

## **Son literatür ışığında acil serviste ateşe yaklaşım: Eski köye yeni adet mi?**

**Prof. Dr. Özgür Karcıoğlu**

**İstanbul EAH, Fatih.**

**okarcioglu@gmail.com**

Ateş (pireksi) enfeksiyonun en sık bulgusudur. Enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz nedenlerle ve vücudun ateşi tetikleyen maddeye (pirojene) yanıtı olarak ortaya çıkar. Hipotalamustan kontrol edilir. Birçok etiyolojik nedenle görülebilen kompleks bir süreçtir. Her enfeksiyon olgusunda ateş olmaz, her ateşli olgu da enfeksiyona sahip değildir.

Bir semptom olarak ateşin nasıl yönetilmesi/tedavi edilmesi gerektiğine ilişkin net bir bilgi yoktur. 2000'den sonra yetişkin hastalarda ateş tedavisinde ilaç kullanımı ile ilgili sadece 5 araştırma yayınlanmış olması durumu oldukça ilginç kılmaktadır (1-5).

Eksojen veya endojen pirojenlere tepki olarak ateş yanıtı oluşur. Gram-pozitif bakteriler, streptokoklara ait superantijenler eksojen pirojenlere örnektir. İnflamatuar kaskadda sitokinler, bunların tetiklediği prostaglandinler rol oynar, bunlar da hipotalamusta cAMP üzerinden termostat noktasını yukarıya çekerek ateşe neden olurlar. Benzer süreç malignite ve başka bazı hastalıklarda da işler.

Yoğun bakım hastalarında ateşin parasetamol ile tedavi edildiğinde prognozun iyileşmediğine YB'da kalış süresinin kısalmadığına dair bilgiler söz konusudur (6).

Yetişkin acil servis başvurularının %5'i ve yaşlıların başvurularının %15'i ateş ile ilişkilidir. Pulmoner emboli, ICH/SVO, malignite, otoimmün nedenler, nöbet, kan transfüzyonu, tiroid sorunları, Munchausen sendromu ve kullanılan ilaçlar da ateşe neden olabilir. Tablo 1'de ateşe neden olan enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz hastalıklar listelenmiştir.

### **Muayene bulguları:**

Her hastada olduğu gibi fizik bakı yaşamsaldan başlayarak tepeden-tırnağa yöntemiyle ilerler.

**Ateş:** Aksiller ve oral ateş ölçümü özellikle yaşlılarda yanlış sonuç verebilmektedir. Oral ateş ölçümü yaygın olmakla birlikte güvenilir değildir. 75 çalışmanın alındığı bir meta-analizde oral ateş ölçümünün merkezi ateş ölçümüne göre duyarlılığı ancak %64 civarında bulunmuştur, özgüllüğü ise %96'dır (7). Bu nedenle, oral termometre hastayı hipotermik

veya ateşli buldu ise tekrarlamaya gerek yoktur. Ancak hasta normotermik çıkmış fakat klinik şüphe yüksek ise merkezi sıcaklık ölçülmesi daha yararlı olacaktır (8).

**Tanısal testler:**Tam kan sayımı, rutin idrar bakışı, akciğer grafisi hastadaki klinik bulgular ve öyküye dayanarak istenmesi gereken testlerdir.

CRP, ESR ve prokalsitonin (PCT) üzerine çok sayıda araştırma yapılmış olsa da istenen duyarlılık ve özgüllüğe ulaşamamıştır.

PCT viralden çok bakteriyel enfeksiyonda yükselen bir peptiddir. Antibiyotik tedavisi PCT rehberliğinde yapıldığında daha az antibiyotik kullanıldığı belirlenmiştir (9). Ancak mortalite üzerinde yararı gösterilmemiştir.

Serum CRP düzeyi 4-6 saat içinde yükselmeye başlayıp her 8 saatte 2'ye katlanır. 35-60 saat içinde zirve düzeye ulaşır (10, 11). Sonuçta 12 saatten fazla süren ateşi olan bir olguda CRP yüksekliği hemen daima bakteriyel enfeksiyonu gösterir (12). Örneğin sepsis için 50 mg/L üzerindeki CRP düzeyleri %72-98 sensitif, %66-75 spesifik bulunmuştur (13).

