

DANG ATEŞİ

NAZAN TUNA

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Dang ateşi (DA), *Dengue* virüsü(DENV)'nün neden olduğu ve insanlara *Aedes cinsi* (*A.aegypti* ve *A. albopictus*) sivrisineklerle bulaşan, akut, epidemik, febril hastalıktır. DENV *Flaviviridae* ailesi, Flavivirüs cinsinde yer alan, zarflı, 40-50 nm. çapında sferik yapılı tek zincirli bir RNA virüsüdür. Virüsün DENV-1, DENV-2, DENV-3 ve DENV-4 olmak üzere dört farklı serotipi mevcuttur. DA dört DENV'den herhangi biriyle oluşabilmektedir. Sekonder enfeksiyon geliştiğinde primer enfeksiyona göre daha ciddi hastalık tablosu gözlenmektedir. Literatürde ülkemizde DA tanısı almış bir olgu bildirimine rastlanmamıştır. DA genelde bir seyahat hastalığı olarak bildirilir. Seroepidemiolojik çalışmalar Türkiye'de DENV varlığına işaret etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997'de DENV enfeksiyonunu semptomlarına göre DA, Dang hemorajik ateşi(DHA) ve Dang şok sendromu(DŞS) olmak üzere üç katogoride sınıflamıştır. DENV enfeksiyonunun kliniği febril faz, kritik faz ve iyileşme fazı şeklinde seyreder. DSÖ'nün 1997 yılındaki sınıflanmasına göre DHA ve DŞS üç fazda seyrederken, DA'de febril ve konvelasan faz vardır fakat kritik faz yoktur. Çoğu DENV enfeksiyonu hafif seyirlidir. DA'de nonspesifik semptomlar vardır. Ciddi hastalık tablosunun gözlendiği DHA ve DŞS DENV enfeksiyonlarının %1'inden azında gözlenir. Artan kapiller permeabiliteden dolayı plazma sızması ve kanama DHA'nin karakteristik özelliğidir. DHA'de ateş, baş ağrısı, retroorbital ağrı, myalji, artralji, döküntü, hemorajik bulgular yanında şoka gidiş, organ boşluklarında sıvı birikimi, plevral effüzyon ve asit vardır. Hastalığın ilk haftasında viral nükleik asit veya viral antijen nonstriktürel protein 1 (NS-1) RT-PCR ile tespit edilebilir. Hastalığın başlangıcından dört gün sonra serumda IgM tespit edilir. Akut ve konvelasan fazda IgM titresindeki dört kat artış akut DENV enfeksiyon tanısını koydurur. DENV enfeksiyonundan korunmada üç önemli yaklaşım; sineklerle savaş, kişisel korunma yöntemleri ve aşılama. DENV virüsüne karşı direkt etkili antiviral tedavi yoktur. Tedavi yönetiminde esas olan destek tedavisidir ki hedef yeterli intravasküler volümü sağlamaktır. DENV enfeksiyonunun ülkemizde de görülebilme olasılığını gözönünde bulundurarak özellikle ateş ve seyahat öyküsü olan hastalara yaklaşırken DA'ni aklımıza getirmeliyiz.

GİRİŞ

Dang ateşi (DA), *Dengue* virüs(DENV)'nün dört serotipinden herhangi birinin neden olduğu, insanlara *Aedes cinsi* (*A.aegypti* ve *A. albopictus*) sivrisineklerle bulaşan, akut, epidemik, febril hastalıktır. DENV *Flaviviridae* ailesi, Flavivirüs cinsinde yer alan, zarflı, 40-50 nm çapında sferik yapıya tek zincirli bir RNA virüsüdür. Virüsün DENV-1, DENV-2, DENV-3 ve DENV-4 olmak üzere dört farklı serotipi mevcuttur(1). Viral RNA kapsid (C), membran (M) ve zarf (E) olmak üzere üç adet yapısal protein ve ayrıca yedi adet yapısal olmayan protein (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ve NS5) kodlamaktadır(2). DENV'in herhangi bir serotipi ile enfeksiyon geliştiğinde kişide bu serotipe karşı bağışıklık gelişir. Serotipler arasında çapraz koruyucu bağışıklık yoktur; dolayısıyla bir kişi bilinen dört serotiple de ayrı ayrı DA geçirebilir (3). DA dört serotipten herhangi biriyle oluşabilmektedir. Sekonder enfeksiyonda ciddi hastalık tablosu primer enfeksiyondan daha sık gözlenmektedir(1).

VİROLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde 2.5 milyar insan dang enfeksiyonu riski altındadır. Bunların yaklaşık bir milyara yakını Güneydoğu Asya, Pasifik ve Amerika kıtasında tropikal ve subtropikal bölgenin kırsalında yaşamaktadır. Dünyada her yıl yaklaşık 50-100 milyon insanın DENV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir(1,4). DA enfeksiyonu daha ziyade bir seyahat hastalığı olarak bildirilir. Bu nedenle genellikle seyahata gidilen ülkelerden taşınan importe dang olgularının insidansı değerlendirilmektedir.

