

Çocuklarda Grip, Komplikasyonları ve Korunma

Influenza In Childhood: Complications and Prevention

Öz

Mevsimsel grip, influenza viruslarının neden olduğu bir üst solunum yolu enfeksiyonudur ve her sene kış aylarında mevsimsel salgın yaparak milyonlarca kişinin hastalanmasına neden olur. Çocuklar, salgın yayılmasında önemli bir yere sahiptir. Çocukların doktor başvuruları ve hastane yatışları erişkinlere göre daha fazladır ve mevsimsel grip yüksek oranda okul günü kayıplarına, ebeveynlerin ve temas ettikleri kişilerin günü kayıplarına neden olur. 5 yaş altındaki çocuklar hastalık yükünün önemli bir kısmını oluşturur. Hastalık yükünün yanı sıra risk faktörleri olan çocuklar kadar sağlıklı çocuklarda da belli bir miktarda mortaliteye sahiptir. Bilinen en etkin korunma influenzaya karşı aşılanmalıdır. Bu derlemede çocuklarda gribin seyri, komplikasyonları ve korunma yolları irdelenmiştir.

Abstract

Seasonal influenza is an upper airway infection of influenza viruses and causes millions of people to get sick with epidemic every winter months in northern hemisphere. Children are an important factor in disseminating of the infection. Children have higher rates of visits to doctors, hospitalizations and it can lead to high rates of school absenteeism and lost days of work among parents and others in contact with children. There is a substantial burden associated with influenza in children less than 5 years of age. Beyond disease burden, it may also cause death in some percentage not only among children with known risk factors but also among healthy children. The only well-known protection is to be vaccinated against influenza. In this manuscript, clinical presentation, complications of and protection from influenza has been reviewed.

Giriş

Grip, her sene yaptığı mevsimsel salgınlar ve bu salgınların sonucu olarak sağlık kurumlarında artan iş yükü, hastane yatışlarındaki artışlar, iş ve okul kayıpları, ekonomik yükü ve belli bir oranda mortaliteye sahip olması; belki de hepsinden önem-

Doç. Dr. Hülya AKAN

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Aile Hekimliği AD, İstanbul*

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Aile Hekimliği AD, İnönü Mah.
Kayışdağı Cad., 34755 Ataşehir,
İstanbul*

Tel/phone: +90 216 578 05 05

mail: hakan@yeditepe.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

İnfluenza, çocukluk çağı, influenza aşıları.

Keywords:

Influenza, childhood, influenza vaccination.

Geliş Tarihi - Received

13/09/2018

Kabul Tarihi - Accepted

22/10/2018

lisi yeni mutasyonlarla pandemi ve toplu ölümlere neden olabilme potansiyeline sahip olması ile tıp dünyasının gündeminde sürekli olarak yerini korumaktadır (1,2). Grip tıp tarihinde milyonlarca insanın ölümü ile sonuçlanan pandemilere neden olmuştur. Her sene mevsimsel salgın ile yaklaşık 3 ila 5 milyon kişiyi hasta eder ve tahmini 300,000-500,000 ölümle sonuçlanır. Tüm kurulan ağlara ve yakın sürveyansa rağmen ne zaman yeni bir antijenik kayma ile yeni bir virus tipinin çıkıp pandemiye neden olacağı ve bu pandeminin mortalite bağlamındaki sonuçları ön görülemez (3,4).

Çocuklar özellikle salgının yayılmasında önemli rol oynar; genelliklere ebeveynler ve erişkinler virüsü çocuklardan alır (5). Riskli gruplar ve ileri yaşlarda mortalite ile daha fazla ilişkili olmasına rağmen, direkt ve ebeveynlerin iş günü kaybı gibi indirekt hastalık yükünün çoğunluğu da çocuk yaş grubuna bağlıdır (6).

