

GENEL PEDIATRİ ÜNİTESİNDE AMPİRİK MONO/KOMBİNE ANTİBİYOTİK UYGULAMALARI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: KESİTSEL RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Evaluation of Empirical Mono / Combined Antibiotherapy Consumption and Related Factors in General Pediatric Ward: A Cross-Sectional Retrospective Study

Turgay ÇOKYAMAN¹(0000-0002-7108-6839), Taylan ÇELİK² (0000-0002-7568-035X), Fatih BATTAL³ (0000-0001-9040-7880)

ÖZET

Amaç: Pedyatrik çağda uygunsuz antibiyotik kullanımı 70-80%'lere ulaşabilmektedir. Bu durum ek mali yük ve antimikrobiyal direnç gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu çalışmada genel pediatri ünitesinde ampirik mono/kombine antibiyotik kullanımı ve ilişkili faktörler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın kesim noktasından geriye dönük olarak son 8 aylık dönemde toplam yatan hasta sayısına göre ampirik mono/kombine antibiyotik kullanım oranları belirlendi. Yaş, yaş aralıkları (0-≤1, 2-≤5 ve 6-≤18 yaş), ön tanılar, kantitatif C-reaktif protein, beyaz kan hücre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastane yatış süresinin mono/kombine antibiyotik tedavi ile ilişkileri incelendi.

Bulgular: Antibiyotik kullanımı yatan hastalarda %57,1 (500/875) idi ve bunların %45'ine (394/875) mono, %12,1'ine (106/875) ise kombine antibiyotik tedavi verilmişti. Antibiyotik uygulanan hastaların yaş ortanca 4 yaş (aralık 1-18) ve %21,8'i 0-≤1 yaş, %44'ü 2-≤5 yaş ve %34,2'si de 6-≤18 yaş aralığındaydı. Hastaların büyük çoğunluğu solunum yolu (%62), genitoüriner sistem (%17,4) ve gastrointestinal sistem (%8,6) enfeksiyonu tanısı aldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortanca 28,5 mm/saat (aralık 2-129), hastane yatış süresi ortanca 4 gün (aralık 1-40) idi. Ampirik mono antibiyotik tedavide en çok penisilinler (%48,4) ve 3.kuşak sefalosporinler (%38,1) tercih edildi. Geniş spektrum tedavi hedeflendiğinde en çok ikili kombinasyonlar (%77,4) kullanıldı. Penisilin+3.kuşak sefalosporin (%28,3) kombinasyonu ise tüm kombinasyonlar içinde en çok tercih edildi. Regresyon analizinde hastanın küçük yaşta (0-≤1 yaş) ve ESH'nın yüksek olmasının kombine antibiyotik riskini yaklaşık 2-3 kat artırdığı görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada hasta yaşı (özellikle 0-≤1 yaş aralığı) ve yüksek ESH'nın kombine antibiyotik tedavi uygulaması için etkili faktörler olduğu tespit edildi. Genel çocuk servislerinde akılcı antibiyotik stratejileri geliştirmek için tüm süreci kapsayan mevsimsel dönem, hasta ve hastalıkla ilgili faktörler gibi birçok değişkeni hesaba katabilen daha gelişmiş yöntemlere ihtiyaç olduğu gözükmemektedir.

Anahtar kelimeler: *Antibiyotik; çocuk; ampirik kombinasyon*

ABSTRACT

Aim; Inappropriate antibiotic use in the pediatric period reaches up to 70-80%. This situation brings problems such as additional financial cost and antimicrobial resistance. In this study, the empirical mono/combined antibiotic consumption and related factors were researched in a general pediatric ward.

Material and Methods; This study was carried out retrospectively on the inpatients from the cut-off point and was determined the rate of empirical mono/combined antibiotic use. The relation of age, age interval (0-≤1 year, 2-≤5 years and 6-≤18 years), preliminary diagnosis, quantitative C-reactive protein, white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and hospitalization duration with mono/combined antibiotherapy were investigated.

Results; Of inpatients, 57.1% used antibiotics (500/875) and of these 45% (394/875) used mono and 12.1% (106/875) used combined antibiotherapy. The median age of patients administered antibiotherapy was 4 years (range 1-18) and according to age interval 21.8% were 0-≤1 year, 44% were 2-≤5 years and 34.2% were 6-≤18 years. The majority of patients had respiratory tract (62%), genitourinary system (17.4%) and gastrointestinal system (8.6%) infection diagnosis. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was median 28.5 mm/h (range 2-129) and hospital stay was median 4 days (range 1-40). For empirical mono antibiotherapy mainly penicillin (48.4%) and 3rd generation cephalosporins (38.1%) were chosen. Dual combinations (77.4%) were used at most when broad-spectrum therapy was targeted. Penicillin + 3rd generation cephalosporin (28.3%) combination was the most preferred among all combinations. Regression analysis showed that the risk of combined antibiotic therapy increased by 2-3 times in the younger age (0-≤1 year) and high ESR

Conclusion; In this study, patient age (especially 0-≤1 year range) and high ESR were found to be effective factors for combined antibiotic treatment. It is considered there is a need for more developed methods accounting for many variables like seasonal periods and factors relating to the patient and disease during the whole process to develop rationale antibiotherapy strategies for general pediatric wards.

