

Primer İnfluenza A Pnömonisi: 2 Olgu Sunumu*

Primary Influenza A Pneumonia: Report of Two Cases

Birgül METE¹, Gökhan AYGÜN², Aslıhan DEMİREL¹, Sevgi ERGİN², Kenan MIDİLLİ²,
Gülden YILMAZ², Seval ÜRKMEZ³, Yalım DİKMEN³, Recep ÖZTÜRK¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

* Bu çalışma, 20. ANKEM Kongresi (22-26 Mayıs 2005)'nde poster olarak kısmen sunulmuştur.

ÖZET

Grip, kolaylıkla yayılabilen, son derece bulaşıcı, akut bir solunum yolu hastalığıdır. İnfluenza virüsleri gribin tek etkenidir. Bu virüslerin özellikle bağışıklık sorunu olan hastalarda pnömoni ve mortaliteye neden oldukları bilinmektedir. Bu çalışmada, influenza pnömonisi tanısı alan 2 olgu bildirilmiştir. İlk olgu immünsüpresif tedavi alan 22 yaşında sistemik lupus eritematozuslu bir kadın hastaydı. İkinci olgu ise 76 yaşında bir kadın hastaydı. Bu yazıda, özellikle bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan ve/veya yaşlı hasta popülasyonlarındaki toplum kökenli pnömonilerde influenza virüslerinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza virüs, Pnömoni, Tanı

SUMMARY

Primary Influenza A Pneumonia: Report of Two Cases

Birgül METE¹, Gökhan AYGÜN², Aslıhan DEMİREL¹, Sevgi ERGİN², Kenan MIDİLLİ²,
Gülden YILMAZ², Seval ÜRKMEZ³, Yalım DİKMEN³, Recep ÖZTÜRK¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Cerrahpasa, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

² Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Cerrahpasa, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

³ Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Cerrahpasa, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

Flu is a highly contagious, acute respiratory disease that may spread easily. Influenza viruses are the only agent of the flu. These viruses are known to cause pneumonia and mortality especially in immunocompromised patients. In this report, two influenza pneumonia cases were reported. The first case was a 22 years old women with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive treatment. The second case was a 76 years old women. In this paper we aimed to emphasize the importance of influenza viruses in community-acquired pneumonia especially in immunocompromised and/or elderly patient populations.

Key Words: Influenza virus, Pneumonia, Diagnosis

GİRİŞ

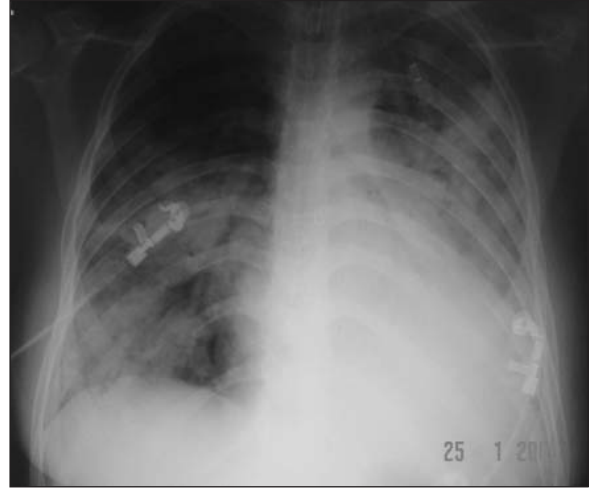
İnfluenza (grip), A ve B tipi influenza virüslerinin etken olduğu, genellikle kendini sınırlayabilen akut ateşli bir infeksiyon hastalığıdır. İnflenzayı benzer klinik tablolara yol açabilen diğer solunum sistemi infeksiyonlarından ayıran en önemli iki özelliği; epidemiler oluşturması ve pulmoner komplikasyonlar sonucu ölüme yol açmasıdır^[1].

