

Pandemik İnfluenza (H1N1) Tanısı ile Yatırılarak İzlenen Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of the Children Hospitalized with Pandemic H1N1 Influenza

Meda Kondolot¹, Mustafa K. Öztürk²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Ünitesi, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Nisan 2009'da Meksika ve USA'da başlayıp tüm dünyaya yayılan yeni bir influenza virüsü (H1N1) tanımlandı ve Dünya Sağlık Örgütü bu virüsün neden olduğu salgını 21.yy'ın ilk pandemisi olarak adlandırdı. Bu çalışmanın amacı hastanemizde pandemik influenza ön tanısı ile yatırılarak izlenen ve kesin tanı alan çocuk hastaların değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniğinde 1 Ekim 2009-31 Ocak 2010 tarihleri arasında pandemik influenza ön tanısı ile yatırılan 56 hasta prospektif olarak izlenmiştir ve kesin tanı alan vakalar çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Pandemik influenza ön tanısı ile yatırılarak izlenen hastaların %73'ü (n=41/56) kesin vaka olarak doğrulandı ve verileri tamamlanan 37 vaka çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortancası 6.2 yaş (1 ay-18 yaş) idi ve %51.4'ünü kızlar oluşturuyordu. En sık bildirilen başvuru şikayeti ateş (%83.8), öksürük (%81.1) ve solunum sıkıntısı (%45.9) olarak tespit edildi. Faringeal hiperemi (%89.2) en sık saptanan fizik muayene bulgusuydu. Hastaların %48.6'sında (n=17/35) aspartat aminotransferaz yüksekliği, %42.9'unda (n=9/21) kreatin kinaz yüksekliği, %18'inde (n=6/33) alanin aminotransferaz yüksekliği tespit edildi. Altı hastada (%16.2) lökopeni, yedi hastada (%18.9) nötropeni (absolü nötrofil sayısı <1500 /mm³) ve 11 hastada (%29.7) lenfopeni saptandı. Vakaların %64.9 (n=24)'unda alta yatan bir hastalık vardı ve bunların %45.8 (n=11)'ini nörolojik hastalıklar oluşturuyordu. Takip ve tedavi sürecinde beş hastanın yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı oldu, bunlardan dört tanesi (%10.8) kaybedildi.

Sonuç: Çocuklarda pandemik influenza'nın kliniği mevsimsel influenza ile oldukça benzerdir. Alttan yatan hastalık morbidite ve mortalitede artışa neden olabilir. (*J Pediatr Inf 2010; 4: 143-7*)

Anahtar kelimeler: Pandemik influenza, H1N1, çocukluk dönemi

Abstract

Objective: In April 2009, a new influenza virus (H1N1) emerged in Mexico and USA that quickly spread worldwide and the World Health Organization declared this outbreak as the first influenza pandemic of the 21st century. The aim of this study was to evaluate the laboratory confirmed children hospitalized due to pandemic influenza in our hospital.

Material and Methods: Fifty-six patients who were hospitalized between October 1, 2009 and January 31, 2010 due to pandemic influenza, were followed prospectively in the Department of Pediatric Infectious Diseases, Erciyes University Medical Faculty, and patients with laboratory confirmed tests were included in this study.

Results: Seventy three percent of the patients hospitalized due to pandemic influenza (n=41/56) were confirmed and 37 patients were included in this study. Median age was 6.2 years (1 month-18 years) and 51.4% of the patients were female. The most common symptoms were fever (83.8%), cough (81.1%) and respiratory distress (45.9%). The most common finding was pharyngeal hyperemia (89.2%). It was determined that 48.6% of the patients (n=17/35) had increased aspartate aminotransferase levels, 42.9% of the patients (n=9/21) had increased creatine kinase levels, and 18% of the patients (n=6/33) had increased alanine aminotransferase levels. Six patients (16.2%) had leukopenia, seven (18.9%) had neutropenia (absolute neutrophil count <1500/mm³) and eleven (29.7%) had lymphopenia. Underlying diseases were detected in 64.9% of the patients (n=24) and 45.8% of these patients (n=11) had neurological diseases. Five patients required intensive care and mechanical ventilation, four of them (10.8%) died.

