

H1N1: KLİNİK GÖRÜNÜMLER

Neşe SALTOĞLU, İlker İnanç BALKAN

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
saltoglu.nese@gmail.com

ÖZET

Yeni influenza A (H1N1) virus mevsimsel influenza virusa benzer semptomlara neden olur. Mevcut pandemi boğaz ağrısı, kas ağrısı, baş ağrısı, ateş, halsizlik, öksürük, nadiren ishal ve kusma gibi basit semptomlarla seyreder. H1N1 virus hafif dereceden, şiddetli ve ölümlü sonuçlanabilen farklı derecede klinik seyire yol açabilir. Özellikle gebeler, obezler, 5 yaş altı çocuklar, 65 yaş üzeri yaşlılar, kronik hastalığı olan çocuk ve erişkinler ile immunosüpresif hastalar H1N1 virus komplikasyonları için risk altındadırlar. Sıklıkla predispozan bir hastalığı olanda şiddetli hastalık ve ölüm görülmesine rağmen H1N1 influenza sağlıklı kişiler de risk altındadırlar. Pnömoni ve solunum yetersizliği şiddetli H1N1 influenza enfeksiyonunun en tanınan belirtisidir. Şiddetli hastalığın diğer göstergeleri böbrek yetmezliği, miyokardit, çoklu organ yetmezliği olarak belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: H1N1 virus, klinik görünüm, şiddetli hastalık

SUMMARY

H1N1: Clinical Presentations

Novel influenza A (H1N1) virus causes symptoms similar to seasonal influenza virus. The current pandemic often presents with mild symptoms such as sore throat, myalgia, chills, headache, fever, malaise, cough and less frequently diarrhea and vomiting. H1N1 virus results in various degrees infection, ranging from mild to severe to fatal. Especially pregnant women, children age <5 years, persons age >65 years, adults/children who have chronic disorders, obesity and immunosuppressive patients are at increased risk for H1N1 virus complications. Although a number of the patients have predisposing conditions, healthy persons are also at risk for illness and death from H1N1 influenza. Pneumonia and respiratory failure are the most common manifestations of severe H1N1 influenza infection. The other manifestations of severe disease are determined as renal failure, myocarditis and multiorgan dysfunction.

Keywords: clinical features, H1N1 virus, severe disease

2009 ilkbaharında Meksika Verokruz'da yeni bir influenza türü ile ilişkili önce Amerika'ya ve sonrasında dünyanın her yerine yayılan bir virus tanımlanmıştır⁽⁸⁾. Bu yeni virus insan influenza, domuz influenza, kuş influenza ve Avrupa-Asya domuz influenza gibi 4 farklı genetik elementin gen karışımı ile ortaya çıkmıştır⁽³⁾. Hastalığın çok hızlı bir şekilde yayılması nedeni ile CDC olgu tanımlamaları ve tanı testleri ile ilgili belirlemeleri yapmıştır. Dünya Sağlık Örgütü kısa sürede pandemi seviyesini faz 6'ya çıkartmıştır⁽¹⁰⁾.

Yeni influenza'yı mevsimsel gripten ayıracak özel bir görüntü saptanmamış olup H1N1'in klinik semptomları mevsimsel influenzaya ben-

zerdir. Ateş, yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı gibi semptomlar görülür⁽⁴⁾. Özellikle çocuk yaş grubunda mevsimsel influenzadan farklı olarak ishal, kusma tanımlanmıştır. Ayrıca mevsimsel influenzadan farklı olarak hastada lökopeni var ise beraberinde relatif lenfopeni/trombositopeni görülebilir⁽³⁾.

Domuz gribinde klinik spektrum geniş olup ateş var ya da yok, hafif solunum yolu enfeksiyonundan altta yatan durumun alevlenmesine kadar giden bir klinik tablo görülür⁽⁷⁾. Küçük çocuklar solunum semptomları olmaksızın ateş ve letarji ile başvurabilirler⁽¹¹⁾. Domuz gribinde konjunktivit, parotit, hemofagositik

