

Çocuklarda Pandemik 2009 İnfluenza A (H1N1) Enfeksiyonu

Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Children

**Deniz Çakır,
Solmaz Çelebi,
Mustafa Hacımustafaoğlu,
Enes Salı*, Taner Özgür****

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Çocuk Gastroenteroloji
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Deniz Çakır,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Görükle, Bursa, Türkiye
Tel: +90 224 295 04 26
Faks: +90 224 442 87 49
E-posta: denizcakir20@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 11/04/2011

Kabul Tarihi/Accepted: 12/07/2011

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Giriş: Kasım-Aralık 2009 tarihleri arasında influenza benzeri hastalık tanımına uyan ve pnömoniyle gelişen, hastaneye yatırılan 68 olgu ile ilgili deneyimlerimizin paylaşılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kanıtlanmış pandemik 2009 influenza pozitif olgular ile negatif olgular klinik belirti ve bulgular, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme sonuçları, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri, almış oldukları tedaviler ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Pozitif olgularda 5 yaş üstü olgu sayısı aynı yaş grubundaki negatif olgulara göre anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0,004$). Pozitif olguların %78,8'inin, negatif olguların %68,8'inin altta yatan hastalığı vardı ($p=0,57$). Pozitif grupta ishal görülme oranı negatif gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,02$). Mevsimsel influenza aşılama oranlarının düşüklüğü dikkat çekiciydi. Her iki grup arasında aşılama oranları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,99$).

Sonuç: Hastalığın ciddiyeti pozitif ve negatif olgularda benzer seyretmiştir. Her iki grupta da altta yatan hastalığı olanların oranının yükseldiği dikkat çekmektedir. (*Güncel Pediatri 2011; 9: 53-9*)

Anahtar kelimeler: Pandemik 2009 influenza A, çocukluk çağı, pnömoni

SUMMARY

Introduction: The aim of this study is to share our experience of sixty-eight pediatric hospitalizations associated with influenza-like illness and pneumonia between November, 2009 and December, 2009.

Materials and Methods: Clinical signs and symptoms, laboratory and radiological results, length of stay in hospital and intensive care unit, treatments and complications were compared in laboratory confirmed pandemic influenza A positive and negative cases.

Results: There was no significant difference in gender distribution between the two groups. The number of positive cases in patients over 5 years of age were significantly higher than the same age group in negative patients ($p=0.004$). There were underlying health conditions in 78.8% of the positive cases and in 68.8% of the negative cases ($p=0.57$). The incidence of diarrhea in positive group was significantly higher than in the negative group ($p=0.02$). Low immunization rates of the seasonal influenza vaccine were remarkable in each group. There was no significant difference in vaccination rates between the two groups ($p=0.99$).

Conclusions: The severity of the disease remained similar in patients with positive and negative groups. In both groups, the high ratio of those having an underlying disease was noteworthy. (*Journal of Current Pediatrics 2011; 9: 53-9*)

Key words: Pandemic 2009 influenza A, childhood, pneumonia

Giriş

İnsanoğlu son yüzyılda toplam üç adet influenza pandemisi deneyimi yaşamıştır. Mevsimsel influenza salgınları hemen her zaman kış aylarında görülebilmesine karşın pandemik influenza salgınları birkaç on yılda bir gerçekleşmiştir. Bunlardan 1918 yılında gerçekleşen pandemide bir yıl içinde kırk milyondan fazla kişi hayatını kaybetmiştir. Mart 2009 tarihinde pandemik 2009 influenza A virüs enfeksiyonu salgını Meksika'da tespit edilmiş olup ardından birçok ülkede olgular görülmüştür (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Haziran 2009 tarihinde pandemik alarm seviyesini en yüksek seviye olan faz 6 düzeyine çıkarmıştır (3).

Ekim 2009 tarihi itibarıyla tüm dünyada, 191 ülkede, 375000 laboratuvar yöntemi ile tespit edilmiş pandemik 2009 influenza A olgusunda, 4500'den fazla sayıda ölüm bildirilmiştir (4). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre 5 Aralık 2009 tarihi itibarıyla laboratuvar kanıtı toplam 9630 olguda pandemik 2009 influenza A saptanmış olup olguların 272'si kaybedilmiştir. Sıfır-dört yaş arası 30, 5-24 yaş arası ise 59 olgu hayatını kaybetmiştir (5).

