

PANDEMİK H1N1 İNFLUENZA İNFEKSİYONLU HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK BULGULARI

THE GENERAL FEATURES AND CLINICAL FINDINGS OF PATIENTS WITH PANDEMIC H1N1 INFLUENZA VIRUSE INFECTION

Gökhan PERİNCEK¹ Kemal AVŞAR² Şeref KUL³

Hakkari Devlet Hastanesi, Hakkari

¹Gögüs Hastalıkları ve TBC Kliniği, ²Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ³Kardiyoloji Kliniği

Anahtar sözcükler: Pandemik H1N1 influenza, klinik, laboratuvar özellikleri

Key words: Pandemic H1N1 influenza infection, clinical and laboratory features

Geliş tarihi: 03 / 12 / 2010

Kabul tarihi: 04 / 01 / 2011

ÖZET

Bu çalışmada; hastanemizde pandemik H1N1 influenza nedeniyle takip edilen hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kasım 2009 ile Aralık 2009 tarihlerini kapsayan dönemde acil servis, göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları polikliniklerine başvuran, Sağlık Bakanlığı kriterlerine göre pandemik H1N1 influenza şüphesi ile kliniğimize yatırılan ve farinks sürüntü örneklerinde real-time reverse transkriptaz, polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle H1N1 pozitifliği saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların laboratuvar ve klinik bilgileri SPSS 15 programına yüklendi ve istatistiksel analizleri yapıldı.

Yapmış olduğumuz çalışmaya 8'i erkek (%53.3), 7'si kadın (%46.7) toplam 15 hasta dahil edildi. Hastaların 4'ü yoğun bakımda takip edildi, bunlardan biri invaziv mekanik ventilatöre bağlandı. Hastaların 3'ü (%20) gebeydi. Hastaların %66'sında taşipne, %53'ünde dispne, %33'ünde burun akıntısı ve %100'ünde halsizlik şikayeti mevcuttu.

SUMMARY

In the study, it was aimed to evaluate the laboratory, clinical and radiological features of patients who were observed with the pandemic H1N1 influenza viruse infection in our hospital.

Between November and December 2009, the patients, who have admitted to emergency, chest disease and infectious disease clinics and were hospitalized for suspect of the pandemic H1N1 Influenza Viruse infection according to the Ministry of Health Services criteria and established positive H1N1 viruse by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction test in pharyngeal swab samples, were included to the study. The laboratory and clinical data of patients was uploaded to SPSS 15 software and statistical analyse was performed.

A total of 15 patients, in those 8 men (53.3%) and 7 women (46.7%), have been participated in the study. Four patients were observed in the intensive care unit and one of them was supported by invasive mechanical ventilator. Three patients (20%) were pregnant. 66% of patients had complained with tachypnea, 53% had dyspnea, 33% had nasal secretion, and 100% had fatigue.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; hastaların %33'ünde hipoksi, %46'sında lökopeni ve trombositopeni, %20'sinde CRP yüksekliği, %46'sında akciğer grafisinde infiltrasyon saptandı. Yoğun bakımda takip edilen hastaların hepsinde lökopeni ve trombositopeni mevcuttu ($p<0.05$).

Pandemik H1N1 influenza sıklıkla genç hastalarda görülmekle birlikte, hızla solunum yetmezliğine neden olabilmektedir. Bu nedenle hastaların yoğun bakım ihtiyacının olabileceği unutulmamalı ve erken dönemde antiviral tedaviye başlanılmalıdır.

GİRİŞ

Pandemik influenza A (H1N1) virüsü, 2009 yılı Mart ve Nisan ayının ilk haftalarında Meksika ve ABD'de ortaya çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü haziran ayının ortalarında 30 ülkede görülen ve insandan insana geçiş gösteren infeksiyon için pandemi fazını 5. düzeyden 6. düzeye çıkarmıştır (1). Domuz influenza A virüsü, insan influenza A virüsü ile antijenik olarak benzerlik göstermektedir. Yeni tanımlanan pandemik influenza A virüsü; Swine Orjin İnfluenza A (S-OIV A) (H1N1) 1998 yılında domuz gribi ile karşılaşmış kuş gribi virüsünden PB2 ve PA genleri ile, 1968 yılında kuş gribinden kazanılmış insan H3N2 virüsü kaynaklı PB1 geni ve klasik domuz gribi virüsünden köken alan HA, NP, NS genlerini içermektedir (2). Bu nedenle yeni tespit edilen bu virüs, içerdiği gen kombinasyonları dolayısı ile domuz veya insan influenza virüslerinden ayrılmaktadır. Pandemik influenza A (H1N1) virüsü, mevsimsel influenza virüsünden iki yönü ile farklılık göstermektedir. Birincisi; bu virüs ile karşılaşan insanlarda ya çok düşük düzeyde immünite gelişmekte ya da immünite görülmemektedir. İkinci farklılık ise virüsün çocuk ve genç yaş grubunda alt solunum yollarını tutarak hızlı, ilerleyici pnömöniye yol açmak suretiyle ölümlere neden olmasıdır (3).

