



CHIKUNGUNYA ATEŞİ

Dr. Őıran KESKE

Amerikan Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sunum Planı

- Olgu
- Etken, vektör ve epidemiyoloji
- Patogenez
- Klinik
- Tanı
- Tedavi
- Önleme
- Türkiye’de Chikungunya epidemisi olasılığı!!!

- 55 yaşındaki kadın hasta
- 04.12.2010
 - Yeni Delhi
 - aniden başlayan ateş,
 - baş ağrısı (özellikle göz çevresinde),
 - yorgunluk,
 - yaygın ve çok şiddetli kas ve eklem ağrısı.

- 07.12.2010
 - Yeni Delhi’de bir sağlık merkezine başvurmuş ve hastaneye yatırılmıştır.
 - İzleminde eklem ağrısı giderek azalmış ve analjeziklere yanıt vererek sadece her iki elindeki küçük eklemlerindeki (metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemler) ağrı devam ediyormuş.
 - Lökosit düzeyi $2200/\text{mm}^3$ (lökopeni) ve %0.1 eozinofil (eozinopeni) saptanmış.

- 09.12.2010:
 - lökopeni ($3500/\text{mm}^3$)
 - eritrosit sedimentasyon hızı 18 mm/st,
 - periferik yaymasında sıtma paraziti izlenmemiş,
 - karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda
 - böbrek fonksiyon testlerinden, ürik asit 2.6 mg/dL (N: 3.4-7.0) ve sodyum 130 mEq/L (N: 136-145) bulunmuştur.

- Ön Tanı:
 - Dengue ateşi ve Chikungunya ateşi
- Dengue ateşi hızlı tanısı için bakılan NS1 antijeni ve CHIKV IgM negatif olarak saptanmış.
- 11.12.2010:
 - Basmakla solan tarzda bacak ve kollarda kaşıntılı döküntüleri (makülopapüler) ortaya çıkmış.
 - Dengue ateşi ön tanısıyla antihistaminik ve antiinflamatuvar tedaviler verilerek taburcu edilmiş
 - Taburcu olduğu gün hastanın beyaz küresi $4400/\text{mm}^3$ olarak izlenmiştir.

- Türkiye'ye 21.12.2010 tarihinde dönen hasta her iki elindeki küçük eklemlerde ve el bileklerinde (metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemler) ağrılarının çok şiddetli olarak devam etmesi üzerine enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurmuştur.
- Her iki elde tenosinovit bulguları ve hepatomegali.
- Hindistan'da yaşama öyküsünün bulunması ve şikayetlerinin devam ediyor olması nedeniyle; arboviral bir enfeksiyon düşünülmüştür.

- 31.12.2010:

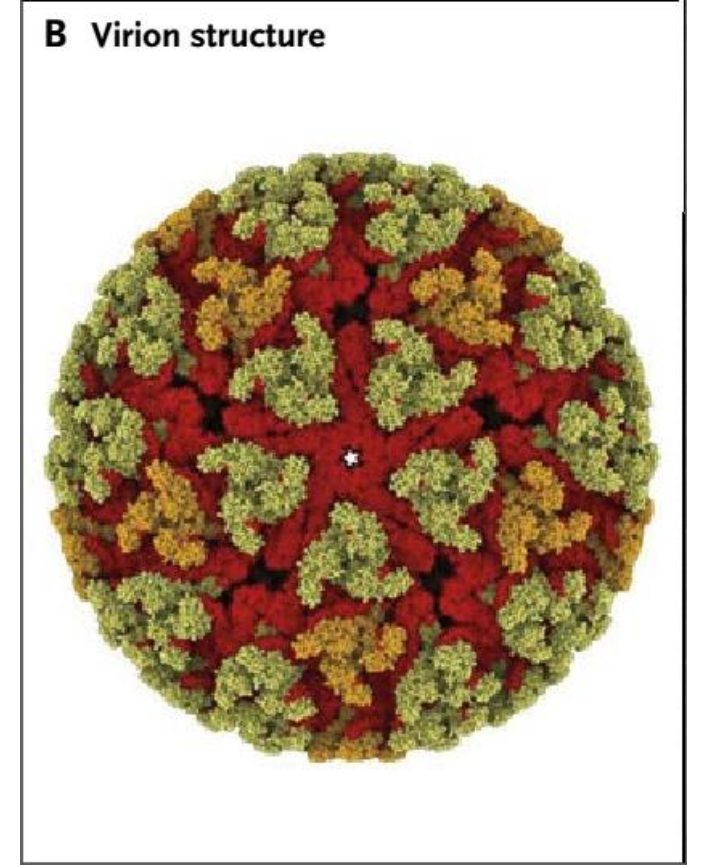
- Dengue ateşi,
- Hantavirus enfeksiyonu
- Chikungunya ateşi testi

CHIKUNGUNYA ATEŞİ

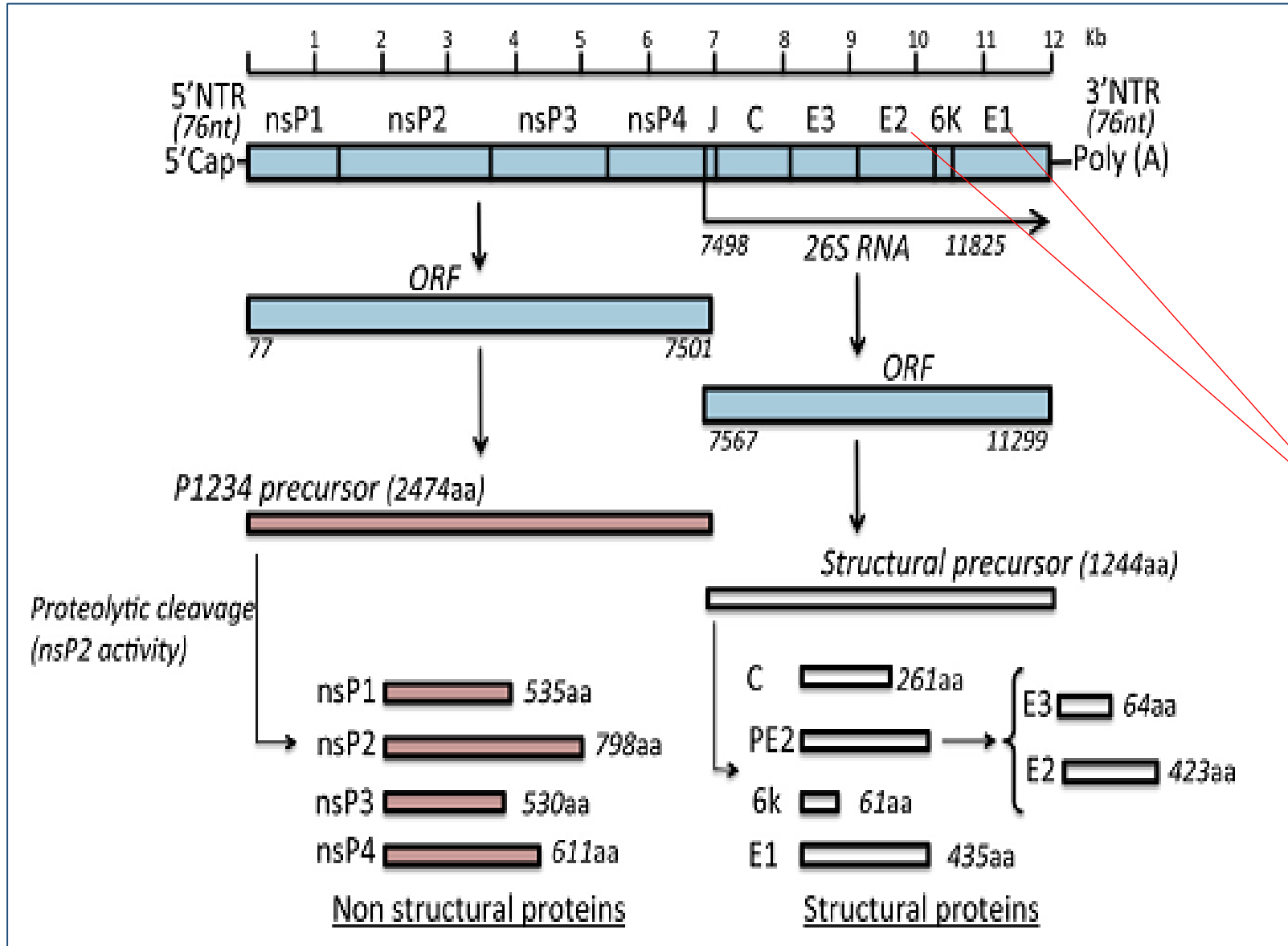
- Hantavirus ve Dengue serolojisi negatif
- CHIKV IgM ve IgG pozitif (+++)
- “In-house” gerçek zamanlı RT-PCR yöntemiyle araştırılan CHIKV RNA: negatif
- Üç hafta sonraki serumunda IgM yine (+++) pozitif, IgG ise (+++++) pozitif olarak saptanmıştır.
- İlk serumdaki pozitiflik 1/3200, ikinci hafta serumunda da 1/3200 pozitiflik devam etmiştir.