Türkiye'ye komşu Ortadoğu ülkelerinde DENV virüsünün 1 ve 2 serotipleri bulunmaktadır. Literatür tarandığında ülkemizde DA tanısı almış bir yerli olgu bildirimine rastlanmamıştır. Ancak seroepidemiolojik çalışmalar Türkiye'de DENV varlığına işaret etmektedir(6). 1980 yılında Serter'in Ege bölgesinde yaptığı çalışmada %12.6 oranında DENV seropozitifliği tespit edilmiştir. 2010 yılında, Ergünay ve arkadaşları Orta ve Kuzey Anadolu Bölgesi'nden (Ankara, Konya, Eskişehir ve Zonguldak) 2435 kan bağışçısında yaptıkları çalışmada; Ankara ve Konya illerinde sporadik olarak DENV ile karşılaşıldığını ve predominant serotipin DENV-2 olduğuna işaret etmişlerdir(3,5,6). Bu iki seroepidemiolojik araştırma, ülkemizde yerel olguların da olabileceğini göstermektedir. Türkiye'de DA'nın vektörü olan *A.albopictus*'un varlığı henüz bilimsel olarak gösterilememişse de iklim, nem, yükseklik gibi kriterler göz önünde bulundurularak yapılan risk haritalandırmalarında ülkemizde *A.albopictus*'un

bulunabileceğine dair Avrupa Hastalıklardan Koruma ve Kontrol Merkezi (ECDC) çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalar, DENV enfeksiyonunun ülkemizde potansiyel risk olabileceğini düşündürmektedir (3,7).

DA tropikal ve subtropikal ülkelerde tüm yaş gruplarını etkileyen asemptomatik hastalıktan yaşam tehdit eden şok sendromuna kadar geniş yelpazede hastalık tablosu oluşturur(1,8).

DENV'i insana bulaştıran *A.aegypti* ve *A.albopictus*, sulak alanlara ve insanların yaşadığı çevrelere adapte olmuştur. Bu sivrinekler temiz su kaynaklarını tercih ettiğinden evlere su basması, kanalizasyon boruları gibi yerler bu tür sineklerin yaşaması için ideal ortamlardır ve bu nedenle salgınlarda kentsel yayılım gözlenebilmektedir. Sivrisinekler, viremik dönemdeki enfekte bireyleri (hastalığın başlamasından 12 saat önce-başladıktan 72 saat sonra) ısırırlarsa enfekte olurlar ve 8-14 günlük bir kuluçka döneminin ardından yeni ısırıkları insanlara etkeni bulaştırırlar. Sivrisinek, hayatı boyunca enfekte kalabilir (muhtemelen 1-3 ay) (9). Virüsün transfüzyonla, transplantasyonla ve transplasental geçişi oldukça nadir görülür; ancak buzdolabında saklanan insan kanı haftalarca bulaştırıcı özelliğini koruyabilir. Hastalık daha çok çocukluk çağında görülmektedir. Hastalık ciddi bir klinik tablo oluşturduğu için DENV biyolojik silah olabilecek etkenler listesinde de yer almaktadır(3).

Viral replikasyon basamakları şunlardır: 1.Hücre yüzeyine tutunma 2.Hücreye giriş 3.Viral protein translasyonu 4.Viral RNA genomunun replikasyonu 5.Virüsün enkapsidasyonu 6.Hücreden salınma.

Viremi semptomlar başlamadan 6-12 saat önce ateşin düşmeye başlaması ile görülür. DENV enfeksiyonunun klerensinde hem doğal hem de adaptif immün yanıt rol oynar. DA'nin şiddeti DENV'e spesifik T lenfosit yanıtı ile ilişkilidir(10).

FİZYOPATOLOJİ

Artan kapiller permeabiliteden dolayı damarlardan sızıntı ve kanama hastalığın temel patolojisidir. Endotel disfonksiyonu kapiller permeabiliteyi artırır. Plazma sızması DHA'nin karakteristik özelliğidir fakat DA'de olmaz. Elektron mikroskopta endotel sıkı bağlantı bölgesinde(tight junction) genişlemeler gözlenmiştir. Akut enfeksiyon sırasında serumda tespit edilebilen soluble NS1 proteininin, endotel hücrelerine bağlandığı, toll-like reseptör 4

sinyaliyle hücreleri aktive ettiği ve antikor bağlanması ve kompleman aktivasyonu için bir hedef olarak görev yaptığı bildirilmiştir(10).

