

Osobitosti influence u djece

Characteristics of Influenza in Children

Ivica Knezović

Odjel za novorođenčad i dojenčad

Zavod za infektivne bolesti djece

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

Sažetak Iako se prema glavnim kliničkim karakteristikama influenza u djece ne razlikuje bitno od influence u odraslih, potrebno je naglasiti da influenza u djece ipak ima neke osobitosti. Djeca su najvažniji izvor širenja influence u zajednici. Klinička slika kod prematurne djece, novorođenčadi, dojenčadi i male djece može biti bitno različita od one starijih dobnih skupina. To se posebice odnosi na komplikacije influence. Unatoč visokom pobolu, u djece je smrtnost od influence srećom niska. U ovome kratkom preglednom članku osvrnut ćemo se na neke epidemiološke i kliničke osobitosti te na liječenje i prevenciju influence u djece.

Ključne riječi: influenza, djeca, klinička slika, liječenje, prevencija

Summary Although the main clinical features of influenza in children are not significantly different from those in adults, it is necessary to emphasize that influenza in children, however, has some specific characteristics. Children are the most important source of influenza transmission in the community. Clinical manifestations of influenza in premature children, newborns, infants and young children can be significantly different from those in older age groups. This particularly applies to complications of influenza. Despite high morbidity, the mortality rate of influenza in children is fortunately low. In this short overview we shall discuss some epidemiological and clinical characteristics of influenza, along with treatment and prevention options in children.

Key words: influenza, children, clinical features, treatment, prevention

Svake godine u svijetu od influence obole milijuni ljudi svih dobnih skupina, a velik broj oboljelih su djeca. Osim što može dovesti do teških i za život opasnih komplikacija u pojedinaca (kako u inače zdravih tako i u onih s kroničnim bolestima i drugim čimbenicima rizika), influenza je sama po sebi teška bolest, koja dodatno opterećuje zdravstveni sustav sa značajnim socioekonomskim reperkusijama. Velik potencijal virusa influence da se antigenski mijenja u kraćim i duljim vremenskim intervalima ("drift" i "shift") dodatni je razlog za brigu, jer i uz dobru organizaciju zdravstvenog sustava gripa uvijek može iznenaditi. Pandemija influence A(H1N1) 2009. podsjetila nas je na tu nepobitnu činjenicu.

Potencijalno opasna za svakog pojedinca, influenza je najopasnija za osobe iz tzv. rizičnih skupina, kao što su bolesnici s kroničnim bolestima i imunodeficijencijama bez obzira na dob, a posebice za malu djecu i osobe starije životne dobi (1).

Influenza u djece, iako u većini slučajeva samoizlječiva bolest s blagom ili srednje teškom kliničkom slikom, može izazvati teške komplikacije i posljedice za zdravlje i razvoj

djeteta. Brojna izvješća dokazuju da je influenza kao ozbiljna prijetnja za zdravlje djeteta uvelike podcijenjena (2-6).

Razvojem novih dijagnostičkih metoda (posebice metoda molekularne dijagnostike) i novih terapijskih postupaka (suvremene jedinice intenzivnog liječenja) te novih antivirusnih lijekova (inhibitori neuraminidaze), zadnjih se desetljeća u znatnoj mjeri unaprijedilo liječenje influence. Recentna je pandemija ipak pokazala da gripa uvijek može iznenaditi, a naše cjelokupno dosadašnje znanje ne mora (i ne može) biti uvijek dostatno (7, 8).

Epidemiologija

Influenza se u umjerenome klimatskom pojasu na sjevernoj hemisferi javlja sezonski, u manjim ili većim epidemijama, s početkom obično u kasnu jesen ili ranu zimu i može trajati sve do ranog proljeća (obično 6-8 tjedana). Uzročnici su virusi influence A i u manjoj mjeri B. Influenza se u zajednici brzo širi, kapljičnim putem i bliskim kontaktom. Najugroženija su mala djeca koja nemaju dovoljno razvijen imunostni sustav i nisu ranije bila u kontaktu s viru-

som. Predškolska i školska djeca u bliskom su kontaktu s drugom djecom te se influenza brzo širi u jaslicama, vrtićima, školama itd. Prosječno godišnje od gripe oboli 1 od 10 odraslih te 1 od troje djece. Stoga je uloga djece u širenju virusa gripe u zajednici važna. Školska su djeca i adolescenti najveći rezervoar i izvor širenja virusa influence, a vjerojatnost inficiranosti virusom influence u tim je dobnim skupinama 3 do 4 puta veća nego u odraslih. Iz te se skupine virus munjevito širi prema mlađim i starijim dobnim skupinama (1, 6).

