

Joel Brander

Lasten influenssakaudet 2011–2012 ja 2012–2013: Epidemiologia, taudinkuva ja hoito Tyksin lasten ja nuorten klinikassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2014 – Kevätlukukausi 2015

Joel Brander

Lasten influenssakaudet 2011–2012 ja 2012–2013: Epidemiologia, taudinkuva
ja hoito Tyksin lasten ja nuorten klinikassa

Lääketieteellinen tiedekunta

Kevätlukukausi 2014 – Kevätlukukausi 2015

Vastuhenkilö: Prof. Ville Peltola, Lastentaudit

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Brander, Joel: Lasten influenssakaudet 2011–2012 ja 2012–2013: Epidemiologia, taudinkuva ja hoito Tyksin lasten ja nuorten klinikassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 22 s.
Lastentaudit
Helmikuu 2015

Lasten influenssaepidemiat ajoittuvat keskitalvelle, jolloin myös muut hengitysteiden virusinfektiot ovat yleisiä. Lisäksi lasten influenssan kliininen kuva vaihtelee voimakkaasti, mikä aiheuttaa ongelmia erotusdiagnostiikassa. Influenssan diagnostiikka perustuu esitietoihin, kliiniseen kuvaan, tietoon epidemiologisesta tilanteesta ja virologiseen diagnostiikkaan. Kliinisen diagnostiikan osuvuus on kuitenkin lapsilla heikko. Influenssa olisi hyvä erottaa muista virusinfektioista, koska aikainen viruslääkitys lyhentää taudin kestoa.

Tutkimukseni tarkoituksena oli selvittää mariPOC-viruspikadiagnostiikalla todettujen lasten A- ja B-influenssavirustartuntojen epidemiologia Tyksin lasten ja nuorten poliklinikalla influenssakausina 2011–2012 ja 2012–2013. Lisäksi selvitettiin lasten influenssan tyypillinen oirekuva ja komplikaatioiden esiintyvyys. Hoitoon liittyen tilastoitiin jatkohoitopaikat ja käytetyt antimikrobilääkitykset. Saatuja tuloksia verrattiin aiempaan kirjallisuuteen.

Tutkimusta varten käytössäni oli mariPOC-viruspikadiagnostiikkalaitteen näytetiedot marraskuun 2011 alusta joulukuun 2013 loppuun. Näytteet on voitu alun perin ottaa myös muiden virusten kuin influenssan diagnosoimiseksi. Epidemiologisessa analyysissä huomioitiin kaikki otetut influenssanäytteet. Tutkimusjoukkoon valikoitui yhteensä 113 influenssaan sairastunutta lasta. Tämän tutkimusjoukon influenssanäytteet voitiin yhdistää luotettavasti sairauskertomustietoihin, joita tarkasteltiin retrospektiivisesti.

Viruspikadiagnostiikalla varmennettujen influenssakausien aikana noin 10 % kaikista näytteistä oli influenssapositiivisia. Suurin tautitaakka Tyksin lasten ja nuorten poliklinikalla kohdistuu alle 4-vuotisiin lapsiin, joiden osuus oli yli puolet kaikista influenssatapauksista (52 %). Suurin osa sairastuneista lapsista oli aiemmin terveitä (67 %). Yleisimmät krooniset sairaudet potilasjoukossa olivat astma (11 %) ja jokin neurologinen sairaus (9 %).

Kolme yleisintä oiretta olivat korkea kuume (89 %), yskä (64 %) ja nuha (52 %). Myös muita influenssan tyyppioireita esiintyi usein. Komplikaatioista yleisimmät olivat otiitti (17 %), kuumekouristus (7 %), pneumonia (6 %) ja laryngiitti (4 %). Vakaviakin komplikaatioita todettiin osalla. Alle neljävuotiaat saivat komplikaatioita enemmän ($p=0,02$), lisäten pienten lasten tautitaakkaa. Influenssadiagnoosin varmentumisen jälkeen viruslääkitystä sai 61 %, ja vastaavasti antibioottia 30 % lapsista. Neljännes sairastuneista lapsista tarvitsi sairaalahoitoa.

Influenssan lapsille aiheuttama tautitaakka on yhä varsin merkittävä. Viruspikadiagnostiikka voi toimia hyödyllisenä erotusdiagnostisena apuvälineenä epäiltäessä influenssaa lapsilla, mutta sen tueksi tarvitaan myös muita laboratoriotutkimuksia vakavien sairauksien tunnistamiseksi. Paremmalla rokotuskattavuudella influenssan lapsille aiheuttamaa tautitaakkaa olisi mahdollista keventää.

Asiasanat: lasten influenssa, epidemiologia, viruspikadiagnostiikka, komplikaatiot

Sisällys

1 Johdanto.....	2
1.1 Influenssavirustyytit ja niiden esiintyvyys	2
1.2 Lasten influenssan oirekuva ja komplikaatiot	2
1.3 Lasten influenssan diagnostiikka.....	3
1.4 Lasten influenssan hoito	4
2 Tutkimuksen tarkoitus	7
3 Aineisto ja menetelmät	8
4 Tulokset	10
4.1 Lasten influenssan epidemiologia influenssakausina 2011–2012 ja 2012–2013 poliklinikalla tehdyn pikadiagnostiikan mukaan.....	10
4.2 Potilasjoukon rakenne.....	12
4.3 Tyypillinen taudinkuva influenssaa sairastavalla lapsella.....	13
4.4 Komplikaatiot	14
4.5 Lasten influenssan hoito	15
5 Pohdinta.....	17
Kirjallisuus	20

1 Johdanto

1.1 Influenssavirustyytit ja niiden esiintyvyys

Influenssavirukset jaetaan A-, B-, ja C-virustyypeihin, joista tärkeimmät kliinisessä työssä ovat A- ja B-tyypin influenssavirukset. Influenssa A-viruksen tarkempi alatyypitys tapahtuu sen sisältämien pintaproteiinien hemagglutiniinin (H, 1–16) ja neuraminidaasin (N, 1–9) mukaan. Yleisimmät kausi-influenssaa aiheuttavat virukset ovat A(H3N2) ja A(H1N1), joka on vuoden 2009 pandemian jälkeen tunnettu myös sikainfluenssana arkikielessä. Yleisvaarallista lintuinfluenssaksi nimitettyä tartuntatauti aiheuttavat A(H5N1) ja A(H7N9). (3,25)

Influenssaepidemioiden vaihtelevat vaikeusasteeltaan ja ovat lähes jokavuotinen ilmiö, useimmiten pahin influenssakausi osuu Suomessa tammi-helmikuulle (3,4,25). Influenssavirustartunnan voi saada helposti hengitysilmasta pisaratartuntana, aerosolin välityksellä, tai suorana kosketustartuntana. Itämisaika vaihtelee 1–7 vuorokautteen ja kestää tavallisimmin 2–3 vuorokautta. Viruksen erityyppi voi alkaa muutama päivä ennen kliinisiä oireita, ja on suurimmillaan 3–4 ensimmäisen sairauspäivän ajan. (3,25) Sairastuneet, etenkin lapset levittävät tartuntaa tehokkaasti muun muassa kotitalouksissa (19).

Kaikki ikäryhmät sairastavat influenssa A-virusinfektioita, mutta kaikkein yleisimpiä tartunnat ovat pienillä lapsilla. Influenssa B-virukset infektoivat tasaisemmin koko väestöä. Suurin tautitaakka kohdistuu lasten influenssassa pienimpiin, alle vuodenikäisiin lapsiin. (3) He joutuvat useammin sairaalaan kuin vanhemmat lapset (22). Kokonaisuudessaan influenssan aiheuttama tautitaakka lapsille on huomattava (5,7,17,20). Influenssasta voi seurata komplikaatioita, se voi johtaa sairaalahoitoon ja aiheuttaa poissaoloja esimerkiksi koulusta (17,18).

