



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR. BEHCET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**RSV PNÖMONİSİ NEDENİYLE HOSPİTALİZE EDİLEN OLGULARDA
EŞLİK EDEN BAKTERİYEMİ, ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE MALİYET
ETKİNLİK DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Burcu Büşra ACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

RSV PNÖMONİSİ NEDENİYLE HOSPİTALİZE EDİLEN OLGULARDA
EŞLİK EDEN BAKTERİYEMİ, ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE MALİYET
ETKİNLİK DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Burcu Büşra ACAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlker Devrim

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2022

TEŞEKKÜR

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde aldığım uzmanlık eğitimim boyunca bana mesleki bilgi ve deneyimlerini aktaran, her zaman yol gösterici olan hocam Prof. Dr. İlker DEVRİM'e;

Tez sürecimde her türlü desteği sağlayan Doç. Dr. Tanju ÇOLAK'a;

Tez sürecimin her basamağında tecrübesi ve bilgileriyle yanımda olan, büyük bir özveriyle bana rehberlik eden istatistik uzmanı Dr. Ökkeş KULAKOĞLU'na;

Tüm değerli hocalarıma, birlikte çalıştığımız ve zorlukları birlikte aştığımız sevgili eşkıdemlerim ve tüm doktor arkadaşlarıma;

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, desteklerini hep hissettiğim ve bana her zaman rol model olmuş olan babam Onur Ramazan ACAR'a, annem Banu Melek ACAR'a ve kardeşim Onur Baha ACAR'a;

En içten dileklerimle saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu Büşra Acar

İzmir-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU	3
2.2. AKUT PNÖMONİ.....	3
2.3. AKUT BRONŞİOLİT	7
2.4. TEDAVİ	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI	13
3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ.....	13
3.3. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ.....	13
3.4. ÖRNEKLEM.....	13
3.5. ARAŞTIRMANIN UYGULAMA ŞEKLİ VE VERİ TOPLAMA ARACI	14
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	15
3.7. ARAŞTIRMADA KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER VE KISITLILIKLAR .	15
3.8. ETİK KURUL ONAYI.....	16
3.9. ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI	16

3.10. ÇIKAR ÇATIŞMASI	16
4. BULGULAR	17
4.1. HASTALARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİNE İLİŞKİN BULGULAR	17
4.2.HASTALARIN BAŞVURU VE İZLEM SÜREÇLERİNDEKİ KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRİNE İLİŞKİN BULGULAR	20
4.3. HASTALARIN TEDAVİLERİNE İLİŞKİN BULGULAR.....	25
4.4. U.A.K. ve U.O.A.K GRUPLARINDAKİ OLGULARA AİT ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	53
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	55
8. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik hormon
AP	: Atipik pnömoni
ARDS	: Acute respiratory distress sendrom
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
BOSKAB	: Beyin omurilik sıvısı kültürü ve antibiyogram
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CPAP	: Continuous positive airway pressure
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EPS	: Ekstrapulmoner semptom
GH	: Gestasyon haftası
GÖRH	: Gastroözefageal reflü hastalığı
HKP	: Hastane kökenli pnömoni
ICD	: International Classification of Diseases
İKAB	: İdrar kültürü ve antibiyogram
İV	: İntravenöz
KKAB	: Kan kültürü ve antibiyogram
KNS	: Koagulaz Negatif Stafilokok
LRBA	: Lökotrien reseptör antagonisti
LRTI	: Lower respiratory tract infection

m. PCR	: Multiplex polymerase chain reaction
P	: Anlamlılık düzeyi
PDA	: Patent duktus arteriosus
PEEP	: Positive end expiratory pressure
qT-PCR	: Quantitative polymerase chain reaction
RHYH	: Reaktif hava yolu hastalığı
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
SBİP	: Sağlık bakımı ilişkili pnömoni
SPSS	: Statistical package for social sciences
SUAM	: Sağlık uygulamaları ve araştırma merkezi
TKP	: Toplum kökenli pnömoni
TL	: Türk lirası
TLR	: Toll like receptor
UAK	: Uygun antibiyotik kullanımı
UOAK	: Uygun olmayan antibiyotik kullanımı
URTI	: Upper respiratory tract infection
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
YANKOT	: Yüksek akışlı nazal kanülle oksijen tedavisi
YDYB	: Yenidoğan yoğun bakım

TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1 Toplumdan Gelişen Pnömonilerde Ampirik Antibiyotik Seçimi.....	6
Tablo 2-2 Akut Bronşiolitli Olgularda Hastalık Derecelendirmesi	8
Tablo 4-1 Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı.....	18
Tablo 4-2 Hastaların Başvuru ve İzlem Sürecindeki Klinik Bulguları , Total Beyaz Küre Sayıları ve CRP Düzeylerine İlişkin Bulgular	21
Tablo 4-3 Hastaların Başvuru ve İzlem Sürecindeki Kültür Antibiyogramları, Akciğer Grafileri, Ön ve Son Tanılarına İlişkin Bulgular.....	23
Tablo 4-4 Hastalarda Tercih Edilen İnhaler Tedavilerine İlişkin Bulgular	25
Tablo 4-5 Hastalarda Tercih Edilen Antibiyotik Tedavilerine İlişkin Bulgular	30
Tablo 4-6 Antibiyotik Kullanım Süreleri.....	31
Tablo 4-7 Grupların Ortalama Antibiyotik Kullanım Süreleri ve Maliyetleri.....	33
Tablo 4-8 Mann-Whitney U Testi Analiz Sonuçları.....	35
Tablo 4-9 Ki-Kare Testi Analiz Sonuçları	36
Tablo 4-10 Antibiyotik Kullanımı ile İlişkili Değişkenlerin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	37
Tablo 4-11 Antibiyotik Kullanımı ile İlişkili Değişkenlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4-1 Aylara Göre RSV Nedeniyle Hospitalize Edilen Hasta Sayısı	19
Şekil 4-2 Yıllara Göre RSV Nedeniyle Hospitalize Edilen Hasta Sayısı	20
Şekil 4-3 İnhaler Kullanım Sürelerine Göre Hastaların Dağılımı.....	27
Şekil 4-4 Olguların Uygun ve Uygun Olmayan Antibiyotik Kullanımı Şeklinde Gruplanması	28
Şekil 4-5 Gruplar İçerisinde Tercih Edilen Antibiyoterapi Kombinasyonlarının Dağılımı	29
Şekil 4-6 Gruplar İçerisinde Tercih Edilen Antibiyoterapi Kombinasyonlarının Uygulama Yollarının Dağılımı	29
Şekil 4-7 Antibiyotik Kullanım Sürelerine Göre Hastaların Dağılımı.....	31
Şekil 4-8 Gruplar İçerisinde Antibiyotik Kullanım Sürelerine Göre Hastaların Dağılımı	32
Şekil 4-9 Hospitalizasyon Gününe Göre Hastaların Dağılımı	33
Şekil 4-10 Uygun Antibiyotik Kullanımı Grubunun Hospitalizasyon Süresi Dağılımı	34
Şekil 4-11 Uygunsuz Antibiyotik Kullanımı Grubunun Hospitalizasyon Süresi Dağılımı	35

ÖZET

Amaç: RSV (Respiratuar Sinsityal Virüs) nedenli ASYE (alt solunum yolu enfeksiyonları), özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda en sık görülen hastaneye başvuru nedenleri arasındadır. RSV, infantlarda yüksek hastaneye yatış oranına neden olması, refakat eden ebeveynlerin çalışmaktan alıkonması da dahil olmak üzere yüksek sağlık-ekonomik yük gibi diğer birçok büyük toplumsal etkilerle ilişkilidir. Ayrıca, ASYE’ de viral ve bakteriyel etiyolojileri ayırt etmenin klinik zorluğu ve güvenilir bir tanısal referans standardının olmaması nedeniyle antimikrobiyal tüketim büyük ölçüde ASYE tarafından yönlendirilmektedir.

RSV nedenli alt solunum yolu enfeksiyonu tanılı hastalarında klinisyeni, tedavide antibiyotik tercihine yönlendiren faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. RSV hastalarında antibiyotik kullanım oranını, antibiyotik kullanımı ile ilişkili klinik ve laboratuvar faktörleri ve gereksiz antibiyotik kullanımının getirdiği sağlık-ekonomik yükü analiz etmeye çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli analiz, İzmir Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi’nde Nisan 2017 ile Nisan 2021 arasında RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 2 yaşın altındaki, dahil olma kriterleri sağlayan 209 hastanın araştırılmasıyla elde edilmiştir. Tüm veriler olgu rapor formlarına kaydedilmiş ve daha sonra elektronik ortama aktarılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Scienses-IBM Inc. Chicago, Illinois, USA) 22 Windows programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortancasının 3 ay (ortalama $4,64 \pm 4,6$ min-max 1-24 ay) olduğu belirlenmiştir. Antibiyoterapi kullanımı açısından değerlendirildiğinde, %4,3’ünün (n=9) tedavisinde antibiyotiğin tercih edilmediği , % 26,3’ünün (n=55) antibiyoterapi altında izleminin başladığı ancak farklı sebeplerle izlem esnasında antibiyoterapilerin tedaviden çıkarıldığı ve %69,4’ünün (n=145) ise izlemini antibiyoterapi tedavisi altında tamamladığı tespit edilmiştir. Uygun olan ve olmayan antibiyotik kullanımı grupları incelendiğinde CRP (C-reaktif protein) düzeyinin 0,2 mg/L üzerinde olmasının (OR:2,44 ; CI:1,42-4,1), akciğer grafisinde infiltrasyon bulunmasının (OR:1,93 ; CI:1,1-3,39) antibiyotik

kullanımını arttırdığı ancak hırıltılı solunum şikayeti olan olgularda antibiyotik kullanımının azaldığı (OR:0,56 ; CI:0,33-0,97) tespit edilmiştir. Uygun antibiyotik kullanımı olan grupta daha kısa hospitalizasyon süresi (ortalama: 7,89±3,26 gün; p< 0,01) ve daha az tedavi harcaması yapıldığı (ortalama: 107,84 ± 105,9 TL; p= 0,04) tespit edilmiştir.

Sonuç: RSV çocukluk çağında önemli bir enfeksiyon etkeni olup klinik prezentasyonu basit ÜSYE'den (üst solunum yolu enfeksiyonu) hayatı tehdit eden solunum yetmezliğine kadar değişen spektrumdadır. Tedavi tercihinde, destek tedavisi yanında sıklıkla antibiyotik tercih edilmektedir. CRP yüksekliği ve akciğer filminde infiltrasyon tespit edilmesi bunun en önemli nedenlerini oluşturmaktadır. Hırıltılı solunum şikayetinin antibiyotik kullanımını azalttığı tespit edilmiştir. Yüksek CRP düzeyi ve akciğer grafisinde infiltrasyon olması bakteriyel etiyolojiler için spesifik olmamasına rağmen klinisyenleri yanlış yönlendirmektedir.

Anahtar kelimeler: RSV, infant, uygunsuz antibiyotik kullanımı

ABSTRACT

Introduction and Aim: Lower respiratory tract infections (LRTIs) caused by RSV are the most common causes of hospital admission, especially in children under the age of 2 years. The high rate of hospitalization in infants with RSV is associated with many other major societal effects, such as high health-economic burden, including removal of accompanying parents from work. In addition, antimicrobial consumption is largely driven by LRTI due to the clinical difficulty of distinguishing viral and bacterial etiologies in lower respiratory tract infections and the lack of a reliable diagnostic reference standards. Little is known about the factors that lead the clinician to choose antibiotics for treatment in patients with a positive RSV test. We tried to analyze the rate of antibiotic use and associated clinical and laboratory factors in RSV positive patients, and the health-economic burden of inappropriate antibiotic use.

Methods and Materials: In this retrospective, single-center analysis, 209 patients who met the inclusion criteria and were hospitalized at İzmir Behçet Uz Pediatric Disease and Surgery Training and Research Hospital between April 2017 and April 2021 were included. All data were recorded in the case report form and then transferred to electronic media. SPSS (Statistical Package for Social Sciences-IBM Inc. Chicago, Illinois, USA) 22 Windows programs were used for statistical analysis.

Results: It was determined that the median age was 3 months (mean 4.64 ± 4.6 , min-max 1-24 months). It was evaluated that 4,3% (n=9) of them were never followed up with antibiotic therapy. 26,3% (n=55) of them were started to be followed up under antibiotic therapy, but antibiotic therapy was discontinued during follow-up for different reasons, and 69,4% (n=145) of them completed their follow-up under antibiotherapy treatment. When appropriate and inappropriate antibiotic use groups were examined, it was found that higher than 0,02 mg/dL of CRP (C-reactive protein) levels (OR 2.44 ; CI:1.42-4.1) and existing of infiltration on chest X-ray (OR: 1.93 ; CI: 1.1- 3.39) were related with inappropriate antibiotic utilization. Cases with wheezing complaint had lower rates of inappropriate antibiotic utilization (OR:056 ; CI:0.33-0.97). It was statistically shown that there was a shorter hospital

stay (mean: 7.89 $\pm$ 3,26 days; $p < 0.01$) and less treatment expenditure (mean: 107.84 $\pm$ 105.9 TL; $p = 0.04$) in the appropriate antibiotic utilization group.

Conclusion: RSV is an important infectious agent in childhood and its clinical presentation ranges from simple URTI (upper respiratory tract infections) to life-threatening respiratory failure. In the treatment choice, antibiotics are often preferred in addition to supportive treatment. High CRP levels and detection of infiltration in the chest X-ray are the most important reasons for this, and it has been determined that in patients with wheezing, the use of antibiotics reduces. Although higher CRP level and infiltration on chest X-ray are not specific for bacterial etiologies, they mislead the clinician.

Key Words: RSV, infant, inappropriate antibiotic utilization

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alt solunum yolu enfeksiyonları ile özellikle 2 yaşın altında olmak üzere çocukluk çağında sık karşılaşılmaktadır (1). Dünya çapında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (2). 2005 yılında yayımlanan DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre çocuk ölümlerinin %19' undan sorumludur (3).

ASYE, tanıli çocuklarda yüksek hospitalizasyon ihtiyacı nedeniyle yüksek sağlık-ekonomik kaynak tüketimine neden olmaktadır (4). Ayrıca, viral ve bakteriyel etiyolojilerin klinik olarak ayırımının zor olması ve güvenilir tanısal referans standartlarının olmaması nedeniyle, antibiyotik kullanımı ağırlıklı olarak solunum yolu enfeksiyonları tarafından yönetilmektedir (5). Antibiyotik direnci ile güçlü bir ilişkisi olan bu aşırı antibiyotik kullanımının önüne geçmek için antimikrobiyal yönetim programları giderek daha fazla uygulanmaktadır (6,7).

Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilen infantlarda en sık RSV etken olarak karşımıza çıkmaktadır (8) (9). Nükleik asit amplifikasyonuna dayalı yeni hasta başı testlerinin ortaya çıkması ile birlikte, RSV'nin tespiti ve tanımlanmasındaki sürenin kısaltılması mümkün olmuştur (10,11). Yine de antibiyotik yönetim programlarında, hızlı viral testlerin faydasını gösteren, kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır (12). Bu nedenle Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerika Sağlık Hizmetleri Epidemiyolojisi Derneği tarafından yayınlanan rehberlerde 'zayıf öneri' olarak kullanımları önerilmektedir (13). 2021 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada hızlı antijen testlerinin ucuz, tekrarlanabilir ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle tarama amaçlı olarak kullanılabileceği ancak 0-1 yaş arasında gerçek zamanlı RT-qPCR (quantitative reverse transcription PCR) tekniğine göre %10 daha az güvenilir olduğu gösterilmiştir (14) .

Her ne kadar hızlı viral testlerin güvenilirliğinin sorgulanması nedeniyle RT-qPCR tekniklerinin kullanımı devam etse ve klinisyenlerin tedavi belirlerken hastaların genel klinik ve laboratuvar bulgularını göz önünde bulundurdıkları bilinse de RT-qPCR ile RSV olduğu kanıtlanmış olgularda klinisyeni antibiyoterapi kullanımına veya ampirik olarak başlanmış antibiyoterapiyi içeren tedaviyi aynı şekilde sürdürmeye yönlendiren faktörler ile ilgili bilinenler yeterli değildir.

Çalışmamızda klinisyeni, uygunsuz olarak değ erlendirilen antibiyotik kullanımına yönlendiren etkenleri ve bu antibiyotik kullanımının maliyet yükünü belirleyerek, geliş en antimikrobiyal direncin önüne geçmeyi ve sağlık kaynak tüketimindeki yerini vurgulayarak uygunsuz antibiyotik kullanımına yönelik farkındalık yaratmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU

Alt solunum yolu enfeksiyonu klinik olarak hışıltılı solunum, fizik muayenede, oskültasyonla ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu duyulması veya göğüs radyogramında intertisyel infiltrasyon ile tanımlanabilir ancak anatomik olarak vokal kordların altında kalan larinks, trakea, bronş, bronşiol, alveol ve intertisyumun enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (15). ASYE bronşit, bronşiolit, pnömoni ya da her üç klinik tablonun herhangi iki bileşenini içeren klinik durumu tanımlayan bir tanımdır. Özellikle infantlarda, pnömoni ve akut bronşiyolit ayrımı, bulguların iç içe geçmesi nedeniyle, her zaman mümkün olmamaktadır. Bu şekilde klinik belirsizlik durumunda “akut alt solunum yolu enfeksiyonu” tanımlaması kullanılmaktadır.

ASYE, sağlık hizmet sektöründeki gelişmeler sayesinde eskisinden daha az sıklıkta mortaliteye neden olmakla birlikte, 2017’de dünya çapında ve ülkemizde hala 5 yaş altı mortalitenin en sık enfeksiyöz nedeni olarak yerini korumaktadır. (2) DSÖ verilerine göre 2017 yılında tüm dünyada 1 ay- 5 yaş arası ASYE’ye bağlı 653.444 çocuk kaybedildiği düşünülmektedir (3). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 verilerine göre 5 yaş altı çocuklarda ASYE geçirme oranı %29’dur (16).

Sağlık kaynak tüketimine, ayaktan tedavi edilen hastaların %23’ü, hospitalize edilen hastaların ilk bir yaşta %33-50’ si, tüm çocukluk yaş gruplarındaysa %29-38’ i ASYE tanısı alarak, önemli katkıda bulunmaktadır (17). Bu veriler bize her ne kadar iyileşen sağlık hizmet standartları ile ASYE nedenli mortalitede belirgin azalma sağlansa dahi morbidite ve sağlık kaynak tüketimindeki önemli rolünün hala devam ettiğini göstermektedir (2).

2. 2. AKUT PNÖMONİ

Akciğer parankiminin (viseral plevra, vasküler yapılar, havayolu ve bağ dokusu dahil) sıklıkla bakteriyel ve viral enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan

etkenler nedeniyle gelişen akut inflamasyondur (18). Hayatın ilk 5 senesinde daha sık görülmekle birlikte, aynı yaş grubunda erkeklerde daha sık görülmektedir (17,19).

Bakteriyel pnömoni etkenleri mevsimsel dağılım göstermemekle beraber sıklıkla kış ve ilkbahar aylarında görülürler (20). Bununla birlikte viral pnömonilerin mevsimsel dağılım gösterdiği ve salgınlara neden olduğu gözlemlenir (20). Bu salgınlar esnasında eşlik eden bakteriyel pnömoni sıklığı genellikle artar ve karma (viral-bakteriyel) infeksiyonlarla karşılaşılabilir. Her yaş grubunda bakteriyel pnömonin en sık nedeni *Streptococcus pneumoniae* olarak karşımıza çıkmaktadır (21). Viral pnömoniler ise sıklıkla okul öncesi ve süt çocuğunda görülmekle beraber respiratuar sinsityal virüs (RSV) en sık görülen etkindir (17). 2 yaş altında görülen viral pnömonilerde RSV sıklığı %40 olarak gösterilmiştir (22).

Pnömoniler klinik tabloya göre tipik ve atipik olarak iki grupta incelenir. Bu ayrımın yapılmasındaki temel neden hastalık seyrinde ekstrapulmoner semptomların mevcudiyetidir. Meningoensafalitler, eritema multiforme/Steven Johnson Sendromu, büllöz mirinjitis/otitis media, diyare EPS'lere (ekstrapulmoner semptoml) örnek olarak verilebilir. Tipik pnömonilerde EPS yoktur, buna karşın AP'lerin (atipik pnömonil) en önemli özelliği EPS ile seyretmeleridir (23).