Conclusion: H1N1 infection in children had features similar to those of seasonal influenza. Underlying medical conditions can increase the morbidity and mortality of the disease. (*J Pediatr Inf 2010; 4: 143-7*)

Key words: Pandemic influenza, H1N1, childhood

Geliş Tarihi: 03.07.2010
Kabul Tarihi: 27.09.2010

Yazışma Adresi:
Correspondence Address:
Dr. Meda Kondolot
Erciyes Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Sosyal Pediatri
Ünitesi, Kayseri, Türkiye
Tel.: +90 533 332 42 36
E posta:
medakondolot@yahoo.com
doi:10.5152/ced.2010.29

Giriş

Nisan 2009 başlarında Meksiko City’de influenza sezonunun son günlerinde olunmasına karşın influenza vakalarında artış olduğu tespit edildi ve alınan örneklerde daha önce tespit edilmemiş yeni bir influenza A, H1N1 virüsü saptandı. Domuz, kanatlı hayvanlar ve insan influenza virüslerinden genetik elemanlar içeren bu yeni virüs Amerika kıtasından başlayarak kısa sürede tüm dünyaya yayılmaya başladı. Bunun üzerine DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) hazırlanmış olduğu pandemi planı çerçevesinde hazırlıklarına başladı ve 11 Haziran 2009’da en azından iki kıtada geniş kapsamlı toplumsal bulaş olması nedeniyle en üst düzey olan faz 6 pandemi alarmını verdi (1,2).

Tarihte neden oldukları salgınlar ve ölümlerle bilinen influenza virüsleri, antijenik yapılarında değişiklik yapabilmeleri ve kısa süreli immün yanıt oluşturmaları sebebiyle toplumlarda uzun süre varlıklarını devam ettirebilirler. İnfluenza virüslerinin neden olduğu pandemi ve epidemilerin şiddeti insanların virüse karşı duyarlılığı ve virüsün virülansı ile yakından ilişkilidir (3). Günümüzde tıbbi ve sosyoekonomik birçok gelişmeye rağmen influenzaya bağlı ölümler azalmamıştır. Çocuklarda da morbidite ve mortalite’nin önemli nedenlerindedir (4,5).

Pandemik 2009 H1N1 İnfluenza A virusu mortalitesi önceki pandemik influenza viruslarından daha düşük bulunmuştur, enfekte olan kişilerin %0,01-0,03’ü kaybedilmiştir. 1918 influenza pandemisi ise yaklaşık 100 kat daha fatal olup olgu ölüm hızı %2-3 arasında değişmiştir (6). Haziran 2010 DSÖ kayıtlarına göre dünya genelinde 214’den fazla ülke ve bölgede, 18209’dan fazla ölümün olduğu laboratuvar tarafından doğrulanmış “pandemik influenza (H1N1) 2009” vakası bildirilmiştir (2). Ülkemizde pandemik influenza (H1N1) bağlı bildirilen ölüm sayısı yaklaşık 655’dir (74 vaka <4 yaş, 128 vaka 5-24 yaş, 224 vaka 25-44 yaş, 149 vaka 45-64 yaş, 80 vaka ≥65 yaş grubundan bildirilmiştir) (7).

Bu çalışmada pandemik influenza (H1N1) tanısı ile hastanemizde yatırılarak izlenen çocuk hastaların bazı sosyodemografik özellikleri, başvuru şikayetleri, klinik ve laboratuvar bulguları, hastalığın seyri ve komplikasyonları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran influenza benzeri semptom ve bulguları olan hastalar, Sağlık Bakanlığı Pandemi (H1N1) 2009 Gribi Klinik Vaka Yönetimi kriterlerine göre değerlendirildi (7). Yatış endikasyonu olan 56 hasta Çocuk Enfeksiyon Kliniği ya da Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi’ne yatırıldı. İl Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile alınan burun-boğaz sürüntüleri

referans laboratuvar olan Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü’ne gönderilerek Real-Time PCR (RT-PCR) yöntemi ile virüs araştırıldı. Pandemi influenza ön tanısı ile yatan tüm hastalara oseltamivir tedavisi başlandı, gereken vakalara anti bakteriyel tedavi eklendi. Kesin tanı alan 41 hastadan verileri tamamlanan 37 vaka çalışmaya dahil edildi. Vakalar yaş, cins, başvuru semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, altta yatan hastalık ve klinik seyir açısından değerlendirildi.