ETKEN

- *Togaviridae* ailesinin *alphavirus* cinsine aittir.
- Tek zincirli (+) polariteli bir RNA virusudur.
- Kuru ortam ve $>58^{\circ}\text{C}$ 'ye duyarlıdır.
- CHIKV, E1 yapısal proteindeki farklılıklara göre 3 filogruba ayrılmaktadır.
 - Batı Afrika
 - Orta-güney ve doğu Afrika
 - Asya

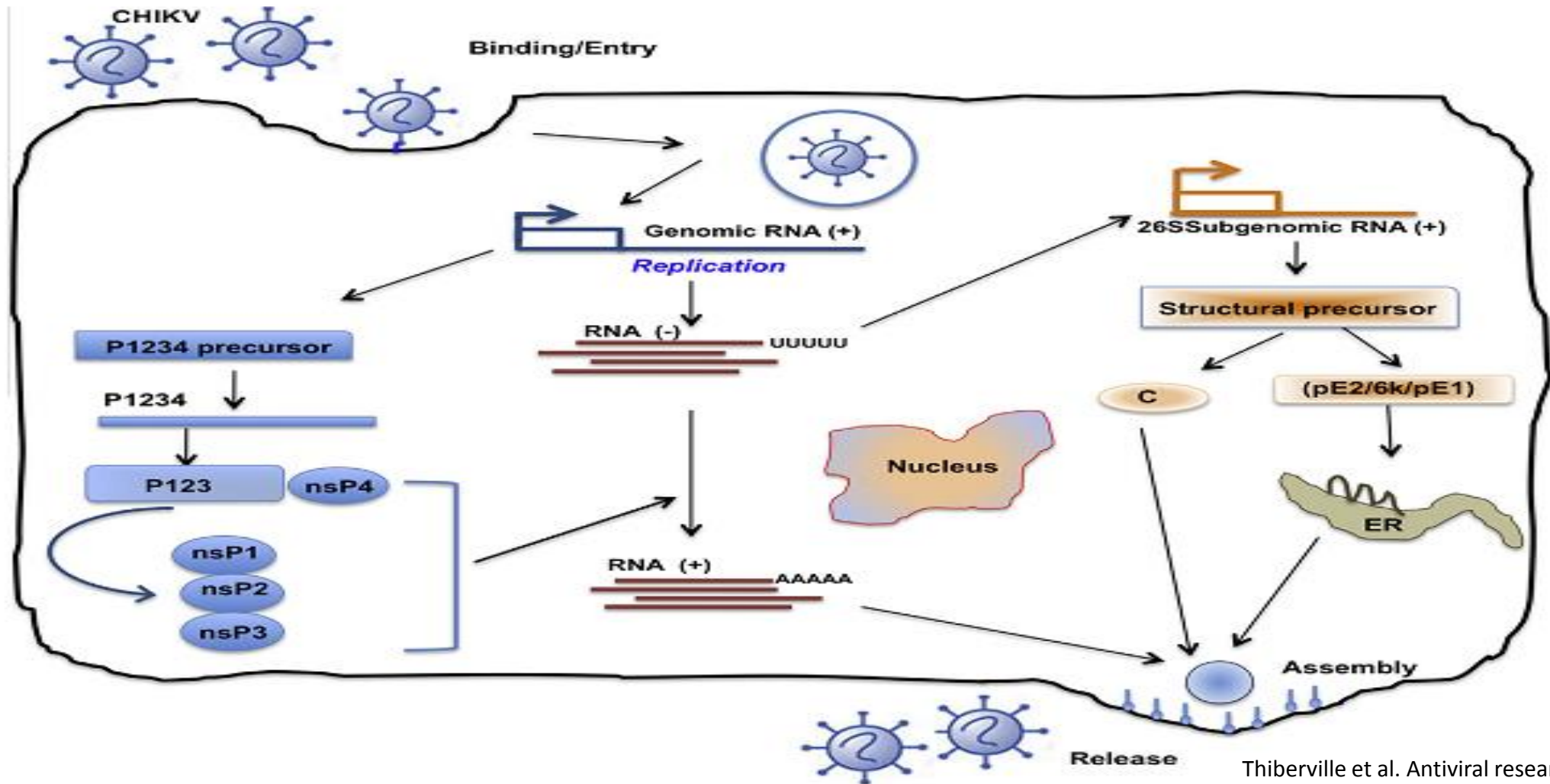


ETKEN

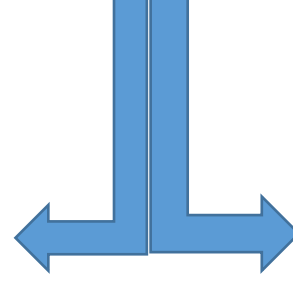


**E1 ve E2 glikoproteinler
membrana yapışma ve
füzyondan sorumludurlar**

CHIKV Replikasyon Döngüsü



VEKTÖR



Aedes aegypti

Daha çok kentlerde görülür ve yerleşim birimlerine yakın alanlarda bulunur Hem ev içinde hem ev dışında sokabilir.

Dünya genelinde daha dar bir coğrafi yayılımı vardır.

İnsanları sokma eğilimi düşüktür.

Aedes albopictus

Daha çok kırsalda görülür. Yerleşim birimlerine uzak yerlerde bulunur ve genelde dış ortamda sokar

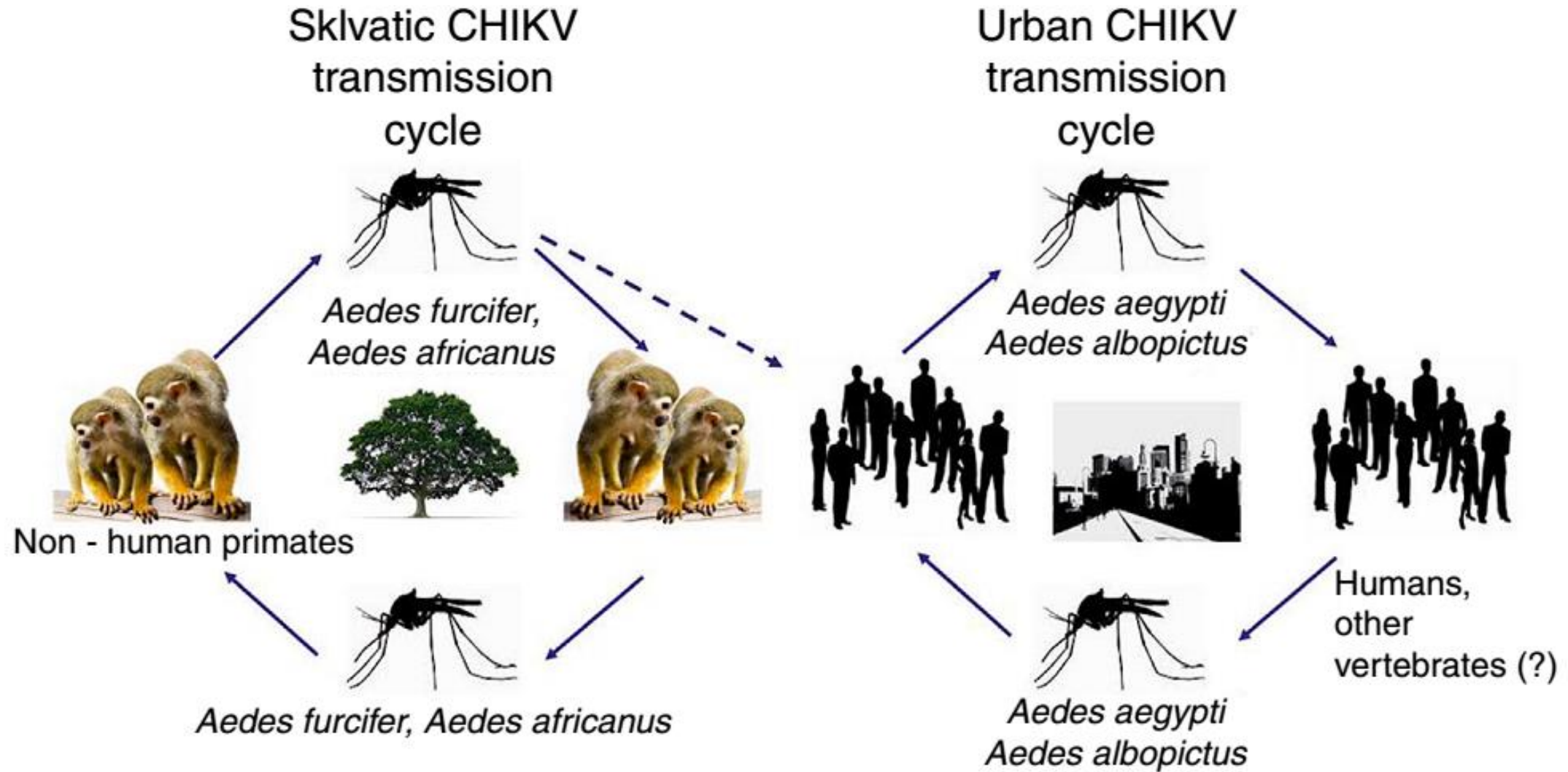
Dünya genelinde daha geniş bir coğrafi yayılımı vardır