Bakteriyel pnömoniler, tipik pnömoni olarak adlandırılır ve en önemli patolojik özellikleri bakteriyel nedenli inflamasyon karakteristiği olarak akciğer parankiminde polimorfonükleer hücre infiltrasyonunun varlığıdır (20). Gelişen inflamasyon sonucunda hava boşlukları ödem veya eksuda ile dolar. Sonuç olarak alveol bazal membranında oksijen difüzyonu bozulur, alveolo-arteriyel gradient artar ve hipoksemi gelişir (19). Atipik pnömoni olarak adlandırılan grup ise respiratuar virüsler ile *M.pneumoniae*, *C.pneumonia*, *C. trachomatis* etkenleriyle gelişen pnömoni tablolarına verilen isimdir. SARS-CoV-2 pandemisiyle daha iyi anlaşılan atipik pnömoni patofizyolojisinde ise lenfosit infiltrasyonu göze çarpar ve öncelikle patojenin konak alveol epitelyumunda replikasyonu, ardından antijen sunan hücreler olan makrofaj ve dendritik hücreler ile pulmoner lenf nodlarında sunumu gerçekleşir. (24,25). CD4 + T hücrelerinin moderatörlüğünde, B lenfositlerden, sorumlu etkene yönelik antikor üretimi başlar ve CD8+ T lenfosit infiltrasyonu ile

mevcut etkenle infekte hücrenin apoptozunun uyarılması gerçekleşmektedir (24). Sonuç olarak alveol epitel nekrozu yanında etkene göre değişmekle birlikte bronşiol ve bronşların da etkilenmesiyle, hipoksi yanında ekspiryum uzunluğu ve hışıltının da görülebildiği klinik tablo gelişir (24,25). Konak immünesine bağlı olarak verilen cevap minimal semptomlardan hayatı tehdit eden ARDS'ye (akut respiratuar distress sendromu) kadar değişkenlik gösterebilir.

Patofizyolojideki farklılıkların kliniğe yansımada ise tipik pnömonilerde, alveoler makrofajlarca patojenin fagositozu sonucu TLR'nin (Toll like reseptör) aktivasyonu gelişir ve yoğun IL-1 salımına sekonder ani hastalık başlangıcıyla hasta görünüm, 38.5 °C üzerinde ateş yüksekliği ve nötrofil kemotaksisi sonucu gelişen yoğun alveolar eksudanın neden olduğu hipoksi sonucu takipne ve göğüs duvarında çekilme, kliniğe katılır. IL-6 ve TNF-alfa salımına sekonder hepatositlerden CRP ve neredeyse tüm hücrelerde üretilip dolaşıma salınabilen prokalsitonin gibi bakteriyel enfeksiyon belirteçlerinin serum düzeyinde yükselme gözlemlenir (26). Yine oskültasyon bulguları genellikle tutulan akciğer alanları ile sınırlıdır (27,21). Lokalize göğüs ağrısı ve sepsis bulguları görülür. Bronş ve bronşiollerin tutulumu beklenmediği için fizik muayenede hışıltı varlığı etiolojide tipik bakteriyel etkenleri düşündürmez (28,29). Atipik pnömoniler genelde respiratuar virüslere sekonder gelişir ve bu nedenle pnömoniden önce nezle, hafif ateş yüksekliği ve öksürük görülmektedir. EPS sıklıkla görülür ve otitis media, farenjit, konjonktivit eşlik edebilir. Klinikte genel durumu iyi veya orta-iyi olmasına karşın belirgin hipoksi bulguları saptanabilir. Oskültasyon bulguları yaygın ve bilateraldir. Tek bulgu hipoksiye sekonder takipne olabileceği gibi, bronşiollerin de tutulumuyla hışıltı, sekretuar raller, ronkuslar, göğüste çekilmeler ve apneler bulunabilir (30,31). Atipik pnömoni etkenleri genellikle hücre içi patojenler olup, gelişen immün yanıtta makrofajlarca salgılanan IFN-gama'nın makrofajların kendinden ve diğer inflamasyon hücrelerinden TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı düşünülmektedir. Sonuç olarak tipik pnömonilerde görülen akut faz reaktan cevabı atipik pnömonilerde gözlenmez (32,33).

Pnömoni tanısını, klinik şiddet belirlenmesi ve hospitalizasyon açısından değerlendirme izlemektedir. Bu değerlendirmelerde basit klinik bulgulardan yararlanılmaktadır (Tablo 2.1).

Güncel pnömoni sınıflaması olan ‘ampirik tedavi yaklaşımına göre pnömoni sınıflaması’, toplum kökenli pnömoniler (TKP) , hastane kökenli pnömoniler (HKP), sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), immün sistemi baskılanmış hastada pnömoni, aspirasyon pnömonisi şeklinde yapılmaktadır (23). TKP önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir (19).

Tablo 2-1 Toplumdan Gelişen Pnömonilerde Ampirik Antibiyotik Seçimi

Ayakta tedavi		Hastanede tedavi	
	Pnömoni	Ağır Pnömoni	Çok Ağır Pnömoni*
0-2 ay	Hastaneye yatır	Iv ampisilin +aminoglikozit	§Iv ampisilin+ sefuroksim ± aminoglizokit
3 hafta-3 ay	** <i>C.trachomatis</i> için oral azitromisin/klaritromisin	Sefotaksim / Seftriakson ± Makrolid (<i>C.trachomatis</i> için)	§Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid (<i>C.trachomatis</i> için)
2 ay- 5yaş	***Penisilin veya amoksisilin	***Penisilin G/ Ampisilin- sulbaktam/ amoksisilin- klavulonat/ Sefuroksim #	§Sefotaksim/Seftriakson#
> 5 yaş	***Penisilin veya amoksisilin ve/veya makrolid	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	§Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid
*Hasta toksik görünümde ve sepsis bulguları varsa ve/veya plevral ampiyem, pnömotosel veya piyopnömotoraks varsa ** Hasta afebril, hipoksemi ve toksisite bulguları yok, ancak boğulur tarzda öksürüğü varsa *** Olası etken <i>S.pneumoniae</i> ise, akciğer grafisinde lobar konsolidasyon saptanmışsa § Yoğun bakımda izlenen çok ağır olgularda, <i>S.pneumoniae</i> suşlarında betalaktam direncinde veya MRSA’ya bağlı tedavi yetersizliğinde vankomisin veya linezolid ekle			

Tedaviye yanıt iyi değilse makrolid ekle

Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tani ve Tedavi Uzlaş Raporu, Türk Toraks Dergisi, Cilt 10, Ek 3, Haziran 2009

Hastane kökenli pnömoni, hastane başvurusundan 48 saat ve sonrasında ortaya çıkan ve başvuru sırasında solunum sistemi enfeksiyonu düşündürecek şikayet ve bulgusu olmayan çocuklarda gelişen nazokomiyal enfeksiyondur.

Viral veya bakteriyel pnömonilerin klinik prezentasyonunun özellikle infantlarda benzer olması nedeniyle TKP’lerde ampirik tedavi seçimi genelde yaş grubuna göre yapılmaktadır. Kliniğe neden olan patojeni belirlemeye yönelik yapılan testler, , hızlı hasta başı PCR testlerin güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle önerilmemektedir. Tedavinin 48-72. Saatlerinde yapılan kontrol muayene ile hastanın antibiyotik yanıtı ve ileri inceleme ihtiyacı belirlenmektedir ve tedaviye yanıtızsızlık ya da klinik kötüleşme halinde tedavi değişikliği veya ileri inceleme yöntemlerine başvurulur (34).

2.3. AKUT BRONŞİOLİT

Akut bronşiolit, iki yaşından küçük infantlarda görülen, sıklıkla viral etkenlere bağlı olarak gelişen, ÜSYE semptomları ile başlayıp (rinore, konjonktivit, hapsirik, otitis medya), hışıltı ve rallerin bulunduğu, ASYE bulgularıyla sonuçlanan, ön planda bronşiol tutulumun görüldüğü alt solunum yolu enfeksiyonudur (35). Bronşiol epitelinin, patojen ile karşılaşmasının 18-24. saatinde geliştirdiği inflamasyon cevabı sonucu ödem, mukus tıkaçı ve ölü epitel hücrelerinden oluşan hava yolu tıkaçları kliniğin asıl sorumlusudur (36). Sıklıkla sonbahar-kış aylarında epidemilere yol açarken, bronşiolit nedenli hospitalizasyon sıklığı 2-6 ay arasında pik yapar. İnfant yaş grubunda hospitalizasyonun en sık nedenidir (37). Prematürite (≤ 36 GH (gestasyon haftası)), düşük doğum ağırlığı, 3 aydan küçük olmak, BPD (bronkopulmoner displazi), solunum yollarında anatomik anomali, hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik ve nörolojik hastalık mevcudiyeti risk faktörlerini oluşturmakla beraber çevresel risk faktörlerini, pasif

sigara içiciliği, kalabalık ev ortamı, ikiz eşi olmak, evde büyük kardeş mevcudiyeti ve yüksek rakım oluşturmaktadır (38).

Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başlayan kliniğe, 2 ila 3 gün sonra hastalığın ana şikayetleri olan öksürük, solunum sıkıntısı, ateş yüksekliği (sıklıkla 38.3°C altında ve RSV’de subfebril olarak) ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan, oskültasyonla ral ve ronküs duyulması eklenir. Ağlarken, öksürürken ve uyurken desaturasyon sık olarak gözlemlenir. Ek olarak ekspiryum uzunluğu ve ince raller oskültasyon bulgularına eklenebilir. Hastalığın 3. ila 5. gününe kadar klinik kötüleşme devam ederken, sonrasında kendini sınırlayarak, rezolüsyon dönemine girer ve altta yatan risk faktörleri varlığı, sorumlu patojen ve hastalığın ağırlığına bağlı olarak, infantların çoğu hospitalizasyon ihtiyacı duymadan 28 gün içerisinde tamamen düzelir (39,40). Öksürük, siliyer rejenerasyonun tamamlanıp, efektif mukus klirensi sağlanana kadar devam eder ve dördüncü haftaya kadar gözlemlenebilir. Klinik düzelme kriterleri merkezden merkeze değişmekle beraber ortalama hospitalizasyon süresi farklı çalışmalarda iki gün olarak gösterilmiştir (41).

Hastalık ciddiyetini ve hospitalizasyon gerekliliğini belirlerken öyküde ve fizik muayenede değerlendirilen unsurlar; hidrasyon durumu (sıvı alımı, idrar çıkışı), solunum sıkıntısı semptomları (takipne, burun kanadı solunumu, retraksiyonlar), siyanoz varlığı, huzursuzluk veya letarji epizodlarında hipoksemi ($SpO_2 < 95$), solunum yetmezliği gelişmesi, siyanoz veya bradikardinin eşlik etmediği apnenin görülmesi şeklinde sıralanabilir (Tablo 2.2).

Tablo 2-2 Akut Bronşiolitli Olgularda Hastalık Derecelendirmesi

	Hafif	Orta	Ağır
Apne	Yok	Yok	Var
Solunum sayısı/dk	< 50	50-70	>70
Kalp tepe atımı/dk	< 140	140-160	>160
Retraksiyonlar	Hafif	Orta	Ağır
SpO₂	>93	86-92	< 85
Siyanoz	Yok	-	Var

SpO₂>93 tutabilmek için gerekli FiO₂	-	0.21-.4	> 0.4
<i>Türk Toraks Derneği Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu , Türk Toraks Dergisi, Cilt 10, Ek 1, Haziran 2009</i>			

Subkostal, inerkostal, supraklaviküler çekilmeler, burun kanadı solunumu ve ekspirartuar hışıltı ciddi hastalık tablosunda görülen semptomlar olup, siyanoz ve zayıf periferel dolaşım eşlik edebilir. Hışıltının olmaması hastalık şiddetinin kesinlikle ağır olmadığını göstermemekle birlikte artmış solunum çabası yorgunlukla sonuçlanırsa veya bronkokonstrüksiyon çok ağır boyutta ise hışıltı duyulmayabilir. Hastalık derecelendirmesi hospitalizasyon ihtiyacının belirlenmesi için gereklidir. Ciddi hastalık belirti ve bulgusu olan olgular hospitalize edilerek yakın takibe alınmalıdır. Hastalık derecelendirmesinde kullanılan kriterler belirtilmiş olup, saptanan en ağır kriterin uyduğu ağırlık derecesi kabul edilmelidir (Tablo 2.2).

Laboratuvar testleri veya görüntüleme yöntemleri hasta değerlendirmesinde rutin olarak kullanılmamakla beraber; bronşiolit semptom ve bulguları taşıyan tüm yenidoğanlar, 29 ila 90 gün arasında hasta görünümlü olan veya yaşına uygun aşılanmamış infantlar, idrar yolu enfeksiyonu bulguları taşıyan ya da ciddi bakteriyel enfeksiyon açısından risk faktörü taşıyan tüm infantlar, olağan seyirden farklı veya daha ağır şekilde hastalığı geçiren tüm olgular (2 ila 5 gün içerisinde iyileşme belirtisi göstermeyen veya hışıltının 1 haftadan uzun sürmesi), ciddi hastalık nedeniyle izlenen tüm olgular, solunum yetmezliğinin değerlendirilmesi için laboratuvar testlerine başvurulmalıdır.

Arteriyel veya kapiller kan gazı tetkiki, total kan sayımı, kan kültürü, tam idrar tahlili, idrar kültürü tetkik edilmeli ve akciğer görüntülemeleri yapılmalıdır. Hafif hastalık tablosunda olan infantlarda endikasyon dışı göğüs radyografisi tetkiki önerilmemektedir çünkü uygunsuz antibiyotik kullanımına neden olduğu düşünülmektedir. (40). Görüntüleme yöntemlerine, sıklıkla, ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkları düşündüren bulguları olan hastalarda, orta ve ciddi hastalık semptom ve bulguları olan hastalarda başvurulmakla birlikte, akut bronşiolitli olgularda genellikle nonspesifik hiperinflasyon ve peribronşial kalınlaşma görülebilir

(40). Mukus tıkaçları ile hava yolu obstrüksiyonuna sekonder yama şeklinde atelektaziler görülebilir. Segmental konsolidasyon ve alveoler infiltrasyon bakteriyel pnömoninin karakteristiği olmakla beraber tek başına radyolojik görüntülüne bulguları etiyoloji tahmini ve tedavi düzenlemesi için yeterli değildir. Diğer tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Virolojik testler rutin olarak önerilmemekle beraber, palivizumab profilaksisi devamsızlığı, antibiyotik başlanması, devam ettirilmesi veya durdurulması gerekliliği, anti-influenza tedavisi ya da izolasyon ihtiyacının belirlenmesi gibi durumlarda başvurulması önerilir. Acil başvurularında veya yatan hastalarda virolojik testlere başvurmanın antibiyotik kullanımını belirgin düzeyde azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (35).

Etyolojide sıklıkla yer alan patojen, bulunulan sezona göre değişmekle beraber en sık tespit edilen ajan RSV'dir. İkinci sıklıkta rhinovirüs görülmektedir ve daha az sıklıkta parainfluenza virüs, human metapneumovirüs, influenza, adenovirüs, coronavirüs ve human bocavirüs saptanabilir. Bakteriyel etyolojide yer alan *Mycoplasma pneumoniae* ve *Bordetella pertussis* nadir olarak görülebilmektedir (35).

Moleküler yöntemlerle etyolojiden sorumlu viral etkenlerin %95'i gösterilebilir ve etkilenen olguların yaklaşık %24'ünde etyolojiden, iki veya daha fazla virüsün sorumlu olduğu bilinmektedir (42).

2.4. TEDAVİ

İmmümkompromize hafif ve orta bronşiolit grubunda yer alan olgularda farmakolojik müdahaleler önerilmemekle birlikte destek tedavisi (uygun hidrasyon, nazal obstrüksiyonun giderilmesi, yakın genel durum izlemi) esas temel taşı oluşturmaktadır. Farmakolojik tedavide kullanılan bronkodilatörler (oral veya inhaler), glukokortikoidler (inhale veya sistemik) ya da LRBA'ların (lökotrien reseptör antagonisti) hospitalizasyon süresini azalttığını gösteren çalışmalar olsa da rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (43,44).

Ağır bronşiolit olarak değerlendirilen olgularda, öncelikli olarak solunumsal ve hidrasyon açısından stabilizasyon gereklidir ve hospitalizasyonun amacı ani solunum yetmezliğine gidiş için hastayı izlemek olup, hafif veya orta şiddetli akut bronşiolit olgularında olduğu gibi sıvı desteği, nazal dekonjesyon gibi uygulamalar tedavinin temelini oluşturur. Akut bronşiolitli olgularda yükselen serum ADH (antidiüretik hormon) düzeyine sekonder sıvı retansiyonu ve hiponatremi gelişebilmektedir (44). Aşırı sıvı yüklenmesi pulmoner konjesyona ve hastalığın şiddetlenmesine neden olacağı için mutlaka diürez takibi önerilmektedir (45).

Oksijen desteği ile hedef saturasyonun altında seyreden veya solunum sıkıntısı olan olgular için ise solunum işgücünü hafifletmek, gaz değişimini iyileştirmek, endotrakeal entübasyon ihtiyaç riskini azaltmak adına YANKOT (yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi) veya CPAP (continuous positive airway pressure) denenmelidir. Ancak hemodinamik açıdan instabil, inatçı apnelerin kliniğe eşlik ettiği veya hava yolu reflekslerini kaybetmiş bir olguda ön planda hızlı ardışık entübasyon uygulanmalıdır.

Yüksek akımlı nazal kanül, ısıtılmış nemlendirilmiş hava vermesi nedeniyle CPAP'a göre daha kolay tolere edilebilir. 6 l/dk'dan fazla akışlarda 2 ila 5 cmH₂O PEEP (pozitif ekspiratuar basınç) oluşturabilmektedir. 2 yaşından küçük olgularda 8 l/dk akış genellikle yeterli olmaktadır. Uygun kanül yerleşimini engelleyen yüz veya havayolunun anomalilerinde YANKOT kullanımı kontrendike olup, konfüzyon, ajitasyon, kusma, aşırı sekresyon ve intestinal obstrüksiyon varlığı rölatif kontraendikasyonları oluşturmaktadır. Abdominal distansiyon, aspirasyon, barotravma ve nadir olarak pnömotoraks komplikasyonları arasında gösterilebilir (45). YANKOT altında karbondioksit retansiyonu gelişen ve solunum yetmezliğine ilerleyen olgularda CPAP denenebilir.

Belirgin retraksiyonları gelişen , solunum sesleri azalan veya yok olan, yetersiz solunum çabası olan veya uyarılara yanıtsız olan olguların solunum yetmezliğine ilerlediği söylenebilir. Bu olgularda kan gazı tetkik edilmelidir (arteriyel pCO₂>55 mmHg ve venözde>60 mmHg). Entübasyon kararı alırken klinik ve laboratuvar birlikte değerlendirilmelidir. Ek olarak mekanik ventilasyon ile

solunum desteği ihtiyaı gelişmiş olgularda surfaktan terapisinin mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini kısalttığı gözlemlenmiştir (46).

Helyum ve oksijen gazları karışımından oluşan Heliox tedavisinin entübe olmayan ağır bronşiyolitlerde yoğun bakım yatış süresini kısalttığı ve klinik skorda düzelmeyi sağladığı saptanmıştır (47).

Çalışmamızda 2 yaş altında morbidite ve sağlık kaynak tketiciminin önemli nedenlerinden olan viral ASYE'nin; klinisyene, öykü, klinik ve başvuru laboratuvar incelemeleri neticesinde, antibiyotik tedavisi uygulama kararı aldıran ve devam ettiren faktörleri saptamayı amaçladık. Bu amaçla 2 yaş altında viral ASYE kliniğinden en çok sorumlu tutulan RSV'nin neden olduğu akut bronşiolit ve pnömoni tanılı vakaları inceledik. Yanıltıcı faktörlerin belirlenmesi ve bunun sayesinde klinik pratiğin iyileştirilmesi halinde sağlık kaynak tketicimine nasıl katkı sağlanacağına ve böylece akılcı antibiyotik kullanımının önemine vurgu yapmak istedik.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI

S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM’da 2017-2021 yılları arasında multipleks PCR yöntemi ile mikrobiyolojik olarak tanı koyulmuş 29 gün-18 yaş arası RSV pozitif ASYE tanılı hastalarda, antibiyotik kullanım oranı, klinisyeni antibiyotik kullanımına yönlendiren klinik ve laboratuvar faktörleri, uygunsuz antibiyotik kullanımının getirdiği sağlık-ekonomik yükü analiz etmeyi hedefledik.