Keywords: *Antibiotic; pediatric; empirical combination*

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Turgay ÇOKYAMAN, Dr. Öğr. Üyesi
Taylan ÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi
Fatih BATTAL, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr.Öğr.Üyesi Turgay ÇOKYAMAN,
Barbaros Mahallesi Prof. Dr.
Sevim BULUÇ Sokak Terzioğlu
Yerleşkesi A Blok No:2 B Blok No:4
Çanakkale.

Tel: +90 286 263 5950

e-mail:

wolf_6079@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.07.2019

Kabul tarihi/Accepted:06.05.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.588077

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):80-7

Bozok Med J 2020;10(2):80-7

Giriş

Sulfonamid ve penisilinlerin 1940 yıllarda keşiflerinden sonra antibiyotikler modern tıbbın vazgeçilmez tedavi araçları olmuşlardır. Dünyada şu anda reçete sıralamasında gelişmiş ülkelerde üst sıradadırlar [1,2]. Günümüze değin 14 farklı grup antibiyotik geliştirilmiş olsa da bu durum beraberinde ek mali yük ve antibiyotik direnç gelişim sorunlarını beraberinde getirmiştir. Birçok gelişmiş ülkede akılcı antibiyotik kullanım politika ve klavuzları geliştirilmekte ve güncellenmeye de devam edilmektedir [3-6]. Antibiyotikler çocukluk çağında ülkemizde en sık reçete edilen ilaç grubudur ve T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesinde en son 2014-2017 yıllarını kapsayan dönemde akılcı ilaç kullanım yönergesi yayınlanarak ek mali yük ve direnç gelişim sorunlarının önlenmesi hedeflenmiştir [7]

Yenidoğan/pediyatrik yoğun bakım üniteleri (YYBÜ/PYBÜ) ve çocuk hematoloji/onkoloji gibi bazı özel servislerde genel pediatri servislerine kıyasla antibiyotik kullanım oranları daha yüksektir [8,9]. Bu servislerde antibiyotik kullanım klavuzlarına genel olarak uyulsa da genel pediatri servislerindeki hasta heterojenliği antibiyotik kullanım standardizasyonunu zorlaştırmaktadır [10,11]. Bu çalışmada hastaneye yatırılan çocuk hastalarda antibiyotik kullanım oranı ile mono/kombine antibiyotik kullanımını etkileyen klinik ve laboratuvar faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 01.07.2017-01.08.2018 tarihleri arasında kesitsel ve geriye dönük olarak yapıldı. Veriler Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi genel pediatri servisine yatırılan 1 ay-≤18 yaş arasındaki hastaların dijital medikal dosyalarından elde edildi. Çalışma için yerel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27/02/2019 tarih ve 2019-05 karar numarası ile etik izin alındı. Belirlenen tarih aralığında genel pediatri servisine yatırılan ve antibiyotik tedavisi uygulanan hastalar belirlendi. Hastaların yaş, ön tanı, kantitatif C-reaktif protein düzeyi (q-CRP), beyaz kan hücresi sayısı (BKS), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve hastane yatış süresi (gün) verileri kaydedildi. q-CRP (mg/dL), BKS ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ve ESH (mm/saat) sayısal değerler olarak kaydedildi. Akciğer grafisi ve idrar analizlerinin ise tetkik edilip edilmeleri belirlendi.

Genel pediatri servisine yatışta tanılar Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10'uncu revizyonuna (ICD-10) göre kodlandı. Daha sonra bu tanılar üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), genitoüriner sistem enfeksiyonları (GÜSE), gastrointestinal sistem enfeksiyonları (GİSE), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (DYDE), gizli bakteriyemi ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (GB ve MSSE) ve diğer enfeksiyonlar şeklinde sınıflandırıldı.

Kullanılan antibiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından uluslararası standardizasyonu yapılmış anatomik terapötik kimyasal (ATC) sistemine göre sınıflandırıldı. Antibiyotikler, sistemik kullanılan antimikrobialer (ATC J01) içinde gruplandırıldı ve kullanım oranları belirlendi. Çalışma tasarımı mono ve kombine antibiyoterapi grupları üzerine kuruldu.