Do 50% predškolske i školske djece oboljet će od influence svake sezone. Gotovo trećina njih potražiti će medicinsku pomoć, što značajno povećava broj ambulantnih posjeta liječniku i broj hospitalizacija. U 36% kućanstava s djetetom koje je zaraženo influencom javit će se najmanje jedan sekundarni slučaj gripe. Od influence će oboljeti i 50% braće i sestara bolesnog djeteta, a 25% roditelja izostat će s posla zbog bolesti djeteta. Širenju virusa svakako pogoduje i trajanje izlučivanja virusa influence u sekretima gornjih i donjih dišnih putova (katkad i dulje od tjedan dana). Izlučivanje virusa u imunokompromitiranih bolesnika i onih s težim oblicima bolesti poglavito donjih dišnih putova može potrajati i tjednima. Stoga takvi bolesnici znače dodatni rizik od širenja infekcije. S obzirom na to da u zimsko doba cirkulira veći broj raznih respiratornih virusa osim influence (RSV, parainfluenca, adenovirusi, hMPV i drugi), može se javiti i koinfekcija gripe s drugim virusima, što otežava bolest, posebice u djece iz rizičnih skupina (9-14).

Prema radu Poehlingove i sur. (2006.), pojavnost gripe u djece mlađe od 5 godina često ostaje neprepoznata – dijagnoza gripe postavljena je u svega 28% hospitalizirane i 17% izvanbolnički zbrinute djece s laboratorijski dokazanim virusom influence (2). Prosječna godišnja stopa ambulantnih posjeta liječniku zbog gripe veća je 10 do 250 puta (ovisno o dobnj skupini) u odnosu prema učestalosti hospitalizacija zbog gripe (2).

Klinička slika

Bitnih razlika u kliničkoj slici sezonske i pandemijske influence nema. U djece se bolest manifestira slično kao u odraslih, ali ipak s nekim posebnostima (14-24). U studiji iz 2009. godine (15), koja je analizirala simptome i znakove u djece s influencom kod prvog dolaska na ambulantni pregled, vrućica, često visoka, bila je prisutna u 93-98% djece < 14 godina. 39-59% djece imalo je vrućicu ≥ 39 °C, a 4-20% djece ≥ 40 °C. Ostali simptomi koji su prevladavali bili su rinitis (73-78%) i kašalj (74-80%). Na grlobolju se žalilo 24-55% veće djece, 18-39% na glavobolju, a 3-13% na bol u mišićima. Gastrointestinalni simptomi javljali su se u 6-10%, poremećaj općeg stanja u 9-13%, laringitis u 6-8%, konjunktivitis u 7-13% te akutna upala srednjeg uha u 1-19% djece (tablica 1).

U male djece vrućica može biti jedina klinička manifestacija gripe, što je čest razlog neprepoznavanja gripe u toj dobnj skupini. Dojenčad, posebice ona < 6 mjeseci te novorođenčad, mogu imati netipične simptome i znakove (letar-

Tablica 1. Simptomi i znakovi influence u djece*

Simptom/znak	% djece (min. – max.)
Vrućica $\geq 37,5$ °C	93 – 98
Vrućica ≥ 38 °C	84 – 94
Vrućica ≥ 39 °C	39 – 59
Vrućica ≥ 40 °C	4 – 20
Rinitis	73 – 78
Kašalj	74 – 80
Grlobolja	24 – 55
Glavobolja	18 – 39
Mialgije	3 – 13
Gastrointestinalni simptomi	6 – 10
Poremećaj općeg stanja	9 – 13
Laringitis	6 – 8
Konjunktivitis	7 – 13
Akutna upala srednjeg uha	1 – 19

* Modificirano prema referenci 15.

