

Yenidoğan Yoğun Bakımda İnfluenza Salgını: İnfluenza Enfeksiyonunun Binbir Yüzü

Şükran YILDIRIM,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

Aim

The purpose of this article is to emphasize the variability of symptoms of influenza virus as a causative agent of nosocomial infection in NICU (neonatal intensive care unit), through description of an outbreak in our unit.

Materials and methods

Symptoms, test results and treatment of neonates are discussed during an outbreak in Okmeydanı Training and Research Hospital in 2018 influenza season.

Results

Symptoms showed a wide range, a baby was asymptomatic, another showed characteristic viral respiratory tract illness signs. All the babies had monocytosis. Preterm babies showed neutropenia. All the babies were treated with oseltamivir without any side effects.

Conclusion

In many neonatal intensive care units (NICU), if infants deteriorate, standard approach is usually to evaluate for bacterial sepsis. Viral pathogen as a causative agent is not a part of routine evaluation. However, there has been an increasing number of reports on influenza infections in neonates and descriptions of influenza spread within neonatal units. Symptoms may be variable. Monocytosis and neutropenia in periferic blood smear may be a sign of viral respiratory tract infection.

Keywords: *Influenza, newborn, NICU outbreak, monocytosis, neutropenia, oseltamivir*

Amaç

Bu yazının amacı yenidoğan bebeklerde influenza virusunun çok çeşitli bulgularla ortaya çıkabileceğini göstererek, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde viral nozokomiyal enfeksiyonlarla ilgili farkındalığı artırmaktır.

Yöntem

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakımda, 2018 yılı influenza sezonunda, influenza virüs enfeksiyonu tespit edilen 5 bebeğin kliniği, laboratuvar bulguları ve tedavisi anlatılmıştır.

Bulgular

Klinik, asemptomatik olmaktan tipik viral solunum yolu enfeksiyonu semptomlarına varan çeşitlilik göstermiştir. Tüm bebeklerde monositoz, preterm bebeklerde ek olarak nötropeni gözlenmiştir. Tüm bebekler oseltamivir ile tedavi edilmiş ve her hangi bir yan etki görülmemiştir.

Sonuç

Yenidoğan yoğun bakımda yatmakta olan bebeklerde, klinik kötüleşme olduğunda standart yaklaşım, bebeği ilk olarak bakteriyel sepsis açısından değerlendirmektir. Bu kapsamda viral bir etkenin varlığı rutin olarak araştırılmamaktadır. Ancak literatürde yenidoğan yoğun

bakımlarda azımsanmayacak sayıda nozokomiyal influenza virüs enfeksiyonları bildirilmeye başlanmıştır. Erken tanı, etkin izolasyon önlemlerinin alınması ve gereksiz antibiyotik kullanımına son verilmesi bakımından son derece önemlidir. Semptomlar değişken olabilir. Periferik yaymada monositoz ve nötropeni, viral solunum yolu enfeksiyonu açısından uyarıcı olabilir.

Anahtar kelimeler: *İnfluenza, yenidoğan, yenidoğan ünitesi salgını, monositoz, nötropeni, oseltamivir*

Giriş

İnfluenza, *Orthomyxoviridae* ailesinden bir RNA virusudur. Çoğunlukla damlacık yolu veya kontamine ellerle bulaşır (1, 2). İnkübasyon süresi 1-5 gündür, bulaştırıcılık semptomların başlamasından 1 gün öncesinden başlayarak semptomların varlığı süresince devam eder (3). Yenidoğanda korunma ve tedavi seçenekleri kısıtlıdır (4). Mevcut influenza aşılıları 6 ayın altında kullanılmamaktadır (5). Tek korunma yöntemi izolasyon önlemlerine ek olarak bakım verenlerin aşılanmasıdır, ancak ne yazık ki sağlık çalışanları arasında bile aşı kompliance'si da son derecede düşük saptanmıştır (6, 7).

