



KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ: TEDAVİ

DOÇ.DR. ZÜLAL ÖZKURT

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hast AD

II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 26-28 Kasım 2008, Ankara

KKKA' da Genel Tedavi Prensipleri

1. Destek tedavisi
2. Antiviral tedavi
3. Yardımcı tedaviler





DESTEK TEDAVISI



A. Solunum Desteği

Ciddi olgularda

- ARDS

Sannikova IV et al. Ter Arkh. 2007

- AC içi kanamalar

- Oksijenizasyon
- Gerekirse mekanik ventilasyon

B. Hemodinamik Destek

- Sıvı açığı varsa kapatılmalı
- Oral alım normale dönüncüye kadar sıvı desteği yapılmalıdır
- Kardiyak etkilenmeye bağlı bradikardi gelişirse monitorize edilmeli
- Kanama sonrası ve çok gelişiminde sıvı desteği yapılmalı
 - gerektiğinde vasopressörler de kullanılmalı

C.Organ Yetmezliği İçin Destekler

- Solunum yetmezliği: Mekanik ventilatör
- Böbrek yetmezliği: Diyaliz

C. Kanama Diatezinin Kontrolü:

1. Genel Tedbirler

- Trombositler için toksik olan yada fonksiyon bozukluğu yapan aspirin benzeri ilaçlar
- nonsteroid antiinflamatuvarlar
- antikoagulan tedavi
- intramuskuler enjeksiyon

KONTRENDİKE !

- İnvaziv girişimlerden kaçınılmalı
- Kanama riski yüksek olan hastalarda:
 - GIS kanaması profilaksisi
 - antiasit, sukralfat
 - H2 blokörleri, proton pompa inhibitörleri
 - Oral beslenme kesilmeli



2. Hematolojik Parametrelerin Kontrolü- a. Trombosit Replasmanı

Nasıl? Random? Aferez??

- **Aferez** tek donörden alınır ve 6-8 adet random trombosit miktarına denk.
- Avantajları
 - Daha fazla trombosit içerir
 - Daha az lökosit içerir
 - allerjik, immünolojik reaksiyonlar azalır
 - havuzlama değildir
 - bakteriyel kontaminasyon riski
 - transfüzyonla bulaşan hastalıkların aktarılma riski daha azdır

Ne zaman?

- Trombosit sayısı $20000/\mu\text{l}$ ' e düştüğünde replasman yapılmalı



Trombosit Replasmanı

Ne Kadar?

- Doz 4-6 Ü/m² veya her 10 kg için 1 Ü olmalıdır
- Trombositler hazırlandıktan sonra 20-24 °C' de sürekli sallanarak saklanır

- Trombositlerin ömrü 7-10 gün
- Alındıktan 4 gün sonra verilen bir trombositin %65' i tüketilmiştir
- Taze replasman tercih edilmeli

Refrakter trombositopeni

- Yeterli trombosit replasmanına rağmen trombosit sayısındaki artış $< 5000/\text{mm}^3$
 - immünizasyon
 - sepsis
 - üremi
 - hipotermi
 - ateş
 - DIC
- Refrakter trombositopeni masif transfüzyondan sonra gelişmişse **alloimmünizasyon (immün trombositopeni)** düşünülmeli
 - Trombosit vermeyi durdurup, steroid başlanmalıdır
- Ateş olan hastalara parasetamol türü anipiretikler verilmeli

b. Taze Donmuş Plazma (TDP)

- TDP 4 saat içinde santrifügasyonla ayrılmış ve donörden alınmayı izleyen 6 saat içinde hızlı bir şekilde dondurulmuş plazmadır
- Tüm pıhtılaşma faktörleri, globulin ve albumin içerir
- PT, PTT, INR değerleri uzamış olan, INR değeri >1.5 olan hastalara TDP verilmeli
- TDP dozu: 10-15 ml/kg (70 kg'lık bir hasta için yaklaşık 4-6 Ü)



