

Yetişkinlerde Solunum Yolu Viral Etkenlerinin 2010-2018 Yılları Arasındaki Prevalansı ve Mevsimsel Dağılımı

Prevalence and Seasonal Distribution of Respiratory Viruses in Adults Between 2010-2018

Mert Ahmet Kuşkucu*¹, Bilgül Mete**², Fehmi Tabak**², Kenan Midilli*²

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Öz

Amaç: Bu çalışmada, akut solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olan erişkinlerde yaygın solunum yolu virüslerinin etiyolojik rolü ve epidemiyolojik profilinin belirlenmesi amacıyla Ocak 2010 - Haziran 2018 tarihleri arasında üniversite hastanemize ait sekiz yıllık retrospektif veriler sunulmuştur.

Yöntem: Çalışmaya 788 ASYE hastasından alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri dâhil edildi. Örnekler influenza virüsleri (A, B) para-influenza virüsleri (PIV) 1-4, insan rinovirüsleri (hRV), solunum sinsiyal virüsü (RSV) A/B, insan metapnömovirüs (hMPV), insan koronavirüsleri (hCoV; OC43, 229E, NL63 ve HKU), adenovirüs (ADV), enterovirüsler (EV), parekhovirüs ve insan bokavirüs (hBOV) dâhil olmak üzere sık görülen yaygın solunum yolu virüslerinin araştırılması için çoklu PCR yöntemi (2010-2016, Seeplex® RV15 ACE Detection Kit, SeeGene Kore, 2016-2018, FTD Respiratory pathogens 21 Kit, Fast Track Diagnostics Ltd Malta) kullanıldı.

Bulgular: Hasta örneklerinin %51.78'inde viral patojenler belirlendi ve hastaların %7.23'ünde birden fazla virüs pozitif bulundu. İnfluenza virüsleri saptanan dominant ajanlardı (toplam %16.88; A %11.42 ve B %5.46 idi), ardından hRV (%14.85), hCoV (%8.63), RSV (%7.11), hMPV (%4.06), ADV (%3.93), PIV (%3.55) saptandı. EV ve hBOV de bu grupta %1'in altında belirlendi. Mevsimsel olarak değerlendirildiğinde influenza A virüsünün kış aylarında, influenza B'nin ilkbahar döneminde, hRV'nin ilk ve sonbaharda, hCoV'nin yaz aylarında, RSV/A/B'nin kış döneminde, PIV'in yaz-sonbahar döneminde, hMPV ve ADV'nin kış döneminde daha sık saptanan etkenler olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Çoklu moleküler testler yetişkinlerde görülen solunum yolu enfeksiyonlarında viral etkenlerin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. Bu enfeksiyonlarda etkene yönelik tanıyla viral ajanın belirlenmesinin, doğru tedavi uygulaması ile antibiyotiklerin gereksiz kullanımını engellemekte yararlı olacağı ve enfeksiyon kontrol önlemleri için hızlı ve doğru yönetim kararlarının alınmasını sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Solunum yolu virüsleri, çoklu PCR, epidemiyoloji

ABSTRACT

Objective: In this study, we present retrospectively collected data in our university hospital that covers an 8-year period from January 2010 to June 2018 to determine the epidemiological and etiological profile for common respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections (ARTIs).

Method: Nasopharyngeal swab samples from 788 ARTI patients were analysed by multiplex PCR method (2010-2016, Seeplex® RV15 ACE Detection Kit, SeeGene Korea, 2016-2018 FTD Respiratory pathogens 21 Kit, Fast Track Diagnostics Ltd Malta) for common respiratory viruses, including influenza viruses A, B, para-influenza virus (PIV) 1-4, human rhinovirus (hRV), respiratory syncytial virus (RSV) A/B, human metapneumovirus (hMPV), human coronavirus (hCoV; OC43, 229E, NL63, and HKU), adenovirus (ADVs), enterovirus (EV), parechovirus and human bocavirus (hBOV).

