

KKKA:Olgu Yönetimi ve Tedavisi



Prof. Dr. Nazif ELALDI
Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.
E-posta: nelaldi61@yahoo.com

KKKA'nın modern tedavisi

- **Olgu yönetimi** 
- **Ribavirin tedavisi** 
- **Bağışık serum tedavisi** 
- **Destek tedavisi** 
- **Gelecek (Future) tedaviler** 



Kene yapışması olanlara yaklaşım



Kene en kısa sürede çıkartılır ve o bölgeye antiseptik solüsyon sürülür.



Tam kan bakılır
Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ile uyumlu şikayetleri (ateş, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı, artralji, halsizlik, ishal ve kanama) sorgulanır



KKKA olgu yönetimi algoritması



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



EVET

• 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

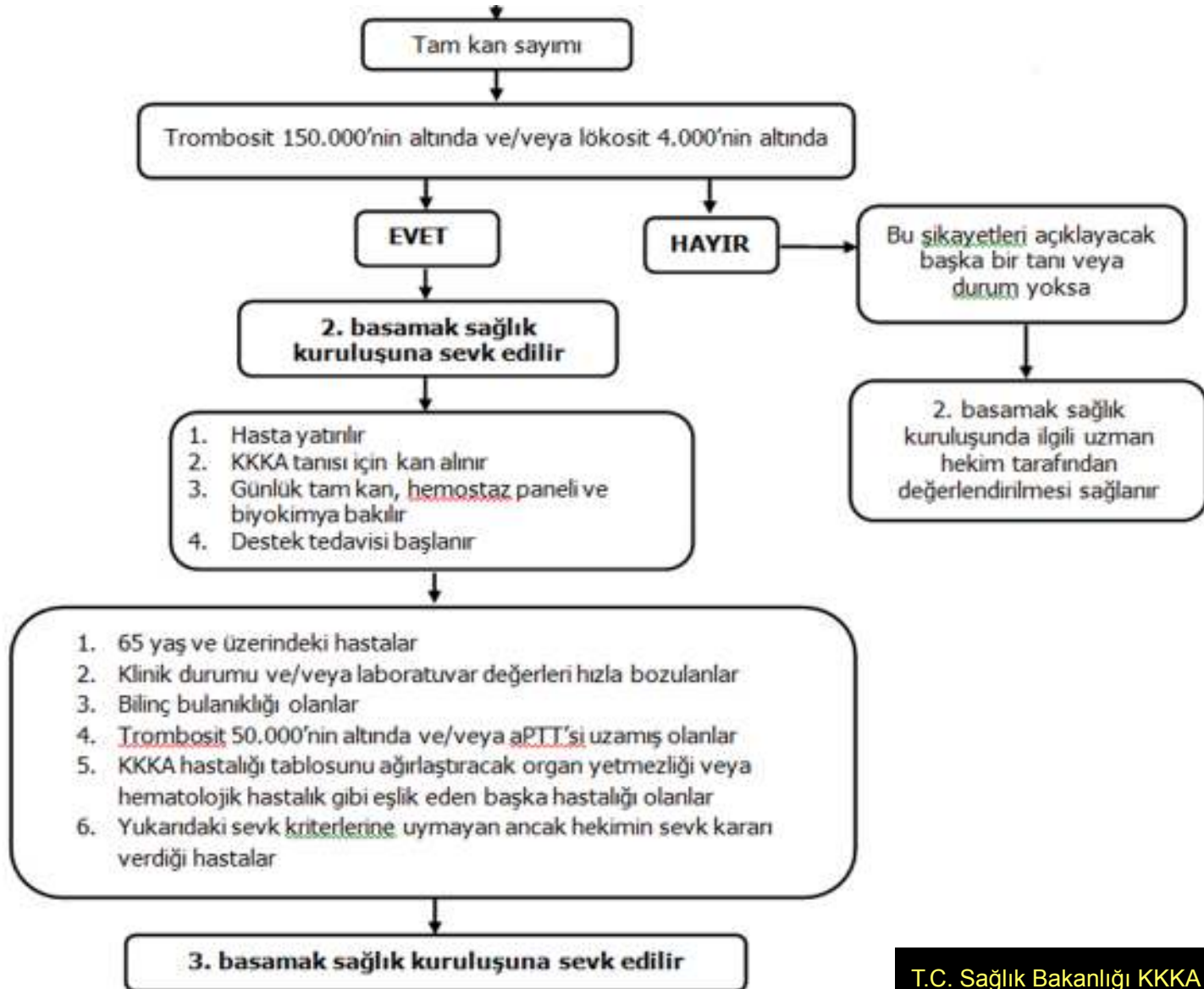
EVET

HAYIR

Kliniği açıklayacak bir tanı yok ise ilgili uzman hekim tarafından değerlendirilmesi sağlanır

