



Hastanede yatan çocuklarda influenza alt tipleri ve klinik farklılıkları

Clinical differences of influenza subspecies among hospitalized children

Manolya Acar¹, Murat Sütçü¹, Hacer Aktürk¹, Selda Hançerli Törün¹, Metin Uysalol², Sevim Meşe³, Nuran Salman¹, Ayper Somer¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İnfluenza alt tipleri arasında klinik bulgular, hastalık ve ölüm oranları farklılık göstermektedir. Bu farklılıkların bilinmesi, tanı ile tedavi aşamasında ve komplikasyonların öngörülebilmesinde doktorlara yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada, kliniğimizde influenza tanısıyla yatan çocuklar incelenerek, alt tiplerin klinik farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Aralık 2013- Mart 2016 tarihleri arasında kliniğimize solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile başvurup, hastaneye yatırılan ve nazofarinks sürüntü örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile influenza virüsü saptanan çocuk hastalar alındı. Olgular, İnfluenza A/H1N1 (n=42), İnfluenza A/H3N2 (n=23) ve İnfluenza B (n=35) saptananlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. İstatistiksel değerlendirmede Kruskal Wallis testi, Ki Kare testi ve Fisher kesin testi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortancası 51,5 ay (3-204) olup, %65'i (n=65) erkekti. En sık başvuru yakınmaları ateş (n=83), öksürük (n=58) ve solunum sıkıntısı (n=25); en sık solunum sistemi dışı bulgular ise lenf bezlerinde büyüme (n=18) ve sindirim sistemi tutulumu (n=17) idi. Hastaların %62'sinin (n=62) bir kronik hastalığı vardı. Kronik nörolojik hastalığı olanlarda H1N1, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ise H3N2 pozitifliği daha sıkı. En sık rastlanan patolojik kan sayımı bulguları lökopeni (n=32) ve trombositopeni (n=22) idi. H1N1 saptanan olgularda; nötropeni, C-reaktif protein yüksekliği ve antibiyotik kullanımı daha sıkı. Yedi olgu [akut respiratuvar distress sendromu (ARDS; n=4), ansefalit (n=2) ve bronşiyolit (n=1)] yoğun bakım birimine yatırıldı. Kronik hastalık varlığı ve H1N1 pozitifliği saptanan iki olgu akut respiratuvar distress sendromu nedeniyle kaybedildi.

Çıkanmlar: İnfluenza A/H1N1 enfeksiyonu olan olgularda daha ağır seyirli bir klinik tablo gözlemlenmiştir. (Turk Pediatri Ars 2017; 52: 15-22)

Anahtar Kelimeler: İnfluenza, influenza A/H1N1, influenza A/H3N2, influenza B

Abstract

Aim: Clinical findings, mortality, and morbidity rates differ among influenza subspecies. Awareness of these differences will lead physicians to choose the proper diagnostic and therapeutic strategies and to foresee possible complications. The aim of this study was to evaluate the clinical differences of influenza subspecies among hospitalized children.

Material and Methods: Hospitalized children with proven influenza infection by polymerase chain reaction on nasopharyngeal swab specimens in our clinic, between December 2013 and March 2016, were enrolled. These children were divided into 3 groups as Influenza A/H1N1 (n=42), Influenza A/H3N2 (n=23), and Influenza B (n=35).

Results: The median age of the children was 51.5 months (range, 3-204 months). The most common presenting symptoms were fever (n=83), cough (n=58), and difficulty in breathing (n=25). The most common non-respiratory findings were lymphadenopathy (n=18) and gastrointestinal system involvement (n=17). Sixty-two percent of the patients (n=62) had chronic diseases. H1N1 and H3N2 were significantly more common among patients with chronic neurologic disorders and renal failure, respectively. Leukopenia (n=32) and thrombocytopenia (n=22) were the most common pathologic laboratory findings. Neutropenia, elevated CRP levels, and antibiotic use were significantly more common among patients with H1N1 infection. Seven patients were transferred to the intensive care unit with diagnoses of acute respiratory distress syndrome (n=4), encephalitis (n=2), and bronchiolitis (n=1). Two patients with chronic diseases and H1N1 infection died secondary to acute respiratory distress syndrome.