Bu çalışmada influenza benzeri hastalık tanımına uyan ve pnömone tanısıyla hastaneye yatırılan olgularla ilgili deneyimlerin paylaşılması amaçlanmıştır. Kanıtlanmış pandemik 2009 influenza A pozitif olgular ile negatif olgular klinik, laboratuvar ve radyolojik sonuçlar, hastanede yatış süreleri, almış oldukları tedaviler ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 29 Ekim 2009 ile 31 Aralık 2009 tarihleri arasında toplum kaynaklı influenza benzeri hastalık tanısı alıp pnömone gelişen 28 gün-18 yaş arası çocuklar dahil edildi. Tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Yerel etik kurul onayı alındı. Laboratuvar kanıtı pandemik 2009 influenza A tanılı 3 yenidoğan hasta ve hastaneden edinilmiş pandemik 2009 influenza A tanısı alan 4 hematolojik maligniteli hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaneye başvurudan 48 saat sonra gelişen pandemik 2009 influenza A enfeksiyonu hastaneden edinilmiş olarak kabul edildi. İnfluenza benzeri hastalık tanısı Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kriterlerine göre 38°C ve üzeri aksiller ateş ile birlikte öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ağrısı, baş ağrısı, kusma, ishal gibi klinik bulguların en az birisinin olması ile konuldu (9). Pnömoni tanısı DSÖ'nün hazırladığı rehber doğrultusunda klinik ve göğüs radyografisi bulguları ile birlikte değerlendirilip konuldu (10). Hastaların tıbbi kayıtları incelenerek hazırlanan olgu formları dolduruldu.

Olguların demografik, klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar, epidemiyolojik ve radyolojik verileri bu formlardan

yararlanılarak değerlendirildi. Olgular mevsimsel influenza ve pnömokok aşılama durumu, altta yatan hastalık, hastanede yatış süresi, almış olduğu tedavi ve tedavi süresi, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi ile mortalite oranları açısından değerlendirildi. Olguların başvuru sırasında çekilen göğüs radyografileri bağımsız bir pediatrik radyolog tarafından olguların tanısından habersiz olarak değerlendirildi. Hastaneye influenza benzeri hastalık tablosu ile yatırılan her hastadan CDC kriterlerine uygun bir şekilde nazofarengeal sürüntü örnekleri alındı. Örnekler DSÖ tarafından referans laboratuvar olarak kabul edilen İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji laboratuvarına gönderildi. Örnekler gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çalışıldı. Sonuçlar İl Sağlık Müdürlüğü vasıtası ile yazılı olarak öğrenildi. Olgulardan alınan kan ve plevral sıvı kültürleri için BACTEC peds plus/F (BD, Sparks, MD) kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

SPSS 16.0 for Windows istatistik programı kullanarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare testi ile araştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki fark student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi, $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$) alındı.

Bulgular

Çalışmaya 29 Ekim 2009 ile 31 Aralık 2009 tarihleri arasında toplum kaynaklı influenza benzeri hastalık tanısı ile yatırılan pnömone toplam 68 hasta dahil edildi, bunların 36'sında (%53) pandemik 2009 influenza A pozitif saptandı. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu içinde pandemik 2009 influenza A olgusu ilk defa 29 Ekim 2009 tarihinde saptanırken iki aylık süre içinde son pozitif olgu 11 Aralık 2009 tarihinde saptandı.

Demografik Özellikler

Pandemik 2009 influenza A pozitif olguların %33,3'ünün, negatif olguların ise %46,9'unun cinsiyeti kız idi. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Pandemik 2009 influenza A pozitif olguların yaş ortalaması 98,5±58,4 ay iken negatif olguların yaş ortalaması 53,5±53,7 ay idi. Pozitif olguların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,02$). Yaş dağılımı açısından gruplar üç alt gruba ayrılıp karşılaştırıldığında pozitif grupta 5 yaş üstü çocuk sayısı negatif gruba göre

anlamli oranda yüksek bulundu ($p=0,004$) (Tablo 1). Pozitif grupta mevsimsel influenza aşısı yaptıranların sayısı 6 (%16,7) iken negatif grupta 5 (%15,6) idi ($p=0,99$). Negatif grupta 7 değerli pnömokok aşısı yaptıranların sayısı 12 (%37,6) iken, pozitif grupta 1 (%2,8) saptandı, aradaki fark anlamli bulundu ($p=0,001$). Pozitif grupta 23 değerli pnömokok aşısı yaptıranların sayısı 6 (%16,6) iken negatif

grupta 3 (%9,3) idi ($p=0,9$). Pandemik 2009 influenza A pozitif olguların 28'inin (%77,8), negatif olguların ise 22'sinin (%68,8) altta yatan bir hastalığı vardı ($p=0,57$) (Tablo 1). Her iki grup arasında son 7 gün içinde influenza benzeri hastalık belirtileri gösteren kişiyle temas öyküsü açısından fark saptanmadı ($p=0,96$).

