

***KIRIM KONGO
KANAMALI ATEŞİ
(KKKA)
Hasta Yönetimi ve
Takibi***

Dr. Handan ALAY

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI, ERZURUM**

KKKA Vaka tanımlaması

Vaka Sınıflaması

- **Şüpheli Vaka:** Tanımlanmamıştır.
- **Olası Vaka:** Klinik tanımlamaya uyan ve epidemiyolojik kriterlerden en az birini sağlayan vaka.
- **Kesin Vaka:** Laboratuvar kriterlerinden en az biri ile doğrulanmış olası vaka

Epidemiyolojik Kriterler

Hastalığın başlamasından önceki iki hafta içinde:

1. Keneyle temas veya kene tutunma öyküsü
2. Hayvan kanı, dokusu ve sekresyonlarıyla temas öyküsü
3. Kırsal kesimde yaşama veya kırsal alana seyahat öyküsü
4. Kesin tanı almış vaka ile yakın temas öyküsü

Klinik tanımlama

Aşağıdaki 4 klinik kriterden en az ikisinin olması

1. Aşağıda belirtilen şikayetlerden en az ikisinin bulunması

- Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Halsizlik
- Baş Ağrısı
- Yaygın Vücut Ağrısı
- Eklem Ağrısı
- İshal

2. Cilt ve mukozaya ait kanama bulguları

3. Başka bir nedenle açıklanamayan trombositopeni ve/veya lökopeni

4. Başka bir nedenle açıklanamayan ALT ve AST yüksekliği

Laboratuvar Kriterleri

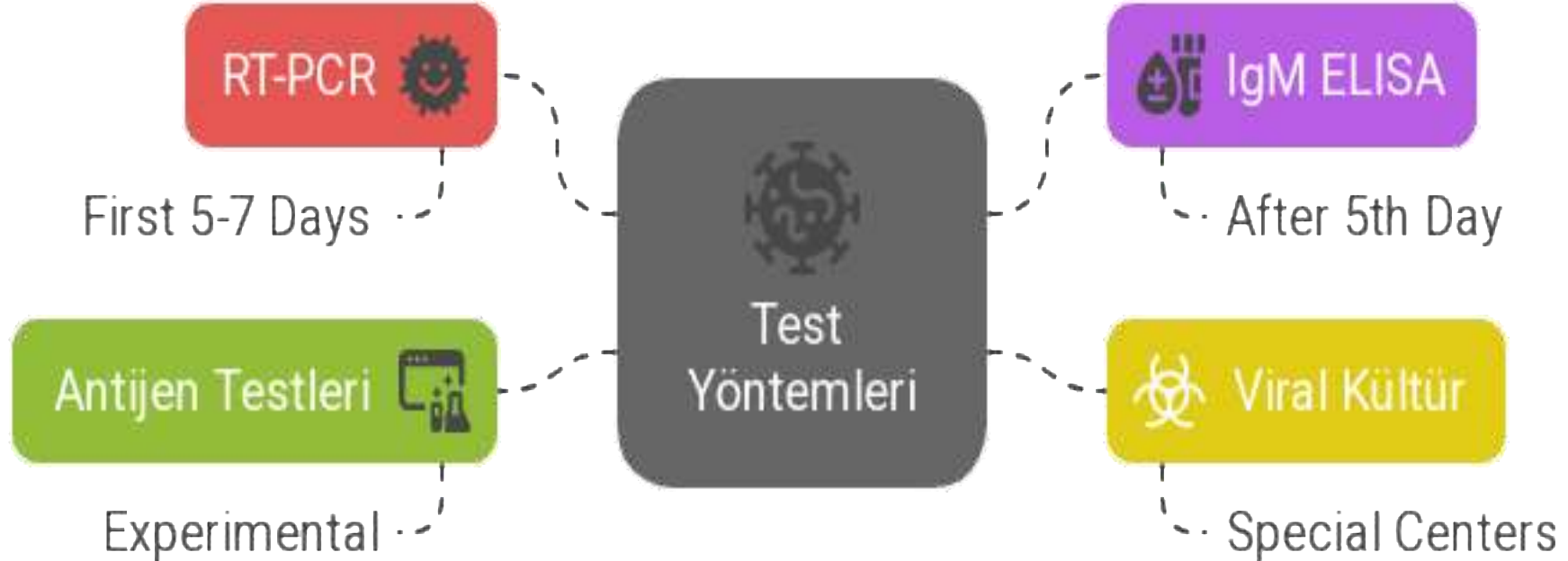
1. Virüs izolasyonu

2. Virüse özgül IgM antikor pozitifliğinin saptanması

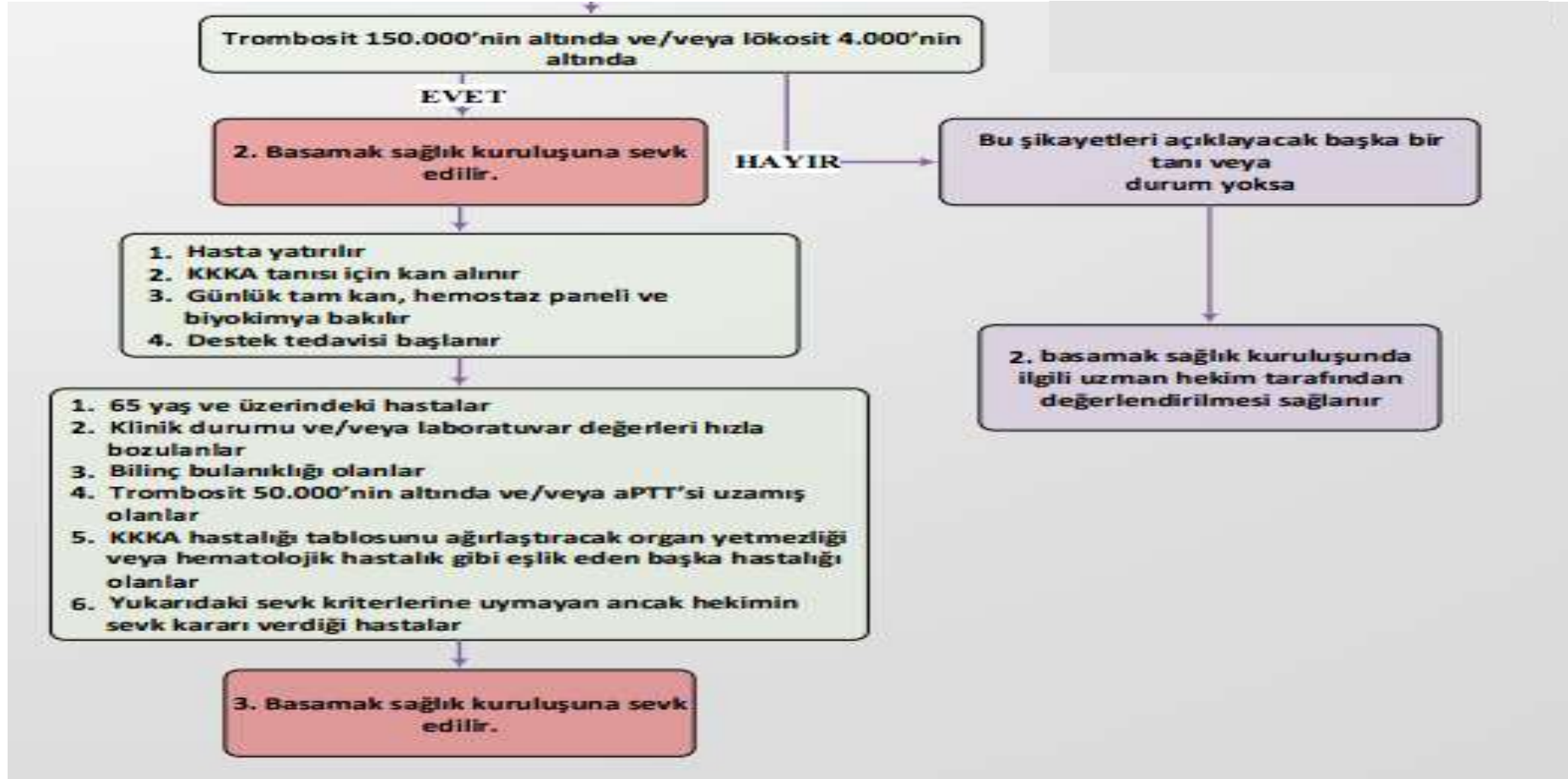
3. Akut ve konvelesan dönem serumlarında virüse özgül IgG titresinde >4 kat artış saptanması

