



دستورالعمل بالینی مدیریت تشخیصی – درمانی تشخیصی

کودکان مشکوک به تب خونریزی دهنده کریمه کنگو

کمیته تدوین دستورالعمل های پزشکی گروه کودکان

ویرایش اول

مردادماه ۱۴۰۱

با مشارکت:

دپارتمان های بیماریهای عفونی، هماتولوژی و اورژانس گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

و بخش آزمایشگاه و پاتولوژی مرکز طبی کودکان

اعضاء کمیته تدوین دستورالعمل:

- دکتر محمود خداینده، فوق تخصص بیماریهای عفونی کودکان و عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر محمدرضا عبدالصالحی، فوق تخصص بیماریهای عفونی کودکان و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر محیاسادات محمدی، متخصص کودکان و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر سارا معماریان، متخصص کودکان و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر محمدکاظم نوربخش، فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



همکاران کمیته تدوین و تأیید کننده دستورالعمل (به ترتیب حروف الفبا):

- دکتر محمدعلی احسانی، فوق تخصص بیماریهای هماتولوژی و انکولوژی کودکان و عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه ع. پ. تهران
- دکتر محسن جعفری، فوق تخصص بیماریهای عفونی کودکان و عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه ع. پ. تهران
- دکتر خدیجه دانشجو، فوق تخصص بیماریهای عفونی کودکان و عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه ع. پ. تهران
- دکتر علی اکبر رهبری منش، فوق تخصص بیماریهای عفونی کودکان و عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه ع. پ. تهران
- دکتر مریم ستوده انواری، متخصص پاتولوژی و مولکولار پاتولوژی و سیتوژنتیک، عضو هیات علمی دانشگاه ع. پ. تهران
- دکتر الهام شاهقلی، فوق تخصص بیماریهای هماتولوژی و انکولوژی کودکان و عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه ع. پ. تهران
- دکتر فرزد کمپانی، فوق تخصص بیماریهای هماتولوژی و انکولوژی کودکان و عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه ع. پ. تهران
- دکتر لیلی کوچک زاده، فوق تخصص بیماریهای هماتولوژی و انکولوژی کودکان و عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه ع. پ. تهران
- دکتر ستاره ممیشی، فوق تخصص بیماریهای عفونی کودکان و عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه ع. پ. تهران

اعضاء کمیته راهبردی تدوین گایدلاین ها (به ترتیب حروف الفبا):

- دکتر محمود خدابنده، عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر سیدرضا رئیس کرمی، عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر مهسا صوتی خیابانی، عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر وحید ضیائی، عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر حسین علیمددی، عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر بهداد قریب، عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر محیاسادات محمدی، عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران
- دکتر سید حسین میرلوحی، عضو هیات علمی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران



فهرست:

۳	مقدمه کمیته تدوین دستورالعمل های پزشکی گروه کودکان
۳	مقدمه
۴	۱- تعاریف
۴	۲- اپیدمیولوژی
۴	۳- انتقال بیماری
۴	۴- علائم بالینی
۴	۴-۱- مرحله قبل از خونریزی
۵	۴-۲- مرحله خونریزی دهنده
۵	۴-۳- علائم دوره نقاهت
۵	۵- تشخیص
۶	۵-۱- روشهای تشخیص آزمایشگاهی
۶	۵-۲- آزمایشات لازم در بیماران مظنون، محتمل و قطعی
۷	۶- تشخیص های افتراقی
۸	۷- درمان
۸	۷-۱- درمان حمایتی
۸	۷-۲- درمان ضد ویروسی
۹	۷-۳- اندیکاسیونهای تزریق ریبویرین
۹	۸- عوارض بیماری
۹	۸-۱- عوارض بالینی
۱۰	۸-۲- عوارض آزمایشگاهی
۱۰	۸-۳- برخورد با عوارض خونی
۱۰	۹- پیشگیری و کنترل بیماری
۱۱	۱۰- واکسیناسیون
۱۳	۱۱- منابع
۱۴	۱۲- لیست کلمات اختصار
۱۵	الگوریتم یک- برخورد با کودک مشکوک به تب خونریزی دهنده کریمه کنگو
۱۶	الگوریتم دو- اقدامات تشخیصی درمانی در کودک با تشخیص محتمل یا قطعی تب خونریزی دهنده کریمه کنگو

مقدمه کمیته تدوین دستورالعملهای پزشکی گروه کودکان:

گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران قدیمی ترین گروه کودکان در دانشگاههای علوم پزشکی کشور می باشد و با دارا بودن اساتید مجرب در رشته های فوق تخصصی مختلف، سابقه طولانی در طراحی دوره های آموزشی مختلف و تربیت متخصصین رشته های مختلف کودکان دارد و همچنین با دارا بودن مراکز آموزشی- تحقیقاتی و درمانی متعدد محل ارجاع کودکان با مشکلات تشخیصی و درمانی مختلف می باشد. مجموعه این ویژگی ها سبب شده در طب کودکان در ایران دارای مرجعیت علمی بوده و نمایندگی کشور را در سطح مجامع علمی بین المللی برعهده داشته باشد. بدین جهت در راستای رسالت علمی ملی و بین المللی خود اقدام به تدوین دستورالعملهای پزشکی مرتبط با طب کودکان مورد نیاز کشور، با لحاظ شرایط بومی کشور ایران و برای پزشکان ارائه دهنده خدمت در سطوح مختلف درمانی نموده است.

