istenmelidir. Dört-12 haftalık bebeklerde CRP veya PCT ve mümkün ise viral tetkikler de istenmelidir.

Ateşli 1-3 aylık bebeklerden hasta görünümü olanlar veya aşağıdaki test sonuçlarından herhangi biri anormal olanlar (periferik beyaz küre )15.000/mm<sup>3</sup> veya \*5000/mm<sup>3</sup>, band:nötrofil oranı )0,2, idrar daldırma çubuğu (dipstick) testi nitrit veya lökosit esteraz için pozitif veya idrar tetkikinde büyük büyütmede 10'dan fazla beyaz küre veya Gram yaymada bakteri görülmesi, BOS'un mm<sup>3</sup>ünde )8 beyaz küre olması veya Gram yaymada bakteri görülmesi veya gaita örneğinde büyük büyütmede beşten fazla beyaz küre veya akciğer grafisinde pnömoni bulgusu olması) hastaneye yatırılmalı ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu hastalar için genellikle seftriakson 50 mg/kg IM veya IV olarak (menenjitte şüphelenilirse 100 mg/kg IV olarak) kullanılır.

İyi görünümlü 1-3 aylık, miadında doğmuş bebeklerde herhangi anormal bir laboratuvar bulgusu yoksa (beyaz küre sayısı  $>5000$  veya  $<15.000/mm^3$ , band sayısı  $<1500/mm^3$ , CRP negatif ise) ayaktan tedavi düşünülmelidir. İlk sonuçları normal olan hastalar izleyen 24 saat içinde iyi bir şekilde izlenebileceklerse, bebeğin durumunda kötüleşme olursa aile hemen sağlık hizmetine ulaşabilecekse, aile ve hekim bu plan konusunda anlaşabilirlerse bebek eve gönderilebilir. Düşük riskli bu hastalara antibiyotik verilmeyebilir. LP yapıldıysa hastayı eve göndermeden önce seftriakson 50 mg/kg IM veya IV yapılması kabul edilebilir bir uygulamadır. Ancak acil serviste LP yapılmadıysa hastaya antibiyotik verilmemeli, takibi antibiyotik kullanmaksızın yapılmalıdır. Bebekler ayaktan izleniyorsa ve özellikle de LP yapılmamışsa bu bebeklerin 24 saat boyunca izlemlerinin çok iyi yapılması gereklidir. Kültür sonuçları çıkana kadar da bebeğin uygun şekilde takibine devam edilmelidir.

### *Ateşli 1-3 aylık bebeklerin tedavisi*

Bir aylık ( $>28$  günlük) ve daha büyük bebeklere tek başına üçüncü kuşak bir sefalosporin (seftriakson veya sefotaksim) başlanması önerilir. Doz sayısı daha az olduğundan seftriakson makul bir tercih olabilir. Üriner enfeksiyon düşünülen ayaktan yakın takip edilebilecek 1-3 aylık bebeklere sefiksime verilebilir. Bir-3 aylık bebekte listeria veya enterokok enfeksiyonu olabileceği düşünülüyorsa seftriakson tedavisine ampisilin eklenmelidir. Hasta görünümlü bebeklerin veya BOS gram boyası pozitif olan bebeklerin tedavisine vankomisin eklenebilir veya geniş spektrumlu antibiyotikler (örneğin karbapenem) kullanılabilir. Bu seçimler için lokal epidemiyoloji veya direnç paterni yardımcı olabilir.

Günümüzde 90 günlük ve daha küçük bebeklerde GBS prevalansının azalması, ateşli bebeklerde *L. monocytogenes*'in nadir bir patojen haline gelmesi geleneksel ampirik antibiyotik kapsamını özellikle ampisilin kullanımının gerekli olup olmadığını gündeme getirmiştir. Yakın zamandaki birkaç çalışmada düşük riskli bebeklerde rutin ampisilin kullanımı endikasyonu olmadığı ve düşük riskli 1 haftalık-3 aylık bebeklerde tek başına üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının daha sıklıkla düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir. *S. aureus*'a etkili antibiyotik kullanımı eş zamanlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan, endokardit veya osteomyeliti olan bebeklerde düşünülmelidir. Son yıllarda Gram negatif bakteriler esas olarak da *E. coli* 7-90 günlük bebeklerde en sık ciddi bakteriyel enfeksiyon etkeni haline gelmiştir. Bu hem İYE hem de bakteriyemi ve menenjit için geçerlidir. Osteoartiküler enfeksiyonların bir aylıktan küçük bebeklerde en sık etkenleri GBS ve *S. aureus*, 1-3 aylık bebeklerde en sık etkenleri *S. aureus*, GBS ve *S. pneumoniae*'dir. Septik artritis ve osteomyelitis düşünülen hastalar için antibiyotik seçiminde bu etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Bir-üç aylık ateşli bebeklerde antibiyotik uygulama yolu ve tedavi süresi enfeksiyon etkeni ve yol açtığı hastalığa bağlı olarak belirlenmelidir.

## Kaynaklar

1. Nield LS, Kamat D. Fever. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed) Vol. 1. Canada: Elsevier; 2020: 1386-1388.
2. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 167-194.
3. Brower L, Shah SS. Fever without a focus in the neonate and young infant. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed) Vol. 1. Canada: Elsevier; 2020: 1389-1392.
4. Esposito S, Rinaldi VE, Argentiero A, et al. Approach to neonates and young infants with fever without a source who are at risk for severe bacterial infection. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 4869329.
5. Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 1049-1062.
6. Vachani JG, McNeal-Trice K, Wallace SS. Current evidence on the evaluation and management of fever without a source in infants aged 0-90 days: a review. *Rev Recent Clin Trials* 2017; 12: 240-245.
7. Dayal R, Agarwal D. Fever in children and fever of unknown origin. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 38-43.
8. Woll C, Neuman MI, Aronson PL. Management of the febrile young infant: update for the 21st century. *Pediatr Emerg Care* 2017; 33: 748-753.
9. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001; 108: 311-316.
10. Harper M. Update on the management of the febrile infant. *Clin Pediatr Emerg Med* 2004; 5: 5-12.
11. Biondi EA, Byington CL. Evaluation and management of febrile, well-appearing young infants. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29: 575-585.
12. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics* 2010; 125: 228-233.
13. Schwartz S, Raveh D, Toker O, Segal G, Godovitch N, Schlesinger Y. A week-by-week analysis of the low-risk criteria for serious bacterial infection in febrile neonates. *Arch Dis Child* 2009; 94: 287-292.
14. Aronson PL, Thurm C, Alpern ER, et al; Febrile Young Infant Research Collaborative. Variation in care of the febrile young infant <90 days in US pediatric emergency departments. *Pediatrics* 2014; 134: 667-677.
15. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One* 2010; 5: e12448.
16. Mischler M, Ryan MS, Leyenaar JK, et al. Epidemiology of bacteremia in previously healthy febrile infants: a follow-up study. *Hosp Pediatr* 2015; 5: 293-300.
17. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics* 2012; 129: e590-596.
18. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 595-599.
19. Dorney K, Bachur RG. Febrile infant update. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 280-285.
20. Biondi E, Evans R, Mischler M, et al. Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States. *Pediatrics* 2013; 132: 990-996.
21. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 302-308.
22. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985; 107: 855-860.
23. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* 1988; 112: 355-360.

24. Aronson PL, McCulloh RJ, Tieder JS, et al; Febrile Young Infant Research Collaborative. Application of the Rochester Criteria to identify febrile infants with bacteremia and meningitis. *Pediatr Emerg Care* 2019; 35: 22-27.
25. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 1992; 120: 22-27.
26. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993; 329: 1437-1441.
27. Bonadio WA, Hagen E, Rucka J, Shallow K, Stommel P, Smith D. Efficacy of a protocol to distinguish risk of serious bacterial infection in the outpatient evaluation of febrile young infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32: 401-404.
28. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1198-1210.
29. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004; 113: 1728-1734.
30. Krief WI, Levine DA, Platt SL, et al; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics* 2009; 124: 30-39.
31. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics* 2004; 113: 1662-1666.
32. Díaz MG, García RP, Gamero DB, et al. Lack of accuracy of biomarkers and physical examination to detect bacterial infection in febrile infants. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32: 664-668.
33. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, et al. Use of procalcitonin assays to predict serious bacterial infection in young febrile infants. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 62-69.
34. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 654-656.
35. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2010; 95: 968-973.
36. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervaix A, Lacroix L; European Group for Validation of the Step-by-Step Approach. Validation of the "Step-by-Step" approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics* 2016; 138. pii: e20154381.
37. Chaudhari PP, Monuteaux MC, Bachur RG. Urine concentration and pyuria for identifying UTI in infants. *Pediatrics* 2016; 138. pii: e20162370.
38. Hamilton JL, John SP. Evaluation of fever in infants and young children. *Am Fam Physician* 2013; 87: 254-260.
39. Jhaveri R, Shapiro ED. Fever without localizing signs. In: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (5th ed) Canada: Elsevier; 2018: 115-117.
40. Kan MJ, Grant LMC, Muña MA, Greenhow TL. Fever without a source in a young infant due to SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020 Apr 22. pii: p1aa044.
41. Cole BK, Ilik J, McCloskey CB, Chavez-Bueno S. Antibiotic resistance and molecular characterization of bacteremia *Escherichia coli* isolates from newborns in the United States. *PLoS One* 2019; 14: e0219352.

Kısaltmalar: YOS: Yale Gözlemsel Skalası, B:N; Band:nötrofil, BOS: Beyin omurilik sıvısı, BB (hpf [high-power field]): Büyük büyütme (kullanılan mikroskop objektifinin maksimum büyütme gücü [sıklıkla bu 400 büyütmedir]-BB ile görüş alanındaki BK sayısı değerlendirilir), BK: Beyaz küre, LE: Lökosit esterez

# Üç Ay ve Üstü Çocuklarda Ateş Fever in Children Three Months and Older

Dr. Yasemin Özsürekli

Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

## ÖZET

Bumakalede, çocuklarda ateşin yönetimi ve tedavisi üzerine önemli noktalar vurgulanmaktadır. Ateş, çocuklarda sık karşılaşılan bir semptom olup, birçok durumda ciddi enfeksiyonlara işaret etmese de bazı durumlarda gizli veya ciddi bakteriyel enfeksiyonların habercisi olabilir. Çocuklarda ateşe en sık enfeksiyonlar neden olurken, immün aracılı, enflamatuvar ve neoplastik nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu makalede ateşli çocukların değerlendirilmesi ve tedavisi sırasında bazı dikkat edilmesi gereken hususlardan bahsedilmektedir. Bakteriyemi riskini değerlendirmek için tam kan sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin ve kan kültürü gibi testler önerilir. Bununla birlikte, bu testlerin duyarlılığı sınırlıdır. Dünya genelinde ateş yönetimine dair önerilerde ciddi farklılıklar vardır. Parasetamol ve ibuprofen, çocuklarda sık kullanılan antipiretikler olup, her iki ilaç güvenli kabul edilmekle birlikte ibuprofen bazı çalışmalarda daha etkili bulunmuştur. Antipiretiklerin ateşli nöbetleri önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir. Ebeveynler ateşli çocukların izlenmesi, sıvı alımının teşvik edilmesi ve uyarı belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Ciddi hastalıkları dışlamak için çocuklar yakından izlenmeli ve gerektiğinde yeniden değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, çocuklarda ateş genellikle iyi huylu olup, nadir durumlarda ciddi enfeksiyonlara işaret eder. Ebeveynlerin ve klinisyenlerin ateş değerlendirme ve yönetme konusundaki farkındalıklarını artırmaları, gereksiz tedavi uygulamalarını önleyebilir ve çocukların gereksiz ilaç kullanımından korunmalarını sağlar.

**Anahtar kelimeler:** Çocuklarda ateş, ateş yönetimi, antipiretik.

## ABSTRACT

This article highlights important points regarding the management and treatment of fever in children. Fever is a common symptom in children and, although it does not often indicate serious infections, it can sometimes be a sign of hidden or serious bacterial infections. While infections are the most common cause of fever in children, immunological, inflammatory, and neoplastic causes should also be considered. This article discusses some key considerations for evaluating and treating febrile children. To assess the risk of bacteremia, tests such as complete blood count, C-reactive protein, procalcitonin, and blood cultures are recommended, although the sensitivity of these tests is limited. There are significant differences in fever management recommendations worldwide. Paracetamol and ibuprofen are commonly used antipyretics in children, with ibuprofen found to be more effective in some studies, though both are considered safe. Antipyretics have been shown to be ineffective in preventing febrile

seizures. Parents should be informed about monitoring febrile children, encouraging fluid intake, and recognizing warning signs. Children should be closely monitored to rule out serious conditions and re-evaluated if necessary. In conclusion, fever in children is generally benign but can occasionally indicate serious infections. Increasing awareness among parents and clinicians about the evaluation and management of fever can help prevent unnecessary treatments and protect children from unnecessary medication use.

**Key words:** *Fever in children, fever management, antipyretic.*

Vücut sıcaklığının normal günlük değişimin üzerine çıkmasıyla karakterize edilen fizyolojik bir yanıt olan ateş, çocuklarda tıbbi konsültasyonun en yaygın nedenlerinden biridir ve birinci basamak ve acil servislerdeki konsültasyonların %15-25'inden sorumludur. Ateş, ebeveynleri ve bakıcıları endişelendirse de çocuklarda ciddi enfeksiyonların prevalansı düşüktür. Sanayileşmiş ülkelerde birinci basamakta bu oranın %1'den az olduğu tahmin edilmekte ancak acil servislerde bu rakam %25'e kadar çıkabilmektedir. Çocuklarda ateşin en yaygın nedenleri enfeksiyonlardır. Ancak bulaşıcı olmayan nedenlere bakıldığında immün aracılı, enflamatuvar ve neoplastik durumlar ayırıcı tanıda mutlaka yer almalıdır. Ciddi hastalığı varmış gibi görünmeyen küçük bir kısım hasta ciddi bakteriyel enfeksiyonun erken fazındadır veya gizli bakteriyemiye sahiptir. Bu hasta grubunun küçük bir kısmı daha sonra menenjit gibi ciddi fokal enfeksiyonlar geliştirebilir. Buradaki en önemli sıkıntı ateşli olup klinik olarak iyi görünen ancak gerçekte ciddi bir enfeksiyonu olan çocuğu ayırmak ve anlamaktır. Hala gerçekte ciddi hastalığı olup iyi görünen çocukların nasıl hızlı tanınacağı ile ilgili çalışmalar yeterli olmaktan çok uzaktır.

## Etiyolojik ajanlar

Ateşli çocukta etken mikroorganizmaların listesine baktığımızda oldukça geniş bir liste olup spesifik ajanların önemi göreceli olarak yaş, mevsim ve ilişkili semptomlarla değişmektedir.

Üç aydan küçük çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyon nedenleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tipik olarak 2 aylıktan yapılan aşılardan ciddi bakteriyel enfeksiyon riskini azaltır. Herpes simpleks virüs, influenza virüsü ve enterovirüs gibi bazı virüsler septisemiye taklit edebilen ve enfeksiyon odağı belli olmayan ateş şeklinde başlayan ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Daha az ciddi viral enfeksiyonlar tüm yaş gruplarındaki çocuklarda en sık ateş nedenidirler.

Üç ay-3 yaş arası çocuklarda görünür bir odak olmaksızın en sık ateş nedeni *Streptococcus pneumoniae* (aşısız çocuklar), *Neisseria meningitidis* veya *Salmonella* türleridir (sıklıkla gastroenterit ile ilişkilidir). Global konjuge pnömokok ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşılamasından sonra Hib oldukça nadir görülürken *S. pneumoniae* enfeksiyonları da anlamlı ölçüde düşme eğilimindedir. İnvazif bakteriyel enfeksiyonların bu çocuklarda en sık nedenlerinden biri olan *Staphylococcus aureus* genellikle fokal bir odakla birlikte görülür.

**Tablo I.** Çok küçük çocuklarda yaş ile ilişkili ciddi bakteriyel enfeksiyon nedenleri\*

Aylar	Etkenler
	Bakteriyemi ve menenjitler
< 1 ay	<i>Escherichia coli</i> Diğer enterik Gram-negatif basiller Grup B Streptokoklar <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Salmonella spp. <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
1-3 ay	<i>Escherichia coli</i> Diğer enterik Gram-negatif basiller Grup B Streptokoklar Salmonella türleri <i>Neisseria meningitidis</i>
	Osteoartiküler enfeksiyonlar
<1 ay	Grup B Streptokoklar <i>Staphylococcus aureus</i>
1-3 ay	<i>Staphylococcus aureus</i> Grup B Streptokoklar <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	İdrar yolu enfeksiyonları
0-3 ay	<i>Escherichia coli</i> Diğer enterik Gram negatif basiller Enterokok türleri

\* Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Long SS, Prober CG, Fischer M. Fever Without Localizing Signs. Philadelphia, PA, Fifth Edition, 2018 by Elsevier pp: 690-704 alıntılanmıştır.

Eski yıllarda 3 ay-3 yaş arası ateşi olup da toksik görünmeyen veya görünür bir odağı olmayan çocuklardaki bakteriyemilerden en sık *S. pneumoniae* sorumlu olup bazen Hib ve *N. meningitidis* de etken olarak rapor edilmiştir. Bazı durumlarda gizli bakteriyemisi olan çocuklarda menenjit gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle yüksek riskli çocukları belirlemek için protokoller oluşturma çabaları hep devam etmektedir. Bu protokollerin çoğu bu yaş grubundaki ateşli çocukların çoğundan rutin kan kültürü almayı ve ampirik antibiyotik eklemeyi vurgulamaktadır. Bu uygulamalar neticesinde birçok bilginiz daha da oturmuş veya zaman içinde değişmiştir. Öncelikle gizli bakteriyemili çoğu çocuğun geçici enfeksiyonu vardır ve bu çocuklar antimikrobiyal tedavisiz ve ciddi enfeksiyon geliştirmeksizin iyileşmektedirler. Gizli bakteriyemi sırasında menenjit riski bakteri türleri arasında farklılık göstermektedir (*N.meningitis*>*Hib*>*S.pneumoniae*). Evrensel Hib ve pnömokok aşılama bu hastalıkların neden olduğu gizli bakteriyemi epidemiyolojisini tamamen değiştirmektedir.

İyi görünen ateşli çocuktaki idrar yolu enfeksiyonu riski yıllar içinde anlamlı derecede değişmemiştir. Bu yaş grubunda idrar yolu enfeksiyonu sıklığı erkekler veya kızlar veya sünnetli veya sünnetsiz çocuklar gibi farklı popülasyonlar arasında farklılıklar

göstermektedir. İdrar yolu enfeksiyonları bu yaş grubu çocuklarda bakteriyemi için potansiyel bir kaynak olarak düşünülmelidir.

Çocuklar menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, meningokok hastalığı ve herpes simpleks ensefalitinin özellikleri açısından değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda septik artrit ve osteomyelit de dikkate alınmalıdır. Beş günden uzun süren ateşlerde Kawasaki hastalığı akılda bulundurulmalıdır. Bir yaşın altındaki çocuklarda ateşe ek olarak Kawasaki hastalığının daha az klinik özelliği bulunabilir ancak koroner arter anormallikleri açısından daha büyük çocuklara göre daha yüksek risk altında olabilirler.

## Laboratuvar bulguları ve tanı

Bakteriyemi riskini tespit edebilmek için yapılacak testler tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, prokalsitonin, interlökin-6 (IL-6), presepsin ve kan kültürü gibi tetkikleri içermektedir. Ancak bu testlerin hiçbiri klinik kullanım için yeterli sensitivitede ve pozitif veya negatif prediktif değerde değildir. Odak olmadığı durumda mutlaka idrar ve klinik ile korele edilerek beyin omurilik sıvısı (BOS) kültür tetkikleri de planlanmalıdır. BOS'tan düşünülen tanı ile birlikte imkanlar dahilinde bakteri ve viral çalışmalar planlanmalıdır.