### **Kan kültürü:**

Bakteriyemi saptanmasında en duyarlı yöntem olarak görülen kan kültürü, ateş, üşüme-titre, lökositoz, fokal enfeksiyon, veya sepsis düşünülen olgularda sıklıkla alınmaktadır. Septik şok şüphesi olan olguda veya klinik yönetimi değiştireceği düşünülüyorsa kan kültürleri alınmalıdır. Rutin olarak her ateşli olguda kan kültürü alınmamalıdır. Yanlış-pozitif kan kültürü hastanede kalış süresini uzatıp, gereksiz antibiyotik kullanımını artırarak zarar vermektedir.

İmmun supresyondaki olgularda ciddi enfeksiyon kaynağı bulunma olasılığı yüksektir. Toplum kökenli pnömoni (TKP), sellülit (fasiyal hariç), hemodinamik durumu stabil olgularda yararlılığı net değildir. TKP'li olgularda yanlış-pozitif kan kültürü oranı %8 civarındadır (14).

Sepsis, menenjit, komplike piyelonefrit, endokarditte ve hastane kökenli pnömonide kan kültürleri gereklidir (15). Ancak sellülit, basit piyelonefrit ve TKP olgularında gerekli değildir (Tablo 2). Bu kararın verilmesinde klinik durumun önemli olduğu birçok belgede dile getirilmiştir. ABD'de bir 2017 çalışmasında TKP nedeniyle yatırılan önceden sağlıklı 2705 çocuk hastanın %31'inde kan kültürü alınmış, sadece 12'sinde (%0.4) pozitiflik saptanmıştır

(16). Bu olguların da hiçbirinde kan kültür sonucunun tedavi veya klinik gidişi değiştirecek bir etkisi bulunmamıştır. Yeni yayınlarda komorbiditesi olmayan TKP’li olgularda kan kültürü alınmaması daha net olarak vurgulanmaktadır (17).

Pnömonili hastalarda gerçek bakteriyemi bulunması için hastalarda kronik karaciğer hastalığı, “konfüzyon, üre yüksekliği, solunum sayısı ve kan basıncı ve yaş”tan oluşan CURB-65 skoru 4 veya 5 olması, Pneumonia Severity Index (PSI) class V olması bağımsız olarak risk faktörüdür.

Kan kültürü için iki farklı vücut bölgesinden en az 7’şer mL kan alınmalıdır.

### **Ateş tedavisi edilmeli mi?**

Ateşin antibiyotiklerin etkisini artırdığı, mikroorganizmaların çoğalmasını engellediği düşünölmektedir. Yine bazı çalışmalarda erken dönemde yüksek ateşin ölüm riskini düşürdüğü bildirilmiştir (18,19).

1 gr parasetamol infüzyonu ile ateşin etkin olarak düşürölebildiğine dair bilgilerimiz oldukça yeni tarihlidir. Plasebo ile tedavi edilenlerin %38.5’i, parasetamol ile tedavi edilenlerin %80’i ilk 6 saatte ateşi düşürölebiliyor (5). Parasetamol ortalama 3 saat civarında ateşi normalize etmektedir. Kan-beyin bariyerini geçerek ağrı kesici etkinlikle ateş düşürücü etkinliği birleştirmektedir. Parasetamol uygulamasında karaciğer yetmezliği ve allerji gelişimi dışında dikkatli olunması gereken bir durum yoktur.

### **Antibiyotik gerekliliğine nasıl karar verelim?**

Basit enfeksiyonlarda gereksiz antibiyotik yazımı sadece hekimlerin değil halkın da tartıştığı ve dünya ölçeğinde bir sorundur. Maliyet, antibakteriyel direnç gelişimi, yan etkiler gibi birçok alt başlığı vardır.

Acil serviste ateşli olguların yönetiminde antibiyotik uygulama kararı çoğunlukla ampirik olarak verilmektedir. Birkaç ay önce yayınlanan bir Cochrane review’da solunum yolu enfeksiyonlarında hastaya reçetenin verilmesi fakat ilaca başlamanın geciktirilmesi (Delayed antibiotic prescriptions) iyi bir yöntem olarak görölmektedir (20). Hasta memnuniyetinin bu yolla arttığı da bilinmektedir (20).

Hemen antibiyotik başlama için nasıl doğru karar verebiliriz? Aslında ayrıntılı öykü ve fizik bakı ile büyük oranda bu karar oluşacaktır. Test-öncesi olasılık (TÖÖ) oluşturulması önemlidir. Kemoterapi alma öyküsü, kortikosteroid kullanımı, alınan ilaçlar, diyabet, akciğer

hastalıkları gibi komorbid durumların hepsi yol göstericidir. Birçok hekim tam kan sayımı, rutin idrar bakısı, akciğer grafisi gibi testleri her ateşli olguda rutin olarak istese de hastaya özel istenen testlerin yararlılığı daha yüksektir. Seçilmiş olgularda viral antijen testleri, idrar/kan kültürleri de yararlı olabilir.