3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ

RSV kaynaklı ASYE nedeniyle hospitalize edilen hastaların %50’sinde antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. RSV’ye bağlı ASYE nedenli yatışlarda, uygunsuz antibiyotik kullanım oranları %30’dan fazladır.

3.3. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Retrospektif tek merkezli kesitsel veri analizi çalışmasıdır.

3.4. ÖRNEKLEM

Bu retrospektif, tek merkezli analizin, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesinde Nisan 2017 ile Nisan 2021 arasında RSV nedenli ASYE tanısıyla hospitalize edilen, 2 yaşın altındaki, önceden belirlenmiş dahil olma kriterlerini sağlayan hastaların katılımıyla, 4 tam salgın mevsimini kapsaması planlanmaktadır. Multipleks PCR yöntemi ile RSV pozitifliği saptanan 29 gün-2 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri; yenidoğan olmak, 2 yaşından büyük olmak, multipleks PCR sonucunda RSV’ye ek olarak diğer etkenlerin saptanması, yoğun bakım yatışı ve tedavisi tamamlanmadan tıbbi işlem red vererek hastaneden ayrılmak olarak belirlenmiştir. Hastalar, ilgili ICD-10 kodları için hastane veritabanı aramasıyla tanımlanmıştır ve toplamda 2017’den bu yana multiplex PCR testinde sadece RSV saptanmış 481

hastanın süt çocuğu ve intaniye servislerinde hospitalize edildiği tespit edilmiştir. Örneklem sayısını belirlerken %95 güven aralığında z skoru 1.96 kabul edilerek evren büyüklüğü bilinen gruptan çalışılacak gerekli olgu sayısı 195 olarak belirlenmiştir

3.5. ARAşTIRMANIN UYGULAMA şEKLİ VE VERİ TOPLAMA

ARACI

Bu çalışma İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesinde, Nisan 2017 ile Nisan 2021 arasında RSV nedenli ASYE tanısıyla hospitalize edilen, 2 yaşın altındaki, önceden belirlenmiş dahil olma kriterlerini sağlayan multipleks PCR yöntemi ile sadece RSV pozitifliği saptanan 29 gün-2 yaş arası hastalar dahil edilmiştir.

Solunum yolu örneklerinden multipleks PCR ile viral antijen taraması yapılmıştır. Etken saptanmasında kullanılan multipleks PCR test kiti ile (FTD Respiratory Pathogens 21Plus; Fast Track Diagnostics, Junglinster, Luxemburg) kullanılarak solunum yolu örneklerinde respiratuar sinsityal virüs (RSV A/B) ile birlikte diğer virolojik etkenler [influenza virüsleri (influenza A, influenza A H1N1 subtibi, influenza B) insan koronavirüsleri (HCoV-NL63, HCoV 229E, HCoV OC43, HCoV HKU1), parainfluenza virüsler (PIV1, PIV-2, PIV-3, PIV-4), rhinovirus, human bocavirus, human metapneumovirus, adenovirus, enterovirus, human parechovirus ve bakteriyel etkenler (Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Chlamydomphila pneumoniae, Haemophilus influenzae tip B) taranmıştır. Nükleik asit ekstraksiyonu, EZ1 Virus Mini Kit V 2.0 (QIAGEN, Hamburg, Germany) ile üretici talimatlarına göre EZ1 Advanced XL (QIAGEN) ekstraksiyon cihazında gerçekleştirildi. PCR işlemi üretici tarafından sağlanan etkenlere yönelik primer ve probler ile her çalışmada negatif, pozitif ve internal kontroller kullanılarak Rotor-Gene Q PCR cihazında gerçek zamanlı olarak gerçekleştirildi.

Hastalar, ilgili ICD-10 kodları için hastane veritabanı aramasıyla tanımlanmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların epikrizleri incelenerek

değerlendirmeye alınan özellikleri hasta değerlendirme formlarına işlenmiştir. Değerlendirme formlarından elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 24.0 (Statistical Package for Social Scienses-IBM Inc. Chicago, Illinois, USA) Windows programının kullanılması planlandı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analiz Windows için SPSS v24.0 (IBM, Chicago, USA®) paket programı kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Değişkenler için tanımlayıcı istatistikler yüzde, frekans, ortanca, ortalama, standart sapma, minimum (min)-maximum (max) değerler olarak ifade edilmiştir.

RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında; ele alınan bağımsız değişkenlerin, antibiyotik kullanım durumu (uygun ve uygunsuz kullanılan) arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel analiz tekniklerinden yararlanılarak tespit edilmiştir. Kategorik değişkenler için Ki-Kare analizinden yararlanılmıştır. Sayısal değişkenler için önce normallik testi yapılmıştır. Hasta sayısı 50'den fazla olduğundan normallik testinde Kolmogorof-Smirnov testi kullanılmıştır. Bu test sonucunda değişkenlerin normal dağılıma sahip olmadıkları anlaşılmıştır. Bu nedenle sayısal değişkenler ile antibiyotik kullanım durumu arasındaki ilişkiyi parametre dışı (non-parametrik) istatistik tekniği olan bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ki-Kare ve Mann-Whitney U testleri sonucunda; istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerin, uygunsuz antibiyotik kullanma durumunda ne kadar daha fazla olduğu Binary Lojistik Regresyon analiz tekniği kullanılarak ortaya konmuştur.

3.7. ARAŞTIRMADA KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER VE KISITLILIKLAR

Araştırma sırasında dikkate değer herhangi bir güçlük ve kısıtlılık ile karşılaşılmamıştır.

3.8. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.11.2021 tarihinde onay alınmıştır.

3.9. ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI

Üniversitemiz tez yazım kılavuzu 3.6'ncı madde "i" bendine uygun olarak Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak filtreleme uygulanmadan oluşturulan orijinallik raporunda bu çalışmanın benzerlik oranı %8 ile kılavuz önerisi olan %25'in altında saptanmıştır.

3.10. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı YOKTUR.

4. BULGULAR

Araştırmadan elde edilen bulgular dört başlık altında incelenmiştir:

1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri
2. Hastaların başvuru esnası ve izlem süreçlerindeki klinik ve laboratuvar değerlendirmelerine ilişkin bulgular
3. Hastalarda tercih edilen tedavilere ilişkin bulgular
4. Uygun ve uygun olmayan antibiyotik kullanımına ait özelliklerin karşılaştırılması

4.1. HASTALARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİNE İLİŞKİN BULGULAR

Araştırmaya RSV nedenli ASYE tanısıyla hospitalize edilmiş olan 209 çocuk katılmıştır. Hastaların %56,9'unun (n=119) erkek, %43,1'inin kadın (n=90) olduğu saptanmıştır. Yaşlara göre dağılıma bakıldığında en büyük grup olan %59,3'ünün (n=124) 1-3 ay yaş grubu, %18,7'sinin (n=39) 4-6 ay yaş grubu, %10,5'inin (n=22) 10-12 ay yaş grubu, %6,7'sinin (n=14) 7-9 ay yaş grubu ve en küçük grup olan %4,8'inin (n=10) 13-24 ay yaş grubu çocuklardan oluştuğu saptanmıştır. Yaş ortancasının 3 ay (ortalama $4,64 \pm 4,6$, min-max 1-24 ay) ay olduğu belirlenmiştir. Hastaların özgeçmişlerinde % 52,6'sının (n=110) önceden bilinen bir hastalığı olmadığı, %7,2'sinin (n=15) geçirilmiş solunum yolu hastalığı ve %16,7'sinin (n=35) prematürite ve YDYB (yenidoğan yoğun bakım) yatış öyküsü, %14,8'inin (n=31) term ve YDYB yatış öyküsü olduğu, %3,8'inin (n=8) medikal özgeçmişinde diğer hastalıklar olarak gruplandırılan hastalıklar olduğu saptanmıştır. Diğer hastalık grubunu sırasıyla; Down sendromu (n=1), uzamış sarılık (n=1), bilateral hidronefroz (n=1), RHYH(reaktif hava yolu hastalığı) (n=1) GÖRH (gastroözefageal reflü hastalığı) (n=1), talasemi trait (n=1), tanımlanmamış immün yetmezlik (n=1) oluşturmaktaydı. Kalan bir hastanın özgeçmiş bilgilerine ulaşılamamış olup %2,9'unun (n=6) kardiyak, %1,9'unun (n=4) nörolojik hastalığı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1).

Hastaların soygeçmişleri incelendiğinde %7,2'sinde (n=15) alerjik hastalık, %6,7'sinde (n=14) akrabalık, %2,9'unda (n=6) ex kardeş öyküsü, % 2,4'ünde (n=5) diğer özellikler olduğu saptanmıştır. Diğer özellikleri sırasıyla; febril konvüziyon ile takipli kardeş, PDA nedenli kardiyak opere kardeş, talasemi minör tanılı anne, tip 1 DM (diabetes mellitus) tanılı baba, mol hidatiform nedenli küretaj uygulanmış anne oluşturmaktadır (Tablo 4.1).

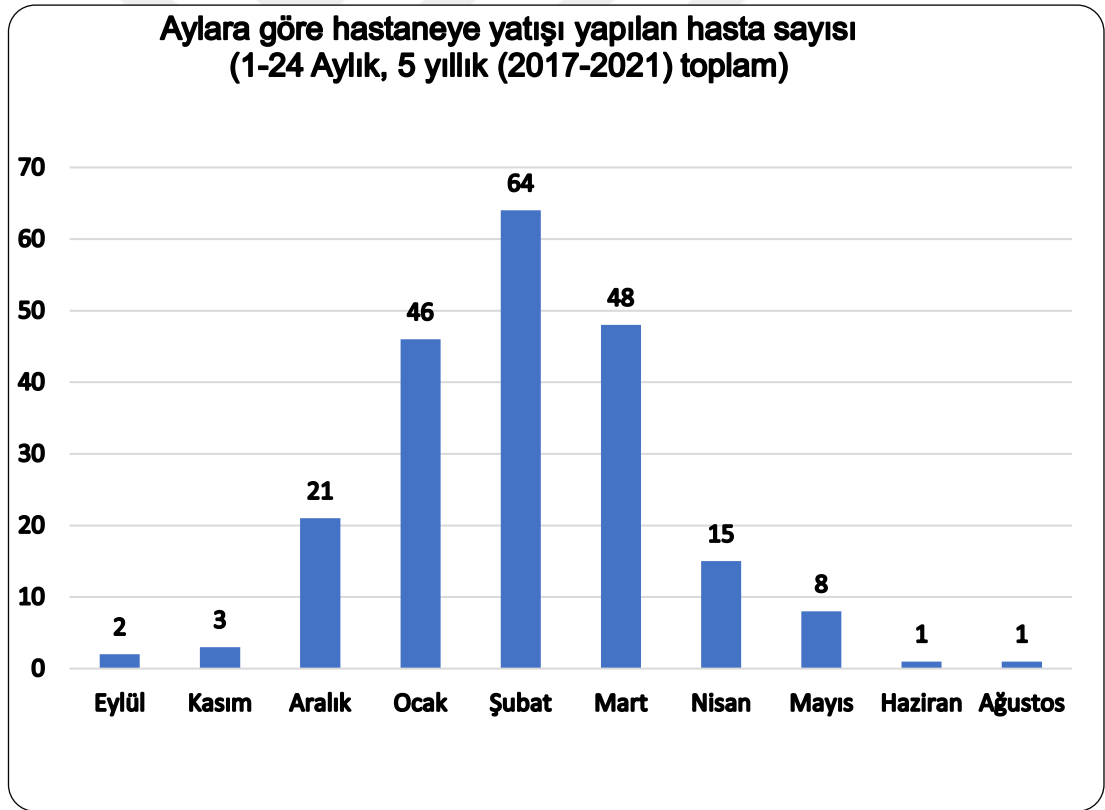
Tablo 4-1 Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kız	90	43,1
Erkek	119	56,9
Yaş (ay)		
1-3	124	59,3
4-6	39	18,7
7-9	14	6,7
10-12	22	10,5
13-24	10	4,8
Özgeçmiş		
Özellik yok	110	52,8
Diğer özellik	8	3,8
Geçirilmiş Sol Yolu Hastalığı	15	7,2
Kardiyopati	6	2,9
Nörolojik	4	1,9
Prematürite ve YDYB	35	16,7
Term ve YDYB	31	14,8
Soygeçmiş		
Özellik yok	169	80,6
Akrabalık	14	6,7
Allerjik Hastalık	15	7,2
Diğer özellik	5	2,4
Ex Kardeş	6	2,9

Toplam	209	100
---------------	------------	------------

Hastaların %66,5'inin (n=139) başvuru öncesi antibiyotik veya antiviral kullanmadığı tespit edildi. Hastaların %33,5'inin (n=70) antibiyotik kullandığı, bu gruptaki hastaların %4,3'ünün (n=9) oral beta-laktam, %7,2'sinin (n=15) IV (intravenöz) beta-laktam, %12,4'ünün (n=26) makrolid, %9,6'sının (n=20) ismini bilmediği antibiyotik ve oseltamivir tedavilerini kullandığı belirlenmiştir.

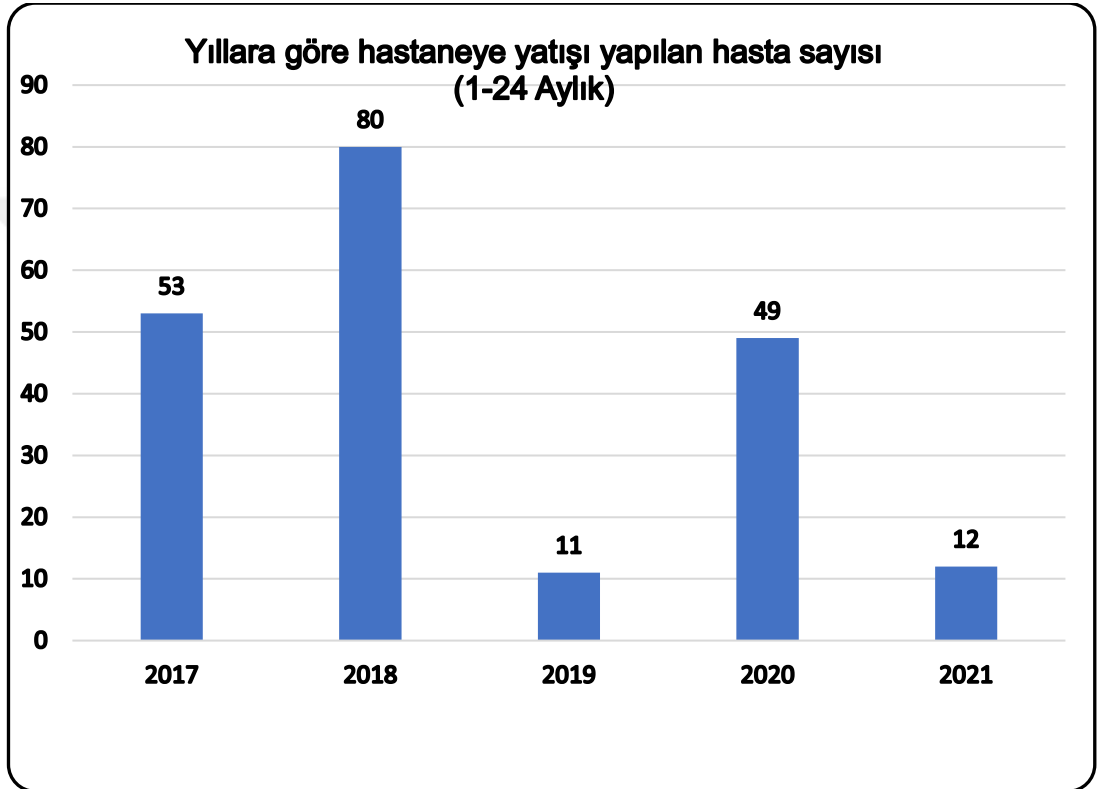
Acile başvuran ve sonrasında yatışı yapılan iki yaşından küçük çocukların 2017-2021 yıllarını kapsayan dönemdeki toplam yatış sayılarına bakıldığında, kış aylarında giderek arttığı ve kasıma göre şubatta 21 kat artarak 64 hasta ile en yüksek sayıya ulaştığı görülmektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4-1 Aylara Göre RSV Nedeniyle Hospitalize Edilen Hasta Sayısı

Yıllara göre yapılan hospitalizasyon sayılarına bakıldığında 2019 yılında 2018 yılına göre 7 kat azalarak en az sayıda RSV nedenli ASYE olgusu hospitalize edilmiştir.

2020 yılında bu sayı 3 kat artsa da 2018 yılının %60' ı kadar olmuştur (Şekil 4.2).



Şekil 4-2 Yıllara Göre RSV Nedeniyle Hospitalize Edilen Hasta Sayısı

4.2.HASTALARIN BAŞVURU VE İZLEM SÜREÇLERİNDEKİ KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRİNE İLİŞKİN BULGULAR

Hastaların başvuru esnasındaki genel durumları incelendiğinde %51,2'sinin (n=107) iyi, %47,4'ünün (n=99) orta, %1,4'ünün (n=3) kötü olduğu görüldü. Hastaların başvuru belirti ve bulguları incelendiğinde % 81,3'ünün (n=170) öksürük, % 43,1'inin (n=90) hırıltılı solunum, % 30,1'inin (n=63) ateş yüksekliği, % 22'sinin

(n=46) dispne, %14,8'inin (n=31) burun tıkanıklığı ve %12,4'ünün (n=26) diğer belirti ve bulgular nedeniyle hastane başvurusu olduğu belirlendi (Tablo4.2).

Diğer belirti ve bulguları sırasıyla 2 hastada solukluk, 1 hastada döküntü, 4 hastada halsizlik, 3 hastada ishal, 3 hastada febril konvülziyon, 5 hastada kusma, 8 hastada beslenememe oluşturmaktaydı.

Hastaların başvuru esnasındaki şikâyet sayıları incelendiğinde %21,1'inin (n=44) tek, %54,1'inin (n=113) iki , %24,4'ünün (n=51) üç , %0,5'inin (n=1) dört adet şikâyeti olduğu belirlenmiştir (Tablo4.2).

Tablo 4-2 Hastaların Başvuru ve İzlem Sürecindeki Klinik Bulguları , Total Beyaz Küre Sayıları ve CRP Düzeylerine İlişkin Bulgular

Klinik ve Laboratuvar Değerleri	Hasta Sayısı (n)	Oran (%)
Genel durum		
İyi	107	51,2
Orta	99	47,4
Kötü	3	1,4
Semptom		
Öksürük	170	81,3
Ateş yüksekliği	63	30,1
Burun tıkanıklığı	31	14,8
Hırıltılı solunum	90	43,1
Dispne	46	22
Diğer	26	12,4
Şikayet ve Semptom Sayısı		
1	44	21,1
2	113	54,1
3	51	24,4
4	1	0,5
CRP		
Başvuruda ve İzlemde Negatif	72	34,4
Başvuruda negatif, İzlemde Pozitif	24	11,5
Başvuruda ve İzlemde Pozitif	113	54,1
Beyaz Küre Sayısı		

Olağan	177	84,6
Lökositoz ya da lökopeni olan	32	15,3
Lökositozla başvuran	19	9,1
Sonradan lökositoz saptanan	9	4,3
Lökopeni ile başvuran	4	1,9
TOPLAM	209	100

Hastaların %30,1'inin (n=63) ateş yüksekliği şikâyeti bulunmakla beraber, izlem esnasında ilk 24 saatte %3,3'ünün (n=7), ilk 48 saate %1,9'unun (n=4, ilk 72 saatte %1'inin (n=2) ateş yüksekliği gözlemlenmiştir. İlk 24 saatte ateş yüksekliği olan hastaların %42,9'unun (n=3), ilk 48 saatte ateş yüksekliği olan hastaların %25'inin(n=1), ilk 72 saatte ateş yüksekliği olan hastaların ise hiçbirinin başvuru şikâyetleri arasında ateş bulunmamaktaydı.

