

CHIKUNGUNYA ATEŞİ

Dr Gle ınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD



Olgu

- 55 yaş, kadın hasta
- 04.12.2010, Yeni Delhi
- Ani başlayan ateş
- Baş ağrısı (özellikle göz çevresinde)
- Yorgunluk
- Yaygın ve çok şiddetli kas ve eklem ağrısı

07.12.2010

- En fazla 38.4°C
- Eklem ağrısı başlangıçta tüm eklemlerde yaygın
- 3. günden itibaren azalmış, analjeziklere yanıt vermiş
- Her iki eldeki küçük eklemlerinde (metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemler) ağrı
- Lökosit düzeyi $2200/\text{mm}^3$ (lökopeni) ve %0.1 eozinofil (eozinopeni) saptanmış.

09.12.2010:

- Lökopeni (3500/mm³)
- ESH 18 mm/st
- Periferik yaymasında plasmodium görülmemiş.
- KCFT N
- Böbrek fonksiyon testleri;
 - Ürik asit 2.6 mg/dL (N: 3.4-7.0)
 - Na 130 mEq/L (N: 136-145)

- Ön Tanı:
Dengue ateşi ve Chikungunya ateşi
- Dengue ateşi hızlı tanısı için bakılan NS1 antijeni (-)
- CHIKV IgM (-)

11.12.2010:

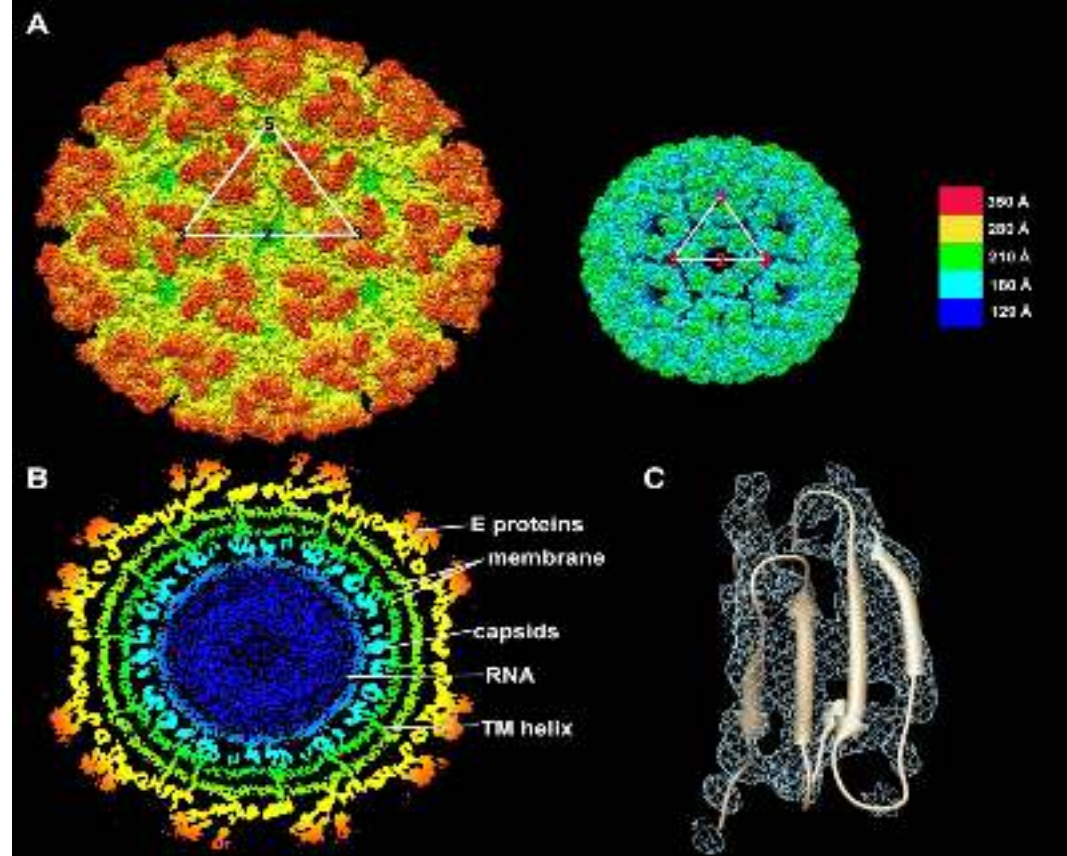
- Basmakla solan tarzda, bacak ve kollarda kaşıntılı makülopapüler döküntüler
- Dengue ateşi ön tanısıyla antihistaminik ve antiinflamatuvar tedaviler verilerek taburcu
- Taburcu olduğu gün hastanın lökosit sayısı $4400/\text{mm}^3$

