



DANG VİRÜS ENFEKSİYONU

Prof. Dr. Ayşe Batırel

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Sunum planı

- Arbovirüsler
- Virüs - Vektör
- Tarihçe
- Epidemiyoloji
- DENV Enfeksiyonu Sınıflandırma
- Klinik formlar
- Tanı
- Tedavi
- Korunma



Arbovirüs: Arthropod-borne virus

Togaviridae

- Chikungunya V

Flaviviridae

- Sarı Humma
- **Dang Virus**
- Zika Virus
- Batı Nil V.

Bunyaviridae

- KKKA
- Tatarcık Humması
- Hantavirus

Filoviridae

- Ebola Virus

Dengue Virus Serotipleri :

DENV1 - DENV2 - DENV3 - DENV4

TABLE 322-1 Important and Representative Zoonotic Pathogens of Humans

VECTOR		AGENT FAMILY	AGENT	DISEASE
Arthropod	Mosquito	Bunyaviridae	La Crosse encephalitis virus, California encephalitis virus	Encephalitis
			Rift Valley fever virus	Hemorrhagic fever
		Flaviviridae	Japanese encephalitis virus, St. Louis encephalitis virus, West Nile virus	Encephalitis
			<u>Dengue virus</u> , yellow fever virus, Zika virus	Hemorrhagic fever

DANG

- ŞEn önemli ve en hızlı büyüyen **sivrisinek kaynaklı** viral enfeksiyonlardan
- Klinik belirti veren ikincil enfeksiyonların %2-4' ü şiddetli enfeksiyon → potansiyel ölümcül sonuçları: **önemli bir halk sağlığı sorunu** ş
- **Tropikal ve subtropikal** iklimlerde, çoğunlukla **kentsel ve yarı kentsel alanlarda hiperendemik** ş
- **Küresel insidansı** son yıllarda katlanarak **arttı** ve her yıl tahminen ~ 400 milyon yeni enfeksiyon
 - 96 milyon semptomatik enfeksiyon
- Ateşle dönen yolcularda : %7-45 etken

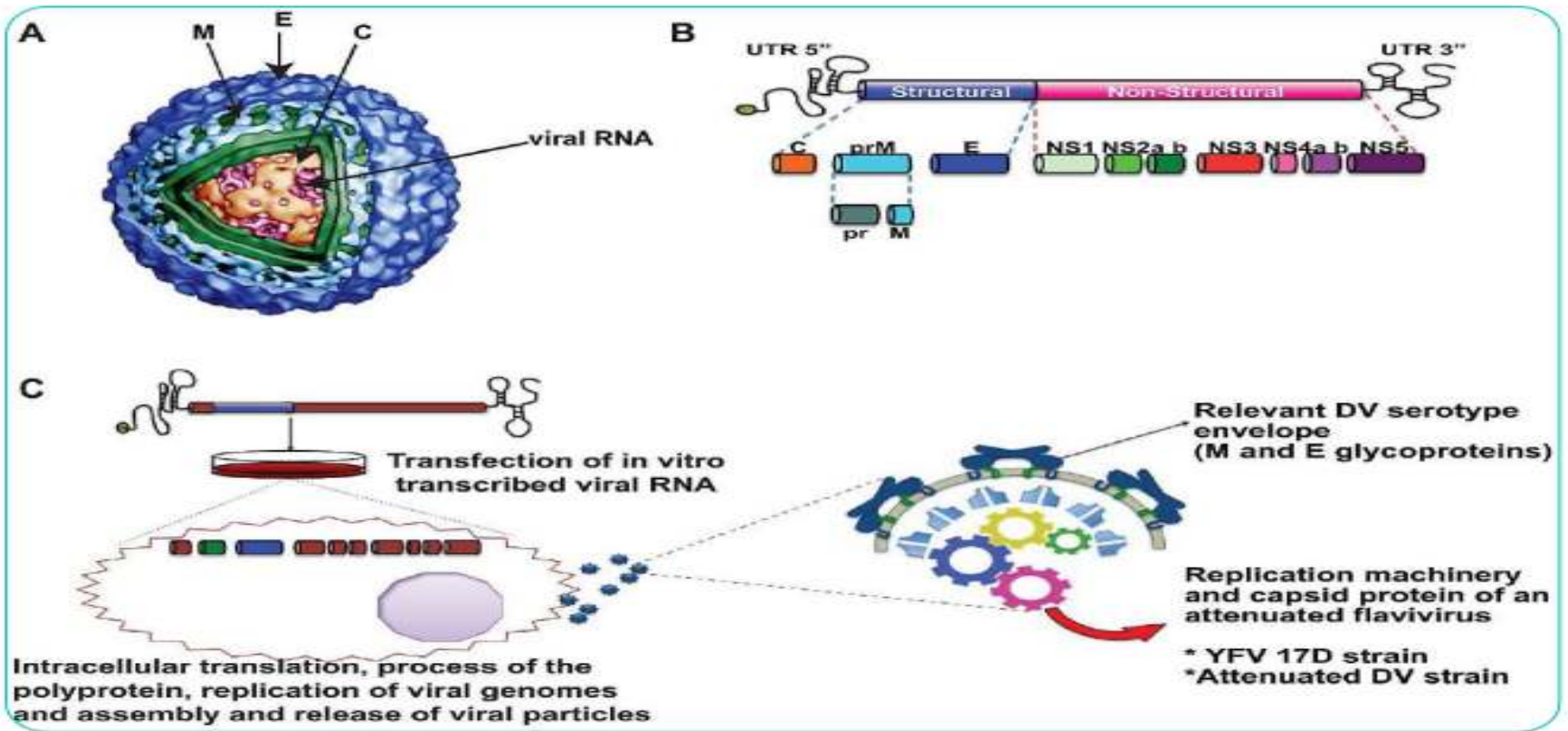
Asemptomatik
İnfeksiyon

Çoklu Organ
Disfonksiyonu

DENV - VİROLOJİ

- 10.700 bazlı küçük, küresel, tek sarmallı, **zarflı RNA virüsü**
- *Flaviviridae* ailesinden **Flavivirus** cinsi ş
- Üç yapısal protein (C, prM, E)
- Yedi yapısal olmayan protein (**NS1**, NS2A ve B, NS3, NS4A ve B, NS5)
- **Dört serotip** – DENV1 - DENV4 ş
- Virüsün mutasyonları nedeniyle, enfeksiyonun şiddeti değişir. ş
- Her serotip ile enfeksiyon, sadece o **serotipe özgü ömür boyu bağışıklık** sağlar.
- Sadece insanlarda hastalık (**İnsan-sivrisinek-insan döngüsü**)

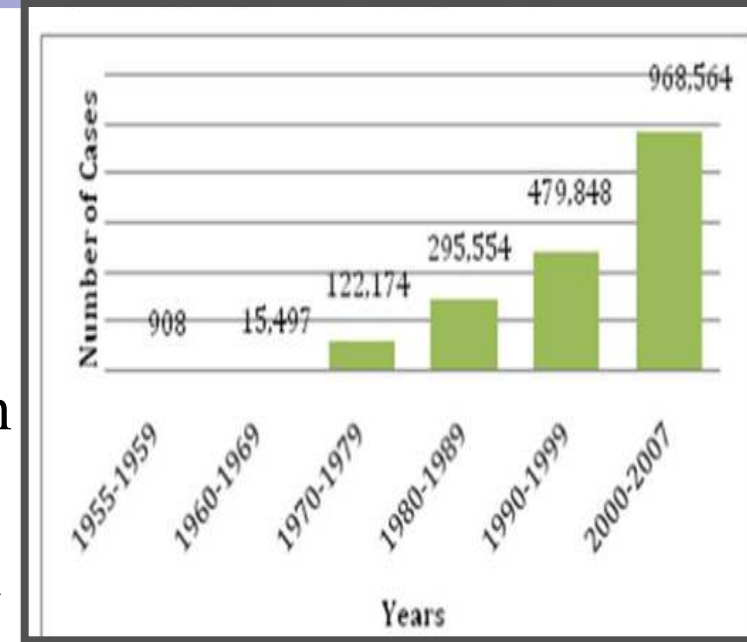
DENV - VIROLOJİ



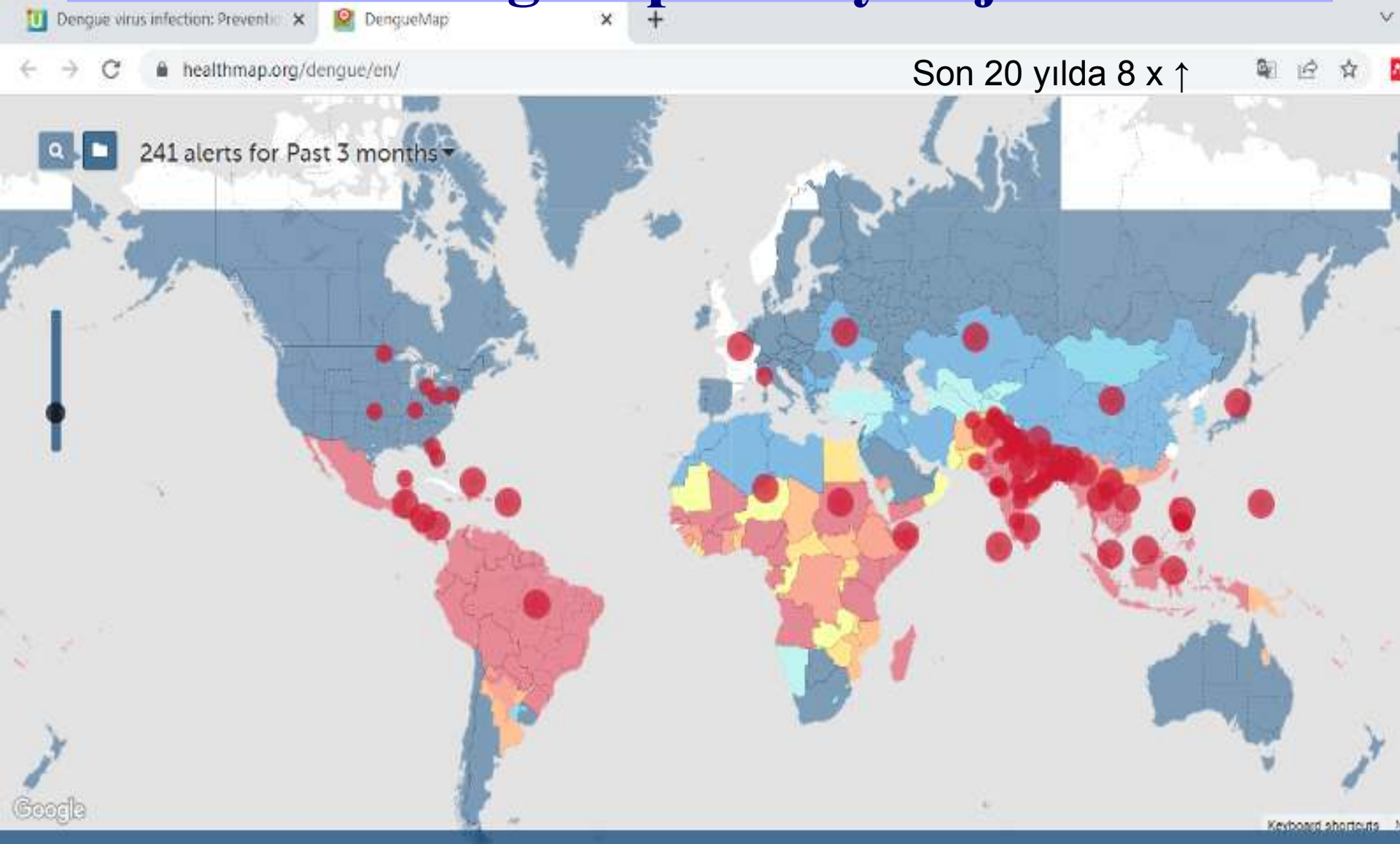
- A. DENV viryonları, üç yapısal protein içeren zarflıdır
- B. Dang humması genomu, üç yapısal ve yedi yapısal olmayan proteini kodlar
- C. Kimerik DENV aşısı yaklaşımının şeması

Tarihçe

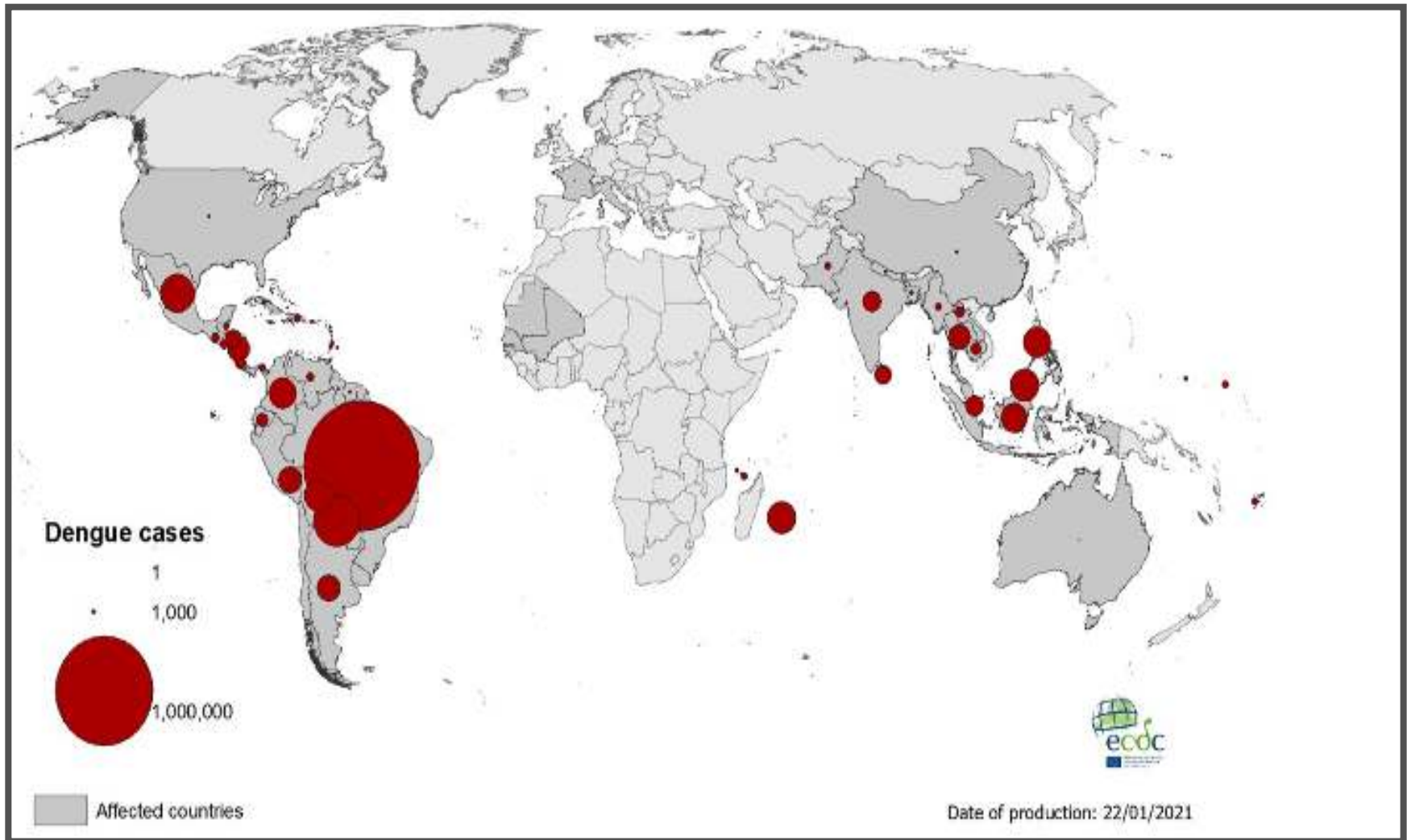
- 1907 - İlk tanımlanmış (Sarı hummadan sonra 2. viral enf. Hst)
- Asya, Afrika, Amerika ve Avrupa' dan olgu bildirimleri
- 1953 – Filipinler: ilk ağır klinik formu
- 1981 - Güney Amerika' da **Dang Hemorajik Ateşi** ve **Dang Şok Sendromu**: DEN-1 serotipi ile primer enfeksiyon sonrası DENV-2 serotip ile sekonder enfeksiyon
- 2000' den sonra olgu sayılarında artış (Latin Amerika, Afrika)
 - **Küresel ısınma, artan seyahatler, insektisid direnci ...**
- 20. yüzyılda Amerika, Pasifik Adaları ve Güneydoğu Asya' da salgınlar