Tablo 1. Pandemik influenza A pozitif ve negatif hastaların demografik özellikleri

	H1N1 pozitif n=36	H1N1 negatif n=32	p
Cinsiyet (erkek), n (%)	24 (66,7)	17 (53,1)	0,37
Yaş (ay), ort ±SS	98,5±58,4	53,5±53,7	0,002
Yaş (yıl), n (%)			
<2	4 (11,1)	12 (37,6)	0,7
2-4,9	6 (16,7)	10 (31,2)	0,039
5-18	26 (72,2)	10 (31,2)	0,004
Önceden sağlıklı olanlar, n (%)	8 (22,2)	10 (31,2)	
Alta yatan hastalık, n (%)	28 (77,8)	22 (68,8)	0,57
Nöromusküler hastalık	7 (19,4)	3 (9,3)	
Kronik böbrek hastalığı	6 (16,6)	3 (9,3)	
Kronik akciğer hastalığı	4 (11,1)	4 (12,6)	
Konjenital kalp hastalığı	3 (8,3)	3 (9,3)	
İmmün yetmezlik	2 (5,6)	2 (6,2)	
Malignite	2 (5,6)	2 (6,2)	
Kollajen doku hastalığı	2 (5,6)	-	
Obezite	1 (2,8)	-	
Hematolojik hastalık	1 (2,8)	2 (6,2)	
Doğumsal metabolik hastalık	-	1 (3,2)	
Akondroplazi	-	1 (3,2)	
İzole özofagus atrezisi	-	1 (3,2)	

ort ±SS: ortalama±standart sapma

Tablo 2. Pandemik influenza A Pozitif ve negatif hastaların klinik özellikleri

	H1N1 pozitif n=36	H1N1 negatif n=32	p
Ateş (°C), ort±SS	38,2±0,7	38,3±0,9	0,7
Ateş (°C), n (%)			
<38	6 (16,7)	8 (25)	0,33
38-38,9	22 (61,1)	13 (40,6)	0,24
≥39	8 (22,2)	11 (34,4)	0,99
Belirti ve bulgular, n (%)			
Ateş	35 (97,2)	30 (93,8)	0,59
Öksürük	31 (86,1)	25 (78,1)	0,58
Baş ağrısı	9 (25)	2 (6,3)	0,07
Boğaz ağrısı	8 (22,2)	3 (9,4)	0,26
Kas ağrısı	7 (19,4)	7 (21,9)	0,99
Burun akıntısı	9 (25)	10 (31,3)	0,76
Solumun sıkıntısı	15 (41,7)	20 (62,5)	0,14
Kusma	13 (36,1)	10 (31,3)	0,86
İshal	11(30,6)	2 (6,3)	0,02

ort ±SS: ortalama±standart sapma

Pandemik 2009 İnfluenza A Olgularının Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçları

Pozitif grupta 1 (%2,7) olguda, negatif grupta ise 2 (%6,2) olguda başvuru anında ya da öncesinde ateş öyküsü yoktu. Her iki grup başvuru belirtileri açısından karşılaştırıldığında pozitif grupta ishali olgu sayısı, negatif gruba göre anlamli olarak yüksek bulundu ($p=0,02$) (Tablo 2).

Pandemik 2009 influenza A pozitif olguların beyaz küre ve nötrofil sayılarının ortanca değeri negatif gruba göre anlamli oranda düşük bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,004$). Beyaz küre sayıları gruplara ayrıldığında pozitif gruptaki lökopenik (beyaz küre<5000) olguların sayısı negatif gruba göre anlamli olarak fazla saptandı ($p=0,003$). Gruplar ara-

Tablo 3. Pandemik influenza A pozitif ve negatif hastaların laboratuvar bulguları

	H1N1 pozitif n=36	H1N1 negatif n=32	p
Beyaz küre sayısı *			
Ortanca	4885	9205	0,001
Dağılım	920-56900	2020-29500	
Beyaz küre sayısı *, n (%)			
<5000	18 (50)	4 (12,5)	0,003
5000-14999	12 (33,3)	20(62,5)	0,98
≥15000	6 (16,7)	8 (25)	0,03
Nötrofil sayısı *			
Ortanca	3200	5460	0,004
Dağılım	320-55400	310-24400	
Lenfosit sayısı *			
Ortanca	1135	1755	0,06
Dağılım	316-5440	268-12600	
Monosit sayısı *			
Ortanca	507	750	0,1
Dağılım	0-2400	81-3390	
Trombosit sayısı *			
Ortanca	217000	235000	0,53
Dağılım	275000-754000	14000-699000	
CRP ^			
Ort±SS	5,1±7,08	4,05±5,93	0,5
Ortanca	1,65	1,42	0,7
Dağılım	0,3-27,5	0,3-28,5	
<0,5	13 (36,1)	4 (12,5)	0,01
0,5-3,9	10 (27,8)	18 (56,2)	0,22
≥4	13 (36,1)	10 (31,2)	0,3