Son gelişmeler ve moleküler yöntemlerin artan kullanılabilirliği respiratuvar sinsityal virus (RSV), COVID-19 enfeksiyonu etkeni olan SARS-CoV-2, adenovirüs ve influenza virüsü dahil çeşitli virüsler için hızlı testlere izin vermekte ve bu durum daha etkin ve hedef odaklı antimikrobiyal tedaviler verilmesine neden olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile pediatrik çoklu sistem enflamatuvar sendromu (MISC) arasındaki güçlü ilişki göz önüne alındığında, ateşli bir çocuk değerlendirilirken bu potansiyel tanı dikkate alınmalıdır. Benzer şekilde özellikle bebeklerde BOS'un viral PCR tetkikinin tanıya dahil edilmesi önemlidir. Çünkü bu viral menenjit vakalarında antibiyotiklerin erken kesilmesine olanak tanıyacak ve antibiyotik yönetiminin iyileştirilmesine yol açacaktır.

İlk incelemeler tanısal değilse ancak hasta ateşsizken nispeten iyi görünüyorsa, hastayı yakından takip etmek ve yeni belirti veya semptomların gösterdiği şekilde ileri tetkikler istemek mantıklı olacaktır. Olası etiyojilerin çok çeşitli olduğu göz önüne alındığında, tedavi edilmemiş ciddi bir bakteriyel enfeksiyona ilişkin yüksek şüphe indeksi olmadığı sürece ampirik antibiyotiklerden kaçınılmalıdır.

## Ateş yönetimi ve tedavi

### *Evde bakım için tavsiyeler*

\*Antipiretiklerin uygulanmasından sonra ateşin azalmasının çocuğun şu anda iyi olduğu anlamına gelmeyebileceği ebeveynlere vurgulanmalı ve bu nedenle aileye bazı tavsiyelerde bulunulmalıdır:

- Uyarı belirtileri ve daha fazla sağlık hizmetine nasıl erişilebileceğine ilişkin sözlü ve/veya yazılı bilgi verilmelidir.
- Takip yapılması gerekiyorsa, takibin yapılacağı zaman ve yerin ayrıntıları aile ile paylaşılmalıdır.

- Daha ileri bir değerlendirmenin gerekli görülmesi halinde, çocuğun doğrudan erişimi sağlanmalıdır.

\*Aileler çocuklarını daha fazla sıvı almaya teşvik etmeli ve dehidrasyon belirtileri anlatılmalı ve gelişmesi halinde başvurularını önerilmelidir.

\*Ebeveynlere çocuklarını geceleri kontrol etmeleri ve kötüleşme belirtileri olup olmadığını izlemeleri önerilmelidir.

## Ateş düşürücü müdahaleler

Dünya çapındaki ateş yönetimi kılavuzlarının karşılaştırılması, tüm parametrelerde birbirleriyle ve bilimsel literatürle çarpıcı farklılıklar göstermektedir. Önerilerin heterojenliği ve dayandıkları kanıtların kalitesinin düşük olması, daha iyi verilere ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir. Özellikle ateş düşürücü kullanımıyla ilgili öneriler daha geliştirilebilir durmaktadır. Ateş düşürücü kullanımı için eşik değeri veren kılavuzlarda, sıcaklık konusunda çok az fikir birliği olup değerler 37,5°C ila 40,5°C arasında değişmekte ve herhangi bir gerekçe sunulmamaktadır. Çok düşük kalitede kanıtla birlikte, çalışmalarda kullanılan maksimum eşik değerinin 39,5°C'nin altında olması nedeniyle antipirezis için bir eşığe gerek olmadığı görülmektedir. Yeterli çalışma olmadığından bir eşığın gerekli olup olmadığı belirsizliğini hala korumaktadır. Ateş düşürücülerin vücut sıcaklığına göre verilmesini öneren kılavuzların çoğunluğuna rağmen, sağlık çalışanları üzerinde yapılan araştırmalar, çoğu kişinin sıcaklığa bağlı olumsuz sonuç riskinin 40 °C'nin (104 °F) üzerindeki sıcaklıklarda arttığına inandığını ve doktorların %90'dan fazlasının >39 °C sıcaklıkta ateş düşürücü tedavi önerdiğini göstermiştir.

Ateşi olan çocuklarda parasetamol veya ibuprofen kullanılmaktadır. Parasetamol ve ibuprofeni karşılaştıran 30 randomize kontrollü çalışmadan (RKÇ) 15'i, ibuprofenin etki açısından üstün olduğu sonucuna varırken, geri kalanında etki veya güvenlik profillerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, parasetamolün ikinci basamakta yer alması gerekip gerekmediği sorusunu gündeme getirmektedir çünkü her iki ilacın güvenlik profilleri terapötik dozlarda eşdeğer olsa da parasetamolün toksik düzeyine çok daha erken ulaşılmakta ve diğerlerine göre daha fazla ölüme neden olmaktadır. İbuprofenin neden olduğu olumsuz etkiler genellikle düzelmekle birlikte astımın tetiklenmesine bağlı ölümlerin yanı sıra toksik epidermal nekroliz ve yumuşak doku nekrozundan kaynaklanan uzun vadeli komplikasyonlar da rapor edilmiştir. Ayrıca, antipiretiklerin kombine/dönüşümlü olarak kullanılmasının ateş kontrolünde çok az ek fayda sağladığına dair yüksek düzeyde kanıtlarla birlikte supratrapötik doz uygulama açısından yüksek risk ile ilişkili olup rahatsızlığı azalttığı da gösterilmemiştir.

Ebeveynlerin vakaların neredeyse yarısında ateş düşürücü ilaçları yanlış dozda kullandığı ve bunların %15'inde supratrapötik dozlar kullandığı göz önüne alındığında, ilaç seçimi ve dozu konusunda fikir birliğine varılması ve bunun ebeveynlere iletilmesi yöntemleri ateş yönetiminin standardizasyonuna değerli bir katkı olacaktır. Çeşitli sistematik incelemeler ve RKÇ'ler ateş düşürücülerin, ateşli nöbetleri önlemede etkisiz olduğunu göstermiştir. İlginç bir şekilde, bir araştırmada ateş düşürücülerin ateşli nöbetle ilişkili ateşli ataklar sırasında ateşi düşürmede hiçbir şekilde etkili olmadığını

göstermiştir. Ayrıca çocuğun kustuğu veya içmeyi reddettiği durumlarda antipiretik fitillerin etkinliği ve güvenliği özellikle ateşli çocuklarda kullanıldığında dikkate alınmalıdır.

Özetle bu hususta dikkat edilecekler aşağıda sıralanmıştır:

- Ebeveynler ve bakıcılar ateşin yararları ve diğer tehlike işaretlerini nasıl fark edip bunlara göre nasıl hareket edecekleri ve tek başına ateş yerine durumu nasıl değerlendirecekleri konusunda eğitilmelidir.
- Akut ateşli enfeksiyonu olan diğer açılardan sağlıklı bir çocukta tedavi sıcaklıktan ziyade sıkıntının azaltılmasına odaklanmalıdır.
- Ateş düşürücüler kombine edilmemeli veya rutin olarak değiştirilmemeli ve eğer kullanılacaksa, yalnızca çocuk sıkıntılı görüldüğü sürece kullanılmalıdır.
- Çocuğun sıkıntısı hafiflemiyorsa diğer ajanlara geçmek değerlendirilmelidir.
- Bir sonraki dozun zamanı gelmeden sıkıntı devam ediyorsa veya tekrarlıyorsa bu ajanların değiştirilmesi düşünülebilir.
- Ateş düşürücüler ateşli nöbetleri önlemek amacıyla verilmemelidir.

#### *Hastanedeki yönetim*

\*Ateşinin belirgin bir kaynağı olmayan tüm çocuklar, ciddi hastalıkları tespit etmek/dışlamak için klinik değerlendirmenin bir parçası olarak bir müddet gözlenmelidir.

\*İlk değerlendirmenin ardından ciddi olabileceği düşünülen çocuklar, klinik kötüleşme/iyileşmenin tespiti için 1-2 saat sonra yeniden değerlendirilmelidir; bazı durumlarda daha sık veya acil incelemelere ihtiyaç duyulabilir.

\*Ateşi olan bir çocuğun hastaneye kabulünde klinik durumun dışında çeşitli faktörlerin de dikkate alınması gerekebilir. Bu faktörler;

- Ateşli bir hastalığın belirgin bir nedeni olmadığı halde çocuğun kendi kendini sınırlayan bir hastalık nedeniyle beklenenden daha uzun süre hasta kalması,
- Ebeveynin veya bakıcının, çocuğunun mevcut hastalığıyla ilgili endişesi, çocuğun tekrar tekrar sağlık hizmetine başvurma olasılığının yüksek olması,
- Ciddi bulaşıcı hastalıkları olan diğer kişilerle temas,
- Tropikal/subtropikal bölgelere veya endemik bulaşıcı hastalık riskinin yüksek olduğu yurt dışındaki bölgelere yakın zamanda seyahat edilmesi,
- Ailenin daha önce kaygı düzeyini arttıracak ateşli hastalıkla ilişkili ciddi hastalık veya ölüm yaşamaması,
- Ebeveynin kaygısı ve içgüdüğü (çocuklarıyla ilgili daha önceki bilgilerine dayanarak)
- Sosyal koşullar ve aile koşullarıdır.

## Antibiyotikler ve antiviraller

Aşağıdaki durumlarda tüm yaş gruplarındaki çocuklara derhal parenteral antibiyotik uygulanmalıdır:

- Şok
- Uyandırılmama
- Meningokok hastalığının belirtilerini gösteren çocuklar

Parenteral antibiyotikler endike olduğunda üçüncü kuşak antibiyotikler (sefotaksim veya seftriakson) kullanılmalıdır. Bazı klinisyenler tedaviye vankomisin de eklemektedir. Çocuklarda ateş ve fokal nörolojik belirtiler, fokal nöbetler ve bilincin azalması gibi belirtiler olduğunda intravenöz asiklovir tedavisi düşünülmelidir.

Ne yapmalıyım?

- \* Ebeveynlerin veya bakıcıların ateş bildirimleri klinisyenler tarafından ciddiye alınmalıdır.
- \* İyi olmayan bir çocuk ateş ile başvuruyorsa sepsis olasılığı mutlaka akılda bulundurulmalıdır.
- \* Açıklanamayan taşikardisi olan çocukların daha fazla değerlendirilmesi gerekmektedir.
- \* Karın ağrısı ile başvuran ve abdominal muayene bulguları normal olan çocuklarda gizli pnömoni olasılığı nedeniyle PA akciğer grafisi çekilebilir.
- \* Ateşsüresi)5günolançocuklarKawasakihastalığıaçısından değerlendirilmelidir.
- \* Dört aylıktan büyük ve ateşli olan aşıları eksik veya aşısız bir çocuk ile karşılaşıldığında hem değerlendirme hem de hastanın yönetimi açısından daha agresif bir plan yapılabilir.

Ne yapmamalıyım?

- \* 0-5 yaş arası çocuklarda ölçüm yapmak için rutin olarak oral veya rektal yollar kullanılmamalıdır.
- \* Antipiretik tedavi kombinasyonlarından kaçınılmalıdır.
- \* Ciddi hastalık olasılığını tahmin etmek için ateşin süresi kullanılmamalıdır.
- \* Antipiretik tedaviye yanıt ciddi ve ciddi olmayan hastalık arasında karar vermek için klinik karar verme parametresi olarak kullanılmamalıdır.
- \* Görünürde odağı olmayan ateşi olan çocuklara oral antibiyotik yazılmamalıdır.
- \* Ateş enfeksiyona doğal bir enflamatuar cevap durumudur ve tek başına zararlı değildir. Sebep olan nedenden ziyade ateşten korkma (ateş fobisi) potansiyel yan etkilere yol açabilecek uygunsuz antipiretik eklenmesine neden olabilir.

## Kaynaklar

1. Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Long SS, Prober CG, Fischer M. Fever Without Localizing Signs. Philadelphia, PA, Fifth Edition, 2018 by Elsevier pp: 690-704.
2. Paul SP, Kini PK, Tibrewal SR, Heaton PA. NICE guideline review: fever in under 5s: assessment and initial management (NG143). Arch Dis Child Educ Pract Ed 2022; 107: 212-216.
3. Green C, Krafft H, Guyatt G, Martin D. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. PLoS ONE 2021; 16: e0245815.
4. Turner PC, Brayley J, Downing HC, et al. Screening for enteroviral meningitis in infants and children-Is it useful in clinical practice? J Med Virol 2019; 91: 1882-1886.
5. Chakrabarti P, Warren C, Vincent L, et al. Outcome of routine cerebrospinal fluid screening for enterovirus and human parechovirus infection among infants with sepsis- like illness or meningitis in Cornwall, UK. Eur J Pediatr 2018; 177: 1523-1529.
6. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Nauglio S, Krauss BS. Fever in children: Pearls and Pitfalls. Children 2017; 4: 81
7. Zheng H, Glauser J. Review and Updates on Pediatric Fever. Current Emergency and Hospital Medicine Reports. 2021; 9: 19-24.
8. Ozsurekci Y, Gurlevik S, Kesici S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean. Clin Rheumatol 2021; 40: 3227-3237.

# Nedeni Bilinmeyen Ateş Fever Of Unknown Origin

Dr. Yasemin Özsürekci\*

\*Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

## ÖZET

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), ilk olarak Petersdorf ve Beeson (1961) tarafından en az üç hafta süren,  $38,3^{\circ}\text{C}$  üzerinde seyreden ve yapılan incelemelere rağmen tanı konulamayan ateş olarak tanımlanmıştır. Durack ve Street'in 1991 yılında yaptığı revizyonla birlikte NBA, hastanede üç gün yatış veya ayaktan en az üç inceleme ziyareti sonrasında tanı konulamayan ateş olarak yeniden tanımlanmıştır. NBA, bağışıklık durumu, hastaneye yatış durumu ve seyahat geçmişine göre klasik NBA, nazokomiyal NBA, nötropenik NBA ve HIV ile ilişkili NBA olarak dört alt gruba ayrılır. NBA, çok çeşitli enfeksiyöz, malign ve enflamatuar nedenlerden kaynaklanabilir ve vakaların %51'inde enfeksiyonlar sorumludur. Tanısal süreç, kapsamlı öykü ve fizik muayene ile başlayıp, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerini içerir. Tedavi, özellikle nötropenik ve immün yetmezliği olmayan hastalarda ampirik tedaviden kaçınılması, spesifik tanıya yönelik olmalıdır. NBA, modern tıpta halen zorlu bir tanı süreci sunmakta ve klinik yargının önemini korumaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Nedeni bilinmeyen ateş, nötropeni, immün yetmezlik.

## ABSTRACT

Fever of unknown origin (FUO) was first defined by Petersdorf and Beeson in 1961 as a fever lasting at least three weeks, with temperatures above  $38.3^{\circ}\text{C}$ , and for which no diagnosis could be made despite investigations. In 1991, Durack and Street revised the definition to include fevers without diagnosis after three days of hospitalization or at least three outpatient visits. FUO is classified into four subgroups based on immune status, hospitalization, and travel history: classic FUO, nosocomial FUO, neutropenic FUO, and HIV-related FUO. FUO can be caused by a wide range of infectious, malignant, and inflammatory conditions, with infections accounting for 51% of cases. The diagnostic process begins with a thorough history and physical examination, followed by laboratory tests and imaging studies. Treatment should avoid empirical therapy in non-neutropenic and immunocompetent patients, focusing on specific diagnoses instead. FUO remains a challenging diagnosis in modern medicine, where clinical judgment plays a crucial role.

**Key words:** Fever of unknown cause, neutropenia, immunodeficiency.

Petersdorf ve Beeson 1961 yılında nedeni bilinmeyen ateşi (NBA [Fever of unknown origin= FUO]), bir hafta hastanede yatarak yapılan incelemelere rağmen tanı konulamadan en az 3 hafta süreyle 38,3°C veya daha yüksek ateş saptanması olarak tanımlamıştır. Sağlık hizmetlerinin sunumunun gelişmesiyle birlikte Durack ve Street'in revize edilmiş kriterlerine bakıldığında ise NBA tanımının yatırılarak izlenen hastalarda en az 3 inceleme gününe veya en az 3 ayrı günde ayakta tetkik ziyaretine kısaltıldığı görülmektedir. NBA biyolojik olarak tekdüze bir fenomen değil, çoklu, farklı hastalık süreçlerinin ortak bir tezahürüdür. Durack ve Street tarafından 1991 yılında revize edilen tanımda vakalar klasik NBA, nozokomiyal NBA, nötropenik NBA ve HIV ile ilişkili NBA olarak dört farklı alt sınıfa ayrılmaktadır. Konağın bağışıklık durumuna, hastanın hastaneye yatırılıp yatırılmadığına ve seyahat geçmişine bağlı olarak NBA için farklı sınıflandırmalar vardır. Bu nedenle, NBA için geçen yüzyılda ateş, süre ve etiyoloji araştırma süreci ile ilgili birçok gelişme olmuştur. Bununla birlikte, NBA için kesin bir zaman sınırı veya teşhis kriterleri konusunda evrensel bir kriter yoktur. NBA'nın heterojen yapısı nedeniyle belirlenen sürenin 2 hafta mı, 3 hafta mı yoksa başka bir süre mi olacağı hem tartışma hem de uzman görüşü konusu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, önerilen herhangi bir NBA tanımı subjektif olsa da temel özellikler, yatarak veya ayakta tedavi ortamında yapılan makul araştırmalara rağmen ateşin tanımlanmış bir nedeninin bulunamaması ve ateşin kendi kendini sınırlayan ateşli durumları dışlamak adına yeterli bir süre boyunca devam etmesi olarak tanımlanabilir. Bu nedenle ateşli hastalarla ilgilenen klinisyenler bu tartışmaların, karmaşıklıkların ve nüansların farkında olmalı ve olası NBA'lı hastaya katı ve keyfi algoritmaların merceğinden değil, bunun nasıl yapılacağına dair düşünceli ve eleştirel bir değerlendirme yoluyla yaklaşmalıdır.

İki yüzden fazla malign/neoplastik, enfeksiyöz, romatizmal/enflamatuar ve diğer çeşitli hastalıklar NBA'ya neden olabilmektedir. Kapsamlı inceleme ve teşhiste ilerlemelere rağmen, NBA vakalarının %51'e kadarı teşhis edilememektedir. Modern tıpta NBA en zorlu tanılardan biri olmaya devam etmektedir. Aşağıda söz konusu sınıflamaların örneklerinden kısaca bahsedilecek ve bu yazıda temel olarak enfeksiyöz NBA'ya odaklanılacaktır.

## Farklı Alt Sınıflarda Ateşin Yaygın Nedenleri

**Klasik NBA:** Her kategorinin sıklığı hem zamana hem de yere göre değişir ancak klasik NBA grubunda endokardit, komplike idrar yolu enfeksiyonları, apseler ve tüberküloz (TB) hastalıkları sürekli olarak rapor edilmektedir. Altmış beş yaş üstü hastalarda bağ dokusu hastalıklarının daha sık ateş nedeni olduğu belirlenmektedir. Seyahat edenlerde ateşin sıtma, tifo ve akut HIV gibi enfeksiyonlara ikincil olma olasılığı daha yüksek olabilmektedir.

**Nozokomiyal NBA:** Sağlık hizmeti ilişkili ateşler ilaç ateşi, ameliyat sonrası komplikasyonlar, venöz tromboembolik hastalık, malignite, transfüzyonla ilişkili reaksiyonlar veya *Clostridium difficile* enfeksiyonuna bağlı olabilmektedir. Cerrahi prosedürler, enstrümantasyon, intravasküler cihazlar, immobilizasyon ve ilaçlar gibi risk faktörleri tanı koymak için gerekli tanısal testlerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

**Nötropenik NBA:** Ateşler bu alt sınıfta yaygındır ve sıklıkla enfeksiyona bağlıdır.

**HIV ile ilişkili NBA:** Ateş akut hastalık sırasında mevcut olabilir ancak aynı zamanda fırsatçı organizmaların neden olduğu ek enfeksiyona işaret eden tedavi edilmemiş enfeksiyon durumlarında da yaygın olarak görülmektedir.