Conclusions: Influenza A/H1N1 infection represented more severe clinical disease. (Turk Pediatri Ars 2017; 52: 15-22)

Keywords: Influenza, influenza A/H1N1, influenza A/H3N2 and Influenza B

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Manolya Acar E-posta / E-mail: manolya_kara@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 03.08.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 11.01.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4635

Giriş

İnfluenza, her yıl dünya nüfusunun %5-20'sini etkileyen, yüksek hastalık ve özellikle risk gruplarında ölümlere seyreden önemli bir akut solunum yolu hastalığıdır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık olarak 250,000-500,000 mevsimsel influenza olgusu bildirilmekte, bunların 200 000 kadarını hastaneye yatış gerektiren hastalar oluşturmaktadır (2). Çocuklarda ve kronik hastalığı olanlarda salgınlar sırasında atak hızı %40'lara ulaşabilmektedir (3). İnsanda hastalık yapan etkenler çoğunlukla İnfluenza A ve B'dir (4). Bununla birlikte mevsimsel epidemilerden ve dünya genelinde pandemilerden büyük oranda İnfluenza A sorumludur.

Yıllar içinde pandemik influenza istatistikleri incelendiğinde influenza alt tipleri arasında klinik tabloların, hastalık ve ölüm oranlarının farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir (5-7). Genel olarak H3N2 tipinin baskın olduğu yıllarda pnömoni ve ölüm oranlarının H1N1 epidemilerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmalarda, merkezi sinir sistemi (MSS) bulgularının daha çok İnfluenza A ile ilişkili olduğu, bunun yanında miyozit ve sindirim sistemi yakınmalarının ise İnfluenza B enfeksiyonunda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (9-11). Bu klinik farklılıkların bilinmesi, hastalığın ortaya çıkabileceği komplikasyonların öngörülebilmesi açısından hekimlere fayda sağlayacaktır. Bu çalışmada, kliniğimize solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvurup, hastaneye yatan ve influenza saptanan çocuk olguların klinik ve laboratuvar bulguları incelenerek, influenza alt tiplerinin oluşturduğu klinik tabloların ve komplikasyonların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma geriye dönük bir arşiv taramasıdır. Aralık 2013 - Mart 2016 tarihleri arasında Kliniğimiz Çocuk Acil Polikliniği'ne solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvurup gözlem altına alınan 3 263 hastanın nazofaringeal sürüntü örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile influenza ve influenza dışı solunum virüsleri çalışılmıştır. Bu olgulardan 161'inde (%4,9) influenza virüsü, 1 314'ünde (%40,3) influenza dışı solunum yolu virüsü saptanmıştır.

Bu çalışmaya, viral solunum paneli incelemesinde influenza virüsü saptanmış olup, 24 saatlik gözlem sonrasında çeşitli nedenlerle hastaneye yatırılmasına karar verilen 100 olgu alındı. Hasta dosyaları, bilgisayar kayıtları ve çıkış özeti raporları geriye dönük olarak ince-

lenerek, olguların yaş, cinsiyet, başvuru yakınma ve fizik bakı bulguları ile, laboratuvar tetkikleri [tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), solunum yolu sürüntüsünden viral PCR inceleme sonucu], antiviral ilaç kullanımı varlığı, hastaneye yatış durumu, süresi ve gözlenen komplikasyonlar kaydedildi. Olgular, İnfluenza A/H1N1, İnfluenza A/H3N2 ve İnfluenza B olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Solunum yolu hastalığına yol açan virüslerin saptanabilmesi için nazofarinksten sürüntü örnekleri eküvyon ile her iki burun deliğinden girilip nazofaringeal bölgeye kadar ilerlendikten sonra çubuklar 360° döndürülerek alındı. Eküvyonlar transport besiyeri içeren kapaklı kutulara kapatıldıktan sonra (Virocult, Medical Wire & Equipment, UK), viroloji laboratuvarında EZ1 virüs mini kit V2.0 (Catalog number: 955134, Qiagen, Germany) kullanılarak tam nükleik asit ayrıştırılması yapıldı. Solunum yolu patojenlerinin Rotor-Gene Q platformunda (Qiagen®, Germany) saptanması için gerçek zamanlı ve multipleks PCR yöntemi ile İnfluenza A (H3N2 ve H1N1) ve influenza B ayırt edebilme özelliğine sahip, FTD® Respiratory Pathogens 21 kit (Fast-track diagnostics Ltd. Malta) kullanıldı.

İstatistiksel çözümleme

İstatistiksel analiz, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Armonk, NY: IBM Corp.) 21 paket programı ile yapıldı. Normallik denetimi Shapiro Wilk ile Kolmogorov Smirnov testleri ile yapıldı. Veriler ortanca, en düşük - en yüksek, sıklık ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel veriler bağımsız gruplarda Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler Ki-kare ve Fisher kesin testi ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (2016: 1479).