c. Eritrosit ve tam kan transfüzyonu

Bütün profilaksi önlemlerine rağmen kanama olursa

- tam kan
- eritrosit süspansiyonları verilir

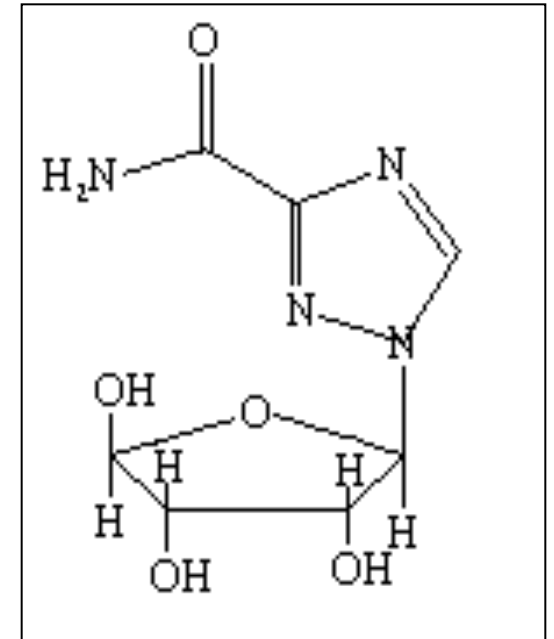


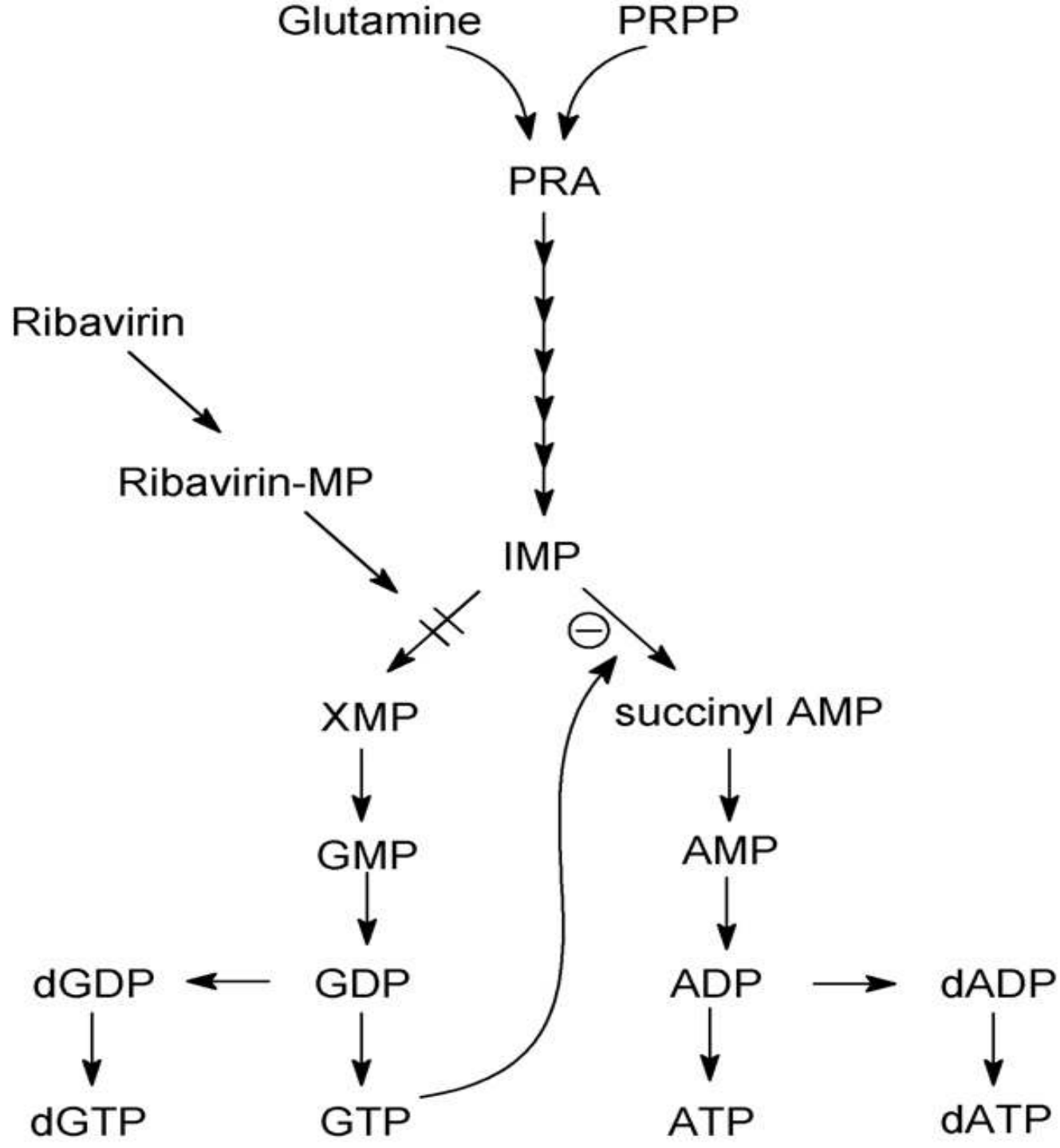
ANTIVİRAL TEDAVİ



RİBAVİRİN

- Ribavirin (1--d-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-Carboxamide) guanozin analogu
- Birçok RNA DNA virusuna karşı etkili, geniş spektrumlu bir antiviral
- VHA
 - Bunyaviruslar
 - Kırım Kongo Kanamalı ateş virusu
 - Rift Vadisi ateşi
 - Hantaan virus
 - Arenavirus
 - Lassa virus
 - Junin virus (Arjantin hemorajik ateşi)
- Etki mekanizması tam bilinmemekte





KKKA' da Ribavirin: Deneysel alışmalar

- In-vitro çalışmalarda ve hücre kültüründe virus replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır

Watts DM et al. Am J Trop Med Hyg, 1989

- Enfekte farelerde:
 - viremiyi önleyememiş
 - karaciğerde virus replikasyonunu azaltmış
 - ribavirin verilmeyen farelerin beyin ve kalp gibi diğer organlarında virus saptanırken ribavirin verilenlernde bulunamamış
 - mortaliteyi anlamlı ölçüde azaltmış
 - lenlerde de yaşam süresini uzatmış

Tignor GH, Hanham CA. Antiviral Res 1993

KKKA' da Oral Ribavirin: Klinik Çalışmalar

	Çalışma türü	Toplam Hasta n/ Ribavirin alan n	Fatalite %		
			alanlar	almayanlar	p
Mardani ve ark.	Vaka-Historik kontrol	268/208	24	48.3	0.01
Naini ve ark.	Vaka-kontrol	255/236	15.7	63.2	0.000
