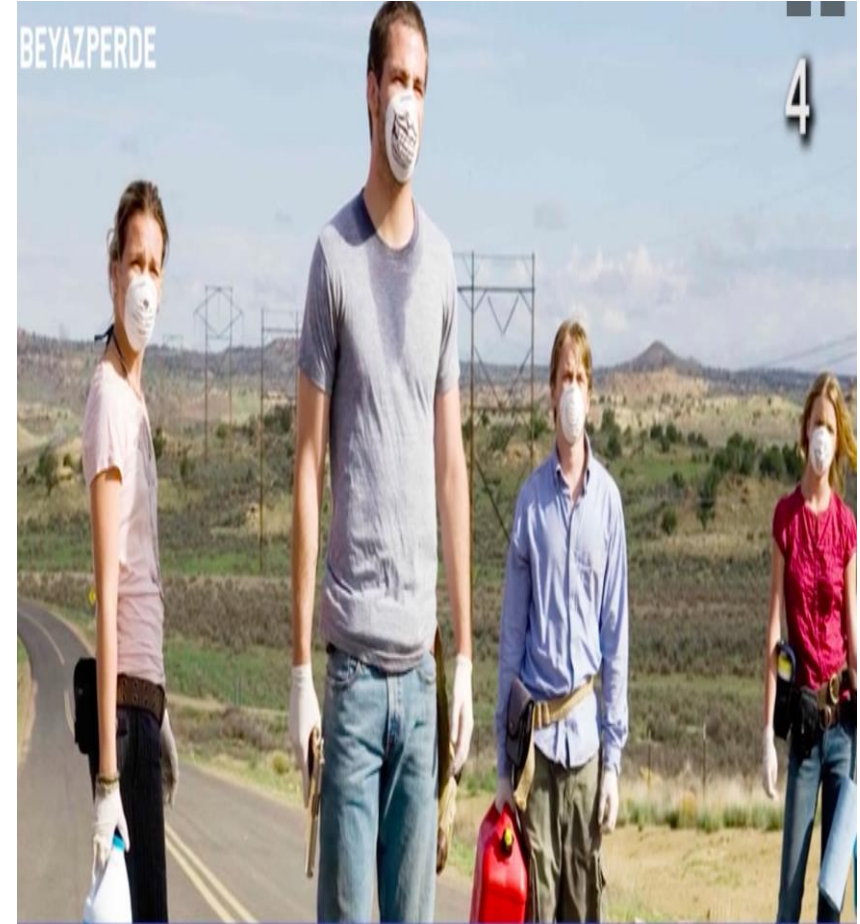


VİRAL KANAMALI ATEŞLER

Doç. Dr. Aynur Engin
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Sivas

Sunum planı

- Viral kanamalı ateşler
- Ebola virüs hastalığı
- Hantavirüs infeksiyonu
- Kırım Kongo Kanamalı Ateş



Viral Kanamalı Ateş

Ateş

+

Kanama



KLİMİK 2017, Antalya

Viral Kanamalı Ateş Etkenleri

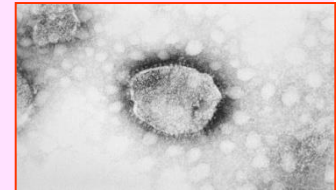
- *Filoviridae*

- Marburg virus ve Ebola virus



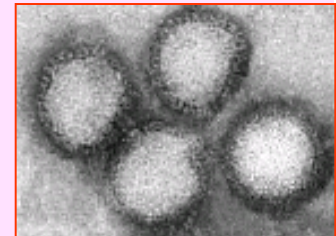
- *Arenaviridae*

- Lassa virus, Junin, Machupo, Sabia ve Guanarito virus



- *Bunyaviridae*

- CCHFV, RVFV ve Hantavirus



- *Flaviviridae*

- Yellow fever virus, Dengue virus ve Alkhumra virus



EBOLA



KLİMİK 2017, Antalya

EBOLA

- İnsanlarda ve maymun, şempanze, goril gibi diğer primatlarda hastalığa neden olur
- 5 alt türü var
 - Bundibugyo virüsü
 - **Zaire virüsü (Ebola virüs)**
 - Sudan virüsü
 - Fildişi Sahilleri virüsü (Tai Forest virüsü)
 - Reston virüsü (insanda asemptomatik enf ?)