İstatistik

İstatiksel analizler için SPSS for Windows versiyon 22 kullanıldı. Mono ve kombine antibiyoterapi gruplarında yaş, q-CRP, BKS, ESH ve hastane yatış süresi gibi sayısal veriler dağılım durumlarına göre parametrik veya nonparametrik testler (Independent-Samples t test veya Mann Whitney U test) ile karşılaştırıldı. Yaş aralıkları ve sınıflandırılmış tanılar gibi kategorize edilen veriler Pearson Chi-square testi veya çapraz tablo hesaplamaları ile karşılaştırıldı. Hesaplamalarda $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Yaş (1 yaş altı ve üstü), ASYE (ASYE ve diğer tanılar), kalitatif-CRP (1 mg/dL altı ve üzeri), BKS ($12,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ altı ve üzeri) ve ESH (21 mm/saat altı ve üzeri) gibi dikotom veriye dönüştürülen faktörlerin kombine antibiyotik tercihine etkisi ikili logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Regresyon model uygunluğu için Hosmer-Lemeshow testi $p > 0.05$ şartı arandı ve analizler sonucu $p < 0.05$ anlamlılık şartını sağlayan faktörlerin olasılık oranları (odds ratio:OR) ve %95 güven aralıkları (CI) belirlendi.

ÜSYE'de kombine antibiyotik tedavisinin yerinin olmaması dolayısıyla mono ve kombine antibiyotik gruplarının karşılaştırılmasında ve regresyon analizlerinde ÜSYE tanılı 113 hasta yanılıktan kurtulmak için hesaplamalara dahil edilmedi.

BULGULAR

1- Antibiyotik uygulanan hastaların genel bulguları

01/07/2017-01/08/2018 tarihleri arasında genel pediatri servisine toplam 875 hasta yatırıldı. Herhangi bir antibiyotik tedavisi uygulanmayan 346 hasta ve çeşitli nedenlerle tek doz antibiyotik verilmiş 29 hasta çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan 500/875 (%57,1) hastanın 394'üne (%45) monoterapi, 106'sına (%12,1) kombine antibiyotik tedavisi verildi. Antibiyotik tedavisi verilen hastaların yaş ortancası 4 yıl (aralık 1-18) bulundu. Yaş gruplarına göre %21,8'si 0-≤1 yaş arası, %44'ü 2-≤5 yaş ve %34,2'si de 6-≤18 yaş aralığındaydı. Hastaların büyük çoğunluğu solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE+ASYE =%62), GÜSE (%17,4) ve GİSE (%8,6) tanısı aldı. q-CRP ortanca 1,6 mg/dL (aralık 0,03-46,9) idi. BKS ortanca 11,3x10³/μL (aralık 0,1-44,3) bulundu. ESH hastaların %79,6'sında çalışıldı ve ortanca 28,5 mm/saat (aralık 2-129) bulundu. Hastane yatış süresi ortanca 4 gün (aralık 1-40 gün) bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Antibiyotik uygulanan hastaların genel bulguları.

| | |
|--|-----------------|
| Toplam antibiyotik kullanımı n (%) | 500/875 (%57,1) |
| Mono antibiyotik kullanımı n (%) | 394/875 (%45,0) |
| Kombine antibiyotik kullanımı n (%) | 106/875 (%12,1) |
| Yaş, ortanca (min-maks), yıl | 4 (1-18) |
| 0- ≤1 yaş arası | 109 (%21,8) |
| 2- ≤5 yaş arası | 220 (%44) |
| 6- ≤18 yaş arası | 171 (%34,2) |
| Öntanımlar | |
| ÜSYE, n (%) | 113 (%22,6) |
| ASYE, n (%) | 197 (%39,4) |
| GÜSE, n (%) | 87 (%17,4) |
| GİSE, n (%) | 43 (%8,6) |
| GB+MSSE, n (%) | 17 (%3,4) |
| DYDE, n (%) | 14 (%2,8) |
| Diğer, n (%) | 29 (%5,8) |
| q-CRP, ortanca (min-maks) mg/dL | 1,6 (0,03-46,9) |
| BKS, ortanca (min-maks), x10³/μL | 11,3 (0,1-44,3) |
| ESH, ortanca (min-maks), mm/saat | 28,5 (2-129) |
| Hastane yatış süresi, ortanca (min-maks), gün | 4 (1-40) |

n; örneklem sayısı, ÜSYE; üst solunum yolu enfeksiyonu, ASYE; alt solunum yolu enfeksiyonu, GÜSE; genito-üriner sistem enfeksiyonu, GİSE; gastro-intestinal sistem enfeksiyonu, GB ve MSSE; gizli bakteriyemi ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, DYDE; deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, q-CRP; kantitatif C-reaktif protein, BKS; beyaz kan hücresi sayısı, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı.