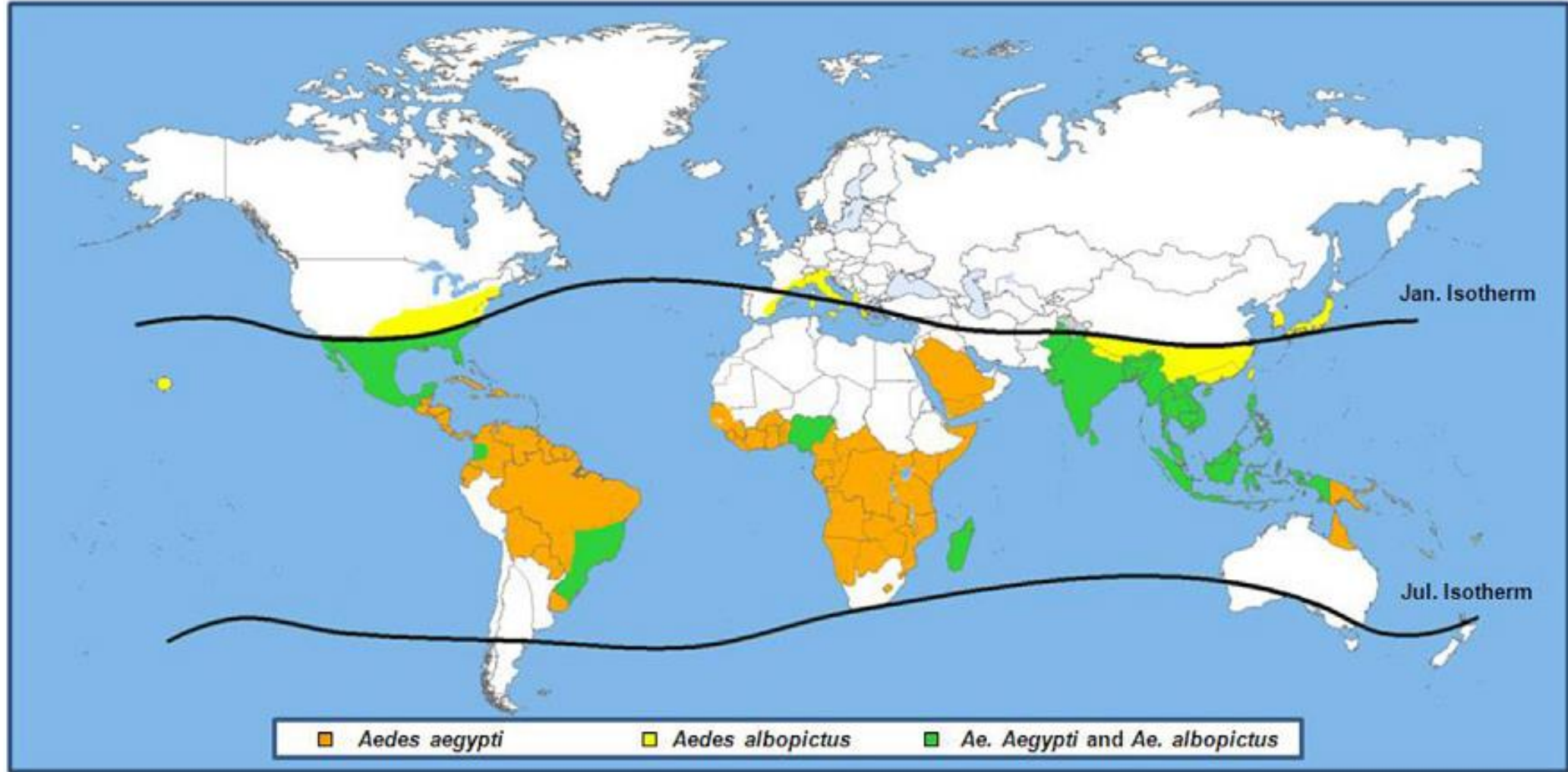
İnsanları sokma eğilimi oldukça yüksektir.

Yumurtaları kuru havalara karşı daha dirençlidir

Daha uzun bir ömrü vardır. 600-800 m yüksekliğe kadar çıkabilir..

