

# Çocuklarda İnfluenza Enfeksiyonları

**Selim ÖNCEL**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

## ÖZET

İnfluenza, sağlıklı çocuklarda genellikle akut, kendi kendini sınırlayan, komplikasyonsuz bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır; ancak nadiren de olsa ağır geçirilebilir ve ölüme neden olabilir.

İnfluenza C virüsü, daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu hastalığına neden olan, nadir bir etkindir. İnfluenza A ve B ise salgınlardan sorumludur.

İnfluenza virüsü, dünya çapında meydana getirdiği salgınlarla kitle ölümlerine neden olmuş bir virüstür. Örneğin, 1918 influenza pandemisinde 20 milyon kişi ölmüştür. Ülkemizde 2009-2010 influenza mevsiminde dolaşımdaki influenza virüslerinin neredeyse tamamı domuz gribi virüsü olarak da bilinen H1N1 iken, 2010-2011 mevsiminde hakim tip % 55 oranıyla influenza B virüsüdür. İnfluenzanın kuluçka süresi 1-4 gündür. Çocuklarda influenzadan ölüm oranı, erişkinlere göre daha düşüktür.

On üç yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde en ağır hastalığa neden olan influenza A (H3N2) olup, bunu sırasıyla influenza B ve mevsimsel influenza A (H1N1) izlemektedir. On üç yaşından küçük çocuklarda hastalık semptomlarının şiddetiyle virüs serotipi arasında bir ilişki yoktur.

2009 H1N1 influenza virüsü ve bu virüsün salgın yapmasından önceki iki influenza mevsiminde dolaşımda olan influenza virüsleri arasında, ağır komplikasyonların gelişme riski açısından bir fark olmadığı saptanmıştır.

İnfluenzaya tanı koyma sürecindeki en önemli basamak, hastanın influenza olabileceği şüphesini akla getirmektir.

İnfluenzanın tedavisinde ve kemoprofilaksiste nöraminidaz inhibitörleri (zanamivir ve oseltamivir) kullanılır.

Tedaviye başlamak için kesin sonuçların çıkması beklenmemelidir. İnfluenzadan korunmanın en etkili yolu, altı aydan büyük kişilerin her yıl aşılmasıdır. İnfluenza aşıları, her yıl bir sonraki influenza mevsiminde dolaşımda olacağı öngörülen virüs tiplerinden üçünü içerecek şekilde yeniden hazırlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** grip, influenza, pediatri, zanamivir, oseltamivir

## SUMMARY

### *Influenza Infection in Children*

Childhood influenza is often an acute, self-limiting and complication-free illness in immunocompetent children. Although rarely, it may be severe and fatal.

While influenza C virus is a rare cause of upper respiratory disease, influenza A and B viruses are responsible for epidemics.

Influenza viruses may cause pandemics leading to mass deaths worldwide. Mortality in childhood influenza is lower than that in adults.

In children older than 13 years of age, the most severe clinical course is caused by influenza A (H3N2), followed by influenza B and seasonal influenza A (H1N1). There is no relationship between the symptom severity and the virus serotype in children younger than 13 years of age.

With respect to complications rate, there is no significant difference between 2009 H1N1 influenza virus and those in circulation in the two previous influenza seasons.

The major step in the diagnosis of influenza is the suspicion that the patient may have influenza. Polymerase chain reaction is the preferred method for diagnosis.

Neuraminidase inhibitors (zanamivir and oseltamivir) are used in the pharmacotherapy and chemoprophylaxis of influenza. Antiviral therapy should be started while pending the results of viral tests. The most efficient way of prophylaxis is having yearly influenza vaccine shots. Influenza vaccines are reconstituted every year with antigens of three of the most anticipated epidemic serotypes.

**Key words:** influenza, pediatrics, zanamivir, oseltamivir

**Alındığı tarih:** 11.05.2011

**Kabul tarihi:** 02.08.2011

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. Selim Öncel, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Umutepe Yerleşkesi, İzmit, 41380, Kocaeli

**e-posta:** selimoncel@doctor.com

## GİRİŞ

İnfluenza, sağlıklı çocuklarda genellikle kendi kendini sınırlayan, komplikasyonsuz bir enfeksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır; ancak nadiren de olsa, ölüme dahi neden olabilen komplikasyonlara yol açabilir.