2- Mono ve kombine antibiyotik uygulanan hastaların karşılaştırılması

Literatüre uygun olarak ÜSYE'de kombine antibiyotik tedavi seçeneğinin olmaması dolayısıyla bu tanıya sahip 113 hasta biastan kurtulmak için mono ve kombine antibiyotik gruplarının karşılaştırılması hesaplamalarına dahil edilmedi. Geriye 281 (394-113) mono antibiyotik kullanılan hasta kaldı, kombine antibiyotik kullanılan hasta sayısı (106) değişmedi. Yaş, sınıflandırılmış tanımlar, q-CRP, BKS ve ESH'nin mono ve kombine antibiyotik uygulanan hasta gruplarındaki oranları ve karşılaştırmaları Tablo 2'de sunuldu. Kombine antibiyotik verilen hastalarda ESH anlamlı düzeyde yüksek (p,001) ve hastane yatış süresi de daha uzundu (p<,001).

3- Mono ve kombine tedavide kullanılan antibiyotikler ve oranları

Ampirik mono antibiyotik uygulamasında en çok penisilinler (%48,4), ikinci sırada 3. kuşak sefalosporinler (%38,1) ve üçüncü olarak aminoglikozitler (%5) tercih edilmişti. Mono tedavide karbapenem (%1,4), glikopeptit (%0,4) ve kinolon grubu (%0,4) ise çok düşük düzeylerde kullanılmıştı (Tablo 3).

Kombinasyonda en çok ikili (%77,4) ve üçlü (%17) tedaviler kullanılmıştı. Büyük çoğunluğu oluşturan ikili kombinasyonlar da ise en çok penisilin + 3. kuşak sefalosporin (%28,3), penisilin + aminoglikozit (%10,3) ve 3. kuşak sefalosporin + aminoglikozit (%9,4) tercih edilmişti (Tablo 3).

Antibiyotiklerin herhangi bir kombinasyon içinde bulunma oranlarına baktığımızda penisilin 62/106, 3. kuşak sefalosporin 63/106, aminoglikozit 37/106, glikoprotein 29/106 ve karbapenem ise 20/106 kombinasyon içine dahil edilmişti. Burada dikkati çeken mono tedaviye kıyasla geniş spektrum hedeflendiğinde aminoglikozit (%34,9), glikopeptit (%27,3) ve karbapenem (%18,8) kullanımının daha yüksek oranlara çıkmış olması idi (Tablo 3).

4-Kombine antibiyotik kullanımını etkileyen faktörlerin ikili regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Kombine antibiyotik tedavide ASYE, lökositoz (BKS ≥12,0x10³/μL), küçük yaş (0-≤1 yaş), pozitif CRP (≥1mg/

dL) ve yüksek ESH (≥ 21 mm/saat)'ın etkileri ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu analizde yüksek ESH'in modele katkısı anlamlıydı ve kombine tedavi kullanımını 2,9 kat arttırmaktaydı (p,001 ve OR 2,935). Benzer şekilde hasta yaşında (0- ≤ 1 yaş olmak) kombine tedaviyi anlamlı olarak etkilemekteydi (p,020 ve OR

2,263). Pozitif CRP modele anlamlı katkı sağlamasına rağmen ilginç olarak kombine tedavi kullanımını azalttığı görüldü (OR 0,486). ÜSYE hariç tutularak diğer tanılara kıyasla ASYE'nun ve lökositozun kombine tedavi kullanımını etkilemedikleri görüldü (Tablo 4).

Tablo 2: Mono ve kombine antibiyotik uygulanan hastaların karşılaştırılması (ÜSYE tanılı hastalar (n=113) hariç tutuldu).

| Toplam hasta sayısı n=387 | Mono, n=281 (%72,6) | Kombine, n=106 (%27,4) | p |
|--|---------------------|------------------------|----------|
| Yaş, ortalanca (min-maks),yıl | 4 (1-18) | 4 (1-17) | 0,335M |
| Küçük yaş (0- ≤ 1), n (%) | 59 (%21) | 37 (%34,9) | 0,005 X |
| Öntanımlar | | | |
| ASYE, n(%) | 146 (%74,1) | 51 (%25,9) | 0,500X |
| ASYE dışı, n(%) | 135 (%71,1) | 55 (%28,9) | |
| q-CRP, ortalanca (min-maks) mg/dL | 1,8 (0,1-46) | 1,2 (0,1-45,1) | 0399 M |
| Pozitif CRP (≥ 1 mg/dL), n (%) | 162 (%65,1) | 54 (%54,0) | 0,054 X |
| BKS, ortalanca (min-maks) x103/ μ L | 11,4 (2,6-44,3) | 10,8 (0,1-36,2) | 0,174 M |
| ESH, ortalanca (min-maks) mm/saat | 28 (2-107) | 41 (4-129) | 0,001 M |
| Hastane yatış süresi, ortalanca (min-maks) gün | 3 (1-34) | 6,5 (1-40) | <0,001 M |
| Akciğer grafisi çekilen hasta sayısı, n(%) | 177/281 (63,0) | 77/106 (72,6) | |
| İdrar analizi yapılan hasta sayısı, n(%) | 203/281 (72,2) | 88/106 (83,0) | |

n; örneklem sayısı, ÜSYE; üst solunum yolu enfeksiyonu, ASYE; alt solunum yolu enfeksiyonu, q-CRP; kantitatif C-reaktif protein, BKS; beyaz kan hücresi sayısı, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, M;Mann Whitney U testi, X; Pearson chi-square testi,