*: mm³te , ^ :mg/dL, ort ±SS: ortalama±standart sapma

Tablo 4. Yoğun bakım ünitesine yatan pandemik influenza A pozitif ve negatif hastaların özellikleri			
	H1N1 pozitif n=36	H1N1 negatif n=32	p
Toplam yatış (gün)			
Ortanca	7,5	8	0,58
Dağılım	4-29	3-49	
YBÜ'ye yatış, n (%)	8 (22)	12 (37)	0,62
YBÜ Yatış (gün)			
Ortanca	11,5	10	0,14
Dağılım	7-29	5-49	
Mekanik ventilasyon, n (%)	1 (2,7)	4 (12,5)	
Mortalite, n (%)	1 (2,7)	3 (9,3)	
Hastaneye başvuru süresi (gün)			
Ortanca	3	2	0,08
Dağılım	1-8	1-14	

sında CRP değeri ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmazken, pozitif grupta CRP değeri negatif olanların sayısı, negatif gruba göre anlamlı olarak fazla saptandı (p=0,01) (Tablo 3). Negatif grupta olan 1 (%3,2) olguda kan kültüründe *Streptococcus pneumonia* üremesi saptandı.

Her iki grupta, başvuru klinik belirti ve bulguları, ateş yüksekliği, hastanede toplam kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi, yoğun bakım yatış oranları Tablo 2 ve Tablo 4'te görülmekte olup pozitif ve negatif grup arasında istatistiki olarak fark saptanmadı. Pozitif grupta olguların 15'i (%46,8) nazal oksijen ihtiyacı duyarken negatif grupta 18 (%56,2) hasta nazal oksijen ihtiyacı duydu. Pozitif grupta 1 (%2) olgu toplam 9 gün mekanik ventilasyonda kalırken negatif grupta mekanik ventilasyon alan toplam 4 olgunun ortanca değeri 5,5 gün saptandı. Negatif olgularda en kısa mekanik ventilasyon süresi 1 gün iken en fazla mekanik ventilasyonda kalış süresi ise 21 gün olarak saptandı. Mortalite, pozitif grupta 1 (%2,7) olguda görülürken negatif grupta 3 (%9,3) olguda saptandı. Pozitif grupta 8 aylık, Down sendromu, endokardiyal yastık defekti, perikardiyal efüzyon tanıları ile yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan kız hastaya mekanik ventilasyon uygulandı, antibiyotik ve oseltamivir tedavisi alan hasta yatışının 9. gününde kaybedildi. Negatif grupta ise pnömoni nedeniyle YBÜ'ye yatırılan, bilinen altta yatan kronik hastalığı olmayan 5 yaşındaki erkek hastanın kan kültüründe *Streptococcus pneumonia* üremesi saptandı. Hasta mekanik ventilasyonda iken gelişen Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) nedeniyle yatışının 5. gününde kaybedildi. 6 aylık konjenital kalp hastalığı olan diğer olgu ise mekanik ventilasyonda iken gelişen ventriküler fibrilasyon nedeniyle yatışının 8. gününde kaybedilirken, yine altta yatan hastalığı olmayan 17 aylık erkek hasta, kardiyopulmoner arrest ve lobar pnömoni nedeniyle yatırılırken, izlemde ARDS gelişen hasta yatışının 8. gününde kaybedilmiştir.

Hastaneye başvuru süresi ile yoğun bakım ünitesine yatış ya da mortalite arasında bir bağlantı istatistiki olarak saptanmamıştır (Tablo 4).

Antiviral tedavi olarak oseltamivir ilk 48 saat içinde pozitif gruptaki hastaların 35'ine (%97) negatif grupta ise olguların tamamına verildi. Pozitif gruptaki olguların tamamı antibiyotik tedavisi alırken negatif gruptaki hastaların 31'ine (%96) antibiyoterapi başlandı. Her iki grupta da antibiyotik ve antiviral tedavi ortanca süreleri sırasıyla 10 ve 5 gün saptandı. Antibiyotik ve antiviral tedavi süreleri arasında istatistiki fark saptanmadı (sırasıyla p=0,5, p=0,33).

