

Nazofarengal Sürüntü Örneklerinde PCR ile İnfluenza Virüsü Saptanan Vakaların Hastane Yatışı ve Komplikasyon Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi

Murat SÜTÇÜ*, Manolya ACAR*, Hacer AKTÜRK*, Selda HANÇERLİ TÖRÜN*, Metin UYSALOL**, Sevim MEŞE***, Nuran SALMAN*, Ayper SOMER*

Nazofarengal Sürüntü Örneklerinde PCR ile İnfluenza Virüsü Saptanan Vakaların Hastane Yatışı ve Komplikasyon Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi

Amaç: İnfluenza; sıklıkla akut, kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte, özellikle risk grubundaki hastalarda komplikasyonlarla seyredilmektedir. Çalışmamızda 2014 yılı boyunca influenza tanısı alan vakalar incelenmiş ve ayaktan izlenen hastalar ile hastane yatışı gerektiren vakalar arasındaki farkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Ocak-Aralık 2014 tarihlerinde, nazofarengal sürüntü örneklerinde PCR inceleme ile influenza tanısı alan ve klinik durumuna göre ayaktan ya da yatarak izlenen 48 çocuk vaka dahil edildi. Hasta dosyaları, laboratuvar tetkikleri ve epikrizleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: İnfluenza tanılı 48 hastanın (kız, n=16, %33.3) yaş ortalaması 54 ay (4-204 ay) idi. Hastaneye yatırılan hastaların (n=22, %45.8) ortalama yaşı [ortanca 43.5 ay, (4-204 ay)], ayaktan izlenen hastaların (n=26, %54.2) ortalama yaşından [ortanca 92.5 ay, (4-204 ay)] anlamlı olarak küçük bulundu (p=0.002). En sık kliniğe başvuru yakınması ateşi (n=38, %79.2). Hastaların %52.1'inde (n=25), başta astım (n=5, %10.4) olmak üzere eşlik eden kronik hastalık mevcuttu. Yalnızca 1 hasta (%2.1) aşılanmıştı. Yirmi bir hastada (%43.8) H1N1, 13 hastada (%27.1) H3N2 ve 14 hastada (%29.2) İnfluenza B virüsü tespit edildi. En sık laboratuvar bulgusu nötropeni (n=8, %16.7) idi. Hastaneye yatırılan vakaların ortalama hemoglobin düzeyi [ortanca 11.7 gr/dL (7.4-13 gr/dL)] ayaktan izlenen hastalara göre [ortanca 12.4 gr/dL, (9.9-14.6 gr/dL)] anlamlı ölçüde düşük bulundu (p=0.02). Tüm hastalarda ortalama hastalık süresi 10 gün (7-21 gün) idi. Kronik karaciğer hastalığı olan bir vaka (%2.1) ARDS nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: İnfluenzaya bağlı komplikasyonların ve hastane yatış oranlarının azaltılabilmesi için küçük yaşta çocuklar ile kronik hastalığı olan vakalar aşılanmalıdır.

Anahtar kelimeler: İnfluenza, çocuk, komplikasyon

Çocuk Dergisi 2017; 17(1):18-23

Evaluation of Patients with PCR-Positive Influenza Virus on Nasopharyngeal Specimens for Complications and Hospitalization

Objective: Influenza is usually an acute self-limiting disease, though it can cause serious complications in high-risk patients. In this study the patients diagnosed as influenza infection during the year 2014 were investigated, and evaluation of the differences between patients followed up on an outpatient basis, and those requiring hospitalization.

Material and Method: Forty-eight patients diagnosed as influenza based on PCR-positive nasopharyngeal smears obtained from patients followed up as an inpatient or on an ambulatory basis according to their clinical status and hospitalized patients in İstanbul University, Faculty of Medicine, Department of Children's Health and Diseases between January 2014-December 2014 were included in the study. Patients' medical records and laboratory analysis were retrospectively analyzed.

