

ÇOCUKLARDA ATEŞ, DEĞERLENDİRME VE YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Ahmet Gülen
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa
E-posta: drahmetgulen@gmail.com
Tel: 0532 286 48 79

Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa
Telefon: 0224 295 04 16, 0224 442 88 75
Faks: 0224 442 87 49
E-posta: mkemal@uludag.edu.tr

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu
E-posta: mkemal@uludag.edu.tr

Ateş

Ateş tanımı genel olarak bireyin vücut ısısının normalden fazla olması şeklinde yapılır. Genelde ateş vücut ısısı ile aynı anlamda kullanılmaktadır, bu yazıda da benzer anlamda kullanılmıştır. Vücut ısısının normal idamesi homeostazın en önemli hedeflerindedir. Ateş oluşmasında esas patogenetik mekanizma, merkezi sinir sisteminde hipotalamik ayar düğmesinde bozukluktur (yükseğe ayarlanma). Bu yükseğe ayarlanma, sıklıkla enfeksiyon hastalıklarına karşı koruyucu bir yanıt olarak gelişir ve mikroorganizmayı inhibe etmeyi ve konağın enfeksiyonla mücadelesinde olumlu bir yanıt vermesine destek olur. Normal sınırlar içinde herkesin normal ateş dereceleri bireysel ve aynı bireyde bile gün içinde veya aktiviteyle bazı farklılıklar gösterebilir.

Ateş değerlendirmesi dünyanın değişik ülkelerinde ya *Celcius (santigrat; C)* veya *Fahrenheit (F)* derecesi olarak belirtilir. Ülkemizde Celcius (santigrat; C) kullanılır, ABD gibi bazı ülkelerde ise Fahrenheit kullanılır. Bunlar birbirlerine $Cx1.8+32=F$ şeklinde dönüştürülebilir. Bazı önemli ateş değerleri Santigrat ve Fahrenheit olarak Tablo 1 de görülmektedir. (Tablo 1). Her bireyin normal ateşi sıklıkla belirli bir dağılım içindedir. Genelde normalde kişide sabah erken saatlerinde (saat 04-06 gibi) ateş en düşük, akşam saatlerinde ise en yüksektir, buna diurnal varyasyon denir ve bu fark $\sim 1^{\circ}\text{C}$ kadar olabilir. Ancak diurnal varyasyon < 2 yaşta belirgin değildir. Ateş değişik bölgelerden (rektal, oral, axillar gibi) ölçülebilir. Ateş ölçümü, değerlendirmesi ve izleminde, ateşin nereden ölçüldüğü belirtilmelidir. Aslında vücudun gerçek kor (iç) ateşini karotit arter veya pulmoner arter ısısı gösterir, ancak bu bölgelerden ölçüm, invaziv bir yöntem olduğu ve pratik olamadığı için rutinde kullanılmaz. Kor ısısına en yakın pratik ateş ölçüm bölgesi rektal ateştir. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, normalde rektal ateş sıklıkla 36.1°C - 37.8°C arasında bulunmuştur. Genellikle rektal ateş; oral ateşten 0.5°C aksillerden $1-1.5^{\circ}\text{C}$ daha fazla, oral ateş ise; aksiller ateşten $0.5-1^{\circ}\text{C}$ daha fazla bulunmuştur. Oral ateş özellikle sublingual bölgeden ölçülür ancak çocuklarda genellikle pratik bir yöntem değildir. Rektal ateş, küçük prematürelde ve nötropenik hastalarda veya anal bölge enfeksiyonlarında veya poliklinik şartlarında büyük çocuklarda tercih edilen bir ölçüm yolu değildir, ancak süt çocuklarında rahatlıkla ve güvenle kullanılır. Aksiller ateş birçok yaş grubunda pratik ve tercih edilen bir yöntemdir. Ancak rektal ateşe göre daha düşük olduğu akılda tutulmalıdır. Aksi belirtilmedikçe, ateşten bahsederken veya ateşi konu eden kitaplarda sözü edilen ateş düzeyleri rektal ateş olarak kabul edilir. Timpanik yolla ateş ölçümü bazı sakıncaları olmakla birlikte hızlı ve pratik bir ölçüm yöntemi olduğu için alternatif bir ölçüm yolu olarak kabul edilebilir ancak kulak yolunda buşon olması veya timpanometrenin kulak zarını göreceğ şekilde ayarlanmaması durumunda hatalı değer verebilir. Emzikli termometreler, ısıya duyarlı film yöntemi, deriye temaslı veya temassız elektronik termometreler hâlihazırda güvenilir değildir, kritik hastaların ateş değerlendirmesinde karar verici olarak kullanılmamalıdır, ayrıca bilimsel bir çalışmada kullanılması da güvenilir değildir. Cıvalı standart termometreler güvenilir olmakla birlikte kırılma riskleri ve sonrasında insan sağlığına ve çevreye olan zararlı toksik etkileri nedeniyle artık kullanımdan kaldırılmıştır