## ETİYOLOJİ

İnfluenza enfeksiyonunun etkeni, influenza A, B ve C influenza virüsleridir. İnfluenza virüsü, Orthomyxoviridae ailesinden tek zincirli bir ribonükleik asit (RNA) virüsü olup, Türkiye gibi ılıman iklim kuşağında bulunan ülkelerde kış mevsiminde salgınlar meydana getirir. İnfluenza, akut bir solunum yolu enfeksiyonudur; alt veya üst solunum sistemini etkileyebilir. İnfluenza C virüsü, daha çok üst solunum yolu hastalığına neden olan, nadir bir etkidir. İnfluenza A ve B ise salgınlardan sorumlu olan virüs tipleri olup, hemaglutinin ve nöraminidaz adı verilen yüzey proteinlerine göre, serotiplere ayrılır. Bir serotip içindeki ufak tefek değişikliklere antijenik drift, büyük değişikliklere antijenik şift adı verilmektedir <sup>(1)</sup>.

## EPİDEMİYOLOJİ

İnfluenza virüsü, dünya çapında meydana geldiği salgınlarla kitle ölümlerine neden olmuş bir virüstür. İspanyol gribi pandemisinde (1918-19) tüm dünyada 20 milyon kişi ölmüştür <sup>(1)</sup>. İnfluenza virüsünün dolaşımında olan antijenik tipleri, yıldan yıla değişmektedir. Örneğin, ülkemizde 2009-2010 influenza mevsiminde dolaşımdaki influenza virüslerinin neredeyse tamamı domuz gribi virüsü olarak da bilinen H1N1 iken, 2010-2011 mevsiminde hakim tip % 55 oranıyla influenza B virüsüdür. Bunu % 24 ile H1N1, % 21 ile diğer influenza A virüsleri izlemektedir <sup>(2)</sup>.

İnfluenza enfeksiyonu, kişiden kişiye damlacık yoluyla bulaşır; ancak bulaşmada yüzeylerin rolü genellikle göz ardı edilmektedir. Kişi bol miktarda virüs barındıran masa, kapı kulpu, oyuncak gibi yüzeylere temas ettikten sonra temasta bulunan elini konjonktivaya veya ağız mukozasına değdirirse bulaş meydana gelebilir. Bu yol, özellikle çocukların enfekte olmasından önemlidir. İnfluenza enfeksiyonunun kuluçka süresi 1-4 gündür; nadiren yedi güne kadar uzayabilir <sup>(3)</sup>. Virüsün yayılması hastalığın başlamasından 24-48 saat sonra doruğa çıkar, sonra yavaş yavaş azalır. Küçük ve bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bulaştırıcılık süresi daha da uzun olabilir <sup>(4)</sup>.

İnfluenza, okul/iş devamsızlığı ve poliklinik başvuruları açısından bakıldığında toplum için hatırı sayılır bir hastalık yükü getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre, her yıl okul öncesi ve okul çağındaki çocukların % 15-42'si enfekte olmakta, fakat hastalık genellikle hafif geçtiğinden, bu çocukların çoğu hekime götürülmemektedir. Hekime götürülen çocukların oranı, yaşa ve yıla göre değişmekle birlikte, her 100 çocuktan 6-29'u olarak ifade edilebilir. Hekime götürülen influenzalı çocuklarda hastaneye yatırılma oranı 24-59 ay arasındakilerde 1/250, 6-23 ay arasındakilerde 1/100, altı aydan küçüklerde 1/10'dir. Bu oranlar toplumun geneline vurulduğunda influenza nedeniyle çocukların hastaneye yatırılma oranları 5-17 yaşındakiler için 0,3-0,8/10 000'e, iki-dört yaşındakiler için 1-4/10 000'e, 6-23 aylıklar için 3-11/10 000'e ve altı aydan küçükler için 9-30/10 000'e karşılık gelmektedir <sup>(5)</sup>. Hastaneye yatırılma nedeni, genellikle odağı belirsiz ateştir.

Çocuklar başlıca influenza vektörlerinden olup,

- İki -hatta beş- yaşından küçükler
- Kronik pulmoner (örn. astım), kardiyovasküler (hipertansiyon hariç) renal, hepatik, hema-

tolojik (örn. orak hücreli anemi), nörolojik, nöromusküler, metabolik (örn. diyabetes mellitus) hastalığı olanlar

- Bağışıklığı baskılanmışlar
- Gebe veya loğusalığının ilk iki haftası içinde bulunanlar
- On dokuz yaşından küçük olup uzun süreli aspirin tedavisi alanlar
- Morbid derecede obez (vücut kitle dizini ortalamının 2,33 standart sapma üstünde) olanlar
- Bakımevinde kalanlar için influenza geçirmek, yaşamı tehdit eden bir hastalık geçirmek anlamına gelebilmektedir. Bir başka deyişle, bu çocuklar, ağır veya komplikasyonlu influenza enfeksiyonu geçirme açısından risk altındadırlar <sup>(5)</sup>.