In the laboratory tests, 33% had hypoxia, 46% had leukopenia and thrombocytopenia, 20% had increased C-reactive protein and 26% of patients had infiltration on the chest roentgenography. All of the patients who were observed in the intensive care unit had leukopenia and thrombocytopenia ($p<0.05$).

Pandemic H1N1 influenza infection is frequently seen in young people, however, it may cause respiratory failure rapidly. Therefore, it mustn't be forgot that the patients may need intensive care unit and antiviral therapy must be started early period.

24 Ocak 2010 itibarı ile Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine dayanılarak tüm dünyada 209'dan fazla ülke ve bölge bu virüsten etkilenmiş olup, 14711'den fazla da ölüm görülmüştür (4). Ülkemize ait ilk olgu 15 Mayıs 2009 tarihinde İstanbul Atatürk Hava Limanından giriş yaparken termal kameralarda belirlenen ve alınan nazal sürüntüde etken saptanan yabancı uyruklu bir kişi olarak kayıtlara geçmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının son bilgilerine dayanarak ülkemize ait verileri şu şekilde özetlemek olasıdır: 15 Mayıs 2009 tarihinde saptanan ilk olguyu, 18 Haziran 2009 tarihinde belirlenen ilk yerli olgu izlemiştir; ilkökul olgusu 13 Ekim 2009 tarihinde, ilk ölüm ise 22 Ekim 2009 tarihinde gerçekleşmiştir. Aralık 2009 dönemi itibarıyla ülkemizde 12.878 laboratuvar teyitli olgu saptanmış olup, yine bu tarihte 78 olgunun yoğun bakımda yatmakta olduğu açıklanmıştır. 2009 yılı sonunda kaybedilen kişi sayısı 507'dir, daha sonra Ocak 2010 itibarıyla bu sayı 627 olarak açıklanmıştır. Ölüm bildirimlerinin tamamı hastanelerden yapılmış olup en fazla ölüm bildirimini 22 Kasım-13 Aralık tarihleri arasında gerçekleşmiştir. Nitekim DSÖ raporunda ülkemiz için laboratuvar doğrulanmış kaybedilen olgu sayısı 627, ölüm oranı ise 8.3/1,000,000 olarak belirtilmiştir (5,6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2009 ile Aralık 2009 tarihlerini kapsayan dönemde acil servis, göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları polikliniklerine başvuran, Sağlık Bakanlığı kriterlerine göre pandemik influenza H1N1 şüphesi ile göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları servisine yatırılan hastaların ayrıntılı anamnezi alındı. Hastaların hepsine antiviral tedavi (oseltamivir) başlandı. Hastaların alınan farinks sürüntü örnekleri referans laboratuvarına gönderildi. Burada real-time reverse transkriptaz (r RT) polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reactionpolimeraz (PCR)) yöntemiyle H1N1 pozitifliği saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların laboratuvar ve klinik bilgileri SPSS 15 programına yüklendi ve istatistiksel analizleri yapıldı.

BULGULAR

Yapmış olduğumuz çalışmaya pandemik influenza H1N1 şüphesi ile göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları servisine yatırılan 35 hastadan alınan farinks sürüntü örneklerinde, H1N1 pozitifliği saptanan 8'i erkek (%53.3), 7'si kadın (%46.7) toplam 15 hasta dahil edildi. Hastaların en küçüğü 16, en büyüğü 36 yaşında olup yaş ortalaması 26 ± 8.05 olarak saptandı. Hastaların 2'sine Kasım ayında (%13.3), 13'üne Aralık ayında (%86.7) tanı kondu. Tanı konan hastaların 3'ü (%20) gebeydi. Hastaların 4'ü

yoğun bakımda takip edildi, bunlardan biri invaziv mekanik ventilatöre bağlandı. Hastaların hepsi tedavileri sonrasında şifayla taburcu edildi.