1.2 Lasten influenssan oirekuva ja komplikaatiot

Lasten influenssan kliininen kuva on erittäin vaihteleva. Lievimmillään influenssa voi lapsilla ilmetä subkliinisenä infektiona, vakavimmillaan se ilmenee useita elimiä vaurioittavana

vaikeana tautina. (17) Oireidenkin kesto vaihtelee huomattavasti, tyypillisesti merkittävät oireet kestävät 3–8 vuorokautta (3,25).

Lasten kolme yleisintä oiretta ovat korkea kuume (yli 38 °C), yskä ja nuha (17). Korkea kuume on tyyppilöydös erityisesti vauvoilla ja pienillä lapsilla, minkä vuoksi influenssa on vaikea erottaa vakavasta bakteeri-infektiosta (22). Septiseltä vaikuttava taudinkuva on mahdollinen (17).

Toisinaan influenssainfektio voi ilmetä myös hengitysvaikeutena. Kurkunpääntulehdus eli laryngiitti tai ahtauttava keuhkoputkentulehdus eli obstruktiivinen bronkiitti voivat olla influenssainfektion aiheuttamia. (17)

Lisäksi influenssa altistaa lapset bakteeri-infektoiden kehittymiselle. Yleisimmät bakteerikomplikaatiot ovat lapsilla keuhkokuume eli pneumonia ja märkäinen välikorvan tulehdus eli otiitti. (17) Influenssa itsessään voi myös aiheuttaa pneumonian (3).

Munuais-, sydän- ja keskushermostokomplikaatiot ovat mahdollisia, tosin harvinaisia. Esimerkiksi sydänlihastulehdus eli myokardiitti ja aivojen tulehdus eli enkefaliitti ovat influenssan aiheuttamia vakavia komplikaatioita. (17) Lisäksi etenkin influenssa B-virus voi aiheuttaa ohimenevän hyvänlaatuisen lihastulehduksen eli myosiitin, joka ilmenee lihaskipuna ja lihasheikkoutena (15). Rhabdomyolyysi, jossa luurankolihasta hajoaa, on influenssan harvinainen komplikaatio, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan (16).

1.3 Lasten influenssan diagnostiikka

Lasten influenssan diagnostiikka perustuu esitietoihin, kliiniseen tutkimukseen, tietoon epidemiologisesta tilanteesta ja virologiseen diagnostiikkaan. Koska kliininen kuva on erittäin vaihteleva, on influenssan diagnostiikka osoittautunut lapsilla erittäin haastavaksi. (18,20) Haastavaksi diagnostiikan tekee myös se, että lapsilla muiden hengitysteiden virusten esiintyminen on influenssakaudella runsasta, mikä vaikeuttaa erotusdiagnoosiikkaa. (3)

Koska influenssaan on tarjolla viruslääkitys, on influenssan erottaminen muista hengitysteiden virusinfektioista tarpeellista (18). Peltolan ym. tutkimuksessa influenssan kliinisen diagnostiikan sensitiivisyys oli avohoidon lapsipotilailla 38 % (18), vastaavasti

Poehlingin ym. tutkimuksessa sensitiivisyys oli vain 17 % (20). Sairaalapotilailla sensitiivisyys oli Poehlingin ym. tutkimuksessa parempi, 28 % (20). Peltolan ym. tutkimuksessa kliinisen diagnostiikan sensitiivisyys oli parhaimmillaan pahimman influenssaepidemian aikaan, kuitenkin vain 45 % (18). Peltolan ym. tutkimuksessa lapsen vähäinen ikä vaikutti lisäksi heikentävästi kliinisen diagnostiikan sensitiivisyyteen, mikä on ongelmallista, koska suurin tautitaakka kohdistuu juuri pieniin lapsiin (3,18,22).

Kliinisen diagnostiikan tukena voidaan suorittaa virologista diagnostiikkaa useilla erilaisilla menetelmillä. Ensimmäiset virologisen diagnostiikan menetelmät perustuivat influenssaviruksen eristämiseen ja viljelyyn kananmuna-alkioissa tai solulinjoissa. Molekylaarisen biologian tekniikoiden kehittymisen myötä hitaita viljelymenetelmiä tai serologisia menetelmiä käytetään enää harvoin ja uudet nopeammat menetelmät ovat yleistyneet. Nykyisin diagnostiikka perustuu antigeenien osoitukseen tai influenssaviruksen molekylaaristen rakenteiden osoittamiseen erilaisilla PCR-tekniikoilla. Influenssan pikadiagnostiikan kokeet eli RIDT (engl. rapid influenza detection test) perustuvat antigeenien osoittamiseen. (28)

Tyksin lasten ja nuorten poliklinikalla on käytössä mariPOC-pikadiagnostiikkalaite (ArcDia, Turku). MariPOC on monianalyttinen antigeenin osoitukseen perustuva laite, joka havaitsee kahdeksan respiratorista virusta (influenssa A-, ja B-virukset, RSV (respiratory syncytial virus), adenovirus, metapneumovirus ja parainfluenssa 1-, 2-, 3-virukset). Laite analysoi näytteet automaattisesti. Näytteinä voidaan käyttää nenänielun nukkatikkunäytteitä sekä imulimanäytteitä. Influenssa A-viruksen alatyypitystä mariPOC-laite ei suorita. Alustava tulos saadaan noin 20 minuutissa, lopullinen tulos kahdessa tunnissa. (1)

1.4 Lasten influenssan hoito

Terveiden aikuisten influenssan hoito on pääosin oireenmukainen kuume- ja kipulääkitys. Suomessa antiviraalisen hoidon indikaatioita kaikille ovat vaikeat oireet, joihin pidetään heikentynyttä yleistilaa ja selviä alahengitystieoireita. Riskiryhmiin kuuluville potilaille ja lapsille suositellaan myös antiviraalista lääkitystä harkittavaksi, mikäli oireet ovat kestäneet alle 48 tuntia. Tarvittaessa hoidetaan ilmenneet komplikaatiot. (3)

Viruslääkkeinä käytetään neuraminidaasi-inhibiittoreita, joita ovat oseltamiviiri ja tsanamiviiri. Oseltamiviiri voidaan annostella alle 5-vuotiaille lapsille oralisuspensiona painokilojen mukaisesti. Tsanamiviiriä voidaan annostella yli 5-vuotiaille inhalaationa ja laskimonsisäisesti. (3) Alle viisivuotiaille käyttökelpoinen lääke on oseltamiviiri, jonka on osoitettu vähentävän influenssa A-infektion kestoa 1–1,5 vuorokaudella, kun lääkitys aloitetaan alle 48 tunnissa oireiden alusta (2,27). Mikäli viruslääkitys aloitetaan jo alle 24 tunnin kuluessa ensimmäisistä oireista, voi taudin kesto vähentyä jopa 3,5–4 vuorokaudella (6). Astmaa sairastavilla lapsilla oseltamiviirin hyöty taudin kestoon vaikuttaa heikolta. (2,12). Jeffersonin ym. systemaattisessa katsauksessa lasten influenssa-oireet helpottivat keskimäärin 29 tuntia aiemmin ($p=0,001$), mikäli lapset olivat saaneet oseltamiviiriä. Astmaa sairastavilla lapsilla vastaavaa oireiden lievittymistä ei kuitenkaan Jeffersonin ym. katsauksessa havaittu. (12)

Oseltamiviiri lyhentää taudin kestoa, mutta lisäksi se voi vähentää komplikaatioiden, kuten otiitin esiintyvyyttä riittävän varhain aloitettuna. (6,8,27) Lääkehoidon teho vaikuttaa olevan parempi, mitä aikaisemmin se aloitetaan. Heinonen ym. osoittavat tutkimuksessaan, että otiittien esiintyminen influenssaa sairastavilla 1–3 vuoden ikäisillä lapsilla laskee, kun lääkehoito aloitetaan alle 12:sta tunnin kuluessa oireiden alusta. Heinosen ym. tutkimuksessa hyöty oli selvin influenssa A-virusta sairastavilla lapsilla. (8) Viruslääkkeiden hyöty komplikaatioiden ehkäisyssä on kuitenkin vähäinen. (2,10,12) Jeffersonin ym. mukaan oseltamiviiri ei merkittävästi vähennä pneumonian, bronkiitin, sinuiittien tai otiittien esiintymistä lapsilla (12). Vastaavasti Heneghanin ym. tutkimuksessa ei tsanamiviirillä todettu tehoa komplikaatioiden estossa lapsilla (10). Vakavasti sairailta ja tehohoitoon joutuneilla lapsilla viruslääkitys kuitenkin vähentää jonkin verran kuolleisuutta (13).