Dang - Epidemiyoloji



Dengue Map



Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*

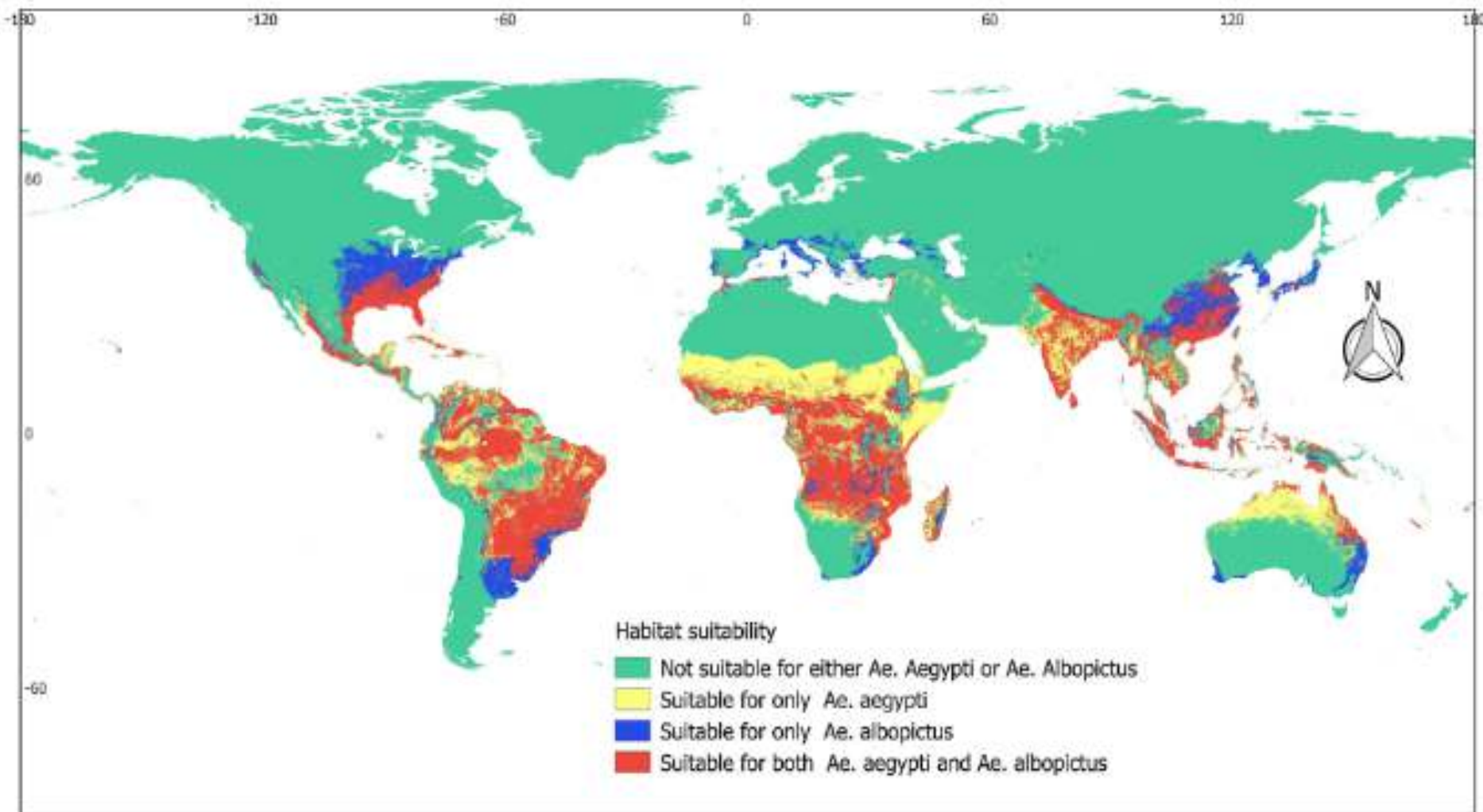


Figure 1. Global predicted habitat suitability of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*.

Dang Ateşi – Epidemiyoloji - TR

- ŐÜlkemizde **henüz yerli olgu görülmemiřtir.**Ő
- Seyahatin çok kolaylaştığı günümüzde DENV enfeksiyonları gibi hastalıkların ülkemizde de görülebileceği unutulmamalı Ő
- **Seroprevalans çalışmalarında** ülkemizin farklı illerinde DENV seropozitifliği: Ő
 - 1980 - Serter ve ark.: Ege' de **%12,6** seropoziflik ,DENV-1 baskın serotip Ő
 - 2010 - Ergünay ve ark.; Ankara, Konya, Eskiřehir, Zonguldak sporadik , DENV- 2 baskın serotip
 - 21/2435 (**%0.9**) DENV IgG:+, 2/21 IgM:+Ő
 - 2014 – Tezcan ve ark.: Mersin
 - 153/920 (**%17**) DENV IgG:+, 8/920 (**%0.9**) DENV IgM:+,

Serter D. Zbl Bakt S, 1980; (9):155-61.

Ergünay K, et al. Mikrobiyol Bul. 2010 Jul;44(3):415-24.

Tezcan S, et al. Mikrobiyol Bul. 2014 Oct;48(4):606-17.

Dang Ateşi – İmporte Olgular

Olgu Sunumu/Case Report

Mikrobiyol Bul 2019;53(3):348-353/doi: 10.5578/mb.68050

Geliş Tarihi (Received): 01.07.2019 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted):

Sri Lanka ve Malezya

Seyahat İlişkili Ateş ve Döküntü: İki Dengue Ateşi Olgusu

Travel Related Fever and Rash: Two Cases of Dengue

Oğuz KARABAY¹, Ertuğrul GÜÇLÜ¹, Adem ŞİMŞEK¹, Hüseyin Doğuş OKAN¹, Azize
Yasemin COŞGUN², Dilek MENEMENLİOĞLU²

Olgu Sunumu/Case Report

Mikrobiyol Bul 2013; 47(1): 173-180

Yurt Dışı Kaynaklı Bir Dang Ateşi Olgusu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

An Imported Dengue Fever Case in Turkey and
Review of the Literature

Hindistan

Yavuz UYAR¹, Eray AKTAŞ², Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK³, Önder ERGÖNÜL⁴, Ayşe YÜCE²

A travel-related infection case associated with
virus Nijerya

[Gamze Şanlıdağ](#) and [Oğuz Resat Sipahi](#) [View all authors and affiliations](#)

Fundus Findings in Dengue Fever: A Case Report

Berna Şahan, Sinan Tatlıpınar, Deniz Marangoz, Ferda Çiftçi
Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İstanbul, Turkey

Tayland

Karabay O, et al. Mikrobiyol Bul. 2019;53(3):348-353.

Uyar Y, et al. Mikrobiyol Bul. 2013;47(1):173-180


Şanlıdağ G, et al. Trop Doct. **2021 Oct**;51(4):606-607.

Şahan B, et al. Turk J Ophthalmol. 2015 Oct;45(5):223-225.

Dang Ateşi – İmporte Olgular



Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) 240–245

Contents lists available at ScienceDirect

 **ELSEVIER**

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

 **CMI**
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION
ESCMID 

Narrative review

Emerging souvenirs—clinical presentation of the returning traveller with imported arbovirus infections in Europe

I. Eckerle ^{1,*}, V.T. Briciu ², Ö. Ergönül ³, M. Lupşe ², A. Papa ⁴, A. Radulescu ², S. Tsiodras ⁵, C. Tsitou ⁶, C. Drosten ⁷, V.R. Nussenblatt ⁸, C.B. Reusken ⁹, L.A. Sigfrid ¹⁰, N.J. Beeching ¹¹

- Kasım 2017, 24 y Fransız, 9 ay Kamboçya’ da kalmış
- Ateşin 5.gününde THSK’ na numune:
 - IFA - DENV IgM ve IgG: pozitif
 - Multipleks PCR: pozitif
- 12 günde iyileşmiş, 14 günde lab N

The first fatal dengue virus infection case in Turkey: Autopsy findings

Bülent Değirmenci¹, Taner Akar^{2}, Sait Özsoy³, Mehtap Özdemir¹, Bora Özdemir¹, Birol Demirel²*

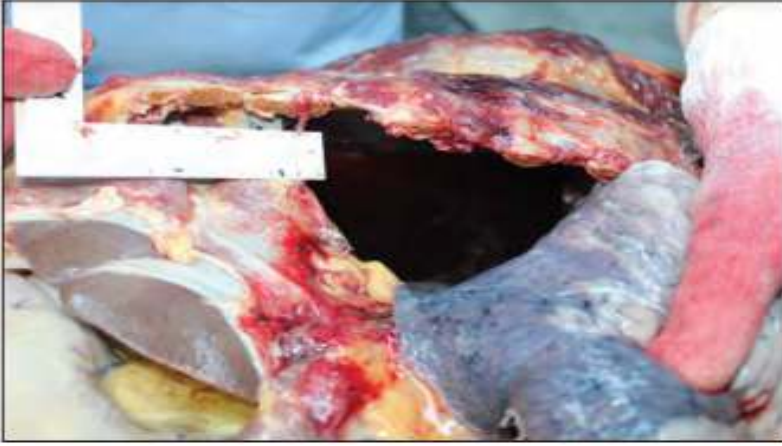


Figure 2. Sero-haemorrhagic fluid in the right chest cavity (1900 mL).

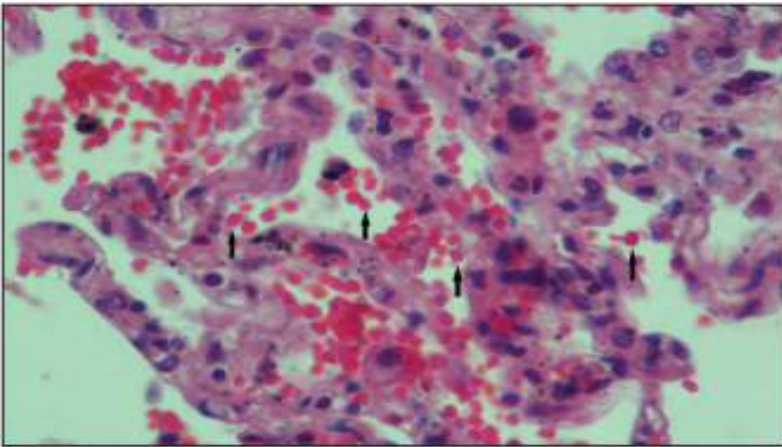


Figure 3. Microphotograph showing pulmonary haemorrhage (400X, H&E).