4. Viral nükleik asidin saptanması

Tanı Testleri



KKKA HASTA YÖNETİMİ

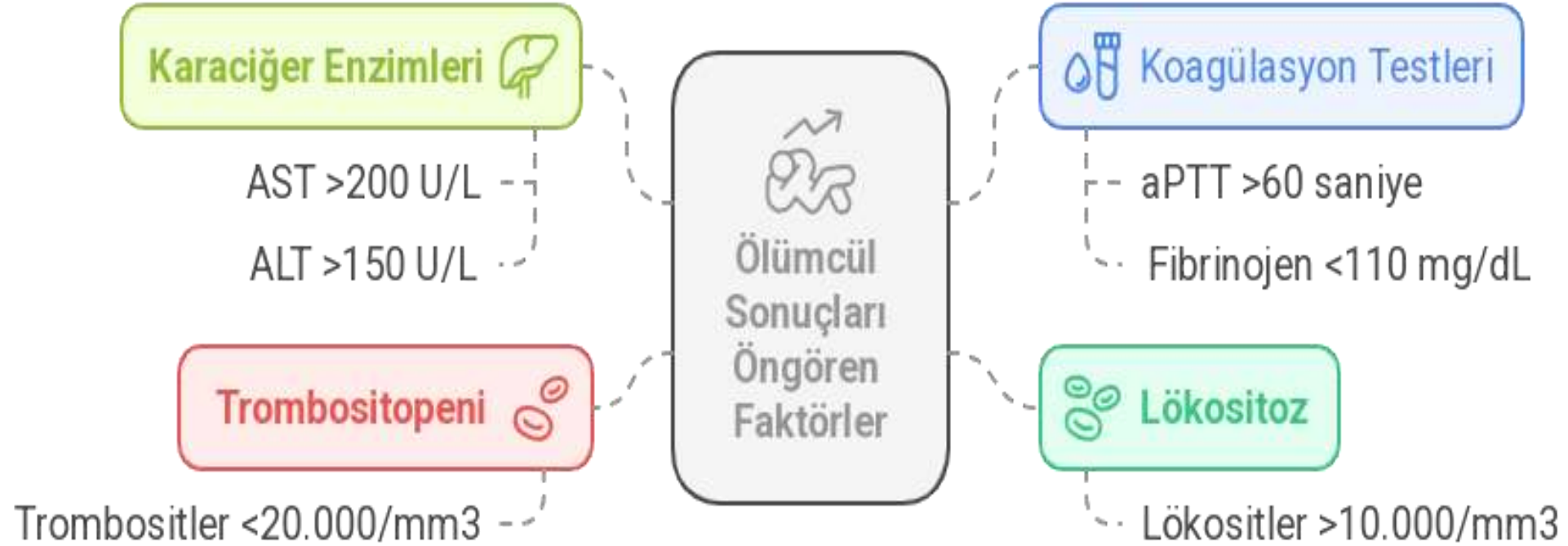


Hastalığın şiddetini ve mortaliteyi ne/neler belirliyor?



Risk Değerlendirme Modelleri

Swanepoel Modeli



Risk Değerlendirme Modelleri

Ergönül Modeli 2006



Kriterler

Belirli laboratuvar değerleri ve semptomlara dayalı olarak şiddetli CCHF'yi tanımlar.



Laboratuvar Değerleri

Trombosit sayısı, AST, ALT, aPTT ve fibrinojen seviyelerini içerir.



Semptomlar

Melena, hematemez ve somnolans gibi semptomları listeler.