- 21.12.2010, Türkiye
- Metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemlerdeki ağrı çok şiddetli
- İnfeksiyon hastalıkları polikliniği
- FM; Her iki elde tenosinovit bulguları
Hepatomegali
- Hindistan'da yaşama öyküsü + şikayetler devam → Arbovirus ???

- 31.12.2010:
 - Dengue ateşi
 - Hantavirus infeksiyonu
 - Chikungunya ateşi
- Hantavirus ve Dengue serolojisi negatif
- CHIKV IgM ve IgG pozitif (+++)
- “In-house” gerçek zamanlı RT-PCR CHIKV RNA: Negatif
- 3 hafta sonraki serumda IgM yine (+++), IgG ise (++++)

ETKEN

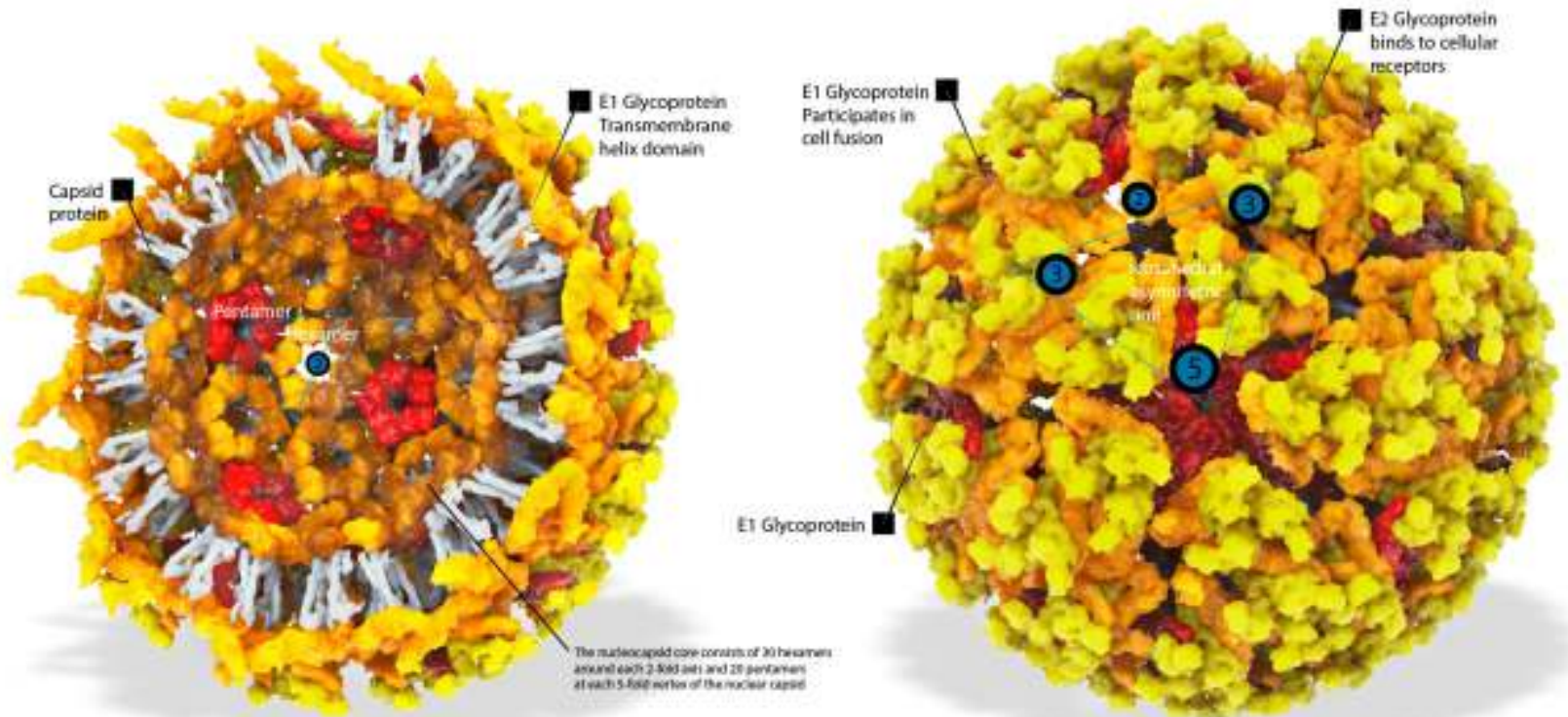
- *Togaviridae* ailesinin *alphavirus* cinsine aittir.
- Tek zincirli (+) polariteli bir RNA virusudur.
- Kuru ortam ve $>58^{\circ}\text{C}$ 'ye duyarlıdır.