Mood ve ark.		34/32	18.7	75.2	
Elaldı ve ark.	Vaka-Historik kontrol	218/126	7.1	11.9	>0.05
Özkurt ve ark.	Vaka-Historik kontrol	60/22	9	10.5	0.85
Ergönül ve ark.	Vaka-kontrol	35/8	0	4.5	

Table 2. Absolute and relative frequency of outcome for 187 Iranian patients with suspected Crimean-Congo hemorrhagic fever, 1999–2001.

Patient group	No. (%) of patients		
	Who died	Who recovered	Total
Treated with ribavirin	42 (30.2)	97 (69.8)	139 (74.7)
Historical control	22 (45.8)	26 (54.2)	48 (25.7)
Total	64 (34.2)	123 (65.8)	187 (100)

NOTE. Relative risk, 0.66; 95% CI, 0.45–0.98; χ^2 , 3.87 ($P < .05$).

Table 3. Absolute and relative frequency of outcome for 81 Iranian patients with confirmed Crimean-Congo hemorrhagic fever, 1999–2001.

Patient group	No. (%) of patients		
	Who died	Who recovered	Total
Treated with ribavirin	8 (11.6)	61 (88.4)	69 (85.2)
Historical control	7 (58.3)	5 (41.7)	12 (14.8)
Total	15 (18.5)	66 (81.5)	8 (100)

NOTE. Relative risk, 0.20; 95% CI, 0.09–0.45; χ^2 , 14.80 ($P < .001$).

Table 2 Absolute and relative frequency of outcome for 255 Iranian CCHF patients

Patient group	Number of patients (%)		Total
	Recovery	Death	
Treated with ribavirin	199 (84.3%)	37 (15.7%)	236 (92.5%)
No treatment	7 (36.8%)	12 (63.2%)	19 (7.5%)
Total	206 (80.8%)	49 (19.2%)	255 (100%)

RR=0.25; 95% CI (0.16-0.39); $\chi^2=25.54$; $P=0.000$.

