

Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi: Tedavi ve Korunma

Mehmet A. Taşyaran, Zülal Özkurt

Giriş

Genel destek tedavisi Kırım-Kongo hemorajik ateşinin (KKHA) ana tedavisidir. Vital bulgular yakından izlenmeli ve desteklenmelidir. Ciddi olgularda solunum desteği ve mekanik ventilatör ihtiyacı hastanın yoğun bakımda izlenmesini gerektirebilir. Hemodinamik yönden hastalar yakın takip edilmeli, sıvı ve elektrolitler izlenmelidir. Gerekğinde vazopresörler ve kardiyotonik ilaçlar kullanılmalıdır. Sedasyon ve analjezi yapılabilir. Hematolojik parametreler yakından izlenmeli, gerekirse trombosit ve pıhtılaşma faktörleri yerine konulmalı, ciddi hemoraji varlığında tam kan transfüzyonu yapılmalıdır. Trombositler için toksik olan ya da fonksiyon bozukluğu yapan aspirin benzeri ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvarlar, antikoagülan tedavi ve intramuskuler injeksiyon kontraindikedir. Steroidler tedavide kullanılmaz (1-7).

İyileşen hastalardan elde edilen bağışık serum ile yapılan pasif immünizasyonun hastalığın erken döneminde kullanılmasının (1-2 gün süreyle 250 ml İV) faydalı gibi görüldüğü bildirilmişse de yararı olmadığına ilişkin görüşler de mevcuttur (3,4,7). Ayrıca dang hemorajik ateşinde immün serumun hayvan deneylerinde viral replikasyonu artırdığı gösterilmiştir (5).

Monoklonal antikorların üretimindeki gelişmeler ve son zamanlarda insan orijinli ya da saflaştırılmış oldukça etkili ürünlerin elde edilmesi konusundaki ilerlemeler gelecekte tedavi yaklaşımlarına ışık tutacaktır (8).

Antiviral Tedavi

Özgül antiviral tedavi yoktur. Kendiliğinden iyileşen (self-limited) özelliğe sahip bu enfeksiyonda RNA viruslarına karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajan olan ribavirinin in vitro çalışmalarında hücre kültüründe virus replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır (8,9). Hayvan deneylerinde infekte farelerde virus replikasyonunu azalttığı, viremiyi önlemediği ancak organ patolojisini önleyebildiği gösterilmiştir (10). Klinik deneyimler de kullanımını destekler niteliktedir (1). Oral ve parenteral formları KKHA'da hem tedavi hem de profilaksi amacıyla kullanılmış ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (3,11-14). Ancak kontrollü çalışmaların olmayışı ribavirinin klinik iyileşme üzerindeki katkısının yeterince açık olmayışına neden olmaktadır (8,15). KKHA ve diğer bazı viral hemorajik ateşler için önerilen ribavirin dozları hepatit C'dekine göre çok yüksek olup Tablo 1'de belirtilmiştir (4,5,16).

Ribavirinin doza bağlı reversibl hemolitik anemi yaptığı bilinmektedir. Ayrıca hayvan deneylerinde teratojen olduğu gösterilmiştir. Böylesine yüksek dozlarda ribavirinin tolerabilitesi ile ilgili geniş kitleleri saptayan çalışmalar yoktur. Ribavirin embriyotoksik ve teratojenik olduğu için gebelik veya laktasyonda ancak ciddi durumdaki hastalarda kullanılması

önerilmektedir. Hastalar tedavi esnasında emzirme işlemine son vermelidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Viral Hemorajik Ateşler Çalışma Grubu'nun ve CDC'nin önerisine rağmen FDA, henüz KKHA'da tedavi ya da profilaksiste ribavirin kullanımını ve önerilen dozları onaylamamıştır (4,5).