- E1 ve E2 glikoproteinler membrana yapışma ve füzyondan sorumlu
- E1 yapısal proteindeki farklılıklara göre 3 filogruba ayrılmakta

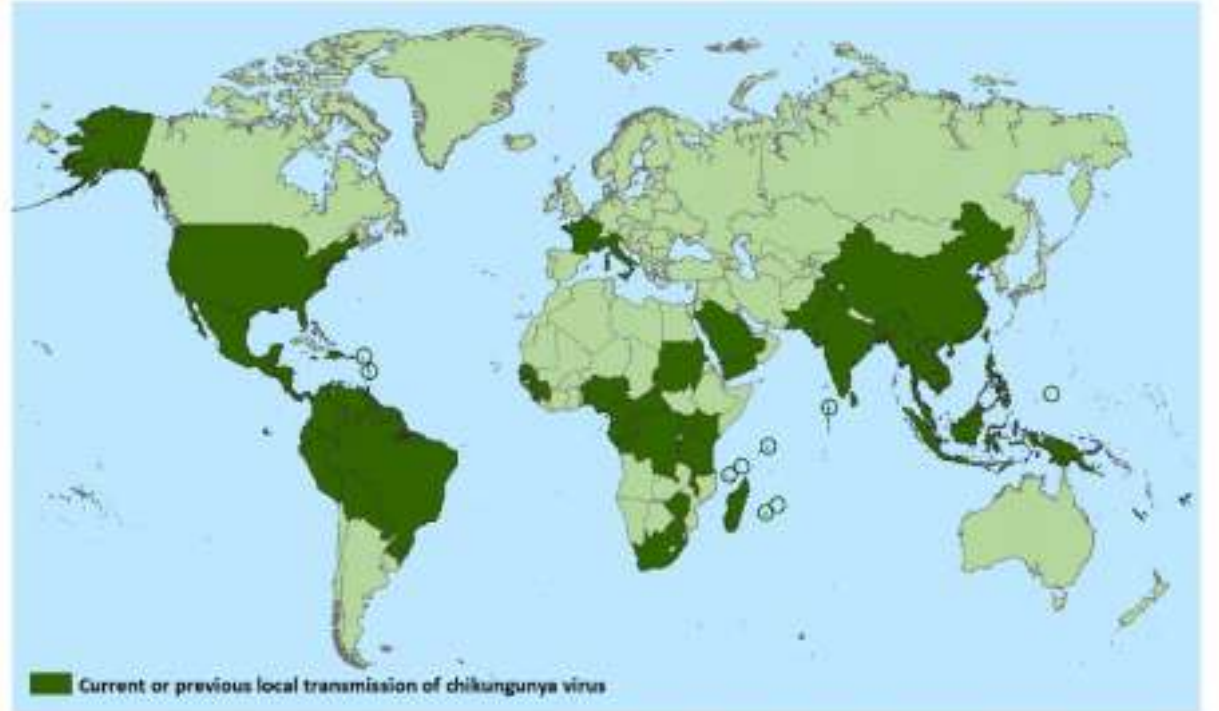
Chikungunya Virus

symmetry transmitted to people by mosquitoes.



- Yayıldığı bölgelerde nüfusun 1/3 ile 3/4 'ünü etkileyen yüksek atak hızına sahiptir ve büyük salgınlara neden olabilir.

- Bulaş; Vektör



Epidemiyoloji

- Afrika / Güneydoğu Afrika
- Hint yarımadası
- Hint okyanusu çevresindeki adalar



- Güney Kıta Avrupası'ndaki vektörün artan varlığı nedeniyle Chikungunya salgınları bu bölgelerde yeni bir sağlık sorunu!!!



