

Viral Üst Solunum Yolu İnfeksiyonu Geçiren Çocuklarda C-Reaktif Protein Düzeyinin ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Araştırılması

The Investigation of C-Reactive Protein Levels and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Children With Viral Upper Respiratory Tract Infection

Tolga TURAN¹, Alper AKAY², Ahmet KAPAR³, Sema YILMAZ⁴

¹ Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

³ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uşak, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada çocukluk çağı hastalıkları içinde sık görülen viral üst solunum yolu infeksiyonlarında C-reaktif protein düzeyine nötrofil/lenfosit oranının tanıdan anlamlı olup olamayacağını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma viral üst solunum yolu infeksiyonu tanısı almış 1-18 yaş aralığındaki çocuk hastaların kayıtlarını retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Tam kan sayımı sonuçlarından nötrofil ve lenfosit değerleri tespit edildi. CRP referans değeri 5 mg/dL; Nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 ve >5 olarak alındı. C-reaktif protein ve nötrofil/lenfosit oranı düzeyleri korelasyon analizi yöntemi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaşları bir ay ile 18 yaş arasında değişmekte olan 100 hasta, 52 kız (%52) 48 erkek (%48) kayıt edildi. Kız çocuklarının ortalama yaşı 6,42±0,69, erkek çocuklarının ise 5,52±0,66 olarak saptandı. Ortalama CRP kız çocuklarında 29,1±6,83, erkek çocuklarında 13,52±2,29; NLO değerleri ise kız çocuklarında 3,46±0,63, erkek çocuklarının ise 3,07±0,44 olarak tespit edildi. Kız ve erkek çocuklarda CRP değerinin 5 mg/dL' den yüksek olduğu değer en fazla 5-9 yaş aralığında görüldü. CRP değerlerine göre erkek ve kızlar arasında anlamlı bir ilişki vardı. NLO değerleri ise 1-2, 2-4 ve 10-18 yaş kız ve erkekler arasında anlamlı bir farka sahipti (p<0,001). CRP ve NLO değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, zayıf düzeyde anlamlı ilişkili oldukları saptandı (r= 0,263).

Sonuç: Pediatrik yaş grubunda akut üst solunum yolu infeksiyonlarında C-reaktif protein düzeyi ve nötrofil/lenfosit oranı anlamlı derecede artmıştı. Mevcut çalışmada, erken tanı ve tedaviye yardımcı olması adına pratik, ucuz ve kolay bir metod olan C-reaktif protein düzeyi ile nötrofil/lenfosit oranı vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: ÜSYYE, C-reaktif protein, CRP, Nötrofil/lenfosit oranı

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate whether C-reactive protein (CRP) level and neutrophil/ lymphocyte (NLO) ratio can be meaningful in the diagnosis of viral upper respiratory tract diseases which are common in pediatric diseases.

Material and Methods: The study was done retrospectively with investigating of files belongs to children aged between onemonth and 18 years old diagnosed with viral upper respiratory tract infection. Neutrophil/ lymphocyte ratio was determined from complete blood count results. C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio levels were stated as 5 mg/dL and 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 and >5, respectively. C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio levels were compared by correlation analysis method.

Results: One hundred of patients, 52 girls (52%) and 48 boys (48%), aged between one month and 18 years old were recorded. The mean age of girls and boys were 6,42±0,69 and 5,52±0,66, respectively. While the mean C-reactive protein levels were 29,1±6,83 and 13,52±2,29, the mean neutrophil/lymphocyte ratios were 3,46±0,63 and 3,07±0,44 in girls and boys, respectively. In boys and girls, CRP level higher than 5 mg/dL was seen mostly within the range of 5-9 year old. There was meaningful relationship between girls and boys according to their CRP levels. The difference was statistically significant for NLO levels in children aged 1-2, 2-4 and 10-18 years old (p<0,001). When C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio values were evaluated by correlation analysis, they were found to be weakly significant (r= 0,263).

Conclusion: In the pediatric age group, C-reactive protein levels and neutrophil/lymphocyte ratios were high significantly in acute upper respiratory tract infections. In the present study, C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio which are practical, cheap and easy method were emphasized in terms of assisting both an early diagnosis and treatment.

