

© Mediha Türktan,
© Refika Kılıçkaya,
© Murat Gündüz,
© Dilek Özcengiz

Yoğun Bakımda Takip Edilen H1N1 Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Intensive Care Patients with H1N1 Virus

Geliş Tarihi/Received : 26.09.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 04.02.2019

Mediha Türktan, Murat Gündüz, Dilek Özcengiz
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Refika Kılıçkaya
Büyükkemçe Mimar Sinan Devlet Hastanesi,
Anesteziyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mediha Türktan (✉),
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta : mediturktan@gmail.com
Tel. : +90 322 338 67 42

ÖZ Amaç: İnfluenza virüslerinin neden olduğu enfeksiyonların tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada influenza A (H1N1) virüsünün neden olduğu enfeksiyonun genel özellikleri gözden geçirilmiş, yoğun bakımda tedavi edilen ağır olgulara ait veriler özetlenmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2009-2013 yılları arasında H1N1 tanısı ile takip edilen 12 olgunun demografik özellikleri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların %66'ü (n=8) kadın ve yaş ortalaması 33.9 idi. Olguların %75'inde (n=9) solunumsal, metabolik hastalık veya gebelik gibi altta yatan bir neden tespit edildi. Olguların %92'sinde (n=11) akut solunum sıkıntısı sendromu, %83'ünde (n=10) çoklu organ yetmezliği ve septik şok tablosu mevcuttu. Takip sırasında iki olguda ensefalit, iki olguda periferik dolaşım bozukluğu tespit edildi. Olguların radyolojik incelemesinde en yaygın bulgunun akciğer alt ve santral zonların tutulması olduğu gözlemlendi. Yoğun bakım kalış süresi 1-18 gün arasında ve mortalite oranı %83 (n=10) idi.

Sonuç: H1N1 olgularında prognozu belirleyen en önemli etkenin akciğer semptomlarının şiddeti olduğu ve altta yatan bir risk faktörü olması durumunda mortalitenin arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza A, yoğun bakım, akut solunum sıkıntısı sendromu, mortalite, gebelik

ABSTRACT Objective: It is known that infections caused by influenza viruses are important public health problem all over the world. In this study, the general features of infection with influenza A (H1N1) virus are reviewed and the severe cases treated in intensive care unit are summarized.

Materials and Methods: Demographic characteristics, clinical, laboratory and radiological findings of 12 patients with H1N1 were evaluated retrospectively between 2009 and 2013 in intensive care unit.

Results: The mean age was 33.9 year and 66% of the cases (n=8) were female. Seventy five percent of the cases (n=9) had an underlying co-morbidity such as pregnancy, respiratory or metabolic disease. Eleven patients (92%) had acute respiratory distress syndrome, ten patients (83%) had multiorgan failure and septic shock. Encephalitis was detected in two patients and peripheral circulatory defect was observed in two patients. The most common finding in the radiological examinations was lower and central zone infiltration of the lung. The duration of intensive care stay was 1 to 18 days and mortality rate was 83% (n=10).

Conclusion: The most important determinant of prognosis was the severity of the lung disease in patients with H1N1. It was observed that mortality increased in the presence of an underlying risk factor.

Keywords: Influenza A, intensive care, acute respiratory distress syndrome, mortality, pregnancy

Giriş

Influenza virüslerinin neden olduğu enfeksiyonların tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir (1). H1N1 Nisan 2009'da Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Meksika'da başlayan daha sonra tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olan influenza A virusudur (2).

