



İnfluenza ve oseltamivir kullanımı

Influenza and the use of oseltamivir in children

Ergin Çiftçi¹, Adem Karbuz¹, Tanıl Kendirli²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

İnfluenza önemli oranda hastalık ve ölüme neden olan bulaşıcı bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini olarak her yıl yaklaşık 200 000 hastaneye yatış ve 36 000 ölümden sorumludur. İnfluenza her ne kadar basit ateşli bir solunum yolu enfeksiyonuna neden olsa da bazen akciğer, kalp, beyin, karaciğer ve kas gibi birçok organı etkileyen bozukluklara, hatta ciddi, yaşamı tehdit eden viral ya da ikincil bakteriyel pnömoniye sebep olmaktadır. Günümüzde, ciddi seyreden influenza enfeksiyonları için en önemli ve etkili olan ilaç oseltamivirdir. Bu ilacın özellikle ilk iki gün içerisinde başlanması ile ciddi influenza enfeksiyonlarının kontrol altına alınması ve buna bağlı ölümlerin engellenmesi başarılabılır. Oseltamivirin yan etkileri az olup en sık bildirilen yan etki gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Sonuç olarak mümkün olan en kısa sürede oseltamivir tedavisi başlanan hastalarda influenza'nın seyri olumlu yönde değişmekte, gerek komplikasyonlar, gerek ölüm oranları anlamlı oranda azalmaktadır.

(Türk Pediatri Ars 2016; 51: 63-71)

Anahtar Kelimeler: Çocuk yoğun bakım, influenza, kritik çocuk hasta, oseltamivir

Abstract

Influenza is an infectious disease which causes significant morbidity and mortality. In the USA, approximately 200 000 hospital admissions and 36 000 deaths occur annually due to severe influenza infections. Although influenza often causes a simple respiratory infection, it sometimes causes disorders affecting several organs including the lung, heart, brain, liver and muscles or serious life-threatening primary viral or secondary bacterial pneumonia. Currently, oseltamivir is the most important and effective drug for severe influenza infections. Severe influenza infections can be controlled and related deaths may be prevented with initiation of this drug especially within first 2 days. Oseltamivir is usually well tolerated and its most commonly reported side effect is related with the gastrointestinal system. In conclusion, the course of influenza changes in a positive direction and the rates of complications and mortality significantly reduce in patients in whom oseltamivir treatment is initiated as soon as possible.

(Türk Pediatri Ars 2016; 51: 63-71)

Keywords: Critically ill child, influenza, oseltamivir, pediatric intensive care

Giriş

İnfluenza önemli oranda hastalık ve ölüme neden olan bulaşıcı bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini olarak her yıl yaklaşık 200 000 hastaneye yatış ve 36 000 ölümden sorumludur (1). İnfluenza ani başlayan, genellikle kendi kendini sınırlayıp ateşli bir solunum yolu hastalığına sebep olan influenza virüslerinin etken olduğu bir hastalıktır. Ancak, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), menenjit, ensefalit ve yaşamı tehdit eden bunlara benzer ciddi klinik durumlara da yol açabilir. Günümüzde, ciddi seyreden influenza enfeksiyonları için en önemli ve etkili olan ilaç oseltamivirdir. Bu ilacın özellikle ilk iki gün içerisinde başlanması ile ciddi influenza enfeksiyonlarının kontrol altına alınması ve buna bağlı ölümlerin engellenmesi başarılabılır (1-3).

İnfluenza hakkında genel bilgiler

İnfluenza virüsleri, Orthomyxoviridae ailesi içerisinde yer alan, major antijenik özelliklerine göre influenza A, influenza B ve influenza C olmak üzere üç ayrı tipe sınıflandırılan virüslerdir. İnsanlarda en sık hastalık yapan tipler influenza A ve B'dir.

İnfluenza A, yüzey glikoproteinleri olan hemaglutinin ve nöraminidaz yapılarının farklı birliktelikleri sonucunda antijenik özellikleri tamamen farklı olan alt tiplere ayrılmaktadır. İnfluenza A'da en az 16 farklı hemaglutinin ve 9 farklı nöraminidaz bulunmaktadır (2). İnfluenza B'de ise tek bir hemaglutinin ve tek bir nöraminidaz bulunmaktadır. Hemaglutinin, konak solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan sialik asit reseptörlerine virüsün bağlanmasından sorumlu iken, nöramini-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Adem Karbuz, E-posta / E-mail: karbuzadem@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.02.2016

Kabul Tarihi / Accepted: 15.02.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.2359

daz viriyonların enfekte hücrelerden salınmasından ve hastalığın gelişmesi ve ilerlemesinden sorumludur (3). Hemaglutinin ve nöraminidazların tüm tipleri kanatlı hayvanlarda saptanırken, insanlarda hemaglutinin tip 1, 2, 3, son yıllarda 5, 7 ve 9, nöraminidaz tip 1 ve 2 mevsimsel influenza, epidemik ve pandemilerde tespit edilmiştir (2).

Hemaglutinin ve nöraminidaz glikoproteinlerinde meydana gelen küçük ve büyük değişiklikler sonucunda ortaya çıkan antijenik sapma (drift) ve kayma (shift) sırasıyla epidemik ve pandemilerin habercisi olmaktadır. Antijenik kayma (shift) sadece influenza A virüsünde meydana gelir ve eski virüsten farklı yeni bir virüs ortaya çıkmış olur (1, 2).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından influenza virüslerinde standart isimlendirme sırasıyla influenzaya özgün tip, konakçı (hayvan kaynaklı suşlar için), ilk izole edilen yer, suşun sayısı ve izole edilen yıl ile yapılmaktadır. Ayrıca, influenza A'da hemaglutinin ve nöraminidaz birliktelikleri da parentez içerisinde yazılmaktadır. Örneğin 1977 yılındaki Rusya'dan başlayan influenza A salgını şöyle tanımlanmıştır: A/USSR/90/77 (H1N1), Influenza B/Hong Kong/20/2003 (1, 2, 4).