Hastaların %53'ünde dispne, %86'sında öksürük, %33'ünde bağlam, %100'ünde halsizlik, %33'ünde rinore şikayeti mevcuttu. Yapılan değerlendirmede; hastaların %66'sında taşipne, %60'ında taşikardi, %33'ünde hipoksi, %60'ında ateş yüksekliği saptandı (Tablo 1).

Hastaların yapılan tetkiklerinde; %46'sında lökopeni ve trombositopeni, %20'sinde (C-Reaktif protein) CRP yüksekliği, %40'ında alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, %46'sında laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği, %33'ünde kreatinin kinaz (CK) yüksekliği saptanırken, 13 hastanın postero anterior akciğer (PA AC) grafisi çekildi. Hastaların 3'ünde tek taraflı, 3'ünde iki taraflı (toplam 6'sında, %46'sında) akciğer infiltrasyonu mevcuttu. İki hasta gebe oldukları için grafi çekilmesini kabul etmediler (Tablo 2).

Yoğun bakımda takip edilen hastalar ile serviste takip edilen hastalar karşılaştırıldığında, yoğun bakım takibi gerektiren hastalarda trombosit (PLT) ve lökosit (WBC) değerlerinin düşük olması, LDH, ALT ve CK değerlerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3) ($p < 0.05$).

Toplam 15 hastanın dördü (%26'sı) yoğun bakımda takip edildi ve bunlardan biri (%6)

Tablo 1. Hastanemizde H1N1 tanısı alan hastaların semptom ve bulgularının dağılımı.

Semptomlar	n - %	Bulgular	n - %
Dispne	8 - %53	Solunum >16/dk	10 - %66
Öksürük	13 - %86	Nabız >100/dk	9 - %60
Bağlam	5 - %33	Ateş >37.8 °C	9 - %60
Halsizlik	15 - %100	Saturasyon <%90	5 - %33
Rinore	5 - %33		

Tablo 2. Hastanemizde H1N1 tanısı alan hastaların laboratuvar bulguları.

Yapılan tetkik	Ortalama Değer ± *SS	Normal Değer
Trombosit	157.733 K/uL ± 64.405	150.000-400.000
Üre	23 mg/dL ± 6.3	10-40
LDH	251 IU/L ± 166	100-190
ALT	65 IU/L ± 62	0-41
CK	85 IU/L ± 56	26-174
CRP	6.4 mg/dL ± 7.7	0-10
Sedimentasyon/30 dk	7.4 mm/h ± 2	0-20
Lökosit	5.068 K/uL ± 3.158	4.000-11.000
Hb	12.5 g/dL ± 1.6	11.5-18

*SS: Standart Sapma

Tablo 3. Yoğun bakım ve serviste takip edilen hastaların laboratuvar bulguları.

	Laboratuvar Bulguları								
	PLT K/uL±SS	Üre mg/dL±SS	LDH IU/L±SS	ALT IU/L±SS	CK IU/L±SS	CRP mg/dL±SS	Sedimentasyon mm/h±SS	WBC K/uL±SS	Hb g/dL±SS
*STH	181.272 ± 5.8871	20±0.0	203±0.4	42±0.4	61±0.3	3±0.3	7±0.0	6.301±2.718	12.6±1.5
**YTH	93.000 ± 13.638	29±0.0	384±0.0	128±0.0	173±35	14±10	8±3.5	1.677±1.005	12.3±2.2
p değeri	0.01	0.48	0.01	0.00	0.00	0.08	0.52	0.01	0.42

* Serviste Takip Edilen Hastalar, ** Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalar, SS: Standart Sapma

invaziv mekanik ventilatöre bağlandı. Hastaların tümü tedavi sonrası şifayla taburcu edildi.

TARTIŞMA

Pandemik influenza H1N1'in klinik semptomları mevsimsel influenzaya benzerdir. Ateş, yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı gibi semptomlar görülür. Özellikle çocuk yaş grubunda mevsimsel influenzadan farklı olarak ishal, kusma tanımlanmıştır (7). Pandemik influenza H1N1'de konjunktivit, parotit, hemofagositik sendrom nadirdir. Şiddetli infeksiyon akut solunum yolu yetmezliğine neden

olan viral pnömoni, multipl organ disfonksiyonu ve ölümle sonuçlanabilir (8).