Subfebril ateş; artık klasik kitaplarda yer alan bir tanımlama olmayıp, klinik pratikte genellikle hastanın kendine özgü normal ateş seviyesinin biraz daha üstünde, ancak klasik ateş tanımlamasının altındaki değerler için kullanılır, sıklıkla pratikte 37.5°C - 37.9°C arası değerlere işaret eder. Aslında *subfebril ateş*, ateş olarak kabul edilmemelidir, ayrıca hastanın klinik değerlendirilmesinde klinik kriter olarak bir anlam da taşımaz, bu nedenle bu terimin klinikte artık kullanılmaması önerilir. Ateş derecesine göre gruplara ayrılabilir; $\leq 39^{\circ}\text{C}$ ateş genellikle hafif veya orta ateş olarak kabul edilir, $\geq 39^{\circ}\text{C}$ yüksek ateş olarak kabul edilir. $>40-41.1^{\circ}\text{C}$ ateş çok

yüksek ateş olarak kabul edilir ve sıklıkla acil müdahale gerektirir. 41.1°C veya 41.6°C üstündeki çok yüksek ateş (hiperpireksi) olarak adlandırılır ve derhal düşürülmelidir. Hiperpireksi kriterini farklı kaynaklar farklı alabilirler, bazı kaynaklar >40C ateşi hipreksi olarak kabul eder. Hiperpireksi; ciddi enfeksiyonlar, ciddi enfeksiyonların terminal dönemleri veya ateş patogenezinin ek olarak başka ateş yükseltici etmenlerin varlığında görülebilir.

Yenidoğan bebeklerdeki ateş, bazı kaynaklarda $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ olan ateş olarak tanımlanabilmekle birlikte son zamanlarda kabul gören genel görüş, yenidoğan dahil tüm çocukluk döneminde $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rektal)vücut ısısının ateş varlığının ateş olarak kabul edilmesi yönündedir.

Nötropenik bir hastadaki veya çocuklarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS, SIRS) kriterlerindeki ateş tanımında ise bazı farklılıklar vardır. Nötropenik ateş; $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ tek bir oral ateş, veya bir saati geçen $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş, veya 12 saatlik bir sürede en az iki defa $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olan ateş varlığı olarak tanımlanır. Çocuklarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS, SIRS) kriterlerindeki ateş; $> 38.5^{\circ}\text{C}$ (kor ısısı; oral veya rektal) ateş varlığı, hipotermi ise vücut ısısının $< 36^{\circ}\text{C}$ saptanması olarak kabul edilir.

Hipotermi bazı kaynaklarda $< 35^{\circ}\text{C}$ olarak tanımlanmakla çoğu kaynaklarda < 36 olarak belirtilmektedir. Çocuklarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerinde, veya < 1 yaşta sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon sürveyansı tanımları kriterlerinde hipotermi sınırı $< 36^{\circ}\text{C}$ olarak kabul edilir.