EBOLA

1976 yılında tanımlandı

Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nde
Ebola nehri kıyısında

Orta Afrika'da salgınlar

Tarihteki en büyük salgını **Batı
Afrika'da**



EBOLA Virüs Hastalığı

Aralık 2013'de Gine'de salgın başladı

Mart 2014'te DSÖ salgının varlığı onayladı

İlk vaka ateş, kusma ve siyah dışkılama şikayeti olan 2 yaşında bir çocuk

Liberya, Sierra Leone, Nijerya'ya yayıldı



28.646 vaka (kesin yada olası)
11.323'ü ölümlle sonuçlandı (DSÖ)

Mortalite %37-74

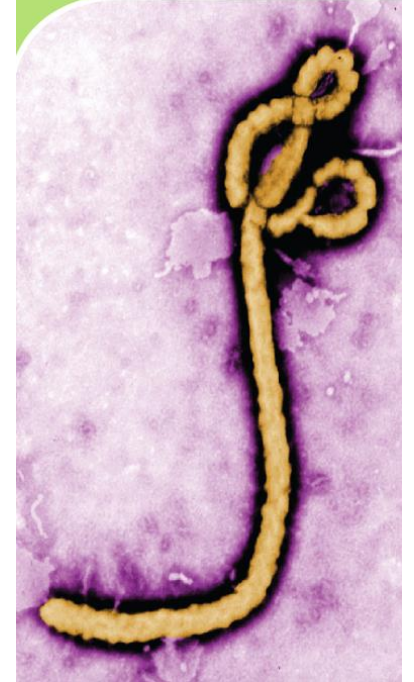
Vakaların 881'i sağlık çalışanı
(yaklaşık %60'ı öldü)

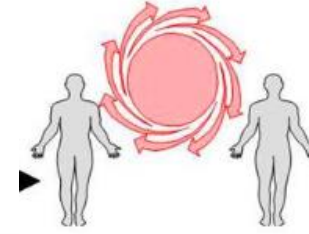


EBOLA virüs hastalığı

Ebola virüs hastalığı (Ebola hemorajik ateşi)

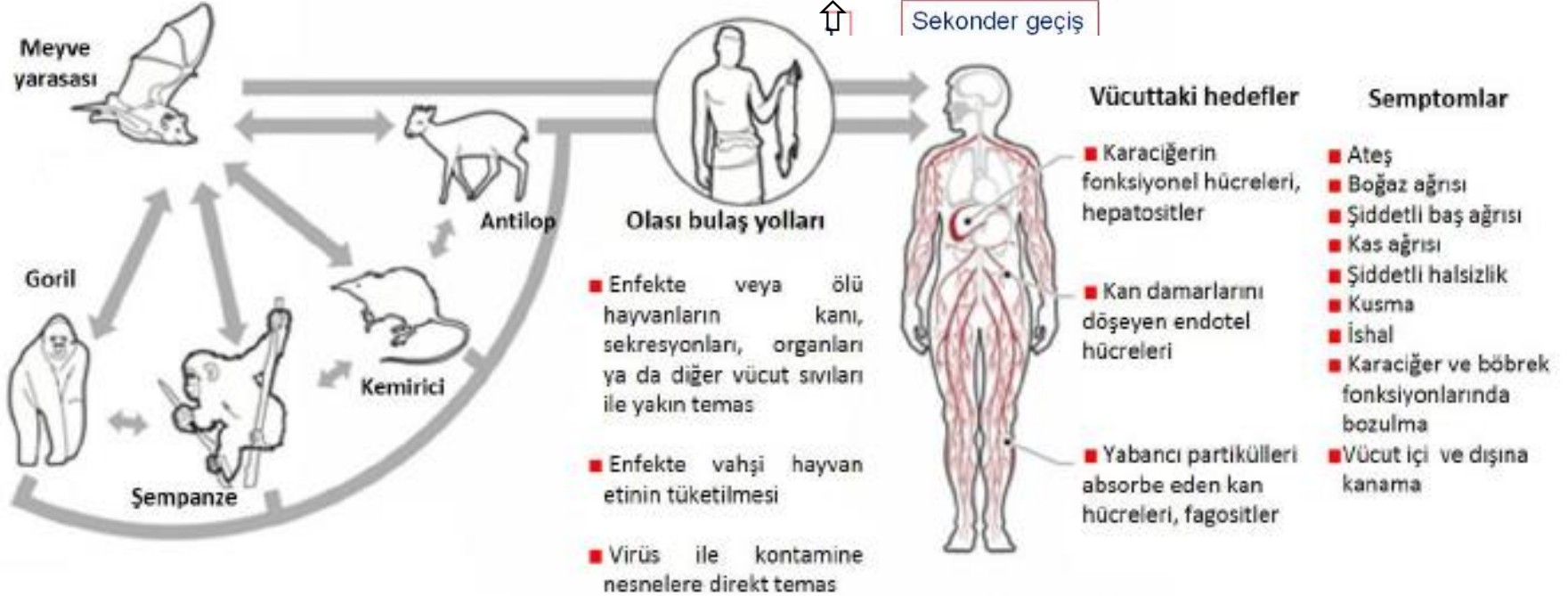
İnkübasyon periyodu 2-21 gün
(ortalama 6-12 gün)