Pandemik influenza H1N1'in laboratuvar bulgularında normal serum lökosit düzeyi ile birlikte lenfopeni, serum LDH seviyesinde yükselme, serum CK seviyesinde artış görülebilir. Az sayıda vakada trombositopeni geliştiği bildirilmiştir (2). Çin'de pandemik influenza H1N1 infeksiyonunun sonuçları değerlendirildiğinde 426 hastada ortalama yaş 23, hastaların %54'ü erkek olarak bulunmuştur. En sık semptomlar; %67'sinde ateş, %70'inde öksürük, ortalama inkübasyon süresi 2 gün, ortalama ateş süresi 3 gün olarak belirlenmiştir. Lenfopeni erişkin

ve çocuklarda %68 ve %92 oranında saptanmış ve 7 gün içerisinde düzelmiştir. Trombositopeni gözlenmemiş, hipokalemi hastaların %25'in de saptanmıştır (4). Yapmış olduğumuz çalışmada; hastaların %53'ünde dispne, %86'sinde öksürük, %33'ünde bağlam, %100'ünde halsizlik, %33'ünde rinore şikayeti mevcuttu. Yapılan değerlendirmede; hastaların %66'sında taşipne, %60'ında taşikardi, %33'ünde hipoksi, %60'ında ateş yüksekliği saptandı.

Perez ve ark.'nın Meksika'da 24 Mart - 24 Nisan arasında pnömoni tanısı konan pandemik influenza H1N1'in eşlik ettiği 18 vakalık yayınlarında, hastaların yarısından fazlasının 13-47 yaş aralığında olduğu, sadece 8 hastanın predispoze hastalığının olduğu bildirilmiş olup, tüm hastalarda başvuru anında öksürük, nefes darlığı, bilateral akciğer tutulumu, serum LDH yüksekliği görüldüğü bildirilmiştir. 18 vakanın 12'sinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu ve bunlardan 2'sinin öldüğü bildirilmiştir (9).

Ülkemizden Saltoğlu ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde "doğrulanmış pandemik influenza H1N1 tanısı ile 34 erişkin hasta yatırımlar izlenmiş. Yoğun bakım ünitesinde izlenen 7 olgunun, 5'inde mekanik ventilasyon uygulanmış, ölen 5 olgunun ikisinde komplike diyabet, birinde selektif Ig A eksikliği tespit edilmiştir. Hastaların %94'ünde öksürük, %53'ünde dispne, %79'unda halsizlik, %75'inde kas ağrısı, %36'sında bulantı, %18'inde kusma ve ishal şikayetleri saptanmıştır (7).

Agarwal ve ark.'nın çalışmalarında hastaneye başvuru anında ciddi solunum yetmezliği olan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gösteren 14 olgunun tamamında akciğer grafisinde bilateral tutulum bulunduğundan bahsetmektedirler. Aynı çalışmada polikli-niğe başvurular ve ardından ayaktan veya

yatarak tedavi gören (ancak mekanik ventilasyon gerektirecek ciddi solunum sıkıntısı bulunmayan) 52 olgunun büyük bir kısmında (%73) başvuru anındaki akciğer grafisi normal bulunmuş; anormal akciğer grafisi bulgularına sahip olguların ise %53'ünde tek taraflı; %47'sinde ise bilateral tutulum saptanmıştır (3). Yapmış olduğumuz çalışmada; hastaların %46'sında lökopeni ve trombositopeni, %20'sinde CRP yüksekliği, %40'ında ALT yüksekliği, %46'sında LDH yüksekliği, %33'ünde CK yüksekliği saptanırken, %46'sında PA AC grafisinde infiltrasyon saptandı. Hastaların 3'ünde tek taraflı, 3'ünde iki taraflı akciğer infiltrasyonu mevcuttu. Toplam 15 hastanın dördü (%26'sı) yoğun bakımda takip edildi ve bunlardan biri (%6) invaziv mekanik ventilatöre bağlandı. Yoğun bakımda takip edilen hastalar ile serviste takip edilen hastalar karşılaştırıldığında, yoğun bakım takibi gerektiren hastalarda PLT ve WBC değerlerinin düşük, LDH, ALT ve CK değerlerinin yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Pandemik influenza H1N1 infeksiyonu ile karşılaşmış çoğu olgu komplike değildir. Bu nedenle hastaneye yatış ve antiviral tedavi çoğu olguda gerekli değildir. Destek tedavi yaklaşımı oral hidrasyon, gereğinde anti-piretiklerin kullanımı şeklindedir. Antiviral tedavide nörominidaz inhibitörleri oseltamivir ve zanamivir tercih edilir. Dünya Sağlık Örgütü oseltamiviri ilk seçenek olarak önermiştir. Tedavi şiddetli infeksiyonu olan olgulara önerilmiştir. Tedavi ayrıca şüpheli ya da doğrulanmış influenza infeksiyonu olan 2 yaş altı çocuklar, gebeler, 65 yaş üzeri olanlar, kronik altta yatan hastalığı olan olgulara, 19 yaş altında uzun süreli salisilat alan hastalara verilmelidir. Bunların dışındaki gruplar için tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Antiviral tedavinin ilk 48 saat içerisinde başlanması önemlidir (7).

