

مروری کوتاه بر ویروس چیکن گونیا

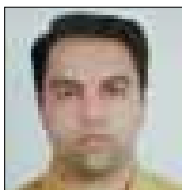
• دکتر روشنک مهریور

دکترای حرفه‌ای پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر



• امین عطایی

کارشناس ارشد اپیدمیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر



• روح اله سالمی قشلاق

کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل شبکه بهداشت و درمان شهرستان گرمی
pezeshkan2016.1395@gmail.com

• سجاد حضی زاده

کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل شبکه بهداشت و درمان شهرستان گرمی

چکیده

ویروس چیکن گونیا یک آلفا ویروس انتقال یابنده از طریق پشه و متعلق به خانواده توگاویریده می‌باشد که اولین بار به وسیله Ross در سال ۱۹۵۳ از سرم یک انسان مبتلا به تب در طول یک بیماری همه گیر در منطقه Newala در کشور تانزانیا جدا شد. این ویروس عامل ایجاد یک بیماری تب دار است که با آرترالژی شدید و راش پوستی همراه می‌باشد. پس از انتقال، ویروس در پوست تکثیر شده و از طریق خون به سرعت در کبد، عضله، مفاصل، بافت‌های لنفاوی و مغز منتشر می‌گردد.

تشخیص آزمایشگاهی بیماری متکی به تشخیص ویروس در نمونه‌های اولیه و یا آنتی بادی‌های اختصاصی ویروس چیکن گونیا IgM و IgG می‌باشد. برای تشخیص، مراقبت، جداسازی و تعیین ژنوتیپ ویروس از آزمایش معمولی RT-PCR استفاده می‌کنند. از سایر روش‌های تشخیصی می‌توان RT-PCR کمی و روش SYBR Green I بر پایه RT-PCR و DANP- RTPCR را نام برد.

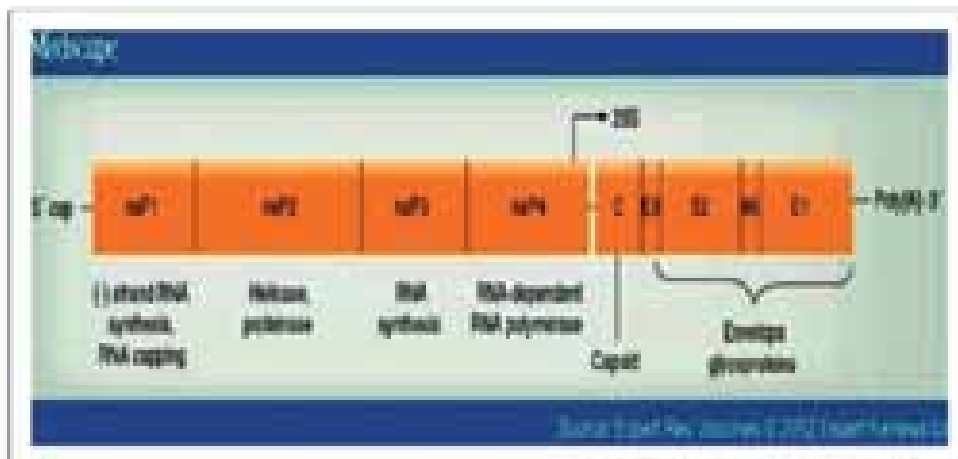
واژه‌های کلیدی: ویروس چیکن گونیا، آرترالژی، آلفاویروس، توگاویریده، اپیدمیولوژی، تشخیص آزمایشگاهی، RT-PCR، RT-PCR کمی، SYBR Green I، DANP- RTPCR

مقدمه

ویروس چیکن گونیا (Chikungunya virus=CHIKV) یک آلفاویروس انتقال یابنده از طریق پشه و متعلق به خانواده توگاویریده می‌باشد و عامل ایجاد یک بیماری تب دار است که با درد شدید مفصلی و راش پوستی همراه می‌باشد. Chikungunya در گویش ساکنین تانزانیا و موزامبیک که به زبان Bantu تکلم می‌کنند به معنی خم یا تا شده است و اشاره به وضعیت بیماری دارد که در اثر درد شدید مفاصل به حالت خمیده درآمده است.