İnfluenza ve etkileri

İnfluenza her ne kadar basit ateşli bir solunum yolu enfeksiyonuna neden olsa da bazen akciğer, kalp, beyin, karaciğer ve kas gibi birçok organı etkileyen bozukluklara, hatta ciddi yaşamı tehdit eden viral ya da ikincil bakteriyel pnömونيye sebep olmaktadır (3). Gerek mevsimsel, gerekse epidemik ve pandemilere neden olan influenza özellikle uç yaştaki (<6 ay veya >65 yaş) hasta gruplarında ve belli eşlik eden hastalığı olanlarda ağır seyretmekte, hastaneye yatış hatta yoğun bakım desteği gerektirmektedir. Özellikle kronik kalp ve damar sistemi ve akciğer hastalığı olanlar, kronik metabolik hastalığından dolayı düzenli tıbbi bakım alanlar, immün yetmezlikliler, solunum salgularının uzaklaştıramayan, mikroaspirasyonlara zemin hazırlayan nörolojik hastalığı bulunanlar, yaşlı ve çocuklar yüksek risk altındadırlar (2, 5).

İnfluenza virüsünün neden olduğu pandemiler

Geçen 20. yüzyılda üç önemli influenza pandemisi gözlemlenmiştir. 1918 yılında (H1N1, İspanyol gribi), 1957 yılında (H2N2, Asya gribi) ve 1968 yılında (H3N2, Hong Kong gribi). Bunlardan en dramatik etki 1918 yılında ortaya çıkan dünya genelinde tahmini olarak 50-100 milyon insanın ölümüne yol açtığı düşünülen 1918 İspanyol H1N1 pandemisi ile gerçekleşmiştir (6). En son influenza pandemisi 2009 yılında H1N1 ile görüldü.

Domuzlardan kaynaklandığı için domuz gribi olarak isimlendirildi. Dünyanın değişik bölgelerinden pandemik H1N1'e bağlı hastane yatışlarını, yatırılan hastalarda yoğun bakım gereksinimlerini, ölüm sonuçlarını ve hastaların klinik özelliklerini ayrıntılı olarak ele alan çok sayıda çalışma yayınlandı (7-10). Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) verilerinde Nisan 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında pandemik H1N1'den ortalama 61 milyon insanın etkilendiği, 274 000 hastaneye yatış gerektirdiği ve 12 470 hastanın da öldüğü tahmin edildi (7). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise 11 Nisan 2010 tarihi itibarıyla dünya genelinde 214'den fazla ülke ve bölgeden, 17 798'den fazla ölümün içinde bulunduğu laboratuvar tarafından doğrulanmış 'Pandemik İnfluenza (H1N1) 2009' olgusu bildirdi (8).

Yayınlanan çalışmalarda Pandemik H1N1'li olgularının %1-10'unda hastaneye yatış gerçekleşti, hastaneye yatırılan hastaların %10-25'inde yoğun bakım gereksinimi oldu (9). Türkiye'den yapılan çok merkezli bir çalışmada doğrulanmış H1N1 nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %15,6'sının yoğun bakım gereksinimi saptanırken bu hastaların %30,1'i kaybedildi (9). Arjantin'den yapılan bir çalışmada ise hastaneye yatırılan hastaların %19'unda yoğun bakım gereksinimi saptanırken, hastaların %5'i kaybedildi (10).

Yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda en sık gözlenen klinik bulgu solunum yetmezliğidir (9, 11). Yoğun bakım ünitesinde izlenen pandemik H1N1 saptanan hastalarda ölüm oranı %0-47 arasında tespit edilmiştir (12, 13). H1N1 enfeksiyonuna bağlı ölümlerde temel sebep solunum yetmezliği ve ARDS'dir. Ayrıca, ciddi hipoksi ve kalp ve damar yetmezliğe bağlı çoklu organ yetmezliği, pnömوني ya da sepsise yol açan ikincil bakteriyel enfeksiyonların da ölüm oranı üzerine katkısı bulunmaktadır (9).

İnfluenza hastalığında antiviral tedavi

Ağır influenza olgularında destekleyici tedaviler yanında mümkün olan en erken dönemde başlanan antiviral tedavi hayat kurtarıcı olmaktadır. İnfluenza virüs replikasyonunu inhibe ederek etki gösteren antiviral ilaçlardan piyasada amantadin, rimantadin, zanamivir ve oseltamivir bulunmaktadır. Bunlardan ilk ikisi M2 inhibitörleri olup sadece influenza A'ya etki gösterirken, zanamivir ve oseltamivir nöraminidaz inhibitörleri olup hem influenza A hem de influenza B'ye etkilidir. M2 inhibitörlerine yaygın direnç gelişimi ve tedavi başarısızlıkları gözlemlendiğinden son yıllarda kullanımı önerilmemektedir (3). Ağız yoluyla uygulanan oseltamivir ve inhaler olarak kullanılan zanamivir günümüzde influenza tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan ve öneri-

len temel ilaçlardır (14). Peramivir ise 2010 yılında Japonya ve Kore Cumhuriyeti'nde lisans alan, Aralık 2014 tarihinde ise Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) tarafından komplike olmayan akut influenza tedavisi için 18 yaş üzerine onay verilen, günde tek doz olarak intravenöz (IV) yoldan uygulanan tek nöroaminidaz inhibitörü ilaçtır. Komplike seyreden ciddi influenza tedavisinde peramivir kullanımı konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Kore'den bildirilen, kalp yetersizliği ile başvuran influenza A ilişkili ölümcül seyir gösteren myokarditli yetişkin bir olgu, IV olarak tek doz peramivir uygulanması ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (15).