DENV enfekte ettiği hücre fonksiyonlarına indirekt yolla da etkili olabilmektedir. DENV enfeksiyonunda histolojik çalışmalarda kapillerlerde çok az yapısal harabiyet gözlenmiştir. Artmış kapiller permeabilite geçicidir, kalıcı patoloji yoktur(11). Çoğu araştırmacı dolaşımdaki bazı faktörlerin kapiller permeabilite artışını geçici indüklediği hipotezine odaklanmıştır. DHA'nde serumda yüksek TNF-alpha, IL-8, IFN-gamma, IL-2 ve serbest vasküler endotelial growth faktör(VEGF) tespit edilmiştir. Çalışmalarda DHA serumda C3 ve C5 seviyelerinde azalma, anafilatoksin, C3a ve C5a seviyelerinde yükselme ile ilişkili bulunmuştur(12).

Lökopeni, trombositopeni ve kanama bulguları DENV enfeksiyonunda tipik hematolojik bulgulardır. Lökopeni, DA ve DHA'nin herikisinde de aynı seviyede gözlenir. Kemik iliğinde de DENV'in direkt etkili olduğu düşünülmektedir.

DENV enfeksiyonunda karaciğer enzimleri orta derecede yükselmektedir. Fatal enfeksiyonda karaciğerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile hepatosellüler nekroz ve *councilman* cisimcikleri gözlenmiştir. Benzer bulgular sarı hummada da gözlenmiştir. DENV'in invitro şartlarda insan hepatoma hücrelerini enfekte ettiği ve apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. İmmun mekanizma ile hepatosit harabiyeti potansiyel alternatif mekanizmadır(13). DENV enfeksiyonunda ensafalopati nadiren rapor edilmektedir. Beyin beyin dokusunda DENV tespit edilmiştir(14).

SINIFLAMA

DSÖ 1997'de DA'yi semptomlarına göre 3 katogoride sınıflamıştır(1,15):

1.Dang Ateşi : Akut, ateşli hastalık tablosudur. Ateş ve aşağıdaki belirtilerden iki veya daha fazla bulgunun olması olarak tanımlanmıştır; Baş ağrısı, retroorbital ağrı, myalji, artralji, döküntü, hemorajik bulgular(örn;pöteşi, purpura, burun kanaması, hematemez, melena, dış eti kanaması) .

2.Dang Hemorajik Ateşi: DA bulgularının şiddetli olması, şok potansiyelinin olması hastalığın en spesifik bulgularıdır. Şiddetli kapiller sızma nedeniyle intravasküler volüm kaybı, plevral effüzyon, asit ve hemokonsantrasyon (Bazal hematokrit değerinde \geq %20 artış) gözlenir.

3.Dang Şok Sendromu: Hipotansiyon ya da düşük nabız basıncı vardır. Kapiller sızma dolaşım kollapsına yol açar. DŞS, DHA kriterlerinden dört ya da daha fazlasına ek olarak aşağıdaki dolaşım yetmezliği bulgularının varlığı olarak tanımlanmıştır;

1.Hızlı zayıf nabız

2.Nabız basıncının daralması

3.Huzursuzluk

4.Soğuk ve nemli deri

DSÖ Tarafından 2009 yılında Revize Edilen Yeni Vaka Tanımları(8):

Uyarı veren semptomu olmayan dang enfeksiyonu: Endemik bölgede olmak veya bu bölgeye seyahat etmiş olmak ve ateş ile birlikte aşağıdaki bulgulardan iki ya da daha fazlasının olması:

1.Bulantı/kusma, 2.Döküntü, 3.Baş ağrısı, 4.Göz ağrısı, 5.Kas ve eklem ağrısı, 6.Lökopeni,7. Pozitif turnike testi

Uyarı veren semptomu olan dang enfeksiyonu: Yukarıdaki kriterlere ek olarak; Abdominal ağrı ve hassasiyet, persistan kusma, vücut boşluklarında sıvı birikmesi, asit, plevral effüzyon, mukozal kanamalar, letarji, huzursuzluk, hepatomegali (karaciğerde >2 cm büyüme), yüksek hematokrit, hızla azalan trombosit sayısı gibi bulgulardan en az birisinin olması

Ciddi seyirli dang enfeksiyonu: DENV enfeksiyonu belirtileriyle birlikte aşağıdakilerden en az birinin olması: 1.Ciddi kapiller sızmaya bağlı şok, solunum sıkıntısı ve akciğer ödemi 2.Şiddetli kanama bulguları 3.Şiddetli organ tutulumu bulguları olması AST ve ALT >1000 U/L 4.Bilinç durumunda bozulma 5.Organ yetmezliği (8).