	Ribavirin alanlar n:126	Ribavirin almayanlar n:92	P
Yaş	44	41	>0.05
H. Yatış süresi	8	9	>0.05
TDP	4	6.5	<0.05
Diğer kan ürünleri replasman sayısı			>0.05
Fatalite	% 7.1	% 11.9	>0.05

Table 6 Efficacy of ribavirin therapy in CCHF

	Ribavirin group, <i>n</i> =22	Control group, <i>n</i> =38	<i>P</i> ^a
Mean admission duration from onset of the disease (day)	6.00 ± 2.27	6.50 ± 3.46	0.567
Period for a parameter return to normal ranges (day)			
WBC	3.90 ± 2.2 ^b (10.0 ± 2.4) ^c	6.35 ± 2.4 ^b (12.8 ± 2.8) ^c	0.001
PLT	5.25 ± 2.3 ^b (11.5 ± 2.7) ^c	7.15 ± 2.3 ^b (13.6 ± 2.5) ^c	0.006
ALT-AST	8.00 ± 2.88 ^b (14.1 ± 3.4) ^c	9.91 ± 3.1 ^b (16.1 ± 3.5) ^c	0.031
Bleeding (<i>n</i>)	14 (63.6%)	14 (36.8%)	0.045
The need for thrombocyte suspension ^d (mean unit given)	6.1	7.4	0.104
The need for FFP (mean unit given)	4.5	6	0.168
The need for erythrocyte suspension (mean unit given)	2.5	1.6	0.197
The need for blood (mean unit given)	2	2.5	0.386
Period of hospitalization	7.7 ± 3.6 day	10.3 ± 5.7 day	0.067
Side effect (hemolytic anemia)	1(4.5%)	0 (0%)	0.185
Mortality	2 (9.0%)	4 (10.5%)	0.858
Cost (\$)	941	1012	0.226

WBC, white blood cell; PLT, platelet; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

^a Student's *t*-test, Mann-Whitney *U*-test and χ^2 -test were used, and the proportion is significantly higher than other group, *P*<0.05.

^b From admission, from beginning of ribavirin.

^c From onset of the disease.

^d Platelet suspension obtained by random (unit), FFP, fresh frozen plasma.

136 hasta	Ribavirin alanlar	Ribavirin almayanlar	p
Yaş	49.2 \pm 17	46.2 \pm 18.5	>0.05
Cins	21/43	23/49	>0.05
H. Yatış süresi	7.0 \pm 2.9	6.3 \pm 3.6	>0.05
Trombosit replasman sayısı	24	22	>0.05
Trombosit düzelme süresi	6.3 + 2.9	5.9 + 3.0	>0.05
Lokosit düzelme süresi	6.4 + 2.3	5.3 + 2.8	0.02
Mortalite	4 (%6.3)	4 (%5.6)	>0.05

Ribavirin etkinliği- tedavi başlanma zamanı ilişkisi

- Erken ribavirin kullanımı
20 \leq 4
21 \geq 5
11 ribavirin verilmemiş

Sonuç: Mortalitelere arasında fark saptanmamış

Ribavirin verilenlerde trombosit sayısı daha erken düzelmiş

Ribavirin etkinliği- tedavi başlanma zamanı ilişkisi

- 34 Pediatrik hasta (5-18)

	<u>ribavirin +</u>	<u>ribavirin -</u>
	32	2
Mortalite	% 18.7 (6)	%100 (2)
ilk 3 gün içinde (24)	%14.6	
3 günden sonra tedavi alan (6)		
+ tedavi almayan (2)		%76
- **Sonuç:** Tedavi ilk 3 gün içinde başlanırsa etkili

Ribavirin-viral yük ilişkisi

- 31 hastanın 14' oral ribavirin verilmiş
17' sine ribavirin verilmemiş
- Günlük olarak viral yük ve sitokin seviyeleri ölçülmüş
- Ribavirinin viral yük ve sitokin seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiş

Elaldı N et al. Abstract. 47th ICAAC, 2007

Ribavirin-viral yük ilişkisi

- 8 olgu oral ribavirin
32 olgu kontrol grubu
- Demografik özellikler arasında fark yok (Yaş, cinsiyet, ortalama başvuru süresi)
- Laboratuvar özellikler arasında fark yok
 - Viral yükler benzer
 - ALT, AST
 - Trombosit
 - Pt, PTT