İnfluenza virüsleri viral hemaglutininler aracılığıyla konak hücreye tutunur ve hücreyi enfekte eder. Enfekte olan hücre içinde viral replikasyon ilerledikçe nöroaminidaz sentezlenir. Sentezlenen nöroaminidaz konak hücre yüzeyinde bulunan virüsün yapışması için reseptör olarak görev yapan glikoproteinlerdeki sialik asiti ayırır. Böylelikle enfekte hücrelerden en iyi şekilde virüs parçacıklarının serbest bırakılması ve virüsün hücreden hücreye yayılması ile enfeksiyon şiddetinin artması sağlanır. Bu enzimin inhibisyonu ile virüs konakçı hücreye ve diğer viriyonlara bağlı kalır. Neticede virüsün hücreden hücreye yayılımı ve hücrelerin enfekte olması engellenir (2, 16).

Oseltamivir

Oseltamivir ilk kez 1999 yılında 13 yaş üstü çocuk ve yetişkinler için FDA tarafından influenzanın tedavi ve korunmasında kullanılması için onay almıştır. İki bin

yılında influenza tedavisinde yaş sınırı 1 yaşa çekilmiş, 2005 yılında bu yaş grubu için koruyucu kullanımı da onaylanmıştır. İki bin dokuz pandemik influenza döneminde, 28 Nisan 2009-23 Ekim 2010 tarihleri arasında 1 yaş altı bebekler için geçici olarak oseltamivir kullanım yetkisi verilmiştir (16, 17). Oseltamivir, Şubat 2011 itibarıyla yüzden fazla ülkede onay almış ve piyasaya girdiğinden beri 83 milyondan fazla hastada kullanımı gerçekleştirilmiştir (18). İnfluenza tedavisi ve korunması için oseltamivir doz önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir (14). Dünya Sağlık örgütü, ciddi veya ilerleyici influenza da tüm hastalara oseltamivir tedavisini önermektedir. Hatta immunsupresif hastalar için klinik cevaba bağlı olarak daha yüksek doz ve daha uzun süreli tedaviyi tavsiye etmektedir.

Oseltamivir, zanamivirin aksine ağızdan kullanıldığında biyoyararlanımı iyi olan bir ön ilaçtır. Ağızdan verilen dozun %75-80'i mide ve bağırsak sisteminden kolayca emilir. Karaciğer hücrelerinde %90'dan fazlası, hepatik karboksilesterazlar aracılığıyla etkin metabolit olan oseltamivir karboksilata dönüştürülür. Oseltamivirin besinlerle alınması, plazma yoğunluğunu etkilemez, ancak en yüksek yoğunluğa ulaşma zamanını geciktirebilir. Oseltamivir karboksilat üst ve alt solunum yollarında viral enfeksiyonun etkilediği bölgelere iyi dağılır. Hem ön ilaç olan oseltamivir fosfat, hem de etkin metaboliti olan oseltamivir karboksilat idrarda değişmeden tübüler sekresyon yoluyla atılır. Kreatinin klerensi 30 mg/mL'den az olan böbrek yetersizliği olan bireylerde doz ayarlaması gerekirken, karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı ko-

Tablo 1. İnfluenza korunma ve tedavisi için önerilen oseltamivir dozları (CDC, FDA ve Tamiflu® ürün bilgilerinde çıkartılanlar)

İlaç	Influenza tipi	Yaş (yıl)	Tedavi dozu (5 günlük)	Korunma dozu (10 günlük)
		0-1 yaş ^a		
		<14 gün ^b	3 mg/kg/doz günde bir kez	Uygulanmaz
		<3 ay	3 mg/kg/doz günde iki kez	Uygulanmaz
		3-11 ay	3 mg/kg/doz günde iki kez	3 mg/kg/dose günde bir kez
Oseltamivir,	Influenza tip A ve B	1-12 yaş		
		<15 kg	30 mg günde iki kez	30 mg günde bir kez
		15-23 kg	45 mg günde iki kez	45 mg günde bir kez
		24-40 kg	60 mg günde iki kez	60 mg günde bir kez
		>40 kg	75 mg günde iki kez	75 mg günde bir kez
		13-17 yaş ve erişkin	75 mg günde iki kez	75 mg günde bir kez

^ayaş altı çocuklarda kullanımı için oseltamivir FDA tarafından onaylanmamıştır. 28 Nisan 2009 tarihinde FDA tarafından acil kullanım izni verilmiştir. Bu durum 23 Haziran 2010 tarihinde sona ermiştir. Ancak, 21 Aralık 2012 tarihinde, FDA tarafından oseltamivirin kullanımını için 1 yaş altı çocuklar da kapsam altına alınmıştır.

(bakınız <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333205.htm>).

^bDSÖ, sonradan şüpheli veya doğrulanmış influenza saptanan hastaların tedavi etmek için 14 günden küçük çocuklar için günde bir sefer 3 mg/kg/doz olarak oseltamivir kullanımını önermiştir.

(bakınız <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/antiviral-dosage.htm>).

nusunda yeterli bilgi yoktur. Oseltamivir karboksilatın plazma yarı ömrü 6 ila 10 saat arasındadır. Bu durum günde iki kez verilmesini mümkün kılar (2, 16-18).

