

# H1N1 Pandemisinde Yenidoğan Deneyimimiz

Evrım KIRAY BAŞ \*, Ali BÜLBÜL \*, Nazan DALGIÇ KARABULUT \*\*, Sinan USLU \*, Selda ARSLAN \*, Emrah CAN \*, Asiye NUHOĞLU \*

## H1N1 Pandemisinde Yenidoğan Deneyimimiz

**Amaç:** Yenidoğan döneminde İnfluenza A-H1N1 salgını değerlendirilmek, korunma ve kontrol önlemlerini tartışmak amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Şişli Etfal Hastanesi'ne Ekim 2009 ve Mart 2010 arasında influenza A-H1N1 şüphesi ile başvurmuş yenidoğanların tıbbi kayıtları incelenmiştir.

**Bulgular:** On beş yenidoğan influenza A-H1N1 şüphesi ile hastanemize başvurdu. En sık klinik başvuru nedenleri öksürük, burun akıntısı, hırıltı, inleme ve ateş idi. Tüm hastalardan nazofarengeal örnekler alındı. İnfluenza A-H1N1 virüsü yalnızca iki yenidoğanın solunum örneğinden tespit edildi. Kan kültürlerinde bakteriyel bir patojen bulunmadı. Hastalarımızın hiçbirinin mekanik ventilasyon gereksinimi olmadı. Kaybedilen vaka olmadı.

**Sonuç:** Tüm yaş gruplarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak için toplumun tüm üyelerinin, ailelerin ve özellikle sağlık çalışanlarının influenza enfeksiyonunun korunma ve kontrol önlemleri hakkında eğitilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Yenidoğan, H1N1 pandemisi, korunma

Çocuk Dergisi 2011; 11(2):59-63

## Our Experience with Pandemic Neonatal H1N1

**Objectives:** To evaluate an outbreak of influenza A-H1N1 during neonatal period, and discuss prophylactic, and control measures.

**Method:** We retrospectively reviewed the medical records of newborns who were admitted to Şişli Etfal Children's Hospital between October 2009 and March 2010. with suspect influenza A-H1N1 infection

**Results:** Fifteen newborns were admitted to our hospital because of suspect A-H1N1 infection. The most common clinical manifestations of these infants were cough, rhinitis, wheezing, moaning, and fever. Nasopharyngeal specimens were obtained from all patients. Influenza A-H1N1 virus was isolated from respiratory tract swabs of only two newborns. No bacterial pathogen was isolated from blood culture. None of them needed mechanical ventilation and all of them survived.

**Conclusion:** In order to reduce mortality and morbidity in all age groups, all the members of the community, families and especially health care workers should be educated regarding prevention and control measures of influenza infection.

**Key words:** Newborn, H1N1 pandemic, prevention

J Child 2011; 11(2):59-63

## GİRİŞ

İnfluenza, çocukluk çağında klasik olarak okul öncesi ve okul çağındaki çocukları etkileyen, yüksek ateş, halsizlik, kas ve baş ağrısı belirtileri veren viral bir hastalıktır. Etkeni olan İnfluenza virüsü, Ortomixoviridea ailesinden bir RNA virüsü olup, A, B ve C olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır. İnfluenza A, yüzeyinde bulunan Hemagglütinin (H) ve Nörominidaz (N) glikoproteinlerine göre subgruplara ayrılır.

**Alındığı tarih:** 01.11.2010

**Kabul tarihi:** 18.05.2011

\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Evrim Kıray Baş, Şişli Etfal Hastanesi Yenidoğan Kliniği, İstanbul