Tam kan sayımı

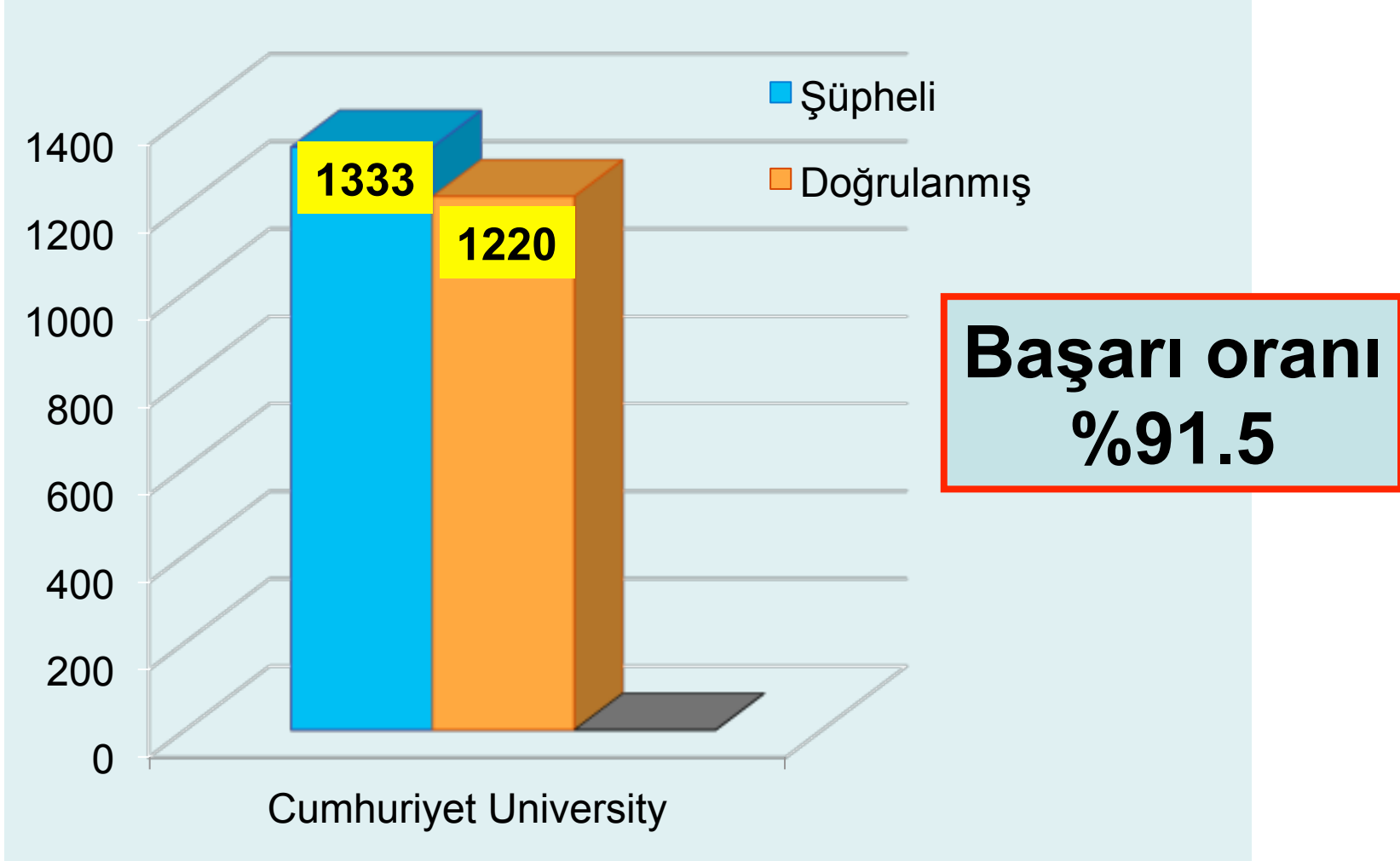
KKKA olgu yönetimi algoritması



Olgu tanımında trombositopeni

| Değişken (Hastaneye kabulde) | 2003 N=76 | 2007 N=144 | P değeri |
|---|--------------|---------------|---------------|
| Trombositopeni, <i>n</i> (%) | 76 (100%) | 125 (87%) | 0.0003 |
| Hastaneye başvuru süresi, Ort. gün (sınırlar) | 5.1 (1-10) | 4.2 (1-10) | >0.05 |

KKKA olgu kriterlerinin başarısı



Ayaktan KKKA Takibi

- KKKA tanısı alan hastalar yatırılmalı !
- Poliklinik seviyesinde takip edilebilir:
 - Genel durumu iyi
 - Kanama
 - Dehidratasyon
 - Bulantı/kusma
 - Ø
 - Şuur durumu iyi
 - Trombositopenisi makul
 - Pıhtılaşma testleri normal
 -
- Düzenli takiplere gelenler...



Ayaktan takipte istenecekler

- CBC
- Biyokimyasal testler
 - ALT
 - AST
 - LDH
 - CPK
- Pıhtılaşma fonksiyon testleri
 - PT
 - aPTT
 - INR



KKKA takip edecek hastaneler

- 2. ve 3. basamak hastaneler *
- Tüm sağlık personeli KKKA'yı bilmeli
- Kan Bankası (Merkezi) olmalı
 - Yeterli sayıda personeli olmalı
- 3. Basamak hastanelerde
 - Yođun Bakım Ünitesi olmalı
 - Yeterli sayıda personel olmalı



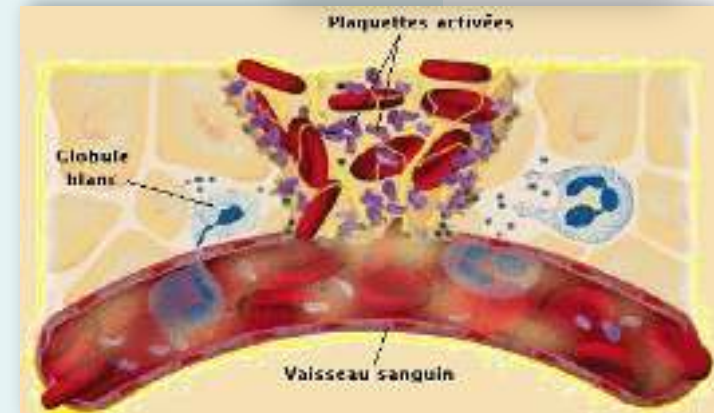
Hastanede KKKA yönetimi

- Hastalar bir an önce yatırılmalı
- Sıkı temas önlemleri uygulanmalı
- Evrensel önlemler uygulanmalı
 - El yıkama
 - Eldiven giyme
 - Maske takma
 - Koruyucu giysi
 - İğne uçları ve kesici alet güvenliği
 - Yüzey, çarşaf vb temizliği
 - İnvazif işlemler azaltılmalı



Laboratuvar test takibi

- CBC
- Biyokimyasal testler (Tam biyokimya)
 - ALT
 - AST
 - LDH
 - CPK
- Pıhtılaşma fonksiyon testleri
 - PT
 - aPTT
 - INR
 - Fibrinojen
 - D-Dimer
- Yaygın damarıçi pıhtılaşma ?



Ribavirin tedavisi



| Araştırmacı Adı | Yıl | Form | Hasta sayısı ribavirin/kontrol | Mortalite |
|-----------------|------|------|-----------------------------------|-----------|
| Mardani M. | 2003 | PO | 139/48 | ↓ ↓ |
| Ergönül Ö. | 2004 | PO | 8/22 | ↔ |
| Alavi-Naini | 2006 | PO | 236/19 | ↓ ↓ |
| Özkurt Z. | 2006 | PO | 22/38 | ↔ |
| Çevik M.A. | 2008 | IV | 9/16 | ↔ |
| Fışgın N. | 2009 | PO | 21/20/11 | ↔ |
| Elaldı N. | 2009 | PO | 126/92 | ↔ |
| Köksal İ. | 2010 | PO | 64/72 | ↔ |



