

Pandemik İnfluenza A (H1N1) 2009 Virüsü ve Klinik Tecrübemiz

Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus and Clinical Experience

Özlem SELVİ CAN¹, Necmettin ÜNAL¹, Osman MEMİKOĞLU², Melek TULUNAY¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Division of Intensive Care, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

ÖZET

2009 yılının Mart ayı sonunda Meksika'da H1N1 influenza A virüsü salgını başladı. Kısa süre içerisinde önce komşu ülkelere sonrada tüm dünyada olgular gözlenmeye başlandı. Haziran 2009 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pandemik alarm seviyesini en üst seviye olan Evre 6'ya yükseltti. Evre 6; kıtalar arası (en az 2 kıta) bir salgını ifade etmektedir. Bu derlemede pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsünün neden olduğu infeksiyonun genel özellikleri gözden geçirilmiş, üçüncü düzey bir yoğun bakıma kabul edilerek tedavi edilen ağır H1N1 olgularına ait veriler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza A virüsü, H1N1 subtipi, Pandemiler, Yoğun bakım.

Geliş Tarihi: 01/02/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 10/02/2010

ABSTRACT

In late March 2009 an outbreak of H1N1 influenza A virus was started. It has rapidly spreaded neighbouring countries then subsequent cases observed worldwide. In June 2009 the World Health Organization (WHO) raised its pandemic alert level to the highest level, phase 6. Phase 6 indicates widespread community transmission on continents (at least two). In this review characteristic properties of pandemic influenza A virus infection overviewed and the severe cases who admitted to third level intensive care unit were summarized.

Key Words: Influenza A virus, H1N1 subtype, Pandemics, Critical care.

Received: 01/02/2010 • Accepted: 10/02/2010



2009 yılının Mart ayı sonu-Nisan ayı başında Meksika'da, H1N1 influenza A virüsü salgını başladı. Kısa süre içerisinde önce komşu ülkelerde, sonra da hava taşımacılığı nedeniyle diğer ülkelerde de olgular gözlenmeye başlandı. 2009 yılı Haziran ortalarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pandemik alarm seviyesini en üst seviye olan evre 6'ya yükseltti (1-3). Evre 6; kıtalararası (en az iki kıta) bir salgını ifade etmektedir. Bu derlemede pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsünün neden olduğu infeksiyonun genel özellikleri gözden geçirilmiş, üçüncü düzey bir yoğun bakıma kabul edilerek tedavi edilen ağır H1N1 olgularına ait veriler özetlenmiştir.

GENEL ÖZELLİKLER

Pandemik virüs olarak tanımlanan virüsün en önemli özelliği toplumun bu yeni virüs ile daha önce karşılaşmamış olması ve bu virüs ile oluşacak infeksiyona duyarlı olmasıdır. Pandemik influenza virüslerinin en önemli özellikleri mevsimsel influenzaya göre yüksek atak hızı ve bulaşıcılığının daha fazla olmasıdır. Yeni H1N1 pandemisinin önemli özelliği, mevsimsel gribin aksine genç erişkin ve risk faktörü olmayan hastalarda da ağır infeksiyona neden olabilmesidir. Bugün için hastalık genel olarak mevsimsel grip gibi hafif semptomlarla seyretmekle birlikte, altta yatan hastalığı olanlarda ve gebelerde daha ciddi klinik tabloya neden olmaktadır.

H1N1 ile gelişen grip gibi görülen başlıca hastalık bulguları mevsimsel gripteki gibi yüksek ateş, kuru öksürük, boğazda yanma, halsizlik, yaygın kas ve eklem ağrısı, baş ağrısı ve daha az olmakla birlikte mevsimsel grip gibi rastlamadığımız bulantı, kusma ve ishal gibi bulgulara da neden olabilmektedir. Hastalar klinik bulguların ortaya çıkmasından bir gün önce ve bulgular ortaya çıktıktan bir hafta sonra hastalığı bulaştırabilirler. Küçük çocuklarda bu süre biraz daha uzun olabilir. Genellikle destek tedavisi ve istirahat yeterlidir. Hastalığın ağır seyrettiği hastalarda veya altta yatan risk faktörü olanlarda ise genellikle antiviral tedavi ve yoğun bakım gereksinimi doğar.

2009 yılında pandemiye neden olan H1N1 influenza A virüsü, genetik yapısını oluşturan dört zincirin ikisini domuz, birini insan, birini de kuş influenza virüsünden almaktadır. Genetik yapısı

nın çoğunu domuz influenza virüsünden aldığı için virüse "swine influenza virüs A/California/04/2009 A (H1N1)" ve yaptığı infeksiyona da "domuz gribi" denilmektedir. İnfluenza virüsü, domuzlarda ilk kez 1918-1919 salgınında hastalığa neden olmuştur. Virüs ilk kez 1974 yılında insandan izole edilmiş ve 1976 yılında ilk kez insanlarda ölümlere neden olmuştur. 1958-2005 yılları arasında gözlenen 44 olgunun çoğunun domuzla temas hikayesi bulunmaktadır ve bunların %17'si fatal seyretmiştir (4).

Günümüzde halen Amerika ve Avrupa'da sirküle eden influenza virüslerinin %99'u pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsüdür. Aralık 2009 tarihi itibarıyla pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsünün aktivasyonu Kuzey Amerika, Avrupa'nın doğusu, kuzeyi ve batısında artık azalma eğilimine girmişken, Avrupa'nın orta ve güneydoğu kesimleri ile Asya'nın orta ve güneyinde artmaya devam etmektedir, güney yarım kürede ise çok düşük oranda seyretmektedir (5,6).

Pandemik H1N1 influenza A infeksiyonunun etkilediği kişi sayısı DSÖ tarafından periyodik olarak ilan edilmektedir, ancak muhtemelen gerçek sayı bildirilenin kat kat üzerindedir. DSÖ verilerine göre Ocak 2010 tarihinin başı itibarıyla tüm dünyada yaklaşık 13.000 ölüm meydana gelmiştir. Ölümün kıtalara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir (7). Türkiye'de domuz gribinden ilk ölüm 25 Ekim 2009 tarihinde genç erişkin bir sağlık çalışanında meydana gelmiştir ve 15 Aralık 2009 ta-

Tablo 1. DSÖ ofislerine bildirilen pandemik (H1N1) 2009 ölüm sayısı (03 Ocak 2010)

Bölgeler	Kümülatif toplam Ölüm
DSÖ Afrika Bölge Ofisi (AFRO)	131
DSÖ Amerika Bölge Ofisi (AMRO)	En az 6880
DSÖ Doğu Akdeniz Bölge Ofisi (EMRO)	708
DSÖ Avrupa Bölge Ofisi (EURO)	En az 2554
DSÖ Güneydoğu Asya Bölge Ofisi (SEARO)	1165
DSÖ Batı Pasifik Bölge Ofisi (WPRO)	1361
Genel toplam	En az 12.799

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü.