Bulgular

Çalışmaya, yaş ortancası 5,5 ay (3-204) ve çoğunluğu (%65) erkek olan 100 hasta alındı. Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Yaş grubuna göre incelendiğinde; 0-6 ay arası sekiz hasta, 6 ay-2 yaş arası 18 hasta, 2-5 yaş arası 35 hasta ve beş yaş üzeri 39 hasta bulunmakta idi. Yıllara göre hasta dağılımı ve influenza alt tipleri farklılık göstermekle birlikte, genel olarak hasta yoğunluğu en sık Ocak-Mart aylarında idi (Şekil 1).

Tablo 1. İnfluenza tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Cinsiyet [kız, sayı, (%)]	35 (35)
Yaş grubu (sayı,%)	
0-6 ay	8 (8)
6 ay-2 yaş	18 (18)
2-5 yaş	35 (35)
>5 yaş	39 (39)
Başvuru yakınması (sayı, %)	
Ateş	83 (83)
Öksürük	58 (58)
Solunum sıkıntısı	25 (25)
Boğaz ağrısı	18 (18)
Burun akıntısı	18 (18)
Kusma-ishal	17 (17)
Ses kısıklığı	8 (8)
Baş ağrısı	6 (6)
Nöbet	6 (6)
Gözlerde kızamıklık	4 (4)
Döküntü	4 (4)
Yakınma süresi [gün, ortanca (aralık)]	3 (1-13)
Kronik hastalık varlığı (sayı, %)	62 (62)
Nörolojik hastalık	16 (16)
Metabolik hastalık	14 (14)
Astım	10 (10)
Kronik böbrek yetersizliği	6 (6)
Kronik karaciğer hastalığı	5 (5)
Doğuştan kalp hastalığı	4 (4)
Malinite	3 (3)
Diyabetes mellitus tip 1	1 (1)
Doğuştan nötropeni	1 (1)
Ailesel Akdeniz ateşi	1 (1)
Jüvenil idiyopatik artrit	1 (1)
AÖAG'de patolojik bulgu (sayı, %)	44 (44)
Parakardiyak infiltrasyon	32 (32)
Havalanma artışı	7 (7)
Buzlu cam görünümü	4 (4)
Plevral efüzyon	1 (1)
Laboratuvar [ortanca (aralık)]	
Lökosit sayısı (/mm ³)	6 550 (1 900-30 610)
Nötrofil sayısı (/mm ³)	3 585 (400-26 650)
Lenfosit sayısı (/mm ³)	1 895 (400-6 800)
Hemoglobün (gr/dL)	12 (7,4-14,6)
Trombosit sayı (/mm ³)	210 650 (19100-602000)
CRP (mg/L)	6,9 (0,1-86,7)
PCT (ng/mL)	0,33 (0,01-2,90)
Oseltamivir kullanımı (sayı, %)	45 (45)
Oseltamivir kullanım süresi [gün, ortanca (aralık)]	5 (5-14)
Antibiyotik kullanım süresi [gün, ortanca (aralık)]	7 (3-21)
Hastane yatış süresi [gün, ortanca (aralık)]	5 (2-94)

CRP: c-reaktif protein; AÖAG: arka-ön akciğer grafisi; PCT: prokalsitonin

Hastaların %83'ü ateş yakınması ile başvurmuştu. Diğer başvuru yakınmaları sıklık sırasına göre, öksürük (%58), solunum sıkıntısı (%25), boğaz ağrısı (%18), burun akıntısı (%18), kusma-ishal (%17), ses kısıklığı (%8), baş ağrısı (%6), nöbet geçirme (%6), gözlerde kızamıklık (%4) ve döküntü (%4) olarak belirlendi. Nöbet geçiren olgulardan ikisi öncesinde sağlıklı çocuklar olup, ateşli nöbet öyküleri vardı. Kalan dört olgu ise epilepsi hastasıydı. Ateş ve nöbet geçirme nedeni ile başvuru H1N1 saptanan hastalarda daha sık gözlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların başvuru öncesi ortanca yakınma süresi üç gün (1-13) idi. Farklı influenza alt tipleri arasında başvuru öncesi yakınma süresi açısından anlamlı fark yoktu. Fizik bakıda en sık saptanan bulgu hastaların %63'ünde orofarenks hiperemisi idi. Hastaların %29'unda patolojik solunum sesleri, %28'inde post nazal akıntı, %20'sinde taşipne vardı. Hastalarda en sık saptanan solunum dışı bulgular servikal bölgede lenf bezi büyümesi (%18) ve sindirim sistemi bulguları (%17) idi. Öncesinde sağlıklı olan yedi olguda influenza ilişkili MSS tutulumu [ansefalopati (%3), ateşli nöbet (%2), Gullian-Barre Sendromu (%2)] vardı. Diğer bulgular miyozit (%6), konjonktivit (%4), döküntü (%4), hepatit (%2) ve miyokardit (%1) idi. Lenf bezi büyümesi ve nörolojik sistem tutulumu H1N1 pozitifliği saptanan hastalarda daha sık gözlenmekle birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nörolojik yakınması olup, hastalık öncesi sağlıklı olan olguların tamamı sekelsiz iyileşti.