Results: Viral pathogens were detected in 51.78% of patient samples and 7.23% of patients were positive for multiple viruses. Influenza viruses were the dominant pathogenic agents detected (16.88% in total, RSV A, 11.42% and RSV B, 5.46%), followed by hRVs (14.85%), hCoVs (8.63%), RSV A/B (7.11%), hMPV (4.06%), ADVs (3.93%), PIV (3.55%). EVs and hBOV were also detected in this group at less than 1%. It was observed that influenza A virus was detected more frequently in winter, influenza B in the spring, hRV in spring and autumn months, coronaviruses in summer, RSV A/B in winter, PIVs in summer, and autumn, and hMPVs and ADVs in winter.

Conclusion: Multiple molecular tests provide a better understanding of the role of viral agents in respiratory infections among adults. We think that the diagnosis of the causative agent and the detection of the viral agent in these infections will be beneficial in preventing unnecessary use of antibiotics with proper treatment and will ensure making quick and accurate management decisions for infection control measures.

Keywords: Respiratory system viruses, multiplex PCR, epidemiology

Alındığı tarih / Received:
19.08.2019 / 19.August.2019

Kabul tarihi / Accepted:
16.10.2019 / 16.October.2019

Yayın tarihi / Publication date:
31.03.2020 / 31.March.2020

ORCID Kayıtları

M. A. Kuşkucu 0000-0001-8735-5725
B. Mete 0000-0001-9091-6087
F. Tabak 0000-0001-8632-2825
K. Midilli 0000-0003-3007-3422

✉ kuskucum@gmail.com

Atf: Kuşkucu MA, Mete B, Tabak F, Midilli K. Yetişkinlerde solunum yolu viral etkenlerinin 2010-2018 yılları arasındaki prevalansı ve mevsimsel dağılımı. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(1):21-6.

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüslerin erişkin bireylerde morbidite ve mortalitenin nedeni olmasının yanı sıra epidemi hatta pandemilere yol açabilmeleri nedeni ile toplum sağlığı üzerine de ciddi etkileri bulunabilmektedir⁽¹⁻³⁾. Solunum yolu enfeksiyonlarının %22-59'undan virüslerin sorumlu olduğu bildirilmektedir^(4,5). Bu virüslere ait epidemiyolojik veriler coğrafi ve mevsimsel farklılıklar göstermektedir⁽³⁾. Gelişen teknolojinin kullanım imkanları da bu virüslerin epidemiyolojilerine ait verilerin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. Özellikle influenza tip A ve B'nin (IFN-A, IFN-B) yanı sıra insan rinovirüslerinin (hRV) saptanma oranları ve toplum sağlığı üzerine etkileri ülkemizde giderek daha çok önem kazanmaktadır^(1,3,6). Son yıllarda, solunum virüslerinin aynı anda saptandığı çoklu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) rutin viroloji tanı laboratuvarında sıklıkla kullanılmaya başlamıştır. Sonuç olarak bu çalışmalar, uygun antimikrobiyal tedaviye geçiş için önemli veriler sağlamakta, gereksiz antibiyotik kullanım oranlarının azaltarak antibiyotik direnç ile savaşmaya da yardımcı olmaktadır⁽⁷⁾. Solunum virüslerinin epidemiyolojisine yönelik daha önce yapılan araştırmaların çoğu alt solunum yolu enfeksiyonları ve hastanede yatan pediatrik hastalarla ilgili veriler olup, poliklinik hastaları ve erişkinlerle ilgili veriler daha az sayıdadır. Bu çalışmada, yaklaşık 8 yıllık süre içerisinde, merkezimize gönderilen nazofaringeal sürüntü örneklerinde erişkin hastalarda solunum virüslerinin sıklığının ve mevsimsel dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2010 - Haziran 2018 yılları arasında akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalardan 788 nazofaringeal sürüntü örneği alındı. Sürüntü örnekleri alındıktan sonra örnek transfer medyumuna (UTM™ Viral Transport Media, Copan, İtalya) konuldu ve laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvarında örnekler vortekslenildikten sonra 300 µl alınarak ticari kit ile (EZ1 Virus Mini Kit, Qiagen, Almanya) nükleik asit izolas-