Tüm parametreler her gün ölçülmüş

Sonuç: Ribavirin alan hastalarda viral yük değişmemiş

Diğer laboratuvar parametreler de de istatistiksel fark saptanmamış

Mortalite ribavirin alanlarda	%12.5 (1/8)
diğerlerinde	%15.6 (5/32)

KKKA' da İntravenöz Ribavirin

Fatalite

IV ribavirin verilen 9 hasta

%55.5 (5/9)

ribavirin verilmeyen 16 hasta

%43.7 (7/16)

(p:0.571)

hastanede kalış süreleri,
kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı

Sonuç

- Ülkemizdeki verilere göre ribavirin mortaliteyi değiştirmemiştir
 - Randomize kontrollü çalışma yoktur
 - Gastrointestinal kanama gibi durumlarda oral emilim zaten yetersiz kalmaktadır
 - Hastalar ağırlık sınıflandırmasına göre karşılaştırılmamıştır
 - Tedavinin başlanma gününe göre etkinliği çalışmaların çoğunda değerlendirilmemiştir
- Doku hasarları geliştikten sonra ribavirin hayat kutaramaz, çok şey beklenmemeli



Diğer VHA' da Ribavirin

- Lassa ateşi: IV ribavirin **erken dönemde** (ilk 6 gün) etkili
 - Mortalite **%55** → **%5**
- Hanta virus:
 - Eski Dünya virusuna karşı ribavirin **erken dönemde** etkili
 - Yeni Dünya virusuna karşı etkili değil
- Arjantin Hemorajik Ateşi:
 - Mortaliteyi azaltmamış
 - İlk 4 günde ribavirin verilen hastalarda viral klirens sağlanmış
 - Ribavirin verildikten 2 gün sonra interferon titreleri yükselmiş
 - Erken dönemde ribavirin kullanımını sağlamak üzere protokol oluşturulmuş

ANTİKOR TEDAVİLERİ

İMMÜN SERUM

- KKKA' da nörtalizan antikor yanıtı zayıftır
- Ölen hastalarda IgM ve IgG cevabı sağ kalanlara göre düşüktür

Ergonul O et al. Clin Microbiol Infect 2006

Ozkurt Z et al. Abstract 17th ECCMID, 2007

- Ölen hastalarda viral yükün sağ kalanlarınkine göre yüksektir

Cevik MA. Et al CID 2007

Wölfel R, et al. Emerg Infect Dis, 2007

Duh D et al. Emerg Infect Dis 207

Papa A et al. Emerg Infect Dis, 2007

İMMÜN SERUM

- Bulgaristan' da immün serum 7 hastaya verilmiş ve hastaların iyileştiği bildirilmiştir

Vassilenko SM et al. Lancet 1990

- Etkinliğini saptamak için iyi planlanmış randomize çalışmalara ihtiyaç vardır
- Ülkemizde immün serumun invivo ve invitro etkinliğini araştıran çalışmalar başlatılmıştır

Diğer VHA' larda İmmünserum

- Arjantin hemorajik ateşli 188 olgu
 - 8 gün içinde 500 ml immün plazma
(plasebo kontrollü çift kör çalışma)
 - Mortalite normal plazma → %16.5
 - immün plazma → % 1.1

Maiztegui JI et al., Lancet 1979

Enria DA et al. Antiviral Research 2008

- Arjantin hemorajik ateşinde immün plazma standart tedavide yer almaktadır
- Terapötik Unit (TU):

$$TU \text{ (kg)} = \frac{\Sigma(\text{vücut ağırlığı} \times \text{her üniteadaki titre})}{\text{vücut ağırlığı}}$$

- 3500 TU/kg

Enria DA et al. Med Microbiol. Immunol 1986

Tedavi edilen olguların %10 kadarında geç nörolojik sendrom gelişmektedir

Enria, D. Neurological Disease and Therapy, 2005

KKKA' da İntravenöz immünglobulin (IVIG)

- 22 KKKA' lı hastanın 8' ine IVIG verilmiş
- Kriterler: trombosit sayısı < 10000 altında olanlara <20000 ve ateşi olanlara ve <50000 kanaması olanlara
- IVIG verilen hastaların 1' i kaybedilmiş