Sekonder geçiş

Olası virüs rezervuarı



Not: Hayvan İhtesi kapsamı değildir.

Kaynak: Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention), Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

EBOLA Klinik

- Ateş, halsizlik, baş ağrısı ve kas ağrıları
- Bulantı ve kusma (önemli sıvı kayıpları görülebilir)
- Ciddi hastalarda hipotansiyon, elektrolit bozuklukları, şok ve multiorgan yetmezlikleri
- Bazen kanama

EBOLA laboratuvar

- Lökopeni, trombositopeni, AST, ALT yükselmesi
- Uzamış PT ve aPTT, artmış fibrin yıkım ürünleri
- Serum albümininde düşüş, artmış amilaz düzeyleri
- Trombosit genellikle 50.000-100.000/mm³
- Böbrek anormallikleri; Proteinüri, yüksek kan üre azotu ve artmış kreatinin

EBOLA konvelesan dönem

- İyileşme süresi 12 ay (iki yıldan uzun sürebilir)
- İyileştikten 9 ay sonra menenjit gelişen bir hasta
- Taburcu olan hastalarda semende 9 aya dek virüs gösterilmiş

EBOLA tanı

- Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)

- Semptomların ilk 3 günü içinde pozitifleşir

- IgM ELISA

- ReEBOV Antigen Rapid Test (VP40 antijeni)



EBOLA Tedavi

- Destek tedavi önemli
 - Sıvı-elektrolit tedavisi, antiemetik, ateş kontrolü, oksijen, kan basıncı kontrolü
 - Gerekirse kan ve kan ürünleri desteği
- Komorbid durumların tedavisi
- Deneyssel tedaviler:
 - Monoklonal antikor (Zmapp)
 - Konvelesan serum
 - Favipiravir, RNA bazlı ilaçlar...



EBOLA korunma

- İnsanlarda onaylanmış aşı yok
- Hasta izolasyonu
- Enfeksiyon kontrol önlemleri



HANTA VİRÜS

Bunyaviridae ailesinde
Hantavirus cinsi

Farklı serotipleri var, 25
ayrı tipi bilinmekte

Hantavirüslerin doğal
konakları **kemiriciler**
(rodent) ve böcek yiyici
(insektivör)



HANTA VIRÜS

- İki klinik tablo:
 - Renal sendromlu kanamalı ateş (haemorrhagic fever with renal syndrome "HFRS")
 - Hantavirüs pulmonar sendromu (Hantavirüs pulmonary syndrom "HPS"), Hantavirüs kardiopulmoner sendrom olarak da bilinir



HANTA VİRÜS

- Amerika'daki hantavirüs tipleri: kardiyopulmoner sendrom
- Avrupa ve Asya'daki tipleri: renal sendrom