Vücut ısısının aşırı arttığı bir tablo olan hipertermi (heat illness, sıcak çarpması, sıcak hastalığı) ateş olarak kabul edilmez. Ateş hipertermiden ayrılmalıdır. Ateş ve hiperterminin fizyopatoloji/patogenez ve tedavi yaklaşımları da farklıdır. Hipertermide; normal fonksiyon gösteren bir hipotalamik set-point (ısı ayar düğmesi) vardır. Hipertermide bazı çevresel faktörler (sıcak çarpması, aşırı sıcakta egzersiz gibi) veya dahili (bazı ilaç ve bazı anestetiklere bağlı malign hipertermi, hipertroidi, ağır egzersiz gibi) faktörlerin etkisiyle ateş kontrolsüz biçimde yükselir. Hipertermide üşüme, titreme gibi davranışsal değişiklikler genellikle beklenmez. Hipotalamik set point anormalliği olmadığı için, hipertermide tedavide siklooksijenaz inhibitörlerinin, yeri ve yararı yoktur, tedavi esas olarak; nedeni ortadan kaldırma veya tedavi etmeye ve ateşin soğuk uygulama ile düzeltilmesine dayanır.

ATEŞİN KONTROL FİZYOLOJİSİ:

Ateş; vücutta ısı oluşumu ve ısı kaybının dengelenmesiyle oluşur, bu dengeyi MSS de hipotalamus anterior preoptik nükleus (HAPN) bölgesi ayarlar.

Isı oluşumu: metabolik ve fiziksel aktiviteyle sağlanır. Bazal metabolizmanın önemli bölümü ısı oluşumuna gider. Fiziksel aktivite ve egzersiz kasların kasılması yoluyla önemli miktarda ısı üretir. Soğuga maruz kalma durumunda katekolaminler oksijen tüketimini ve ısı üretimini %20-40 oranında arttırabilir, titreme ısıyı daha da arttırır.

Isı kaybı: radyasyon, evaporasyon, konveksiyon, ve konduksiyonla olur.

Radyasyon (ışınım, deri yüzeyinden ortama ısı ışıması): Genellikle total ısı kaybının %60 ı, radyasyonla olur. Deri yüzeyi ne kadar fazlaysa ve deri ısısı ne kadar fazlaysa bu yolla ısı kaybı daha fazla olur. Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde deri yüzeyi relatif olarak daha fazladır. Deri ısısı kan akımından ve deri perfüzyonununun etkilenir. Bu nedenle ateşi olan çocukların üzerini açmak ve ortam ısısının yüksek olmamasını sağlamak (21-22 C uygundur) gerekir.

Evaporasyon (deriden buharlaşma): İnsensibl su kaybı 750-800ml/M2/24sa kadardır. Evaporasyonda, ~1ml su buharlaşması 0.58 kalori gerektirir. Total ısı kaybının ~%25 i evoperasyonla gerçekleşir.Egzersizle oluşan ısının önemli bölümü radyasyon (vasodilatasyon) ve evoperasyon (terleme) ile gerçekleşir (1700kal/sa kadar). Ateşi olan çocuklarda terlemenin başlaması veya olması belli bir süre için genellikle ateşin artık daha yükselmeyeceğinin göstergesi olabilir. Evoperasyon yoluyla ısı kaybının olabilmesi için yeterli su ve sıvı alımı önemlidir, dehidratasyon varlığı ateşi arttırıcı ve komplikasyonları arttırıcı bir faktör olabilir. Yüksek ateşli bir çocukta çıplak vücuda ılık su tatbiki veya ıslak giysi giydirilmesi veya ıslak tatbiki evoperasyonla ısı kaybını arttırır ve ateşin düşmesine katkıda bulunur.