gija, sindrom sepse, prestanak disanja, konvulzije itd.). U njih se mogu javiti i simptomi zahvaćanja središnjega živčanog sustava – poremećaji svijesti, konvulzije, prestanak disanja, znakovi podražaja moždanih ovojnica i drugi. Zbog toga je u djece tih dobnih skupina s nejasnom vrućicom u sezoni influence potrebno isključiti bakteriemiju/sepsu i meningitis. *Kliničku sumnju na influencu u sezoni influence treba postaviti kod ovih skupina djece:*

1. febrilne dojenčadi;
2. djece s vrućicom i akutno nastalim respiratornim simptomima;
3. djece s vrućicom i egzacerbacijom kronične plućne bolesti;
4. djece sa pneumonijom iz opće populacije;
5. djece s vrućicom $\geq 37,8$ °C i težom bolešću, u izostanku drugog objašnjenja bolesti;
6. djeteta s febrilnom respiratornom bolešću (u bilo koje doba godine) ako postoji epidemiološka sumnja na kontakt s influencom.

Manifestacije i komplikacije influence su brojne (tablica 2).

Najčešća komplikacija gripe u djece je upala srednjeg uha, a javlja se u 10-50% djece i čest je razlog većega propisivanja antibiotika. Upala srednjeg uha može rezultirati nagluhošću i problemima u razvoju govora (16). Najčešći razlozi hospitalizacije jesu infekcije donjih dišnih putova, egzacerbacija kronične plućne bolesti i sumnja na sepsu. Jedna od češćih komplikacija su febrilne konvulzije koje se javljaju u oko 20% djece s influencom (17). Najteža je komplikacija upala pluća, poglavito primarna virusna, koja ima i najvišu smrtnost, što je bilo uočljivo i u recentnoj pandemiji. Sekundarna bakterijska infekcija, bilo da je posrijedi bakteriemija i/ili pneumonija (*Streptococcus pneu-*

Tablica 2. Manifestacije i komplikacije influence

	Djeca	Odrasli
Česte	Akutna upala srednjeg uha, pneumonija, krup, sinusitis, bronhiolitis	Primarna virusna pneumonija, sekundarna bakterijska pneumonija, sinusitis, bronhitis
Rijetke	Encefalopatija, miozitis, rabdomioliza, miokarditis, perikarditis, Reyeov sindrom, sindrom sepse	Miozitis, rabdomioliza, miokarditis, perikarditis
Egzacerbacija kronične bolesti	Kardiovaskularne, dijabetes melitus, astma, cistična fibroza	Kardiovaskularne, dijabetes melitus, astma, KOPB*

* KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

moniae, *Staphylococcus aureus*) može komplicirati gripu i u prethodno zdrave djece (22, 23). Kombinacije virusne i bakterijske pneumonije također su teške i potencijalno fatalne komplikacije.

U sezoni gripe 2003/2004. godine u SAD-u je umrlo 153-je djece od koje je 53% imalo neku kroničnu bolest i povećan rizik od obolijevanja i komplikacija gripe, ali je također 47% djece klasificirano kao "prethodno zdravo"! 40% smrtnih slučajeva zabilježeno je u djece mlađe od 24 mjeseca, 23% u dobi od 2 do 4 godine, a 37% u dobi od 5 do 17 godina (22).

Otežano i ubrzano disanje, plavičasta, siva ili blijeda koža, poremećaji svijesti – pospanost, konfuzija, letargija, iritabilnost, odbijanje tekućine/hrane, dehidracija, vrućica s pojavom osipa – znakovi su koji upozoravaju na težu bolest i/ili komplikaciju i zahtijevaju hitnu hospitalizaciju djeteta!

Treba imati na umu da bolesnici s teškom bolešću kadkad nemaju povišenu temperaturu, štoviše, da mogu biti pothlađeni. U djece se to češće može vidjeti kod novorođenčadi i male dojenčadi. Ostale teže komplikacije gripe jesu miozitis, miokarditis, perikarditis, multiorgansko zatajenje te encefalopatija. Posebno teška, ali srećom rijetka komplikacija je Reyeov sindrom (encefalopatija i zatajenje funkcija jetre) koji se uglavnom povezuje s influencom B te vodenim kozicama, a povećan rizik od razvoja toga sindroma postoji u djece koja su tijekom influence uzimala acetylsalicilnu kiselinu (25).