کمیته تدوین دستورالعمل های پزشکی گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران نسخه اول "دستورالعمل بالینی مدیریت تشخیصی - درمانی کودکان مشکوک به تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو" را با توجه به گزارش موارد مشکوک متعدد و موارد اثبات شده اندک بیماری در کودکان در مناطق مختلف کشور، به عنوان چهارمین دستورالعمل پیشنهادی گروه کودکان دانشگاه تهیه و منتشر می کند. هر چند دستورالعمل های مشابهی در این زمینه از سوی مراجع علمی دیگر از جمله وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تدوین شده ولی این دستورالعمل اختصاصاً برای کودکان و برای گروه هدف متخصصین کودکان تدوین شده است. در تدوین این دستورالعمل که حاصل اجماع نظر صاحب نظران رشته های مختلف در دانشگاه می باشد سعی شده اقدامات عملی متناسب با امکانات تشخیصی- درمانی در دسترس ارائه گردد. امید آنکه این دستورالعمل نیز مورد استفاده پزشکان به ویژه متخصصین کودکان کشور قرار گرفته و موجب ارائه خدمات مناسب تر به بیماران نیازمند شود.

از همکاران محترم درخواست میشود با انتشار این فایل در گروههای مجازی وابسته ما را در ایفای نقش علمی خود و کمک رسانی به کودکان بیمار یاری نمایند. همچنین از صاحب نظران حوزه سلامت کودکان و انجمن های علمی مرتبط درخواست می گردد با ارائه بازخوردها و بیان تجارب خود ما را در در تکمیل این مستند یاری نمایند. همکاران محترم می توانند نظرات و پیشنهادهای خود را از طریق ای میل برای کمیته ارسال نمایند.

E-mail: pediatrics@tums.ac.ir

مقدمه:

اغلب بیماری های منتقله از طریق حیوانات به انسان علل عفونی داشته که از دیرباز انسان با آن مواجه بوده است بطوریکه بسیاری از اپیدمی های خطرناک، اینگونه بوده و از جانوران منشأ می گیرند. منشأ این نوع از بیماری ها ممکن است جانوران اهلی یا وحشی باشند.

در این میان، بیماری تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو (Crimean Congo Hemorrhagic Fever) یکی از این بیماریهاست که از طریق گزش کنه، تماس با ترشحات و خون دام منتقل می شود. این ویروس در حال حاضر در آفریقا، آسیا، خاورمیانه و اروپای شرقی یافت می شود. در سال ۲۰۰۱، CCHF در کوزوو، آلبانی، ایران، پاکستان و آفریقای جنوبی تشخیص داده شد. در قرن بیست و یکم، شیوع بیماری در منطقه یوگسلاوی سابق، ترکیه و ایران بیشتر شده است.



۱- تعاریف

تب خونریزی دهنده کریمه کنگو (CCHF) در اثر عفونت با یک ویروس منتقله از کنه (Nairovirus) از خانواده Bunyaviridae ایجاد می شود. این بیماری برای اولین بار در کریمه در سال ۱۹۴۴ مشخص شد و به آن عنوان تب خونریزی دهنده کریمه داده شد. سپس در سال ۱۹۶۹ به عنوان عامل بیماری خونریزی دهنده در کنگو شناخته شد و در نتیجه نام فعلی این بیماری به وجود آمد.

۲- اپیدمیولوژی:

کنه Ixodid، خصوصاً جنس Hyalomma به عنوان مخزن و ناقل ویروس CCHF هستند. حیوانات وحشی و اهلی متعددی مانند گاو، بز، گوسفند و خرگوش به عنوان میزبان تقویت کننده ویروس عمل می کنند. انتقال به انسان از طریق تماس با کنه های آلوده یا خون حیوانات صورت می گیرد CCHF. می تواند از طریق تماس با خون یا مایعات بدن عفونی از یک انسان آلوده به انسان دیگر منتقل شود. همچنین استریل کردن نامناسب تجهیزات پزشکی، استفاده مجدد از سوزن های تزریق و آلودگی تجهیزات پزشکی در بیمارستان نیز موجب انتقال بیماری می شود.

ویروس CCHF باعث شیوع تب خونریزی دهنده ویروسی شدید، با نرخ مرگ و میر ۱۰-۴۰٪ می شود. CCHF در آفریقا، بالکان، خاورمیانه و کشورهای آسیایی جنوبی موازی ۵۰ شمالی (حد جغرافیایی ناقل اصلی کنه) بومی است.

در ایران ویروس CCHF برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۷۰ از طریق تشخیص آنتی بادی های اختصاصی ویروس در نمونه های سرم دام و انسان نشان داده شد. اما اولین مورد CCHF در بیمار تا سال ۱۹۹۹ تشخیص داده نشد. از آن زمان، افزایش قابل توجهی در عفونت های انسانی در ایران وجود داشته است و بیشترین موارد ابتلا در استان های سیستان و بلوچستان، اصفهان، فارس، تهران، خراسان و خوزستان بوده است.