Hastalığın Şiddetini Etkileyen Faktörler

Çoğu enfeksiyon hafif seyirli olup semptomlar nonspesifiktir. Ciddi hastalık tablosunun gözlemlendiği DHA ve DŞS, DENV enfeksiyonlarının % 1'inden azında gözlenir. Hastalık şiddetini belirleyen faktörler şunlardır:

1.**Viral faktörler:** DENV 2 serotipi ciddi enfeksiyon için en yüksek riske sahiptir.

2.**Sekonder enfeksiyon:** Daha önce DENV'e maruz kalmış olduktan sonra diğer bir serotip DENV ile gelişen sekonder enfeksiyonda ciddi hastalık riski yüksektir.

3.**Yaş:** DHA gelişme riski yaşla azalmaktadır. Endemik bölgelerde mortalite riski infantlarda en yüksektir(6-12 ay arası). Sekonder DENV2 enfeksiyon gelişme riski 4-40 yaşlar arasında benzerdir.

4.**Beslenme durumu:** Diğer enfeksiyonların aksine DHA ve DŞS malnütrisyonlu çocuklarda daha az rapor edilmiştir.

5.**Genetik faktörler:**Küba ve Haiti'de DHF beyazlarda siyahlardan daha sık gözlenmiştir(10).

KLİNİK ÖZELLİKLER:

DA ani başlangıçlı akut ateşli bir hastalıktır. İnkubasyon süresi 3-14 gündür. Semptomlar sinek ısırığından 4-7 gün sonra gelişir(1). Erişkinlerde klinik belirtiler aşikarken, çocuklarda asemptomatiktir ya da hafiftir (16). DENV enfeksiyonunun kliniği febril faz, kritik faz ve iyileşme fazı şeklinde seyrederek. DSÖ'nün 1997 yılındaki sınıflamasına göre DHA ve DŞS üç fazda seyrederken DA'de febril ve konvelasan faz vardır, kritik faz yoktur(1,8).

Febril Faz: Ani yükselen ateşle karakterizedir(Ateş >38.5 C). Yüksek ateşe şiddetli baş ağrısı, kusma, gözlerin arkasında şiddetli ağrı, eklem, kas ağrıları, geçici maküler döküntüler ve hafif kanamalar(örneğin burun ya da diş etlerinde kanama, deride ekimoz oluşumu gibi) eşlik eder. Febril fazda çocuklarda ateş daha yüksek seyrederken diğer semptomlar daha az gözlenir. Febril faz 3-7 gün sürer ve çoğu hasta komplikasyonsuz iyileşir. Baş ağrısı, göz ağrısı ve eklem ağrısı %60-70 oranında gözlenir. Döküntü yaklaşık %50 vakada gözlenir ve daha çok sekonder enfeksiyonda vardır. Ateş yüksekliğinden 2-5 gün sonra oluşur. Maküler ya da makülopapüler döküntü yüzde, toraksta, karında ve extremitelerde. Döküntü kaşıntılı olabilir. Ek olarak gastrointestinal sistem semptomları ve solunum sistem

semptomları eşlik edebilir. Hemorajik belirtilerin şiddeti değişir; majör deri ve /veya mukoza kanamaları(gastrointestinal ya da vaginal) olabilir. Çocuklarda ciddi kanamalar nadirdir eğer saptanmışsa şok gelişme riski yüksektir. Fizik muayenede konjonktival kanamalar, farenkste eritem, lenfadenopati ve hepatomegali saptanabilir. Yüzde ödem, pöteşi gözlenebilir. Bifazik ateş vakaların %5'inde tanımlanmıştır. Bu hastalarda ateş 1-2 gün sonra tekrar yükselir. İkinci febril faz 1-2 gün sürer. Bu fazda lökopeni trombositopeni sık rastlanır. AST seviyeleri sıklıkla yükselir (Normal üst sınırın 2-5 katı kadar yükselir). Nadiren on katı kadar yükselme olur. Klinisyen hastalığın 3-7.gününde kapiller sızma belirtilerini gözleyebilir. Persistan kusma, artan şiddette karın ağrısı, hassas büyük karaciğer, yüksek hematokrit seviyesi (bazaldeki değerin \geq %20 olması), trombosit seviyesinde hızlı azalma, plevral effüzyon ya da asit gelişimi, mukozal kanamalar, letarji, huzursuzluk gibi belirtiler olur(1).

Kritik Faz: Ateşin düşmeye başladığı hastalığın 2-7. günü arasında hastaların az bir kısmında gözlenen sistemik kapiller sızma sendromu ile karakterize kanama, şok ve organ yetmezliğiyle karakterizedir. Kritik faz 24-48 saat sürer. Bu dönem dikkatli takip ve tedavi edilmelidir bir kez hipotansiyon gelişirse sistolik basınç hızla düşer ve irreversibl şok gelişebilir. Hemorajik belirtiler febril fazda ya da kritik fazda gözlenir. Kapiller sızma belirtileri ultrasonografi ile en erken ateş başlangıcından üç gün sonra saptanabilir. Plevral effüzyon asitten daha yaygın görülür. Orta ve şiddetli trombositopeni kritik fazda yaygın olarak saptanır. Nadiren trombosit sayısı $20.000 /\text{mm}^3$ altına düşer. aPTT de geçici artış, fibrinogen seviyesinde azalma sık görülür.