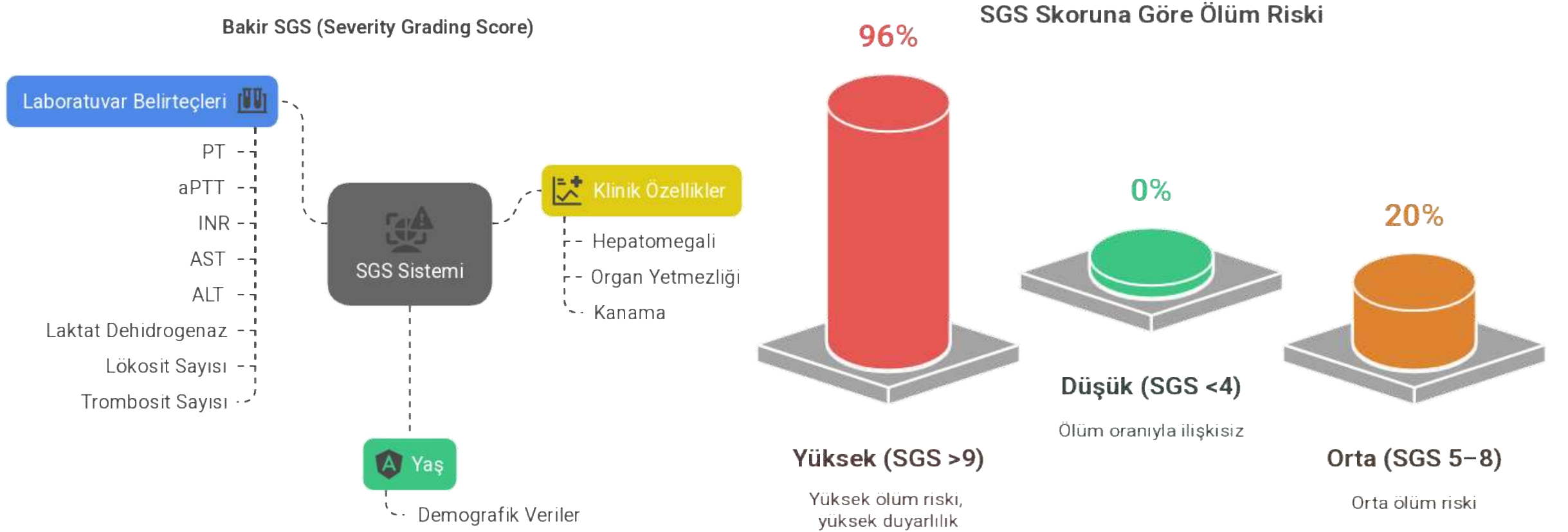
Skor: 10-13 AĞIR

Skor: 3-9 ORTA

Skor:0-2 HAFİF

Klinik Şiddet Puanlama İndeksi (SSI) mortalitenin doğru bir öngörücüsüdür ve bu nedenle vaka yönetimi ve ilaç değerlendirme çalışmaları için yararlı bir araç...

Risk Değerlendirme Modelleri



Risk Değerlendirme Modelleri

HİTİT İNDEKSİ

- Acil serviste KKKA vakalarının ayırt edilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllük düzeyleriyle kullanılabilir
- Gereksiz hastaneye yatışları önlediği gibi, KKKA vakalarının erken teşhisi ve sağlık hizmetlerinin sağlanmasıyla ölüm oranlarının azaltılmasına da katkıda bulunabilir.

Hitit İndeksi Formülü: $5,6 - (5,3 \times \text{lenfosit}) - (0,02 \times \text{fibrinojen}) - (12 \times \text{direkt bilirubin}) + (0,04 \times \text{AST}) + (0,32 \times \text{hematokrit}) - (0,5 \times \text{nötrofil}) - (0,07 \times \text{CKD - EPI}) - (0,001 \times \text{CK}) \pm \text{konjonktival hiperemi}$ (+1,5 konjonktival hiperemi varlığında ve -1,5 konjonktival hiperemi yokluğunda)

KKKA HASTA YÖNETİMİ

- ✓ Hastanın izolasyonu
- ✓ Çalışanların bilgilendirilmesi ve eğitimi
- ✓ Bariyer önlemleri kullanımı

HASTA BAKIMI ESNASINDA KORUNMA ÖNLEMLERİ...ÖNEMLİ, GEREKTİĞİ KADAR OLMALI.

- ✓ Temas Önlemleri
- ✓ Damlacık Önlemleri
- ✓ Aerosolizasyon oluşturan işlemler sırasında hava yolu ile bulaş önlemleri

SOLUNUM DESTEĞİ

KKKA HASTA YÖNETİMİ

DESTEK TEDAVİSİ

- **Sıvı-elektrolit dengesi:** Bulantı, kusma, iştahsızlık...
 - ✓ Hipovolemi, hipotansiyon ve şok riski nedeniyle dikkatli sıvı takibi
 - ✓ Hipotonik solüsyonlardan kaçınmak
 - ✓ Gerekirse inotropik destek (dopamin/dobutamin)
- **Antipiretik:**
 - ✓ Parasetamol tercih edilir
 - ✓ NSAID'lerden **kaçınılmalı** (kanama riski)
- **Mide koruyucular:**
 - ✓ Kanama riskine karşı proton pompa inhibitörleri
- **Koagülopati takibi...**
 - ✓ Taze Donmuş Plazma
 - ✓ Trombosit aferezi
- **Kanama takibi**
 - ✓ Tam kan/eritrosit süspansiyonu

Olası kanama yerleri
dikkate alınmalı ve önlem
tedbirleri uygulanmalıdır.