Hastaların %62'sinde, en sık nörolojik hastalıklar [epilepsi (%7), serebral palsi (%5), nöromotor gerilik (%4)] olmak üzere; metabolik hastalık (%14), astım (%10), kronik böbrek yetersizliği (%6), kronik karaciğer hastalığı (%5), doğuştan kalp hastalığı (%4), malinite (%3), diyabetes mellitus tip 1 (%1), ailesel Akdeniz ateşi (%1), jüvenil idiyopatik artrit (%1) ve doğuştan nötropeni (%1) gibi kronik hastalıklar vardı. Kronik hastalığı olan olguların %70,2'si iki yaşın üzerindeydi. Kronik nörolojik hastalığı olanlarda H1N1, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ise H3N2 pozitifliği istatistiksel anlamlı olarak daha sık saptandı (p değerleri sırasıyla 0,007 ve 0,032) (Tablo 2). Laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiğinde, başvuru anında en sık rastlanan patolojik bulgu lökopeni (%32) ve trombositopeni (%22) idi. Hastaların %17'sinde anemi, %16'sında nötropeni ve %7'sinde lökositoz vardı. H1N1 pozitifliği saptanan hastalarda nötropeni diğer hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha sıkı (p=0,021) (Tablo 2). Başvuru sırasında hastaların ortanca CRP değeri 6,9 mg/L (0,1-

Tablo 2. Farklı influenza tipleri açısından hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	İnfluenza A/H1N1 (n=42)	İnfluenza A/H3N2 (n=23)	İnfluenza B (n=35)	p
Yaş [ay, ortanca (aralık)]	50 (3-158)	58 (5-204)	65 (3-178)	0,066 ^b
Kronik hastalık varlığı^a	26 (61,9)	15 (65,2)	21 (60)	0,92 ^c
Nörolojik hastalık	12 (28,6)	0	4 (11,4)	0,007 ^d
Metabolik hastalık	7 (16,7)	4 (17,4)	3 (8,6)	0,51 ^d
Astım	0	4 (17,4)	6 (17,1)	0,058 ^d
Kronik böbrek yetersizliği	1 (2,4)	4 (17,4)	1 (2,9)	0,032 ^d
Kronik karaciğer hastalığı	3 (7,1)	1 (4,3)	1 (2,9)	0,20 ^d
Konjenital kalp hastalığı	1 (2,4)	0	3 (8,6)	0,68 ^d
Başvuru yakınması (n, %)				
Ateş	39 (92,9)	17 (73,9)	27 (77,1)	0,079 ^c
Öksürük	22 (52,4)	15 (65,2)	21 (60)	0,57 ^c
Solunum sıkıntısı	11 (26,2)	5 (21,7)	9 (25,7)	0,91 ^c
Boğaz ağrısı	6 (14,3)	6 (26,1)	6 (17,1)	0,48 ^c
Burun akıntısı	10 (23,8)	5 (21,7)	3 (8,6)	0,19 ^d
Kusma-ishal	7 (16,7)	5 (21,7)	5 (14,3)	0,75 ^c
Nöbet geçirme	5 (11,9)	0	1 (2,9)	0,096 ^d
Solunum dışı bulgular (n, %)				
Lenfadenopati	9 (21,4)	4 (17,4)	5 (14,3)	0,71 ^d
Nörolojik	4 (9,5)	1 (4,3)	2 (5,7)	0,68 ^d
Miyozit	3 (7,1)	1 (4,3)	2 (5,7)	0,89 ^d
Döküntü	2 (4,8)	1 (4,3)	1 (2,9)	0,42 ^d
Konjunktivit	2 (4,8)	1 (4,3)	1 (2,9)	0,24 ^d
Hepatit	1 (2,4)	1 (4,3)	0	0,49 ^d
Miyokardit	0	0	1(2,9)	0,39 ^d
Laboratuvar (n, %)				
Lökositoz	4 (9,5)	2 (8,7)	1 (2,9)	0,41 ^d
Nötropeni	11 (26,2)	0	5 (14,3)	0,021 ^d
Lökopeni	15 (35,7)	7 (30,4)	10 (28,6)	0,78 ^c
Anemi	11 (26,2)	1 (4,3)	5 (14,3)	0,070 ^d
Trombositopeni	10 (23,8)	6 (26,1)	6 (17,1)	0,67 ^c
CRP yüksekliği	28 (66,7)	10 (43,5)	13 (37,1)	0,026 ^c
Prokalsitonin yüksekliği	5 (11,9)	2 (8,7)	2 (5,7)	0,63 ^d
Radyolojik bulgu (n, %)	24 (57,1)	7 (30,4)	13 (37,1)	0,070 ^c
Antibiyotik kullanımı (n, %)	30 (71,4)	12 (52,2)	12 (34,3)	0,005 [#]
Yoğun bakım birimine yatış (n, %)	4 (9,5)	2 (8,7)	1 (2,9)	0,48 ^d
Ölüm	2 (4,8)	0	0	0,24 ^d