Radyolojik Değerlendirme

Bilateral interstisyel infiltrasyon varlığı, pozitif grupta 17 (%80,5) olguda görülürken negatif grupta 13 (%81,2) olguda saptandı. Pozitif grupta yoğun bakıma yatan hastalarda en sık radyolojik akciğer bulgusu (n=4, %50) bilateral buzlu cam görünümü iken, negatif grupta en sık (n=5, %42) bilateral interstisyel infiltrasyon saptandı.

Tartışma

Bu çalışmada Kasım-Aralık 2009 tarihleri arasında pandemik 2009 influenza A ön tanısı ile hastaneye yatırılan toplam 68 pnömonili olgu değerlendirilmiş olup, laboratuvar kanıtı pozitif olgularla negatif olguların karşılaştırılması yapılmıştır. Kanıtı pandemik 2009 influenza A pozitif olgular ile negatif olgular karşılaştırıldığında cinsiyet ve altta yatan hastalık yönünden fark bulunmamıştır.

Yaş ortalaması kanıtı pandemik 2009 influenza pozitif grupta 98,5±58,4 ay olup negatif gruba göre anlamlı oranda yüksekti, bu grupta olguların %72,2'si 5-18 yaş grubunda idi.

Pandemik 2009 influenza A ile mevsimsel influenza olgularını karşılaştıran İngiltere'den yapılan bir çalışmada ortanca yaş sırasıyla 9 yıl ve 2,7 yıl olarak saptanmıştır (11). Kanada'da yapılan bir çalışmada ise pandemik 2009 influenza A ve 2004-2009 arası mevsimsel influenza olgularının karşılaştırılmış, ortanca yaş sırasıyla 6,4 yıl ve 3,3 yıl (p<0,001) saptanmıştır (12). Olgu serisindeki yaş grubu ortalamaları arasındaki anlamlı farklılık bu çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Pozitif grupta 5-18 yaş grubundaki anlamlı farklılık; okul gibi toplu yaşanan yerlerde virüse maruz kalınması, daha önceki yıllarda geçirilen influenza hastalığına karşı oluşan antikorların ya da çapraz reaksiyonla oluşan antikorların pandemik 2009 influenza A'ya karşı koruyucu olmaması ile de açıklanabilir (13,14,15). Bununla birlikte hastaneye yatırılan 5-18 yaş grubundaki olguların yüksek oranını açıklayabilmek için toplumsal epidemiyolojik verilere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada pandemik 2009 influenza A pozitif olgularında, altta yatan hastalık varlığı %77,8 olup, önceki çalışma-

lara göre altta yatan hastalık oranı daha yüksek bulunmuştur (16,17). Pandemik 2009 influenza A olgularının mevsimsel influenza olguları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, pozitif olguların %79'unun altta yatan bir hastalığı varken bunların büyük kısmını astım oluşturmaktadır (12). Pozitif grupta, altta yatan hastalık olarak en sık %19,4 ile nöromuskuler hastalık, %16,6 ile kronik böbrek hastalıkları saptanırken; negatif grupta en sık %12,6 ile kronik akciğer hastalığı saptanmıştır. Pandemik 2009 influenza A ve mevsimsel influenza ile ilgili yapılan çalışmalarda altta yatan hastalık olarak en sık kronik akciğer hastalıkları ve nörolojik hastalıklar saptanmıştır (8,11,12,16,18). Bu çalışmaya benzer sayıda Avustralya'dan bildirilen pandemik 2009 influenza A pozitif 43 olguluk bir çalışmada ise altta yatan hastalık tablosunun geniş bir yelpazede dağıldığını ve birbirine yakın oranlarda olduğu görülmektedir (19). Bu çalışmada, altta yatan hastalıkların çeşitliliği ve oranların birbirine yakınlığı olgu sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Mevsimsel influenza aşılama oranları açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmazken, 7 değerli pnömokok aşılama oranları negatif grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Negatif gruptaki bu farklılık, 7 değerli pnömokok aşısı uygulananların tamamının, 24 ay altında, yaşına uygun tam olarak aşılmasına bağlanmıştır. Çalışmada, her iki grubun büyük kısmını altta yatan hastalığı olanlar oluşturmasına rağmen, mevsimsel influenza aşılama oranlarının düşüklüğü dikkat çekiciydi. Kanada'da yapılan bir çalışmada olguların %17'si 2008-2009 mevsimsel influenza aşısı yaptırmış, bu hastaların %68'i altta yatan bir hastalığı olan gruptan saptanmıştır (20).

