



Kırım Kongo Kanamalı Ateşte Hasta Yönetimi

İlkay Bozkurt

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik
Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD

Sunum Planı

1

- Prognostik faktörler

2

- Tedavi

3

- İzolasyon önlemleri ve korunma

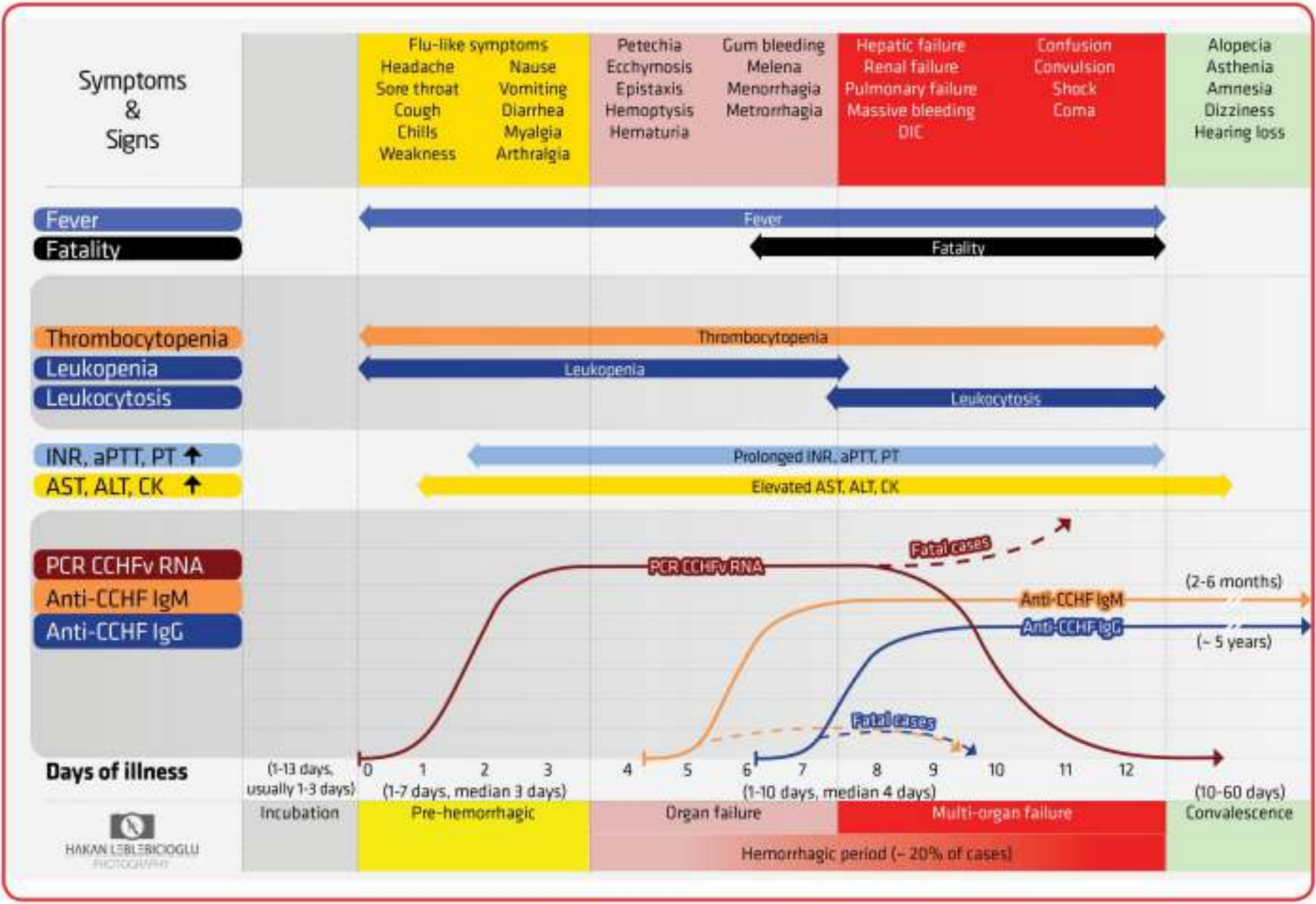
4

- Taburculuk kriterleri

Vaka



- 38y, erkek hasta
- Amasya
- Çiftçi
- Şikayeti: ateş, baş ağrısı, bulantı, halsizlik
- 5 gün önce bu şikayetlerle Acil servise başvurusu mevcut
 - Güneş çarpması olduğu söyleniyor, ateşi düşürülüp evine gönderiliyor
- Tekrar Acil servise geldiğinde ateş, üşüme-titreme, bulantı, kusma, çarpıntı ve kanaması var
 - A:39⁰C, gingival kanaması, yaygın peteşi ve ekimoz
 - Hb:13 Plt:17000/mm³ INR: 2.0 AST:342U/L ALT:275U/L