Hastaların %84,6'sında (n=177) beyaz küre sayısı başvuru esnasında $(10.214,62 \pm 3.829,42) \times 10^6/L$ (min 2.560-max 37.760) ile yaşa göre normal saptandı. Aynı hasta grubundaki hastalarda lökositoz ya da lökopeni gözlenmedi. Başvuru esnasındaki total beyaz küre sayıları incelendiğinde olguların %9,1'inin (n=19) ilk başvuru esnasında ortalama $(22.862 \pm 4605) \times 10^6/L$ (min18.090 - max37.760) değeri ile lökositoz saptanmışken, izlem sürecindeki pik total beyaz küre sayıları incelendiğinde $(23.248,42 \pm 4.849,68) \times 10^6/L$ (min18.090-max37.760) tespit edilmiştir. Hastaların %6,3'ünde (n=13) ilk başvuru esnasında $(3.302,5 \pm 1.084) \times 10^6/L$ (min2560-max4900) değeri ile lökopenik izlendiği tespit edilmiştir. Aynı hasta grubunun pik total beyaz küre sayı değerleri incelendiğinde $(4.152 \pm 1.862,64) \times 10^6/L$ (min2.560-max6.440) ile lökopenik izlemlerinin devam ettiği tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

İncelenen hastaların %4,3'ünün (n=9) başvuru esnasında total beyaz küreleri yaşa göre normal olmakla birlikte ortalama $11.756 \pm 2856 \times 10^6/L$ (min7.280-max16.040), izlemde pik total beyaz küre sayıları $20.777 \pm 4.037 \times 10^6/L$ (min17.740-max27.890) değerleri ile lökositozu yansıtmaktaydı.

Hastaların %54,1'inin (n=113) CRP değeri, pozitiflik için kabul edilen değer olan 0,2 mg/dL'nin üzerinde tespit edildi. Hastaların %11,5'inin (n=24) başvuru esnasında CRP değerleri negatif olmakla birlikte pik CRP değerleri pozitif. Pik

pozitif CRP düzeylerinin aritmetik ortalamasının $2,6 \pm 3,2$ mg/dl (0,02-14,08) olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

Başvuran olguların %29,7'sinin (n=62) KKAB (kan kültürü ve antibiyogramı) ile değerlendirildiği, %24,4'ünde (n=51) üreme olmadığı, %4,3'ünde (n=9) kontaminasyon, %0,9'unda (n=2) üreme saptandığı görüldü. Mevcut kan kültür sonuçlarına göre *H.influenza* ve *B.cepacia* üremesi olan hastalar dışında hiç bir hastanın tedavisi sistemik antibiyotik kullanımı gerektirmemekteydi. Kontaminasyon saptanan olgularda 7' sinde KNS (*Koagulaz Negatif Stafilokok*) üremesi olurken 1'inde *Enterococum faecicum* üremesi, 1'inde çoklu gram + bakteri üremesi tespit edildi. (Tablo4.3).

Tablo 4-3 Hastaların Başvuru ve İzlem Sürecindeki Kültür Antibiyogramları, Akciğer Grafileri, Ön ve Son Tanılarına İlişkin Bulgular

Klinik ve Laboratuvar Değerleri	Hasta Sayısı	Oran(%)
Kan Kültürü ve Antibiyogramı		
Tetkik edilen	62	29,7
• Üreme olmayan	51	24,4
• Kontaminasyon	9	4,3
• Üreme olan	2	0,9
İdrar Kültürü ve Antibiyogramı	9	4,3
Tetkik edilen	4	1,9
• Üreme olmayan	3	1,5
• Kontaminasyon	2	0,9
• Üreme olan	2	0,9
BOS Kültürü ve Antibiyogramı	2	0,9
Yara Kültürü ve Antibiyogramı	1	0,5
Konjonktiva Kültürü ve Antibiyogramı	1	0,5
PA Akciğer Bulguları		
Olağan	17	8,1
Havalanma artışı	37	16,7
İnfiltrasyon	56	26,8
Havalanma artışı ve infiltrasyon	51	24,4
İnfiltrasyon ve atelektazi	19	9
Havalanma artışı,atelektazi ve efüzyon	9	4,3
Havalanma artışı ve bronkovasküler gölgelerde artış	20	9,5
Ön Tanı		

ASYE	21	10
Pnömoni	135	64,5
Akut Bronşiolit	43	20,7
Diğer	10	4,8
Son Tanı		
Pnömoni	110	52,6
Akut Bronşiolit	64	30,7
ÜSYE	12	5,7
Sepsis	17	8,1
Diğer tanılar	6	2,9
Ön tanı ve Son tanı tutarlılığı		
• Tutarlı	114	54,5
• Tutarsız	95	45,5
TOPLAM	209	100.0

Hastaların %6,2'sinin (n=13) diğer kültürlerinin de tetkik edildiği, %4,3'ünün (n=9) İKAB (idrar kültürü ve antibiyogramı), %0,9'unun (n=2) BOS KAB (beyin omurilik sıvısı kültürü ve antibiyogramı), %0.5'inin (n=1) konjonktiva kültürü ve antibiyogramı, %0.5'inin (n=1) ise yara kültürü ve antibiyogramı ile değerlendirildiği ve tetkik edilen diğer kültürlerin %30'unun (n=4) üreme var şeklinde sonuçlandığı görüldü. İki tanesi *Klebsiella oxytoca* üremesi saptanan idrar kültürleri iken, biri *Enterococcus fecalis* saptanan yara kültürü, biri *H.influenza* saptanan konjonktiva kültürü idi. Diğer kültürler ile değerlendirilen ve üreme saptanan olgularda mevcut enfeksiyon odaklarından sadece 2 tanesi sistemik antibiyotik gerektirmekteydi ve bu hastanın antibiyotik kullanımı uygun olarak değerlendirildi (Tablo4.3).

Olguların akciğer grafisi bulguları incelendiğinde %8,1'inin (n=17) normal grafi bulguları, %16,7'sinde (n=37) havalanma artışı, %26,8'inde (n=56) infiltrasyon, %24,4'ünde (n=51) havalanma artışı ve infiltrasyon, % 9'unda (n=19) infiltrasyon ve atelettazi, %4,3'ünün (n=9) havalanma artışı, atelettazi ve efüzyon, %9,5'inde (n=20) havalanma artışı ve bronkovasküler gölgelerde artış bulguları taşıdığı görüldü.

Mevcut klinik ve laboratuvar sonuçları ile hastaların %64,5'inin (n=135) pnömoni, %20,7'sinin (n=43) akut bronşiolit, %10'unun (n=21) ASYE, %4,8'inin (n=10) diğer tanıları ile izleme alındığı belirlendi. Diğer tanıları 3 adet menenjit, 3

adet odaksız ateş, 1 adet RHYH (Reaktif hava yolu hastalığı), 1 adet GÖRH (Gastroözefageal reflü hastalığı), 1 adet Kawasaki hastalığı ve 1 adet *Bordetella parapertusis*'e bağlı ÜSYE içermektedir (Tablo4.3).

Hastaların son tanıları incelendiğinde %52,6'sının (n=110) pnömoni, %30,7'sinin (n=64) akut bronşiolit, %8,1'inin (n=17) sepsis, %5,7'sinin (n=12) ÜSYE, %2,9'unun (n=6) diğer tanıları son tanıları oluşturmaktaydı. Diğer tanıları RHYH, menenjit, alerjik purpura, ksatin oksidaz eksikliği tanısı oluşturmaktaydı. İlk ve son tanıları arasındaki tutarlılık değerlendirildiğinde ise %54,5 (n=114) hastada tutarlı görülmüşken, %45,5 hastada (n=95) hastada ise taburculuk tanısının farklı olduğu veya solunum yolu enfeksiyonuna dair bilginin yer almadığı görülmüştür (Tablo4.3).

4.3. HASTALARIN TEDAVİLERİNE İLİŞKİN BULGULAR

Başvuran olguların % 65,6'sının (n=137) oksijen ya da YANKOT ihtiyacı gelişmezken, %15,3'ünün (n=32) sadece oksijen, %16,3'ünün (n= 34) oksijen ve YANKOT, %2,9'unun (n=6) YANKOT destek ihtiyacı olduğu görüldü (Tablo4.4).

İnhaler kullanımı açısından incelendiğinde %93,3'ünün (n=195) inhaler tedavisi ile izlendiği, %39,2'inin (n=82) tek inhaler çeşidiyle izlendiği ve bunlarında %37,8'ini (n=79) salbutamol, %1,4'ünü (n=3) ise %3 NaCl'nin oluşturduğu görüldü. %35,4'ünün (n=74) ikili inhaler tedavisi altında izlendiği ve kombinasyon çeşitleri arasında en sık %19,1 (n=40) oranıyla salbutamol ve ipratropium bromür kombinasyonunun olduğu tespit edildi.

Tablo 4-4 Hastalarda Tercih Edilen İnhaler Tedavilerine İlişkin Bulgular

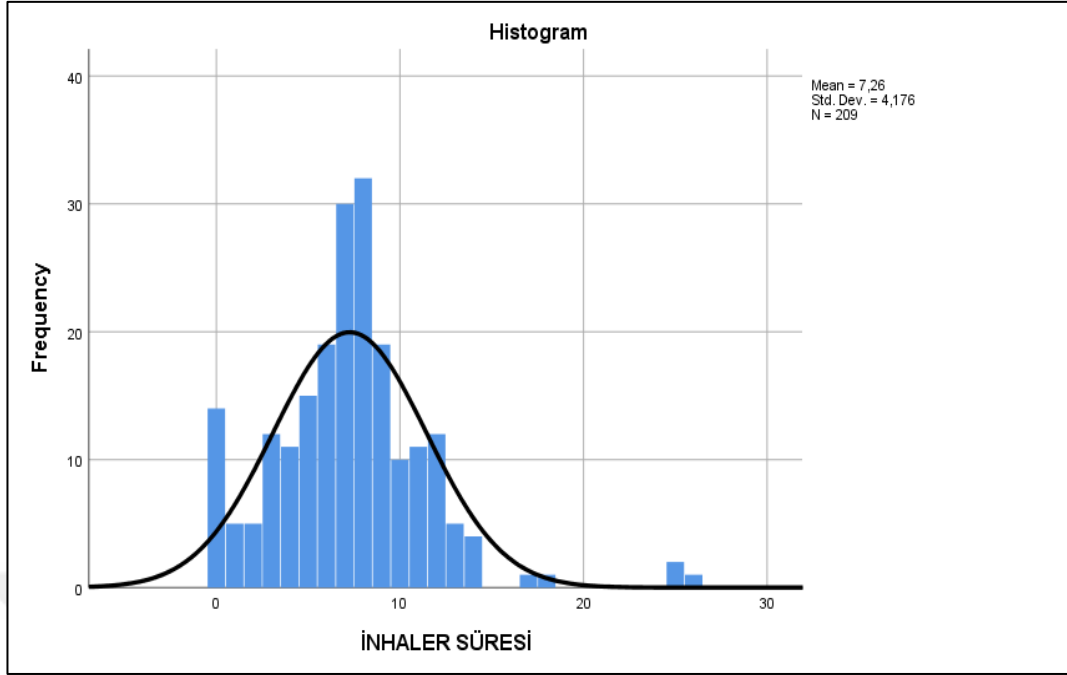
Tedavi bilgileri	Hasta Sayısı (n)	Ortalama (%)
Solunum desteği		
· Yok	137	65,6
· HFNC	6	2,9
· Oksijen desteği	32	15,3
· HFNC ve oksijen desteği	34	16,3
İnhaler kullanımı		

· Yok	14	6,7
· Var	195	93,3
1. Tekli kullanım	82	39,2
Salbutamol	79	37,8
%3 NaCl	3	1,4
2. 2'li kombinasyon	74	35,4
Salbutamol + ipratropiyum bromid	40	19,1
3. 3'lü kombinasyon	33	15,8
Salbutamol + ipratropium bromid + %3 NaCl	14	6,7
4. 4'lü kombinasyon	6	2,9
TOPLAM	209	100

Olguların %15,8'inin (n=33) üçlü inhaler tedavisi ile izlendiği görüldü. Bu grupta da %6,7 (n=14) oranıyla salbutamol, ipratropium bromür %3 NaCl kombinasyonun en sık tercih edilen kombinasyon olduğu görüldü. Tüm hastaların %2,9'u (n=6) dördü inhaler kombinasyonu altında izlenmiş olup en çok tercih edilen kombinasyon salbutamol, ipratropiyum bromür, %3 NaCl ve adrenalin kombinasyonu idi. (Tablo4.4)

Kullanılan tüm inhaler tedavilerinin %.91,9'unun (n=192) salbutamol, %.35,9'unun (n=75) ipratropium bromür, %.22,5'inin (n=47) %3 NaCl, %12'sinin (n=25) adrenalin, %6,7'sinin (n=14) inhale steroid tarafından oluşturulduğu görüldü.

Ortalama inhaler kullanım süresi $7,3 \pm 4,2$ gün (0-26) olarak değerlendirildi. (Şekil4.3)



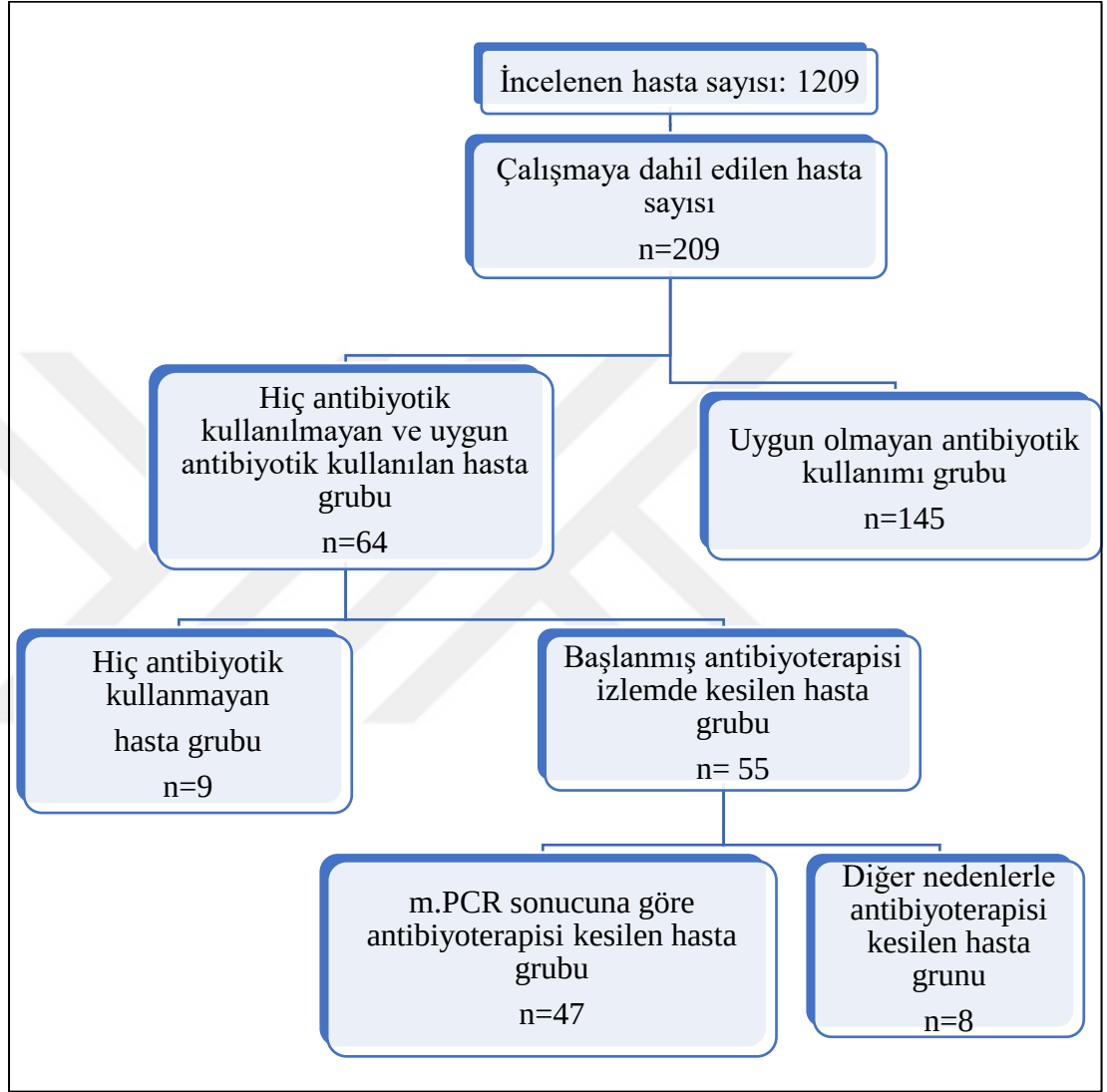
Şekil 4-3 İnhaler Kullanım Sürelerine Göre Hastaların Dağılımı

RSV tedavisinde antibiyotik kullanımının yeri yoktur ancak çalışmamızdaki olguların çoğunluğunda, ayrıca tanıda yer alan bakteriyel sepsise yönelik ampirik antibiyoterapi başlanmış olup, çalışmamızda ön tanıda viral etiyoloji düşünülerek tedavide antibiyotik tercih edilmeyen veya tetkik edilen multipleks PCR sonucu ve diğer nedenler ile antibiyoterapisi kesilen hastalar U.A.K. (uygun antibiyotik kullanımı) şeklinde değerlendirilmiş olup, kalan hastalar uygun olmayan antibiyotik kullanımı grubuna dahil edilmiştir.

Antibiyoterapi kullanımı açısından değerlendirildiğinde, %4,3'ünde (n=9) tedavide hiç antibiyotik tercih edilmediği, %26,3'ünde (n=55) antibiyoterapi altında izlemin başladığı ancak farklı sebeplerle izlem esnasında antibiyoterapilerin tedaviden çıkarıldığı görüldü. U.A.K'nın çoğunluğunu oluşturan, m.PCR (multipleks PCR) sonucuna göre antibiyotikleri kesilen hastalar, tüm hastaların %22,5'ini (n=47) oluşturmaktaydı. Uygun kullanılan hasta grubunda diğer nedenlerle antibiyoterapisi kesilen hastalar tüm hastaların %3,8'ini (n=8) oluşturmaktaydı. Bu nedenler geçmişe yönelik taranan epikrizler incelendiğinde, 3 hastada tetkik edilen kan kültürlerinde üreme olmaması, 2 hastada ön tanıda viral ASYE'nin düşünülmesi, 1 hastada akut

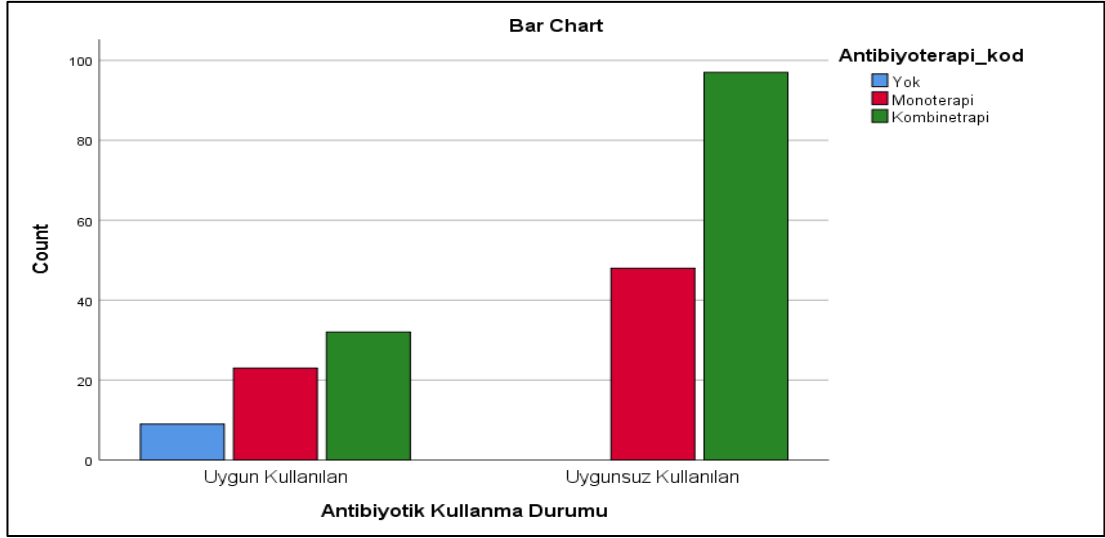
pnömoni düşülmemesi olarak tespit edilmiştir. Kalan 2 hastanın epikrizinde mevcut durumla ilgili bilgilendirmeye ulaşılammıştır.