**Enfeksiyöz NBA:** Bir çocukta bir haftadan uzun süren açıklanamayan ateşin, viral enfeksiyonlardan kaynaklanan ateşin genellikle bu zaman dilimi içinde düzelmesi nedeniyle ön araştırmaları gerektirdiği artık genel kabul gören bilgidir. Bu tanımlamalardan bir diğerinde ise NBA ön incelemelerin olumsuz olmasına rağmen bir haftadan uzun süren ateş olarak tanımlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada NBA'nın en sık nedenini %51'lik bir oranla enfeksiyonlar oluştururken bunu enfeksiyon dışı nedenler (%25) takip etmekte ve önemli kısmında da (%23) altta yatan neden bulunamamaktadır. NBA'nın bazı nedenleri çocukluk çağında özellikle önemlidir ve kafa karıştırıcı vakalarda hatırlanmalıdır.

Sanayileşmiş ülkelerde, NBA'lı çocukların küçük bir kısmında ciddi bir bakteriyel enfeksiyon (CBE [serious bacterial infection = SBI]) esas olarak da idrar yolu enfeksiyonu (İYE), daha az yaygın olarak pnömoni, sepsis veya menenjit görülürken, ateşi olup da görünür bir odağı olmayan çocukların çoğunluğunda tedavisiz iyileşen ve belirgin bir sekel ile ilişkisi olmayan, kendi kendini sınırlayan viral enfeksiyonlar vardır. Bununla birlikte viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunun belirti ve semptomları mevcut olduğunda, ko-enfeksiyon olasılığı göz önüne alındığında ilgili olabilecek bir CBE olasılığı güvenilir bir şekilde dışlanmamaktadır. NBA'lı 2 ila 36 aylık çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, ateş için başka bir açıklama bulunamayan çocukların %76'sında en az bir virüs (en sık olarak adenovirüs, insan herpesvirüs-6, enterovirüs ve parekovirüs) tanımlanmış ancak CBE'li çocukların %40'unda da virüs pozitifliği tespit edilmiştir. Bu nedenle viral patojenlerin saptanması ciddi bakteriyel enfeksiyonlar için ayırt edici bir faktör olarak değerlendirilmemelidir. NBA'lı çocuklarda kollajen vasküler hastalık, özellikle sistemik juvenil romatoid artrit de yaygın bir etiyolojidir. Bu nedenle enfeksiyon dışı nedenler mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Ancak bu yazıda temel olarak enfeksiyöz nedenlere odaklanılmıştır.

Geniş katılımlı çalışmalarda ateş odağı bilinmeyen çocukların yarıya yakınında bir tanı konmadığı tespit edilmekte ve görünüşe göre bu çocukların çoğunluğunun ateşinin eninde sonunda düzeldiği görülmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki verileri karşılaştırırken, enfeksiyon istikrarlı bir şekilde NBA'nın en yaygın nedeni olarak bulunmakta ancak enfeksiyon türleri farklılık göstermektedir. Bakteriyel enfeksiyonlara gelince, gelişmiş ülkelerde bartonella enfeksiyonları daha sık teşhis edilirken, gelişmekte olan ülkelerde bruselloz, tifo, tüberküloz, riketsiyal enfeksiyonlar ve apseler daha yaygın olarak rapor edilmiştir. NBA'nın viral etiyolojileri değerlendirildiğinde gelişmiş ülkelerde özellikle Epstein Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu daha yaygın olarak tespit edilmiştir. Bulaşıcı hastalıklara bakıldığında gelişmekte olan ülkelerde pnömoninin çok daha yaygın olduğu görülürken bunun nedeninin muhtemel oksimetri veya göğüs radyografisine yetersiz erişim nedeniyle tanının gecikmesi olabileceği rapor edilmiştir. Farklılıklardan bazıları hiç şüphesiz gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz veya paraziter hastalık gibi enfeksiyonların daha yüksek görülme sıklığıyla ilişkilidir. Ancak diğer farklılıklar daha çok tanısal testlerin kullanılabilirliğiyle ilgili gibi görünmektedir. Tablo I'de etiyolojilerin ülkelere göre farklılıkları verilmiştir. Bu tabloda gösterilen gelişmekte olan ülkeler içinde ülkemiz verileri de yer almaktadır.

**Tablo I.** Nedeni bilinmeyen ateşi olan çocuklarda tanımlanan enfeksiyöz etiyojiler\*

Enfeksiyöz etiyojisi	Gelişmiş Ülkeler	Gelişmekte olan ülkeler	Total
<b>Bakteriyel enfeksiyonlar</b>			
Bruselloz	7	97	104
İdrar yolu enfeksiyonu	21	40	61
Tüberküloz	22	39	61
Tifo	7	47	54
Apseler	3	33	36
Septisemi	9	23	32
Osteomyelit	25	4	29
Endokardit	6	14	20
Pyelonefrit	11	8	19
Bartonellozis	10	5	15
Riketsia	0	12	12
Mikoplazma	0	4	4
Lyme hastalığı	2	0	2
Diğer	30	12	42
Total bakteriyel	153	338	491
<b>Viral enfeksiyonlar</b>			
EBV	31	7	38
Enterovirüs	4	0	4
Sitomegalovirüs	4	3	7
HIV	1	2	3
Herpes simpleks virüs	1	2	3
Hepatit	1	2	3
Total viral	42	16	58
<b>Enfeksiyöz sendromlar</b>			
Pnömoni	16	32	48
Solunum sistemi enfeksiyonu spesifiye edilmemiş	6	32	38
Viral sendromlar spesifiye edilmemiş	17	12	29
Enfeksiyöz mononükleoz	5	18	23
Menenjit	9	9	18
Sinüzit	7	3	10
Ensefalit	2	0	2
Diğer	9	16	25
Total	71	122	193
<b>Fungal enfeksiyonlar</b>			
Blastomikozis	1	0	1
Histoplazmozis	1	0	1
Fungal spesifiye edilmemiş	0	1	1
Total	2	1	3
<b>Parazitik enfeksiyonlar</b>			
Leishmaniazis	5	61	66
Malarya	1	10	11
Enfekte kist hidatik	1	6	7
Toksoplazmozis	0	2	2
Total	7	79	86
<b>Bilinmeyen Enfeksiyonlar</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Total enfeksiyonlar</b>	<b>275</b>	<b>557</b>	<b>832</b>

\*(Paul SP, Kini PK, Tibrewal SR, Heaton PA. NICE guideline review: fever in under 5s: assessment and initial management (NG143). Arch Dis Child Educ Pract Ed 2022; 107: 212-216'dan alıntılanmıştır)

## Enfeksiyöz Olmayan Enflamatuvar ve Otoimmün Nedenli NBA

Otoenflamatuvar ve otoimmün hastalıklar NBA vakalarının %5 ila 32'sini oluşturmaktadır. Bu bozuklukları ortaya çıkaran mekanistik bilgi incelendiğinde iki antitenin gerçekte farklı olduğu gösterilmiştir. Tamamen otoenflamatuvar durumlar (örneğin periyodik ateş sendromları) düzensiz interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-18 yanıtı veya her ikisi ile birlikte innate (doğuştan gelen bağışıklık) immünite bozukluklarıdır; oysa otoimmün hastalıklar (örneğin otoimmün lenfoproliferatif sendrom), adaptif immün bozuklukları içermekte ve tip 1 interferon (IFN) yanıtı tarafından yönlendirilmektedir. Diğer bozuklukların (örneğin erişkin başlangıçlı Still hastalığı ve romatoid artrit) değişken veya eş zamanlı otoenflamatuvar ve otoimmün bileşenleri vardır. Yaşlılarda dev hücreli arterit ve polimiyaljiya romatika ve genç hastalarda erişkin başlangıçlı Still hastalığı sıklıkla ateşle ilişkili olabilmektedir. Yüksek enflamatuvar belirteçler yaygın olmasına rağmen spesifik değildir. Ancak hiperferritinemi (mililitrede>10.000 ng ferritin) erişkin başlangıçlı Still hastalığının karakteristik özelliği gibi görünmektedir. Sistemik lupus eritematozus (SLE), periarteritis nodosa/mikroskobik polianjiit (PAN/MPA), antifosfolipid sendromu (APS), gut, psödogut, Behçet hastalığı, sarkoidoz, Takayasu arteriti, Kikuchi hastalığı ve periyodik ateş adenit farenjit aftöz ülser (PFAPA) sendromu bu grupta yer alan ve akılda bulundurulması gereken bazı hastalıklardır.

İmmüsupresyonun tersine çevrilmesi üzerine fırsatçı patojenlere karşı anormal yeniden yapılandırılmış bağışıklığı temsil eden “immün yeniden yapılanma sendromu” NBA'nın yeni bir nedenidir. Ancak bu sendrom sadece immün yetmezlikli konakçılarla sınırlı değildir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonundan çok önce, patojenle ilişkili immüsupresyonun tersine çevrilmesinin bir sonucu olarak tüberküloz ve lepra ile birlikte immün yeniden yapılanma sendromu ile uyumlu ancak bu sendrom olarak tanınmayan hastalıklar olduğu gözlenmiştir. HIV enfeksiyonu olan kişiler, organ nakli yapılmış kişiler, doğum sonrası kadınlar, nötropenik konakçılar ve anti-tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) tedavisi alanlar risk altındadır. Kriptokokoz, histoplazmoz ve mikobakteriyel enfeksiyonlar, immün yeniden yapılanma sendromuyla ilişkili en sık görülen fırsatçı enfeksiyonlardır.

## NBA'nun Malign ve Neoplastik Nedenleri

Kanserler, NBA vakalarının yaklaşık %2 ila 25'ini oluşturmaktadır. Pirojenik sitokin üretimi veya spontan tümör nekrozu (ikincil enfeksiyonlar olsun veya olmasın) çoğu kanserle ilişkili ateşin muhtemel temelidir. Ancak burada en önemli problem kanserlere bağlı NBA'yı enfeksiyonlara bağlı NBA'dan ayırmanın hiç de kolay olmamasıdır.

Malign nedenler aşağıda çok kısaca listelenmiştir:

- Lenfoma
- Böbrek hücreli karsinom
- Miyeloproliferatif bozukluk
- Akut miyeloid lösemi
- Multiple myeloma

- Meme/karaciğer/pankreas/kolon kanseri
- Atriyal miksoma
- Beyin/karaciğer metastazları
- Malign histiyositoz

## Çeşitli Nedenler ve ilaca Bağlı Ateş

Hastanede yatan hastalardaki ateşli atakların tahminen %3 ila 7'si ilaçlara atfedilebilir. Ancak ilaçla ilişkili ateş lokalize edici bulguların eksikliği nedeniyle sıklıkla gözden kaçmaktadır. Ateş, altta yatan hastalığın bir işareti olarak yanlış yorumlanabileceğinden araya giren bulaşıcı bir hastalık sırasında ilaç ateşinin teşhis edilmesi zor olabilir. Eozinofili, göreceli bradikardi ve döküntü vakaların sırasıyla yaklaşık %25, %10 ve %5'inde mevcuttur. Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu (DRESS); şiddetli döküntü, ateş, iç organ tutulumu, lenfadenopati, eozinofili ve atipik lenfositoz ile karakterize ayrı bir antitedir. İlaça bağlı ateşlerin yaklaşık üçte biri antibiyotiklere, en yaygın olarak da beta-laktamlara bağlı görülmektedir. Antibiyotikler (vankomisin, sefalosporin, vb.), antihistaminikler, nöbet ilaçları (karbamazepin, fenitoin vb.) gibi birçok ilaç uzamış ve odağı bilinmeyen ateş ile ilişkili olabilir ve mutlaka ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Tipik olarak etken ilaç kesildiğinde ateş kaybolur.

Serotonin sendromu ve nöroleptik malign sendrom gibi hipertermik ilaç sendromları idiyopatik veya ilaçların bilinen yan etkileri olabilir. Serotonin sendromu, serotoninin 5-hidroksitriptamin ailesini uyaran ilaçlardan kaynaklanmaktadır. Serotonerjik ilaçların kullanımının artması sonucu bu bozukluğun görülme sıklığı artmaktadır. Bazı reçetesiz ilaçlar, yasa dışı maddeler ve bitkisel ürünler de terapötik serotonerjik ajanlara eklendiğinde serotonin sendromunu tetikleyebilmektedir. Nöroleptik malign sendrom, dopamin reseptör bloke edici ajanlarla (örn. antipsikotik ajanlar) ilişkili olup yanlışlıkla serotonin sendromu olarak teşhis edilebilmektedir. Laboratuvar anormallikleri (örn. lökositoz) nöroleptik malign sendromun karakteristiğidir ve aslında tanıyı oldukça karmaşık hale getirmektedir.

Bu başlıkta ateşin diğer nedenleri de kısaca aşağıda listelenmiştir:

- Siroz (portal endotoksinlere bağlı)
- Uyuşturucu ateşi
- Tiroidit
- Crohn hastalığı
- Pulmoner emboli
- Hipotalamik sendrom
- Ailesel periyodik ateş sendromları
- Döngüsel nötropeni
- Yapay ateş

Hemofagositik lenfositosis (HLH), genetik bir bozukluğa bağlı olabilen veya hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan edinilmiş koşullara ikincil olabilen, bağışıklık sisteminin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonundan kaynaklanan, hayatı tehdit eden bir

enflematuar sendromdur. En sık 2 yaşın altındaki bebekleri etkiler ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Tanıdaki gecikmeler kötü sonuçların ana nedenleri arasındadır. Uzamış ve odağı belli olmayan ateşlerin değerlendirilmesinde mutlaka bu durum akılda bulundurulmalıdır. Visseral leishmaniazis de bu bağlamda dikkate alınmalıdır.

## Tanısal Değerlendirme

Kapsamlı bir öykü ve fizik muayene, teşhise ve doğrudan tanısal testlerin yapılmasına yardımcı olabilmektedir. Teşhis için önerilen incelemeler arasında periferik yayma ile birlikte tam kan sayımı (CBC), üç set kan kültürü (farklı bölgelerden, birkaç saat arayla ve endike ise antibiyotik tedavisine başlamadan önce), göğüs radyografisi, tam metabolik panel (eğer karaciğer testleri anormalse hepatit dahil) yer almaktadır. Mikroskopi ile birlikte idrar tahlili ve idrar kültürü, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), antinükleer antikorlar (ANA), romatoid faktör (RA), sitomegalovirüs IgM antikorları veya kanda virüs tespiti, heterofil antikor testi, tüberkülin deri testi ve HIV testi yapılabilir.

Mevcut çalışmalar ışığında NBA ayırıcı tanısı çok kapsamlı olduğundan araştırmalar sınırlı ve basamaklı olacak şekilde ülke ve bulunulan coğrafyanın durumu da göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Bu incelemeleri minimum NBA değerlendirmesi ve ileri düzey NBA değerlendirmesi şeklinde ayrabiliriz.

### Minimum NBA değerlendirmesi

Temel laboratuvar testleri (CBC, tam metabolik panel), kan kültürleri (2 set), HIV için serolojik testler, ekokardiyografi (EKO), göğüs, karın, pelvis ve semptom ve muayene bazlı diğer bölgelerin tomografisi (BT), ESR ve CRP incelemeleri yapılabilir. Yeni ve potansiyel olarak rahatsız edici olabilecek ilaçların geçici olarak kesilmesi düşünülebilir.

### İleri düzey NBA değerlendirmesi

Hastaya geçmiş, fizik muayene, epidemiyoloji, maruziyetler, görüntüleme ve minimal NBA değerlendirmesinin bir parçası olarak istenen laboratuvar testlerinin sonuçlarına dayanarak ek testler yapılmalıdır (örneğin zoonotik veya kene kaynaklı hastalık için serolojik test veya PCR testi, endemik mikozlar, hepatit virüslerinin değerlendirilmesi). Tüberküloza yönelik tetkikler veya romatolojik ve tiroid bozukluklarına yönelik testler (örn. RF, ANA, TSH) bu aşama değerlendirmede planlanmalıdır. Eğer uygunsa biyopsi (döküntü, temporal arter, lenf nodları, kitleler, diğer lezyonlar) yapılması düşünülmelidir.

Malignitenin erken tanısı prognozu iyileştirebilir, dolayısıyla tam kan sayımı ve periferik yayma endikasyonu ortaya çıkabilmektedir. Kan kültürleri, gelişmekte olan ülkelerdeki NBA'lı çocuklarda tifo, bruselloz veya "septisemi"yi dışlamak için en yararlı tetkiklerden biri olurken gelişmiş ülkelerde ise enfektif endokardit gibi ciddi tedavi edilebilir enfeksiyonları dışlamak için mutlaka yapılmalıdır. EBV, NBA'nın en yaygın viral etiyojisi olduğundan mümkünse ilk incelemede EBV serolojisi de dikkate alınmalıdır. Birçok coğrafyada idrar yolu enfeksiyonları ve pnömoninin nispeten yüksek insidansı nedeniyle tüm hastalarda idrar kültürü alınmalı ve akciğer grafisi

çekilmelidir. Hastada tüberküloz risk faktörleri varsa tüberküloz deri testi istenmelidir. Endemik bölgelerde salmonella, brusellozis ve leishmaniazis gibi enfeksiyonlara yönelik diğer araştırmalar da düşünülmelidir. Yapılan bir çalışmada ilk değerlendirme için önerilen diğer testler arasında serum protein elektroforezi, romatoid faktör, antinükleer antikorlar ve antistreptolizin O antikorları ve ardından herhangi bir tanı konulamamışsa kemik iliği incelemesi de yer almaktadır. Ayrıca ürik asit ve laktat dehidrojenaz ile kantitatif serum immünoglobülinlerini içeren kapsamlı bir metabolik profil çalışılması da önerilmektedir.

BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme teknolojileri NBA değerlendirmelerine büyük ölçüde yardımcı olmasına rağmen, 18florodeoksiglukoz-pozitron emisyonlu tomografi (18FDG-PET) ve MRG (difüzyon ağırlıklı görüntüler) gibi daha yeni teknikler, NBA değerlendirmelerine büyük ölçüde yardımcı olma potansiyeline sahiptir. Glukoz analogu 18FDG'yi kullanan PET taraması tümörler, fokal enfeksiyon alanları ve bulaşıcı olmayan enflamatuar hastalıklar dahil çok sayıda hipermetabolik durumda artmış hücresel glukoz metabolizmasını vurgulamaktadır.

Kapsamlı noninvazif değerlendirme sonrasında NBA sebebi saptanamayan hastalara genellikle etiyolojinin belirlenmesi için daha invazif prosedürler uygulanmaktadır. Bir çalışmada hastaların %79'unda invazif prosedürler (laparotomi veya biyopsi) uygulanmasına rağmen vakaların yalnızca %49'unda tanısal fayda elde edildiği rapor edilmiştir. Bir zamanlar NBA araştırmasının rutin bir bileşeni olarak kabul edilen laparotomi gibi invazif prosedürlerin yerini artık esas olarak ileri tanısal görüntüleme yöntemlerinin uygulanması almıştır. NBA etyolojisinin belirlenmesinde laparoskopi ve laparotominin katkısı en çok solid tümör, peritoneal karsinomatozis, lenfoma ve yaygın tüberküloz hastalarında kabul görmektedir.

NBA zorlu bir klinik durum olmaya devam etmektedir. Bozukluğun heterojenliği, çok merkezli, yüksek kaliteli çalışmaların eksikliği ve olası tanı tekniklerinin geniş kapsamlı olması, klinik yargının hala NBA'da temel bir bileşen olmaya devam ettiği anlamına gelmektedir.

## **NBA Yönetimi**

NBA tedavisinde temel prensip; stabil, nötropenik olmayan veya bağışıklığı baskılanmamış ve/veya kritik olmayan bir hastada ateşin nedeni belirlenene kadar mümkün olduğunca ampirik antimikrobiyal tedavinin durdurulması gerektiğidir. Tedavi spesifik bir tanıya göre uyarlanabilir. Spesifik olmayan tedavilerin nadiren NBA'yı iyileştirdiği ve doğru tanıya ulaşmayı geciktirme potansiyeline sahip olduğu sıklıkla gözlemlenmektedir. Bunun tersine, kritik hasta ve/veya ateşli nötropenik veya immün sistemi baskılanmış hasta için ampirik antimikrobiyal tedavinin prensipleri tamamen farklıdır. Bu ateşlerden sorumlu olan ciddi bakteriyel veya invazif mantar enfeksiyonlarının göreceli olarak yüksek prevalansı nedeniyle, ateşli nötropenik hastalara genellikle geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır.