sendrom nadirdir. Şiddetli infeksiyon akut solunum yolu yetmezliğine neden olan viral pnömoni, multipl organ disfonksiyonu ve ölümlle sonuçlanabilir⁽⁷⁾. Dispne, taşipne, hipoksi, sık soluk alma gibi pnömoninin klinik ve/veya radyolojik bulguları, ensefalopati gibi merkezi sinir sistemi bulguları, şiddetli dehidratasyon, böbrek yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, septik şok, miyokardit, rabdomyoliz gibi bulgular şiddetli infeksiyon lehine bulgular olarak alınmalıdır^(7,11). Meksika’da Mart-Nisan 2009 arası yatan 98 hastadan, H1N1 olarak belirlenen 18 yatan hastanın yarısından çoğunda mekanik ventilasyona gereksinim olmuştur⁽⁹⁾. Hastaların yarısında belirlenmiş altta yatan bir hastalık saptanmıştır.

Gebeler, altta yatan hastalığı olanlar, ciddi ve komplike H1N1 influenza infeksiyonu için risk grubudur. Mevsimsel influenzadan farklı olarak obezler de önemli bir risk grubunu oluşturur. Çoğu infeksiyon genellikle genç, sağlıklı kişilerde görülmesine rağmen şiddetli infeksiyon genellikle en azından bir risk faktörü olanlarda görülür⁽⁴⁾. H1N1 ile şiddetli ve komplike infeksiyon gelişmesi diyabet gibi metabolik hastalık, obezite, kardiyovasküler hastalık, altta yatan kronik hastalığın alevlenmesi, astım, kronik böbrek yetmezliği, hepatik yetmezlik, hematolojik hastalık immunosüpresif hastalar, HIV hastaları, solunum fonksiyonları baskılanmış, aspirasyon riski olan ya da hastaneye yatışı gerektiren herhangi bir olguda gözlenebilir.

Çin’de pandemik influenza infeksiyonunun sonuçları değerlendirildiğinde 426 hastada ortalama yaş 23, hastaların % 54’ü erkek olarak bulunmuştur. En sık semptomlar hastaların % 67’sinde ateş, % 70’inde öksürük olarak, ortalama inkübasyon süresi 2 gün, ortalama ateş süresi 3 gün olarak belirlenmiştir. Bulantı, kusma, ishal önceden bildirildiğinden daha düşük bulunmuştur⁽²⁾. Lenfopeni erişkin ve çocuklarda % 68 ve % 92 oranında saptanmış ve 7 gün içerisinde düzelmiştir. Trombositopeni gözlenmemiştir. Hipokalemi hastaların % 25’inde saptanmıştır⁽²⁾.

Bir başka çalışmada Osaka’da aynı okuldan altta yatan hastalığı olmayan 171 olgu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Klinik semptomlar hafif ve mevsimsel influenzaya benzer olmuş, ateş, öksürük

ve boğaz ağrısı en sık semptomlar olarak belirlenmiştir.

H1N1 ile hastalığın diğer belirtileri böbrek yetersizliği, rabdomyoliz, miyokardit, çoklu organ yetmezliği gibi durumlardır⁽¹¹⁾. Mevsimsel influenzaya benzer şekilde dehidratasyon, altta yatan kronik akciğer hastalığının alevlenmesi, ensefalopati gibi komplikasyonlar da tanımlanmıştır⁽⁴⁾.

Domuz gribinde inkübasyon süresi 1-7 gündür. H1N1 sıklıkla genç yetişkinlerde görülür. H1N1 virus global olarak yayıldığında İspanyol gribi ve H5N1’den farklı olarak hafif-orta şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Çoğunlukla da hastalık hafif seyirli olmuştur^(2,8). Ölüm oranının çok yüksek olmayışının nedeni hastalığın farklı yaş gruplarına yayılması olarak düşünülmüştür.

29.10.2009 ile 29.01.2010 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde “doğru-lanmış influenza A (H1N1)” tanısı ile yatırılarak izlenen 34 erişkin olguya ait epidemiyolojik, klinik özellikler Tablo 1’de gösterilmiştir. Olguların 7’si YBÜ’nde izlenmiş, 5’inde mekanik ventilasyon uygulanmış, ölen 5 olgunun ikisinde komplike diyabet, birinde selektif IgA eksikliği saptanmıştır (yayınlanmamış veri).

Tablo 1. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde H1N1 tanısı alan 34 hastanın demografik özellikleri, klinik semptom ve bulguları.