Results: Median age of the patients (female, n=16, 33.3%) was 54 months (4-204 months). The median age of hospitalized patients [n=22, 45.8%, median 43.5 months, (4-204 months)] was statistically smaller than the median age of ambulatory patients [n=26, 54.2%, median 92.5 months, (4-204 months)] (p=0.002). Fever was the most common presenting symptom (n=38, 79.2%). Twenty-five patients (52.1%) had chronic diseases with the most common one being asthma (n=5, 10.4%). Only one patient (2.1%) had influenza vaccination. Influenza types were H1N1 (43.8%), H3N2 (27.1%) and Influenza B (n=14, 29.2%). Neutropenia was the most common pathologic laboratory finding (n=8, 16.7%). Median hemoglobin value of the hospitalized cases [median 11.7 gr/dL (7.4-13 gr/dL)] was significantly lower than that of the patients followed up on an ambulatory basis [median 12.4 gr/dL, (9.9-14.6 gr/dL)] (p=0.02). In total, median duration of the disease was 10 days (7-21 days). A patient (2.1%) with the diagnosis of chronic liver disease died secondary to acute respiratory distress syndrome.

Conclusion: In order to decrease complications and hospitalization rates related to influenza, small children and the patients with chronic disorders should be vaccinated.

Keywords: Influenza, child, complication

J Child 2017; 17(1):18-23

Alındığı tarih: 27.06.2016

Kabul tarihi: 27.07.2016

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Bilim Dalı

***İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Manolya Acar, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Fatih 34093 Çapa / İstanbul

e-posta: manolya_kara@yahoo.com

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir etkeni olan İnfluenza virüsü, özellikle sonbahar ve kış aylarında epidemiler yapabilmesi, mortaliteye neden olabilmesi, hastane yatışları, geniş kitlelerde okul ve iş kaybı günlerine neden olabilmesi nedeniyle önem taşı-

maktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık olarak 250.000-500.000 mevsimsel influenza vakası bildirilmekte, bunların 200.000 kadarını hastaneye yatış gerektiren hastalar oluşturmaktadır ⁽¹⁾.

İnfluenza, öncesinde sağlıklı çocuklarda sıklıkla akut, kendini sınırlayan bir hastalık olarak seyretmekle birlikte, özellikle risk grubundaki hastalarda yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi (CDC), iki yaşın altında ve 65 yaşın üstündeki hastaları, alta yatan kronik pulmoner, kardiyovasküler, metabolik ve nörolojik rahatsızlığı olanları, primer ya da sekonder immünyüpresyonu, uzun dönem aspirin kullanımı gereken hastaları, gebe ve erken postpartum dönemde olan kadınları, morbid obezleri ve bakım evleri, kışlar gibi salgın olasılığının yüksek olduğu yerlerde yaşayan kişileri influenza komplikasyonları açısından yüksek riskli olarak belirlemiş ve bu gruptaki hastaların aşılmasını önermiştir ⁽²⁾.

Çocuklarda çoğunlukla ateş, öksürük, miyaljinin eşlik ettiği, solunum yolunun çeşitli bulgularıyla seyreden influenza enfeksiyonu, akut solunum yetmezliği, kardit, ensefalit gibi mortalite ve morbiditesi yüksek klinik semptomlarla da ortaya çıkabilir ^(3,4). Çalışmamızda 2014 yılı boyunca kliniğimize çeşitli bulgularla başvurup influenza tanısı konulmuş çocuk vakaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları incelenerek, ayaktan izlenen hastalar ile hastane yatışı gerektiren vakalar arasındaki farkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine Ocak-Aralık 2014 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle başvurup, nazofaringeal sürüntü örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile influenza virüsü saptanan ve klinik durumuna göre ayaktan ya da yatarak izlenen 0-18 yaş arası çocuk vakalar dâhil edildi. Hasta dosyaları, bilgisayar kayıtları ve epikriz raporları retrospektif olarak incelenerek, vakaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınma ve fizik muayene bulguları ile hemogram, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin gibi laboratuvar tetkikleri, solunum yolu sürüntüsünden viral PCR inceleme sonucu, antiviral ilaç kullanımı varlığı, hastaneye yatış durumu, süresi, gözlenen komplikasyonlar ve süresi kaydedildi. Radyolojik tetkikler, çocuk radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Solunum virüslerinin saptanabilmesi için nazofaringeal sürüntü örnekleri vakaların hastaneye başvuru gününde, eküvyon ile her iki burun deliğinden girilip nazofaringeal bölgeye kadar ilerlendikten sonra çubuklar 360° döndürülerek alındı. Eküvyonlar transport besiyeri içeren kapaklı kutulara kapatıldıktan sonra (Virocult, Medical Wire & Equipment, UK), viroloji laboratuvarında EZ1 virüs mini kit V2.0 (Catalog number:955134, Qiagen, Germany) kullanılarak tam nükleik asit ayrıştırılması yapıldı. Solunum yolu patojenlerinin Rotor-Gene Q platformunda (Qiagen®, Germany) saptanması için gerçek zamanlı ve multiplex PCR yöntemi ile çalışan, tek seferde 21 adet solunum yolu patojenini [İnfluenza A (H3N2 ve H1N1), influenza B, RV, KV NL63, 229E, OC43, HKU1, PIV] tip 1, 2, 3, 4, İMPV A/B, İBOV, RSV A/B, adenovirüs (AV), enterovirüs (EV) ve parekovirüs) ayırt edebilme özelliğine sahip, FTD® Respiratory Pathogens 21 kit (Fast-track diagnostics Ltd. Malta) kullanıldı.

