



© 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

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği  
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.

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

Refika Kılıçkaya  
Büyükçekmece Mimar Sinan Devlet Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul,  
Türkiye

Dr. Mediha Türktan (✉),  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji  
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta : mediturktan@gmail.com

Tel. : +90 505 631 94 46

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-7378-6265

**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'sı (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 gözlemlenmiştir.

**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 problems all over the world. In this study, the general features of influenza A (H1N1) virus infections were reviewed and the data of severe cases treated in intensive care unit were summarized.

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

**Results:** The mean age was 33.9 years and 66% of the cases (n=8) were female. In 75% of the cases (n=9), an underlying cause such as respiratory, metabolic disease or pregnancy was detected. Eleven patients (92%) had acute respiratory distress syndrome, and ten patients (83%) had multi-organ 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 infiltration of the lower and central zones of the lung. The length of intensive care stay was 1 to 18 days, and the mortality rate was 83% (n=10).

**Conclusion:** The severity of pulmonary symptoms was the most important determinant of prognosis in patients with H1N1 and 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 ve

Meksika'da başlayan daha sonra tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olan influenza A virüsüdür (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 revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ‘reverse transcription-polymerase chain reaction’ (RT-PZR) 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 koenfeksiyonun (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 (vücut kitle indeksi >35 kg/cm<sup>2</sup>) 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 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Reanimasyon Ünitesi’nde tedavi edilen influenza ön tanılı ve yapılan mikrobiyolojik inceleme sonucu H1N1 pozitif 12 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların başvuru şikayetleri, demografik verileri, ek hastalıkları, uygulanan tedaviler, komplikasyonlar ve mortalite oranları incelendi.

## Bulgular

Çalışmanın hedeflendiği süre boyunca yoğun bakımda toplam 1.668 olgu takip edildiği ve olguların sadece 12’sinin (%0,72) H1N1 pozitif olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen olguların dış merkezde gribal enfeksiyon ya da pnömoni tedavisi aldıktan sonra semptomlarının düzelmemesi, genel durumlarının bozulması ve solunum şikayetlerinin başlaması üzerine acil servisten ya da 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 RT-PZR yöntemi ile

**Tablo 1. Şiddetli H1N1 risk faktörleri**

1. Yaş (<2 yaş, ≥65 yaş)
2. Gebeler ve postpartum ilk iki hafta
3. Kronik medikal hastalık
- 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.)
- İmmünoşüpresyon
- Solunum fonksiyonlarını baskılayan, solunum sekresyonlarının atılmasına engel olan veya aspirasyon riskini artıran hastalıklar (kognitif disfonksiyon, spinal kord hasarı, konvülfif hastalıklar, nöromüsküler hastalıklar)

H1N1 virüsü tespit edildi. Olguların demografik özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tüm olguların radyal 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  $\geq 38$  °C (%75), bir olguda  $\leq 36$  °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 O<sub>2</sub> tedavisi ile takip edildi. Mekanik ventilasyon uygulanan olgularda akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi (tidal volüm 5-6 mL/kg, PEEP 5-15 mmHg, aralıklı kazandırma manevraları) tercih edildi. Oksijenasyonu düzeltmek amacıyla entübe olan hastalarda veküronyum infüzyonu eşliğinde ters orantılı ventilasyon ve aralıklı olarak prone pozisyonu uygulandı.

Olguların kliniğine kabulü sırasında hesaplanan PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları ortalama 59,8, maske ile oksijen tedavisi alan olgu

<b>Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakıma kabul sırasındaki vital bulguları ve kan gazı değerleri</b>		
	Hasta sayısı ya da ortanca (minimum-maksimum)	%
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	4/8	33,3/66,7
<b>Yaş (yıl)</b>	33,9 (24-62)	-
<b>Ek hastalık</b>		
- KOAH	1	8,3
- HT	1	8,3
- DM	1	8,3
<b>Risk faktörleri</b>		
- 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
<b>Yoğun bakımda kalma süresi (gün)</b>	10 (2-18)	-
Ateş (°C)	37,6 (35-38,7)	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)	138 (70-198)	-
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74 (60-101)	-
Nabız (atım/dakika)	128 (96-157)	-
<b>Kan gazı değerleri</b>		
- PaO <sub>2</sub>	51,8 (28-71)	-
- PaCO <sub>2</sub>	39,2 (24-70)	-
- pH	7,38 (7,07-7,48)	-
- BE	-4,7 (-3) - (-11,4)	-
- HCO <sub>3</sub>	21,9 (15-22,1)	-
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	59,8 (28-210)	-
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, CVVHDF: Devamlı venö-venöz hemodiyafiltrasyon, E: Erkek, K: Kadın		