Korunma ve Kontrol

Endemik alanlarda yaşayan kişiler kendilerini korumak için pratik kişisel korunma önlemleri almalıdırlar (3,15): Kenenin aktif olduğu dönemlerde (ilkbahardan sonbahara kadar olan dönem) kenenin bol olduğu alanlarda bulunmaktan kaçınılmalıdır. Kene ısırmasını önlemek için giysilere ve deriye repellent (böcek savar) uygulanmalıdır (2,3). Giysilerin ve cildin düzenli olarak kene açısından kontrolü yapılmalı ve varsa çıkarılmalıdır. Kene başını deriye girdiği yere yakın bir bölgeden pensle tutularak yavaşça sağa sola hareketlerle parçalanmadan çıkarılmalıdır. Kimyasal madde kullanımı kenelerin kusmasına böylece daha fazla virusun inokülasyonuna neden olacağından keneler çıkarılırken kesinlikle kimyasal madde kullanılmamalıdır (3,17). Uzun çorap, bot, uzun pantolon giyilmeli ve pantolon çorabın yada botların içine yerleştirilmeli, uzun kollu gömlekler giyilmeli ve gömleğin alt kısmı bele yerleştirilmelidir.

Endemik alanlarda çiftlik hayvanları ve diğer hayvanlarla uğraşan kişiler kendilerini korumak için önlemler almalıdırlar. Bunlar cilde ve giysilere repellent sürmek, cildin infekte doku ve kanla temasını önlemek için eldiven ve koruyucu giysiler giyinmektir.

KKHA şüpheli hasta saptandığında acilen ilgili sağlık kurumlarına bildirilmelidir. Viral hemorajik ateşli hasta saptandığında yapılması gerekenler Tablo 2'de özetlenmiştir (4,5). Evcil hayvanlarda kene kontrol önlemleri olarak, kamp alanları ve barnaklara akarid püskürtülmeli, hayvanlara da kene ilaçları uygulanmalı, hayvan yünleri özellikle bahar ve yaz aylarında kırılmalıdır (3,18).

KKHA'ya karşı fare beyin-derivesinden inaktif bir aşı elde edilmiş ve Doğu Avrupa'da küçük çapta kullanılmış olmasına rağmen insanlar için etkin ve emniyetli aşı mevcut değildir. Kene vektörü çevrede çok sayıda ve yaygın olup, akaridler ile kene kontrolü en etkin ve akılcı uygulamadır (3).

KKHA'nın nozokomiyal yayılımı riski vardır (11,12). Hastane içi yayılımı engellemek için standard önlemlere ek olarak CDC tarafından viral hemorajik ateşler için önerilen önlemler sıkı bir şekilde uygulanmalıdır. Viral hemorajik ateşlerin hastane içi bulaşmasını önlemek için uyulması gereken prosedür Tablo 3'te gösterilmiştir (19,20).

KKHA tanısı alan ya da şüphelenilen hastalar izole edilmelidir. İzolasyon odaları, tuvalet, hasta odası, değişim odası içeren üç bölümden oluşmalıdır. Hasta odasına hastaya bakım veren sağlık personeli ve refakatçi dışındaki kişiler alınmama-

Tablo 1. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşli Hastalarda Ribavirin Tedavisi İçin Öneriler*

	Tedavi (10 gün)	
	Parenteral	Oral
Erişkin	17 mg/kg İV (bir dozda maks:1 gr) yükleme dozunu takiben 17 mg/kg İV her 6 saatte bir 4 gün, 8 mg/kg İV (bir dozda maks: 500 mg) 8 saatte bir, 6 gün [Eğer tedavinin başlanmasında geç kalınmışsa yükleme dozu olarak 30 mg/kg, İV (maks:2 gr) gerekebilir.]	2 gr oral yükleme dozunu takiben 1000 mg 6 saatte bir 4 gün, 500 mg 6 saatte bir 6 gün
Gebeler**	Erişkin dozu	Erişkin dozu
Çocuklar	Erişkinlerde belirtildiği şekilde vücut ağırlığına göre	30 mg/kg oral yükleme dozunu takiben 15 mg/kg her 6 saatte bir 4 gün, 7 mg/kg her 6 saatte bir 6 gün.

*Öneriler FDA tarafından onaylanmamış olup yeni ilaç protokolü araştırılmaktadır.
**Ribavirin embriyotoksik ve teratojeniktir. Bununla birlikte olası yararın daha fazla olacağı ciddi durumlarda gebe olmayan erişkinlerdeki gibi kullanılmalıdır. Hastalar tedavi esnasında emzirme işlemine son vermelidir.