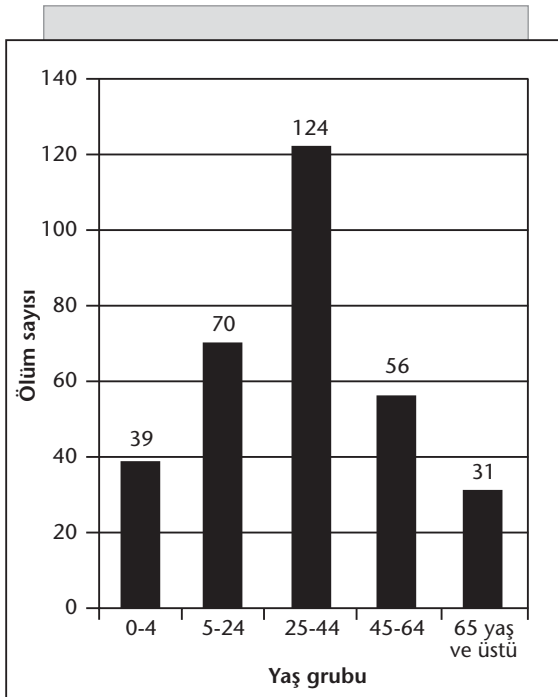
rihi itibarıyla ülkemizde toplam 415 ölüm olmuştur. Ülkemizdeki 6 Aralık 2009 tarihi itibarıyla ölümlerin yaşlara göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir (8). Grip pandemisi süreci halen devam etmesine rağmen ülkemizin de içinde bulunduğu birçok ülkede hastalığın aktivitesinin azalma eğiliminde olduğu dikkati çekmektedir.

“Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” rakamlarına göre laboratuvar testiyle doğrulanan her 100.000 olgunun %22.9'u 0-4 yaş, %26.7'si 5-27 yaş, %6.97'si 25-49 yaş, %3.9'u 50-64 yaş arasında olup, %1.3'ü 65 yaş veya üzerindedir (9). Hastaneye yatarak tedavi olan olguların yaklaşık yarısını 5-49 yaş arasındaki hastalar oluşturmaktadır ve ölümlerin yaklaşık %65'i 25 yaş ve üzerindeki hastalarda gerçekleşmiştir (10).

TANIMLAMALAR

CDC, virüsün neden olduğu hastalık ve risk gruplarını şu şekilde sınıflamaktadır (11):

Grip benzeri hastalık olgusu: İnfluenza dışında bilinen bir sebep olmaksızın öksürük ve boğaz ağrısı ile birlikte ateşin 37.8°C'nin (100°F) üzerinde olduğu olgu.



Şekil 1. Pandemik influenzaya bağlı ölümlerin yaş gruplarına göre dağılımı (19 Ekim-6 Aralık 2009, Türkiye) (n= 320).

Pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsü kanıtlanmış olgu: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da kültür gibi bir laboratuvar testiyle hastalığı doğrulanmış bir grip benzeri hastalık olgusu.

Pandemik influenza A (H1N1) 2009 olgusu: Laboratuvar testiyle kanıtlanmamış olmakla birlikte grip benzeri hastalık semptomları ve epidemiyolojik bağlantısı olan olgu.

Yüksek risk grupları: Pandemik H1N1 influenza A için yüksek risk taşıyan olgular. Bu olgular mevsimsel griple benzerlik gösterirler ve aşağıdaki özelliklere sahiptirler.

1. Beş yaş altı çocuklar, özellikle iki yaş altındakiler,
2. Altmış beş yaş ve üzerindekiiler,
3. Gebeler ve postpartum iki haftaya kadar olan kadınlar,
4. Uzun süreli aspirin tedavisi alan 19 yaş altında olanlar (bu kişiler influenza infeksiyonu sonrası Reye sendromu riski altındadırlar),
5. Kronik medikal hastalığı olanlar:
 - Astımın da dahil olduğu kronik akciğer hastalığı olanlar (özellikle son bir yıldır sistemik glukokortikoid kullananlar),
 - Kardiyovasküler hastalık (izole hipertansiyon hariç),
 - Aktif malignite,
 - Kronik böbrek yetmezliği,
 - Kronik karaciğer hastalığı,
 - Diabetes mellitus,
 - Orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatiler,
 - İmmünsüpresyon, organ veya hematopoietik hücre nakli, insan immünyetmezlik virüsü infeksiyonu, immünsüpresanla tedavi edilen inflamatuvar hastalıklar,
 - Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, psöriyatik hastalıklar, antifosfolipid sendromu, skleroderma, vaskülitler, artritler ve sarkoidoz,
 - Bilişsel disfonksiyon, spinal kord hasarı, nöbet bozukluğu, serebral palsi, nöromusküler bozukluklar,

• Obezite (beden kitle indeksi $> 35 \text{ kg/cm}^2$) mevsimsel grip için bir risk faktörü değilken altta yatan başka bir risk faktörü olmayan bu grup hastalarda, pandemik H1N1 influenza A virüs enfeksiyonu pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi ağır klinik tabloda seyretmiştir.

Bununla beraber ABD'de pandemik H1N1 influenza A enfeksiyonundan sonra hastaneye yatarak tedavi olması gereken çocukların %40'ında, erişkinlerin ise %20'sinde herhangi bir risk faktörüne rastlanmamıştır (12).

HASTALIK ŞİDDETİ

CDC virüsün neden olduğu hastalık şiddetini şu şekilde sınıflamaktadır (13):

Hafif veya orta derecede hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, rinore, kas ağrısı, üşüme, kırgınlık ve bazen ishal ve bulantıyla birlikte olan hastalık. Nefes darlığı ve kronik sağlık problemlerinde önemli bir değişiklik görülmez.