Prognostik faktörler

Laboratuvar bulguları

- Viral yük
- Trombositopeni
- Lökositoz
- Uzamış aPTT, PT, yüksek INR
- Düşük Fibrinojen
- Yüksek AST, ALT, LDH

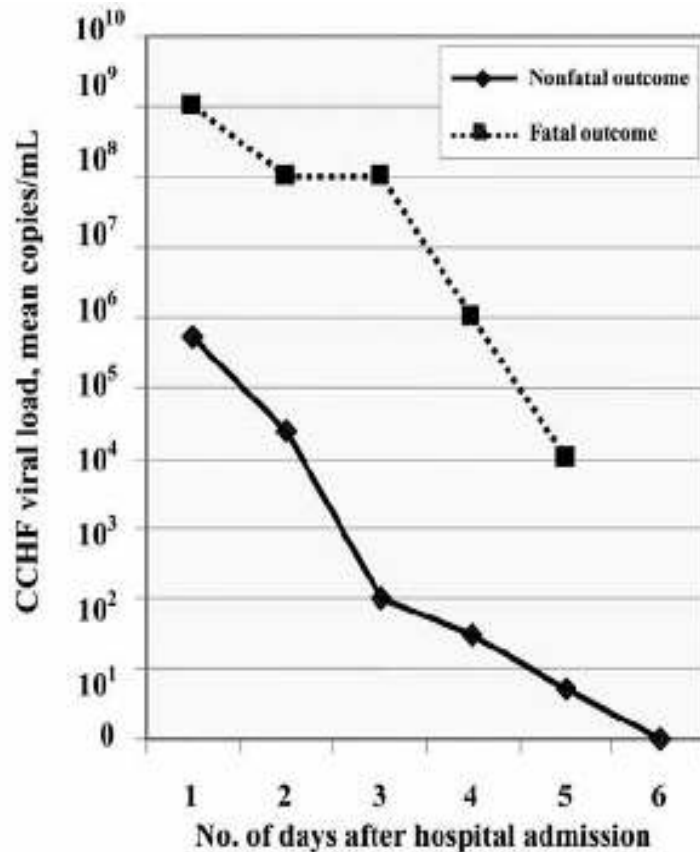
Klinik belirti ve bulgular

- Hematemez
- Melena
- Hematüri
- Diyare
- Somnolans
- Splenomegali

Viral Load as a Predictor of Outcome in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Mustafa Aydın Çevik,¹ Ayşe Erbay,¹ Hürrem Bodur,¹ Selim Sirri Eren,¹ Esragül Akinci,¹ Kenan Şener,² Pinar Öngürü,¹ and Ayhan Kubar²

