

KKKA Tanı -Tedavi ve Korunma

Doç. Dr. Aysel Kocagül Çelikbaş

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Enfeksiyon Hast. ve Klin. Mikrobiyol. Kli.

Atipik Klinik Tablolar

CASE REPORT

Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis

Aysel Çelikbaş^a, Önder Ergönül^{a,*}, Başak Dokuzoğuz^a, Şebnem Eren^a,
Nurcan Baykam^a, Arife Polat-Düzgün^b

^a*First Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey*

^b*Third General Surgery Clinic, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey*

Accepted 29 May 2004

KEYWORDS

Crimean Congo
hemorrhagic fever; Acute
abdomen; Transmission

Summary An unusual cause of acute abdominal pain simulating acute appendicitis is presented. The patient was admitted with complaints of fever, malaise, headache, nausea, vomiting, diarrhoea, and severe bleeding. Based on the clinical and epidemiological findings, a diagnosis of Crimean Congo hemorrhagic fever virus infection was suspected, and ribavirin therapy was started. While her clinical condition was improving, she experienced a sudden pain at her right lower quadrant of the abdomen. Explorative laparotomy revealed haemorrhage within the abdominal muscles. Her CCHF IgM was found to be positive.

© 2004 Published by Elsevier Ltd on behalf of The British Infection Society.



Intrauterine Infection of Crimean Congo Hemorrhagic Fever: The courses of two episodes

A. Celikbas¹, O. Ergonul¹, U. Yildirim², A. Zenciroglu³, D. Erdogan⁴, I. Ziraman⁵, N. Yilmaz⁶, F. Saracoglu², N. Demirel³, O. Cakmak⁴, B. Dokuzoguz¹ (Ankara, TR)

1. Ankara Numune Education and Research Hospital, First Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara, Turkey

2. Ankara Numune Education and Research Hospital, First Microbiology and Clinical Microbiology Clinic, Ankara, Turkey

3. Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Pediatric Infectious Diseases Clinic, Ankara, Turkey

4. Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Pediatric Surgery Clinic, Ankara, Turkey

5. Ankara Numune Education and Research Hospital, Radiology Department, Ankara, Turkey



First Baby

At the first day of delivery, the clinical and laboratory findings of the baby were found to be normal. However, on his 5th day, WBC count was 8200/ mm³, PLT count was 40000/ mm³. The level of AST was 5372 IU, ALT 962 IU, and creatinin phosphokinase 1808 IU. He died because of massive bleeding (figure 2). His CCHF IgM was found to be negative. His CCHF IgG and CCHFV-PCR were positive.

CONCLUSION
To our knowledge, these are the first episodes of intrauterine CCHF infection. These episodes show that CCHFV can transmit through placenta.

Second baby

In obstetric ultrasound of his mother, fetal intraabdominal fluid was visualized at the twenty two weeks of gestation, and amniocentesis was performed (figure 3a).



In serological analysis of amniotic fluid CCHFV -PCR was found to be negative.

Intraabdominal fluid was found to increased and hydrocele was detected at the 38th weeks



The risks of the delivery were explained to the family. After her vaginal delivery, baby was severely ill and was operated with the diagnosis of necrotizing enterocolitis (NEC). His laboratory findings were normal except high white blood cell count. In his blood culture, *Enterobacter agglomerans* was isolated.

On his 5th day, his WBC count was 4400 /mm³, hemoglobin was 3 g/L, PLT count was 32 000/mm³. He died because of massive nasal, intrathecal and gastrointestinal bleedings. His CCHF IgM and PCR were negative.

		Hamilelik ayı	Ig M	Ig G	PCR	Sonuç
1. anne	38 hafta	+	+	-		Hayatta
Bebek	Sezaryen			+	+	Exitus
2. anne	19 hafta	+			+	Hayatta
Bebek	Normal Doğum (Term)	-			-	<i>NEC</i> Exitus
3. anne	28 hafta	+			+	Exitus
Bebek						Exitus

KKKA- Tanı

- Virüs izolasyonu
- Fare beyni inokülasyonu
- Hücre kültürü
- Seroloji
 - ELİSA
 - İFA
 - Kompleman Birleşme Reaksiyonu
 - İmmünodifüzyon
 - Reverse Pasif Hemaglütinasyon
- RT - PCR