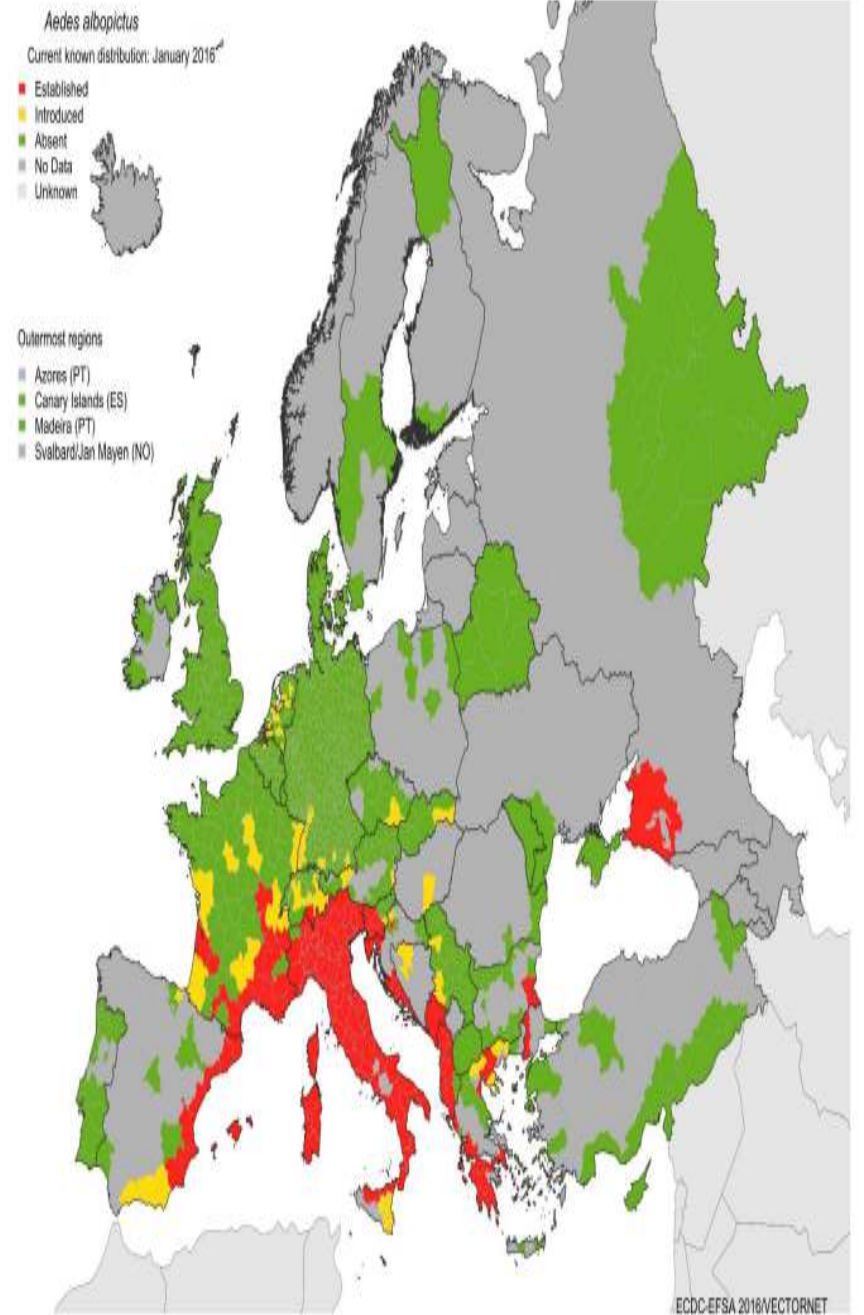
Bulaş

- Aedes cinsi sivrisineklerin ısırmasıyla
- Siyah renkli, vücutlarının ve bacaklarının üzerinde beyaz çizgiler
- Yetişkin sivrisineklere dönüşmek için yumurtalarının suya ihtiyaç duyması nedeniyle su sivrisineklerin üremesi için büyük önem taşır.