۳- انتقال بیماری:

انتقال بیماری از دو طریق امکان پذیر است:

- تماس با کنه (به صورت گزش و حتی له کردن و کشتن کنه با دست، بدون دستکش)
- تماس با ترشحات و خون و لاشه و بافت حیوان آلوده و انسان بیمار

۴- علائم بالینی:

طول دوره کمون: بستگی به نحوه اکتساب ویروس دارد. پس از عفونت با گزش کنه، دوره کمون معمولاً یک تا سه روز و حداکثر نه روز است. دوره کمون پس از تماس با خون یا بافت های آلوده معمولاً ۵ تا ۶ روز و حداکثر ۱۳ روز است.

۴-۱- مرحله قبل خونریزی: یک الی هفت روز طول می کشد و شروع علائم ناگهانی همراه با تب، میالژی، سرگیجه، درد و سفتی گردن، کمردرد، سردرد، چشم درد و فتوفوبیا است. در اوایل سیر بیماری حالت تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم و گلودرد دیده می شود و به دنبال آن نوسانات خلقی شدید و گیجی ممکن است وجود داشته باشد. پس از دو تا چهار روز، بی قراری ممکن



است با خواب‌آلودگی، افسردگی و بی‌حالی جایگزین شود و درد شکم در ربع بالای سمت راست، همراه با هیپاتومگالی قابل تشخیص ایجاد شود.

سایر علائم بالینی عبارتند از تاکی کاردی، لنفادنوپاتی و بثورات پتشیال در سطوح داخلی مخاطی، مانند دهان و گلو، و روی پوست. پتشی ممکن است جای خود را به بثورات بزرگتر اکیموز و سایر پدیده‌های خونریزی دهنده بدهد.

۲-۴- مرحله خونریزی دهنده: ممکن است به سرعت رخ دهد و در روز ۳ تا ۵ بیماری شروع شده و ۱ تا ۱۰ روز (متوسط ۴ روز) طول می‌کشد با پیشرفت بیماری، مناطق وسیعی از کبودی شدید، خونریزی شدید بینی و خونریزی کنترل نشده در محل‌های تزریق دیده می‌شود و ممکن است به طرف DIC پیش رود. معمولاً شواهدی از هیپاتیت و ایکتر وجود دارد. بیماران بدحال، ممکن است پس از روز پنجم بیماری دچار نارسایی سریع کلیه، نارسایی ناگهانی کبد یا نارسایی ریوی شوند. در نهایت شوک هیپوولمیک و هایپوتانسیو پس از خونریزی‌های جدی در دستگاه گوارش، بینی، دهان و رحم رخ می‌دهد.

۳-۴- علائم دوره نقاهت: در بیمارانی که بهبود می‌یابند، بهبود عموماً از روز نهم یا دهم پس از شروع بیماری آغاز می‌شود. ریزش مو و نوریت در این مرحله دیده می‌شود که تدریجاً بهبود می‌یابد.

۵- تشخیص:

به طور کلی بیماران به سه گروه تقسیم می‌شوند:

• موارد مظنون:

- شروع ناگهانی تب همراه درد عضلانی و تظاهرات خونریزی دهنده (پتشی و هر گونه خونریزی گوارشی و هم‌چوری)

و

- سابقه مسافرت اخیر به مناطق آندمیک تب خونریزی دهنده کریمه کنگو
- سابقه گزش در طی دو هفته اخیر
- یا تماس با کنه و خون و ترشحات و بافت دام و حیوان آلوده در طی دو هفته اخیر
- یا تماس با بیمار شناخته شده یا محتمل تب خونریزی دهنده کریمه کنگو در طی دو هفته اخیر

- **موارد محتمل:** مورد مظنون همراه ترمبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰ در میلی‌متر مکعب)

- **موارد قطعی:** مورد محتمل همراه تست سرولوژیک یا PCR مثبت و یا جداسازی ویروس از بیمار

تشخیص زودهنگام نه تنها برای مدیریت بیمار بلکه برای پیشگیری از انتقال بیشتر بیماری یک نیاز ضروری است، زیرا پتانسیل گسترش بیمارستانی را دارد. سابقه سفر به مناطق آندمیک، نیش کنه، و قرار گرفتن در معرض خون یا بافت‌های دام یا بیماران انسانی از نکات کلیدی مشکوک به عفونت ویروسی CCHF است.

همچنین تشخیص زودهنگام و دقیق CCHF برای اقدام به موقع درمانی و حفظ حیات بیمار و برای اقدامات به موقع جهت کنترل بیماری لازم است. تشخیص آزمایشگاهی در مرحله حاد بیماری عمدتاً با تشخیص CCHFV RNA با استفاده از روش‌های مولکولی و همچنین با تشخیص آنتی ژن CCHFV و جداسازی ویروس انجام می‌شود. به طور کلی روش‌های



مولکولی در هفته اول بیماری مفید هستند. تنوع ژنتیکی بالای سویه‌های CCHFV ممکن است اثربخشی آزمایش‌های مولکولی را کاهش دهد و بر پتانسیل تشخیصی آنها تأثیر بگذارد.