Veriler SPSS 16 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile analiz edildi; ortalama±standart sapma (SD), ortanca (min-max) ve yüzde değerler olarak verildi.

Bulgular

Pandemik influenza ön tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların %73 (n=41/56)’ü kesin vaka olarak doğrulandı. Bu hastalardan verileri tamamlanan 37 vaka çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların bazı özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortancası 6.2 yaş (1 ay-18 yaş) idi ve %51.4’ünü kızlar oluşturuyordu. Başvuru şikayeti olarak en sık ateş (%83.8), öksürük (%81.1) ve solunum sıkıntısı (%45.9) bildirildi. Semptomların başlangıcından hastaneye başvuru zamanına kadar geçen süre ortalama 4.9±2.4 gün olarak tespit edildi (Tablo 1).

Faringeal hiperemi (%89.2) en sık saptanan fizik muayene bulgusuydu. Diğer muayene bulguları, hastaların %48.6 (n=18)’sında takipne, %29.7 (n=11)’inde ral, %18.9 (n=7)’unda ronküs, %16.2 (n=4)’sinde letarji, %16.2 (n=4)’sinde siyanoz ve %5.4 (n=2)’ünde döküntü idi. İlk muayenede tespit edilen vücut ısısı ortancası 38.0°C (36.0-39.5) idi.

Laboratuvar bulgularına bakıldığında hemoglobin değerinin ortalaması 11.9±1.9 gr/dl, beyaz küre ortancası 8300/mm³ (1350-30,000), trombosit sayısı ortancası 248,000/mm³ (108,000-765,000) olarak tespit edildi. Altı hastada (%16.2) lökopeni, yedi hastada (%18.9) nötrope ni (absolü nötrofil sayısı <1500/mm³) ve 11 hastada (%29.7) lenfopeni saptandı. Ayrıca hastaların %42.9 (n=9/21)’unda kreatin kinaz yüksekliği, %48.6 (n=17/35)’sında hafif AST (aspartat aminotransferaz) yüksekliği, %18 (n=6/33)’inde hafif ALT (alanin aminotransferaz) yüksekliği tespit edildi.

Hastaların %56.8 (n=21)’i pnömoni (15 hasta pnömoni, 5 hasta bronkopnömoni, 1 hasta atipik pnömoni), %35.1 (n=13)’i üst solunum yolu enfeksiyonu, %5.4 (n=2)’ü akut gastroenterit ve bir hasta ise akut bronşiolit kliniği ile yatırılmıştı. Hastaların ortanca yatış süresi 7 gün (2-24 gün) olarak tespit edildi.

Vakaların %64.9 (n=24)’unda altta yatan bir hastalık vardı ve en sık nörolojik hastalıklar [%45.8 (n=11)] tespit edildi (Tablo 2). Nörolojik hastalıklar arasında hipotonik infant (n=2), epilepsi (n=2), mental motor retardasyon

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların bazı özellikleri (n=37)

Yaş, ortanca (min-max)	6.2 yaş (1 ay-18 yaş)
Yaş grupları, n(%)	
< 5 yaş	17 (45.9)
5-18 yaş	20 (54.1)
Cins, n(%)	
Kız	19 (51.4)
Erkek	18 (48.6)
Başvuru şikayetleri*, n(%)	
Ateş	31 (83.8)
Öksürük	30 (81.1)
Solunum sıkıntısı	17 (45.9)
Burun akıntısı	12 (32.4)
Kusma	8 (21.6)
İshal	5 (13.5)
Karın ağrısı	5 (13.5)
Bilinç değişikliği	3 (8.1)
Baş ağrısı	2 (5.4)
Başvuru süresi (gün), ortalama± SD	4.9±2.4
*Birden çok semptom belirtilmiştir, yüzde hesaplamaları toplam kişi sayısı üzerinden yapılmıştır	