Konvelesan faz: Vasküler permeabilitede değişikliğine bağlı semptomlarda hızlı iyileşme başlar. Konvelesan dönemde kapiller sızmada azalma ve hemorajilerde çözülme, vital bulgulara stabilleşme, vücut boşluklarında biriken sıvının resorpsiyonu gözlenir. Bunun yanında bu dönemde döküntü ortaya çıkabilir (kaşıntılı eritematöz erupsiyonlar). Döküntü 1-5 gün sürer(1).

Ek semptomlar: DENV enfeksiyonunda karaciğer yetmezliği, santral sinir sistemi tutulumu, myokardiyal disfonksiyon, akut böbrek yetmezliği(ABY) gözlenebilir. Karaciğer yetmezliğinin nedeni virüsün direkt etkisinden çok uzamış hipoperfüzyon ve hipoksidir. Bazı vakalarda nadiren akut batını taklit eden tablo gözlenmiştir. %1 oranında ensefalopati, nöbet geçirme ve kalıcı nörolojik sekeller tanımlanmıştır. Ateş, başağrısı ve letarji DENV enfeksiyonunun

karakteristik özelliklerindedir. Böyle vakalarda BOS'da serolojik testler, kültür ve PCR tanıyı destekler. DENV ile ilişkili diğer nörolojik sendromlar; akut motor güçsüzlük, mononöropati, polinöropati, Guillain Barre sendromu ve transvers myelittir. DENV enfeksiyonunda kardiyovasküler bulgulardan myokardiyal yetmezlik, aritmi, nadiren fulminant myokardit tanımlanmıştır. Brezilya'da yapılan, 81 hastayı içeren bir çalışmada vakaların %15'inde troponin seviyeleri ve B tipi natriüretik peptid düzeyleri yüksek bulunmuştur(17). 181 DENV enfeksiyonlu çocuk hastada yapılan bir başka çalışmada kapiller sızma şiddeti ile korele geçici sol ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır(18). Myokardit vakalarının otopsisinde kardiyomyositlerde dikkate değer oranda DENV antijeni tespit edilmişti(17). Akut böbrek yetmezliği (ABY) %3 oranında rapor edilmiştir. Şok, rabdomyoliz, glomerulonefrit, akut tübüler nekroz ABY gelişimine neden olmaktadır(19).

Şüpheli vakalarda son iki hafta içinde DENV enfeksiyonun endemik olduğu ülkelere seyahat ve ayrıca salgın durumunda olası vakanın kesin vaka ile teması sorgulanmalıdır. Avrupa İmporte Viral Hastalıkların Tanı Ağı (European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases; ENIVD) kriterlerine göre DA olgu tanımları şu şekildedir(20):

VAKA TANIMI

a) Şüpheli olgu: Ani başlangıçlı ateşin olduğu bir akut hastalıkla karakterize ve baş ağrısı, retroorbital ağrı, kas ağrısı, eklem ağrısı, deri döküntüleri, kanama bulguları, lökopeni bulgularından birine sahip olmak ile hastalığın başlangıcından iki hafta önce endemik ülkelerde bulunmuş olmak.

b) Muhtemel olgu: Yukarıdaki kriterlere ilave olarak; pozitif IgM serolojisi (akut veya konvelasan dönem) veya aynı yerde aynı zamanda konfirme edilmiş DA olgusu olması.

c) Konfirme olgu: Hastanın şu laboratuvar tanılarından birisiyle (iki ayrı serumda dört katlık titre artışı (IgM veya IgG); serum veya dokudan virüs izolasyonu; serum, doku, veya BOS'da RT-PCR ile DENV nükleik asitinin saptanması ve viral antijenin saptanması) doğrulanmış olması.

TANI

DENV enfeksiyonu tanısında klinisyenin bu hastalıktan şüphe duyarak hastaya yaklaşımı önemlidir. DENV insidansının yüksek olduğu bölgelerde yüksek ateş ve tipik klinik bulguları

olan hastalarda DENV enfeksiyonunu ayırıcı tanıda düşünmek gereklidir. DA'nin tüm klinik kriterlerinin saptanması yüksek pozitif prediktif değere sahiptir(21). Erken dönemde sadece klinik bulgularla dang, zika, chikungunya enfeksiyonları birbirinden ayırt edilemez(1).