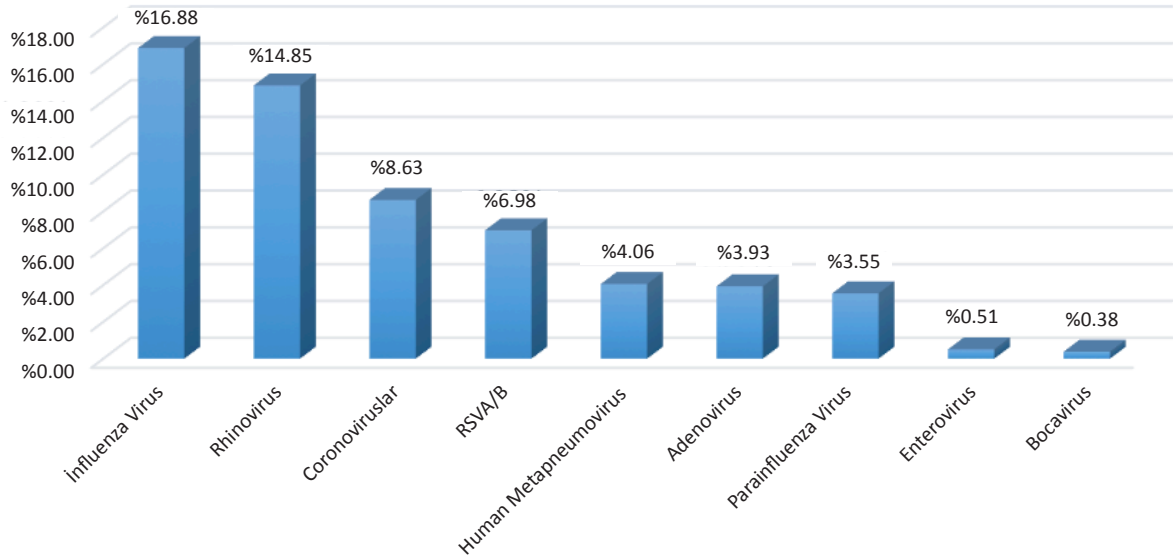
yonu üretici firma direktifleri doğrultusunda gerçekleştirildi. Elde edilen nükleik asit örneklerinde influenza A/B, insan rhinovirüsü (hRV), solunum sinsityal virüsü A/B (RSV), insan koronavirüsleri (hCoV; C229, OC43, C-NL63, HKU), insan metapnömovirüs (hMPV), parainfluenzavirüs (PIV) 1/2/3/4, adenovirüs (ADV), insan bokavirüs (hBOV), enterovirüs ve parechovirüs varlığı revers transkripsiyon sonrası çoklu PCR yöntemi ile ticari kit kullanılarak (2016 yılına kadar Seeplex® RV15 ACE Detection Kit, SeeGene Kore, 2016 yılından sonra FTD Respiratory pathogens 21 Kit, Fast Track Diagnostics Ltd Malta) üretici firma direktifleri doğrultusunda araştırıldı. Hastalara ait demografik verilerin değerlendirilmesi, viral etkenlerinin sıklıklarının ve mevsimsel dağılımlarının belirlenmesi için istatistik analizleri IBM SPSS Statistics Ver.21 ve MS Excel 2016 yazılımları kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 788 hastanın 383'ü (%48.61) erkek, 405'i (%51.39) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 45.38±19.09, erkek hastaların yaş ortalamaları 44.05±17.81 (minimum 18 maksimum 89), kadın hastaların yaş ortalamaları 46.63±20.12 (minimum 18 maksimum 95) idi. Örneklerin 408'inde (%51.78) en az bir viral etken saptanırken, 57'sinde (%7.23) çoklu etkenler saptandı. Çoklu etken saptanan örneklerin 51'inde (%6.47) ikili etken, beşinde (%0.63) üçlü etken ve birinde (%0.13) dörtlü etken saptandı. Bununla birlikte, 380 örnekte (%48.22) herhangi bir etken saptanmadı. Örneklerde sırası ile en çok IFN-A/B virüs (n=133, %16.88) (IFN-A n=90; %11.42, B n=43 %5.46), saptanırken ikinci sıklıkta hRV (n=117, %14.85) ve üçüncü sıklıkta hCoV(n=68, %8.63) (C229 n=26, %3.30, C-OC43 n=24, %3.05, C-NL63 n=13, %1.65, HKU n=5, %0.63) saptandı. Daha az sıklıkta saptanan virüsler sırası ile RSV A/B (n=55, %6.98), hMPV (n=32, %4.06), ADV (n=31, %3.93), PIV (n=28, %3.55) (PIV-1 n=5, %0.63, PIV-2 n=4, %0.51, PIV-3 n=15, %1.90, PIV-4 n=4, %0.51), EV (n=4, %0.51) ve hBOV (n=3, %0.38) saptandı. Parechovirüs hiçbir örnekte saptanmadı (Tablo 1, Grafik 1).