HANTA VİRÜS

- Renal sendrom:
 - Hantaan virus (Kore, Çin, Doğu Rusya'da)
 - Dobrava virus (Balkanlar)
 - Puumala virus (İskandinav ülkeleri, Batı Rusya, Avrupa'da)
- Kardiyopulmoner sendrom; Amerika'da
 - Andes virüs (Güney Amerika)
 - Sin Nombre virus (Kuzey Amerika'da en önemli etken)

HANTA Virüs Enfeksiyonu

Türkiye'de ilk olgular 2009 yılında

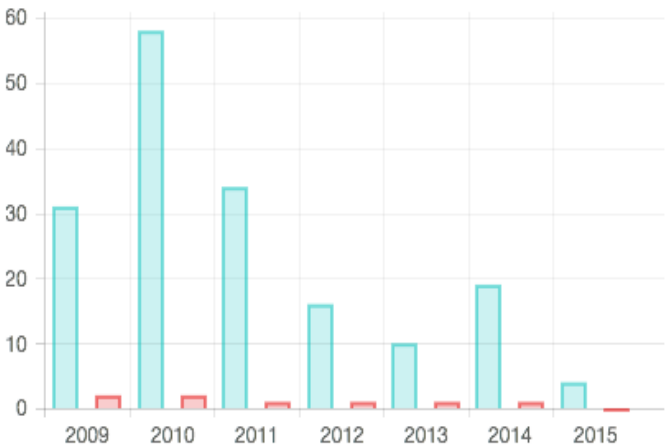
Zonguldak-Bartın-Giresun-Ordu
illerinden bildirilmiş

Türkiye'de Puumala ve Dobrova
serotiplerinin etken olduğu renal
sendromla seyreden form görülmekte



acc_item]
cc_item title=" HANTAVİRUS ENFEKSİYONU - Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye,2009-2015 "]

Yıllar	Nufus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2009	72.561.312	31	0,04	2	0,03
2010	73.722.988	58	0,08	2	0,03
2011	74.724.269	34	0,05	1	0,01
2012	75.627.384	16	0,02	1	0,01
2013	76.667.864	10	0,01	1	0,01
2014	77.695.904	19	0,02	1	0,01
2015	78.741.053	4	0,01	0	0,00



acc_item]

<https://www.thsk.gov.tr>

Kemiricilerde kronik asemptomatik enfeksiyon

Kemiricilerin idrar ve dışkıları ile kontamine aerosollerin **inhalasyonu** ile solunum yollarından

Kemirici salgıları ile deri ve mukozanın direkt teması

Kemirgenin insanı **ısırmasıyla** virus geçişi nadir

İnsandan insana bulaş: Sadece Andes virüsünde



HANTA Virüs Tanı

- Asıl tanı serolojik testlerle
- Hantavirüs IgM ve G (ELISA, IFA, İmmunoblot)
- Viral RNA birkaç günde dolaşımdan kaybolur, RT-PCR ağır olgularda pozitif

Renal Sendromla Seyreden Hemorajik Ateş

- Ateş, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği en belirgin özellikleri
- İnkübasyon dönemi 5-42 gün (genellikle 2 hafta)
- Hantaan ve Dobrova virüsleri: mortalite yaklaşık %5
- Puumala virüsleri daha hafif, mortalite <%1

Hantavirüs enf tedavi

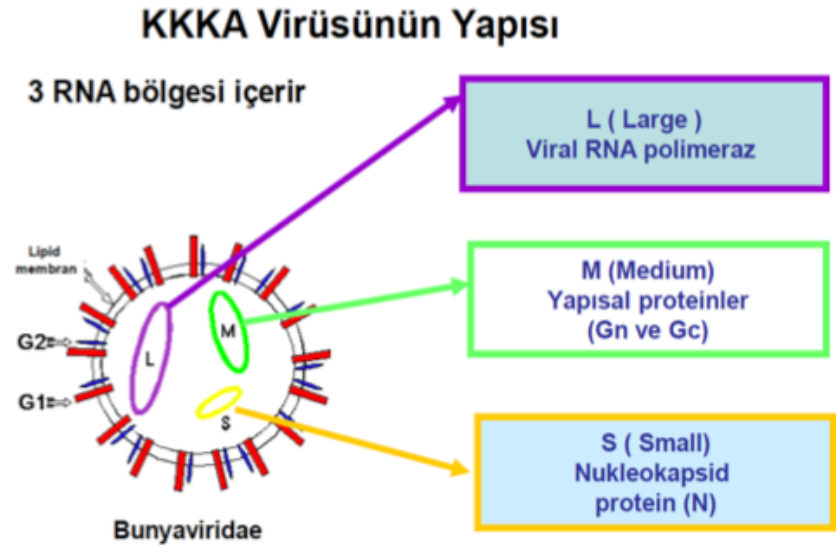
- Destek tedavisi, Hemodiyaliz
- HPS; solunum desteği, vazopresör, YBÜ olan merkezlerde izlenmeli
- Ribavirin etkisi ?, Renal sendromda etkili olabilir
 - Böbrek yetmezliği olan olgularda ribavirin kontrendike!