Grip etkeni influenza virusları olup Orthomyxoviridae ailesinde yer alan kılıflı ve negatif iplikli, segmentli RNA viruslarıdır. Yapılarında bulunan nükleoprotein ve matriks proteinlerinin antijenik özelliklerine bağlı olarak A, B ve C olmak üzere üç ana tipe ayrılırlar. İnfluenza A mevsimsel salgın ve pandemilere, İnfluenza B mevsimsel salgınlara, İnfluenza C ise sporadik olgulara ve kısıtlı bölgesel salgınlara neden olur ve klinik açıdan hafif seyrederek. İnfluenza A antijenik kayma ile büyük mutasyonlar yaparak toplumların tanımadığı yeni bir virus olarak karşımıza çıkabilmekte ve pandemilere neden olmaktadır. İnfluenza B'nin ise alt tipleri yoktur. İzole edildikleri yere göre adlandırılan İnfluenza B Victoria ve Yamagata soyları dolaşımdadır (7).

İnfluenza virusları ısıya dayanıksızdır, 56°C'de inaktif olurlar; ortam ısısı arttıkça ve güneş ışığına maruz kalmakla ortamdaki canlılık süresi azalır. Gama ve ultraviyole ışınları, asit, formaldehit, fenol, eter ve %60-80'lik alkol ile enfektivitesini kaybederler. Virus kâğıt havlu ve kumaş gibi gözenekli yüzeylerde en fazla 12 saat, metal gibi düzgün yüzeylerde 1-2 gün, kâğıt paralarda (kâğıdın özelliğine göre) 3 güne kadar canlı kalabilir. Virus ellerde çok uzun süre canlı kalmaz. Özellikle korunma tedbirleri önerileri açısından virusun bu özellikleri önemlidir (8).

Klinik

İnfluenza viruslarının klinik spektrumu geniştir; ateşsiz hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan ateşli gribal enfeksiyona, şiddetli hatta ölümcül komplikasyonlar ile seyreden tablolara kadar değişir. Grip virüsü alan kişilerin yaklaşık üçte birinde asemptomatik seyrederek (9).

Mevsimsel grip insandan insana kolaylıkla bulaşır ve kısa bir süre içinde milyonlarca kişiyi hasta edebilir. Öksürme ve hapşırma esnasında büyük damlacıklar ile yakında bulunan duyarlı kişiye bulaşır. Solunum yolu damlacıkları ile kontamine yüzeylerde önemli bir bulaş yolu olarak kabul edilmektedir. Çocuklar semptomlar başlamadan birkaç gün önce virus yayabilirler ve bulaşıcılık hastalığın başlamasından 10 gün veya daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonlarda devam edebilir (11).

Klasik olarak mevsimsel grip hastanın hastalığın başlama zamanını kesin olarak ifade edebildiği ani başlangıçlı, yüksek ateş, kuru öksürük, kas-eklem ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, gözlerde ağrı, yanma ve fotofobi ve kırıklık ile seyreden bir viral üst solunum yolu enfeksiyonudur. En sık görülen semptomlar ateş ve öksürüktür. Ateş 38-41°C arasındadır ve tedrici olarak 2-3 günde düşer. Küçük çocuklarda huzursuzluk görülebilir. Çocuklarda akut otit media ve bulantı ve kusma gibi gastrointestinal belirtiler ön planda olabilir. Hastaneye yatan küçük çocukların %6-20'si bakteriyel septisemiye taklit eden yüksek ateş ve ateşli nöbet ile başvurur. Bu çocuklar da ateş ön plandadır ve diğer lokalize bulgular olmayabilir; bu nedenle antibiyotik başlanmadan önce mevsimsel salgın da grip ayırıcı tanı da düşünülmelidir. Grip genellikle akut ve kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyondur. Olguların çoğu hafif seyrederek ve sağlık kurumlarına başvurmaz; bu nedenle veriler değerlendirilirken çoğu klinik çalışma sonucunun sağlık kurumlarına başvuran kişileri kapsadığı unutulmamalıdır. Komplike olmayan grip 3-7 gün içinde kendiliğinden iyileşir; diğer yandan öksürük ve özellikle büyük çocuklarda bitkinlik yakınmaları iki haftaya kadar sürebilir (7,10,11).