BSL 4



BSL 3

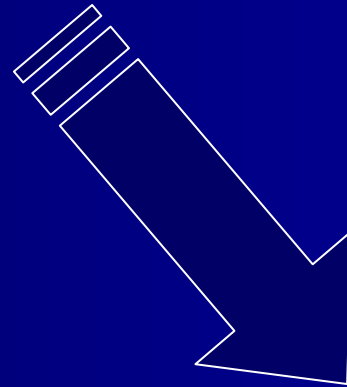
KKKA: Virüs/Antikor Kinetikleri



IgM pozitifliği: 2-3 aydan 6 aya

Zeller H

Tedavinin Hedefi



Mortalitenin önlenmesi

KKKA- Tedavi

↘ Destek tedavi

↘ Transfüzyon

Trombosit

Eritrosit

Tam kan

Taze donmuş plazma

↘ Beslenme desteği

↘ Sıvı desteği

↘ Organ yetmezliğine yönelik destek

Hematolojik destek

Gerekli olduğunda;

- Eritrosit süspansiyonu
- Trombosit süspansiyonu;
 - <50 000 ve aktif kanama
 - <20 000
- Taze donmuş plazma;
 - PT ve aPTT uzamışsa

KKKA- Tedavi

↘ Spesifik tedavi ??

Ribavirin ??

Yükleme.... 30 mg / kg

4 gün..... 15 mg / kg /gün (6 saat)

6 gün.....7.5 mg / kg /gün (8 saat)

(DSÖ)

Ribavirin

- ✚ FDA onayı yok
- ✚ Etkinlik açısından en önemli/ en çok tartışılan ilaç
- ✚ Vero hücrelerinde in vitro viral replikasyonu inhibe eder
- Hayvan modelleri; ortalama yaşam süresini uzatır
- Gastrointestinal kanamaları olan hastalarda oral ilaç alımı sorunlu
- ✚ En önemli yan etki anemidir, tedavi tamamlandıktan düzelme
- ✚ Tedavinin etkinliği açısından erken tanı çok önemlidir, ciddi komplikasyonlar geliştikten sonra ribavirin tedavisinin etkinliği azalmakta

KKKA

İn-vitro Kanıtlar

- Avrupa - Asya - Afrika KKKA virüs suşları
- Yeşil maymun böbrek hücre kültürü
- Ribavirin üremeyi belirgin ölçüde engellemiştir
- 5 $\mu\text{g/ml}$ doz
 - ➔ viral çoğalma geçici olarak azalmaktadır
- 50-250 $\mu\text{g/ml}$ doz
 - ➔ viral replikasyon görülmemiştir

Watts DM. Am J Trop Med Hyg. 1989;41(5):581-5.

- Infant farelere intraperitoneal verildiğinde
- Ribavirin karaciğerde virüsün çoğalmasını anlamlı olarak önlemiştir
- Viremiye engel olmamıştır
- Ribavirin alan farelerde diğer organlarda infeksiyon gelişmediği saptanmıştır
- Tekdoz 100 mg/kg ribavirin ile tedavi edilen farelerin karaciğerinden izole edilen virüsün nörovirülansının indeks suşa göre daha zayıf olduğu bulunmuştur

KKKA

İn-vitro Kanıtlar

Paragas J. Whitehouse CA. Antiviral Research 2004;62: 21-25.

Virüs

- IbAr 10200 : Nijerya
H. impeltatum
- Hy-13 : Çin
H. asiaticum
- UG3010 : Uganda
İnsan
- Spu128781 : G. Afrika
H. marginatum

Hücre kültürü

- E6: Afrika yeşil maymunu
böbrek vero hücresi
- SW 13: İnsan adrenal
gland karsinoma hücresi
- BHK-21 : Hamster böbrek
fibroblast hücresi
- 293 T/ 17 : İnsan böbrek
Vero C 1008 : (ATCC CRL-
1586)

Paragas J. Whitehouse CA. Antiviral Research 2004;62:
21-25.