Posebno teške oblike influence s raznim komplikacijama mogu imati djeca mlađa od godine dana te ona s kroničnim bolestima dišnog sustava i neuromuskularnim bolestima (26-31).

Dijagnozu influence treba nastojati potvrditi relevantnim virološkim pretragama posebice u djece iz rizičnih skupina, hospitalizirane djece s akutnom febrilnom respiratornom bolešću (i onom koja je nastala za vrijeme hospitalizacije), u djece sa pneumonijom iz opće populacije te u hospitalizirane djece s potencijalnim neurološkim komplikacijama influence (32-35).

Liječenje

Liječenje je ponajprije simptomatsko: mirovanje, odgovarajuća hidracija i prehrana primjerena dobi djeteta, snižavanje povišene tjelesne temperature fizikalnim mjerama i/ili antipireticima (najčešće paracetamol i/ili ibuprofen) u obliku i dozi primjerenoj dobi i tjelesnoj masi djeteta. Liječenje treba prilagoditi svakomu pojedinom bolesniku s influencom, ovisno o težini bolesti i eventualnom komorbiditetu (36-42). Terapija antivirusnim lijekovima – *inhibitorima neuraminidaze* (oseltamivir, zanamivir) – učinkovita je ako se započne što ranije, po mogućnosti unutar 48 sati od prvih simptoma bolesti. Ona ublažava simptome, skraćuje trajanje bolesti i smanjuje rizik od komplikacija. U težim slučajevima pandemijske influence H1N1 mogu se davati i dvostruke doze oseltamivira od uobičajenih. Oseltamivir se može davati djeci svih dobnih skupina, a zanamivir djeci u dobi ≥ 5 godina.

Oseltamivir je učinkovit u liječenju influence u djece starije od godinu dana ako se s liječenjem započne unutar 48 sati od početka bolesti. Primjenom oseltamivira u prethodno zdrave djece s influencom skraćuje se prosječno trajanje bolesti za 1,5 dana (za 3,1 dan ako se primijeni unutar 12 sati od početka simptoma), ublažavaju se simptomi bolesti, smanjuje se učestalost komplikacija (broj upala srednjeg uha smanjuje se za 44%), a time i učestalost propisivanja antibiotika (38). Općenito, oseltamivir djeca vrlo dobro podnose, a najčešće nuspojave su blage probavne smetnje, koje u pravilu ne zahtijevaju prekid liječenja oseltamivirom.

Europska agencija za lijekove (EMA) 8. je svibnja 2009. godine iznimno odobrila upotrebu oseltamivira za profilaksu i terapiju kod djece mlađe od godinu dana, u slučaju proglašenja pandemije gripe. Doza oseltamivira za postekspozicijsku profilaksu gripe kod djece < 1 godine je 2-3 mg/kg tjelesne težine 1 x na dan, a doza oseltamivira za liječenje gripe kod djece < 1 godine je 2-3 mg/kg tjelesne težine 2 x na dan tijekom pet dana. Postekspozicijsku profilaksu *treba ograničiti* samo na djecu koja su izuzetno teško imunokompromitirana (korist > rizika).

Zanamivir se primjenjuje u liječenju i prevenciji gripe kod odraslih i djece starije od 5 godina. Primjenjuje se u obliku inhalacija. Može izazvati bronhospazam te je potreban osobit oprez pri primjeni kod osoba koje su sklone bronhospazmu.

Prednost je što se može primjenjivati kod osoba s oštećenom funkcijom bubrega bez modificiranja doze, za razliku od oseltamivira, koji se ne primjenjuje kod osoba s kliničkim kreatinina nižim od 10 mL/min i kod osoba na hemodijalizi. Preporučena doza zanamivira u terapiji gripe je 2 x na dan po 2 inhalacije (jedna inhalacija je 5 mg zanamivira) u trajanju od 5 dana. U profilaksi gripe dnevna doza zanamivira je 1 x na dan 2 inhalacije (jedna je inhalacija 5 mg zanamivira).

Sprječavanje

Osobne mjere zaštite za smanjenje rizika od inficiranja virusom gripe i/ili prenošenja virusa na druge osobe najvažnije su u sprječavanju širenja gripe. Treba izbjegavati bliski kontakt s bolesnim osobama, često prati i dezinficirati ruke, izbjegavati dodir potencijalno kontaminiranih ruku s nosom, ustima, očima. Bolesnik se također treba pridržavati pravila respiratorne higijene, osobito nakon kašljanja i kihanja, često prati ruke i ne ići u vrtić, školu ili na posao za vrijeme trajanja bolesti.