Bu makalede, primer influenza A pnömonili 2 olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Yirmi iki yaşında, 2002 yılından beri sistemik lupus eritematozus (SLE) + lupus karditi tanısıyla izlenen kadın hasta 13 Aralık 2004 tarihinde 3 gündür devam eden 39°C'ye varan ateş, nefes darlığı, öksürük ve kanlı balgam yakınmalarıyla göğüs hastalıkları kliniğine yatırıldı. Fizik muayenesinde akciğer sol alt alanda belirgin bilateral krepitan raller ve ekspiryum uzun olarak saptandı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S3 gallop duyuldu. Laboratuvar parametrelerinden; lökosit: 6500/mm³, Hct: %40, trombosit: 211.000/mm³ olarak saptandı. Romatoloji ve infeksiyon hastalıkları ile konsülte edilen hastada ön planda lupus pnömoniti ya da infeksiyöz pnömoni ayırıcı tanıda düşünüldü ve toplum kökenli pnömoni ön tanısıyla ampirik seftriakson (1 x 2 g) + siprofloksasin (2 x 400 mg) tedavisi başlandı. Yatışından 1 gün sonra uykuya eğilim ve hipotansiyon gelişmesi üzerine hasta yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne alındı. Şuuru kapanan hastaya dobutamin perfüzyonu başlandı ve hasta entübe edildi. Biyokimyasal incelemelere göre lökosit: 21.500/mm³ (%97.5 polimorfonükleer lökosit), Hct: %29.5, trombosit: 419.000/mm³, alanin aminotransferaz (ALT): 36 U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 92 U/L, C-reaktif protein (CRP): 187 mg/L (N: 0-5) idi. Çekilen PA akciğer grafisinde bilateral yaygın nonhomojen infiltrasyon saptandı (Resim 1). İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonucunda hastada lupus pnömoniti ve infeksiyöz etyoloji ayırıcı tanıda düşünülerek mevcut tedaviye teikoplanin eklendi. Ateşi yüksek seyreden ve genel durumu kötüleşen hasta romatoloji ile konsülte edildi ve lupus aktivasyonuna yönelik pulse steroid uygulandı. Kardiyoloji tarafından değerlendirilen hastada SLE'nin kardiyolojik komplikasyonu olabileceği, fakat ön planda septik şok



Resim 1. Olgu 1'in akciğer grafisi.

düşünüldüğü belirtildi. Yatışının 4. günü kliniği progresyon gösteriyordu (ateş + taşikardi + hipotansiyon + akciğer grafisinde bilateral yaygın interstisyel, nodüler infiltrasyon). Tekrarlayan endotrakeal aspirasyon (ETA) örneklerinde anlamlı üreme saptanmadı. Hemokültürlerde üreme olmadı. Pulse steroid tedavisine yanıt alınamadı. İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonucunda hastada tedavi teikoplanin + meropenem + levofloksasin + trimetoprim-sülfametoksazol + flukonazol olarak değiştirildi. ETA örneğinde *Pneumocystis jirovecii*, sitomegalovirüs saptanmadı. Hastadan nazofarengeal yıkantı suyu alındı.

Takip süresince ateşi yüksek seyreden, genel durumu bozulan, antibiyoterapiye ve pulse steroid tedavisine yanıt alınamayan hastanın anürisi gelişti. Karaciğer enzimleri ve kreatinin değerleri yükseldi (ALT: 1750 U/L, AST: 720 U/L, CRP: 169 mg/L, kreatinin: 3.6 mg/dL). Hasta, yatışının 7. günü kaybedildi. Alınan nazofarengeal yıkantı suyunda influenza A virüsü polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle pozitif olarak bulundu.

Olgu 2

Yetmiş altı yaşında kadın hasta, yaklaşık 15 gündür devam eden nefes darlığı, öksürük, ateş ve iştahsızlık şikayetlerinin artması üzerine 22 Aralık 2004 tarihinde fakültemiz acil dahiliye birimine başvurdu. Öz geçmişinde 15 yıldır hipertansiyon ve 3 yıldır serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde akciğerlerde bilateral yaygın (sağda belirgin) krepitan raller duyuldu. Ateş: 37.5°C, TA: 80/60 mmHg,