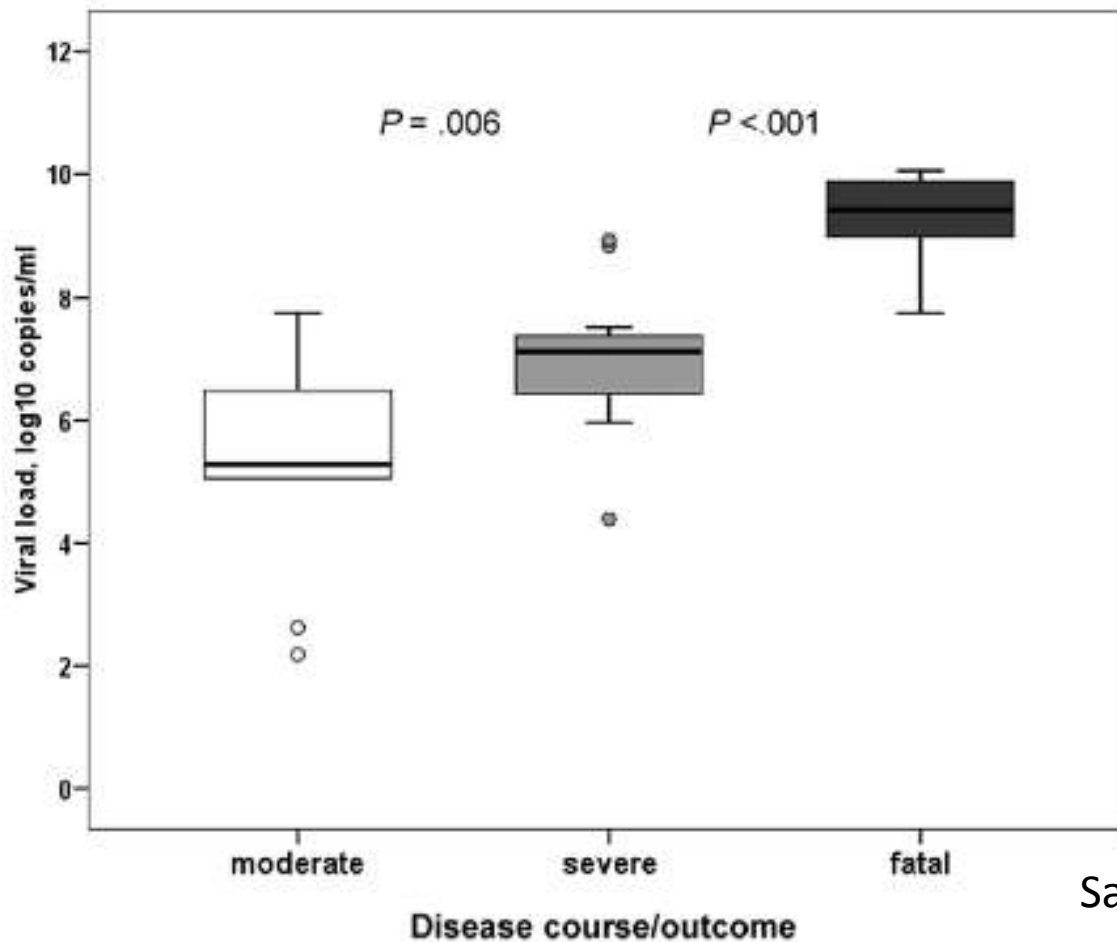
¹Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Ankara Numune Education and Research Hospital, and ²Department of Virology, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey



- 36 hasta
- 9 ölüm
- Ölen hastaların 8'inde viral yük $\geq 1 \times 10^9$ k/ml

Interacting Roles of Immune Mechanisms and Viral Load in the Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever[▽]

Ana Saksida,¹ Darja Duh,¹ Branka Wraber,¹ Isuf Dedushaj,²
Salih Ahmeti,³ and Tatjana Avšič-Županc^{1*}



KKKA'da skorlama sistemleri

Parametre	Klasifikasyon	Skor
AST	<5×NÜL	0
	≥5×NÜL	1
ALT	<NÜL	0
	≥NÜL	1
LDH	<3×NÜL	0
	≥3×NÜL	1
WBC	<10,000 / μ L	0
	≥10,000 / μ L	1
Hepa		
Organ		
Kanar		
	Yes	1
Yaş	<60 yıl	0
	≥60 yıl	1
Platelet sayısı	≥100,000 / μ L	0
	≥50,000, <100 000 cells/ μ L	1
	000 cells/ μ L	2
	<50,000 cells/ μ L	3
PT'de uzama	<3 s	0
	≥3 s, <6 s	1
	≥6 s	2
aPTT	<70	0
	≥70	1
INR	<1.6	0
	≥1.6	1

Ciddiyet derecelendirme
skoru ≥9 ise mortalite açısından
yüksek risk grubunda

Parametre	Klasifikasyon	Skor
Platelet sayısı	≥150.000 / μ L	0
	150-50.000	1
	49-20 000	2
	<20.000 / μ L	3
aPTT	<34	0
	35-45	1
	46-59	2
Fibri		
düzeyi, mg/ dl	179-160	1
	159-120	2
	<120	3
Kanama	Yok	0
	Peteşi	1
	Ekimoz	2
	Kanama	3
Somnolans	Evet	0
	Hayır	1

>10 puan ciddi hastalık

ANİ BAŞLAYAN Ateş, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı, artralji, halsizlik, ishal ve kanama bulgularından **en az ikisinin** varlığı