۵-۱- عفونت ویروس CCHF را می‌توان با چندین روش مختلف آزمایشگاهی تشخیص داد:

- تشخیص آنتی بادی توسط ELISA (IgG-IgM)
- تشخیص آنتی ژن
- خنثی سازی سرم
- واکنش زنجیره ای پلیمرز به روش ترنسکریپتاز معکوس (RT-PCR)
- جداسازی ویروس با کشت سلولی

نکات مهم در اقدامات تشخیصی:

- ❖ پاسخ آنتی بادی در بیماران مبتلا به فرم شدید و حاد بیماری و همچنین در بسیاری از بیماران در چند روز اول کافی نیست و سطح آنتی بادی قابل اندازه گیری ایجاد نمی شود بنابراین در این شرایط، تشخیص با بررسی پروتئین یا RNA ویروس در نمونه های خون یا بافت امکان پذیر است.
- ❖ رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی می تواند شواهدی از آنتی ژن ویروسی در بافت های فیکس شده با فرمالین را نشان دهد. بعداً در سیر بیماری، می توان آنتی بادی ها را در خون بررسی نمود. اما در آن زمان امکان ارزیابی آنتی ژن، RNA ویروسی و یا جداسازی ویروس کاهش می یابد.
- ❖ استفاده از روش ELISA برای تشخیص IgG و IgM خاص تا حد زیادی جایگزین تست های تشخیصی مرسوم شده است. IgM اختصاصی تا ۴ ماه پس از عفونت باقی می ماند و IgG حداقل تا ۵ سال بعد از ابتلا قابل تشخیص است. عفونت اخیر یا فعلی می توند با نشان دادن حضور IgM و با استفاده از روش MAC-ELISA در یک نمونه به عنوان روش جایگزین ایمونوفلورسنت، یا افزایش چهار برابری یا بیشتر در تیتراژ آنتی بادی در نمونه های سرمی تأیید شود. نشان داده شده که مشابه الایزای IgM-capture بررسی ریبونوکلوپروتئین ویروس با متد ایمونواسی (CCHFV rNP) یک روش مفید برای تشخیص عفونت های تب خونریزی دهنده کریمه کنگو است.
- ❖ علیرغم روشهای تشخیصی متفاوت در حال حاضر در ایران تشخیص CCHF فقط به روش PCR در انستیتو پاستور ایران انجام می شود.

نکته: آزمایش‌های روی نمونه‌های بیمار خطر بیولوژیکی شدیدی را به همراه دارد و باید تحت حداکثر شرایط مهار بیولوژیکی انجام شود. با این حال، اگر نمونه‌ها غیرفعال شده باشند (به عنوان مثال با ویروس‌کش‌ها، اشعه گاما، فرمالدئید، گرما و غیره)، می‌توان آنها را در یک محیط کنترل شده از جنبه ایمنی زیستی (biosafety) مورد بررسی قرار داد.

۵-۲- سایر آزمایشات لازم که در تمامی بیماران مظنون، محتمل و قطعی CCHF لازم است انجام شود عبارتند از:

- CBC, ESR, CRP
- PT, PTT, INR
- D-Dimer
- B/C
- U/A (بررسی هماچوری و هموگلوبینوری)
- BUN, Cr
- G6PD



- Serum Ferritin
- Serum Fibrinogen
- AST, ALT
- Bilirubin (Total, Direct)

نکته: در صورت کمبود G6PD در بیمار مبتلا، امکان بروز همولیز همزمان با بیماری و یا بدنبال مصرف داروی ریبویرین محتمل است. لذا لازم است در هر بیمار مشکوک به بیماری تب خونریزی دهنده کریمه کنگو لازم است آزمایش G6PD انجام شود.

۶- تشخیص های افتراقی:

تشخیص های افتراقی مهم برای عفونت ویروسی CCHF عبارتند از:

- عفونت های باکتریایی مانند ریکتزیا (تیفوس ناشی از کنه و تب گزش کنه آفریقایی)، لپتوسپیروز و بورلیوز (تب عود کننده) و همچنین سایر عفونت ها که به صورت بیماری خونریزی دهنده مانند عفونت های مننگوکوکی ظاهر می شوند.
- عفونتهای ویروسی مانن تب خونریزی دهنده هانتا ویروس، تب دانگ، تب زرد و ابولا
- مالاریا

آگاهی از بومی بودن این عفونت ها برای ادامه روش های تشخیصی بیشتر باید در نظر گرفته شود.

تشخیص های افتراقی تب به دنبال سفر عبارتند از:

- مالاریا
- دانگ
- لپتوسپیروز
- تب حصه
- تیفوس
- تب های خونریزی دهنده ویروسی شامل:
 - بیماری ویروس ابولا
 - بیماری ویروس ماربورگ
 - تب لاسا
 - تب خونریزی دهنده کریمه کنگو
- چیکونگونیا
- تب زرد
- تب دره ریفت
- تب Q
- آمیبیازیس
- ویروس زیکا

۷- درمان:

با توجه به مرگ و میر بالای CCHF هر بیمار با ظن بالینی به تشخیص این بیماری باید به مرکز بهداشت منطقه گزارش و حتما در بخش ایزوله بستری شود و اقدامات حمایتی وسیع برای بیمار شروع شود. بیماران با تشخیص قطعی و فرم های شدید بیماری بهتر است در مراکز درمانی سطح سه بستری گردند. مرگ این بیماران معمولا به علت شوک و ازدست دادن خون می باشد، بنابراین داشتن رگ مطمئن و ذخیره خون تازه (Fresh Packed Cell)، پلاکت و FFP ضروری می باشد.

