



Olgular Eşliğinde Seyahat İlişkili Viral Enfeksiyonlar

Dengue Virus

Uzm Dr Ayşe KAYA KALEM

15.05.2018

TR Dengue virüsü

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

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

40 Y, erkek, İsviçre vatandaşı
15 gün önce Dubai'den Hindistan'a göç etmiş
Bir hafta önce ateş;
DENV akut enfeksiyon dönemini gösteren NS1 antijen testi (Bio-Rad Laboratories, ABD) pozitif,
DANG ATEŞİ → TR
Plt: 48bin / μ l, BK: 2800/ μ l, AST: 76 U/l, ALT: 83 U/l, CK:320 U/l, LDH: 435 U/l
Alt ekstremitelerde peteşiyal döküntüler
IFA immünglobülin, floresan mikroskopta DENV 3 IgM ve IgG ışımaya yoğunluğu
Anti HCV (-) , sarı humma virusu, Japon ensefaliti virusu, Batı Nil virusu ve Kene kaynaklı ensefalit virusu serolojilerinde çapraz reaksiyon (+)

TR Dengue virüsü

- 1980, Ege bölgesi, 1074 kişide;
- %12,6 seropozitiflik
- Hemaglütinasyon inhibisyon testi,
 - DENV 1; %2,8
 - DENV 2; %5,3
 - DENV 4; %9,8

TR Dengue virusu

- 2010, Orta ve Kuzey Anadolu Bölgesinde (Ankara, Konya, Eskişehir, Zonguldak);
- 2435 kan bağışçısında, ELISA ve ardından indirect immunofluorescence tests (IIFTs),
- DENV IgG antikoru; %0.9 (21/2435)'unda pozitif veya sınırda pozitiflik,
- Ankara ve Konya'da sporadik DENV ile karşılaşmanın olduğunu, DENV 2 dominant tip

TR Dengue virus

Özgün Çalışma/Original Article

Mikrobiyol Bul 2014; 48(4): 606-617

Mersin İli Kan Donörlerinde Flavivirus Seroepidemiolojisi

Flavivirus Seroepidemiology in Blood Donors in

2010-2011, 920 kan donörü

DENV IgM ve IgG açısından ELISA;

indirekt immünofloresans (IIFT) yöntemiyle sarı humma virusu (Yellow Fever virus, YFV) IgG, TBEV IgG ve IgM ve ELISA ile WNV IgG yönünden test edilmiştir.

%0,9 (8/920) DENV IgM (+)

%16,6 (153/920) DENV IgG (+)

Çalışma grubunda flaviviruslara karşı izlenen seroreaktivitenin en önemli nedeninin,

%14.9 (137/920) oranında saptanan WNV enfeksiyonlarına bağlı olduğu,

%2,5 (23/920) oranında WNV ve TBEV dışı flavivirusların dolaşımına işaret etmektedir

VIEWPOINTS

Spread of the Invasive Mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Black Sea Region Increases Risk of Chikungunya, Dengue, and Zika Outbreaks in Europe

Muhammet M. Akiner¹, Berna Demirci², Giorgi Babuadze³, Vincent Robert⁴, Francis Schaffner^{5*}



Fig 1. Current known distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Black Sea region. Presence of the mosquito species is shown at province/district level (except for Russia, where the colonised area is much undersized). Light colours: known distribution up to August 2015; Dark colours: surveillance results, September 2015; Yellow: presence of *Aedes aegypti*, the yellow fever mosquito, only; blue: presence of *Aedes albopictus*, the tiger mosquito, only; red, presence of both *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus*. AM: Armenia; AZ: Azerbaijan; BG: Bulgaria; GE: Georgia; GR: Greece; IQ: Iraq; IR: Iran; RO: Romania; RU: Russia; SY: Syria; TR: Turkey; UA: Ukraine