^aKronik hastalıklardan (n=62); malinite (n=3), diyabetes mellitus tip1 (n=1), doğuştan nötropeni (n=1), ailesel Akdeniz ateşi (n=1) ve juvenil idiyopatik artrit (n=1) hastaları istatistiksel karşılaştırma için uygun sayıda olmadığından karşılaştırma yapılmamıştır.

^bKruskal Wallis testi; ^cPearson Ki-kare testi; ^dFisher kesin testi

86,7) ve PCT değeri 0,33 ng/mL (0,01-2,9) idi. H1N1 saptanan olgularda başvuru anında CRP düzeyi diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,026) (Tablo 2). Hastaların %44'ünde arka-

ön akciğer grafisinde parakardiyak infiltrasyon (%32), havalanma artışı (%7), buzlu cam görünümü (%4) ve plevral efüzyon (%1) saptandı. H1N1 grubunda arka-ön akciğer grafisinde daha sık olarak patolojik bulgu

Tablo 3. Yoğun bakım birimine yatırılan hastaların klinik özellikleri

Sıra	Yaş/Cinsiyet	Kronik hastalık	Yakınma	Tanı	İnfluenza türü	YBB yatış süresi	Mekanik ventilasyon süresi	Antiviral tedavi/süre	Son durum
1	50 ay/ E	Malinite	Ateş, öksürük, solunum sıkıntısı	Pnömoni/ARDS	H3N2	4	-	-	Taburcu
2	112 ay/ E	-	Ateş, uykuya meyil	Ansefalopati	H1N1	4	-	Oseltamivir 7 gün	Taburcu
3	55 ay/E	Kronik karaciğer hastalığı	Ateş, solunum sıkıntısı	Pnömoni-ARDS	H1N1	10	4	-	Ölüm
4	8 ay/ E	-	Ateş, solunum sıkıntısı	Akut bronşiyolit	H3N2	3	-	Oseltamivir 5 gün	Taburcu
5	59 ay/E	Metabolik hastalık	Ateş, solunum sıkıntısı	Pnömoni/ARDS	H1N1	76	76	Oseltamivir 14 gün	Ölüm
6	46 ay/E	Nörolojik hastalık	Ateş, uykuya meyil, nöbet geçirme	Ansefalopati	İnfluenza B	7	-	-	Taburcu
7	29 ay/E	Kronik akciğer hastalığı	Ateş, solunum sıkıntısı	Pnömoni/ARDS	H1N1	14	9	Oseltamivir 10 gün	Taburcu

ARDS: akut respiratuvar distress sendromu; YBB: yoğun bakım birimi

saptanmış olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kırk beş olguya ortanca 5 gün (5-14) süre ile oseltamivir tedavisi verildi. Antibiyotik kullanımı, ortanca 7 gün (3-21) süre ile 54 hastada saptandı. H1N1 pozitifliği saptanan hastalarda antibiyotik kullanımı diğer hastalara göre anlamlı ölçüde daha sık saptandı ($p=0,005$) (Tablo 2). Tüm hastalarda ortanca hastalık süresi 10 gün (5-28) idi. İzlemi sırasında yedi hasta [akut respiratuvar distress sendromu (ARDS, $n=4$), ansefalit ($n=2$), bronşiyolit ($n=1$)] yoğun bakım birimine (YBB) yatırıldı (Tablo 3). Yenidoğan yoğun bakım birimine yatırılan hastalar arasında H1N1 sıklığı ($n=4$) fazla olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Glutarik asidüri tip 1 ve kronik karaciğer hastalığı tanılı iki olgu ARDS nedeniyle kaybedildi. Ölüm gözlenen iki olguda da H1N1 pozitifliği.