TARTIŞMA

Uygunsuz antibiyotik kullanımı büyük bir toplumsal sorun olarak antimikrobiyal direnç gelişimine neden olmaktadır. Son 20-30 yılda yeni antibiyotik üretimindeki azalmaya paralel olarak mevcut antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanımının önlenmesi birçok raporda vurgulanmaktadır [13-15]. Uygulanmaya çalışılan antimikrobiyal yönetim programları (AYP)'nın amacı antibiyotik kullanımını optimize etmek ve direnç gelişimini minimize etmektir [16-18]. AYP'nın erişkinlere kıyasla çocukluk yaş grubunda yaş ve kilo gibi heterojenliğe neden olan faktörler dolayısıyla uygulanmasında bir takım zorluklar yaşanmaktadır [19]. Ayaktan takip edilen hastalardan farklı olarak yatırılarak antibiyotik tedavisi verilen çocuklarda doğuştan kalp hastalıkları, kistik fibrozis veya immun yetmezlik gibi hastalıklar antibiyotik

seçimini daha da komplike hale getirmektedir [20-22]. Ayrıca çocukluk çağında ayaktan antibiyotik kullanım ilkeleri iyi bilinmesine rağmen yatan hastalar için kısıtlı sayıda veri mevcuttur [23-25].

Bu çalışmanın tasarımı yatan hastalardaki mono ve kombine antibiyotik kullanımını etkileyen değişkenleri kesitsel ve kümülatif olarak değerlendirmesi bakımından nokta prevelans çalışmalarından farklıdır [26,27]. Antibiyotikler YBÜ/PYBÜ'leri ve hematoloji/onkoloji gibi servislerde daha çok profilaksi amaçlı kullanılırken genel pediatri ünitelerinde ampirik olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla ampirik antibiyotik tedavisinde tercihler, sürece sonradan dahil olan klinik ve laboratuvar değişkenlerine bağlı olarak da değişmektedir.

Bu kesitsel retrospektif çalışmada yatan hastaların %57,1'ine (500/875) ampirik antibiyotik tedavi uygulanmıştır (Tablo 1). Bu oran çocuklarda ampirik antibiyotik kullanımı ile ilgili nokta prevelans çalışmalarında bildirilen sonuçlara yakındır [28,29]. Burada şu durum dikkatten kaçmamalıdır; nokta prevelans çalışmalarının sonuçları çalışmanın yapıldığı sezona göre değişkenlik gösterebilir. Ayrıca nokta prevelans çalışmaları hastalığın klinik seyri ve hastaya ait takipte ortaya çıkan faktörlerin etkisini hesaba katmaması bakımından da zayıflıklar barındırmaktadır. Ancak gerek nokta prevelans, gerekse gözlemsel-kesitsel çalışmalarda antibiyotik kullanım oranlarının birbirine yaklaşacağı da aşikardır. Çalışmamıza benzer şekilde Gerber ve ark (2010) çalışmalarında, yatan pediatrik hastalarda antibiyotik kullanım oranını %60 bulmuşlardır. Aynı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanım oranı %20 bulunmuş ancak klinik ve laboratuvar değişkenlerin etkilerine ait herhangi bir analiz rapor edilmemiştir [30].

Genel pediatri servismiz üçüncü basamak üniversite hastanesinde hizmet vermektedir ve riskli hastaların yoğun olarak yönlendirildiği bir merkezdir. Dolayısıyla önlenemeyen dış faktörlerin baskısı ile antibiyotik kullanım oranları artma yönünde etkilenmektedir. Çalışmamızda ampirik antibiyotik uygulanan hastaların büyük çoğunluğunun (%66) 1-5 yaş aralığında olduğu tespit edildi (Tablo 1). Bu yaş kategorisinde ampirik antibiyotik kullanım oranı gelişmiş ülkelerde de yüksek düzeydedir [31-33]. Kombine antibiyotik kullanım oranımız yatan bütün hastalar dikkate alındığında %12,1 bulundu (Tablo 1) ve literatürde bildirilen oranlardan daha düşüktü [34,35]. YYBÜ/PYBÜ, hematoloji/onkoloji ve cerrahi servisleri hariç tutulduğunda üçüncü basamak genel pediatri ünitesinde bu düzeyde düşük kombine antibiyotik kullanımı dikkate değerdir.