H1N1 virüsü, genetik yapısını oluşturan dört zincirin ikisini domuz, birini insan, birini de kuş influenza virüsünden almaktadır. Genetik yapısının çoğunu domuz influenza virüsünden aldığı için virüse "swine influenza virüs A/California/04/2009 A (H1N1)" ve yaptığı enfeksiyona da "domuz gribi" denilmektedir. Virüs, insanda ilk olarak 1974 yılında izole edilmiş ve 1976 yılında ölümlere neden olmuştur. 1958-2005 yılları arasında gözlenen 44 olgunun çoğunun domuzla temas hikayesi bulunmaktadır ve bunların %17'si fatal seyretmiştir (3). Kesin tanı "reverse transcription polymerase chain reaction" (RT – PCR) ve virüs kültürü ile konmaktadır (4). Yüksek morbidite ve mortalite oranları ile karakterize olan bu hastalık, salgınlar sırasında hastanelere başvurularda ve yatışlarda artışa neden olmakta, kıtalar arası salgınlara yol açarak daha dramatik sonuçlara, kitlesel ölümlere neden olabilmektedir (5).

Pandemik influenza A (H1N1) virüs enfeksiyonunda iki farklı klinik tablo tanımlanmıştır (6). Komplike olmayan hastalık formunda ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı ve kas ağrısı şikayetlerinin bazıları veya tamamı bulunmaktadır. Bu formdaki olgularda dispne gözlenmez. Özellikle çocuklarda dehidratasyon bulguları olmaksızın kusma ya da ishal görülebilir. Tedavide genellikle destek tedavisi ve istirahat yeterlidir. Komplike ya da ciddi formda ise solunum sıkıntısı, solunum sayısında artış, siyanoz, solunum güçlüğü belirti ve bulguları mevcuttur. Bunun

yanı sıra sersemlik hali ve uykuya meyil gibi mental durum değişiklikleri, ensefalopati, ensefalit gibi santral sinir sistemi bulguları ve ikincil komplikasyonlar (böbrek yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, septik şok) görülebilir. Ağır/komplike hastalık grubundaki olgularda ya da altta yatan risk faktörü olanlarda destek tedavisine ek olarak antiviral tedavi ve yoğun bakım gereksinimi doğar (7). Yoğun bakım gereksinimi oluşturan durumlar başlıca üç grupta incelenebilir:

1. Ciddi gaz değişim bozukluğuna neden olan viral pnömoni,

2. İnvaziv bakteriyel koinfeksiyonun (en sık *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve grup A streptokoklar) neden olduğu pnömoni ve sepsis,

3. Altta yatan komorbid hastalıkları olan olgularda organ fonksiyonlarında kötüleşme

Hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir risk faktörü olmazken, diğer yarısında en az bir risk faktörü saptanmıştır. Obezite (beden kitle indeksi > 35 kg/cm²) mevsimsel grip için bir risk faktörü değilken H1N1 influenza A enfeksiyonu bu grup hastalarda ağır klinik tabloda seyredebilir (6). Komplike H1N1 gelişimi için risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Bu çalışmada influenza A ön tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen ve H1N1 pozitif olguların başvuru şikayetleri, altta yatan hastalıkları, hastalığın seyri, uygulanan tedaviler, komplikasyonlar ve mortalite oranı değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında xxxxxxxxxxxxxx Tıp Fakültesi Reanimasyon Ünitesinde tedavi edilen influenza ön tanılı ve yapılan mikrobiyolojik inceleme sonucu H1N1 pozitif 12 olgu retrospektif olarak

Tablo 1. Şiddetli H1N1 risk faktörleri

<p>1. Yaş (<2 yaş, ≥ 65 yaş)</p> <p>2. Gebeler ve postpartum ilk iki hafta</p> <p>3. Kronik medikal hastalık</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kronik akciğer hastalığı (özellikle son bir yıldır sistemik glukokortikoid kullananlar) • Kardiyovasküler hastalık (konjestif kalp yetmezliği) • Kronik böbrek yetmezliği • Kronik karaciğer hastalığı • Diabetes mellitus • Hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi vs) • İmmünosupresyon • Solunum fonksiyonlarını baskılayan, solunum sekresyonlarının atılmasına engel olan veya aspirasyon riskini artıran hastalıklar (kognitif disfonksiyon, spinal kord hasarı, konvülsif hastalıklar, nöromüsküler hastalıklar)
--

değerlendirildi. Olguların başvuru şikayetleri, demografik verileri, ek hastalıkları, uygulanan tedaviler, komplikasyonlar ve mortalite oranları incelendi.