Tablo 2. Viral Hemorajik Ateş Şüpheli Olgu Tanımlandığında Anahtar Tıbbi ve Halk Sağlığı Uygulamaları**Tanım**

Şüpheli indeks vaka tanımı şu klinik kriterlere göre yapılır: 3 haftadan daha kısa bir süredir 38.3°C veya daha yüksek ateşin olması; şiddetli hastalık ve hemorajik manifestasyonlar için predispozan faktörlerin bulunmaması; hemorajik semptomların en az 2 tanesinin bulunması: hemorajik ya da mor döküntüler, hematemez, hemoptizi, dışkıda kan, vb. ve belirli alternatif tanıların olmayışı.

Rapor

1. Sağlık otoritelerine (İl Sağlık Müdürlüğü ve Sağlık Bakanlığı) acilen bildirilmesi
2. İnfeksiyon kontrol ekibi ve laboratuvar personeline acilen bildirilmesi

Tedavi

1. Destek tedavisi ve tanı doğrulanıncaya kadar ribavirin tedavisinin acilen başlatılması
2. Arenavirus ve Bunyavirus enfeksiyonu doğrulanırsa ribavirin tedavisine 10 gün devam edilmesi
3. Filovirus ve Flavivirus doğrulanırsa ribavirin tedavisinin kesilmesi

İnfeksiyon Kontrol Önlemleri

1. Viral hemorajik ateşe özgü bariyer önlemlerinin uygulanması
2. Mümkünse negatif basınçlı oda ile hava yolu önlemlerinin alınması

Halk Sağlığı Önlemleri

1. Tanının laboratuvar aracılığı ile doğrulanması ya da dışlanması
2. Atanmış halk sağlığı otoriteleri tarafından epidemiyolojik araştırma başlatılması
3. Şüpheli ya da kesin hasta ile yakın ya da yüksek riskli teması olan kişilerin saptanması ve 21 gün süreyle tıbbi sürveyans altında bulundurulması
4. Temaslı kişide 21 gün içinde ateşin 38.3°C ve üzerine çıkmaması ve viral hemorajik ateş belirti ve bulgularının ortaya çıkmaması durumunda sürveyansın sonlandırılması
5. Temaslı kişide ateşin 38.3°C ve üzerinde olması veya viral hemorajik ateş belirti ve bulgularının varlığı durumunda tanı ve tedavi girişimlerinin başlatılması, indeks vakaya göre enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve halk sağlığı uygulamalarının başlatılması

Tablo 3. Hemorajik Ateş Viruslarının Hastane İçi Geçişini Önlemeye Yönelik Öneriler

- El hijyenine sıkı bir uyum
Sağlık çalışanları hasta ile temas edeceği zaman koruyucu ekipmanı giyinmeden önce ellerini yıkamalıdır. Hasta ile temastan sonra giysi, botlar ve eldivenler çıkarıldıktan hemen sonra ellerini yıkamalıdır. Ellerle mukozanın kontamine olma riskini en aza düşürmek için eller yüz koruyucu ekipmanı (yüz maskesi, kişisel solunum maskesi ve gözlük) çıkarmadan önce yıkanmalıdır.
- Çift eldiven
- Geçirgen olmayan giysi
- N-95 maskesi ya da güçlü hava arıtıcı respiratör ve saatte 6-12 kez hava değişimi olan negatif basınçlı izolasyon odası (HICPAC'ın hava yolu önlemleri için tanımladığı şekilde)
- Koruyucu plastik bot ya da poşet
- Koruyucu gözlük
- Gereksiz personel ve ziyaretçinin odaya girişinin kısıtlanması
- Stetoskop, monitor, analizör gibi tıbbi aletlerin odaya ait olması
- Dezenfektanlarla ya da 1:100 konsantrasyonda çamaşır suyu ile çevre ve alet dezenfeksiyonunun yapılması
- Bir sağlık kuruluşunda birden fazla viral hemorajik ateşli hasta varsa, diğer hastaların ve sağlık çalışanlarının bulaşma riskini en aza indirmek için bu hastaların aynı bölümde yatırılması