- 65 yaşında Tayland vatandaşı erkek
- Yaygın deri döküntüleri
- Sağ göğüs, sol göğüs ve perikardiyal boşluklarda 1900 ml, 1700 ml ve 80 ml sero-hemorajik sıvı
- Akciğer kesitlerinde hemorajik sıvı
- Mesocolon transversumda kanama

Vektör - Bulaşma



- *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* en bilinen, (*A. polynesiensis*) vektörlerdir .ş
 - **Gündüz** beslenirler, ömürboyu (1-4 hft) enfekte kalır.
- İnsanların yaşam alanlarına iyi uyum sağlarlar.
- Yapay ortamlara da yumurta bırakır ve larva üretirler.
- Dang, **enfekte bir dişi sivrisinek ısırığı yoluyla insandan insana** bulaşır .ş

Vektör-dışı yolla bulaşma:

- **Nozokomiyal bulaşma:** Kan ürünleri (viremik donörler asemptomatik olabilir), DKAY, mukokütanöz maruziyet
- **Vertikal bulaşma:** Doğuma yakın dönemde viremik anneden birkaç olgu
 - Anne sütüyle???: Virüs sütte gösterilmiş, olgu bildirimini yok

Aedes aegypti



<https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti>

<https://www.cdc.gov/mosquitoes/about/life-cycles/aedes.html>

Aedes aegypti

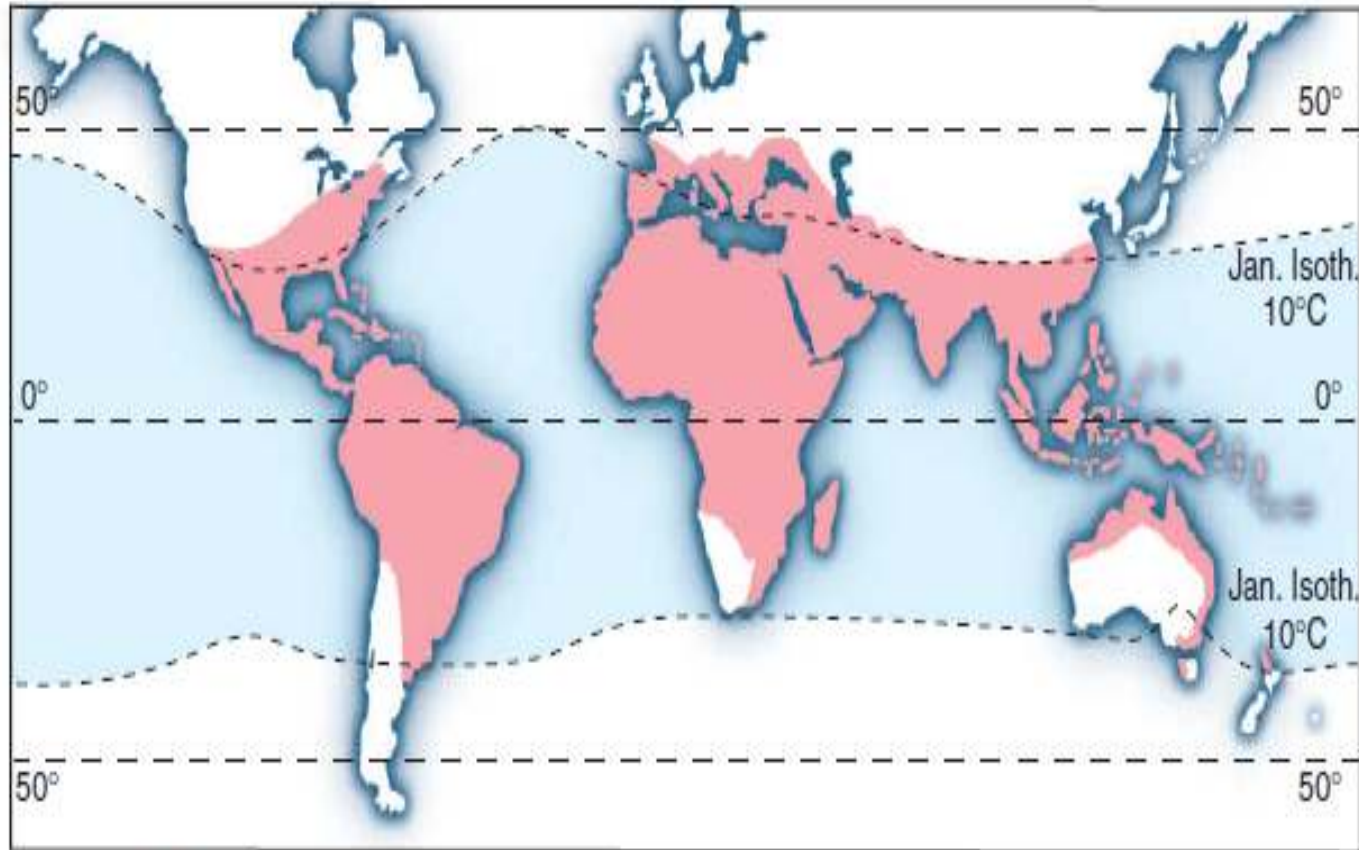


FIG. 153.2 Approximate actual and potential distribution of *Aedes aegypti*. The band between the 10°C isotherms represents potential distribution. (From World Health Organization. Technical Guide for Diagnosis, Treatment, Surveillance, Prevention, and Control of Dengue Haemorrhagic Fever. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1997.)

The Asian tiger mosquito: *Aedes albopictus*

PLOS ONE

Aedes albopictus in Kosovo: First record



Fig 2. First specimen of *Aedes albopictus* caught in Zhur st.1, date 23.07.2020 (photo: N. Muja-Bajraktari).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264300.g002>

- Soğuğa daha dayanıklı

- Bulaştırıcılık olasılığı düşük

Muja-Bajraktari N, et al. (2022) The Asian tiger mosquito *Aedes albopictus* (Skuse) in Kosovo: First record. PLoS ONE 17(3): e0264300

Vektörlerin üreme alanları



Fig 1. Examples of traps operating at several mosquito collection sites. Ovitrap in: a Vlashnje (Tyrecentres); b Zhur st.1 (Privat residence garden); c Prizren (Privat residence garden); d Vërmicë (Restaurant veranda); e Odour-baited adult traps (BG-Sentinel) Vermice (Restaurant garden); f Zhur st.1 (Resident garden); g Prizren (Resident garden). Catching with aspirator: h Vlashnje (Tyrecentres). Adults resting in: i Prizren (on the human body); j Zhur (Plastic bottle); k Vlashnje (Inside the tire, resting on the surface water); l Zhur st.1 (first specimen of *Aedes albopictus* caught while landing on human body).

Muja-Bajraktari N, et al. (2022) The Asian tiger mosquito *Aedes albopictus* (Skuse) in Kosovo: First record. PLoS ONE 17(3): e0264300

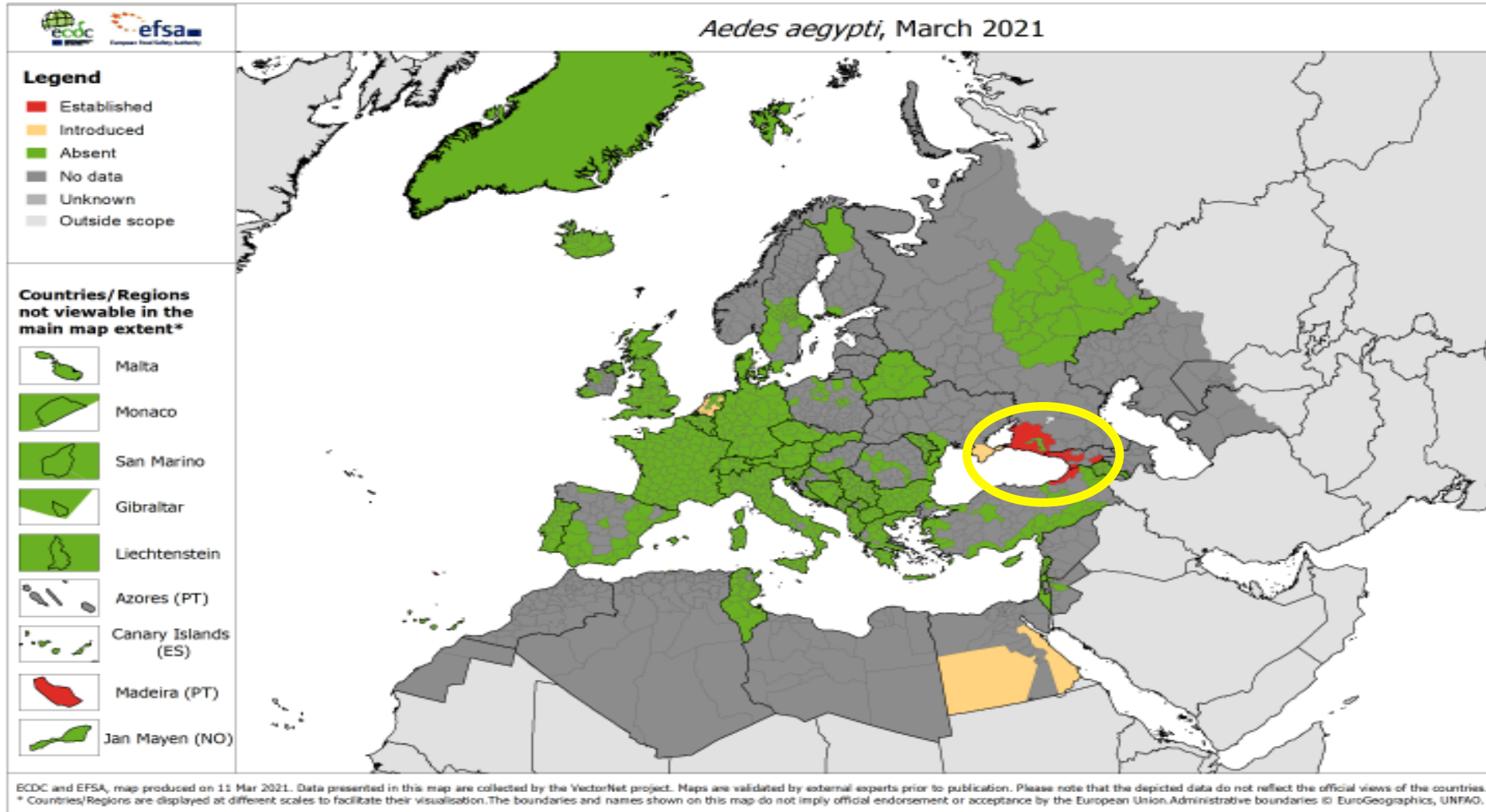
DENV İletim Döngüleri

- **Orman / enzoonotik döngü** – Yağmur ormanlarında Aedes sivrisinekleri ve primatlar ş
- **Kırsal / endemik döngü** – bulaşmanın kontrol altına alındığı küçük köylerde veya adalarda meydana gelir. Zamanla gelişen sürü bağışıklığı ile virüs ortadan kalkar.
- **şKentsel / salgın / endemik döngü** – tropik bölgelerdeki geniş kentsel alanlarda, çoklu serotipli periyodik salgınlar

DENV BULAŞMA TÜRLERİ

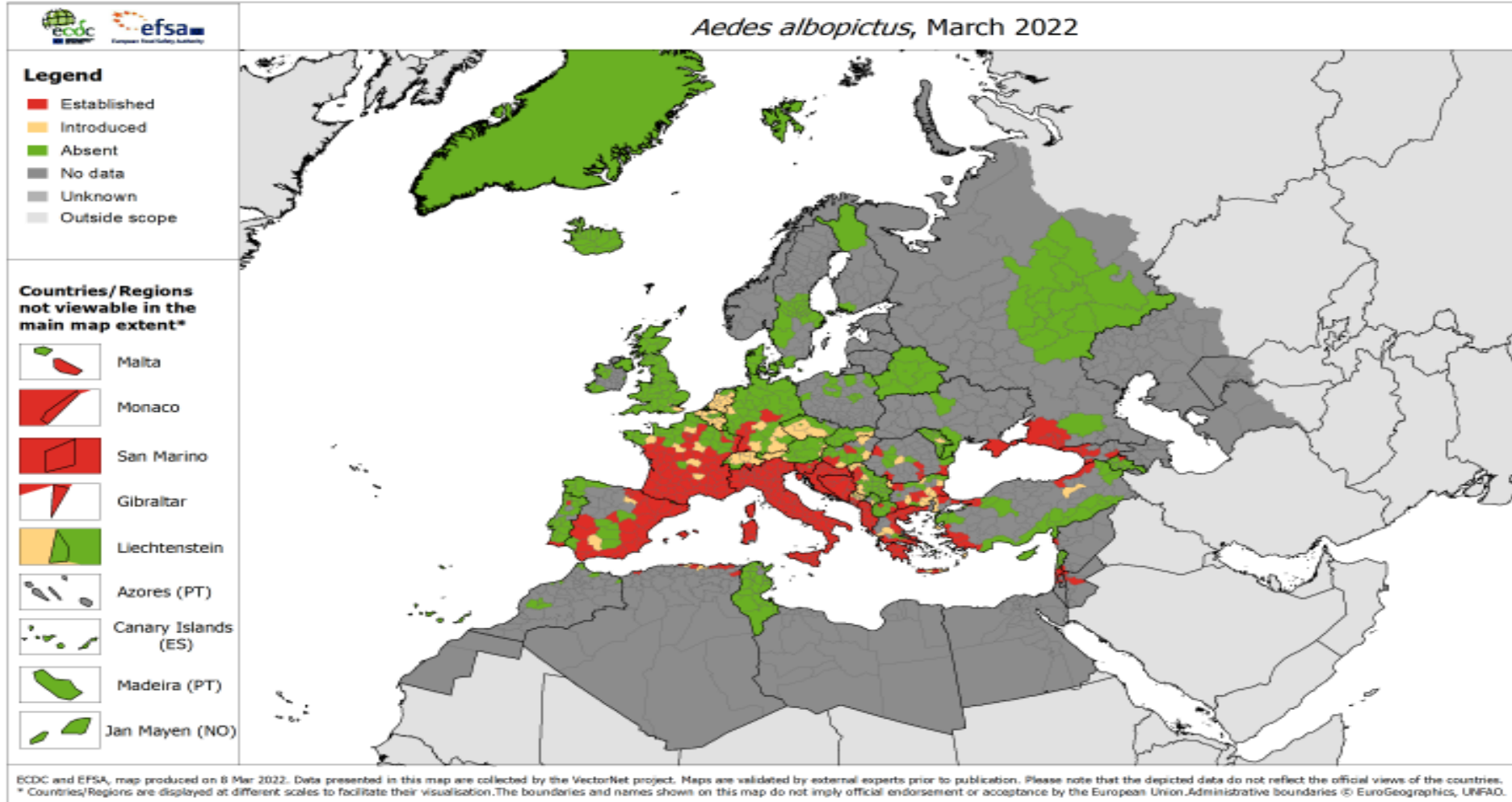
- **Epidemik Dang:** Duyarlı bireylerde **tek virüsle enfeksiyon** insidansı: %25-50, toplum bağışıklığı, iklim değişikliği, sivrisinek kontrolü ile epidemi sonlanabilir.
- **Hiperendemik Dang:** Aynı bölgede **farklı DENV serotiplerinin sürekli dolaşımı**, yıl boyu vektör sivrisinek varlığı, küçük coğrafi ölçekte çoklu epidemiler...
 - Global DENV enfeksiyonu olgularının çoğunluğu
 - **DHF** oluşumu için majör faktör !