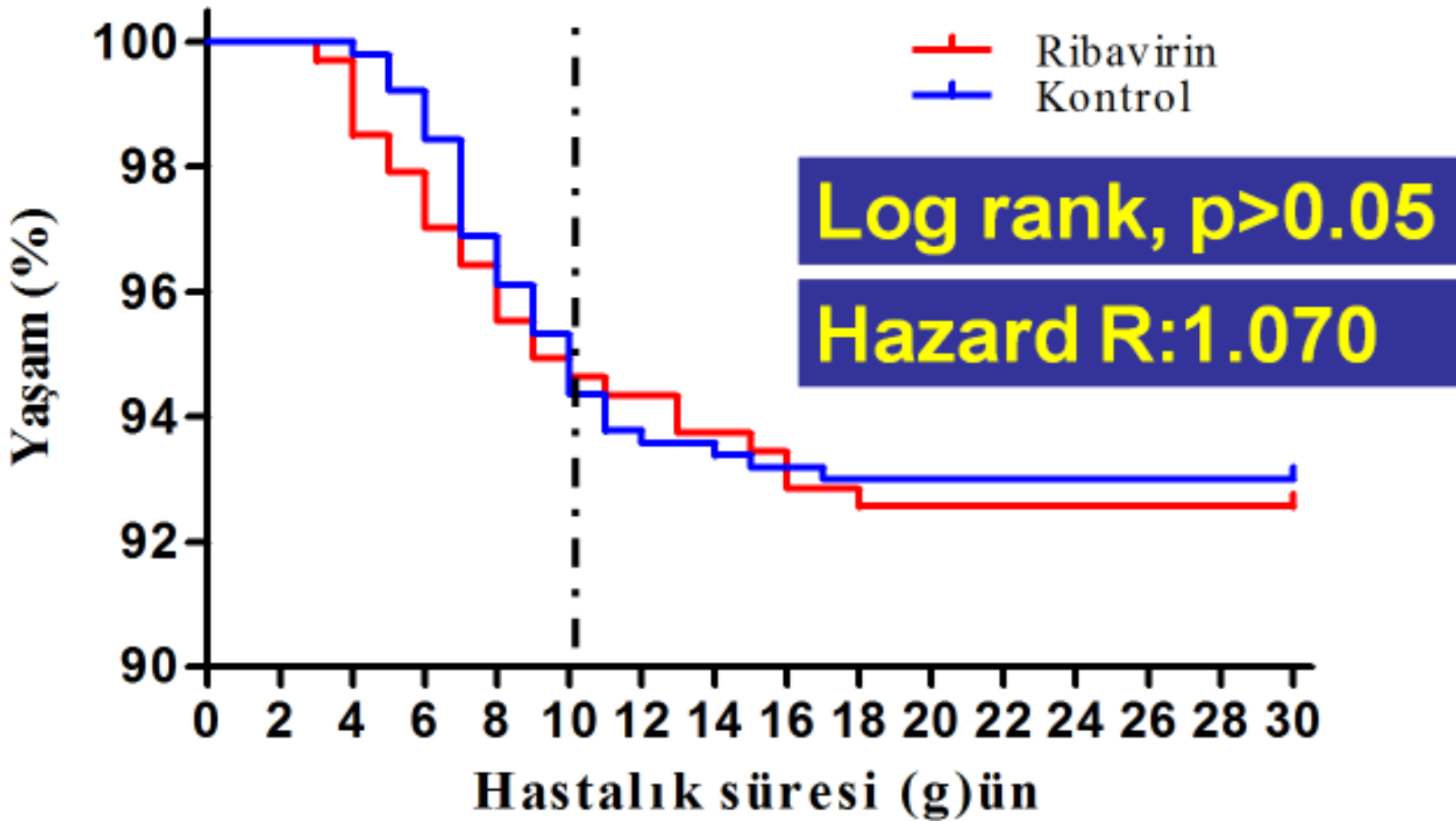
KKKA ve ribavirin etkisi (CÜTF deneyimi)

| | Ribavirin (n=328) | Kontrol (n=506) | P değeri |
|---------------|----------------------|--------------------|----------|
| Ölen, n(%) | 24 (7.1) | 36 (7.0) | 0.938 |
| Yaşayan, n(%) | 312 (92.9) | 478 (93.0) | |

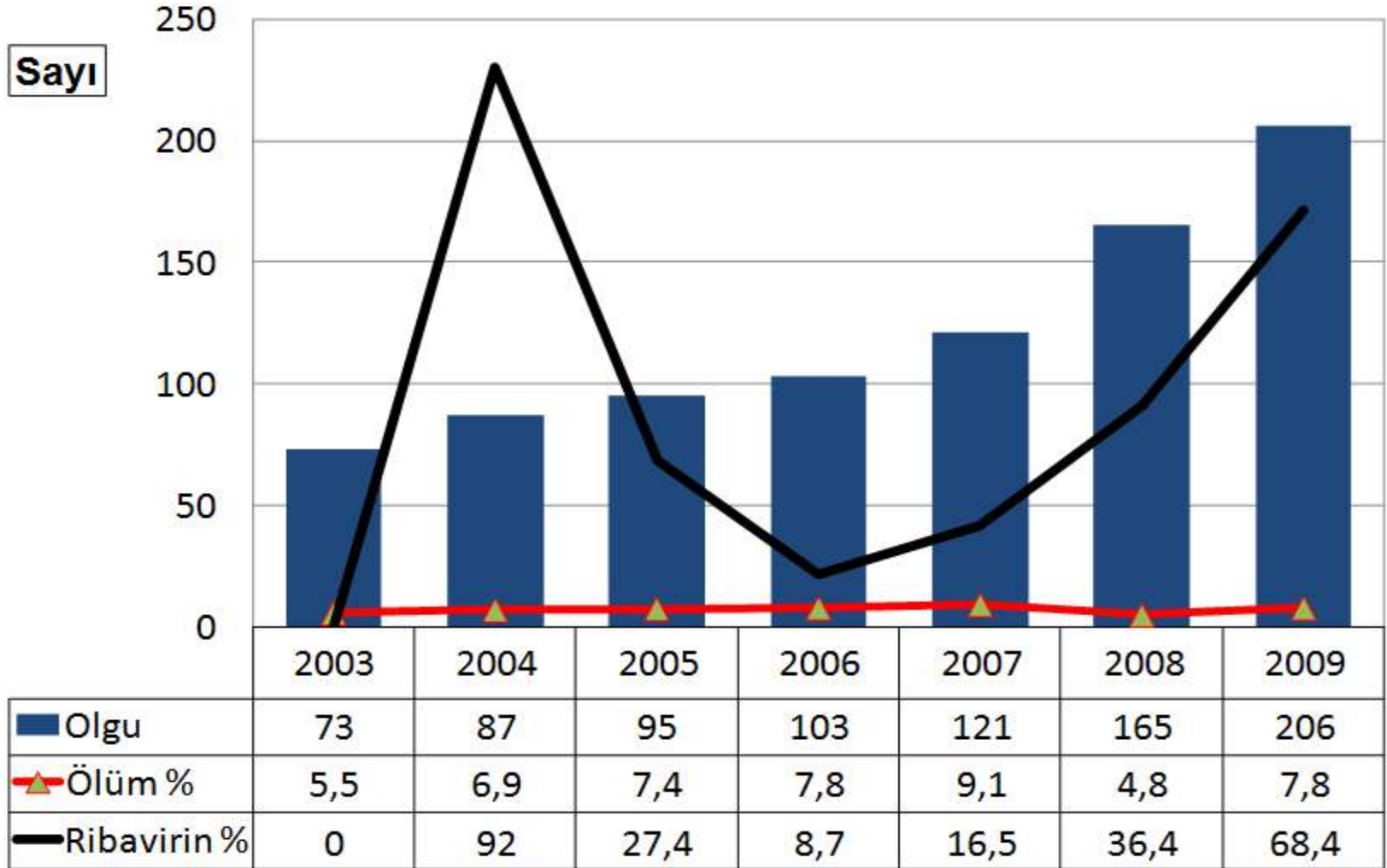
$P > 0.05$

Yaşam Analizi (Kaplan- Meier)