Oseltamivir genelde yan etkileri azolan bir ilaç olup en sık bildirilen yan etki mide bağırsak sistemi ile ilgilidir. İlacı kullanan çocukların yaklaşık %15'inde kusma gözlenirken, ishal, karın ağrısı, bulantı, uykusuzluk, baş dönmesi, baş ağrısı, kulak bozuklukları diğer gözlenen yan etkilerdir. Ayrıca pazarlama sonrası dönemde saptanmış ve daha çok Japonya'dan bildirilen çok önemli bir yan etki de ölümlere bile neden olabilen nöropsikiyatrik belirtilerdir (19, 20). Japonya'dan bildirilen, influenza tedavisi için oseltamivir verilen 15 yaşında bir kız çocuğunda insomnia, görsel halüsinasyonları, uzak dönem bellek kaybını da içine alan deliryum benzeri belirtiler ilacın kesilmesi ve benzodiazepin kullanımı sonrasında ortadan kaybolmuştur. Ayrıntılı nörolojik incelemesi yapılan, öncesinde hiçbir nörolojik hastalığı olmayan bu olguda, influenza ile ilişkili ensefalopati için karakteristik olan EEG'deki anormal yavaşlamanın gözlenmediği ve oseltamivirin etkin metabolitinin beklenenden daha geç elimine edildiği, BOS glutamat reseptör otoantikorlarının arttığı ve limbik gamma aminobütirik asiterjik sinirlerde işlev bozukluğu saptanmıştır (21). Ancak nöropsikiyatrik etkilerin doğrudan ilaca mı yoksa influenza'nın kendisine mi bağlı olduğu konusunda tartışmalar açıklığa kavuşmamıştır (5, 22). Yine de DSÖ, özellikle uyku bozukluğu olan genç ergenlerde bu ilacın kullanımının yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Oseltamivirin besinlerle alınması, mide bağırsak sistemi yan etkilerinin önemli oranda azalmasına yol açar. Oseltamivir ile ilgili klinik olarak önemli olan bir ilaç etkileşimi bugüne kadar bildirilmemiştir (2).

Oseltamivir tedavisi, başlanma zamanı ve hastalık üzerine etkileri

Oseltamivir tedavisinin etkinliği konusunda özellikle son dönemde ortaya çıkan 2009 H1N1 pandemisinden edinilen tecrübeler doğrultusunda çok sayıda yayın vardır (9-13). Gerek daha önceki mevsimsel influenzalarda, gerekse epidemik ve en son ortaya çıkan pandemide oseltamivir kullanımının hastalık üzerine etkinliği genelde olumlu saptanmış ve ilaçla ilişkili ciddi bir olumsuz etki gözlenmemiştir.

Ağır seyreden mevsimsel influenza nedeniyle hastanede tedavisi yapılan 327 hasta geriye dönük olarak ve yine influenza nedeniyle hastaneye yatırılan 760 hasta ileriye dönük olarak incelenmiştir. Her iki grupta da oseltamivir kullanımı ile ölüm oranında anlamlı azalma tespit edilmiştir (23, 24). Lee ve ark. (25) çalışmasında

ise çoklu değişken lojistik regresyon analizinde, hastalığın ilk dört günü içinde oseltamivir kullanımının artmış sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

H5N1 avian influenza (kuş gribi) mevsimsel influenza-dan daha ciddi seyretmektedir. Hastaların önemli bir kısmında mekanik ventilatör desteği gerektiren ve solunum yetmezliğine yol açan ilerleyici pnömoni saptanmaktadır (26). 10 Ağustos 2012 tarihi itibarıyla, DSÖ'ye Kasım 2003'ten beri bildirilen doğrulanmış 608 avian H5N1 olgularından 359'u hayatını kaybetmiştir (27). Endonezya'dan bildirilen bir olgu serisinde ilk 2 gün içerisinde başlanan oseltamivir ile ölüm oranının anlamlı derecede azaldığına dikkat çekilmiştir (28). Ayrıca, hastalığın başlangıcı ile oseltamivir tedavisi başlama zamanına ulaşılan 91 hastanın verileri incelendiğinde belirtilerin başlangıcından sonraki dört gün içerisinde oseltamivir tedavisi uygulanması ile daha yüksek sağ kalım oranları tespit edilmiştir (olgu ölüm hızı 8/46 [17%] karşın 31/45 [69%]; OR, 10; 95% CI, 3,9-28,2) (29).

Bir çalışmada 2009 pandemik H1N1 influenza için nazofarengeal influenza viral RNA yükün temizlenmesindeki uzamanın artmış hastalık ciddiyeti ile ilişkisi saptanmıştır (30). Daha uzun süre viral saçılmanın olması, uzamış hastanede kalış süresi için anlamlı ve bağımsız bir risk etmeni olarak bulunmuştur (31, 32). Vietnam'dan bildirilen bir çalışmada pandemik H1N1 için PCR pozitif saptanan 292 hasta hastaneye yatırılmış. Tüm hastalara oseltamivir tedavisi verilmiş. Tedavinin ilk günlerinde viral saçılmada hızlı bir azalma elde edilmiş. Tedavinin 5. gününde hastaların %86'sında H1N1 için PCR negatif hale gelmiş. Hastaların %78'inde ilk 24 saat sonra ateş düşmüş, tüm hastalarda hastalık hafif bir süreç izlemiştir (33). Viral saçılma süresi hem mevsimsel influenza da hem de pandemik H1N1'de erkenden başlanan oseltamivir ile azalmıştır (25, 31, 32, 34-36).

Çalışmaların çoğunda ne kadar erken sürede oseltamivir tedavisi başlanırsa o kadar iyi klinik sonuçların elde edileceği konusuna vurgu yapılmıştır (37). Kore'den yapılan çok merkezli bir çalışmada ölümün görülmemesi, Japonya'dan bildirilen bir çalışmada ise olgu ölüm hızının sadece %0,1 olması erken tanı ve erkenden başlanan antiviral tedavi (oseltamivir tedavisi %98,6) ile ilişkilendirilmiştir (38, 39). Jain ve ark. (40) çalışmasında ciddi pH1N1 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar arasında tedaviye (büyük kısmına oseltamivir tedavisi uygulanmış) başlama zamanı ortalama üç gün, yoğun bakım gereksinimi olan hastalar arasında altı gün ve ölen hastalar (hiçbir hastaya 48 saat içerisinde tedavi başlanmamış) arasında sekiz gün olarak saptanmıştır

(40). Lee ve ark. (25, 31) yaptıkları başka bir çalışmada 356 laboratuvarca doğrulanmış hastaneye yatırılan influenza hastalarında, hastalığın ilk 48 saati içerisinde oseltamivir kullanımı ile hastanede kalış süresinin ortalama iki gün azaldığı gösterilmiştir (25, 31).