Erkek	13	% 38
Kadın	21	% 62
Ortalama yaş (18-82)	41.91	
Risk faktörü bulunan hastalar	24 (24 hastada toplam 29 risk faktörü)	% 71
Ortalama ateş (°C)	38.6	
Ortalama ateş süresi (1-25 gün)	4	
Hipotermi	1	% 3
Öksürük	32	% 94
Dispne	18	% 53
Pnömoni (Radyolojik bulgular ile)	17	% 50
Ventilatör gereksinimi	5	% 15
Boğaz ağrısı	15	% 44
Boğazda yanma (n*:28)	7	% 25
Burun akıntısı (n:27)	9	% 33
Halsizlik (n:28)	22	% 79
Baş ağrısı (n:26)	14	% 54
Kas ağrısı (n:28)	21	% 75
Eklem ağrısı (n:28)	9	% 32
Bulantı (n:28)	10	% 36
Kusma (n:28)	5	% 18
İshal (n:28)	5	% 18

*Sorgulanan semptom ile ilgili bilgi alınabilen hasta sayısı.

New York çalışmasında çocuk olguların % 95'inde 38°C üzerinde ateş, öksürük ve/veya boğaz ağrısı şikayeti görülmüştür. Çocuklarda ateş 7 güne kadar görülebilmektedir. Küçük çocuklar ile immünsüprese gruplarda virusun sekresyonlarla atılımı diğer gruplardan uzun sürmüştür. Nekrotizan veya ampiyemin eşlik edebildiği pnömoni en önemli komplikasyon olarak belirlenmiştir.

Gebelik döneminde H1N1 virusu ile infeksiyon geliştiğinde hem anne hem de bebek risk altındadır. Gebelerde öksürük ve/veya nefes darlığı, gebe olmayanlardan daha sıktır. 1918 pandemisinde bebek kaybı % 52 oranında, daha önceki pandemilerde annede ölüm % 27-45 oranında bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Gebelerde daha çok kardiyopulmoner hastalık ve akut solunum yolu yetmezliği, şiddetli solunum sıkıntısı nedenleri ile hastaneye yatış söz konusudur. Altta yatan astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, immünsüpresif hastalık, diabet veya kalp hastalıkları gibi durumlar istenmeyen sonuçları artırır. Gebeliğin dönemi de hastalığın seyrinde önemlidir. Termde olan gebeler postpartum dönem ve term öncesi dönemlere göre 5 kat daha yüksek oranda hastaneye yatarlar. CDC verilerine göre Haziran 2009 öncesi hastaneye yatan 34 gebenin 31'i olası, 3'ü doğrulanmış olgu, yatış süresi 2-15 gün arasında olmuştur. Bunların 3'ü YBÜ'nde izlenmiştir, 6'sı doğrulanmış veya şüpheli pnömonidir⁽¹⁰⁾. Hastaneye yatış oranı gebelerde normal popülasyondan 4 kat yüksek bulunmuştur. Gözlenen 6 ölümün 4'ü son trimestirdeki gebeler olmuştur. Sıklıkla primer viral pnömoni, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği bildirilmiştir. Bununla birlikte, gebelik sekonder bakteriyel infeksiyon gelişimi, miyokardit, renal yetmezlik, rabdomiyoliz, altta yatan astım gibi hastalığın kötüleşmesi için risk faktörüdür⁽¹⁰⁾.

Fetusla ilgili etkiler

Maternal influenza infeksiyonunun bebek üzerindeki etkisi iyi anlaşılmamıştır. Viremi nadir görüldüğü için bebeğin infekte olması da nadirdir. En sık spontan abortus ve erken doğum gözlenmiştir. Özellikle pnömoni ile komplike olan olgularda erken doğum daha sıktır⁽¹⁰⁾. Barak ve ark.⁽¹⁾ tarafından H1N1 infeksiyonu ile düşük

doğum ağırlıklı bir bebek olgusu bildirilmiştir.

H1N1 virusla ilişkili olarak tüm olguların % 10'undan azında hastaneye yatış bildirilmiştir. Mevsimsel gripte hastaneye yatan olgular daha çok yaşlılar ile altta yatan hastalığı olanlar iken, H1N1 için 60 yaş üzeri hastaların yaklaşık % 2'sinde yatış gerekmiştir. Olası neden bu yaş grubunda önceki geçirilmiş infeksiyona ait antikorların varlığı olarak düşünülmüştür.