- Ribavirin
- Ribamidine
- 6-azauridine
- Selenazofurin
- Tiazofurin

■ IC_{50} (hücre canlılığı %50 iken inhibitör konsantrasyon)

■ TC_{50} (hücre canlılığı %50 iken toksik konsantrasyon)

■ Terapötik İndeks

- $TI > 10$ etkili

- $TI < 2$ etkisiz

- $TI = 2-10$ orta etkili

Table 2

Comparison of the sensitivities of CCHFV strains for ribavirin and structural analogs^a

Drug	CCHFV Strains											
	IbAr 10200			Spu 128/81			Hy-13			UG3010		
	IC ₅₀	TC ₅₀	TI	IC ₅₀	TC ₅₀	TI	IC ₅₀	TC ₅₀	TI	IC ₅₀	TC ₅₀	TI
Ribavirin	0.11 (±0.03)	>75	>682	0.07 (±0.02)	>75	>1071	0.04 (±0.01)	>75	>1875	0.06 (±0.02)	>75	>1250
Ribamidine	0.60 (±0.25)	>75	>125	0.57 (±0.18)	>75	>132	0.18 (±0.14)	>75	>417	0.40 (±0.03)	>75	>188
6-Azauridine	>75	>75	>1	>75	>75	>1	>75	>75	>1	>75	>75	>1
Selenazofurin	17.34 (±7.29)	>75	>4	37.41 (±12.04)	>75	>2	5.08 (±0.88)	>75	>15	8.37 (±6.37)	>75	>9
Tiazofurin	18.85 (±3.56)	>75	>4	19.98 (±3.24)	>75	>4	3.21 (±1.90)	>75	>23	8.85 (±0.35)	>75	>9

IC₅₀: inhibitory concentration (mM) at 50% cell viability; TC₅₀: toxic concentration (mM) at 50% cell viability; TI: TC₅₀/IC₅₀.^a The data represent the mean of three experiments (±S.D.).

TI > 10 etkili

TI < 2 etkisiz

TI = 2-10 orta etkili

Paragas J. Whitehouse CA. Antiviral Research 2004;62: 21-25.

- Ribavirinin erken ve geç infeksiyondaki etkisi
- IbAr 10200 suşu + Ribavirin -1, 0, 1, 2, ve 3. günlerde kültüre eklendi
- Ribavirin -1 ve 0. günde eklenen kültürlerde eşit düzeyde ve etkin bulundu
- 1.günde eklenen kültürde etkinliğin önemli ölçüde azaldı
- 2 ve 3.günlerde etkinliğin kalmadığı saptandı

Paragas J. Whitehouse CA. Antiviral Research 2004;62: 21-25.

- Genetik farklılığın ilaç/ ribavirin duyarlılığını etkilemediğini göstermiştir
- Keneden izole edilen suşlarla insandan izole edilen suşlar arasında ilaç duyarlılığı açısından fark olmadığını göstermiştir

Gözleme Dayalı Çalışmalar

Pakistan,

3 sağlık çalışanı (2 cerrah 1 yardımcı personel)

Tedavi öncesi;

BK ve PLT sayıları düşük,

AST ve ALT düzeyleri yüksek

Hemostazi bozuk

Ölüm olasılığı %90

Oral ribavirin 4 g/gün X 4 gün

2.4 g/gün X 6 gün

Tüm değerler ribavirin başladıktan 48 saat sonra
normal

Fisher-Hoch SP, et al. Lancet. 1995 Aug 19;346(8973):472-5.

KKKA - Klinik Gözlem

Mardani M. Clin Infect Dis. 2003;36(12):1613-8

Ribavirin (+)

- 139 olası olgu
 - 97 (%69.8) sağ
- 69 kesin olgu
 - 61 (% 88.9) sağ

Ribavirin (-) Tarihsel kontrol

- 12 kesin olgu
 - 5 (%41.7) sağ

ribavirin tedavisinin etkinliği
konfirme hastalarda %80
olası hastalarda %34

Characteristics of Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

patients infected with CCHF virus is suggested, which will be helpful for future outbreaks.