Bulgular

Çalışmanın hedeflendiği süre boyunca yoğun bakımda toplam 1668 olgu takip edildiği ve olguların sadece 12'sinin (%0.72) H1N1 pozitif olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen olguların dış merkezde gribal enfeksiyon yada pnömoni tedavisi aldıktan sonra semptomlarının düzelmemesi, genel durumlarının bozulması ve solunum şikayetlerinin başlaması üzerine acil servisten yada diğer servislerden H1N1 enfeksiyonu düşünülerek kliniğimize alındığı belirlendi. En sık başvuru şikayeti bir hafta - on gün önce başlayan halsizlik, öksürük, boğaz ağrısı, ateş, balgam ve ardından gelişen nefes darlığı idi. İki olguda bu şikayetlere ek olarak bulantı ve kusma da mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen olguların tümünde (n=12), nazofarengeal sürüntü örneklerinden ve entübe olan olguların trakeal aspirat örneklerinden "real time polymerase chain reaction" (RT – PCR) yöntemi ile H1N1 virüsü tespit edildi. Olguların demografik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tüm olguların radial arter kanülasyonu yoluyla elde edilen arteriyel kan basınçları hipertansif olan iki olgu (sistolik arter basıncı > 140 mmHg, diyastolik arter basıncı > 90 mmHg) ve hipotansif olan iki olgu (sistolik arter basıncı < 90 mmHg, ortalama arter basıncı < 60 mmHg) dışında normal sınırlarda gözlemlendi. Tüm olgularda taşikardi (kalp atım hızı > 90 atım/dk) mevcuttu. Hipertansiyon ve taşikardi için esmolol infüzyonu, hipotansiyon için dopamin infüzyonu ve noradrenalin infüzyonu uygulandı. Ortalama 6 günün sonunda on olgunun (%83) hipotansiyon nedeniyle tedavi aldığı saptandı. Vücut ısısının dokuz olguda ≥ 38 °C (%75), bir olguda ≤ 36 °C (%8) olduğu saptandı. Olguların kliniğimize kabulü sırasındaki vital bulguları ve kan gazı değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Olguların tümü kliniğimize kabul edildiklerinde hipoksik ve takipneikti. On olgu entübe olarak, bir olgu non invaziv mekanik ventilasyon ile bir olgu ise maske ile 6 L/dk O₂ tedavisi ile takip edildi. Mekanik ventilasyon uygulanan olgularda akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi (tidal volüm 5-6 ml/kg, PEEP 5-15 mm Hg, aralıklı kazandırma manevraları) tercih edildi. Oksijenasyonu düzeltmek amacıyla entübe olan hastalarda vekuronyum infüzyonu eşliğinde ters orantılı ventilasyon ve aralıklı olarak prone pozisyonu uygulandı.

Olguların kliniğine kabulü sırasında hesaplanan PaO₂/FiO₂ oranları ortalama 59.8, maske ile oksijen tedavisi alan olgu haricinde ise 45.6 idi. Olguların 11'inde (%92) akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tespit edildi. Akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyon, yaygın yoğun konsolidasyon alanları, atılmış pamuk görünümü mevcuttu (Resim 1). İnfiltrasyonlar ağırlıklı olarak her iki alt ve santral zonları etkilemekteydi. Altı olguda diffüz bilateral infiltrasyon mevcuttu. Akciğer grafilerinde 5 olguda minimal plevral efüzyon gözlemlendi. Bilgisayarlı tomografi çekilebilen üç olguda saptanan radyolojik bulgu; bilateral yaygın asiner konsolidasyon alanları ve buzlu cam görünümüydü.