Amerika ve Kanada'da olguların % 2-5'i, Meksika'da % 6'sı yatırılarak izlenmiştir⁽⁷⁾. Avrupa'da hastaneye yatan olguların % 80'i 30 yaş altında saptanmıştır. Kaliforniada H1N1 için yaş ortalaması 17, yatan hastalarda 26, ölen olgularda 45 yaş olarak değerlendirilmiştir⁽⁸⁾. Ölümünün çoğu 40 yaş üzeri olarak bildirilmiştir. Meksika salgınında multifokal infiltratlarla şiddetli pnömonisi olan, akut respiratuvar distress sendromuna hızla ilerleyen, multiorgan yetmezliği saptanan olgularda H1N1 ölümle sonuçlanmıştır⁽⁷⁾. Şiddetli hastalık her zaman sekonder bakteriyel infeksiyonla ilişkili bulunmamıştır. ABD'de ölümle sonuçlanan 477 hastanın % 7.5'i 18 yaş altında, bu olguların % 67'si altta yatan hastalığı olan, % 19'u ise beş yaş altında çocuklar olarak belirlenmiştir. Beş yaş altında olup ölümle sonuçlanan 8 olguda altta yatan bir sorun belirlenmemiştir. Mevsimsel influenza ile ölüm açısından karşılaştırmada altta yatan hastalık H1N1 için mevsimsel influenzadan daha önemli bulunmuştur⁽⁴⁾.

2006 yılına kadar görülen 50 zoonotik domuz gribi infeksiyonunun özellikleri değerlendirildiğinde 37'si sivil, 13'ü askeri personel olan olguların 20'si sağlıklı bulunmuştur. Yine olguların beşi aile içi bulaşa işaret etmekte, olgu fatalite oranı % 14 bulunmuştur. Ölüm nedeni pnömoni, 4'ü viral pnömoni olarak değerlendirilmiştir. Bir olguda mezenterik arter trombozu, peritonit, bir diğer olguda hemofagositik sendroma ilişkin immun sistemde bozulma saptanmıştır. Ölenlerin ikisi önceden sağlıklı olgulardır⁽⁶⁾.

Yüksek ateş, miyalji şikayeti olan erişkin hastalarda H1N1 için hızlı test, solunum yolu panel test, RT-PCR test pozitifliği gibi bir ya da daha fazla test pozitif bulunduğu tanı laboratuvar bazlı kesin olgu olarak düşünülür. Test sonucu negatif olup da klinik bulguları bulunan

hasta başka nedenle açıklanamayan lenfopeni, trombositopeni, artmış CPK varlığında olası olgu kabul edilmektedir⁽³⁾.

İnfluenza benzeri hastalıkta olgunun doğrulanması ya real-time revers traskriptaz PCR ve/veya kültür ile yapılmaktadır. Önerilen materyal nazofarenjiyal örnek, nazal aspirat, veya nazofarenjiyal ile orofarinjiyal örneklerin kombinasyonudur⁽⁴⁾. Domuz gribi için RT-PCR CDC tarafından geliştirilmiştir. Ancak çok fazla sayıda olguya yapılmak zorunda kalınması nedeni ile kullanımı sağlık yetkililerince kısıtlanmıştır⁽³⁾. Bu nedenle hızlı tanı testleri gündeme gelmiştir. Hızlı influenza tanı testleri şüpheli olgular için yararlı olabilir, ancak duyarlılığı (% 10-70 arasında) değişkendir. Hastaların % 30'unda yanlış negatif sonuçlar alınması nedenleri ile tek başına hastalığın yönetimi için yeterli olamamaktadır. Aynı şekilde immunfloresan teknik de yanıltıcı negatif sonuçlar nedeni ile tanısal test olarak uygun değildir⁽⁴⁾.