Influenza semptomları çoğu zaman bakteriyel enfeksiyon semptomları ile aynıdır ve son derece çeşitlidir: morarma, takipne, sekresyon artışı, apne, mekanik ventilasyon desteği veya mekanik ventilasyon parametrelerinde artış, bradikardi, yüksek ateş, akciğerde hışıltı veya raller, hatta nöbet. Bu nedenle tanı için yüksek klinik şüphe gerekir (6-10). Bir preterm bebekte influenza virusuna bağlı solunum yetmezliği nedeniyle ölüm de bildirilmiştir (11). Yine de, daha büyük yaş grupları ile karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite düşüktür (12).

Influenzanın tanısında yaygın olarak hızlı antijen testleri ve moleküler testler kullanılır (13). Tedavi ve profilaksiste, çoğu yenidoğan ünitesi salgınında bir nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivir kullanılmış ve çoğunlukla iyi tolere edilmiştir (6-9, 11,12).

Yöntem

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakımda Mart-Nisan 2018 tarihlerinde influenza virüs enfeksiyonu tespit edilen 5 bebeğin kliniği, laboratuvar bulguları ve tedavisi anlatılmıştır.

Bulgular

Bebeklerin demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. İndeks vaka tablodaki ilk bebektir. Annesinin viral solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğrenilmiştir. İnfluenza antijeni pozitif saptanan 5 bebeğe, oseltamivir 3 mg/kg/doz-günde 2 kez, eş zamanlı olarak yenidoğan ünitesinde yatmakta olan ancak influenza antijeni negatif saptanan diğer 5 bebeğe profilaktik olarak 3 mg/kg/gün oseltamivir tedavisi 10 gün süre ile verilmiştir. Hastaların hiçbirinde oseltamivir ile ilişkili yan etki saptanmamıştır. Son influenza antijeni pozitif saptanan bebek taburcu olana kadar üniteye yeni hasta alınmamış ve solunum izolasyon önlemlerine dikkat edilmiştir. Tüm bebeklerde tam iyileşme görülmüştür. Yalnız indeks vaka ilk 6 ayında iki kez daha hiperreaktif hava yolu hastalığı nedeni ile yatırılmıştır.

Tartışma

Semptomların silik olması, yenidoğan döneminde viral solunum yolu enfeksiyonlarına çoğu zaman geç tanı konmasına neden olmakta, bu da izolasyon önlemleri ve tedavi için önemli bir zamanın yitilmesi sonucunu doğurmaktadır (15). Bu nedenle kliniği bozulan yenidoğanda bakteriyel sepsisin yanı sıra viral enfeksiyonların da akla gelmesi gerekmektedir (3). Yenidoğan ünitemizdeki Mart-Nisan 2018 sezonunda influenza antijeni pozitif saptanan 5 bebekte de klinik prezantasyon, asemptomatik seyirden tipik viral solunum yolu bulgularına varan bir

geniş bir yelpazede kendini göstermiştir. Tam kan sayımındaki bazı değişiklikler de influenza açısından uyarıcı olabilir. Influenza pozitif hastalarda lenfopeni, monositoz, trombositopeni ve nötropeni bildirilmiştir (16, 17). Hastalarımızda gözlenen nötropeni ve monositoz bizim için tanı açısından uyarıcı olmuştur.

Tanıda en sık hızlı antijen testleri ve RT-PCR (reverse transcription-polimerase chain reaction) yöntemi kullanılır. Hızlı antijen testleri 15 dakikada sonuç verebilmesi nedeniyle, antiviral tedavinin hemen başlanabilmesini ve kısa sürede izolasyon önlemlerinin alınabilmesini sağlar. Ancak bu testlerin sensitivitesi %50-70 civarındadır. Bu nedenle hastanede yatan veya sezon dışında influenza benzeri hastalık gösteren hastalarda RT-PCR ile doğrulama gerekir. RT-PCR yönteminin sensitivitesi % 90'ların üzerindedir. Yaklaşık 45 dakika gibi bir sürede sonuç alınır. Tanıda altın standart kabul edilmesine rağmen, teste erişim hızlı antijen testi kadar kolay değildir (13). Hastalarımızda bu yöntemle doğrulama yapamamış olmamız bu çalışmanın kısıtlayıcı yönünü oluşturmaktadır.