Kliniğimizde ilk yapılan tetkiklerde dokuz olguda (% 75) aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin yüksek olduğu ve devam eden takiplerinde de bu değerlerin tedrici olarak yükseldiği gözlemlendi. Serum sodyum değerleri bir olguda geldiği günden itibaren, üç olguda ortalama 4. günden sonra yüksek seyrederek maksimum 165 değerine ulaştı. Diğer kan elektrolit değerlerinin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Kreatinin ve kan üre azotu (BUN) değerlerinin başlangıçta normal sınırlarda olmasına rağmen ilerleyen günlerde yükseldiği tespit edildi. Santral venöz basınç (CVP), BUN, kreatinin seviyeleri yükselen olgularda devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) uygulandı ve ortalama 5 gün boyunca devam edildi. Hemoglobin, hemotokrit ve trombosit değerleri normal sınırlarda iken beyaz küre sayısının üç olguda (% 25) normalden yüksek, diğer dokuz olguda (% 75) normalden düşük olduğu tespit edildi.



Resim 1. 31 yaşındaki hastanın yoğun bakım ünitesine geldiğindeki PA akciğer grafisi

Kabul sırasında üç olgunun şuuru kapalı, 5'inin şuuru konfüze, diğer 4'ünün ise şuuru açık ve koopere idi. Ortalama 5. günden itibaren yedi olgunun daha şuurunun kapandığı saptandı. Serebral manyetik rezonans çekilebilen iki olguda diffüz beyin ödemeine bağlı ventriküler ve subaraknoid bası bulguları, oksipital loblarda belirgin olmak üzere beyin sapı ve serebral beyaz cevherde ensefalit odakları belirlendi.

Olgulardan başvuru anında alınan bronkoalveoler lavaj (BAL) kültürlerinde sıklıkla *Acinetobacter Baumannii* (n=8, % 66.6) olmak üzere *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* üredığı gözlenerek kültür sonuçlarına göre etkene yönelik antibiyoterapi uygulandı. Olgulara H1N1 tedavisi için oseltamivir 2x150 mg verildi. Ciddi ARDS ile seyreden

hastalara metilprednizolon 1 mg/kg/gün 2 hafta süre ile kullanıldı ve azaltılarak kesildi.

Postpartum olan olgular (n=2) C/S operasyonu 35 ve 37 haftalarda dış merkezde yapılmış olarak kliniğimize alındı. 36 ve 32 haftalık gebe olan olgulara yatışlarının 1. ve 2. günlerinde C/S ile doğum yaptırıldı, 36 haftalık bebek sağlıklı olarak ailesine teslim edilirken 32 haftalık bebek yenidoğan yoğun bakım ünitesine gönderildi. 21 haftalık gebe olan olguda yatışının 12. gününde spontan düşük meydana geldi. 22 haftalık diğer gebe için bebeğe yönelik herhangi bir operasyon yapılmadı.

32 haftalık gebe olguda yatışının 8. gününde yaygın ciltaltı amfizemi, 32 yaşındaki erkek olguda yatışının

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakıma kabul sırasındaki vital bulguları ve kan gazı değerleri

	Hasta sayısı ya da Ortanca (Minimum-Maksimum)	%
Cinsiyet (E/K)	4/8	33.3/66.7
Yaş (yıl)	33.9 (24-62)	-
Ek hastalık		
-KOA	1	8.3
-HT	1	8.3
-DM	1	8.3
Risk faktörleri		
-Gebelik	4	33.3
-Postpartum	2	16.6
-ARDS	11	92
-MODS	10	83.3
-Septik şok	10	83.3
-Ensefalit	2	16.6
-Periferik dolaşım bozukluğu	3	25
- CVVHDF	6	50
Yoğun bakımda kalma süresi (gün)	10 (2-18)	-
Ateş (0C)	37.6 (35-38.7)	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)	138 (70-198)	-
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74 (60-101)	-
Nabız (atım/dakika)	128 (96-157)	-
Kan gazı değerleri		
PaO ₂	51.8 (28-71)	-
PaCO ₂	39.2 (24-70)	-
pH	7.38 (7.07-7.48)	-
BE	-4.7 (-3)-(-11.4)	-
HCO ₃	21.9 (15-22.1)	-
PO ₂ /FiO ₂	59.8 (28-210)	-