Hastaların %69,4'ü (n=145) U.O.A.K (uygun olmayan antibiyotik kullanımı) olarak nitelendirilmiştir. (Şekil 4.4).



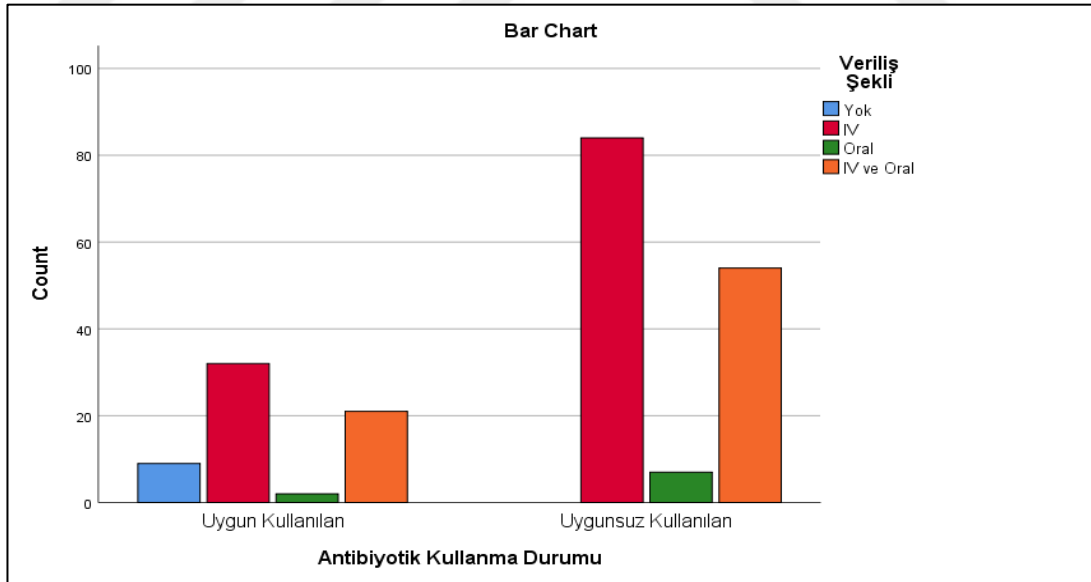
Şekil 4-4 Olguların Uygun ve Uygun Olmayan Antibiyotik Kullanımı Şeklinde Gruplanması

Antibiyoterapi altında izlenenlerin %34'ünün (n=71) monoterapi, %61,7'sinin (n=129) kombine terapi ile izlendiği tespit edildi. 9 hastada antibiyotik hiç kullanılmamıştır (Şekil4.5).



Şekil 4-5 Gruplar İçerisinde Tercih Edilen Antibiyoterapi Kombinasyonlarının Dağılımı

Hastaların %55,5'inde (n=116) IV(intravenöz), %4.3'ünde (n=9) oral, %35,9'unda (n=75) ise oral ve IV tedavi tercih edildiği tespit edilmiştir (Şekil4.6).



Şekil 4-6 Gruplar İçerisinde Tercih Edilen Antibiyoterapi Kombinasyonlarının Uygulama Yollarının Dağılımı

Tercih edilen antibiyoterapiler incelendiğinde %1'inin (n=2) oral beta laktam, %90,9'unun (n=190) IV beta laktam, %34,9'unun (n=73) makrolidler, %13,4'ünün (n=28) aminoglikozit ve diğer grup antibiyotikler, %10,5'inin (n=22) ise oseltamivir olduğu tespit edildi. Aminoglikozit ve diğer antibiyotikler grubunun %78,5'ini (n=22) gentamisin, %7,1'ini (n=2) klindamisin, %3,5'ini (n=1) teikoplanin, %3,5'ini (n=1) vankomisin ve %7,1'ini (n=2) piperasilin-tazobaktam oluşturmaktaydı. Hastaların %10,5'inin (n=22) oseltamivir ile izlendiği görüldü ve uygunsuz antiviral kullanımı olması nedeniyle toplam maliyet hesabına bu hastalar da dahil edildi.

Antibiyoterapi altında izlenen olgularda tercih edilen antibiyotik grupları değerlendirildiğinde, hastaların %50,7'si (n=106) tek antibiyoterapi grubu altında, %35,9'u (n=75) iki antibiyoterapi grubu kombinasyonu altında, %8,1'i (n=17) üç antibiyoterapi grubu kombinasyonu altında, %1' inin (n=2) dört antibiyoterapi grubu kombinasyonu altında izlendiği tespit edildi. Tek antibiyotik grubu tercihlerinde çoğunlukla %45,9 (n=96) oranıyla IV beta laktam grubu, ikili kombinasyon tercihlerinde %22,5 (n= 47) oranıyla IV beta laktam ve oral makrolid kombinasyonu ve üçlü antibiyoterapi tercihlerinde ise çoğunlukla %4,3 (n=9) oranıyla IV beta laktam, oral makrolid ve IV aminoglikozit kombinasyonlarının yer aldığı görülmekteydi. (Tablo4.5)

Tablo 4-5 Hastalarda Tercih Edilen Antibiyotik Tedavilerine İlişkin Bulgular

Tedavi bilgileri	Hasta Sayısı (n)	Ortalama(%)
Antibiyotik kullanımı		
· Yok	9	4,3
· İzlemde kesilen	55	26,3
· Var	145	69,4
1. Tekli antibiyoterapi	106	50,7
IV β Laktam	96	45,9
2. 2'li antibiyotik grubu	75	35,9
IV β Laktam + Makrolid	47	22,5
3. 3' lü antibiyotik grubu	17	8,1

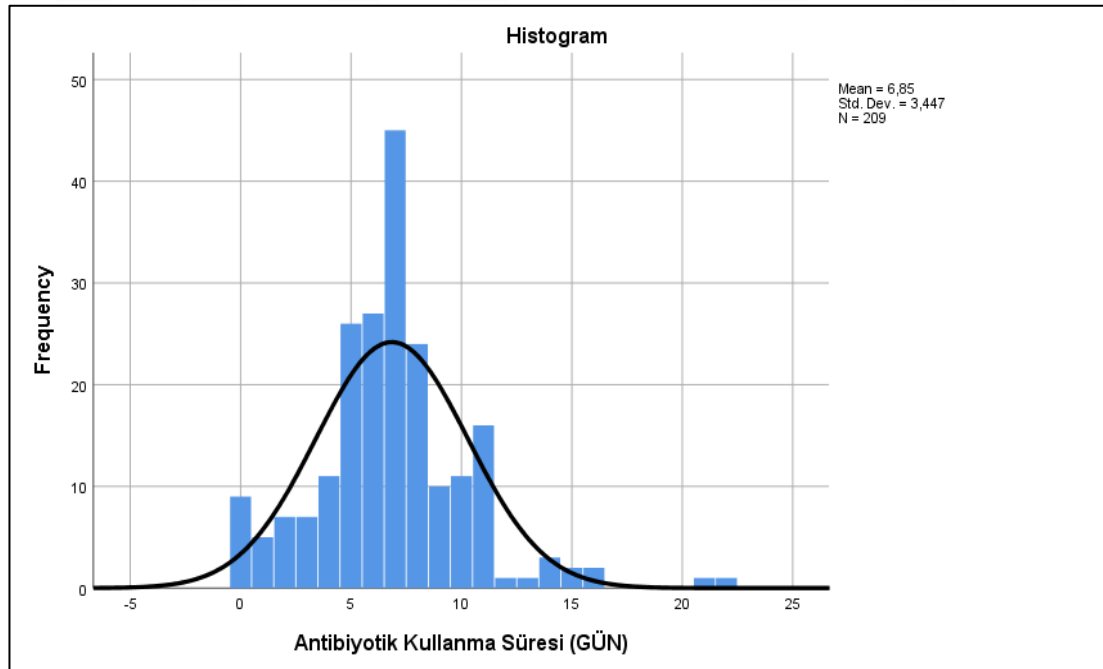
IV β Laktam + Makrolid + Aminoglikozit	9	4,3
4. 4'lü antibiyotik grubu	2	1

Hastaların %5,7'sinin (n=12) 1-2 gün, % 8,6'sının (n=18) 3-4 gün, %25,4'ünün (n=53) 5-6 gün, %33'ünün (n=68) 7-8 gün, %10'unun (n=21) 9-10 gün, %8,1'inin (n=17) 11-12 gün, %4,8'inin (n=10) >13 gün antibiyotik kullandığı tespit edildi. (Tablo4.6).

Tablo 4-6 Antibiyotik Kullanım Süreleri

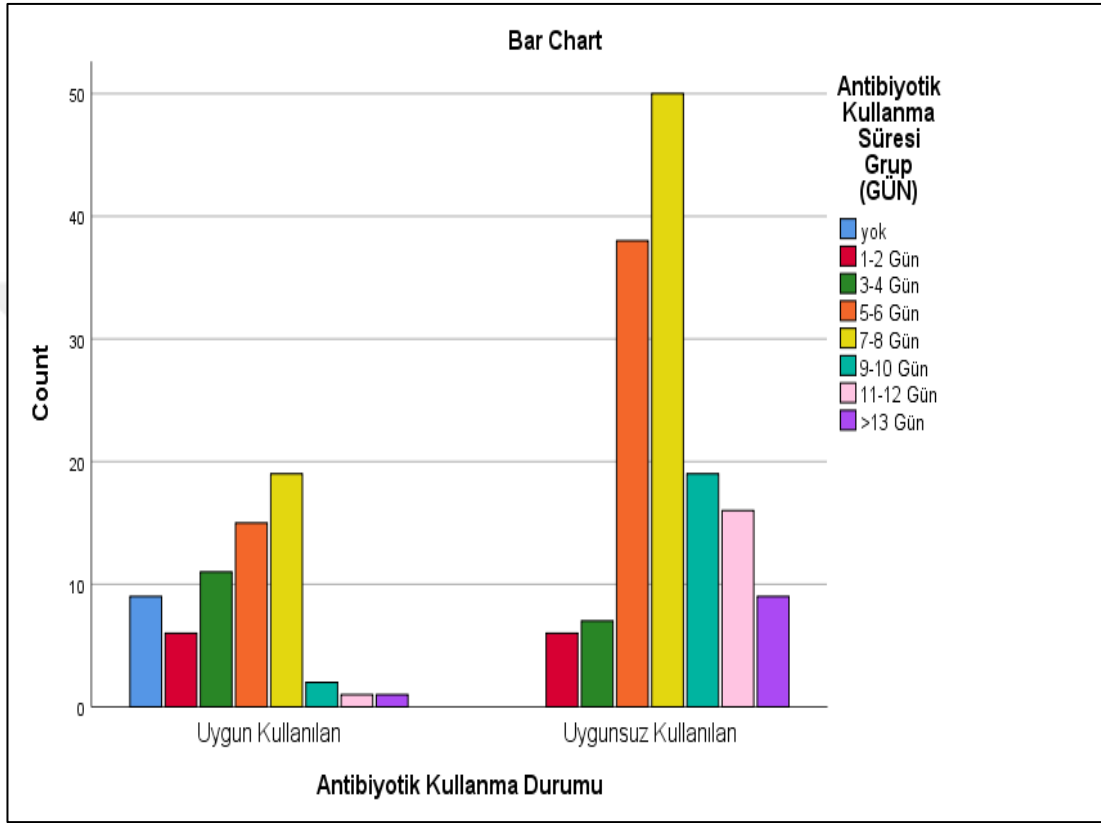
Kullanım süresi	Hasta Sayısı (n)	Yüzde(%)
1-8 gün	151	72,7
>8 gün	49	22,9

Şekil 4.7'de 209 hastanın antibiyotik kullanım süresine ait ortalaması 6,85 gün ve standart sapması 3,45 gün olan histogram grafiği görülmektedir.



Şekil 4-7 Antibiyotik Kullanım Sürelerine Göre Hastaların Dağılımı

U.A.K. olarak değerlendirilen grupta ortalama antibiyotik kullanım süresi ortanca 5 gün(ortalama $4,89 \pm 3,08$, min-max 0-14 gün) iken, U.O.A.K. grubunun antibiyotik kullanım süresi ortanca 7 gün (ortalama $7,71 \pm 3,27$, min-max 1-22gün) golarak tespit edilmiştir (Şekil4.8).



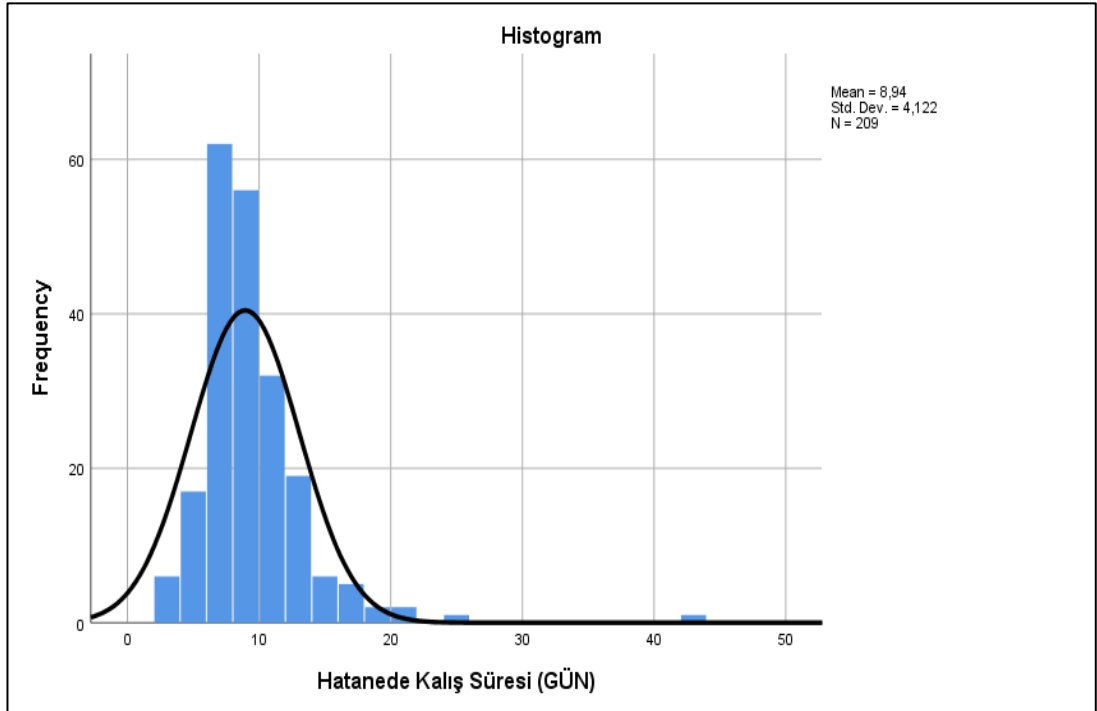
Şekil 4-8 Gruplar İçerisinde Antibiyotik Kullanım Sürelerine Göre Hastaların Dağılımı

Etken olarak RSV saptanıp ASYE tanısıyla hospitalize edilen vakalarda antibiyoterapi kullanımının yol açtığı hasta başına ortalama maliyetin $137,64 \pm 127,37$ TL olduğu ve toplamda 28.766,62 TL olduğu belirlenmiştir. Uygunsuz olarak değerlendirilen antibiyotik kullanımının sağlık ekonomik yükü hasta başına ortanca 120,93 TL(ortalama $150,7 \pm 134$ TL, min-max 10,46-817,62 TL) iken toplam yükün %76'sını oluşturmaktadır (21,864,57 TL). Uygun antibiyotik kullanımı grubunda ise bu değer hasta başına ortanca 86,33 TL(ortalama $107,84 \pm 105,94$, 0-506,1 TL) olup toplam yükün %24'ünü oluşturmaktadır (6902 TL). (Tablo4.7).

Tablo 4-7 Grupların Ortalama Antibiyotik Kullanım Süreleri ve Maliyetleri

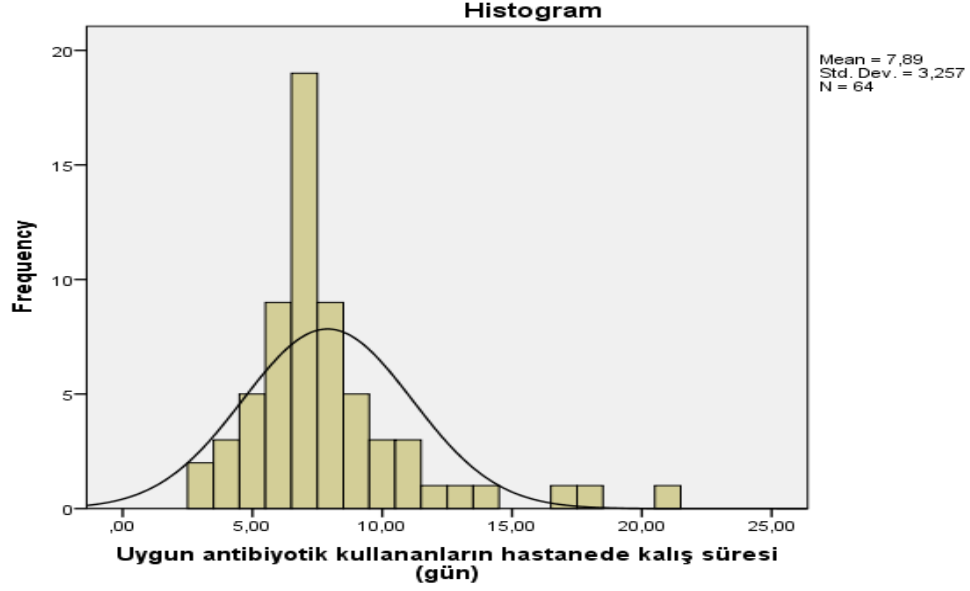
Antibiyoterapi Kullanımı	Ortalama kullanım Günü	Maliyet
Tüm antibiyoterapi kullanımı	6,85±3,45	137,64±127,34 TL
Uygun antibiyoterapi kullanımı	4,89 ± 3,1	107,84±105,94 TL
Uygunsuz antibiyotik kullanımı	7,71 ± 3,27	150,7 ± 134 TL

Şekil 4.9’da 209 hastanın hospitalizasyon sürelerine ait ortalaması 8,9 gün ve standart sapması 4,1 gün olan histogram grafiği görülmektedir.



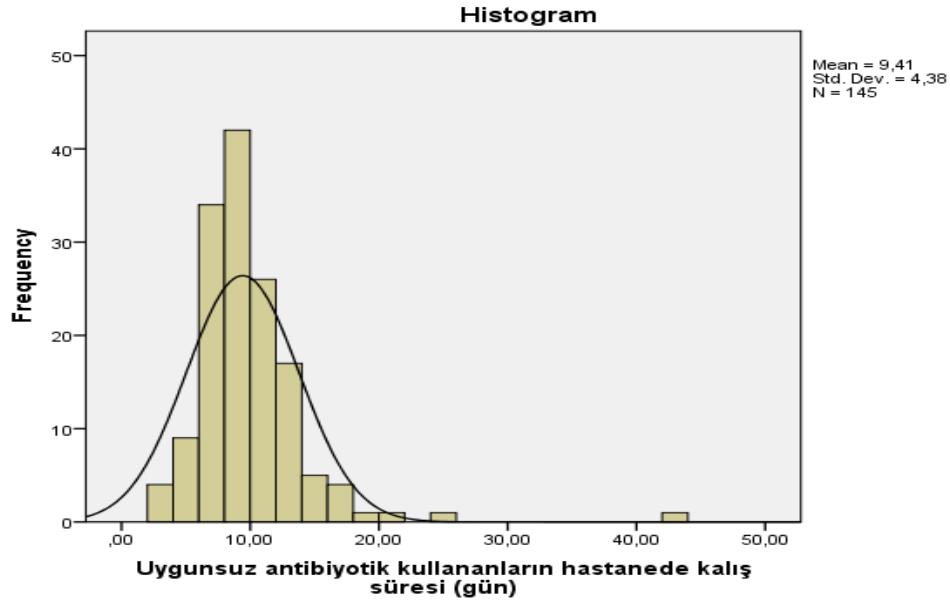
Şekil 4-9 Hospitalizasyon Gününe Göre Hastaların Dağılımı

Uygun kullanılan grubunu ortalama hastane kalış süresi ortanca 7 gün (ortalama $7,89 \pm 3,26$, min-max 3-21 gün) tespit edilmiştir (Şekil 4.10).