۱-۷- درمان حمایتی:

- بستری در بخش ایزوله و مانیتورینگ بیمار
- استراحت مطلق
- اصلاح آب و الکترولیتها
- درمان اختلالات انعقادی منتشر (DIC): وقتی علائم ترمبوسیتوپنی شدید و نشانه های خونریزی فعال و افت هموگلوبین رخ می دهد باید نسبت به تزریق Packed Cell اقدام شود و ضمنا تجویز پلاکت و FFP نیز کاربرد دارد.
- استفاده از تب برها و ضد استفراغ ممکن است مؤثر باشد، از تجویز ایبوپروفن و آسپرین خودداری گردد زیرا این داروها موجب تشدید خونریزی می شود و آسپرین خطر سندرم ری را نیز در کودکان افزایش می دهد. بنابراین دادن استامینوفن ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت توصیه می شود.
- در صورت تجویز مکرر خون، تزریق کلسیم در تصحیح اختلالات انعقادی و بهبود انقباضات و هدایت و نظم ضربان قلبی مؤثر است.
- در موارد شوک به دلیل خونریزی، تصحیح مشکلات گردش خون با تزریق خون یا مایعات مناسب صورت گیرد که این امر باعث اصلاح اسیدوز نیز می شود.

نکته:

- ❖ در صورتی که علیرغم طبیعی بودن PT و PTT و BT خونریزی شدید وجود داشته باشد باید خون کامل تازه (Fresh Whole Blood) تزریق شود.
- ❖ مدت ایزولاسیون برای بیماران حداقل هفته اول شروع علائم است و بهتر است در فرم های شدید بیماری تا پایان دوره درمان (ده روز) بیمار ایزوله باشد.

۲-۷- درمان ضد ویروسی:

ریباویرین داروی ضد ویروسی است که در درمان موارد مبتلا به CCHF اثرات مفیدی داشته است. نوع خوراکی و تزریقی داخل وریدی آن مؤثر است. دارو سریعا بعد از تشخیص بالینی در موارد محتمل باید تجویز گردد و تجویز آن در شش روز اول پس از شروع علائم بالینی با میزان بهبودی بالاتری همراه است.

طول مدت درمان با ریباویرین ۱۰ روز است و مطابق دستورالعمل زیر جهت استفاده نوع خوراکی و تزریقی بکار میرود:

- ❖ دوز اولیه ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (به صورت یک جا و بولوس)
- ❖ سپس ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت برای ۴ روز
- ❖ پس از آن ۷/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۸ ساعت برای ۶ روز



۷-۳- اندیکاسیونهای تزریق ریبویرین:

کمیته کشوری، ریبویرین خوراکی را برای شروع درمان در اکثریت بیماران توصیه می نماید ولی در موارد زیر در صورت در دسترس بودن نوع تزریقی، با همان مقدار (دوز) خوراکی بطور آهسته وریدی تجویز می گردد:

- علائم اختلالات سیستم اعصاب مرکزی: شامل تشنج، کما، گیجی و اختلالات شدید رفتاری و علایم لترالیزه که نشاندهنده خونریزی مغزی باشد.
- علائم اختلالات شدید متابولیک: شامل PH زیر ۷/۱، دهیدراتاسیون بیش از ۱۰٪ و فشارخون سیستولیک کمتر از ۹ میلی متر جیوه و استفراغهای شدید.
- علائمی که نشاندهنده شدت بیماری و با پیش آگهی بدی همراه است شامل:
 - کاهش پلاکتها به کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میلی متر مکعب در سه روز اول شروع بیماری یا کمتر از ۲۰۰۰۰ در میلی متر مکعب در ادامه بیماری (مقدار پلاکت و فیبرینوژن و دی دایمر پیش بینی کننده شروع DIC می باشد)
 - Hb کمتر از ۷ کیلی گرم در دسی لیتر
 - علائم اختلالات خونریزی دهنده منتشر
 - PTT بالاتر یا مساوی ۶۰ ثانیه
 - وجود ملنا
 - خواب آلودگی و گیجی
 - نارسائی کبد
 - نارسائی ریه و ادم ریه
 - نارسائی چند عضوی

نکته:

- در موارد نارسایی کلیه توصیه به انجام دیالیز می شود.
- در بیمارانی که دچار سندرم فعال شدن ماکروفاژها (MAS) یا هیستوسیتوز هموفագوسیتیک (HLH) واکنشی به دنبال تب خونریزی دهنده کریمه کنگو می شوند نیازمند تجویز با دوز بالای کورتیکواستروئید، FFP و IVIG می باشند.
- تعویض پلاسما از اقدامات درمانی دیگر در موارد تهدید کننده حیات می باشد.
- تزریق وریدی یا فرم خوراکی ریبویرین در بیماران مبتلا به G6PD منع مصرف مطلق ندارد و با پایش دقیق و منظم هموگلوبین و آزمایش ادرار انجام شود و لازم است رزرو خون به میزان کافی وجود داشته باشد تا در وضعیت اورژانسی تزریق گردد.

۸- عوارض بیماری:

۸-۱- عوارض بالینی:

- خونریزی (به صورت اپیستاکسی، هماچوری، ملنا و خونریزی از دهان، راههای وریدی و دستگاه تنفسی)؛ پتشی، پورپورا، اکیموز، همتوم، رنگ پریدگی و ادرار تیره

۸-۲- اختلالات آزمایشگاهی:

- لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، پان سائتوپنی، رتیکولوسیتوز و گاه رتیکولوسیتوپنی، PT و PTT غیر طبیعی و در موارد شدید DIC
- در موارد همولیز حاد ممکن است همولیز داخل عروقی بصورت هموگلوبینوری رخ دهد.
- علائم این بیماری گاه با همولیز داخل عروقی در آنمی های همولیتیک حاد اینتراواسکولار قابل اشتباه است برای مثال گاهی ادرار تیره ناشی از همولیز در این بیماران با بیماری هایی مانند حمله حاد فاویسم، هموگلوبینوری حمله ای شبانه (PNH)، مالاریا، آنمی همولیتیک اتوایمیون، تزریق خون ناسازگار، هموگلوبینوری حاد سرد (PCH) و میکروآنژیوپاتی، سم مارهای افعی و گزش عقرب و همچنین مصرف دارو ها اشتباه می شود.