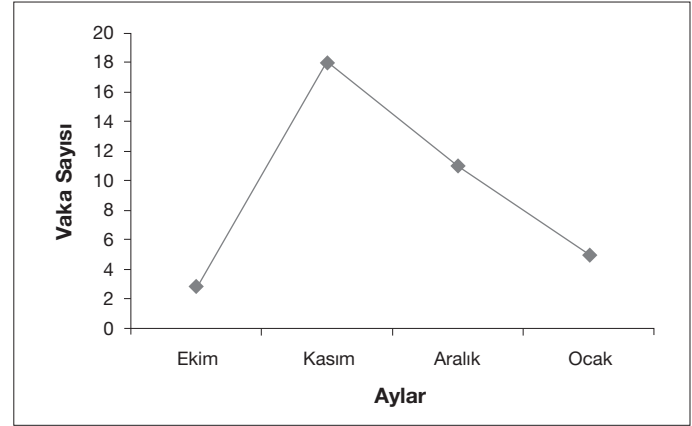
Tablo 2. Çalışmaya katılan vakalarda altta yatan hastalıklar (n=24)

Hastalık	n (%)
Nörolojik hastalık	11 (45.8)
Kronik akciğer hastalığı	3 (12.5)
İmmün yetmezlik	2 (8.3)
Konjenital kalp hastalığı	2 (8.3)
Kronik böbrek yetmezliği	1 (4.2)
Malignite	1 (4.2)
Konjenital adrenal hiperplazi	1 (4.2)
Biotinidaz eksikliği	1 (4.2)
Robert sendromu	1 (4.2)
Hipotiroidi	1 (4.2)

(n=2), mental motor retardasyon+epilepsi (n=2), beyaz cevher hastalığı (n=1), serebral palsi (n=1) ve West sendromu (n=1) yer alıyordu.

Pandemik influenza ön tanısı ile yatırılan tüm hastalara oseltamivir tedavisi başlandı. Ayrıca 27 vakaya antibakteriyel tedavi eklendi. On üç vakadan kan kültürü alındı ve hiçbirinde üreme saptanmadı.

Takip ve tedavi sürecinde beş hastanın yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı oldu ve bunlardan üçü 2 yaş altındaydı. Bu beş hastadan yaşları 16 ay, 18 ay, 5 yaş ve 9 yaş olan dört vaka kaybedildi. Kaybedilen üç hastada eşlik eden nörolojik hastalık (mental motor retardasyon, epilepsi+mental motor retardasyon, West sendromu), bir hastada ise kronik akciğer hastalığı mevcuttu.

**Şekil 1.** Pandemik influenza vakalarının aylara göre dağılımı

Ayrıca kaybedilen dört hastanın üçü pnömoni, biri ise bronkopnömoni tanıları ile yatırılmıştı ve hastaların üçünde ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu) gelişti.

Hastaların direk akciğer grafilerinde hafif sağ parakardiyak ve sol retrokardiyak bölgelerde yamalı şekilde infiltrasyonlar saptandı ve hemen hemen tüm hastalarda benzer görünüm dikkati çekti. Ventilatör ihtiyacı olan üç hastada radyolojik olarak ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu) ile uyumlu görünüm mevcuttu ve bunların birinde plevral mayi izlendi.

Hastanemizde ilk vaka Ekim 2009'da, son vaka Ocak 2010'da tespit edilmiştir. En sık başvuru 18 vaka (%48.6) ile Kasım ayında olmuştur. Ekim ayında 3 vaka (%8.1), Aralık ayında 11 vaka (%29.7), Ocak ayında 5 vaka (%13.5) kesin vaka olarak tanı almıştır (Şekil 1).