Yleisin sivuvaikutus oseltamiviirille on oksentelu, jota esiintyy noin 5,3 %:lla, mutta myös muut haittavaikutukset kuten päänsärky ja pahoinvointi ovat mahdollisia. (12) Tsanamiviirin vaikutukset ovat samankaltaiset kuin oseltamiviirin, mutta oksentelua esiintyy vähemmän ja vaikutus taudin kestoon on heikompi (2,10).

Viruslääkitystä voidaan joskus käyttää myös profylaktisesti influenssalle altistuneiden hoidossa. Profylaksia vähentää oireiden puhkeamista noin puolella (2,12). Tehokkain ja tärkein keino vähentää sairastavuutta ovat kuitenkin rokotukset (2,3,9,24). Rokotukset tulisi antaa ajoissa, jo loka-marraskuussa parhaan tehon saavuttamiseksi (3). Suomessa kausi-influenssarokotuksia suositellaan lapsista 6–35 kuukauden ikäisille sekä sairautensa tai

hoitonsa vuoksi riskiryhmiin kuuluville lapsille. Heille rokotukset ovat myös ilmaisia. Riskisairauksia ovat sydän- ja verisuonisairaudet, keuhkosairaudet, diabetes, munuaisten vajaatoiminta, immuunipuutos ja krooniset neurologiset sairaudet. (24)

Influenssarokotusten teho vaihtelee vuosittain, mutta on keskimäärin melko hyvä, myös pienimmillä lapsilla (9,24). Heinosen ym. tutkimuksessa influenssarokotuksen teho oli 66 % kaikilla 9kk–3v-ikäisillä lapsilla influenssa A- ja B-virusinfektioiden estossa. Rokotusten teho etenkin influenssa A-virusta vastaan oli samassa Heinosen ym. aineistossa parempi, 84 %. (9)

2 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää mariPOC-viruspikadiagnostiikalla löydettyjen lasten influenssatapausten epidemiologia influenssakausina 2011–2012 ja 2012–2013 Tyksin lasten ja nuorten poliklinikalla.

Tutkimuksessa kartoitettiin myös influenssaan sairastuneiden lasten taustatietoja kuten perussairaudet ja mahdollisia muita sairastumiseen vaikuttaneita tekijöitä. Influenssaan sairastuneiden lasten tyypillinen oirekuva ja komplikaatioiden esiintyvyys selvitettiin. Lisäksi tarkoituksena oli arvioida hoitoon hakeutumista ja toteutunutta hoitoa. Saatuja tuloksia verrattiin aiempaan kirjallisuuteen lasten influenssasta.

3 Aineisto ja menetelmät

Syventävien opintojen kirjallista työtä varten käytössäni oli Tyksin lasten ja nuorten poliklinikalla sijaitsevan mariPOC-pikadiagnostiikkalaitteen tiedot marraskuun 2011 alusta joulukuun 2013 loppuun välisenä aikana otetuista virusnäytteistä. Näytteet on kerätty Tyksin lasten ja nuorten poliklinikalla 0–16 vuoden ikäisistä lapsista. Näytteet on voitu alun perin ottaa myös muiden respiratoristen virusten kuin influenssan diagnosoimiseksi.

Epidemiologista analyysia varten käytettiin kaikkia positiivisia ja negatiivisia influenssavirusnäytteitä mariPOC-laitteen tiedoista. Valitettavasti kaikkia näytteitä ei voitu riittävällä tarkkuudella yhdistää sairauskertomustietoihin. Potilasaineistoon valikoitui yhteensä 83 influenssa A-positiivista ja 30 influenssa B-positiivista alle 16-vuotiasta lasta, yhteensä siis 113 lasta. Tämän potilasaineiston tunnistetiedot olivat riittävät. Tunnetusta potilasjoukosta kartoitin retrospektiivisesti esitietoja, nykytilaa ja toteutunutta hoitoa potilasasiakirjamerkintöjen perusteella.

Esitiedoista pyrittiin selvittämään mahdollisesti influenssalle altistavat tekijät ja tarkka oirekuva. Vanhempien tupakointi, sisarusten lukumäärä, ja perussairaudet selvitettiin mahdollisina altistavina tekijöinä. Tieto saaduista kausi-influenssarokotteista tilastoitiin.

Oireiden ja kuumeen kesto ennen hoitoon hakeutumista tilastoitiin erikseen vuorokauden tarkkuudella. Kuumeesta esitietojen perusteella korkein kuume ja poliklinikalla mitattu kuume tilastoitiin. Oireina huomioitiin nuha, yskä, korkea kuume ($>38^{\circ}\text{C}$), kurkkukipu, päänsärky, lihassärky, ripuli, oksennus ja vatsakipu. Kuume, nuha, yskä, oksentelu ja ripuli on tilastoitu oireena, mikäli ne on mainittu sairauskertomuksessa. Maininnan puuttuminen on näiden oireiden kohdalla tulkittu poissulkevana.

Kurkkukipua, päänsärkyä tai lihassärkyä on tilastoitu olleen, mikäli niistä on maininta sairauskertomuksessa. Näiden oireiden puuttumista sairauskertomuksesta ei pidetty poissulkevana alle 5-vuotiaiden lasten kohdalla. Yli 5-vuotiaiden kohdalla maininnan puuttuminen tulkittiin poissulkevana kyseisten oireiden kohdalla. Vatsakipua katsottiin olleen, mikäli tästä oli maininta esitiedoissa tai todettiin selvä aristus vatsan palpaatioissa kliinisen tutkimuksen yhteydessä. Arvio yleistilasta tulovaiheessa (hyvä, kohtalainen, heikko) tilastoitiin.

Mahdolliset tulovaiheen ja/tai sairaalahoidon aikana ilmenneiden komplikaatioiden esiintyvyys tilastoitiin. Laboratoriokokeista selvitettiin CRP ja leukosyyttitaso hoitoon hakeutumisen yhteydessä, mikäli nämä kokeet oli otettu. Otetut keuhkokuvat tilastoitiin. Lääkehoitoon liittyen tilastoitiin oseltamiviirin aloitukset ja antibioottien käyttö. Lisäksi tilastoitiin jatkohoitopaikat (koti tai Tyksin osasto) ja sairaalahoidon kesto vuorokauden tarkkuudella (= sairaalassa vietetyt yöt).