Tedavide en yaygın kullanılan farmakolojik ajan oseltamivirdir (14). Woollerton ve arkadaşlarının, 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, farelere çocuklara verilen dozun 250 katı dozunda oseltamivir verilmiş ve hayvanların hepsi kaybedilmiştir (18). Bu çalışma nedeniyle oseltamivirin güvenilirliği ile ilgili endişeler doğmuş olsa da, FDA (Food and Drug Administration) 2009 H1N1 pandemisinde 1 yaş altında acilen oseltamivir onayı vermek zorunda kalmıştır (19). Sınırlı sayıda bildirilen yenidoğan kullanımında şu ana kadar yenidoğanda tolerasyonun iyi olduğu görülmüştür (6-9, 11,12). Yalnızca bir çalışmada yenidoğan ünitesi salgını sırasında oseltamivir verilmemiş ve bu hastaların da tamamı iyileşmiştir (10). Şu an için önerilen tedavi dozu term yenidoğanda günde 3 mg/kg, 2 doz, profilakside ise günde 1 doz 3 mg/kg/gündür (14). Preterm bebeklerde önerilen oseltamivir dozu, günde 2 kez 1 mg/kg/doz, profilakside günde 1 kez 1 mg/kg/dozdur (20). Semptomların başlamasından veya maruziyetten sonraki ilk 48 saatte tedavi veya profilaksi başlanmalıdır (21, 22). Yenidoğanda oseltamivir dozu, kullanım süresi ve profilaktik kullanımla ilgili ek verilere ihtiyaç devam etmektedir.

Sonuç

Yenidoğanda influenza enfeksiyonu çoğu zaman doğrudan solunum yolu bulguları göstermemekte, klinik bulgular, asemptomatik seyirden emerken yorulma, tartı almama ve apne gibi genel semptomlara kadar değişebilmektedir. Özellikle preterm doğmuş bebeklerde semptomlar daha silik olabilmekte ve tanı için yüksek klinik şüphe gerekmektedir. Çeşitli semptomlarla birlikte monositoz ve nötropeni, influenza enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonlarını akla getirmelidir. Preterm bebeklerde nötropeni daha belirgin olabilmektedir. Oseltamivir yenidoğanda oldukça iyi tolere edilebilen bir antiviral ajandır.

Kaynaklar

1. Woods CR, Abramson JS. The next influenza pandemic: will we be ready to care for our children? *J Pediatr* 2005;(147)147–155. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.04.066.
2. Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *JR SocInterface* 2009; 6 (Suppl 6): 783-90. doi: 10.1098/rsif.2009.0302 focus. Epub 2009 Sep 22.
3. Gelber SE, Ratner AJ. Hospital-acquired viral pathogens in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2002;(26)346–356. doi: 10.1053/sper.2002.36268.
4. Whitley RJ, Monto AS (2006). Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: Children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents. *J Infect Dis* 2006, 194(Suppl 2):133–138. doi: 10.1086/507548.
5. Principi N, Esposito S. (2004). Are we ready for universal influenza vaccination in