lı, hastaya bakım veren herkes izolasyon önlemleri ile ilgili eğitilmelidir. Hasta odasına girişte, iç eldiven, özel elbise, dış eldiven plastik önlük, lastik botlar, kep, HEPA filtreli maske, gözlükten oluşan koruyucu giysiler giyilmelidir. Odadan çıkmadan önce dış eldiven 1:100 çamaşır suyu solüsyonunda 1 dakika bekletilmeli, önlük ve botlar 1:100 çamaşır suyu spreyleri püskürtülerek dezenfekte edilmelidir. Hasta yatakları plastik kılıflarla kaplanmalı, hasta için kullanılan tıbbi malzeme ve ekipman mümkünse tek kullanımlık olmalı ya da bu odaya ait olmalı. Tekrar kullanılacak olan aletler uygun şekilde toplanmalı, mümkünse oda içerisinde hazır bulunması gereken dezenfektanlarla uygun şekilde yeniden kullanıma hazır hale getirilmelidir. Kontamine aletler önce su ve sabunla yıkanmalı, daha sonra 1:100 konsantrasyonda hazırlanmış çamaşır suyu solüsyonlarında bekletilmelidir. Virus yaygın kullanılan dezenfektanlarla, solventlerle ve kuru ısı (60 derecede 1 saat) ile inaktive olur (3,19,20). Sterilizasyon gerektiren malzemeler otoklavlanabilir ya da 20 dakika kaynatılması viral hemorajik ateş etkenlerini yok etmek için yeterlidir (19). Kesici ve delici aletler, vücut atıkları güvenli bir şekilde atılmalı ya da dekontamine edilmelidir. Hasta odalarında bu aletlerin atılabileceği delinmeye dayanıklı kaplar bulunmalıdır (19). Mümkünse tek kullanımlık aletler tercih edilmelidir.

Tanı amacıyla alınan kan ve doku örnekleri toplanırken ve tanı için yollanırken üniversal korunma önlemleri alınmalıdır. Klinik örneklerin referans laboratuvarlara gönderilirken iç içe üç katlı bir şekilde paketlenmesi gerekir. Birincisi en içteki paket, ikincisi su geçirmez orta paket ve üçüncüsü basınca ve delinmeye dayanıklı dış paket olmalı ve bu paketler sızdırmamalıdır. Örneklerin transportu eğitilmiş eleman eşliğinde yapılmalıdır (19). Klinik örnekler 2. sınıf emniyet kabineye sahip biyogüvenlik düzeyi 3 olan laboratuvarlarda çalışılmalı, virus izolasyonu ise sadece 4. derece emniyet düzeyi özelliklerine sahip laboratuvarlarda yapılmalıdır (21). Hasta serumları test edilmeden önce için polietilen glikol p-tert-oktilfenil eter (Triton X-100) ile 1 saat inaktivasyon yapılmalıdır (19,20). Otomatik analizörlerin dezenfeksiyonunda üretici tarafından önerilen de-

zenfektanlar ya da 1:100 dilüsyonda çamaşır suyu kullanılmalıdır (19).

Hasta odası ve çevresel yüzeyler bilinen dezenfektanlarla veya 1:100 dilüsyonda çamaşır suyu ile temizlenmelidir. Yatak takımları su geçirmez paketlerle çamaşırhaneye gönderilmeli, çamaşır makinelerine ayrılmaksızın konularak çamaşır suyu içeren sıcak su ile yıkanmalıdır (19,20).

Hasta öldüğü zaman, mümkün olduğu kadar dokunulmamalı, vücut sızdırmayan bir materyal ile sarılmalı ve mühürlenmelidir (19,20).