Endemik bölgede yaşama veya Son 2 hafta içinde; Endemik bölge ziyareti veya Kene ile temas öyküsü veya Hayvan vücut sıvılarıyla temas veya KKKA tanısı almış hasta ile temas öyküsü

EVET

HAYIR

Kliniği açıklayacak bir tanı yok ise ilgili uzman hekim tarafından değerlendirilir

Tam kan sayımı

Trombosit 150.000'nin altında ve/veya lökosit 4.000'nin altında

2. basamak sağlık kuruluşuna sevk edilir

Hasta yatırılır. KKKA tanısı için kan alınır. Günlük tam kan, hemostaz paneli ve biyokimya bakılır. Destek tedavisi başlanır

Bu şikayetleri açıklayacak başka bir tanı veya durum yoksa

2. basamak sağlık kuruluşunda ilgili uzman hekim tarafından değerlendirilir

65 yaş ve üzerindeki hastalar, klinik durumu ve/veya laboratuvar değerleri hızla bozulanlar, bilinç bulanıklığı olanlar, trombosit 50.000'nin altında ve/veya aPTT'si uzamış olanlar, KKKA hastalığı tablosunu ağırlaştıracak organ yetmezliği veya hematolojik hastalık gibi eşlik eden başka hastalığı olanlar

3. basamak sağlık kuruluşuna sevk edilir

İzolasyon Önlemi

Standart

Temas

Damlacık

Volume 110 Number 1 February 2016

ISSN 2047-7724

Pathogens and Global Health

Restricting Common Group Streptococci from Africa, Uganda | The control of vector control in Latin America



Ayırıcı Tanı

Enfeksiyöz nedenler

- İnfluenza
- Akut Bruselloz
- Riketsiyal hastalıklar
- Q Ateşi
- Leptospiroz
- Meningokoksemi
- Sepsis
- Viral hepatit
- Toksik şok sendromu
- Diğer viral hemorajik ateş etkenleri
 - Ebola, Marburg, Lassa, Sarı Humma
- Malarya

Enfeksiyon dışı nedenler

- ITP
- TTP
- HÜS
- Akut lösemi
- Kollajen vasküler hastalık

Tedavi

1. Destek tedavisi

2. Antiviral tedavi

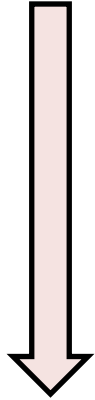
1. Destek tedavisi

- Monitörizasyon
 - Vital bulguların takibi
 - Oksijen desteği
 - Sıvı ve elektrolit desteği
- Kan ve kan ürünü transfüzyonu
- YBÜ
 - Mekanik ventilasyon desteği
 - İnotrop desteği
 - Hemodiyaliz
 - Parantral beslenme

Trombosit transfüzyonu

Trombosit sayısı

•<10 000/mm³



•<20 000/mm³



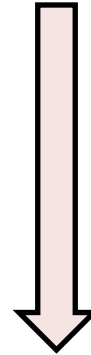
•Ateş
•Anormal
koagülasyon
parametreleri



•<50 000/mm³



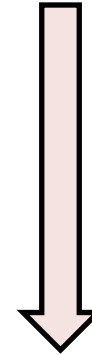
•Kanama varlığı



•<50 000/mm³



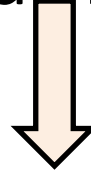
•İnvaziv girişim



Trombosit süspansiyonu desteği
1 ünite aferez veya 1 ünite random trombosit/15 kg

Taze Donmuş Plazma

- PT/INR'de 1.5 kat artış
- Uzamış aPTT



10-15mL/kg/gün iki ayrı dozda TDP

Hiperimmünglobulin

Prompt Administration of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) Virus Hyperimmunoglobulin in Patients Diagnosed with CCHF and Viral Load Monitorization by Reverse Transcriptase-PCR

Ayhan Kubar*, Mustafa Haciomeroglu¹, Aykut Ozkul², Umit Bagriacik³, Esragul Akinci⁴, Kenan Sener, and Hurrem Bodur⁴

- 15 hasta
- Viral yük $>10^8$ k/ml
- Sağkalım % 86.6 (13/15)

Steroid tedavisi

Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality

- Ciddi KKKA olgularının 16'sına ek olarak kortikosteroid verilmiş; mortalite % 50
 - 8'ine kortikosteroid verilmemiş; mortalite % 100
- Steroid kullanımı vaka fatalite oranını azaltsa da istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır

Efficacy of high-dose methylprednisolone in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever and severe thrombocytopenia

Trop Dr. 2013 Apr;43(2):49-53. doi: 10.1177/0049475513486642.
Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Metanat M, Mohammadi M, Amjadi A

- 10 mg/kg yükleme dozu ardından 5 mg/kg en az iki gün idame tedavisi
- Vaka-kontrol: 13/22
- Trombosit $<50.000/\text{mm}^3$
- Trombosit sayısı 36 saat, lökosit sayısında 48 saat içerisinde artmış

Plazmaferéz

A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever successfully treated with therapeutic plasma exchange and ribavirin

A fatal case of healthcare associated Crimean-Congo haemorrhagic fever with severe disease and multi-organ failure

Double filtration plasmapheresis for a case of Crimean-Congo hemorrhagic fever

“Plazmaferez” ve “plazma değişimi”nin sıklıkla benzer anlamda kullanılmasına rağmen bu iki teknik birbirinden farklıdır. Plazmaferez iki basamaklı bir işlemdir, ilk basamağında kan santrifuj pompası veya filtre ile hücreler ve plazma komponentlerine ayrılır. Sonra, ayrılmış plazmanın değişik adsorbanlar iğeren kolonlarda akması sağlanır, seğilmiş bileşenler ayrılır ve işlenmiş plazma hastaya geri verilir. Bununla beraber plazmaferezde replasman sıvısı ya hiğ gerekli olmaz ya da minimal gerekli olur. Plazma değişimi ise tek basamaklı bir işlemdir ve kan benzer olarak filtre veya santrifuj pompalarıyla hücre ve plazmaya ayrılır ve hücreler hastaya geri verilirken plazma donör plazması veya albumin ile değiştirilir.

Intravenous immunoglobulin (IVIG) is a multi-effect agent with immunomodulatory activity. (Dalakas 2002). In a clinical study of 22 CCHF patients, rapid improvement of hematological parameters was seen in 8 patients treated with IVIG, compared with 14 control patients (Aydin et al. 2007). We have seen refractory thrombocytopenia in some severe CCHF patients. Despite the fact that high-dose IVIG has been recommended for the treatment of refractory thrombocytopenia (British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force 2003), there is not enough data to recommend its use in patients with CCHF.

Ribavirin

- Guanozin analogu
- Viral replikasyonu önler
- Ciddi yan etkiler
 - Teratojenik
 - Hemoliz
 - Kemik iliği süpresyonu
 - Pankreatit

Ribavirin

Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality

- Hafif skorlu hastalarda → mortalite görülmemiş
- Orta skorlu hastalarda
 - Ribavirin verilenlerde → mortalite %1.49
 - Ribavirin verilmeyenlerde → mortalite % 17 (p=0.001)
- Ağır hastalarda ise mortaliteye etkisi olmamış (p=0.326)

Ribavirin

A preliminary study to evaluate the effect of intravenous ribavirin treatment on survival rates in Crimean-Congo hemorrhagic fever

- 9 hasta IV ribavirin
- 16 hasta kontrol
- Benzer kan ürünü desteğinde bulunulmuş
- İki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamış

Ribavirin

Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever

Hürrem Bodur^{a,*}, Ayşe Erbay^a, Eragül Akıncı^a, Pınar Öngürü^a, Nurhayat Bayazıt^a, Selim Sırrı Eren^a, Ayhan Kubar^b

- 10 hasta ribavirin (RNA: 8.2×10^8 k/ml)
- 40 hasta destek tedavisi (RNA: 8.3×10^8 k/ml)
- Tedavi sonunda viral yükte anlamlı oranda azalma olmamış
- Mortalite: Ribavirin alanlarda %20, destek tedavisi alanlarda %15
- Oral ribavirinin viral yüke ve hastalık progresyouna herhangi bir etkisi gösterilememiş

Ribavirin

Journal of Clinical Virology

The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey

Iftihar Koksali*, Gurdal Yilmaz, Firdevs Aksoy, Hava Aydin, Ilknur Yavuz, Serap Iskender, Korhan Akcay, Sukru Erensoy, Rahmet Caylan, Kemalettin Aydin

- Randomize kohort
- Ribavirin alan 64, destek tedavisi alan 72 hasta
- Klinik ve laboratuvar parametrelerine ribavirinin pozitif etkisi olmamış