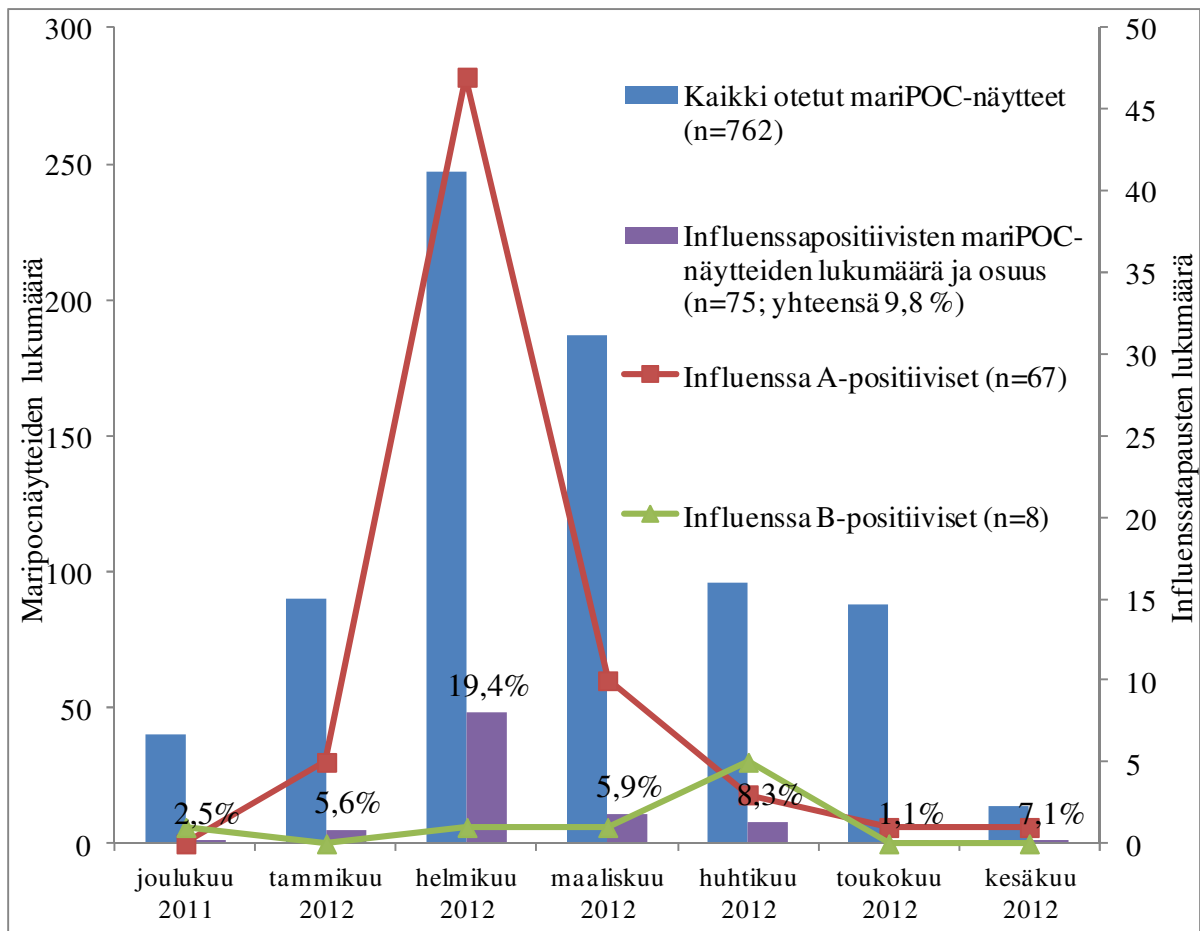
Saatujen tietojen ja tulosten analysoinnissa ja laskennassa käytettiin Microsoft Excel 2007 ohjelmaa. Kahden otoksen kaksisuuntaista t-testiä käytettiin keskiarvojen vertailussa eri ryhmien välillä. Chi-squared-testiä käytettiin kolmen yleisimmän komplikaation esiintymisen vertailussa eri ryhmien välillä. Tilastollisesti merkitseväenä pidettiin p-arvoa enintään 0,05.

4 Tulokset

4.1 Lasten influenssan epidemiologia influenssakausina 2011–2012 ja 2012–2013 poliklinikalla tehdyn pikadiagnostiikan mukaan

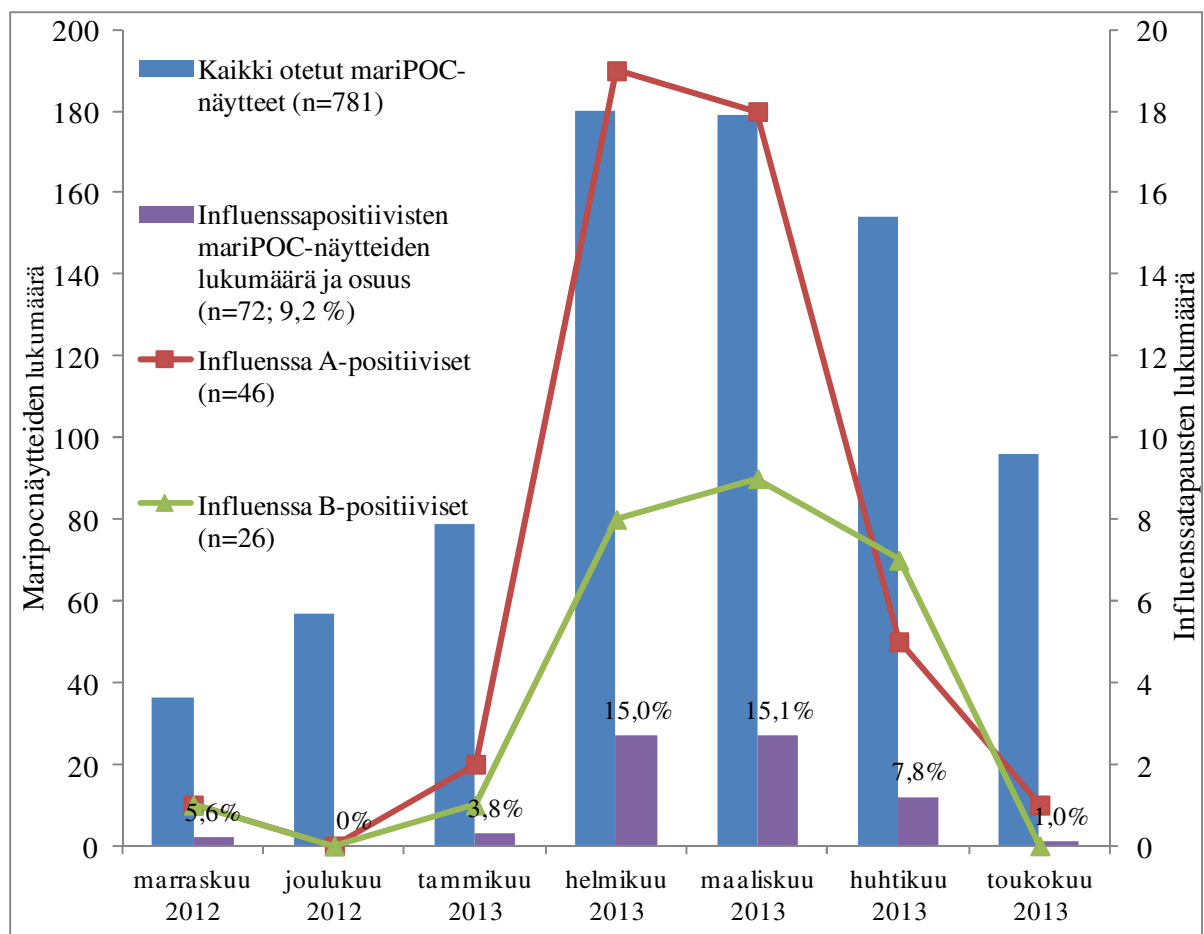
Influenssakausina 2011 – 2012 ja 2012 – 2013 voimakkain influenssa A-virusepidemia on osunut helmikuulle 2012. Tällöin influenssa A-virusepidemia on alkanut nopeasti ja myös rauhoittunut melko pian. Helmikuussa 2012 otetuista näytteistä lähes viidennes osoittautui positiiviseksi influenssan suhteen. Influenssa B-virustartuntoja oli influenssakaudella 2011–2012 melko vähän. Joulukuun 2011 alusta kesäkuun 2012 loppuun välisenä aikana kaikista näytteistä yhteensä 9,8 % oli influenssapositiivisia. (Kuvio 1.)