Tartışma

Solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir etkeni olan İnfluenza virüsü, öncesinde sağlıklı çocuklarda sıklıkla akut, kendini sınırlayan bir hastalık olarak seyretmekle birlikte, özellikle kronik hastalığı olanlarda ve iki yaş altı çocuklarda yüksek ölüm ve hastalığa neden olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri 2003-2008 yılları ulusal sürveyans değerlendirmesinde, çocukluk döneminde influenza nedeniyle hastaneye yatış oranının en

sık iki yaş altında, özellikle altı ay altı çocuklarda olduğu bildirilmiştir (9). Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention), iki yaşın altındaki çocukların komplikasyon gelişimi açısından riskli olduğunu belirtmiş ve aşılmasını önermiştir (12). Çalışmamızda literatür bilgilerinden farklı olarak, influenza nedeniyle hastaneye yatan hastaların çoğunu iki yaşın üzerindeki çocuklar oluşturmaktaydı. Bu durum, kliniğimizin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olması ve olgularımızda, özellikle iki yaş üzerindeki grupta yüksek oranda kronik hastalık varlığı ile ilişkili gözükmemektedir. İnfluenza A virüsünün özellikle bir yaş altındaki çocuklarda daha sık hastane başvurusuna neden olduğu bilinmektedir (9, 13). Benzer şekilde çalışmamızda da İnfluenza A saptanan olguların yaşı daha küçük olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

İnfluenza virüsünün klinik bulguları değişken olup, sıklıkla ani gelişen ateş, baş ağrısı, miyaljiye eşlik eden öksürük ve boğaz ağrısı ile seyretmektedir. Daha önce virüs ile karşılaşmamış olduklarından çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek ateş, ateşli nöbet, lenf bezi büyümesi, daha fazla sindirim sistemi tutulumu ve daha az solunum sistemi bulguları gözlenebilir (14). Bu durum, tanısız güçlülere neden olmakta ve gereksiz antibiyotik kullanımını arttırmaktadır (14). İnfluenza enfeksiyonu kanıtlanmış 353 çocuk hastanın incelendiği bir

çalışmada %95 oranında ateş, %77 oranında öksürük ve %78 oranında nezle varlığı bildirilmiştir (15). Aynı çalışmada baş ağrısı (%26) ve miyalji (%7) sıklığı daha ender olarak bildirilmiştir. İnfluenza enfeksiyonunun seyri sırasında değişen sıklıkta kusma, ishal, karın ağrısı gibi sindirim sistemi yakınmaları gözlenebilmektedir. Minodier ve ark. (16) derlediği bir metaanalize göre İnfluenza A enfeksiyonu için bu oran %2,8 ile %30,9 arasında değişmektedir. Karın ağrısı ve sindirim sistemi yakınmalarının İnfluenza B enfeksiyonu sırasında daha sık gözlendiğini belirten çalışmalar da vardır (17). Bu durumun patofizyolojisi netlik kazanmamış olmakla birlikte, dışkıda viral RNA saptanması virüsün direkt invazyonunu düşündürürken; akciğer mukozasında çoğalan virüslerin yarattığı immün reaksiyonun sindirim sistemi bulgularına yol açabileceğini savunan yayınlar da bulunmaktadır (18, 19). Çalışmamızda başvuru sırasında %17 oranında kusma-ishal gibi sindirim sistemi yakınmaları saptanmış olup, H1N1, H3N2 ve İnfluenza B türleri arasında sindirim sistemi yakınması sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde miyozitin İnfluenza B ve H3N2 enfeksiyonlarında daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır (9, 11). Kliniğimizde akut selim çocukluk çağı miyoziti tanısı alan 10 olgunun incelendiği diğer bir çalışmada hastaların altında İnfluenza B, dördünde İnfluenza A saptanmıştır (20). Çalışmamızda, hastaneye yatırılan influenza olguları incelenmiş olup, miyozit %6 oranındadır ve influenza alt tipleri açısından farklılık saptanmamıştır.

İnfluenzanın solunum sistemi dışı bulgularının en önemlilerinden biri de MSS tutulumudur. Ateşli nöbet başta olmak üzere; ansefalopati, ansefalit, aseptik menenjit, Guillain-Barre sendromu, ekstrapiramidal sistem tutulumu ve miyelit gibi oldukça çeşitli nörolojik bulgular gözlenebilir (21). Laboratuvarla kanıtlanmış 842 influenza enfeksiyonu olan çocuk olgunun incelendiği bir çalışmada nörolojik komplikasyon sıklığı 4/100 000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir (21). Bununla birlikte öncesinde kronik nörolojik rahatsızlığı olan olgularda nörolojik komplikasyon sıklığının arttığı bildirilmektedir. İnfluenza A ve B enfeksiyonlarının klinik bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, MSS tutulumu İnfluenza A grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (9). Çalışmamızda, öncesinde sağlıklı olup MSS tutulumu gözlenen olgularda H1N1 pozitifliği daha sık olmakla birlikte, diğer influenza alttipleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kronik nörolojik hastalığı olan grupta H1N1 pozitifliği daha sıklı. Diğer kronik hastalıklar açısından irdelendiğinde, İnfluenza B enfeksiyonunun kronik akciğer, kalp hastalığı