CHIKV'nin epidemik ve endemik döngüsü

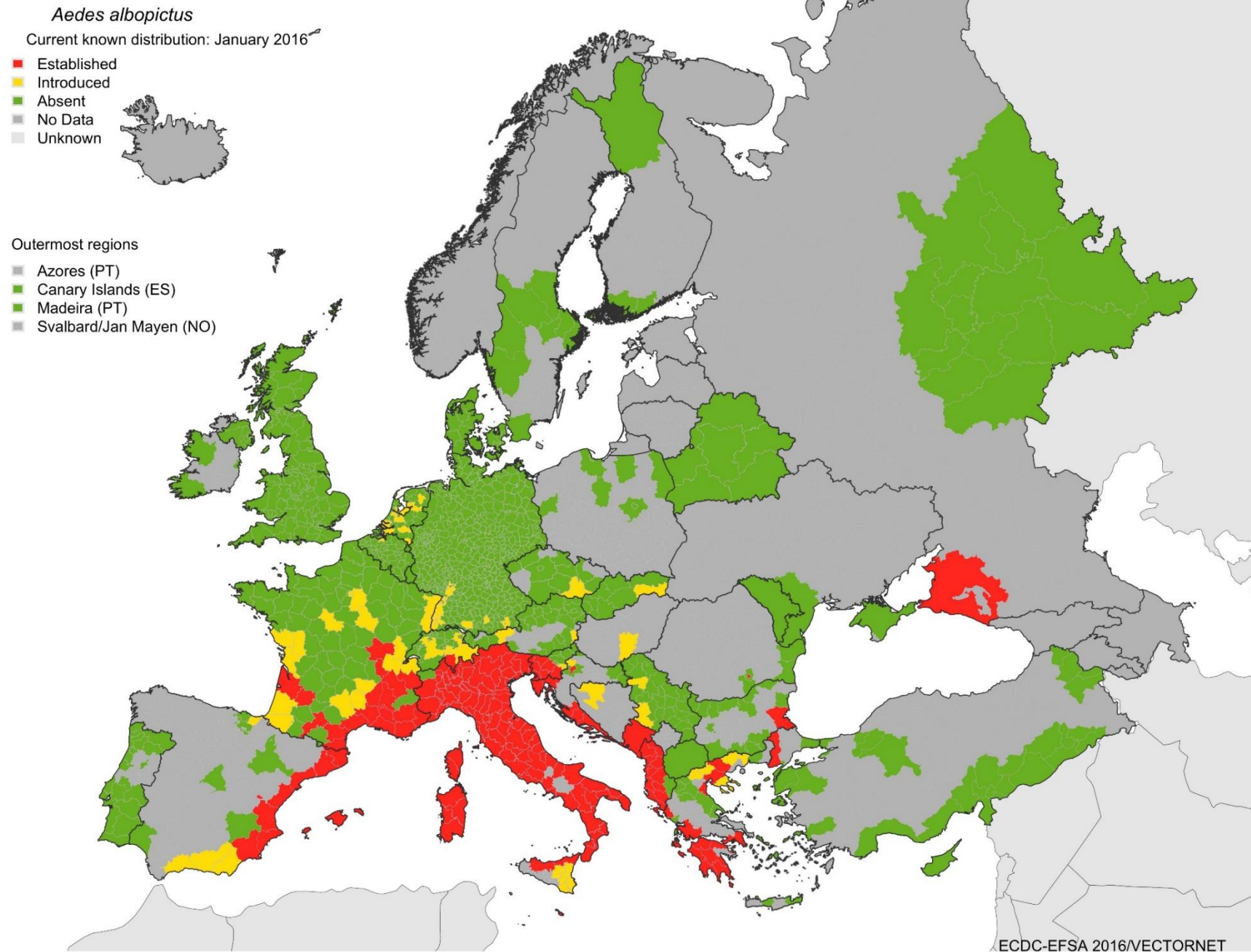




Aedes aegypti ve *Aedes albopictus* coğrafi dağılımı



Avrupa'da *Aedes aegypti* dağılımı (Ocak 2016), ECDC



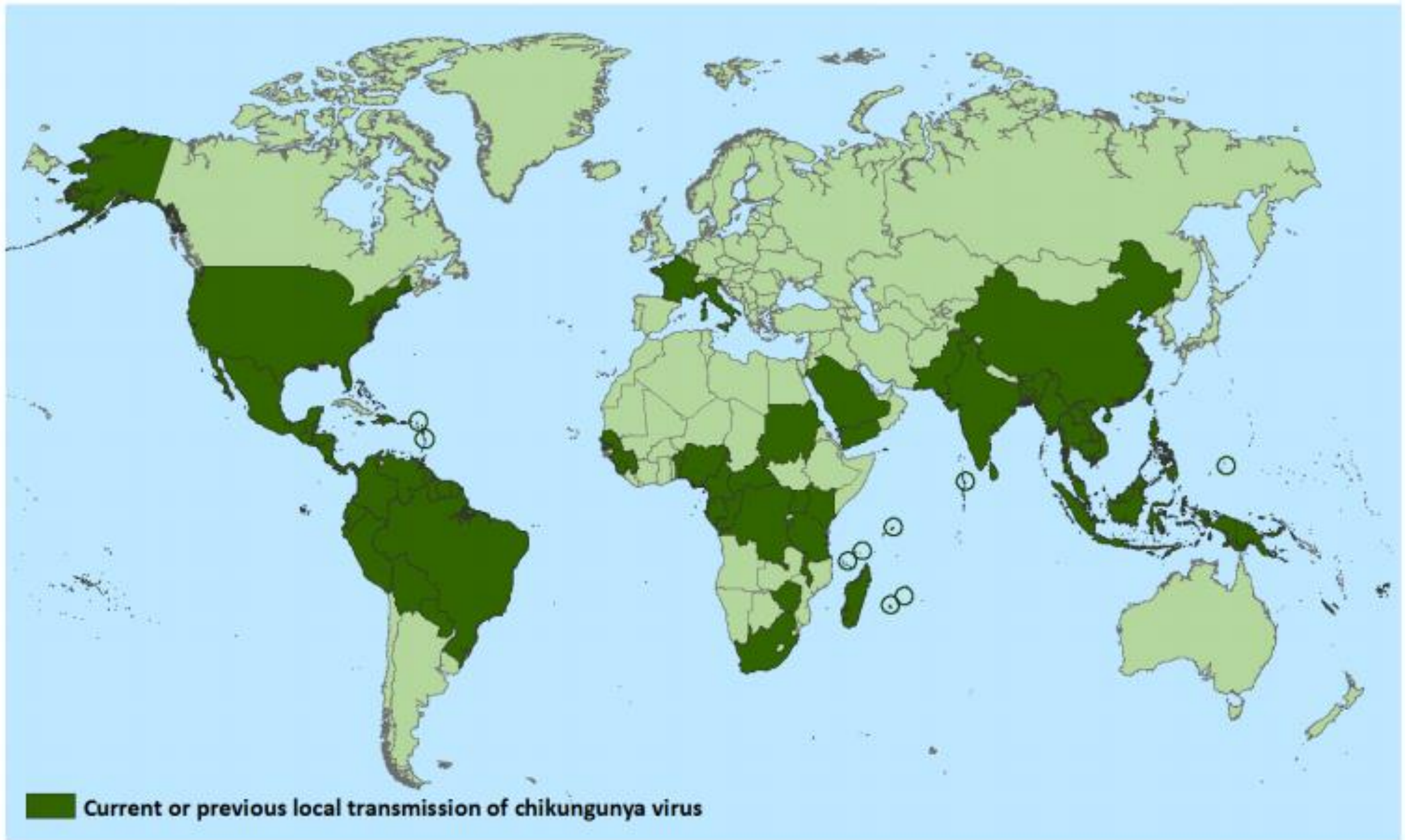
Avrupa'da *Aedes albopictus* dağılımı (Ocak 2016), ECDC

Türkiye’de sivrisinek türleri

- *Ae. aegypti*
 - Türkiye’de?
- *Ae. albopictus*
 - İpsala-Keşan-Malkara’da 2011’de mayıs-ekim arası bakılmış. İlk olarak ağustos ayında *Ae. albopictus* yumurtası saptanmış.
- *Ae. vexans*
 - Kayseri’de 2008’de **%25** → 2009’da **%56**.
 - İstanbul’da 2003/2004’te %0.28.

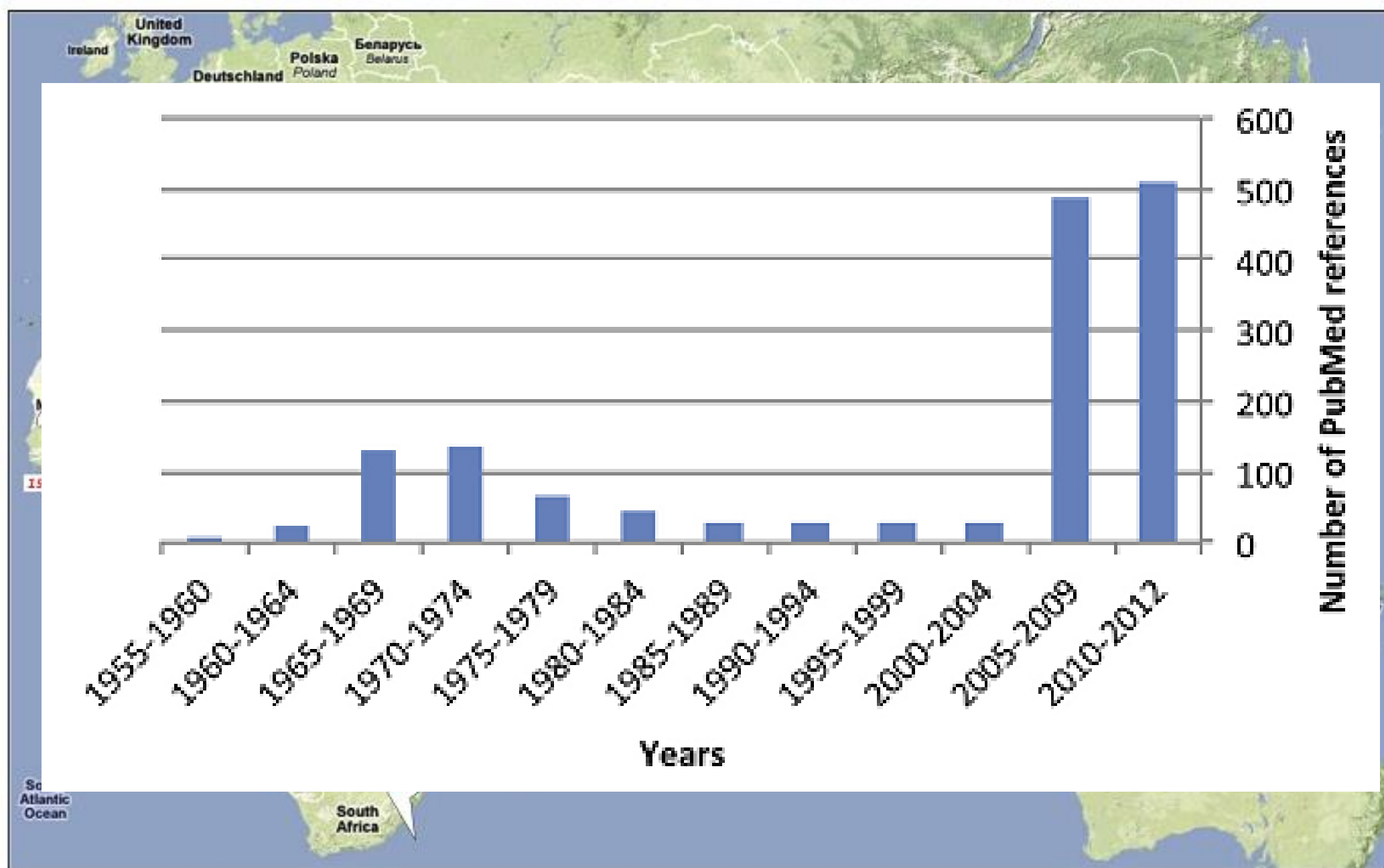


Oter K, et al. Vector Borne Zoonotic Dis. 2013; **13**(10): 753-61
Yildirim A, et al. Vet Parasitol. 2011; **178**(1-2): 143-7.
Öter ve ark. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg 2014; **40**(2): 249-59