İstatistiksel analiz, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD) 21 paket programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, ortanca, en düşük, en yüksek, sıklık ve yüzde olarak verildi. Normal dağılılan ölçümsel veriler bağımsız gruplarda t testi ile, diğerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare ve Fisher kesin olasılık testleri ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı p<0.05 ve çift yönlü olarak kabul edildi. Bu çalışma retrospektif arşiv taraması olduğundan, hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, yaş ortalaması 54 ay (4-204 ay) olan 48 hasta (kız, n=16, %33.3) dâhil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de belirtildi. Vakalar yaş grubuna göre incelendiğinde, 2 yaş altı 10 hasta (%20.8), 2-5 yaş arası 16 hasta (%33.3), 5 yaş üzeri 22 hasta (%45.8) bulunmakta idi. Bu vakaların 26'sı (%54.2) ayaktan izlenen, 22'si (%45.8) ise hastaneye yatırılan hastalar idi. Hastaneye yatırılan hastaların ortalama yaşı [ortanca 43.5 ay, (4-204 ay)], ayaktan izlenen hastaların ortalama yaşından [ortanca 92.5 ay, (4-204 ay)] anlamlı olarak küçük bulundu (p=0.002) (Tablo 2). Hastaneye yatırılan hastaların çoğunluğu (n=17, %77.3) 5 yaşın altındaki vakaları (p=0.01).

Hastaların başvuru öncesi ortalama yakınma süresi 3 gün (1-10 gün) olarak belirlendi. Ayaktan izlenen

Tablo 1. İnfluenza tanımlı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri⁽⁵⁴⁾.

Cinsiyet [kız, n (%)]	16 (33.3)
Yaş grubu (n,%)	
<2 yaş	10 (20.8)
2-5 yaş	16 (33.3)
>5 yaş	22 (45.8)
Başvuru yakınması (n,%)	
Ateş	38 (79.2)
Öksürük	27 (56.3)
Kas ağrısı	2 (4.2)
Boğaz ağrısı	10 (20.8)
Burun akıntısı	11 (22.9)
Kusma-ışhal	4 (8.4)
Solunum sıkıntısı	12 (25)
Ateşli nöbet	2 (4.2)
Yakınma süresi [gün, ortanca (aralık)]	3 (1-10)
Solunum dışı bulgular	
Lenfadenopati	2 (4.2)
Konjunktivit	2 (4.2)
Miyozit	3 (6.3)
Döküntü	2 (4.2)
Nörolojik	4 (8.4)
Gastrointestinal	4 (8.4)
İnfluenza türü	
İnfluenza A (H1N1)	21 (43.8)
İnfluenza A (H3N2)	13 (27.1)
İnfluenza B	14 (29.2)
Kronik hastalık varlığı (n,%)	25 (52.1)
Astım	5 (10.4)
Konjenital kalp hastalığı	1 (2.1)
Kronik karaciğer hastalığı	4 (8.4)
Kronik böbrek yetmezliği	2 (4.2)
Metabolik hastalık	2 (4.2)
Diyabetes mellitus tip 1	1 (2.1)
Nörolojik hastalık	4 (8.4)
Malignite	3 (6.3)
Diğer	3 (6.3)
İnfluenza aşısı varlığı (n,%)	1 (2.1)
PAAG'nde pozitif bulgu (n,%)	18 (37.5)
Tam kan sayımı bulguları (n,%)	
Lenfopeni	5 (10.4)
Nötropeni	8 (16.7)
Anemi	4 (8.4)
Trombositopeni	2 (4.2)
Oseltamivir kullanımı (n,%)	27 (56.3)
Hastane yatış (n,%)	22 (45.8)
YBÜ yatış (n,%)	3 (6.3)
Mortalite (n,%)	1 (2.1)