**e-posta:** kiray\_evrim@hotmail.com

Bu glikoproteinler virülanstan sorumludur. Hemagglütinin virüsün hücrelere bağlanmasında, nöraminidaz ise replikasyon sonrası virüsün hücreden salınmasında rol alır. Antijenik olarak farklı 15 hemagglütinin ve 9 nörominidaz tanımlanmıştır. Yüzey antijenlerindeki minör değişiklikler, mevsimsel salgınlara yol açan antijenik drifte, major değişiklikler ise pandemilere yol açan antijenik şifte neden olur<sup>(1,2)</sup>. Yirminci yüzyılda 3 kez (1918, 1957 ve 1968 yıllarında) influenza pandemisi geliştiği bilinmektedir<sup>(3)</sup>. Son pandemi ilk olarak Meksika'da tespit edilen influenza A-H1N1 vakasının ardından kısa sürede tüm dünyaya yayılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Haziran 2009'ta influenza pandemisi geliştiği bildirilmiştir<sup>(4)</sup>. Center for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından, 2009 Ağustos'da influenza ile ilişkili olarak çocukluk yaş

grubunda 269 ölüm geliştiği, bunların 219'unun (% 81) kanıtlanmış influenza A H1N1 virüsüne bağlı olduğu ve 48'nin (% 18) 2 yaşından küçük olduğu bildirilmiştir<sup>(5)</sup>.

Yenidoğan döneminde gözlenen toplumsal kaynaklı mevsimsel influenza vakaları hakkında literatürde tek vaka sunumları olarak ya da yenidoğan yoğun bakımlardaki epidemilerle ilgili sınırlı sayıda bildiri mevcuttur<sup>(6-9)</sup>. 2009 Influenza A-H1N1 pandemisi yenidoğan bebekleride etkilemiş ve bu konu ile ilgili vaka bildirimleri yayınlanmasına rağmen, bu yaş grubu dönemine ait tedavi ve önlemler hakkında veriler sınırlı sayıda kalmış olup, bir standart protokol oluşturulamamıştır<sup>(10,11)</sup>.

Çalışmamızda 2009 yılı içerisinde yaşadığımız influenza A H1N1 pandemisi döneminde grip şüphesi ya da grip benzeri semptomları nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerin klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile yenidoğan döneminde influenza A H1N1 tedavisi ve önlemlerin tartışılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Yenidoğan yoğun bakım kliniğimize Ekim 2009-Mart 2010 arasında H1N1 şüphesi ile yatırılan toplam 15 hastanın verileri değerlendirildi. Tüm hastaların kronolojik yaşları, gebelik haftaları, yatış sırasındaki kiloları, beslenme durumları, yakınmaları, yakınmaların başlamasından sonraki başvuru süresi, ailede grip benzeri semptom varlığı, fizik muayene ve laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, formül lökosit dağılımı, C-reaktif Protein (CRP), glukoz, üre, kreatinin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), sodyum ve potasyum düzeyi) kaydedildi. Akciğer grafileri çekildi. Hemokül-türleri ve H1N1 antijeni için burun sekresyonlarından PCR örneği alındı. Ailelerinde grip benzeri semptomu olanlar ilgili merkezlere yönlendirildi.

## BULGULAR

Tüm hastalarımızın demografik verileri değerlendirildiğinde; kronolojik yaşları ortalama 16.7 gün (aralık: 1-35 gün), gebelik haftaları ortalama 38.2 (aralık: 36-40 hafta), başvuru sırasındaki ağırlıkları ortalama 3115 g (aralık: 2750-3780 g), yakınmalar başladıktan

sonraki ortalama hastaneye getirilme zamanı ortalama 2 gün (aralık: 1-3 gün) idi. Bebeklerin tümü anne sütü ile beslenmekteydi. Sıklık sırasına göre getiriliş yakınmaları: öksürük (% 66), burun akıntısı (% 53), hırıltı (% 40), inleme (% 26) ve ateş (% 13) idi. Altı hastanın ailesinde grip öyküsü vardı. Fizik muayenede hastaların tümünde faringeal kızarıklık, 8'inde akciğer bulguları (kaba raller) mevcuttu. Altı hastanın akciğer grafisinde peribronşial dolgunluk vardı. Yedi hastada lökositoz (ort. 13428/mm<sup>3</sup>), 4 hastada CRP yüksekliği (ort.4,5 mg/dl) saptandı. Lökosit formül dağılımları normaldi. Bebeklerin hiçbirinde hemokültürde üreme olmadı.