İlerleyici hastalık: Tipik semptomlara ilaveten göğüs ağrısı, oksijenizasyon kusuru (takipne, hipoksi), kardiyopulmoner yetmezlik (hipotansiyon), santral sinir sistemi (SSS) bozuklukları (mental durum değişiklikleri, konfüzyon), ciddi dehidratasyon ve kronik hastalıkların alevlenmesi [astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve diğer kardiyak problemler] ile birlikte seyreden hastalık.

Ağır veya komplike hastalık: Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle oksijen desteği gerektiren hipoksi, mekanik ventilasyon gereksinimi, göğüs grafisinde anormallikler, SSS bulguları (ensefalit), hipotansiyona bağlı komplikasyonlar (şok, organ yetmezliği), miyokardit, rabdomiyoliz, sekonder bakteriyel enfeksiyona ait klinik ve laboratuvar bulgularıyla seyreden hastalık.

Kaliforniya'dan bildirilen bir raporda doğrulanmış ya da yüksek olasılıkla pandemik H1N1 influenza A enfeksiyonu olan 553 hastanın %37'sinin kronik akciğer hastalığı, %17'sinin immünyetmezliğe neden olan bir durumu, %17'sinin kardiyak hastalığı, %17'sinin gebeliği, %13'ünün obezitesi, %13'ünün ise diabetes mellitusu olduğu saptanmıştır (14).

ABD'den bildirilen bir başka raporda ise hastaneye yatarak tedavi gören hastaların %70'inde altta yatan bir nedenin mevcut olduğu görülmüştür (15).

BULAŞ

İnfluenza virüsü infekte kişinin solunum yolu sekresyonlarında bulunur. İnsandan insana bulaş hasta kişinin öksürmesi ve hapşırması sırasında saçılan partiküllerin direkt alınmasıyla olabileceği gibi solunum partikülleriyle infekte olan temas yüzeylerinden indirekt yolla da olabilir. Solunum yolu sekresyonlarına ilaveten infekte kişinin diğer vücut sekresyonları da (örn. dışkı) potansiyel olarak infektidir. İnfluenza virüsleri cansız yüzeylerde, ortamın ısı ve nem durumuna göre 48 saate kadar canlılığını koruyabilmektedir.

Daha önceki domuz gribi salgılarının aksine son salgıda insandan insana bulaş oranı artmıştır. Pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsünün mevsimsel gribe göre bulaşabilirlik riski de daha yüksektir (16).

TANI

Ülkemizde domuz gribi tanısı için testler resmi olarak Ankara'da Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Viroloji Laboratuvarında (58 il) ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Viroloji Laboratuvarında (23 il) yapılmaktadır (17).

Nazofarengeal veya nazal/boğaz sürüntü örnekleri özel eküvyon çubukları yardımıyla alındıktan sonra viral transport vasatı içerisine konularak bekletilmeden uygun taşıyıcı kap içerisinde, soğuk zincir ve biyogüvenlik kurallarına uygun olarak, hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırılmalıdır (Ulusal İnfluenza Merkezi hasta bilgi formu eksiksiz olarak doldurulmalıdır).

Laboratuvara ulaşan örnekler uygun hazırlık işlemlerinden sonra influenza virüsünün konserve gen bölgesi hedef alınarak gerçekleştirilen ve influenza A/influenza B virüslerini tespit etmeye yönelik PCR ile test edilmektedir. İnfluenza A virüsü tespit edilen örneklerde mevcut alt tipi belirlemeye yönelik H1, H3 ve H5 primerleri kullanılarak ikinci bir PCR gerçekleştirilmekte ve influenza A virüsünün alt tipi tespit edilmektedir.

İnfluenza A virüslerini tespit etmeye yönelik hızlı antijen testleri domuz influenza virüsünü tespit edebilmekle birlikte söz konusu testlerin du-

yarlılıkları düşüktür ve yanlış negatif sonuç verebilir. Ayrıca, mevsimsel influenza A ile domuz influenza virüsü ayırımı yapılamadığından ileri tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

İNKÜBASYON PERİYODU, HASTANEDE ve EVDE HASTALARIN İZOLASYONU, KORUNMA

Virüsün yayılımı semptomlar ortaya çıkmadan bir gün önce başlar ve immünyetmezliği olmayan bir kişide beş-yedi gün sürebilir. Çocuklarda, yaşlılarda ve kronik hastalığı olanlarda bu süre biraz daha uzayabilir. Bir çalışmada ateş düştükten sonra gerçek zamanlı revers transkriptaz-PCR sonuçları ortalama üç günde negatifleşirken, hastaların %88'inde beş gün, %96'sında yedi gün içerisinde negatifleşmiştir.

Hastanede yatan pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsü doğrulanmış ya da büyük olasılıkla pozitif olması beklenen hastalarda, izolasyon önlemleri semptomların ortaya çıkmasından bir hafta sonrasına ya da ateşsiz geçirilen 24 saat sonrasına kadar devam ettirilmelidir. Çocuk ya da immünkompromize hastalarda bu süre daha uzun olmalı, hatta semptomlar geçip PCR testi negatif olana kadar devam edilmelidir.

Hastalıktan korunmak için sık sık su ve sabunla ellerin yıkanması, sabun olmayan ortamlarda, varsa, alkol bazlı dezenfektanların kullanılması, gözler, burun ve ağıza elle temastan kaçınılması, öksürük ve hapşırık esnasında ağız ve burnun tek kullanımlık kağıt mendillerle kapatılması ve mendilin çöp kutusuna atılması, mendil yoksa; kolun iç yüzüne hapşırılması, içinde bulunulan mekanların havalandırılması, sık dokunulan eşyaların ve yüzeylerin temiz tutulması, grip belirtileri olan çocukların kreş ya da okula gönderilmeyip evde tutulması ve mümkün olduğunca diğer kişilerle temaslarının sınırlandırılması önerilmektedir.