Aedes albopictus (Asya kaplan sivrisineđi)

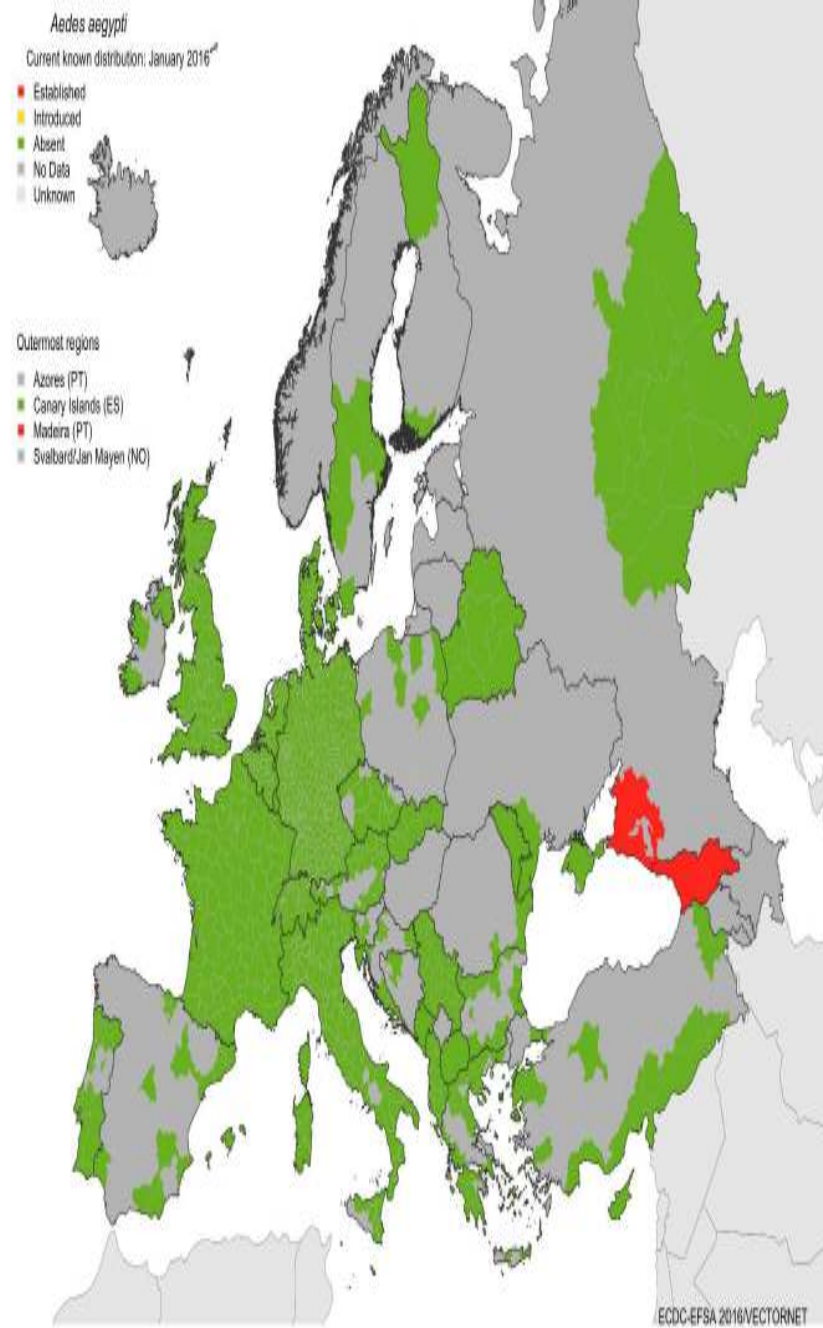
- Aynı zamanda dengue ve zika bulaşından sorumlu
- Daha çok kırsalda görülür.
- Yerleşim birimlerine uzak yerlerde bulunur, dış ortamda ısırır.
- Dünya genelinde daha geniş bir coğrafi yayılımı vardır.
- İnsanları ısırma eğilimi oldukça yüksektir.
- Yumurtaları kuru havalara karşı daha dirençlidir.



Avrupa'da Aedes albopictus dağılımı (Ocak 2016), ECDC

Aedes aegypti

- Daha çok kentlerde görülür ve yerleşim birimlerine yakın alanlarda bulunur.
- Hem ev içinde hem ev dışında ısırabilir.
- Dünya genelinde daha dar bir coğrafi yayılımı vardır.
- İnsanları ısırma eğilimi düşüktür.



