

İnfluenza Enfeksiyonu

Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

İnfluenza, ani başlayan ateş, miyalji, ve değişen şiddette seyreden solunum yolu tutulumu ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Etken influenza virüsü, orthomyxoviridae ailesinden genus Influenzavirüs üyesidir. Dünyada birçok influenza pandemisi yaşanmıştır. 2009 yılında ortaya çıkan pandemide etken yeni bir virüs, İnfluenza A(H1N1) olduğu saptanmıştır. Bu yazıda H1N1 enfeksiyonunun kliniğinden, komplikasyonlarından, acil durumlarından, tanı yöntemlerinden, korunma ve tedavisinden bahsedilmektedir.

Anahtar kelimeler: H1N1, İnfluenza A, antiviral tedavi

Influenza infection

Summary

Influenza is a disease occurring with sudden fever, myalgia, weakness and respiratory tract involvement with various severity. Etiologic agent is an influenza virus, member of gens influenzavirus from the orthomyxoviridae family. Many influenza pandemia have been experienced in the world. In the last pandemia that occurred in 2009 the etiologic agent was determined as a new virus, Influenza A (H1N1) virus. In this review the clinical presentation, complications, emergency conditions, diagnostic methods, prevention and antiviral therapy of the infection were discussed.

Key words: H1N1, Influenza A, antiviral thrapy

Tanım

İnfluenza, ani başlayan ateş, miyalji, halsizlik ve değişen şiddette seyreden solunum yolu tutulumu ile ortaya çıkan bir hastalıktır. İnfluenza enfeksiyonu ve hastalığa bağlı hastaneye yatışlar en sık hayatın erken evresinde yani çocukluk çağında ve yaşlılıkta görülür¹⁻⁷.

Etken: İnfluenza virüsü

Virüs, orthomyxoviridae ailesinden genus Influenzavirüs üyesidir¹⁻⁹. Viryon, 100 ila 120 nm çapındadır. Virüsler çekirdek ribonükleoprotein (RNP) ve viral membran

proteinin (M) antijenik tiplerine göre A, B, ve C tipi olarak sınıflandırılmaktadır. Çekirdek içinde segmentlere bölünmüş tek sarmallı RNA genomu bulunur. Sekiz parçaya bölünmüş her bir RNA parçası, 8 viral polipeptidi kodlar. İnfluenza genomunun bu niteliği, iki farklı influenza viryonu aynı hücreyi enfekte eder ise de, RNA segmentleri arasında değişim olmasına olanak sağlar ki bu durum "genetik rekombinasyon" olarak tanımlanmaktadır. İnfluenzanın epidemiyolojisinde ve pandemik influenzanın denetiminde büyük önem taşır. Virüsler lipoprotein yapısındaki zarfları üzerinde suşa özgü viral hemagglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) taşımaktadırlar. Virüsün hemagglutinin (H) ve nöraminidaz (N) antijenlerine göre 16 H proteini (1-16) ve 9 N tipi (1-9) bulunmaktadır. İnfluenza A virüsleri HA ve NA moleküllerinin niteliklerine göre H1N1 veya H3N2 olarak tanımlanır. İnfluenza antijenlerin herhangi birisinde olan büyük değişiklik "antijenik şift" olarak, aynı alt grup içinde oluşan küçük antijenik değişiklikler "antijenik drift" olarak adlandırılır.

"Antijenik drift" sürekildir ve mevsimsel epidemilere yol açan yeni influenza A veya influenza B suşlarının ortaya çıkmasına yol açar. Hümorale immün yanıt da virüsün HA ve NA antijenlerine özgü gelişir. Tipe-özü antikorlar viral infektiviteyi nötralize etmez. İnfluenza B virüslerinin antijenik değişimleri A tipi virüse göre daha azdır. İnfluenza C ise biokimyasal olarak her iki tipden farklıdır. İnfluenza virüs A ve B epidemilerde yol açarken tip C sporadik olarak hastalıklara neden olur^{1,2}.