*PAAG: postero-anterior akciğer grafisi, YBÜ: yoğun bakım ünitesi

[ortanca 3 gün, (2-10 gün)] ve yatan hastaların [ortanca 3 gün, (1-7 gün)] başvuru öncesi yakınma süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.57). En sık kliniğe başvuru yakınması 38 hastada (%79.2) saptanan ateşti. Diğer semptomlar sıklık sırasına göre öksürük (n=27, %56.3), solunum sıkıntısı (n=12, %25), burun akıntısı (n=11, %22.9), boğaz ağrısı (n=10, %20.8), kusma-ışhal (n=4, %8.4), ateşli nöbet geçirme (n=2, %4.2) ve kas ağrısı (n=2, %4.2) idi. Hastaneye yatırılan hastalar arasında ateş (n=20, %90.9) ve solunum sıkıntısı (n=6, %27.3) daha sık gözlenmekle birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak

anlamlı değildi (p değeri sırasıyla 0.06 ve 0.73).

Başvuru sırasında fizik muayenede postnazal akıntı varlığı (n=11, %42.3) ayaktan izlenen hastalarda, hastaneye yatırılanlara göre anlamlı ölçüde daha sıktı (p=0.02). Hastalarda lenfadenopati (n=2, %4.2), konjunktivit (n=2, %4.2), miyozit (n=3, %6.3), döküntü (n=2, %4.2), nörolojik sistem tutulumu [ateşli nöbet (n=2, %4.2), ensefalopati (n=2, %4.2)] ve gastrointestinal sistem tutulumu (n=4, %8.4) gibi solunum sistemi dışı klinik bulgular saptandı. Nörolojik sistem tutulumu olan hastaların ikisi (%4.2) öncesinde sağlıklı, biri (%2.1) epilepsi hastası, biri (%2.1) de kronik karaciğer hastası idi. Bu vakaların tamamında H1N1 virüsü tespit edilmişti. Ensefalopati tablosunda başvuran iki vakanın da kraniyel manyetik rezonans incelemesi normaldi.

Hastaların %52.1'inde (n=25) eşlik eden kronik hastalık mevcuttu. En sık astım (n=5, %10.4) olmak üzere, konjenital kalp hastalığı (n=1, %2.1), kronik karaciğer hastalığı (n=4, %8.4), kronik böbrek yetmezliği (n=2, %4.2), metabolik hastalık (n=2, %4.2), diabetes mellitus tip 1 (n=1, %2.1), nörolojik hastalık [epilepsi, n=3 (%6.3); nöromotor retardasyon, n=1 (%2.1)], malignite (n=3, %6.3), juvenil idiopatik artrit (n=1, %2.1), konjenital nötropeni (n=1, %2.1) ve nefrotik sendrom (n=1, %2.1) idi. Kronik hastalık varlığı ile hastane yatış gerekliliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.75). Yalnızca 1 hasta (%2.1) aynı sene içinde influenza aşısı ile aşılanmıştı.