Türkiye

Ae. albopictus

- İpsala-Keşan-Malkara'da 2011'de mayıs-ekim arası bakılmış.
İlk olarak ağustos ayında *Ae. albopictus yumurtası saptanmış.*

Ae. aegypti



Vektör Dışı Bulaş Yolları

- Transplental geçmez.
- Perinatal ve natal dönemde viremik anneden bebeğe geçer.
- İntrapartum dönemde (doğumdan 2 gün önce-2 gün sonra) semptomatik anneden bebeğe geçiş %50
- Sezeryan koruyucu değil
- Perinatal dönemde bulaş-Bebekte %53 nörolojik gelişme geriliği
- Sütte saptanmamış, sülle bulaş yok

- Perkütan yaralanma sonrası
- Laboratuvar bulaşı
- Kan transfüzyonu
- Organ nakli (korneal greftler)

PATOGENEZ

Sivrisinek sokması ve virüsün geçişi

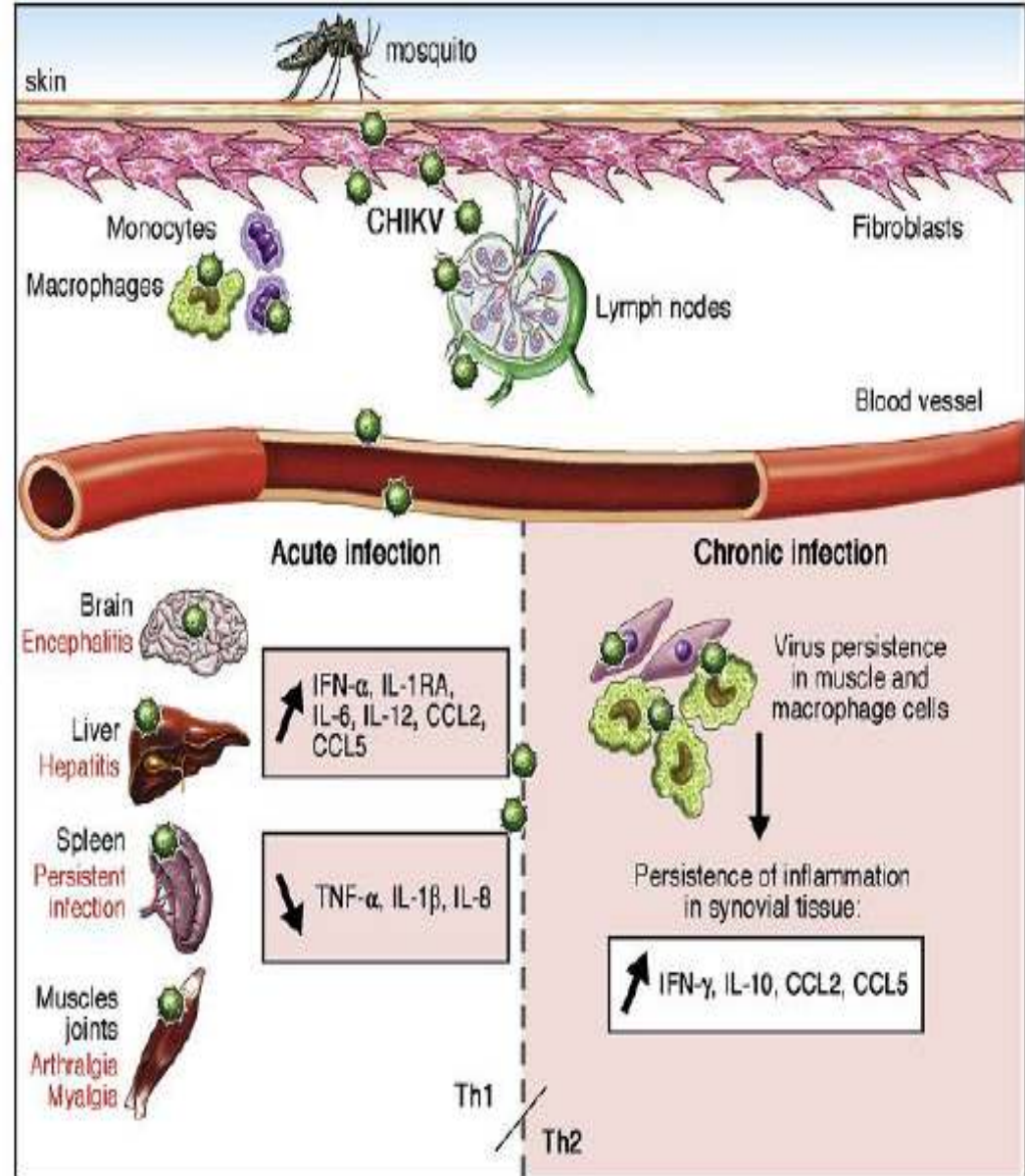
CHIKV endotel hc, fibroblast ve makrofoları infekte eder

Viral partiküller kan yoluyla sekonder lenfoid organlara geçer.