۸-۳- برخورد با عوارض خونی:

مقدار پلاکت و فیبرینوژن و دی دایمر پیش بینی کننده شروع DIC می باشد. بنابراین بیمار با خونریزی شدید و ترومبوسیتوپنی و PT و PTT مختل در مرحله تهدید کننده حیات و DIC می باشد و لازم است علاوه بر اقدامات درمانی Packed Cell به صورت کم لکوسیت رزرو داشته باشد و همچنین پلاکت آفرزیس آماده باشد.

• تزریق فرآورده های خونی:

- تزریق پلاکت در پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میلی متر مکعب (1 unit/10 kg)
- تزریق Packed Cell (10 cc/kg) در:
 - هموگلوبین کمتر از ۷ میلی گرم در دسی لیتر
 - هموگلوبین زیر ۸ میلی گرم در دسی لیتر همراه با اختلال تحویل اکسیژن (مانند افزایش لاکتات خون)
 - تزریق Packed Cell کم لکوسیت و هم گروه در هموگلوبین بین ۷ تا ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر و تداوم همولیز و یا خونریزی
- تزریق فیبرینوژن در صورت هایپوفیبرینوژنمی و تداوم خونریزی (70 mg/kg/IV/stat)
- تزریق FFP در صورت PT و PTT مختل و تداوم خونریزی علیرغم اقدامات اولیه برای کنترل خونریزی (15cc/kg)

نکات کاربردی:

- در صورت اختلال در وضعیت همودینامیک و تداوم خونریزی، لازم است آزمایش CBC هر ۶ ساعت انجام شود.
- از متیل پردنیزولون و IVIG در موارد مقاوم ترومبوسیتوپنی می توان استفاده نمود.
- در صورت INR بالاتر از سه برابر ماکزیمم نرمال از FFP هر ۸ تا ۱۲ ساعت باید استفاده نمود.
- می توان از پروترومبین تغلیظ شده (Prothrombin complex concentrates) در زمانی که نارسایی قلبی وجود دارد برای جلوگیری از افزایش حجم داخل عروقی (overload) استفاده نمود.

۹- پیشگیری و کنترل بیماری:

در حال حاضر هیچ واکسن ایمن و موثری به طور گسترده برای استفاده انسان و حیوانات در دسترس نیست. در غیاب واکسن، تنها راه کاهش عفونت در افراد، افزایش آگاهی از عوامل خطر و آموزش مردم در مورد اقداماتی است که می توانند برای کاهش



مواجهه با ویروس انجام دهند. برای کاهش بروز بیماری آموزش افراد در معرض خطر در محورهای زیر و همچنین رعایت اقدامات زیر در این زمینه لازم است:

• کاهش خطر انتقال کنه به انسان:

- پوشیدن لباس محافظ (آستین بلند، شلوار بلند)
- استفاده از لباس های رنگ روشن تا به راحتی کنه بر روی لباس قابل تشخیص باشد.
- استفاده از کنه کش های تایید شده (مواد شیمیایی برای کشتن کنه ها) روی لباس
- استفاده از دافع تایید شده روی پوست و لباس
- بررسی منظم لباس و پوست از نظر کنه و اگر پیدا شد آنها را از بین برد

• کاهش خطر انتقال از حیوان به انسان:

- استفاده از دستکش و سایر لباس های محافظ در هنگام دست زدن به حیوانات یا بافت های آنها در مناطق بومی، به ویژه در هنگام کشتار، قصابی و کشتارگاه ها یا در خانه
- قرنطینه کردن حیوانات قبل از ورود به کشتارگاه و یا درمان آنها دو هفته قبل از کشتار حیوانات را با آفت کش ها

• کاهش خطر انتقال انسان به انسان در جامعه:

- اجتناب از تماس فیزیکی نزدیک با افراد آلوده به تب خونریزی دهنده کریمه کنگو
- استفاده از دستکش و تجهیزات حفاظتی هنگام مراقبت از افراد بیمار
- شستن دستها پس از مراقبت یا ملاقات با افراد بیمار
- کنترل عفونت در محیط های مراقبت بهداشتی و بیمارستانها

• کاهش خطر انتقال بیماری در مراقبین بهداشتی و کادر درمانی

- کارکنان مراقبت های بهداشتی که از بیماران مشکوک یا تایید شده CCHF مراقبت می کنند، یا به نمونه هایی را از این بیماران دسترسی دارند. باید اقدامات احتیاطی استاندارد کنترل عفونت را اجرا کنند. این موارد شامل بهداشت اولیه دست، استفاده از تجهیزات حفاظت فردی، روش های تزریق ایمن و شیوه های دفن ایمن است.

۱۰- واکسیناسیون:

با توجه به اینکه موارد بروز CCHF پراکنده هستند، واکسیناسیون فراگیر جهانی بعید به نر می رسد، بنابراین انتخاب گروه هدف در معرض ابتلا به بیماری برای انجام واکسیناسیون بیشتر مورد نظر می باشد. ساخت یک واکسن موثر از عفونت ها و مرگ و میر احتمالی ناشی از این بیماری در گروه های در معرض خطر جلوگیری می کند.