Grip, risk grubunda tanımlanan çocuklarda ağır seyrederek. Kronik solunum yolu hastalıkları, diyabet ve metabolik hastalıklar, kalp hastalıkları, obezite, uzun süre aspirin kullanımı, bağışıklık sistemini baskılayıcı hastalıklar ve ilaç kullanımı, nöromusküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı bile olsa özellikle 2 yaş altındaki çocuklar risk grubunda kabul edilir (12,13). Grip nedeni ile hastaneye yatan bir yaş altındaki çocukların %75'i tamamen sağlıklı çocuklardır. Kronik bir hastalığı olup risk grubundaki çocuklarda ise yoğun bakım yatışı daha fazla ve hastanede kalış süreleri daha uzundur (14).

19 yaş altındaki çocuklarda ileri yaşlarla karşılaştırıldığında mevsimsel gribe bağlı mortalite düşüktür. Ama beş yaşın altında özellikle altı aydan küçük bebekler de mortalite diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir. Ek risk

faktörleri olan çocuklar da daha fazla komplikasyon ve mortalite beklenmesine rağmen ABD’de 2004-2012 yılları arasında influenza ya bağlı çocuk ölümlerinin %43’ünde altta yatan herhangi bir hastalık saptanmamıştır. Risk faktörü taşımayan çocukların hastaneye başvuru öncesi ve semptomların başlamasından sonraki ilk üç gün içindeki mortalitesi taşıyanlara göre görece olarak yüksek saptanmıştır (15). Bu nedenle sağlıklı çocuklarda da komplikasyonlar olabilir ve 2 yaş altı çocuklar risk grubunda yer alır. 6-59 aylık bebekler öncelikli aşılanması gereken gruptadır (12).

Gribin başlıca komplikasyonları primer influenza viral pnömoni; altta yatan solunum yolu, kalp hastalıkları gibi hastalıkların alevlenmesi; sekonder bakteriyel pnömoni, sinüzit veya otitis media; veya diğer viral veya bakteriyel patojenlerle koenfeksiyondur (16). İnfluenza virusları hem enfeksiyon sırasında bronş epitelyum hücrelerinde nekroz ve siliyer aktivitenin bozulması sonucu akciğerlerin mekanik temizleme etkisini azaltarak hem de çeşitli mekanizmalar yolu ile bağışıklık sistemini baskılayarak sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar (17,18). Sekonder bakteriyel enfeksiyonların (etken genellikle *Streptococcus pneumoniae*), gelişmesi klinik tabloyu ağırlaştırır ve hastane yatışları ve ölümler de artış ile ilişkilidir. Sekonder enfeksiyonlar alt solunum yolu enfeksiyonu, sepsis, menenjit veya otitis media (OM) olarak ortaya çıkabilir (17).

Çocuklarda en sık görülen komplikasyon OM ve alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (ASYE). İnfluenza tüm OM’lerin %8’inden sorumludur ve mevsimsel aktivite sırasında bu oranlar artar (19). Grip olan çocukların yaklaşık %10-50’sinde tipik olarak semptomların başlamasından 3-4 gün sonra otitis media gelişir (20,21).

Gribe bağlı ASYE klinik olarak diğer viral etkenlerden ayırt edilemez ve özellikle 2 yaş altında görülür. Primer pnömoni kendiliğinden iyileşebilirken sekonder bakteriyel süper enfeksiyon varsa mortal seyredebilir (16,22,23). İntersitisyel pnömoni hipoksemi ve akut respiratuvar distress sendromuna yol açabilir (11). Bir çalışmada influenza virusları hospitalize edilen bronşiyolitli çocuklar arasında RSV’den sonra en sık ikinci virus olduğu gösterilmiştir (24). İki yaş altında çocuklarda dehidratasyon ve şok gelişebilir (11). Daha nadir olarak ensefalit, ensefalopati, miyokardit, Guillain-Barré ve Reye sendromu gelişebilir (11,25,26).

Tanı

Klinik olarak grip, diğer üst solunum yolları etkenlerinden sadece belirti ve bulgulara dayanılarak ayırt edilemez. Çoğu üst solunum yolu enfeksiyonu benzer yakınmalar ile başvurur ve palyatif tedavi esastır; etkenin izolasyonu tedavi ve izlem yaklaşımını pek az etkiler. Yine de grip bağlamında koruyucu aşısının, antiviral tedavisinin ve ofiste tanıya yardımcı olabilecek hızlı testinin olması tanısız süreç konusunda bir soru işareti oluşturmaktadır. Tablo 1’de Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterleri yer almaktadır.