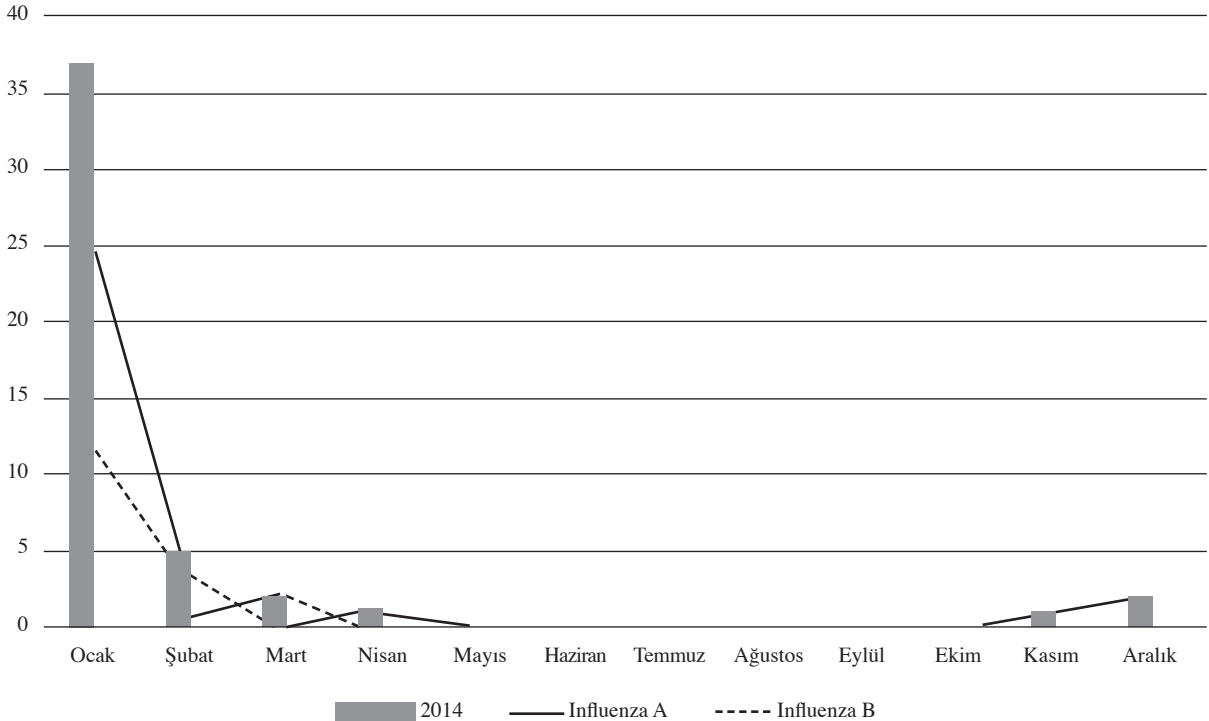
Nazofaringeal sürüntü örneklerinin PCR inceleme sonucuna göre 21 hastada (%43.8) H1N1, 13 hastada (%27.1) H3N2 ve 14 hastada (%29.2) İnfluenza B virüsü tespit edildi. Vakaların yıl içinde dağılımı incelendiğinde, vakaların %77.1'i (n=37) Ocak ayında hastaneye başvurmuştu. Şubat (n=5, % 10.4), Aralık (n= 2, % 4.2), Mart (n= 2, % 4.2), Kasım (n=1, %2.1) ve Nisan (n=1, %2.1) aylarında hasta başvurusu daha az idi (Şekil 1).

Hastalarda en sık gözlenen patolojik laboratuvar bulgusu 8 hastada (%16.7) saptanan nötropeni idi. Beş hastada (%10.4) lenfopeni, 4 hastada (%8.4) anemi, 2 hastada (%4.2) trombositopeni mevcuttu. Hastaneye yatırılan vakaların ortalama hemogloblin düzeyi [ortanca 11.7 gr/dL (7.4-13 gr/dL)] ayaktan izlenen hastalara göre [ortanca 12.4 gr/dL, (9.9-14.6 gr/dL)] anlamlı ölçüde düşük bulundu (p=0.02). Ayaktan izlenen hastaların ortalama CRP düzeyi [ortanca 12.1