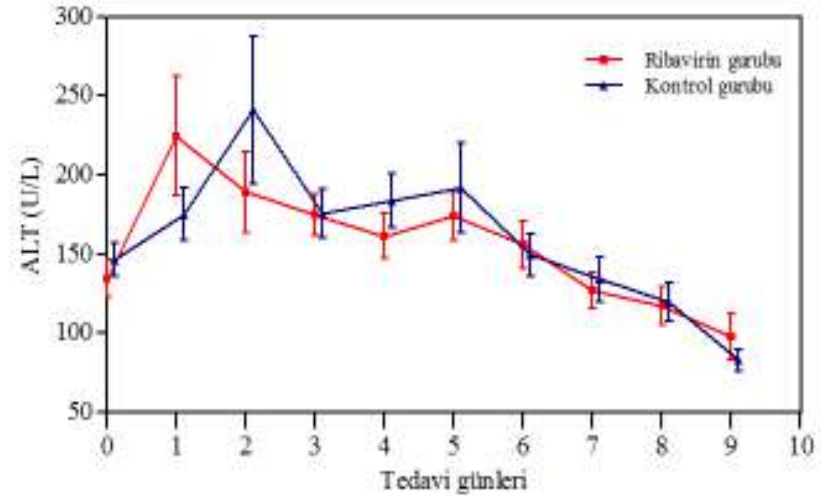
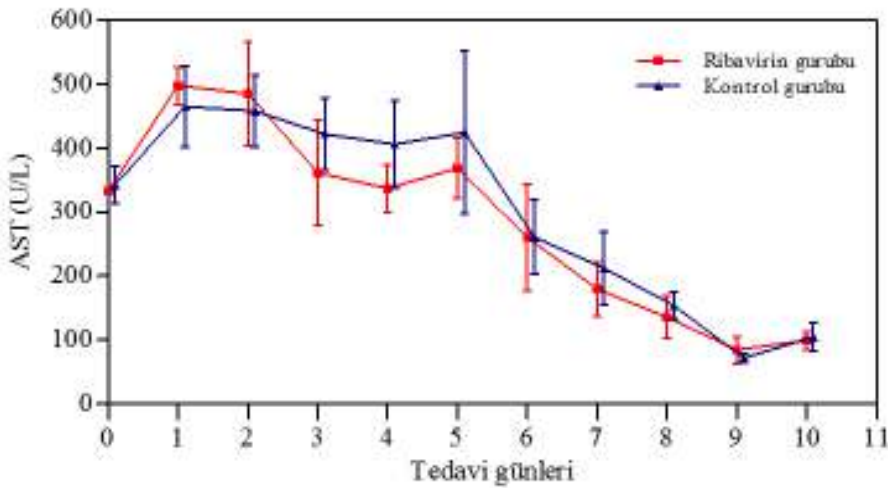
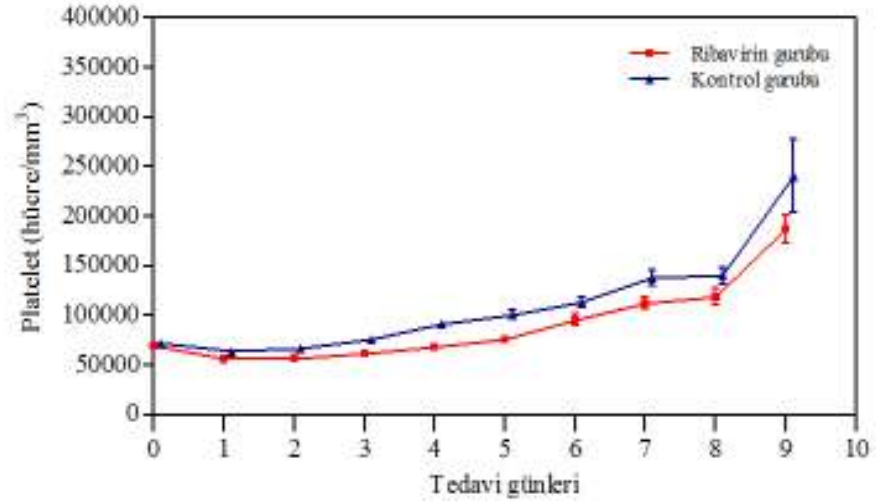
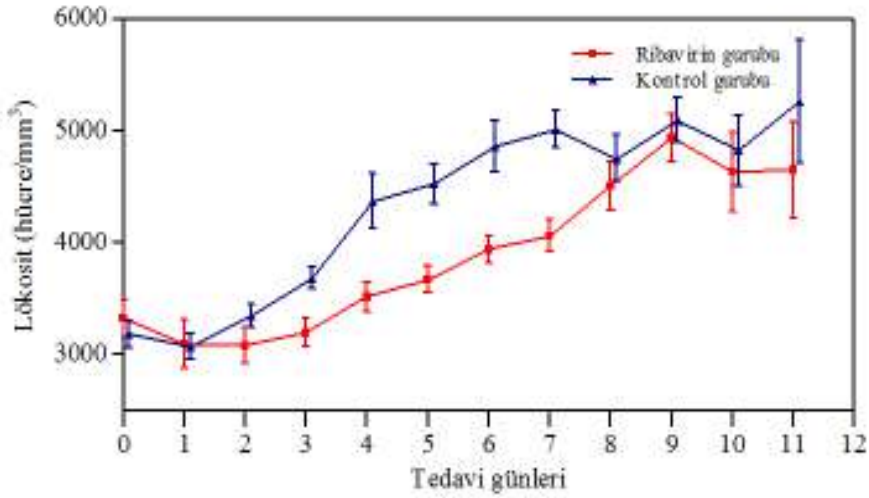
(N=850)



Yıllara göre olgu sayısı, ribavirin kullanımı ve vaka-ölüm oranı



Ribavirin ve rutin laboratuvar testleri



Erken dönemde oral ribavirin?

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2009) 28:929–933
DOI 10.1007/s10096-009-0728-2

ARTICLE

The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising

N. Tasdelen Fisgin • O. Ergonul • L. Doganci • N. Tulek

Abstract Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a disease with high fatality. To demonstrate the effectiveness of ribavirin against CCHF. The first group of 21 patients received ribavirin within 4 days of the onset of symptoms (early use of ribavirin, EUR); the second group of 20 patients received ribavirin ≥ 5 days after the onset of the symptoms of the disease (late use of ribavirin, LUR); and