## Kaynaklar

---

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin — reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11: 35-51.
3. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med* 2022;386:463-477.
4. Brown I, Finnigan NA. Fever of Unknown Origin. Last update: August 14, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532265/> (Erişim zamanı: 25 Ekim 2023)
5. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent, Advances, and Lingering Dogma. *Open Forum Infectious Diseases* 2020;7: ofaa132
6. Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases. Long SS, Prober CG, Fischer M. Fever Without Localizing Signs. Philadelphia, PA, Fifth Edition, 2018 by Elsevier. pp: 690-704.
7. Paul SP, Kini PK, Tibrewal SR, Heaton PA. NICE guideline review: fever in under 5s: assessment and initial management (NG143). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2022;107:212-216.
8. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr* 2013; 163: 1253–1259.
9. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 57–69

# Rekürren Ateş ve Periyodik Ateş Sendromları

## Recurrent Fever and Periodic Fever Syndromes

**Dr. Müşerref Kasap Cüceoğlu\*, Dr. Yelda Bilginer\*\***

\*Uzman Doktor, Konya Şehir Hastanesi Çocuk Romatoloji Bölümü

\*\*Profesör Doktor, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Tekrarlayan ateş, belli bir süre boyunca birçok kez meydana gelen ateş nöbetleri olarak tanımlanır. Genellikle ani başlar ve biter. Bakteriyel ya da viral nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilmesine rağmen, tekrarlayan ateş çoğunlukla periyodik ateş sendromlarıyla ilişkilidir; bu durumlarda enfeksiyona dair bir kanıt bulunmaz ve hasta çocuk ataklar dışında tamamen sağlıklıdır. Periyodik ateş, ataklar arasında hiçbir belirti olmaksızın tekrarlayan ateş atakları olarak tanımlanabilir. Bu ataklar günler ile haftalar arasında değişen sürelerde devam edebilir ve ateşe karın ağrısı, döküntü veya eklem ağrısı gibi semptomlar eşlik edebilir. Ataklar düzenli (her 3-4 haftada bir) ya da düzensiz (ayda bir, ayda 2 kez veya 2 ayda bir) olabilir. Periyodik ateş sendromları, genellikle genetik mutasyonlar sonucu oluşan monogenik otoinflamatuvar hastalıklardır ve 6 aylık bir süreçte en az 7 gün arayla meydana gelen 3 veya daha fazla açıklanamayan ateş atağı ile tanımlanır. Ataklar sırasında akut faz yanıtı artar ve genetik ile etnik faktörler atakların sıklığını ve özelliklerini etkiler. Soğuğa maruz kalma, aşılarda enfeksiyonlar veya stres atakları tetikleyebilir. Sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA), otoinflamatuvar özellikler gösteren bir hastalık olduğu için uzun süreli ateş ve eklem belirtileriyle çocuklarda PFS'nin ayırıcı tanısında önemli bir yer tutar. Kawasaki hastalığı, genellikle 1-5 yaş arası çocuklarda görülen ve 5 günden uzun süren ateşle seyreden bir vaskülit türüdür. Tipik olarak tekrarlamaz ancak periyodik ateş sendromlarından ayırt edilmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Tekrarlayan ateş, periyodik ateş, periyodik ateş sendromları

### ABSTRACT

Recurrent fever is defined by repeated episodes of fever over a period of time, often with a sudden onset and resolution. While it can be caused by bacterial or viral agents, it is most commonly associated with periodic fever syndromes (PFS), where no infectious cause is found, and the patient is otherwise healthy between episodes. Periodic fever refers to recurring fever attacks that occur without symptoms in between. These attacks may last from days to weeks and can be accompanied by symptoms like abdominal pain, rash, or joint pain. The timing of attacks can be regular (every 3 to 4 weeks) or irregular. Periodic fever syndromes are typically caused by genetic mutations leading to monogenic autoinflammatory diseases. These syndromes are

defined by three or more unexplained fever episodes within six months, occurring at least seven days apart. During attacks, patients show an increased acute-phase response, with genetic and ethnic factors influencing the frequency and nature of attacks. External factors like cold exposure, vaccinations, infections, or stress can trigger episodes. Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA), although classified as juvenile idiopathic arthritis, has autoinflammatory features and prolonged fever episodes, making it an important differential diagnosis in PFS. Kawasaki disease, which often affects children aged 1-5, is a medium-sized vessel vasculitis that presents with prolonged fever lasting over five days. Although typically non-recurrent, it is an important condition to differentiate from PFS.

**Key words:** *Recurrent fever, periodic fever, periodic fever syndromes.*

## 1. Giriş

**Rekürren ateş**, belli bir periyotta pek çok kez tekrarlayan ateştir. Genellikle epizodiktir, aniden başlar ve aniden de sonlanır ve belli bir süre sonra aynı şekilde tekrar ateşli periyot geri gelir.<sup>1</sup> Rekürren ateş bakteriyel (borelia) ve viral etkenlere bağlı da görülebilse de periyodik ateş sendromlarının ana bulgusudur. Bu durumda enfeksiyöz etkene ait hiçbir kanıt yoktur ve hasta çocuk ateşi olmazsa tamamen sağlıklı bir bireydir.

**Periyodik ateş**, ataklar arasında hiçbir semptom olmaksızın tekrarlayan ateş atakları olarak tanımlanabilir. Bu ataklar genellikle birkaç günden haftalara ve hatta birkaç aya kadar sürer. Ateş ile birlikte karın ağrısı, döküntü, eklem ağrısı gibi farklı klinik bulgular da eşlik edebilir. Ataklar arasında belirli bir süre periyodikliği ile düzenli (her 3 ya da 4 haftada bir) olabileceği gibi düzensiz de (ayda bir, ayda 2 kez, 2 ayda bir) olabilir.

**Periyodik ateş sendromları**, 6 aylık bir süre içinde en az 7 gün arayla meydana gelen 3 veya daha fazla açıklanamayan ateş atağı olarak tanımlanır. Çoğunlukla genetik bir mutasyonun sonucu oluşan monogenik otoenflamatuvar hastalıklardır. Ateş süreleri hastalıkların tiplerine göre değişiklik gösterse de hemen hepsi için belirli bir ateş süresi vardır. Hepsinde atak sırasında akut faz yanıtı artmıştır. Irksal yatkınlık, genetik geçiş özellikleri, atakların tipi ve süresi, farklı sistemlere ait klinik özellikler ve tedaviye verilen yanıt, hastalıklar arasındaki farkları belirler. Atakların düzenli olup, olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Soğuğa maruz kalma, aşılar, eş zamanlı enfeksiyonlar, fiziksel veya duygusal stres atağın tetikleyicileri olabilir. Genetik alt yapı nedeniyle, otoenflamatuvar hastalığı olan bireylerin çoğu, yaşamın erken dönemlerinde hastalığın belirtilerini göstermeye başlar, ancak bunlar başlangıçta erken çocuklukta tekrarlayan enfeksiyonlar olarak düşünülüp tanı gecikebilir.

Periyodik ateş sendromları genel olarak iki kategoriye ayrılabilir:

1. **Sporadik, multifaktöriyel** PFAPA sendromu
2. **Monogenik**, ailesel akdeniz ateşi, TRAPS, MVK, CAPS

Sistemik juvenil idiyopatik artrit, JİA sınıfında yer alsada otoenflamatuvar özellik gösteren bir hastalık olması ve çocukluk çağında uzun süreli ateş yüksekliği, eklem bulguları ve ciltte döküntü ile bulgu vermesi sebebiyle periyodik ateş sendromlarının ayrıntı tanısında önemli bir yer tuttuğu için bahsedilecektir.

Kawasaki hastalığı da sıklıkla 1-5 yaş grubu çocuklarda görülen orta çaplı damar vaskülitisi olarak doğru tanıyı koymanın ve periyodik ateş sendromlarından ayırt etmenin önemli olduğu uzamış ateş (5 gün üzeri) sebebidir. Kawasaki hastalığı monofaziktir, genellikle tekrarlaması beklenmez. Ayırıcı tanıda önemli olması sebebiyle bahsedilecektir.

## 2.1. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Servikal Lenfadenit (PFAPA) Sendromu

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal lenfadenit (PFAPA) sendromu sık görülen bir tekrarlayan ateş nedenidir. Genellikle sporadik hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, ailesel kümelenme olası bir kalıtsal bileşenin varlığını düşündürmektedir. Henüz PFAPA'nın etiyojisi tanımlanmamıştır. Çalışmalarda PFAPA'nın poligenik ve/veya nongenetik faktörler sonucu geliştiği düşünülmüştür. PFAPA'lı hastalarda MVK, NLRP3 ve TNFRS1A taşıyıcılığı da tespit edilmiş, hastalığın inflamazom ilişkili poligenik geçişle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>3</sup>

**Klinik Bulgular:** Erken çocuklukta özellikle de 5 yaş öncesinde başlayan ve yaklaşık 3-4 haftada bir düzenli bir şekilde tekrarlayan ateşli ataklarla karakterizedir.<sup>4</sup> Ateş atakları başlangıçta aniden oluşur, 3-6 gün sürer, maksimum 40°C ila 41°C'ye ulaşabilir ve farenjit (eksüdatif veya eksüdatif olmayan), ağız içi aftöz ülserasyonlar, lenfadenopati, titreme, hafif karın ağrısı, kusma, eklem ağrısı ve yorgunluk bulgulara eşlik edebilir.<sup>4</sup> Bununla birlikte, birçok hastada, düzenli olarak tekrarlayan ateşler tek belirgin klinik bulgudur. Yaygın lenfadenopati ve hepatosplenomegali varsa PFAPA dışındaki hastalıklar akla gelmelidir. Ataklar mevsim değişikliklerinden etkilenmezler. Ataklar sırasında lökositoz olur ve enflamatuvar belirteçler yükselir, ataklar arasında ise hasta normale döner. Hastaların gelişimi iyidir ve normal şekilde büyürler. PFAPA'lı hastaların çoğunun ateş atakları 6 yaştan sonra biter ve uzun dönemde hastalığın sonlanması beklenir. PFAPA tanısı için kullanılan sınıflama kriterleri aşağıdadır<sup>7</sup> (Tablo 6).

**Tablo 6.** PFAPA tanı kriterleri (Eurofever/PRINTO/PreS) klinik sınıflama kriterleri<sup>5</sup>

PFAPA	VARLIĞI	OLMAMASI
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faringotonsillit</li> <li>• Atakların 3-6 gün sürmesi</li> <li>• Servikal lenfadenit</li> <li>• Periyodisite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İshal</li> <li>• Göğüs Ağrısı</li> <li>• Döküntü</li> <li>• Artrit</li> </ul>
	Bu 8 kriterden en az 7 tanesinin bulunması gerekmektedir.	

## Tedavi

PFAPA sendromu genellikle 6 yaş sonrasında kendini sınırlayan bir hastalık olduğu için henüz netlik kazanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak semptomatik dönemde antipiretiklere dirençli uzamış yüksek ateş süreleri, okula gideme ve beslenememe gibi hayat kalitesinde azalma meydana getirmesi sebebiyle etkili tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

**1. Kortikosteroid:** En sık kullanılan birinci basamak tedavi, düşük doz kortikosteroidlerdir. Bunun için ateşin başlangıcında ağızdan verilen 1-2 mg/kg

prednizolon iyi bir seçenektir. 48 saat içinde ateş tekrarlırsa ve sadece 1 mg/kg verilmişse ikinci bir doz uygulanabilir. İkinci doz kortikosteroid gerektirenler hastaların yüzdesi %20-25'tir. Kortikosteroidlerin, hastaların %19-50' sinde ataklar arasında sürenin kısalmasına neden olabileceği bilinmektedir.

**2. Kolşisin:** İkinci bir tedavi yaklaşımı kolşisin kullanımınıdır. Bu yaklaşım genellikle glukokortikoid kullanımına rağmen ateşli atakları devam eden hastalarda önerilir. Kolşisin dozlarının uygulanması: <5 yaş ise 0,5 mg/gün, 5-10 yaş ise 1 mg/gün, > 10 yaş ise 1,5 mg/gün şeklindedir ve ateşli ataklarda azalma göstermiştir. MEFV varyantı olan hastalarda bu etki anlamlı bulunmuştur.

**3. Simetidin:** Simetidin (20 mg/kg veya 300 mg/gün) alevlenmeleri azaltmadaki etkinliği vaka raporları ve küçük kohort çalışmaları gibi düşük kanıtlı çalışmalarla bildirilmişse de ülkemizde ve kliniğimizde kullanılmamaktadır.

**4. Tonsillektomi:** Tıbbi tedaviye rağmen hastalığın yaşam kalitesi üzerinde negatif yönde bir etkisi olan çocuklarda PFAPA'ya cerrahi bir yaklaşım olarak tonsillektomi önerilir. PFAPA için adenoidektomili veya adenoidektomisz tonsillektomi uygulanan hastalarda atak sıklığında azalma % 70-80 oranında görülmektedir.<sup>6</sup>

## 2.2 Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)

Ailevi Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.<sup>7</sup> AAA, *MEFV*'deki pyrin proteinini kodlayan, fonksiyon kazanımı şeklinde olan patojenik mutasyonlardan kaynaklanır. AAA, doğu Akdeniz kökenli toplumlar olan Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermeniler'de siktir.<sup>4</sup> Fakat sadece bu gruplara özgü değildir ve dünyanın her tarafındaki farklı ülkelerden hasta bildirilmiştir. Hastaların %65'i ilk ataklarını 10 yaşından önce ve %90'ı 20 yaşından önce geçirirler.

**Klinik Bulgular:** Ailevi Akdeniz Ateşi, 6-72 saat arasında süren periyodik ateş ve serozit atakları ile karakterizedir. Ataklarda genellikle serozit ve sinovitin sonucu olarak karın ağrısı, plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon, artralji veya artrit izlenir.<sup>10</sup> Ataklar genellikle çocukluk çağında başlar. Hastaların %30-40'ı atak sırasında apandisit nedeni ile opere edilmektedirler. Artrit genellikle alt ekstremitelerde büyük eklemlerinde monoartrit şeklindedir.<sup>5</sup> AAA'da ataklarla ilişkisi olmayan uzamış miyalji, egzersizle bacak ağrısı, erizipel benzeri eritem ve sakroileit gibi belirti ve bulgular da görülebilir.<sup>5</sup> AAA atakları kendiliğinden geçer ve atakların tipi, sıklığı ve süresi, hastadan hastaya değişiklik gösterir.

AAA atakları sırasında lökositoz ve serumda akut faz belirteçlerinde bir artış (eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) izlenir. Serum amiloid A yüksekliği atak sırasında görülürken, asıl atak arası bize subklinik enflamasyonu göstermede yardımcı olur.

AAA tanısı klinik olarak konulur. *MEFV* geninin moleküler analizi de genetik kanıt sağlar. AAA hastalığı için geliştirilmiş bazı tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (Tablo 1 ve 2).<sup>6,7</sup>

**Tablo 1.** Ailevi Akdeniz Ateşi - Özen Kriterleri -2009<sup>11</sup>

Bulgular	Tanımlama
Ateş	≥ 38 derece, süre 6-72 saat, ≥ 3 atak
Karın Ağrısı	Süre 6-72 saat, ≥3 atak
Göğüs Ağrısı	Süre 6-72, ≥ 3 atak
Artrit	Süre 6- 72 saat, ≥ 3 atak , oligoartrit
Ailede AAA öyküsü	
Tam ≥ 2 Bulgu +	

**Tablo 2.** Ailevi Akdeniz Ateşi tanı kriterleri (Eurofever/ PRINTO/PReS) 2019 yılı klinik sınıflama kriterleri<sup>5</sup>

Ailevi Akdeniz Ateşi	Varlığı	Olmaması
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doğu akdeniz etnik köken</li> <li>Atakların 1- 3 gün sürmesi</li> <li>Göğüs ağrısı</li> <li>Karın ağrısı</li> <li>Artrit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aftöz Stomatit</li> <li>Ürtikeryal Döküntü</li> <li>Makulopapüler döküntü</li> <li>Ağrılı lenf nodu</li> </ul>
	9 kriterin 6 sınıfın olması gereklidir.	
Ailevi Akdeniz Ateşi tanı kriterleri (Eurofever/ PRINTO/PReS) 2019 yılı genetik sınıflama kriterleri		
Ailevi Akdeniz Ateşi	DoğrulayıcıMEFV genotipinin bulunması (patojenik ya da olası patojenik varyantların homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyonu) ve aşağıdakilerden en az 1 tanesi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Atakların 1-3 gün sürmesi</li> <li>Artrit</li> <li>Göğüs Ağrısı</li> <li>Karın Ağrısı</li> </ul>	Doğrulayıcı olmayan MEFV genotipi (trans bileşik heterozigotlar için; bir patojenik ve bir önemi belirsiz alel, önemi belirsiz iki alel, bir patojenik varyantın heterozigot mutasyonu) varlığında aşağıdaki dört kriterden iki tanesi gereklidir: <ul style="list-style-type: none"> <li>Atakların 1-3 gün sürmesi</li> <li>Artrit</li> <li>Göğüs Ağrısı</li> <li>Karın Ağrısı</li> </ul>

AAA tedavisinde amaç atakları ve kronik inflamasyon sonucu gelişen komplikasyonları (amiloidozu ve ilişkili böbrek yetmezliğini) önlemektir. Tedavi ömür boyudur. Tedavide kullanılan en önemli ilaç kolşisinidir.<sup>12,13</sup> Hastaların kilosuna göre uygun dozda verilmektedir. Çocuk hastalarda ebeveynler dikkatli kullanım için uyarılmalıdır. Kolşisini kullanırken ilaç etkileşimleri gözönünde bulundurulmalı, özellikle klaritromisin türü antibiyotikler kolşisin ile birlikte kullanılmamalıdır. Kolşisine dirençli hastalarda son 5 yılda kullanımı artan oranda biyolojik ajanlar olan IL-1 antagonistleri (anakinra ve kanakimumab) kullanılmaktadır.<sup>14</sup> Etkili bir tedavi atak sıklığını önler ve böbrek yetmezliği gelişimi ve sekonder amiloidozu önler. Türkiye’de AAA hastalarında amiloidoz sıklığı %8-13 bulunmuştur.

### 2.3. Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İle İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)

TRAPS, p55TNF reseptörünü kodlayan *TNF reseptörü süper ailesi 1A (TNFRSF1A)* genindeki yanlış anlamlı (missense) mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır.<sup>6</sup> Her ne kadar başlangıç genellikle çocuklukta ortaya çıksa da, diğer daha yaygın hastalıklar ve klinik olarak benzer hastalıklar geç tanıya neden olabilir.

**Klinik Bulgular:** TRAPS otoenflamatuvar hastalıklar içerisinde atak süresinin en uzun olduğu hastalıktır. Beş (5) günden 3-4 haftaya kadar sürebilen ateşli dönemlerde, hastalarda gezici tarzda miyalji, periorbital şişlik, konjonktivit, baş ağrısı, karın ve göğüs ağrısı, skrotal ağrı, eritematöz maküler veya gezici deri döküntüsü, büyük eklemlerde selülit, lenfadenopati ve artralji görülür.<sup>5</sup> Amiloidoz hastaların %10'unda gelişebilir.<sup>15,16</sup> Ataklar stres, menstrüal siklus, egzersiz, aşılardan ve enfeksiyonlarla tetiklenebilir.

Laboratuvar değerlendirmesinde ataklar sırasında ESH ve CRP gibi enflamatuvar belirteçler yüksek saptanır. Ancak asemptomatik dönemlerde bile genellikle hafifçe yüksektir.<sup>17</sup> Böbrek ve ikincil amiloidozlu diğer organların tutulumu olan hastalarda proteinüri, böbrek yetmezliği ve ilgili organların işlev bozukluğu olabilir.