Hastayla yakın teması olanlar da dahil olmak üzere tüm sağlık çalışanları için korunma amaçlı olarak cerrahi maske kullanılması yeterlidir. Günlük pratikte cerrahi maskeler influenza bulaşını engellemede özel maskeler (N95 veya FFP3) kadar etkilidir. Ancak aerosol oluşturma riski yüksek işlemler (entübasyon, endotrakeal aspirasyon, bronkoskopi, nazofarengeal veya orofarengeal örnek alma işlemi ve kardiyopulmoner resüsitasyon) yapacak kişilerin mutlaka özel maske ve gözlük kullanması gereklidir.

TEDAVİ

Hastalık belirtileri hafif olan ve ilave risk faktörü olmayan hastalar, evde istirahat ederek ve semptomatik tedavi ile takip edilebilirler. Evde genel koruyucu önlemlerin alınması yeterlidir. Hastalık orta ya da ağır seyrediyorsa veya beraberinde risk faktörü varsa hastaneye başvurulmalıdır. Hastaneye yatarak tedavi gerektirenler, progresif, ciddi ve komplike hastalığı olanlarda altta yatan bir hastalık olmasa bile tedaviye en kısa zamanda başlanmalıdır. Bu tür hastalarda antiviral tedaviye erken (< 48 saat) başlanması hastalığın seyrini hafifletecektir. Antiviral tedavinin ağır seyreden olguların sadece %39'unda, hafif seyreden olguların ise %74'ü gibi büyük bir kısmında iki günden önce başladığını gösteren çalışmalara rastlanmaktadır (18).

CDC antiviral tedavi konusunda aşağıdaki önerilerde bulunmaktadır (19):

Hastaneye yatması gereken şüpheli hastalar veya laboratuvarla doğrulanmış hastalığı olanlarda, nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir) ile ampirik antiviral tedaviye hemen başlanmalıdır. Antiviral tedaviye başlanması için laboratuvar sonucunun çıkması beklenmemelidir. Oseltamivir ve zanamivir gebelerde kategori C'dir. Ancak şimdiye kadar bu ilaçların kullanımına bağlı anne ya da bebekle ilgili olumsuz bir sonuç bildirilmemiştir.

Diğer antiviral tedavilere yanıt alınamayan ya da oral yolun ileus, yüksek nazogastrik tüp drenajı gibi nedenlerle kullanılmadığı olgularda, diğer bir nöraminidaz inhibitörü olan peramivirinin intravenöz (IV) yolla kullanımı, laboratuvar olarak doğrulanmış, acil çocuk ve erişkin olgularda "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanmıştır.

Oseltamivir (Tamiflu®), oral yolla kullanılan bir nöraminidaz inhibitörüdür. Pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsü enfeksiyonunda nadir de olsa oseltamivire dirençli sporadik olgu bildirimleri olmuştur. Ancak 2009 H1N1 virüs pandemisinde, yaygın oseltamivir direncine henüz rastlanmamıştır. Avrupa'da 1312 olgu oseltamivir direnci için test edilmiş ve bunların sadece %2'si dirençli bulunmuş, 346 olgunun hepsinin ise zanamivire duyarlı olduğu saptanmıştır (6).

Zanamivir (Relenza®) oral olarak inhale edilen bir nöraminidaz inhibitörüdür. Şimdiye kadar zanamivir direnci bildirilmiş bir pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsü olgusuna rastlanmamıştır. Kronik pulmoner hastalığı olanlarda ve yedi yaş altında zanamivir kullanımı önerilmemektedir. Bu formun nebulizerde veya mekanik ventilatörde kullanımı, içeriğindeki laktozun sistemde obstrüksiyona yol açabilmesi nedeniyle uygun değildir.

Halen üzerinde araştırmaların devam ettiği peramivir, oral veya inhaler yolun kullanımının mümkün olmadığı acil durumlarda ya da diğer antiviral ilaçlara yanıt alınamayan hastalarda IV yolla kullanımına izin verilen tek nöraminidaz inhibitörüdür.

Bu üç antiviral ilacın etkinliğini birbiriyle kıyaslayan klinik çalışmaya rastlanmamıştır. Bu ilaçların kombine kullanımı üst üste binen etki mekanizmaları nedeniyle önerilmemektedir.

Antiviral İlaçlara Bağlı Yan Etkiler

Oseltamivir kullanımı çocuklarda nadiren nöropsikiyatrik bozukluklara, KOAH ya da astımı olanlarda ise zanamivir kullanımı bronkospazma yol açabilmektedir. Antiviral tedaviye bağlı sık görülen diğer yan etkilerin başlıcaları bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı ve kulak çınlamasıdır.

Oseltamivir Dozu

Pnömoni veya ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu olan erişkin hastalarda, enteral absorpsiyonun azalması ve viral replikasyonun yüksek ve uzun süre devam etmesi nedeniyle yüksek doz (günde iki kez 75 mg yerine günde iki kez 150 mg) ve daha uzun süre (beş gün yerine 10 gün) tedavi önerilmektedir. Oseltamivir entübe hastalarda oro/nazogastrik yolla da uygulanabilir.

Semptomlar başladıktan sonra ilk 48 saat içerisinde antiviral tedaviye başlanması daha etkilidir. Bununla birlikte 48 saat geçmiş ve antiviral tedaviye henüz başlanmamış, klinik durumu ağır seyreden hastalarda da, laboratuvar sonucu ile doğrulama beklenmeden antiviral tedaviye hemen başlanmalıdır. Hastaneye yatmamış ancak risk faktörü olan hastalar, evde oseltamivir ya da zanamivir tedavisi alabilirler. Risk faktörü olmayan ancak hastalığı ağır seyreden hastalarda da antiviral te-

daviye hemen başlanmalıdır. Bu ilaçların profilaktik kullanımları ise önerilmemektedir.

Ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak aspirin kullanılmamalı, parasetamol türevi ilaçlar tercih edilmelidir.

AŞI

Aşı; altı ay-50 yaş arası bireyler, risk grubunda olanlar (gebeler, erken dönem lohusalar, kronik hastalığı olanlar, aşırı derecede kilolu olanlar, sağlık çalışanları vb.) başta olmak üzere tüm bireylerle ücretsiz olarak uygulanmaktadır. Aşı uygulaması gönüllülük esasına dayanmaktadır.

DSÖ'nün aşı uzmanlar komitesi tarafından, halen dünyadaki ruhsatlı pandemik H1N1 gribi aşılarının gebelerde uygulanabileceğine ilişkin bir karar verilmiştir. Gebelerde tercihan adjuvansız aşı kullanılmaktadır.