Kuvio 1. Influenssakausi 2011 – 2012



Kesäkuun 2012 alusta lokakuun 2012 loppuun välisenä aikana ei pikadiagnostiikalla todettu influenssatapauksia. Influenssakaudella 2012–2013 influenssa A-virustartuntojen lukumäärä oli pienempi, ja epidemia osui tasaisemmin helmi-maaliskuuhun. Vastaavasti influenssa B-virustartuntojen määrä vuonna 2013 oli huomattavasti suurempi edelliseen influenssakauteen nähden. Marraskuun 2012 alusta toukokuun 2013 loppuun välisenä aikana kaikista näytteistä yhteensä 9,2 % oli influenssapositiivisia. Kesäkuun 2013 alusta joulukuun 2013 loppuun välisenä aikana ei viruspikadiagnostiikalla todettu influenssatapauksia. (Kuvio 2.)

Kuvio 2. Influenssakausi 2012 – 2013



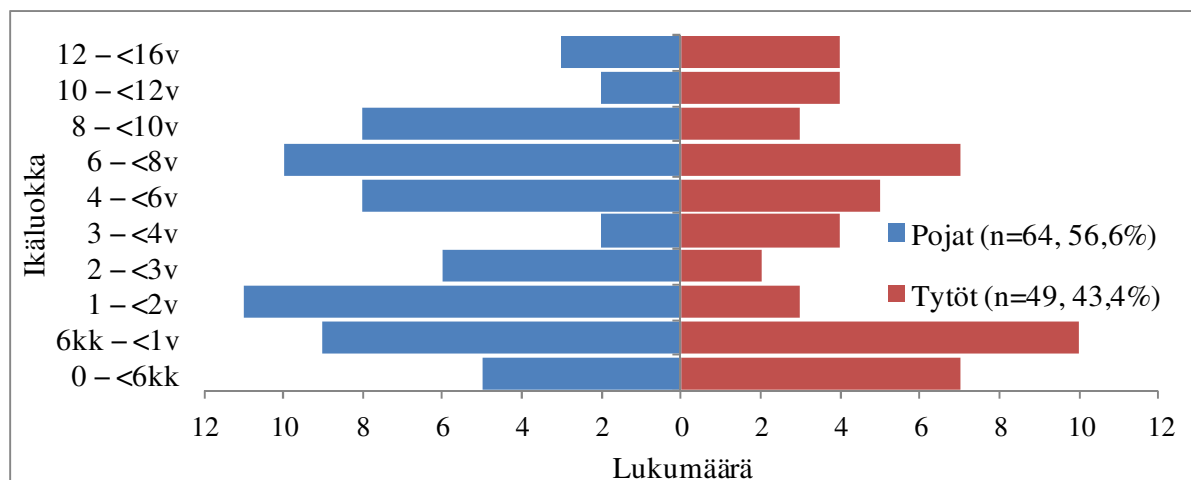
Kuvioihin sisällytettyjen influenssakausien aikana yhteensä noin 10 % kaikista influenssanäytteistä oli positiivisia. Valtaosassa näytteitä oli kuitenkin jokin muu virus tai tulos oli muidenkin virusten suhteen negatiivinen.

4.2 Potilasjoukon rakenne

Koko potilasjoukon iän mediaani oli 3,6 vuotta, alakvartiili 1,0 vuotta ja yläkvartiili 7,3 vuotta. Vastaavasti iän keskiarvo oli hieman suurempi 4,6 vuotta ja keskihajonta 4,1 vuotta. Influenssa A-virukseen sairastuneiden iän mediaani oli 2,8 vuotta ja keskiarvo 4,0 vuotta. Influenssa B-virukseen sairastuneiden iän mediaani oli suurempi 6,4 vuotta ja keskiarvo samoin 6,3 vuotta. Influenssa B-virukseen sairastuneet lapset olivat hieman vanhempia kuin influenssa A-virukseen sairastuneet (t-testi, $p=0,009$).

Suurin tautitaakka influenssassa näyttää kohdistuvan myös Tyksin lasten ja nuorten poliklinikalla pienimpiin lapsiin. Alle vuoden ikäisten osuus sairastuneista oli yhteensä 27,4 %, alle 2-vuotiaiden jopa 39,8 %. Alle 4-vuotiaiden osuus koko potilasjoukosta oli yhteensä yli puolet kaikista tapauksista, 52,2 %. 6–8-vuotiaiden lasten kohdalla nähdään myös kohtalaisen suuri sairastuvuus influenssaan. (Kuvio 3.)

Kuvio 3. Ikärakenne ja sukupuolijakauma



Vanhempien tupakoinnin vaikutusta oli mahdotonta arvioida riittämättömien potilasasiakirjamerkintöjen vuoksi. Tieto kausi-influenssarokotuksen ottamisesta oli merkitty selvästi sairauskertomukseen vain n. 8,8 %:lla (n=10), joista 3 potilasta oli saanut rokotuksen. Sisarusten lukumäärän mediaani influenssaan sairastuneilla oli 1 ja keskiarvo 1,4 (n=48)

Influenssaan sairastuneista lapsista 67,2 % (n=76) oli perusterveitä ja 32,7 %:lla (n=37) oli tiedossa jokin perussairaus. Astma ja neurologiset sairaudet, (lähinnä kehitysvammaisuus ja epilepsia), olivat selvimmin edustettuja sairauksia potilasjoukossa. Astma oli 10,6 %:lla

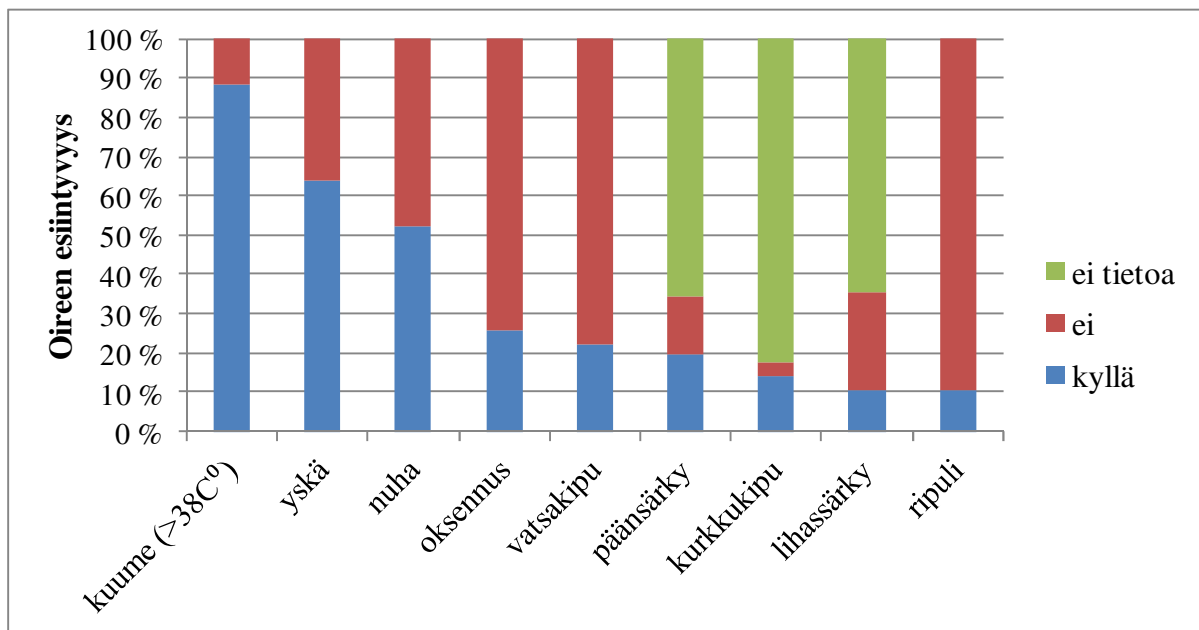
(n=12) ja neurologinen sairaus 8,8 %:lla (n=10). Lisäksi esiintyi useita muita yksittäisiä sairauksia.