Daha sonra beyin, dalak, karaciğer, eklem ve kaslara yayılır.

Tip 1 IFN artışı ve sitokin yanıtı

Kronik infeksiyonda infekte makrofajların eklem yerleşerek artralji yaptığı düşünülmektedir.



Klinik

- İnkübasyon süresi: 4-7 gün (1-14 gün)
- Semptomatik %72-96
- Asemptomatik serokonversiyon %15

Akut İnfeksiyon

Semptomlar

- Ani ortaya çıkan ateş
- Baş ağrısı
- Bel ağrısı
- Halsizlik
- Miyalji %46-59
- Artralji; %87-98

Poliartralji , ≥ 10 eklem tutulumu

Bilateral, simetrik

Distal > proksimal (el, bilek, ayak bileği)

Ateşten 2-5 gün sonra

- Gastrointestinal semptomlar

Bulgular

- Kütanöz bulgular - %40-50 makuler/makulopapüler döküntü
3-7 gün süren
Ekstremitte-gövdeden başlayan
- Periartiküler ödem, şişlik
- Periferal LAP (genellikle servikal)
- Konjunktivit

Kronik İnfeksiyon

- Akut dönem sonrası relaps / persistan semptomlar
- En sık artralji ve kas-iskelet ağrısı
- Nöropati, sensörinöral bozukluk
- Baş ağrısı
- Parestezi
- Karpal tünel sendromu
- Kaşıntı, cilt bulguları
- Raynaud fenomeni
- Bursit, tenosinovit

- Risk faktörleri: İleri yaş, kadın cinsiyet, eklem hastalığı

Laboratuvar Bulguları

- Lenfopeni - %79
Tüm olguların %39'unda $<500/\text{mm}^3$
Özellikle yüksek viral yüklü hastalar
- Trombositopeni ($100\ 000\text{-}150\ 000/\text{mm}^3$)
%40-50
- Lökopeni
- Anemi
- Karaciğer enzim yüksekliği
- Kreatin artışı
- CK artışı
- Hipokalsemi

- Mortalitesi %0.1
- Ciddi hastalık risk faktörleri
 - Yenidoğan, ileri yaş
 - Komorbid durumlar (Kronik AC/kalp hst, HT)
 - Alkol kötüye kullanımı
 - Hastaneye yatmadan önce NSAİİ kullanımı

Komplikasyonlar

- Solunum yetmezliđi
- Kardiyovasküler dekompanseasyon, miyokardit
- Akut hepatit
- Böbrek yetmezliđi
- Kanama
- Nörolojik komplikasyonlar;
 - Meningoensefalit en sık
 - Guillain-Barré sendromu
 - Miyelit
 - Kranial sinir felci
 - Sensorinöral işitme kaybı
- Oküler komplikasyonlar (iridosiklit, retinitis, episklerit, maküla koroidit, üveit)
- Burun derisi nekrozu

Gebelik

- Düşük riski mevcut
- Yenidoğanlarda ciddi hastalık
- Ensefalopati, nöbet
- Hemorajik sendrom
- Kardiyak komplikasyonlar
- Nekrotizan enterokolit
- Dermatolojik bulgular

Tanı

- Semptomların başlangıcından sonra 1 -7 gün içinde; Chikungunya virüs RNA'sının saptanması için RT-PCR
- Pozitif sonuç; Chikungunya virüs enfeksiyonu tanısı
- Negatif sonuç; Enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) veya indirekt floresan antikor (IFA) yoluyla chikungunya virüsü serolojik olarak test edilmeli

Tanı

- Semptomların başlangıcından itibaren yaklaşık 5 gün sonra anti-chikungunya virüs Ig M antikorları (doğrudan ELISA ile belirlenir) ortaya çıkar . 3 aya kadar devam eder.
- Ig G antikorları, semptomların başlangıcından yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkar ve yıllarca devam eder.
- Semptomların başlangıcından 8 gün sonra;
Direkt ELISA / IFA yoluyla chikungunya virus serolojik testi
- Pozitif sonuç; Chikungunya virüsü enfeksiyonu tanısı

