



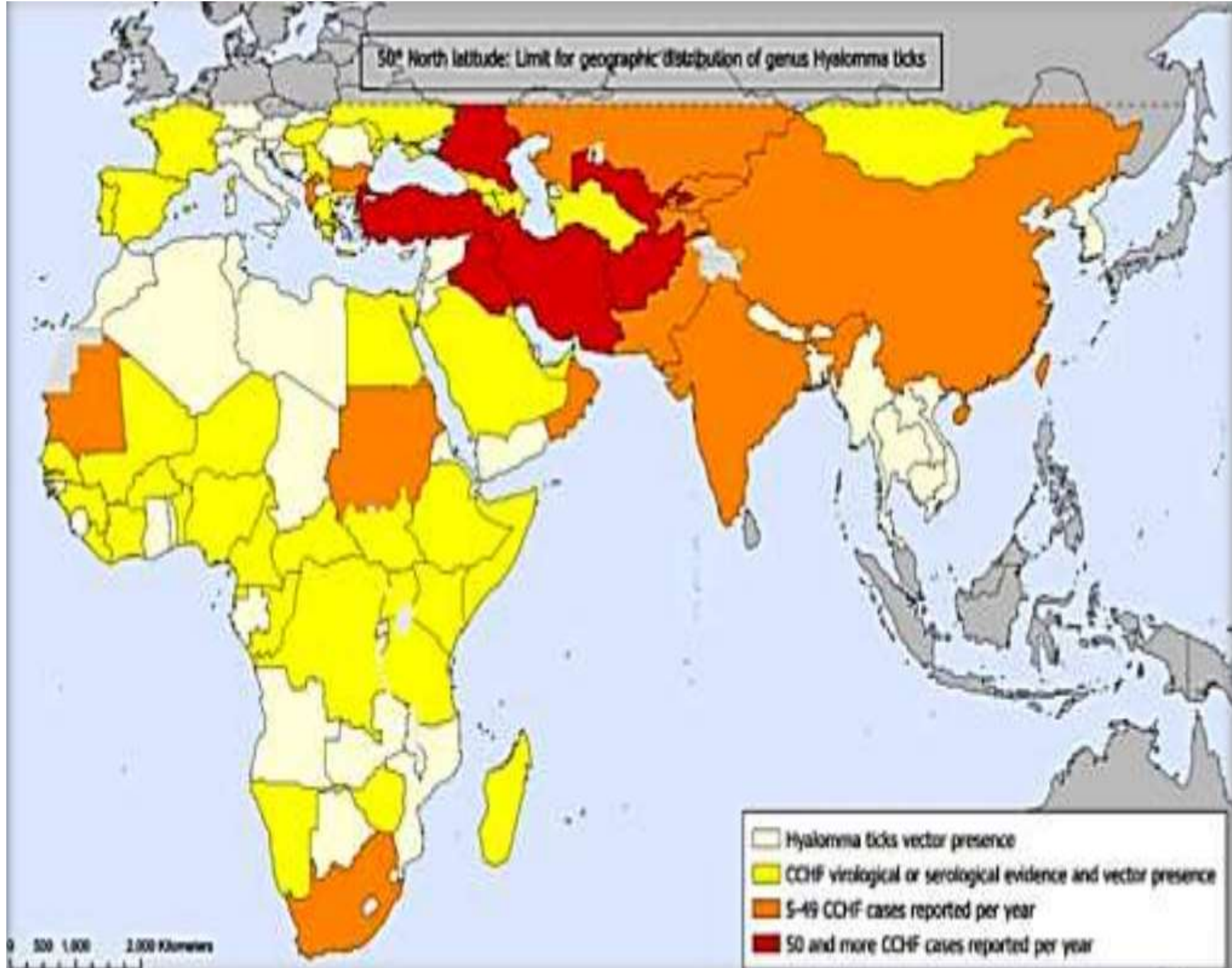
# Şiddetli KKKA Vakalarında İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti Tedavisi

Derya Yapar<sup>1</sup>, Özlem Akdoğan<sup>1</sup>, Yüksel Karadağ<sup>2</sup>, Aysel Kocagül Çelikbaş<sup>1</sup>, Nurcan Baykam<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi TF, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

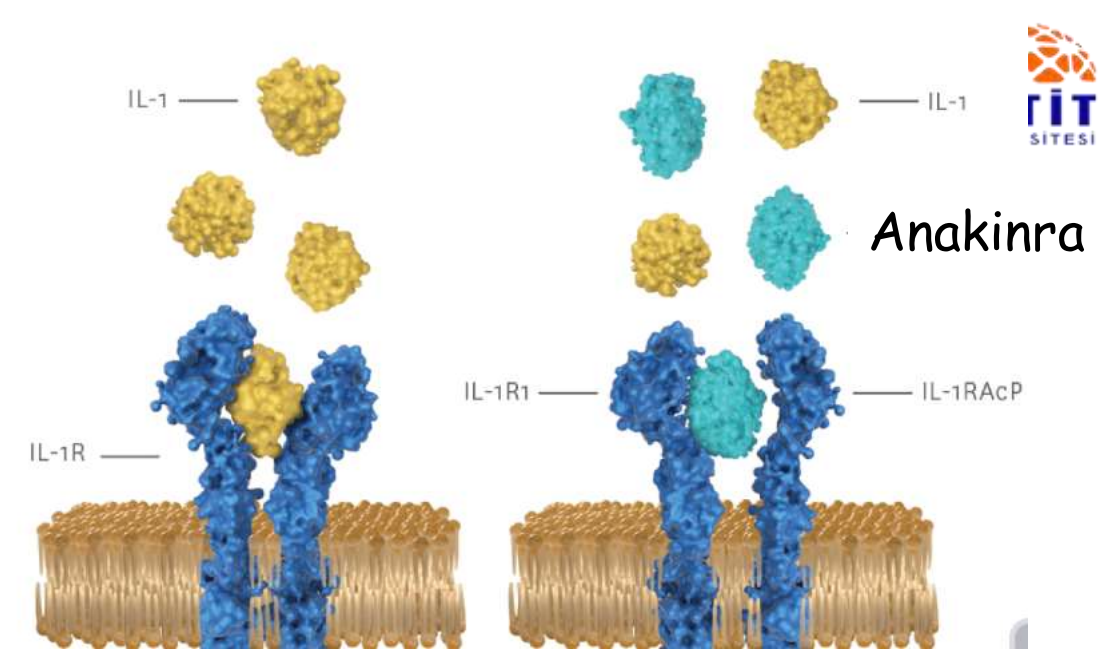
# GİRİŞ



- KKKA virüsü; Nairovirus grubu, Bunyavirales familyası
- Kene kaynaklı zoonoz
- İlk olarak Kırım'da belgelendi (1944), Kongo'da gözlemlendi (1956)
- Ateş, trombositopeni ve kanama ile karakterize