Ribavirin

Ribavirin for patients with Crimean–Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis

Sibel Ascioğlu^{1,2*}, Hakan Leblebicioğlu³, Haluk Vahaboglu⁴ and K. Arnold Chan²

- Bir randomize kontrollü, 7 gözlemsel çalışma
- Çalışmalar ribavirinin etkinliğine dair bir iddiayı desteklemek için yeterli bulunmamıştır

Ribavirin



Asıl tedavi destek tedavisidir.
Ribavirin *in vitro* olarak etkili
bulunmuştur

Eylül 2013



KKKA tedavisinde ribavirin kullanımı
bazı yararlarına rağmen tartışmalıdır

Eylül 2008



Temel yaklaşım destek tedavisidir. Oral
ve IV ribavirin etkili gibi görünmektedir

Ocak 2013

Yeni tedavi seçenekleri-Favipravir

Therapeutic intervention in Crimean-Congo hemorrhagic fever: where are we now?

Evaluation of Antiviral Efficacy of Ribavirin, Arbidol, and T-705 (Favipiravir) in a Mouse Model for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

- Hem in vivo hem in vitro etkili
- Hayvan deneylerinde tedavide önemli oranda etkili bulunmuş
 - Viral replikasyonu azaltmış

Oestereich L, et al. Plos Negl Trop Dis 2014;8(5):e2804

Spengler JR & Bente DA. Future Virology 2015;10(3):203-6

Korunma ve Kontrol

- Eğitim ve farkındalık
- Endemik bölgeye Nisan-Eylül aylarında ziyaret
 - Uygun kıyafet
 - Böcek kovucu kullanımı
 - Kenenin çıkarılması
- Profilakside Ribavirin verilebilir

KKKA-Aşı Çalışmaları

- 1974-Bulgaristan
 - Humoral + hücreyel immünite
 - Nötralizasyon aktivitesi için multiple doz gerekli
 - Düşük etkinlik
- Son yıllarda virüsün glikoprotein kodlayan genom bölgesi üzerinden yapılan aşı çalışmaları
 - Aşılanan farelerin yarısında nötralizan antikor oluşmuş
- Rekombinant aşı: MVA
 - Aşılanan tüm fareler letal hastalıktan korunmuş