Gezici döküntüden yapılan cilt biyopsisinde lenfositler ve monositlerin yüzeysel ve derin infiltrasyonu görülür.<sup>18</sup> Gerçek bir miyozit yerine monositik bir fasiit miyaljiden sorumlu gibi görünmektedir. Serum kas enzimi seviyeleri normaldir.<sup>17</sup>

Tanı için *TNFRSF1A* mutasyonlarının saptanması önerilir. *C30R*, *C33Y*, *D42del*, *T50M*, *C52Y*, *C55Y* ve *C73W* patojenik; *R92Q* ve *P46L* önemi belirsiz varyantlardır.<sup>19</sup> TRAPS tanısı için kullanılan sınıflama kriterleri aşağıdaki gibidir. (Tablo 3)<sup>7</sup>

**Tablo 3.** TRAPS klinik sınıflama kriterleri (Eurofever/ PRINTO/PRoS)<sup>5</sup>

TRAPS	Varlığı	Olmaması
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ateş <math>\geq</math> 7 gün (2 puan)</li> <li>• Ateş 4-6 gün (1 puan)</li> <li>• Periorbital Ödem (1 puan)</li> <li>• Gezici tipte döküntü (1 puan)</li> <li>• Myalji (1 puan)</li> <li>• Aile öyküsü olması (1 puan)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aftöz stomatit (1 puan)</li> <li>• Tonsillofarenjit (1 puan)</li> </ul>
	$\geq$ 5 puan olması TRAPS ı düşündürür.	
TRAPS genetik sınıflama kriterleri (Eurofever/ PRINTO/PRoS)		
TRAPS	Doğrulayıcı TNFRSF1A genotipinin bulunması ve aşağıdakilerden en az 1 tanesi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atakların 7 gün veya daha uzun sürmesi</li> <li>• Periorbital Ödem</li> <li>• Gezici tipte döküntü</li> <li>• Myalji</li> <li>• Aile öyküsü olması</li> </ul>	Doğrulayıcı TNFRSF1A genotipinin olmaması halinde 5 kriterden iki tanesi gereklidir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atakların 7 gün veya daha uzun sürmesi</li> <li>• Periorbital Ödem</li> <li>• Gezici tipte döküntü</li> <li>• Myalji</li> <li>• Aile öyküsü olması</li> </ul>

TRAPS tedavisinde glukokortikoidler ve anti-TNF ajanlar kullanılır. Etanersept özellikle yüksek riskli amiloidoz ile ilişkilendirilen TNFR1 reseptör mutasyonu olan hastalarda önerilmekle birlikte zaman içinde etkinliği azalmaktadır. IL-1 yolunun blokajı TRAPS ataklarını önlemede oldukça etkilidir. Bu amaçla anakinra ve kanakimumab kullanılır.<sup>20</sup> Hastaların %25'inde proteinüri ile kendini gösteren renal amiloidoz gelişir.

## 24. Mevalonat Kinaz Eksikliği /Hiperimmünoglobulin D Sendromu (MKD/HIDS)

Mevalonat kinaz eksikliği genellikle, nonsterol isoprenoid biyosentez yolunda anahtar bir enzim olan *MVK* (mevalonat kinaz) genindeki mutasyonlarla ilişkili otozomal resesif periyodik ateş sendromudur. Bu mutasyonlar mevalonat kinaz aktivitesini azaltır, ancak ortadan kaldırmaz. *MVK*' da enzim aktivitesini ortadan kaldıran mutasyonlar ise, gelişme geriliği, hepatosplenomegali ve epizodik ateşler ile karakterize otozomal resesif bir hastalık olan mevalonik asidüriye neden olur.

MKD/HIDS tipik olarak yaşamın ilk yılında ortaya çıkar.<sup>21</sup> Semptomların ortalama başlangıç yaşı bir seride altı ay (bir hafta ila 10 yaş arasında) olarak belirtilmiştir.<sup>22</sup> Hastaların çoğu (%78) yaşamlarının ilk yılında ilk ataklarını geçirmişlerdir.

**Klinik Bulgular:** MKD/HIDS hastalarının üçte ikisinden fazlası, çoğu durumda, titreme, servikal lenfadenopati (hassas), gastrointestinal sistem bulguları (karın ağrısı, kusma, ishal) ile birlikte, 3- 7 gün süren epizodik ateş atakları ile başvurur. Bazı hastalarda baş ağrısı, serebellar sendrom, zihinsel yetersizlik, artralji veya artrit, aftöz stomatit, farenjit, ağrılı eritematöz pleomorfik (maküler, nodüler, ürtikeryal) döküntü ve bazen de splenomegali görülebilir. Ataklar, aşılama, viral enfeksiyon, travma ve stres ile tetiklenebilir.

MKD/HIDS atakları sırasında akut faz reaktanlarında yükseklik izlenir ve bazen ataklar arasında da yüksek kalır. Yüksek serum immünoglobulin D (IgD) (>100/mL) düzeyi hastalığın önemli bir laboratuvar bulgusu olarak düşünülmektedir fakat normal de olabilir. **İdrarda mevalonik** asit atılımı ateşli ataklar sırasında artar.<sup>23</sup>

*MVK* genindeki iki farklı mutasyon için birleşik heterozigotluk veya aynı defekt için homozigotluk tanıyı destekler. *MVK* geni 12. Kromozomda bulunmaktadır. En sık görülen mutasyonlar V377I homozigot ve V377I/I1268T bileşik heterozigot mutasyonlardır. Negatif genetik analiz tanıdan vazgeçirmemelidir.

Tanı için kullanılan son Eurofever/PRINTO sınıflama kriterleri aşağıdadır. (Tablo 4)

**Tablo 4.** HIDS için klinik sınıflama kriterleri (Eurofever/ PRINTO/PReS)<sup>5</sup>

<b>HIDS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Başlangıç yaşı &lt;1 yaş</li><li>• Aftöz stomatit</li><li>• Gastrointestinal semptomlar</li><li>• Ağrılı lenf nodları</li><li>• Tetikleyiciler</li><li>• Makülopapüler döküntü</li></ul>
	6 kriterden 3'ünün olması HIDS'i düşündürür.
HIDS için genetik sınıflama kriterleri (Eurofever/ PRINTO/PReS)	
<b>HIDS</b>	Doğrulayıcı <i>MVK</i> mutasyonu bulunması ve aşağıdakilerden en az 1 tanesi: <ul style="list-style-type: none"><li>• Gastrointestinal semptomlar</li><li>• Servikal lenfadenit</li><li>• Aftöz stomatit</li></ul>

Tedavide ataklar sırasında non-steroid antiinflamatuar (NSAİİ) ilaçlar steroid, anti-IL-1 kullanılabilir.<sup>25</sup> HIDS atakları kortikosteroide dramatik cevap verir. Sık atak geçiren veya ataklar arasında subklinik inflamasyonu olan hastaların üçte ikisinde anakinra/kanakinumab ile IL-1 inhibisyonu veya etanersept/adalimumab ile TNF blokajı etkin bulunmuştur. Seçilmiş vakalarda kemik iliği transplantasyonu önerilmektedir.<sup>26</sup> Hastaların genellikle yaşam süreleri normaldir. HIDS'de uzun dönemde sekonder amiloidoz gelişme yüzdesi yaklaşık % 4-5 olup diğer kalıtsal otoinflamatuar sendromlardan bazılarında göre daha düşüktür.<sup>26</sup> Hastalığın seyri sırasında yüksek ateş, pansitopeni ve karaciğer hasarıyla seyreden makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişme riski yüksektir. Erişkin yaşlarda atakların sıklığının azalması beklenir. Bir çalışmada MVK enzim eksikliği olan hastaların %12'sinde MAS bildirilmiştir.<sup>27</sup>

## 25. Kriyoprin İlişkili Periyodik Sendrom (Cryopyrin Associated Periodic Syndrome) (CAPS)

CAPS, *NLRP3 (NOD-benzerireseptör ailesi, Pyrin içeren bölge 3)* genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. *NLRP3* geni kriyoprin kodlar. Kriyopyrin, *NLRP3* inflamazomunun anahtar molekülüdür. Kriyoprin kaspaz 1'i aktive eder ve aktif kaspaz 1 de pro-IL-1'i aktif form olan IL-1 betaya dönüştürür.<sup>28</sup> CAPS hastalığı, otozomal dominant olarak kalıtılır.

Klinik olarak örtüşen üç hastalık tanımlanmıştır, bunlar kriyoprinle ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) veya kriyoprinopatiler olarak bilinir:

1. Ailesel soğuk otoenflamatuar sendrom (FCAS): En hafif formudur. ailesel soğuk otoenflamatuar sendrom (FCAS1) soğukla tetiklenen (genellikle <24 saat) ateş ve makülopapüler veya ürtikeryal döküntülerle kendini gösterir.<sup>29</sup> Soğukla ilişkili diğer enflamatuar sendromlar arasında FCAS2, FCAS 3 (aynı zamanda *PLCG2* olarak adlandırılır) *PLCG2* ile ilişkili antikor eksikliği ve bağışıklık düzensizliği ile seyreden) hastalıklar vardır.<sup>30</sup>
2. Muckle-Wells sendromu (MWS): Muckle-Wells sendromu tipik olarak soğuk ilişkili olmayan ateşler ve ürtikeryal döküntüler ile ilişkilidir. Bu spektrumdaki hastalar daha ağır ve kroniktir. Ateş, eklem bulguları ve ürtiker yanında hastalarda sensörinorinal işitme kaybı, göz tutulumu (episklerit, konjonktivit) ve bazı hastalarda sistemik amiloidoz (%25 inde) gelişir.
3. Neonatal başlangıç multisistem enflamatuar hastalık (NOMID, kronik infantil nörolojik kutanöz ve eklem [CINCA] sendromu olarak da bilinir): En şiddetli formudur. Yenidoğan döneminde başlar, kronik menenjit ve kırkırdak/kemik deformiteleri ile ilişkili kalıcı ateşler ve döküntüler ile karakterizedir. Bu bulgulara optik disk ödemi, üveit, hidrosefali, işitme kaybı ve zihinsel yetersizlik eklenebilir. Tedavi edilmeyen olgularda mortalite yüksektir.

**Klinik Bulgular:** Çocukluk döneminde (özellikle de 2 yaş altında) başlayan semptomların yanında, akut faz göstergeleri de yüksek seyreder. Kompleks hastalıklar topluluğu olan CAPS' in kliniği, birbiri içine giren fenotipik özellikleri nedeniyle geniş bir yelpazede görülür. Temelde tüm formlarda yer alan başlıca klinik bulgu; ateş, eklem ağrısı, konjonktivit (2 günden kısa süren) ve ürtiker benzeri döküntü ataklarıdır. Bazı hastalarda ataklar ateşsiz olabilir. Gövde ve ekstremitelerde yerleşimli kaşıntısız, ısı artışının

eşlik ettiği ürtiker benzeri lezyonlar genellikle bir günden kısa sürer. Tanı da CAPS için kullanılan Eurofever/PRINTO) klinik ve genetik sınıflama kriterleri aşağıdadır.<sup>7</sup>

**Tablo 5.** CAPS için klinik sınıflama kriterleri (Eurofever/ PRINTO/PreS)<sup>5</sup>

<b>CAPS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ürtikeryal Döküntü</li> <li>• Soğuk/stres ile tetiklenen ataklar</li> <li>• Sensörinörial işitme kaybı</li> <li>• Kronik aseptik menenjit</li> <li>• İskelet anomalileri</li> </ul>	
	5 kriterden 2'sinin olması CAPS' i düşündürür.	
CAPS için genetik sınıflama kriterleri (Eurofever/ PRINTO/PreS)		
<b>CAPS</b>	Doğrulayıcı NLRP3 mutasyonu bulunması ve aşağıdakilerden en az 1 tanesi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ürtikeryal Döküntü</li> <li>• Kırmızı göz (konjonktivit, episklerit, üveit)</li> <li>• Sensörinörial işitme kaybı</li> </ul>	Doğrulayıcı NLRP3 mutasyonunun olmaması halinde 3 kriterden iki tanesi gereklidir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ürtikeryal Döküntü</li> <li>• Kırmızı göz (konjonktivit, episklerit, üveit)</li> <li>• Sensörinörial işitme kaybı</li> </ul>

NOMID hastalarının %50'si, MWS hastalarının %25'i ve FCAS hastalarının %10'u kadarında germline NLRP3 mutasyonu bulunmamaktadır. Bu hastaların çoğunun NLRP3 somatik mozaikliği vardır bu yüzden mutasyonlar için mozaizizm çalışılması gerekir.<sup>19</sup>

IL-1 antagonistleri, CAPS'in tüm fenotiplerinde, her yaşta tedavide başarıyla kullanılmaktadır.<sup>26</sup> Organ hasarını önlemek için anti-IL-1 tedaviye erken dönemde başlanması gerekmektedir. Semptomatik tedavi için NSAİİ ve steroid tedavisi kullanılabilir. Geri dönüşümsüz organ hasarı olanlarda; fizyoterapi, ortopedik yardımcı cihazlar ve işitme cihazları diğer ek tedavi seçenekleridir. Kronik böbrek yetmezliğine yol açan renal amiloidoz, komplikasyon olarak hastaların %25'inde görülür.

## 26. Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit /Makrofaj Aktivasyon Sendromu

Sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA, eski adı Still hastalığı) intermittan ateş, döküntü ve artrit ile karakterize JİA alt grubudur. Sistemik JIA, tüm JIA vakalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturur. 2004 yılındaki ILAR kriterlerine göre sınıflandırıldığında, sistemik artrit grubuna girer.<sup>31</sup> Bununla birlikte, bu hastalığın patogenezi, klinik bulguları ve tedaviye yanıt özellikleri ile, otoenflamatuvar hastalık ailesine benzer bir durum olduğunu düşünülmektedir.<sup>32,33</sup>

Sistemik Juvenil idiyopatik artrit tanı koyma erken aşamada aşağıdaki nedenlerden dolayı zor olabilir:

- Artrit, hastalığın seyrinde erken dönemde ortaya çıkmayabilir.<sup>34,35</sup>
- Ateş ve döküntü başlangıçta tipik formlarında bulunmayabilir.
- Bilinen spesifik bir tanı testi bulunmamaktadır.
- sJİA dışlama tanısıdır. Etkilenen çocuklarda başlangıçta bir enfeksiyon veya

malignite olduğu düşünülür ve doğru tanıdan ancak antibiyotik tedavisine yanıt alınmadığında ve malignite ekarte edildiğinde sJIA'dan şüphelenilir.

Ateş, kızarıklık ve yaygın eklem ağrısı ile başvuran bazı çocuklar aslında enfeksiyon, lösemi veya farklı hastalıklara sahip olabilirler. sJIA için tanısal bir test olmadığından klinisyenlerin bu tanıyı koymadan önce diğer durumları tamamen dışlaması gerekir. En yüksek insidans 1-5 yaş arasındadır, ancak sJIA her yaşta ortaya çıkabilir. Tanıda gecikmeler olabilir, özellikle de belirtiler tipik değilse ki bu genellikle erken dönemde olur.

**Klinik özellikleri:** sJIA'lı çocuklar çeşitli eklem ve eklem dışı belirti ve bulgular gösterebilir.

- Ateş-% 98
- Artrit-% 88 (monoartrit ile % 8, oligoartrit ile % 45 ve poliartrit ile % 47)
- Döküntü-% 81
- Lenfadenopati-% 31

**Eklem bulguları-**Artraljiler, sJIA'nın seyri içinde erken dönemlerinde sık görülür, ancak artrit her zaman belirgin değildir. Ek olarak, sistemik belirtilerin başlaması ile artrit ortaya çıkması arasında uzun bir süre olabilir. Artrit belirginleştiğinde herhangi bir sayıda eklem tutulabilir. Bilekler, dizler ve ayak bileklerindeki hastalık en tipik olan yerlerdir, ancak bazen eller, kalçalar, servikal omurga ve temporomandibular eklemler de etkilenir. JIA'nın oligoartiküler ve poliartiküler alt tiplerinden farklı olarak, sJIA'nın artriti kalçalarda başlayabilir ve çok hızlı ilerleyerek ciddi hasara ve işlev bozukluğuna ve erken eklem replasman cerrahisi ihtiyacına ve ayrıca genç hastalarda büyüme potansiyelinin kaybına neden olabilir. Bazı hastalarda oldukça büyük olabilen tenosinovit ve sinoviyal kistler görülür.

**Eklem dışı bulgular** - En yaygın eklem dışı bulgular ateş ve maküler, somon pembe renkli döküntüdür.

**Ateş:** sJIA'lı çocuklar genellikle yüksek ateşle acil tıbbi yardıma başvururlar. Tanıyı düşündüren en önemli bulgu, ateşin günlük fakat aralıklı olmasıdır.

Hastanın ateşi günlük olarak kendiliğinden normale dönmüyorsa, tanı kesinlikle şüphelidir. Günde iki kez  $38,5^{\circ}\text{C}$ 'ye çıkan ve 24 saatlik sürenin geri kalanında normal veya normalin altında olan bu yüksek ateş paterni "intermittan ateş" olarak adlandırılır. Bazı çocuklar günde birden fazla ateş yükselmesi olan bir modele sahiptir, ancak ateş yükselmeleri arasında vücut sıcaklıkları da genellikle normale döner. Düşük dereceli ateşler sJIA için tipik değildir. Etkilenen çocuklar, ateşli olduklarında tipik olarak hasta görünürler, ancak sıcaklıkları normale döndüğünde dramatik bir şekilde iyileşirler. Bu özellikler, antibiyotiklere yanıt vermemesine ek olarak, sJIA'lı hastaları enfeksiyonlu hastalardan ayırmaya yardımcı olur. Bazı çocuklar başlangıçta bu tipik ateş paternine sahip değildir ve sürekli ateşleri, her gün çıkmayan ateşi olur veya hiç ateşi olmaz. Bununla birlikte, tedavi edilmezse, çoğu hasta sonunda bu oldukça özgül ateş paternini geliştirecektir.

**Döküntü:** Belli belirsiz maküler, somon pembesi bir döküntü olur. Döküntü fark edilmeyebilir, çünkü genellikle dağınık yerlerde bulunur, kısa sürelidir ve çok belirgin olmayabilir. Ek olarak, koyu tenli kişilerde kızarıklığın görülmesi zor olabilir. Döküntü, ısı ve dokunma ile ortaya çıkar ve sıklıkla koltuk altlarında ve bel çevresinde bulunur, ancak vücudun herhangi bir yerinde bulunabilir. Çocuk ateşli olduğunda en belirgindir. Devam eden viral döküntülerin aksine, kızarıklık genellikle sıcaklık normale döndüğünde kaybolur, ancak bir sonraki ateş yükselmesiyle yeniden ortaya çıkar. Döküntü bazı hastalarda şiddetli kaşıntılı olabilir. Özellikle kaşıntı nedeniyle bir şekilde birleşebilir ve görünüşte ürtikeryal hale gelebilir.<sup>34</sup>

Ek olarak, aşağıdaki klinik bulgular gözlemlenebilir:

- Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati yaygın olarak bulunur ve belirgin olabilir. sJIA'da lenf nodu biyopsisi benign reaktif hiperplazi gösterir.
- Perikardit ve diğer serozit formları sJIA'nın bir özelliğidir. Tipik olarak, ekokardiyogramda genellikle klinik olarak anlamlı olmayan küçük bir perikardiyal efüzyon görülür. Bununla birlikte, perikardit bazı hastalarda taşikadi, göğüs ağrısı, kalp tamponadı ve kalp yetmezliği gibi önemli belirtilere neden olabilir.<sup>36</sup>
- Pulmoner belirtiler, serozitli hastalarda en sık hastalığın akut fazında ortaya çıkan plevral efüzyonu içerir. İnterstisyel akciğer hastalığı, alveolar proteinozis ve pulmoner hipertansiyon, nadir görülen ancak giderek artan oranda bildirilen ciddi bulgulardır.<sup>37</sup> sJIA ile ilişkili akciğer hastalığında akut başlangıçlı çomak parmak ve/veya parmak uçlarında kızarıklık, nefes darlığı ve nefes darlığı gibi solunum bulguları ve atipik karın ağrısı görülür.<sup>32,33</sup>

Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği (ILAR) kriterlerine göre kesin tanı koyabilmek için ateşin en az iki hafta (2 hafta), artritin en az altı hafta (6 hafta) mevcut olması gerekir, çünkü birçok viral ve diğer enfeksiyon sonrası artrit formları artrit ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bu hastalıklar genellikle sJIA'nın karakteristik aralıklı yükselen ateş paterninden yoksundur.