# GİRİŞ



Anakinra, inflamatuvar hastalıkların (RA, juvenil idiyopatik artrit), tedavisinde kullanılan modifiye rekombinant bir insan İnterlökin (IL)-1 reseptör antagonisti

Özellikle Sistemik JRA'ya bağlı laboratuvar göstergeleri (ferritin seviyeleri, CRP, D-Dimer ve lenfopeni dahil) ile tanımlanan makrofaj aktivasyon sendromu tedavisinde de etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir

Eloseily EM, et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Arthritis Rheumatol. 2020

# GİRİŞ

SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla ilişkili klinik sendrom, asemptomatik enfeksiyondan çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar değişen spektrumda klinik

Bir çalışmada COVID-19 hastalarında IL-1 seviyelerindeki artış ile semptom ve hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu düşünülmüştür

Goyal P, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City [letter]. N Engl J Med 2020

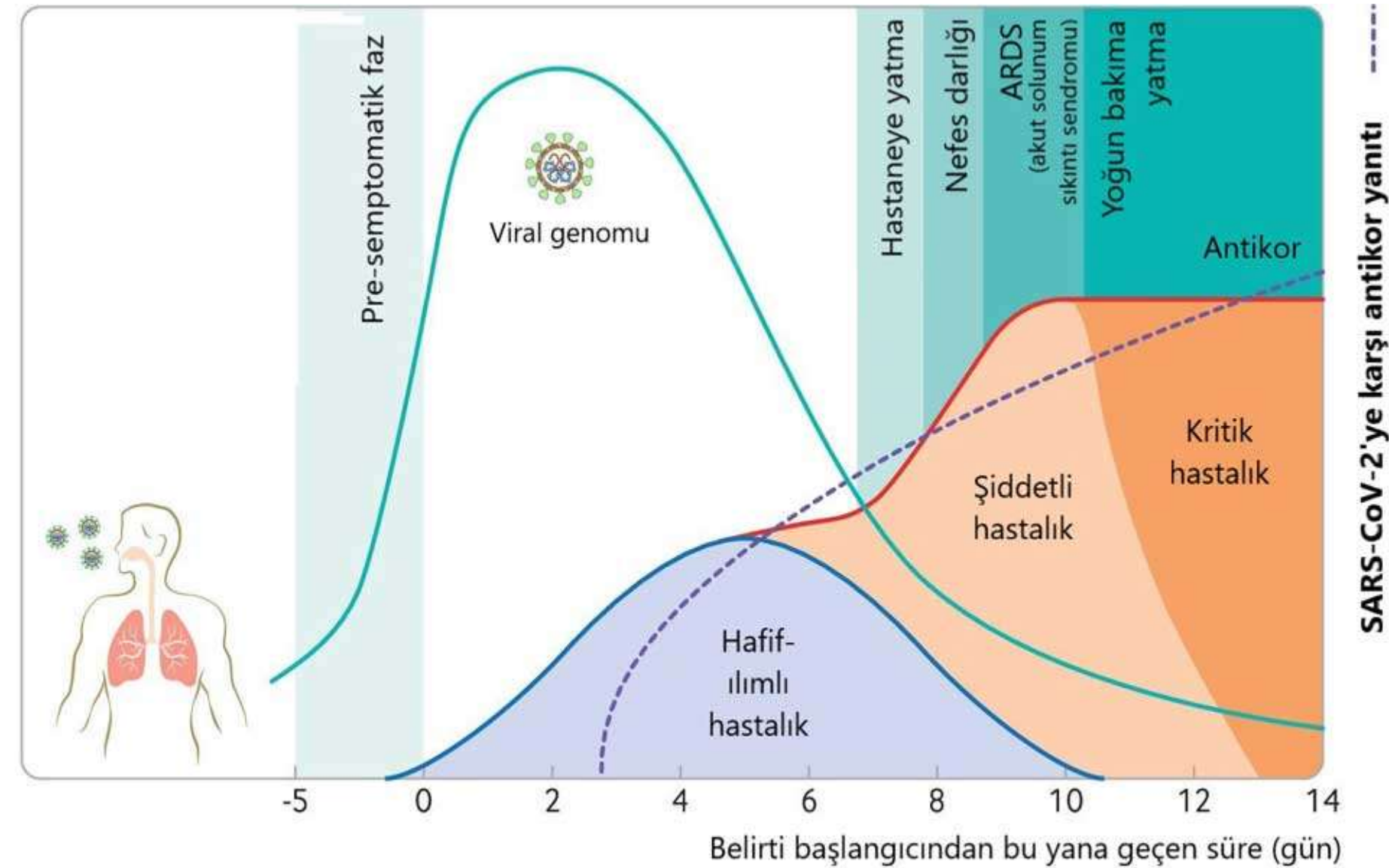
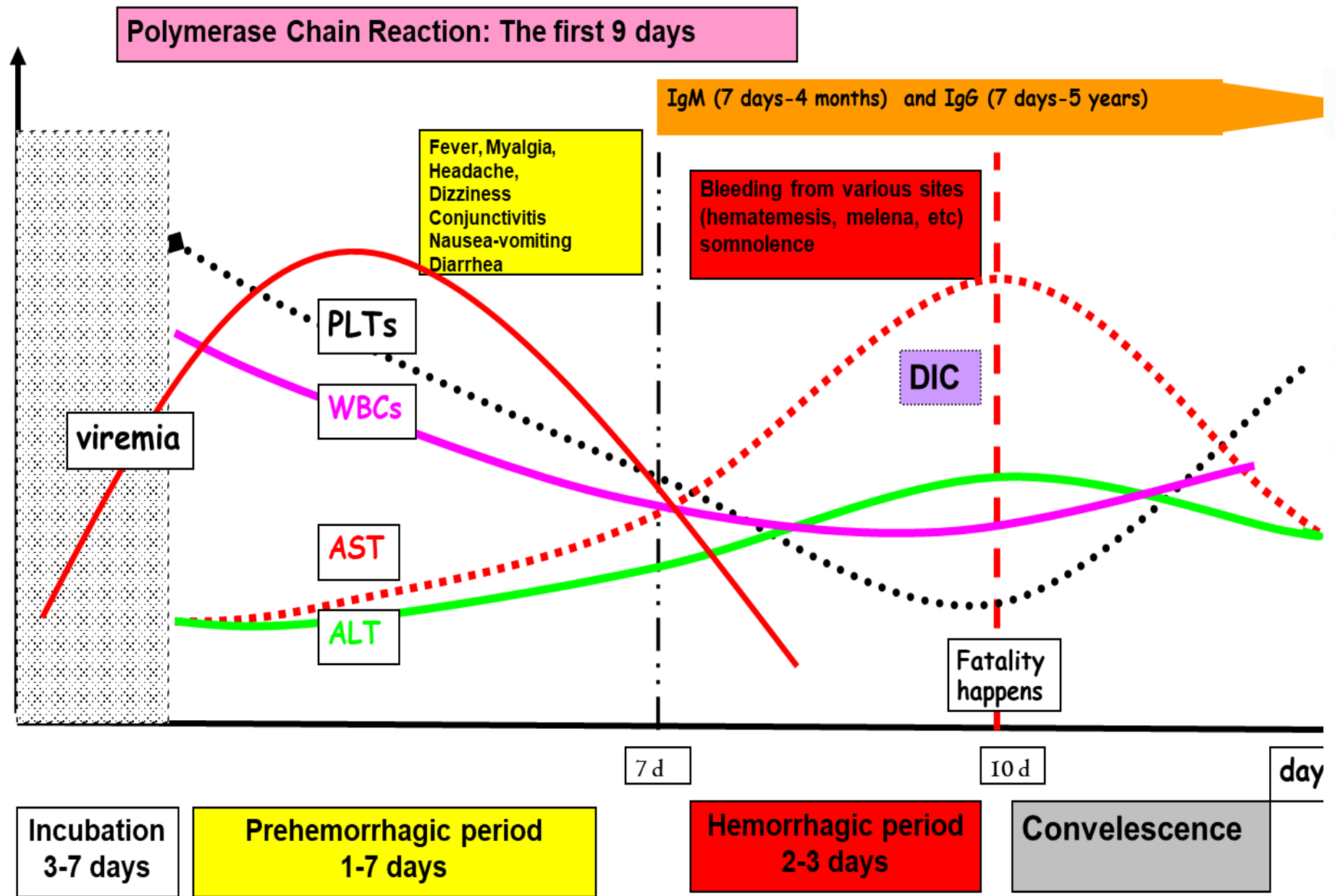
Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Anakinra'nın COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılmasına onay vermiştir