Hantavirüs enf korunma

- İnsanların yaşam alanlarında kemirici kontrolü
- Hastayla temasta standart önlemler
- HRS için aşı, Hantavax (Kore) mevcut, etkinliği ?
- HPS için aşı yok

Kırım Kongo Kanamalı Ateş

- Bunyaviridae ailesinin Nairovirüs cinsinde
- 3 parçalı RNA virüsü
- Sıklıkla kenelerle bulaştırılır (Hyalomma cinsi)



Arboviruses in the Mediterranean Countries

6th FEMS Symposium

Present Status of Arbovirus Sero-Epidemiology in the Aegean Region of Turkey

DEMİR SERTER

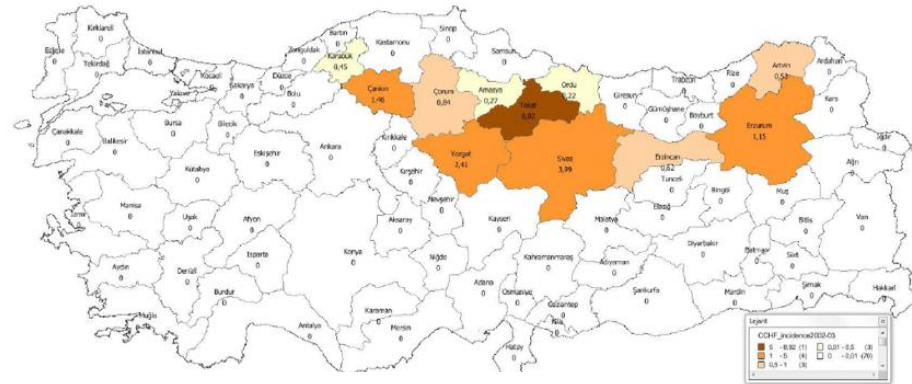
Department of Microbiology and Infectious Diseases, School of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

Bunyavirus-like genus: Crimean Hemorrhagic Fever-Congo virus (CHF-C) was used as antigen. % 9.21 of the sera were found to contain HA-inhibiting antibodies against the antigen (Table 8). This percentage is quite high for such a tick-borne infection. This high percentage



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İnsidans Haritası (Türkiye, 2002-2003)



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İnsidans Haritası (Türkiye, 2014)





Afrika, Asya, Orta Doğu,
Güneydoğu Avrupa, > 56 ülke

CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER DISTRIBUTION MAP

Areas endemic for CCHF

www.cdc.gov



0 500 1,000 2,000
Miles



Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)

- Ülkemizde 2002 yılında dikkatleri çekti
- 2003 yılında kanıtlandı

**2002-2016 arasında;
10.219 olgu
485 ölüm
Vaka-ölüm oranı %4,75**

CUTF, 2002-2016

Toplam 1576 olgu, 119 ölüm, %7.5

KKKA Bulaş

- Kene ısırığı (veya ezilmesi) ile
- Viremik hayvanların doku ve kanı ile korumasız temas
- İnfekte hastayla direkt temas yada vücut sıvılarıyla temas (nozokomiyal)
- Anneden bebeğe (vertikal bulaş)
- Hava yolu?