Antibiyotiklerin hemen başlanması yaşam kurtarıcı olabildiği durumlar arasında septik şok, akut bakteriyel menenjit, immun suprese hastalardaki bazı enfeksiyonlar, endokarditi febril nötropeni gibi enfeksiyonlar bulunmaktadır. Örneğin menenjitte lomber ponksiyon sonucu veya tomografi beklenmeden antibiyotik başlanmalıdır (21).

Acil koşullarda sık karşılaşılan durumlardan biri, kaynağı belirsiz sepsistir. Bu olgularda gerekli kültürler alınıp Piperasilin/tazobaktam 4.5 gr IV ± Vancomycin (MRSA riski varsa) ± Gentamicin başlanması uygundur. MRSA riski santral kateter veya diğer enstrumantasyon yerleştirilmesi, 3 ay içinde 2 hafta veya daha fazla hastanede yatış, bakım evi vb. de kalma, enjeksiyon ile ilaç kullanımı durumlarında düşünülür.

#### **Antibiyotik-dışı tedaviler:**

Anaerobik enfeksiyonlarda (koku ve yara görünümü ile şüphelenilir) ölü dokunun uzaklaştırılması, cerrahi debridman yaşamsal önem taşır.

Sepsis ve septik şok olgularında kortikosteroid tedavisi giderek daha fazla savunulmaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada erken dönemde kortikosteroid alan septik şoklu çocukların iyileşme süresinin kısaldığı bildirilmiştir (22).

#### **Sepsiste ateş:**

Bakteriyel menenjit ve sepsisli olgularda ateşin olmaması durumunda mortalite artmaktadır. Ateşin organizmayı koruyucu rolü bu bulgudan da anlaşılmaktadır (23,24). SIRS kriterleri hem hipertermi hem de hipotermiyi sepsis göstergesi kabul etmiştir. Ancak her ikisinin de saptanamadığı septik hastalar da görülebilmektedir. Geriatrik sepsisli olguların yaklaşık dörtte birinin ateş ve diğer yanıtlarının küntleştiği bildirilmiştir (25).

Acil servise ilk başvuruda ateşin olmaması ve ilk bikarbonat düzeyinin acilden hospitalizasyon sonrası 48 saat içinde kötüleşmeyi bağımsız şekilde öngören değişkenler olduğu bildirilmiştir. qSOFA skorlamasında ise ateş önemsenmemiştir. Bu ölçek acil serviste kullanım için önerilmiş olsa da, bunun sadece mortalite ve kötüleşmeyi öngördüğü, sepsis tanısı koymadığı bilinmelidir.

**Non-enfeksiyöz durumlarda ateş:**

Hipertermi ile ateş farklıdır. Hipertermide pirojenlere yanıt gelişmediğinden antipiretiklere yanıt da yoktur.

Pulmoner embolili ve ateşi olan olguların %14 ila 18'inde bunun dışında ateş nedeni bulunmamıştır (26). Ateşli bir olguda PE ile sepsisin ayrılmasında zorluk varsa sıklıkla akciğer grafisi tanısız olmayacağından akciğer tomografisi ve angio-BT gibi ileri incelemelere gidilmelidir.

**Sonuç:** Acil servis ve birincil bakı kurumlarında en sık başvuru yakınmalarından biri olan ateşe nasıl yaklaşılacağına ilişkin bir netlik yoktur. Hastanın klinik bulguları, komorbidite durumu, vital bulguları ve risk faktörleri ışığında incelemeler ve antibiyotik gibi tedavilere karar verilir. Bu kararın son derece kişiye özel geliştirileceği açıktır. Örneğin ateşin vücudun koruyucu mekanizmaları içinde olduğu, uç değerler ve özel durumlar dışında agresif müdahale edilmemesine ilişkin kanıtlar artmaktadır. Herkese uyması beklenen şablonlarla yaklaşım yanlış olacaktır.

Tablo 1. Ateşin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenleri.