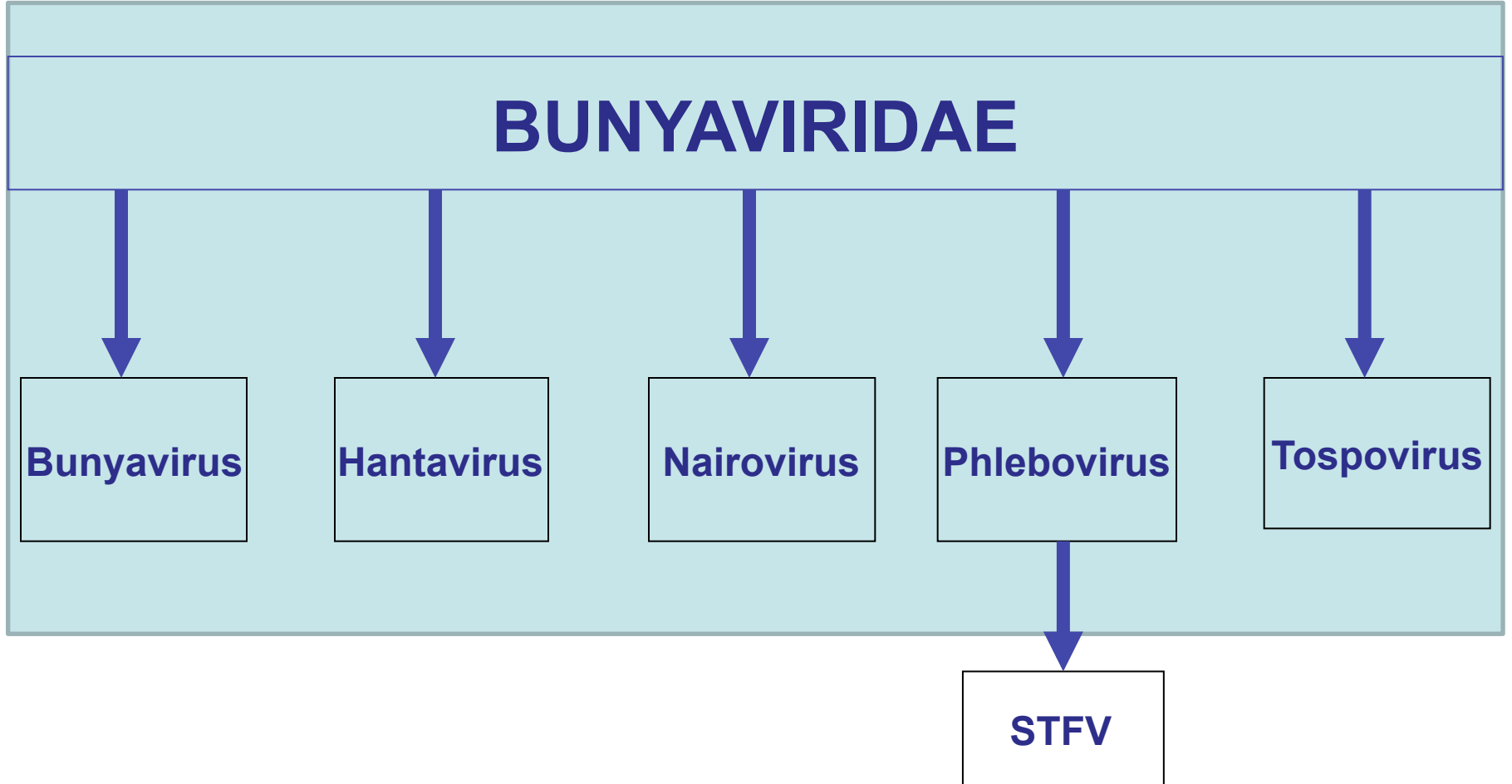
at an early phase of the CCHF. We suggest ribavirin use especially in the early phase of the disease.

Erken dönemde oral ribavirin?

| | İlk 4 gün (n=225) | ≥ 5 gün (n=111) | P değeri |
|---------------|----------------------|--------------------|----------|
| Ölen, n(%) | 14 (6.2) | 10 (9) | 0.351 |
| Yaşayan, n(%) | 211 (93.8) | 01 (91) | |

$P > 0.05$

SFTS'de oral ribavirin etkisi



Case-Fatality Ratio and Effectiveness of Ribavirin Therapy Among Hospitalized Patients in China Who Had Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome

Background. The wide distribution and high case-fatality ratio of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) have made it a significant public health problem. This study was designed to identify the predictors of fatal outcomes and to evaluate the effectiveness of antiviral therapy in treating SFTS virus (SFTSV)-infected patients.

Methods. A cross-sectional study was performed in a general hospital located in Xinyang city, whereas the largest number of patients with SFTS in China were treated during 2011–2012. The primary outcome for the treatment effect analysis was death. Other outcomes included sequential platelet levels and viral loads observed throughout the hospitalization and the interval between the initiation of ribavirin therapy and the return of the platelet count to a normal level.

Results. A total of 311 SFTSV-infected patients were included in the study. The most frequent clinical presentations were fever, weakness, myalgia, and gastrointestinal symptoms. Each patient had thrombocytopenia, leukopenia, or both. The case-fatality ratio (CFR) was 17.4% (95% confidence interval [CI], 13.1%–21.6%). Older age (odds ratio [OR], 1.061; 95% CI, 1.023–1.099; $P = .001$), decreased level of consciousness (OR, 5.397; 95% CI, 2.660–10.948; $P < .001$), and elevated levels of lactate dehydrogenase (>1200 U/L; OR, 2.620; 95% CI, 1.073–6.399; $P = .035$) and creatine kinase (>800 U/L; OR, 2.328; 95% CI, 1.129–4.800; $P = .022$) were significantly associated with fatal outcome. The CFRs were similar between patients who received ribavirin and those who did not. Ribavirin treatment showed no significant effect on either platelet counts or viral loads during hospitalization of patients with fatal or nonfatal cases.

Conclusions. These findings can improve knowledge about the characteristics of patients with fatal outcomes and the use of antiviral drug for SFTS.



Bağışık serum tedavisi

- Hastalığı geçirmiş ve iyileşmiş hastalardan elde edilen serum tedavisi uygulanabilir
- Hastalığın ilk 3 gününde uygulanmalı?*
- Daha önce 7 hastaya uygulanmış. Etkili? **
- Bağışık atlardan elde edilen serum tedavisi tartışmalı



* Lazarev, 1969

**Vasilenko, 1990



Destek tedavisi

- Sıvı ve elektrolit tedavisi
- Koagülasyonun monitorizasyonu
 - Gerektiğinde TDP, Trombosit
- Kanama varsa
 - Eritrosit süspansiyonu
- Şok tedavisi
 - Vazopressörler
- Solunum desteği
- Hemodiyaliz
- Diğer.....



Sıvı elektrolit tedavisi

- Hastaların %60-70'ine en az bir kez sıvı tedavisi yapılıyor
 - Dehidratasyon, bulantı-kusma, iştahsızlık
- İzotonik sıvılar verilmeli
 - Ringer-laktat, Serum fizyolojik....
- Hipotonik sıvılar verilmemeli
 - %5 Dekstroz
- Şiddetli KKKA'da
 - YBÜ'de takip.... Aldığı-Çıkardığı takibi....