Patients and methods. Ankara Numune Education and

- ┌ **2002-2003 35 kesin olgu**
- ┌ **Ribavirin (+) : 8 Ribavirin (-) : 27**
- ┌ **Ağır olgu 30 / 35**
 - Ribavirin (+): 8
 - Ribavirin (-) : 22
- ┌ **Olgu-fatalite (%) •Toplam: 2.8**
- ┌ **Ağır olgu ribavirin (-): 4.5**
- ┌ **Ribavirin tedavisinin mortaliteye anlamlı etkisi yok**
- ┌ **Ağır olgularda ribavirin tedavisi başlanması**

Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures

Mehmet Bakir¹, Mehmet Ugurlu², Basak Dokuzoguz³, Hurrem Bodur³, Mehmet A Tasyaran⁴, Haluk Vahaboglu^{5†} and the Turkish CCHF Study Group

- ▮ Ribavirin kullanımı tedavi maliyetini arttıracak
- ▮ İlaç yan etkisine neden olacak
- ▮ Yanlış ve gecikmiş sonuçlarda gereksiz ilaç kullanımına yol açacak
- ▮ 2004 yılında ribavirin kullanımına karar verildi

predictors of mortality. CCHF virus-specific antibodies or genomic segments were detected in the sera of 99 cases. Seven cases that were treated with

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/j.1469-0691.2006.01445.x

Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited

O. Ergonul, A. Celikbas, N. Baykam, S. Eren and B. Dokuzoguz

- ┌ 2002-2004 54 kesin olgu
- ┌ Ribavirin (+) : 25 Ribavirin (-) : 29
- ┌ Ağır olgu 45 / 54
 - Ribavirin (+): 23
 - Ribavirin (-) : 22
- ┌ Olgu-fatalite (%) •Toplam: 7.4
- ┌ Ribavirin tedavisi ölümü önlemiyor
- ┌ İV ribavirin tedavisi ?

outcome

H. Vahaboğlu

WHO Meeting on CCHFever:
Prevention and Control, 2006, Istanbul.

outcome po ribav	survived	died	
+	117	9	126
-	81	11	92
	198	20	218

Ribavirin (+)

Ribavirin (-)

Fatalite oranı (%) 7

11.9

Başarı oranı (%) 93.6

88.1



ELSEVIER



www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Efficacy of Congo study

➤ There was no difference in the case-fatality rate between treated and untreated patients (7.1% vs. 11.9%; $P > 0.05$).

➤ Our time-to-event analysis showed a highly significant time-dependent effect of ribavirin in terms of survival. In the first 8 days, the hazard for mortality for ribavirin treated patients was elevated, then declined after 8 days.

Nazif El
Ozkurt^e,

Engin^a,

Mehmet Serkan^a, Kemalettin Aydın^a, İlyas Dökmeças^a, Mustafa
Aydın Cevik^b, Basak Dokuzoguz^b, Mehmet Ali Tasyaran^e, Recep Ozturk^k,

Eur J Clin Microbiol Infect Dis
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

- 21 hasta semptomların ilk 4 günü içinde ribavirin almış (ERT)
- 20 hasta 5 günde sonra ribavirin almış (GRT)
- 11 hasta ribavirin almamış

Ölüm oranı

- ERT alan grupta %5
- GRT alanlarda % 10
- Ribavirin almamış % 27

34
35
36
37
38

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

- Ribavirin alan hastalarda ortalama iyileşme sürecinin kontrol grubundan daha kısa olduğu saptandı
 - Kan- kan ürünleri gereksinimi
 - Fatalite oranı
 - Ortalama hospitalizasyon süresi
 - Hastane harcamalarında anlamlı bir fark bulunmadı

SONUÇ

- Ribavirine karşı bir kanıt yoktur

Kanıt: Bir şeyin doğruluğu, gerçekliği konusunda kanaat verici belge, delil,-TDK

- Hastalık süresini kısaltması kuvvetle olasıdır

- Hafif - orta şiddetteki olgularda ağır hastalığa ilerlemeyi önlemesi olasıdır ?

- Etkin sonuç için hastalığın erken döneminde kullanımı gerektiği in-vitro gösterilmiştir

Lazarev VN. Treatment of Crimean hemorrhagic fever patients with convalescent sera [in Russian]. In: Churnakov MP, ed. Arboviruses. Mater 16 Nauch Sess Inst Polio Virus Entsef 1969; 2:142-3.

- KKKA den iyileşen hastalardan elde edilen serum Atların immünizasyonu ile elde edilen gama globulin
- Hastalığın erken döneminde faydalı

Hoogstral 1979 J. Med. Entomol 307-417

- Hastalıktan iyileşenlerden elde edilen "İmmün plazma"
- 7 hasta iyileşme
- Kontrolü olmayan bir çalışma

Vasilenko SM. Lancet 1990;335, 791-792.