İnfekte kişi ya da bu kişinin vücut sıvıları, çıkartıları ya da dokuları ile hastalığın başlangıcından itibaren geçen 3 hafta içinde temas eden kişiler belirlenmeli ve kaydedilmelidir. Yakın temas (hasta ile aynı evde kalma, hastaya bakma, tokalaşma, sarılma) ve yüksek riskli teması (öpüşme, cinsel ilişki gibi muakoza teması, hastanın vücut sıvıları, çıkartıları, kan ya da dokuları ile teması içeren penetran yaralanmalar) olan kişiler 21 gün süreyle tıbbi sürveyans altında tutulmalıdır. Ateş günde iki kez izlenerek 38,5°C üzerine çıkarsa tanı ve tedavi girişimleri başlatılmalıdır (5,19,20). Sağlık çalışanları cerrahi prosedürler esnasında oluşabilecek penetran yaralanmalar nedeniyle yüksek risk altındadır. Eğer delici, kesici bir aletle oluşan penetran temas söz konusu ise 20-30 saniye %70 alkol sürülmeli, ardından bol su ve sabunla yıkanmalı; 20-30 saniye kadar akan suyun altında tutulmalıdır. Literatürde profilaktik ribavirin kullanımı ile hastalığın önlenemediğine dair bildiriler mevcuttur (11,13,22-24). Ancak profilaktik ribavirin kullanımının hastalığı önlemeyeceği, hastalığın başlamasını geciktireceği izlenimi edinilmiştir. DSÖ de KKHA'lı hastayla temastan sonra ribavirin profilaksisi önermemektedir ve ribavirinin bu indikasyonda kullanımını FDA da onaylamamıştır (16).

Kaynaklar

1. Peters CJ. Bunyaviridae. California encephalitis, Hantavirus pulmonary syndrome, and Bunyavirid haemorrhagic fevers. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th edition. New York: Churchill Livingstone; 2000: 1849-54

2. Schmaljohn CS, LeDuc JW. Bunyaviridae (chapter 30). Microbiology and Microbial Infections. In: Mahy BWJ, Collier L (volume eds). *Virology*. 9th ed. New York: Oxford University Press, 1998: 601-28
3. World Health Organization. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever, Fact Sheet No: 208, Dec 2001 <http://www.who.int>
4. Goad JA, Nuyen J. Haemorrhagic fever viruses. *Top Emerg Med* 2003; 25(1): 66-72
5. Borio L, Ingleshy T, Peters CJ, Schmaljohn AL, et al. Haemorrhagic fever viruses as biological weapons. Medical and public health management. *JAMA* 2002; 287(18): 2391-405
6. Bugges TH. Viral biowarefare agents and the biological threat agents course. USU.18 March 2003
7. Van Eeden PJ, Van Eeden SF, Joubert JR, King JB, van de Wal BW, Michell WL. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients. *S Afr Med J* 1985; 68(10): 718-21
8. Us D. Arboviruslar. In: Ustaçelebi Ş, ed. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 957-65
9. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo haemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41(5): 581-5
10. Tingor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993; 22(4): 309-25
11. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, Zaidi N, Khan AJ, Mirza S, McCormick J, Fisher-Hoch S. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med Int Health* 1998; 3(11): 878-82
12. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, Balouch AH, Bashir K. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69(3): 284-7
13. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCromic JB. Crimean-Congo haemorrhagic fever treat with oral ribavirin. *Lancet* 1995; 19:346: 472-5
14. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo haemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 15; 36(12): 1613-8
15. Peter G, Hall CB, Halsey NA, Marcy SM, Pickering LK, eds. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24th ed. 1997: 234-7
16. World Health Organization. The ribavirin recommended treatment for Crimean-Congo haemorrhagic fever patients. Document of WHO Global Alert and Response Team (CSR/GAR), Dangerous and New Pathogens Group (DNP)
17. World Health Organization. Tick: control measures <http://www.who.int/entity/water-sanitation-health/resources/en/vector>
18. Doymaz MZ. *Medikal Viroloji (Çeviri)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 509-21
19. Centers for Disease Control and Prevention. Infection control for viral haemorrhagic fever in the African health care setting <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual.htm>
20. Centers for Disease Control and Prevention. Update: management of patients with suspected viral haemorrhagic fever, United States. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1995; 44(25): 475-9
21. US Department of Health and Human Services, Centers for Diseases Control and Prevention and National Institutes of Health. Biosafety in Medical Laboratories. Fourth ed. Washington: US Government Printing Office 1999: Section VII <http://www.orebs.msu.edu/biological/bmbl/sectio3d.htm>
22. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, Webb PA, Casals J. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean Hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29(5):941-7
23. Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, Velo E, Cahani G, Hajdini M, Pilaca A, Harxhi A, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(8): 603-6
24. Van de Wal BW, Joubert JR, Van Eeden PJ, King JB. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 1985; 68(10): 729-32