CHIKF bildirilen ülkeler (20 Ekim 2015), <http://www.cdc.gov/chikungunya/geo/>

1952: Tanzania,
Uganda
ASYA:
1958: Bangkok,
Vietnam, Malezya,
Endonezya,
Kamboçya
1954-1990: Filipinler,
Tayland, Myanmar,
Singapur, Sri Lanka,
Pakistan
2006: GD Asya
2010: Çin
AFRİKA
1960'tan sonra: G.
Afrika, Angola,
Nijerya, Senegal,
Zimbabve, Uganda,
Kenya
2011: Kongo
AVRUPA
2007: İtalya
2010: Fransa



VEKTÖR DIŐI BULAŞ YOLLARI

- **Gebelikte viremik anneden bebeęe-Reunion adası**
 - Gebelikte anneden bebeęe geęiő %50
 - Perinatal dönemde bulaş-Bebekte %53 nörolojik geliőme gerilięi
- **Perkütan yaralanma sonrası**
- **Laboratuvar bulaőı**
- Kan transfüzyonu
- Organ transplantasyonu



TEORİK OLARAK

PATOGENEZ

Sivrisinek sokması ve virüsün geçişi

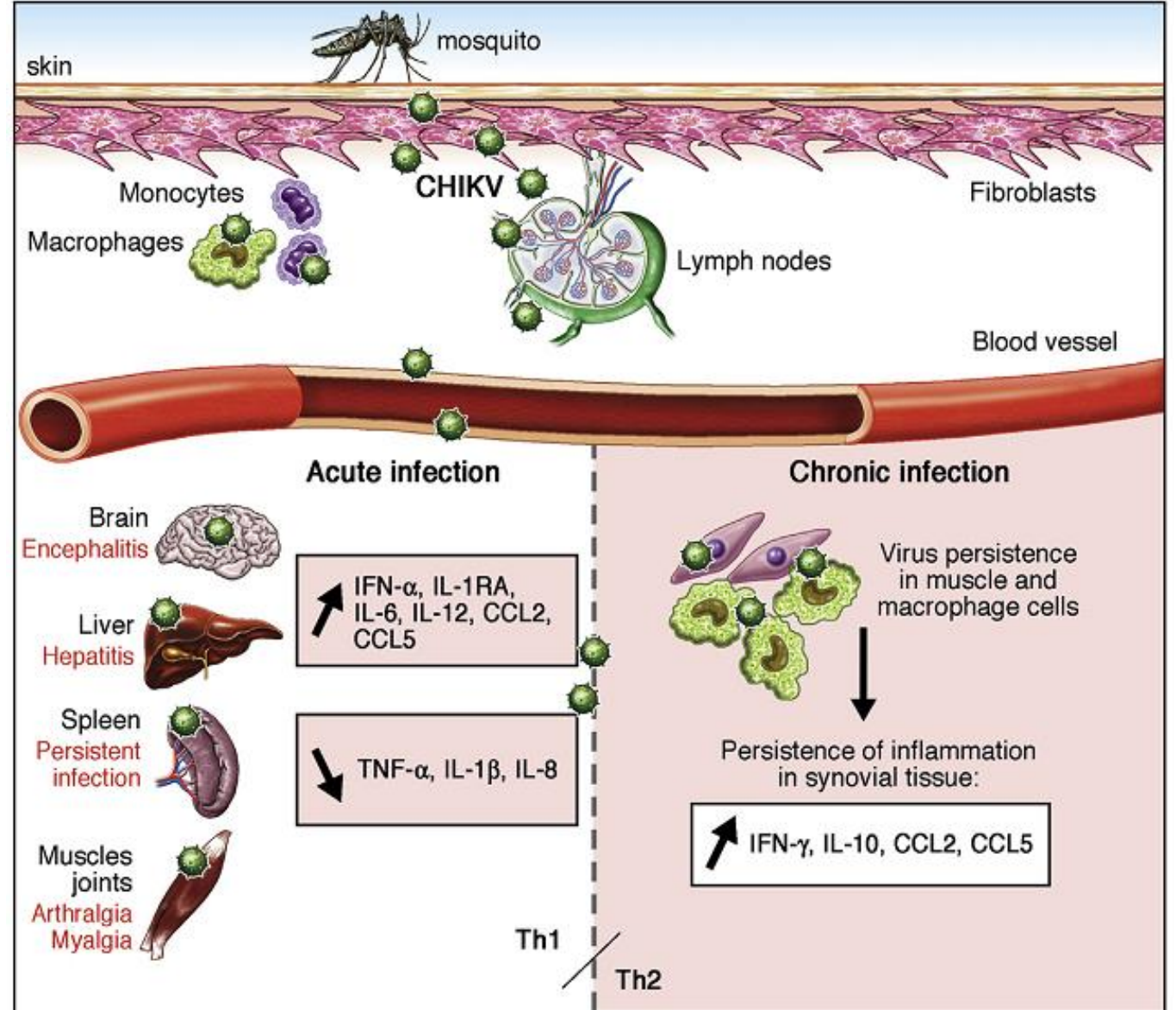
CHIKV endotel hc, fibroblast ve makrofaları infekte eder

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.



KLİNİK

- Chikungunya: *to walk bent over*
- İnkübasyon süresi: 1-12 gün (ortalama 2-6 gün)
- Semptomatik - %72-96

Akut Hastalık

- Semptomlar
 - Ateş
 - Eklem ağrısı - %87-98
 - Bel ağrısı
 - Baş ağrısı
 - Halsizlik
 - Kas ağrısı - %46-59
 - Gastrointestinal semptomlar
- Kütanöz bulgular - %40-50

Geç Dönem Hastalık

- Akut dönem sonrası relaps ya da persistan semptomlar
- En sık artralji ve kas-iskelet ağrısı
- Romatolojik hastalıklar
- Nöropati, sensörinöral bozukluk, baş ağrısı, parestezi, karpal tünel, kaşıntı, Raynaud fenomeni, cilt bulguları, bursit, tenosinovit
- Bu evrede inflamatuvar bulgular normal aralıkta olur.
- Reunion adası: %20, Mayotte adası: %36, Hindistan: %5-12, İtalya: %60 olgu persistan
- Risk faktörleri: İleri yaş, kadın cinsiyet, eklem hastalığı

- Mortalitesi %0.1
- Ancak Reunion adasında daha yüksek bulunmuş.
- Ciddi hastalık risk faktörleri
 - İleri yaş, yenidoğan,
 - Komorbid durumlar (Kronik akciğer, kardiyak, hipertansiyon
 - Alkol kötüye kullanımı
 - Hastaneye yatmadan önce NSAİİ kullanımı

- GEBELİKTE

- Transplental geçmez. Doğumda geçer.
- Teratojenik etkisi olmadığı sanılıyordu ancak Reunion adasında vertikal bulaş %49 olarak bildirildi. Yenidoğanların %53'ünde ciddi hastalık görüldü. Çoğunluğu ensefalopati
- Nöbet,
- Hemorajik sendrom
- Kardiyak komplikasyonlar
- Nekrotizan enterokolit,
- Dermatolojik bulgular