Tablo 1. İnfluenza hastalarında ayaktan izlenen hastalar ile hastaneye yatırılanların klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Ayaktan izlenen hastalar (n=26, %54.2)	Hastaneye yatırılanlar (n=22, %45.8)	p
Yaş [ay, ortanca (aralık)]	92.5 (4-204)	43.5 (4-204)	0.002
<5 yaş altı	10 (38.5)	16 (72.7)	0.01
İnfluenza A varlığı	15 (57.7)	17 (77.3)	0.15
Başvuru yakınması (n,%)			
Ateş	18 (69.2)	20 (90.9)	0.06
Öksürük	17 (65.4)	10 (45.5)	0.16
Burun akıntısı	6 (23.1)	5 (22.7)	0.97
Boğaz ağrısı	7 (26.9)	3 (13.6)	0.25
Solunum sıkıntısı	6 (23.1)	6 (27.3)	0.73
Yakınma süresi [gün, ortanca (aralık)]	3 (2-10)	3 (1-7)	0.56
Muayene bulgusu (n,%)			
OF hiperemisi	18 (69.2)	18 (81.8)	0.31
Postnazal akıntı	11 (42.3)	3 (13.6)	0.02
Taşıpne	2 (7.7)	4 (18.2)	0.27
Taşikardi	4 (15.4)	8 (36.4)	0.09
Ral-ronküs	6 (23.1)	8 (36.4)	0.31
Laboratuvar [ortanca (aralık)]			
Lökosit sayısı (/mm ³)	6500 (3330-12300)	6450 (1900-30610)	0.70
Nötrofil sayısı (/mm ³)	3910 (440-9500)	3405 (300-26650)	0.91
Lenfosit sayısı (/mm ³)	1550 (870-4100)	2295 (500-4600)	0.29
Hemoglobin (gr/dL)	12.4 (9.9-14.6)	11.7 (7.4-13)	0.02
Trombosit sayısı (/mm ³)	211000 (81000-337000)	211650 (19100-602000)	0.97
CRP (mg/L)	12.1 (1.4-68.6)	4.3 (0.1-38.3)	0.02
PCT (ng/mL)	0.2 (0.07-0.4)	0.2 (0.01-1.4)	0.57
Eşlik eden antibiyotik kullanımı	7 (26.9)	14 (63.6)	0.01
Hastalık süresi	10 (7-21)	10 (7-11)	0.90

*CRP; C-reaktif protein, OF; orofarenks, PCT; procalcitonin



Şekil 1.

mg/L, (1.4-68.6 mg/L)] yatan hastalara göre [ortanca 4.3 mg/L, (0.1-38.3 mg/L)] anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0.02$). Toplamda 21 hastada (%43.7) eşlik eden antibiyotik kullanımı mevcuttu. Hastaneye yatırılan vakalarda antibiyotik kullanma oranı ($n=14$, %63.6) ayaktan izlenenlere göre ($n=7$, %26.9) anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p=0.01$).

Hastaların %37.5'inin ($n=18$) postero-anterior akciğer grafisinde perikardiyel infiltrasyon ($n=15$, %31.3) ve havalanma artışı ($n=3$, %6.3) gibi patolojik bulgular mevcuttu. Yirmi yedi vakaya (%56.3) ortalama 5 gün (5-10 gün) süre ile oseltamivir verildi. Tüm hastalarda ortalama hastalık süresi 10 gün (7-21 gün) idi. Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalar arasında ortalama hastalık süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.90$). Kronik karaciğer hastalığı, akut lenfosit lösemi tanılı ve öncesinde sağlıklı bir çocuk olmak üzere toplamda 3 hasta (%6.3) solunum yetmezliği nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Kronik karaciğer hastalığı tanılı vaka (%2.1) akut respiratuar distress sendromu (ARDS) nedeni ile yatışının 66. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