Kan ürünleri ile destek tedavisi

Kan ürünü alan hastalar (N=850)
(Cumhuriyet Üniv. Verileri 2003-2009)

| Kan ürünü | (n, %) Ort. Ünite (Sınırlar) |
|--------------------------|------------------------------|
| Taze donmuş plazma | (255, 30) 5.2 (1-32) |
| Trombosit süsp, aferez Ü | (315, 37) 2.8 (1-19) |
| Eritrosit süspansiyonu | (56, 6.5) 3.8 (1-14) |



Trombosit suspansiyonu (TS)

- **Random donör TS**

- Tam kanın çevrilmesiyle elde edilir
- 1Ü TS=0.75×10¹¹/L trombosit
- 1Ü TS Erişkinde en az 2 (5-10) bin ↑
Çocukta en az 3-4 bin ↑

- **Aferez TS**

- Tromboferez ile elde edilir
- 1Ü TS=3×10¹¹/L trombosit
- 1Ü 70 Kg alıcıda kan trombositini 30-50 bin ↑

- **Hemen kullanılmalı**

- TS 20⁰C'de 5 gün saklanabilir
- Aferez TS -80 ile -150⁰C'de dondurulabilir



KKKA' da Trombosit endikasyonları

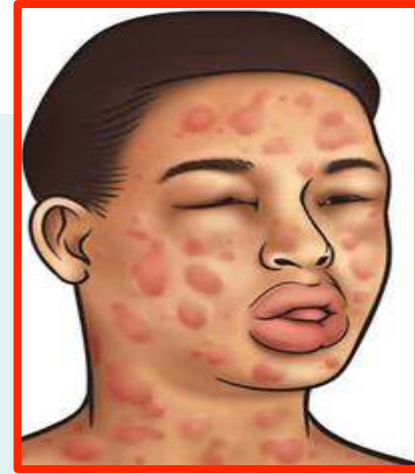
- Klinik önemli kanamalar (platelet 50 bin ↓)
 - Hematemez
 - Melena
 - Burun kanaması
- Hemostatik parameterleri bozuk, ateşi olan (Kan platelet 20 bin ↓)
- Hemostatik parameterleri normal, ateşi yok (Kan platelet 10 bin ↓)
- İnvazif işlem uygulanacak hastalar (Kan platelet 50 bin ↓)



British Commt for Stds in Hmtlgy Blood Trnsf Task Force 2003

Trombosit infüzyonunda dikkat !!!

- Anafilaksiye dikkat
 - İlk 15 dakikada 5 ml/dk
 - 6-8 Ü TS veya 1 Ü aferez 20 dk. da verilmeli
 - Çocuklarda 20-30 ml/Kg/saat hızıyla verilmeli
 - Posttransfüzyon purpura (5-9ncu günler önemli)
- Genellikle 6-8Ü randomTS/1Ü aferez verilir
- Vücut ağırlığına göre:1 Ü random TS/15Kg



Trombosit infüzyonunun etkisini değerlendiriniz

- Kanama varsa durduğunun gözlenmesi
- Genellikle CBC parametrelerine 24 saat sonra bakılır
- Trombosit sayısı infüzyonla artmıyorsa 60 dk. sonra bakılabilir

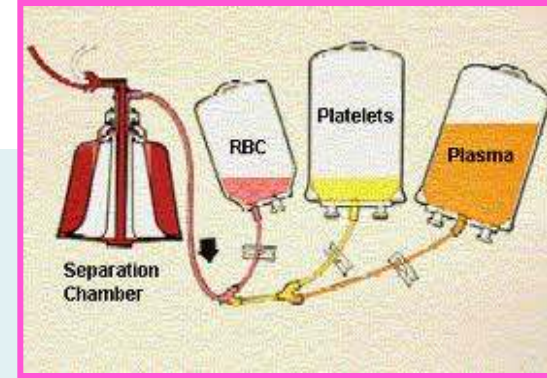
Trombosit refrakterliđi

- 3-4 Ü TS infüzyonunu takiben 1 ve 24ncü saatlerde trombosit sayısının beklenen sayıda artmaması
- HLA ve trombosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon sorumlu
- Sepsis, YDP, massif kanamalar, enfeksiyonlar, ateş, hipersplenizm ANA NEDENLER!
- Lökosit filtreleri kullanılabilir



Taze donmuş plazma (TDP)

- 1 Ü tam kanın santrifüjasyonu veya plazmafrezle elde edilir
- İçeriği;
 - Kan hücreleri yok
 - Elektrolit, sıvı ve protein (Alb, Ig)
 - Labil pıhtılaşma faktörleri
 - 500 mg/Ü fibrinojen
- Plazma kan bağışını takiben 6-8 saat içinde ayrılır -18°C altında dondurulur
- 12 ay raf ömrü var



TDP endikasyonları

- Karaciğer yetmezliği
- DIK
- Massif kanama
- Koagülopati
- PT/INR >NÜSX1.5
- aPTT >NÜS
- Kanama var, testler yapılamıyorsa
- Trombotik trombositopenik p. (TTP)
- Vit-K eksikliği



TDP uygulanması

- TDP volümü 200-250 mL (800 mL)
- Günlük doz 10-15 mL/Kg (2-4 Ü)
- Aynı kan gurubu TDP verilmeli
 - RhD uygunluğu aranmaz
 - Alıcının kan gurubu belli değilse AB TDP
 - Labil pıhtılaşma faktörleri
 - 500 mg/Ü fibrinojen
- TDP etkisi klinik ve pıhtılaşma fonksiyon testleri ile takip edilir



TDP kontrendikasyonları

- Kalp yetmezliği
- Pulmoner ödem
- Ayrıca
 - Volüm genişletmek için
 - Protein seviyesini yükseltmek için
 - K-Vit ile düzeltilecek koagülopatilerde
- Yan etkiler
 - %1-3 alerji
 - Akciğer hasarı



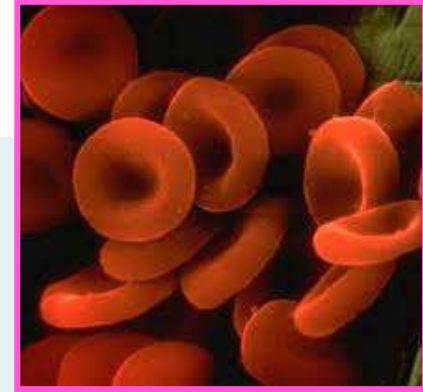
Eritrosit suspansiyonu (ES)

- Tam kanın çevrilmesiyle elde edilir
- 1Ü ES (150-200 mL) içeriği;
 - 100 mL serum fizyolojik
 - Mannitol (SAG-M)
 - Adenin, glukoz
 - Minimal plazma
 - 45 gr hemoglobin (Htc %50-70)
- 2-6°C'de saklanmalı
- 30 dk içinde kullanılmalı
- 4 saatte transfüzyon bitirilmeli



Eritrosit süspansiyon endikasyonları

- Hemorajik şok
- Akut kanama ile birlikte
 - Bozulmuş hemodinami
 - Düşük doku oksijenizasyonu



Kanama sınıflaması ve ES tedavisi

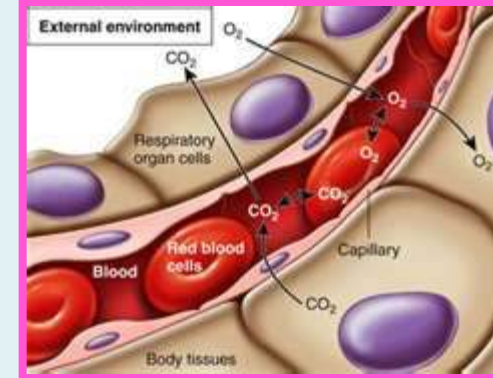
| Kan kaybı derecesi | Tedavi |
|--|--|
| Grade 1 (Hafif) Kayıp <%15 (750 mL) | ES gereksiz (Anemi, sekonder sıvı kaybı, kalp, Akc. komplikasyonu hariç) |
| Grade 2 (İleri) Kayıp %15-30 (750-1500 mL) | Sıvı tedavisi+ES (kanama devam ediyorsa/anemi/kalp yetmezliği varsa) |
| Grade 3 (Şiddetli) Kayıp %30-40 (1500-2000 mL) | Hızlı sıvı tedavisi+ES |
| Grade 4 (Terminal) Kayıp >%40 (2000 mL) | Hızlı sıvı tedavisi+ES |