Coffin ve ark. (43) çalışmasında çocuk yoğun bakım birimine kabul edilen 1 257 çocuk ele alınmış. Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, hastane ölüm oranı, taburcu edildikten sonra yedi gün içinde başvurma durumlarında farklılık saptanmamış. Ancak oseltamivir ile tedavi edilen yoğun bakım hastalarında, oseltamivir tedavisi olmayan hastalara oranla toplam hastanede kalış süresi daha kısa saptanmış. İlk 24 saat içinde tedavi alan hastalar hastanede yaklaşık %18 daha kısa süre kalmışlardır.

İnfluenza için başlanan oseltamivir tedavisinin etkilerinin bildirildiği birkaç çalışmanın sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir (33, 36, 38, 40, 43-46).

Oseltamivir ve yoğun bakım ünitesinde kullanımı

Yoğun bakım hastaları birçok yönden sorunlu hastalardır. Çoklu organ yetmezliğinde, şokta olabilen hastalardır. Bu hastalarda bozulmuş barsak perfüzyonu, barsak duvar ödemi ve hastalıklarının ciddiyetine bağlı olarak mide bağırsak emiliminde sorunlar görülebilir. Böyle hastalarda oseltamivirin bağırsaktan emilimi ve etkinliği konusunda birkaç çalışma bildirilmiştir. Bir çalışmada, yoğun bakım hastalarında oseltamivirin verilmesi ile etkin metabolit olan oseltamivir karboksilatın plazma yoğunluğu, Gubareva ve ark.'nın (47) tarafından pandemik influenza virüs izolatları için bildirilmiş olan en yüksek inhibitör düzeyin %50'sinden 2 000-4 000 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek konsantrasyon ile klinik sonuçlar arasında ilişki bulunmamıştır. Enfekte akciğer dokusuna ilacın iyi ulaştığı varsayıldığında standart dozların yeterli olduğu, daha yüksek doza ihtiyaç olmadığı ve diyaliz gerektiren böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerektiği belirtilmiştir (47, 48).

Yoğun bakım hastalarında obezitenin artmış hastalık için bir risk etmeni olduğu, fakat ölüm ile ilişkili olmadığı son H1N1 pandemisinde gösterilmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda obezitenin önemli bir risk olduğu vurgulanmıştır (11). Obez hastalarda kullanılan oseltamivirin farmokokinetiği hakkında yapılan bir çalışmada doz ayarlamasının gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır (48).

Ciddi 2009 H1N1 pandemisi sırasında, bazı rehberlerde erişkinler için oseltamivirin nazogastrik yolu ile verilmesi önerilmiştir. Ancak çocuk yoğun bakım hastala-

rı için öneren bir rehber bulunmamaktadır. Fransa'dan yapılan bir çalışmada 2009 pandemisi sırasında 1 aylık ile 16 yaş arasında 11 çocuk yoğun bakım hastasına nasogastrik yol ile oseltamivir verilmiş. Sonrasında plazma yoğunlukları ölçülmüş. Tedavi klinik tablo, altta yatan akciğer ve kalp hastalığı gibi ciddi eşlik eden hastalıkların varlığına, immunsupresyon durumuna göre karar verilmiş. Oseltamivir 1,5-6,8 mg/kg/doz günde iki kez verilmiş. En yüksek dozda bile oseltamivir ile ilişkili ciddi bir olumsuz etki gözlenmemiştir. Üç çocukta hafif ishal gelişmiş. Gerek oseltamivir gerekse etkin metaboliti olan oseltamivir karboksilat düzeyi influenza için en düşük inhibitör (MIC) değerinde oldukça üzerinde saptanmış ve ilaçla ilişkili ciddi bir olumsuz etki gözlenmemiştir. Bu çalışma ile bu yaş grubunda nazogastrik uygulama ile yüksek etkili terapötik oseltamivir karboksilat sağlanacağı gösterilmiştir. Ayrıca oseltamivirin geniş güvenlik aralığı olduğu da doğrulanmıştır (49).

İnfluenzanın seyrinde en yaygın yoğun bakım ünitesi gereksinimi ARDS gelişimi olduğu daha önce vurgulanmıştı. Akut solunum sıkıntısı sendromu için son dönemde birçok gelişmiş merkezde ekstrakorporeal zar oksijenasyonu (ECMO) desteği uygulanmaktadır. Oseltamivir tedavisi üzerine ECMO desteğinin incelendiği bir çalışmada üç hasta değerlendirilmiş. Bu hastalara iki kat yüksek doz oseltamivir tedavisi uygulanmış. Hastaların iki tanesinde yeterli oseltamivir karboksilat plazma yoğunluğu elde edilmiş. Bir hastada ise düşük plazma oseltamivir karboksilat sonucuna ulaşılmış. Bu hastada ön planda mide kanaması ve mide hareketlerinde azalmanın bu duruma neden olduğu düşünülmüş. Bu çalışmanın sonucunda ECMO desteği uygulanan hastalarda yeterli plazma yoğunluğuna ulaşmak için standart dozun yeterli olduğu ve bunun güvenli olduğu, ancak çok merkezli daha fazla çalışmanın yapılması gerekliliği belirtilmiştir (50).