Cijepljenje je najučinkovitiji postupak u sprječavanju influence. Trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv gripe mogu se cijepiti sve osobe u dobi od 6 mjeseci i starije, a trebalo bi cijepiti sve potencijalne bolesnike koji pripadaju rizičnim skupinama. Također bi se trebali cijepiti i svi oni koji žive s bolesnicima iz rizičnih skupina ili se za njih brinu, što uključuje i zdravstvene radnike (42-50).

Djeca mlađa od 6 mjeseci najslabije su zaštićena od gripe. Stanovitu zaštitu od gripe toj djeci mogu pružiti samo majčina protutijela prenesena transplacentarno za vrijeme trudnoće (bilo da je majka kao trudnica preboljela gripu ili se cijepila). Stoga je važno cijepiti trudnice, posebice ako u sezoni gripe budu u drugom ili trećem trimestru trudnoće. U novijem radu prikazano je da je cijepljenje trudnica značajno povezano sa smanjenjem rizika od infekcije virusom influence i smanjenjem hospitalizacija zbog influence i bolesti slične influenci (engl. "influenza-like illness") kod djece u dobi do 6 mjeseci. U dojenčadi čije su majke u trudnoći cijepljene protiv gripe nađena je visoka razina protutijela protiv gripe (od rođenja pa sve do 3 mjeseca života), za razliku od dojenčadi necijepljenih majki (44).

Kemoprofilaksa je alternativna metoda zaštite djece od influence i nije zamjena za cijepljenje. Ona ne interferira s imunskim odgovorom na inaktivirano cjepivo protiv gripe. Oseltamivir je odobren za profilaksu influence u sve djece, a zanamivir je odobren za profilaksu influence u djece dobi ≥ 5 godina.

Preporuke CDC-a za cijepljenje protiv influence za sezonu 2010/2011 (47):

- Sve osobe u dobi ≥ 6 mjeseci trebale bi se cijepiti svake godine.
- Primarno treba cijepiti osobe s povećanim rizikom od komplikacija influence, sve dok se postupno ne prijeđe na cijepljenje svih osoba u dobi ≥ 6 mjeseci. U situacijama kada su zalihe cjepiva ograničene primarno treba procijepiti ove osobe:
 - u dobi od 6 do 59 mjeseci;
 - u dobi ≥ 50 godina;
 - koje imaju kronične plućne (uključujući astmu), kardio-

vaskularne (osim hipertenzije), bubrežne, jetrene, neurološke, hematološke ili metaboličke bolesti/poremećaje (uključujući dijabetes melitus);

- koje su imunosuprimirane (uključujući medikamentnu imunosupresiju ili HIV-infekciju);
- trudnice i žene koje će biti trudne u sezoni influence;
- u dobi od 6 mjeseci do 18 godina, koje primaju dugotrajnu terapiju s acetilsalicilnom kiselinom i zbog toga imaju povećan rizik od nastanka Reyeova sindroma tijekom influence;
- štitičnike domova za njegu i ustanova za kronično bolesne osobe;
- američke Indijance/domoroce s Aljaske;
- ekstremno pretile (BMI ≥ 40);
- zdravstvene radnike;
- kućne kontakte i one koji vode brigu o djeci < 5 godina i odraslima ≥ 50 godina, s posebnim naglaskom na cijepljenje kontakata djece < 6 mjeseci; kućne kontakte i one koji vode brigu o osobama s medicinskim stanjima koja te osobe svrstavaju u skupine s povećanim rizikom od teških komplikacija influence.

Zaključak

Sezonska influenza u dječjoj dobi ima nizak mortalitet, ali visok morbiditet, povećan broj posjeta liječniku, brojne komplikacije i povećan broj hospitalizacija posebice djece iz rizičnih skupina, što potvrđuje karakter influence kao opasne i teške bolesti. Za sada se čini da je pandemijska influenza A(H1N1) 2009. u većem dijelu dječje populacije u nas bila blaga bolest, no u odraslih je zabilježen veći broj bolesnika s komplikacijama, poglavito primarnim virusnim pneumonijama (8). Vjerojatnost smrtnog ishoda od influence za djecu izvan rizičnih skupina manja je od 1:1.000.000. Djeca imaju središnju ulogu u širenju influence u zajednici zbog visokog morbiditeta i produljenog širenja virusa u okolinu, što vrijedi i za pandemijsku influencu.