Mohamed Hussein AAR, et al. A meta analysis on the utility of Anakinra in severe COVID-19 disease. Cytokine. 2023

# GİRİŞ

## Klinik seyir

- KKKA hastalığı, hedef organları farklı olsa da COVID-19'a çok benzemekte

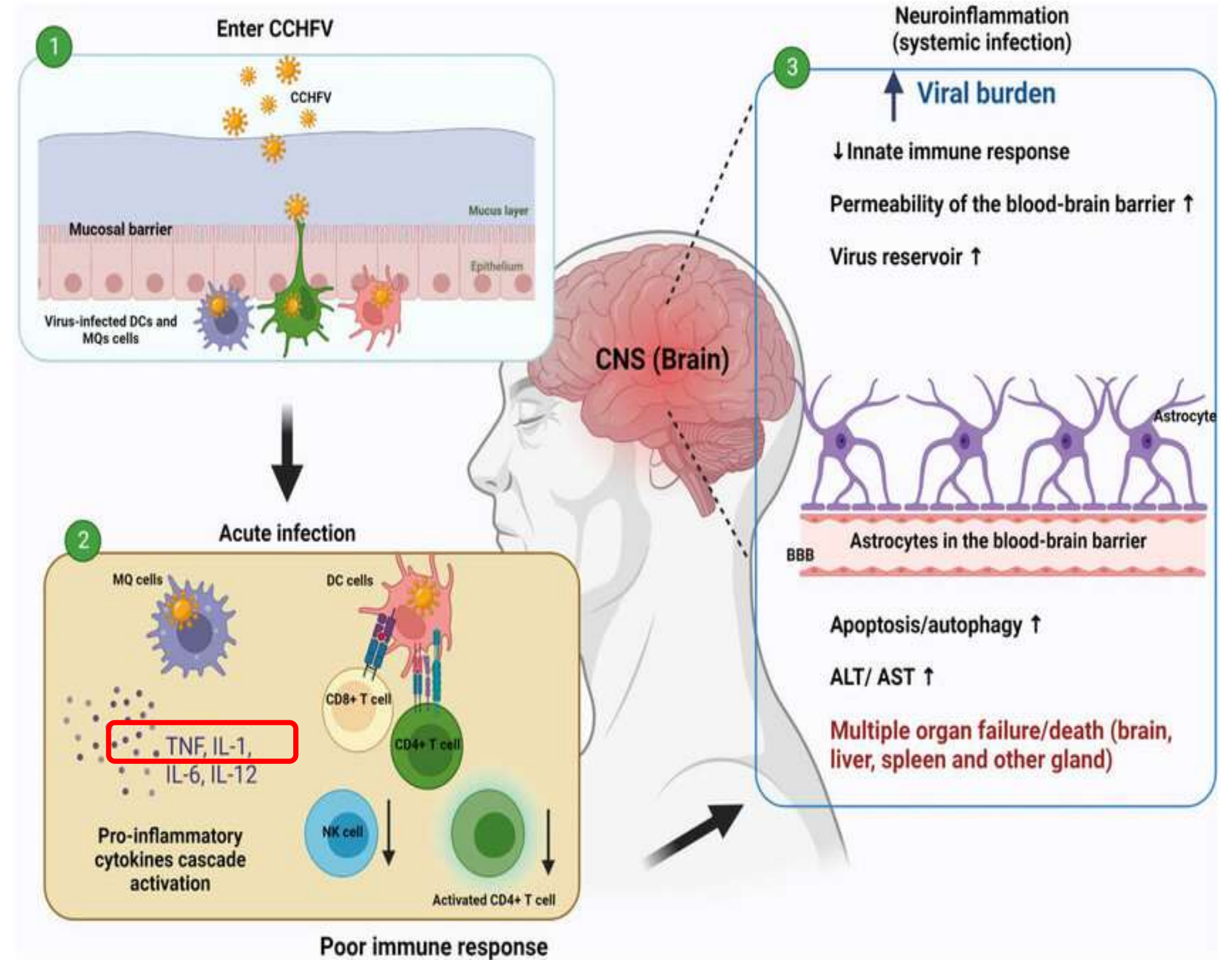
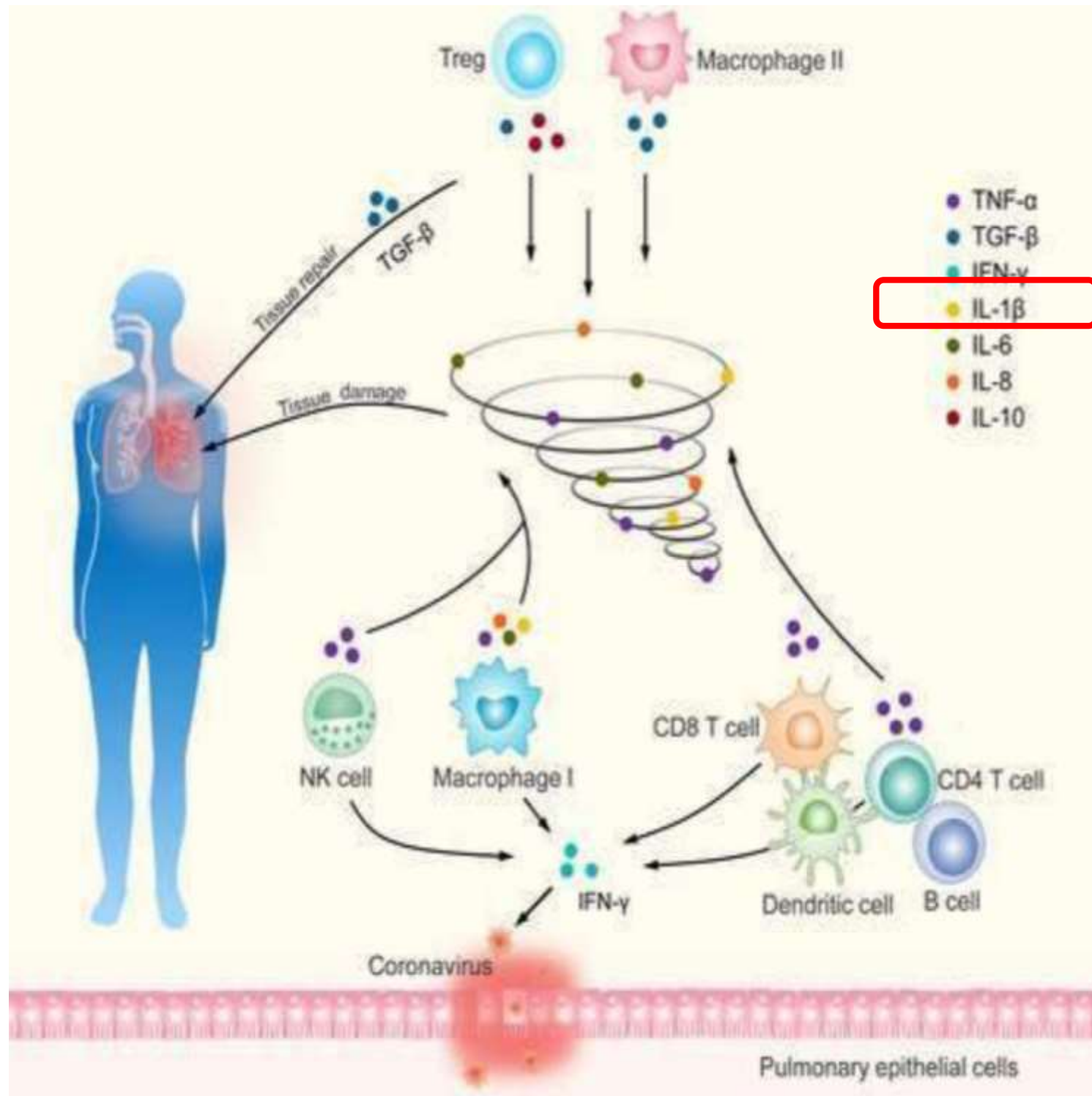




# GİRİŞ

## Patogenez

- KKKA hastalığı, hedef organları farklı olsa da COVID-19'a çok benzemektedir



# AMAÇ



KKKA hastalığında da sitokin fırtınası olması nedeniyle IL-1 inhibitörü uygulamalarının şiddetli KKKA hastalarında da etkili olup olmayacağını düşünerek Anakinra verdiğimiz hastaları geriye dönük irdeledik



# GEREÇ-YÖNTEM

Hitit Üniversitesi ile afiliye Erol Olçok EAH 810 yataklı 3. basamak bir hastane

- 18 yaş üzeri tanıları kesinleşmiş KKKA vakaları
- Kliniğimizin vaka yönetimi algoritmasına uygun olarak günlük klinik ve laboratuvar değerleri takip edildi





# GEREÇ-YÖNTEM

- Hastalarımızın Ciddiyet Skorlama İndeksi (Severity Scoring Index) (SSI)'i günlük olarak hesaplandı