LABORATUVAR TANI

Laboratuvar tanısı serumda virüs komponentlerinin tespiti yada indirekt olarak serolojik yöntemlerle konur. Her bir yöntemin sensitivitesi hastalığın fazına göre değişmektedir. Hastalığın ilk haftasında viral nükleik asit veya viral antijen nonstriktürel protein 1(NS-1) RT-PCR ile tespit edilebilir. Primer enfeksiyonda NS-1 RT-PCR testinin sensitivitesi %90'ın üzerindedir. Sekonder enfeksiyonda düşük sensitiviteye (%60-80) sahiptir (22). Viral nükleik asit veya antijen testi yüksek spesifiteye sahip olmasına karşın işgücü ve maliyeti yüksektir. Serolojik testler kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetlidir fakat düşük spesifiteye sahiptir. Hastalığın başlangıcından 4 gün sonra serumda IgM tespit edilebilir(1). Akut ve konvelasan fazda (akut fazdan 10-14 gün sonra) IgM titresindeki 4 kat artış akut dang enfeksiyon tanısını koydurur. İlk 7 günden sonra IgG titreleri artmaya başlar. Seroloji (ELISA-IgM için) çift serum örneği varsa; akut faz örneğinde IgM negatif iken konvelasan faz örneğinde IgM pozitif bulunursa "kesin tanı" koydurur. Tek bir örnek alındıysa; 5. günden sonra alınmış bir serum örneğinde pozitif sonuç "olası tanı" bulgusudur (IgM, akut DENV enfeksiyonu vakalarında \geq 3 ay pozitif kalır). Seroloji (ELISA- IgG için) akut ve konvelasan faz serum örneklerinde 4 kat titre artışı "kesin tanı" bulgusudur(23).

DENV proteini doku örneklerinde immunohistokimyasal boyalarla gösterilebilir(1). Karaciğer dokusu virüsü boyalarla göstermek için uygun dokudur fakat nadiren biyopsi endikasyonu vardır. Bu metot genelde postmortem tanıda kullanılır. Kültürle virüs izole edilebilir, fakat bu doğrulama yöntemi olarak tercih edilmez.

Endemik bölgelerde DA olgularının erken ve hızlı tanısında, ticari olarak bulunan, ELISA veya immünokromatografik yöntemlere dayalı "antijen tarama testleri"nin kullanımı önerilmektedir. Bu testlerin duyarlılığı hastalığın başlangıcından sonraki üçüncü günden sonra alınmasında,

sekonder enfeksiyonlarda, serotip 2 ve 4 olduğunda ve ciddi dang enfeksiyonu durumlarında azalmaktadır(3).

Real Time-PCR pozitifliği “kesin tanı” koydurur.

AYIRICI TANI

DENV enfeksiyonunun diğer hemorajik ateşlerle ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Ebola virüs, Marburg virüs, Lassa virüs, Sarı Humma Virüsü, Kırım-Kongo hemorajik ateşi, Hantavirüs ve Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Virüs (SFTSV) enfeksiyonu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Epidemiyolojik maruziyet öyküsü ile birlikte PCR ya da serolojik testlerle birbirinden ayırtedilebilir.

Chikungunya virüs enfeksiyonu: İki virüs de aynı vektör tarafından bulaşır, benzer semptomlara ve bulgulara neden olan hastalıklardır. Çalışmalarda iki hastalık kıyaslandığında eklem ağrıları chikungunya’lı hastalarda daha sıktır. Lökopeni ve abdominal ağrı her ikisinde de sıktır. Eklem şişliği chikungunya için spesifiktir, kanama ve trombositopeni relatif olarak DENV enfeksiyonunda daha sık gözlenir. PCR ve serolojik testlerle tanı koyulur(24).

Zika virüs enfeksiyonu: DENV enfeksiyonu ve Zika virüs enfeksiyonu aynı vektörle bulaşır ve benzer semptomlara sahiptir. DENV enfeksiyonunun aksine Zika virüs enfeksiyonunda daha yaygın konjonktivit vardır. Zika, chikungunya ve dang virüs koenfeksiyonu tanımlanmıştır. Zika virüs tanısı de RT-PCR veya serolojik testlerle konur(25).

DA için riskli bölgeler: Afrika, Hindistan, Güneydoğu Asya ve Çin, Orta Doğu, Karayip (Porto Riko dahil) Orta ve Güney Amerika ve Avustralya, Orta ve Güney Pasifik bölgelerine seyahat etmek veya bu bölgelerde yaşıyor olmak DA riskini artırır(23).