Zbog svega navedenoga influenza u djece bolest je sa znatnim zdravstvenim i socioekonomskim posljedicama. Pravodobno prepoznavanje influence u dječjoj dobi važno je za ispravno liječenje i kontrolu širenja infekcije, a mjere prevencije, korisne za cijelu populaciju, primarno treba usmjeriti (ali ne i limitirati) na djecu i mlađe odrasle osobe (32, 33, 47). Liječenje novim antivirusnim lijekovima otvara i novo poglavlje o rezistenciji virusa influence, tako da je sprječavanje u najširem smislu, uključujući u prvom redu opće mjere sprječavanja prijenosa infekcije te imunoprofilaksu odgovarajućim cjepivima, i dalje prva i za sada najučinkovitija linija obrane protiv influence (51).

Literatura

1. KUZMAN I. Virusi influence. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. *Infektologija*. 1. izd. Zagreb: Profil; 2006, str. 490-6.
2. POEHLING PA, EDWARDS KM, WEINBERG GA i sur. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355:31-40.
3. THOMPSON WW, SHAY DK, WEINTRAUB E i sur. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
4. NEUZIL KM, MELLEN BG, WRIGHT PF, MITCHEL EF JR, GRIFFIN MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
5. IZURIETA HS, THOMPSON WW, KRAMARZ P i sur. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
6. American Academy of Pediatrics. Influenza. U: Pickering LK, ur. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28. izd. American Academy of Pediatrics, IL: Elk Grove Village; 2009, str. 400-12.
7. FISHER MC. Novel H1N1 pandemic. When pigs fly. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:911-4.
8. ČELJUSKA TOŠEV E, KUZMAN I, DRAŽENOVIĆ V, KNEZOVIĆ I, ČIVLJAK R. Kliničke i epidemiološke značajke hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom A (H1N1) 2009. *Infektol Glasn* 2010;30:149-59.
9. MUNOZ FM. The impact of influenza in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:72-8.
10. SHORMAN M, MOORMAN JP. Clinical manifestations and diagnosis of influenza. *South Med J* 2003;96:737-9.
11. BOYD M, CLEZY K, LINDLEY R, PEARCE R. Pandemic influenza: clinical issues. *MJA* 2006;185:44-7.
12. O'BRIEN MA, UYEKI TM, SHAY DK i sur. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113:585-93.
13. WATKINS J. Influenza: burden of disease in childhood. *International Congress Series* 2004;1263:263-6.
14. NEUZIL KM, ZHU Y, GRIFFIN MR i sur. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185:147-52.
15. SILVENNOINEN H, PELTOLA V, LEHTINEN P i sur. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:372-5.
16. CHIU SS, TSE CY, LAU YL, PEIRIS M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108:e63.
17. HEIKKINEN T, SILVENNOINEN H, PELTOLA V i sur. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190:1369-73.
18. MONTO AS. Epidemiology of influenza. *Vaccine* 2008;26(Suppl 4):D45.
19. LI CC, WANG L, ENG HL, YOU HL, CHANG LS, TANG KS i sur. Correlation of pandemic (H1N1) 2009 viral load with disease severity and viral shedding in children. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1265-72.
20. DE SERRES G, ROULEAU I, HAMELIN ME, QUACH C, SKOWRONSKI D, FLAMAND L i sur. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010;16:783-8.
21. YUSUF K, SORAISHAM AS, FONSECA K. Fatal influenza B virus pneumonia in a preterm neonate: case report and review of the literature. *J Perinatol* 2007;27:623-5.
22. BHAT N, WRIGHT JG, BRODER KR i sur. Influenza associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559-67.
23. HAGEMAN JC, UYEKI TM, FRANCIS JS, JERNIGAN DB, WHEELER JG, BRIDGES CB i sur. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006;12:894-9.
24. GLEZEN WP, TABER LH, FRANK AL, GRUBER WC, PIEDRA PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1065-8.
25. GLASGOW JFT. Reye's syndrome. The case for a causal link with Aspirin. *Drug Saf* 2006;29:1111-21.
26. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children-Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:773-8.
27. MULLOOLY JP, BARKER WH. Impact of type A influenza on children: a retrospective study. *Am J Public Health* 1982;72:1008-16.
28. GLEZEN WP, GREENBERG SB, ATMAR RL, PIEDRA PA, COUCH RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499-505.
29. THOMPSON WW, SHAY DK, WEINTRAUB E i sur. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
30. PLOIN D, GILLET Y, MORFIN F, FOUILHOUX A, BILLAUD G, LIBERAS S i sur. Influenza burden in febrile infants and young children in a pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:142-7.
31. KEREN R, ZAOUTIS TE, BRIDGES CB, HERRERA G, WATSON B, WHEELER AB i sur. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005; 294:2188-94.
32. SILVENNOINEN H, LAURIKAINEN H, HEINONENS, HEIKKINEN T. Clinical diagnosis of influenza in children during an A(H3N2) epidemic. *Sažetak. Knjiga sažetaka: Opinions for the control of influenza VII. Hong Kong SAR, Kina, 3-7 Sept. 2010;P-201, str. 165.*
33. SILVENNOINEN H, PELTOLA V, VAINIONPÄÄ R, RUUSKANEN O, HEIKKINEN T. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:e24-e28. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fe37c8.
34. POEHLING KA, GRIFFIN MR, DITTUS RS i sur. Bedside diagnosis of influenza virus infections in hospitalized children. *Pediatrics* 2002;110:83-8.
35. BONNER AB, MONROE KW, TALLEY LI, KLASNER AE, KIMBERLIN DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003;112:363-7.
36. OXFORD J. Oseltamivir in the management of influenza. *Exper Opin Pharmacother* 2005;6:2493-500.
37. KUZMAN I, FRANCETIĆ I. Mjesto i uloga oseltamivira - danas. *Pharmaca* 2006;44:1-14.