Hastalığı geçirenlere aşığı yaptıranın herhangi bir zararı olmadığı gibi, ek bir yararı da bulunmamaktadır. Aşı, dokuz yaşın altında ve bağışıklık sisteminde yetersizlik olanlara, en az üç hafta ara ile iki doz, 10 yaş ve üzerinde ise tek doz olarak uygulanmaktadır.

PANDEMİK ve MEVSİMSEL İNFLUENZANIN MORTALİTE AÇISINDAN KIYASLANMASI

Dünyada son haftalarda; kuzey ve güney yarım kürenin her ikisinde, influenza aktivitesi bildiren çoğu ülkede tespit edilen influenza A virüslerinin %99'dan fazlasını pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsü oluşturmaktadır. Sadece Çin'de influenza A virüslerinin yaklaşık %10'u mevsimsel A (H1N1) ve A (H3N2)'dir. Sporadik olarak mevsimsel influenza A (H1N1), A (H3N2) ve influenza B virüsü tespiti Kanada, ABD ve bazı Avrupa ülkelerinin de içinde yer aldığı birkaç ülkeden bildirilmektedir.

DSÖ; birçok nedenle pandemik ve mevsimsel influenzanın mortalite açısından kıyaslanmasının doğru olmadığını bildirmektedir. Mevsimsel grip-te mortalite oranı; o yıl olan tüm ölümlerin epideminin olduğu dönemdeki ölümlerle kıyaslanması ile tahmini olarak hesaplanır. Buna karşılık pandemik influenzada DSÖ'nün verdiği rakamlar laboratuvar olarak doğrulanmış ulusal resmi kaynaklardan elde edilen verilerden oluşmaktadır. Ancak

bu rakamlarda pandemiden ölenlerin sayısını; şüphelenilen her olguya test yapılmasının ekonomik olmaması ve genel semptomların pek çok infeksiyon hastalığına benzemesi nedeniyle doktorların aklına gelmemesi nedeniyle gerçeği yansıtmayacaktır. Mevsimsel gripten ölenlerin çoğu ileri yaşta, beraberinde bir veya birkaç altta yatan yandaş hastalığı olan hastalardır. Bu hastalarda mortalite nedeni olarak genellikle altta yatan diğer medikal problemler akla gelir. Pandemik influenza ise mevsimsel griple kıyaslandığında daha genç yaş grubunu etkileyerek bu grup hastanın hastaneye ve yoğun bakıma kabul gerekliliğini artırmıştır. Ancak gerçek rakamlar ve etkiler pandemiden sonraki bir-iki yıl içerisinde ortaya çıkacaktır (20,21).

H1N1 ve YOĞUN BAKIM

Tüm dünyada H1N1 influenza virüs infeksiyonu nedeniyle hastaneye yatarak tedavi gören hastaların %6-25'inde yoğun bakım gereksinimi olmuştur. Yoğun bakım gereksinimi olan hastalar kabaca üç gruba ayrılabilirler;

1. Ciddi gaz değişim bozukluğuna neden olan viral pnömoni,

2. İnvaziv bakteriyel koinfeksiyonun (en sık *Staphylococcus aureus*-metisiline dirençli *S. aureus*'ta dahil, *Streptococcus pneumoniae* ve grup A streptokoklar etkindir) neden olduğu pnömoni ve sepsis,

3. Altta yatan komorbid hastalıkları nedeniyle düşük kardiyopulmoner rezervi olan hastalarda organ disfonksiyonlarının kötüleşmesi sonucunda hastaların yoğun bakıma kabulü gerekebilir. Altta yatan risk faktörü olan hastalarda ya da önceden tamamen sağlıklı olan kişilerde ciddi akciğer hastalığı, sepsis, ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda en yaygın gözlenen klinik tablo; bakteriyel infeksiyonun olmadığı ciddi ARDS ve beraberinde multiorgan yetmezliği tablosudur (22). Yoğun bakım gereksinimi olan hastalar arasında cinsiyet farkı olmazken, mevsimsel influenzadan farklı olarak genellikle genç erişkinlerin (ortalama 40 yaş) yoğun bakıma ihtiyacı olmuştur (18,22,23). Hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir risk faktörü olmazken,

geri kalan hastaların büyük çoğunluğunda altta en az bir risk faktörü saptanmıştır. En sık rastlanan risk faktörü kronik akciğer hastalığı ve obezitedir. Yoğun bakım gereksinimi olan gebeler sıklıkla ikinci-üçüncü trimestir veya postpartum ilk hafta içerisindeki kadınlardır.

Yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortalite yoğun bakımdan yoğun bakıma değişmekle birlikte %15-54 arasındadır (24). Yoğun bakıma kabul edilen olgularda antiviral tedavi, sekonder infeksiyonlar için profilaktik antibiyotikler, noninvasif ya da invaziv olarak akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisiyle uygulanan mekanik ventilasyon tedavisi ve genel destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

DeneySEL ve klinik çalışmalar bakteriyel, H1N1 influenza virüsü ve diğer viral etkenlerle ortaya çıkan disregüle sistemik inflamasyonun, hastalığın ciddiyetini ve seyrini etkileyen patolojik mekanizma olduğunu göstermektedir. Kritik hastalık ve ARDS'de kortikosteroidlerin ve inflamatuvar mediyatörler üzerine etkisi bilinmektedir. ARDS'li hastalarda sistemik inflamasyonun baskılanması homeostazın sağlanması, morbiditenin azaltılması ve yaşam şansının artırılması için şarttır. Uzun süreli düşük-orta dozda glukokortikoid kullanımı inflamatuvar sitokinlerin hücre düzeyinde baskılanmasını sağlamaktadır (25,26). Ağır H1N1 virüs infeksiyonunda en sık rastlanan ölüm nedeni ARDS'dir. Quispine-Laime ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanan çalışma, H1N1 influenza A virüsü pnömonisi ve akut akciğer hasarı-ARDS'si olan 13 hastadan oluşan bir hasta serisinde kombine oseltamivir ve uzun süreli düşük-orta doz kortikosteroid tedavisinin etkilerinin dokümanite edildiği ilk çalışma olarak karşımıza çıkmaktadır (24). Bu çalışmada, ciddi akut akciğer hasarı ya da ARDS gelişen pandemik H1N1 virüsü infeksiyonu olan ve yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda yoğun bakımda kabulde rutin oseltamivir tedavisine uzamış yüksek doz kortikosteroid tedavisi eklenmesinin mortalite ve yoğun bakımda kalış süresini azalttığı saptanmıştır. Çalışmada ciddi ARDS'si olan 13 hastaya, yoğun bakıma kabulden hemen sonra sekiz saatte bir 100 mg hidrokortizon uygulanmış ve tedaviye önceki çalışmalardan farklı olarak daha uzun süre devam edilmiştir. Hidrokortizon tedavisine hasta yoğun ba-