- paediatrics? *Lancet Infect Dis* 2004(4)75–83. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00926-0.
6. Milupi M, Madeo M, Brooke N, Ahmad SJ. Neonatal influenza A/H1N1/2009 outbreak in a UK district general hospital. *J Hosp Infect* 2012(81)131–133. doi: 10.1016/j.jhin.2012.04.005.
 7. Tsagris V, Nika A, Kyriakou D, et al. Influenza A/H1N1/2009 outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2012(81)36–40. doi: 10.1016/j.jhin.2012. 02.009.
 8. Rocha G, Pissarra S, Silva G, Guimares H. Experience with oseltamivir in term and preterm newborns. *Res. Gate* 2010(5)327–331. doi: 10.3233/JPI-2010-0270.
 9. Pannaraj PS, Tam B, Akan D. Oseltamivir treatment and prophylaxis in a neonatal intensive care unit during a 2009 H1N1 influenza outbreak. *J Perinatol* 2011(31)487–493. doi: 10.1038/jp.2010.159.
 10. Vij NK, Stryker CC, Esper FP, et al. Influenza A/H1N1/09-10 infections in a NICU during the 2009- 2010 H1N1 pandemic. *Pediatrics* 2011(128)1297–1301. doi: 10.1542/peds. 2011-0219.
 11. Jajoo M, Gupta R. H1N1 influenza in a preterm neonate. *Indian J Pediatr* 2010(77)1045–1046. doi: 10.1007/s12098-010-0166-2.
 12. Bhat N, Wright JG, Broder, KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the united states, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005(353)2559–2567. doi: 10.1056/NEJMoa051721.
 13. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm>.
 14. Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN et al. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among <2 years with influenza. *J Infect Dis* 2013(5):709-20. doi:10.1093/infdis/jis765. Epub 2012 Dec 10.
 15. Ronchi A, Michelow IC, Chapin KC, et al. Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit: the virion-i study. *J. Pediatr* 2014(165)690-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2014. 05.054.
 16. Coşkun O, Avci IY, Sener K, et al. Relative lymphopenia and monocytosis may be considered as a surrogate marker of pandemic influenza a (H1N1). *J Clin Virol* 2010(4):388-9. doi.1016/j.jcv.2010.01.007. Epub 2010 Feb 4.
 17. Wang N, Liu X, Zhang Y, et al. Hematologic Markers of Influenza A H1N1 for Early Laboratory Diagnosis and Treatment Assessment. *LabMedicine* 2011(42)607-611.
 18. Wooltorton, E. Oseltamivir (Tamiflu) unsafe in infants under 1 year old. *CMAJ* 2004(170):336.
 19. FDA, Issuance letter for Tamiflu , 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM153547.pdf> Accessed 8 September 2009.
 20. Acosta EP, Jester P, Gal P, et al. Oseltamivir dosing for influenza infection in premature neonates. *J. Infect Dis* 2010(202)563–566. doi: 10.1086/654930.
 21. Munoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr. Respir. Rev* 2003(4)99–104. doi: 10.1016/S1526-0542(03)00027-7.
 22. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(24):CD002744. doi: 10.1002/14651858.CD002744.pub2.

Tablo 1: İnfluenza virüs antijeni pozitif saptanan yenidoğan bebeklerin demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

Postnatal yaş/ Gestasyonel yaş	Semptomlar	Hematolojik bulgular				C- Reaktif protein (mg/L)	Akciğer grafisi
		Lökosit (10 ³ /uL),	Hematokrit (%)	Trombosit (10 ³ /uL)	Periferik yayma		
52 gün/40 hafta	Tartı almama, emerken yorulma	10420	33	416000.	lenfosit: %72 monosit: %11 nötrofil: %15 (ANS*: 1560) %2 eozinofil	0.75	Normal
30 gün/35 1/7 hafta	Göz muayenesi sırasında ağır apne	7580	41	215000	%73 lenfosit %12 monosit % 5 eozinofil %10 nötrofil (ANS: 758)	13.04	Normal
7 gün/40 1/7	Semptom yok	13170	29	351000	lenfosit: %72 monosit: %11 nötrofil: %15 (ANS: 1975) eozinofil: % 1 bazofil: % 1	3.3	Normal
14 gün/39 hafta	Emerken yorulma	7500	33	325000	lenfosit: %56 monosit: %13 bazofil: %1 eozinofil: %3 nötrofil: %27 (ANS: 2000)	0.2	Normal
12 gün/41 4/7 hafta	Yüksek ateş, burun tıkanıklığı, öksürük	11190	46	402000	lenfosit: %39 monosit: %10 nötrofil: %51 (ANS: 5700)	4.09	Bilateral retikulonoduler infiltrasyon

Kısaltmalar: *ANS: Absolü nötrofil sayısı