Solunum yolu enfeksiyonları ampirik mono antibiyotik tedavinin en çok uygulandığı enfeksiyonlardır [36]. Kas, yumuşak doku ve eklem enfeksiyonları, GB ve MSSE'lerinde ise daha çok geniş spektrumlu antibiyotik tedavi tercih edilmektedir [37]. Bizim çalışmamızda ÜSYE hariç tutulduğunda (kombine tedavinin yerinin olmaması dolayısıyla) ASYE ve diğer sistem

enfeksiyonlarında mono ve kombine tedavi oranları benzer bulunmuştur (Tablo 2). Çocukluk çağında klinik bulgular ile birlikte hasta yaşının küçük olması (özellikle 1 yaş altı), lökositoz, pozitif CRP ve yüksek ESH gibi parametrelerin varlığında geniş spektrum antibiyotik kullanımını arttırmaktadır [38]. Bu çalışmada da küçük hasta yaşı (1 yaş ve altı) ve yüksek ESH'nin kombine tedavi ile ilişkisi anlamlı, pozitif CRP ile ilişki ise sınırda anlamlı bulunmuştur (Tablo 2). Çalışmamızda mono antibiyotik tedavi uygulanan hastaların daha kısa hastane yatış süresine sahip olmalarıdır ($p<.001$ Tablo 2). Bu durumun mali açıdan sağlık giderlerini azaltıcı etki yapacağı açıktır.

Pediyatri servismizde ampirik mono antibiyoterapide en çok penisilinler (%48,4) kullanılmıştır. İkinci sırada sefalosporinler (1.-2. ve 3.kuşak sefalosporinlerin toplamı %44,2) ve üçüncü sırada ise %5 düzeyinde aminoglikozitler mono tedavide tercih edilmişlerdir. Karbapenem (%1,4) ve glikopeptitler (%0,4) ise mono tedavide çok az kullanılmıştır (Tablo 3). Kombinasyonda en çok ikili (%77,4) ve üçlü (%17) tedaviler kullanılmıştır. İkili kombinasyonlarda penisilin+3.kuşak sefalosporinlerin (%28,3) baskınlığı dikkat çekiciydi. Geniş spektrum hedeflendiğinde aminoglikozit, glikopeptit ve karbapenemlerin kombinasyon tedavisinde kullanım oranları ciddi olarak artmaktaydı (Tablo 3). Ancak toplam antibiyotik kullanımı (500) dikkate alındığında gerek mono gerekse kombine tedaviler içinde karbapenem 24 (%4,8), glikopeptitler ise 30 (%6) hastaya uygulanmıştır. Bu oranlar literatüre kıyasla düşük düzeydedir [39, 40]. Bu bulgu servismizde akılcı antibiyotik kullanım ilkelerinin hesaba katıldığını ve gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımdan kaçınıldığını desteklemektedir.

Çocuklarda solunum yolu dışı (GÜSE, GİSE, DYDE, GB-MSSE ve kas-eklem enfeksiyonları gibi) enfeksiyonlarda yüksek olasılıkla kombine tedaviler tercih edilmektedir. Ancak çalışmamızda ASYE'nin kombine tedavi seçimini etkilemediği ortaya konuldu. Küçük yaş (≤ 1 yaş) ve yüksek ESH varlığında kombine tedavi tercihi 2-3 kat artmaktaydı (sırasıyla OR 2,2 ve 2,9). Yüksek ESH düzeyleri ile enfeksiyonun klinik ağırlığı arasındaki doğru orantı eskiden beri bilinmektedir dolayısıyla ağır seyirli bir enfeksiyonda kombine antibiyotik tedavi verilmesi

aslında doğal bir sonuçtur. Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü kültür sonuçlarının verilememiş olmasıdır. Özellikle ampirik antibiyoterapinin uygunluğu konusunda daha doğru kestirimler yapılabilmesi ve antimikrobiyal direnç gelişimi hakkında daha doğru bilgiler elde edilmesi açısından önemli ve yol gösterici olabilirdi. Çünkü kültür sonuçlarını hesaba katarak gelecek için daha doğru geniş spektrumlu antibiyoterapi stratejileri geliştirilebilir.