**SSI: 0-13 puan**

SSI  $\geq$  8 olan hastalar **şiddetli vaka** kategorisinde olarak değerlendirildi

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

Başak Dokuzoguz,<sup>1</sup> Aysel Kocagül Celikbas,<sup>1</sup> Şebnem Eren Gök,<sup>1</sup> Nurcan Baykam,<sup>1</sup> Mustafa Necati Eroglu,<sup>1</sup> and Önder Ergönül<sup>2</sup>

**Table 1. Characteristics of SSI Parameters for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever**

SSI Parameter	Score
Platelet count, $\times 10^3$ platelets/mm <sup>3</sup>	
>150	0
150–50	1
49–20	2
<20	3
aPTT, sec	
$\leq 34$	0
35–45	1
46–59	2
>60	3
Fibrinogen level, mg/dL	
$\geq 180$	0
179–160	1
159–120	2
<120	3
Bleeding	
No	0
Petechia	1
Ecchymosis	2
Bleeding	3
Somnolence	
No	0
Yes	1

# GEREÇ-YÖNTEM

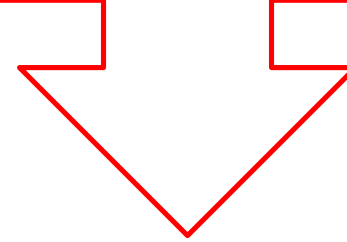
Destek tedavisi

Ribavirin tedavisi (İlk 5 günde)

Kan ürünleri (TS, TDP, kriyopresipitat, ES)

Steroid tedavisi

SSI'i  $\geq 8$  olan hastalara steroid tedavisi  
(10 mg/m<sup>2</sup> deksametazon)



Bu hastalardan steroid tedavisine klinik ve laboratuvar yanıtı olmayanlara

Anakinra tedavisi





# BULGULAR

SSI'i  $\geq 8$  olan hastalara steroid tedavisi

Hasta ve yakınlarının  
tamamının onamı alınarak

- 2021; 9 hasta
- 2022; 2 hasta
  - 4'ü kadın, 7'si erkek
  - 38-79 yaş aralığında

Steroid tedavisine klinik ve laboratuvar yanıtı olmayan 10 ve  
Steroid tedavisi verilemeyen 1 hastaya  
Anakinra tedavisi 2-3 X 100 mg / 1-3 gün

- İmmünsüpresif tedavi ve ek hastalık hikayesi yoktu

	Yaş/C	Klinik Bulgular	SSI	RBV	Replasman ünite sayısı	Steroid
1	38 yaş/E	Epistaksiz, hematüri, HM, bradikardi (miyokardit?), konj. hiperemi, karın ağrısı (akut batın?) Akut karaciğer yetmezliği	12	Yok	TPD 10, TS 6	18 mg DXM
2	64 yaş/E	Hematüri, HSM, Akut kolesistit? Pelviste serbest sıvı, terminal ileit, Akut batın? somnolans, hıçkırık	9	Hepsinde peteşi, ekimoz		18 mg DXM
3	55 yaş/E	Hematüri, HSM	8			Var
4	71 yaş/E	Masif GIS kanaması-melena, somnolans, Hemodiyaliz	12	Yok	TDP 16, TS 1, Krio 30	Yok
5	43 yaş/K	Dişeti ve vajinal kanama, barsak ansları arasında ve douglasta mayi, plevral efüzyon, 5 gün somnolans	10	Var	TDP 4, TS 6, Krio 18	16 mg DXM+
6	38 yaş/K	Konjuktival hiperemi, vajinal kanama	10	Var	TDP 12, TS 2, Krio 13	20 mg DXM
7	79 yaş/E	Hematüri, batın hassas, batın ciltaltı hematom, perihepatik-perisplenik-pelvik 3,5 cm sıvı	10	Var	TDP 22, TS 5, Krio 8	18 mg DXM
8	63 yaş/E	Diş eti kanaması, hematemez, melena, konj hiperemi, asidoz - Hemodiyaliz, 1. günde YBÜ-Eksitus	11	Yok	TDP 17, TS 2, Krio 24	18 mg DXM 250 mg pred
9	35 yaş/E	Somnolans, intraabdominal kanama, melena, konj. hiperemi, döküntü	10	Yok	TDP 13, TS 5	18 mg DXM
10	55 yaş/K	Hematemez, konj hiperemi	9	Var	TDP 24, TS 13, Krio 8	100 mg pred
11	43 yaş/K	Hematemez, dişeti kanaması, vaj kanama, hematüri, somnolans	10	Yok	TDP 14, TS 6, Krio 18	18 mg DXM+

# BULGULAR

SSI  
8-12 puan

Hepsinde peteşi,  
ekimoz

11 Anakinra  
tedavisi almış  
KKKA vakası

5  
somnolans

3  
HSM

5  
hematüri

3  
vajinal kanama



# BULGULAR

Hepsinde peteşi,  
ekimoz

11 Anakinra  
tedavisi almış  
KKKA vakası

SSI  
8-12 puan

9  
Batın içi-GIS kanama

2  
ABY-Acil HD

1 hasta eksitus  
Gelişinin 36. saatinde  
18 mg dekort + 250 mg prednol  
Anakinra tek doz aldı

İkisi de RBV almadı  
Biri masif GIS kanaması-  
steroid almadı

# TARTIŞMA

- KKKA hastalığı ölümcül olabilen endemik bir hastalık olmasına rağmen
  - Henüz etkin bir aşı ve tedavisi olmaması nedeni ile güncelliğini korumakta
- Patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır

*Tropical Biomedicine* 39(4): 587-591 (2022)  
<https://doi.org/10.47665/tb.39.4.016>



## RESEARCH ARTICLE

### Reduced phosphorylated Foxp3 levels in Crimean Congo haemorrhagic fever

Gazi, U.<sup>1\*</sup>, Baykam, N.<sup>2</sup>, Karasartova, D.<sup>3</sup>, Tosun, O.<sup>4</sup>, Akdogan, O.<sup>2</sup>, Yapar, D.<sup>2</sup>, Sensoz, S.<sup>5</sup>, Celikbas, A.K.<sup>2</sup>, Semra-Gureser, A.<sup>3</sup>, Taylan-Ozkan, A.<sup>6</sup>