مشخصات کلی ویروس چیکن گونیا

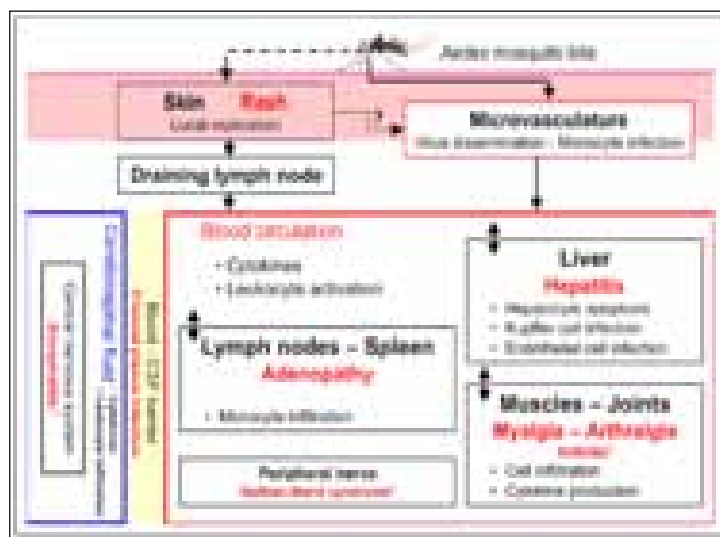
Chikungunya virus یک ویروس کوچک کروی دارای قطر حدود ۶۰ تا ۷۰ نانومتر، پوشش دار است که دارای RNA رشته‌ای مثبت می‌باشد. ژنوم آن در حدود ۱۲ کیلوبایت طول دارد و در انتهای 5' ژنوم دارای یک کلاهک و در انتهای 3' دارای یک دم پلی A می‌باشد. ساختمان ژنوم دارای دو قاب خواندن باز (ORF=open reading frame) بوده که دارای رمز برای دو پلی پروتئین ساختاری و غیر ساختاری می‌باشد که به وسیله پروتئازهای ویروسی و سلولی به ترتیب به ۴ پروتئین غیر ساختاری nsP1، nsP2، nsP3، nsP4 و ۵ پروتئین ساختاری E1، E2، E3، E6K، E1 و C از طریق ویروس و پروتئازهای سلولی شکسته می‌شود.



شکل ۱- ساختار ژنوم ویروس چیکن گونیا

راه‌های انتقال و چرخه بیماری ناشی از ویروس *Chikungunya virus* به وسیله پشه‌های کولیسینه منتقل می‌شود و می‌تواند به صورت متناوب بین مهره داران و بندپایان در جریان باشد. بندپایان در تمام مدت زندگی آلوده باقی می‌مانند. انتقال ویروس به انسان عمده‌اً از طریق پشه‌های گونه *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* و *Aedes polynesiensis* شایع‌ترین پشه‌ها در انتقال ویروس به انسان به شمار می‌روند با این حال در برخی موارد انتقال به وسیله *Culex* نیز گزارش شده است. سیکل *CHIKV* آفریقایی به صورت وحشی و انزوتیک است که به وسیله پشه‌هایی مثل *Aedes africanus* و *Aedes furcifer* که میمون‌های ساکن بالای درختان را نیش می‌زنند منتقل می‌شود و احتمالاً حیواناتی غیر از انسان از جمله میمون‌ها به عنوان میزبان مخزن مطرح می‌باشند. یک مطالعه به تازگی در هند نشان داده است که انتقال *CHIKV* به وسیله *Anopheles stephensi* نیز انجام می‌گیرد. مخازن عمومی برای *CHIKV* معمولاً میمون‌ها و سایر مهره داران هستند. نقش گاو و جوندگان در انتقال ویروس گزارش شده است. *CHIKV* معمولاً به صورت دوره‌ای انتقال می‌یابد و بیماری در فاصله زمانی ۳-۴ ساله ایجاد می‌گردد که احتمالاً به دلیل سیکل بیماری در میمون‌ها می‌باشد.