Tüm hastalarımıza bakteriyel kaynaklı bronkopnömoni veya sepsis ayırıcı tanıları tam olarak dışlanamadığından, hemokültür sonuçlanana kadar 5 gün süresince uygun dozda ampicilin + gentamisin tedavisi başlandı. İlave olarak influenza A - H1N1 şüphesi nedeniyle PCR RNA antijeni sonuçları çıkana kadar 5-7 gün oseltamivir süspansiyon (2x6 mg/gün, oral) başlandı. Hastalarımız yenidoğan kliniğimizde doktorunun, hemşiresinin ve personelinin ayrı olduğu bir izolasyon odasında, damlacık izolasyonu kuralları uygulanarak izlendi.

Tüm hasta grubunda yalnızca iki hastamızda İnfluenza A-H1N1 PCR RNA antijeni pozitif saptandı. Hastalardan biri 6 günlük diğeri ise 22 günlüktü. Pozitif olan hastaların her ikisinde de ateş, burun akıntısı ve öksürük bulguları mevcuttu. Bir bebeğin ailesinde grip öyküsü vardı. Ancak, İnfluenza A-H1N1 taramaları negatif idi. Fizik muayenelerinde üst solunum yolu infeksiyonu bulguları ile birlikte hafif taşipne (dk. solunum sayısı 64 ve 68) mevcuttu. Ancak, akciğer muayene bulguları normaldi. Laboratuvar bulgularında kan sayımı, biyokimya (kan şekeri, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyonları) ve CRP düzeyleri normal sınırlardaydı. Her iki bebeğe tedavi olarak 7 gün oseltamivir tedavisi ve 5 gün ampicilin + gentamisin verildi. Her iki hastada tedavi sonrası komplikasyonsuz olarak taburcu edildi.

Çalışmamızda ilginç olarak grip benzeri yakınmaları olan, ancak H1N1 PCR RNA antijeni negatif saptanan iki ayrı bebeğin aile yakınlarından yapılan taramalarda, bir bebeğin annesinde diğeri bebeğin ise kardeşinde H1N1 PCR RNA antijeni pozitif saptandı.

Doğum öncesi gribal semptomları olan annenin, doğum sonrası solunum yetersizliği bulguları gelişmesi üzerine yoğun bakım ünitesine alınarak oseltamivir ve nonspesifik antibiyotik tedavisi başlandı. Ancak, doğumdan 48 saat sonra anne yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) nedeni ile kaybedildi. Doğum öncesi alınan burun sürüntü örneğinde H1N1 PCR pozitif saptandı. Kaybedilen annenin bebeğinde bakılan H1N1 PCR RNA antijeni negatif ve klinik bulgu olmaması nedeniyle normal izlem yapıldı. Bebek sorunsuz olarak yaşamının 6. gününde taburcu edildi.

## TARTIŞMA

İnfluenza, yaşamın ilk 6 ayında ve yenidoğan döneminde ender olarak görülmektedir. Hastalığın anneden transplasental olarak geçen antikorlar ile özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde anne sütünün anti-enfektif özellikleri sayesinde genellikle hafif seyirli geçirildiği düşünülmektedir. Ayrıca bu dönemde hastalıklı yetişkin ve çocukların bebeklerle yakın teması azaldığından bulaşma riski daha azdır. Ancak, bazen ani başlangıçlı infeksiyonda yüksek ateş ve solunum yolu semptomları gelişebilmekte ve bakteriyel sepsis ile karışabilmektedir<sup>(9,12-14)</sup>.