4.3 Tyypillinen taudinkuva influenssaa sairastavalla lapsella

Korkeaa kuume oli selvästi johto-oire lasten influenssassa, sillä korkeaa kuumetta esiintyi suurimmalla osalla potilaista. (Kuvio 4.) Seuraavaksi yleisimpänä, noin kahdella kolmesta, esiintyi yskää. Nuhaa oli raportoitu vain puolella potilaista. Esitietojen perusteella ilmoitettujen korkeimpien kuumeid keskiarvo oli 39,2C° (n=96) ja poliklinikalla mitattu kuumeen keskiarvo matalampi 38,3C° (n=85). Poliklinikalla moni lapsi oli saanut kuumetta alentavaa lääkitystä ennen kuumeen mittausta.

Seuraavaksi yleisimmät oireet olivat oksentelu, vatsakipu ja päänsärky, joita oli oireena jopa viidenneksellä potilaista. Mahdollisen viruslääkityksen vaikutusta oksentelun esiintymiseen ei huomioitu. Päänsäryn, kurkkukivun ja lihassäryn kohdalla tieto esiintyvyydestä puuttui usein sairauskertomuksesta. Tulovaiheessa yleistila oli arvioitu hyväksi 80,5 %:lla (n=91), kohtalaiseksi 17,7 %:lla (n=20) ja heikoksi 1,8 %:lla (n=2). Petekkioita oli todettu neljällä lapsella (3,5 %).

Kuvio 4. Oireiden esiintyvyys.



CRP-taso oli diagnosoinnin tukena määritetty noin kahdelta kolmasosalta. Vastaavasti leukosyyttitaso oli määritetty noin puolelta. CRP arvojen vaihteluväli oli 5–88 mg/l ja leukosyyttien 1,6 –14,6 E9/l. Valtaosalla CRP-taso on tulovaiheessa ollut alle 20 mg/l. Osalla potilaista todettiin leukopeniaa, mutta leukosytoosia ei todettu kenelläkään. (Taulukko 1.)

Taulukko 1. CRP- ja leukosyyttitasot tulovaiheessa

CRP-taso (n=76)		Leukosyyttitaso (n=60)	
mg/l	osuus	E9/l	osuus
<20	78 %	<4	25 %
20 – <40	12 %	4 – <15	75 %
≥40	11 %	≥15	0 %

4.4 Komplikaatiot

Yleisin komplikaatio oli selvästi otiitti. Seuraavaksi yleisimmät komplikaatiot olivat kuumekeuhkouristus ja pneumonia. (Taulukko 2.) Sairauskertomustekstien mukaan kahden potilaan keuhkokuumeen oli ajateltu olevan suoraan influenssaviruksen aiheuttama. Keuhkokuva oli otettu 12,4 %:lta (n=14), joista puolella todettiin keuhkokuume. Toiselle influenssakeuhkokuumetta sairastavalle oli kehittynyt vaikea obstruktiivinen hengitysvaikeus ja laktaattiasidoosi.

Vakavimpana yksittäisenä komplikaationa oli todettu enkefaliitti. Enkefaliittiin sairastuneella potilaalla oli kuitenkin tälle altistava perussairaus. Kuolemaan johtaneita influenssoja ei todettu. Kaiken kaikkiaan komplikaatioiden esiintyvyys oli melko runsasta, 39,8 %:lla potilaista todettiin jokin taulukossa 2 esitetty komplikaatio.

Influenssaviruksen tyyppillä (A tai B) ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kolmen yleisimmän komplikaation esiintymistiheydessä (chi-testien tulokset: otiitti p=0,98, kuumekeuhkouristus p=0,35 ja pneumonia p=0,31), vaikka prosentuaaliset erot nähdäänkin. (Taulukko 2.) Alle 4-vuotiaiden ikäryhmässä kolmen yleisimmän komplikaation esiintyminen ei eronnut tilastollisesti merkitsevällä tavalla vähintään 4-vuotiaiden ikäryhmästä (chi-testien tulokset: otiitti p=0,12, kuumekeuhkouristus p=0,54 ja pneumonia p=0,29). Alle 4-vuotiailla

(n=59) todettiin yhteensä 31 taulukossa 2 esitettyä komplikaatiota, vastaavasti vähintään 4-vuotiailla (n=54) yhteensä 17 komplikaatiota. Kaikkien komplikaatioiden yhteenlaskettu esiintyminen oli tilastollisesti merkitsevällä tavalla yleisempää alle 4-vuotiaiden ikäryhmässä (chi-testi p=0,02).

Taulukko 2. Komplikaatioiden esiintyminen

Komplikaatio	Influenssa A % / (n)	Influenssa B % / (n)	Yhteensä %
Otiitti	16,9 / (14)	16,7 / (5)	16,8 %
Kuumekouristus	8,4 / (7)	3,3 / (1)	7,1 %
Pneumonia	4,8 / (4)	10,0 / (3)	6,2 %
Laryngiitti	3,6 / (3)	6,7 / (2)	4,4 %
Myosiitti	0 / (0)	6,7 / (2)	1,8 %
Nielurisatulehdus	1,2 / (1)	3,3 / (1)	1,8 %
Obstruktiivinen bronkiitti	2,4 / (2)	0 / (0)	1,8 %
Rhabdomyolyyysi	1,2 / (1)	3,3 / (1)	1,8 %
Selluliitti	2,4 / (2)	0 / (0)	1,8 %
Enkefaliitti	1,2 / (1)	0 / (0)	0,9 %
Konjunktiviitti	1,2 / (1)	0 / (0)	0,9 %
Laktaattiasidoosi	1,2 / (1)	0 / (0)	0,9 %

4.5 Lasten influenssan hoito

Kuumeen keston mediaani ennen hoitoon hakeutumista oli 1 vuorokausi ja keskiarvo 2,1 vuorokautta. Minkä tahansa muiden oireiden keston mediaani ennen hoitoon hakeutumista oli pidempi, 2 vuorokautta ja keskiarvo 3,1 vuorokautta. Hieman alle puolet potilaista oli tullut hoitoon viruslääkityksen aloituksen kannalta edullisessa aikaikkunassa. (Taulukko 3.)

Taulukko 3. Hoitoon hakeutumisen kesto

	kuumeen kesto (n=95)	oireiden kesto (n=102)	molemmat huomioitu (n=91)
<48h	56,8 %	39,2 %	42,9 %
≥48h	43,2 %	60,8 %	57,1 %
<48h ryhmiin otettu vain jos taudin kesto ollut vuorokauden tarkkuudella ≤1			

Valtaosa potilaista voitiin kotiuttaa suoraan lastentautien poliklinikalta, 71,7 %, (n=81). Neljännes tarvitsi sairaalahoitoa, 28,3 % (n=23). Vain yksi lapsi oli tarvinnut tehohoitoa. Muutama lapsi kävi ensin kotona, mutta joutui palaamaan nopeasti sairaalaan (2,7 %, n=3).

Sairaalahoitoon joutuneiden potilaiden keskiarvo oli 1 vuorokausi ja keskiarvo 2,6 vuorokautta. Keskiarvoa pidentävät muutamien potilaiden huomattavasti pidemmät hoitojaksot. Sairaalahoitoon joutuneiden potilaiden iän keskiarvo oli 4,5 vuotta ja kotiutuneiden potilaiden iän keskiarvo hieman suurempi 4,7 vuotta, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi (t-testi $p=0,82$).

Virusröökitystä oli influenssadiagnoosin varmistumisen jälkeen saanut noin kaksi kolmasosaa. (Taulukko 4.) Vain yhdelle potilaalle oli aloitettu virusröökitys influenssaepäilyn vuoksi, muille potilaille virusröökitys oli aloitettu vasta viruspikadiagnostiikan tulosten valmistuttua. Osa potilaista oli myös jäänyt ilman influenssadiagnoosia ($n=10$ eli 8,8 %), koska mariPOC-laitteen alustava tulos oli ollut negatiivinen, eikä lopullista vastausta oltu tarkistettu. Näistä kymmenestä potilaasta yksikään ei ollut saanut virusröökitystä. Antibioottia oli saanut kolmannes. Sairaalahoitoon aikana antibioottien käyttö oli prosentuaalisesti selvästi yleisempää kuin kotiutuneilla, myös virusröökityksiä oli sairaalassa käytetty prosentuaalisesti hieman useammin.