WHO 2001

Solunum desteği

- Akut solunum yetmezliği tanım:

- Solunumun herhangi bir nedenle durması
- O₂/CO₂ deđişiminin yetmezliği
- Klinik olarak kan P_{AO₂}, P_{ACO₂} ve arteriyel pH'nın normal seviyelerde tutulamaması:
 - P_{AO₂} < 55 mmHg (F_{IO₂} ≥ %60 O₂)
 - P_{ACO₂} > 45 mmHg
 - pH < 7.3



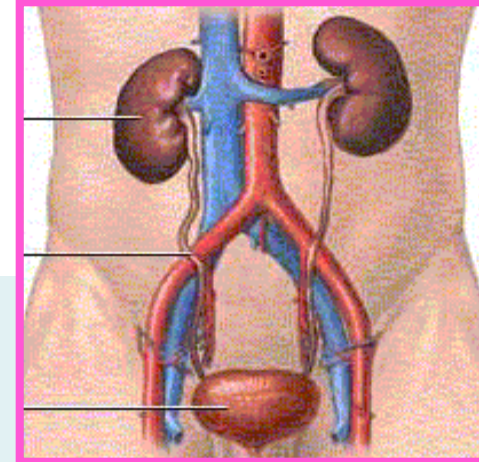
KKKA'da solunum yetmezliği

- Serebral kanamalar
- Serebral ödem
- Alveoler kanamalar
- Diffüz alveoler nekroz



KKKA'da diyaliz

- KKKA'da böbrek yetmezliği gelişebilir
- Periton diyalizi relatif kontrendike
- Hemodiyaliz yapılmalı
 - İleri böbrek yetmezliği
 - Hiperpotasemi
 - Metabolik asidoz
 - Üremik perikardit
 - Sıvı yüklenmesi



Hemodiyaliz Ünitesi ve KKKA bulaşı

- HÜ'de KKKA bulaşı yok
 - Hastadan hastaya
 - Hastadan personele
- Standart önlemler uygulanmalı*
- KKKA'da diyaliz makinesinin ayrılması gerekmiyor ?



***Kallen et al. 2010**

KKKA ve diğer destek tedavileri (1)

- Antibiyotik tedavisi

- Antibiyotik gereksiz
- Erken dönemde kısa süren nütropeni uzarsa başlanabilir ?
- Nozokomiyal enfeksiyonlarda antibiyotik gerekli

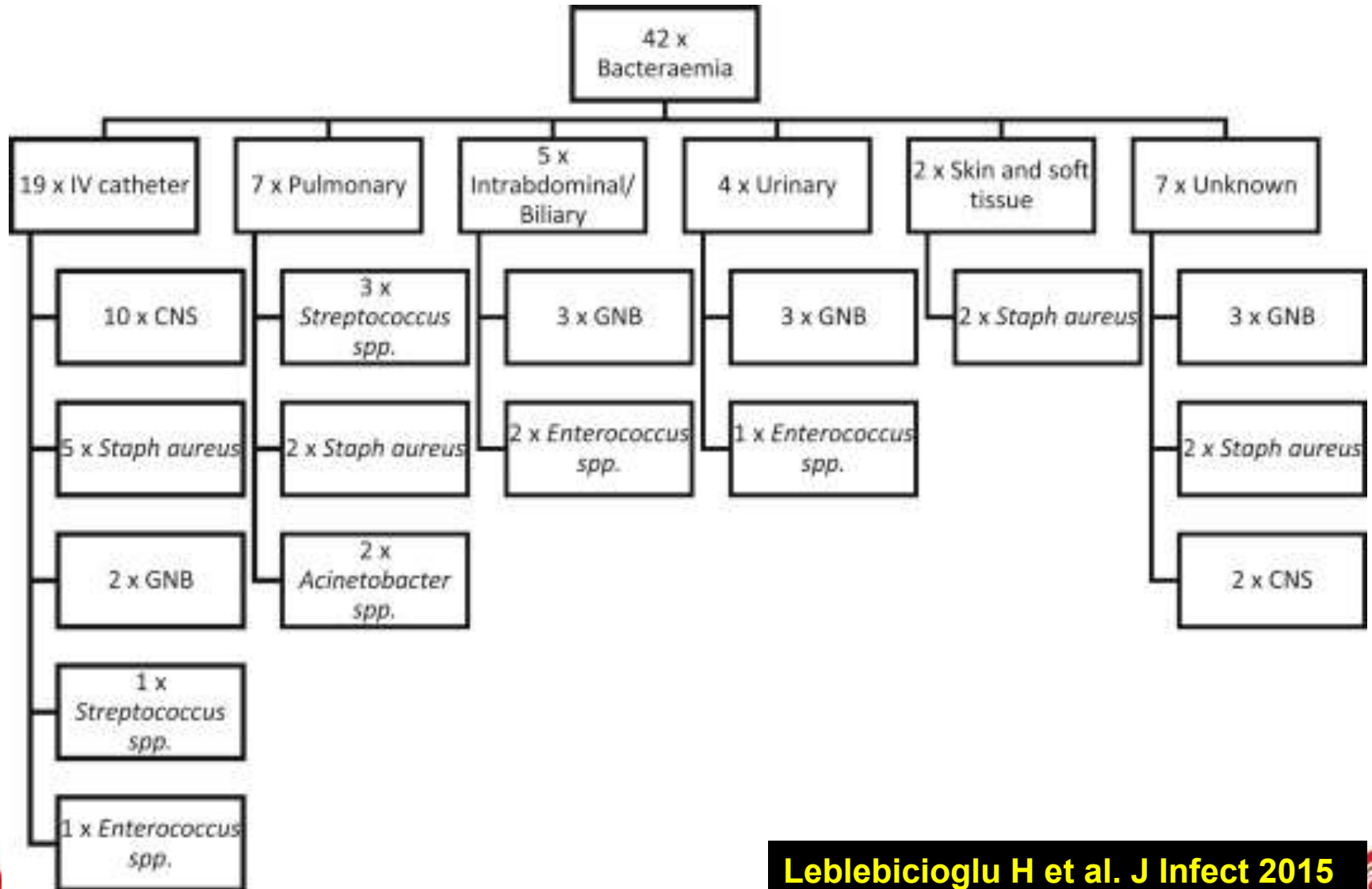


- Analjezik/ateş düşürücüler

- Kullanılmamalı
- Parasetamol (Po/IV) + sođuk uylm.



KKKA'da sekonder bakteriyemi



Leblebicioglu H et al. J Infect 2015

KKKA ve diğer destek tedavileri (2)

- IV proton pompa inhib. verilebilir
- Bayan hastalarda mens. kanaması geciktirilebilir
 - Oral progesteron (10 gün) (emboli hikayesi yoksa)
- Steroid tedavisi ?
 - KKKA'da adrenal yetmezlik var
 - Hantavirüs ve Dang ateşinde kullanılmış ETKİSİZ! *
 - 5 çocuk hastada ateşi düşürmüş, trombositleri arttırmış **



*Panpanich et al. 2006

** Dilber et al. 2010



KKKA ve diğer destek tedavileri (3)

• IVIG tedavisi

- İmmünomodülatör etkisi var
- Refrakter trombositopeni için etkili
- Türkiye'de 1 olgu hızlı düzeltilmiş

KKKA için veriler YETERSİZ !