**Makrofaj aktivasyon sendromu:** Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), sJIA hastalığının başlangıcından sonraki ilk birkaç gün ile haftalar içinde ortaya çıkabilen ve yaşamı tehdit eden bir acil durum olarak tedavi edilmesi gereken ciddi bir sJIA komplikasyonudur. Diğer özelliklerin yanı sıra inatçı ateş, atipik ve persistan döküntü (varsa), koagülopati, azalan beyaz ve kırmızı kan hücresi sayıları ve trombosit sayıları ve hepatit ve aşırı hiperferritinemi ile karakterizedir. Sistemik JIA ile ilişkili MAS'ın daha hızlı teşhisi için laboratuvar sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir.<sup>38</sup>

<b>MAS Tanı Kriterleri</b>
<b>LABORATUVAR kriterleri</b>
1. Düşük trombosit sayısı (< 262 x10 <sup>9</sup> /L) 2. AST Artışı (> 59 U/L) 3. Düşük lökosit sayısı (< 4x10 <sup>9</sup> /L) 4. Hipofibrinogenemi (< 2.5 g/L)
<b>KLiNİK Kriterleri</b>
1. Merkezi sinir sistemi disfonksiyonu 2. Kanamalar 3. Hepatomegali (karaciğer sınır kot kavsini > 3 cm altında)
<b>HİSTOPATOLOJİK Kriterler</b>
Kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz yapan makrofajların olması
<b>TANI</b>
MAS tanısı için 2 ya da daha fazla laboratuvar kriteri veya 2-3 veya daha fazla klinik veya laboratuvar kriteri gerekir. Hemofagositozu göstermek için kemik iliği aspirasyonu sadece kuşkulu vakalarda gereklidir.
<b>ÖNERİLER</b>
<b>Bahsedilen kriterler sadece aktif sistemik JİA lı hastalarda değerlidir.</b>
<b>YORUMLAR</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Klinik kriterler tanı kriteri olmaktan çok sınıflama kriterleri olarak daha kullanılır çünkü genellikle MAS'ın geç dönemlerinde görülür; bu nedenle MAS'ın erken şüphesi için kısıtlı bir değere sahiptir.</b></li> <li><b>MAS ile ilişkili JİA'nın diğer klinik özellikleri remittan olmayan yüksek ateş, splenomegali, yaygın lenfadenopati, artrit paradoksik belirti ve bulguları</b></li> <li><b>Sistemik JİA ile ilişkili MAS'ın daha önceden bahsedilmemiş olan diğer anormal laboratuvar bulguları: anemi, sedimentasyon düşüklüğü, artmış ALT, artmış bilirubin, fibrin yıkım ürünü varlığı, artmış LDH, hipertrigliseridemi, düşük sodyum (Na), düşük albumin, hiperferritinemi</b></li> </ol>

## Tedavi:

Sistemik juvenil idiyopatik artrit bulguların hafif olduğu hastalarda ilk seçenek tek başına nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ)'dir. NSAİİ tedavisinde başarısız olan hastalar için tedavi, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) olan metotreksat ile birlikte glukokortikoidlerdir. Metotreksat, özellikle sistemik başlangıçlı JİA'nın eklem tutulumunun yönetimi için kullanılmaya devam etmektedir, sistemik bulgulara etkisizdir. Günümüzde yan etkilerinden dolayı kortikosteroid kullanımı azalsa da şiddetli anemi, miyokardit, serozit ve MAS durumlarında hala mutlak endikasyon olarak kabul edilmektedir.

American College of Rheumatology 2013 kılavuzunun da önerdiği şekli ile interlekin (IL) 1 antagonistleri (anakinra, kanakimumab) veya IL-6 antagonisti (tosilizumab) gibi biyolojik DMARD'lar başlangıçta konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için oldukça etkilidir.<sup>31,39</sup> Olası bir makrofaj aktivasyon sendromu durumunda ise etoposid ve plazmaferez ihtiyaç duyulan diğer tedavi seçenekleridir.

## 2.7. Kawasaki Hastalığı

Kawasaki hastalığı (KH), ağırlıklı olarak orta büyüklükte arter tutulumu olan bir çocukluk çağı vaskülitidir. En sık koroner arterler tutulur. KH, erken çocukluk dönemi hastalığıdır, sıklıkla 6 ay-5 yaş arası çocuklarda görülür. KH'nin etiyojisi henüz tam

olarak açıklığa kavuşmamıştır.<sup>40</sup> KH tanısını doğrulayacak özgün laboratuvar testleri yoktur; bu nedenle klinik kriterlere göre değerlendirilir. Tanı, 5 günden fazla süren ateşin yanı sıra aşağıdaki 5 özellikten 4'ünün aynı anda veya hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmasına dayanır:<sup>42,43</sup>

• Bilateral pürülan olmayan konjunktivit
• Orofarengeal değişiklikler (eksudatif tonsillit, faranjit)
• Tek taraflı servikal lenfadenopati (iki taraflı da olabilir)
• Polimorfik döküntü
• Ekstremitelerde değişiklikler (el ve ayak sırtında ödem ve parmak uçlarında soyulmalar)

Tanı için ayrıca ekokardiyografi gereksinimi vardır. Tanı kriterlerini karşılamayan (yani ateşi 5 gün olan ancak dörtten az mukokütanöz enflamasyon belirtisi olan ve KH'den şüphelenilen çocuklarda atipik KH düşünülmalıdır.<sup>44</sup>

Kawasaki hastalığı, COVID-19 salgınında da önemli bir konu haline gelmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olarak çocuklar; şok, kardiyak, solunumsal, renal, gastrointestinal veya nörolojik bozukluklar ile karakterize multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) adı verilen bir hiperenflamatuvar durum geliştirebilir.<sup>45</sup> MIS-C'nin ana belirtilerinden biri Kawasaki benzeri bir tablo oluşturmaktadır. Gastrointestinal semptomlar, miyokardit ve çok yüksek CRP gibi bazı özellikler klasik KH'den ayırıcı önem taşıyan farklılıklardır.<sup>46</sup>

KH vakalarının yaklaşık %90'ında oral mukoz membran bulguları, %70-90'ında polimorf döküntü, %50-85 arasında ekstremitte değişiklikleri, %75'ten fazla oküler değişiklikler ve %25-70'inde servikal lenfadenopati görülür.<sup>47</sup> Bu bulgular genellikle aynı anda mevcut değildir ve tipik bir görünüm düzeni yoktur. Mukozit genellikle KH ilerledikçe belirgin hale gelir. Çatlak, kırmızı dudaklar ve çilek dili karakteristiktir. Veziküller veya ülserler gibi ayrı oral lezyonlar ve tonsillerde eksüda, KH'den farklı bir hastalık sürecini düşündürmelidir.<sup>48</sup> KH'nin kütanöz belirtileri polimorfudur. Döküntü genellikle hastalığın ilk birkaç gününde, tipik olarak perineal eritem ve deskuamasyon şeklinde başlar, ardından gövde ve ekstremitelerde maküler, morbiliform veya targetoid deri lezyonları izler. Veziküler veya büllöz lezyonlar genellikle gözlenmez.<sup>48</sup> Hastalarda ayrıca Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşılama bölgesinde kızarıklık veya kabuk oluşumu olabilir. Bu bulgu, rutin olarak BCG aşısının uygulandığı ülkelerde KH şüphesinde oldukça destekleyici bir bulgudur.<sup>49,49</sup> Ekstremitelerdeki değişiklikler genellikle ortaya çıkan son bulgudur. El ve ayak sırtında ödem, avuç içlerinde ve ayak tabanlarında yaygın bir eritem meydana gelebilir. KH'nin iyileşme aşamasında genellikle ellerin ve ayakların periungual bölgesinde başlayan tabaka benzeri deskuamasyon gözlenir ve prevalansının %68-98 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>50</sup> Servikal lenfadenopati, KH'nin en az sıklıkta görülen özelliğidir ve genellikle bir yaşın altındakilerde yoktur.<sup>51</sup> Kardiyovasküler bulgular, KH'nin tanı kriterlerinin bir parçası değildir. Gelişmiş ekokardiyografik teknikler ve koroner arter çapları için yaş ve cinsiyet normlarının daha iyi anlaşılmasıyla, KH'li hastaların yaklaşık % 30'unun tanı anında koroner arter dilatasyonu olduğu saptanmıştır.<sup>52</sup>

KH'de tedaviye hastalık tanısı konulduğunda hemen başlanmalıdır. KH hastalarının hepsine IVIG 2 gr/kg'dan tek doz olarak 8-12 saatte verilmelidir.<sup>53</sup> Beraberinde aspirin

de 30-40 mg/kg/gün 3-4 dozda olacak şekilde başlanmalıdır. IVIG sonrası ateşin 48 saat içinde düşmesi, klinik bulguların düzelmesi ve C- reaktif protein düzeylerinin düşmesi ile aspirin dozu 3-5 mg/kg/gün olacak şekilde antiagregan doza düşülmelidir. KH'nin iyileşme döneminde anevrizmalar devam ederse, en azından anevrizmalar düzelen kadar düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün) şeklinde antiagregan tedaviye uzun dönem devam edilmelidir. Koroner arter anevrizması düzelen hastalarda bu uzun süreli tedavi hasta bazında düşünülmelidir.

Hastalığın ilk 10 günü içinde intravenöz immün globulin (IVIG) ile tedavi edilen hastalarda koroner arter anevrizma prevalansı beş kat azalmıştır. Buna ek olarak, yaklaşık %10-20 arasındaki hasta IVIG tedavisine dirençlidir, IVIG infüzyonu sonrası 36. saate kadar klinik bulgu ve ateş düzelmemiş ise 2. doz IVIG tedavisi verilebilir, takip eden hekimin takdirindedir. Buna rağmen % 3-4 hastada yanıtızsızlık bulunmaktadır, bu durumda tedaviye IVIG ile beraber 30 mg/kg/gün dozunda yoğun yüksek doz steroid eklenmesi önerilir. Kawasaki hastalığında IVIG direncinin göstergeleri; erkek cinsiyet, hastanın bir yaş altında olması, IVIG'i hastalığın başlangıcının 10. gününden sonra vermek, trombositopeni, düşük albümin, düşük hemoglobin, düşük sodyum, IVIG infüzyonundan sonra CRP'nin kalıcı yüksekliği, IVIG infüzyonundan sonra serum albümininin düşük seyretmesi olup Kobayashi skoru olarak adlandırılır. IVIG direnci için Japon olmayan hastalarda Kobayashi skorunun >4 ve üzerinde pozitif olması direnç için anlamlıyken, 4 ten az olması direnç olmayacağı anlamına gelmemektedir. Kortikosteroidler sadece zor KH olgularına verilmelidir,<sup>54</sup> bunlar; IVIG direnci olan, HLH bulgusu olan, şok bulgusu olan, Kobayashi skoru >5 üstünde olan, 1 yaş altı hastalardır<sup>55</sup>. Kortikosteroid tedavisi 0.8 mg/kg/doz'dan günde 2 kez CRP değeri düşene kadar 5-7 gün intravenöz yolla daha sonra devamında 2 mg/kg/gün dozundan oral yolla 2-3 hafta azaltılacak şekilde devam edilmelidir. İkinci bir yaklaşımla kortikosteroid kullanımı metilprednizolon 10-30 mg/kg/gün 3 gün boyunca günde bir kez (maksimum 1 g/gün) intravenöz yolla ve ardından 7. güne kadar veya CRP normaleşene kadar günde 2 mg/kg oral prednizon/prednizolon; sonra 2-3 hafta içinde azaltılarak kesilmesi planlanır. Dirençli olgularda diğer tedavi seçenekleri TNF alfa inhibitörleri (infliksimab) önerilmekle birlikte, anakinra ve plazma değişimi ile birlikte siklosporin, siklofosfamid ve metotretsat gibi DMARD' ların kullanımı bireysel olarak tavsiye edilmez. Dev anevrizmaların varlığında (iç çap 8 mm veya Z skoru < 10 ve / veya koroner arter stenozu) ilk heparinizasyondan sonra (aspirine ek olarak) varfarin verilmelidir; heparin, INR değeri 2-3 arasına ulaşıldığında kesilebilir. Düşük moleküler ağırlıklı heparin, güvenli varfarinizasyonun zor olabileceği infantlarda daha uygun bir tedavidir KH nedeniyle IVIG alan hastalara, en az altı ay sonra canlı aşı uygulanmalıdır.

Tablo 7. Rekürren Ateş ve Periyodik Ateş Sendromlarındaki Farklılıklar

	Otoinflamatuvar Hastalıklar					SJIA	Kawasaki Hastalığı
	PFAPA	FMF	CAPS	TRAPS	MVK		
<b>Ateş Paterni</b>	3-5 gün Periyodisite var	6-72 saat	3-7 gün	7-21gün	3-5 gün	En az 2 hafta	En az 5 gün
<b>Kalıtım Paterni</b>	Poligenik	Otozomal Resesif	Otozomal Dominant	Otozomal Dominant	Otozomal Resesif	-	-
<b>Gen/Protein</b>	-	MEFV/ Pyrin marenostirin	CIAS1-NLRP3/ NLRP3	TNFRS1A/ TNFR55	MVK/ Mevalonat kinaz		
<b>Klinik Özellikler</b>	Servikal LAP Aft ya da Eksudatif tonsillit	Karın Ağrısı Serozit Artrit Erizipel Like Eritem (ELE)  Tonsillit olmaz ELA dışında döküntü olmaz	Artrit/Artralji, Ürtiker İşitme Kaybı Papil Ödem  Kemik bulguları Ürtikeryal döküntü	Gezici Myozit Periorbital ödem Konjonktivit Migratuvar Döküntü	İshal Kusma Servikal LAP HSM Döküntü Artrit Karın Ağrısı	Döküntü artrit	Pürülan olmayan konjonktivit Eksudatif tonsillit LAP Döküntü Mukozal değişiklik
<b>Tanı için yapılması spesifik test</b>	Spesifik test yoktur.	Mutasyon analizi	-Kemik deformiteleri için görüntüleme -Mutasyon analizi Mozaisizm beklenir.	Mutasyon analizi	-Atakta idrar organik asitleri -Mutasyon analizi	Spesifik test yoktur.	EKO
<b>Tedavi Farklılıkları</b>	Kolşisin ateş sıklığını azaltır. Atakta Kortikosteroid Tonsillektomi	Kolşisin IL-1 inhibisyonu	IL-1 inhibisyonu Soğuktan kaçınma	Kortikosteroid IL-1 inhibisyonu Anti-TNF analogları IL-6 inhibisyonu	Kortikosteroid IL-1 inhibisyonu Anti-TNF analogları IL-6 inhibisyonu	Kortikosteroid IL-1 inhibisyonu	IVIG Kortikosteroid
<b>izlem</b>	6 yaştan sonra geçmesi beklenir	Kolşisin ömür boyu kullanır.	Kronik seyirlidir	Kronik seyirlidir	Kronik seyirlidir	Bazı hastalar Monofazik Bazıları polifazik Bazıları da kronik persistan seyirlidir	Tekrarlaması beklenmez
<b>Amiloidoz Riski</b>	-	***	**	**	*	*_	-

## Kaynaklar

1. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):1071-1077. doi:10.1097/00006454-200211000-00020
2. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician*. 2017;63(10):756-762. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025800> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5638471>
3. Antón-martín P, Movilla RO, Martín SG, Allende LM. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? Published online 2011:1563-1568. doi:10.1007/s00431-011-1479-5
4. Thomas KT, Feder HMJ, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135(1):15-21. doi:10.1016/s0022-3476(99)70321-5
5. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-1032. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215048
6. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever , aphthous stomatitis , pharyngitis , and cervical adenitis ( PFAPA ) syndrome in children and adults : a narrative review. 2019;1:11-17.
7. Russo RAG, Brogan PA. Monogenic autoinflammatory diseases. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(11):1927-1939. doi:10.1093/rheumatology/keu170
8. Ozen S. What's new in autoinflammation? *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12). doi:10.1007/s00467-018-4155-4
9. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):222-237. doi:10.1038/s41584-020-0377-5
10. Sag E, Demirel D, Demir S, et al. Performance of the new 'Eurofever/PRINTO classification criteria' in FMF patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(1):172-175. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.08.004
11. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-398. doi:10.1093/rheumatology/ken509
12. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med*. 1974;291(18):934-937. doi:10.1056/NEJM197410312911804
13. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1974;291(18):932-934. doi:10.1056/NEJM197410312911803
14. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol*. 2011;38(3):516-518. doi:10.3899/jrheum.100718
15. Keitzer R, Burmester GR, Roesler J. "Periodic fever" without fever: two cases of non- febrile TRAPS with mutations in the TNFRSF1A gene presenting with episodes of inflammation or monosymptomatic amyloidosis. Published online 2006:958-960. doi:10.1136/ard.2005.043570
16. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):1116-1121. doi:10.1002/art.37827
17. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(5):349-368. doi:10.1097/00005792-200209000-00002
18. Schmaltz R, Vogt T, Reichrath J. Skin manifestations in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Dermatoendocrinol*. 2010;2(1):26-29. doi:10.4161/derm.2.1.12387
19. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1599-1605. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201271
20. Haar N Ter, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-685. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201268
21. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(3):133-144.