Tablo 1. Örneklerde etken saptama sıklıkları ve saptanan etkenlerin dağılımı.

| | N | % | Virus | N | % | Saptanan etkenler içindeki oranı (%) |
|-----------------------------------|-----|-------|---------|-----|-------|--------------------------------------|
| Etken Saptanan Örnek Sayısı | 408 | 51.78 | IFN-A/B | 133 | 16.88 | 32.60 |
| | | | | 117 | 14.85 | 28.68 |
| Çoklu Etken Saptanan Örnek Sayısı | 57 | 7.23 | hCoV | 68 | 8.63 | 16.67 |
| | | | | 55 | 6.98 | 13.48 |
| 2'li Etken Saptanan Örnek Sayısı | 51 | 6.47 | hMPV | 32 | 4.06 | 7.84 |
| | | | | 31 | 3.93 | 7.60 |
| 3'lü Etken Saptanan Örnek Sayısı | 5 | 0.63 | PIV | 28 | 3.55 | 6.86 |
| | | | | 4 | 0.51 | 0.98 |
| 4'lü Etken Saptanan Örnek Sayısı | 1 | 0.13 | hBOV | 3 | 0.38 | 0.74 |



Grafik 1. Örneklerde saptanan etkenlerin dağılımı.

Tablo 2. Viral etkenlerin mevsimlere göre dağılımı (%).