H1N1 virüsü

A tipi influenza virüsleri domuzlarda solunum yolu enfeksiyonuna ve epidemilere yol açmaktadır. Domuzların bakımını yapan ve üreten bireylere bulaşabilmektedir. Kuzey Amerika'da insanlarda solunum yolu hastalığına neden olan virüsün, domuzları hastalandıran Tip A influenza virüsüne benzer genetik nitelikleri taşıması nedeniyle hastalık Domuz Gribi (swine flu) olarak isimlendirilmiştir. Son araştırmalarda, virüsün iki domuz geni, bir kuş geni ve bir insan geni taşıdığı gösterilmiş ve bu nedenle bazı bilim insanları virüsü "quadruple

reassortant", bazıları ise "triple reassortant" olarak tanımlanmışlardır. Domuzdan influenza virüsünün insanlara bulaşması beklenmedik bir durumdur; ancak enfekte domuzdan veya çevreden insanlara bulaş mümkündür. Enfekte olan insandan, bu antijene karşı bağışık olmayan diğer insanlara damlacık enfeksiyonu ile hızla bulaşarak yayılır pandemi yapar⁹.

Epidemiyoloji

İnsanların üst solunum yolu mukozasında en sık rastlanan etkenlerden biridir. Mevsimsel olarak genel popülasyonun %10–20'sini enfekte ederek epidemilere yol açar^{1,5-7}. Çocuklarda yapılan araştırmalarda da influenza virüsünün önemi vurgulanmıştır⁵⁻⁷. Turku, Finlandiya'da 1980-1999 yılları arasında hastahaneye yatırılan 15,420 çocuğun 683'ünün nazofarengeal sıvısında, influenza A ortalama 2.0 yaşında (n=544), influenza B ortalama 4.2 yaşında (n=139) ($p<.001$) bulunmuştur. Çocukların %24'ünde akut otitis media, %9'unda ise pnömoni geliştiği bildirilmiştir⁶. İnfluenza virüsü, domuz, at, vizon, su samuru ve balinalarda da solunum yolu hastalıklarına yol açabilir¹⁻⁶. Bazı kuş türlerinde ise virüs gastrointestinal sisteme yerleşebilir. Kuş Gribi (Avian influenza), influenza A virüs tarafından kanatlı hayvanlarda hastalık oluşturan tipidir. İlk kez 1955 yılında tanımlanmış ancak 2000 ve 2003 yılları arasında 50 milyon kuşta hastalık oluşturup global krize yol açmıştır⁸.

Bulaşma yolları

Virüs enfekte bireyin öksürme ve tıksırması ile yani damlacık enfeksiyonu ile ya da virüs ile enfekte çevreden bulaşır. Hasta ile aynı kapalı ortamı paylaşmak, sıkı temas ve el sıkışmaktan sakınılmalıdır. Birey semptomatik olduğu sürece ve hastalığın başlangıcından 7 gün sonraya kadar bulaşıcıdır. Çocuklar, immün sistemi baskılanmış bireyler ve yaşlılar daha uzun süre bulaşıcı olabilirler. Gıdaların yenilmesi ile hastalık bulaşmaz^{1,5-8}.

Patogenezi

İnfluenza virüsü üst ve alt solunum yollarının epiteline hücre zarfındaki HA ile konağın reseptörlerine tutunarak yapışır, hızla çoğalmaya başlar, dokuları enfekte eder ve

salgılarda bulunur. Solunum yolu epitel hücreleri dökülür, siliyer işlevleri bozulur ve mukus salgınımı azalır^{1,2}. Farinksden alveollere kadar tüm solunum yolları enfekte olur. Alveoler epitelin enfekte olması ile yaygın pnömoni gelişir. Bakterilerin, doğrudan veya dolaylı olarak epitele yapışması ile bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Virüs çoğalması, 10-14 gün devam eder¹.