Tedavide diğer kullanılanlar

➤ IVIG

➤ Plazmaferez

Olgu 2



Olgu 2

- 38 yaşında, erkek
- Karabük, Eskipazar
- Çiftçi, hayvancılıkla uğraşıyor
- Yatış tarihi 07.05.2008
- Yakınma 4 günlük
- Ateş, miyalji, baş ağrısı, ishal, gözlerde kızarıklık
- Kene tutması mevcut

Olgu 2

- Ateş 37.2 C⁰
- Nabız: 72/d
- TA: 90/60 mmHg
- Ekimotik döküntüleri var
- Sol ön kolda hemorajik büllöz lezyonlar ve kas içi kanaması

Olgu 2

Tarih	7.5.08	8.5.08	9.5.08	10.5.08	11.5.08	12.5.08	13.5 .08	14.5.08	15.5.08
Lökosit	1400	2400	1700	2200	1800	2400	2100	3100	3500
Trombosi	13000	11000	16000	18000	18000	20000	39000	98000	176000
Hb	16.7	15.8	12.5	12.2	7.6	8.2	9.2	8.8	8.9
AST	1031	1189	1125	600	293	256	228	207	185
ALT	274	397	359	326	263	237	226	208	180
LDH	1587	2473	2314	1182	731	506	412	331	291
CK	1897	3476	2247	704	413	553	426	378	313

Olgu 2

Tarih		7.5.08	8.5.08	9.5.08	10.5.08	11.5.08	12.5.08	13.5 .08	14.5.08	15.5.08
APTT		106	59	41	26	21	20	18	20	20
Fibrinojen		85	98	95	86	86	96	109	160	247
INR		1.6	1.3	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8
ferritin		40000	40000	10574			4387	3060	1809	1272

Olgu 2

[illegible]

Tedavide Steroidin Yeri?

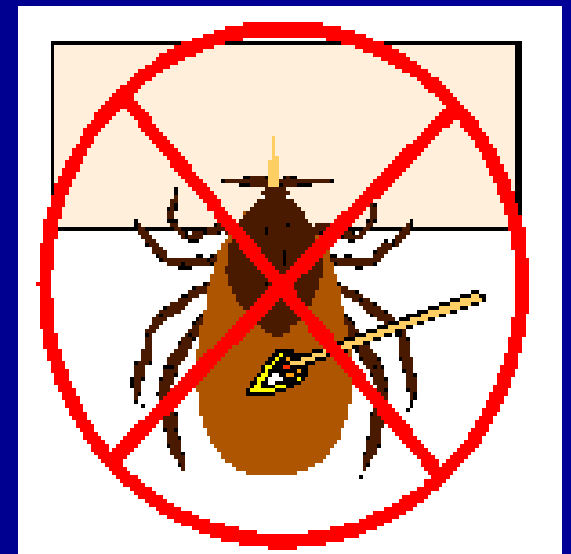
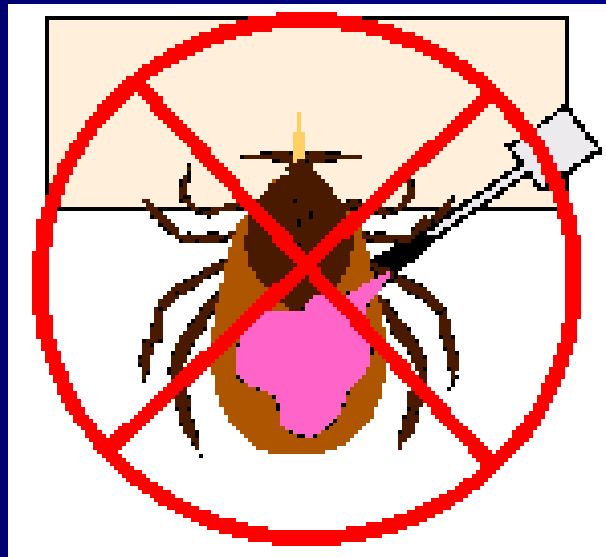
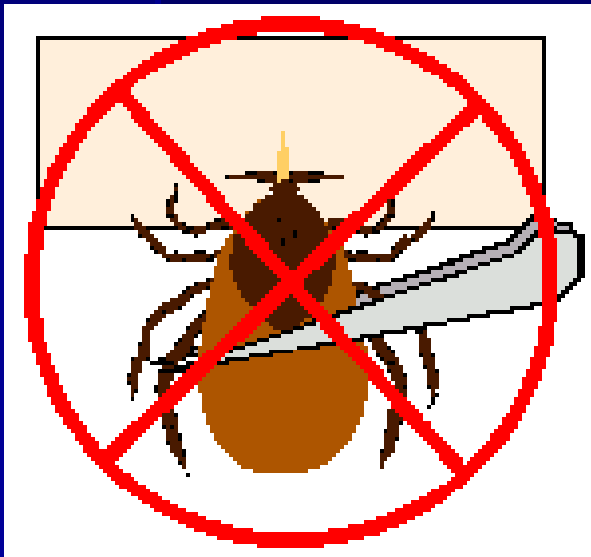
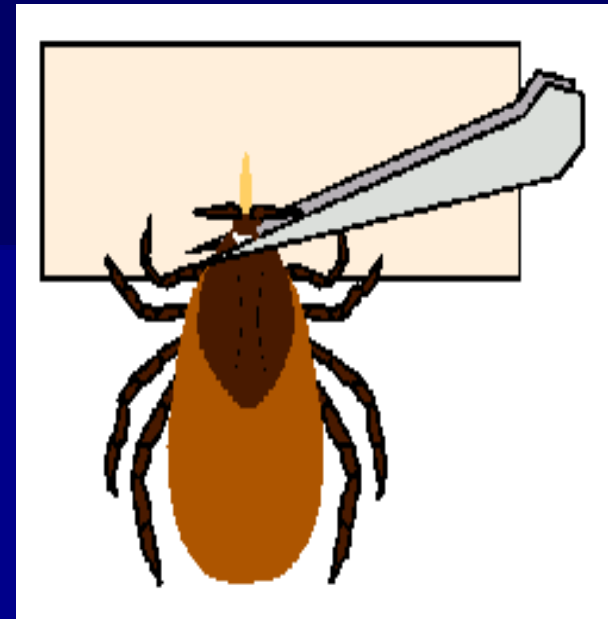
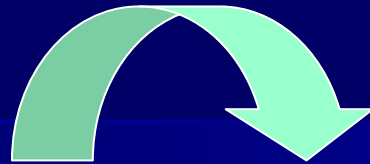
Kontrollü çalışmalara ihtiyaç
var....