Şekil 4-10 Uygun Antibiyotik Kullanımı Grubunun Hospitalizasyon Süresi Dağılımı

Uygunsuz şekilde kullanılan grupta bu değer ortanca 9 gün (ortalama $9,41 \pm 4,38$, min-max 3-42 gün) olarak belirlenmiştir (Şekil4.11).



Şekil 4-11 Uygun olmayan Antibiyotik Kullanımı Grubunun Hospitalizasyon Süresi Dağılımı

4.4. U.A.K. ve U.O.A.K GRUPLARINDAKİ OLGULARA AİT ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mann-Whitney bağımsız örnekler U testine göre; başvuru esnasındaki ve izlemdaki pik CRP değeri, hastanede kalış süresi ve maliyet değişkenleri ile antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($P < 0,05$). Yaş, başvuru ve pik total beyaz küre sayısı ve inhaler süresi değişkenleri ile antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($P > 0,05$).

Tablo 4-8 Mann-Whitney U Testi Analiz Sonuçları

Değişkenler	Antibiyotik Kullanma Durumu	Ortanca	Ortalama $\pm$ Standart sapma	En Düşük	En Yüksek	P değeri (çift yönlü)
Hospitalizasyon süresi (gün)	Uygun kullanılan grup	7	7,89 $\pm$ 3,26	3	21	0,001
	Uygun kullanılmayan grup	9	9,41 $\pm$ 4,38	3	42	
Pik CRP pozitifliği (mg/dL) ($>0,01$)	Uygun kullanılan grup	1,05	1,776 $\pm$ 1,2,0	0,04	7,9	0,02
	Uygun kullanılmayan	1,6	2,93 $\pm$ 3,46	0,02	14,08	

	grup					
Başvuru CRP pozitifliği (mg/dL) (>0,01)	Uygun kullanılan grup	1,02	1,78±2,06	0,04	7,9	0,003
	Uygun kullanılmayan grup	1,39	2,68±3,32	0,04	14,08	
Antibiyotik kullanımı süresi (GÜN)	Uygun kullanılan grup	5	4,89 ±3,08 gün	0	14	0,000
	Uygun kullanılmayan grup	7	7,71±3,25 gün	1	22	
Maaliyet (TL)	Uygun kullanılan grup	86,33	107,84±105,94	0,00	506,1	0,004
	Uygun kullanılmayan grup	120,93	150,79± 134 TL	10,46	817,62	

Yapılan Mann-Whitney U testi analiz sonuçlarına göre hospitalizasyon süresi, pık CRP pozitifliği, başvuru esnasında CRP pozitifliği, antibiyotik kullanım süresi ve maaliyet açısından antibiyotik kullanım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ilişki tespit edilmiştir (Tablo4.8).

Tablo 4-9 Ki-Kare Testi Analiz Sonuçları

Değişkenler	Uygun Antibiyotik Kullanım Grubu		Uygun Olmayan Antibiyotik Grubu		P değeri (çift yönlü)
	(n)	(%)	(n)	(%)	
Akciğer grafisinde infiltrasyon	33	51,6	100	69	0,016
Akciğer grafisinde Bronkovasküler gölgelerde belirginleşme	10	15,6	9	6,2	0,029
Akciğer grafisi olağan	11	17,2	10	6,9	0,023
Hırıltılı Solunum	36	56,3	54	37,2	0,011
İnhale steroid kullanımı	1	1,6	13	9,0	0,048

İnhale adrenalin kullanımı	3	4,6	22	15,2	0,031
-----------------------------------	---	-----	----	------	-------

Pearson Ki-kare analiz sonuçlarına göre akciğer grafisinde infiltrasyon bulgusu, bronkovasküler gölgelerde belirginleşme bulgusu, akciğer grafisinin olağan olması ve hırıltılı solunum bulgusu açısından grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Ayrıca inhaler tecihlerinde steroid ve adrenalin bulunan olgularda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Daha önce Ki-Kare ve Mann-Whithney testi sonucunda; istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerin, uygunsuz antibiyotik kullanma riskine etkilerinin kaç kat olduğunu belirlemek için binary lojistik regresyon analiz tekniği kullanılmıştır.

Analiz sonuçlarına göre; akciğer grafisinde infiltrasyon bulgusu, inhale adrenalin kullanımı, inhale steroid kullanımı, pik CRP değeri, hospitalizasyon süresi, maliyet ve başvuruda ve/veya izlemde lökositöz durumu değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır ($P<0,005$; Wald >2 ; %95'lik güven aralığı 1'i içermemektedir) (Tablo 4.10).

Tablo 4-10 Antibiyotik Kullanımı ile İlişkili Değişkenlerin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	B	Standard hata	Wald	Sd	P (2 yönlü)	Exp(B)	EXP(B)'nin %95'lik Güven aralığı	
							Alt	Üst
INFILTRASYON (yok/var)	1,109	0,201	30,497	1	0,0000	3,03	2,045	4,491
ADRENALİN (yok/var)	1,992	0,615	10,48	1	0,0010	7,333	2,195	24,501
İNHALESTEROİD (yok/var)	2,565	1,038	6,109	1	0,0130	13,00	1,701	99,375
BAŞVURUDA CRP POZİTİFLİĞİ (0,2/>0,2mg/dL)	1,117	0,192	33,839	1	0,0000	3,056	2,097	4,452
PİK CRP DEĞERİ POZİTİFLİĞİ (0,2/>0,2 mg/dL)	1,081	0,185	34,056	1	0,0000	2,949	2,051	4,24

BAŞVURUDA VE/VEYA İZLEMDE LÖKOSİTOZ (yok/var)	1,299	0,461	7,958	1	0,0050	3,667	1,487	9,043
HOSPİTALİZASYON SÜRESİ (gün)	0,099	0,017	33,007	1	0,0000	1,104	1,067	1,142
MAALİYET (TL)	0,006	0,001	25,61	1	0,0000	1,006	1,003	1,008
BRONKOVASKULER BELİRGİN (yok/var)	-0,105	0,459	0,053	1	0,8190	0,900	0,366	2,215
OLAĞAN (yok/var)	-0,095	0,437	0,048	1	0,8270	0,909	0,386	2,141
LÖKOPENİ (yok/var)	1,099	1,155	0,905	1	0,3410	3,000	0,312	28,841

Tablo 4.10’da verilen sonuçlara göre, modelin katsayılarından elde edilen Exp(B) değerleri incelendiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- U.A.K ve U.O.A.K grupları karşılaştırıldığında U.O.A.K grubundaki olgularda akciğer grafisinde infiltrasyon görülme oranı 3 kat daha fazladır.
- U.A.K ve U.O.A.K grupları karşılaştırıldığında U.O.A.K grubundaki olgularda inhale adrenalin kullanımı 7,3 kat daha fazladır.
- U.A.K ve U.O.A.K grupları karşılaştırıldığında U.O.A.K grubundaki olgularda inhale steroid kullanımı 13 kat daha fazladır.
- U.A.K ve U.O.A.K grupları karşılaştırıldığında U.O.A.K grubundaki olgularda başvuru esnasında CRP pozitifliğinin (CRP> 0,2 mg/dL) görülme oranı 3 kat daha fazladır.
- U.A.K ve U.O.A.K grupları karşılaştırıldığında U.O.A.K grubundaki olgularda pik CRP pozitifliğinin (CRP> 0,2 mg/dL) görülme oranı 2,9 kat daha fazladır.
- U.A.K ve U.O.A.K grupları karşılaştırıldığında U.O.A.K grubunda lökositoz görülme oranı 3,6 kat daha fazladır.

- U.A.K ve U.O.A.K grupları karşılaştırıldığında U.O.A.K grubunun hospitalizasyon süresinin ve maliyet yükünün 1 kat daha fazladır.

Ki-Kare ve Mann-Whithney testi sonucunda; istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerin, uygunsuz antibiyotik kullanımına etkilerinin kaç kat olduğunu elde etmek için çoklu değişkenli lojistik regresyon analiz tekniği kullanıldığında akciğer grafisinde infiltrasyon bulgusu, izlemin herhangi bir sürecinde CRP pozitifliğinin olması durumu ve hırıltılı solunum varlığı değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır ($P<0,005$; $Wald>2$; %95'lik güven aralığı 1'i içermemektedir)



Tablo 4-11 Antibiyotik Kullanımı ile İlişkili Değişkenlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	B	Standard hata	Wald	Sd	P (2 yönlü)	Exp (B)	EXP(B)'nın %95'lik Güven aralığı	
							Alt	Üst
INFILTRASYON (yok/var)	0,66	0,290	5,320	1	0,021	1,935	1,10	3,39
CRp> 0,2 mg/dL (yok/var)	0,89	0,270	10,54 2	1	0,001	2,442	1,42	4,19
Hırıltılı solunum (yok/var)	- 0,56	0,276	4,203	1	0,040	,568	,33	,97

Tablo 4.11’de verilen sonuçlara göre, modelin katsayılarından elde edilen Exp (B) değerleri incelendiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- U.A.K ve U.O.A.K grupları karşılaştırıldığında U.O.A.K grubundaki olgularda akciğer grafisinde infiltrasyon görülme oranı 1,9 kat daha fazladır
- U.A.K ve U.O.A.K grupları karşılaştırıldığında U.O.A.K grubundaki olgularda CRP pozitifliğinin ($CRP > 0,2 \text{ mg/dL}$) görülme oranı 2,44 kat daha fazladır.
- Hırıltılı solunumu olan hastalar referans alındığında, hırıltılı solunumu olmayan hastalara göre uygun olmayan antibiyotik kullanımları %42 daha azdır.

5. TARTIŞMA

İki yaştan altında çocukluk çağı mortalitesinde, en sık karşılaşılan ve en önemli neden ASYE'dir. İki yaş altında ASYE etyolojisinde bakteri ve virüsler yer almaktadır ancak daha sıklıkta virüslerle karşılaşılmakta, özellikle de RSV ve influenza virüsleriyle karşılaşılmaktadır. Çalışmamızda 2017 ve 2021 yılları arasında hastanemizde ASYE nedeniyle hospitalize edilen ve solunum yolundan viral panel gönderilerek etken olarak sadece RSV saptanan 1209 olgu retrospektif olarak incelenmiş bu hastalardan çalışmamıza dahil olma kriterlerini karşılayan 209 hasta çalışmaya alınarak mevcut bulgular elde edilmiştir.

Literatürde erkek cinsiyetin daha dar hava yollarının olması nedeniyle geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonlarının erkek cinsiyette daha ağır seyrettiğine dair veriler bulunmaktadır (48). Buradan yola çıkılarak erkek hastaların daha sık antibiyotik kullanımı olduğu hipotezi kurulabilir ancak çalışmamızda istatistiksel anlamda tedavi tercihinde cinsiyetin rol aldığı gösterilememiştir.

Alt solunum yolunun klinik ağırlığı cinsiyete göre değişse de RSV enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilen olgularda tedavi tercihinde tek başına cinsiyetin etkili olmadığı söylenebilir.

Araştırmamıza dahil edilen olguların yaş ortalaması 3.00 ± 4.58 ay tespit edilmiştir. Papan ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları bir çalışmada RSV enfeksiyonu geçiren olguların yaş ortalaması 4 ay tespit edilmiştir (49). D. Schreiner ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları çalışmada ise RSV enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilmiş olguların yaş ortalaması 9 ay tespit edilmiştir (50). Çalışmalarda incelenen hasta grubuna göre ortalama yaş değişse de RSV enfeksiyonun sıklıkla hayatın ilk 6 ayında olduğu gösterilmiştir (51). Bu farkın nedeni olarak, Papan ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi dahil olma kriterleri arasında 2 yaştan küçük olmanın bulunması gösterilebilir, çalışmaya dahil olma kriteri olarak yaş kısıtlamasının olmaması diğer çalışmalarda yaş ortalamasının daha yüksek tespit edilmesine neden olabilir.

Daha küçük yaş grubundaki olguların ayırıcı tanısında yer alan geç neonatal sepsis ön tanısı nedeniyle yaş grubu küçüldükçe antibiyotik kullanımının artması beklenmekle birlikte çalışmamızda uygun ve uygun olmayan antibiyotik kullanımları arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda olduğu gibi uygunsuz antibiyotik kullanımı ile yaş ilişkisinin gösterildiği benzer çalışma bulunmamış olup, erişkin çalışmaları ileri yaş gruplarında daha sıklıkta uygunsuz antibiyotik kullanımı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (52). Bu durumun nedeni çalışmamıza yaş kısıtlaması getirmemiz olabilir.

Hastalarımız, RSV enfeksiyonu için risk faktörleri gözetilerek medikal özgeçmişlerine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama geçirilmiş solunum yolu hastalığı, prematürite ve YDYB öyküsü, term ve YDYB öyküsü, kardiyopati, nörolojik hastalık ve bulgular kısmında içeriği detaylı şekilde açıklanan diğer hastalıklar grubu şeklindedir. Gruplar arasında antibiyotik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni palivizumab profilaksisinin ülkemizde başarıyla uygulanıyor olması olabilir. Öncel ve arkadaşlarının palivizumab profilaksisinin hospitalizasyon sıklığına ve maliyet etkinliğine yönelik yaptıkları çalışmada, profilaksi altında izlenen olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede hospitalizasyon sıklığında azalma tespit edilmiştir (53). Alkan ve arkadaşlarının yenidoğan yoğunbakım ünitesinden palivizumab profilaksisi ile taburcu edilen bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığını ve risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada palivizumabın yanında influenza aşısının da uygulanması, RSV dışı ASYE etyolojisinde en sık influenza ile karşılaşılması nedeniyle önerilmiştir (54).

Başvuru öncesi antibiyotik kullanımı açısından incelendiğinde uygun ve uygunsuz antibiyotik kullanımı grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ülkemizde Albayrak ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları 18 yaş altı çocuklarda akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımına ilişkin ebeveyn bilgi, tutum ve uygulamalarının değerlendirilmesi adlı çalışmada ebeveynlerin reçete edilen antibiyotiklerin kullanımında uygun tutum ve davranış paterni gösterdiklerini tespit edilmiştir (55). Antibiyotik tedavisi altında şikayet ve bulguların devam etmesinin nedeni, reçete edilen antibiyotik kullanım şeklinin

çocukluk yaş grubunda vücut ağırlığına göre yetersiz miktarda olmasından sekonder bakteriyel enfeksiyon ve etyolojide viral nedenlerin yer almasına kadar pek çok farklı durum ile açıklanabilir. Aydın ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları tüm toplumun incelendiği 'ASYE'de Ayrıcı Tanı, Antibiyotik Tedavisine Başlama Ölçütleri, Viral Bakteriyel Ayrımı' adlı çalışmada uygun tedaviye rağmen semptomları dirençli giden olgularda ayrıcı tanıda astım, kardiyak hastalık, boğmaca enfeksiyonu ve diğer nedenlerin araştırılması gerektiği bildirilmiştir (56). Bu bilgilerden yola çıkılarak ülkemizde ebeveynlerin reçete edilen antibiyotik kullanımında doktorların talimatlarına uyum gösterdiği ve pek çok farklı nedeni olan mevcut durum nedeniyle hastalar tekrar değerlendirilirken etyolojide viral nedenlerin de yer alabileceğinin unutulmaması gerektiği söylenebilir.

Başvuru esnasındaki şikayet ve semptomlardan; görünüm, ateş yüksekliği, öksürük, burun tıkanıklığı, dispne ve diğer bulgular parametreleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Başvuru esnasında hırıltı solunum varlığının iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturduğu tespit edilmiştir ($p=0,011$). Uygun antibiyotik kullanımı grubunda yer alan olgularda hırıltılı solunum şikayeti olguların %56,3'ünü ($n=36$) oluşturmakta iken diğer grupta bu oran %37,2 ($n=54$) tespit edilmiştir. Yaptığımız multiple lojistik regresyon analizde hırıltılı solunumu olan hastalarda %42 oranında daha az antibiyotik kullanımı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkılarak hırıltılı solunum şikayetinin akut bronşiolit gibi sıklıkla viral etkenlerle gelişen hastalıkları veya RHYH gibi allerjik hastalıkları düşündürdüğü ve bu nedenle antibiyotik kullanımının gerekliliğinin sorgulanması açısından klinisyeni uyardığı söylenebilir.

Olguların %30,1'i ($n=63$) ateş şikayetiyle başvurmuş olup izlemde %6,2'sinde ($n=13$) ateş yüksekliği gözlenmiştir.

Olguların akciğer grafileri değerlendirildiğindeyse intertisyel infiltrasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,016$) Uygun olmayan antibiyotik kullanımı grubundaki hastaların akciğer grafilerinde infiltrasyona rastlanma oranı %69 ($n=100$) iken uygun kullanım grubunda bu oran %51,6'dır

(n=33). İnfiltrasyon bulunan olguların %75,2'si (n=100) uygun olmayan antibiyotik kullanımı grubunda yer almaktadır. Bu sonuçtan yola çıkılarak akciğer grafisinde infiltrasyon varlığının hekimi antibiyotik kullanımına yönlendirdiği söylenebilir. Yaptığımız çoklu lojistik regresyon analizinde de akciğer grafisinde infiltrasyon saptanan olgularda 1,9 kat daha fazla antibiyotik kullanımı olduğu gösterilmiştir. Akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı ampirik antibiyotik başlanması için uygun bir endikasyon olarak görülse de bu bulgu viral nedenli ASYE'lerde de gelişebilmektedir ve ampirik başlanan antibiyoterapinin en azından m. PCR sonucu ile yerini tamamen destek tedavisine bırakması gerekmektedir. Diğer grafi bulguları incelendiğinde bronkovasküler gölgelerde artış olarak nitelendirilen parankim ve bronş dallarında kontrastlanma farkının artışı bulgusu gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p=0,029$). Başvurusunda tetkik edilen akciğer grafisinde bronkovasküler gölgelerde belirginleşme tespit edilen olguların %52,6'sı (n=10) uygun antibiyotik kullanımı grubunda yer alırken, uygun antibiyotik kullanımı grubunun %15,5'inin (n=10) , uygun olmayan antibiyotik kullanımı grubunun ise %6,2'sini (n=9) oluşturmaktadır. Buradan yola çıkılarak bronkovasküler gölgelerde belirginleşmenin mevcut olduğu hastalarda ön planda viral etiyolojiler düşünülerek tedavide antibiyotik kullanımından kaçınıldığı söylenebilir. Akciğer grafi bulgusu bulunmayan ve olağan görüntüleme bulgusu olarak değerlendirilen olgular incelendiğinde uygun antibiyotik kullanımı grubunda %17,2 (n=11) , uygun olmayan antibiyotik kullanımı grubunda %6,9 (n=10) tespit edilmiş olup iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,023$). Yaptığımız tekli regresyon analizlerinde bronkovaküler gölgelenmede artışının ve akciğer grafisinin olağan olarak yorumlanmasının antibiyotik kullanımında anlamlı fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. Josephine S. Van de Maat ve arkadaşlarının Hollanda'da 2021 yılında acil biriminde antibiyotik reçetelenmesinde göğüs radyogramı sonuçlarının etkisinin incelendiği çalışmasında infiltrasyon bulgusu veya anormal radyogram bulgusu ile antibiyotik kullanımı arasında ilişki bulunmamış olup, tetkik sürecinde göğüs radyogramına başvuru grupta 7,25 kat daha fazla antibiyotik tercih edildiği tespit edilmiştir. Çalışmamızla arasında fark olmasının nedeni ilgili çalışmada belirtildiği üzere Sophia Hastanesi'nde görüntüleme endikasyonunun belirli klinik semptom ve bulgular neticesinde konması olabilir.