Konveksiyon (deri yüzeyindeki hava akımı): Deri yüzey genişliği ve bu yüzeydeki havanın hareket hızıyla orantılıdır. Ateşli çocuğa deride ılık veya serin hava tatbiki (kurutma makinası ile yapılabilir) ateşin düşürülmesinde ek katkı sağlar. Bu işlemin ıslak deriye (ılık su banyosu sonrası veya ıslak tatbikat sonrası gibi) uygulanması etkinliği daha da arttırır.

Konduksiyon (temas ile ısı kaybı): derinin sıcaklığını, temas ettiği yüzeye geçirmesiyle gelişen ısı kaybıdır. Ateşli olan çocuğu ıslak çarşafa sarmak veya ılık su banyosu uygulamak esas olarak konduksiyonla ısı kaybını sağlar.

Ateşin destek tedavisinde yukarıda belirtilen ısı oluşumunu arttırıcı mekanizmaları azaltıcı, ısı kaybını arttırıcı mekanizmaları arttırıcı önlemler uygulamak özellikle ilaç etkisi gelişinceye kadar yüksek ateşin kontrolünde önemlidir.

Normalin üzerinde her bir derece ateş artması; bazal metabolizmada yaklaşık %10-12 ve günlük sıvı ihtiyacında 7.5ml/kg/g artışa, kalp atım hızında 10-25/dakika, solunum hızında 3.4/dakika artışa yol açar. Ateş vücutta; oksijen tüketiminde ve karbondioksit üretiminde artışa yol açar. Vital bulgulardaki değişiklikler özellikle yüksek ateş varlığında kardiyopulmoner veya metabolik hastalığı olan hastalarda yetmezlik veya dekompanseasyona yol açabilir.

Ateşin olası yararları: Vücut ısının birkaç derece yükselmesi; lökosit migrasyonunu, fagositoz ve interferon oluşumunu, mitojene lenfosit transformasyon yanıtını, makrofajların bakterileri öldürme fonksiyonunu artırır. Birçok patojen bakteri büyüme ve çoğalmaları için demire ihtiyaç duyar. Ateşli hastada serum demiri düşer, serum ferritini artar ve serum serbest demiri minimuma iner. Patojen bakterilerin yüksek ısıda demir ihtiyaçları artar. Azalan demir; en fazla ihtiyaç duydukları sırada bakteri üremesini olumsuz etkiler. Ateş; birçok mikroorganizmanın (bakteri; nörosifiliz, gonokokal üretrit, hayvanlarda pastorella multocida gibi, virus) replikasyonunu azaltır, hastalıktan iyileşmeyi hızlandırır. Ancak bu olumlu etkiler genellikle >40C de ortadan kalkar hatta bazal seviyenin de altına düşebilir. Suçiçeğinde agresif antipiretik verilen hastalarda iyileşmenin bir gün daha geç olduğu, invazif streptokokal hastalıkların sıklığının artabileceği öne sürülmüştür. Keza soğuk algınlığında; antipiretiklerin semptomları birkaç gün uzattığı gösterilmiştir. Ateşli hastada; glukoz oluşumu (bakteriyel çoğalma için tercih edilen mükemmel bir substrattır) yerine proteoliz ve lipolize kayış olur, ayrıca çocuktaki iştahsızlık; kana serbest glukozun geçişini azaltır, bunlar bakteri üremesini olumsuz etkiler. Ateşli çocukta; halsizlik ve dinlenme isteği kasların enerji gereksinimini azaltır, ve konağın olumsuz etkilenme riski azalır. Ateş yanıtı sırasında karaciğerden salınan bazı proteinler (bazı akut faz reaktanları); birçok mikroorganizma proliferasyonu için gerekli olan divalan katyonları bağlar ve mikroorganizma kullanımını engeller. Stres hormonlarının (kortikotropin releasing hormon, kortikotropin, kortizol gibi) salınması adaptif mekanizmalara katkıda bulunur. Sıklıkla ateş uzun süreli değildir, altta yatan hastalığın kontrol altına alınmasıyla geçer. Sonuç olarak aşırı olmayan ateşin konak açısından yararlı etkileri vardır, ayrıca altta yatan hastalığın seyrinin ve/veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi yanı sıra antipiretik ilaç yan etkilerinin de görülmemesi gibi avantajları vardır.