Bağışıklık sistemi

İmmün sistemin humoral, salgısal ve hücrel bileşenlerinin birbirleri ile ilişkisi ile korunma sağlanır. Kısa süreli kuluçka süresi anamnestic yanıtı dolayısı ile virüse özgü serum IgG ve salgısal IgA antikorlarının yapımını kısmen kısıtlı kılar. Virüsün HA antijenine karşı oluşan antikorlar en önemli savunma mekanizmasıdır; NA'ya karşı gelişen antikorlar da savunmada katkı sağlar. Hücrel immün yanıt, hastalığın iyileşmesinde rol alır. Solunum yolunda bulunan ve koruyucu birtakım glikopeptidleri barındıran mukus ise virüsün mukozaya yapışmasına engel olur. Tümör nekrosis faktör ve interferon gibi sitokinlerde viral çoğalmayı baskılar¹.

Pandemi

Dünyada birçok influenza pandemisi yaşanmıştır. İlk kez 1889 yılında orta çıkan bir pandemiden söz edilmiştir. Ancak dünyada 3 önemli pandemi tarihe geçmiştir, bunlar 1918-1919 yılları arasında İspanyol pandemisi H1 suşu, 1957-1963 yıllarında H2N2 suşu ile, 1968-1970 arasında Hong Kong gribidir (H3N2). 1977 yılında ortaya çıkan Rus gribi (H1N1) ise daha küçük kapsamlı bir salgın yapmıştır^{1,9}. Dünyada yaşanan en ciddi pandemi İspanyol gribidir, 500 milyon kişi hastalanmış ve yaklaşık olarak 50 milyon kişi hayatını kaybetmiştir⁹.

Domuz gribi olarak anılan H1N1 pandemisi ise 2009'un Mart ve Nisan aylarında önce Meksika'da başlayıp daha sonra Kuzey Amerika'ya yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO) 25 Nisan 2009 tarihinde, San Diego County ve Imperial County, Kaliforniya'da 6 olgu ve San Antonio, Teksas'ta 2 olguda hastalık bildirmiş ve insanlarda solunum yolu hastalığına neden olan etkenin yeni bir virüs, İnfluenza A(H1N1) olduğu saptanmıştır. Virüsün insandan insana bulaşabildiği belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, 11 Haziran, 2009 tarihinde H1N1 pandemisini ilan etmiştir.

Tablo 1: Pandeminin fazları

Faz 1. Hayvanda bulunan bir virüs insanlarda hastalığa neden olmamış

Faz 2. Hayvanda bulunan bir virüs insanlarda hastalığa neden olmuş

Faz 3. İnsanlarda virüse bağlı sporadik olgular, topluma yayılma olasılığı için kanıt yetersiz

Faz 4. İnsanlarda virüse bağlı pandemi olasılığı var, ancak kesin değil. Virüsün toplumda yayılma, epidemiyoloji yapma olasılığı var.

Faz 5. Henüz pandemi düzeyinde enfeksiyon yok ancak Dünya Sağlık Örgütü bünyesindeki bir bölgede birden fazla ülkede virüs insandan insana bulaşıp, yayılmakta

Faz 6. Global Pandemi düzeyi. Dünya Sağlık Örgütü bünyesindeki birden fazla bölgede, faz 5'de bildirilenden farklı olarak farklı bir bölgeden en az bir ülkede daha virüsün insandan insana yayılması.

Şimdiye kadar 100'den fazla ülkede insanlarda laboratuvar olarak onaylanmış hastalık belirlenmiştir. İnfluenza A H1N1 virüsü toplumda yeni tanımlanan bir virüs olup tüm dünya etkenine duyarlıdır; bu nitelik ise insandan insana bulaşım dünyada salgın yapma olasılığını artırmaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO), virüsten korunma planını A5-6 düzeyinde denetlemektedir. 2009 sonbaharında kuzey yarım kürede virüs hızla yayılmıştır. İnfluenza A (H1N1) olguları 2009 yılında artan sayılarda bildirilmektedir^{1,9}.