DSÖ’nün tanımlarında akut üst solunum yolu ile grip benzeri hastalık arasında çok az fark vardır (27). Klinik bulguların duyarlılığı ve pozitif öngörü değeri influenza aktivitesi ile ilişkilidir. Mevsimsel salgın sırasında ergen ve erişkinlerde grip tanımlaması yani ani başlayan ateş ve kuru öksürüğün pozitif öngörü değeri laboratuvar konfirme influenza olguları ile değerlendirildiğinde %79-88 arasındadır. Bu oranlar 5-12 yaş arasında %71-83 ve 5 yaş altında ise %64’e düşmektedir (28).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) grip sürveyansı bağlamında klinik durum tanımlamaları

- İnfluenza benzeri hastalık (ILI): Öksürük veya boğaz ağrısının eşlik ettiği ani başlangıçlı ateş (>38.0°C) a, diğer tanımlanmadığında
- Akut solunum yolu hastalığı: Ani başlangıç, hastalığın enfeksiyon kökenli olduğuna dair klinisyen kararı ve en az bir solunum yolu semptomu (öksürük, boğaz ağrısı, nefes darlığı ve/veya burun akıntısı)
- Ateşli akut solunum yolu hastalığı: Akut solunum yolu hastalığına ek olarak ateş varlığı
- Ağır akut solunum yolu hastalığı: <ul style="list-style-type: none"> ◇ ≥5 yaş olgular ILI kriterlerini karşılamalı, hastane yatışı gerektirmeli ve nefes darlığı ve/veya solunum güçlüğü olmalı ◇ Daha genç olgular IMCI programının pnömoni ve ağır pnömoni olgu tanımını karşılamalı
Pnömoni: öksürük veya solunum güçlüğü artı >40 solunum sayısı/dak (1-5 yaş) veya >50 solunum sayısı/dak (2-12 aylar)
Ağır pnömoni (2 ay - 5 yaş): hastane yatışı gerekliliği ve öksürük veya solunum güçlüğü artı altı tehlike sinyali: meme emme veya içmede güçlük, her şeyi kusmak, konvülsiyon, letarji veya bilinç kaybı, skin bir çocukta göğüste çekilme ve/veya stridor.

^a Ateş ölçülmelidir, hastanın ateş veya ateşli hissetme öyküsüne dayanmamalıdır.

^b Verilen tanım DSÖ Avrupa bölgesinde yaygın kullanılan tanımdır. DSÖ’nün global tanımı akut respiratuvar hastalık ile aynıdır.

Çoğu zaman tanı özellikle mevsimsel salgın başladığı biliniyorsa klinik olarak konur. Eğer hızlı tanı koyma gereksinimi varsa hem influenza A hem de B tanısı koyduran hızlı testler mevcuttur. Salgın sırasında ve salgın dışında bu testlerin pozitif tahmin değerleri değişkenlik gösterse de, yeni testlerin duyarlılık ve özgüllükleri oldukça yüksektir. İnfluenza aktivitesinin yüksek olduğu aylarda pozitif sonuç yüksek olasılıkla hastalık tanısını koydururken, negatif sonuç hastalık tanısını dışlamaz (29,30). Aktivitenin düşük olduğu aylar da ise tam tersi geçerlidir. Hızlı tanı testlerinin rasyonel antiviral kullanımını artırdığı ve gereksiz antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir (31).

Kesin tanı virus kültürü ile konulur ama klinik pratikte yaygın olarak kullanılan tanı yöntemi rtPCR'dır. Tüm sağlık kurumların da özellikle birinci basamak sağlık kuruluşların da bu testleri yapma olanağı yoktur; başka bir kurumdan test istendiğinde ise test sonuçları en erken bir gün sonra hekimine ulaşmaktadır. Bu da tanının gecikmesine neden olabilmektedir.