kımdan hatta hastaneden taburcu oluncaya kadar, önce 2 x 100 mg/gün yedi gün, daha sonra 1 x 100 mg/gün yedi gün olacak şekilde uzun süre devam edilmiştir. Bu tedaviye rağmen durumu kötüye giden ve ARDS'si biraz daha ağırlaşan hastalarda hidrokortizon kesilerek metilprednizolona geçilmiş ve sürekli infüzyonla 1 mg/kg/gün 14 gün (60 mg metilprednizolon 300 mg hidrokortizona eş değer dozdur) başlangıç dozunu takiben, 0.5 mg/kg/gün izleyen yedi gün boyunca metilprednizolon uygulanmış (toplam üç hafta) ve takip eden altı günde dozu kademeli olarak azaltılarak metilprednizolon kesilmiştir. Yazarlar bu grup hastalarda 60 mg bolus metilprednizolon dozunu takiben 1-14 günler arası 60 mg/kg/gün, 15-21 günler arası 30 mg/gün, 22-25 günler arası 15 mg/gün, 26-28 günlerde 10 mg/gün sürekli infüzyon önermektedirler. Hastanın ARDS tablosu daha ağırlaşır 1 mg/kg/gün doza çıkarılmasını önermektedirler. Ekstübasyon sonrası sürekli infüzyon yerine günde bölünmüş doz şeklinde tedaviye devam edilebilir.

Geçmişte ARDS'nin erken döneminde veya profilaktik olarak, kısa süreli (24 saat) yüksek doz kortikosteroid tedavisi yaygın kullanım alanı bulmuştur. Ancak daha sonraları ARDS'de özellikle de ARDS'nin erken fazında steroidlerin gaz değişimi ve akciğer mekaniklerini düzeltmediği ve ayrıca sağkalımı da artırmadığı saptandığından bu yaklaşımdan vazgeçilmiştir. Üstelik ARDS'nin erken fazında steroid kullanımının sekonder infeksiyon insidansında artışa yol açtığını gösteren çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenlerle de ARDS'nin erken döneminde kısa süreli yüksek doz steroid tedavisinden vazgeçilmiştir. Bununla beraber son yıllarda ARDS'nin geç döneminde veya persistant ARDS'de steroid uygulanmasının fibrozis gelişmesini önleyerek sağkalımı artırdığını gösteren bazı klinik çalışmalara rastlanmaktadır (27). Daha önce de değinildiği gibi, ARDS'de akciğerlerde inflamasyonun başlaması, gelişimi ve regülasyonunda sitokinler önemli rol oynamaktadır. Günümüzde inflamatuvar sitokinlerin akciğerlerin endotel ve epitel hücrelerini hasarladığı ve fibroblast proliferasyonu ile kollajen depolanmasını artırarak fibrozisi tetiklediği iyi bilinmektedir.

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 (28).

Hangi nedenle gelişmiş olursa olsun ARDS'de mekanik ventilasyon sırasında koruyucu akciğer ventilasyonu yapılması tedavinin köşe taşlarından biridir (29).

Steroid tedavisine ilaveten bu hastalarda aralıklı olarak kültür kontrollerinin yapılarak sekonder infeksiyonların tespiti ve tedavisiyle birlikte çok gerekmedikçe nöromusküler blokerlerden kaçınılması mekanik ventilasyon ve steroide bağlı komplikasyon insidansını azaltacaktır (22,25,26). İntravenöz immünglobulinlerin ve plazmaferezin sepsiste adjuvan tedavide faydalı olabileceğini bildiren yayınlar vardır (28,30-32).

Pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsüne bağlı infeksiyonun ağır seyrettiği olguların %60'ında mekanik ventilatör desteği gerekmiştir. Bu olguların %25'inde ARDS gelişirken, %21'inde ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) gerekmiştir.

Yoğun bakıma kabul edilenlerin %15'inde hastalık mortal seyretmiştir, bu hastaların %94'ünde altta yatan bir risk faktörü vardır (%31 kronik respiratuar hastalık, %28 diabetes mellitus, %34 obezite, %22 kronik kardiyak hastalık, %22 immünsüpresyon, %3 gebelik) (18). Yoğun bakımda ortalama kalış süresi beş gündür. Yoğun bakımda mortal seyreden hastaların ortalama ölüm süreleri yatıştan sonraki ilk dört gündür (0-74 gün). Hastalığın ağır seyrettiği olgularda antiviral tedavi iki günden önce %39'unda başlanmışken, daha hafif seyreden olguların %74'ünde iki günden önce antiviral tedavi başlanmıştır (18).

Avustralya ve Yeni Zelanda'da ciddi ARDS'si olan ($PaO_2/FiO_2 = 56$, pozitif sonlu ekspiratuar basıncı 18 ve akut akciğer hasarı skoru ortalama 3.8) hastalarda; ortalama 10 gün süreyle ECMO kullanılmıştır. Hastaların %71'i yoğun bakımdan taburcu edilebilmiş, ancak %21'i kaybedilmiştir (33).

Kaliforniya'da 94 gebe ve sekiz postpartum kadının incelendiği bir çalışmada; gebelerin %95'inin ikinci-üçüncü trimesterde olduğu, %35'inin de gebelik dışında ilave bir risk faktörü taşıdığı saptanmıştır. Tüm hastaların %8'inde has-

talık mortal seyretmiştir ve dördü acil olmak üzere altı hastaya yoğun bakımda yattıkları süre içerisinde sezaryen yapılması gerekmiştir (34).