Taulukko 4. Lääkehoidot

Lääkkeen aloitus Kaikki (n=113) Sairaalassa (n=32) Kotiutuneet (n=81)				
<i>Osetamiviiri</i>	Kyllä	61,1 %	71,9 %	56,8 %
	Ei	38,9 %	28,1 %	43,2 %
<i>Antibiootti</i>	Kyllä	30,1 %	56,3 %	19,8 %
	Ei	69,9 %	43,8 %	80,2 %
<i>Osetamiviiri ja antibiootti</i>	Kyllä	18,6 %	40,6 %	9,9 %
	Ei	81,4 %	59,4 %	90,1 %

5 Pohdinta

Tässä tutkimuksessa noin 10 % kaikista mariPOC-tuloksista oli influenssapositiivisia varmennettujen influenssakausien 2011–2012 ja 2012–2013 aikana. Tässä tutkimuksessa influenssakaudeksi määritettiin ensimmäisen ja viimeisen todetun influenssahavainnon kuukaudet ja niiden väliset kuukaudet. Voimakkaimman epidemian aikaan jopa 15–20 % näytteistä oli influenssapositiivisia. Vastaavasti Heikkisen ym. tutkimuksessa pahimman epidemian aikaan influenssa todettiin 20 %:lla (5). Marras-huhtikuun välisenä aikana influenssa aiheuttaakin Suomessa ainakin 5 % kaikista lasten hengitystieinfektioista (5). Suurin osa mariPOC-tuloksista jäi kuitenkin negatiiviseksi influenssan suhteen.

Ivaskan ym. kliinisessä tutkimuksessa mariPOC-laitteen sensitiivisyys influenssa A-virukselle oli 71 % ja spesifisyys 100 %. Vastaavasti influenssa B-viruksen kohdalla sensitiivisyys oli hieman parempi 86 % ja spesifisyys 98 %. (11) Laitteen esittelysivuilla netissä ilmoitetaan näistä vielä hieman parempia tuloksia (1). Tämän tutkimusaineiston influenssatapauksia ei varmistettu muilla virusdiagnoosiin menetelmillä, mutta diagnooseja voidaan pitää melko luotettavina käytetyn viruspikadiagnostiikan korkean spesifisyyden takia. MariPOC-laitteen sensitiivisyys on kuitenkin hieman huonompi kuin PCR:n. Kaikista ylähengitystieinfektion kuvalla oireilevista lapsista lasten ja nuorten poliklinikalla ei myöskään oteta virusnäytteitä. Osa influenssatapauksista on saatettu virheellisesti diagnosoida määrittämättöminä akuutteina ylähengitystieinfektioina tai muina sairauksina, mikä yhdessä mahdollisten väärin negatiivisten mariPOC-tulosten kanssa on voinut vaikuttaa tämän tutkimuksen tuloksiin siten, että osa influenssapotilaista on jäänyt tulosten ulkopuolelle.

Lasten influenssassa suurin tautitaakka näyttää kohdistuvan Tyksin lasten ja nuorten poliklinikalla alle 4-vuotisiin lapsiin, joiden osuus oli yli puolet kaikista sairastuneista. Sairaalaan otettujen ja kotiutuneiden lasten kohdalla ei tässä tutkimuksessa havaittu ikäeroa, mutta komplikaatioiden yhteenlaskettu esiintyminen oli alle 4-vuotiaiden lasten ikäryhmässä yleisempää kuin vanhemmilla lapsilla, lisäten pieniin lapsiin kohdistuvaa tautitaakkaa.

Yleisin perussairaus sairastuneilla lapsilla oli astma. Millerin ym. selvityksen mukaan astmaa sairastavat lapset käyttävät influenssan yhteydessä enemmän terveystalviteita kuin muut lapset. Miller ym. arvelivat asian johtuneen mahdollisesti keskimääräisesti vaikeammasta taudinkuvasta tai astmaa sairastavien herkyydestä sairastua influenssaan. Millerin ym.

mukaan toisaalta astmaa sairastavien lasten vanhemmat saattavat tuoda lapset herkemmin vastaanotolle, ja pelko astman vaikeutumisesta voi madaltaa kynnystä sairaalahoidolle. (14)

Tutkitussa potilasaineistossa pikadiagnostiikan hyödyllisyys korostui havaintojeni mukaan selvimmin viruslääkehoitoja aloitettaessa. Ainoastaan yhdelle potilaalle oli aloitettu viruslääkitys vahvan influenssaepäilyn perusteella, diagnoosi varmentui myöhemmin pikadiagnostiikalla. Muiden potilaiden viruslääkitykset oli aloitettu nopeasti vasta viruspikadiagnostiikan tulosten varmistumisen jälkeen. Suryaprasad ym. ovat todenneet, että vuoden 2009 influenssapandemian aikana alle kahden vuorokauden kuluessa oireiden alusta otettu positiivinen pikadiagnostinen tulos assosioitui aikaiseen viruslääkitykseen aloitukseen vahvemmin kuin potilaaseen liittyvät lääketieteelliset riskitekijät. Suryaprasad ym. huomasivat myös, että vain harvat korkean riskin potilaat olivat saaneet viruslääkitystä, jos viruspikadiagnostiikan tulos oli jäänyt negatiiviseksi. (23)

Oireiden ja kuumeen keston keskimääräiset pituudet ennen hoitoon hakeutumista vaikuttivat pitkähköiltä ajatellen viruslääkityksen maksimaalisen hyödyn aikaikkunaa. Poehlingin ym. tutkimusaineistossa keskimääräinen hoitoon hakeutumisaika on ollut myös pitkä: 3,7–3,9 vuorokautta. Kuitenkin Poehlingin ym. tutkimuksessa 35 % potilaista oli hakeutunut hoitoon alle kahdessa vuorokaudessa. (20) Tässä tutkimusaineistossa kuumeen ja oireiden perusteella määriteltynä hieman alle puolet potilaista oli tullut Tyksin lasten ja nuorten päivystykseen ajoissa ajatellen viruslääkitystä. Osa potilaista on voinut käydä avohoidon vastaanotoilla jo aiemmin.

Aiemman kirjallisuuden, tutkimustiedon ja saatujen tulosten valossa influenssaa tulisi epäillä jokaisella korkeasti kuumeilevalla lapsella, jos influenssakausi on alkanut. Diagnoosia tukevat muut tyypilliset oireet, joista yleisimpiä ovat yskä ja nuha, päänsärky, lihassärky, kurkkukipu, vatsakipu, oksentelu ja ripuli. Särky- ja kipuoireiden arviointi on kuitenkin pienillä lapsilla vaikeaa. Särky- ja kipuoireiden esiintymisen yleisyydestä ei saatu tässä tutkimuksessa tarkkaa kuvaa.