Korunma

Endemik bölgelerde yaşayanlar veya bu bölgelere seyahat edenler bahar ve yaz aylarında kenelere karşı önlem almalıdırlar.

KKHA şüphesi olan vakaların kan ve vücut sıvıları ile perkütan veya mukokütanöz temas edildiğinde o bölge bol su ile yıkanmalıdır.

Maruz kalanlar 10-14 gün boyunca KKHA belirtileri açısından yakın takip edilmelidir.



Aşı Çalışmaları

- Bulgaristan,
Eski Sovyetler ve
Doğu Avrupa ülkeleri
- Emen farelerin beyinlerinden formalin ile inaktive
edilerek elde edilmiş antijen
- Modern standartlardan uzak
- Yakın dönemde beklenmiyor

14.07.06 HÜRRİYET

Kan alırken can verdi



Çorum Kadın Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi Acil Servisinde görev yapan hemşirenin, kene ısırması sonucu hastaneye başvuran kadından kan örneği aldığı sırada, iğneyi kendi eline batırması sonucu Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı (KKKA) virüsü kaptığı ve hayatını kaybettiği bildirildi.

Sağlık Çalışanlarına Bulaş



1976 yılından itibaren Sağlık Çalışanları arasında bulaş
Bulaş riski;

- İnfekte kana maruz kalanların %8.7'si,
- İğne yaralanması olanların %33'ü

van de Wal BW, et al. S Afr Med J 1985; 68:729-32

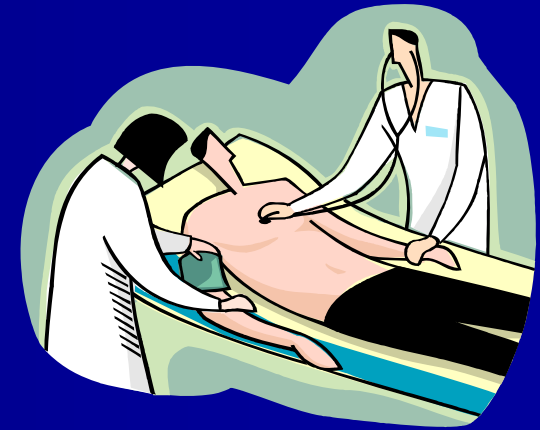
Afrika' da endemik bölge

Sağlık çalışanları antikor prevalansı <%1 (1/128)