H1N1 infeksiyonu olan hastaların akciğer grafileri ile bilgisayarlı tomografi görüntülerini inceleyen bir araştırmada; H1N1 infeksiyonlu hastalar yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır (35). Tüm hastaların yaklaşık yarısında, yoğun bakım ihtiyacı olanların tamamında ilk radyografide patoloji saptanmıştır. En sık gözlenen radyolojik bulgu bilateral nonhomojen konsolidasyondur (%50) ve sıklıkla (%71) alt loblar ve santral zonları (%71) etkilemiştir. Başlangıç radyografisinde; yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların %93'ünde üçten fazla zon etkilenirken, yoğun bakım ihtiyacı olmayanlarda bu oran tüm akciğerin %20'den azdır. Tomografi çekilebilen hastaların, yoğun bakım ihtiyacı olanlarının %36'sında pulmoner emboli saptanmıştır. Tüm olguların yaklaşık %7'sinde plevral efüzyon gözlenmiştir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesinde H1N1 influenza pandemisi nedeniyle domuz gribi polikliniği 24 saat hizmet vermeye başlamış ve üçüncü düzey bir yoğun bakım olan reanimasyon ünitesinde dört izole yatak ağır seyreden ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar için ayrılmıştır.

Ocak 2010 tarihine kadar pandemik influenza A (H1N1) virüsü infeksiyonu nedeniyle hastanemizde 50 hasta hastaneye yatarak tedavi edilmiştir. Reanimasyon ünitesinde aynı dönemde, ikisi çevre hastanelerden olmak üzere toplam dokuz erişkin hasta tedavi edilmiştir. Kabul edilen hastaların üçü erkek, altısı kadın olmak üzere yaş ortalamaları 41.3 (23-59 yaş)'tür. Yoğun bakıma kabul edilen üç hastada herhangi bir yandaş hastalık yokken; bir hastada üçüncü trimestırda bir gebelik, bir hastada böbrek nakli nedeniyle immünsüpresif ilaç kullanımı, üç hastada obezite (beden kitle indeksi 35'in üzerinde), üç hastada diabetes mellitus ve üç hastada kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Yoğun bakıma kabul edilen hastaların hepsinin akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyon mevcuttu, infiltrasyonlar sol akciğerde daha belirgin olmak üzere her iki alt ve santral zonları ağırlıklı olarak etkilemekteydi. İki hastada difüz bilateral infiltras-

yon mevcuttu. Hastaların hemen hiçbirinde belirgin plevral efüzyon akciğer grafisi ile izlenmedi. Bilgisayarlı tomografi çekilebilen hastaların hiçbirinde pulmoner emboli saptanmadı. Tomografide sıklıkla saptanan bulgu bilateral, periferik akciğer alanlarının genellikle korunduğu, santral alanların daha çok etkilendiği nodüler tarzda konsolidasyon ve buzlu cam görünümüydü.

Gebeliği olan bir hasta hariç ünitemize kabul edilen diğer sekiz hastada aralıklı noninvaziv mekanik ventilasyon ve maske ile oksijen tedavisi yeterli oldu. Gebe olan hasta kabul edilir edilmez entübe edilmek zorunda kaldı, kabulden sonraki 12. saatte "recruitment" manevrasına yanıt vermeyen hipoksisi nedeniyle pron pozisyona alındı ve üç gün süresince aralıklı pron pozisyona alındı. Hastanın 35. günde trakeostomisi kapatıldı ve 41. gün yoğun bakımdan, bir hafta sonrasında da hastaneden taburcu edildi. Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri ortalama 12.7 gün (5-41 gün) idi ve hastaların tamamı yoğun bakım ve hastaneden taburcu edildi.

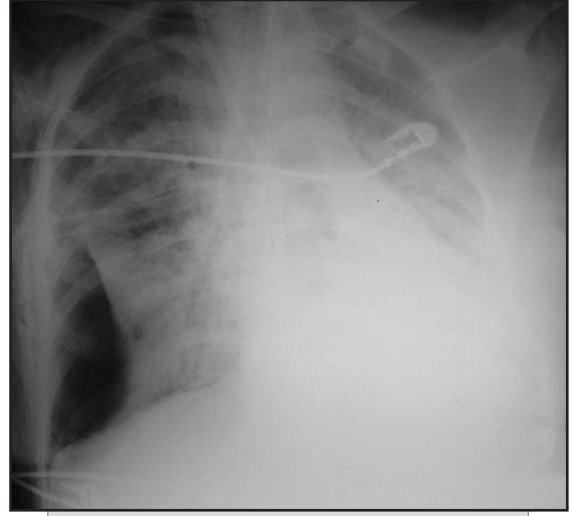
Ciddi ARDS ile seyreden iki hastada metilprednizolon 1 mg/kg/gün/2 hafta süre ile kullanıldı ve azaltılarak kesildi, bu iki hastada ayrıca IgM açısından zengin immünglobulin üç gün süreyle sürekli infüzyon şeklinde kullanıldı. Septik seyreden dört hastada aralıklı plazmaferez uygulandı. İki hastada lökopeni, iki hastada trombositopeni ve hastaların hepsinde kabulde laktat dehidrogenaz düzeyi yüksek olarak saptandı. Altı hastanın D-dimer seviyesi kabulde normalin üzerindeydi, bu hastaların beşinde alt ekstremite venöz Doppler incelenmesinde trombüs saptanmadı.

Resim 1 ve 2'de ARDS gelişen bir hastaya ait kabul ve yatıştan sonraki 15. günlere ait PA akciğer grafileri, Resim 3'te klinik durumu nedeniyle ancak 33 gün sonra çekilebilen toraks bilgisayarlı tomografisi izlenmektedir.