Tanı genellikle klinik ve fizik muayene bulguları ile birlikte virüsün burun sekresyonlarından tespiti ile kesinleştirilir. Tanıda PCR ile RNA tespiti en duyarlı yöntemdir. (özgüllük % 40-70, özgünlük % 99). İnfluenza A-H1N1 tedavisinde büyük çocuklarda ribavirin, matriks 2 (M2) protein inhibitörleri ve nörominidaz inhibitörleri gibi farklı anti-viral ilaçlar kullanılmasına rağmen yenidoğanlarda, sütçocuklarında, gebelik ve süt verme döneminde bu ilaçların etkinliği ve güvenilirliği sınırlıdır. Ayrıca havyan çalışmalarında ribavirin ve M2 inhibitörlerinin teratojenik etkileri saptanmıştır<sup>(15)</sup>. Nörominidaz inhibitörleri olan oseltamivir ve zanamivir ise hem influenza A'ya hem de influenza B infeksiyonlarında etkilidir. Diğer anti-viral ilaçlarda olduğu gibi semptomlar başladıktan sonraki ilk 48 saat içinde tedaviye başlanması halinde hastalık süresini kısaltırlar. Nöraminidaz inhibitörleri profilaksi amacı ile temas sonrası sonraki ilk 48 saat içinde hem yetişkinlerde hem de çocuklarda kullanılabilir. Nöraminidaz inhibitörleri ile ilgili hayvan çalışmalarında plasentadan ve anne sütünden geçtiği gösterilmiş fakat teratojenik etki tespit edilememiştir. İnsanlarda ise hamilelikte

ve süt verme döneminde güvenilirlikleri ve etkinlikleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır<sup>(16)</sup>.

Pediyatrik yaş grubunda influenza ve komplikasyonlarından ölüm en sık sütçocukluğu döneminde olmaktadır<sup>(9,12-14)</sup>. Modern yenidoğan tıbbının gelişiminden önce de 3 kez (1918, 1957 ve 1968 yıllarında) influenza pandemisi gelişmiş ve bu dönemlerde influenza virüsünün gebe kadınlarda preterm doğuma neden olduğu, yenidoğan bebeklerde ise yüksek mortaliteye sahip olduğu bildirilmiştir<sup>(17)</sup>.

Günümüzde yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde toplumsal kaynaklı mevsimsel grip salgını ile eş zamanlı olarak yenidoğan bebeklerde grip vakaları bildirilmiştir. Bu bildirimlerde özellikle prematüre bebeklerde ölümcül olabileceği saptanmıştır. Cunney ve ark. 27. gebelik haftasında doğan bir preterm bebeğin influenzaya bağlı gelişen hemofagositoz nedeniyle kaybedildiğini saptamışlardır<sup>(6)</sup>. Glazen ve ark.<sup>(9)</sup> ise annesinde postpartum 6. günde influenza A infeksiyonu gelişen ve influenzaya bağlı pnömoni nedeniyle ölen 11 günlük bir term bebek bildirmişlerdir. Neonatal ünitelerde toplumsal kaynaklı mevsimsel influenza A'nın nazokomiyal yayılımı ile ilgili sınırlı sayıda bildirimler mevcuttur. Toplumda mevsimsel grip epidemisi saptanan dönemlerde yapılan çalışmalarda YYBÜ de yatan bebeklerde bir çalışmada 95 bebeğin 30'unda<sup>(7)</sup> diğer bir çalışmada ise 54 bebeğin 19'unda<sup>(6)</sup> influenza A varlığı saptanmış. Vakaların çoğunun asemptomatik olduğu, yalnızca bir preterm bebekte ölüm gerçekleştiği, diğer bebeklerin ise sorunsuz olarak iyileştikleri bildirilmiştir. Mekanik ventilasyon, ikiz gebelik, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının infeksiyon gelişimi için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.