Tartışma

Toplum genelinde mevsimsel influenza'nın atak hızı %5-10 arasında iken çocuklarda bu rakam %15-40'a çıkabilmektedir ve ortalama olarak bu enfeksiyonların %1'inin hastaneye yatması gerekmektedir. Pandemik influenzada da ilk izlenimlerde atak hızının benzer olduğu saptanmıştır (7,8). Vaka sayısının çocuklarla genç erişkinlerde yüksek olduğu, hastaneye yatış oranlarının da 0-4 yaş grubunda yüksek olduğu bildirilmiştir (1,2). Çalışmamızda da kesin tanı alan hastalardan 20'si 5-18 yaş grubunda, 17'si 5 yaş altı grupta yer alıyordu. Benzer şekilde Amerika'dan bildirilen çalışmalarda atak hızının 5-14 yaş grubunda beş yaş altına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (9). Salgınların daha çok okulların açık olduğu dönemde ortaya çıktığı, okul çocuklarının en çok maruz kalan grup olduğu ve bu grupta bulaşma oranının %36 olduğu bildirilmiştir (10). Vaka sayısının çocuklarla genç erişkinlerde yüksek olması daha önceki salgınlarda da gözlemlenmiştir. Belirli bir yaşın üzerindeki kişilerin yeni ortaya çıktığı düşünülen bu virüslere karşı bağışık olma olasılığı yüksektir (7, 8).

Elde edilen verilere göre 2009 H1N1 influenza virüsünün neden olduğu klinik bulgular klasik influenza virüsü ile benzerdir ve gastrointestinal sistem şikayetlerine biraz daha sık rastlanmaktadır. Hastaneye yatırılarak izlenen çocuk hastaların değerlendirildiği bir çalışmada en sık karşılaşılan semptomlar ateş (%92) ve öksürük (%91) olarak bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %67'sinde alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ve %55'inde gastrointestinal semptomlar saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde başvuru semptomları sıklık sırasına göre ateş (%83.8), öksürük (%81.1) ve solunum sıkıntısı (%45.9) olarak bildirildi. Kusma (%21.6), ishal (%13.5) ve karın ağrısı (%13.5) gibi gastrointestinal semptomlara ise daha az rastlandı. Bu durum hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca vakalarımızda halsizlik/yorgunluk, titreme, karın ağrısı, baş ağrısı gibi diğer klasik influenza bulgularına sık rastlanmamasının nedeni çalışmamıza dahil edilen hasta profili ile ilgili olabilir. İki yaş altındaki vaka sayısının ve nörolojik alt hastalığı olanların nispeten fazla olmasından dolayı bu tür semptomlar iyi değerlendirilmemiş olabilir.

Mevsimsel influenza'nın klinik bulgularından biri olan faringeal hiperemi (4) vakalarımızda en sık rastlanan (%89.2) fizik muayene bulgusu olarak saptandı. Bettinger ve arkadaşlarının çalışması (11) ile uyumlu olarak bizim hastalarımızda da alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularına sık rastlanmıştır. Bunun nedeni vakalarımızda kronik akciğer hastalığı, nörolojik hastalık, konjenital kalp hastalığı gibi altta yatan başka bir hastalığın varlığı ve/veya bakteriyel koenfeksiyon olabilir.

Pandemik influenza vakalarında sıklıkla bildirilen laboratuvar bulguları lökopeni (özellikle lenfopeni) ve trombositopenidir. Serum laktat dehidrogenaz ve kreatin kinaz düzeylerinde artışta bildirilmiştir (12,13). Bizim vakalarımızda en sık tespit edilen laboratuvar bulguları sırasıyla AST yüksekliği (%48.6), kreatin kinaz yüksekliği (%42.9), lenfopeni (%29.7), nötropeni (%18.9), ALT yüksekliği (%18) ve lökopeni (%13.5) idi.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 12 Kasım-31 Aralık 2009 tarihleri arasında pandemik influenza ön tanısı ile hastaneye yatırılan olgu sayısı 13111'dir. Bunlardan 2721'i yoğun bakıma alınmış ve 1161'i ventilatöre bağlanmıştır (7). Kanada'da yapılan bir çalışmada pandemik influenza tanısı ile yatırılan 235 çocuk vakadan %17.5'inin yoğun bakım ihtiyacı olduğu, bunların %38'nin ventilatör desteği aldığı ve iki vakanın kaybedildiği bildirilmiştir (11). Bizim vakalarımızın 5 (%13.5)'i yoğun bakımda izlenmiş ve ventilatör ihtiyacı olmuştur. Bunlardan dördü kaybedilmiştir. Çalışmamızda yoğun bakım ve ventilatör ihtiyacı olan vakalarda mortalitenin yüksek olmasının nedeni hastaların geç başvurmuş olması veya altta yatan hastalıklarının ciddiyeti ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastaların H1N1'e karşı aşılanmadığı