Avrupa' da Vektör Dağılımı: *Aedes aegypti*



<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-march-2021>

Avrupa' da Vektör Dağılımı: *Aedes albopictus*



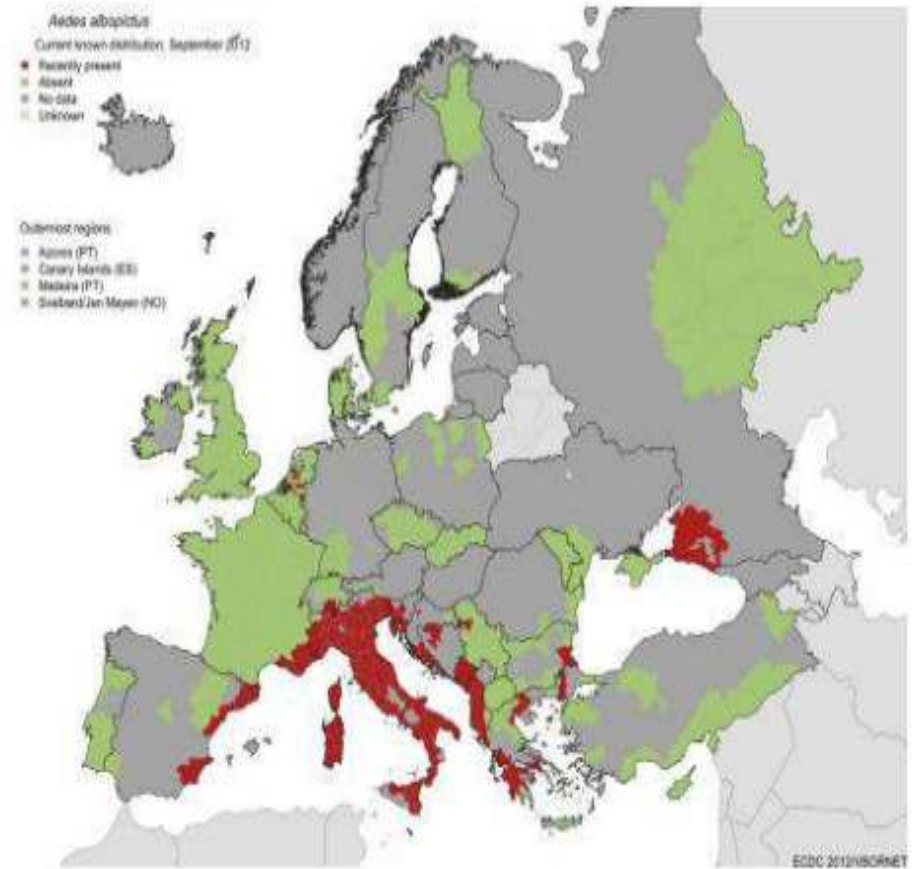
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-march-2022>

Avrupa' da Vektör Dağılımı

Aedes aegypti



Aedes albopictus



Tomasello, Danilo, and Patricia Schlagenhauf. "Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012." *Travel medicine and infectious disease* 11.5 (2013): 274-284.

Türkiye' de Vektör Dağılımı

- **1996** - Eren ve ark. : **Ankara'** da 2095 sivrisinek:
 - 17 (%0.01): *A.aegypti*
- **2019** - Akıner ve ark.: **Karadeniz** bölgesinde 791 sivrisinek:
 - 62 (%8): *A.aegypti*
 - 709 (%90): *A.albopictus*
- **2021** – Şakacı ve ark.: **Kocaeli'** de 477 sivrisinek :
 - 12 dişi *A.albopictus*

Türkiye' de Vektör Dağılımı

A. aegypti
and
A. albopictus

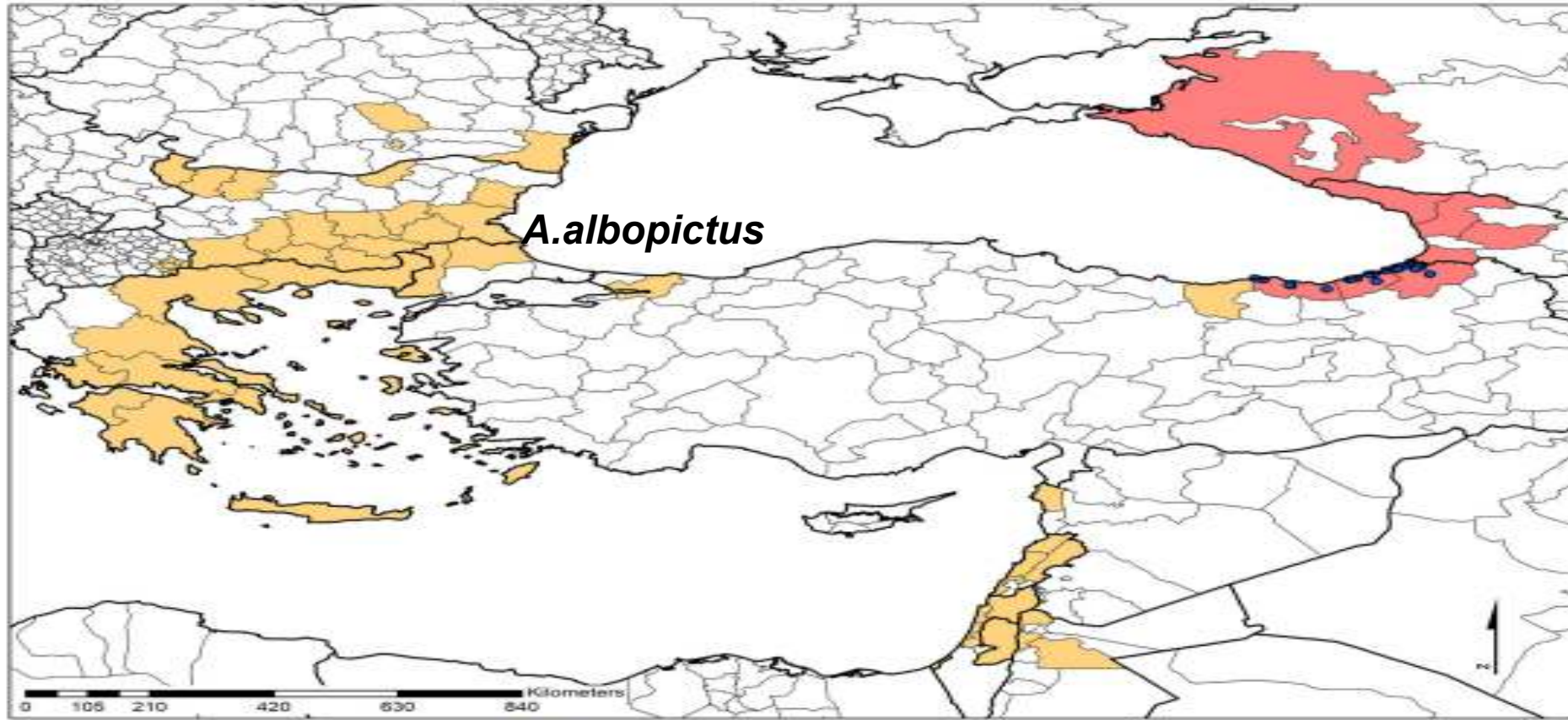


Fig 1. Map of the locations used for mosquito collection in the study. (Red: countries/territories with *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus*; Orange: countries/territories with *Ae. albopictus*). Blue dots represent sampling locations. The baseline map has been prepared using Natural Earth raster + vector map data in the public domain (URL: www.naturalearthdata.com. Accessed: April 2019), which is freely available for personal, educational, and commercial use. Current information on *Aedes* species were obtained from the European Centre for Disease Prevention and Control websites (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-june-2018>; <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-june-2018>; Accessed: December 2018).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007334.g001>

Akiner MM, et al. (2019) Arboviral screening of invasive *Aedes* species in northeastern Turkey: West Nile virus circulation and detection of insect-only viruses. PLoS Negl Trop Dis 13(5): e0007334. h



Narrative review

Emerging souvenirs—clinical presentation of the returning traveller with imported arbovirus infections in Europe

I. Eckerle ^{1,*}, V.T. Briciu ², Ö. Ergönül ³, M. Lupşe ², A. Papa ⁴, A. Radulescu ², S. Tsiodras ⁵, C. Tsitou ⁶, C. Drosten ⁷, V.R. Nussenblatt ⁸, C.B. Reusken ⁹, L.A. Sigfrid ¹⁰, N.J. Beeching ¹¹

- Avrupa'ya ithal edilen seyahatle ilgili yaygın arbovirüsler:
 - Yunanistan'da ortaya çıkan Chikungunya olan bir hasta
 - Türkiye'de Dang ateşi vakası
 - Romanya'da Zika virüsü enfeksiyonu vakası
- Seyahatle ithal edilen vakaların **erken teşhisi, lokalize vaka riskini azaltmak için önemlidir.**
- Arbovirüslerin küresel önemi ve sürekli risk göz önüne alındığında, klinisyenler **(yeniden) ortaya çıkan arbovirüs klinik sendromlarının** farkında olmalıdır.

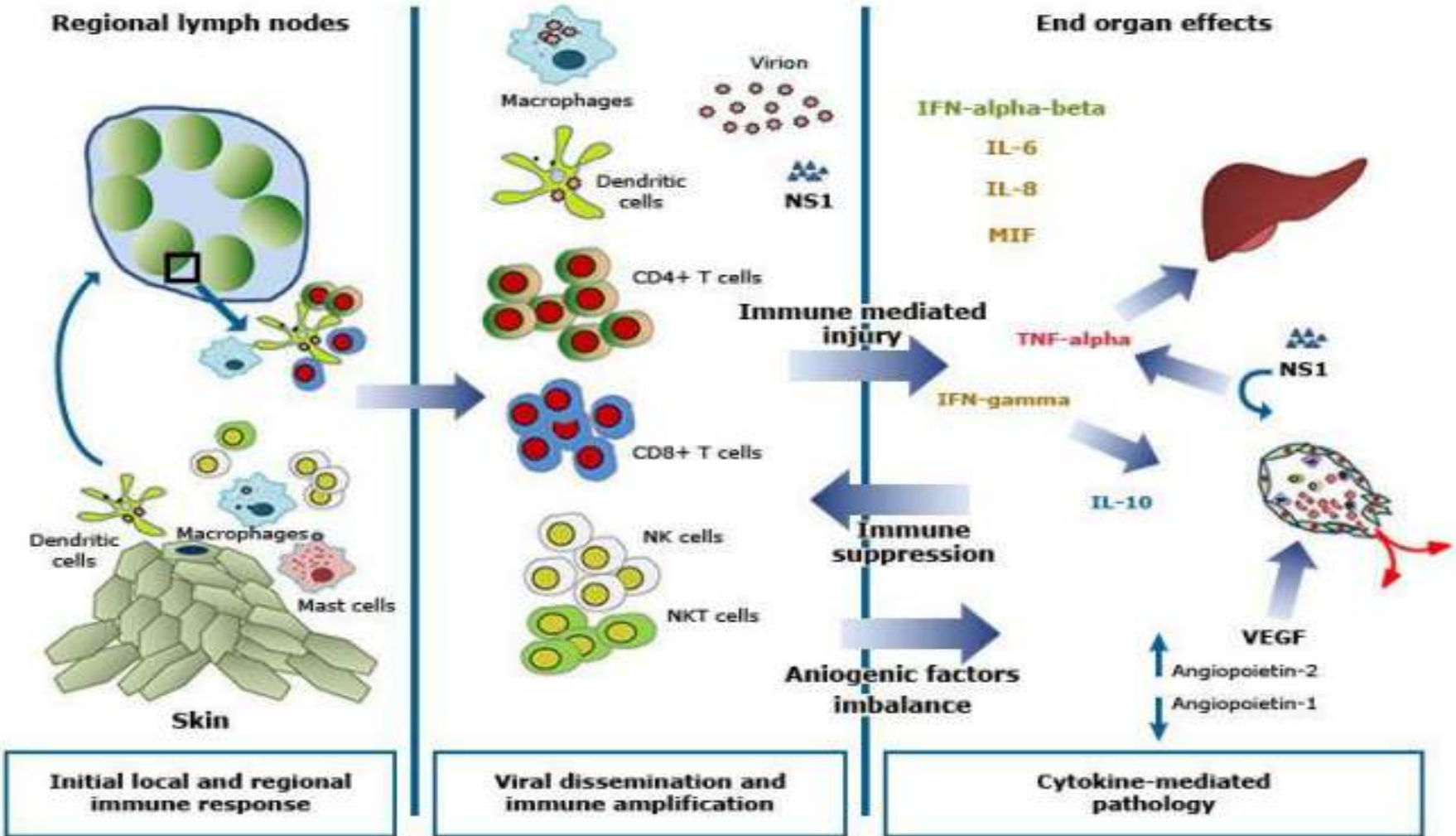
Dang - İmmünopatogenez

- İnkübasyon süresi: 3-14 gün
- Enfekte bir sivrisinek ısırmasından sonra, **subdermal Langerhans dendritik hücrelerinde ilk viral replikasyon**
- **Sitokin salınımı** ile inflamatuvar hücreler bölgeye gelir
- Enfekte hücreler **bölgesel lenf düğümlerine** göç eder (24 sa)
- DENV, **B ve T hücrelerini çoğaltır** ve aktive ederek efektör hücrelere dönüşmesini sağlar
- DENV **dolaşım** yoluyla yayılır (2-3 gün) ve doğal ve adaptif bağışıklık yanıtlarını daha da uyarır. (3)