Klinik belirti ve bulgular

Hastalığın kuluçka süresi 1 ila 7 gün arasındadır. Ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, vücutta kas ağrıları, titreme, halsizlik ve öksürük görülür. Bazı hastalarda ishal ve kusma eşlik edebilir. Bazı çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu ya da solunum yolu bulguları belirgin olmayan ateşli bir hastalık olarak seyredebilir. İnfluenza çocukluk çağında, ağır klinik tablolara, hastane yatışlarına ve nadiren ölüme neden olabilir. Erken süt çocukluğu döneminde krup, bronşiyolit, pnömoni ve sepsis benzeri klinik bulgular görülebilir^{1,10-12}.

Enfeksiyonların seyri sırasında febril konvülsiyon, ensefalopati, bilinç değişikliği, Reye sendromu, miyokardit olabilir^{1,13}. *Streptococcus pneumoniae*, grup A streptokok ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, İnfluenza sırasında sekonder bakteriyel enfeksiyonlara neden olabilir¹.

Bronkopulmoner displazi, astım, kistik fibroz, diabetes mellitus, kan hastalığı, malignite, kronik böbrek hastalığı ve konjenital kalp hastalığı gibi hastalığı olan çocuklarda hastalık ağır seyreder^{1,10-12}.

Çocuklarda acil tıbbi yardım gereksinimi olan koşullar şunlardır:

- Hızlı soluk alıp verme veya nefes alma güçlüğü
- Derinin mor renge dönüşmesi
- Sıvı almayı red etme
- Uykuya eğilim veya iletişim kurulamaması
- Çocuk çok huzursuzdur, kucağa bile alınmak istemez
- Grip benzeri belirtilerin düzelmesine karşın ateş ve

öksürük ile hastanın yeniden hekime başvurması

- Döküntüye eşlik eden ateş

Erişkinlerde acil tıbbi yardım gereksinimi olan koşullar ise aşağıda belirtilmiştir:

- Hızlı soluk alıp verme veya nefes alma güçlüğü
- Göğüste veya karında ağrı veya baskı hissi
- Ani baş dönmesi
- Bilinç bulanıklığı
- Şiddetli ve sürekli kusma

Tanı yöntemleri

Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrıları gibi grip hastalığına benzer belirtiler görülen veya bunlardan biri ile başvuran olgulardan nazofarenks salgısı, boğaz sürüntüsü veya nazal sürüntü alınır. İnfluenza ve İnfluenza benzeri hastalık oluşturan virüslerin tanısı Dünya Sağlık Örgütü'nün web sayfasında yer alan "real time" prosedürüne uygun olarak CDC'nin primer ve prob dizileri kullanılarak "in house real time PCR" ile yapılmaktadır. Hızlı antijen testlerinin duyarlılığı %99 bulunmuştur^{1,14}.

Şiddetli hastalığın laboratuvar bulguları ise şunlardır:
Lenfopeni
Yüksek LDH ve Kreatinin fosfokinaz düzeyleri
Düşük oksijen saturasyonu
Anormal akciğer grafisi

Tedavi

Hastalık denetim merkezi (Center for Diseases Control; CDC), H1N1 influenza virüsünün neden olduğu solunum yolu hastalığının tedavisinde oseltamivir veya zanamivir önermektedir¹⁴⁻¹⁹.

Nöraminidaz inhibitörleri, ilk 2 gün içinde verilmek kaydıyla komplikasyonsuz influenza A ve B enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Oseltamivir 1 yaş ve üzeri, zanamivir, 7 yaş üzerindeki çocukların tedavisinde kullanılmaktadır. Dozlar çocukların yaş ve kilosuna göre değişmektedir (Tablo 2)¹. Zanamivir inhalasyon yolu ile 7 yaş üstü tedavi edici dozlarda, 5 yaş üzerinde profilaktik olarak kullanılabilir. Antiviral ilaçlar, kanıtlanmış olgularda, hastaneye grip belirtileri ile yatırılan

hastalar ve komplikasyon gelişme olasılığı olan hastalara verilmelidir. Antiviral ilaçlar, hastalığın belirtilerinin başladığı ilk iki günde başlanır ise hastalığın daha hafif seyir gösterdiği, daha hızlı iyileştiği ve ciddi komplikasyonları önlediği bildirilmektedir. İlaçlara karşı direnç geliştiği bildirilmiştir.