Intramüsküler
enjeksiyonlardan kaçınmak

KKKA HASTA YÖNETİMİ

YOĞUN BAKIM DESTEĞİ: Erken dönemde destek önemli!!!

Yoğun Bakım Endikasyonları:

- Şok, bilinç değişikliği
- Yaygın kanama (hematemez, melena, pulmoner kanama)
- Çoklu organ yetmezliği bulguları
- Oksijen saturasyonu < %90, laktat > 4 mmol/L

RİBAVİRİN TEDAVİSİ

- ✓ Hastalığın erken döneminde etkili.

DİĞER TEDAVİLER

- ✓ Steroidler
- ✓ İntravenöz immunoglobulin
- ✓ Monoklonal Antikorlar
- ✓ Plazma değişimi

RİBAVİRİN Kullanımı: Ne Zaman? Nasıl?

- Ribavirin, sentetik bir nükleozid analogudur.
- KKKA vakalarında klinik olarak yaygın kullanılan tek doğrudan etkili antiviraldir.
- Konsantrasyona bağlı bir şekilde in vivo ve in vitro olarak KKKA virüs replikasyonunu inhibe eder.
- Bazı çalışmalar ribavirinin KKKA'ne karşı zayıf bir etkinliğe sahip olduğunu ve faydalı olması için tedavinin erken başlamasını desteklemektedir.

RİBAVİRİN ÇALIŞMA ÖZETLERİ

- KKKAH mortalite oranında (%5) herhangi bir değişiklik olmamıştır.
- Ribavirin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında, hastaların iyileşme oranında, hastanede yatış süresinde ve kan / kan ürünleri ihtiyacında herhangi bir değişiklik görülmemiştir.
- Ribavirin kullanan hastalarda yatış süresinde uzama olmuş.
- Ribavirin, yalnızca hastalığın ilk evrelerinde verildiğinde etkili olmuştur.
- Ribavirin, özellikle ilk 4 günde verildiğinde, hastalığın seyrinde önemli bir etkiye sahip görünmektedir.
- Vakaların Şiddet Skoru (SSI) incelendiğinde ribavirinin, özellikle orta derecede hasta kişilerde, vaka ölüm oranını düşürdüğü görülmektedir. Bununla birlikte steroid tedavisi, özellikle durumu ciddi hastalarda faydalı olmaktadır.
- Ribavirin tedavisi semptomlar görülmeye başladıktan sonra en fazla 48 saat içinde başlatılmalıdır.

Yılmaz GR, et al. Journal of Infect Dis.2009;13(3):380-6.

Aricioglu S, et al. J Antimicrob Chemother.2011;66:1215-22.

Papa A, et al. J Clin Virol. 2014;64:137-43.

Tasdelen Fisgin N, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(8):929-33.

Izadi S, et al. Jpn J Infect Dis. 2009;62(1):11-5.

Dokuzoguz B, et al. Clin Infect Dis. 2013;57(9):1270-4.

Ergönül Ö, et al. Emerg Infect Dis. 2018;24(9):1642-1648.

RİBAVİRİN Kullanımı

Ribavirin

- **Erken evrede** (ilk 4 gün) başlanması durumunda etkinliği daha yüksek olabilir.
- **Orta ve ağır vakalarda** kullanım daha yaygın

Doz (Oral):

- **Yükleme dozu:** 30 mg/kg (maks. 2 g) tek doz
- **İdame dozu:** 4 gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg/kg /g , ardından 4 gün boyunca her 8 saatte bir 7,5 mg/kg /g
- **Tedavi süresi:** 10 gün

Yan etkiler: Hemolitik anemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu

TROMBOSİT REPLASMANI

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

Random vs Aferez

Random	Aferez
Tam kandan santrifüjleme yöntemiyle elde edilir.	Donörlerden aferez cihazları kullanılarak elde edilir.
Tam kandan 6 saat içinde 2000 g hızında ve 3 dakika santrifüj edilerek elde edilmektedir. Hacmi yaklaşık 50-70 ml	Özel setleri sayesinde donörlerden sadece trombosit ayrıştırılarak elde edilmektedir.
Yaklaşık $5,5 \times 10^{10}$ trombosit içerir.	Bir donörden aferez işlemi ile 3×10^{11} ve üzerinde trombosit içeren ürün toplanır
5-6 Ü Random	1 Ü Aferez
	Aferez trombosit süspansiyonları lökositlen son derece fakirdirler

Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu 60–70 kg ağırlığında bir erişkin hastada trombosit sayısını ortalama olarak $30\text{--}50 \times 10^9$ /L arttırır.