Epidemiyoloji

- Dang benzeri hastalık, >200 yıl
- 1940 yılında etken tespit edilmiş,
- II Dünya Savaşı,
- Tahminlere göre dünya çapında 390 milyon enfeksiyon/her yıl,
- 96 milyonu semptomatik enfeksiyon
- Yaklaşık 2.5milyon kişi risk altında

- Flaviviridae ailesinde,
- *Flavivirus* cinsinde,
- 40-50 nm çapında, zarflı RNA virusu,
- Kapsid, membran, zarf 3 yapısal protein ve 7 adet yapısal olmayan protein (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5)
- Dang virüs kompleksi, antijenik olarak ilişkili 4 serotip (DENV-1,2,3,4)

- Tüm virüs tipleri,
 - *Aedes* cinsi sivrisinek vektör
 - Sadece insanlarda hastalık
 - İnsan-sivrisinek-insan döngüsü

Henchal EA. Clin Microbiol Rev 1990; 3:376.
Wilder-Smith A. N Engl J Med 2005; 353:924.
Kuno G. Epidemiol Rev 1995; 17:321.

- *Aedes (stegomyia) aegypti*:
 - Primer vektör
 - **Bulaştırıcılığı fazla,**
 - Kısa uçar, ev içi aynı anda birçok kişiden kan emer,
 - Tropikal ve sub-tropikal iklimlerde
 - 45° kuzey ve 35° güney enlemleri arasında bulunur
 - Yellow fever ve Chikungunya virüsü vektörüdür

- Ae. albopictus
 - Competent vektör
 - Deneysel yada doğal yaşam alanlarında bulaştan sorumlu
 - **Soğuğa daha dayanıklı, daha geniş bir coğrafyada**
 - **Bulaştırıcılık olasılığı düşüktür**
 - **Endemik bulaş ya da büyük salgınlar nadirdir**
 - Chikugunya virüs vektörü

Güney Amerika;

Aa.aegypti vektör

HİPERENDEMİK

Brazilya, Arjantina, Colombia

2016 sonrası azalmış ancak epidemik patern devam ediyor

Risk

ent or continuous

ic or uncertain

dence of risk

Kuzey Amerika;

Ae.aegypti vektör

Meksika HİPERENDEMİK

mevsimsel bulaş, yaz sonu sonbahar

2013; 230bin vaka bildirilmiş, 18bin ciddi dang, 104 ex

Orta Amerika;

HİPERENDEMİK bulaş

Aa.aegypti vektör

2013'de büyük bir salgın (Nicaraqua-77bin ve Costa Rico-49bin vaka)

Karayipler;

Ae.aegypti vektör

HİPERENDEMİK

serotip 1,2 ve 4

2016'dan sonra vaka sayısı azalmış

Dengue risk in Asia and Oceania [1]

Avustralya;

Ae.aegypti vektör

Endemik değil

2012-2013; 212 yerli vaka, 1795 vaka yurtdışı kaynaklı

Dengue risk

- Frequent or continuous
- Sporadic or uncertain
- No evidence of risk



Güneydoğu Asya;

Tayvan, Vietnam, Endonezya → HİPERENDEMİK

Çin; 80-90 sonra epidemik dang bildirilmiş

Japonya; 2014 yılında 240 vaka, %80 vaka Tokyo

Ae. albopictus vektör

Güney Asya;

Ae.aegypti vektör

Hindistan, Pakistan, Sri Lanka → HİPERENDEMİK

2012 yılında 50bin vaka, önceki dekadlara göre 2 kat artış

çocuklarda seroprevelans %60-80



Pasifik adaları;

14 adada yüksek prevalans hızı

Ziyaretçiler uyarılır

Dengue risk in Africa and the Middle East [1]

Afrika ve Orta Doğu;

Ae.aegypti vektör

ZİYARETÇİLER uyarılır

CİDDİ SALGINLAR bildirilmiş 99-00,

ORTA AFRIKA, DOĞU AFRIKA, ORTA DOĞU

Serotip 1 ve 2



Avrupa;

Ae.albopictus vektör

Seyahat ilişkili vakalar,

Güney Fransa ve Hırvatistandan 2010 yılında lokal bulaş bildirilmiş

Dengue risk

■ Frequent

■ Sporadic

■ No evidence of risk

- Nüfus artışı
- Kalabalık yaşam
- Zayıf sanitasyon koşulları
- Zayıf kentsel planlanma
- Modern ulaşım koşulları, seyahat
- Etkin sivrisinek kontrolünün olmaması
- Mevsim değişimi (Elnino)
- Küresel ısınma (sinek yayılımı)

Diğer bulaş yolları

1. Nozokomiyal bulaş;

Sabino EC, J Infect Dis 2016; 213:694.