Dang - İmmünopatogenez

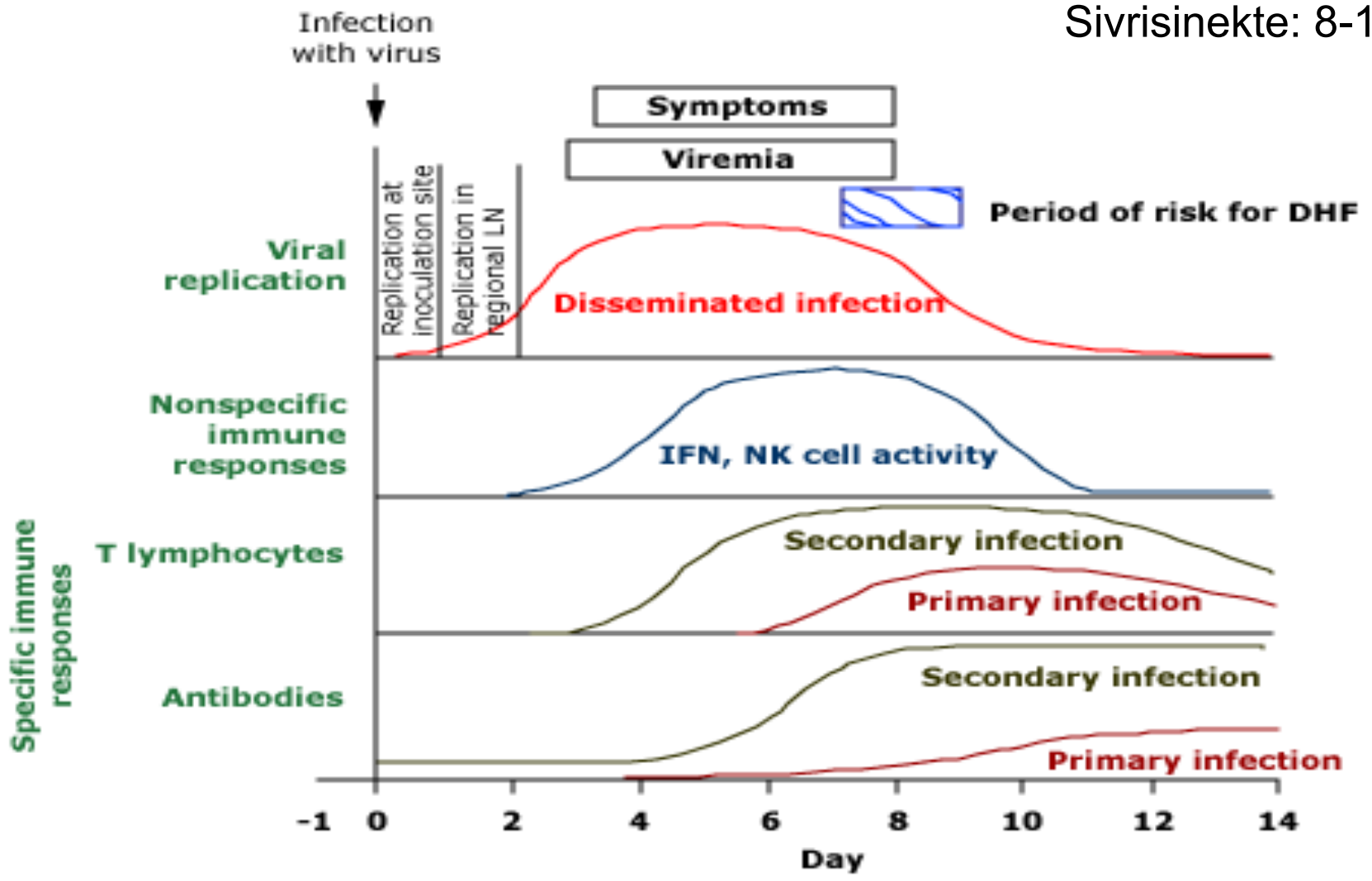
- **Viremi**, dolaşan monositler ve makrofajlar yoluyla oluşur ve **solid organları (dalak, timüs, akciğer, karaciğer, böbrek) ve kemik iliğini enfekte eder** .ş
- Bağışıklık hücreleri tarafından üretilen **sitokinler**, endotel hücrelerini aktive ederek **damar bütünlüğünün bozulmasına** neden olur. ş
- **NS1** proteini, **vasküler geçirgenliği artırmak** için endotel hücreleri üzerinde doğrudan etki edebilir. ş
- DENV proteinleri, enfekte hücrelerde hem **IFN üretimini** hem de antiviral fonksiyonlarını **inhibe** edebilir. **Tip I IFN** sinyali ile ilişkili genlerin ekspresyonu, **dang şok sendromu (DSS)** olan hastalarda önemli ölçüde **daha düşük**
- İmmun kompleks oluşumu → kompleman aktivasyonu

Immunologic events in dengue virus infection



Acute dengue virus infection

İnkübasyon:
İnsanda: 4-6 gün
Sivrisinekte: 8-12 gün



DENV Enfeksiyonu - Sınıflandırma

■ DSÖ 1997 sınıflandırması:

- **Dang ateşi (DF)**
- **Dang hemorajik ateşi (DHF)**
- **Dang şok sendromu ş(DSS)**

■ DSÖ 2009 sınıflandırması,

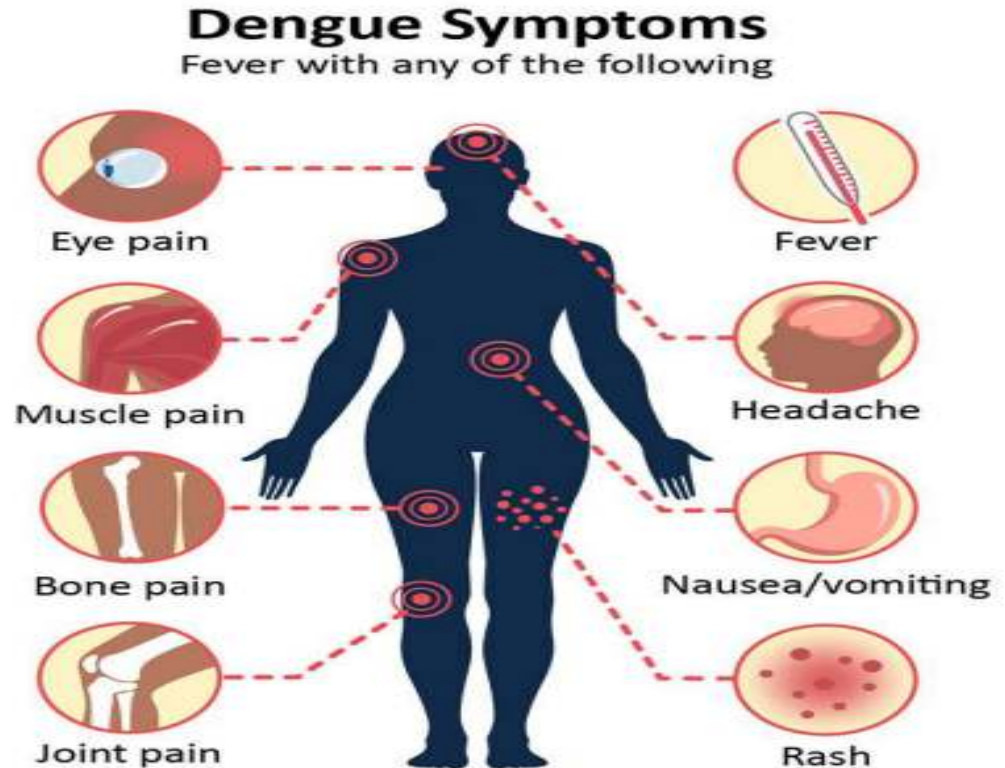
- **Şiddetli olmayan Dang ş**
 - Uyarı işaretleri olan ş
 - Uyarı işaretleri olmayan hastalar ş
- **Şiddetli Dang ş**

■ 2011 yılı DSÖ rehberi ise önceki iki rehberi kapsamaktadır.

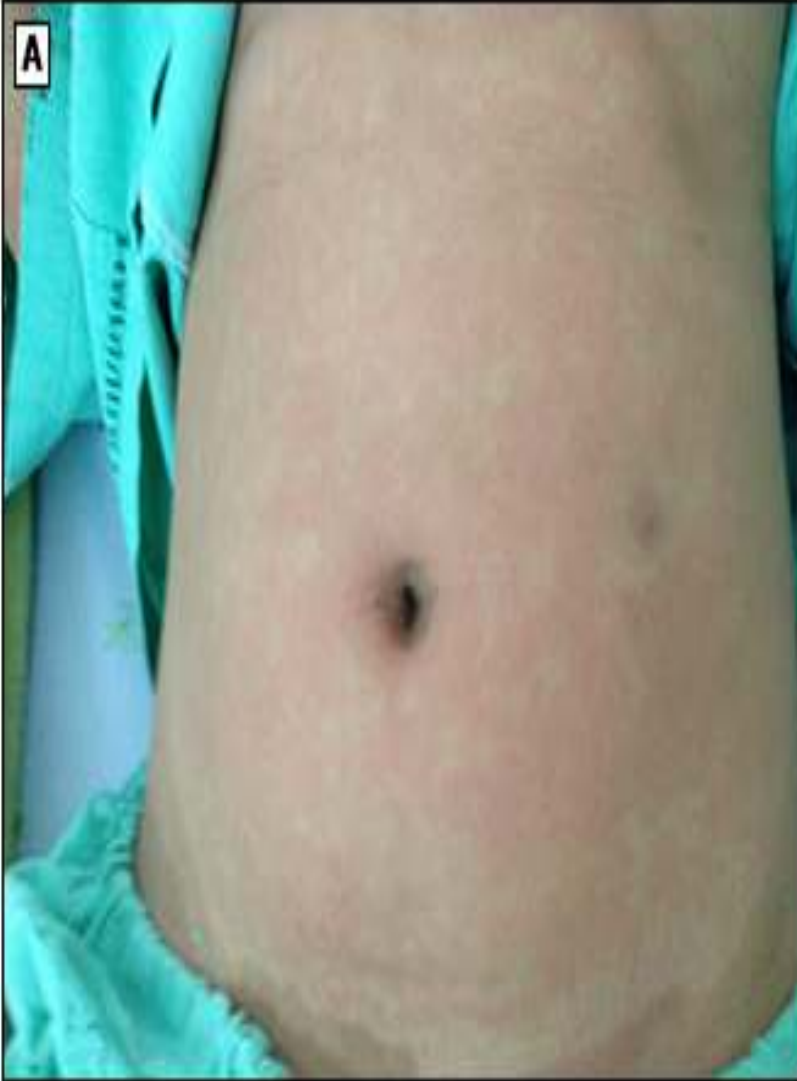
Dang Ateşi:

- Hastaların çoğunluğunun (%70-80) herhangi bir komplikasyon olmadan iyileştiği **kendi kendini sınırlayan** bir enfeksiyon
- Cildin ve dudakların kızarması
- **Morbilliform eritematöz döküntüler ve solgun alanlar**

- **Şiddetli baş ağrısı**
- **Retro-orbital veya oküler ağrı**
- **Miyalji ve/veya kemik ağrısı**
- **Eklem ağrısı**
- **Döküntü**
- **Kanamalı belirtiler**



Dang ateşi döküntüleri



Dengue virus infection



Maculopapular eruption on the back of a patient with dengue virus infection.

Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.



Fig. 1. Blanching rash of dengue fever in returning traveller.

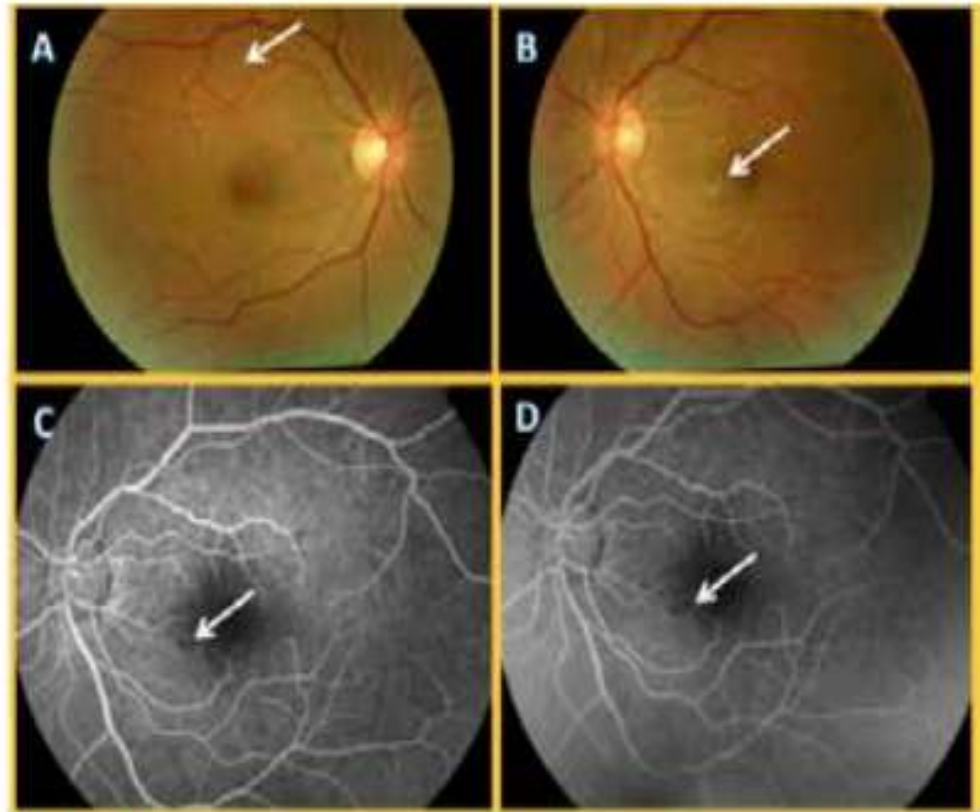
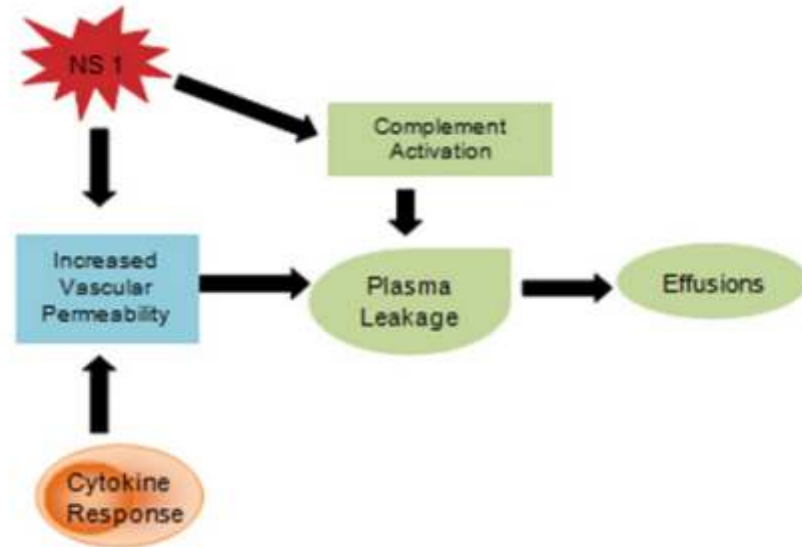


Figure 2. Colored fundus photographs (A, B) showing soft exudates in the right and left eye (arrows); early (C) and late (D) phase fundus fluorescein angiography showing minimal leakage (arrows) from a vasculitic area near the soft exudate field in the inferior nasal left macula

Dang Hemorajik Ateşi (DHF):

- Artmış vasküler geçirgenlik
- Plazma kaçağı
- Hemorajik eğilim



- Artan vasküler geçirgenlik kısa ömürlü, plazmanın peritoneal, plevral boşluğa ve diğer üçüncü boşluğa sızması ş
- **Sitokin fırtınası:** anormal bağışıklık yanıtı ş
- Anormal immün yanıt, inflamasyon veya vaskülit olmaksızın mikrovasküler geçirgenliğin artmasıyla sonuçlanır ve tromboregülatuar mekanizmaların değişmesine yol açar

Dang Hemorajik Ateşı (DHF):

1. **Ateş**
2. **Trombositopeni ($<100,000 /\text{mm}^3$)**
3. **Hemorajik olaylar:**
 - Pozitif turnike testi**
 - Peteşı, ekimoz veya purpura
 - Mukozadan, gastrointestinal sistemden, enjeksiyon yerlerinden veya diğer yerlerden kanama
 - Hematemez veya melena
4. **Vasküler permeabilite artışı → vasküler kaçak kanıtı**
 - Hemokonsantrasyon (Htc: $>\%20 \uparrow$)
 - Plevral efüzyon, asit ve hipoproteinemi



Dang Şok Sendromu (DSS):

- **Hipotansiyon**
- **Dolaşım kollapsı**
- Nabız basıncının daralması veya
- Şiddetli viremi vakalarında, şiddetli DHF ve şok olasılığı yüksek

➤ **4 DHF kriteri +**

- **Devam eden kusma, huzursuzluk, şiddetli karın ağrısı, letarji**
- **Soğuk, nemli cilt**
- **Hızlı ve zayıf nabız**
- **Dar nabız basıncı (20 mmHg)**

Antibody Dependent Enhancement (ADE)

- **Antikor bağımlı artmış immün cevap** §
- Farklı bir serotipe bağlı **nötralizan olmayan DENV antikorlarının varlığında, DHF riski artar.** §
- Non-nötralizan ve başka bir serotipe karşı gelişmiş DENV antikorlarının şimdiki DENV' a bağlanmasından **immün kompleksler** oluşur. §
- Antikorlar, komplemanı sabitleme ve hücre yüzeyi Fc reseptörlerine bağlanma, **fagositik hücreye (makrofajlar) viral girişi kolaylaştırma** yeteneğine sahiptir. §
- Fagositik hücre içinde, opsonize edici etki nedeniyle **artmış viral replikasyon** gerçekleşir ve sonuç **ağır viremi** gelişir.