Fisher-Hoch SP, Am J Trop Med Hyg. 1992 Sep;47(3):337-45

The risk of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus infection among HCWs

- 2003 yılı salgın dönemi bittikten 1 ay sonra (ekim) hastanemiz sağlık çalışanlarından serum örnekleri toplandı ve Pasteur Institute de KKKA IgM ve IgG testleri ELISA ile araştırıldı.
- 62 riskli sağlık çalışanı
13 risk taşımayan sağlık çalışanı
- Hiçbir sağlık çalışanında Ig M pozitifliği saptanmadı.
- Risk grubunda olmayan bir sağlık çalışanında IgG pozitif bulundu.
- **Üniversal korunma önlemlerine uyum >80%.**



Ergönül Ö, Zeller H, et al. Int J Infect Dis. 2006 .

Nozokomiyal KKKA

Ülke	Yıl	SÇ	Exitus
Bulgaristan	1950-1974	42	17
Güney Afrika	1967	5	?
	1984	7	1
Pakistan	1976	4	2
	1994	3	?
	2002	2	1
Irak	1979	2	2
Birleşik Arap Emirlikleri	1979	5	2
Arnavutluk	2002	1	0
Moritanya	2003	5	5
Türkiye	2003	1 (?)	1
	2005	3	-
	2006	1	1
	2008	8	1
TOPLAM		89	33

Sağlık Çalışanlarında Yaklaşım

Şüpheli enfeksiyon:
Hastanın kanına ya da vücut
sıvılarına temas

1. Bir hafta boyunca günlük
Tam Kan sayımı
2. Profilaksi (?)

14 gün sonunda normal tam kan
sonuçları

Takip kesilmeli

Düşük trombosit ve lökosit düzeyi

1. Hospitalizasyon ve izolasyon
2. Hematolojik destek
3. Ribavirin

Viral Kanamalı Ateşlerde hava yolu (airborne) ile bulaş var mı?

- 1969 da ... şı salgınında airborne bulaşdan ... di

(Carey, D. et al. Trans R Soc Trop Med Hyg., 1972; 66 (3): 402-408).

- Hava yolu ... an olgu bildirilmemiş
- Sadece ... sunun maymunlar arasında ... oluyla bulaşından şüphelenmektedir

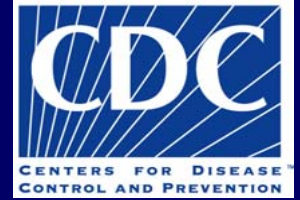
(Jaax, N. et al. Lancet, 1995; 346 : 1669-1671).





2007 CDC Önerileri

“bazal hijyen önlemleri,
bariyer önlemleri
güvenli injeksiyon uygulaması
güvenli gömme işlemlerinin temini”
ile kontrol edilebilir



2007 CDC Önerileri(2)

- **İnfekte aerosollerin ortama yayılmasını gerektiren girişimler sırasında solunum bulaşını önlemeye yönelik “izolasyon odaları” kullanılabilir**
- **Rutin hasta bakımında “Solunum Bulaşı Önlemleri” gerekmez**



<http://www.mkk.de/cms/media/bilder/presse/2002/50/Lassa.jpg>

Kişisel Korunma Ekipmanları



Laboratuvar dışında
gereksiz



Klinik takip sırasında

Eldiven, önlük

+

aerosolizasyon olacak işlem
yapılacaksa

Yüz koruyucu maske veya gözlük ile

N95 maske

Prosedürler iyi tanımlanmalı ve ilgililerce bilinmelidir

- Her hasta için sınırlı sayıda sağlık çalışanı görevlendirilmelidir
- AC bulguları varsa veya intübasyon yapılacaksa **standart önlemleri + damlacık ve temas önlemleri**
- Kan örnekleri ve hasta atıkları çok dikkatli takip edilerek temizlik elemanları ve laboratuvar çalışanlarının infekte olmaları önlenmelidir