İnfluenza A-H1N1'in 2009 yılı pandemisinde sınırlı sayıda da olsa yenidoğan vakaları bildirilmiştir. Tayland'dan bildirilen bir yenidoğan bebeğin; annesinde 31. gebelik haftasında İnfluenza A-H1N1 infeksiyonuna bağlı kardiyopulmoner yetersizlik gelişmesi nedeniyle sezaryen ile doğumun gerçekleştiği, PCR RNA antijeni pozitif saptanan bebeğin doğumdan itibaren oseltamivir tedavisi başladığı, postnatal 2. günde pulmoner belirtiler ve akut böbrek yetersizliği geliştiği, 7. günde bulguları gerileyen bebeğin 28 günlükken taburcu edildiği, annenin ise doğumdan 7 gün sonra solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi-

ği bildirilmiştir <sup>(11)</sup>. Ülkemizden Sert ve ark. <sup>(10)</sup> ise ailesinde grip benzeri semptomları olan 6 günlük, ateşli bir yenidoğanda, İnfluenza A-H1N1'e bağlı ilk neonatal interstisyel pnömoni vakasını bildirmiştir. Gebelerdeki ve postpartum dönemdeki kadınlardaki immünolojik değişiklikler, artmış solunum gereksinimi, azalmış fonksiyonel residüel kapasite ve onkotik basınç bu bireyleri hem enfeksiyona hem de ağır solunumsal komplikasyonlara karşı daha duyarlı hale getirmektedir <sup>(18,19)</sup>. Yapılan bir çalışmada H1N1'e bağlı olarak hamile kadınların hastaneye yatışlarında 7.2 kat, yoğun bakıma yatışlarında ise 4.3 kat artış saptanmıştır <sup>(19)</sup>. 2009 yılı pandemi dönemi içinde New York yoğun bakım servislerine H1N1 antijeni pozitif 17 gebe ve postpartum dönemde kadın kabul edildiği, 2 anne ile 1 yenidoğan bebek öldüğü ve 1 ölü doğum gerçekleştiği bildirilmiştir <sup>(20)</sup>.

Çalışmamızda tüm bebekler term ve doğum ağırlıkları gebelik haftasına göre uygun sınırlarda idi. Tedavi süresince herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve mekanik ventilatör desteğine gereksinim duyulmadı. Kaybedilen vakamız olmadı. Ancak, çalışmamızda H1N1 pozitif saptanan bir annenin doğum sonrası solunum yetersizliği nedeniyle kaybedilmiş olması, bildirilen iki çalışma ile benzerlik gösteriyordu.

Yenidoğan döneminde yüksek ateş, solunum sıkıntısı gibi belirtiler nedeni ile bakteriyel hastalıkların dışlanamaması, antibiyotiklerin gereksiz kullanımına neden olabilmektedir. Tüm bu nedenlerle hem epidemilerde hem de pandemilerde enfeksiyonun yayılmasını önleyen önlemler en önemli ve en etkili yöntem gibi görünmektedir. Bunlar: 1. El yıkama ve sekresyonların kontrolü, 2. Hızlı taramalar ile hızlı tanı ve erken tedavi, 3. Anti viral profilaksi, 4. Bebeğin bakımı ile ilgilenen kişilerin aşılmasıdır. Şüpheli semptomlar varlığında kesinlikle en hızlı şekilde tanı testleri yapılmalı ve testler sonuçlanıncaya kadar profilaktik tedavi başlanmalıdır.

İnfluenza aşılması, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda etkili ve güvenli bir korunma yöntemi olup, 6 ayıktan itibaren uygulanabilmektedir. İnaktive olan bu aşının kullanımı, gebelik ve süt verme döneminde güvenilirdir <sup>(16)</sup>. Hamilelik döneminde hücrel immünite baskılandığı için viremi sıklığı ve yayılımı daha fazla olduğundan <sup>(21)</sup> influenza enfeksiyonunun morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu nedenle