Damlacık yoluyla bulaşan influenzalı hastaların yoğun bakım ünitesinde izlenmeleri sırasında bölümde yatan diğer hastalara geçişi önlemek için enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması gerekmektedir. Hastaların izole odalarda izlenmesi, temas ve damlacık izolasyonu önlemlerine dikkat edilmesi gereken en temel önlemlerdir. Hastaların izole edilemediği durumlarda, temas eden hastaların oseltamivir ile korunma altına alınması çoğu klinikte uygulanan bir durumdur. Temastan sonra koruma amaçla uygulanan oseltamivir enfeksiyon riskini azaltır ancak tamamen yok etmez. Hatta sonrasında oseltamivir dirençli influenza ile enfeksiyonun da gelişebileceği unutulmamalıdır (14). Yarar ve zararları dikkate alınarak riskli hasta gruplarında oseltamivir koruması uygulanmalıdır. Yine de bu konu ile ilgili ayrıntılı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Tablo 2. İnfluenza için başlanan oseltamivir tedavisinin etkilerinin bildirildiği çalışmaların sonuçları

Çalışma	İnfluenza tipi	Çalışma grubu	Oseltamivir tedavisi	Sonuçlar ve/veya yorumlar
Hien TT. et al. ³³	Pandemik H1N1	292 yatan hasta Ort. yaş 26, 4 yıl (1-69 yıl)	Tüm hastalar standart oseltamivir tedavisi aldı.	Tedavi günü/ hasta RT-PCR 3. günde %3,62 negatif 5. günde %5,86 negatif 24 saat sonra 228/ 292 hasta ateşsiz Tüm hastalarda hafif bir hastalık
Yu H et al. ³⁶	Pandemik H1N1	1291 hasta Ort. yaş 20 yıl (12-26 yıl) Yoğun bakım gereksinimi yok	983 (%76) hasta belirtilerin ort. üçüncü gününde oseltamivir ile tedavi edildi.	Tedavi ile radyografik olarak doğrulanmış pnömoni gelişiminde azalma, daha kısa süren ateş ve viral RNA saçılımında anlamlı olarak ilişki bulunmuş, ölüm yok
Ko JH. et al. ³⁸	Pandemik H1N1	804 hasta ort yaş 5 yıl (0-18 yıl) 95 yoğun bakım hastası	%98,8 hasta antiviral ile tedavi edildi. 787 hastanın 776 sı (%98,6) sına oseltamivir verildi. Hastalığın başlangıcının ilk iki günü içerisinde antiviral ilaç kullanımı %73	Muhtemelen erken tanı konulup erkenden antiviral ilaçların başlanmasına bağlı ölüm saptanmamış
Jain S. et al. ⁴⁰	Pandemik H1N1	Antiviral ilaç kullanımı ile ilgili 268 hastanın verisi mevcut Ort. yaş 21 yıl (21 gün-86 yıl) 122 hasta <18 yıl 67 yoğun bakım hastası	200 hasta antiviral tedavi aldı. 188 hasta oseltamivir tedavi aldı. Antiviral tedavi başlama zamanı hastalığın başlangıcından ort. 3 gün	Özellikle erken dönemde başladığında antiviral ilaçların kullanımı faydalı bulunmuştur. Yoğun bakıma kabul edilen veya ölen hastalara bakıldığında yakınmaların başlamasından sonraki ilk 48 saat içerisinde antiviral ilaç kullanımı daha az görülmektedir. 19 hasta (%7) ölüm: %90 antiviral ilaç almış. Hastalığın başlangıcı ile antiviral tedaviye başlama zamanı arasındaki ort süre 8 gün Hastaların hiçbiri belirtilerin başlangıcından sonraki ilk 48 saat içerisinde antiviral tedavi kullanımı yok
Coffin SE. et al. ⁴³	Mevsimsel influenza	1257 çocuk yoğun bakım hastası Ort yaş 1,7 yıl	Hastaneye kabulün ilk 24 saati içerisinde oseltamivir verilen 264 çocuk	Hastaneye yatırıldıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde oseltamivirin başlanması daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkili bulunmuştur. Oysa çocuk yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, hastanedeki ölüm oranı ve yeniden başvuru oranları arasında fark bulunmamıştır.
Louie JK. et al. ⁴⁴	Pandemik H1N1	1950 yoğun bakım hastası 1859 yatan hastada (%95) antiviral tedavi ile ilgili veri var Ort yaş 37 yıl (1 hafta-93 yıl) 1260'ında sağ kalım gerçekleşmiş	1676 (%90) hasta norominidaz inhibitörleri ile tedavi edildi. 183 hasta (%10) tedavi almadı. 1671 hasta (%99,76) oseltamivir aldı	Nöroaminidaz inhibitörlerinin tedavide kullanımı ile sağ kalım arasında ilişki bulunmuştur: 183 tedavisiz hastanın 107'si (%58), 1676 tedavi edilen hastanın (%75, p<,0001). Ne kadar erken tedaviye başlanırsa sağ kalım oranı daha yüksek olmaktadır (p<,0001). Belirtilerin başlangıcından sonraki 5 gün içerisinde başlanan tedavi, hiç başlanmayanlara göre sağ kalımı arttırmaktadır (p<,05). Antiviral tedavi alan tüm hastanede yatan hastalar için ölüm %26, hiç tedavi almayanlarda ölüm %42

Tablo 2. İnfluenza için başlanan oseltamivir tedavisinin etkilerinin bildirildiği çalışmaların sonuçları (Devamı)