<b>Enfeksiyöz</b>	<b>non-enfeksiyöz</b>
Sepsis	Nöbet/epilepsi
Bakteriyel enfeksiyonlar	Hipertiroidizm
-sellülit	Nöroleptik malign sendrom
-kolesistit/kolanjit	Serotonin sendromu
-pnömoni	Sıcak çarpması
-osteomyelit	Sempatomimetik kullanımı
-idrar yolu enfeksiyonu	Antikolinergik aşırı dozu
-abseler	Malign hipertermi
-menenjit	Intrakraniyal hemoraji/ hematom
-otit/sinüzit	Maligniteler
-kardit	Otoimmün
Viral enfeksiyonlar	Pulmoner embolizm
Parazitikenfeksiyonlar	SVO, tromboz
Artropod enfeksiyonları	
Fungal enfeksiyonlar	

**Tablo 2.** Kan kültürleri alınmasının gerekli olduğu ve olmadığı durumlar.

	<b>kan kültürleri gerekli</b>	<b>kan kültürleri gerekli değil</b>
<b>Klinik durum/ampirik tanı</b>	sepsis	sellülit (yüz bölgesi hariç)
	menenjit	Basit piyelonefrit ve idrar yolu enfeksiyonu
	Komplike piyelonefrit	toplum kökenli pnömoni
	endokardit	üst solunum yolu enfeksiyonu
	hastane kökenli pnömoni	basit yara enfeksiyonu
	Fasiyal/periorbital sellülit	

## Referanslar

1. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Crit Care* 2010;14: R125.
2. Azuma A, Kudoh S, Nakashima M, Nagatake T. Antipyretic and analgesic effects of zaltoprofen for the treatment of acute upper respiratory tract infection: verification of a noninferiority hypothesis using loxoprofen sodium. *Pharmacology* 2011; 87:204–13.
3. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour doseranging study. *Clin Ther* 2005; 27: 993–1003.
4. Krudsood S, Tangpukdee N, Wilairatana P, Pothipak N, Duangdee C, Warrell DA, et al. Intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) controls fever effectively in adults with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria but prolongs parasitemia. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 51–5.
5. Tsaganos T, Tseti IK, Tziolos N, Soumelas GS, Koupetori M, Pырpasopoulou A, et al. Randomized, controlled, multicentre clinical trial of the antipyretic effect of intravenous paracetamol in patients admitted to hospital with infection. *Br J Clin*



Pharmacol. 2017;83(4):742-750.

6. Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 2015;373(23):2215–24.
7. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, et al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163(10):768–77.
8. DeWitt S, Chavez SA, Perkins J, Long B, Koyfman A. Evaluation of fever in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2017;35(11):1755-1758.
9. Schuetz P, Muller B, Christ-Cran M, Stolz D, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12;9:CD007498.
10. Pepys MB, Hirschfeld GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111: 1805–12.
11. Povoia P, Salluh JJ. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care* 2012;2:32.
12. Lee CC, Hong MY, Lee NY, et al. Pitfalls in using serum C-reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED. *Am J Emerg Med* 2012;30(4):562–9.
13. Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:235–43.
14. Benenson RS, Kepner AM, Pyle 2nd DN, Cavanaugh S. Selective use of blood

- cultures in emergency department pneumonia patients. *J Emerg Med* 2007;33(1):1–8.
15. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Blood Culture Utility in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2016;51(5):529-539.
16. Kwon JH, Kim JH, Lee JY, Kim YJ, Sohn CH, Lim KS, et al. Low utility of blood culture in pediatric community-acquired pneumonia: An observational study on 2705 patients admitted to the emergency department. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e7028. doi: 10.1097/MD.00000000000007028.
17. Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, Hersh AL, Williams DJ, Gerber JS, et al; Pediatric Research in Inpatient Settings Network. Utility of Blood Culture Among Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*. 2017;140(3). pii: e20171013. doi: 10.1542/peds.2017-1013.
18. Saxena M, Young P, Pilcher D, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med* 2015;41:823-832
19. Young PJ, Saxena M, Beasley R, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med* 2012;38:437-444
20. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 7;9:CD004417. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.
21. The Johns Hopkins Hospital. Antibiotic Guidelines 2015-2016.

[https://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic\\_guidelines.pdf](https://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic_guidelines.pdf).

Copyright 2015 by The Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program.

22. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y. Evaluation of Early Corticosteroid Therapy in Management of Pediatric Septic Shock in Pediatric Intensive Care Patients.

*Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(2):155-159.

23. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect.* 2015;70(2):135-43.

24. Fernandes D, Gonçalves-Pereira J, Janeiro S, et al. Acute bacterial meningitis in the intensive care unit and risk factors for adverse clinical outcomes: retrospective study. *J*

*Crit Care* 2014;29(3):347–50.

25. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, et al. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis* 2013;13:346.

26. Stein PD, Afzal A, Henry JW, et al. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000; 117(1):39–42.