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 (Şekil 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 ve alanin aminotransferaz 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 olgulara devamlı veno-venöz hemodiyalizasyon uygulandı ve ortalama beş gün boyunca devam edildi. Hemogloblin, hematokrit ve trombosit değerleri normal sınırlarda iken beyaz küre sayısının üç olguda (%25) normalden yüksek, diğer dokuz olguda (%75) normalden düşük olduğu tespit edildi.

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



**Şekil 1.** Otuz bir yaşındaki hastanın yoğun bakım ünitesine geldiğindeki postero-anterior akciğer grafisi

saptandı. Serebral manyetik rezonans (MR) çekilebilen iki olguda diffüz beyin ödemeine bağlı ventriküler ve subaraknoid bası bulguları, oksipital loblarda belirgin olmak üzere beyin sapsı 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* ürediği 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 iki 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. Otuz altı 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. Yirmi bir haftalık gebe olan olguda yatışının 12. gününde spontan düşük meydana geldi. Yirmi iki haftalık diğer gebe için bebeğe yönelik herhangi bir operasyon yapılmadı.

Otuz iki haftalık gebe olguda yatışının 8. gününde yaygın deri altı amfizemi, 32 yaşındaki erkek olguda yatışının 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 ekstremitte 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, non-invaziv mekanik ventilasyon tedavisi alan olgu yatışının 15. gününde enfeksiyon hastalıkları servisine devredildi. Diğer olgular uygulanan tüm tedavilere rağmen kaybedildi.

## Tartışma

Influenza virüs enfeksiyonları, epidemi 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 2.155 pnömoni olgusunun 821'inin hastaneye yatacak kadar ağır pnömoni olduğu, 100'ünün eksitus olduğu bildirilmiştir (8).

Grijalva-Otero ve ark. (9), influenza A (H1N1) pandemisine bağlı pnömoni ve/veya ARDS nedeniyle ölen 38 olgunun retrospektif incelemesinde olguların çoğunun genç yaşta olduğunu (ortalama 33 yaş), %18,4'ünün önceden sağlıklı olduğunu, %23,7'sinde ise altta bir kronik hastalık hikayesi bulunduğunu belirtmişlerdir. Kojicic ve ark. (10), RT-PZR 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.

Kumar ve ark. (11) yoğun bakımda tedavi gören H1N1 tanısı almış 32 olguyu incelemişler ve olguların %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. Paredes ve Cevallos (12) H1N1 pandemisi sırasında ARDS tanısı olan 24 olgunun yaş ortalamasının 41,1, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ortalamasını %74,9 bulmuşlardır.

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 gözlenmiştir. Başvuru anında dokuz olguda (%90) ARDS, 8 olguda (%80) çoklu organ yetmezliği ve septik şok tablosu gözlenmiştir. Olgularımızın PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranlarının ortalama 59,8, kliniği iyi olan olgu haricinde 11 olgunun PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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 gebelikle

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. (13), yoğun bakımda takip edilen H1N1 olguların çoğunluğunda akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde bilateral, sıklıkla orta ve alt zonları tutan konsolidasyon artışı olduğunu belirtmişlerdir. 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 ark. (15) H1N1 tanılı bir olguda ensefalit, polinöropati ve şiddetli rabdomyoliz varlığını gösteren bir olgu sunumu yayınlamışlardır. Khandaker ve ark. (16) hospitalize edilen 506 çocuktan 49'unda nörolojik komplikasyon, 7'sinde ensefalopati ve ensefalit tespit etmişler ve çocuklarda nörolojik komplikasyonların daha sık görüldüğü sonucuna varmışlardır. Bizim incelediğimiz olgular erişkin olmakla beraber ikisinde (16,6) serebral MR incelemesi sonucunda ensefalit tanısı konmuştur.