Bu çalışma sonucunda özetle genel pediatri servisinde kombine antibiyotik tedavi tercihinin hasta yaşının (≤ 1 yaş) küçük olması ve yüksek ESH düzeyleri ile arttığı gösterilmiştir. Genel pediatri servisleri için akılcı antibiyoterapi stratejileri geliştirmek amacıyla tüm süreci içine alan mevsimsel faktörleri, hasta ve hastalıkla ilgili değişimleri hesaba katan daha gelişmiş yöntem ve çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 3: Mono ve kombine tedavide kullanılan antibiyotikler ve oranları {ÜSYE tanılı hastalar (n=113) hariç tutuldu}.

| Mono antibiyotik kullanımı n=281/387 (%72,6) | | Kombine antibiyotik kullanımı, n=106/387 (%27,4) | |
|--|------------|---|---------------|
| Mono tedavide kullanılan antibiyotikler, n (%) | | İkili kombinasyon, n (%) | 82 (77,4) |
| Penisilinler, | 136 (48,4) | Üçlü kombinasyon, n (%) | 18 (17,0) |
| 3.Kuşak SS | 107 (38,1) | Dörtlü kombinasyon, n (%) | 5 (4,7) |
| Aminoglikozit | 14 (5) | Beşli kombinasyon, n (%) | 1 (0,9) |
| 2.Kuşak SS | 10 (3,6) | | |
| 1.Kuşak SS | 7 (2,5) | En çok kullanılan ikili kombinasyonlar, n (%) | |
| Karbapenem | 4 (1,4) | Penisilin + 3.Kuşak SS | 30/106 (28,3) |
| Glikopeptit | 1 (0,4) | Penisilin + aminoglikozit | 11/106 (10,3) |
| Kinolon | 1 (0,4) | 3.Kuşak SS + aminoglikozit | 10/106 (9,4) |
| Rifampisin | 1 (0,4) | | |
| | | Antibiyotiklerin herhangi bir kombinasyon içinde yer alma oranları, n (%) | |
| | | Penisilin | 62/106 (58,4) |
| | | 3.Kuşak SS | 63/106 (59,4) |
| | | Aminoglikozit | 37/106 (34,9) |
| | | Glikopeptit | 29/106 (27,3) |
| | | Karbapenem | 20/106 (18,8) |
| | | Linkozamid | 10/106 (9,4) |
| | | Antiviral | 6/106 (5,6) |
| | | Antimantar | 6/106 (5,6) |
| | | 2.Kuşak SS | 3/106 (2,8) |
| | | Asilüreidopenisilin | 3/106 (2,8) |
| | | Kinolon | 2/106 (1,8) |
| | | Makrolit | 2/106 (1,8) |

n; örneklem sayısı, SS;sefalosporinler.

Tablo 4: Kombine antibiyotik kullanımını etkileyen faktörlerin ikili logistic regression analizi ile değerlendirilmesi (Hosmer and Lemeshow testi p,469 ve enter modeli tahmin gücü %73,2).

| | p | OR | %95 CI (alt ve üst sınırları) | |
|--|--------------|--------------|----------------------------------|-------|
| ASYE | 0,267 | 0,731 | 0,420 | 1,271 |
| Lökositöz (BKS $\geq 12,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$) | 0,444 | 0,805 | 0,462 | 1,403 |
| Küçük yaş (≤ 1 yaş) | 0,020 | 2,263 | 1,140 | 4,492 |
| Pozitif CRP (≥ 1 mg/dL) | 0,014 | 0,475 | 0,262 | 0,862 |
| Yüksek ESH (≥ 21 mm/saat) | 0,001 | 2,935 | 1,522 | 5,661 |

ASYE; alt solunum yolu enfeksiyonu, pozitif CRP; C-reaktif protein ≥ 1 mg/dL, BKS; beyaz kan hücresi sayısı, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, OR; olasılık oranı.