Key words: Upper respiratory tract diseases, C-reactive protein, CRP, Neutrophil/ lymphocyte ratio, NLO

Yazışma Adresi: Sema YILMAZ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, İstanbul, Türkiye

Telefon: 0276 221 2121, Mail: semayilmaz@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-3505-3140, 0000-0001-8140-4813, 0000-0003-4186-1336, 0000-0003-4277-3880

Geliş Tarihi: 06.07.2020

Kabul Tarihi: 07.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.765333

GİRİŞ

Çocuklarda görülen hastalıkların %75' ini üst solunum yolu infeksiyonları (ÜSYE) oluşturmaktadır. Türkiye' de 0-14 yaş grubunda ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sıradadırlar. Bu infeksiyonlar genellikle iyi klinik seyirli olmakla birlikte takip ve tedavileri zamanında ve etkin yapılmadığı takdirde önemli komplikasyonlara yol açabilmektedirler (1). Üst solunum yolu infeksiyonları akut farenjit (tonsillofarenjit), akut larenjit, akut epiglottit, peritonsiller abse ve akut laringotrakeobronşit (krup) olarak sınıflandırılmaktadır. Viral veya bakteriyel, akut ya da kronik olabilir. Çoğunlukla viral etkenler sorumlu olup, ayrıca bakteriyel etkenler de ÜSYE nedeni olmaktadır (2).

Bir infeksiyon ya da inflamasyon belirtici olmasının yanı sıra, çok geniş biyolojik özelliğe ve işleve sahip olan C reaktif protein (CRP) önemli bir parametredir (3-5). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve günümüzde önemi günden güne artan bir göstergedir. NLO genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Pek çok çalışmada vurgulandığı gibi nötrofil/lenfosit oranının bazı hastalıklar açısından bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (6,7).

Mevcut çalışmamız ile çocuklarda sık görülen üst solunum yolu infeksiyonlarında hem CRP düzeyine hem de nötrofil/lenfosit oranına bakarak bu parametrelerin tanıya ne kadar yön verebileceğini araştırmayı hedefledik. Sonuç olarak, bu çalışmada CRP değerinin ve nötrofil/lenfosit oranının değerlendirilmesiyle elde edilecek verilerin hekimlere ışık tutabileceği, ayrıca bu konuda yapılacak diğer çalışmalara da kaynak oluşturabileceği planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde viral üst solunum yolu infeksiyonu tanısı almış çocuk hastaların bir yıllık kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü.

Viral üst solunum yolu infeksiyonu tanısı hem klinik değerlendirme hem de burun mukozasından direk alınan sekresyon örneğinde hızlı antijen testi ile A grubu beta hemolitik Streptokok infeksiyonu dışlanarak; hızlı influenza testi ile doğrulanarak çalışmaya alınan 100 çocuğun tam kan sayımları ile C-reaktif protein (CRP) sonuçları hasta kayıtlarından elde edildi. İlk başvuru anındaki tam kan sayımı sonuçlarından da nötrofil ve lenfosit değerleri tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların tam kan testi sonuçlarından nötrofil sayısı lenfosit sayısına oranlanarak NLO değerleri hesaplandı. Nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları 0-1; 1-2; 2-3; 3-4; 4-5 ve > 5 olarak alındı (8). Ayrıca tüm hastalara ait yaş ve cinsiyet verileri de kayıt edildi. Antimikrobiyal tedavi kullanmış, immün yetmezlik ve kronik hastalık tanısı olan hastalar, verilerine tam olarak ulaşılamayan, konjenital anomalisi, peri-