Korunma

Korunmada en etkin yöntem aşıdır. Aşı her sene dünyada 136 farklı merkezden gönderilen suşlar DSÖ tarafından analiz edildikten sonra bir sonraki sene dolaşacak suşlar tahmin edilerek en etkin bağışıklığı sağlayacak şekilde içerik önerisi hazırlanmaktadır. Grip aşısı uygulamanın en güç yanlarından birisi her sene tekrarlanması gerekliliğidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tavsiye niteliğinde öncelikli hedef gruplarını tanımlamaktadır ve en son 2012'de önerilerini revize etmiştir. En dikkat çekici nokta gebelerin öncelikli grup olarak tanımlanmasıdır. Grip, gebelerde daha mortal seyrederek ve komplikasyonlara neden olur. Transplental geçiş olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (32). Altı ayın altındaki bebeklerin aşılanmadığı ve risk grubunda olduğu göz önüne alındığında gebeler fetus ve yenidoğan üzerindeki indirekt koruyucu etkisi ile aşıdan en fazla yarar görecektir grubu oluşturur (12) (Tablo 2).

Ülkemizde iki influenza A ve bir influenza B suşu içeren trivalan inaktif aşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Tri-

valan aşı tek B virusu içerirken kuadrivalan aşı iki B virusunu da içermektedir ve bunun influenza B için olası aşı uygunsuzluğunu ortadan kaldırması beklenmektedir.

Çocuklarda aşının etkinliği yaş, dolaşan suşun aşı ile içeriği ile uyumu, altta yatan hastalıkların varlığı ve çalışma metodolojisine göre değişmekle birlikte farklı çalışmalarda %60-70 civarındadır (33-36). Tüm aşılarla olduğu gibi canlı aşılar daha fazla bağışıklık oluşturmakla birlikte canlı aşı ülkemizde bulunmamaktadır, bu nedenle bu derlemede değinilmemiştir (37).

Dokuz yaş altındaki çocuklar ilk kez aşılanıyorsa veya daha önce aşılandığını gösteren belge yok ise iki kez aşılanır. 6 ay-8 yaş arası çocuklar eğer pandemik influenza sırasında aşılanmamışsa veya 2009 pandemisi sonrası iki kez mevsimsel grip aşısı almamışsa iki doz aşılanmaları önerilir. Üç yaş altı çocuklarda aşının dozu 0.25 mL'dir.

Grip aşısının etkisi onuncu günde başlar. Canlı aşılar da daha kısa sürede başlayabilmektedir. Var olan grip aşıları oldukça güvenlidir; her sene milyonlarca doz uygulanmasına rağmen yan etki bildirimleri yok denecek düzeydedir. Cansız aşının en sık yan etkisi aşı yerinde kızamık, ağrı ve her aşıya karşı gelişebilecek olan ateş, halsizlik, baş ağrısı, yorgunluk gibi sistemik reaksiyonlardır. En önemli kontrendikasyonu daha önce aşıya karşı alerjik reaksiyon gelişmiş olmasıdır. Aşı sonrası ilk altı hafta içinde Guillain-Barré gelişenlerde ömür boyu yapılması önerilmez. Aşı bir miktar yumurta proteini içerir, ama anafilaktik reaksiyona neden olma olasılığı düşüktür. Yumurta alerjisi olanlarda gözlem altında yapılması önerilir. Grip aşısı ile önemli bir şehir efsanesi ise aşının gribe neden olduğudur. Cansız aşıların hiçbirisi gribe neden olmaz. Grip aşısı diğer aşılarla birlikte eş zamanlı uygulanabilir (38-40).

Fiziksel bariyerler

Tüm sağlık otoriteleri bulaşın azaltılması için öksürürken ve hapşırırken ağız kağıt mendil veya kol ile örtülmesi, maske, sık el yıkama ve gerektiğinde izolasyon gibi tedbirleri önermektedir. Bunların bulaşı azalttığı kabul edilmekle beraber kanıtlar yeterli değildir. 67 randomize kontrollü çalışma ve gözlemsel çalışma maske takma, öksürme ve hapşırma sırasında ağız ve burunu mendil ile kapatma, sık el yıkama, temastan kaçınma ve izolasyonun etkili olduğu gösterilmiştir (41). Normal el yıkamaya virüsidal veya antiseptik eklenmesinin geçişi azalttığına dair bulgular belirsizdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise öksürme / hapşırma sırasında ağız ve burunun kapatılmasına rağmen bulaşı sağlayacak yeterlilikte dam-

Tablo 2. DSÖ grip aşısı önerileri 2012.