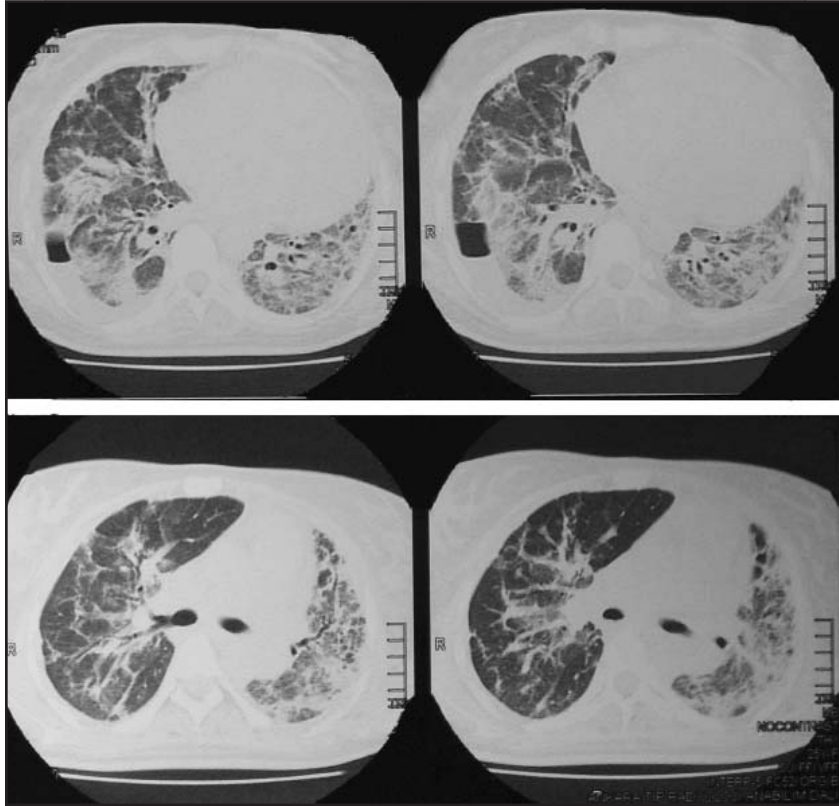
Pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsünün neden olduğu infeksiyonun önemli özelliği mevsimsel gribin aksine genç erişkin ve risk faktörü olmayan hastalarda da ağır infeksiyona neden olabilmesidir. Bugün için hastalık genel olarak mevsimsel gripte olduğu gibi hafif semptomlarla seyretmekle birlikte, altta yatan hastalığı olanlarda ve gebelerde daha ciddi klinik tabloya neden olabilir.



Resim 1. Bir hastanın kliniğimize kabul PA akciğer grafisi.



Resim 2. Aynı hastanın 15. günündeki PA akciğer grafisi.



Resim 3. Aynı hastanın kabulden sonraki 33. günündeki toraks bilgisayarlı tomografisi.

mektedir. Aralık 2009 tarihi itibarıyla pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsü aktivasyonu Kuzey Amerika, Avrupa'nın doğusu, kuzeyi ve batısında artık azalma eğilimine girmişken, Avrupa'nın orta ve güneydoğu kesimleri ile Asya'nın orta ve güneyinde artmaya devam etmektedir; güney yarım kürede ise çok düşük oranda seyretmektedir. Pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsünün neden olduğu infeksiyon hafif-orta şiddette seyreden bir pandemiye neden olmuştur.

KAYNAKLAR

1. *Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009.* MMWR 2009;58:467.
2. *World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico, 24 April 2009.* Accessed date: 27.12.2009. Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html
3. *World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic.* Accessed date: 27.11.2009. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
4. *Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: A review of the literature.* Clin Infect Dis 2007; 44:1084.
5. *World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009-update 79.* Accessed date: 18.12.2009. Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_12_18a/en/index.html
6. *Accessed date: 05.01.2010.* Available from: <http://www.euro.who.int/influenza/AH1N1/20100105>
7. *Accessed date: 16.12.2010.* Available from: http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=800:guncel80&catid=136:duenyada-son-durum&Itemid=523
8. *Available from: http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=684:olumler&catid=135:uelkempzde-son-durum&Itemid=526*
9. *United States Centers for Disease Control and Prevention. CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April-November 14, 2009.* Accessed date: 15.12.2009. Available from: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm
10. *United States Centers for Disease Control and Prevention. Questions & answers: 2009 H1N1 flu in the news.* Accessed date: 01.12.2009. Available from: http://www.cdc.gov/h1n1flu/in_the_news.htm
11. *United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases.* Accessed date: 02.12.2009. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>
12. *United States Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Alert Network (HAN) info service message: Key issues for clinicians concerning antiviral treatments for 2009 H1N1.* Accessed date: 10.12.2009. Available from: <http://www.cdc.gov/H1N1flu/HAN/110609.htm>
13. *United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season.* Accessed date: 15.12.2009. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
14. *Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection-California, April-May, 2009.* MMWR 2009;58:536.
15. *Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California.* JAMA 2009;302:1896.
16. *Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): Early findings.* Science 2009;324:1557.
17. *Accessed date: 10.01.2010.* Available from: http://www.dozmugribi.rshm.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=81&Itemid=75
18. *Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html for specific recommendations.*
19. *Available from: http://www.cdc.gov/H1N1flu/EUA/peramivir_recommendations.htm*
20. *Accessed date: 15.01.2010.* Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091222/en/index.html
21. *Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico.* N Engl J Med 2009;361:680-9.
22. *Miller RR 3rd, Markewitz BA, Rolfs RT, et al. Clinical findings and demographic factors associated with intensive care unit admission in Utah due to 2009 novel influenza A (H1N1) infection.* Chest 2009 0: chest.09-2517v1-chest.09-2517; doi:10.1378/chest.09-2517 published ahead of print November 20, 2009.
23. *Cullen G, Martin J, O'Donnell J, et al. Surveillance of the first 205 confirmed hospitalised cases of pandemic H1N1 influenza in Ireland, 28 April-3 October 2009.* Euro Surveill 2009;14:19389.
24. *Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: Response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment.* Intensive Care Med 2009 [Epub ahead of print].
25. *Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: Rationale for prolonged glucocorticoid therapy.* Chest 2009;136:1631-43.
26. *Meduri GU, Marik PE, Annane D. Prolonged glucocorticoid treatment in acute respiratory distress syndrome: Evidence supporting effectiveness and safety.* Crit Care Med 2009;37:1800-3.



27. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1995;105:1516-27.
28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
29. Acute respiratory distress syndrome network. 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.
30. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al. Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007;146:193-203.
31. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2677-85.
32. 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.
33. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-95.
34. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *California Pandemic (H1N1) Working Group. N Engl J Med* 2010;362:27-35.
35. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1488-93.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Özlem SELVİ CAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
İbn-i Sina Hastanesi 3. Kat D Blok
Samanpazarı, Ankara-Türkiye

E-posta: ozlemscan@gmail.com