2. Vertikal bulaş

Sirinavin S, Pediatr Infect Dis J 2004; 23:1042.

Emzirme bulaştırıcı olabilir

Kuala Lumpur, 2958 gebe, 2531 maternal kord kanında %2,5'de IgM (+), %1,6 (1gebe) eşzamanlı umbilikal kord kanında seropozitif
Fetal ve maternal kanda PCR pozitifliği yok


Tan PC, Obstet Gynecol 2008; 111:1111.
Barthel A, Clin Infect Dis 2013; 57:415.

- İnkübasyon süresi 3-14 gün
- Sivrisinek ısırması sonrası,
 - 4-7 gün sonra septomlar başlar
 - Viremi gelişir,
 - 3-7 gün devam eder
 - Hasta gün boyu ateşli, ateş süresince viremiktir

KLİNİK – WHO 1997

1. Dengue ateşi (DF),
2. Dengue hemorajik ateşi (DHF),
3. Dengue şok sendromu (DSS).

1- DENGUE ATEŞİ

- Ateş +
 - Őiddetli baş ağrısı,
 - Göz arkasında, gözde Őiddetli ağrı,
 - Kas ağrıları ve/veya kemik ağrıları
 - Eklem ağrısı
 - Döküntü
 - Kanama bulguları (turnike testi (+), peteőı, purpura/ ekimoz, burun kanaması, diő eti kanaması, idrar, kusmuk, gaytada kan olması, vajinal kanama)
 - Lökopeni
- 

2- DENGUE HEMORAJİK ATEŞİ

- Ateş,
- En az birini içeren hemorajik bulgular,
 - Turnike testi +
 - Peteşi, ekimoz, purpura
 - Mukozal, GIS, enjeksiyon bölgelerinden veya diğer bölgelerden kanama,
 - Hematemez, melena
- Trombositopeni ($\leq 100 \text{bin/mm}^3$)
- Vasküler permeabilite artışını gösteren bulgulardan en az biri
 - Hct değerinin yaş, cinsiyet, popülasyona göre ortalamadan $\geq \%20$ azalma
 - Volüm desteğine rağmen hct'de $\geq \%20$ düşme
 - Plevral efüzyon, asit, hipoproteinemi gibi bulgular

3- DENGUE ŞOK SENDROMU

- Belirgin plazma kaçađı + DHF
- Devam eden kusma, huzursuzluk, Őiddetli karın ağrısı, letarji,
- Hızlı ve zayıf basınç
- Dar nabız basıncı (20 mmHg)
- Hipotansiyon (< 90 mmHg (\geq 5 Y))
- Soğuk, nemli cilt

KLİNİK – WHO 2009

1. Uyarı semptomlarının olmadığı Dengue
2. Uyarı semptomlarının olduğu Dengue
3. Ciddi Dengue

1- Uyarı semptomlarının olmadığı Dengue

- Endemik bölgede yaşama veya ziyaret
- Ateş
- En az ikisi
 - Bulantı / kusma
 - Döküntü
 - BA, göz ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı
 - Lökopeni
 - Turnike testi (+)

2- Uyarı semptomlarının olduğu Dengue

- Abdominal ağrı, hassasiyet
- Sürekli kusma
- Asit, plevral efüzyon ... gibi
- Mukozal kanama
- Letarji, huzursuzluk
- HM (>2 cm)
- Platelet sayısında hızlı düşüş ile hct'de artış