Ateşin olası sakıncaları: Ateş özellikle yüksek ateş; kronik kardiyopulmoner hastalık, metabolik hastalık gibi durumlarda altta yatan hastalığın dekompanseasyona girmesine veya metabolik instabilite oluşmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca febril konvülsiyon çağındaki (6ay-5yaş) çocuklarda; konvülsiyona veya epileptik çocuklarda ateşle presipite nöbete yol açabilir. Gebelerde yüksek ateş potansiyel teratojen olabilir. >41.1°C ateş MSS ve diğer sistemlere zarar verebilir.

ATEŞ TEDAVİSİ:

Ateş tedavisi destekleyici tedavi ve antipiretikler olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Destekleyici tedavi; sıcak olmayan çevre ısısı (21-22C uygundur), ılık su banyosu (29-32C arası), ıslak tatbikat, ılık banyo sonrası kurutma makinasıyla hava tatbiki yapılabilir. Alkol pansumanı (özellikle küçük çocuklarda deriden absorbe olabilir, entoksikasyon yapabilir), buzlu veya soğuk su uygulaması (çocuğu irite eder, periferel vasokonstruksiyona yol açabilir) önerilmez. Nadir görülen ve ateş mekanizmasının hipotalamik ayar düğmesi bozukluğu olmayan hipertermi durumunda tek tedavi şekli destekleyici tedavidir (antipiretikler etkisizdir), bu durumlarda ıslak tatbikat veya su banyosu soğuk suyla yapılabilir.

Antipiretik tedavi: Klasik antipiretik ajanlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek ve prostaglandin E2 (PGE2) oluşumunu engelleyerek (böylece hipotalamik ayar düğmesinin yükseğe ayarlanmasını bloke ederek) ateş düşürücü etki gösterir. Salisilik asit ve diğer NSAİ ilaçlar hem santral hem periferel olarak PG sentezinin inhibe ederken parasetamol esas olarak merkezi etkilidir. Salisilat ve NSAİ ilaçlar hem periferel hem merkezi olarak PG ve tromboksan sentez inhibisyonu yaptıklarından analjesik-antipiretik etki yanında antiinflamatuvar etkiye de sahiptir. Halbuki parasetamol etkisi esas olarak santral olduğundan analjesik-antipiretik etki olmasına rağmen antiinflamatuvar etkileri daha sınırlıdır. Çoğu yazar; ucuz ve yan etkileri az olduğu için ilk seçilecek pediatrik antipiretik olarak parasetamolu önerir. Günümüzde parasetamol ve ibuprofen en çok kullanılan antipiretiklerdendir. Antipiretik tedavi endikasyonu hastayı çok yönlü değerlendirerek ve endikasyonu varsa konulmalıdır. Sıklıkla ateşin sorun olduğu ilk birkaç gün için verilir.

Parasetamol (asetaminofen): Dozu 10-15mg/kg/doz 4-6 saatte bir verilebilir (maksimum 5 doz), günlük doz 60mg/g geçmemelidir. Yenidoğanda yarılanma ömrü uzundur bu nedenle ilk birkaç ayda ya azaltılmış doz veya uzun uygulama aralıklarıyla verilmesi uygundur. Oral doz sonrası etki 0.6-0.9 saatte başlar en az 3 saat devam eder. Antipretik serum düzeyi 10-20µg/ml dir, ve 10-15mg/kg/doz ile sağlanabilir. Rektal uygulama orale göre daha kararsızdır ve daha uzun sürede serum pik düzeyi sağlar. Parasetamol pediatrik antipretikler arasında en güvenilir olanıdır. Peptik ülser hastalığı, renal yetmezlik, düzeltilmemiş hipovolemi, veya astım varlığında parasetamol kullanılması düşünülmelidir. Parasetamol, çok nadir de olsa hepatik yetmezlik yapabilir. .bu durum özellikle <2yaş, uzun süre aç olan (tekrarlayan kusma, ishal, gıda alamayan çocuklar), yüksek doz ve günlerce tedavi verilenlerde gözlenmiştir. Hepatotoksisite bulguları ilaç kesildikten 2-3 gün sonrasına kadar ortaya çıkabilir ve tedavisinde N-asetil sistein verilir.