İnfluenza virüsü, dünya genelinde akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının önde gelen nedenlerindedir. Çok yüksek oranda bulaşıcı olması nedeniyle mevsimsel epidemiler yapabilir. Bu epidemiler sırasında, hasta sayısının da fazla olması ile ilişkili olarak hafif, kendini sınırlayan hastalıktan ciddi solunum yetmezliği, ensefalit gibi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilen çeşitli klinik tablolara yol açabilir. Öncesinde sağlıklı olan çocuklarda sıklıkla gözlenen yakınmalar ateş, öksürük ve burun akıntısı gibi özgül olmayan bulgulardır. Bununla birlikte, merkezi sinir sistemi tutulumu, miyozit, miyokardit, hematolojik tutulum, döküntü ve gastrointestinal sistem yakınmaları gibi solunum dışı bulgular da görülebilir^(5,6). İnfluenza ile ilişkilendirilmiş başlıca nörolojik bulgular; nöbet, ensefalopati, ensefalit, aseptik menenjit ve Guillain-Barre Sendromu olarak belirtilmiştir. Bu hastaların kliniği değişken olup, akut nekrotizan ensefalopati gelişen vakalarda prognoz oldukça kötüdür⁽⁵⁾. Literatürde nörolojik bulguların, altta yatan nörolojik hastalığı olanlarda daha sık olduğu belirtilmiştir⁽⁷⁾. Çalışmamızda ateşli nöbet ($n=2$, %4.2) ve ensefalopati ($n=2$, %4.2) tablosunda başvuran dört vakanın birinde epilepsi tanısı mevcuttu; iki vaka sağlıklı, bir vaka ise kronik karaciğer hastasıydı. Hastaların tama-

mında H1N1 virüsü saptanmıştı.

İnfluenza enfeksiyonu sırasında hematolojik bulgular da oldukça sık gözlenmektedir. Lökopeni, lenfopeni ve nötropeni bunların başlıcalarıdır. Hematolojik bulguların dolaşımdan dokulara hücre göçü, nekroz veya apoptoz yoluyla hücre ölümü ve hematopoezin baskılanması sonucu olduğu düşünülmektedir^(8,9). Çalışmamızda en sık gözlenen hematolojik bulgu nötropeni ($n=8$, %16.7) olup, nötropeni ya da lenfopeni varlığı hastane yatışı açısından anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, hastaneye yatırılan hastalarda ortalama hemoglobin düzeyi ayaktan izlenenlere göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır.

İnfluenza komplikasyonları ve hastane yatış gerekliliği sıklıkla altta yatan kronik hastalık varlığı ile ilişkilendirilse de, özellikle öncesinde sağlıklı sütçocuklarında yüksek mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir. ABD'de 2003-2012 yılları arasında yürütülen toplum bazlı surveyans çalışmasına göre hastaneye yatırılan 12 ay altı hastaların %75'inin öncesinde sağlıklı olduğu belirtilmiştir⁽¹⁰⁾. Benzer şekilde, diğer bir çalışmada hayatın ilk 6 ayında influenza nedeniyle hastaneye yatırılma oranı (9-30/10.000 hasta) 5 yaşın üzerindeki çocuklara göre (0.3-0.8/10.000) belirgin olarak yüksek bulunmuştur⁽¹¹⁾. Hastaneye yatırılma nedenlerinin başında odağı belli olmayan ateşli çocuklarda bakteriyemi riskinin göz önünde tutulması gelmektedir^(12,13). Literatür verileriyle uyumlu olarak, çalışmamızda hastaneye yatırılan vakaların ortalama yaşı ayaktan izlenenlere göre daha küçüktü ve bu hastaların çoğunluğunu (%72.7) 5 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktaydı. Diğer yandan, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da nöromusküler hastalık gibi altta yatan rahatsızlığı bulunan çocuklarda solunum yetmezliği ve bununla ilişkili yoğun bakım ünitesi yatış oranları artış göstermektedir⁽³⁾. 2000-2004 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmada, influenza nedeniyle hastaneye yatırılan vakaların %21'inde astım, prematürite, kronik hastalık gibi yüksek riskli bir durumun varlığı bildirilmiştir. Bu nedenlerden dolayı CDC, 6 ay-4 yaş arası tüm çocuklar ile altta yatan kronik hastalığı olan vakaların aşılmasını önermektedir⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda hastalarımızın %52.1'inde başta astım olmak üzere (%10.4) kronik hastalık mevcuttu. Yoğun bakım ünitesine yatırılan 3 vakanın da ikisinde kronik karaciğer hastalığı ve akut lenfosit lösemi gibi enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan rahatsızlıklar vardı. Kliniğimizin üçüncü basamak bir