ya da bağışıklık sistemi sorunu olan bireylerde daha sık gözlendiği ve komplikasyon oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (9, 22). Bununla birlikte, İnfluenza B virüsünün bu hasta gruplarında neden daha ciddi bulgulara yol açtığı bilinmemektedir. Benzer şekilde, çalışmamızda istatistiksel anlamlılık göstermemekle birlikte astım hastalarında İnfluenza B daha sık saptanmıştır. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalar arasında ise H3N2 daha sık saptanmıştır (p=0,032). İnfluenza enfeksiyonu sırasında, özellikle kemik iliği serilerinde azalma ile belirgin çeşitli hematolojik bulgular gözlenebilmektedir (23). Hematolojik bulguların dolaşımdan dokulara hücre göçü, nekroz ya da apoptoz yoluyla hücre ölümü ve kemik iliğinde hematopoezin baskılanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (24). Literatürde, influenza alt tiplerinin hematolojik bulgularına ilişkin çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Japonya'da 196 erişkin influenza olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada lökopeni yaygınlık oranı H3N2 pozitifliği olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (11). H1N1 enfeksiyonunda, sıklıkla; ilk 1-3 günde lenfopeni, beşinci günden sonra ise nötropeni gözlenmektedir. Bu durumun enfeksiyon sırasında dolaşımdan enfekte solunum mukozasına hücre göçü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (25). İnfluenza enfeksiyonu sırasında gelişen hemofagositozun da kemik iliği hücre serilerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (26). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık gözlenen patolojik laboratuvar bulgusu lökopeni ve trombositopeni idi. İnfluenza alt tipleri karşılaştırıldığında, nötropeni varlığı H1N1 grubunda anlamlı düzeyde daha sık bulundu.

İnfluenza ilişkili ölüm nedenlerinin başında pnömoni, ARDS ve ansefalopati gelmektedir (27). Genel olarak H1N1 alt tipi daha ciddi klinik seyir ile ilişkilendirilmiş olsa da, epidemiler sırasında komplikasyon sıklığı ve ölüm oranları farklı hasta gruplarında çeşitlilik gösterebilir (28). Çalışmamızda ikisi öncesinde sağlıklı olmak üzere toplamda yedi olgu ARDS (n=4), ansefalopati (n=2) ve bronşiyolit (n=1) nedeniyle izlemi sırasında YBB'ye yatırılmıştır. Bu olguların dördünde H1N1 pozitifliği saptanmıştır. Ek olarak, H1N1 saptanan olgularda CRP yüksekliği ve antibiyotik kullanım oranı anlamlı düzeyde daha sık bulunmuştur. Bu bulgular ışığında H1N1 enfeksiyonunun kliniğinin daha ağır seyrettiği söylenebilir. H1N1 enfeksiyonu sonrası ARDS gelişen ya da ölen olguların nazofarinks örneklerinde viral yükün klirensinde gecikme olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gözlenmiş, ancak viral yük ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki bildirilmemiştir (29). Akut respiratuvar distress sendromu gelişen olgularda

uygun tedaviye karşın ölüm halen yüksektir (30). Çalışmamızda iki olguda H1N1 ilişkili ARDS sonrası ölüm gerçekleşmiştir.

Sonuç olarak, çocukluk döneminde influenza çeşitli bulgularla seyredilmekte ve alt tipler arasında da klinik farklılıklar gözlemlenmektedir. Bu farklılıkların bilinmesi, özellikle influenza enfeksiyonunun yoğun olduğu aylarda hastaların daha iyi tanınmasını sağlayarak gereksiz tetkik yapılmasını ve antibiyotik kullanılmasını engelleyecektir. Beraberinde influenza alt tipinin belirlenmesi ile hastalarda ARDS ve ensefalopati gibi ölümcül seyredebilecek komplikasyonlar öngörülebilir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (2016:1479).

Hasta Onamı: Bu çalışma geriye dönük arşiv taraması olduğundan hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.A., M.S.; Tasarım - M.A.; Denetleme - A.S., N.S.; Kaynaklar - S.H.T.; Malzemeler - H.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.A., M.U., S.M.; Analiz ve/veya Yorum - M.S., M.A.; Literatür Taraması - S.H.T.; Yazıyı yazan - M.A.; Eleştirel İnceleme - A.S., N.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from İstanbul University School of Medicine Ethic Committee.