22. van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):301-310. doi:10.1097/MD.0b013e318190cfb7
23. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999;22(2):175-177. doi:10.1038/9691
24. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet*. 1999;22(2):178-181. doi:10.1038/9696
25. Kallianidis AF, Ray A, Goudkade D, Fijter JW De. Amyloid A amyloidosis secondary to hyper IgD syndrome and response to IL-1 blockade therapy. 2016;(1):43-46.
26. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636-1644. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207546
27. Schulert GS, Bove K, McMasters R, Campbell K, Leslie N, Grom AA. 11-Month-Old Infant With Periodic Fevers, Recurrent Liver Dysfunction, and Perforin Gene Polymorphism. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1173-1179. doi:10.1002/acr.22527
28. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*. 2004;20(3):319-325. doi:10.1016/s1074-7613(04)00046-9
29. Landman-parker J, Hentgen V, Marlin S, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic. Published online 2008.
30. Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, Hoffman HM. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1245-1250. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.035
31. Kimura Y, Vastert SJ. *17 - Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2021. doi:10.1016/B978-0-323-63652-0.00017-3
32. Saper VE, Chen G, Deutsch GH, et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(12):1722-1731. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216040
33. Schulert GS, Yasin S, Carey B, et al. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2019;71(11):1943-1954. doi:10.1002/art.41073
34. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-392.
35. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol*. 2008;35(2):343-348.
36. Baszisz KW, Singh G, White A, Thatayatikom A. Recurrent cardiac tamponade in a child with newly diagnosed systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Rheumatol Pract reports Rheum Musculoskelet Dis*. 2012;18(6):304-306. doi:10.1097/RHU.0b013e3182685857
37. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):745-752. doi:10.1002/acr.21889
38. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collabora. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016;68(3):566-576. doi:10.1002/art.39332
39. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc Health Med Ther*. 2017;Volume 8:125-135. doi:10.2147/ahmt.s109495
40. Rowley AH, Wolinsky SM, Relman DA, et al. Search for highly conserved viral and bacterial nucleic acid sequences corresponding to an etiologic agent of kawasaki disease. *Pediatr Res*. 1994;36(5):567-571. doi:10.1203/00006450-199411000-00003

41. Rowley AH. The etiology of Kawasaki disease: superantigen or conventional antigen? *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(1):69-70. doi:10.1097/00006454-199901000-00018
42. Cannon CP, Cardiac A. AHA Scientific Statement 1157. Published online 2015:2747-2757. <http://circ.ahajournals.org>
43. Taubert KA. Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. *Am J Dis Child*. 1990;144(11):1218-1219. doi:10.1001/archpedi.1990.02150350050022
44. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(5):689-697. doi:10.1016/j.berh.2009.08.010
45. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1
46. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
47. Ozdemir H, Ciftçi E, Tapisiz A, et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *J Trop Pediatr*. 2010;56(4):260-262. doi:10.1093/tropej/fmp110
48. Burns JC, Mason WH, Glode MP, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr*. 1991;118(5):680-686. doi:10.1016/s0022-3476(05)80026-5
49. Facc ABA, Fwacp MOA, Mbbs OYK. Reactivation of BCG scar as a useful tool in the diagnosis of Kawasaki 's disease : A case report. 2017;4(1):2016-2017.
50. Wang S, Best BM, Burns JC. Periungual desquamation in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):538-539. doi:10.1097/INF.0b013e3181945984
51. Sung RYT, Ng Y-M, Choi K-C, Mok GCF, Cheng YW, Ho MHK. Lack of association of cervical lymphadenopathy and coronary artery complications in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(6):521-525. doi:10.1097/01.inf.0000215263.96289.1c
52. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1):86-92. doi:10.1016/j.jacc.2010.08.619
53. De Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease-the SHARE initiative. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(4):672-682. doi:10.1093/rheumatology/key344
54. Ae R, Abrams JY, Maddox RA, et al. Corticosteroids Added to Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment for the Prevention of Coronary Artery Abnormalities in High-Risk Patients With Kawasaki Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(17):e015308. doi:10.1161/JAHA.119.015308
55. Wu S, Long Y, Chen S, et al. A New Scoring System for Prediction of Intravenous Immunoglobulin Resistance of Kawasaki Disease in Infants Under 1-Year Old. *Front Pediatr*. 2019;7:514. doi:10.3389/fped.2019.00514

# Nötropenik Ateş

## Neutropenic Fever

Dr. Sare İlbay\*

\*Uzman Doktor, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü

### ÖZET

Nötropenik ateş (febril nötropeni), kemoterapiye bağlı nötropeni gelişen hastalarda önemli bir klinik durumdur ve enfeksiyon riski yüksek olan hastalar için hayati tehlike arz edebilir. Nötropenik ateşin yönetimi, hastanın klinik durumu, nötropeni derinliği, enfeksiyon belirtileri ve olası patojenlere yönelik dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Vücut sıcaklığının bir kez  $38,3^{\circ}\text{C}$  üzerinde olması ya da en az bir saat süreyle  $38^{\circ}\text{C}$  üzerinde seyretmesi febril nötropeni olarak tanımlanır. Ağır nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS)  $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi olarak adlandırılır. Bu hastalarda bağışıklık sistemi enfeksiyonları lokalize edemediği için ateş, bazen tek enfeksiyon belirtisi olabilir. Febril nötropeni, kanser hastalarında ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda enfeksiyon riski yüksek olup, özellikle bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar yaygındır. Tanı koyarken kan kültürleri, tam kan sayımı, görüntüleme yöntemleri ve mikrobiyolojik incelemeler yapılır. Tedavi, genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlar ve enfeksiyon odağına göre şekillendirilir.

**Anahtar kelimeler:** Nötropenik ateş, febril nötropeni, mutlak nötrofil sayısı.

### ABSTRACT

Neutropenic fever represents a critical clinical condition in patients with chemotherapy-induced neutropenia and poses a significant risk of morbidity and mortality due to the high susceptibility to infections. The management of febrile neutropenia necessitates a meticulous evaluation of the patient's clinical status, the degree of neutropenia, clinical signs of infection, and potential pathogens. Febrile neutropenia is characterized by a single oral temperature measurement exceeding  $38.3^{\circ}\text{C}$  or a temperature of  $38^{\circ}\text{C}$  or higher sustained for at least one hour. Profound neutropenia is defined as an absolute neutrophil count (ANC) falling below  $100/\text{mm}^3$ . In such cases, due to the impaired ability of the immune system to localize and contain infections, fever may be the sole clinical manifestation of an underlying infection. This condition is a significant cause of morbidity and mortality in cancer patients. The risk of infection is markedly elevated, with bacterial, viral, and fungal infections being particularly prevalent. Diagnostic evaluation involves obtaining blood cultures, performing a complete blood count, utilizing imaging techniques, and conducting microbiological investigations. Empirical treatment typically commences with broad-spectrum antibiotics and is subsequently refined based on the identification of the infection source.

**Key words:** Neutropenic fever, febrile neutropenia, absolute neutrophil count.

Nötropenik ateş (febril nötropeni); kemoterapiye bağlı nötropeni (mutlak nötrofil sayısının [MNS] 500/mm,<sup>3</sup>ün altında olması veya 1000/mm,<sup>3</sup>ün altında olup 48 saat içinde 500/mm,<sup>3</sup>ün altına düşmesi öngörülen) gelişen hastalarda oral yoldan ölçülen vücut sıcaklığının bir kez 38,3°C ve üzerinde olması ya da en az 1 saat süreyle 38°C ve üzerinde seyretmesi şeklinde tanımlanır. Ağır nötropeni MNS'nin 100/mm,<sup>3</sup> ve altında olmasıdır ancak bu halde doğrulama için periferik yayma ile değerlendirme önerilir. Fonksiyonel nötropeni, nötrofil sayısı normal olsa da hematolojik malignitenin var olan nötrofil fonksiyonlarını olumsuz etkilemesi nedeniyle söz konusudur ve artmış enfeksiyon riski oluşturur. Nötropenik kanser hastalarında ateş olmaksızın, lokalize enfeksiyon düşündürülen semptom ve bulgu olması da febril nötropeni gibi ele alınmalı ve yönetilmelidir.

Gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen febril nötropeni halen kanser hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Solid tümörü olup kemoterapi alan çocuk hastaların tedavi ilişkili nötropenik epizodlarının %10-50'sinin ateş ile komplike olduğu bildirilmiştir. Hematolojik malignitesi olan çocuklarda bu oran %80'i bulur. Nötropenik ateşi olan çocuk hastalarda kanıtlanmış enfeksiyon sıklığı %10-50'dir ve bakteriyemi en sık kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyondur. Kanıtlanmış enfeksiyonların %15-35'ini bakteriyel, %35-60'ını viral, %3-5'ini fungal patojenler oluşturmaktadır. Viral ve bakteriyel eş zamanlı enfeksiyon sıklığı literatürde %13-33 olarak bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda mortalite %0,75-3 olarak saptanmıştır. Nötropenik ateş sıklığı; malignitenin tipi, yayılımı, kemoterapi yoğunluğu ve kemoterapinin kemik iliği ve mukozal bütünlük üzerine olumsuz etki potansiyeli, profilaktik granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımına bağlı olarak değişir. Ayrıca mukozal bütünlüğünün bozulması, malnütrisyon, sık hastaneye yatış, antibiyotik maruziyeti ve santral kateter varlığı enfeksiyon riskini arttıran durumlardır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında nötropenik ateş epizodlarının en sık indüksiyon tedavileri sırasında ve sitozin arabinozid ile görüldüğü bildirilmiştir. Nötropeni şiddeti ve süresi, enfeksiyon riski ve mortaliteyi belirleyen en önemli parametredir. MNS 500-1500/mm,<sup>3</sup> aralığında iken enfeksiyona yatkınlık oluşsa da, MNS 100/mm,<sup>3</sup>ün altına düştüğünde ve ağır nötropeni 7 günden uzun sürdüğünde bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski en yüksektir. Antibiyotik profilaksisi alan ve yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotik maruziyeti olan hastalarda dirençli Gram pozitif ve negatif mikroorganizmalar ile enfeksiyon sıklığı artmaktadır.

Nötropenik ve ateşi olan kanser hastasının değerlendirmesine ayrıntılı öykü ve tam bir fizik muayene ile başlanmalıdır. Ateşe eşlik eden semptomlar sorgulanmalı, son kemoterapi zamanı ve rejimi, profilaktik antibiyotik kullanımı, hasta bireylerle teması olup olmadığı öğrenilmelidir. Hastanın yaşadığı şehir, hastaneye ve yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü, daha önceki kültürlerindeki üremeler dirençli patojenler için riski öngörmede önemlidir. Diyet ve çevresel maruziyet (pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi, evcil ve yabani hayvan teması, içme suyu alışkanlıkları gibi) hakkındaki sorular, nadir patojenler ile karşılaşmış olma hakkında fikir verebilir. Nötropeni varlığında enflamatuvar yanıt yetersizdir, bağışıklık sisteminin enfeksiyonu lokalize etme yetisi azalır, ateş tek klinik bulgu olabilir. Vücut sıcaklığı yanında kan basıncı başta olmak üzere tüm yaşamsal bulgular değerlendirilmelidir. Fizik muayenede bulgular silik olsa da özellikle orofarenks, dış kulak yolu ve kulak zarı, akciğerler, perine, perianal bölge, cilt, tırnaklar, santral kateter giriş yeri ve hattı dikkatle incelenmelidir.

Nötropenik ve ateşi olan kanser hastalarının laboratuvar değerlendirmesi için, başvuruda tam kan sayımı, serum kreatinin düzeyi, kan üre azotu, transaminazlar, santral venöz kateterin her lümeninden ayrı ayrı ve bir periferik venden kan kültürleri alınmalıdır. Ateşi ve nötropenisi devam eden hastalarda antibiyotik değişikliği yapılacaksa öncesinde kan ve kateter kültürleri tekrarlanmalıdır. Santral kateter kültüründe daha önce herhangi bir mikroorganizma üremiş ise, tedavi değişikliği öncesi yeniden kültür alınıp alınmayacağı değerlendirilmelidir. Kan ve kateter kültürleri dışındaki diğer mikrobiyolojik tetkikler ile görüntülemeler, ilişkili klinik semptom ve bulgu varsa planlanmalıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları varsa viral patojenler için nazal aspirat ya da sürüntü örneği, ishal varsa rotavirus ve diğer viral gastroenterit etkenleri ile *Clostridium difficile* (*C. Difficile*) toksin için dışkı örneği alınmalıdır. Başvuru sırasında temiz ya da orta akım idrar verebilecek hastalardan ve dizüri, hematüri, inkontinans, sık idrara çıkma gibi üriner sisteme ait semptomları olan hastalardan idrar tetkiki ve kültürü çalışılmalıdır. Nötropenik hastanın idrar tetkikinde piyüri olmayabileceği akılda tutulmalıdır. İdrar örneğinin beklenmesi ampirik antibiyotik başlamayı geciktirmemelidir. Cilt lezyonları var ise bunlardan biyopsi ve kültür alınması değerlendirilmelidir. Ağır nötropenik hastalarda göğüs radyografisinde infiltrasyon saptama olasılığı düşük olsa da, alt solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulguları (öksürük, göğüs ağrısı, dispne, takipne, hipoksi gibi) olan hastalarda göğüs radyografisi istenmelidir. Nötropeni ve karın ağrısı varlığında nötropenik enterokolit (tifilit) açısından abdomen ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülemesi yapılmalıdır. Nötropeni ve ateşi 96 saatten uzun süren ya da geniş antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan hastalarda mantar enfeksiyonunu değerlendirmek amacıyla toraks BT, abdominal ultrasonografi ve serum galaktomannan gibi fungal belirteçler planlanmalıdır. İnvazif mantar enfeksiyonu için yüksek riskli hastalarda nötropeni sırasında galaktomannanın seri ölçümlerinin tanıda yararlı olduğu gösterilmiştir. Lokalize edici belirti ve bulgu yoksa invazif mantar enfeksiyonu taraması için paranazal sinüs BT rutin olarak önerilmemektedir. Radyolojik olarak saptanan mantar enfeksiyonu için şüpheli lezyonlardan biyopsi yapılırsa, biyopsi örneğinden Gram boyama, bakteri ve mantar kültürleri ile histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

Nötropenik kanser hastasında hastanın kendi bakteriyel florasında bulunan bakteriler enfeksiyon etkeni olabilir. Hastanede yatış, antibiyotik maruziyeti ve kemoterapi rejimi flora bakterilerinin yerini patojen bakterilerin almasına neden olur. Bu hastalarda Gram pozitif koklar en sık patojenler olmasına karşın, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella* türleri hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açar. Ampirik antibiyotik seçiminde bu Gram negatif bakteriler göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotik maruziyeti ile indüklenebilir direncin hızla geliştiği *Enterobacter* ve *Serratia* türlerinin sıklığının arttığı gözlenmektedir. Santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonlarda sıklıkla koagülaz negatif stafilokoklar etkindir. Bu patojenle oluşan enfeksiyonlar genellikle yavaş seyirlidir, hayatı tehdit eder sonuçlar doğurmaz. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) gibi diğer Gram pozitif koklarla oluşan enfeksiyonlar fulminan seyredebilir, hızla tedavi edilmelidir. Oral mukoziti olan hastalarda viridans streptokoklar (en sık *Streptococcus mitis* [*S. mitis*] ve *Streptococcus sanguinis* [*S. sanguinis*]) patojen olabilir, hızla septik şok ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişebilir, uygun antibiyotik tedavisine ve bakteriyeminin kontrol altına alınmasına rağmen şok görülebilir. Anaerobik bakteriler

(*Bacteriodes* ve *Clostridium türleri*) nadiren etken olarak saptanır, bakteriyeminin polimikrobiyal ve ağır seyirli olması olasıdır. Daha çok intraabdominal abse, peritonit, perirektal selülit etkenidirler. *C. perfringens* travmatik veya cerrahi bir yaradan ya da intraabdominal bir odaktan başlayarak miyonekroz ve şokun eşlik ettiği hızlı seyirli nekrotizan fasiit etkenidir. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) toksini aracılığıyla hafif ishalden toksik megakolona kadar geniş spektrumda hastalık yapar. Uzamış nötropeni varlığında en sık *Candida* ve *Aspergillus türleri* *Candida albicans* (*C. albicans*) ve *Aspergillus fumigatus* [*A. fumigatus*] ile olmak üzere fırsatçı mantar enfeksiyonları riski belirgin artar. Ciddi hastalık yaratabilecek diğer mantarlar *Mucor*, *Fusarium* ve dematisiyöz küf mantarlarıdır. Küfler normal flora elemanı değildir, immün baskılanma durumunda kolonize olarak hastalığa neden olabilirler. Nötropenik hastada invazif mantar enfeksiyonlarında mortaliteyi %30 gibi yüksek oranlarda bildiren yayınlar mevcuttur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır. Kanser hastalarında önemli bir diğer patojenik mantar *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*)'dir. Özellikle steroid içeren kemoterapi rejimleri alan hastalarda, yaygın akciğer infiltrasyonu ve hipoksinin eşlik ettiği hızlı ilerleyen pnömoni varlığında akla gelmelidir. Nötropenik kanser hastalarında viral enfeksiyonlar da önemli morbidite nedenidir. Herpes simpleks virus (HSV) ve varisella zoster virus (VZV) hematolojik malignitesi olan hastalarda en sık viral patojenlerdir. İndüksiyon kemoterapisi alan ve relaps hastalığı olan hastalarda sıklığın arttığı bildirilmiştir. Parazitlerden *Cryptosporidium* ağır ve uzamış ishali olan kanser hastalarında akla gelmelidir.

Nötropenik ateş ampirik antibiyotik tedavisinde ağır seyredebilecek enfeksiyonlara yol açan *Pseudomonas türlerine* karşı bakterisidal etkinliği olan antibiyotikler seçilmelidir. Piperasilin-tazobaktam veya sefepim ile monoterapi şeklinde ampirik tedaviye başlanabilir. Seftazidim nötropenik ateşin ampirik tedavisinde monoterapide tercih edilmemelidir. Ancak seftazidime duyarlı Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmalar söz konusu ise tercih edilebilir. Karbapenemler *Enterobacter türlerinde* karbapenem direncini indüklemek adına ilk sıra tedavide tercih edilmemelidir. Başlangıç tedavisi olarak monoterapi ya da genişletilmiş antibiyotik rejimine karar verilirken; öngörülen patojenler, bölgesel direnç paternleri ve hasta temelli ağır enfeksiyon için risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Hastalığın şiddeti, daha önceki kolonizasyonlar ve direnç paterni, görünür kateter ilişkili enfeksiyon varlığı, profilaktik antibiyotik kullanımı hastaya özgü önemli verilerdir. Hipotansiyon, septik şok bulguları, görünür kateter ilişkili enfeksiyon (kateter tünel ya da cep enfeksiyonu) mevcutsa, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ile kolonizasyon öyküsü, viridans streptokoklar için yüksek risk (ağır mukozit, kemoterapi rejiminin sitarabin içermesi, akut myeloid lösemi [AML] varlığı veya kinolon profilaksisi) söz konusuysa başlangıç tedavisine vankomisin eklenmelidir. Gram negatif bakterilere karşı etkin ikinci antibiyotik (örneğin; amikasin) çoklu ilaç dirençli mikroorganizma ile kolonizasyon ya da enfeksiyon öyküsü olan veya klinik olarak stabil olmayan hastalarda düşünülmelidir. Uygun antibiyotiklerle hızla tedaviye başlanması sepsis, septik şok, ARDS, organ yetmezliği ve ölüm riskini azaltır. İlaç allerjisi, karaciğer ve böbrek yetmezliği varlığı tedavi seçiminde kısıtlamalara neden olabilir.

Nötropenik ateş başlangıç tedavisinde oral antibiyotik kullanımının, belirgin bakteriyel odak ve hastalık belirtisi olmayan, kemik iliğinin hızlı geri dönüşü öngörülen düşük

riskli erişkin hastalarda etkinliği kanıtlanmıştır. Çocuklarda oral antibiyotikler ile tedavinin etkinlik ve güvenliliğine ilişkin çalışmalar yeterli kanıt düzeyine henüz ulaşmamıştır. Kanser tanısı olan ve hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) yapılan çocuklarda ateş ve nötropenin yönetimi kılavuzunda, düşük riskli, oral antibiyotiğe uyum sağlayabilecek çocuklarda, yakın izlem ile oral antibiyotiklerin başlangıç ve “stepdown” (azaltma) tedavisinde tercih edilebileceği belirtilmiştir. Literatürde nötropenik ateş risk sınıflaması yapılan çalışmalarda HSCT, AML, indüksiyon tedavisindeki ALL, Burkitt lenfoma, progresif, relaps hastalık, 5 yaşından küçük olmak, santral kateter varlığı, >38,5°C ateş, hipotansiyon, takipne, hipoksi, bilinç değişikliği, ağır mukozit, karın ağrısı, kusma, fokal enfeksiyon bulgusu, hemoglobin <7-9 gr/dL, trombosit <50.000/mm., C-reaktif protein >50-90 mg/L, yeni göğüs radyografisi değişikliği gibi parametreler ağır hastalık için yüksek riskli durumlar olarak kabul edilmiş, bu parametrelerle skorlama sistemleri oluşturulmaya çalışılmıştır. Ancak söz konusu çalışmalarda farklı kriterler ve kesim noktaları kullanıldığı için genel geçerli kurallar oluşturulamamıştır. Ayrıca çocuklarda oral antibiyotik kullanımı uygun antibiyotiğin likid formülasyonunun olmayışı, küçük çocuklarda uyum sorunları, mukozit varlığında ilaç emiliminde değişiklik ve biyoyararlanımın değişmesi gibi nedenlerle güçleşmektedir.

Nötropenik ateşe yönelik tedavi başlangıcından itibaren hastanın tedavi yanıtı, ikincil enfeksiyonlar, antibiyotik yan etkileri açısından sürekli ve dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Pediatrik nötropenik ateş kılavuzuna göre, 48. saatte kan kültüründe üreme olmayan, en az 24 saattir ateşsiz izlenen hastaların kemik iliği geri dönüş (recovery) belirtileri başladıysa (MNS>100 hücre/mm.) antibiyotik tedavisi kesilebilir. Ancak hastalık semptomları devam ediyorsa tedaviye devam edilmelidir. Başlangıç tedavisine vankomisin ve/veya Gram negatif spektrumlu ikinci bir antibiyotik eklenmiş hastalarda, ateşsiz ve klinik olarak stabilse, klinik ve mikrobiyolojik enfeksiyon odağı yoksa, başlangıçta alınan kültürlerde 48 saat sonra üreme olmadıysa bu antibiyotikler kesilebilir, nötropeni düzeline kadar antipsödomonal antibiyotiğe devam edilmelidir. Klinik veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı mevcutsa, odağa yönelik uygun antibiyotik rejimiyle devam edilmelidir. Ateşsiz, klinik olarak iyi izlenen ancak nötropenik durumu devam eden hastalarda tedavi sonlandırma kararı daha güçtür. Bu kılavuza göre, 48. saatte kan kültüründe üreme olmamış, en az 24 saat süreyle ateşsiz izlenen düşük riskli çocuklarda, yakın takip de mümkünse kemik iliğinin geri dönüşü beklenmeden tedavi sonlandırılabilir. Bu önerinin tersine, bu halde ateşin tekrarı önlemek için klinisyenler çoğunlukla tedaviye devam etme eğilimindedir.