Semptomlar

Ateş, 1 hafta sürer (%40-50)

Myalji, 7-10 gün sürer (%90)

Poliartralji, poliartrit, haftalar hatta aylar sürebilir (%95)

Döküntü, 1 hafta sürer (%40-50)

İnfeksiyon

2-6 gün
İnkübasyon süresi

Yaklaşık 1 hafta

Haftalar-aylar



Yıllar

Viremi 5-7 gün sürer

IgM semptom başladıktan 3-8 gün sonra saptanır, 1-3 ay devam eder

Tanı testleri

Ig G semptom başladıktan 4-14 gün sonra saptanır, yıllarca devam eder

1-KLİNİK KRİTER

>38.5° C ateş ve ciddi artralji / artrit



2-EPİDEMİYOLOJİK KRİTER

Semptomlar başlamadan 15 gün öncesine kadar epidemik bölgede bulunmak



3-LABORATUVAR KRİTERİ

Virüs
izolasyonu

Viral RNA
varlığı

Ig M
pozitifliği

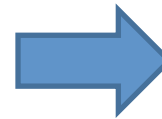
Ig G titresinde
4 kat artış
saptanması



Olası (Possible) vaka



Yüksek Olası
(Probable) vaka



Kesin vaka

Ayırıcı Tanı

- En çok Dengue ateşi ile karışır.
- Dengue ateşi; Daha ağır seyirli
1/4 semptomatik
Nötropeni daha sık
Trombositopeni daha sık
4 ayrı serotipi vardır, 4 defa

Tedavi

Arbidol	CHIKV girişini inhibe eder
6-Azauridin	Viral genom replikasyonunu inhibe eder
Dekanoil-RVCR-klorometilketon	Viral glikoprotein maturasyonunu inhibe eder
5,7-Dihidroksiflavon	Viral protein translasyonunu inhibe eder
Harringtonin	Viral protein translasyonunu inhibe eder
IFN-alfa	İmmunmodölatör
Mikofenolik asit	Viral genom replikasyonunu inhibe eder
PPMO	Viral genom replikasyonunu inhibe eder
Fenotiazin	CHIKV girişini inhibe eder
Poliinosinik asit	İmmunmodölatör
siRNA	Viral genom replikasyonunu inhibe eder
Trigocherrin	Viral protein translasyonunu inhibe eder

Koruyucu önlemler

- Aşısı yok
- İntradermal aşı- Farelerde viremiyi önlemiş
- 2 canlı aşı ile ilgili çalışmalar (Faz 1 insan çalışması)
- Subkütan canlı aşı (Faz 2, %98 antikor oluşumu)

Koruyucu önlemler

Riskli bölgeler ziyaret edilirken

- Uzun kollu gömlekler ve uzun pantolonlar giyilmeli
- Sivrisinek kovucuları, sarmalları veya sivrisinekleri savuşturmaya yardımcı olacak diğer cihazlar kullanılmalı
- İnsektisitlerle önceden tedavi edilen yatak ağları altında uyunmalı
- Klima geceleri düşük bir sıcaklığa ayarlanmalı (sivrisinekler soğuk hava sıcaklığını sevmez)



Kaynaklar

- [Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. N Engl J Med 2015; 372:1231.](#)
- [Morens DM, Fauci AS. Chikungunya at the door--dèjà vu all over again? N Engl J Med 2014; 371:885.](#)
- [Hochedez P, Jaureguiberry S, Debruyne M, et al. Chikungunya infection in travelers. Emerg Infect Dis 2006; 12:1565.](#)
- [Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, et al. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. Emerg Infect Dis 2008; 14:416.](#)
- [Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. Emerg Infect Dis 2007; 13:764.](#)
- [Simmons G, Brès V, Lu K, et al. High Incidence of Chikungunya Virus and Frequency of Viremic Blood Donations during Epidemic, Puerto Rico, USA, 2014. Emerg Infect Dis 2016; 22:1221.](#)
- [Furuya-Kanamori L, Liang S, Milinovich G, et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viruses. BMC Infect Dis 2016; 16:84.](#)
- [Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, et al. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. Clin Infect Dis 2016; 63:1584.](#)