Çocuklarda influenzadan ölümler erişkinlere göre daha az oranda olmaktadır. Bir karşılaştırma yapmak gerekirse, 1976-2007 arasında influenza nedeniyle ölüm hızı 19 yaş altında 0,2/100 000 iken, 19-65 yaş arasında 1,5/100 000, 65 yaşın üzerinde 66/100 000'dir <sup>(6)</sup>. Burada vurgulanması gereken, çocukluk yaş kümesinde influenzadan ölenlerin önemli bir kısmının -bir yayına göre yaklaşık yarısının- risk etmeni taşımayan çocuklar olduğudur <sup>(7)</sup>. Bu bilgi, influenzanın sıklıkla fatal bir enfeksiyon olduğu şeklinde değil, normal olarak nitelenen çocukların sayısının -tanım itibarıyla da- toplumda influenzayı ağır veya komplikasyonlu geçirme riski altındaki çocuklara göre fazla olması şeklinde yorumlanmalıdır.

## KLİNİK ÖZELLİKLER

İnfluenza belirtileri ve bulguları, çocuğun yaşına ve daha önce virüsle karşılaşmış olup olmadığına göre değişmektedir. İnflanzanın klasik şekli ateş, baş ağrısı, myalji ve halsizlikle başlar. Bu ilk belirtileri boğaz ağrısı, öksürük ve burun

akıntısı izler. Klinik tablo çocuğun yaşına ve daha önce influenza virüsleriyle karşılaşmış olup olmadığına bağlı olarak değişir. Küçük çocuklarda, daha önce influenza virüsüyle karşılaşmamaya da bağlı olarak ateş daha yüksek; başlangıçtaki solunum dizgesi yakınmaları daha az; iştahsızlık, bulantı-kusma gibi mide-bağırsak yakınmaları daha sık ve febril konvülsiyon geçirme eğilimi daha fazla olabilir. Durum, 2009 H1N1 influenzası için de benzer olup, bir fark olarak boğaz ağrısına daha seyrek; öksürük, myalji ve plöritik göğüs ağrısına daha sık rastlanmıştır <sup>(5)</sup>. İnflanzada boğaz ağrısı olsa bile, orofarenkste streptokoksik ve bazı viral farenjitlerin aksine, hiperemi dışında bir bulgu beklenmez.

On üç yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde en ağır hastalığa neden olan influenza A'dır (H3N2). Bunu sırasıyla influenza B ve mevsimsel influenza A (H1N1) izlemektedir <sup>(5)</sup>. On üç yaşından küçük çocuklarda hastalık semptomlarının şiddetiyle virüs serotipi arasında bir ilişki kurulamamıştır <sup>(8)</sup>.

Yakınmalar, genellikle iki-beş gün içinde hafiflemeye başlar. Şiddetlenen veya yeni ortaya çıkan ateş gibi belirtiler ve bulgular, akut sinüzit başta olmak üzere komplikasyon geliştiğinin bir habercisi olabilir. Özellikle küçük çocuklarda öksürüğün haftalarca devam etmesi, şiddetinde ve sıklığında tedrici bir azalma olmak koşuluyla, normal sayılabilir. Büyük çocuklarda ise postinfluenza astenisi denen, hastalık sırasındaki bitkinliğin devam etmesi ve çabuk yorulma yakınmalarıyla kendini belli eden bir durum görülebilir <sup>(5)</sup>.

Yenidoğanlarda, küçük çocuklarda ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde klinik tablo değişik olabilir ve tanı güçlüğü yaratabilir.

## KOMPLİKASYONLAR

2009 H1N1 influenza virüsü ve bu virüsün salgın yapmasından önceki iki grip mevsiminde dolaşımda olan influenza virüsleri arasında, ağır komplikasyona yol açma riski açısından bir fark olmadığı saptanmıştır <sup>(9)</sup>.

### Otitis medya

İnflenzaya yakalanan çocukların % 10-50'sinde ve grip yakınmalarının başlamasından üç-dört gün sonra görülür <sup>(5)</sup>.

### Alt solunum yolu enfeksiyonları

Küçük çocuklarda influenza kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonunun klinik belirtileri ve bulguları, respiratuar sinsisyal virüs veya para-influenza virüslerinin meydana getirdiği tablodan ayırt edilemeyebilir; yani hastada interstisyel pnömoni, larengotrakeobronşit ve bronşiyolit görülebilir. İnfluenza virüslerinin meydana getirdiği larengotrakeobronşit şiddetlidir ve bakteri süperenfeksiyonuna çok açıktır. İnfluenza, astım ataklarını tetikleyebilir.