referans merkezi olması sebebiyle bu oran normalden yüksek gözükse de kronik hastalığı olan vakaların komplikasyon gelişimi açısından yüksek risk altında olması şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, kronik hastaların aşılama düzeyi çalışmamızda da görüldüğü üzere hedeflenenin çok altındadır.

Mevsimsel influenza epidemileri sırasında mortalite oranları erişkinlerde çocuklardan daha sık bildirilmiş olsa da 2009 H1N1 pandemisi sırasında pediatrik mortalitede artış gözlenmiştir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Hastane yatış oranlarında olduğu gibi, ciddi, komplike influenza vakaları kronik hastalık varlığıyla orantılı olabildiği gibi öncesinde hiçbir risk faktörü olmayan çocuklarda da mortalite gözlenebilmektedir. Yayınlarda, öncesinde sağlıklı olan çocukların hastane başvurusundan önce ölme riskinin kronik hastalığı olan çocuklara göre yüksek olduğu belirtilmiştir^(18,19). İnfluenza ilişkili mortalite nedenlerinin başında pnömoni, akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve ensefalopati gelmektedir. H1N1 sonrası ARDS gelişen ya da ölen vakalarda nazofarinkste viral yükün klirensinde gecikme ve proinflatuvar sitokinlerin arttığı gözlenmiş, ancak viral yük ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır⁽²⁰⁾. Benzer şekilde, çalışmamızda mortalite bir hastada gözlenmiş olup, ARDS sonrası gelişmiştir.

Sonuç olarak, influenza çocukluk döneminde farklı klinik bulgularda seyredilmektedir. Komplikasyon gelişimi açısından kronik hastalığı olanlar ve küçük çocuklar başlıca risk altında olmakla birlikte, öncesinde sağlıklı çocuklarda da ciddi hastalık gözlenebilmektedir. İnfluenzaya bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılabilmesi büyük ölçüde risk grubundaki popülasyonun aşılama ile olası olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Xu J, Kochanek KD, Murphy SL et al. Division of Vital Statistics. Deaths: Final Data for 2007. National Vital Statistics Reports. National Center for Health Statistics. Available at http://www.cdc.gov/NCHS/data/nvsr/nvsr58/nvsr58_19.pdf.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1.
3. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al. The under-recognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355:31. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054869>
4. Goenka A, Michael BD, Ledger E et al. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2014;58:775. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit922>
5. Ekstrand JJ. Neurologic complications of influenza. *Semin Pediatr Neurol* 2012;19:96-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.004>
6. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008;130:304-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.04.044>
7. Wilking AN, Elliot E, Garcia MN, et al. Central nervous system manifestations in pediatric patients with influenza A H1N1 infection during the 2009 pandemic. *Pediatr Neurol* 2014;51:370-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.026>
8. Cao B, Li XW, Mao Y et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009;361:2507-17. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906612>
9. Lewis DE, Gilbert BE, Knight V. Influenza virus infection induces functional alterations in peripheral blood lymphocytes. *J Immunol* 1986;137:3777-81.
10. Chaves SS, Perez A, Farley MM et al. The burden of influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, United States. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:912. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000321>
11. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L et al. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr* 2010;157:808. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.012>
12. Bender JM, Ampofo K, Gesteland P et al. Influenza virus infection in infants less than three months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:6. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181b4b950>
13. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:218. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-198405000-00007>
14. Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza -United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1057.
16. Wong KK, Jain S, Blanton L et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics* 2013;132:796. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1493>
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1.
18. Wong KK, Jain S, Blanton L et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics* 2013;132:796. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1493>
19. Bhat N, Wright JG, Broder KR et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051721>
20. To KK, Hung IF, Li IW et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:850-9. <http://dx.doi.org/10.1086/650581>