tespit edilmiştir. Farklı aşı tipleri ile yapılan çalışmalarda, çocuklarda genel olarak aşıya karşı immün yanıtın iyi olduğu gösterilmiştir (14). Bununla birlikte önerilere rağmen aşıya karşı ilgi beklenenden düşük olmuştur.

2009 pandemik influenza ile ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak hastalığın mevsimsel influenzadan daha ciddi seyretmediği saptanmıştır (15). Hastalığın morbidite ve mortalitesini artıran altta yatan hastalıklar arasında en sık astım ve nörolojik hastalıklar bildirilmiştir (11,13). Bizim vakalarımızda da en sık eşlik eden hastalık grubu nörolojik hastalıklardı. Astımı olan iki vakamız vardı. Ayrıca kaybedilen dört hastadan üçünün eşlik eden nörolojik hastalığı, birinin ise kronik akciğer hastalığı vardı.

Sonuç olarak vakalarımızda pandemik influenza semptom ve bulguları literatüre uygun şekilde mevsimsel influenza ile benzerdir. Risk gruplarında enfeksiyonun morbidite ve mortalitesi daha yüksek olabilir. Bu nedenle risk grubunda yer alan kişilerin aşılmasına özen gösterilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Centers for Disease Control. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) virus infection United States. April-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 941-7.
2. WHO. Pandemic (H1N1) 2009_update 106. Available at: http://www.who.int/csr/don/2010_06_25/en/index.html [accessed: 25.06.2010].
3. Crosby AW. Influenza. In: Kiple KF (ed). The Cambridge World History of Human Diseases. New York: Cambridge University Press; 1993, p. 807-1.
4. Burroughs M, Horga MA, Murrel NT, Moscana A. Respiratory infections. In: Gershon, Hotez, Katz (eds). Krugman's Infectious Disease of Children. 11th Edition. Mosby, Philadelphia; 2004, p. 493-530.
5. Glezen WP. Influenza viruses. In: Chery F, Kaplan D (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th edition. Saunders, Philadelphia; 2004, p. 2252-69.
6. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. BMJ 2009; 339: b5213.
7. T.C Sağlık Bakanlığı. Grip. Ulaşılabildiği yer: <http://www.grip.gov.tr/> [Erişim tarihi: 25.06.2010].
8. Ateş Kara. Domuz Gribi (Pandemik İnfluenza 2009, İnfluenza 2009 H1N1). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 42-58.
9. Centers for Disease Control. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections-Chicago, Illinois, April-July 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 913-8.
10. Bansal S, Pourbohloul B, Hupert N, Grenfell B, Meyers LA. The shifting demographic landscape of pandemic influenza. PLoS One 2010; 5: e9360.

11. Bettinger JA, Sauv e LJ, Scheifele DW, et al. Pandemic influenza in Canadian children: a summary of hospitalized pediatric cases. *Vaccine* 2010; 28: 3180-4.
12. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-9.
13. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-44.
14. Girard MP, Katz J, Pervikov Y, Palkonyay L, Kieny MP. Report of the 6th meeting on the evaluation of pandemic influenza vaccines in clinical trials World Health Organization, Geneva, Switzerland, 17-18 February 2010. *Vaccine* 2010; 28: 6811-20.
15. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010; 182: 39-44.