Influenssan erotusdiagnoosiikassa on huomioitava muut virustaudit ja vakavat bakteeritaudit. Lisäksi on huomioitava yleisimmät komplikaatiot, jotka ovat otiitti, pneumonia ja kuume-kouristukset, kuten tässäkin tutkimuksessa voidaan todeta. Viruspikadiagnostiikan tueksi tarvitaan oirekuvan mukaisesti muita laboratoriotutkimuksia muiden sairauksien tunnistamisessa. Vakavaa sairautta ei voi sulkea pois viruspikadiagnostiikalla. Positiivinen

pikadiagnostiikan tulos saattaa kuitenkin vähentää tarvetta muille erotusdiagnostisille kokeille ja antibioottien käyttöä ensiapu- tai päivystyspoliklinikoilla, ainakin influenssa A-virusta sairastavilla (21). Kliinisen diagnostiikan tarkkuus on huono ja akuutissa taudissa virusnäytteet olisi hyvä ottaa heti jos influenssaepäily on vahva. Tällöin viruslääkityksen aloitus ei turhaan viivästy. Toisaalta myös esitiedot (esimerkiksi influenssa lähipiirissä) ja riskin arviointi ovat tärkeitä mietittäessä viruslääkityksen aloitusta. (23)

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen kausi-influenssarokotusraportin mukaan alle 3-vuotiaiden lasten rokotuskattavuus on nyt lievässä nousussa. Rokotuskattavuus nousi kauteen 2012–2013 verrattuna 13 prosentista 16 prosenttiin kaudella 2013–2014. Samassa raportissa tosin arvioidaan, että saadut luvut aliarvioivat todellista rokotuskattavuutta, koska raportti ei sisällä kaikkia rokotuskirjauksia. (26) Vaikka rokotuskattavuusluvut olisivatkin lievästi aliarvioituja, voidaan alle 20 prosentin rokotuskattavuutta pitää melko vähäisenä. Paremmalla influenssan rokotuskattavuudella olisi mahdollista merkittävästi vähentää lasten influenssatartuntoja ja niistä aiheutuvaa tautitaakkaa. (9,24) Rokotuskattavuuden lisääminen olisi tästä syystä erittäin tärkeää. Tarkka rokotusrekisteri on tarpeellinen rokotuskattavuuden ja rokotusten tehon seurannan parantamiseksi.

Influenssan lapsille aiheuttama tautitaakka on kokonaisuudessaan huomattava. Komplikaatioita esiintyy yleisesti, ja sairaalahoitoa tarvitaan usein. Lapsien mortaliteetti influenssaan on onneksi vähäinen. Suurin osa lapsista toipuu influenssasta hyvin, mutta vakavat komplikaatiot ovat silti mahdollisia.

Kirjallisuus

- 1) ArcDia International Oy. MariPOC® brochure. Tulostettu 16.1.2015
<http://www.maripoc.in/wp-content/uploads/2014/03/20111220-TKd-Choose-maripocA4.pdf>
- 2) Arch Dis Child. 2014. Anti-viral drugs in flu: not that good? Tulostettu 10.11.2014
<http://adc.bmj.com/>
- 3) Duodecim toimitus. 2014. Influenssa. Teoksessa *Lääkärin käsikirja*. Tulostettu 27.9.2014
www.terveysportti.fi
- 4) Glezen, W.P. 2006. Influenza Control. *N Engl J Med* 355, 7981.
- 5) Heikkinen, T., Ziegler, T., Peltola, V., Lehtinen, P., Toikka, P., Lintu, M., Jartti, T., Juven, T., Kataja, J., Pulkkinen, J., Kainulainen, L., Puhakka, T. & Routi, T. 2003. Incidence of influenza in Finnish children. *Pediatr Infect Dis J* 22(10), 204–206.
- 6) Heikkinen, T. 2010. Lasten influenssan hoito oseltamiviirilla on hyödyllistä. *Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim* 126(21), 2461–2462.
- 7) Heikkinen, T. & Heinonen, S. 2011. Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine* 29(43), 7529–7534.
- 8) Heinonen, S., Silvennoinen, H., Lehtinen, P., Vainionpää, R., Vahlberg, T., Ziegler, T., Ikonen, N., Puhakka, T. & Heikkinen, T. 2010. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis J* 51(8), 887–894
- 9) Heinonen, S., Silvennoinen, H., Lehtinen, P., Vainionpää, R., Ziegler, T. & Heikkinen, T. 2011. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 11(1), 23–29.
- 10) Heneghan, C., Onakpoyam I., Thompson, M., Cohen, H., Spencer, E., Jones, M. & Jefferson, T. 2014. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 348, g2547.
- 11) Ivaska, L., Niemelä, J., Heikkinen, T., Vuorinen, T. & Peltola, V. 2013. Identification of respiratory viruses with a novel point-of-care multianalyte antigen detection test in children with acute respiratory tract infection. *J Clin Virol* 57(2), 136–140.
- 12) Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., Spencer, E., Onakpoya, I. & Heneghan, C. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. 2014. *BMJ* 348, g2545.
- 13) McCarthy, M. 2013. Prompt use of neuraminidase inhibitors improves survival of children severely ill with flu. *BMJ* 347, f7127.

- 14) Miller, E., Griffin, M., Edwards, K., Weinberg, G., Szilagyi, P., Staat, M., Iwane, M., Zhu, Y., Hall, C., Fairbrother, G., Seither, R., Erdman, D., Lu, P. & Poehling, K. 2008. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics* 121(1), 1–8.
- 15) Noma, S. 2006. Acute myositis associated with influenza. *Nihon Rinsho* 64, 10, 1921–1923.
- 16) Ozawa, H., Noma, S. & Nonaka, I. 2000. Myositis and rhabdomyolysis with influenza infection. *Nihon Rinsho* 58(11), 2276–2281.
- 17) Peltola, V., Ziegler, T. & Ruuskanen, O. 2003. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 36(3), 299–305.
- 18) Peltola, V., Reunanen, T., Ziegler, T., Silvennoinen, H. & Heikkinen, T. 2005. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis* 41(8), 1198–1200.
- 19) Peltola, V., Teros-Jaakkola, T., Rulli, M., Toivonen, L., Broberg, E., Waris, M. & Mertsola, J. 2011. Pandemic influenza A (H1N1) virus in households with young children. *Influenza Other Respir Viruses* 6(3), e21-4. Tulostettu 14.1.2015
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-2659.2011.00289.x/full>
- 20) Poehling, K., Edwards, K., Weinberg, G., Szilagyi, P., Staat, M., Iwane, M., Bridges, C., Grijalva, C., Zhu, Y., Bernstein, D., Herrera, G., Erdman, D., Hall, C., Seither, R., Griggin, R. & New Vaccine Surveillance Network. 2006. *N Engl J Med* 355(1), 31–40.
- 21) Sharma, V., Dowd, M., Slaughter, A. & Simon, S. 2002. Effect of rapid diagnosis of influenza virus type a on the emergency department management of febrile infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156(1), 41–43
- 22) Silvennoinen, H., Peltola, V., Vainionpää, R., Ruuskanen, O. & Heikkinen, T. 2011. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study. *Pediatr Infect Dis J* 30(2), e24-8. Tulostettu 12.12.2014
<http://journals.lww.com/pidj/pages/default.aspx>
- 23) Suryaprasad, A., Redd, J., Ricks, P., Podewils, L., Brett, M., Oski, J., Minenna, W., Vize B., Cheek, J. 2014. Effect of rapid influenza diagnostic testing on antiviral treatment decisions for patients with influenza-like illness: southwestern U.S., May-December 2009. *Public Health Rep* 129(4), 322–327.
- 24) Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2014. Influenssarokote. Tulostettu 31.11.2014
<http://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/rokotteet/kausi-influenssarokote>
- 25) Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2014. Influenssa. Tulostettu 16.1.2015
<http://www.thl.fi/fi/web/infektiotaudit/taudit-ja-mikrobit/virustaudit/influenssa>
- 26) Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2014. Kausi-influenssarokotusraportit 2014. Tulostettu 31.1.2015 <http://www.thl.fi/roko/rokotusrekisteri/influenssaraportit2014/index.html>

- 27) Whitley, R., Hayden, F., Reisinger, K., Young, N., Dutkowski, R., Ipe, D., Mills, R. & Ward, P. 2001. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 20(2), 127–133.
- 28) Wozniak-Kosek, A., Kempinska-Miroslawska, B. & Hoser, G. 2014. Detection of the influenza virus yesterday and now. *Acta Biochim Pol* 61(3), 465–470.