DENV Enfeksiyonu - Sınıflandırma

■ DSÖ 1997 sınıflandırması:

- **Dang ateşi (DF)**
- **Dang hemorajik ateşi (DHF)**
- **Dang şok sendromu ş(DSS)**

■ DSÖ 2009 sınıflandırması,

- **Şiddetli olmayan Dang ş**
 - Uyarı işaretleri olan ş
 - Uyarı işaretleri olmayan hastalar ş
- **Şiddetli Dang ş**

- 2011 yılı DSÖ rehberi ise önceki iki rehberi kapsamaktadır.

Şiddetli olmayan / Uyarı işaretleri olmayan Dang

- Nonspesifik viral bir hastalığa benzer ş

Olası bir dang ateşi vakası, endemik bir bölgede yaşayan veya bu bölgeye seyahat etmiş bir hastada;

- **Ateş ve**

- Aşağıdaki kriterlerden **en az ikisi:** ş

- Bulantı- kusma** ş

- Döküntü** ş

- Baş ağrısı, göz ağrısı, kas ağrısı veya eklem ağrısı** ş

- Pozitif turnike testi** ş

- Lökopeni** ş

- Laboratuvar testleri ile doğrulanması gerekir.

Şiddetli olmayan/ Uyarı işaretleri olan Dang

- **Uyarı işaretleri** hipovolemik duruma ilerleyen plazma kaçağı, doku hipoperfüzyonu ve kanamayı gösterir: ş
 - **Sürekli kusma** ş
 - **Şiddetli karın ağrısı** ş
 - **Letarji, huzursuzluk, ani davranış değişiklikle**
 - **Soğuk, soluk, nemli eller ve ayaklar**
 - **Sıvı birikimi (asit, plevral efüzyon)**
 - **Oligüri / anüri**
 - **Kanama belirtileri:** epistaksis, hematemez, hematüri, melana vb ş
 - **şHepatomegali (>2 cm) ş**
 - **Hemokonsantrasyon (Htc ↑)**
 - **Trombosit sayısında hızlı düşüş**



Şiddetli / Ağır Dang

En az biri:

- Aşağıdakilere yol açan **şiddetli plazma sızıntısı**:
 - Şok
 - Solunum sıkıntısı ile sıvı birikimi
- **Şiddetli kanama**
- **Ağır organ tutulumu**:
 - AST veya ALT ≥ 1000 IU/L
 - Bilinç bozukluğu
 - Organ yetmezliği

Bakteriyel Sepsis vs Ağır Dang



Bacterial sepsis



Severe dengue

- Brain**
 - Confusion
 - Altered consciousness
 - Delirium
 - Cognitive loss
- Lungs (ARDS/ALI)**
 - Hypoxaemia
 - Oedema
 - Diffuse alveolar damage
- Heart**
 - Ischemia
 - Dilatative failure
- Cardiovascular System**
 - Hypotension
 - Disturbed microcirculation
 - Shock
- Liver**
 - Jaundice
 - Cholestasis
- Kidney (AKI)**
 - Oliguria
 - ↑ Serum creatinine
 - Blood urea nitrogen
 - Acute tubular injury
- GI Tract**
 - Paralytic ileus
 - Intestinal bleeding

- Skin**
 - Disseminated intravascular coagulation
 - Petechiae

- Haematological changes**
 - Leukocytosis
 - Anaemia
 - thrombocytopenia
 - Coagulation activation

- Skin**
 - Rash
 - Petechiae
 - Purpura

- Haematological changes**
 - Leukocytosis
 - Anaemia
 - thrombocytopenia
 - Reduced coagulation

- Head**
 - Headache
 - Fever
 - Bleeding nose/gums
 - Encephalitis (rare)
- Lungs**
 - Pulmonary Hemorrhage
 - Oedema
- Heart**
 - Myocarditis
- Cardiovascular System**
 - Hypovolaemia
 - Hypotension
 - Disturbed microcirculation
 - Shock
- Liver**
 - Liver injury
- Kidney (AKI)**
 - Glomeruli injury
 - Endothelial edema
 - Mesangial proliferation
- GI Tract**
 - Vomiting
 - Intestinal bleeding

DENV Enfeksiyonu Fazları

1

- Ateşli Dönem

2

- Kritik Dönem

3

- İyileşme Dönemi

1. Ateşli Dönem

- Ani başlayan $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- Baş ağrısı, göz ağrısı, myalji, artralji, makülopapüler döküntü
- Ateşli dönemin sonlarına doğru peteşi, purpura veya ekimoz gibi kutanöz ve diğer kanama belirtileri ş
- İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal
- Öksürük, boğaz ağrısı ve burun tıkanıklığı
- **Konjonktival injeksiyon**
- Hassas sağ hipokondriyum veya hafif hepatomegali ş
- Ateşin 2. gününden itibaren lökopeni, trombositopeni ve yükselen hematokrit ş
- ALT ve AST yükselmesi
- **Pozitif turnike testi**

2. Kritik Dönem

- Çoğunlukla ikincil enfeksiyonda (>18 ay)
- Çocuk, genç erişkinler
- **Uyarı işaretlerinin gelişimi** §
- **Vasküler kaçak fazı** § (DHF): 24-48 saat sürebilir
- Öncelikle periton, plevra boşluklarına §
 - safra kesesi duvar ödemi ve perikolesistik sıvı toplanmasını gösteren batın USG ile erken saptanabilir §
- **Kanama**
- İlk fizyolojik telafi edici mekanizma nabız basıncının daralması § (sistolik basınç eksi diyastolik basınç ≤ 20 mmHg)
- Tespit ve tedavi edilmezse dekompanzasyon →
- **Şok ve çoklu organ disfonksiyonu** §

3. İyileşme Dönemi

- Sistemik vasküler kaçak ve kanama durur Ő
- VB stabilize
- Ekstravaze üçüncü boşluk sıvısı yeniden emilmeye başlar
- Klinik olarak kendini iyi hissetme Ő
- Bazı hastalarda birleşme eğiliminde kaşıntılı döküntü Ő
- İyileşme bradikardisi adı verilen bradikardi Ő
- Hemodilüsyon, hematokritte düşüş ve beyaz hücre sayısında hızlı bir artış Ő
- Ardından trombosit artışı Ő
- Poliüri, hatta bazen dehidrasyon
- 2-4 gün sürer

Ağır Hastalık İçin Risk Faktörleri

- Viral faktörler (DENV-2)
- **Önceki Dang maruziyeti** (sekonder enfeksiyonda: ADE)
- Bebekler ve yaşlılar Ő
- Obezite Ő
- Hamilelik Ő
- Peptik ülser Ő
- Menstrüel veya anormal vajinal kanaması olan kadınlar Ő
- G-6PD eksikliği, talasemi ve diğer hemoglobinopatiler gibi hemolitik hastalıklar Ő
- Konjenital kalp hastalığı Ő
- DM, HT, astım, iskemik kalp hastalığı, KBY, karaciğer sirozu gibi kronik hastalıklar Ő
- Steroid veya NSAID tedavisi gören hastalar

Diğer Bulgular

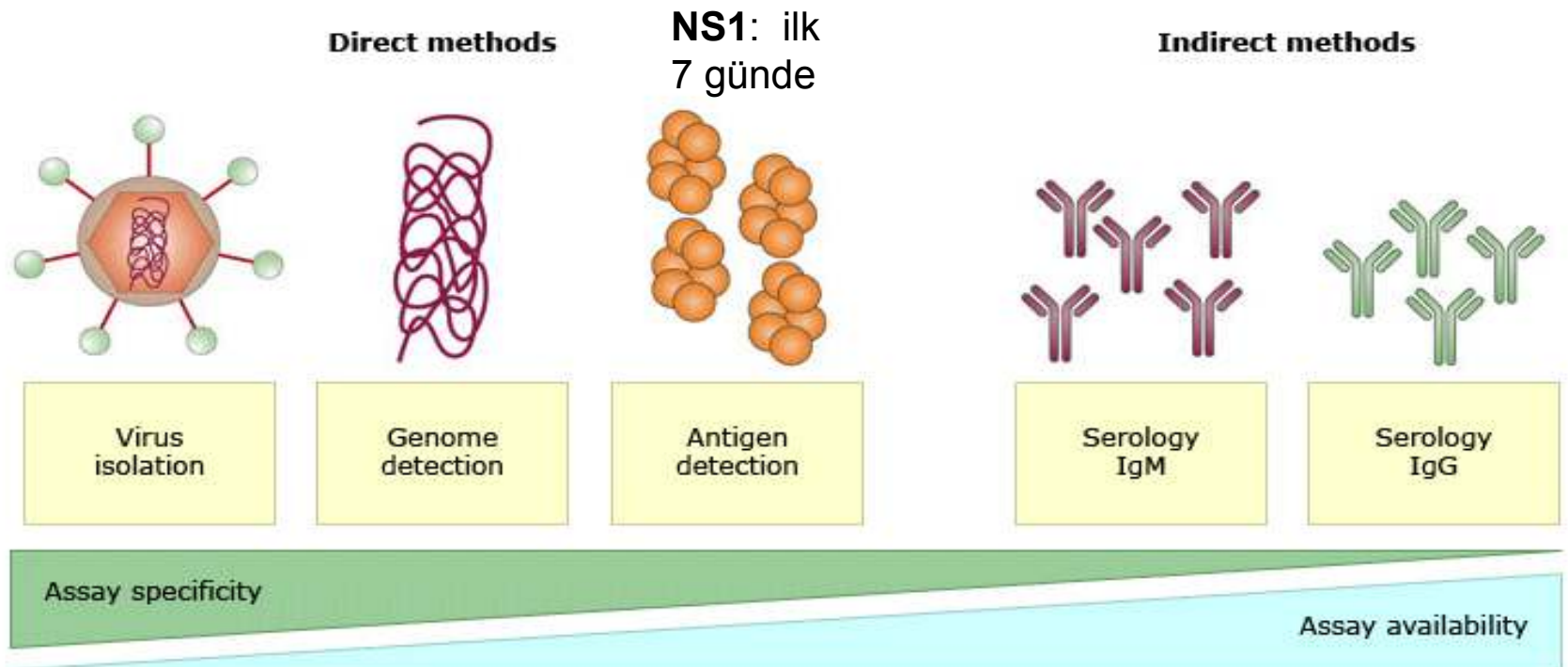
- **KVS bulguları;**
 - Myokardit, aritmi
- **ABY; %3**
 - Şok, rabdomyoliz, glomerülonefrit, ATN
- **Karaciğer yetmezliği**
- **Nörolojik bulgular:** ensefalopati, nöbet, GBS, nöropatiler
- **Retinal vaskülit**
- **Hemofagositik lenfohistiyozis**
- **Bakteriyel ko-enfeksiyon (nadir)**

Tanı

Klinik belirtiler +
epidemiyolojik maruziyet

- **Ş Laboratuvar doğrulama Ş**
 - Doğrudan - kandaki viral bileşenlerin saptanması Ş
 - Dolaylı - serolojik yöntemler Ş
- Test seçimi, klinik sunumun zaman çizelgesine bağlı Ş
- **Erken dönemde (1 hft), dolaşımdaki viral bileşenlerin tespiti**
 - Serumdaki viral nükleik asit ters RT-PCR testi Ş
 - **ELISA** aracılığıyla virüs tarafından eksprese edilen çözümlü yapısal olmayan protein 1'in (**NS1**) tespiti Ş
- Hastalığın **beşinci gününden itibaren** IgM ve IgG'yi tespit etmek için seroloji (**ELISA veya LFA**) Ş
 - İlk günlerde görülen antikor : sekonder enfeksiyonu düşündürür
 - **Dang ve Zika** virüsü antikorları arasında **çapraz reaktivite**
- **PRNT: DENV' a karşı özgül nötralizan antikorlar**