Trans-ovariyal, trans-stadial geçiş



Larva

Nimf

Erkek eriřkin
kene

Diři eriřkin
kene



Nimf (deriye yapışmış)



Erkek eriřkin
Hyalomma



Diři eriřkin
Hyalomma



Diři eriřkin
Hyalomma kan emmiř

KKKA Patogenezi

- Tam bilinmiyor
- Endotel hücreleri, dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, hepatositler virüsün ana hedefi
- Endotel hasarı (direkt ve indirekt)
- Koagülasyon fonksiyon bozuklukları
- Kanama, DIC

KKKA ölen hastalarda

- Artmış sitokin seviyesi (TNF alfa, IL 6)
- Özgül antikor gelişimi yetersiz (KKKA IgG)
- Viral yük fazla (kontROLSÜZ viremi)

KKKA inkübasyon

- İnkübasyon süresi;
- Bulaş yolu, viral yük önemli
 - Kene ısırması/teması 1-3 gün (en fazla 9 gün?)
 - İnfekte kan, vücut sıvısı ve doku teması 3-10 gün (en fazla 13 gün)

KKKA Klinik

- Ateş, üşüme-titreme
- Baş ağrısı, kas ağrıları, halsizlik
- Bulantı, kusma, bazı hastalarda ishal
- Birkaç gün sonra kanamalar
- Ağır hastalarda: Şuur bulanıklığı, melena, şok, multipl organ yetmezliği ve ölüm



KKKA iyileşme

- İyileşme 9-10. günlerde olur
- Ateş düşer, PLT artar, kanama durur
- Ölüm sıklıkla massif kanama, şok ve multiorgan yetmezliği sonucu

KKKA Laboratuvar

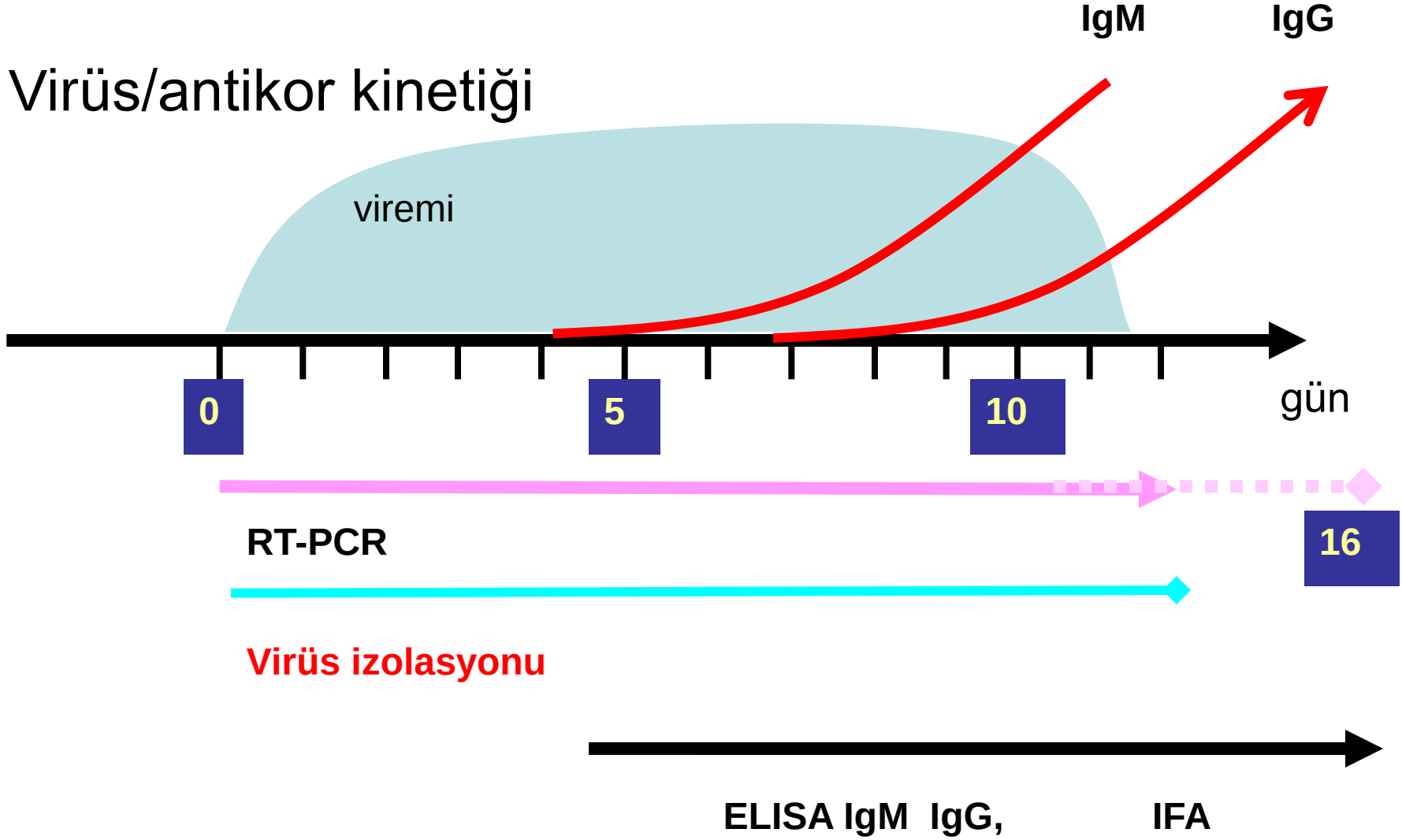
- Trombositopeni, lökopeni/lökositoz*
- AST↑, ALT↑, GGT↑, LDH↑, CPK↑
- Anemi (majör kanama vb)
- BUN ve kreatinin (ciddi seyirli bazı vakalarda)