SS: 50/dakika idi ve periferik siyanoz mevcuttu. PA akciğer grafisinde sağ üst ve alt alanlarda ve sol alt alanda nonhomojen infiltrasyon görüldü (Resim 2). Göğüs hastalıkları tarafından konsülte edilen hastada pnömoni düşünülerek, hastanın hipoksi ve hiperkapni nedeniyle YBÜ'de takibi önerildi. Hasta YBÜ'de izleme alındı; ampirik olarak ampisilin-sulbaktam + klaritromisin başlandı. Yatışının 2. günü genel durumu kötüleşen hastada, hipotermi, hipotansiyon ve aritmi gelişti. Dobutamin perfüzyonu başlandı, hasta entübe edildi. Elektrokardiyografide yüksek atımlı atriyal fibrilasyon gözlemlendi. Laboratuvar parametrelerinden lökosit: 25.000/mm³, (%91 polimorfonükleer lökosit), trombosit: 234.000/mm³, Hct: %34, ALT: 56 U/L, AST: 202 U/L, CRP: 179 mg/L, kreatinin: 1.6 mg/dL olarak saptandı. Bir gün sonra şuuru kapandı, idrar çıkışı azaldı. Hastadan nazofarengeal yıkantı suyu alındı. Yatışının 3. günü hasta kaybedildi. Alınan ETA örneklerinde anlamlı üreme saptanmadı ve kan kültürlerinde de üreme olmadı. Alınan nazofarengeal yıkantı suyunda influenza A virüsü PCR pozitif olarak bulundu.

Hastalardan idrarda pnömokok ve *Legionella pneumophila* antijeni, nazofarengeal örneklerden virüs kültürü yapılmadı.

Her iki nazofarengeal yıkantı suyu örneğine, influenza A virüsü matriks protein genini kodlayan primerler kullanılarak iki aşamalı PCR uygulandı^[2]. Elde edilen bu ürünlere BIG dye metodu kullanılarak ABI 310 (Applied Biosystems, USA) cihazında dizi analizi yapıldı ve kökenler H1N1 olarak tanımlandı.



Resim 2. Olgu 2'nin akciğer grafisi.

TARTIŞMA

Birçok virüs alt solunum yolu infeksiyonlarına yol açar. İnfluenza virüs, adenovirüs, kızamık virüsü, varisella-zoster virüsü ve sitomegalovirüs etyolojiden sorumlu virüslerdir^[3]. Erişkin hasta grubunda solunum yolu infeksiyonlarına en sık influenza A, B ve parainfluenza virüs neden olur^[4]. Primer influenza pnömonisi ise influenza ile ilişkili pulmoner komplikasyonlardandır. Diğer influenza ile ilişkili pulmoner komplikasyonlar, sekonder bakteriyel pnömoni ve diğer pnömoniler olmak üzere sınıflandırılır. Primer viral pnömoni daha az sıklıkta görülse de en ciddi seyreden komplikasyondur. Mitral stenozlu romatizmal kalp hastaları başta olmak üzere, kardiyovasküler ve pulmoner hastalığı olanlarda daha sıktır. Gebelik, diyabet, yaşlılık ve immünsüpresyon da pnömoniyeye zemin hazırlayan faktörlerdendir^[1,4]. Olgularımız irdelendiğinde, hastalardan birinin geriatrik yaş grubunda olması, diğerinin ise immünsüpresif tedavi alan SLE'li bir hasta olması primer influenza için risk oluşturmaktadır.

Primer influenza pnömonili olgularda, tipik influenza tablosu sonrası hızla progresyon gözlenir. İyileşmeksizin devam eden ateş, dispne ve periferik siyanozun eşlik ettiği ciddi bir hastalık tablosu mevcuttur. Yaygın bilateral interstisyel akciğer tutulumu, lökositoz ve sola kayma vardır. Bu hasta grubunda mortalite yüksektir. Sekonder bakteriyel pnömoni; viral pnömoniyeye göre daha fazla sıklıkta görülür. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* en sık saptanan bakteriyel patojenlerdir. Yaşlılarda, kronik pulmoner ve kardiyak hastalığı olan kişilerde sekonder pnömoni riski fazladır. Akut infeksiyonun iyileşmesini takiben, tekrar ateş yükselmesi, öksürük ve pürülan balgam gibi belirtilerle ortaya çıkar. Mortalite viral pnömoniyeye oranla daha düşüktür. İnfluenza ile ilişkili pnömoniler genelde kardiyovasküler hastalığı olan, gebe ve genç erişkinlerde gözlenirken, influenza kliniği gibi başlamakta ve sonra hızla ilerleyici bir klinik seyir izlemektedir. Akciğer grafisinde genelde bilateral, konsolidasyon saptanmayan tutulum belirgindir ve mortalite oranı yüksektir^[1].

Her iki olgumuzda da klasik influenza tablosu sonrasında klinik iyileşme gözlenememiş, solunum sıkıntısı ve ilerleyen pnömoni sonrası YBÜ desteğine ihtiyaç duyulmuş ve hastalar kaybedilmiştir. Akciğer görüntüleme ile yaygın bilateral interstisyel tutulum gözlenmiş olup, her ikisinde de nötrofilik lökositoz ve akut faz yüksekliği dikkati çekmektedir.