grip pandemisi ya da epidemisi dönemlerinde hamilere, lohusalara ve ev içinde bebekle temasta olan kişilere aşılama önerilmektedir <sup>(22,23)</sup>. Aşılama sonrası oluşan antikorlar ilk 6 boyunca bebeği de korumaktadır. Yenidoğan bakımı ile ilgilenen personelin (doktor, hemşire, yardımcı personel) aşılması da epidemi ve pandemiler sırasında nazokomiyal bulaşma ve yayılmayı önleyecektir. Acil birimimize başvuran H1N1 şüpheli yenidoğanlar hızlı test ile örnek alındıktan sonra yenidoğan ünitemize yatırıldı ve test sonuçlanıncaya kadar oseltamivir profilaksisi başlandı. Şüpheli ya da kanıtlanmış H1N1'li gebelerin bebeklerinde ve şüpheli semptomları olan tüm yenidoğanlarda Center of Disease Control-CDC'nin standart önerileri uygulandı <sup>(24-26)</sup>. Pandemi sırasında ünitemizdeki çalışanlarda hem H1N1'e karşı hem de mevsimsel influenzaya karşı aşılama oranı % 70 idi.

Yenidoğan dönemindeki bebeklerde, gebe ve lohusa kadınlarda şüpheli ya da kanıtlı H1N1 durumunda CDC önerileri aşağıda sunulmuştur <sup>(24-26)</sup>.

#### **H1N1 şüpheli ya da kanıtlı gebelerde yaklaşım;**

- H1N1 şüpheli ya da kanıtlı gebe ise hastaneye yatırılarak antiviral tedavi başlanır.
- Damlacık izolasyonu kurallarına uyulur ve el hijyenine dikkat edilir.
- Beş gün antiviral tedavi verilir.
- Komplikasyon yoksa taburcu edilir.

#### **H1N1 şüpheli ya da kanıtlı lohusalarda yaklaşım**

**I. Basamak:** Aşağıdaki koşullar sağlanana dek bebek ayrı bir odada ya da aynı odada 1 metre kadar uzaklıkta izole edilir. Bu süre içinde uygun yöntemlerle sağılan süt bebeğe verilir.

- a. Annenin antiviral tedaviyi 48 saattir alıyor olması,
- b. Antipiretik kullanmadığı halde annenin son 24 saat içinde ateşinin yükselmemiş olması,
- c. Annenin kendi öksürük ve sekresyonlarını kontrol edebiliyor olması,

şartları sağlanıncaya anne ile yenidoğan bebeği arasındaki izolasyon önlemleri kaldırılır.

**II. Basamak:** Anne I. basamak sonunda semptomların başlangıcından sonraki 7 gün veya semptomlar geçtikten sonra 24 saate kadar maske kullanarak ve el hijyenine dikkat ederek bebeğini emzirebilir.

Doğumdan önceki 2 gün ile doğumdan sonraki 7 gün içinde annesinde gribal semptomlar başlayan bebekler potansiyel enfekte kabul edilir. Bu bebekler hastalık bulguları açısından (apne, sepsise bağlı hipotermi ya da hipertermi, taşipne, siyanoz, letarji, beslenmede bozulma) yakın izlenir. Herhangi semptom ya da bulgu ortaya çıkarsa H1N1 ve diğer infeksiyon kontrol testleri yapılarak tedavi başlanır.

### H1N1 şüpheli ya da kanıtlı yenidoğan bebeklerde yaklaşım

- Şüpheli ya da kanıtlanmış H1N1 vakaları hastaneye yatırılır.
- Damlacık izolasyonu yapılır.
- Test sonuçlanana kadar oseltamivir 2x6 mg başlanır.
- Aile bireyleri taranır.

Sonuç olarak, kliniğimizde izlediğimiz influenza A-H1N1 vakalarının klinik tablolarının hafif olduğu saptandı. Bu durumun intrauterin dönemde anneden geçen antikörlere, anne sütünden geçen anti-enfektif maddelere, erken başvuru süresine ve erken tedavi başlama zamanına bağlı olduğu düşünüldü. İnfluenza hastalığı ve önlemleri konusunda toplumun, ailelerin ve özellikle sağlık çalışanlarının doğru şekilde bilgilendirilmesi tüm yaş gruplarında mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Günümüzde yaşadığımız influenza A-H1N1 pandemisi ile ilgili olarak yenidoğan dönemindeki bebeklerin hastalıktan nasıl etkilendiklerinin belirlenmesi ve mevcut uygulanan tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesi için daha geniş vaka serilerinin olduğu çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