KOA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, CVVHDF: Devamlı venö-venöz hemodiyafiltrasyon

8. gününde scrotum ve perinede yaygın ödem ve haşlanmış deri görünümünde lezyon oluştu. Olguların ikisinde yatışlarının 8. ve 12. gününde dolaşım bozukluğu gözlemlendi. Bu olgulardan 8. gününde dolaşım bozukluğu olan hastada sağ el 5. parmakta nekroz gelişmesi üzerine yapılan üst ekstremitelere renkli doppler ultrasonografide dijital emboli düşünüldü. Aynı olguda yatışının 13. ve 14. günlerinde sağ elde dolaşım tamamen bozuldu. Diğer olguda 12. günde tüm parmaklarda siyanoz meydana geldi. Her iki olguya da aralıklı olarak stellat ganglion blokajı uygulandı.

Olguların kliniğimizde yatış süresi ortalama 10.1 gün olmakla birlikte mortalite oranı % 83.3 idi. Maske ile oksijen tedavisi alan olgu yatışının 2. gününde, noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi alan olgu yatışının 15. gününde enfeksiyon hastalıkları servisine devredildi. Diğer olgular uygulanan tüm tedavilere rağmen kaybedildi.

Tartışma

Influenza virus enfeksiyonları, epidemik ve pandemi oluşturma özelliği nedeniyle önemi giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bu olgularda basit grip belirtilerinden (halsizlik, yüksek ateş, kuru öksürük) şiddetli solunum sıkıntısı gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara kadar değişebilen belirtiler ortaya çıkabilir. Meksika'da yapılan araştırmada 24 Mart - 29 Nisan 2009 tarihleri arasında influenza A (H1N1) pandemisine bağlı gelişen 2155 pnömoni olgusunun 821'inin hastaneye yatacak kadar ağır pnömoni olduğu, 100'nün eksitus olduğu bildirilmiştir (8).

Otero ve ark, influenza A (H1N1) pandemisine bağlı pnömoni ve/veya ARDS nedeniyle ölen 38 olgunun retrospektif incelemesinde vakaların çoğunun genç yaşta olduğunu (ortalama 33 yaş), %18.4'ünün önceden sağlıklı olduğunu, %23.7'sinde ise altta bir kronik hastalık hikayesi bulunduğunu belirtmişlerdir (9). Kozicic ve ark, RT-PCR yöntemiyle H1N1 tanısı almış ve yoğun bakım ünitesinde tedavi olan 50 olgunun retrospektif incelemesinde, %62'sinin kadın ve yaş ortalamasının 43 olduğunu, %30'unda bir veya daha fazla kronik medikal hastalık bulunduğunu, %96'sında ARDS, %56'sında septik şok ve %27'sinde çoklu organ yetmezliği geliştiğini tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada olguların %90'ının entübe edilerek izlendiği, ortalama mekanik ventilasyon süresinin 7 gün olduğu ve %14 olguya renal replasman tedavisi uygulandığı, mortalite oranlarının da %52 olduğu belirtilmiştir (10).

Kumar ve arkadaşları yoğun bakımda tedavi gören H1N1 tanısı almış 32 olguyu incelemişler ve vakaların %78'inin 15-45 yaş arasında olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar en yaygın görülen semptomun ateş ve nefes darlığı, en yaygın bulgunun ise taşikardi ve takipne olduğunu belirtmişlerdir. Bu olguların %75'inde ARDS geliştiği, mortalite oranının %84 olduğu ve mortalitenin asıl sebebinin ARDS olduğunu vurgulamışlardır (11). Paredes ve ark H1N1 pandemisi sırasında ARDS tanısı olan 24 olgunun yaş ortalamasının 41.1, PaO₂/FiO₂ oranı ortalamasını %74.9 bulmuşlardır (12).