Çalışma	İnfluenza tipi	Çalışma grubu	Oseltamivir tedavisi	Sonuçlar ve/veya yorumlar
Morgan CI. et al. ⁴⁵	Mevsimsel influenza: Influenza A 67,6% Influenza B 30,2% H1N1 mevsimi: 94,3% doğrulanmış H1N1, %4,8 tiplendirilememiş	312 H1N1'e bağlı yatan hasta 222 çocukta yoğun bakım gerekisini olan mevsimsel influenza H1N1 influenza için ort yaş 107 ay (56-154 ay) Mevsimsel influenza için ort yaş 68 ay (15-128 ay)	H1N1 için Başvurunun ilk 48 saati içerisinde oseltamivir tedavisi %96 Mevsimsel influenza için Başvurunun ilk 48 saati içerisinde oseltamivir tedavisi %15	H1N1 saptanan kritik olarak hasta çocuklarda anlamlı olarak daha düşük hastalık ve ölüm saptandı. Bu durum H1N1 saptanan çocukların mevsimsel influenzalı çocuklar ile karşılaştırıldığında daha fazla oseltamivir ile tedavi edildiği bununda H1N1 saptanan çocuklarda daha düşük ölüm oranı saptanmasının önemli bir faktörüydü. Mevsimsel influenza ölüm oranı %11 H1N1 influenza ölüm oranı %0
Farias JA. et al. ⁴⁶	Pandemik H1N1	Çocuk yoğun bakım ünitesinde akut alt solunum yolu enfeksiyonlu 437 hasta 147 (%34) kritik hasta influenza A H1N1 Ort yaş 10 ay	Çocuk yoğun bakımına kabul sonrası 28 günlük yaşam: Oseltamivir tedavisinde %92 24 saat içerisinde oseltamivir tedavisi %86 Çocuk yoğun bakıma kabul sonrası 28 günlük ölüm: Oseltamivir tedavisinde %91 İlk 24 saat içerisinde oseltamivir tedavisi %68	Hastaneye başvurudan sonraki ilk 24 saat içerisinde oseltamivir kullanımı koruyucu etkiye sahip OR 0,2 (CI 95% 0,07-0,54) 28 günlük ölüm oranı %39 (n:57)

Oseltamivir direnci

Hastalık kontrol ve önleme merkezi tarafından 1 Ekim 2015 tarihinden itibaren test edilen influenza A (H1N1) pdm 09 virüslerinde oseltamivir direnci %0,9 olarak tespit edilirken, influenza A (H3N2) ve influenza B virüslerinde direnç saptanmamıştır (51). Bunun yanında 2013-2014 influenza mevsimi süresince oseltamivir direnci gösteren influenza A (H1N1) pdm 09 virus prevalansı ABD'de yaklaşık %1 olup düşük bulunmuştur (52). Klinisyenler toplumlarında görülen influenza tipleri ve alt tiplerinin ve bunların direnç durumlarının yer aldığı yerel surveyans verilerini izlemelidir. Bu veriler CDC veya ulusal referans laboratuvarlarından elde edilebilir.

Sonuç olarak mümkün olan en kısa sürede oseltamivir tedavisi başlanan hastalarda influenza'nın seyri olumlu yönde değişmekte, gerek komplikasyonlar, gerek ölüm oranları anlamlı oranda azalmaktadır. Kuvvetle influenzadan şüphelenilen olgularda laboratuvar sonucu çıkana kadar oseltamivir tedavisinin başlanması düşünülmelidir. Özellikle ağızdan verilemeyen çocuk yoğun bakım hastalarında nazogastrik yol ile oseltamivirin kullanılmasının genelde etkili olduğu ve ilaçla ilişkili ciddi bir olumsuz etki gözlenmediği yapılan çalışmalarda gösterilmiş olsa da oseltamivirin IV şekline gereksinim olduğu bir gerçektir. Kısa bir süre içerisinde bu açığın kapatılacağı da açıktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.K., E.Ç., T.K. ; Tasarım - A.K., E.Ç., T.K.; Denetleme - E.Ç., T.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - A.K.; Analiz ve/veya Yorum - A.K., E.Ç., T.K.; Literatür Taraması - A.K.; Yazıyı Yazan - A.K.; Eleştirel İnceleme - E.Ç., T.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.K., E.Ç., T.K. ;Design - A.K., E.Ç., T.K.; Supervision - E.Ç., T.K.; Materials - A.K.; Data Collection and/or Processing - A.K.; Analysis and/or Interpretation - A.K., E.Ç., T.K.; Literature Review - A.K.; Writing - A.K.; Critical Review - E.Ç., T.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Subbarao K. Influenza viruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3th ed. Churchill: Livingstone 2009.p.1130-8.