	IVIG alan (8)	IVIG almayan (14)	p
Hematolojik parametrelerde düzelme süresi	2.28 _± 0.95	4.25 _± 1.95	>0.057
Mortalitede	1 (%12.5)	2 (%14.2)	>0.05

Monoklonal Antikorlar

- Son zamanlarda insan orjinli ya da rekombinant monoklonal antikorlar viral hastalıkların tedavisinde etkinliği araştırılmaktadır
- alışmalar çok etkili olmadığı izlenimini vermektedir
- Ebola virus ile enfekte hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda cesaret verici bulunmamıştır

İnterferon

- Tip I interferonun indüklediği MxA proteini hücre kültürlerinde KKA virusunu replikasyonunu inhibe etmektedir

Anderson I. et al. J Med Virol, 2006

- Virusun virulans faktörlerinden biri viral saldırıdan sonra başlayan IFN salınımını geciktirmektir
 - KKA virusu interferon regulatory factor 3 (IRF-3)' u etkileyerek infekte hücrelerde IFN salınımı 48 saat geciktirmekte
 - Tip I interferon:
 - virustan 24 sa önce verildiğinde etkili
 - 2 sa önce ve 1 saat sonrasında verildiğinde daha az etkili
 - 6 sa sonra verildiğinde ise etkisiz
 - Bir kez çoğalmaya başlayan virus antiviral mekanizmalara ve interferona daha az duyarlı

Anderson I. et al. J Med Virol, 2008

- Sonuç: Deneysel çalışmalarda bile etkinliği gösterilememiştir

Diğer VHA' larda İnterferon

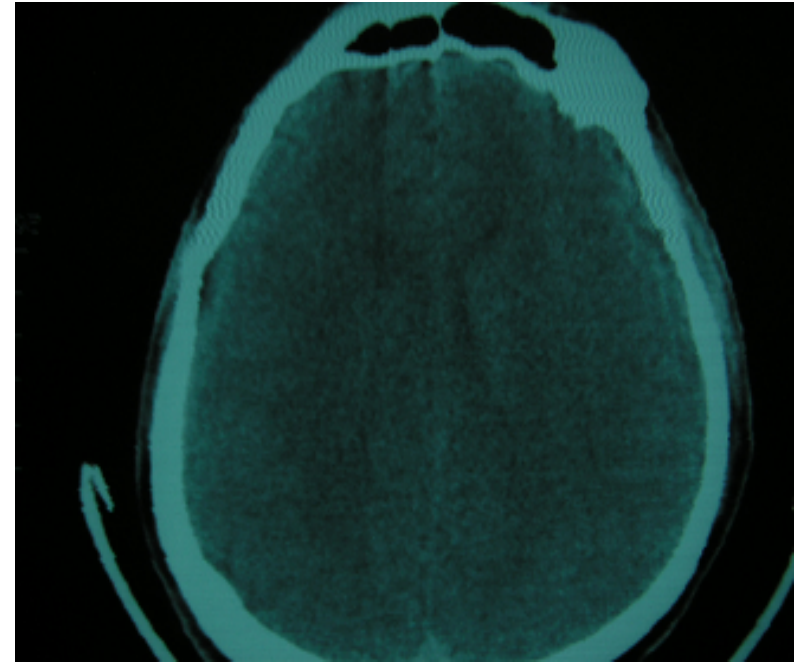
- Hantaan virus replikasyonu da infeksiyondan sonra verilen Tip I,II ve III IFN' un antiviral etkisine duyarsızdır

Stoltz M et al. J Virol 2007.

YARDIMCI TEDAVİLER

Steroid ?

- Steroidler viral hastalıklarda kontrendikedir
- KKKA' da çok sınırlı bir alanda kullanılabilir:
 - Masif kan ve kan ürünü transfüzyonu nedeniyle immün mekanizmalara bağlı refrakter trombositopeni geliştiğinde
 - prednizolon
 - Beyin ödemi
 - deksamtazon





Steroid ?