• Plazmaferesiz

- Dang ve Lassa enfeksiyonlarında kullanılmış
- Türkiye'den 1 olgu var ! ***



*Brit C Strts Task F 2003

** Koksall et al. ICAAC 2007

***Kurnaz et al. 2011

Gelecek (Future) tedaviler

OPEN ACCESS Freely available online

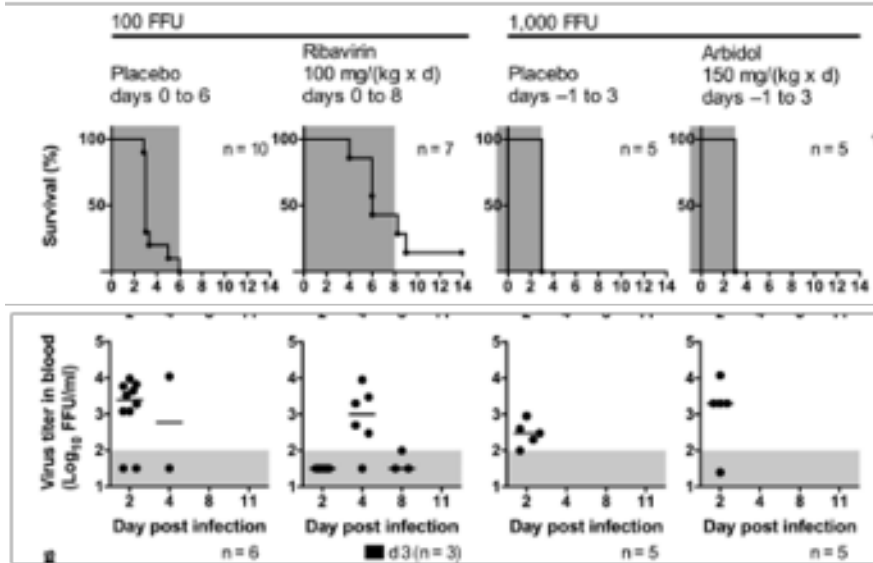
PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

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

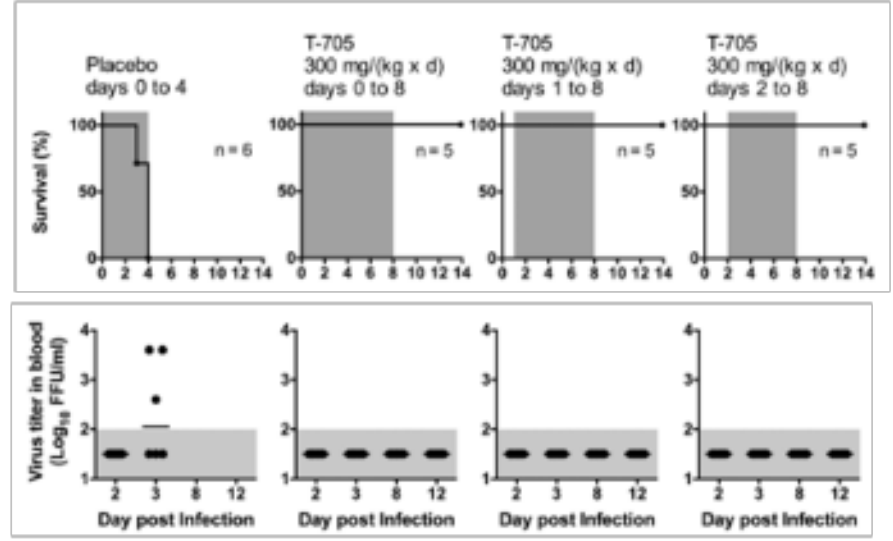
Lisa Oestereich^{1,2,3}, Toni Rieger^{1,2,3}, Melanie Neumann³, Christian Bernreuther⁴, Maria Lehmann^{1,2}, Susanne Krasemann³, Stephanie Wurr^{1,2}, Petra Emmerich^{1,2}, Xavier de Lamballerie⁵, Stephan Ölschläger^{1,2,3*}, Stephan Günther^{1,2,3*}

1 Department of Virology, Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany, 2 German Centre for Infection Research (DZIF), Hamburg, Germany, 3 Mouse Pathology Core Facility, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, 4 Institute of Neuropathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, 5 Aix Marseille Université, IRD French Institute of Research for Development, EHESP French School of Public Health, UMR_D 190 "Emergence des Pathologies Virales", Marseille, France

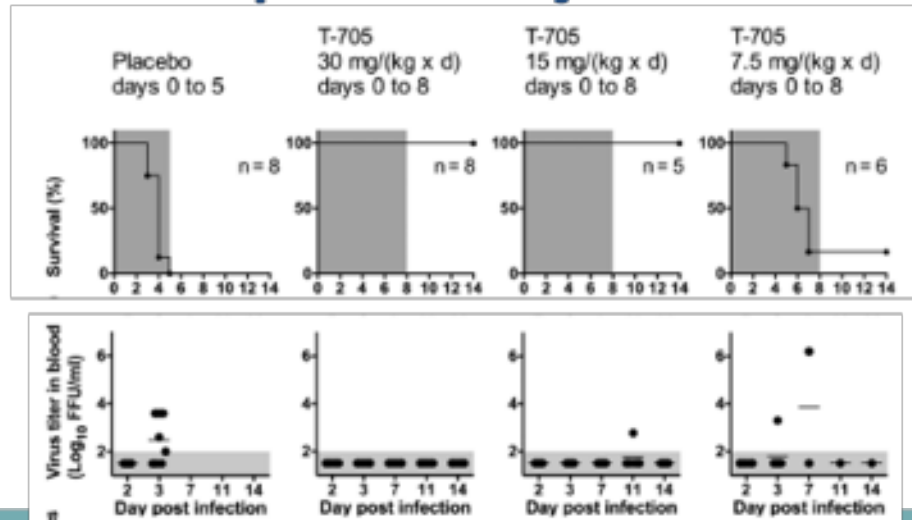
Ribavirin ve Arbidol



Favipiravir 300 mg/Kg



Favipiravir düşük doz



Ne zaman taburcu edelim?

- Genel durumu ve laboratuvar parametreleri iyi olanlar, iyileşenler **AYAKTAN TAKİP EDİLEBİLİR!**
- Kanaması olmayan, kan plateletleri artmaya başlayanlar (>100 bin), Pıhtılaşma testleri normal olanlar **TABURCU EDİLEBİLİR!**



A close-up photograph of a vibrant yellow rose. The petals are layered and show a gradient from pale yellow to a deeper, more saturated yellow towards the center. The rose is set against a blurred background of green foliage and brown leaves. The name "BITTI" is overlaid in the center of the flower in a bold, blue, sans-serif font.

BITTI