Trombosit İnfüzyonunda Nelere Dikkat Edelim?

- Anafilaksiye dikkat: yavaş infüze edilmeli,
- Kanama takibi yapılmalı,
- **Trombosit refrakterliği:** Transfüzyon sonrası (1 saat ve 24 saatte) trombosit sayısında yeterli artışın sağlanamadığı durumlarda transfüzyon refrakterliğinden bahsedilir.
 - HLA ve trombosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon sorumlu
 - Sepsis,
 - Massif kanamalar,
 - Enfeksiyonlar,
 - Ateş,
 - Hipersplenizm

Diğer Kan Ürünü Kullanımı

- **Taze donmuş plazma (TDP):** PT/aPTT > 2x normal + DIC şüphesi
- **Eritrosit süspansiyonu:** Hb < 7 g/dL veya masif kanama varlığı

Diyaliz

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

Steroid tedavisi

- KKKA'lı hastalarda konakçının aşırı inflamatuvar reaksiyonunu hafifletmek için anti-inflamatuvar ilaçlar kullanma konusunda çalışmalar mevcuttur.
- Yüksek doz metilprednizolon (20-30 mg/gün) uygulamasının erken hematolojik iyileşmeyi desteklediğini, hemorajik lezyonları tersine çevirdiğini ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacını azalttığı çalışmalarda desteklenmiştir.
- Ciddi vakalarda mortaliteyi azaltmada anlamlı derecede yararlı olduğu belirtilmektedir.

Diğer tedaviler

- **Plazma/Antikor Tedavisi:** Yaşayan hastalardan plazma/antikor: Klinik etkinlikte sınırlı veri, prelinik etkinlikleri yapılmadı. Daha fazla klinik/prelinik çalışmaya ihtiyaç var.
- **Monoklonal antikorlar:** Klinik veri yok, prelinik etkinlikleri kemirgen modellerinde sınırlı veri var. Daha fazla klinik/prelinik çalışmaya ihtiyaç var.
- Enfekte hastaların serumunda yapılan çalışmalar, düşük antikor seviyelerinin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu, semptomların başlangıcından itibaren 7-9 gün içinde spesifik IgG gelişiminin ise ölümcül hastalığa karşı koruyucu olduğunu göstermiştir.
- Nötralize edici antikorlar: virüsün konakçının bağışıklık sistemi hücrelerine girmesini engelleme
- Non-nötralizan antikorlar: Doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonunu ve fagositozu indükleyerek enfekte hücrelerin ortadan kaldırılması

- Ergonul O, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(6):551–554.
- Kaya S, et al. *BMC Infect Dis.* 2014;14:416.
- Di Bella S, et al. *Infez Med.* 2024;32(4):421-433.

Diğer tedaviler

FAVİPRAVİR:

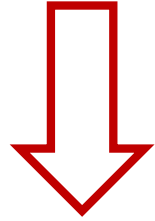
- Veriler favipiravirin KKKA'nın sinomolgus makak modelinde invivo olarak KKKA'ya karşı etkili olduğunu göstermektedir.
- Favipiravir klinik öncesi hayvan modellerinde ümit verici sonuçlar göstermiş.
- KKKA ile enfekte olmuş insanlardaki etkililik verileri sınırlıdır.
- Favipiravir ile yapılan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



Diğer tedaviler

FAVİPRAVİR:

- Ribavirin ve favipravir sinerjik etkiler gösterdiği,
- KKKA hastalarının tedavisinde ribavirin ve favipiravir kombinasyonunu araştıran devam eden bir Faz 1/2 çalışması mevcut



**ClinicalTrials.gov. UMIT-1 Trial Favipiravir & Ribavirin
for the Treatment of CCHF (UMIT-1)**

Diğer tedaviler

2'-deoxy-2'-fluorocytidine:

- İn-vitro sonuçları KKKA'ya karşı etkili bir antiviral olabileceğini düşündürmektedir.
- Favipravir ile viral replikasyonu baskılamada sinerjik etkisi gösterilmiştir.
- İn-vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.