Yaşanan süreç sonunda elde edilen epidemiyolojik veriler değerlendirildiğinde; pandemik influenza H1N1 infeksiyonlarının ortalama enkübasyon süresinin 4 gün; semptomların devamlılığının yaklaşık 7 gün, infeksiyözitenin ise 3.4 gün olduğu; hastaneye yatış oranının %4.5, fatalite oranının ise %0.3 olduğu hesaplanmıştır (1).

Ülkemizde Aralık 2009 tarihine dek grip tanısı ile sağlık kurumlarına başvuranların %1.1'inde yatış endikasyonu saptanarak hastaneye yatışları gerçekleştirilmiş; %0.2'sine yoğun bakım hizmeti gerekli olmuş; %0.1'i ise ventilatöre bağlanmıştır. Kaybedilen ilk 507 olgunun %34.9'unda altta yatan süregelen bir hastalık, gebelik ya da lohusalık durumu saptanmıştır. Ocak 2010 itiba-

riyle bu sayı 627 olarak açıklanmış ve DSÖ ölüm oranını 8.3/1.000.000 olarak belirtmiştir. Avrupa genelinde bu değer 5.1/1.000.000'dir ve buna göre ülkemizde pandemik influenza H1N1 nedeniyle kaybedilen olgu sayısı Avrupa ortalamasının üstündedir (5,10).

Sonuç olarak; pandemik influenza H1N1'in klinik semptomları mevsimsel influenzaya benzemekle birlikte, ağırlıklı olarak genç erişkin yaş grubunu (15-35 yaş) etkilemektedir. Pandemik H1N1 influenza'nın hızlı solunum yetmezliğine neden olduğundan yoğun bakım ihtiyacının olabileceği, yoğun bakım ihtiyacı olanlarda laboratuvar bulgusu olarak lenfopeni ve trombositopeni görülebileceği unutulmamalı ve erken dönemde antiviral tedaviye başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tuite AR, Greer AL, Whelan M, et al. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010; 182(2): 131-6.
2. Özbek S. Domuz Kaynaklı İnfluenza A (H1N1) Virus Enfeksiyonu: Radyolojik Bakış. *Selçuk Tıp Derg* 2010; 26(1): 32-4.
3. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine origin influenza A (H1N1) virus S-OIV infection. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 1488-93.
4. Cao B, Li XW, Mao Y, et al. National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China: Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China, *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2507-17.
5. Badur S. H1N1 Epidemiyolojisi ve Virüs. *ANKEM Derg* 2010; 24: 190-5.
6. World Health Organization: Situation update in the European Region: overview of influenza surveillance data week 40/2009 to week 07/2010, www.euroflu.org.
7. Saltoğlu N, Balkan İİ. H1N1: Klinik Görünümler. *ANKEM Derg* 2010; 24: 196-200.
8. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009; 45: 169-73.
9. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez E, Quinones-Falconi F, Bautista E. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-9.
10. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü-Pandemik Koordinasyon Birimi: Pandemi Bilim Kurulu toplantısı sunumu, Ankara, 24 Aralık (2009).

Yazışma Adresi:

Dr. Gökhan PERİNCEK
Hakkari Devlet Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları ve TBC Kliniği, HAKKARİ
Tel: +90 284 235 76 41
e-posta: drgokhanperincek@mynet.com