İnfluenza enfeksiyonları sırasında çocuklarda ateşi düşürmek için Reye sendromu olasılığına karşı aspirin ya da salisilat içeren antipiretikler kullanılmamalı, asetaminofen veya diğer ateş düşürücüler verilmelidir.

Tablo 2. Çocuklarda Oseltamivir dozları

Yaş	5 Günlük Tedavi Dozu	10 Günlük Kemoprofilaksi
3 aydan küçük	12 mg 2 kez/gün	Önerilmiyor Özel durumda
3-5 ay	20 mg günde iki kez	20 mg günde bir kez
6-11 ay	25 mg günde iki kez	25 mg günde bir kez
12 aydan büyük çocuklar < 15 kg	30 mg günde iki kez	30 mg günde tek doz
15-23 kg	45 mg günde iki kez	45 mg günde tek doz
23-40 kg	60 mg günde iki kez	60 mg günde tek doz
> 40 kg	75 mg günde iki kez	75 mg günde tek doz

Korunma

İnfluenza enfeksiyonlarından korunma, diğer enfeksiyonlar gibi temel sağlık kurallarını uygulamakla başlar;

- Sık el yıkama
- Grip olan kişilerden belirli bir uzaklıkta durma, yakınlaşmama

• Başkasına ait tabak, çanak, çatal, kaşık, sigara gibi özel eşyaları ortak kullanmama

- Sağlıklı beslenme, yeterli miktarda gündelik su içilmesi
- Stresden mümkün olduğu kadar uzak durma
- Düzenli uyku uyuma

İnfluenza enfeksiyonlarından korunmada aşılama en önemli korunma aracıdır ancak antiviral ilaçlardan da belirli koşullarda yararlanır^{1,24}.

Aşılar

Virüsün antijenik niteliğini değiştirebilme yetisi ve toplumda her yıl yeniden farklı suşlar ile yeni epidemilere yol açma olasılığı virüsü önemli kıldığı kadar, toplumu enfeksiyondan korumayı da gündemde tutmaktadır^{1,19-25}.

Virüs enfeksiyonlarından korunmak amacıyla iki tip aşı geliştirilmiştir. İlk grip aşısı 6 aylıktan büyük herkese uygulanan inaktif üçlü influenza virüs aşısıdır (ölü virüs içeren aşı). İkinci aşı, 2003 yılında farklı bir şekilde nazal sprey olarak uygulanan canlı attenüe influenza (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV) aşısıdır ve 5-49 yaşlarında uygulanmak üzere onay almıştır²⁶.

Aşı üretiminde "standard" aşı teknolojisi kullanılmaktadır. 1950'lerin teknolojisi ile virüs tavuk tumurtasında üretilmekte, üretim 6 ayda tamamlanmaktadır.

Her yıl dünyada birçok laboratuvar influenza virüslerini toplayıp Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization, WHO) 4 referans laboratuvarından birine yollar. Yapılan araştırmalar ve sonuçları Gıda ve İlaç Kabulü (Food and Drug Administration (FDA)) ve WHO toplantılarında tartışılarak, bir sonraki kış sezonunda aşıda kullanılacak 2 influenza A virüs alt grubu ve bir influenza B virüsü seçimi yapılır. CDC'den verilen bilgilere göre,

influenza enfeksiyonunun komplikasyonlarının gelişebileceği risk grupları belirlenerek, aşının yapılması gerekenlere ulaşması sağlanır¹⁹⁻²⁷. Aşı üreten firmaların sayısı ve üretilen aşı miktarı kısıtlıdır.