İnfluenza pnömonisi, en sık olarak, influenzayı ağır veya komplikasyonlu geçirme riski taşıyan, küçük çocuklarda gelişmektedir. *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pneumoniae* ile koenfeksiyon veya postenfeksiyon şeklinde görülebilir. Bu hastaların çoğunun önceden herhangi bir tıbbi sorunu bulunmaması dikkat çekicidir <sup>(10)</sup>. Genellikle hafif ve kısa süreli olmasına karşın influenza pnömonisine karşı, *S. aureus* koenfeksiyonunun ağır, hatta fatal olabilen seyri nedeniyle tetikte olmak gerekir.

İnfluenza pnömonisinin radyolojik görüntüleri değişkendir <sup>(11)</sup>. Bir çalışmada radyolojik olarak bulgu veren 134 olgunun % 50'sinde yalnızca

interstisyel, % 24'ünde yalnızca alveoler, % 26'sında hem interstisyel hem alveoler enfiltasyon, % 5'inde ise havalanma artışı saptanmıştır <sup>(12)</sup>.

### Nörolojik komplikasyonlar

İnflenzanın nörolojik komplikasyonların sıklığı, 100 000 kişi yılında dört olup, en sık olarak altı ay - dört yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir. Merkezi sinir sistemi komplikasyonlarının başlıcaları ansefalopati, febril konvülsiyon, Reye sendromu, aseptik menenjit, akut serebellar ataksi, transvers myelit, Guillain-Barré sendromu ve akut dissemine ansefalomyelittir <sup>(5)</sup>.

### Myozit

Akut myozit influenza A'dan çok influenza B enfeksiyonları sırasında görülen, etkilenen kasta aşırı derecede duyarlık, şişme, kreatin fosfokinaz derişiminde belirgin artış, myoglobüri ve böbrek yetmezliği ile kendini gösteren bir klinik tablodur. Etkilenen kaslarda virüsün kendisi saptanmışsa da myozitin patojenezi henüz aydınlatılmamıştır <sup>(11)</sup>.

### Kalp komplikasyonları

Bu kümedeki komplikasyonlar (myokardit ve perikardit), 1918 salgınında bildirilmiş, ancak daha sonra çok nadir görülmüştür. Elektrokardiyografik değişiklikler saptanabilir. Bu değişiklikler, bugün, kalpte virüs enfeksiyonundan çok, altta yatan kalp hastalıklarına bağlanmaktadır <sup>(5)</sup>.

### Bakteremi

Koenfeksiyon olarak *S. aureus* ve *S. pneumoniae* ile bakteremi de gelişebilir.

## Tanı

İnfluenzaya tanı koyma sürecinde en önemli nokta, hastanın influenza olabileceği şüphesini akla getirmektir. İnfluenza mevsimi sırasında bir çocukta

- Odağı belirsiz ateş
- Ateş veya hipotermi ile birlikte ağır hasta görünüm
- Çocuk hastanede yatıyor olsun ya da olmasın, ateşle birlikte akut olarak başlayan solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ve bulguları
- Ateş ve altta yatan kronik akciğer hastalığının alevlenmesi

varsa influenzadan şüphelenilmelidir <sup>(13)</sup>.

İnfluenza tanısını akla getiren semptom ve bulguları olan bir çocukta tanıyı kesinleştirecek tetkiklere ancak tetkikin sonucu çocuğun tedavisini, temaslarının profilaksisini, başka tetkiklerin istenmesini veya enfeksiyon kontrolü ile ilgili kararları etkileyecekse başvurulmalıdır.

Tetkik yapılsın ya da yapılmassın, antiviral tedaviye başlama kararı klinik bir karar olmalı, başlama kararı için tetkik sonucunun çıkması beklenmemelidir.

Virüsün yayılımı, genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk beş gün içinde olur; bu nedenle influenzayı doğrulayıcı tetkikler için alınacak örneğin bu süre içinde alınması gerekir. Küçük çocuklar ve bağışıklığı baskılanmış kişiler virüsü hastalık belirtilerinin ve bulgularının kaybolmasından sonra haftalar-aylar boyunca çıkarabilecekleri için bu hastalardan ilk beş günden sonra da örnek alınabilir. Tetkikler için örnek olarak nazofarenks aspiratı veya boğaz sürüntüsü alınır. Nazofarenks aspirasyonu ile alınan örnekler, virüs yalıtımı veya hızlı tetkikler için boğaz sürüntülerinden daha uygundur. Örnekler, buzla taşınmalı ve sonrasında dondurularak sak-

lanmalıdır <sup>(13)</sup>.