3- CİDDİ DENGUE

- Ciddi vasküler permeabilite artışı
 - Şok
 - Solunum sıkıntısı
- Ciddi kanama
- Ciddi organ tutulumları;
 - AST, ALT \geq 1bin U/L
 - Bilinç değişikliği
 - Organ yetmezliği

Enfeksiyon Fazları

- 3 faz
 1. Ateş fazı
 2. Kritik faz
 3. İyileşme fazı

1- Ateşli Faz

- $\geq 38,5$ °C
- BA, kusma, myalji, artralji, geçici maküler rash
- 3-7 günde ateş sonlanır

- BA, göz ağrısı, eklem ağrısı %60-70
- Döküntü %50



- İştahsızlık
- Bulantı
- Kusma
- Karın ağrısı
- Diyare

- Öksürük
- Soğuk algınlığı
- Burun akıntısı

- Kanama bulguları
 - Ateşli faz / kritik faz
 - Major cilt kanamaları ve veya mukozal kanamalar (peteşi ve ekimoz %50 vakada)
 - Hematemez %15-30
 - Menoraji (%40)
 - Melena %5-10
 - Burun kanaması %10

- Fizik muayene;
 - Konjonktivit,
 - faringeal eritem
 - LAP
 - HM
 - Yüzde şişlik
 - Cilt veya mukozalarda peteşi
 - Turnike testi (+)
 - Bifazik febril faz (%5)
- Laboratuvar
 - Lökopeni,
 - Trombositopeni ($\leq 100 \text{bin hc/mm}^3$)
 - AST, ALT

- Semptomların 3-7.gününde,
 - Damar dışına sıvı kaçıışı bulguları açısından izlenmelidir
 - Sürekli kusma, karın ağrısında artış, hassas HM, yüksek/artan hct, hızlı plt düşüşü
 - Plevral efüzyon, asit gelişimi
 - Mukozal kanama, letarji, huzursuzluk

2- Kritik Faz

- Çocuk, genç erişkinler
- Sistemik vasküler kaçış sendromu / permeabilite artışı
- Kanama, şok, organ disfonksiyonu
- 24-48 saat sürer
- Hipotansiyon,
- Kanama bulguları

3- İyileşme Fazı

- Vital bulgular stabil,
- Sıvı reabsorbe olur
- Birleşen eritematöz erüpsiyon, kaşıntı
- 2-4 gün sürer
- Yorgunluk, halsizlik haftalar, aylar sürebilir

Diğer bulgular

- KC yetmezliği
 - Ciddi şok resüsitasyonuna bağlı
 - Hipoksi, hipoperfüzyona
- Nörolojik bulgular (%1)
 - Ensefalopati
 - Nöbet
 - Kalıcı nörolojik sekel
 - İnme, akut motor paraliz, mononöropati, polinöropati, Guillain Barre Sendromu, transver myelit

Diğer Bulgular

- KVS bulguları;
 - Myokardit, aritmi,
- ABY; %3
 - Şok, rabdomyoliz, glomerülonefrit, ATN
- Retinal vaskülit
- Hemofagositik lenfohistiyozis
- Bakteriyel süper enfeksiyon (nadir)

TANI

- Klinik bulgular
 - Ateş
 - BA, bulantı, kusma, retro-orbital ağrı, myalji, artralji, döküntü, kanama bulguları, turnike testi (+), lökopeni, trombositopeni
- Epidemiyolojik öykü
 - Son 2 hafta içerisinde seyahat

Turnike Testi



Klinik Tanı Yaklaşımı

KLİNİK TANİ YAKLAŞIMI

Dengue ateşi, ülkemizde bildirim sisteminde tanımlı bir enfeksiyon hastalığı olmadığı için yayımlanmış bir özgül standart vaka tanımı mevcut değildir. Bununla birlikte, kuşkulu vakaların bildirim sisteminde yer alan "Viral Hemorajik Ateş Sendromu" vaka tanımı çerçevesinde inceleneceği varsayılmaktadır ve bildirimi zorunludur. *Dengue ateşinin* akla getirilmesinde şu öykü ve bulgular yol gösterici olabilir:

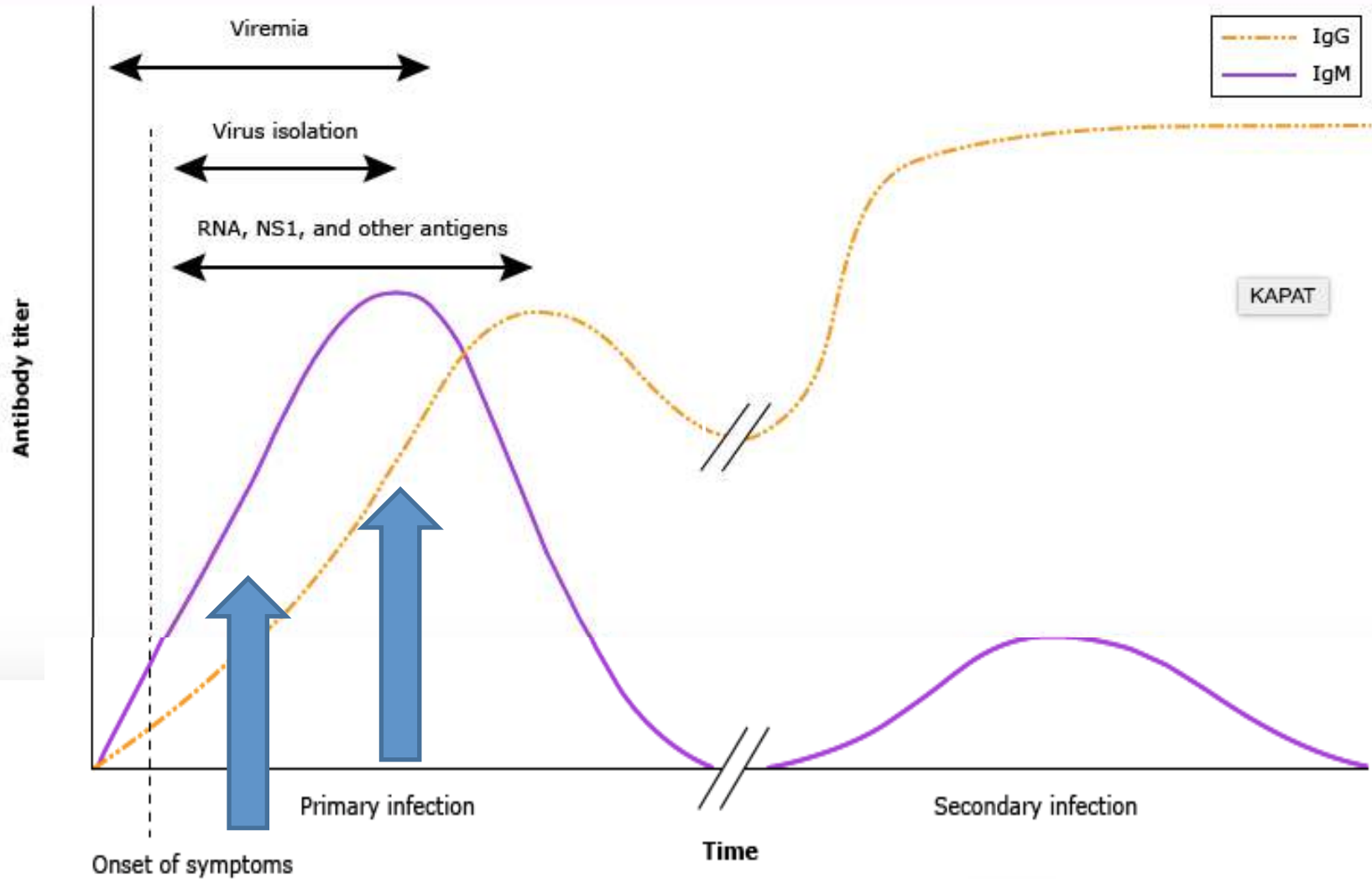
- ani başlangıçlı en az 2-7 gün süren akut ateşli hastalık;
- baş ağrısı, retro-orbital ağrı;
- miyalji, eklem ağrıları;
- döküntü ve hemorajik bulgular (burun kanaması, dişeti kanaması ekimozlar..)
- aynı yer ve zamanda konfirme Dengue vakalarının bulunması
- endemik bölgeye seyahat