natal hipoksi öyküsü, metabolik hastalık tanısı almış ve kan transfüzyonu alan hastalar çalışmaya alınmadı. Tam kan sayımını Beckman Coulter LH 780 Gen-S otomatize hematoloji cihazı ile (Beckman Coulter, Miami, FL, USA); serum CRP düzeyleri ise turbidimetrik metoda dayalı Beckman Coulter AU680 cihazı ile (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) yapılan ölçümlerden elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17,0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama±standart sapma, sayılar ve yüzdelele ifade edildi. Hastaların verilerinin dağılımları Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirildi. CRP ve NLO Değerlerinin anlamlı düzeyde ilişkili olup olmadığı, ilişkili ise bu ilişkinin şiddeti, korelasyon analizi ile test edildi. CRP ve NLO düzeyleri için her bir yaş grubunda ki cinsiyet arasındaki iki grup karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. İstatistikî farklılıkları değerlendirebilmek için p<0,05 düzeyi istatistikî yönden anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları bir ay ile 18 yaş arasındaki 100 hasta, 52'si kız (%52) ve 48'i (%48) erkek olarak kayıt edildi. Kız çocuklarının ortalama yaşı 6,42±0,69 yıl, erkek çocuklarının 5,52±0,66 olarak saptandı. Ortalama CRP değerleri kız çocuklarında 29,1±6,83 mg/L, erkek çocuklarında ise 13,52±2,29 mg/L olarak bulundu. Nötrofil/lenfosit oranı ise kız çocuklarında 3,46±0,63, erkek çocuklarının ise 3,07±0,44 olarak tespit edildi (**Tablo 1**). CRP değeri <5 olan 50 hastada, NLO değerleri 5 ve altında olanlar 44 (%88), 5'in üzerinde olanlar 6 (%12); CRP değeri >5 olan hastalarda ise NLO değerleri 5 ve altında olanlar 36 (%72), 5'in üzerinde olanlar 14 (%28) olarak tespit edildi (**Tablo 2**).

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri, CRP ve NLO değerleri

	Kız	Erkek	Toplam
N (%)	52 (%52)	48 (%48)	100 (%100)
Yaş (yıl)	6,42±0,69	5,52±0,66	5,99±4,81
CRP (mg/L)	29,1±6,83	13,52±2,29	21,62±3,78
Nötrofil/lenfosit oranı (NLO)	3,46±0,63	3,07±0,44	3,27±3,89

CRP ve NLO değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, zayıf düzeyde anlamlı ilişkili oldukları saptandı ($r = 0,263$) (**Şekil 1**).

Ortalama NLO değerleri ise, 0-1 yaş kızlarda 1,397±1,4313, erkeklerde 1,749±1,631 olarak saptandı. Aralarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,128$). NLO değerleri 1-2 yaş kızlarda ortalama 0,951±0,5328, erkeklerde 1,88±1,5555; 2-4 yaş kızlarda ise 1,831±2,4614, erkeklerde 4,053±1,4111 olarak saptandı. Aynı yaş grubundaki, 1-2 yaş ile 2-4 yaş, kız ve erkek vakalar arasında yapılan

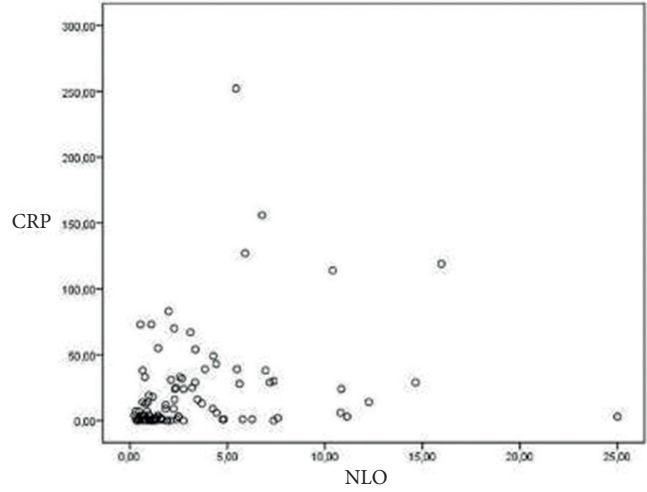
karşılaştırmalarda NLO değerleri aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ortalama NLO değerleri 5-9 yaş grubu kızlarda $3,883\pm3,3242$, erkeklerde $3,435\pm3,5695$ olarak bulundu. Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,454$). Diğer 10-17 yaş grubunda ise NLO değeri kızlarda ortalama $5,803\pm6,9181$, erkeklerde $3,950\pm4,1813$ olarak saptanırken bu yaş grubundaki hastaların arasında belirgin fark görüldü ($p<0,001$) (**Tablo 3**).

Aynı yaş grubundaki kız ve erkek vakalar arasında yapılan karşılaştırmalarda CRP değerleri aralarındaki farklılık dört yaş grubunda belirgindi ($p<0,001$). Ortalama CRP değerleri ise, 0-1 yaş kızlarda $7,0\pm10,258$, erkeklerde $10,0\pm12,207$ olarak saptandı.