Laboratory tests for diagnosis of dengue virus infection

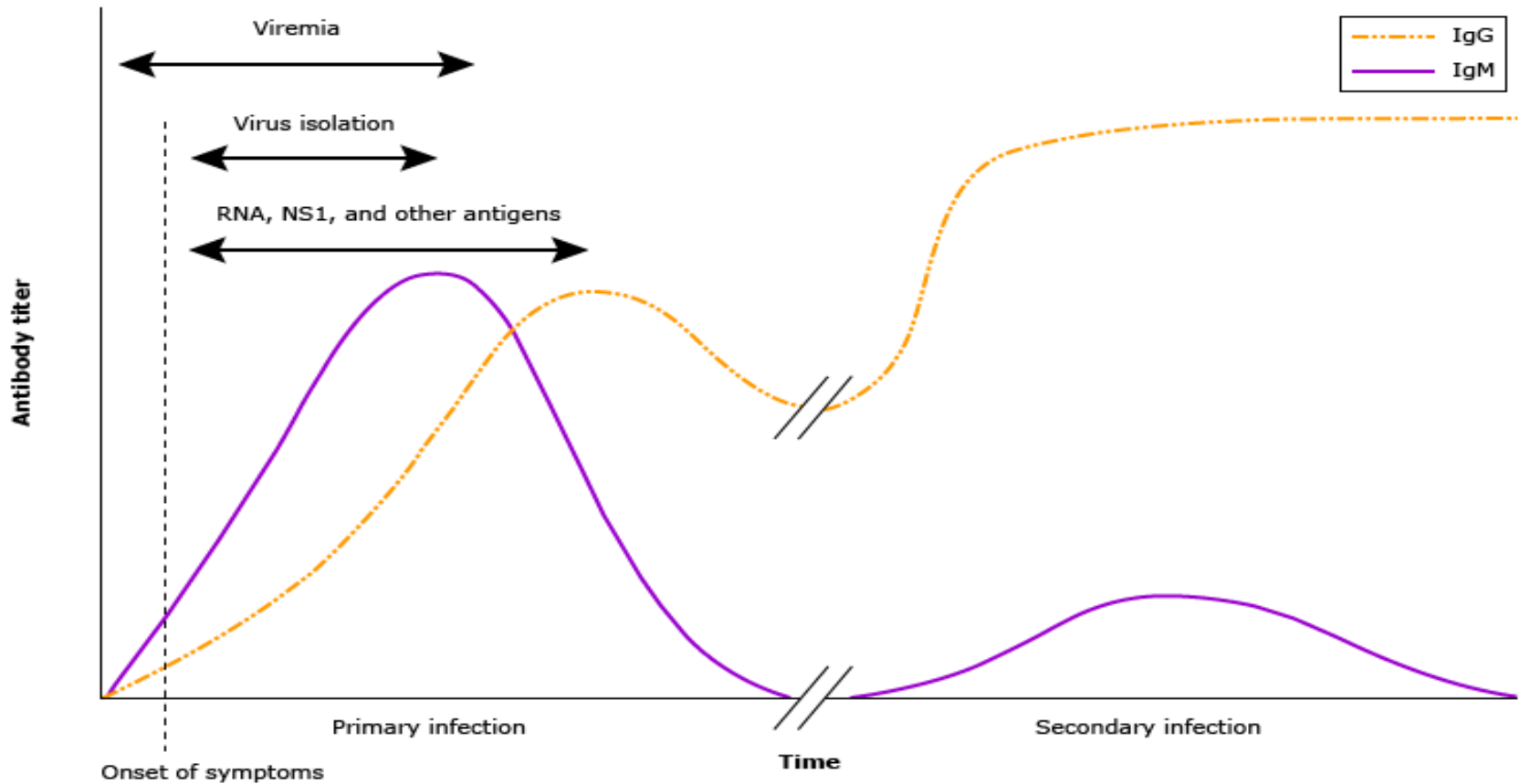


Comparative merits of laboratory methods for diagnosis of dengue infection.

Ig: immunoglobulin.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Microbiology. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, et al. Evaluation of diagnostic tests: Dengue. Nat Rev Microbiol 2010; 8:S30. Copyright © 2010. www.nature.com/nrmicro.

Dengue antibody response in primary and secondary infection



RNA: ribonucleic acid; NS1: nonstructural protein 1; Ig: immunoglobulin.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nature Reviews Microbiology*. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, et al. Evaluation of diagnostic tests: Dengue. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8:S30. Copyright © 2010.

www.nature.com/nrmicro.

Ayrıcı Tanı

- Ateşli faz sırasında, klinik tablo yaygın **viral enfeksiyonlar**inkine benzerdir Ő
 - COVID-19, grip, adenovirüs, kızamık, kızamıkçık, enteroviral enfeksiyonlar , Parvovirus B19, akut HIV inf,Ő EMN, viral hepatitler
- Diğer **viral hemorajik ateşler**
- **Chikungunya**
- **Zika virüs enfeksiyonu**
- **Sıtma**
- **Leptospirosis, riketsiyal enfeksiyonlar ve tifo** gibi bakteriyel enfeksiyonlar Ő
- **Sepsis**
- **SLE ve Still hastalığı** gibi bağ dokusu hastalıkları Ő
- **Akut lösemi** gibi belirli maligniteler

Dang - Yönetim

- **WHO (2009)** - Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - new edition. WHO, Geneva 2009.
WHO Regional Office for Southeast Asia.
- **WHO (2011) - South-East Asia Regional Office (SEARO)**
Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded version. SEARO Technical Publications Series, New Delhi 2011.

Dang - Yönetim

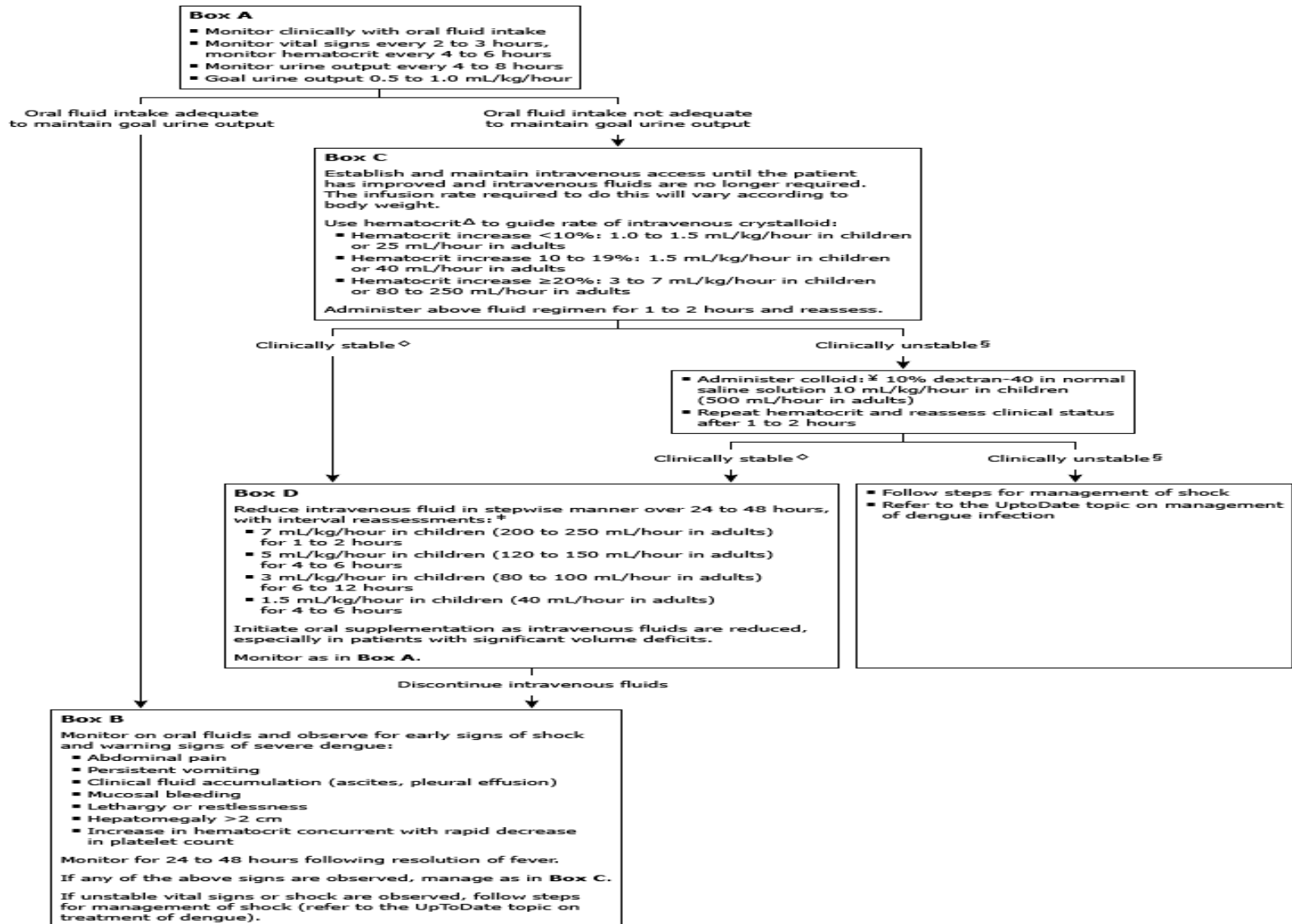
- **AYAKTAN HASTA İZLEMİ**

- **YATAN HASTA İZLEMİ:**
 - **DHF Evre I ve II – Şok olmayan**

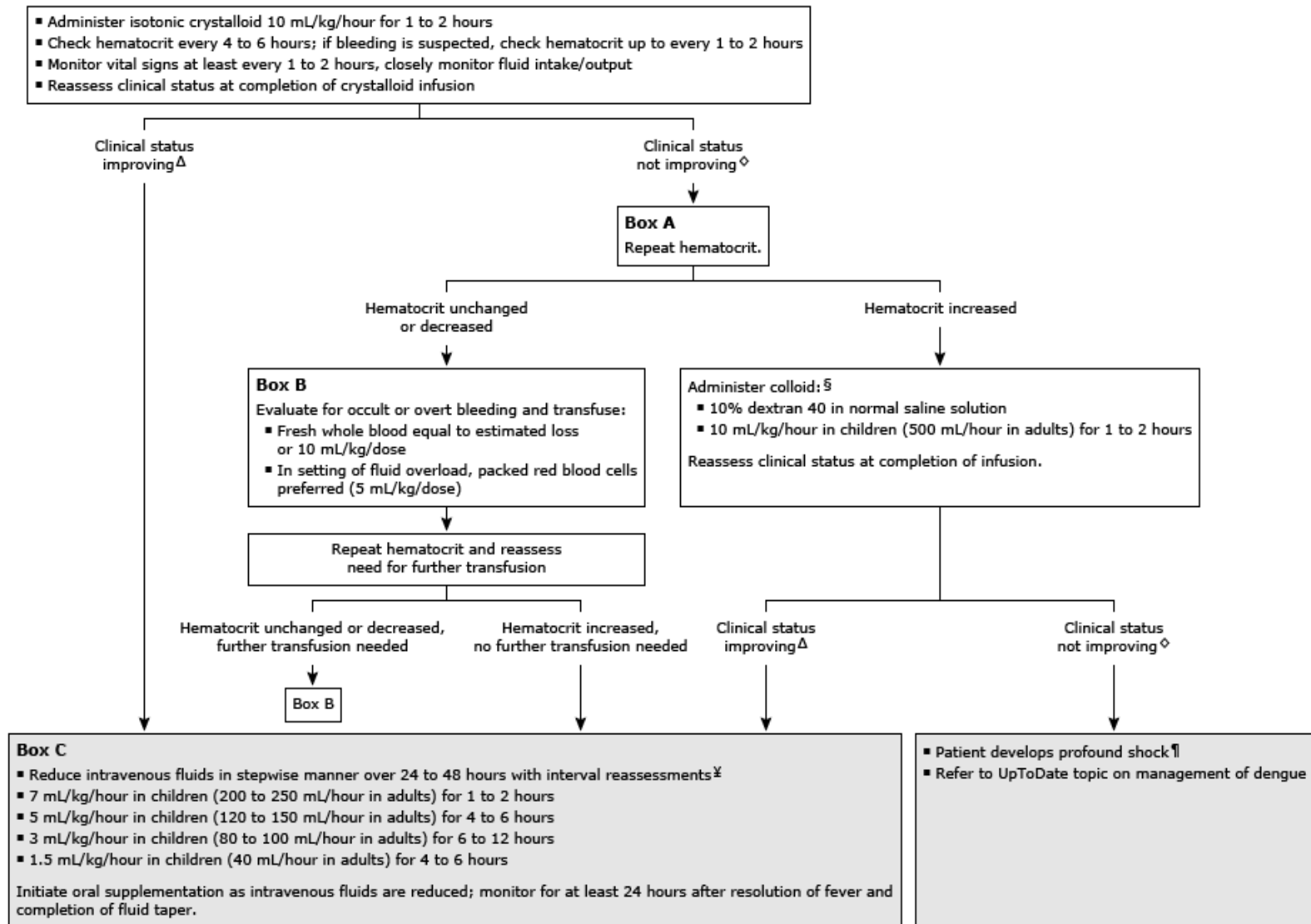
 - **DHF Evre III – Şok**

 - **DHF Evre IV – Derin Şok**

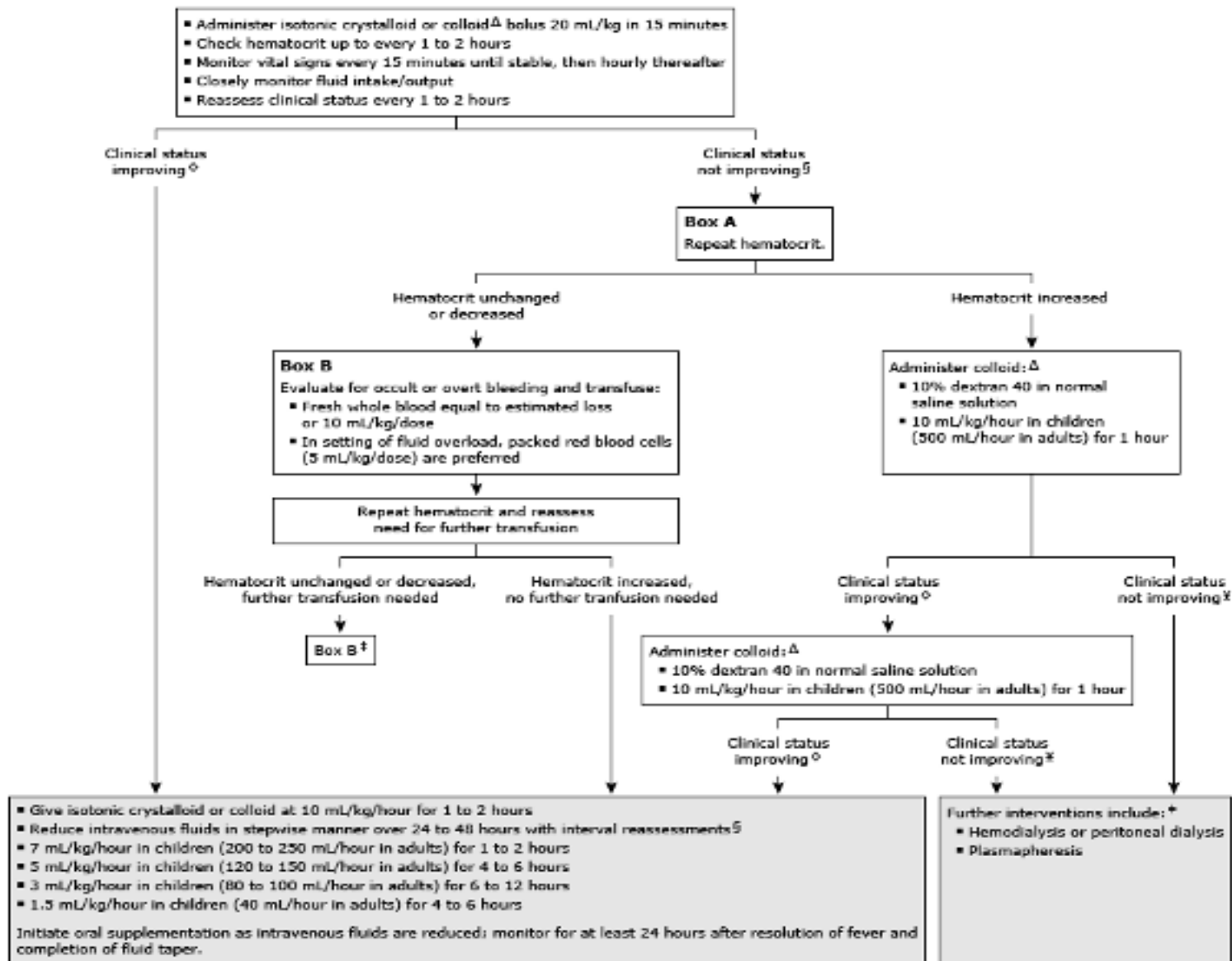
An approach to inpatient management of dengue infection with plasma leakage in the absence of shock (WHO DHF Grades I and II)*¹