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Virus Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/virusres](http://www.elsevier.com/locate/virusres)



The role of T<sub>reg</sub> population in pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever

Umut Gazi<sup>a</sup>, Derya Yapar<sup>b</sup>, Djursun Karasartova<sup>c</sup>, Ayse Semra Gureser<sup>c</sup>, Ozlem Akdogan<sup>b</sup>, Ozgur Unal<sup>d</sup>, Nurcan Baykam<sup>b,\*</sup>, Aysegul Taylan Ozkan<sup>a,c</sup>



# TARTIŞMA

KKKA hastalığının patogeneğine yönelik çalışmalarda ciddi seyirli olgularda IL-10, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri, hafif ve orta şiddette olgulara göre daha yüksek

Evaluation of Serum Levels of Interleukin (IL)-6, IL-10, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Onder Ergonul,<sup>1</sup> Semra Tuncbilek,<sup>2</sup> Nurcan Baykam,<sup>1</sup> Aysel Celikbas,<sup>1</sup> and Basak Dokuzoguz<sup>1</sup>

We investigated the role played by cytokines in the mortality of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). Serum levels of several cytokines were measured in 3 patients with fatal CCHF and in 27 patients with nonfatal CCHF. Levels of interleukin (IL)-6 ( $P \leq .001$ ) and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  ( $P = .004$ ) were significantly higher in patients with fatal CCHF than in patients with nonfatal CCHF, whereas levels of IL-10 were not significantly different between the 2 groups ( $P = .937$ ). Disseminated intravascular coagulation (DIC) scores were also higher in the patients with fatal CCHF ( $P = .023$ ). Levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  were positively correlated with DIC scores, whereas levels of IL-10 were negatively correlated with DIC scores. In conclusion, these findings demonstrate that proinflammatory cytokines play a major role in the mortality of patients with CCHF.



# TARTIŞMA

KKKA hastalarında IL-6, IL-8, IL-10, IL-10/12, IFN- $\gamma$ , MCP-1 ve MIP-1b medyan seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek

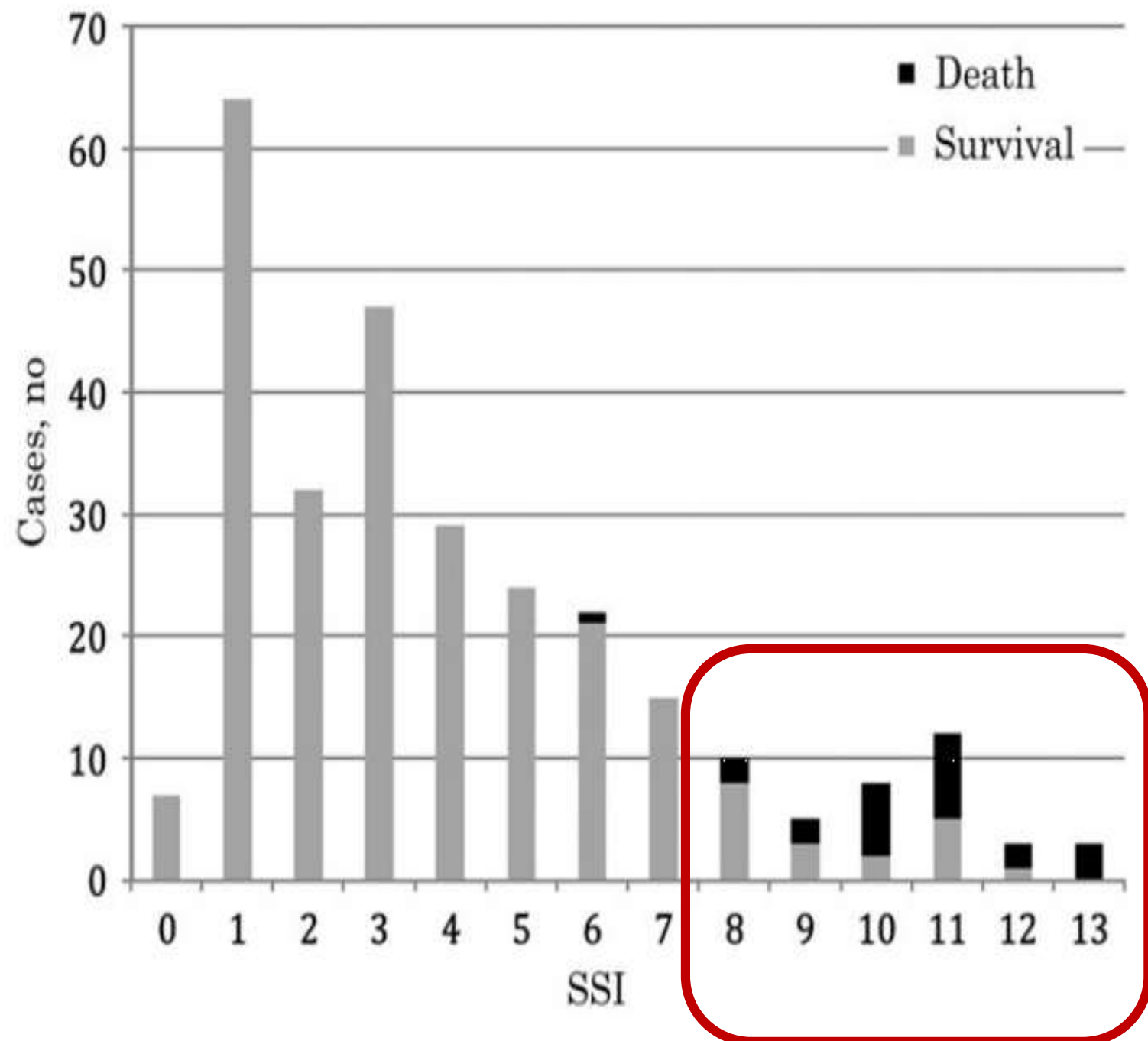
Ergönül Ö, Şeref C, Eren Ş, Çelikbaş A, Baykam N, Dokuzoğuz B, Gönen M, Can F. Cytokine response in crimean-congo hemorrhagic fever virus infection. J Med Virol. 2017