Bu yaş grubunda CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamazken ($p= 0,128$); 1-2 yaş kızlarda $2,75\pm3,095$ ve erkeklerde $9,6\pm7,765$ olarak bulunan

Tablo 2. CRP ve NLO değerlerinin karşılaştırılması

NLO	CRP (mg/L)		Toplam
	<5	>5	
0 - 1	19 (%38)	10 (%20)	29
1 - 2	18 (%36)	6 (%12)	24
2 - 3	5 (%10)	9 (%18)	14
3 - 4	0 (%0)	7 (%14)	7
4 - 5	2 (%4)	4 (%8)	6
> 5	6 (%12)	14 (%28)	20
Toplam	50	50	100



Şekil 1. CRP ve NLO değerleri korelasyon analizi

Tablo 3. Farklı yaş gruplarına ait NLO değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması

Yaş (yıl)	Cins	n	Ortalama	Standart Sapma	p
0-1	Kız	10	1,397	1,4313	0,128
	Erkek	11	1,749	1,6310	
1-2	Kız	4	0,951	0,5328	< 0,001
	Erkek	5	1,880	1,5555	
2-4	Kız	7	1,831	2,4614	< 0,001
	Erkek	6	4,053	1,4110	
5-9	Kız	16	3,883	3,3242	0,454
	Erkek	16	3,435	3,5695	
10-17	Kız	15	5,803	6,9181	< 0,001
	Erkek	10	3,950	4,1813	

Tablo 4. Farklı Yaş Gruplarına Ait CRP Değerlerinin Cinsiyetler Arası Karşılaştırması

Yaş (yıl)	Cins	n	Ortalama	Standart Sapma	p
0-1	Kız	10	7,0	10,257	0,128
	Erkek	11	10,0	12,207	
1-2	Kız	4	2,75	3,095	< 0,001
	Erkek	5	9,6	7,765	
2-4	Kız	7	16,86	19,668	< 0,001
	Erkek	6	27,33	15,552	
5-9	Kız	16	59,88	71,367	0,454
	Erkek	16	17,38	19,714	
10-17	Kız	15	23,73	37,579	< 0,001
	Erkek	10	4,9	9,362	

sonuçlar istatistiksel düzeyde farklıydı ($p < 0,001$). Yine hem 2-4 yaş hem de 5-9 yaş grubu kız ve erkek hastalar arasındaki CRP değerleri belirgin şekilde anlamlıydı ($p < 0,001$). Ayrıca 10-17 yaş grubunda kızlarda ortalama CRP değeri $23,73 \pm 37,579$, erkeklerde ise $4,9 \pm 9,362$ olarak saptandı. Bu değerler arasındaki ilişki istatistiksel olarak farklılık içeriyordu ($p < 0,001$) (**Tablo 4**).

TARTIŞMA

Üst solunum yolu infeksiyonları çocuk yaş grubunda oldukça sık görülmektedir ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Literatüre bakıldığında, üst solunum yolu infeksiyonu, 5-9 yaş grubunda daha sık görülmekte olup, çalışmamızda da en büyük olgu grubunu 5-9 yaş vakalar oluşturmuştur. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada akut ÜS YE, erkek olgularda daha sık görülürken (9) çalışmamızda kız ve erkek oranı eşit idi.

Günümüzde klinik pratikte bakteriyel infeksiyon tanısında kullanılabilecek biyobelirteçler oldukça çeşitlidir. En sık kullanılan akut faz reaktanları CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı ve sedimentasyondur (10,11). Özellikle lökosit sayısı bakteriyel infeksiyon tanısında tek başına özgün olmayabilir. CRP düzeyinin de akut infeksiyonlar dışında yanık, travma, otoinflamatuar hastalıklar, kardiyometabolik hastalıklar, hormon replasman tedavisi, obezite, erken dönem böbrek hastalıkları, statin tedavisi, fiziksel aktivite, sigara kullanımı gibi pek çok farklı durumdan etkilendiği bilinmektedir (12-14). Ayrıca bazı durumlarda bu biyobelirteçlerin infeksiyonu belirlemede de özgün olmadığı ve yeni parametrelere ihtiyaç duyulduğu öne sürülmüş olup, prokalsitonin ve IL-6 gibi belirteçlerin kullanımı gündeme gelmiş, ancak pek çok merkezde bunların çalışılmaması ve maliyetlerinin oldukça yüksek olması kullanımlarını sınırlandırmıştır (15,16).