1. Gebeler
2. Diğer gruplar
 - a. Sağlık çalışanları
 - b. 6-59 aylık çocuklar
 - c. Yaşlılar
 - d. Yüksek riskli bireyler

lacığın ortama yayıldığı gösterilmiştir (42). Hastalar aile hekimlerinin bulaşıcılığı önleme ile ilgili önerilerine yüksek oranda uyarlar (43). Gribin yönetiminde önemli noktalardan bir tanesi aile yönelimli yaklaşımdır. Gribin ne kadar kolay bulaştığı göz önüne alınırsa özellikle temasta bulunan ve aynı evde yaşayan kişilerin sorgulanması gerekir. Sağlıklı bir çocukta semptomatik tedavi ve izlem yeterli olabilirken; eğer bu kişinin yaşadığı ortamda risk grubunda tanımlanan özelliklerde olan bir kişi bulunuyorsa bu kişilere yönelik koruyucu ve bulaşı önleyici tedbirler alınmalı ve aile bilgilendirilmelidir. Diğer yönden özellikle altı aydan küçük çocukların korunabilmesi için gebelerin aşılınması ve ebeveynler, bakım verenler ve büyük kardeşlerin bebeğin gribe karşı korunması açısından önemlidir (44).

Kaynaklar

1. Gasparani R. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and elderly. *Human vaccines and Immunotherapeutics* 2012; 8: 21-28.
2. Neuzil KM, Hohbein C, Zhu Y. Illness among school children during influenza season. Effect on school absenteeism, parental absenteeism from work and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 986-91.
3. Cohen JM, Errieau G. Ouvrage collectif dirigé par le docteurs. Gribin Tuzakları. Çev Ed: Selim Badur. Genişletilmiş 2. Baskı. Bil-medya grup-Merajans Ltd Şti, İstanbul, 2012.
4. World Health Organisation. Influenza virus infections in humans. (February 2014). http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf?ua=1
5. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010; 362: 2175-84, DOI: 10.1056/NEJMoa0911530
6. Mughini-Gras L, Pijnacker R, Enserink R, Heusinkveld M, van der Hoek W, van Pelt W. Influenza-like illness in households with children of preschool age. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 242-48.
7. Treanor JT. Influenza viruses, including Avian influenza and swine influenza. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 2274.
8. World Health Organisation. Influenza virus infections in humans. (February 2014). http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf?ua=1
9. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 775-85.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical signs and symptoms of influenza. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/index.htm> 02.06.2014 tarihinde erişildi
11. Punpanich W, Chotpitayasunondh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e714-23. doi: 10.1016/j.ijid.2012.05.1025.
12. WHO. Influenza Vaccine use. <http://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/>.
13. van Zwol A, Witteveen R, Markhorst D, Geukers VG. Clinical features of a Dutch cohort of critically ill children due to the 2009 new influenza A H1N1 pandemic. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50: 69-72.
14. Bagdure D, Curtis DJ, Dobyns E, Glode MP, Dominguez SR. Hospitalized children with 2009 pandemic influenza A (H1N1): comparison to seasonal influenza and risk factors for admission to the ICU. *PLoS One* 2010; 5: e15173.
15. Wong KK, Jain S, Blanton L, et al. Influenza associated pediatric deaths in the United States 2004-2012. *Pediatrics* 2013; 132: 769-804.
16. Chaves SS, Aragon D, Bennett N. The burden of influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, United States. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 912-19.
17. Short KR, Reading PC, Brown LE, et al. Influenza-induced inflammation drives pneumococcal otitis media. *Infect Immun* 2013; 81: 645-52. doi: 10.1128/IAI.01278-12. Epub 2013 Jan 14.
18. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GR. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J* 2015; 45: 1463-78. doi: 10.1183/09031936.00186214. Epub 2015 Mar 18.
19. Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL, et al. Seasonality of acute otitis media and the role of respiratory viral activity in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 314-19. doi: 10.1097/INF.0b013e31827d104e.
20. Ambrose CS, Antonova EN. The healthcare and societal burden associated with influenza in vaccinated and unvaccinated European and Israeli children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 569-75. doi: 10.1007/s10096-013-1986-6. Epub 2013 Oct 4.
21. Chonmaitree T, Alvarez-Fernandez P, Jennings K, et al. Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media development. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1-9. doi: 10.1093/cid/ciu714. Epub 2014 Sep 9.
22. Guan WD, Gong XY, Mok CK, et al. Surveillance for seasonal influenza virus prevalence in hospitalized children with lower respiratory tract infection in Guangzhou, China during the post-pandemic era. *PLoS One* 2015; 10: e0120983. doi: 10.1371/journal.pone.0120983. eCollection 2015.
23. Haas J, Braun S, Wutzler P. Burden of influenza in Germany: a retrospective claims database analysis for the influenza season 2012/2013. *Eur J Health Econ* 2016; 17: 669-79.
24. Kwon JM, Shim JW, Kim DS, et al. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean J Pediatr* 2014; 57: 29-34. doi: 10.3345/kjp.2014.57.1.29. Epub 2014 Jan 31.
25. Kitcharoen S, Pattapongsin M, Sawanyawisuth K, Angela V, Tiamkao S. Neurologic manifestations of pandemic (H1N1) 2009 virus infection. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 569-70.