İnfluenzanın laboratuvar tanısı, influenza virüsünün yalıtımına veya virüs parçalarının (virüs proteinleri veya virüs RNA'sı) saptanmasına dayanır. Başlıca tanı yöntemleri ve özellikleri şunlardır <sup>(5)</sup>:

1. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR): Tercih edilen yöntem, duyarlılığının ve özgüllüğünün bütün yöntemler içinde en yüksek olması nedeniyle gerçek zamanlı PZR'dir. PZR, influenza A'yı, influenza B'yi ve alttıpleri ayırt edebilir. İki saatte sonuç almak olanaklıdır.
2. İmmüno Floresans: Direkt ve indirekt floresan antikor tetkiklerinin duyarlılığı orta dereceli, özgüllüğü yüksektir. İnfluenza virüsünü diğer virüslerden ve influenza A virüsünü influenza B virüsünden ayırt edebilir. Örneğin hazırlanmasında titiz bir çalışma ve tetkiki değerlendirecek çok deneyimli bir laboratuvar elemanı gerekir. Sonuç, 2-4 saatte çıkar.
3. Hızlı tanı tetkikleri: Duyarlılığı ve özgüllüğü, PZR'nin ve immüno floresansından daha düşüktür. Bu nedenle virüsün toplumda dolaşımında olduğu zamanlarda pozitif kestirim değeri yüksek, negatif kestirim değeri düşük; influenzanın az görüldüğü aylarda pozitif kestirim değeri düşük, negatif kestirim değeri yüksektir. Kestirim değerinin düşük olduğu durumlarda sonucun PZR veya virüs yalıtımıyla doğrulanması önerilmektedir. Hızlı tanı tetkikleri ile 10-30 dk.'da sonuç alınabilmektedir.
4. Virüs yalıtımı: Sonuçlar en erken 48-72 saatte alınabildiği için klinik kararlarda yararlı bir tanı yöntemi değildir. İnfluenza virüsünün dolaşımında olmadığı aylarda, daha çabuk sonuç veren diğer yöntemlerle alınan sonuçları doğrulamak için veya sürveyansta kullanılabilir.
5. Serolojik tetkiler: Akut dönem ve nekahat dönemlerinde alınacak örneklere gereksinim

gösterdiğinden, tanıda yararlı değildir. Araştırmalarda kullanılır.

### **İnfluenza Profilaksisi ve Tedavisi İçin Kullanılan İlaçlar**

Çocuklarda bu amaçlarla iki grup antiviral kullanılmıştır <sup>(1)</sup>:

1. Adamantanlar (M2 inhibitörleri): Yalnızca influenza A'ya etkilidir. Hedefleri, virüsün membranında virüsün çoğalması için elzem olan bir proton kanalını oluşturan M2 proteini-dir. Adamantanlara belirgin direnç geliştiğinden, influenza tedavisinde kullanılmaları önerilmez.
2. Nöraminidaz inhibitörleri: Bu grupta zanamivir ve oseltamivir vardır. Hem influenza A hem influenza B'ye etkilidir. Semptomların süresini ortalama bir gün kısalttıkları, influenza yakalanma olasılığını % 70-90 oranında azalttıkları belirlenmiştir <sup>(14)</sup>.

Siyalik asit, solunum yolu epitelinin yüzeyinde bulunan ve influenza virüslerinin, yüzeylerindeki hemagglütinin aracılığıyla tutundukları reseptörün işlevsel parçasıdır. Siyalik aside bu tutunma, enfeksiyonun başlangıcında olduğu kadar, hücre içinde yeni üreyen virionlar hücreden dışarı çıktıklarında da gerçekleşir. Virionu siyalik asit içeren reseptörden reseptöre yarık açarak "kurtaran" ise yine virüsün yüzeyinde bulunan nöraminidazdır. Nöraminidaz inhibitörleri siyalik asit analoglarıdır ve nöraminidazın virüsü serbestleştirmesine engel olur. Böylece hücreden yeni virüslerin salınması durur <sup>(15)</sup>.

Nöraminidaz inhibitörlerine direnç, nöraminidazı ve hemagglütinini oluşturan amino asitlerde meydana gelen değişikliklerle gerçekleşir. Hemagglütinindeki değişiklikliğin dirence yol açması, amino asit dizisindeki değişikliğin, virüsün serbestleşmesi için hemagglütinini nöramini-

daza daha az bağımlı hale getirmesiyle olur. 2009'dan beri dolaşımda olan influenza virüslerinin % 99'undan fazlası nöraminidaz inhibitörlerine duyarlıdır <sup>(16)</sup>.