Mevcut çalışma pediatrik yaş grubunda oldukça sık görülen akut üst solunum yolu infeksiyonlarında CRP ve özellikle klinikte daha az tercih edilen nötrofil lenfosit oranının kullanılması hızlı, basit, kolay ulaşılabilir, erken tanı ve tedavide fayda sağlayacak ve sağ kalımı artıracak bir biyobelirteç olarak vurgulanması amacıyla yapılmıştır. CRP bir infeksiyon ya da inflamasyon belirteci olmakla birlikte, pek çok durumda artış gösterdiği de bilinmektedir (14). Biz de çalışmamızda, akut üst solunum yolu infeksiyonu geçiren olguların %50' sinde CRP değerinin laboratuvarın referans değeri olan 5 mg/L' den yüksek olduğunu saptadık. Serum CRP düzeyinde anlamlı artış gözlenmeyen %50' lik grupta, CRP' nin akut infeksiyonlarda üretimindeki artışının ilk 4-7 saatte başlayıp, 36. saatte pik yapmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz. CRP düzeyleri açısından çeşitli bakteriyel infeksiyonlarda kız ve erkek çocuklar karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır (14). Çalışmamızda ise 0-1 yaş grubu dışındaki tüm gruplarda kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çocuklarda yaş ve cinsiyete göre CRP değerlerinin farklı olması bağışık sistemin akut faz reaktanlarına farklı cevap vermesiyle açıklanabilir.

Pek çok çalışmada vurgulandığı gibi nötrofil/lenfosit oranının bazı hastalıklar açısından iyi bir parametre olabileceği

gösterilmiştir (17-20). NLO değeri açısından, çalışmamızda 1-2, 2-4 ve 10-18 yaş gruplarında kız ve erkek açısından istatistikî olarak anlamlı farklılık bulunurken, çalışmanın %53' ünü oluşturan 0-1 ve 5-9 yaş gruplarında ise beklediğimiz üzere NLO değerinin cinsiyetten etkilenmediği görülmüştür. Geçmiş çalışmalara bakıldığında çeşitli infeksiyonlarda araştırılmış olup, NLO seviyeleri belirlenmiştir (21). Her ne kadar değişik infeksiyonlarda farklı NLO değerleri ifade edilse de; çocuklarda yapılan çalışmalar oldukça azdır. Mevcut çalışmada, ÜS YE tanılı çocuklardaki NLO değerinin yaşa göre farklı değerleri rapor edildi. Klinik kullanımı daha yaygın olan ve etkinliği daha kanıtlanmış olan CRP düzeyi ile karşılaştırıldığında, zayıf düzeyde anlamlı ilişkili olduğu saptandı. Özellikle viral ÜS YE tanılı çocuklarda yaşa göre NLO değerlerini inceleyen diğer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada çocukluk çağındaki akut üst solunum yolu infeksiyonlarında CRP ve NLO değerleri artar hipotezi ile elde edilen sonuçlar benzer doğrultuda bulundu. Ancak bu farkın daha geniş vaka serilerinde doğrulanmaya ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız daha önce yapılmış olan çalışmalar ile kıyaslandığında, NLO' nun pediatrik yaş grubunda akut üst solunum yolu infeksiyonlarında klinik kullanımına yönelik, CRP düzeyi ile karşılaştırılması yöntemi ile yapılmış ilk ve özgün bir çalışmadır.

Mevcut çalışmanın birtakım kısıtlamaları mevcuttur. Çalışmamız öncelikle tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Kısıtlı bir vaka grubunda yapılmıştır. Diğer yandan, nötrofil lenfosit oranı pek çok hastalıkta ve vaka grubunda incelenmiş bir biyobelirteç olmasına rağmen, henüz net olarak referans değerleri belirlenmiş değildir.

Sonuç olarak, Pediatrik yaş grubunda akut üst solunum yolu infeksiyonlarında CRP ve NLO düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğunu saptadık. Dolayısıyla erken tanı ve tedaviye yardımcı olacak, pratik, ucuz ve kolay ulaşılabilir, sağ kalım üzerine olumlu etkileri olacağını düşündüğümüz NLO değerinin diğer bir bilinen parametre olan CRP ile korelasyon gösteren artışı vurgulanmış oldu. Çalışmamızın pediatrik yaş grubu akut ÜS YE vakalarında hem CRP ve NLO düzeylerini karşılaştıran ilk çalışma olması hem de ileride daha geniş kapsamlı araştırmalara öncülük edebileceğini düşünmekteyiz.