IL-1b, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-15, IP-10, MCP-1, TNF- $\alpha$  ve RANTES seviyeleri ölümcül ve ölümcül olmayan vakalar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ( $P < 0.05$ )

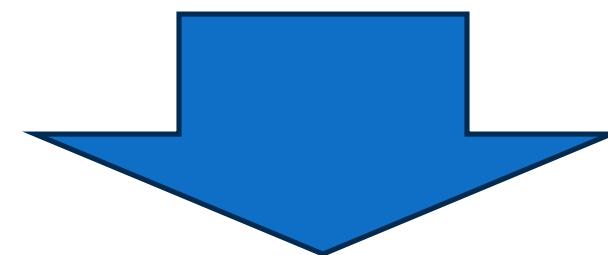
A Papa, et al. Cytokines as biomarkers of Crimean-Congo hemorrhagic fever  
Journal of Medical Virology. 2015 - europepmc.org



# TARTIŞMA



Hastalığın şiddeti ile mortalite ilişkisini irdeyelen çalışmada da SSI'i  $\geq 8$  olan hastalarda mortalite oranı çok yüksek olarak bildirilmiştir (n:281)



SSI  $\geq 8$  olan hastalar **şiddetli vaka** kategorisinde steroid tedavisine yanıt alınamayan 11 hastaya Anakinra tedavisi verildi  
1 hasta kaybedildi (SSI: 11)

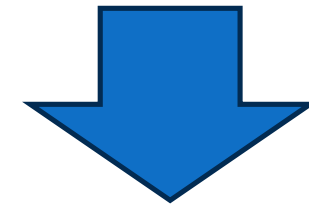
# TARTIŞMA

## Mortaliteyi etkileyen faktörler

- ✓ aPTT > 60 sn
- ✓ Fibrinojen düzeyi < 110mg /dl
- ✓ AST ve ALT  $\geq$  700 ve 900 IU/L
- ✓ Plt  $\leq$  20000/mm<sup>3</sup>, somnolans, melena, yüksek viral yük
- ✓ Yüksek AST, INR, LDH, CK düzeyleri, splenomegali, bilinç bozukluğu

Swanepoel. Rev Infect Dis 1989  
Ergönül Ö. CMI. 2006  
Çevik MA. CID. 2007  
Bakır M. J Med Microbiol. 2005

Hastalarımızda mortaliteyi etkileyen tüm faktörler mevcuttu



Laboratuvar bulguları (SSI:8-12)  
Somnolans (3), GIS kanama (9),  
HSM (3)



# TARTIŞMA

## Cytokine release syndrome in Crimean-Congo hemorrhagic fever: can IL-1 receptor antagonist levels be a guide in its treatment?

N. ÇELİK<sup>1</sup>, E. LALOĞLU<sup>2</sup>

Ülkemizden yapılan bir çalışma, KKKA hastalarının tamamında ama özellikle mortal sonlanan hastalarda IL-1 yüksek bulunması nedeni ile inflamatuvar sürecin çok şiddetli olduğunu ve tedavide IL-1 reseptör antagonistlerine ihtiyaç duyulabileceğini bildirmiştir

Mortalite riski yüksek olan hastalarımızın sadece 1 tanesi kaybedildi

# TARTIŞMA

## Çalışmanın kısıtlılıkları

- Daha önceki SSI skoru  $\geq 8$  olan hastalarla karşılaştırma yapılmaması
- IL-1 seviyesi değerlendirilememiştir
- Tek merkezde yapılması



# SONUÇ OLARAK

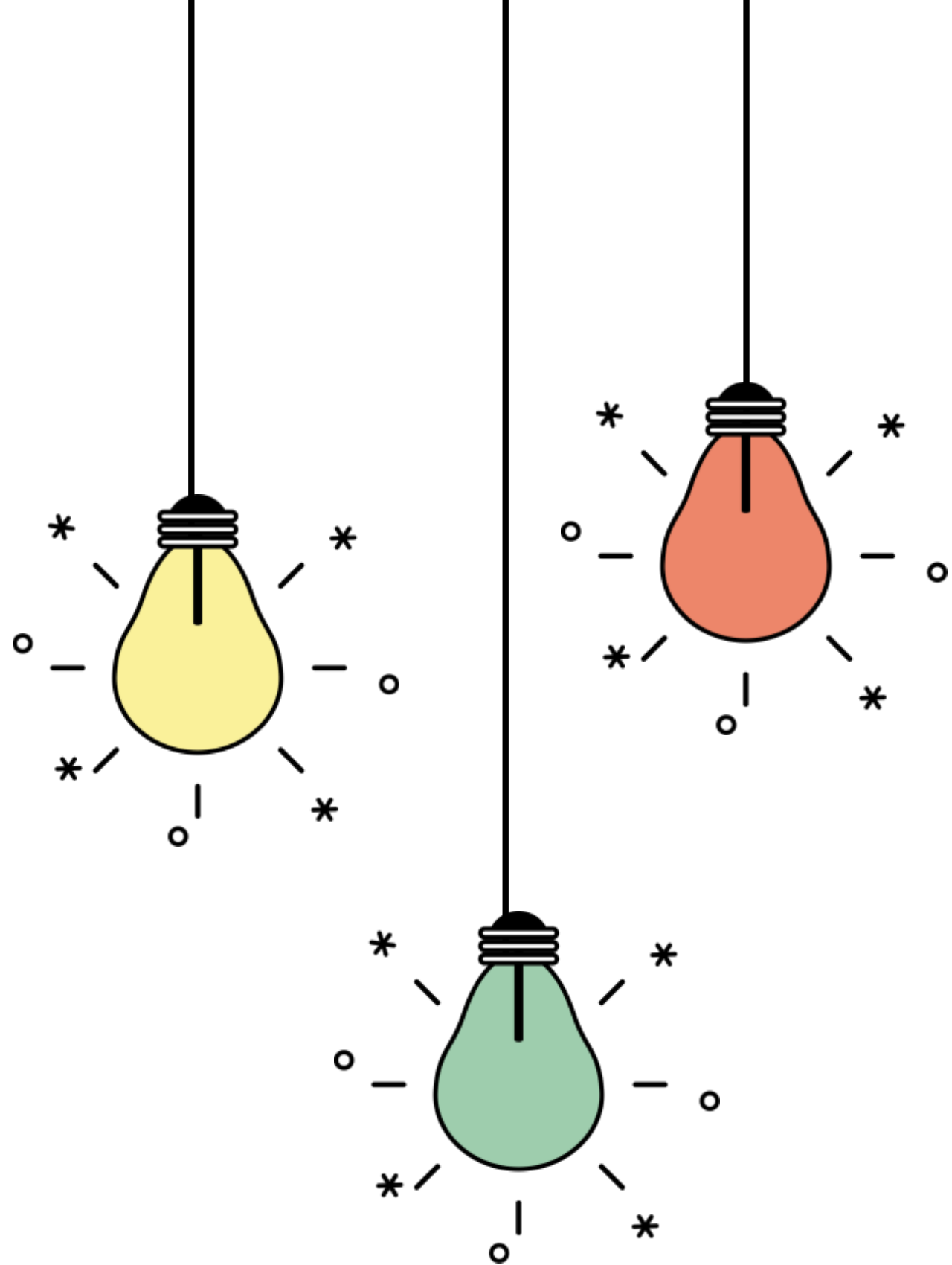
COVID-19 pandemisi ile birlikte sitokin fırtınasının neden olduğu klinik tabloyu yönetme tecrübemiz artmıştır