2. Treanor JJ. Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2010.p.2265-88. [\[CrossRef\]](#)
3. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. Lancet 2003; 362: 1733-45. [\[CrossRef\]](#)
4. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, (eds). Virology, 3rd ed.: Philadelphia: Lippincott-Raven 1996.p.1397-445.
5. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. Crit Care Med 2010; 38: e91-e97. [\[CrossRef\]](#)
6. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. Bull Hist Med 2002; 76: 105-15. [\[CrossRef\]](#)
7. Centers for Disease Control and Prevention. Updated CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April 2009-April 10, 2010. Available from: URL: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm
8. World Health Organisation. Pandemic (H1N1) 2009-update 96. Available from: URL: http://www.who.int/csr/don/2010_01_08/en/index.htm. Accessed date: 10.01.2010.
9. Kendirli T, Demirkol D, Yildizdas D, et al. Critically ill children with pandemic influenza (H1N1) in pediatric intensive care units in Turkey. Pediatr Crit Care Med 2012; 13: e11-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. N Engl J Med 2010; 362: 45-55. [\[CrossRef\]](#)
11. Miller RR 3rd, Markewitz BA, Rolfs RT, et al. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. Chest 2010; 137: 752-8. [\[CrossRef\]](#)
12. Lockman JL, Fischer WA, Perl TM, et al. The critically ill child with novel H1N1 influenza A: A case series. Pediatric Crit Care Med 2010; 11: 173-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Torres SF, Iolster T, Schnitzler EJ, et al. High mortality in patients with influenza A pH1N1 2009 admitted to a pediatric intensive care unit: a predictive model of mortality. Pediatr Crit Care Med 2012; 13: e78-83. [\[CrossRef\]](#)
14. 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.
15. Baik SH, Jeong HS, Kim SJ, Yoon YK, Sohn JW, Kim MJ. A Case of Influenza Associated Fulminant Myocarditis Successfully Treated with Intravenous Peramivir. Infect Chemother 2015; 47: 272-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Glezen WP. Influenza viruses. In: Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, (eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Saunders 2009: p.2395-413.
17. Buck ML. An Update on Oseltamivir Use in Infants and Children. Pediatr Pharm. Children's Medical Center, University of Virginia. 2012;18(9).
18. Smith JR, Rayner CR, Donner B, Wollenhaupt M, Klumpp K, Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal, pandemic, and avian influenza: a comprehensive review of 10-years clinical experience. Adv Ther 2011; 28: 927-59. [\[CrossRef\]](#)
19. Jamieson B, Jain R, Carleton B, Goldman RD. Use of oseltamivir in children. Can Fam Physician 2009; 55: 1199-201.
20. Dalvi PS, Singh A, Trivedi HR, Mistry SD, Vyas BR. Adverse drug reaction profile of oseltamivir in children. J Pharmacol Pharmacother 2011; 2: 100-3. [\[CrossRef\]](#)
21. Morimoto K, Nagaoka K, Nagai A, et al. Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case report. BMC Neurol 2015; 15: 130. [\[CrossRef\]](#)
22. Nakamura K, Schwartz BS, Lindegårdh N, Keh C, Guglielmo BJ. Possible neuropsychiatric reaction to high-dose oseltamivir during acute 2009 H1N1 influenza A infection. Clin Infect Dis 2010; 50: e47-9. [\[CrossRef\]](#)
23. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis 2007; 45: 1568-75. [\[CrossRef\]](#)
24. Lee N, Choi KW, Chan PKS, et al. Outcomes of adults hospitalized with influenza, 2007-2008. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009 September 12-15, San Francisco, CA, 2009:V-1074k
25. Lee N, Cockram CS, Chan PKS, et al. Antiviral treatment for patients hospitalized with severe influenza infection may affect clinical outcomes. Clin Infect Dis 2008; 46: 1323-4. [\[CrossRef\]](#)
26. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. Crit Care Med 2010; 38:e 43-51.
27. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenzaA/(H5N1) reported to WHO Available from: URL: <http://www.who.int/influenza/humananimalinterface/ENGP20120810CumulativeNumberH5N1cases.pdf> via the Internet. Accessed: August 8, 2010
28. Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH, et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: A case series. Lancet 2008; 372: 744-9. [\[CrossRef\]](#)
29. World Health Organization. Weekly epidemiological record. 2012; 87: 117-28. (Available from: URL: <http://www.who.int/wer/2012/wer8713.pdf>)
30. To KKW, Hung IFN, Li IWS, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. Clin Infect Dis 2010; 50: 850-9. [\[CrossRef\]](#)
31. Lee N, Chan PKS, Kin WC, et al. Factors associated with early hospital discharge of adult influenza patients. Antivir Ther 2007; 12: 501-8.
32. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. J Infect Dis 2009; 200: 492-500. [\[CrossRef\]](#)
33. Hien TT, Bryant JE, Truong NT, et al. Influenza Pandemic (H1N1) 2009 (68): Viet Nam, Virus Clearance. Available from: URL: <http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=240>

- 0:1001:6983346141275563::NO::F2400P1001BACKPAGE, F2400P1001PUBMAILID:1000,79587 (22 October 2009, date last accessed)
34. Ling LM, Chow AL, Lye DC, et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 963-9. [\[CrossRef\]](#)
 35. Li IW, Hung IF, To KK, et al. The natural viral load profile of patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) and the effect of oseltamivir treatment. *Chest* 2010; 137: 759-68. [\[CrossRef\]](#)
 36. Yu H, Liao Q, Yuan Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ* 2010; 341: c4779. [\[CrossRef\]](#)
 37. Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 959-63. [\[CrossRef\]](#)
 38. Ko JH, Kim JH, Kang JH, et al. Characteristics of hospitalized children with 2009 pandemic influenza A (H1N1): a multicenter study in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 408-15. [\[CrossRef\]](#)
 39. Sugaya N, Shinjoh M, Mitamura K, Takahashi T. Very low pandemic influenza A (H1N1) 2009 mortality associated with early neuraminidase inhibitor treatment in Japan: analysis of 1000 hospitalized children. *J Infect* 2011; 63: 288-94. [\[CrossRef\]](#)
 40. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-44. [\[CrossRef\]](#)
 41. Falagas ME, Koletsi PK, Vouloumanou EK, et al. Effectiveness and safety of neuraminidase inhibitors in reducing influenza complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1330-46. [\[CrossRef\]](#)
 42. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72. [\[CrossRef\]](#)
 43. Coffin SE, Leckerman K, Keren R, Hall M, Localio R, Zaoutis TE. Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: a retrospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 962-6. [\[CrossRef\]](#)
 44. Louie JK, Yang S, Acosta M, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1198-204. [\[CrossRef\]](#)
 45. Morgan CI, Hobson MJ, Seger B, Rice MA, Staat MA, Wheeler DS. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in critically ill children in Cincinnati, Ohio. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e140-4. [\[CrossRef\]](#)
 46. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1015-22 [\[CrossRef\]](#)
 47. Gubareva L, Okomo-Adhiambo M, Deyde V, et al. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 2009; 58: 433-5.
 48. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* 2010; 182: 357-63. [\[CrossRef\]](#)
 49. Giraud C. High levels and safety of oseltamivir carboxylate plasma concentrations after nasogastric administration in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 433-5. [\[CrossRef\]](#)
 50. Wildschut ED, de Hoog M, Ahsman MJ, Tibboel D, Osterhaus AD, Fraaij PL. Plasma concentrations of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill children on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One* 2010; 5: e10938. [\[CrossRef\]](#)
 51. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (Flu), Flu Activity & Surveillance, Weekly U.S. Influenza Surveillance Report: 2015-2016 Influenza Season Week 4 ending January 30, 2016. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivitysurv.htm> (Accessed on February 7, 2016)
 52. Okomo-Adhiambo M, Fry AM, Su S, et al. 2013-14 US Influenza Antiviral Working Group. Oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses, United States, 2013-14. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 136-41. [\[CrossRef\]](#)