گروههای هدفی که واکسیناسیون در آنها اندیکاسیون دارد عبارتند از:

- دامداران و کشاورزانی که با دام سر و کار دارند حتی اگر دام آنها دچار CCHF نشود، که ممکن است در آنها ویرمی گذرا رخ دهد.
- افرادی که در مناطق آندمیک مستعد گزش کنه، به ویژه کنه های هیالوما هستند.

- افرادی که در فعالیتهای مذهبی مانند عید قربان مسلمانان شرکت می کنند و در هنگام ذبح حیوانات در معرض خون و بافت دام قرار می گیرند.
- دامپزشکان و کارگران کشتارگاه شانس بالایی برای مواجهه شغلی با گزش کنه یا تماس با خون حیوانات ویرمیک دارند.
- پرسنل آزمایشگاهی که با ویروس زنده برخورد می کنند. عفونت های آزمایشگاهی ناشی از تماس مستقیم با نمونه های بیمار و در طول فعالیت های تحقیقاتی CCHFV گزارش شده است.

نکته: فعالیتهای خارج از منزل مانند پیاده روی و کمپینگ و همچنین برخی از شیوه های زندگی روستایی که در آن مردم در مجاورت دام زندگی می کنند، از عوامل خطر برای نیش کنه و تماس با حیوان آلوده هستند.

علاوه بر انسان، دام ها را نیز می توان واکسینه کرد تا از ویرمی در حیوانات و متعاقباً انتقال آن به انسان جلوگیری شود. واکسیناسیون دام همچنین از خدمت به آنها به عنوان میزبان تقویت کننده جلوگیری می کند، اگرچه پستانداران کوچک میزبان اصلی تقویت کننده محسوب می شوند.

واکسن مورد اجماع جهانی برای CCHFV وجود ندارد. با این حال واکسنی وجود دارد که از سال ۱۹۷۴ در بلغارستان مورد استفاده قرار گرفته است. این یک واکسن غیرفعال تهیه شده از بافت مغز موش های تازه متولد شده آلوده به CCHFV است. غیرفعال شدن ذرات CCHFV با ترکیبی از کلروفرم و عملیات حرارتی ایجاد شد. این واکسن چندین بار به صورت زیر جلدی در گروه های در معرض خطر که بیش از ۱۶ سال سن دارند تزریق می شود. با تزریق این واکسن بین سال های ۱۹۷۴ و ۱۹۹۶، کاهش شدید موارد گزارش شده (از ۱۱۰۵ به ۲۷۹) و به کمتر از ۲۰ مورد در سال پس از سال ۱۹۹۶ در بلغارستان رسید با این حال اثربخشی واکسن بلغاری هنوز در آزمایشات بالینی نشان داده نشده است. همچنین این واکسن به دلیل نگرانی های ایمنی و عدم کارآزمایی، گزینه مناسبی برای استفاده گسترده جهانی نیست. تایید بین المللی این واکسن به دلیل نگرانی های ایمنی پیرامون محتوای بافت عصبی موش، که پتانسیل ایجاد پاسخ های خودایمنی و آلرژیک را دارد و نیاز به امکانات مهار بالا برای تکثیر دارد بعید است. بنابراین در حال حاضر هیچ واکسن ایمن و موثری برای استفاده انسان وجود ندارد. با این حال تحقیقات بیشتری برای توسعه واکسن های بالقوه نیاز است.

۱۱- منابع:

1. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever>. Access date: Jan 2013.
2. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF). Available at: <https://www.cdc.gov/vhf/crimean-congo/index.html>. Access date: Jun 2022.
3. Tipih T, Burt FJ. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Advances in Vaccine Development. Biores Open Access. 2020;9(1):137-50.
4. Whitehouse CA. Risk groups and control measures for Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA (eds.). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Springer: Dordrecht, Netherlands. 2007; Pp: 273-80.
5. Leblebicioglu H, Sunbul M, Memish ZA, et al. Consensus report: preventive measures for Crimean-Congo hemorrhagic fever during Eid-al-Adha festival. Int J Infect Dis. 2015;38:9-15.
6. Mourya DT, Yadav PD, Gurav YK, et al. Crimean Congo hemorrhagic fever serosurvey in humans for identifying high-risk populations and high-risk areas in the endemic state of Gujarat, India. BMC Infect Dis. 2019;19:104.
7. Weidmann M, Avsic-Zupanc T, Bino S, et al. Biosafety standards for working with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. J Gen Virol. 2016;97:2799-808.
8. Christova I, Kovacheva T, Georgieva D, et al. Vaccine against Congo-Crimean haemorrhagic fever virus—Bulgarian input in fighting the disease. Probl Infect Parasit Dis. 2010;37:7-8
9. Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ, et al. Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. N Engl J Med. 1987;316:369-374.
10. Harrison GJ. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In: Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al (eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier. 2019; Pp: 1879-81.
11. Balance L, Wolfe LC, Fish LD. In: Lanzkowsky's pediatric hematology and oncology, 7th edition. Elsevier: 2022; Pp: 145-149.
12. Washed A, Quesada A, Dasgupta A. Red blood cell disorders. In: Hematology and coagulation. Amer Washed, 2nd edition. 2019; Pp:31-50.
13. Keshtkar-Jahromi M, Sajadi MM, Ansari H, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. Antiviral Res. 2013;100(1):20-8.