Aşıların içinde inaktif tüm virüsü içeren saf ölü aşı olduğu gibi, virüsün lipid içeren membranını parçalayarak virüs alt ürünlerinden, saflaştırılmış yüzey-antijeninden oluşan aşılar da geliştirilmiştir. İnfluenza virüsü ile deneyimi henüz olmayan dokuz yaşından küçük çocuklarda virüs aşısına karşı yüksek düzeyde yeterli antikor oluşması için 1 ay arayla 2 doz yapılmalıdır. 6-36 aylık çocuklara inaktif split virion influenza aşısı 2-doz uygulandığında, olguların %94'ünde en az bir antijene karşı koruyucu antikor titresinin (> veya =1/40) yükseldiği görülmüştür²¹. 6ay - 15 yaş arasındaki çocuklara yapılan aşının etkinliği influenza A için %31-%91 arasında, influenza B için %45 olarak saptanmıştır. Kreşe giden çocuklarda akut otit oranını %32-%36 düşürdüğü, antibiyotik kullanımını, kronik akciğer hastalıklarını ve hastahaneye yatış oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir²²⁻²⁷. 6 aylıktan küçük çocuklarda aşının etkinliği araştırılmamıştır. İnfluenza aşılması, sonbaharda 6 ay ve 6 aydan büyük çocuklarda risk taşıyan çocuklarda ve adolesanlara uygulanır. CDC ve Aşı Uygulamaları Danışma Komitesi (Advisory Committee for Immunization Practices, ACIP), influenza aşısının öncelikle belirli bireylere yapılmasını önermektedir¹⁹⁻²⁶:

- ≥65 yaşın üstünde, eşlik eden bir hastalığı olanlar
- Uzun süre bakım evlerinde, yatılı okulda kalanlar
- Alta yatan hastalığı olan 2-64 yaşındaki bireyler:
Astım veya kistik fibroz gibi kronik akciğer hastaları
Hemodinamik kalp hastaları
İmmünsupresif hastalıklar ve tedavi sırasında HIV enfeksiyonu
Orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler
Romatoid artirit, Kawasaki hastalığı gibi uzun süreli aspirin tedavisi olanlar (Reye sendromu riski)
Kronik böbrek yetersizliği
Kronik metabolik hastalıklar, diabetes mellitus gibi

Tablo 2. İnfluenza sezonunda aşı üreten firmalar ve aşıların nitelikleri

Firma	Aşı	İçerik	Thimerosal	Yaş
Sanofi Pasteur	Fluzone(TIV)	Çok dozlu	Var	>6ay
		Tek doz 0.5	Yok	>36 ay
		0.25	yok	6-35 ay
Chiron	Fluvirin (TIV)	Çok dozlu	var	>4 yaş
		Tek doz 0.5	yok	>4 yaş
GlaxoSmithKline	Fluarix(TIV)	Tek doz 0.5	yok	18 yaş
MedImmune Vaccines	Flumist(LAIV)	Tek doz nazal spray	yok	Sağlıklı, gebe olmayan 5-49 yaş arasındaki bireyler

- ≥65 yaş üstü hastalığı olmayanlar
- 6-23 aylık çocuklar
- Gebeler
- Hastalar ile yakın ilişkide olan sağlık hizmeti veren sağlık çalışanları
- <6 ay bebekler ile ev içi temas edenler ve ev-dışında bakım verenler

İnfluenza aşısının çok özel koşullarda yapılmaması gerekir:

- 1- Tavuk yumurtasına anflaktik yanıt veren hastalar²⁸
- 2- İnfluenza aşısından 6 hafta sonra Guillan-Barré sendromu olan bireyler²⁹.