KKKA-Aşı Çalışmaları

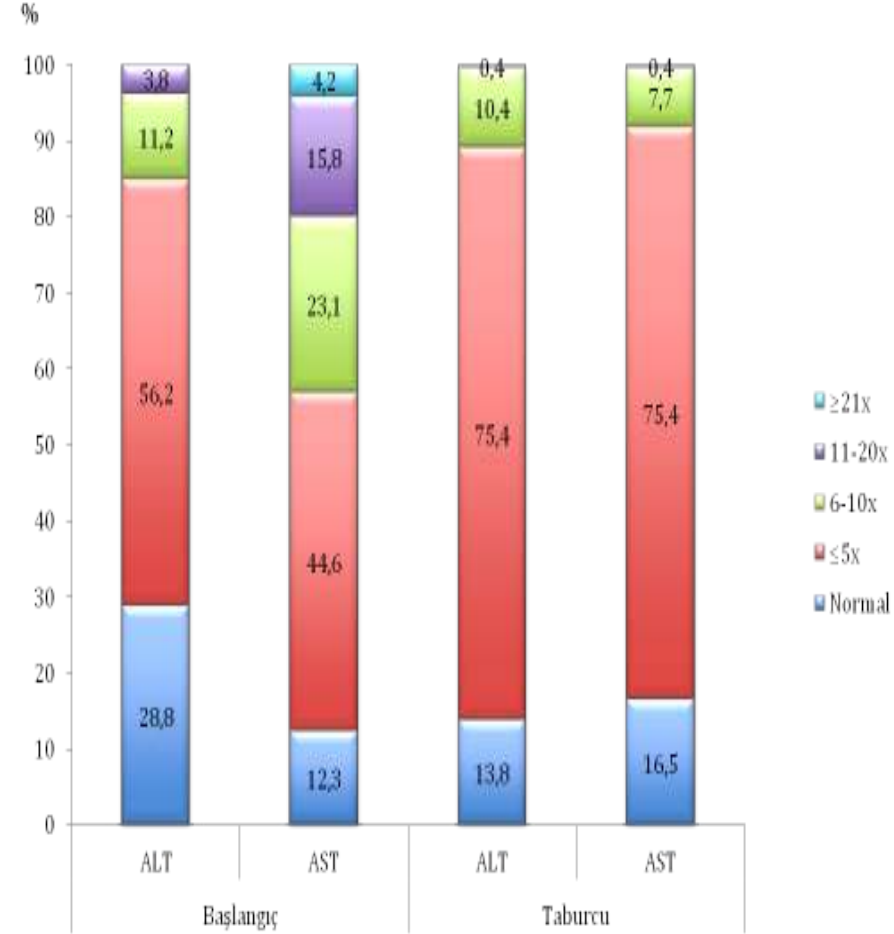
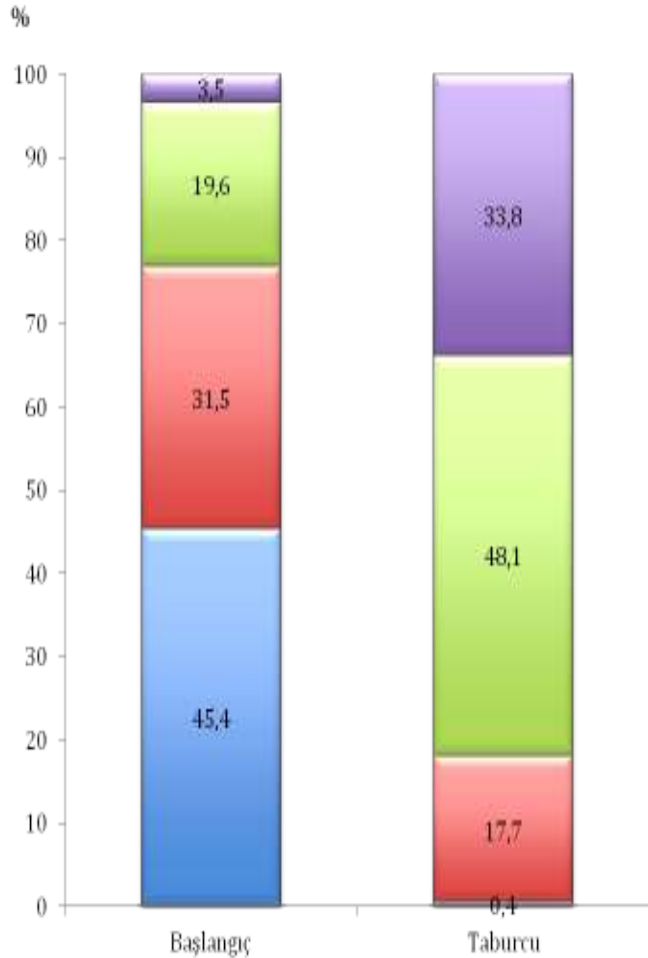


RESEARCH ARTICLE

Immunization of Knock-Out α/β Interferon Receptor Mice against High Lethal Dose of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus with a Cell Culture Based Vaccine

Nurettin Canakoglu^{1,2}, Engin Berber^{2,3}, Sukru Tonbak², Mustafa Ertek⁴, Ibrahim Sozdutmaz³, Munir Aktas⁵, Ahmet Kalkan⁶, Aykut Ozdarendeli^{1,2*}

Taburculuk kriterleri



Taburculuk kriterleri

- Ateşin düşmesi
- Hastalık belirti ve bulgularında düzelme
- Kanamanın olmaması
- Trombosit sayısının $>100.000/\text{mm}^3$ olması veya $50.000-100.000/\text{mm}^3$ ise artma eğiliminde olması
- Normal INR,PT ve aPTT
- Transaminaz düzeylerinin 5 katın altında olması

Özet

- Hastalığın ciddiyetini tahmin etmede skorlama sistemleri yol gösterici olabilir
- Viral yük hastalık prognozunu belirlemede en önemli faktördür
- KKKA şüphesi ile yatırılan her hastada standart, damlacık ve temas izolasyon önlemleri alınmalıdır
- Temel tedavi destek tedavisidir
 - Monitörizasyon, sıvı ve elektrolit desteği, kan ürünü replasmanı, ateş düşürücü

Viral yük

Hızlı tanı

Skorlama
sistemleri

Kırm Kongo
Kanamalı
Ateş

izolasyon
önlemleri

destek tedavisi

Tesekkürler