Zanamivir, toz şeklinde bir ilaçtır. İtrahi böbrekler üzerinden olur; ancak sistemik dolaşıma geçiş oranı az olduğundan, böbrek yetersizliğinde doz ayarlamak gerekli değildir. Oseltamivir, ağız yoluyla kullanılır. Fosfat tuzu olarak kapsül ve süspansiyon şeklinde pazarlanmaktadır. Oseltamivir, hızla etkin hali olan karboksilat bileşiğine dönüştürülür ve itrahi böbreklerle olur; ancak zanamivirden farklı olarak, böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapmak gerekebilir <sup>(16)</sup>.

Oseltamivirin en önemli yan etkisi, hastaların % 15'inde görülen bulantı-kusmadır. Bu yan etki genellikle hafif olup, tedavinin ilk bir-iki gününden sonra geçer. Nöraminidaz inhibitörlerinin nöropsikiyatrik yan etkilere neden olduğu ileri sürülmüş; ancak çoğu Japonya'dan bildirilen olgular nedeniyle oluşan bu sav doğrulanmamış ve söz konusu anormal davranışlar, tedaviden çok, influenza enfeksiyonunun kendisine bağlanmış <sup>(17,18)</sup>. Nöraminidaz inhibitörlerinin hamilelere, embryoya ve fötüse etkileri iyi tanımlanmamıştır, ancak eks vivo insan plasenta modeliyle yapılan bir çalışmada oseltamivirin transplasental geçişinin çok az olduğu belirtilmiştir <sup>(19)</sup>.

İntravenöz kullanım için geliştirilmiş olan peramivir ile uzun etkili inhalasyon ilacı laninamivir, araştırılmakta olan nöraminidaz inhibitörleridir. Bir nükleozit analogu olan ribavirinin de influenza A'da ve B'de etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır; ancak ribavirin, şu an için, influenza kullanılması önerilen bir ilaç değildir <sup>(20)</sup>.



## KEMOPROFİLAKSİ

İnfluenzadan optimum korunma, ancak aşı ile mümkündür. Antiviral kemoprofilaksi, aşılanmanın yerine geçemez, ancak aşının etkisi başlayıncaya kadar inaktif aşıyla birlikte kullanılabilir. Antiviral ajanlarla canlı virüs aşısının birlikte kullanılması hakkında herhangi bir araştırma yapılmamışsa da, antiviraller canlı aşının etkinliğini azaltabileceğinden, böyle bir yöntemle başvurulmamalıdır<sup>(3)</sup>.

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, temas öncesi profilaksinin

- İnfluenza aşısının kontrendike olduğu, ağır veya komplikasyonlu influenza geçirme açısından risk altındaki çocuklar
- İnfluenza aşılmasını izleyen iki hafta boyunca ağır veya komplikasyonlu influenza açısından risk altındaki çocuklar
- Yirmi dört aydan küçük, ağır veya komplikasyonlu influenza geçirme açısından risk altındaki bağışıklanmamış çocuklarla sürekli yakın temasta bulunması beklenen aile bireyleri veya sağlık çalışanları
- Ağır veya komplikasyonlu influenza açısından risk altındaki çocukların yaşadığı kurumlardaki bağışıklanmamış personel ve çocuklar
- İnfluenza aşısına yanıt vermeme olasılığı bulunan çocuklar (influenza bağışıklamasına ek olarak)
- Dolaşımdaki influenza virüsü mevsimsel influenza virüsünden farklı bir sereotipten ise ağır veya komplikasyonlu influenza açısından risk altındaki çocuklar ile bunların aile bireyleri ve yakın temaslıları ile sağlık hizmeti veren kişiler için söz konusu olabileceğini belirtmektedir<sup>(21)</sup>. Temas, riskli olma özelliğini koruduğu sürece, temas öncesi profilaksiye devam edilebilir. İnfluenza aşısını

yeni olmuş çocuklarda profilaksiye iki hafta devam edilir<sup>(16)</sup>.

2009-2010 mevsiminde profilaksiyi hiç önermeyen Dünya Sağlık Örgütü, temas sonrası antiviral kemoprofilaksiyi genel olarak hâlâ önermemekte, bunun yerine “varsayımsal (temas sonrası) antiviral tedavi” terimini kullanarak profilaksinin ancak sağlık hizmeti verilen yerlerdeki riskli bireylere, temas sonrasında semptomlar belirmemiş olsa bile tam bir tedavi şeklinde verilebileceğini söylemekte, diğer durumlarda riskli hastanın influenza yakınma ve bulguları açısından yakından izlenmesini önermektedir<sup>(22)</sup>. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme merkezleri (CDC), kemoprofilaksiye son temastan sonraki 48 saat içinde başlanması gerektiğini, erken tedavinin kemoprofilaksiye tercih edilebileceğinin altını çizmektedir<sup>(23)</sup>. Sağlık Bakanlığımızın domuz gribi ile ilgili genelgesinde konuya CDC önerilerine bir atıf şeklinde değinilmekle birlikte bu genelgedeki önerilerin 2009-2010 H1N1 salgınıyla ilgili olduğu göz önüne alındığında içinde bulunduğumuz 2010-2011 influenza mevsimi ve sonrası için ne derecede geçerli olduğu tartışılabilir.