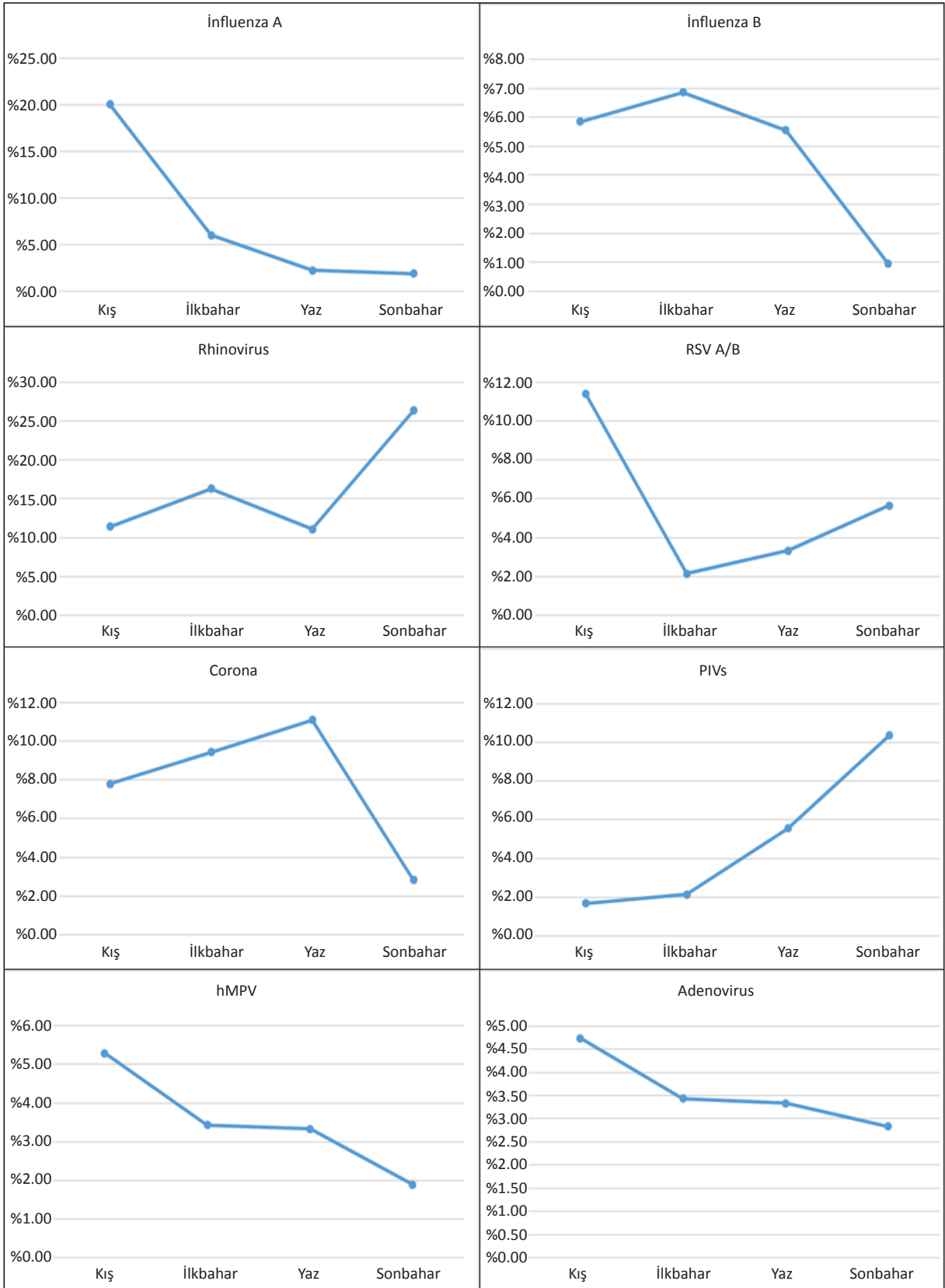
| | Kış | İlkbahar | Yaz | Sonbahar |
|--------|-------|----------|-------|----------|
| IFN-A | 20.06 | 6.01 | 2.22 | 1.89 |
| IFN-B | 5.85 | 6.87 | 5.56 | 0.94 |
| hRV | 11.42 | 16.31 | 11.11 | 26.42 |
| RSVA/B | 11.42 | 2.15 | 3.33 | 5.66 |
| hCoV | 7.80 | 9.44 | 11.11 | 2.83 |
| PIV | 1.67 | 2.15 | 5.56 | 10.38 |
| hMPV | 5.29 | 3.43 | 3.33 | 1.89 |
| ADV | 4.74 | 3.43 | 3.33 | 2.83 |

Virüslerin mevsimsel dağılımları incelendiğinde IFN-A virüsünün en sık kış aylarında, IFN-B'nin ilkbahar döneminde hRV'nin ilk ve sonbaharda, hCoV'un yaz aylarında RSVA/B'nin kış döneminde, PIV'ın yaz-

sonbahar döneminde, hMPV ve ADV'nin kış döneminde daha sık saptandığı gözlemlendi (Tablo 2, Grafik 2).

TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları, hastaneye gitmeyi gerektiren, tedavi, hastanede yatışla birlikte iş gücü kaybına neden olabilen, bu bakımdan büyük ekonomik yük oluşturabilen ve dünyada en yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarının arasındadır⁽⁸⁾. Bununla birlikte, yetişkinlerde solunum yolunda etken virüslerin solunum yolu enfeksiyonlarında rolünün son yıllarda ilgi çekmektedir. Bu çalışmada, yaklaşık 8 yıllık süreyle kapsayan çalışmada 18 yaş üstü erişkin bireylerde



Grafik 2. Viral etkenlerin mevsimlere göre dağılımı.

akut solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları ile hastaneye başvuran kişilerde solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı ile mevsimsel dağılımları irdelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, örneklerin %51.78'inde en az bir viral etken saptanırken örneklerin %48.22'sinde herhangi bir etken saptanmamıştır. Bu da çoklu PCR gibi bir yöntem kullanılsa bile solunum yolu enfeksiyonu olan kişilerin yaklaşık yarısında viral etyolojik ajan gösterilemediğini ortaya koymaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, bu oranlar erişkinler için poliklinik hastalarında %35, yatış yapılan hastalarda %65 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾. Yine benzer biçimde Özışık ve ark.⁽⁹⁾ yaptıkları çalışmada, 106 örneğin 56'sında (%52.8) viral etken saptanırken 50 örnekte (% 47.2) herhangi bir viral etken saptanamamışlardır.

İnfluenzanın neden olduğu pnömonilerde ciddi solunum yetmezliği görülebilmekte hatta bu tablolar ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Buna karşın, diğer solunum yolu virüslerinin rolü günümüzde yeterince araştırılmamış konular arasında yer almaktadır. Son yıllarda hRV bu açıdan dikkat çekicidir ve bazı çalışmalarda en sık saptanan viral etkenler olarak bildirilmektedirler⁽⁹⁻¹¹⁾. Bu çalışmada, hRV (n=117, %14.85) ikinci sıklıkta saptanan patojenler olmuşlardır.

Çalışmada, virüslerin mevsimsel dağılımları, yurdumuzdan ve dünyadan bildirilen mevsimsel dağılım verileri ile uyumludur. Buna göre IFN-A en sık kış aylarında görülmekte ve bunu ilkbahar döneminde IFN-B takip etmektedir. hRV aktivitesi özellikle ilk ve sonbaharda görülmekle birlikte, aktiviteleri tüm yıla yayılmış biçimdedir. hCOV'ların dört farklı tipinin (OC43, NL63, 229E ve HKU) dünya çapında dolaşımında olduğu bilinmektedir. Bu virüslerden OC43, HKU1 ve NL63'ün Kasım-Temmuz ayları arasında, 229E'nin tüm yıl boyunca dolaşımında olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada bölgemizde hCOV yaz aylarında daha yaygın saptandığı gözlenmiştir⁽⁸⁾. RSV'nin ılıman bölgelerde kış ve ilkbahar başlangıcında salgınlara neden olabildiği bildirilse de aktivitesi yerel olarak değişebilmektedir⁽¹²⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, virüsün aralık ve ocak aylarında en sık gözlemlendiği

bildirilmektedir. Bu çalışmada, RSVA/B'nin kış döneminde en sık saptanmıştır. Önemli konulardan biri benzer klinik bulgulara yol açabilecek hMPV kış döneminde daha sık saptanabilmektedir^(8,13). Daha çok ilkbahar ve sonbahar aylarında görülen PIV aktivitesinin bölgemiz için yaz-sonbahar döneminde yüksek olduğu gözlenmiştir⁽⁸⁾.