KAYNAKLAR

1. Fleming A. On the antibacterial action of the culture of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. Influenza. Br J Exp Pathol 1929;10(3):226-36.
2. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: major classes and health impact. Biochem Pharmacol 2017;133:4-19.
3. Goossens H, Ferech M, Stichele Vander R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005; 365:579-87.
4. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: review and analysis of the literature. Pharmacoeconomics 2007;25:751-68.
5. Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. Biochem Pharmacol 2017;133:152-163.
6. Theuretzbacher U. Antibiotic innovation for future public health needs. Clin Microbiol Infect 2017;23(10):713-17.
7. Akilci ilaç kullanımı Ulusal eylem planı 2014-2017 [internet]. Health Ministry of Turkey Republic. [cited 2019 February 10]. Available from: www.akilciilac.gov.tr/wp-content/uploads/2014/11/aik-ulusal-eylem-planı.pdf.
8. Devrim İ, Gülfidan G, Tavlı V, Dizdärer C, Yaşar N, Oruç Y et al. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması. J Pediatr Inf 2009;3:11-3.
9. Ergül AB, Gökçek I, Çelik T, Torun YA. Assessment of inappropriate antibiotic use in pediatric patients: point-prevalence study. Turk Pediatr Ars 2018;53(1):17-23.
10. Chiotos K, Gerber JS, Himebauch AS. How can we optimize antibiotic use in the PICU? Pediatr Crit Care Med 2017;18(9):903-04.
11. Abbas Q, Ul Haq A, Kumar R, Ali SA, Hussain K, Shakoor S. Evaluation of antibiotic use in pediatric intensive care unit of developing country. Indian J Crit Care Med 2016;20(5):291-4.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system: Guidelines for ATC classification and DDD assignment. http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/.
13. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. World Health Organization [cited 2019 February 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1
14. Hiltunen T, Virta M, Laine AL. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2017;B 372(1712):20160039.
15. Baker S. A return to the pre-antimicrobial era? Science 2015;347(6226):1064-66.
16. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD, et al. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. Pediatrics 2015;135(1):33-9.
17. Schrier L, Hadjipanayis A, Del Torso S, Stiris T, Emonts M, Dornbusch HJ. European antibiotic awareness day 2017: training the next generation of health care professionals in antibiotic stewardship. Eur J Pediatr 2018;177(2):279-83.
18. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD, Noda AJ, Stevens MP. Pediatric antimicrobial stewardship: state of the art. Curr Infect Dis Rep 2018;20:39:1-13.
19. Nguyen-Ha PT, Howrie D, Crowley K, Vetterly CG, McGhee W, Berry D, et al. A quality assessment of a collaborative model of a pediatric antimicrobial stewardship program. Pediatrics 2016;137(5). pii:e20150316.
20. Dolgner SJ, Arya B, Kronman MP, Chan T. Effect of congenital heart disease status on trends in pediatric infective endocarditis hospitalizations in the United States between 2000 and 2012. Pediatr Cardiol 2019;40(2):319-29.
21. Langton Hower SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD004197.
22. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1(6):573-82.
23. Hersh AL, Olson J, Stockmann C, Thorell EA, Knackstedt ED, Esquibel L and et al. Impact of antimicrobial stewardship for pediatric outpatient parenteral antibiotic therapy. J Pediatric Infect Dis Soc 2018;7(2):e34-e36.
24. Vaz LE, Farnstrom CL, Felder KK, Guzman-Cottrill J, Rosenberg H, Antonelli RC. Utilizing a modified care coordination measurement tool to capture value for a pediatric outpatient parenteral and

prolonged oral antibiotic therapy program. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(2):136-42.

25. Watson JR, Wang L, Klima J, Moore-Clingenpeel P, Gleeson S, Kelleher K and et al. Healthcare claims data: an underutilized tool for pediatric outpatient antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2017;64(11):1479-85.

26. Fahimzad A, Eydian Z, Karimi A, Shiva F, Sayyahfar S, Kahbazi M and et al. Surveillance of antibiotic consumption point prevalence survey 2014: Antimicrobial prescribing in pediatric wards of 16 Iranian hospitals. *Arch Iran Med* 2016;19(3):204-09.

27. Labi AK, Obeng-Nkrumah N, Sunkwa-Mills G, Bediako-Bowan A, Akufo C, Bjerrum S and et al. Antibiotic prescribing in pediatric inpatients in Ghana: a multi-centere point prevalence survey. *BMC Pediatrics* 2018;18(1):391.

28. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E and et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 2016;6(11):e012675.

29. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H; ARPEC project group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1106-17.

30. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA et al. Variability in antibiotic use at children's hospital throughout the United States. *Pediatrics* 2010;126(6):1067-73.

31. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(3):12-5.

32. Rutledge-Taylor K, Matlow A, Gravel D, Embree J, Le Saux N, Johnston L and et al. A point prevalence survey of health care-associated infections in Canadian pediatric inpatients. *Am J Infect Control* 2012;40(6):491-6.

33. Pakyz AL, Gurgle HE, Ibrahim OM, Oinonen MJ, Polk RE. Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(6):600-3.

34. Sviestina I, Mozgis D. Observational study of antibiotic usage at the children's clinical university hospital in Riga, Latvia. *Medicina (Kaunas)* 2018;54(5). piiE74.

35. Gerber JS, Prasad PA, Russell Localio A, Fiks AG, Grundmeier RW, Bell LM, et al. Variation in antibiotic prescribing across a pediatric primary care network. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(4):297-304.

36. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C and et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66(6):vi3-12.

37. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJ. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):930-6.

38. Nasimfar A, Sadeghi E, Karamyyar M, Manesh LJ. Comparison of serum procalcitonin level with erythrocytes sedimentation rate, C-reactive protein, white blood cell count, and blood culture in the diagnosis of bacterial infections in patients hospitalized in

Montahhari hospital of Urmia (2016). *J Adv Pharm Technol Res* 2018;9(4):147-52.

39. Akın F, Yazar A, Doğan M. Determining the infectious pathogens and their resistance to antibiotics in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Infect Dis* 2018;13(01):42-5.

40. Kreitmeyri K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, Huebner J. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions in reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 2017;45 (4):493-504.