Laboratuvar Bulguları

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

TANI

1- KLİNİK KRİTER

>38.5°C ateş ve ciddi artralji veya artrit



2- EPİDEMİYOLOJİK KRİTER

Semptomlar başlamadan 15 gün öncesine kadar epidemik bölgede bulunmak



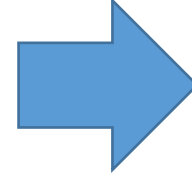
3- LABORATUVAR KRİTERİ

Virüs izolasyonu

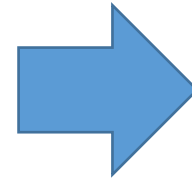
Viral RNA varlığı

IgM pozitifliği

IgG titresinde 4 kat artış saptanması

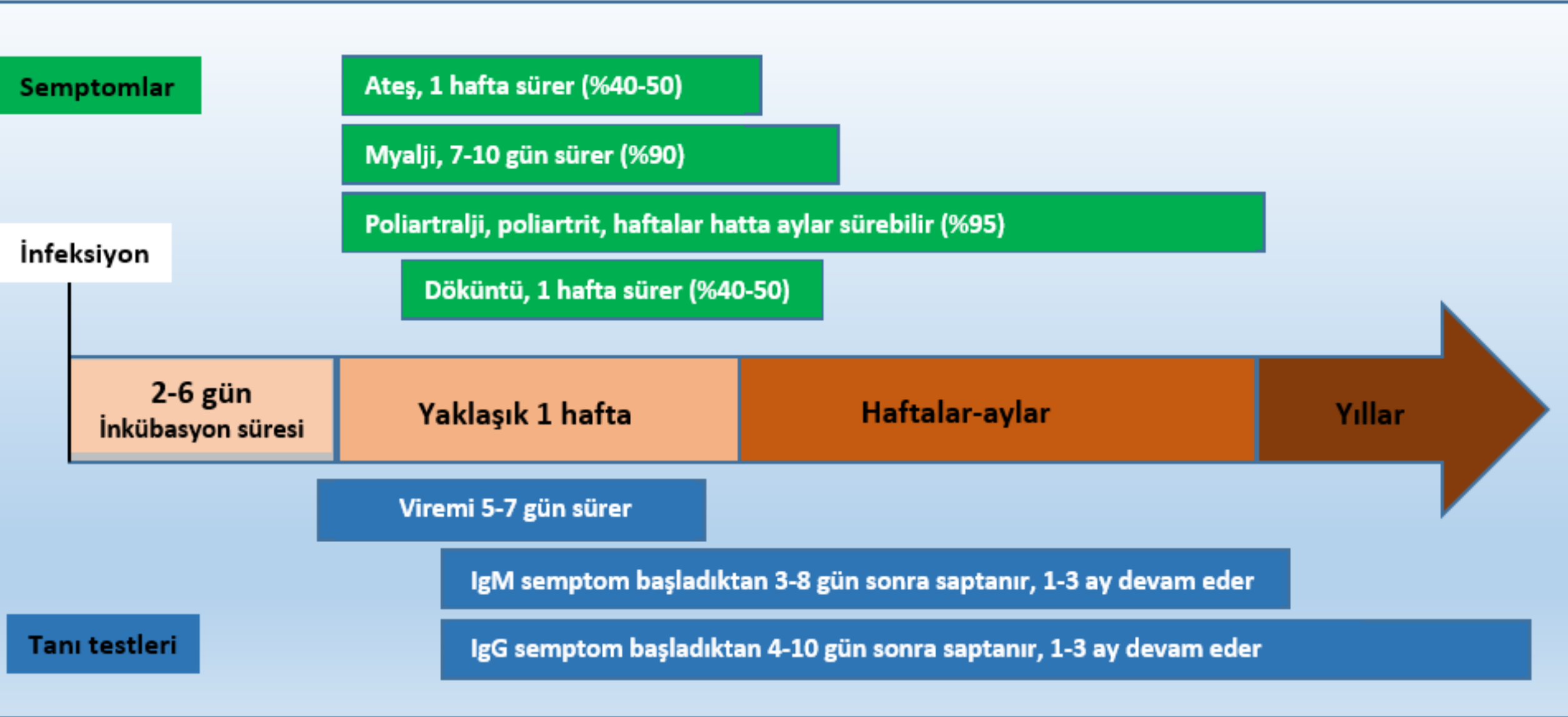


OLASI OLGU



KESİN OLGU

TANI



Şekil. Chikungunya Ateşi'nin klinik ve laboratuvar seyri (Suhrbier'den uyarlanmıştır)

AYIRICI TANI

- CHIKV infeksiyonu epidemiyolojik ve klinik benzerliği sebebiyle en çok Dengue ateşı ile karışabilir.
- Dengue ateşı CHIKF'ye göre daha ağır seyredebilen bir hastalık tablosudur.
- CHIKF'de vakaların $\frac{3}{4}$ 'ü semptomatik iken Dengue ateşinde bu oran $\frac{1}{4}$ 'tür.
- CHIKF hayat boyu bağışıklık sağlarken, Dengue ateşinin 4 ayrı serotipi vardır ve bir kişı hayatı boyunca 4 defa bu hastalığı geçirebilir.

Chikungunya ateşi ile Dengue ateşinin klinik-laboratuvar karşılaştırması

	CHIKV	DENV
Klinik Özellikler		
Ateş	+++	++
Artralji	+++	+/-
Artrit	+	-
Baş ağrısı	++	++
Döküntü	++	+
Myalji	+	++
Hemoraji	+/-	++
Şok	-	+
Laboratuvar özellikleri		
Lenfopeni	+++	++
Nörtopeni	+	+++
Trombositopeni	+	+++
Hemokonsantrasyon	-	+++

+: %10-39, ++: %40-69, +++: %70-100, +/-: <%10

TEDAVİ

INFECTIONS AFFECTING THE NERVOUS SYSTEM | JOHN ET AL.

Table 2 | Potential areas for intervention in infectious diseases that affect the nervous system.

Disease	Vaccine available	Control of zoonotic reservoirs	Control of vector populations	Treatment
VIRAL				
Dengue	New dengue vaccines being tested in large field trials	NA	Yes	None available
Chikungunya	No	NA	Yes	None available
Japanese encephalitis	Yes	No	Yes	None available
Rabies	Yes	Yes	NA	None available
HSV encephalitis	No	NA	NA	Yes
VZV	Yes	NA	NA	Yes
Congenital cytomegalovirus	No	NA	NA	Yes

TEDAVİ

```
graph TD; A[TEDAVİ] --> B[SEMPTOMATİK]; A --> C[DENEYSEL];
```

The diagram is a simple hierarchy. At the top is a blue rectangular box with the word 'TEDAVİ' in white, bold, uppercase letters. A vertical line descends from the bottom center of this box. This line then splits into two horizontal branches. The left branch leads to an orange rectangular box with the word 'SEMPTOMATİK' in white, bold, uppercase letters. The right branch leads to a green rectangular box with the word 'DENEYSEL' in white, bold, uppercase letters. All boxes have a slight 3D effect with a gradient and a shadow.

SEMPTOMATİK

DENEYSEL

SEMPATOMATİK TEDAVİ

**Sıvı-elektrolit
desteği**

**Parasetamol
3-4 g/gün**

Steroid!

- 10 hastanın yer aldığı bir çalışmada ribavirin 400 mg/gün, PO, 7 gün verilmiş. Artraljide azalma olduğu bildirilmiş. Ancak vaka sayısı çok az.
- Ribavirin + tip-1 IFN-alfa kombinasyonu etkili olabilir.
- Klorokin 10 hastada denenmiş. 20 hafta verilmiş. Belirgin klinik iyileşme görülmüş.

DENEYSEL TEDAVİLER

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	İmmunmodülatör
Mikofenolik asit	Viral genom replikasyonunu inhibe eder
PPMO	Viral genom replikasyonunu inhibe eder
Fenotiazin	CHIKV girişini inhibe eder
Poliinosinik asit	İmmunmodülatör
siRNA	Viral genom replikasyonunu inhibe eder
Trigocherrin	Viral protein translasyonunu inhibe eder

ÖNLEME

AŞI



- Intradermal aşı- Farelerde viremiyi önledi
- 2 canlı aşı. Faz 1 insan çalışma
- Subkütan canlı aşı. Faz 2. %98 antikor oluşturdu.

KİŞİSEL ÖNLEMLER



- Sivrisinek kovucu
- Uzun kollu giyin
- Klima
- Seyahat öncesi eğitim

VEKTÖR KONTROLÜ



- *A. aegypti* OX513A suşu

ÇEVRE KONTROLÜ



- Su birikintilerinin kurutulması

TÜRKİYE'DE CHIKUNGUNYA
EPİDEMİSİ OLASILIĞI!!!

Pathogen requirements (°C)		Vector's climatic suitability (Statistic based model)				
		≤ 0.2	0.21 – 0.4	0.41 – 0.6	0.61 – 0.8	> 0.8
		A	B	C	D	E
≤ 20	1					*
20.1 – 22	2					*
22.1 – 24	3					*
24.1 – 26	4					*
> 26	5					

* Not observed

Suitability classes:

Unsuitable	Rather unsuitable	Partly suitable	Rather suitable	Suitable
------------	-------------------	-----------------	-----------------	----------

Figure 1 Climatic-derived risk classes for Chikungunya transmission. Temperature requirements for the occurrence of Chikungunya virus were obtained from the analysis of Tilston et al. [29]. Chikungunya virus occurrences are observed for values of the mean monthly temperature in different regions. Virus information is combined with the spatial climatic suitability of the vector *Aedes albopictus* from Fischer et al. [27].