راه‌های انتقال و چرخه بیماری ناشی از ویروس *Chikungunya virus* به وسیله پشه‌های کولیسینه منتقل می‌شود و می‌تواند به صورت متناوب بین مهره داران و بندپایان در جریان باشد. بندپایان در تمام مدت زندگی آلوده باقی می‌مانند. انتقال ویروس به انسان عمده‌اً از طریق پشه‌های گونه *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* و *Aedes polynesiensis* شایع‌ترین پشه‌ها در انتقال ویروس به انسان به شمار می‌روند با این حال در برخی موارد انتقال به وسیله *Culex* نیز گزارش شده است. سیکل *CHIKV* آفریقایی به صورت وحشی و انزوتیک است که به وسیله پشه‌هایی مثل



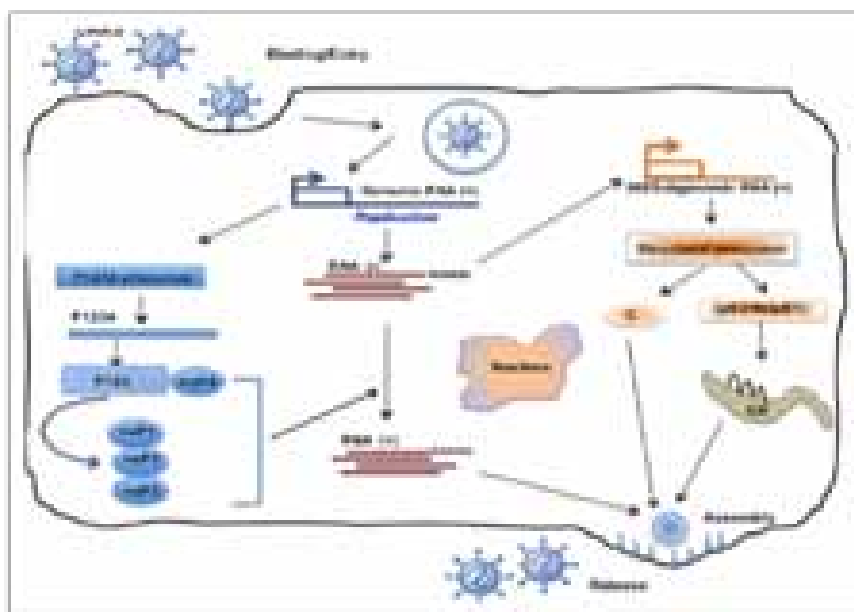
شکل ۲- راه‌های پخش ویروس چیکن گونیا و اندام‌های هدف



مکانیسم پاتوژنز ویروس

پس از انتقال، ویروس در پوست تکثیر شده و از طریق خون به کبد، عضله، مفاصل، بافت‌های لنفاوی و مغز منتشر می‌گردد. ویروس چیکن گونیا به سرعت در بدن پخش شده و سپس عفونت شروع می‌شود. پس از تزریق ویروس با گزش پشه‌ها ویروس مستقیماً وارد مویرگ‌های زیر جلدی شده و تعدادی هم در سلول‌های خاصی از پوست از جمله ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های آندوتلیال ایجاد عفونت می‌کنند. به نظر می‌رسد تکثیر

عفونت ویروسی به صورت موضعی محدود به همان محل بوده و احتمالاً به اندام‌های لنفاوی ثانویه نزدیک به محل تلقیح انتقال پیدا می‌کند. انتشار ویروس به صورت کامل همراه با رویدادهای پاتولوژیکی است. آرتريت واقعی به صورت یک رخداد نادر باقی می‌ماند (از ۲ تا ۱۰ درصد). رویدادهای پاتولوژیکی همراه با عفونت بافتی می‌باشد که اغلب در ارگان‌های لنفاوی تحت حاد است در حالی که در عضلات و مفاصل همراه با دوره‌های طولانی و در تعدادی از بیماران با آرتريت‌های پیش رونده همراه است.