### KAYNAKLAR

1. **Glezen WP.** Influenza viruses. In: Feigin R, Cherry JD, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1998:2024-41.
2. **Teo SS, Nguyen Van Tam JS, Booy R.** Influenza burden of illness, diagnosis, treatment and prevention: what is the evidence in children where are the gaps? *Arch Dis Child* 2005;90: 532-6. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2004.051896> PMID:15851443 PMCID:1720404
3. **Woods CR, Abramson JS.** The next influenza pandemic: will we be ready to care for our children? *J Pediatr* 2005;147:147-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.04.066> PMID:16126039
4. World Health Organization: World now at the start of 2009 influenza pandemic, WHO, Director-General statement to the press. (<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/> 2009).
5. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza Activity-United States, August 30, 2009-March 27, 2010, and Composition of the 2010-11 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:423-30. PMID:20395936
6. **Cunney RJ, Bialachowski A, Thornley D, Smaill FM,**

- Pennie RA.** An outbreak of influenza A in a neonatal intensive care unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2000;21:449-54. <http://dx.doi.org/10.1086/501786> PMID:10926394
7. **Sagrera X, Ginovart G, Raspall F, Rabella N, Sala P, Sierra M et al.** Outbreaks of influenza A virus infection in neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:196-200. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200203000-00007> PMID:12005081
8. **Wilkinson DJ, Butttery JP, Andersen CC.** Influenza in the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology* 2006;26:772-6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211625> PMID:17122787
9. **Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA.** Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1065-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199711000-00012> PMID:9384341
10. **Sert A, Yazar A, Odabaş D, Bilgin H.** An usual cause of fever in a neonate: Influenza A (H1N1) virus pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:734-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21245> PMID:20575093
11. **Dulyachai W, Makkoch J, Rianthavorn P, Changpinoy M, Prayangprecha S, Payungporn S, et al.** Perinatal pandemic (H1N1) 2009 infection, Thailand. *Emerging Infectious Diseases* 2010;16:343-44. PMID:20113578 PMCID:2958034
12. **Munoz FM.** Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:99-104. [http://dx.doi.org/10.1016/S1526-0542\(03\)00027-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1526-0542(03)00027-7)
13. **Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR.** Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis* 1980;142:844-9. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/142.6.844> PMID:7462695
14. **Kao HT, Huang YC, Lin TY.** Influenza A virus infection in infants. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:105-8. PMID:10917880
15. National Institute for Clinical Excellence. Full guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. Available from [http://www.nice.org.uk/pdf/58\\_Flu\\_fullguidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/58_Flu_fullguidance.pdf).
16. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. July 13, 2007; 56(RR06):1-54.
17. **Reid A.** The effects of the 1918-1919 influenza pandemic on infant and child health in Derbyshire. *Med Hist* 2005; 49:29-54. PMID:15730129 PMCID:1088249
18. **Louie K, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA.** California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2009;362:27-35. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0910444> PMID:20032319
19. **Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, et al.** Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women: New York City, May-June 2009. *Obstet Gynecol* 2010;115:717-26. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d57947>
20. Centers for Disease Control and Prevention. 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) in Pregnant Women Requiring Intensive Care-New York City, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. March 26, 2010;59:321-6.
21. **Purtillo DT, Hallgren HM, Yunis EJ.** Depressed maternal lymphocyte response to phytohaemagglutinin in human pregnancy. *Lancet* 1972;1:769.DOI:10.1016/S0140-6736(72)90522-3.
22. **Fioree AE, Shay DK, Haber P, et al.** Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* 2007;56:1-54.
23. World Health Organization: WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance: Considerations regarding 2009 H1N1 influenza in intrapartum and postpartum hospital settings.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for prevention and control of influenza in the peri and postpartum settings.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnant women with influenza A (H1N1): considerations for clinicians.