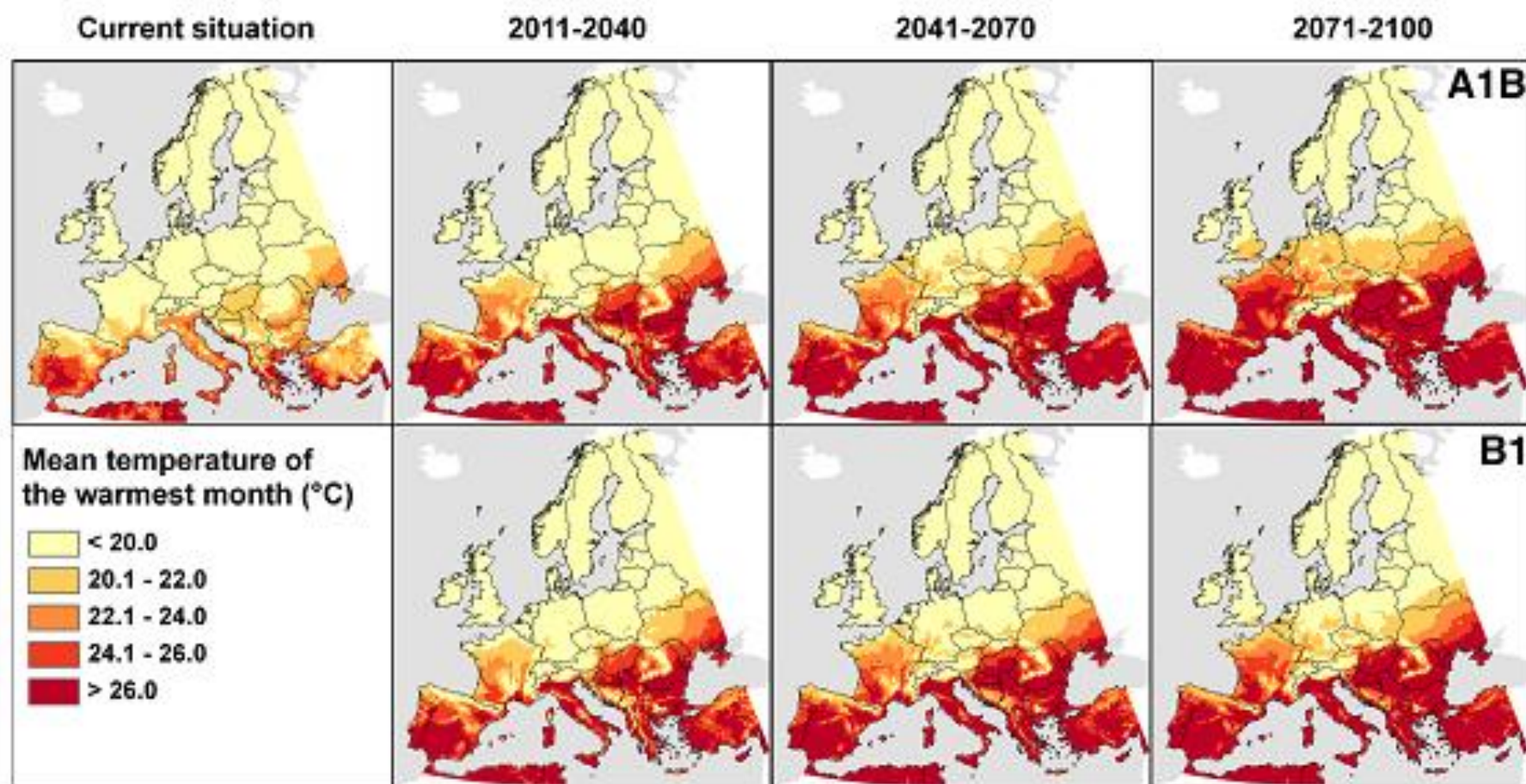


Figure 2 Fulfilling of temperature requirements for the Chikungunya virus in Europe. Projections for different time-frames are based on two emission scenarios (A1B and B1) from the Intergovernmental Panel on Climate Change, implemented in the regional climate model COSMO-CLM.

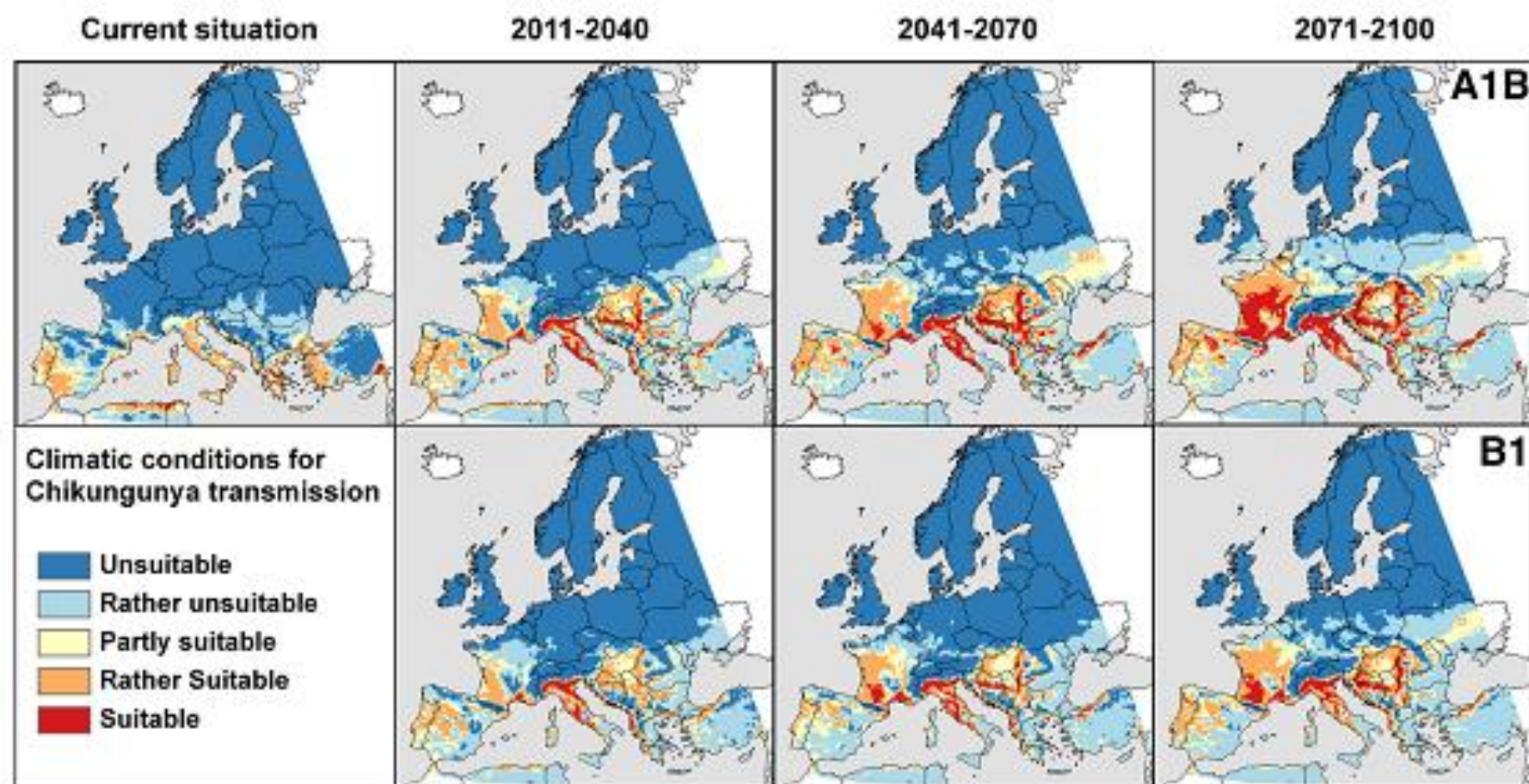


Figure 3 Risk map for Chikungunya transmission in Europe generated by combining temperature requirements of the Chikungunya virus with the climatic suitability of the vector *Aedes albopictus*. Projections for different time-frames are based on two emission scenarios (A1B and B1) from the Intergovernmental Panel on Climate Change, implemented in the regional climate model COSMO-CLM.