Dengue hemorajik ateşinin akla getirilmesinde ise yukarıda sayılanlara ek olarak pozitif turnike testi, hematemez/melena, trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$) ve hematokritin %20'nin altında olması gibi hemorajik diyatez semptom ve bulgularına dikkat edilmelidir.

Kesin tanı mikrobiyolojik inceleme ile konur.

Tanı – Laboratuvar testleri

Dengue antibody response in primary and secondary infection



IgM, şikayetler başladıktan sonra 4.günde

ilk 5 günde

- Viral nükleik asit saptama testleri için – Kan, BOS

ilk 5 gün (akut faz)
2 hft sonra
(konvelesan faz)

- Serolojik inceleme için – Serum

Ayırıcı Tanı

- Diğer hemorajik ateşler
 - Ebolav, Marburg v, Lassa v, Yellow fever v, KKKA, Hantav, SFTSV
- Chikungunya virusu;
- Zika virusu;
- Sıtma;
- Tifo;
- Leptospira;
- Viral hepatit;
- Riketsiyal enfeksiyonlar;
- Bakteriyemiye sekonder sepsis;

Clinical features: Zika virus compared with dengue and chikungunya

Features	Zika	Dengue	Chikungunya
Fever	++	+++	+++
Rash	+++	+	++
Conjunctivitis	++	-	-
Arthralgia	++	+	+++
Myalgia	+	++	+
Headache	+	++	++
Hemorrhage	-	++	-
Shock	-	+	-

Lökopeni

Trombositopeni

Karın ağrısı

Eklem şişliği

TEDAVİ

- WHO- 2009
- WHO South-East Asia Regional Office (SEARO)-
2011

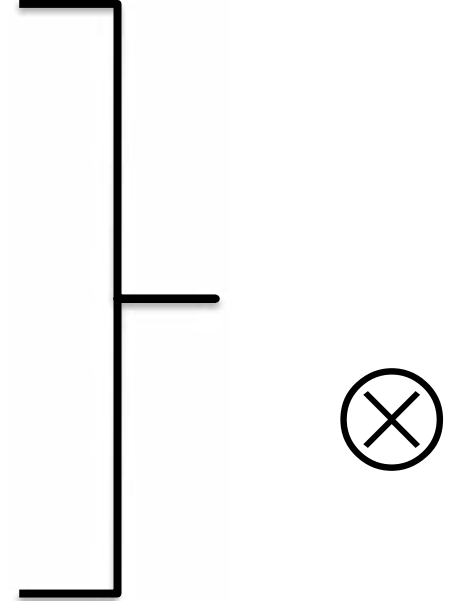
- Antiviral tedavi YOK
- İntravasküler hacmin korunmasını içeren
detekleyici tedavi

WHO (2009). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - new edition. WHO, Geneva 2009.

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.

Ayaktan izlem

- Warning signs bulguları
- Gebe,
- İnfant, yaşlı,
- DM, KBY, hemolitik hastalık
- Obez,
- düşük sosyo-kültür seviyesi
- 6 saat aralarla idrar çıkışı,
- Normal hücre sayısı
- Oral alımı



Yatan hasta izlemi

DHF Evre I ve II – şok olmayan vaka

- Hidrasyon oral / iv
 - Kristaloïd sıvılar

Şok ve warning signs açısından takip

- Karın ağrısı
 - Devam eden kusma
 - Asit, plevral efüzyon
 - Mukozal kanama
 - Letarji, huzursuzluk
 - HM
 - Plt hızlı düşüş, Hct hızlı artış