26. Calderaro D, dos Santos S, Tonacio AC, et al. Acute myocarditis in H1N1 influenza A virus infection. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56:394.
27. World Health Organisation. Influenza: Patient care. http://www.who.int/influenza/patient_care/en/ 29 Mayıs 2014 tarihinde erişildi.
28. Micheilis B. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 4. doi: 10.1186/1471-2296-12-4
29. Gren LH. Point-of-Care Testing as an Influenza Surveillance Tool: Methodology and Lessons Learned from Implementation. *Influenza Research and Treatment Volume 2013, Article ID 242970, 10 page* <http://dx.doi.org/10.1155/2013/242970>
30. Tanei M, Yokokawa H, Murai K, et al. Factors influencing the diagnostic accuracy of the rapid influenza antigen detection test (RIADT): a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014; 4: e003885. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003885
31. Nitsch-Osuch A. Influence of rapid influenza test on clinical management of children younger than five with febrile respiratory tract infections. *Adv Exp Med Biol* 2013; 755: 237-41.
32. Vasquez RD, Chavez VM, Gamio IE, et al. Probable vertical transmission of the influenza virus A (H1N1): apropos of a case. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2010; 27: 466-69.
33. Manzoli I, Schioppa F, Bocci A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 97-106.
34. Heiononen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 23-29.
35. Blyth CC, Jacoby P, Effler PV, et al, and WAIVE Study Team. Influenza vaccine effectiveness and uptake in children at risk of severe disease. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 309-15.
36. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, et al. Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2013-2014 influenza season, when 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus predominated. *J Infect Dis* 2015; 2 (Suppl 1): pii: jiv563.
37. Belse BB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Eng J Med* 2007; 356: 385-96.
38. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Preventing Seasonal Flu With Vaccination. <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/index.htm>
39. Yang HJ. Safety of influenza vaccination in children with allergic diseases. *Clin Exp Vaccine Res* 2015; 4: 137-44. doi: 10.7774/cevr.2015.4.2.137. Epub 2015 Jul 29.
40. Rusmil K, Gunardi H, Fadlyana E, et al. The immunogenicity, safety, and consistency of an Indonesia combined DTP-HB-Hib vaccine in expanded program on immunization schedule. *BMC Pediatr* 2015; 15: 219. doi: 10.1186/s12887-015-0525-2.
41. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD006207
42. Zayas G, Chiang MC, Wong E, et al. Effectiveness of cough etiquette maneuvers in disrupting the chain of transmission of infectious respiratory diseases. *BMC Public Health* 2013; 13: 811. doi:10.1186/1471-2458-13-811
43. Golovyan DM, Mosad SF. Prevention and treatment of influenza in the primary care Office. *Cleveland Clin J Med* 2014; 81: 189-99.
44. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2008; 121 (4): e1016-31. doi: 10.1542/peds.2008-0160.