Literatürdeki çalışmalar ışığında H1N1 tanılı olguların genellikle genç popülasyonu etkilediği görülmektedir. Kliniğimizde takip ettiğimiz olgularda da yaş ortalamasının 33.9 olduğu, %67 olgunun kadın olduğu, üç olguda (%24.9) altta yatan kronik bir hastalık, 6 olgunun ise gebe ya da postpartum dönemde (%50) olduğu gözlemlenmiştir. Başvuru anında dokuz olguda (%90) ARDS, 8 olguda (%80) çoklu organ yetmezliği ve septik şok tablosu gözlemlenmiştir. Olgularımızın PaO₂/FiO₂ oranlarının ortalama 59.8, kliniği iyi olan olgu haricinde 11 olgunun PaO₂/FiO₂ oranının 45.6 olduğu tespit edilmiştir. Mortalite oranımız literatürle uyumlu olarak %83 olmakla beraber bu yüksekliğin olguların ARDS tablosunun ileri düzeyde olması, %75'inin (n=9) riskli grup içinde olması (üç olguda altta yatan kronik hastalık ve altı olguda gebelik ile ilgili durum) ve kliniğimize kabul öncesinde dış merkezlerde diğer medikal tedavileri kullanmış olmasından dolayı antiviral tedavinin başlanmasında gecikmenin etkili olduğu kanaatindeyiz. Ek olarak, çalışmaya dahil olan olgularının hiçbirinin o dönem influenza aşısı yaptırmadığı ve riskli gruptaki olguların tümünün mortal seyrettiği, bu nedenle gebeler başta olmak üzere riskli gruptaki kişilere yapılacak influenza aşısının mortaliteyi azaltmaya katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Rohani ve ark, yoğun bakımda takip edilen H1N1 olguların çoğunluğunda akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde bilateral, sıklıkla orta ve alt zonları tutan konsolidasyon artışı olduğunu belirtmişlerdir (13). Bizim yoğun bakımda takip ettiğimiz 12 olgunun 11'inde de orta ve alt zonları tutan infiltrasyon görünümü mevcuttu.

Kaliforniya'da 94 gebe ve 8 postpartum H1N1 tanılı kadının incelendiği çalışmada; gebelerin %95'inin ikinci-üçüncü trimesterde olduğu, %35'inin de gebelik dışında ilave bir risk faktörü taşıdığı saptanmıştır. İncelenen hastaların %8'inde hastalık mortal seyrettiği ve dördü acil olmak üzere altı hastaya yoğun bakımda yattıkları süre içerisinde sezaryen yapılması gerektiği belirtilmiştir (14). Bizim takip ettiğimiz

olgularda gebelerin tamamı 2. ve 3. trimesterde olmakla beraber gebelik dışında ilave bir risk faktörü taşıyorlardı, bununla beraber gebelik hikayesi olan olgularımızın hepsinin eksitus olması; gebeliğin tek başına büyük bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Patel ve arkadaşları H1N1 tanılı bir olguda ensefalit, polinöropati ve şiddetli rabdomiyoliz varlığını gösteren bir vaka sunumu yayınlamışlardır (15). Khandaker ve ark hospitalize edilen 506 çocukta 49'unda nörolojik komplikasyon, 7'sinde ensefalopati ve ensefalit tespit etmişler ve çocuklarda nörolojik komplikasyonların daha sık görüldüğü sonucuna varmışlardır (16). Bizim incelediğimiz olgular erişkin olmakla beraber ikisinde (16.6) serebral MR incelemesi sonucunda ensefalit tanısı konmuştur.