KORUNMA

DENV enfeksiyonundan korunmada üç önemli yaklaşım vardır:

1. Sineklerle savaş 2.Kişisel korunma yöntemleri 3.Aşılama.

Sineklerle savaş etkilidir fakat zordur. Sineklerin çoğaldığı su birikinti alanlarının kontrol altına alınması, azaltılması ve larvaların beslendiği su birikintilerinin azaltılması önemlidir. İnsektisit kullanımı salgınlarda çok etkili olmasa da, uzun süreli kullanımda *A. aegypti* cinsi

sineklerde azalma gözleendiği bildirilmektedir. Yeni bir strateji *Bacterium Wolbachia* ile enfekte edilmiş sineklerde DENV geçişinde azalma gözlenmiştir. Sineklerin yaşam sürelerini kısaltır, viral replikasyonu inhibe ederek etkisini gösterir(26).

Aşılama

DENV aşılı hastalıktan tam koruma sağlamayabilir. Aşılı bireylerde de hastalık görülebilir. Serotiplerinden biriyle geçirilen enfeksiyon sonrası aynı tip DENV ile enfeksiyona karşı uzun süreli koruma sağlanırken, diğer üç tip DENV'e karşı da kısa süreli immunité ve çapraz koruma sağlanır. Dengvaxia olarak adlandırılan canlı tetravalan rekombinant aşı, CYD-TDV , Latin Amerika ve Güney Asya gibi birkaç endemik ülkede lisans almıştır. Aşının etkinliği DENV-3 ve DENV-4 'e karşı yaklaşık %75, DENV-1 'de %50 ve DENV-2'de%35-42 dir. Aşının etkinliği 2-5 yaş arası çocuklarda düşüktür(%34-36). DENV seroprevalansının yüksek olduğu (\geq %70) bölgelerde bu aşının kullanımı önerilmektedir. Seroprevelansın %50'den az olduğu bölgelerde aşı kullanımı önerilmez. Düşük immunojenik etkili aşı ile aşılama sonrası wild tip virüs ile maruziyet sonrası şiddetli DENV enfeksiyonu gelişme riskinin artacağı konusu tartışmalıdır(26).

Endemik bölgelere seyahat edenlerde primer yaklaşım Aedes cinsi sineklere maruziyetten kaçınmaktır. Bu sinekler özellikle şehirlerde ev etrafında ve içinde bulunurlar. Sabahın erken saatleri ve gün içinde en aktif oldukları saatlerdir(27).

TEDAVİ

DENV'e karşı direkt etkili antiviral tedavi yoktur. Tedavi yönetiminde esas olan destek tedavidir ki, hedef yeterli intravasküler volümü sağlamaktır. DSÖ tarafından 2009'da tedavi rehberi yayınlandı(2009). Daha sonra Güneydoğu Asya Bölge Ofisi (SEARO) tarafından 2011'de diğer bir rehber yayınlandı. Bu rehberler arasında farklılıklar vardır(26,28). En büyük belirsizlik sıvı tedavisi başlama ve hastaneye yatış kriterleri konusunda olmuştur.

DA olan hastalar dikkatli değerlendirilmeli ve en uygun bakım ünitesine alınmalıdır. Şiddetli hastalığa progrese olan vakalarda erken tanı önemlidir çünkü şiddetli enfeksiyonda agresif yaklaşılmalıdır. Ateş asetaminofenle kontrol altına alınmalıdır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, aspirin bazlı ilaçlar kanama riskini artırdıkları için kullanılmamalıdır. 1999'dan beri

Tayland Bangkok Queen Sirikit National Institute for Child Health tarafından hastaneye kabulde kullanılan kriterler şunlardır(29,30):

Hastaneye yatış endikasyonları: Şok, lökopeni(<500/mm³) ve/veya trombositopeni(<PLT: 100.000 /mm³), riskli hasta grupları(çocuklar, yaşlı hastalar, gebeler, ek hastalığı olanlar), şiddetli kanama (burun kanaması, hematemez, melena, hematüri, aşırı menstrual kanama), bilinç değişikliği, klinik seyirde kötüleşme ya da ateş düşmesiyle iyileşme olmaması.

Hastaneye yatış için major kriterler: Kan basıncı<90/60 mmHg, hemotokrit düzeyinde %50'den daha çok artış olması, trombosit sayısının <50,000/mm³ olması, pöteşiden başka diğer kanama bulgularının da varlığıdır.

Singapur çalışmasına göre ilave kriterler şunlardır: Nabız >100/dk, şiddetli karın ağrısı, persistan kusma, komorbiditesi olan yaşlı hastalar(26,31).