38. WHITLEY JR, HAYDEN FG, REISINGER KS i sur. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
39. HEIKKINEN T, THINT M, CHONMAITREE T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:260-4.
40. KUROWSKI M, OO C, WILTSHIRE H, BARRETT J. Oseltamivir distributes to influenza virus replication sites in the middle ear and sinuses. *Clin Drug Invest* 2004;24:49-53.
41. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 2007;119:852-60.
42. GLEZEN WP. Prevention and treatment of seasonal influenza. *N Engl J Med* 2008;359:2579-85.
43. ISKANDER M, BOOJ R, LAMBERT S. The burden of influenza in children. *Current Opin Infect Dis* 2007;20:259-63.
44. GRIFFIN MR, WALKER FJ, IWANE MK, WEINBERG GA, STAAT MA, ERDMAN DD. Epidemiology of respiratory infections in young children: insights from the New Vaccine Surveillance Network. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl):S188-S192.
45. EICK AA, UYEKI TM, KLIMOV A, REID R, SANTOSHAM M, O'BRIEN KL. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:104-11.
46. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002;110:1246-52.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1-64.
48. HARPER SA, BRADLEY JS ENGLUND JA i sur. Seasonal influenza in adults and children - diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003-32.
49. ESPOSITO S, MARCHISIO P, BOSIS S, LAMBERTINI L, CLAUT L, FAELLI N. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine* 2006;24:629-35.
50. HAK E, HOES AW, VERHEIJ TJM. Influenza vaccinations. Who needs them and when? *Drugs* 2002;62:2413-20.
51. TAMMA PD, TURNBULL A, MILSTONE A i sur. Clinical outcomes of seasonal influenza and pandemic influenza A(H1N1) in pediatric inpatients. *BMC Pediatrics* 2010;10:72. doi:10.1186/1471-2431-10.

Adresa za dopisivanje:

Prim. Ivica Knezović, dr. med.
 Odjel za novorođenčad i dojenčad
 Zavod za infektivne bolesti djece
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
 10000 Zagreb, Mirogojska 8
 E-mail: ivica_knezovic@yahoo.com

Primljeno/Received:

30. 5. 2011.
 May 30, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

7. 6. 2011.
 June 7, 2011