Moleküler yöntemler özellikle çoklu formatlarda uygulandıklarında bu hasta grubunda etkenin saptanması için önemli bir tanısal araç olarak kullanılmaktadır. Bu gibi testler ile tanı koyabilme kabiliyetinin %90'a varan oranlarda arttığı gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Doğru tanı bu hastaların yönetiminde özellikle antibiyotiklerin doğru şekilde kullanılmasını da sağlamaktadır. Günümüzde güçlü tanı yöntemlerine rağmen viral solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %25-50 gibi ciddi bir oranında uygun olmayan biçimde antibiyotik kullanımının olduğu düşünülmektedir ve antibiyotik kullanımında en belirleyici faktör kesin tanı sorunudur^(15,16). Uygun biçimde yapılacak sürveyanslar ile birlikte çoklu/hızlı tanı testleri uygun olmayan antibiyotik kullanımını azaltabilecektir.

Sonuç olarak, çoklu PCR gibi birden fazla etkenin aynı anda bakılmasını sağlayabilen teknolojiler ile erişkinlerde virüslerin neden olduğu solunum yolları enfeksiyonlarının etiyojisi daha anlaşılabilir hâle gelmiş olsa da özellikle örnek alımı ve test formatlarının epidemiyolojik ve klinik veriler ile belirlenmesi gerekmektedir. İnfluenza gibi antiviral tedavisi olan etkenlerin neden olduğu viral enfeksiyonlarda uygulanacak tedavinin seçilmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımlarından kaçınılması hem antibiyotik direnç gelişiminin önlenmesinde yararlı olacak hem de tedavi maliyetleri üzerine olumlu etkilerde bulunabilecektir. Bununla birlikte, bu enfeksiyonlardan korunma için alınacak izolasyon önlemlerinin ivedilikle alınmasını sağlayarak oluşabilecek nozokomiyal ya da toplumsal epidemilerin sınırlandırılması sağlanabilecektir. Yine virüslerin mevsimsel dinamiklerini ortaya koyan bu çalışmanın özellikle hızlı test uygulamaları için doğru zaman aralıklarının seçimine ve test performansları

nın değerlendirilmesinde katkıda bulunacağını ön görmektediriz.

KAYNAKLAR

- Lieberman D, Shvartzman P, Lieberman D, et al. Etiology of respiratory tract infection in adults in a general practice setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17(10):685-9. <https://doi.org/10.1007/s100960050161>
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 2):S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- Wu X, Wang Q, Wang M, et al. Incidence of respiratory viral infections detected by PCR and real-time PCR in adult patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respiration.* 2015;89(4):343-52. <https://doi.org/10.1159/000369561>
- Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, ve ark. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum virüslerinin prevalansı ve mevsimsel dağılımı, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(2):188-200. <https://doi.org/10.5578/mb.9024>
- Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):74-98. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09>
- Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis.* 2005;41(6):822-8. <https://doi.org/10.1086/432800>
- Semret M, Schiller I, Jardin BA, et al. Multiplex respiratory virus testing for antimicrobial stewardship: A prospective assessment of antimicrobial use and clinical outcomes among hospitalized adults. *J Infect Dis.* 2017;216(8):936-44. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix288>
- Bayrakdar F, Altaş AB, Korukluoğlu G. Solunum yolu virüslerinin 2009-2012 yılları arasında ülkemizdeki mevsimsel dağılımı. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2013;43(2):56-66. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2013.056>
- Özışık L, Durusu Tanrıöver M, Çıblak Akçay M, et al. İnfluenza benzeri hastalık nedeniyle hastaneye yatış gerektiren hastalarda mortaliteyle ilişkili faktörler. *Mikrobiyol Bul.* 2017;51(1):20-31. <https://doi.org/10.5578/mb.43419>
- Ruuskanen O, Jarvinen A. What is the real role of respiratory viruses in severe community-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):71-3. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu242>
- Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1619-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885>
- Karron RA, Wright PF, Belshe RB, et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis.* 2005;191(7):1093-104. <https://doi.org/10.1086/427813>
- Hacımustafoğlu M. RSV enfeksiyonları. *Ankem Derg.* 2014;28(Ek 2):E33-44. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.044>
- Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):202-9. <https://doi.org/10.1086/648678>
- Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, et al. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: Advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):425-34. <https://doi.org/10.7326/M15-1840>
- Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):234-40. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt301>