۹- لیست کلمات اختصار:

CCHF: Crimean Congo Haemorrhagic Fever

CCHFV: Crimean Congo Haemorrhagic Fever Virus

G6PD: Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency

CBC: Complete Blood Cells

ESR: Erythorocyte Sedimentation Rate

CRP: C-Reactive Protein

PT: Prothrombin Time

PTT: Partial Thromboplastin Time

BT: Bleeding Time

AST: Aspartate Aminotransferase

ALT: Alanine Aminotransferase

BUN: Blood Urea Nitrogen

Cr: Cratinie

B/C: Blood Culture

U/A: Urinalysis

DIC: Disseminated Intravascular Coagulation

PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

PCH: Paroxysmal Cold Hemoglobinuria

IVIG: Intravenous Immunoglobulin

FFP: Fresh Frozen Plasma

RT-PCR: Reverse-transcriptase polymerase chain reaction

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

MAC-ELISA: IgM Antibody Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

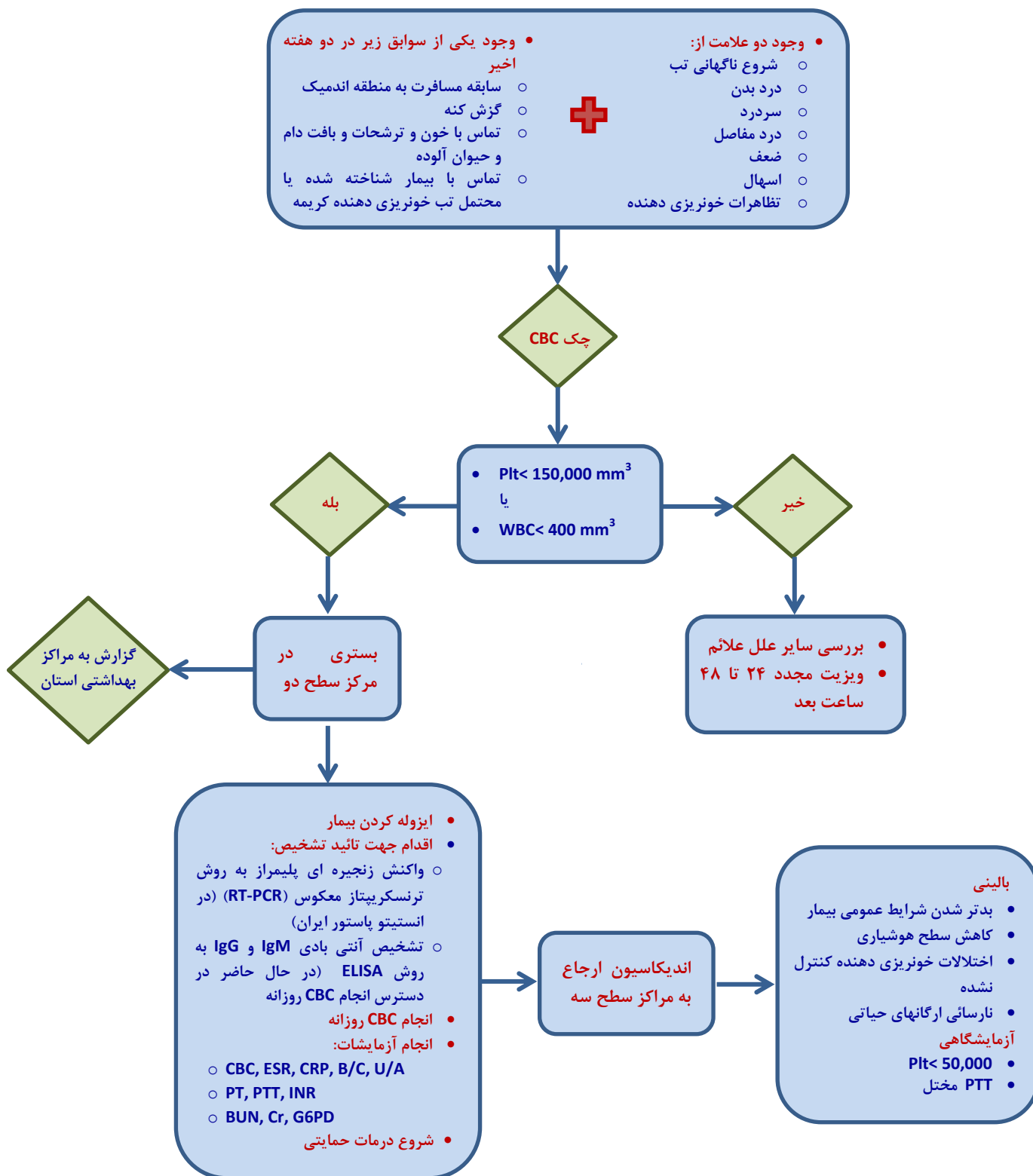
MAS: Macrophage Activation Syndrome

HLH: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

IVIG: Intravenous Immunoglobulin



الگوریتم یک- برخورد با کودک مشکوک به تب خونریزی دهنده کریمه کنگو



الگوریتم دو- اقدامات تشخیصی درمانی در کودک با تشخیص محتمل

یا قطعی تب خونریزی دهنده کریمه کنگو در مراکز درمانی سطح سه