Hastaneye başvuru yakınmaları incelendiğinde her iki grupta da en sık yakınmalar ateş yüksekliği ve öksürük idi. Her iki grup arasında ateş ve öksürük yakınması açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Pandemik 2009 influenza A ve mevsimsel influenza ilgili yayınlar incelendiğinde başvuru yakınmaları oranları bu çalışmadaki bulgularla benzerlik göstermektedir (8,12,16,19,21). Her iki grup ishal yakınması oranları açısından karşılaştırıldığında pozitif gruptaki ishal görülme oranı negatif gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Pediatrik pandemik 2009 influenza A ile ilgili Kanada'da yapılan bir çalışmada olguların büyük bir kısmının gastrointestinal semptomlarla (ishal, kusma, dehidratasyon) hastaneye başvurduğu bildirilmektedir (20). Gastrointestinal semptomlar viral replikasyonun daha fazla olduğu olgularda gözlenmiştir (22,23). Salgın döneminde influenza benzeri hastalık tanımına uyan bir hastada, kesin tanı koymak için PZR sonucu için beklenen süre düşünüldüğünde, ishal varlığının tedavi başlamak için yardımcı bir belirti olduğu düşünülmelidir.

Pandemik 2009 influenza A değişik klinik bulgu ve belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Akut nekrotizan ensefalo-

pati, diabetik ketoasidoz koması, febril konvülsiyon, ensefalit, miyokardit, bakteriyel koenfeksiyonlar yayınlarda bildirilmiştir (19,24,25). Çalışmada bu hastalıklarla ilgili olgu saptanmazken, pandemik 2009 influenza pozitif, ağır kombine immün yetmezliği olan bir olguda hastalığın aktif döneminde çift taraflı parotit saptanmıştır. Pandemik 2009 influenza A ateş ve öksürük olmadan gastrointestinal ya da nörolojik belirti ve bulgularla da seyredebilir (16,25). Pozitif grupta 1 (%2,7) hastada, negatif grupta ise 2 (%6,2) hastada başvuru sırasında ya da öyküsünde ateş yüksekliği saptanmamıştır. Pediatrik pandemik 2009 influenza olgularının değerlendirildiği bir çalışmada 64 hastanın 12'sinde başvuruda ya da öyküsünde ateş yüksekliği saptanmamış olup İngiltere Sağlık Bakanlığı'nın pandemik 2009 influenza A tanı algoritması takip edildiğinde %40 oranında hastalara tanı konamayacağı vurgulanmıştır (12). Bu nedenle ateş yüksekliği olmadan da pandemik 2009 influenza A tanısı konabileceği akılda tutulmalıdır.

Pandemik 2009 influenza A olgu serilerinde en sık laboratuvar bulgusu olarak lökopeni (özellikle lenfopeni) ve trombositopeni bildirilmiştir (16,21,26). Bir çalışmada ise bildirilen verilere göre bazı olgularda lökositöz bazılarında da lökopeni saptanmıştır (6). Pandemik 2009 influenza A olgularında ayrıca eşlik eden bakteriyel koenfeksiyon varlığı da çalışmalarda bildirilmiştir. En sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* olarak saptanmıştır (7,16,27,28). Pandemik 2009 influenza A pozitif olgularda trombositopeni saptanmadı. Olguların %50'sinde lökopeni (<5000/mm³) ve %16,7 'sinde lökositöz (>15000/mm³) saptanırken negatif gruba göre fark anlamlı bulundu (Tablo 3). Bu oranlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çin'de yapılan tüm yaş gruplarında pandemik 2009 influenza A pozitif olgularda 217 hastanın %31,3'ünde CRP değeri 1 mg/dL'nin altında saptanmıştır (26). Olguların %36,1'inde CRP negatif olarak saptandı. Negatif gruba göre farklılık anlamlı idi ve bu oran literatür ile uyumlu bulunmuştur.

ABD'de 2004-2005 ve 2006-2007 yılları arasında mevsimsel influenza görülen pediatrik hastalarda bakteriyel koenfeksiyon sıklığı %6'dan %24'e yükselmiş olup bu enfeksiyonların en sık etkeni olarak metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* saptanmıştır (29). Değişik çalışmalarda pandemik 2009 influenza A pozitif olgu serilerinde bakteriyel koenfeksiyon sıklığı %2-8 oranında bildirilmiştir (12,21,29). Negatif gruptaki bir olguda *Streptococcus pneumoniae* bakteremisi saptanmıştır. Bakteremi oranının literatüre göre düşük olması, olguların başvurudan önce antibiyotik almasına bağlanmıştır.