Ateşi devam eden, ancak ateş etyolojisi aydınlatılamamış olan hastalar yeni gelişen semptom ve bulgular için günlük değerlendirilmelidir. 3-5. günde nötropeni ve ateşi devam eden, ancak klinik olarak iyi olan hastalarda başlangıç tedavisiyle devam edilebilir. Hatta başlangıç tedavisinde vankomisin veya Gram negatif spektrumlu ikinci bir antibiyotik varsa bunların kesilmesi düşünülebilir. Ateşi devam eden hastada klinik olarak kötüye gidiş gözleniyorsa vankomisin almıyorsa eklenmeli, ayrıca olası antimikrobiyal direnç göz önünde bulundurularak ampirik tedavi genişletilmeli, anaerob bakterileri ve mantarları kapsayacak şekilde antimikrobiyal tedavi düzenlenmelidir. Kılavuzlarda invazif fungal enfeksiyon için yüksek riskli hastalarda devam eden nötropeni ve 96 saatten daha uzun süren odağı olmayan ateş

varlığında antiküf etkinliği de olan bir antifungal ajan eklenmesi önerilmektedir. Bu yaklaşımın kanıtlanmış invazif fungal enfeksiyon ve ilişkili mortaliteyi azalttığı görülmüştür. İnvazif fungal enfeksiyon için yüksek risk yaratan durumlar; AML, yüksek riskli ve relaps ALL, allojeneik HSCT sırasında, HSCT sonrası ilk 1 yıl içinde T hücre yeniden yapılanmasının gerçekleşmemesi, *graft versus host* hastalığı önleme ya da tedavisine yönelik immünsupresif ilaç kullanımı, yüksek doz kortikosteroid ve ağır myelosupresyon yapan kemoterapi, uzamış ağır nötropenidir (7 günden daha uzun süre MNS<100/mm, olması). Ayrıca büyük çocuklarda invazif fungal hastalık daha sıktır. Pediatrik nötropenik ateş kılavuzunun 2023 güncellemesinde, invazif fungal enfeksiyon için düşük riskli hastalarda nötropeni ve 96 saatten uzun süren ateş varlığında ampirik antifungal tedavi başlanmaması; HSCT alıcıları dışındaki antifungal profilaksi almayan yüksek riskli hastalarda klinik ve radyolojik olarak mantar enfeksiyonu değerlendirmesinin sonuçlarının beklenerek antifungal tedavi planlamasının yapılmasının uygun olabileceği belirtilmiştir. Lipozomal amfoterisin-B ve ekinokandinler çocuklarda çalışılmış ve etkinliği gösterilmiş antifungallerdir. Nötropenik ateş yönetiminde ampirik antifungal tedavide öneriler lipozomal amfoterisin-B veya kaspofungin tercih edilmesi yönündedir. Nötropenik ateş ile izlenen kanser hastası çocuklarda kaspofunginin lipozomal amfoterisin-B ile kıyaslandığı çalışmalarda etkinlikleri benzer bulunmuştur. Vorikonazol, posakonazol ve itraconazolün etkinliği erişkinlerde kanıtlanmıştır, çocuklarda kullanımına ilişkin çalışmalar hızla artmaktadır. Antifungal profilaksi alan nötropenik kanser hastalarında ampirik antifungal tedavi ile ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte, tedavide profilaktik antifungal ilaçtan farklı bir sınıftan antifungal ilaç tercih edilmesi önerilmektedir.

Nötropenik ateş tedavisinde özellikle viral enfeksiyon kanıtı yoksa antivirallerin yeri yoktur. Herpes simpleks virus (HSV) ve Varisella zoster virus (VZV) lezyonlarına yönelik tedavi verilmesi iyileşme süresini kısaltır. Bu lezyonlar ateşin nedeni olmasa da, bakteri ve mantarların girişi için fırsat yaratması açısından önemlidir. Sitomegalovirus (CMV) nötropenik ateşin nadir bir nedenidir. CMV enfeksiyonu şüphesi varsa kanda ve organa özgü örneklerde viral yük çalışılmalıdır. Tedavide gansiklovir, foskarnet veya sidofovir seçilebilir. Gansiklovirin kemik iliği supresyonu, foskarnet ve sidofovirin nefrotoksisite gibi yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. İnfluenza saptanan hastalar ile influenza olduğu bilinen bireyle teması olan veya influenza salgını sırasında solunum yolu semptomları olan hastalara oseltamivir, zanamivir gibi özgün bir antiviral ilaç başlanmalıdır. Respiratuvar sinsityal virus (RSV) ile solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanım onayı bulunan ribavirinin çocuk kanser hastalarında kullanımının etkinliği ve güvenilirliğine yönelik randomize kontrollü çalışmalar yoktur. İlgili kılavuzlarda HSCT yapılmakta olan hastaların üst solunum yolu enfeksiyonları, HSCT alıcısı olup ağır alt solunum yolu enfeksiyonu için yüksek riskli (lenfopeni, total vücut radyoterapisi, sigara kullanım öyküsü) hastalar ve alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmiş HSCT alıcısı hastalarda intravenöz immünglobulin ile birlikte aerosolize, oral veya intravenöz ribavirin kullanımı önerilmektedir. Aerosolize ribavirinin yüksek tedavi maliyeti nedeniyle kullanımının bronkoalveoler lavaj sıvısında RSV gösterilmiş HSCT alıcısı pnömoni olguları ile sınırlandırılması önerilmektedir. Ülkemizde aerosolize ribavirin bulunmamaktadır. Ribavirinin en önemli yan etkisi hemolitik anemidir bu nedenle ribavirin kullanan hastaların yakın izlemi gerekir.

Nötropenik ateş tedavisinde hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımının mortalite üzerine olumlu etkisi kanıtlanmamıştır. Erişkin ve çocuk toplam 1553 febril nötropeni olgusu içeren, tedavide antibiyotiğe ek olarak G-CSF uygulanmış olan hastalar ile yalnız antibiyotik verilmiş olan hastaların karşılaştırıldığı bir derlemede, G-CSF alan hastalarda nötropeni, antibiyotik kullanım ve hastanede yatış sürelerinin, ateşli gün sayısının daha kısa olduğu ancak tüm nedenler ve enfeksiyon ilişkili mortalite üzerine olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) nötropenik ateş kılavuzunda hematopoetik büyüme faktörlerinin nötropenik ateş tedavisinde rutin kullanımı önerilmemekte, nötropenik hastada ateş için yüksek risk (daha önce nötropenik ateş geçirmiş olma, komorbidite varlığı, zayıf beslenme durumu, antibiyotik profilaksisi almama) öngörülüyorsa kemoterapi sonrası profilaktik kullanımı önerilmektedir.

Antimikrobiyal tedaviye yanıt alınamayan nötropenik ateşli hastaların tedavisinde, granülosit transfüzyonu enfeksiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Literatürde sağkalım ve enfeksiyonun kontrolü üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalar vardır. 1975-2015 yılları arasında yapılmış 10 randomize kontrollü çalışmadan 587 olgunun dahil edildiği bir derlemede 30. gün ve sonrası için mortaliteyi azalttığını ve enfeksiyona klinik yanıtı hızlandırdığını gösterir yeterli kanıt olmadığı, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi olumlu etkilemiş olabileceği belirtilmiştir.

## **Nötropenik hastada enfeksiyonları önlemeye yönelik yaklaşımlar**

Solid tümör, hematolojik malignite, HSCT ile izlenen hastaların nötropenik ancak ateşsiz oldukları dönemde enfeksiyonları önlemeye yönelik antibiyotik profilaksisi kullanımı için ilgili pediatrik kılavuzlarda rutin bir öneri yoktur. Daha eski konsensus raporlarında yoğun kemoterapi alan, 7 günden daha uzun sürecek nötropeni öngörülen AML, relaps ALL tanısı olan hastalarda florokinolonlar ile profilaksi zayıf öneri olarak yer almaktadır. 2016 yılında yayınlanmış, 101 çalışmayı kapsayan, çoğu hematolojik malignite tanılı veya HSCT yapılan, 13.579 erişkin ve çocuk hastanın dahil edildiği bir metaanalizde, antibiyotik profilaksisi kullanımının tüm nedenler ve enfeksiyon ilişkili mortaliteyi, klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyon sayısı ile ateş epizodlarını azalttığı saptanmıştır. Ancak, antibiyotik profilaksisi alan hastalarda, profilakside kullanılan antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların sıklığının arttığı belirtilmiştir. Bu metaanalize dahil edilen çalışmalarda antibiyotik profilaksisinin mikroorganizmalarda direnç gelişimine neden olmasının etkilerini değerlendirmek için yeterli izlem süresi içermediği, bulguların sürveyans çalışmaları ile desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir. Başka bir metaanalizde antibiyotik profilaksisinin mortalite üzerine etkisi olmadığı, febril nötropeni ve kan dolaşımı enfeksiyonu sıklığını azalttığı görülmüştür. Son yıllarda yayınlanan gözlemsel sürveyans çalışmalarında florokinolon profilaksisi kullanımının beta-laktam, karbapenem ve çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerle kolonizasyonu ve enfeksiyon sıklığını arttırdığı saptanmıştır. Nötropenik hastalarda dirençli Gram negatif bakterilerle enfeksiyonların kötü prognoz ile seyrettiği bilinmektedir. Ayrıca florokinolonların artropati ve santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle çocuklarda dikkatle kullanılması önerilmektedir. Bunlar göz önünde bulundurularak son yıllarda yayınlanan uzlaşi raporlarında yukarıda bahsi geçen hasta gruplarında antibiyotik profilaksinin rutin kullanımı önerilmemektedir.

Çocuk kanser hastalarında antifungal profilaksi kullanımı ile ilgili uzlaşma raporlarında, AML indüksiyon tedavisi alan hastalarda, allojeneik HSCT yapılmış hastalarda engraftman gerçekleşene kadar ve graft versus host hastalığının immünespresif ilaçlarla tedavisi sırasında, antiküf etkinliği olan ekinokandin ve azol grubu antifungal ilaçlarla (kaspofungin, vorikonazol, posakonazol) profilaksi önerilmektedir. Literatürde bu hasta gruplarında antifungal profilaksinin invazif fungal enfeksiyon sıklığı ve mortaliteyi azalttığına dair güçlü kanıtlar varken, solid tümör, ALL, otolog HSCT olan hastalarda rutin antifungal profilaksi kullanımı için yeterli kanıt yoktur.

*P. jirovecii* immün yetmezliği olan hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olur. *P. jirovecii* enfeksiyonlarını önlemeye yönelik profilaksinin kanser hastalarında enfeksiyon sıklığını ve mortaliteyi azalttığı uzun yıllardır çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. Kılavuzlarda lösemi hastalarında indüksiyon ve idame kemoterapisi aldıkları süre boyunca, HSCT yapılmış hastalarda engraftman gerçekleşip immün yeniden yapılanma gerçekleşinceye kadar (6 ay veya daha uzun süre) ve immünespresif tedavi aldıkları süre boyunca, solid tümörü olan hastalarda ise lenfopeniye neden olabilecek tedavi (yüksek doz ve uzun süreli steroid, rituksimab, alemtuzumab, radyoterapi ile kombine temozolomid) aldıkları süre boyunca trimetoprim-sulfametoksazol ile profilaksi önerilmektedir.

Kanser hastalarında invazif fungal enfeksiyonları azaltmaya yönelik önlemlerden biri, hasta odalarının havalandırma kalitesinin artırılmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından yüksek riskli immünespresif hastaların özellikle allojeneik HSCT yapılmış olan hastaların odalarında havadaki mantar sporlarını azaltmaya yönelik öneriler belirlenmiştir. Bunlar, oda içine verilen havanın yüksek verimli partikül hava (HEPA) filtresinden geçirilmesi, pozitif basınçlı, hastaya yakın bir noktadan başlayarak kapıya doğru olacak şekilde yönlendirilmiş hava akımı sağlayıcısı, oda havasının saatte 12'den fazla kez değişimi ve kapının iyi kapanmasıdır. Ayrıca hasta odasına taze ya da kuru çiçek ve bitkilerin girişi engellenmeli, hastanede inşaat faaliyeti söz konusuysa kanser hasta odalarının bu alandan uzak yerleştirilmesi, hava akımı geçirmez bariyer sistemler kurulması önerilmektedir.

Nötropenik hastalarda viral enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Çoğu viral enfeksiyonun etkin ilaç tedavisi olmadığı için korunma için alınacak önlemler önem taşımaktadır. Altı ay ve daha büyük tüm kanser hastaları ve HSCT alıcısı hastalara influenza mevsimi öncesi yıllık inaktif influenza aşısı yapılması önerilmektedir. Yoğun kemoterapi (lösemi indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi) almakta olan ve anti-B hücre antikoru tedavisi sonrası 6 ay içinde olan hastalarda yeterli aşı yanıtı oluşmayacağı için, bu hastalar bu rutin önerinin dışında tutulmuştur. Kesin tanı almış influenza olduğu bilinen bireyle teması olan hastalarda profilaksi amacıyla oseltamivir verilmelidir. RSV profilaksisi için 24 aydan küçük olup, immün sistemi yoğun şekilde baskılanmış olan hastalarda palivizumab kullanımı, diğer solunum yolu viruslarının profilaksisi için HSCT alıcısı ve lösemi tanısı olan hastalarda serum immünglobulin G düzeyi 4 gr/L altında ise intravenöz immünglobulin verilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Solunum yolu enfeksiyonu belirtisi ya da zoster gibi döküntülü hastalık bulgusu olan hasta yakını, ziyaretçi ve sağlık personelinin kanser hastası ile temasının önlenmesi, kalabalık ortamlardan sakınılması (gerekliğinde cerrahi maske kullanılması), influenza mevsimi öncesi hasta yakınları ile sağlık personeli aşılamasının yapılması,

oral poliovirus, rotavirus aşılı yapılmış ya da varisella zoster aşısı sonrası döküntü gelişmiş bireylerin hasta ile temasının engellenmesi alınabilecek diğer önlemler arasındadır.

Nötropenik kanser hastalarında kemoterapi ilişkili olarak gastrointestinal sistem mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasıyla bağırsaktan kan dolaşımına bakteriyel translokasyon ve enterokolit için artmış risk söz konusu olabilir. Düşük bakterili diyet olarak nitelendirilen nötropenik diyet, nötropenik kanser hastalarında bağırsaklara giren bakteri yükünü azaltarak enfeksiyon sıklığını ve şiddetini azaltacağı hipotezi ile önerilmiştir. Nötropenik diyetle çiğ sebzelerden, kabuğu soyulmadan tüketilen meyvelerden, pastörize olmayan süt, süt ürünü ve meyve sularından, kısa süreli pişirme ile ve hızlı hazırlanan yiyeceklerden (fast-food), şarküteri ürünlerinden, çiğ kuruyemiş ve yoğurttan sakınılması, yemeklerin ve yumurtanın iyi pişirilerek tüketilmesi önerilmektedir. Ancak, bu diyete ne zaman başlanması ve ne kadar süre devam edileceği ile ilgili veriler yetersizdir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda nötropenik diyetin, enfeksiyon sıklığı ve mortalite üzerine katkısı gösterilememiştir.

Mukozit kemoterapi ve radyoterapinin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Ağrı ve beslenmenin kısıtlanmasının yanında bakteriyemi ve mortaliteyi arttırmaktadır. Kanser hastalarında mukoziti önleme ve tedavisine yönelik temel ağız bakımı (diş eti travması yaratmadan yumuşak diş fırçası, diş ipi, ağız bakım suyu, ağız mukozası nemlendirici ürünler), bal, oral glutamin, benzydamin ve topikal morfin içeren solüsyon uygulamaları güçlü kanıt düzeyi ile önerilmektedir. Salin solüsyonu (%0,9'lük izotonik sodyum klorür) ve sodyum bikarbonat ile topikal ağız bakımının etkinliğini gösteren yeterli kanıt bulunmasa da ağız hijyeninin sağlanmasında katkısı olabileceği için öneriler arasındadır. Klorheksidin, sukralfat, intravenöz glutamin, topikal granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) uygulamaları ise önerilmemektedir. Seçilmiş hastalarda fotobiomodülasyon, kriyoterapi, keratinosit uyarıcı faktör mukozit önleyici yöntemler arasındadır.

Klorheksidinli süngerle günlük banyo yapılmasının hastane kaynaklı ve çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalarla kan dolaşımı enfeksiyonu sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak kanser hastalarında uygulanmasını öneren güçlü kanıt henüz bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Fisher BT, Sung L. The febrile neutropenic patient. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (8th ed). Philadelphia: Elsevier, 2019: 657-664.
2. Fisher BT, Sung L. Management principles for patients with neutropenia. In: Steinbach WJ, Green MD, Michaels MD, Danziger-Isakov LA, Fisher BT (eds). Pediatric Transplant and Oncology Infectious Diseases (1st ed). Philadelphia: Elsevier, 2021: 56-62.
3. Ardura MI, Koh AY. Risk factors and infectious agents in children with cancer: fever and granulocytopenia. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (6th ed). Philadelphia: Elsevier, 2023: 596-604.
4. Michaels MG, Chong HJ, Green M. Infections in immunocompromised persons. In: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Tasker RC, Shah SS, Wilson KM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (21st ed) Vol 1. Philadelphia: Elsevier, 2020: 1403-1405.
5. Waghmare A, Englund JA. Respiratory viruses. In: Steinbach WJ, Green MD, Michaels MD, Danziger-Isakov LA, Fisher BT (eds). Pediatric Transplant and Oncology Infectious Diseases (1st ed). Philadelphia: Elsevier, 2021: 148-154.
6. Lehnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2082-2094.
7. Lehnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2023 update. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1774-1785.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. (Infectious Diseases Society of America). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
9. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD003039.
10. Lehnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* 2021; 6: e270-280.
11. Lehnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for antibacterial prophylaxis administration in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 226-236.
12. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1: CD004386.
13. Lehnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Clinical practice guideline for systemic antifungal prophylaxis in pediatric patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3205-3216.
14. Proudfoot R, Philips B, Wilne S. Guidelines for the prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) in children with solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39: p 194-202.
15. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2397-2404.
16. Moody KM, Baker RA, Santizo RO, et al. A randomized trial of the effectiveness of the neutropenic diet versus food safety guidelines on infection rate in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65.
17. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-3):1-36.

18. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 427-431.
19. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 533-542.
20. Thom KA, Kleinberg M, Roghmann MC. Infection prevention in the cancer center. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 579-585.
21. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al.; for the Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020; 126: 4423– 4431.
22. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309-318.
23. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P.; Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus, *Clin Infect Dis* 2013; 56: 258–266.
24. Kağızmanlı GA, Guzelkucuk Z, Işık P, Kara A, Ozbek NY, Yaralı N. Efficacy and safety of granulocyte transfusion in children: A single-center experience. *J Clin Apher* 2020; 35: 420-426.
25. Jaiswal SR, Bhakuni P, Bhagwati G, Joy A, Chakrabarti A, Chakrabarti S. Impact of preemptive granulocyte infusions during febrile neutropenia in patients colonized with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria undergoing haploidentical transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1621-1628.
26. Kim KH, Lim HJ, Kim JS, et al. Therapeutic granulocyte transfusions for the treatment of febrile neutropenia in patients with hematologic diseases: a 10-year experience at a single institute. *Cytotherapy* 2011; 13: 490-498.
27. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD005339.