Oseltamivir hem erişkin hem de çocuklardaki mevsimsel ve pandemic influenza tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan nöraminidaz inhibitörüdür (17). Sahip olduğu antienflamatuvar etki ile semptomların süresini azaltır ve klinik düzelmeye sağlar. Oseltamivir mümkün olan en kısa sürede (tercihen semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde) başlanmalı ve başlamak için test sonuçları ile tanının doğrulanması beklenmemelidir (18). Tedavi için 5 gün süresince 2x75 mg kullanımı önerilmekle birlikte yoğun bakımda standart dozlar yerine daha yüksek dozların kullanımının klinik iyileşme üzerine etkileri tartışmalıdır (19). Çalışmaya dahil edilen hastalarımıza ciddi solunum sıkıntısı ve ağır H1N1 tablosu nedeniyle kabulden itibaren beş gün boyunca oseltamivir 2x150 mg uygulanmıştır.

Günümüzde ağır ARDS'nin sadece erken fazında 1 mg/kg/gün metilprednizolona başlanması ve bu doza ≥ 14 gün devam edilmesi, takiben de oksijenizasyon göstergeleri takip edilerek metilprednizolonun kademeli olarak kesilmesi önerilmektedir (17). Çalışmaya dahil olan olgular da ağır ARDS olarak kabul edilip antiviral tedavinin yanında metil prednizolon tedavisi eklenmiştir. Olgulardan kabul anında alınan BAL kültürlerinde üreyen mikroorganizmalara yönelik antibiyotik tedavisi de tedavi protokolüne dahil edildi. Ancak dış merkezde gribal enfeksiyon nedeniyle takip edilip daha

sonra bize başvurulduğundan, üremelerin primer enfeksiyona mı sekonder enfeksiyona mı bağlı olduğu konusunda bir yorum yapılamadı.

Hangi nedenle gelişmiş olursa olsun ARDS'de mekanik ventilasyon sırasında koruyucu akciğer ventilasyonu yapılması tedavinin köşe taşlarından biridir (18). Bu amaçla olgularımıza düşük tidal volüm (6 ml/kg), oksijenasyonu düzeltmek amacıyla PEEP, prone pozisyon, gerektiğinde ve olgular tolere ettiğince ters orantılı ventilasyon ve aralıklı olarak akciğer kazandırma manevraları uygulanmıştır.

Renal replasman tedavisinin endikasyonları açısından hala bir fikir birliği olmamasına rağmen şiddetli akut böbrek hasarında özellikle erken dönemde başlatılmasının kısa süreli sağkalımı iyileştirdiği düşünülmektedir (19). Sepsisin klinik etkilerini hafifletmek için ise hemodiyafiltrasyon kullanımı yoğun şekilde tartışılmasına rağmen mortalite üzerine faydalı etkileri henüz kesinlik kazanmamıştır (20,21). Payen ve ark, hemodiyafiltrasyonun renal fonksiyon bozukluğunu negatif yönde etkileyebileceğini hatta septik stres altındaki böbreğin durumunu daha da kötüleştirebileceğini belirtmişlerdir (22). Ancak plazmaferezin sepsiste adjuvan tedavide faydalı olabileceğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (23-25). Biz ise, takiplerinde santral venöz basınç, BUN ve kreatinin seviyeleri yükselen olgulara ortalama 5 gün boyunca hemodiyafiltrasyon uyguladık ancak bu olguların da mortaliteyi seyrettiğini gözlemledik.