Informed Consent: Informed consent was not obtained due to retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.A., M.S.; Design - M.A.; Supervision - A.S., N.S.; Data Collection and/or Processing - M.A., M.U., H.A., S.M.; Analysis and/or Interpretation - M.S., M.A.; Literature Review - S.H.T.; Writing - M.A.; Critical Review - A.S., N.S.

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. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, (eds). Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village, IL 2015.p.476.
2. Xu J, Kochanek KD, Murphy SL, Tejada-Vera B. Deaths: Final Data for 2007. Natl Vital Stat Rep 2010; 58: 1-19.
3. Monto AS, Kioumehr F. The Tecumseh study of respiratory illness, IX: Occurrence of influenza in the community, 1966–1971. Am J Epidemiol 1975; 102: 553-63. [CrossRef]
4. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. J Infect Dis 2006; 194: S98-110. [CrossRef]
5. Thompson WW, Comanor L, Shay DK. Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease. J Infect Dis 2006; 194: S82-91. [CrossRef]
6. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003; 289: 179-86. [CrossRef]
7. Çiftçi E, Tuğgun N, Özdemir H, et al. Clinical and epidemiological features of Turkish children with 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection: experience from multiple tertiary paediatric centres in Turkey. Scand J Infect Dis 2011; 43: 923-9 [CrossRef]
8. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. JAMA 2004; 292: 1333-40. [CrossRef]
9. Daley AJ, Nallusamy R, Isaacs D. Comparison of influenza A and influenza B virus infection in hospitalized children. J Paediatr Child Health 2000; 36: 332-5. [CrossRef]
10. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37: 95-8.
11. Masahide K, Watanabe A, Aizawa H. Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients. Respirol 2003; 8: 231-3. [CrossRef]
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014. MMWR Recomm Rep 2013; 62: 1-4
13. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 1065-8. [CrossRef]
14. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. N Engl J Med 2006; 355: 31-40. [CrossRef]
15. 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: 372-5. [CrossRef]
16. Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi PE, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza,

- clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virology* 2015; 12: 215. [\[CrossRef\]](#)
17. Lennon DR, Cherry JD, Morgenstein A, Champion JG, Bryson YJ. Longitudinal study of influenza B symptomatology and interferon production in children and college students. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2: 212-5. [\[CrossRef\]](#)
 18. Wiwanitkit V. Diarrhoea as a presentation of bird flu infection: a summary on its correlation to outcome in Thai cases. *Gut* 2005; 54: 1506. [\[CrossRef\]](#)
 19. Wang J, Li F, Wei H, Lian ZX, Sun R, Tian Z. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med* 2014; 211: 2397-410. [\[CrossRef\]](#)
 20. Akturk H, Uysalol M, Salman N, et al. Benign acute childhood myositis associated with influenza: A cluster of cases from a single centre in the 2013-2014 cold season. *Hong Kong J Emerg Med* 2016; 23: 186-91.
 21. Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, et al. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr* 2007; 150: 306-10. [\[CrossRef\]](#)
 22. Brocklebank JT, Court SD, McQuillin J, Gardner PS: Influenza-A infections in children. *Lancet* 1972; 2: 497-500. [\[CrossRef\]](#)
 23. Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361: 2507-17. [\[CrossRef\]](#)
 24. Lewis DE, Gilbert BE, Knight V. Influenza virus infection induces functional alterations in peripheral blood lymphocytes. *J Immunol* 1986; 137: 3777-81.
 25. Sharon N, Talnir R, Lavid O, et al. Transient lymphopenia and neutropenia: pediatric influenza A/H1N1 infection in a primary hospital in Israel. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 408-12.
 26. Beutel G, Wiesner O, Eder M, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care* 2011; 15: R80. [\[CrossRef\]](#)
 27. Glezen WP, Payne AA, Snyder DN, Downs TD. Mortality and influenza. *J Infect Dis* 1982; 146: 313-21. [\[CrossRef\]](#)
 28. Huang SS, Banner D, Fang Y, et al. Comparative analyses of pandemic H1N1 and seasonal H1N1, H3N2, and influenza B infections depict distinct clinical pictures in ferrets. *PLoS One* 2011; 6: e27512. [\[CrossRef\]](#)
 29. To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 850-9. [\[CrossRef\]](#)
 30. Streng A, Prifert C, Weissbrich B, Liese JG; Bavarian PICU Study Group on Influenza and Other Viral ARI. Continued high incidence of children with severe influenza A(H1N1) pdm09 admitted to paediatric intensive care units in Germany during the first three post-pandemic influenza seasons, 2010/11–2012/13. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 573. [\[CrossRef\]](#)