An approach to management of dengue infection in the setting of shock, narrowed pulse pressure, or hypotension (WHO DHF Grade III)*†



An approach to management of dengue infection in the setting of profound or prolonged shock (WHO DHF Grade IV)*¹



Dang - Yönetim

- Hastaların başlangıç kliniğine göre; ş
 - Hafif vakalar eğitim ile eve gönderilebilir ş
 - Ağır vakalar yatırılır ş
 - Arada kalan hastalar gözlenerek karar verilir
- Spesifik antiviral tedavisi yok
- **Semptomatik tedavi:**
- Ateşli faz: yeterli oral sıvı alımı ve **ateş düşürücü (asetaminofen)**
- Şiddetli trombositopeni zemininde kanama riskleri nedeniyle **NSAİ ilaçlardan kaçınılmalı** ş
- Kalıcı kusma ve ishal, postural baş dönmesi, kanama belirtileri veya karın ağrısı gibi uyarıcı semptomlarda tıbbi yardım almaları tavsiye edilir

Sıvı yönetimi

- Dang ateşli tedavisinin temeli, plazma kaçağı - sıvı uygulama hızı dengesini sağlayan sıvı resüsitasyonu
 - **İntravasküler kompartmanı yeterince dolu tutmak, ancak hastaya aşırı yüklenmekten kaçınmak**
 - Sıvı uygulaması **idrara çıkışına ve hemokonsantrasyon derecesine göre kademeli artışlar veya azalmalar şeklinde olmalı**
 - Birinci basamak tedavi: **kristaloidler** ş (SF, RL)
 - 2.basamak sıvı tedavisi: **kolloidler** (dekstran 40, hetastarch) ş
- **Asidoz, kan şekeri ve kalsiyumun düzeltilmesi önemli**

Kan ürünleri - Steroidler

■ Trombosit transfüzyonu

- Trombositopenisi olan ciddi hemorajik belirtileri olan veya acil cerrahiye ihtiyaç duyan hastalarda endikedir. §

■ Kan transfüzyonu § - TDP

- Büyük kanama, şiddetli karaciğer tutulumu veya dirençli asidoz gibi komplike dang hastalığında kullanımına dair gelişen kanıtlar var.

■ DHF'de **steroidler**in yararı ? Kontrollü klinik çalışmalarda gösterilememiş, steroidlerin kullanımına ilişkin önerilerde bulunmak için büyük çalışmalardan elde edilen daha fazla veriye ihtiyaç vardır. §

■ Klinik görüşler, dang miyokarditinde steroidlerin yararını desteklemektedir.

Diğer tedaviler

- Dang şoku ve şiddetli trombositopenide immünoglobulinin kullanımını küçük çalışma gruplarında tanımlanmıştır, ancak mevcut veriler önerilerde bulunmak için yetersiz.ş
- Fulminan karaciğer yetmezliğinde N-asetilsisteinin kullanımının bazı çalışmalarda faydalı olduğu gösterilmiştir.
- Antibiyotikler rutin olarak önerilmemektedir, ancak lökopeni ve immün parezi nedeniyle gelişen sekonder bakteriyel sepsis durumunda endikedir.

Korunma

1. Vektör kontrolü

- Vahşi tipteki dişi popülasyonu sterilize eden genetiği değiştirilmiş erkek sivrisineklerin salınması
- Sivrisinekleri DENV'ye dirençli kılan zorunlu hücre içi bakteri Wolbachia'nın suşlarının embriyonik olarak eklenmesi

2. Kişisel korunma yöntemleri

Maruziyeti önlemek için yeterli kıyafet ve sivrisinek kovucu kullanımı vb

- Önceki maruziyet yokluğunda ağır Dang riski düşük
- **Sık seyahat edenlerde ikincil enfeksiyonda ağır Dang riski: %2-4**

Guy B. Hum Vaccin 2010;6:9.

Moreira LA. Cell 2009;139:1268–78.

Wise de Valdez MR, Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:4772–5.

Dang - Korunma

3. Aşı geliştirmeş: Aşı dört serotipi de kapsamalıdır - tetravalan

■ Canlı zayıflatılmış aşılars:

□ **Dengvaxia (CYD-TDV):** 2018- EMA onayı, ilk ruhsatlı aşı canlı atenüe, tetravalan,

■ 2019- FDA onayı: **endemik bölgede** kullanım

■ 2021-CDC-ACIP: Daha önce **Dang geçirmiş endemik bölgede 9-45 yaş** kişiler, **0, 6 ve 12. ayda** 3 doz

■ **Endemik bölgeye seyahat edeceklerde onayı yok**

■ Aralık 2017- DSÖ, aşının ilk aşılama sırasında dang seropozitif bireyler için şiddetli dang hummasına karşı koruyucu olduğunu, ancak **ilk aşılama sırasında dang seronegatifliği olan kişilerde ciddi dang humması riskinin önemli ölçüde arttığını** bildirdi.ş

Guy B. Hum Vaccin 2010;6:9.

Moreira LA. Cell 2009;139:1268–78.

Wise de Valdez MR, Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:4772–5.

Dang - Korunma

- **ŞAşı geliştirme** Ş
 - **Denvax (TAK-003):** canlı atenüe, tetravalan
 - 3 ay ara ile 2 doz
 - ŞSeropozitif ve seronegatiflerde kullanılabilir
 - Hastaneye yatışı önlemede yüksek etkinlik

- **Saflaştırılmış inaktif aşı (TDENVPIV)**
- **Subunit aşı (V180)**
- **DNA aşısı (TVPV)**

Guy B. Hum Vaccin 2010;6:9.

Moreira LA. Cell 2009;139:1268–78.

Wise de Valdez MR, Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:4772–5.

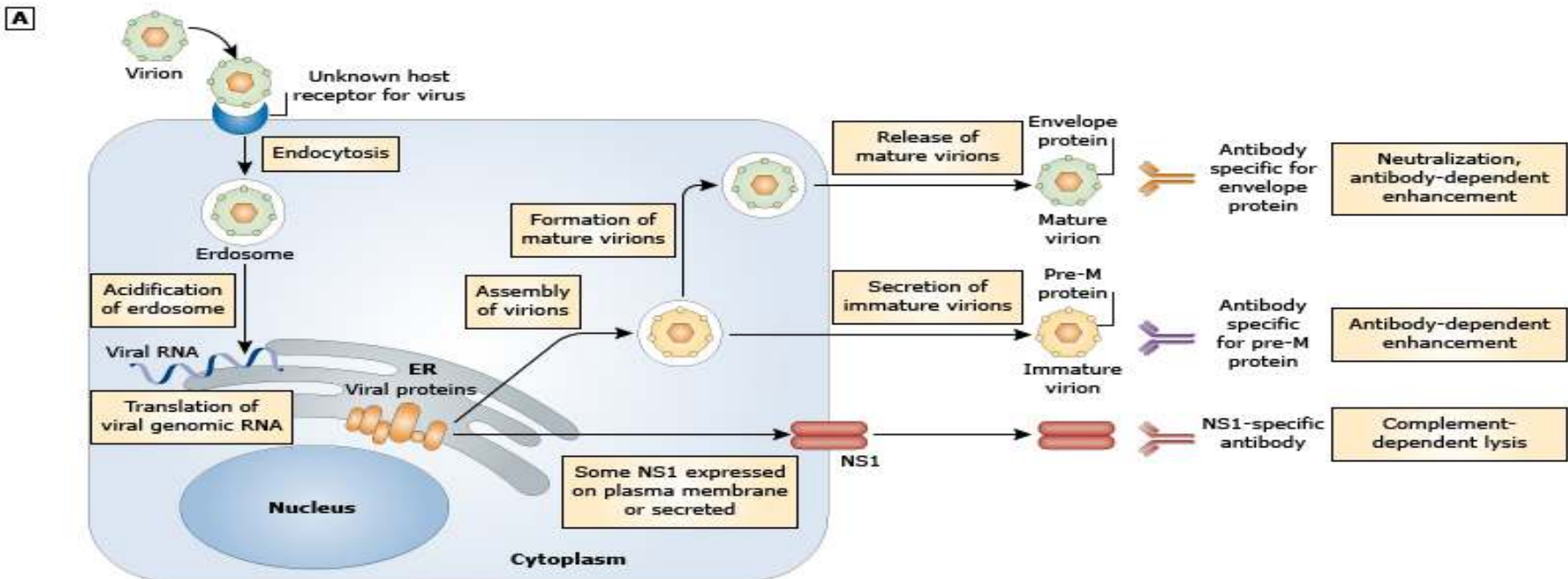


*Teşekkür
ederim*

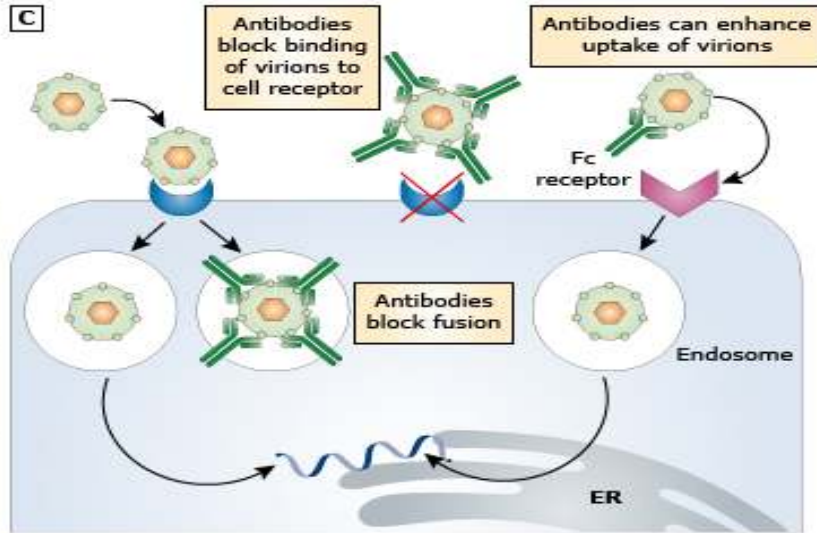
Dengue hemodynamic assessment

	Stable circulation	Shock (DHF Grade III)* [¶]	Prolonged/profound shock (DHF Grade IV)* [¶]
Heart rate	Normal	Tachycardia	Severe tachycardia or bradycardia
Blood pressure	Normal	Normal systolic pressure but rising diastolic pressure (narrowing pulse pressure ^Δ) Postural hypotension	Severe hypotension or undetectable blood pressure
Respiratory rate	Normal	Tachypnea	Hyperpnea or Kussmaul respirations
Urine output	Normal	Reducing trend	Oliguria or anuria
Consciousness level	Clear, lucid	Clear, lucid	Restless, combative
Capillary refill	Brisk (≤ 2 seconds)	Prolonged (> 2 seconds)	Very prolonged
Extremities	Warm, pink	Cool	Cold, clammy, mottled skin
Peripheral pulse volume	Good volume	Weak, thready	Feeble or absent

Antibody responses to dengue virus protein targets and antibody functions



Domain	Function	Serotype specificity	Antibody function
I	Hinge region	Cross-reactive > specific	Weak neutralization Antibody-dependent enhancement
II	Fusion peptide dimerization	Cross-reactive > specific	Weak neutralization Antibody-dependent enhancement
III	Receptor binding	Specific > cross-reactive	Potent neutralization Antibody-dependent enhancement



DF/DHF	Grade	Signs and Symptoms	Laboratory
DF		Fever with two of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Headache • Retro-orbital pain • Myalgia • Arthralgia/ bone pain • Rash • Hemorrhagic manifestations • No evidence of plasma leakage 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (WBC \leq5000 cells/mm³). • Thrombocytopenia (Platelet count $<$150 000 cells/mm³) • Rising hematocrit (5% – 10%) • No evidence of plasma loss
DHF	I	Fever and hemorrhagic manifestation (positive tourniquet test) and evidence of plasma leakage	Thrombocytopenia $<$ 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%
DHF	II	As in Grade I plus spontaneous bleeding	Thrombocytopenia $<$ 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%.
DHF	III	As in Grade I or II plus circulatory failure [weak pulse, narrow pulse pressure (\leq 20 mmHg), hypotension, restlessness]	Thrombocytopenia $<$ 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%.

Table 4: WHO classification of dengue infections and grading of severity of DHF

DF/ DHF	Grade	Signs and Symptoms	Laboratory
DF		Fever with two of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Headache. • Retro-orbital pain. • Myalgia. • Arthralgia/bone pain. • Rash. • Haemorrhagic manifestations. • No evidence of plasma leakage. 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (wbc ≤ 5000 cells/mm³). • Thrombocytopenia (Platelet count $< 150\ 000$ cells/mm³). • Rising haematocrit (5% – 10%). • No evidence of plasma loss.
DHF	I	Fever and haemorrhagic manifestation (positive tourniquet test) and evidence of plasma leakage	Thrombocytopenia $< 100\ 000$ cells/mm ³ ; HCT rise $\geq 20\%$
DHF	II	As in Grade I plus spontaneous bleeding.	Thrombocytopenia $< 100\ 000$ cells/mm ³ ; HCT rise $\geq 20\%$.
DHF*	III	As in Grade I or II plus circulatory failure (weak pulse, narrow pulse pressure (≤ 20 mmHg), hypotension, restlessness).	Thrombocytopenia $< 100\ 000$ cells/mm ³ ; HCT rise $\geq 20\%$.
DHF*	IV	As in Grade III plus profound shock with undetectable BP and pulse	Thrombocytopenia $< 100\ 000$ cells/mm ³ ; HCT rise $\geq 20\%$.