Günümüzde küreselleşme, ulaşım ve seyahat olanaklarının artması seyahatle ilişkili hastalıkların önemini artırmaktadır. Ateş, baş ağrısı, retroorbital ağrı, kas ve eklem ağrıları ve döküntü şikayeti, kanama bulguları ve endemik yerlere ziyaret öyküsü olan hastalara DA enfeksiyonu şüphesiyle yaklaşmalı, ülkemizde de bu enfeksiyonun görülebilme olasılığı olduğu hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Thomas SJ, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Kalayanarooj S . Dengue virus infection: Clinical manifestations and diagnosis. Up to date : Nov 2017. | This topic last updated: May 18, 2017.
2. Guzman MG, Harris E. Dengue. Lancet 2015; 385:453.
3. Uyar Y, Aktaş E, Çağlayık DY, Ergönül Ö, Yüce A. An Imported Dengue Fever Case in Turkey and Review of the Literature. Mikrobiyol Bul 2013; 47(1): 173-180.
4. World Health Organization. Report of the meeting of the Scientific Working Group on Dengue. 2006, Geneva. Erişim: http://www.who.int/tdr/publications/documents/swg_dengue_2.pdf

5. Serter D. Present status of arbovirus sero-epidemiology in the Aegean region of Turkey. *Zbl Bakt* 1980 (S9): 155-61.
6. Ergünay K, Saygan MB, Aydoğan S ve ark. Orta/Kuzey Anadolu Bölgesi kan donörlerinde Dengue virusu ve sarı humma virusu seropozitifliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(3): 415-24.
7. European Center for Diseases and Prevention Control Technical Report. Development of *Aedes albopictus* risk maps. May 2009, ECDC, Stockholm. Erişim: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0905_TER_Development_of_Aedes_AlboPictus_Risk_Maps.pdf
8. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, New edition. WHO: Geneva 2009. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf?ua=1> (Accessed on December 07, 2016).
9. Thomas SJ. Dengue virus infection: Epidemiology. Nov 2017. | This topic last updated: May 18, 2017.
10. Alan L Rothman. Dengue virus infection: Pathogenesis. Dec 2017. | This topic last updated: May 12, 2016.
11. Bhamarapavati N, Tuchinda P, Boonyapaknavik V. Pathology of Thailand haemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Ann Trop Med Parasitol* 1967; 61:500.
12. Srikiatkachorn A, Green S. Markers of dengue disease severity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 338:67.
13. Marianneau P, Cardona A, Edelman L, et al. Dengue virus replication in human hepatoma cells activates NF-kappaB which in turn induces apoptotic cell death. *J Virol* 1997; 71:3244.
14. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000; 355:1053.

15. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd edition. WHO, Geneva 1997. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41988/1/9241545003_eng.pdf (Accessed on December 07, 2016).
16. Endy TP, Chunsuttiwat S, Nisalak A, et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol* 2002; 156:40.
17. Miranda CH, Borges Mde C, Matsuno AK, et al. Evaluation of cardiac involvement during dengue viral infection. *Clin Infect Dis* 2013; 57:812.
18. Kirawittaya T, Yoon IK, Wichit S, et al. Evaluation of Cardiac Involvement in Children with Dengue by Serial Echocardiographic Studies. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9:e0003943.
19. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80:651.
20. European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases (ENIVD). Dengue viral hemorrhagic fever. Erişim: http://www.enivd.de/FS/fs_encdiseases.htm
21. Kalayanarooj S, Chansiriwongs V, Nimmannitya S. Dengue patients at the Children's Hospital, Bangkok: 1995-1999 review. *Dengue Bulletin* 2002; 26:33.
22. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4.
23. Dengue Hemorajik Ateşi; Dengue şok Sendromu ICD-10 A90, A91 Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi. mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/ums/D/Dengue-atesi.pdf

24. Taraphdar D, Sarkar A, Mukhopadhyay BB, Chatterjee S. A comparative study of clinical features between monotypic and dual infection cases with Chikungunya virus and dengue virus in West Bengal, India. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86:720.
25. 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.
26. Stephen J Thomas, Alan L Rothman, Anon Srikiatkachorn, Siripen Kalayanarooj. Dengue virus infection: Prevention and treatment Up to date. Dec 2017. | This topic last updated: Mar 16, 2017.
27. Halstead SB. Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world. XI. Dengue. *Rev Infect Dis* 1984; 6:251.
28. WHO Regional Office for Southeast Asia. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded version. SEARO Technical Publication Series, New Delhi 2011.
29. Kalayanarooj S. The Southeast Asia Regional Office (WHO) Guidelines for Clinical Management of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. In: *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*, 2nd ed, Gubler DG, Ooi EE, Vasudeva S, Farrar J (Eds), CAB International, Oxfordshire, UK 2014.
30. Clinical Practice Guidelines of Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever Management for Asian Economic Community, Kalayanarooj S, Vangveeravong M, Vatcharasaeevee V (Eds), Bangkok Medical Publisher, Bangkok 2014.
31. Leo YS, Gan VC, Ng EL, et al. Utility of warning signs in guiding admission and predicting severe disease in adult dengue. *BMC Infect Dis* 2013; 13:498.

Doç.Dr.Nazan Tuna

e-mail: tunanazan@hotmail.com, Tel No:0532 6888377