شکل ۳- چرخه تکثیر ویروس چیکن گونیا

علائم بیماری ناشی از ویروس چیکن گونیا

علائم شامل تب شدید، لرز، سردرد، ترس از نور و بثورات جلدی یا راش‌های ماکولوپاپولار می‌باشد. به علاوه افراد آلوده‌تر بیشتر از درد شدید مفاصل شکایت دارند که اغلب ناتوان کننده و با لنفادنوپاتی اینگواینال دردناک هم گزارش شده است. مرحله عفونت حاد ناشی از CHIKV معمولاً طولانی بوده و از چند روز تا دو هفته می‌باشد با این حال درد مفاصل و یا درد عضلانی برای هفته‌ها یا ماه‌ها و یا حتی سال‌ها باقی می‌ماند. در برخی از بیماران حالت پیشرفته اتفاق افتاده و به سندرم و درد مفاصل مزمن تبدیل می‌شود. به طور معمول در طول مدت بیماری، مفاصل آسیب می‌بینند اما همیشه قسمتهایی از بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد که اغلب

اندامها از جمله دست‌ها، مچ پاها و پنجه‌ها هستند. میزان مرگ و میر پایین است (۰/۴ درصد) اما در کودکان کمتر از یک سال بالا می‌باشد (۲/۸٪) و در افراد سالمند مبتلا با بیماری‌های مزمن همراه است.

اپیدمیولوژی انتشار ویروس چیکن گونیا

تب چیکن گونیا اولین بار در سال ۱۹۵۲ از فلات Makonde در امتداد مرزهای بین تانزانیا و موزامبیک گزارش شد. ویروس چیکن گونیا اولین بار به وسیله Ross در سال ۱۹۵۳ از سرم یک انسان مبتلا به تب در طول یک بیماری همه‌گیر در منطقه Newala تانزانیا جدا شد. منشأ این ویروس احتمالاً از آفریقا است که سیکل وحشی آن باعث حفظ

ایالات متحده آمریکا شده است. این موارد به طور مستقیم با بازگشت مسافران از هند در ارتباط است و تحت تأثیر جزایر اقیانوس هند قرار گرفتند.

تشخیص آزمایشگاهی

۱- روش‌های سرولوژیکی

تشخیص آزمایشگاهی متکی به تشخیص ویروس در نمونه‌های اولیه و یا آنتی بادی‌های اختصاصی ویروس چیکن گونیا IgM و IgG می‌باشد. آنتی بادی این ویروس در بیماران بعد از مدت کوتاهی از بروز علائم تشخیص داده می‌شود. معمولاً برای IgM ۵ روز بعد از بروز علائم و برای IgG تنها چند روز بعد کافی می‌باشد. آنتی‌بادی‌های تجاری ایمونواسی و ارزیابی‌های ایمونوفلورسانس هم در دسترس می‌باشند.

مشکلات احتمالی در تفسیر سرولوژی نتایج

الف) احتمال منفی کاذب به دلیل اختلاط کرایوگلوبولینمیا ویروس CHIKV
ب) واکنش متقاطع با ویروس‌های مشابه کمپلکس که در جنگل‌ها است.

ج) دوام طولانی مدت آنتی بادی IgM ویروس پس از شروع بیماری برای ماه‌ها.

اکثر مواقع برای نشان دادن عفونت جدید CHIKV کافی است که همزمان یک نمونه از مرحله حاد و نمونه‌های جمع آوری شده حداقل ۳ هفته بعد از بیماری را بررسی نمایند.