KKKA Laboratuvar

- Koagülasyon fonksiyon testlerinde bozulma
- -PT ↑
- -aPTT ↑
- -INR ↑
- -D-dimer ↑
- -Fibrinojen ↓

KKKA özgül tanı

- Moleküler tanı yöntemleri
 - -RT-PCR
- Serum örneklerinden antikor tayini
 - -ELISA IgM, ELISA IgG
 - -IFA



IgM pozitifliği: 2-3 ay (6 aya kadar devam edebilir)

IgG pozitifliği: 5 yıl (ömür boyu ?)

Tedavi

- Destek Tedavisi
- Etkene yönelik (spesifik) tedavi

Destek Tedavisi

- Tedavinin temelini oluşturur
- Aspirin ve diğer pıhtılaşmayı bozabilecek ilaçlar hastaya verilmemeli
- Kan komponentlerinin izlenmesi, gerekirse replasmanı (Trombosit $<10000/\text{mm}^3$ ise replasman, ateş varsa $20.000/\text{mm}^3$, INR $>1,5$ ise ve aPTT uzamışsa TDP vb)
- Gerekmediği sürece invaziv işlemlerden kaçınılmalı

Spesifik tedavi

- Ribavirin; Tartışmalı
- DSÖ; etkili
- İlk 5 gün içinde ?

Oral

- **2000 mg yükleme dozu**
- **Dört gün her altı saatte bir 1000 mg**
- **Altı gün her altı saatte bir 500 mg**

KKKA prognoz

- İyileşen olgularda sekel görülmez
- Ölüm oranı %30 (%8-80)
- Ülkemizde ölüm oranı %5
- Ölüm klinik bulguların 2. haftasında görülür

KKKA korunma

- İzolasyon önlemlerine uyum
- Mümkünse tek kişilik oda
- Bariyer önlemleri
- Eldiven, maske*
- Gözlük (invaziv işlemlerde)
- Koruyucu giysi

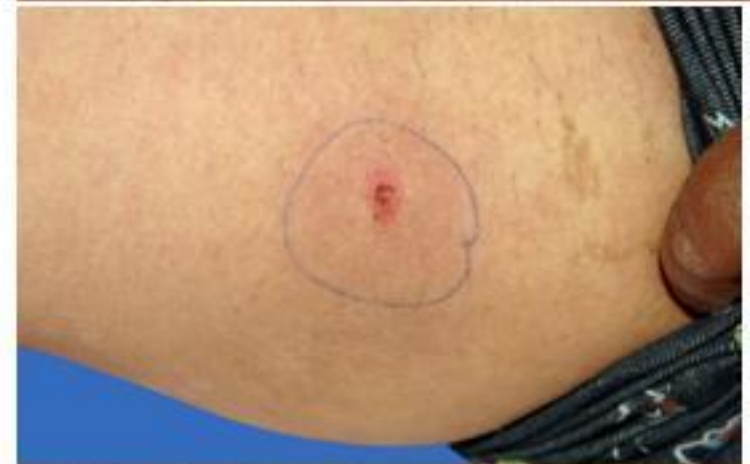


Korunma

Endemik bölgelerde kenelerin bol bulunduğu alanlarda;