Sonuç

Özellikle genç popülasyonda görülen H1N1 enfeksiyonunun kısa süre içinde şiddetli solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği oluşturduğu, prognozu belirleyen en önemli etkenlerin akciğer semptomlarının şiddeti, çoklu organ yetmezliği, altta yatan kronik hastalık ve gebelik ilişkili durumlar olduğu gözlenmiştir. Erken tanı ve hızlı tedavi yanı sıra özellikle gebelik ve diğer riskli gruptaki olguların influenza aşılama programına dahil edilmesinin mortaliteyi önlemede etkili olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999;17: 3-10.
2. Hsieh YH, Kelen GD, Dugas AF, Chen KF, Rothman RE. Emergency physicians' adherence to center for disease control and prevention guidance during 2009 Influenza A H1N1 pandemic. *West J Emerg Med*. 2013;14(2):191-9
3. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: A review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007; 44(8):1084-8.
4. Hegde NR, Kumar D, Rao PP, Kumari PK, Kaushik Y, Ravikrishnan R, et al. Development and preclinical testing of HNVAC a cell culture-based H1N1 pandemic influenza vaccine from India. *Vaccine*. 2014; 32(29):3636-43.
5. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006;12(1):9-14. World Health Organisation. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. Erişim tarihi: 10.01.2010. Bağlantı adresi: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html
6. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010; 362(1):45-55.
7. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Eng J Med* 2009; 361(7): 674-9.
8. Grijalva-Otero I, Talavera JO, Solorzano-Santos F, Vazquez-Rosales G, Vladislavovna-Doubova S, Pérez-Cuevas R, et al. Critical analysis of deaths due to atypical pneumonia during the onset of the influenza A (H1N1) virus epidemic. *Arc Med Res*. 2009; 40(8):662-8.
9. Kojici M, Kovacevi P, Bajramovi N, Batranovi U, Vidovi J, Aganovi K, et al. Characteristics and outcome of mechanically ventilated patients with 2009 H1N1 influenza in Bosnia and Herzegovina and Serbia: impact of newly established multidisciplinary intensive care units. *Croat Med J*. 2012;53(6): 620-6.
10. Kumar TC, Shivakumar NS, Deepak TS, Krishnappa R, Goutam MS, Ganigar V. H1N1-infected patients in ICU and their clinical outcome. *N Am J Med Sci*. 2012; 4(9):394-8.
11. Paredes G, Cevallos C. [Acute respiratory distress syndrome during the 2009 H1N1 influenza A pandemic in Ecuador]. [Article in Spanish] *Med Intensiva*. 2010; 34(5): 310-7.
12. Rohani P, Jude CM, Chan K, Barot N, Kamangar N. Chest Radiological Findings of Patients With Severe H1N1 Pneumonia Requiring Intensive Care. *J Intensive Care Med*. 2016; 31(1):51-60.
13. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362(1):27-35.
14. Patel KK, Patel AK, Shah S, Ranjan R, Shah SV. Adult Patient with Novel H1N1 Infection Presented with Encephalitis, Rhabdomyolysis, Pneumonia and Polyneuropathy. *J Glob Infect Dis*. 2012 ;4(3):178-81.
15. Khandaker G, Zurynski Y, Buttery J, Marshall H, Richmond PC, Dale RC, et al. Neurologic complications of influenza A(H1N1)pdm09: surveillance in 6 pediatric hospitals. *Neurology*. 2012;79(14): 1474-81.
16. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014; 9:348:g2545.
17. Mehmet Ceyhan, Eda Karadağ Öncel, Selim Badur, Meral Akçay Ciblak, Emre Alhan, Ümit Sızmaç Çelik, ve ark. 2010-2011 Kış Sezonunda Görülen İnfluenza Virüsü Tipleri ve Tedavide Oseltamivir'in Etkinliği. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 1-5.
18. Noel ZR, Bastin MLT, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med*. 2017;32(10):574-7.
19. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(4): 1394-6.
20. Acute respiratory distress syndrome network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301-8.
21. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: Unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):876-80.
22. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 31;(1):CD008075.
23. Mårtensson J, Bell M, Martling CR. Continuous renal replacement therapy in septic patients: is it really harmful? *Crit Care Med*. 2009;37(9):2677-8.
24. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaud E, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37(3):803-10.
25. Kreyman KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35(12): 2677-85.
26. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW, et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007;146(3):193-203.
27. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28(10): 1434-9.