Primer influenza pnömonisi tanısı, solunum sekresyonlarından kültürde influenza virüsünün üretilmesi, hızlı antijen saptama testleri ya da moleküler yöntemler aracılığıyla konulmaktadır^[3]. Nükleik asit amplifikasyon yöntemleri kullanılmadan yapılan çalışmalarda toplum kökenli pnömonilerde virüslerin belirlenme oranı %5-20 arasında bulunmuştur^[5]. Bir diğer çalışmada ise konvansiyonel tanı yöntemleri ile %14 olguda viral etkenler saptanırken, “real-time” PCR yöntemiyle bu oran %56’ya ulaşmıştır^[6]. Hastalarımızdan alınan nazofarengeal yıkantı suyunda PCR yöntemi ile influenza A pozitif bulunmuş, solunum yolu örneklerinde ya da kan kültürlerinde etyolojiden sorumlu olabilecek herhangi bir patojen saptanamamıştır.

Jennings ve arkadaşları toplum kökenli 88 viral pnömoniyi incelemiş, 23 olguda influenza A’yı, 6 olguda influenza B’yı etken olarak saptamışlardır^[7]. Bu çalışmada, klinik olarak viral pnömonisi tanıyı koyduracak bir bulgu olmadığı; fakat miyaljinin en çok influenza ve rinovirüs pnömonilerine eşlik ettiğini belirlemişlerdir. Dikkati çeken bir diğer bulgu viral ve bakteriyel etkenlerin olguların 45’inde bir arada saptanması olmuştur.

İnfluenza A olgularının %57’sinde eşlik eden bir hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kardiyak yetmezlik, diyabet, serebrovasküler ve renal hastalıklar) bulunduğu belirlenmiştir. Bu hastaların seyrinde sistemik bulgular (letarji, miyalji, öksürük, iştahsızlık vb.) ve lökositoz belirlenmiş ve olguların 2’si yatış sürecinde kaybedilmiştir. Bizim olgularımızın klinik seyri, ağır sepsis/septik şok kliniğini düşündürmüş, bu nedenle geniş spektrumlu antibiyoterapi uygulanmıştır. Ancak antibiyoterapiye yanıt alınamamış, kültürlerinde anlamlı bir üreme olmamış ve YBÜ desteğine rağmen olgular kaybedilmiştir.

İnfluenza pnömonisi tedavisinde zanamivir ve oseltamivir gibi ilaçlar kullanılmakta ve etkili olmaktadır^[8]. Bizim olgularımızda influenza olasılığı geç olarak düşünüldüğünden, tanı geç konulmuş ve bu nedenle herhangi bir antiviral tedavi uygulanmamıştır.

Sonuç olarak; influenza pnömonisi kış aylarında, özellikle influenza olgularının bildirilmeye başladığı

dönemlerde, klasik influenza klinik semptom ve bulgularının sonrasında iyileşmeyen, pnömoni tablosu yerleşen ve antibiyoterapiye yanıt alınamayan hastalarda akıldan tutulmalıdır. Kardiyovasküler, pulmoner hastalığı, immünsüpresyonu ve diyabeti olan hastalar, gebeler, yaşlılar risk grubunu oluşturmaktadır. Hastalık hızla ilerleyici nitelikte ve mortal seyirli olduğundan klinik şüphe erken tanı ve tedavide büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Vol 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005;2060-85.
2. van Elden LJR, Nijhuis M, Schipper P, Schuurman R, van Loon AM. Simultaneous detection of influenza viruses A and B using real-time quantitative PCR. *J Clin Microbiol* 2001;39:196-200.
3. Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, et al. Viral pneumonias in adults: Radiologic and pathologic findings. *Radio Graphics* 2002;22:137-49.
4. Chien JW, Johnson JL. Viral pneumonias. Multifaceted approach to an elusive diagnosis. *Postgraduate Med* 2000;107:67-72.
5. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
6. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, Graffelman AW, van den Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;41:345-51.
7. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008;63:42-8.
8. Hayden FG. Antivirals for influenza: Historical perspectives and lessons learned. *Antiviral Res* 2006;71:372-8.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Gökhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Aksaray, İstanbul-Türkiye

E-posta: gokhanaygun@yahoo.com