Diğer tedaviler

MOLNUPİRAVİR:

- Molnupiravir (EIDD-2801) KKKA enfeksiyonuna karşı invitro etkinlik gösterdi.
- Hayvan modellerinde KKKA enfeksiyonuna karşı koruma sağlayamadı.

Antiviral Res. 2022 Mar;199:105273. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105273. Epub 2022 Mar 4.

In vitro and in vivo efficacy of a novel nucleoside analog H44 against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

Qianran Wang¹, Ruiyuan Cao², Liushuai Li¹, Jia Liu³, Jingjing Yang², Wei Li², Linjie Yan², Yanming Wang², Yunzheng Yan², Jiang Li³, Fei Deng³, Yiwu Zhou⁴, Manli Wang⁵, Wu Zhong⁶, Zhihong Hu⁷

Affiliations + expand

PMID: 35257725 DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105273

Diğer tedaviler

H44:

- Yeni bir Favipiravir (T-705) türevi bileşik H44 favipravire benzer şekilde IFNAR^{-/-} farelerine, gecikmiş uygulamada bile %100 koruma sağladı.
- KKKA enfeksiyonunun in vivo tedavisi için umut verici bir ilaç adayı...

Antiviral Res. 2022 Mar;199:105273. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105273. Epub 2022 Mar 4.

In vitro and in vivo efficacy of a novel nucleoside analog H44 against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

Qianran Wang¹, Ruiyuan Cao², Liushuai Li¹, Jia Liu³, Jingjing Yang², Wei Li², Linjie Yan², Yanming Wang², Yunzheng Yan², Jiang Li³, Fei Deng³, Yiwu Zhou⁴, Manli Wang⁵, Wu Zhong⁶, Zhihong Hu⁷

Affiliations + expand

PMID: 35257725 DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105273

Diğer tedaviler

Klorokin ve Klorpromazin:

- *In vitro* çalışmalar her iki ilacın da KKKA virüsüne karşı doğrudan aktiviteye sahip olduğunu gösterdi
- Ribavirin ile kombinasyonları KKKA'ne karşı
 - sinerjikti.

> Antiviral Res. 2015 Jun;118:75-81. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.03.005. Epub 2015 Mar 20.

Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in vitro inhibition by chloroquine and chlorpromazine, two FDA approved molecules

O Ferraris ¹, M Moroso ², O Pernet ³, S Emonet ¹, A Ferrier Rembert ¹, G Paranhos-Baccalà ², C N Peyrefitte ⁴

Affiliations + expand

PMID: 25796972 PMCID: PMC7113845 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.03.005

Diğer tedaviler

- TH3289- TH6744
- UbV-CC4
- MxA
- ISG20
- İNTERFERON

Crimean–Congo Hemorrhagic Fever Virus: Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies

Shiyu Dai ¹, Fei Deng ^{1,2}, Hualin Wang ^{1,2}, Yunjia Ning ^{1,2}

Table 1. Summary of antivirals against CCHFV.