Ateşin gerilemesinden sonra 24-48 saat izlem

Yatan hasta izlemi

DHF Evre III– Şok

- Kristalooid sıvı replasmanı (10mL/kg/sa, 1-2 satte)
- Saatlik vital ve idrar çıkışı takibi
- Hct takibi (4-6 saat / 1-2 saat),

Yatan hasta izlemi

DHF Evre IV – Derin Şok

- Kristaloid / kolloid bolus, 25 dk, 20mL/kg
- Klinik stabil ise;
 - Kristaloid / kolloid sıvı 10 mL/kg, 1-2 saat
 - 24-48 saatte azaltılarak kesilir
- Klinik un-stabil ise
 - Tekrarlayan hct takibi
 - Kolloid sıvı 500 ml, 1saatte
 - HD/ plazmaferez

KORUMA

- Primer enfeksiyon,
- Re-enfeksiyon,
- Sekonder enfeksiyon,
- Endemik bölgeler; tropikal Asya, Orta ve Güney Amerika, Karayip
- Tüm yıl boyunca, mevsimsel ve bölgesel epidemiler

Korunma- Endemik bölgeler

- Sivrisinek kontrolü

- Beslenme bölgelerinin azaltılması, sulak alanların kontrolü

- Larva kontrolü, kopepodlar ile mücadele

- İnsektisit kullanımı,

Hales S, Lancet 2005; 365:551.

- >18 ay vektör popülasyonunda azalma,

- Bulaşı azaltmada 1 bölgede etkili olduğu

Vanlerberghe V, PLoS Negl Trop Dis 2011; 5:e994.

Loroño-Pino MA, Am J Trop Med Hyg 2013; 89:385.

- Endosimbiyotik kontrol

- Hücre içi endosimbiyotik bakteri

- Nesillere aktarımı

Iturbe-Ormaetxe I, EMBO Rep 2011; 12:508.

Lambrechts L, Lancet Infect Dis 2015; 15:862.

Korunma- Endemik bölgeler

- Kişisel koruyucu önlemler
 - Evde insektisit ile mücadele
 - Cibinlik
 - Sineklik

Korunma- Endemik bölgeler

- Aşılama;

- Tetravalan aşı ?

Monath TP. N Engl J Med 2007; 357:2222.
Gibbons RV, Am J Trop Med Hyg 2007; 77:910.

- CYD-TDV (Dengvaxia), Latin Amerika, Güneydoğu Asya'da daha önceden Dang ateşi geçiren veya Dang ateşi laboratuvar olarak konfirme edilen hastalarda lisanlı

- 0,6,12.ayda

World Health Organization. Questions and Answers on Dengue Vaccines

- 2015, 3 doz aşılama, 3 yıllık (aşı sonrası 1-2 yıl)
 - >9Y ve 2-5Y; risk azalmış
- 3736 katılımcı,
 - 443 geçirilmiş asemptomatik Dang hst (serolojik 376, virolojik 67 vaka)

Aşı prospektüsü;

Daha önceden Dang hst geçirmeyenlere aşı önerilmemektedir
SANOFİ

- Aşı öncesi Dang hst. geçirenlerde aşı etkinliği devam ediyor
- Daha önce hst geçirmeyenlerde ciddi hst riski yüksek

Hadinegoro SR, N Engl J Med 2015; 373:1195.

Olivera-Botello G, J Infect Dis 2016; 214:994.

World Health Organization. http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/

Korunma- Endemik bölgeler

- Seyahat;
 - Vektörden korunma
 - Maruz kalınan cilt bölgesini minimuma indirecek şekilde giyinmeli,
 - N-dietil-metatoluamid (DEET) gibi etkili bir sivrisinek kovucu, giysiler
 - Klimalı, iyi aydınlatılmış ortam
 - Non-endemik ülkeden endemik ülkeye seyahat;
 - Daha önceden Dang enfeksiyonu geçirenler,