- Çizme, uzun pantolon giyilmesi, pantolon paçaları çorap içine alınmalı
- Beyaz giysi, cildin kene açısından kontrolü
- Kene yapışmış ise penset ile çivi çıkarır gibi yavaşça ve parçalamadan çıkarılmalı, kimyasal madde kullanımı kenelerin kusmasına neden olacağından kenenin çıkarılması sırasında kullanılmamalı





Hastanın kullandığı malzemelerin dezenfeksiyonu

- Hastanın kullandığı yemek kapları, kaşık, çatal mümkünse tek kullanımlık olmalı
- Hastanemizde tek kullanımlık köpük kaplar



Sürgü ve çöp kovalarının temizliği

1. Önce 1:10' luk dezenfektan ile 5 dk muamele edilir
2. Su ve deterjan ile kirler temizlenir
3. 1:100' lük dezenfektan ile yıkandıktan sonra tekrar kullanılır

İçinde 1/10 çamaşır suyu olan valfli ördek kullanıyoruz



Koruyucu giysilerin temizlenmesi ve dezenfeksiyonu

- Kirlileri toplayan personel koruyucu ekipmanları kullanmalı ve çift eldiven giymeli
- Hastanemizde suda eriyen torbalarda hasta çarşafaları toplanmakta ve otomatik çamaşır makinelerinde yıkanmakta

İnfekte materyalle temas varsa

- İnfekte kan ve doku teması varsa;
Ateş ve diğer belirtiler yönünden 2 hafta takip edilmeli, ateş günde iki defa ölçülmeli
Ateş $38,3^{\circ}$ C veya üzerinde ise tedavi?
- Şüpheli veya doğrulanmış olgu ile temas sonrasında ribavirin profilaksisi uygulanabilir
4 x 0.5 gr/ 7gün oral

Kene ısırmasıyla gelen hasta

- Kene çıkarılır, antiseptik solüsyon
- Tam kan, AST, ALT, CK, LDH, PZ, INR, aPTT
- Şikayet var mı?
- Şikayet var ve/veya anormal lab: Yatır,izle
- Şikayet yok, lab normal: 10-14 gün izlem

Cesetlerin hazırlanması

- Cenazeyi hazırlayacak olan kişi koruyucu önlemler (plastik önlük, kalın eldiven, maske, gözlük vb) almalı
- Ceset yıkandıktan sonra 1/10'luk çamaşır suyu çözeltisi ile spreylenecek, varsa ceset torbasına konarak kapatılmalı ve 1/10'luk çamaşır suyu çözeltisi ile tekrar spreylenecek

Cesetlerin hazırlanması ve gömülmesi

- Ceset torbası yoksa, yıkanan ceset 1/10 ÇS ile spreyleneir, iki katlı pamuklu bir bez ile sarılmalı ve 1/10' luk çamaşır suyu çözeltisi ile tekrar muamele edilmeli ve plastik bir malzeme ile sarılmalı, spreylendikten sonra tabutlanmalı, mühürlenmeli
- Tabutun açılmasına müsaade edilmemeli
- Mezarın derinliği en az 2 metre olmalı ve cenazeler tabutla gömülmeli
- Cesedin yıkandığı yüzeyler 1/10' luk ÇS ile silinmeli
- Cenaze nakil aracı da 1/10' luk ÇS ile temizlenerek iyice durulanır ve havalandırılır

KKKA aşısı

- Fare beyninden izole edilen inaktif aşı Bulgaristan'da kullanılmış, etkinliği ve emniyeti tartışmalı
- Günümüzde kullanılabılır etkin bir aşı mevcut değil

İlginiz için teşekkür ederim



Yıldız Dağı, Sivas
Aynur Engin