Oseltamivir hem erişkin hem de çocuklardaki mevsimsel ve pandemik influenza tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan nöraminidaz inhibitörüdür (17). Sahip olduğu anti-enflamatuvar 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 tartışılmalıdır (19). Çalışmaya dahil edilen hastalarımıza ciddi solunum sıkıntısı ve ağır H1N1 tablosu nedeniyle kabulden itibaren beş gün boyunca oseltamivir 2x150 mg uygulanmıştır.

Ağır ARDS'nin sadece erken fazında 1 mg/kg/gün metilprednizolona başlanması ve bu doza  $\geq 14$  gün devam edilmesi, takiben de oksijenizasyon göstergeleri takip edilerek metilprednizolonun kademeli olarak kesilmesini öneren yayınlar bulunmaktadır (20,21). 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 (22,23). 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 (23,24). Sepsisin klinik etkilerini hafifletmek için ise hemodiyafiltrasyon kullanımı yoğun şekilde tartışılmasına rağmen mortalite üzerine faydalı etkileri henüz kesinlik kazanmamıştır (25,26). Payen ve ark. (27) hemodiyafiltrasyonun renal fonksiyon bozukluğunu negatif yönde etkileyebileceğini hatta septik stres altındaki böbreğin durumunu daha da kötüleştirebileceğini belirtmişlerdir. Ancak

plazmaferezin sepsiste adjuvan tedavide faydalı olabileceğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (28). Biz ise, takiplerinde CVP, BUN ve kreatinin seviyeleri yükselen olgulara ortalama 5 gün boyunca hemodiyafiltrasyon uyguladık ancak bu olguların da mortal 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 gebelikle 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.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 81, 5 Ekim 2018).

**Hasta Onayı:** Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan yayın için hasta onayı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.T., R.K., M.G., D.Ö., Konsept: M.T., R.K., M.G., D.Ö., Dizayn: M.T., R.K., M.G., D.Ö., Veri Toplama ve İşleme: M.T., R.K., Analiz veya Yorumlama: M.T., R.K., Literatür Arama: M.T., R.K., Yazan: M.T., R.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999;17(Suppl 1):S3-10.
2. Hsieh YH, Kelen GD, Dugas AF, Chen KF, Rothman RE. Emergency Physicians' Adherence to Center for Disease Control and Prevention Guidance During the 2009 Influenza A H1N1 Pandemic. *West J Emerg Med* 2013;14:191-9.
3. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007;44:1084-8.
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;32:3636-43.
5. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006;12:9-14.
6. World Health Organisation. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. Last Accessed Date: 10.01.2010. Available from: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html)
7. 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;362:45-55.
8. 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 Engl J Med* 2009;361:674-9.
9. Grijalva-Otero I, Talavera JO, Solorzano-Santos F, Vazquez-Rosales G, Vladislavovna-Dobova S, Pérez-Cuevas R, et al. Critical analysis of deaths due to atypical pneumonia during the onset of the influenza A (H1N1) virus epidemic. *Arch Med Res* 2009;40:662-8.
10. Kojicic M, Kovacevic P, Bajramovic N, Batranovic U, Vidovic J, Aganovic 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;53:620-6.
11. 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;4:394-8.
12. Paredes G, Cevallos C. Acute respiratory distress syndrome during the 2009 H1N1 influenza A pandemic in Ecuador. *Med Intensiva* 2010;34:310-7.
13. 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;31:51-60.
14. 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;362:27-35.
15. 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;4:178-81.
16. Khandaker G, Zurynski Y, BATTERY J, Marshall H, Richmond PC, Dale RC, et al. Neurologic complications of influenza A(H1N1)pdm09: surveillance in 6 pediatric hospitals. *Neurology* 2012;79:1474-81.
17. 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;348:g2545.
18. Ceyhan M, Karadağ Öncel E, Badur S, Akçay Ciblak M, Alhan E, Sızmaç Çelik Ü, et al. Influenza Viruses Types in 2010-2011 Winter Season and Effectiveness of Oseltamivir Treatment. *J Pediatr Inf* 2012;6:1-5.
19. 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;32:574-7.
20. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-8.
21. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-63.
22. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. 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;342:1301-8.
23. 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;36:296-327.
24. Gibney N, Hoste E, Burdman 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;3:876-80.
25. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD008075.
26. Mårtensson J, Bell M, Martling CR. Continuous renal replacement therapy in septic patients: is it really harmful? *Crit Care Med* 2009;37:2677-8.
27. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut 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;37:803-10.
28. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1434-9.