Antiviral Name	Type	Target	In Vitro (Cell Line)	In Vivo	Effective Spectrum	Developmental Stage	Reference
Ribavirin	Small molecule	Viral RdRp	SW13, Huh7, Vero	Suckling mice; STAT-1 knockout mice; IFNAR ^{−/−} mice; STAT-2 knockout hamster; cynomolgus macaque; certain clinical cases	RSV, IAVs, LASV, etc.	Clinical drug for HCV	[10,12–18]
Favipiravir	Small molecule	Viral RdRp	SW13, Huh7	IFNAR ^{−/−} mice; cynomolgus macaque	RVFV, LASV, EBOV, ZIKV, SARS-CoV2, etc.	Clinical drug for influenza virus	[18–20]
2'-deoxy-2'-fluorocytidine	Small molecule	Viral RdRp	SW13, Huh7	–	RVFV, SFTSV, HCV, HSV, LASV, etc.	Clinical trial for HCV	[21]
Phenanthrenequinone	Small molecule	Viral OTU	–	–	–	Preclinical	[22]
UbV-CC4	Protein	Viral OTU	A549	–	–	Preclinical	[23,24]
IFN-α	Protein	Immune system	A549, Huh7, HUVEC	certain clinical cases	HCV, IAVs, HSV, etc.	Clinical trial for HCV	[25–27]
IFN-λ1	Protein	Immune system	A549, Huh7	–	IAVs, ZIKV, RSV, etc.	Preclinical	[27]
8A1, 11E7, 30F7	Antibody	Viral Gc	SW13	Suckling mice	–	Preclinical	[28–30]
6B12, 11F6, 7F5, 8F10	Antibody	Viral Gn	SW13	Suckling mice	–	Preclinical	[29]
13G8	Antibody	Viral GP38	SW13	IFNAR ^{−/−} mice	–	Preclinical	[31]
DVD-121-801	Antibody	Viral Gc	Vero E6	IFNAR ^{−/−} mice	–	Preclinical	[32]
Chloroquine	Small molecule	Endocytosis and other pathways	Vero E6, Huh7	–	Flaviviruses, retroviruses, CoVs, etc.	Clinical drug for nonviral disease	[33]
Chlorpromazine	Small molecule	Endocytosis and other pathways	Vero E6, Huh7	–	EBOV, CoVs, etc.	Clinical drug for nonviral disease	[33]
TH3289, TH6744	Small molecule	Protein folding machinery	Vero	–	SARS-CoV2, EBOV	Preclinical	[34]

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial adenovirus; IAV, influenza A virus; RVFV, Rift Valley fever virus; LASV, Lassa fever virus; EBOV, Ebola virus; ZIKV, Zika virus; SFTSV, Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus; HCV, hepatitis C virus; HSV, herpes virus; CoV, coronaviruses; SARS-CoV2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SW13, human adrenal gland cell line; Huh7, human hepatocarcinoma cell line; HUVEC, human umbilical vein endothelial cell line; Vero, African green monkey kidney cell line; A549, human lung carcinoma cell line; Vero E6, African green monkey kidney cell line, clone E6; STAT-1, signal transducer and activator of transcription-1; STAT-2, signal transducer and activator of transcription-2; IFNAR^{−/−}, interferon receptor knockout. –, no report or unclear.

NELERİ TAKİP EDELİM? HANGİ SIKLIKTA?

Günlük Klinik Değerlendirme:

- Ateş, nabız, tansiyon, solunum sayısı, SpO₂
- Kanama varlığı (peteşi, epistaksis, melena vb.)
- Bilinç durumu, ajitasyon, konfüzyon

Günlük Laboratuvar Takibi: En az bir kez, sıklık 2/3'e çıkabilmekte.

- Tam kan, AST/ALT, PT/aPTT, D-dimer, fibrinojen

Ne Zaman Taburcu Edelim?

- En az 3 gündür ateşsiz
- Kanama bulguları kaybolmuş
- $\text{Plt} > 100.000/\text{mm}^3$, $\text{AST/ALT} < 2 \times \text{N}$
- Genel durumu iyi, oral alımı yeterli



TABURCU EDİLEBİLİR

Taburculuk sonrası öneride bulunalım mı?

- Yaklaşık 1-2 hafta sonra poliklinik kontrolü
- Komplikasyon çok nadir (Ribavirine bağlı yan etki gelişimi)
- Hastalara 2-3 hafta ortak tuvalet kullanımı, kan teması ve seksüel temas konusunda uyarı yapılmaktadır.

(Euro Surveill. 2020 Mar;25(10):1900284)

- Ribavirin kullanan hastalarda kontrasepsiyon önerilmektedir: Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar ve eşleri tedavi süresince ve tedaviden sonra 4 ay boyunca, her biri ayrı ayrı olmak üzere etkin kontrasepsiyon yöntemleri kullanmalıdırlar.

SONUÇ

- **Klinik evreleme ve uygun sınıflandırma**, tedavi kararlarını belirlemede, hastaların tam teşekkülü bir hastaneye yönlendirip yönlendirmeyecekleri konusunda referans olabilir...
- **VAKA SAYILARININ FAZLA OLDUĞU PROSPEKTİF ÇALIŞMA İHTİYAÇLARI**
- Hastalığın başarılı yönetimi için **erken tanı-PREHEMORAJİK DÖNEMDE (HIZLI TANI KİTLERİ)** yakın takip ve destekleyici tedavinin zamanında uygulanması hayati önem taşır.
- Yeni tedaviler, yeni klinik çalışma ihtiyaçları...

TEŞEKKÜRLER