Çalışmada pozitif grupta olguların %22'si YBÜ'ye yatırıldı, %46,8'ine nazal oksijen verildi, %2,7'sine mekanik

ventilasyon uygulandı ve %2,7'si kaybedildi. Negatif grupta ise %37'si YBÜ'ye yatırıldı, %56,2'si nazal oksijen aldı, %12,5'ine mekanik ventilasyon uygulandı, %9,3'ü ise kaybedildi. ABD'de 2006 yılında mevsimsel influenza nedeniyle 2 yaş altı çocuklarda hastaneye yatış yüksek oranda saptanmıştır. Hastaneye yatırılan olguların %52'i YBÜ'ye yatırılmış, %22'si oksijen desteği almış, hiçbiri mekanik ventilasyon ihtiyacı duymamış ve mortalite gözlenmemiştir (30,31). Arjantin'de ise pandemik 2009 influenza A pozitif hastaların %19'u YBÜ'ye yatırılmış, %82'si oksijen desteği almış, %5'i ise kaybedilmiştir (21). Kanada'dan bildirilen bir başka çalışmada ise yatan hastaların YBÜ ihtiyacı oranı, mekanik ventilasyon ihtiyacı oranı, hastane yatış süreleri ve YBÜ'de yatış süresi açısından pandemik 2009 influenza A pozitif olgular ve 2004-2009 yılları arası mevsimsel influenza olguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (12,20). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak gruplar arasında hastanede toplam yatış süresi, YBÜ'ye yatan hasta sayısı ve YBÜ'de yatış süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kanada'da yapılan pediatrik pandemik 2009 influenza A ve mevsimsel influenza olgularının karşılaştırıldığı çalışmada hastane yatış ortanca süresi 4 gün, yoğun bakım ihtiyacı ve mekanik ventilasyon oranları sırasıyla %12 ve %10 olarak saptanmış, veriler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (12). Bu çalışmada negatif ve pozitif grupta, hastane yatış süreleri ortalamaları, YBÜ ihtiyacı oranları, YBÜ yatış günü ortanca değerleri daha uzun saptanmıştır. Pozitif grupta mekanik ventilasyon ihtiyacı bu çalışmaya göre daha az iken negatif grupta mekanik ventilasyon oranı benzer oranlarda saptanmıştır. Arjantin çalışması ile YBÜ ihtiyacı oranı arasında ise benzerlikler saptanmıştır (21).

Pandeminin pik yaptığı Kasım-Aralık 2009 döneminde DSÖ influenza benzeri hastalık belirtileri nedeniyle hastaneye yatış endikasyonu olan ve yüksek riskli hastalara oseltamivir veya zanamivir tedavisi verilmesini önermiştir (32). Günümüzde öneriyi destekleyen kanıtların varlığı tartışmalı hale gelse de pandeminin pik yaptığı dönemde öneriler doğrultusunda çalışmada olguların tamamına yakını antiviral ve antibiyotik tedavisi almıştır (26). Mayıs 2009'da pandeminin ilk çıktığı günlerde vaka ölüm oranının mevsimsel influenza oranı gibi %0,6 (33) olması beklenirken Haziran 2009 Arjantin verilerine göre %4,5 (21) olarak açıklanması, 29 Ekim 2009 tarihli CDC verilerine göre ABD'de pandemik 2009 influenza nedeniyle kaybedilen 77 olgunun postmortem incelemesinde bakteriyel koenfeksiyon sıklığının %29 oranında saptanması (28), önceki influenza A virüs enfeksiyonlarında bakteriyel koenfeksiyonun otopsilerde mortalitenin nedeni olarak gösterilmesi (34), olguların çoğunluğunun altta yatan hastalığı olması ve bakteriyel koenfeksiyon dışlanmadığı için olguların büyük kısmına antibiyotik tedavisi verilmiştir.

Pediatrik pandemik influenza A olgularının başlangıç göğüs radyografilerinin değerlendirildiği çalışmada hafif ya da kendini sınırlayan klinikle seyreden olgularda sıklıkla normal saptanmışken, bazen de hiperinflasyonla birlikte peribronşiyal kalınlaşma gözlenmiştir. Bilateral, simetrik, multifokal konsolidasyon alanları ve sıklıkla buzlu cam görünümü şiddetli klinikle seyreden olgularda saptanmıştır (35). Multifokal değişiklikler genellikle kötü prognozu göstermekte ve sıklıkla bu hastalar YBÜ'ye ihtiyaç duymaktadır (36). Arjantin çalışmasında en sık radyografik tanı pnömoni (%78) iken, hastaların %33'ünde fokal, %45'inde multifokal değişiklik saptanmıştır. Pnömoni ile uyumlu bulgular sadece sağ akciğerde %55, sadece sol akciğerde %16 oranında, her iki akciğerde ise %29 oranında saptanmıştır (21). Çalışmada en sık görülen radyolojik bulgu her iki grupta da bilateral interstisyel infiltrasyondur. Yoğun bakım ihtiyacı gösteren hastalarda ise pozitif grupta en sık görülen radyolojik bulgu bilateral buzlu cam görünümü iken, negatif grupta en sık ise bilateral interstisyel infiltrasyondur. Bu çalışmayı kısıtlayan bazı nedenler mevcuttu. Teknik olanaksızlıktan dolayı pandemik 2009 influenza negatif grupta influenza A ve B, RSV, adenovirüs, parainfluenza I II III, insan metapneumovirüs gibi diğer solunum yolu virüsleri tanısında PZR, direkt immünfloresans assay veya virüs kültürü gibi yöntemler kullanılmadı. Aynı zamanda bu nedenle pozitif grupta viral koenfeksiyon varlığında gösterilemedi.