Pandemi sırasında bir üniversite hastanesi tarafından hızlı influenza testi negatif, ancak H1N1 pnömoni şüpheli hastalar için kullanılabilecek klinik ve laboratuvar değerlendirmeye dayalı bir skora sistemi geliştirilmiştir. Bu skora sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tedavi

H1N1 enfeksiyonu ile karşılaşmış çoğu olgu komplike değildir. Bu nedenle hastaneye yatış ve antiviral tedavi çoğu olguda gerekli değildir. Destek tedavi yaklaşımı oral hidras-

yon, gereğinde antipiretiklerin kullanımı şeklindedir. Salisilatlar 18 yaş altında Reye riski nedeniyle önerilmemelidir. Antiviral tedavide nörominidaz inhibitörleri oseltamivir ve zanamivir tercih edilir. Zanamivir 5 yaş üzerinde endikedir. Oseltamivire 21 olguda direnç saptanmış iken zanamivire direnç bulunmamıştır. Oseltamivire dirençli olan bu olgular temas sonrası uzun süre oseltamivir profilaksisi veya tedavisi alan, bağışıklığı baskılanmış hastalardır. Dünya Sağlık Örgütü oseltamiviri ilk seçenek olarak önermiştir. Tedavi şiddetli enfeksiyonu olan olgulara önerilmiştir. Tedavi ayrıca şüpheli ya da doğrulanmış influenza enfeksiyonu olan 2 yaş altı çocuklar, gebeler, 65 yaş üzeri olanlar, kronik altta yatan hastalığı olan yukarıda bahsedilmiş olgulara, 19 yaş altında uzun süreli salisilat alan hastalara verilmelidir. H1N1 için 2 yaş altı önemli bir risk grubudur. Bunların dışındaki gruplar için tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Antiviral tedavinin ilk 48 saat içerisinde başlanması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Barak S, Kushnir A, Chulski E: Influenza A/H1N1 virus in very low-birth-weight premature infant: Case report, Am J Perinatol 2010, Jan 21 epub ahead of print.
2. Cao B, Li XW, Mao Y et al and National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China: Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus

Tablo 2. Pnömoni tanısı ile hastanede yatan, H1N1 test sonucu negatif olan hastalarda domuz gribi tanı skora sistemi (Winthrop Üniversitesi skora sistemi).⁽³⁾

İnfluenzaya benzer hastalığı olan, ateş >38.9°C ve fokal/segmental lobar infiltratı olmayan hastada +aşağıdaki bulgular:

Şiddetli miyalji	+5 puan
Relatif lenfopeni (Başka şekilde açıklanamayan)	+5
Artmış CPK (Başka şekilde açıklanamayan)	+5
Artmış transaminaz (AST, ALT)	+2
Trombositopeni (Başka şekilde açıklanamayan)	+2

H1N1 pnömoni tanısına karşı kanıtlar

Relatif bradikardi (Başka şekilde açıklanamayan)	-5
Sadece lökopeni (Başka şekilde açıklanamayan)	-2
Atipik lenfositler	-1
Artmış serum ferritin düzeyi (>2 N)	-5
Hipofosfatemi (Başka şekilde açıklanamayan)	-3

Domuz gribi tanısı puan skoru

Yüksek olasılıkla H1N1 pnömonisi	Maksimum skor: 19
Olası H1N1 pnömonisi	>15
H1N1 pnömonisi değil	10-15
	<10

- infection in China, *N Engl J Med* 2009;361(26): 2507-17.
3. Cunha BA, Syed U, Stroll S, Mickail N, Laguerre M: Winthrop-University Hospital Infectious Disease Division's swine influenza (H1N1) pneumonia diagnostic weighted point score system for hospitalized adults with influenza-like illnesses (ILIs) and negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs), *Heart Lung* 2009;38(6):534-8.
 4. Jain R, Goldman RD: Novel influenza A (H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management, *Pediatr Emerg Care* 2009;25(11):791-6.
 5. Komiya N, Gu Y, Kamiya H et al: Clinical features of cases of influenza A (H1N1)v in Osaka prefecture, Japan, May 2009, *Euro Surveill* 2009;14(29):pii 19272.
 6. 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.
 7. 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(3):169-73.
 8. Peiris JS, Tu WW, Yen HL: A novel H1N1 virus causes the first pandemic of the 21st century, *Eur J Immunol* 2009;39(11):2946-54.
 9. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S et al and INER Working Group on Influenza: Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico, *N Engl J Med* 2009;361(7):680-9.
 10. Satpathy HK, Lindsay M, Kawwass JF: Novel H1N1 virus infection and pregnancy, *Postgrad Med* 2009;121(6):106-12.
 11. Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK: Swine origin influenza (swine flu), *Indian J Pediatr* 2009;76(8): 833-41.