Aşıya bağlı yan etkiler

İnaktif influenza aşısı enfeksiyöz olmayan virüsleri içerdiğinden influenza enfeksiyonuna neden olmaz. 24 ayılıktan küçük çocuklarda aşılamadan 6-24 saat sonra ateş çıkabilir^{1,24}. Lokal tepkiler 13 yaşın altındaki çocuklarda

ender görülürken 13 yaşın üstünde %10 oranında olur. Yumurtaya karşı anafaktik yanıt veren bireylere aşı, bu tür şiddetli yanıt olasılığı nedeniyle yapılmaz. Alerji şüphesi olanlara deri testi uygulandıktan sonra desensitizasyon uygulanabilir^{1,24,28,29}.

Gebelik

Gebelik sırasında geçirilen influenza, düşük gibi komplikasyonlara yol açıp hastahaneye yatma nedeni olacağından eğer gebe kadın influenza sezonu sırasında ikinci ve üçüncü trimesterde ise aşı önerilir. Mevcut aşı, canlı aşı olmadığından ve nadiren major sistemik reaksiyona neden olduğundan gebelere uygulanması sakıncalı değildir. İlk trimesterde aşı yapılmasına çoğu bilim adamı karşı koyarken bazıları sakıncalı bulmamaktadır. Gebe kadının aşılınması ile doğan bebek de transplental olarak virüse karşı antikorları anneden alarak influenzadan korunacaktır. Anne sütü veren annelerin aşılınmasında sakınca yoktur³⁰.

Kaynaklar

1. Glezen WP. Influenza virüsü. In "Textbook of Pediatric Infectious Diseases". Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL(eds), Philadelphia USA, Blackwell Saunders Elsevier. 2009;998:54-64.
2. Whittaker GR, Helenius A. Nuclear import and export of virüs and virüs genomes. *Virology* 1998; 246:1-23.
3. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000;51:407-421.
4. Kobasa D, Takada A, Shinya K, et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with hemagglutinin of the 1918 pandemic virüs. *Nature* 2004;431:703-707.
5. Ryan-Poirier K. Influenza virüs infection in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995;10: 125-56.
6. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virüs infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36:299-305.
7. , , , , . Influenza and respiratory syncytial virüs morbidity among 0-19 aged group in Yunus Emre Health Center. 2005;47(4): 316-22.
8. Hien TT, de JongM, Farrar J. Avian Influenza- A challenge to global health care structures. *N Eng J M* 2004;2:2363-2365.
9. Chang LY, Shih SR, Shao PL, Huang DT, Huang LM. Novel swine-origin influenza virüs A (H1N1): Tthe first pandemic of the 21st century. *J Formos Med Assoc* 2009 Jul;108(7):526-532.
10. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-231.
11. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-864.
12. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
13. Kwong KL, Lam SY, Que TL, Wong SN. Influenza A and febrile seizures in childhood. *Pediatr Neurol*. 2006;35(6):395-9.
14. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164-177.
15. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-133.
16. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000;355(9218):1845-50.
17. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410-417.
18. , , , . Viral shedding in children with influenza virüs infections treated with neuraminidase inhibitors. 2005;24(10):931-932.
19. , , . Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virüs. 2005;59(7):586-90.
20. Gallaher WR. Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1 2009. *Viro J* 2009;7(6):51.
21. Gonzalez M, Pirez MC, Ward E, et al. Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine. *Arch Dis Child* 2000;83:488-91.
22. Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP, et al. Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine. *Pediatrics* 1991;87:823-828.
23. Wright PF. The use of inactivated influenza vaccine in children. 2006; 17: 200-205.
24. American Academy of Pediatrics. Influenza In "Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases". 27th ed. (eds) Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Elk grove Village IL. American Academy of Pediatrics. 2006:401-411.
25. Influenza vaccines: a pediatric perspective. 2007;19: 58-63.
26. Ambrose CS, Walker RE, Connor EM. Live attenuated influenza vaccine in children. 2006;17:206-212.
27. Bernstein DI, Yan L, Treanor J, et al. Effect of yearly vaccinations with live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza vaccines on antibody responses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:28-34.
28. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:834-40
29. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004;292:2478--81.
30. Yeager DP, Toy EC, Baker B III. Influenza vaccination in pregnancy. *Am J Perinatol* 1999;16:283-286.