۲- روش RT-PCR (Real-time reverse transcription-PCR)

برای تشخیص، مراقبت، جداسازی و تعیین ژنوتیپ ویروس از آزمایش معمولی RT-PCR استفاده می‌کنند. برای تشخیص RNA ویروس می‌توان آن را در نمونه‌های پلاسمای خون در هفته اول پس از شروع علائم که معمولاً سطح بسیار بالایی از ویروس در خون وجود دارد تشخیص داد. از نظر کمیت زمانی واقعی RT-PCR و کیفیت ویروس نیز پیشرفت‌هایی صورت گرفته است. این روش هم حساس و هم خاص بوده و برای تشخیص طیف وسیعی از غلظت‌های مختلف ویروس استفاده می‌شود. به علاوه این روش می‌تواند در مناطقی که ناقل ویروس *Aedes aegypti* و *Aedes albopictus* است در زمینه

ویروس در بین میمون‌های وحشی و پشه‌های جنگلی می‌باشد. چیکن گونیا متعاقب آن وارد آسیا شد و از انسان به انسان عمدتاً به وسیله *Aedes aegypti* و با میزان کمتر به وسیله *Aedes albopictus* از طریق چرخه انتقال شهری منتقل گردید. پس از تانزانیا ویروس چیکن گونیا باعث اپیدمی بین سال‌های ۱۹۶۰ تا ۱۹۹۰ در شرق آفریقا (اوگاندا)، زیمبابوه، در غرب آفریقا (سنگال) و در مرکز آفریقا (جمهوری مرکزی آفریقا)، جمهوری دموکراتیک کنگو و کامرون گردید. این ویروس همچنین از پرتغال و گونیه فیلیپین، مالزی، مایوت و جزایر Reunion از آسیا گزارش شد. اولین مدرک مربوط به اپیدمی در آسیا در سال ۱۹۵۸ گزارش شد. طغیان در آفریقا و آسیا غیر قابل پیش بینی بود که با فاصله ۷ الی ۲۰ سال بین دو اپیدمی متوالی دیده می‌شود. در هند تاریخچه طولانی وقوع اپیدمی در سال ۱۹۶۳-۱۹۶۲ در کلکته و در سال ۱۹۶۵ در چین تأیید شد. ورود چیکن گونیا در هند ناشناخته بود اگر چه دریا در کلکته و جاده‌های هوایی احتمالاً نقاط ورود ویروس می‌باشند. از میان شهرهای بزرگ متعدد در آسیای جنوب شرقی، بانکوک به عنوان یک محل فعال از نظر انتقال بیماری شناخته شده است. شیوع بیماری در کامبوج، ویتنام، لائوس و میانمار هم به صورت مستند گزارش شده است. در سال ۲۰۰۴ یک اپیدمی بزرگ از این ویروس به صورت متداول و به صورت چرخشی بین شرق، مرکز و جنوب آفریقا اتفاق افتاد که شروع آن از ساحل کنیا بوده و به دنبال آن در سال ۲۰۰۵ طغیان‌های بعدی در کومور، La Reunion و جزایر دیگر در جنوب غربی اقیانوس هند رسید. در جزیره Reunion به تنهایی تعداد ۲۲۶۰۰۰ مورد (۲۴٪ مجموعه کل جمعیت جزیره) اتفاق افتاد سپس یک اپیدمی مشابه در شبه قاره هند در ۲۰۰۶-۲۰۰۵ اتفاق افتاد که باعث بیماری در بیش از یک و نیم میلیون مورد شد. جالب توجه این است که در هنگام اپیدمی در Reunion ویروس ظاهراً جهش یافته بود. جهش A226V اجازه می‌دهد تا ویروس بهتر در *Aedes albopictus* که تنها ناقل موجود در این جزایر است سازگاری یابد. گونه‌های ویروسی با همان جهش که در هند شناسایی شده باعث طغیان در شمال شرقی ایتالیا به ویژه در تابستان سال ۲۰۰۷ شده است. گزارش‌های دیگری نیز در اروپا در انگلستان، بلژیک، آلمان، جمهوری چک، نروژ، اسپانیا و فرانسه و هنگ کنگ، کانادا، تایوان، سریلانکا و