Sonuç olarak,

- Sağlıklı çocuklara,
- Son temastan sonra 48 saatten daha uzun bir süre geçtiği durumlarda,
- Temas, kişinin bulaştırıcı olduğu dönemin (ateşin başlangıcından bir gün öncesiyle ateşin düşmesinin bir gün sonrası arasındaki dönem) dışında gerçekleşmişse kemoprofilaksi başlanmamalı; kemoprofilaksiye ev temaslarında 10 günden, diğer temaslarda yedi günden daha uzun süre devam edilmelidir. Hastanelerde ve bakımevlerindeki salgınları kontrol altına almak için, kişilere, son temastan yedi gün sonrasına kadar alınmak üzere, en az iki hafta kemoprofilaksi

verilmesi planlanmalıdır <sup>(16)</sup>.

Profilaksi için önerilen ilaçlar, nöraminidaz inhibitörleridir. Ülkemizde de önerilen ajan olan oseltamivirin dozajı aşağıda verilmiştir:

- 1-12 yaş: 15 kg'ın altı için günde bir kez 30 mg; 15-23 kg için günde bir kez 45 mg; 23-40 kg için günde bir kez 60 mg; 40 kg'ın üstü için günde bir kez 75 mg
- 13 yaş ve üstü: günde bir kez 75 mg

### ANTİVİRAL TEDAVİ

- İnfluenza enfeksiyonu şüphesi veya tanısı ile hastaneye yatırılan
- Ağır, komplikasyonlu ya da ilerleyici yakınmaları ve bulguları olup, influenza şüphesi veya tanısı olan
- İnfluenza aşısı öyküsüne bakılmaksızın influenzayı ağır veya komplikasyonlu geçirme riski taşıyan çocuklara tercihen ilk 48 saat içinde antiviral tedavi başlanmalıdır. Antiviral tedavinin başlanması için viral tetkik sonucu beklenmemelidir. Hastanın aşıları olup olmadığı göz önüne alınmamalıdır. Nöraminidaz inhibitörleri çocuklarda influenza yakınmalarının şiddetini ve süresini azaltmakta, influenza enfeksiyonunu ağır veya komplikasyonlu geçirme riski altında olan çocuklarda komplikasyonları, hastaneye yatışları ve ölümü önleyebilmektedir <sup>(24,25)</sup>. Yaş küçüldükçe ve antivirale başlama süresi kısaltıkça antivirallerin yararı daha da artmaktadır <sup>(16)</sup>.

Antiviral tedavi için nöraminidaz inhibitörleri önerilmektedir. Ülkemizde de önerilen antiviral ajan olan oseltamivirin dozajları aşağıda verilmiştir <sup>(3,23)</sup>:

- 1 yaşın altında günde iki kez 3 mg/kg (<3 ay: Beş gün boyunca, günde iki kez 12 mg, 3-5 ay: Beş gün boyunca, günde iki kez 20 mg, 6-11 ay: Beş gün boyunca, günde iki kez 25 mg)

- 1 yaşın üzerinde günde iki kez 2 mg/kg (1-12 yaş: 15 kg'ın altı için beş gün boyunca, günde iki kez 30 mg; 15-23 kg için beş gün boyunca, günde iki kez 45 mg; 23-40 kg için beş gün boyunca, günde iki kez 60 mg; 40 kg'ın üstü için beş gün boyunca, günde iki kez 75 mg
- 13 yaş ve üstü: Beş gün boyunca, günde iki kez 75 mg

Önerilen beş günlük tedavi süresi, ağır hastalık durumunda uzatılabilir.

### KORUNMA

İnfluenzadan korunmanın en etkili yolu, her yıl aşılanmaktır. Her yıl aşılanma gereği olmasının nedeni, aşının sağladığı bağışıklığın bir sonraki yıl azalmasıdır. İnfluenza aşıları, her yıl bir sonraki influenza mevsiminde dolaşımda olacağı öngörülen virüs tiplerinden üçünü içerecek şekilde yeniden hazırlanır. Güney yarıkürede 2010, kuzey yarıkürede 2010-2011 influenza mevsimi için kullanılan aşının içerdiği antijenler bir A/California/7/2009 (H1N1) benzeri antijen, bir A/Perth/16/2009 (H3N2) benzeri antijen ve bir B/Brisbane/60/2008 benzeri antijen şeklindedir <sup>(26)</sup>.