*Bu çalışma, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Sema Yılmaz'ın danışmanlığını yaptığı Dr. Tolga Turan'ın "Viral Üst Solunum Yolu İnfeksiyonu Geçiren Çocuklarda C-Reaktif Protein Düzeyinin ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Araştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların katkı oranı beyan özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Set T, Aşvar Ü. Birinci Basamakta Üst Solunum Yolu İnfeksiyonları: Akut Streptokoksik Tonsillofarenjit ve Romatizmal Ateş. *Euras J Fam Med* 2013;2:51-6.
2. Canela LNP, Magalhães-Barbosa MC, Raymundo CE, Carney S, Siqueira MM, Prata-Barbosa A, et al. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Braz J Infect Dis* 2018; 22:402-11. doi: 10.1016/j.bjid.2018.09.001.
3. Abacı A, Öktem MA, Ünal E, Türkmen MA. Utility Of The Serum C - Reactive Protein And Procalcitonin For Detection Of Occult Bacterial Infection In 3-36 Month Old Children. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine* 2008; 61:82-9.
4. Verma S, Szmítko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 29-36.
5. Taşar MA, Demir H, Atay G, Arikan Fİ, Dallar YB. Akut Odağı Olmayan Ateşli Çocuklarda İdrar Yolu İnfeksiyonunu Öngörmeye C-reaktif Protein, Prokalsitonin, İnterlökin-6 Düzeylerinin Değeri. *J Pediatr Inf* 2014;8:165-70.
6. Dursun A, Ozsoylu S, Akyıldız BN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children. *Pak J Med Sci*. 2018; 34:918-22. doi: 10.12669/pjms.344.14547.
7. Han SY, Lee IR, Park SJ, Kim JH, Shin JI. Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection. *Korean J Pediatr* 2016; 59:139-44. doi: 10.3345/kjp.2016.59.3.139.
8. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, Kurt YG, Caycı Tuncer, Taş A, ve ark. Farklı yaş gruplarında Nötrofil/Lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg* 2015;57: 414-8. doi: 10.5455/gulhane.166398
9. Aksoy V, Şen V, Tan İ. Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı ile Hastaneye Yatırılan Çocukların Değerlendirilmesi. *Arch Pediatr* 2016;1:27-34.
10. Anderson EC, Ingle SM, Muir P, Beck C, Finn A, Leeming JP, Cabral C, et al. Community paediatric respiratory infection surveillance study protocol: a feasibility, prospective inception cohort study. *BMJ Open* 2016; 31;6:e013017. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013017.
11. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJ. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One* 2014;9:87315.
12. Bekdas M, Goksugur SB, Sarac EG, Erkocoglu M, Demircioglu F. Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children. *Saudi Med J* 2014;35:442-7.
13. Kaya Z, Küçükcongür A, Vuralı D, Emeksiz HC, Gürsel T. Leukocyte Populations and C-Reactive Protein as Predictors of Bacterial Infections in Febrile Outpatient Children. *Turk J Hematol* 2014;31:4955.
14. Tekin M, Çalışkan MN, Kayak D, Konca Ç. C-reaktif protein bakteriyel infeksiyon tanısında güvenilir bir belirteç midir? *Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg*, 2017;3:475-86.
15. Qu J, L X, Liu Y, Wang X. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. *Indian J Med Res*. 2015;141:315-21.
16. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MT, Chang SS, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015; 23:2863-72. doi: 10.1007/s00520-015-2650-8.
17. Gauchan E, Adhikari S. C-reactive Protein Versus Neutrophil/lymphocyte Ratio in Differentiating Bacterial and Non-bacterial Pneumonia in Children. *J Nepal Health Res Counc* 2016;14:154-8.
18. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012;107:695-9.
19. Atan D, Apaydın E, Özcan KM, Dere H. New diagnostic indicators in chronic otitis media with effusion: neutrophil to lymphocyte ratio and thrombocyte lymphocyte ratio. *ENT Updates* 2016;6:12-15 doi:10.2399/jmu.2016001007.
20. Mentis AF, Kyprianou MA, Xirogianni A, Kesanopoulos K, Tzanakaki G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the differential diagnosis of acute bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:397-403. doi: 10.1007/s10096-015-2552-1.
21. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10:12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.