Belirtilen çalışmada tetkik edilen görüntülemelerin neredeyse yarısı olağan olarak yorumlanmasına rağmen klinisyenler antibiyotik kullanımını tercih etmiştir ve yazarlar bu durumu , akciğer grafisinin sadece toplum kökenli pnömoni ön tanısı güçlü olan olgularda tercih edilmesi ile açıklamıştır (57). Literatür taraması yapıldığında Josephine S.Van de Maat ve arkadaşlarının göstermiş olduğu gibi akciğer grafisinin tetkik sürecinde tercih edilmesinin, bulgularından bağımsız olarak, antibiyotik kullanımı için risk faktörü oluşturduğunu ve hafif klinik şiddette olan hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanımına yol açtığını gösteren çalışmalara rastlanmaktadır (58). Ancak akciğer grafisindeki infiltrasyon bulgusunun, uygunsuz antibiyotik kullanımına yol açtığını gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen olgularının tümünde, dahil olma kriterlerinde bulunmamasına rağmen, akciğer grafisi tetkiki mevcuttur. Chiuca ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı bir çalışmada, toraks USG'sinin (ultrasonografi), pnömonik konsolidasyon tespitinde, akciğer grafisine sensitivite ve spesifite açısından üstünlüğü gösterilmiştir (59). Güncel rehberler de pnömoni tanısında rutin akciğer grafisini önermemektedir (60).

Yapılan çalışmalarda, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde tüberkülozun alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak önemini korumasının, klinisyenler arasında haklı bir endişeye ve dolayısıyla radyografik incelemelerin klinik pratikte yerini korumasına neden olduğu tespit edilmiştir (60). Primer sağlık hizmeti veren klinisyenlerin zaman baskıları, hospitalizasyon gerektiren çocukları ayırt etmedeki zorluklar, hospitalizasyon için kısıtlı yatak sayıları, görüntüleme kaynakları kısıtlamaları, prosedürlerden kaynaklanan risklere ilişkin algılar, malpraktis endişesi de bu durumda rol oynayabilir.

Bahsedildiği üzere ASYE tanısıyla başvuran olgularda rutin akciğer grafisi ve m.PCR tetkiki önerilmemekle birlikte çalışmamızda bu oran %100 olarak tespit edilmiştir. Sağlık ekonomik gücün verimli kullanılmasının önüne geçen bu duruma neden olan faktörlerin araştırılması için de ileri araştırmalara gereksinim vardır.

İki grup karşılaştırıldığında başvuru ve pik CRP'si daha yüksek olan olgularda daha sıklıkla U.O.A.K. olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir ($p=0,003$), ($p=0,002$). CRP pozitifliği saptanan olguların %74,7'si ($n=115$) U.O.A.K. grubunda yer alırken oranlar arasındaki bu farkın ön planda gruplar arası sayısal farklılıktan kaynaklandığı söylenebilir ancak CRP pozitifliği olmayan olgular içindeki U.A.K grubu hastalarının oranı %45,5($n=25$) iken CRP pozitifliği saptanan gruptaki oran %25,3'tür ($n=39$). Yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizinde CRP değeri $>0,2$ mg/dL olan hastalarda 2,44 kat daha fazla uygun olmayan antibiyotik kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ise başvuru CRP değeri $>0,2$ mg/dL olan olgularda 2,9 kat, izlemedeki en yüksek CRP değeri $>0,2$ mg/dL olan olgularda ise 3 kat daha fazla antibiyotik kullanımı olduğu tespit edilmiştir.

Buradan yola çıkılarak düşük düzeydeki CRP yüksekliğinin de etyolojide bakteriyel etkenlerin varlığına dair şüphe uyandırdığı ve uygun olmayan antibiyotik kullanımına neden olduğu söylenebilir. Literatür incelendiğinde Papan ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları benzer bir çalışmada yüksek CRP düzeylerinin uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

Trichler ve arkadaşlarının Almanya'da bir çocuk hastanesinde ağır astım atak tanısıyla hospitalize edilen hastalarda yaptığı çalışmada, etyolojisinde sorumlu alerjen veya enfeksiyöz nedenlerle tetiklenmenin olduğu bilinen astım atakta, CRP değeri yüksekliğinin antibiyotik kullanımına etkisi açık bir endikasyon olmamasına rağmen 4,3 kat daha fazla tespit edilmiştir (61).

Rebnord ve arkadaşlarının Norveç'te Bergen Üniversitesinde yaptıkları solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvuran çocuklarda antibiyotik kullanımının nedenlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada da CRP değerinin 2 mg/dL üzerinde tespit edilmesinin antibiyotik kullanımını 3,57 kat artırdığı tespit edilmiştir (62). Çalışmamızda pozitif CRP değeri için sınır değeri daha düşük tutmamız daha düşük katsayı elde etmemizin nedeni olabilir.

Araştırmamıza dahil edilen 209 hastanın %95,7'sinde (n=200) antibiyotik kullanımı acil servis yatışında tercih edilmiş olup literatürde bildirilen diğer çalışmalarla kıyaslandığında oldukça yüksek oranda olduğu söylenebilir (49). ASYE tanısıyla servis yatışı yapılmadan önce hastanemiz acil gözlem servisinde izlenmekte olan olguların tedavilerinin sıklıkla asistan hekimler tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Büyükcım ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları, Türkiye’de pediatristlerin akut otitis media tedavisine yaklaşımı isimli yayında da asistan hekimlerin ilk basamak tedavide antibiyotik kullanımına eğilimli olduğu gösterilmiştir (63). Çalışmamızda literatürde yer alan diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek antibiyotik kullanımı olmasının olası nedeninin bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Tercih edilen antibiyotik uygulama yolları incelendiğinde iki grup içerisinde en az sıklıkla oral yolun tercih edildiği gözlenmiştir. İki grup içinde intravenöz yol en sık tercih edilen tedavi uygulama şekli olarak göze çarpmaktadır. Rixue Miao ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlan Çin’de Schiuan bölgesindeki hastaneleri içeren gözlemsel araştırmasında da antibiyotik kullanımının en fazla alt solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu ve en sık IV sefalosporin grubunun tercih edildiği tespit edilmiştir (64). Bu durum klinisyenler arasında parenteral antibiyotik kullanımının daha efektif olduğu yanılgısıyla ilişkili olabilir (65). Oysaki oral amoksisilin kullanımının IV beta laktam kullanımıyla eşit güvenlik ve etkinliğinde olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (66). Aynı zamanda oral uygulama çocukların acı çekmesini önleme, hastane enfeksiyonu riskini en aza indirme, hemşirelik yüklerini azaltma, hastanede kalış süresini kısaltma ve hospitalize edilen birçok çocuk için tıbbi harcamaları azaltma potansiyeline sahiptir (67).

Hastanemizde RSV’nin neden olduğu ASYE tanısıyla 2017-2021 seneleri arasında uygulanmış olan antibiyotik tedavilerinin kullanımı ortalama $6,85 \pm 3,48$ gündür ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı grubunda ortalama antibiyotik kullanım günü değerlendirildiğinde $7,71 \pm 3,27$ gün tespit edilmiştir. Ayırıcı tanıda yer alan bakteriyel pnömoni ve geç neonatal sepsis gibi hastalıklara yönelik başlanan antibiyoterapilerin önerilen kullanım süresi olan 7-10 gün ile uyumludur (68). Çalışmamızda 55 hastaya acil başvurusunda antibiyoterapi başlanmış olup klinik

izlemi esnasında antibiyoterapilerinin çeşitli nedenlerle kesildiği tespit edilmiştir ve bu grubun %87,2'sinde (n=48) mevcut antibiyoterapiler m.PCR sonucuna göre tedaviden çıkarılmıştır. Uygun antibiyotik kullanımı olarak değerlendirilen grupta antibiyotik kullanım günü ortalama $4,89 \pm 3,08$ gün belirlenmiş olup hastanemiz mikrobiyoloji test rehberinde yer alan m.PCR sonuçlanma süresi olan 1-7 gün ile tutarlılık göstermektedir. Yaptığımız Mann Whitney U testinde İki grup arasında antibiyotik kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p < 0,01$).

Uygun antibiyotik kullanımı olarak değerlendirilen 64 hastanın ortalama hospitalizasyon süresi $7,89 \pm 3,26$ gün, uygunsuz antibiyotik kullanımı olarak değerlendirilen 145 hastanın ortalama hospitalizasyon süresi $9,41 \pm 4,38$ gün olarak belirlenmiş olup uygunsuz antibiyotik kullanımı grubunun hastanede kalış süresi daha fazladır. İki grubun karşılaştırılmasında kullanılan Mann-whitney U testi sonucuna göre iki grup arasında hospitalizasyon süresi açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.01$). Buradan yola çıkılarak, uygunsuz antibiyotik kullanımının hospitalizasyon süresinin uzamasına neden olarak doğrudan sağlık ekonomik yüke katkı sağladığı söylenebilir. Mauren Champion ve arkadaşlarının yoğunbakım ünitesinde antibiyotik kullanımı üzerine 2018 yılında yayınladıkları derlemede de benzer şekilde uygun olmayan ya da kısmen uygun olan antibiyotik kullanımının artmış hospitalizasyon süresi, dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar ve hatta mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69).

Gourishankar ve arkadaşlarının George Washington Üniversitesi genel pediatri servislerinde hospitalize edilen vakalarda antibiyotik kullanımı üzerine 2020 yılında yayınladıkları çalışmada birden fazla antibiyotik grubu kullanılan vakalarda hospitalizasyon süresinin arttığı tespit edilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da olgularımız kullanılan antibiyotik grubuna göre sınıflandırıldığında uygun antibiyotik kullanımı ile uygulanan antibiyotik grubu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Uygun antibiyotik kullanan olguların %14'ü (n=9) hiç antibiyotik kullanmamış, %50'si (n=32) bir grup, %29,6'si (n=19) iki grup, %6'sı (n=4) üç grup antibiyotik kullanmışken, uygun olmayan kullanım grubundaki hastalarda bu oran bir grup kullanan hastalarda %51 (n=74), iki grup kullanan

hastalarda %38,6 (n=56), üç grup kullanan hastalarda %8 (n=13), dört grup antibiyotik kullanılanlarda ise %1 (n=2) tespit edilmiştir.

Araştırmamıza dahil edilen 209 hastanın %95,7'sinde (n=200) kullanılan antibiyotiklerin hasta başına getirdiği ortalama ekonomik yük $147,64 \pm 127,34$ TL saptanmıştır. Uygunsuz antibiyotik kullanımı olarak değerlendirilen hasta grubunda hesaplanan hasta başına ortalama antibiyotik kullanımının ekonomik yükü $150,7 \pm 134$ TL (toplam yük 21,864,57 TL) hesaplanmıştır. Uygun antibiyotik kullanımı olarak değerlendirilen hiç antibiyotik kullanılmayan veya acil serviste başlanmış ancak servis izlemi esnasında m.PCR sonucu ve diğer nedenlerle mevcut tedavilerinden antibiyoterapileri çıkarılan hasta grubunda ise bu değer $107,84 \pm 105,94$ (toplam 6902TL) olarak hesaplanmıştır. İki grubun antibiyoterapi kullanımının getirdiği sağlık ekonomik yükler arasında, yaptığımız Mann-Whitney U testi sonucuna göre anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,004$). Uygunsuz antibiyotik kullanımı grubunda antibiyotik kullanım süresinin arttığı görülmekte olup, bu grupta daha yüksek tespit edilen maaliyet yükün nedeni olabilir. Uygun olmayan antibiyotik kullanımının antibiyotik direnciyle yakın ilişkili olduğu ve antibiyotik dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavi maliyetinin diğer mikroorganizmalara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (71). Bu açıdan başlanan antibiyotik tedavisinin izlem sürecinde sürekli değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Afzal ve arkadaşlarının, toplum kökenli pnömoni etiyolojisi, yeni ve mevcut tanı tetkikleri kullanılarak belirlenen hastalarda, antibiyotik tedavisinin yoğunluğunu değerlendirdiği bir çalışmada PCR tekniği ile viral etyoloji tespit edilmiş hastalarda hospitalizasyon süresinin kısaldığı bildirilmiştir (72).Buradan yola çıkarak klinisyenlerin, öksürük, ateş yüksekliği, dispne veya hırıltılı solunum gibi ASYE semptomlarıyla başvuran infant çocukluk çağındaki olgularda, ayırıcı tanıda yer alan geç neonatal sepsis veya bakteriyel pnömoni gibi tanılara yönelik başladıkları antibiyoterapinin takip sürecinde tekrar değerlendirilmesi ve multiplex PCR, KKAB gibi laboratuvar yöntemlerinin de desteklemesiyle tedaviden çıkarılmasının sağlık ekonomik yükü hafiflettiği söylenebilir.

Hasta başı uygulamaya izin verip hızlı sonuç alınsa da literatür taraması yapıldığında hızlı viral testlerin antibiyotik aşırı kullanımının önüne geçemediği birçok çalışmada gösterilmiştir (73). Antibiyotik aşırı kullanımının neden olduğu yüksek direnç riski ve yıllar içerisinde giderek artan sağlık ekonomik yükü göz önünde bulundurulduğunda PCR testi sonuçlarının hastalarımızın sadece %22,5'inde (n=47) tedaviden antibiyotiklerin çıkarılmasına katkı sağladığı geriye dönük hasta epikrizlerinde belirtilmiş olup, yatak başı testlerinin yanında ileri moleküler yöntemlerin de antibiyotik aşırı kullanımının önüne geçilmesinde yetersiz kaldığı söylenebilir. Uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçmede moleküler yöntemlerin doğrudan ve daha fazla etkili olabilmesi için uygulayıcı eğitiminin artırılması, endişelerinin daha iyi anlaşılması ve uygun antibiyotik yönetim kılavuzları ile birlikte kullanılması gerekmektedir. Bu müdahaleler ile sağlık ekonomik yükteki payı, hospitalizasyon süresinin ve antibiyotik kullanımının azalması nedeniyle azalabilir (74).

Aylara göre hastanemizde yapılan hospitalizasyon sayıları karşılaştırıldığında ilk sırada Şubat ayı görülmekte olup sırasıyla Mart ve Ocak ayı takip etmektedir. Bulgularımız, ülkemizin yer aldığı Kuzey Yarım Küre'de görülen RSV mevsimselliği ile benzerlik göstermektedir (75). Ülkemizde uygulanan palivizumab profilaksisi en erken Ekim ayında başlayıp mart ayına kadar en fazla 5 doz olacak şekilde 1 ay aralıklarla uygulanmaktadır. Profilaksinin uygulandığı ay ve bir sonraki ayı da kapsayacak şekilde koruma sağladığı bilinmektedir (76). Bulgularımıza göre hospitalizasyon yoğunluğu Aralık ayında artmaya başlayıp Şubat ayında pik yapmaktadır ve Mart ayında en yoğun ikinci ayını yaşamaktadır. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda palivizumab profilaksisine Kasım ayında başlamak hospitalizasyon yoğunluğunun daha az olduğu Ekim ayına göre hastalığın daha yoğun izlendiği Nisan ayında da korunma sağlayacağı için önerilebilir. RSV mevsimselliği bölgelere göre farklılık gösterebilse de sezon uzunluğu her bölgede benzerlik göstermektedir. Amerikan Pediatri Akademisinin'de 2009 yılında yayınlanan bir derlemede, Amerika Birleşik Devletleri'nde ülkemizde önerildiği şekilde, Ekim-Kasım aylarında başlanıp Şubat-Mart aylarında son dozu uygulanacak şekilde toplamda 5 doz olarak uygulanması önerilen palivizumab profilaksisinin, Hastalık Kontrol Merkezi verilerine göre sezon başlangıç ve bitişi göz önünde

bulundurulduğunda bir çok bölge için ilk uygulamanın 1 Kasım tarihinde yapılması önerilmektedir (77).

Hastane başvuru sayıları incelendiğinde 2019 yılında dramatik bir düşüş tespit edilmiş olup takip eden 2020 yılında da 2017 ve 2018'e göre daha az RSV nedeni ASYE hospitalizasyonun yapıldığı görülmektedir. Ilari Kuitunen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 2019 yılında başlayan ve 2020 yılında pandemiye neden olan COVID 19 nedeni sosyal kısıtlamalar neticesinde influenza mevsiminin kısaldığı ve RSV sezonunda hastalık sıklığının azaldığını göstermiştir (78). Aynı zamanda Amerikan Pediatri Akademisinin 2021 yılında yayınladığı bir bildiride, COVID 19 pandemisi nedeniyle alınan sosyal izolasyon önlemleri sayesinde RSV nedeni hospitalizasyonların sayısında azalma tespit edildiği bildirilmiştir (79).

Uygunsuz antibiyotik kullanımına neden olan faktörleri retrospektif olarak incelediğimiz bu çalışmamıza, m.PCR tetkikinde, RSV dışında viral veya bakteriyel etken saptanmış olgular dahil edilmemiş olup, oluşturulan iki grup arasındaki antibiyotik kullanım farkında, tespit edilmemiş diğer mikrobiyolojik etkenlerin rol oynaması ihtimali ekarte edilmiştir. Bunun yanında dört tam RSV sezonu içeren araştırma süresi sonucunda elde edilen örneklem grubunun yaş ve sezonsal dağılım olarak literatürde belirtilen RSV mevsimselliği ve görülme yaşı ile tutarlılık göstermesi örneklem grubumuzun uygun oluşturulduğunu göstermektedir. Aynı zamanda çalışmamıza aldığımız olguları gruplamak için kullandığımızı antibiyotiğin tedavide hiç tercih edilmemiş olması ve m.PCR ve diğer nedenlerle antibiyoterapisi kesilmesi özellikleri neticesinde oluşturulmuş gruplarımız arasında antibiyotik kullanım günü açısından yaptığımız ki-kare testinde anlamlı farklılık bulunması ($p=0,00$) antibiyotik kullanımı açısından gruplamamızın uygun olduğunu göstermektedir.

Öte yandan antibiyotik tercih kararını etkileyen faktörleri inceleyen etkenlerin tespit edilebilmesi için yaptığımız retrospektif çalışmanın önemli sonuçları olsa da prospektif anket çalışmalarının da nedene yönelik aydınlatıcı bilgiler verebileceği

aşıkardır. Çalışmamız uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi için birçok girişimin yapılması gerektiğine dair güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı veriler sunmaktadır.



6. SONUÇLAR

1. İki yaş altında alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedenlerinden biri RSV'dir.
2. RSV sezonu ülkemizde Ekim ayında başlayarak Nisan sonuna kadar sürmektedir. RSV nedeni hospitalizasyon sıklığının nisan ayında ekim ayına göre daha yoğunlaştığı tespit edilmiş olup önerilen profilaksi şemaları ile uyumluluk göstermektedir. Başlangıç ayı olarak Ekim ve Kasım karşılaştırılacak olursa mevcut tablo göz önünde bulundurularak 1 Kasım en uygun başlangıç zamanı olarak önerilebilir.
3. Cinsiyet, özgeçmiş ve soygeçmiş, başvuru öncesi antibiyotik kullanımı ve hırıltı dışındaki semptom ve bulgular, hatta hastalık ağırlığı ile paralellik gösteren oksijen ve YANKOT ihtiyacı ile antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.
4. Hırıltılı solunumu olan olgularda %42 oranında daha az antibiyotik kullanımı tercih edilmektedir.
5. Akciğer grafisinde infiltrasyon tespit edilen olgularda 1,9 kat daha fazla antibiyotik kullanılmaktadır.
6. Akciğer grafisinin olağan olmasının ya da bronkovasküler gölgelerde artış tespit edilmesinin uygun antibiyotik kullanımını üzerinde etkisi bulunmamaktadır.
7. CRP değeri pozitif saptanan olgularda 2,44 kat daha fazla antibiyotik kullanılmaktadır. CRP değeri ile antibiyotik kullanımı arasında güçlü ilişki bulunmaktadır.
8. Anormal lökosit sayısının uygunsuz antibiyotik kullanımı üzerindeki etkisi CRP'den daha düşüktür.
9. Tedavi tercihinde öncelikle intravenöz beta laktam grubu antibiyotikler ve inhale salbutamol tedavileri tercih edilmiştir.
10. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı hospitalizasyon süresini uzatmaktadır.
11. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı tedavi maliyetini artırmaktadır.