Biz de bu tecrübeden yola çıkarak KKKA hastalarında uyguladığımız Anakinra tedavisinin ölüm oranı yüksek olabilecek hastaların şifa ile iyileşmesi için umut verici olduğunu ancak daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu düşünmekteyiz

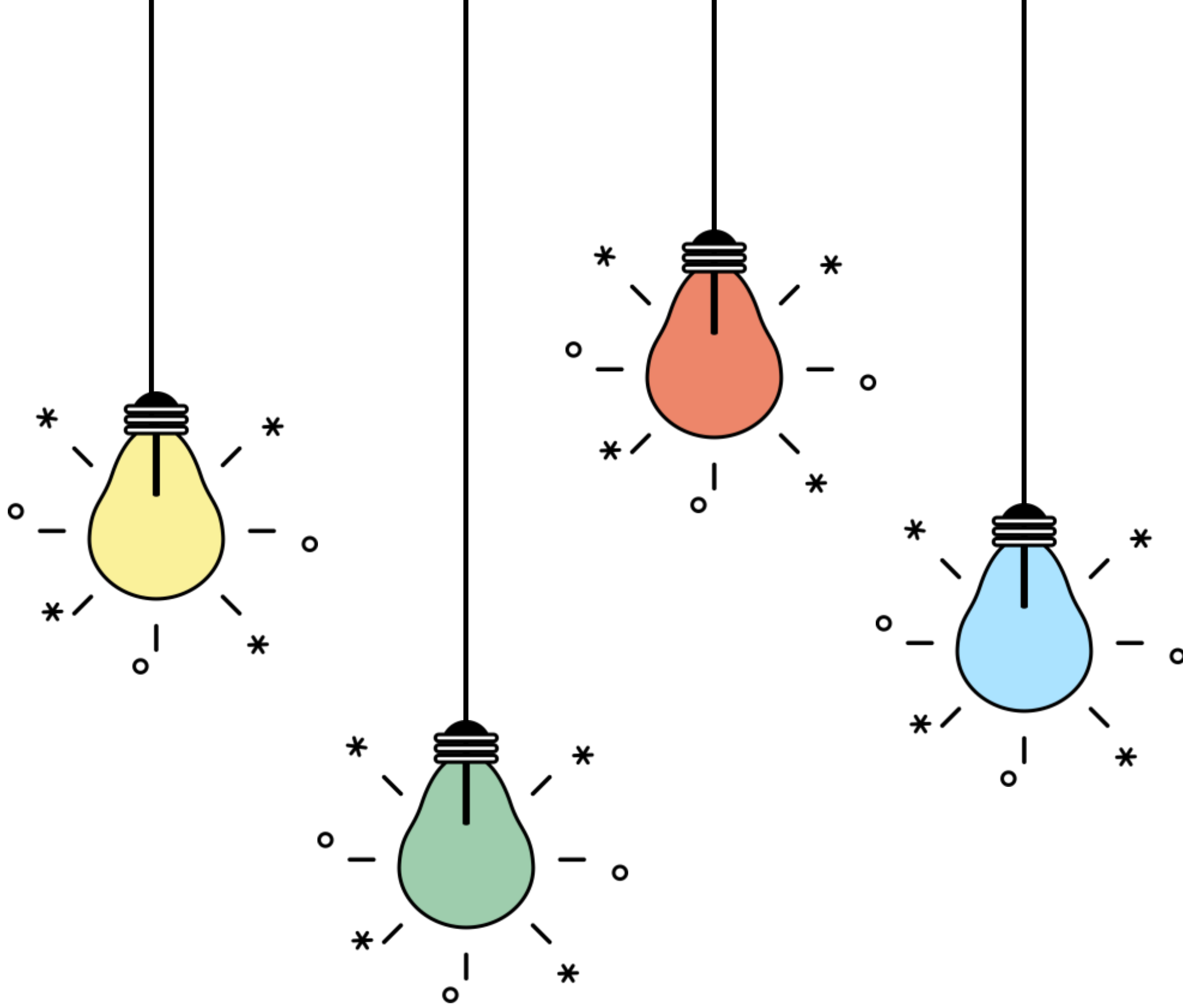




# Geleceğe dair....



- KKKA aşısının geliştirilmesi
- KKKA hastalığı hasta başı hızlı tanı kitlerinin geliştirilmesi
- Spesifik antiviral tedavinin bulunması
- Ciddi seyirli hastalarda **steroide ek olarak gecikmeden sitokin antagonistleri kullanımı etkili olabilir**
- IL-1 yanı sıra IL- 6 antagonistleri kullanılması hayat kurtarıcı olabilir. Kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır



# TEŞEKKÜRLER