Çocuklarda ateşin tedavisinde; parasetamolün dışında en sık kullanılan bir diğer ilaç ibuprofen'dir. Ibuprofen; 5-10 mg/kg/doz, 6-8saatte bir, po, verilir.

Parasetamol ve ibuprofen dışında; asetil salisilik asit (10-15 mg/kg/doz, 6 saatte bir, po, tok karına) verilebilir, ancak özellikle suçiçeği ve influenza olgularında Reye sendromuna yol açabilme riski ve gastrointestinal tahriş edici etkileri nedeniyle artık tercih edilmemektedir. Ketoprofen (0.5mg/kg/doz, 6-8 saatte bir, po) ateş tedavisinde gereken durumlarda alternatif olarak verilebilecek bir diğer ilaç olarak kabul edilebilir.

Tablo 1- Ateş ölçümündeki bazı önemli derecelerin Santigrat ve Fahrenheit değerleri

Santigrat	Fahrenheit
35.6	96.0
36.0	96.8
37.0	98.6
37.7	99.8
38.0	100.4
38.3	101.0
38.9	102.0
39.0	102.2
40.0	104.0
40.6	105.0
41.1	106.0
41.6	106.8

Celsius (santigrat; C) veya Fahrenheit (F) değişim formülü
 $(C \times 1.8) + 32 = F$

KAYNAKLAR

- 1- Hacımustafaoğlu M. U.Ü.T.F. 4. sınıf ders notları, 2005.
- 2- Simon HB. Hyperthermia. N Engl J Med 1993; 329: 483-7.
- 3- Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. N Engl J Med 1994; 1880-6.
- 4- Çalışkan SC, Çelebi S, Akgöz S, Hacımustafaoğlu M. Ateşli çocuklarda ketoprofen parasetamol karşılaştırması. 4. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet kitabı, İstanbul, 2005.
- 5- Fever in infants and children: Pathophysiology and management <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
- 6- Heat stroke in children <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
- 7- Heat illness (other than heat stroke) in children <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
- 8- Exertional heat illness in adolescents and adults: Epidemiology, thermoregulation, risk factors, and diagnosis <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
- 9- Exertional heat illness in adolescents and adults: Management and prevention <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
- 10- Pathophysiology and treatment of fever in adults <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
- 11- Drug fever <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
- 12- Overview of neutropenic fever syndromes <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
- 13- Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
- 14- Aronoff D, Neilson E. Antipyretics: Mechanism of action and clinical use in fever suppression, Am J Med 2001; 111 (4): 304-15.
- 15- Blatteis C, Sehic E. Cytokines and fever, Ann New York Acad Sci 1998; 840: 608-18.
- 16- Green M. Fever, "Pediatric Diagnosis. Interpretation of Symptoms and Signs in Children and Adolescents, 6th ed., Part 2, Chapter 19" kitabında s. 202-11, Saunders Company, London (1998).
- 17- Mark P: Fever in the ICU, Chest 2000; 117: 855-69.
- 18- Roth J, Sanza GEP: Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation, Braz J Med Biol Res 2001; 34 (3): 301-14.
- 19- Nield LS, Kamat D. Fever, In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. Philadelphia, PA; 2016, s.1277-79.
- 20- Tatro JB: Endogenous antipyretics, Clin Infect Dis 2000; 31: 5190-201.
- 21- Zeisberger E, Roth J: Neurobiological concepts of fever generation and suppression, Neuropsychobiology 1993; 28 (1-2): 106-9.

22. Fever: Pathogenesis and treatment. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014: 83-88.