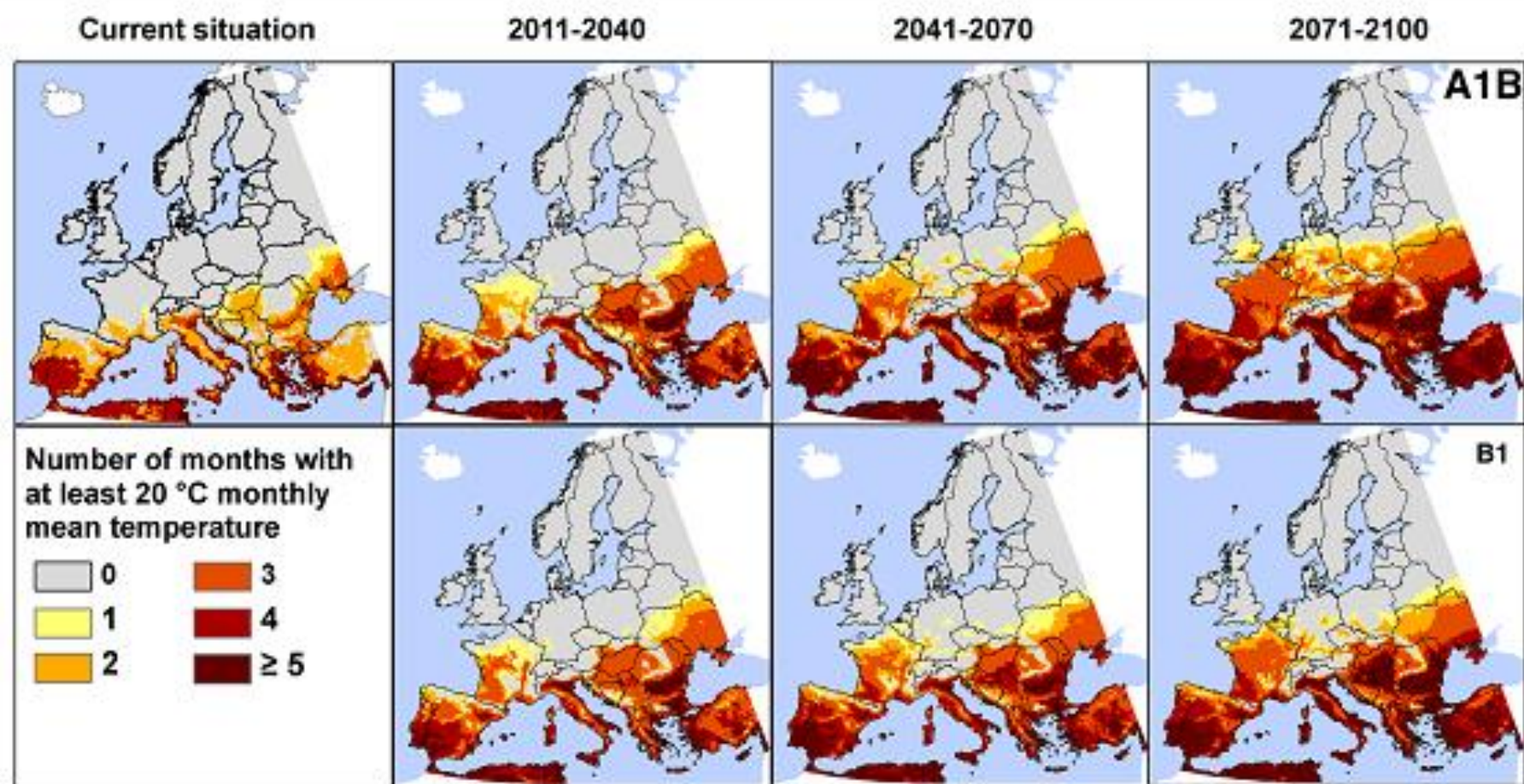


Figure 4 Number of months with mean temperature $\geq 20^{\circ}\text{C}$ as minimum requirement for the transmission of Chikungunya virus. Projections for different time-frames are based on two emission scenarios (A1B and B1) from the Intergovernmental Panel on Climate Change, implemented in the regional climate model COSMO-CLM.

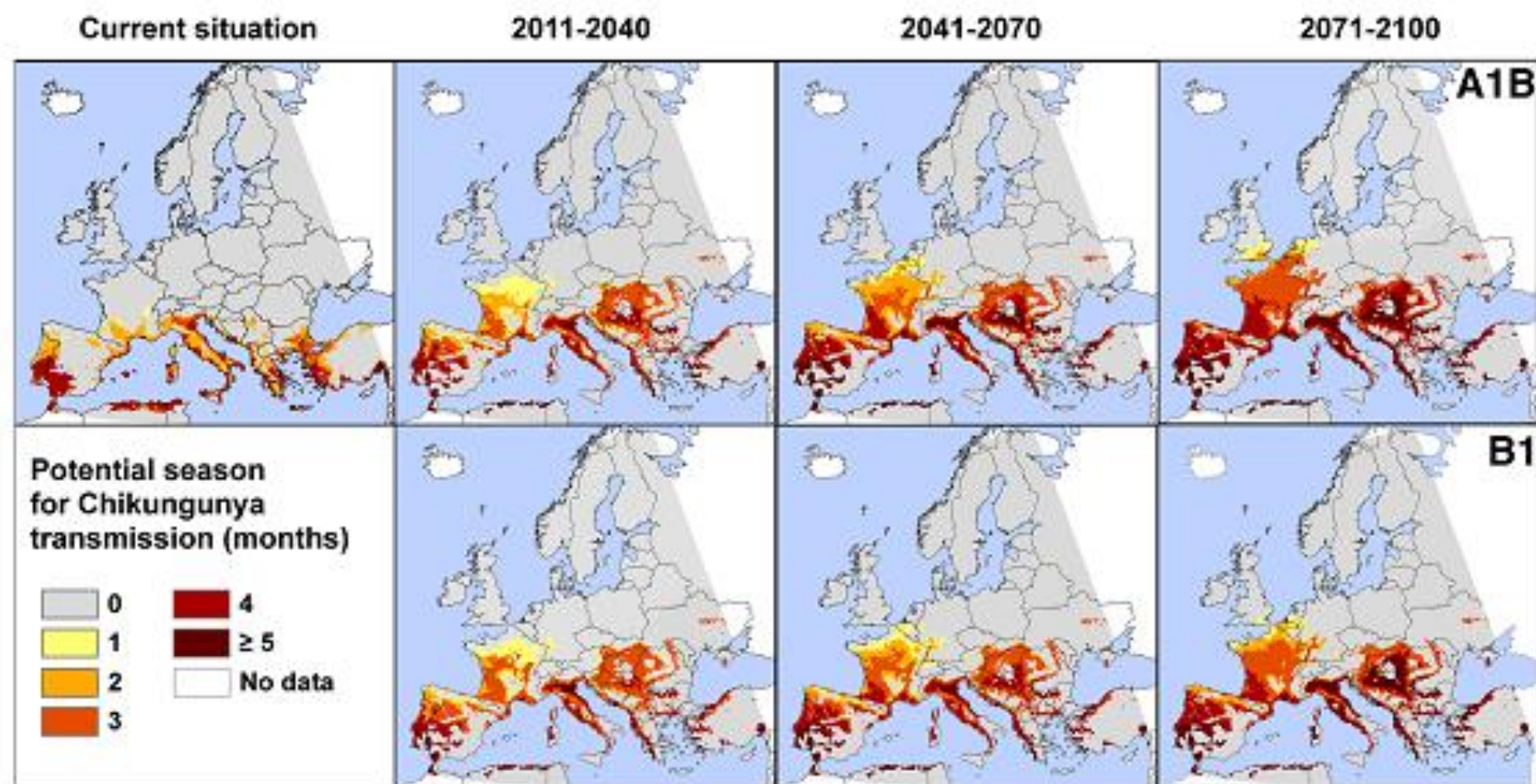


Figure 5 Length of transmission season for Chikungunya (in months), but filtered by areas, where the presence of the vector *Aedes albopictus* can be expected. The threshold for occurrences from continuous values of suitability was obtained by minimising the absolute difference between the sensitivity and specificity, resulting in a specific value (0.371) as threshold for vector occurrences. Projections for different time-frames are based on two emission scenarios (A1B and B1) from the Intergovernmental Panel on Climate Change, implemented in the regional climate model COSMO-CLM.

CHIKUNGUNYA EPİDEMİ ALGORİTMASI

Virüse uygun ortalama sıcaklık

Vektöre uygun iklim ve sıcaklık koşulları

Uygun koşulların mevsimsel devamlılığı

Vektörün uygun koşullara sahip bölgedeki durumu ve/veya göçü

Virüsün vektörün bulunduğu bölgeye ulaşması

EPİDEMİ!!!

SONUÇ OLARAK

- Mortalitesi düşük, morbiditesi yüksek bir infeksiyon
- 2005 yılından itibaren ciddi bir vaka artışı söz konusu
- Etkin bir aşısı ve tedavisi yok
- Değişen iklim koşulları ve uluslararası insan hareketlerinin artışı ile Türkiye de risk altında
- Hastalığın önlenmesi en etkili yol, bu nedenle epidemi döngüsünü kırmak çok önemli.