12. Klinisyenlerin antibiyotik kullanım paterninin daha iyi değeriendirilebilmesi için anket çalışmalarına gereksinim vardır.



7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle ateş yüksekliği ile başvuran olguların nominal vucüt ısı değerlerinin ve solunum desteği alan olguların YANKOT ve oksijen destek sürelerinin elde edilememesi, klinisyenlerde antibiyotik tercihinde etkili olan faktörlerin bizzat kendilerinden öğrenilememiş olunması ve hastaların palivizumab kullanımlarına ait yeterli bilginin edinilememiş olunması en önemli kısıtlılıklardır



8. KAYNAKLAR

1. Ozkaya-Parlakay A, Gulhan B, Bedir-Demirdag T, Kanik-Yukse S. Viral Etiology of Bronchiolitis Among Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Sep;38(9):e233. doi: 10.1097/INF.0000000000002382. PMID: 31408060.
2. GBD 2017 Lower Respiratory Infections Collaborators. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of lower respiratory infections among children younger than 5 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jan;20(1):60-79. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30410-4. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678026; PMCID: PMC7185492.
3. WHO. The World Health Report 2005: Redesigning child care: Survival, growth and development. Geneva: World Health Organization, 2005;127-43.
4. Hodgson D, Atkins KE, Baguelin M, Panovska-Griffiths J, Thorrington D, van Hoek AJ, Zhao H, Fragaszy E, Hayward AC, Pebody R. Estimates for quality of life loss due to Respiratory Syncytial Virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Jan;14(1):19-27. doi: 10.1111/irv.12686. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31625688; PMCID: PMC6928035.
5. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):e956-65. doi: 10.1542/peds.2014-0605. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25225144.
6. Kronman MP, Banerjee R, Duchon J, Gerber JS, Green MD, Hersh AL, Hyun D, Maples H, Nash CB, Parker S, Patel SJ, Saiman L, Tamma PD, Newland JG. Expanding Existing Antimicrobial Stewardship Programs in Pediatrics: What Comes Next. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Aug 17;7(3):241-248. doi: 10.1093/jpids/pix104. PMID: 29267871; PMCID: PMC7107461.
7. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, Finkelstein JA, Gerber JS, Hyun DY, Linder JA, Lynfield R, Margolis DJ, May LS, Merenstein D, Metlay JP, Newland JG, Piccirillo JF, Roberts RM, Sanchez GV, Suda KJ, Thomas A, Woo TM, Zetts RM, Hicks LA. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1864-73. doi: 10.1001/jama.2016.4151. PMID: 27139059.

- 8.** Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4. Epub 2019 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):736. PMID: 31257127; PMCID: PMC6727070.
- 9.** Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, Lynfield R, Bye E, Como-Sabetti K, Reingold A, Chai S, Daily P, Thomas A, Crawford C, Reed C, Garg S, Chaves SS. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Nov 10;9(5):587-595. doi: 10.1093/jpids/piz087. PMID: 31868913; PMCID: PMC7107566.
- 10.** Azar MM, Landry ML. Detection of Influenza A and B Viruses and Respiratory Syncytial Virus by Use of Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)-Waived Point-of-Care Assays: a Paradigm Shift to Molecular Tests. *J Clin Microbiol*. 2018 Jun 25;56(7):e00367-18. doi: 10.1128/JCM.00367-18. PMID: 29695519; PMCID: PMC6018333.
- 11.** Kitt E, Drew RJ, Cunney R, Beekmann SE, Polgreen P, Butler K, Zaoutis T, Coffin SE. Diagnosis and Management of Pediatric Influenza in the Era of Rapid Diagnostics. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Feb 28;9(1):51-55. doi: 10.1093/jpids/piy118. PMID: 30476135.
- 12.** Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003 Aug;112(2):363-7. doi: 10.1542/peds.112.2.363. PMID: 12897288.
- 13.** Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, Schuurman R, Riezebos-Brilman A, Hoepelman AIM, Oosterheert JJ. Rapid Molecular Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Clinical Impact Studies. *Clin Infect Dis*. 2019 Sep 13;69(7):1243-1253. doi: 10.1093/cid/ciz056. PMID: 30689772; PMCID: PMC7108200.
- 14.** Kurtıglu, Muhammet Güzel. respiratuar sinsityal virus tanısında kullanılan hızlı antijen ve real time pcr testlerinin performanslarının karşılaştırılması. konya : 2021
- 15.** Crowe JE. Viral Pneumonia. In: Wilmott R, Chernick V, Boat T, Deterding R, Bush A, Ratjen F, (Eds). *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:453-460.

- 16.** Akut Solunum Yolu İnfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. In: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü. Ankara: Türkiye; 2004:136-9.
- 17.** Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1998 Jul;9(3):217-233. doi: 10.1016/S1045-1870(98)80035-6. Epub 2006 Jun 3. PMID: 32288452; PMCID: PMC7129604.
- 18.** McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone ve 2003:219-25.
- 19.** Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company ve 2004:273-84.
- 20.** Barson WJ. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. Version 16.3 [http:// www.uptodate. com](http://www.uptodate.com) (accessed June, 2008), <http://www.utdol.com/online>. [Çevrimiçi]
- 21.** Sectish TC, Prober CG. Pneumonia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th ed. Philadelphia: Saunders ve 2004:1432-35.
- 22.** Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community acquired pneumonia--a prospective UK study. *Arch Dis Child.* 2000 Nov;83(5):408-12. doi: 10.1136/adc.83.5.408. PMID: 11040149; PMCID: PMC1718544.
- 23.** Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği. Pnömoni:. Clinical Guideline NG 9. June 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9> (Accessed on August 20, 2015)
- 24.** Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020 Jun;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325252; PMCID: PMC7169933.
- 25.** do Carmo Debur M, Raboni SM, Flizikowski FB, Chong DC, Persicote AP, Nogueira MB, Rosele LV, de Almeida SM, de Noronha L. Immunohistochemical assessment of respiratory viruses in necropsy samples from lethal non-pandemic seasonal respiratory infections. *J Clin Pathol.* 2010 Oct;63(10):930-4. doi: 10.1136/jcp.2010.077867. PMID: 20876328.
- 26.** Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987 Oct;84(20):7251-5. doi: 10.1073/pnas.84.20.7251. PMID: 2444978; PMCID: PMC299269.
- 27.** Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev.* 2000 Mar;1(1):4-7. doi: 10.1053/prrv.2000.0001. PMID: 16263435.

- 28.** Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia: a review and recent advances. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Dec;42(12):1095-103. doi: 10.1002/ppul.20652. PMID: 17588246.
- 29.** Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Leinonen M. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: a population-based study in primary care settings. *APMIS.* 2003 Oct;111(10):945-50. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.1111005.x. PMID: 14616546.
- 30.** Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Dogru O, Ozkan I, Ceylan A, Haspolat K. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* in children in Diyarbakir, the south-east of Turkey. *Pediatr Int.* 2002 Oct;44(5):510-2. doi: 10.1046/j.1442-200x.2002.01606.x. PMID: 12225550.
- 31.** Sidal M, Kilic A, Unuvar E, Oguz F, Onel M, Agacfidan A, Aydin D, Koksalan K, Beka H. Frequency of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *J Trop Pediatr.* 2007 Aug;53(4):225-31. doi: 10.1093/tropej/fmm003. Epub 2007 May 21. PMID: 17517817.
- 32.** Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000 Apr;28(4):977-83. doi: 10.1097/00003246-200004000-00011. PMID: 10809269.
- 33.** Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008 Mar;36(3):941-52. doi: 10.1097/CCM.0B013E318165BABB. PMID: 18431284.
- 34.** Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(7):e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21880587; PMCID: PMC7107838.
- 35.** Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, Lohr KN. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Feb;158(2):119-26. doi: 10.1001/archpedi.158.2.119. PMID: 14757603.
- 36.** Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol.* 1998 Jan;109(1):101-9. doi: 10.1093/ajcp/109.1.101. PMID: 9426525.

- 37.** Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):28-36. doi: 10.1542/peds.2012-3877. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23733801; PMCID: PMC3691534.

- 38.** Butler J, Gunnarsson R, Traves A, Marshall H. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children Less Than 3 Years of Age in a Temperate and Tropical Climate. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jan;38(1):6-11. doi: 10.1097/INF.0000000000002026. PMID: 30531526.

- 39.** Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017 Jan 14;389(10065):211-224. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30951-5. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27549684; PMCID: PMC6765220.

- 40.** Swingle GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Oct;154(10):997-1000. doi: 10.1001/archpedi.154.10.997. PMID: 11030851.

- 41.** Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, Espinola JA, Camargo CA Jr; MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Aug;166(8):700-6. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.1669. PMID: 22473882; PMCID: PMC3394902.

- 42.** Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009 Jan;98(1):123-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01023.x. Epub 2008 Sep 9. PMID: 18785966; PMCID: PMC2605206.

- 43.** National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical Guideline NG 9. June 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9> (Accessed on August 20, 2015).

- 44.** Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. Water, electrolyte, and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res*. 1990 Feb;27(2):204-9. doi: 10.1203/00006450-199002000-00023. PMID: 2179835.

- 45.** Flores-González JC, Valladares CM, Yun Castilla C, Mayordomo-Colunga J, Quesada SP, Martín Delgado CM, Goñi-Orayen C, Fernández Carrión F, Veiga AM, Olmedilla-Jodar M, Alcaraz Romero AJ, Eizmendi-Bereciartua M, Gutierrez CS, Luján EA, Navarro-Mingorance Á, Jordán I; Bronquirolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) WorkGroup. Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronquirolitis en

la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Mar;20(3):e130-e136. doi: 10.1097/PCC.0000000000001841. PMID: 30664037.

46. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1251-6. doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9909004. PMID: 11029326.

47. Türk Toraks Derneği, Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu . A İstanbul : Turkish Thoracic Journal, Haziran 2009, Cilt 10, Ek 1
https://turkthoracj.org/content/files/sayilar/147/buyuk/pdf_Toraksder_637.pdf. [Çevrimiçi]

48. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiol Young*. 2005 Jun;15(3):256-65. doi: 10.1017/S1047951105000545. PMID: 15865827.

49. Papan C, Willersinn M, Weiß C, Karremann M, Schroten H, Tenenbaum T. Antibiotic utilization in hospitalized children under 2 years of age with influenza or respiratory syncytial virus infection - a comparative, retrospective analysis. *BMC Infect Dis*. 2020 Aug 17;20(1):606. doi: 10.1186/s12879-020-05336-5. PMID: 32807104; PMCID: PMC7430130.

50. Schreiner D, Groendahl B, Puppe W, Off HNT, Poplawska K, Knuf M, Meyer CU, Reischl AT, Gehring S. High antibiotic prescription rates in hospitalized children with human metapneumovirus infection in comparison to RSV infection emphasize the value of point-of-care diagnostics. *Infection*. 2019 Apr;47(2):201-207. doi: 10.1007/s15010-018-1194-5. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30132249; PMCID: PMC7100084.

51. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010 May 1;375(9725):1545-55. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1. PMID: 20399493; PMCID: PMC2864404.

52. Alkhalidi SM, Yaseen NA, Bataineh EA, Al-Rawashdeh B, Albadaine MA, Mubarak SM, Jaras RE, Taha HA. Patterns of antibiotic prescribing and appropriateness for respiratory tract infections in a teaching hospital in Jordan. *Int J Clin Pract*. 2021 Jun;75(6):e14113. doi: 10.1111/ijcp.14113. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33629481.

53. Oncel MY, Mutlu B, Kavurt S, Baş AY, Demirel N, Akyol M, Erdev O, Dilmen U. Respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants: a cost-effectiveness study from Turkey. *Turk J Pediatr.* 2012 Jul-Aug;54(4):344-51. PMID: 23692714.

54. Senem Alkan Özdemir, Burcu Büşra Acar, Rüya Çolak, Meral Yıldız, Ferit Kulalı.Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinden Palivizumab Profilaksisi ile Taburcu Edilen Bebeklerde Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi . İZMİR : 2.Behçet Uz Çocuk Kongresi Abstract, 2020.

55. Albayrak A, Karakaş NM, Karahalil B. Evaluation of parental knowledge, attitudes and practices regarding antibiotic use in acute upper respiratory tract infections in children under 18 years of age: a cross-sectional study in Turkey. *BMC Pediatr.* 2021 Dec 6;21(1):554. doi: 10.1186/s12887-021-03020-4. PMID: 34872522; PMCID: PMC8647354.

56. Prof.Dr. Günay Aydın. ASYE’da Ayırıcı Tanı, Antibiyotik Tedavisine Başlama Ölçütleri, Viral Bakteriyel Ayırımı. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, Cilt 8.

57. van de Maat JS, Garcia Perez D, Driessen GJA, van Wermeskerken AM, Smit FJ, Noordzij JG, Tramper-Stranders G, Obihara CC, Punt J, Moll HA, Oostenbrink R. The influence of chest X-ray results on antibiotic prescription for childhood pneumonia in the emergency department. *Eur J Pediatr.* 2021 Sep;180(9):2765-2772. doi: 10.1007/s00431-021-03996-2. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754207; PMCID: PMC8346381.

58. Ecochard-Dugelay E, Beliah M, Boisson C, Perreaux F, de Laveaucoupet J, Labrune P, Epaul R, Ducou-Lepointe H, Bouyer J, Gajdos V. Impact of chest radiography for children with lower respiratory tract infection: a propensity score approach. *PLoS One.* 2014 May 2;9(5):e96189. doi: 10.1371/journal.pone.0096189. PMID: 24788944; PMCID: PMC4008561.

59. Ciuca IM, Dediu M, Marc MS, Lukic M, Horhat DI, Pop LL. Lung Ultrasound Is More Sensitive for Hospitalized Consolidated Pneumonia Diagnosis Compared to CXR in Children. *Children (Basel).* 2021 Jul 29;8(8):659. doi: 10.3390/children8080659. PMID: 34438550; PMCID: PMC8391397.

60. Andronikou S, Lambert E, Halton J, Hilder L, Crumley I, Lyttle MD, Kosack C. Guidelines for the use of chest radiographs in community-acquired pneumonia in children and adolescents. *Pediatr Radiol.* 2017 Oct;47(11):1405-1411. doi: 10.1007/s00247-017-3944-4. Epub 2017 Sep 21. PMID: 29043422; PMCID: PMC5608836.

- 61.** Trischler J, von Blumroeder M, Donath H, Kluge S, Hutter M, Dreßler M, Zielen S. Antibiotic Use in Paediatric Patients Hospitalized with Acute Severe Asthma. *Klin Padiatr.* 2022 Mar 21. English. doi: 10.1055/a-1712-4225. Epub ahead of print. PMID: 35315003.
- 62.** Rebnord IK, Sandvik H, Mjelle AB, Hunskaar S. Factors predicting antibiotic prescription and referral to hospital for children with respiratory symptoms: secondary analysis of a randomised controlled study at out-of-hours services in primary care. *BMJ Open.* 2017 Jan 17;7(1):e012992. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012992. PMID: 28096254; PMCID: PMC5253552.
- 63.** Büyükcım A, Kara A, Bedir T, Gülhan B, Özdemir H, Sütçü M, Düzgöl M, Arslan A, Tekin T, Çelebi S, Kukul MG, Bayhan Gİ, Köşker M, Karbuz A, Çelik M, Kocabay Sütçü Z, Metin Ö, Karakaşlılar S, Dağlı A, Kara SS, Albayrak E, Kanık S, Tezer H, Parlakay A, Çiftci E, Somer A, Devrim İ, Kurugöl Z, Dinleyici EÇ, Atla P. Pediatricians' attitudes in management of acute otitis media and ear pain in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Apr;107:14-20. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.01.011. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29501295.
- 64.** Miao R, Wan C, Wang Z, Zhu Y, Zhao Y, Zhang L, Liu J, Qin J, Xia J, Yan H. Inappropriate antibiotic prescriptions among pediatric inpatients in different type hospitals. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jan;99(2):e18714. doi: 10.1097/MD.00000000000018714. PMID: 31914082; PMCID: PMC6959949.
- 65.** Addo-Yobo E, Chisaka N, Hassan M, Hibberd P, Lozano JM, Jeena P, MacLeod WB, Maulen I, Patel A, Qazi S, Thea DM, Nguyen NT. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomised multicentre equivalency study. *Lancet.* 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1141-8. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17100-6. PMID: 15451221.
- 66.** Agweyu A, Gathara D, Oliwa J, Muinga N, Edwards T, Allen E, Maleche-Obimbo E, English M; Severe Pneumonia Study Group. Oral amoxicillin versus benzyl penicillin for severe pneumonia among kenyan children: a pragmatic randomized controlled noninferiority trial. *Clin Infect Dis.* 2015 Apr 15;60(8):1216-24. doi: 10.1093/cid/ciu1166. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25550349; PMCID: PMC4370168.
- 67.** Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014 Apr;5(2):83-7. doi: 10.4103/0976-500X.130042. PMID: 24799810; PMCID: PMC4008927.
- 68.** Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020 Jun 12;54(2):142-158. doi: 10.14744/SEMB.2020.00236. PMID: 32617051; PMCID: PMC7326682.

- 69.** Campion M, Scully G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med.* 2018 Dec;33(12):647-655. doi: 10.1177/0885066618762747. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29534630.
- 70.** Gourishankar A, Agbasi A, Kain C, Lin E. Antibiotic exposure in hospitalized pediatric patients in the United States: prevalence and length of stay. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Nov;18(11):1171-1175. doi: 10.1080/14787210.2020.1787833. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32580590.
- 71.** Godman B, Egwuenu A, Haque M, Malande OO, Schellack N, Kumar S, Saleem Z, Sneddon J, Hoxha I, Islam S, Mwita J, do Nascimento RCRM, Dias Godói IP, Niba LL, Amu AA, Acolatse J, Incoom R, Sefah IA, Opanga S, Kurdi A, Chikowe I, Khuluza F, Kibuule D, Ogunleye OO, Olalekan A, Markovic-Pekovic V, Meyer JC, Alfadl A, Phuong TNT, Kalungia AC, Campbell S, Pisana A, Wale J, Seaton RA. Strategies to Improve Antimicrobial Utilization with a Special Focus on Developing Countries. *Life (Basel).* 2021 Jun 7;11(6):528. doi: 10.3390/life11060528. PMID: 34200116; PMCID: PMC8229985.
- 72.** Afzal Z, Minard CG, Stager CE, Yu VL, Musher DM. Clinical Diagnosis, Viral PCR, and Antibiotic Utilization in Community-Acquired Pneumonia. *Am J Ther.* 2016 May-Jun;23(3):e766-72. doi: 10.1097/MJT.000000000000018. PMID: 24351801.
- 73.** Lee JJ, Verbakel JY, Goyder CR, Ananthakumar T, Tan PS, Turner PJ, Hayward G, Van den Bruel A. The Clinical Utility of Point-of-Care Tests for Influenza in Ambulatory Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019 Jun 18;69(1):24-33. doi: 10.1093/cid/ciy837. PMID: 30285232; PMCID: PMC6579962.
- 74.** Walker T, Dumadag S, Lee CJ, Lee SH, Bender JM, Cupo Abbott J, She RC. Clinical Impact of Laboratory Implementation of Verigene BC-GN Microarray-Based Assay for Detection of Gram-Negative Bacteria in Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* 2016 Jul;54(7):1789-1796. doi: 10.1128/JCM.00376-16. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27098961; PMCID: PMC4922078.
- 75.** Dawson-Caswell M, Muncie HL Jr. Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician.* 2011 Jan 15;83(2):141-6. PMID: 21243988.
- 76.** Turkish Neonatal Society, Recommendations on the Use of Palivizumab for RSV Prophylaxis, 2020.
- 77.** Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements--Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus

infections. Pediatrics. 2009 Dec;124(6):1694-701. doi: 10.1542/peds.2009-2345. Epub 2009 Sep 7. PMID: 19736258.

78. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Dec;39(12):e423-e427. doi: 10.1097/INF.0000000000002845. PMID: 32773660.

79. Use of Palivizumab Prophylaxis to Prevent Hospitalization From Severe Respiratory Syncytial Virus Infection During the 2021-2022 RSV Season. www.aap.org . [Çevrimiçi]