İnfluenza aşıları kas içine uygulanan inaktif aşı ve intranasal yolla verilen canlı atenüe aşı olmak üzere iki çeşittir. Altı aydan küçük çocuklarda aşı, yeterince koruyucu değildir. Bilinen bir kontrendikasyonu olmayan ve altı ayını doldurmuş bütün kişilere yıllık influenza aşısı olması önerilmektedir; çünkü influenza aşıları yeterince etkili ve emniyetlidir.

- İki yaşından büyük
- Hamile olmayan
- Astımı olmayan
- İki-dört yaşın dışında olup yineleyen hisiltisi olmayan



- Ağır ve komplikasyonlu influenza geçirme bakımından risk altında olmayan ve
- Ağır bağışıklık yetmezlikli kişilerle yakın teması olmayanlar canlı atenüe aşısı olabilirler<sup>(27)</sup>.

Dokuz yaşındaki ve daha büyük çocuklar yılda tek doz influenza aşısı olurlar. Yaşı altı ay-sekiz yıl arası olanlara çocuk ilk kez aşı oluyorsa en az bir ay ara ile iki kez aşı yapmak gerekir. Yapılacak doz (intramüsküler) hacmi 6-35 aylık çocuklar için 0,25 mL, 36 aylık ve daha büyük olanlar için 0,5 mL'dir<sup>(27)</sup>.

Bu derleme yazısının içeriği, yazarın 7. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'ndeki kurs programlarından birinde anlattığı derse temel oluşturmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. **Wright P.** Influenza viruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18<sup>th</sup> edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007, p.1384-1387.
2. [http://www.rsh.gov.tr/images/influenza\\_haf\\_grf.doc](http://www.rsh.gov.tr/images/influenza_haf_grf.doc) [accessed March 11th, 2011]
3. **American Academy of Pediatrics.** Influenza. In: Pickering LK (ed). Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28<sup>th</sup> edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009, p.400-412.
4. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med 2010;362:1708-1719.
5. **Hall CB.** Clinical features and diagnosis of influenza in children. In: Basow DS (ed). UpToDate. version 18.3. Waltham, MA: UpToDate, Inc; 2011.
6. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59:1057-1062.
7. **Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al.** Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. N Engl J Med 2005;353:2559-2567.
8. **Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T.** Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. Pediatr Infect Dis J 2009;28:372-375.
9. **Belongia EA, Irving SA, Waring SC, et al.** Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. JAMA 2010;304:1091-1098.
10. **Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al.** Severe community-acquired pneumonia due to Staphylococcus aureus, 2003-04 influenza season. Emerg Infect Dis 2006;12:894-899.
11. **Glezen WP.** Influenza viruses. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (editors). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009, p. 2395-2413.
12. **Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O.** Influenza pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2006;25:160-164.
13. **Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al.** Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1003-1032.
14. **Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG.** Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2003;326:1235.
15. **Lüllman H, Hein L, Mohr K, Bieger D.** Color Atlas of Pharmacology. 3rd edition. Stuttgart: Thieme; 2005, p. 288.
16. **Hall CB.** Antiviral drugs for the prevention and treatment of influenza in children. In: Basow DS (editor). UpToDate. version 18.3. Waltham, MA: UpToDate, Inc; 2011.
17. **Huang YC, Li WC, Tsao KC, Huang CG, Chiu CH, Lin TY.** Influenza-associated central nervo-

- us system dysfunction in Taiwanese children: clinical characteristics and outcomes with and without administration of oseltamivir. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:647-648.
18. **Tanabe T, Hara K, Nakajima M, Shimakawa S, Tamai H.** Oseltamivir treatment for children showing abnormal behavior during influenza virus infection. *Brain Dev* 2010;32:440-444.
  19. **Worley KC, Roberts SW, Bawdon RE.** The metabolism and transplacental transfer of oseltamivir in the ex vivo human model. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008;2008:927-574.
  20. **Chan-Tack KM, Murray JS, Birnkrant DB.** Use of ribavirin to treat influenza. *N Engl J Med* 2009;361:1713-1714.
  21. **American Academy of Pediatrics.** Committee on Infectious Diseases. Policy statement--recommendations for prevention and control of influenza in children, 2010-2011. *Pediatrics* 2010;126:816-826.
  22. **WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses** [[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf)], accessed Mar. 11th, 2011.
  23. **Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-24.
  24. **Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA.** Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124:170-178.
  25. **McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al.** Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568-1575.
  26. **Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
  27. **Hall CB.** Seasonal influenza vaccination in children. In: Basow DS (editor). *UpToDate*. version 18.3. Waltham, MA: UpToDate, Inc; 2011.