- KKKA viral bir ITP olarak düşünülebilir
- Hemofagositoz KKKA' lı olguların %50' sinde gösterilmiştir

Karti et al. Emerg Infect Dis 2004
Çağatay A. et al. J Med Microbiol 2007
Fisgin NT et al. Am. J. Hematol. 2008

- Hemofagositoz sendromları ve ITP tedavileri arasında steroid önemli bir yere sahiptir

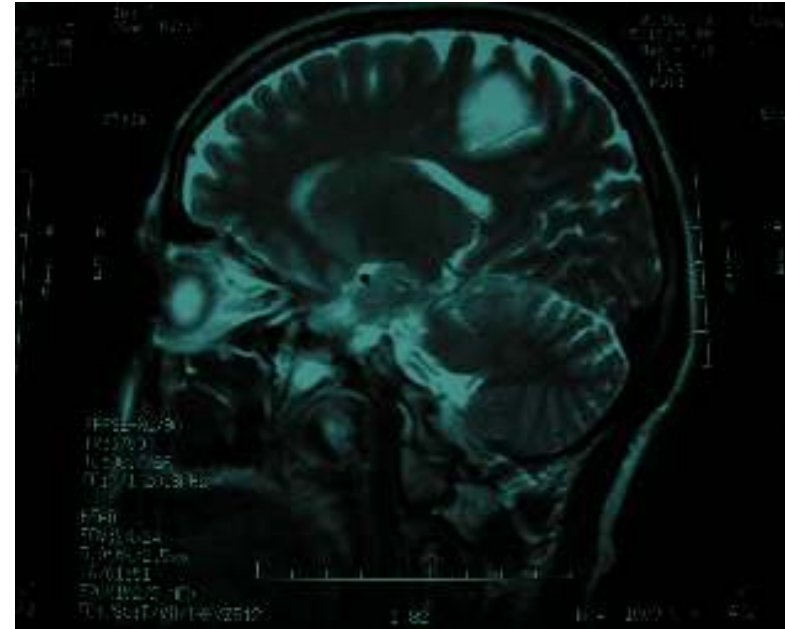
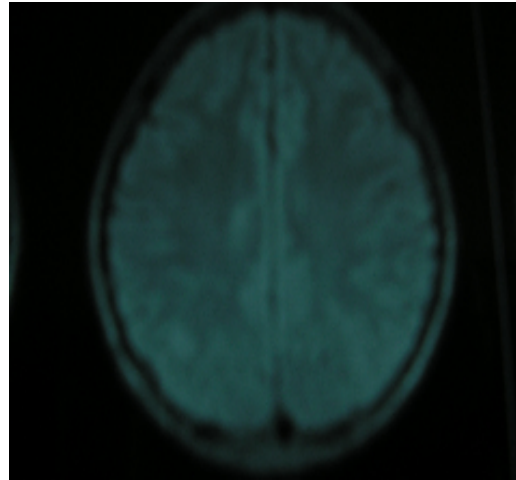
Emmenegger U, et al. Swiss Med Wkly. 2005

Sonuç: - KKKA' da steroidlerin rutin tedavide kullanılmamakta

- Ancak endikasyon varlığında kar-zarar göz önüne alınmalı

Plazmaferez ?

- Plazmaferezin KKKA' da kullanımı ile ilgili yeterince veri yoktur
- Literatürde az sayıda hastaya uygulanmıştır
- Kliniğimizde takip edilen beyin kanaması ve diğer mortalite göstergeleri olasına rağmen plazmaferez sonrası iyileşen hastaya ait beyin radyolojik imajı



SONUÇ

- Genel destek tedavisi ve yardımcı tedaviler hala KKKA' da esas tedaviyi oluşturmaktadır
- KKKA sepsise benzer karmaşık bir patogeneze sahiptir; ancak henüz yerince aydınlatılamamıştır
- Tedavide de hangi yöne gidilmesi gerektiği hala bilinmemektedir
- Benzer patogeneze sahip diğer VHA' larda kullanılan tedavilerden faydalanılması zaman kazandırıcı olacaktır

SONUÇ

- VHA virusları immün cevabı baskılayabilme yeteneğine sahip:
 - Antikor oluşumu
 - İnterferon cevabı
- Virus immün sistemi etkiledikten sonra yapılan tedavilerden sonuç alınamamaktadır
- Tedavi için kullanılacak ajan (ribavirin, immünserum, interferon vb..) ancak viral saldırıdan hemen sonra yani hastalığın çok erken fazında verilirse etkili olabilmektedir



Sabrınız İçin Teşekkürler