Sonuç olarak bu çalışmada pandemik 2009 influenza A pozitif ve negatif olgularda hastalığın ciddiyeti benzer seyretmiştir. Özellikle pozitif olguların büyük çoğunluğu 5 yaş üzeri çocuklardan oluşmaktadır. Altta yatan hastalığı olan olguların oranlarının yüksekliği, mevsimsel aşılama oranlarının düşüklüğü ve hastaneye yatış sürelerinin uzunluğu dikkat çekmektedir.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:467-70.
- World Health Organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009-update 70. Available from http://www.who.int/csr/don/2009_10_16/en/index.html (accessed October 20, 2009).
- World Health Organization (WHO). Preparing for the second wave: lessons from current outbreaks. Available from http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html (accessed October 25, 2009).
- World Health Organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009-update 69. Available from http://www.who.int/csr/don/2009_10_09/en/index.html (accessed October 11, 2009).
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim http://www.grip.gov.tr/images/stories/sunum/saglik_personeli_h1n1_sunum_20039.pdf (Erişim Tarihi:25 Haziran 2010).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection-California, April-May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:536-41.

7. Perez-Padilla R, De La Rosa-Zamboni D, De Leon SP, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
8. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ et al. Emergence of a novel swine origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
9. 2009-2010 Influenza season triage algorithm for children (≤ 18 years) with influenza-like illness. Available from <http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicians/pdf/childalgorithml2.pdf> (accessed October 16, 2009).
10. Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge M (eds) Pneumonia: the forgotten killer of children. UNICEF/WHO, 2006, p.24-5.
11. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet* 2009;374:605-7.
12. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010;182:39-44.
13. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.
14. Dolin R, Wise TG, Mazur MH, Tuazon CU, Ennis FA. Immunogenicity and reactogenicity of influenza A/New Jersey/76 virus vaccines in normal adults. *J Infect Dis* 1977;136 Suppl:435-42.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:521-4.
16. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
17. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill* 2009;14(31). pii: 19288.
18. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 2009;374:605.
19. Larcombe PJ, Moloney SE, Schmidt PA. Pandemic (H1N1) 2009: a clinical spectrum in the general paediatric population. *Arch Dis Child*. 2011;96:96-8.
20. Bettinger A, Sauve LJ, Scheifele DW, Moore D, Vaudry W, Tran D et al. Pandemic influenza in Canadian children: A summary of hospitalized pediatric cases. *Vaccine* 2010;28:3180-4.
21. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010;362:45-55.
22. Turner SJ, Brown LE, Doherty PC, Kelso A. Q&A: What have we found out about the influenza A (H1N1) 2009 pandemic virus? *J Biol* 2009;8:69.
23. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 2009;325:484-7.
24. Lyon JB, Remigio C, Milligan T, Deline C. Acute necrotizing encephalopathy in a child with H1N1 influenza infection. *Pediatr Radiol* 2010;40:200-5.
25. Department of Health (DH). Pandemic H1N1 2009 Influenza: Clinical Management Guidelines for Adults and Children. Available from http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_107769 (accessed November 19, 2009)
26. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS 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.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: United States, April–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:941-7.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1): United States, May–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1071-4.
29. Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 2008;122:805-11.
30. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355:31-4.
31. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
32. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Geneva: World Health Organization, August 20, 2009 Available from http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html (accessed October 21, 2009).
33. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One* 2009;4:e8540.
34. Morens DM, Taubenberger, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;198:962-70.
35. Lee EY, McAdam AJ, Chaudry G, Fishman MP, Zurakowski D, Boiselle PM. Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viral Infection in Children: Initial Chest Radiographic Findings. *Radiology* 2010;254:934-41.
36. Denholm JT, Gordon C, Johnson P, Hewagama SS, Stuart RL, Aboltins C et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. *Med J Aust* 2010;192:84-6.