

Aedesler Türkiye'de: Hangi İnfeksiyonları Beklemeliyiz? Aedesler Türkiye'de: Hangi İnfeksiyonları Beklemeliyiz?

# DANG ATEŞİ



Doç. Dr. Aslıhan CANDEVİR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

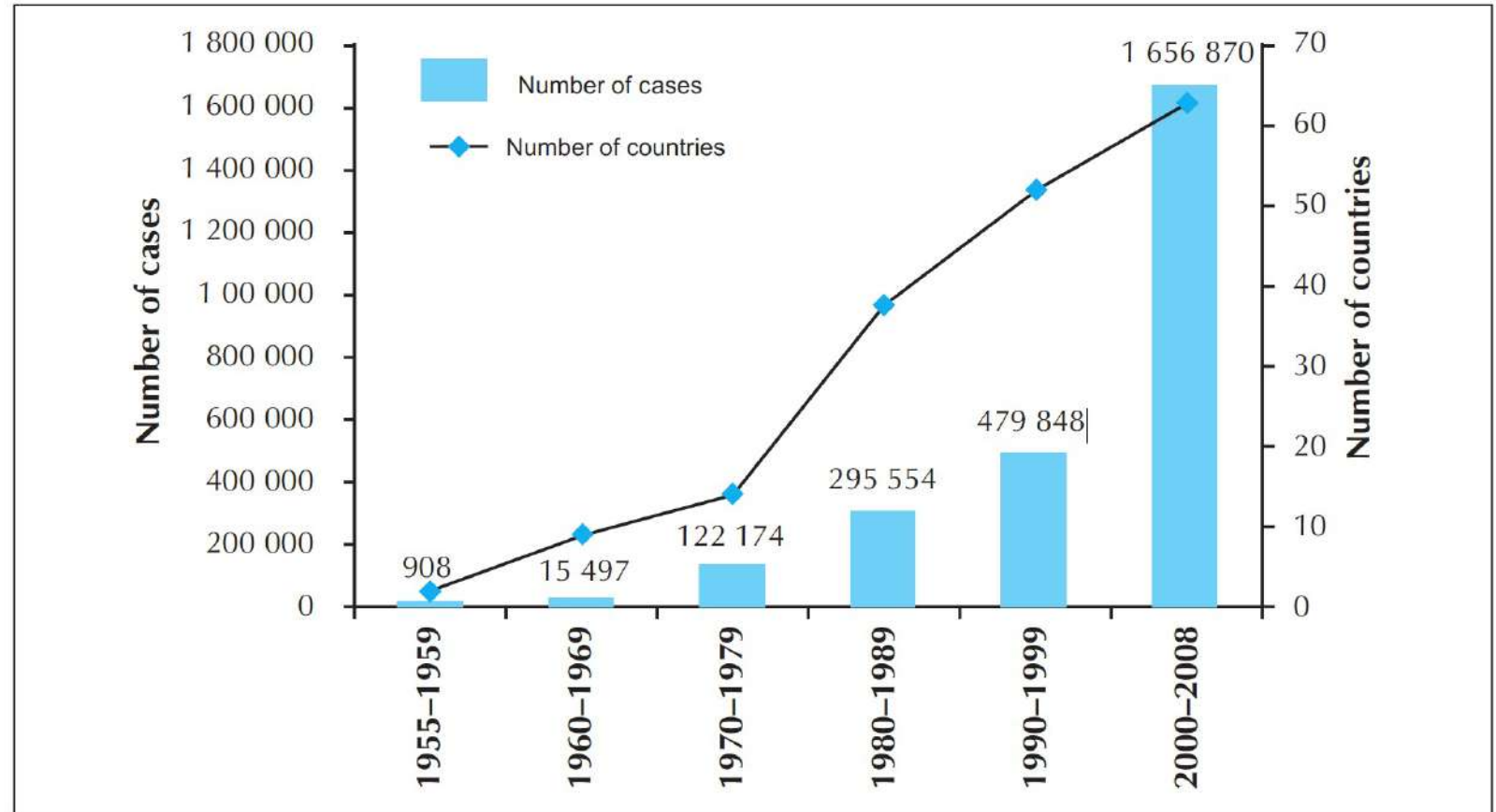
KLİMİK 2022, Antalya

# Dang Ateşi

- Dang ateşi, asemptomatik enfeksiyondan çoklu organ disfonksiyonu gibi ciddi enfeksiyona kadar değişen klinik belirtileri olan ateşli bir hastalıktır
- En önemli ve en hızlı büyüyen sivrisinek kaynaklı viral enfeksiyonlardan biridir ve şiddetli enfeksiyonun potansiyel ölümcül sonuçları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu
- Tropikal ve subtropikal iklimlerde, çoğunlukla kentsel ve yarı kentsel alanlarda hiperendemik
- Küresel insidansı son yıllarda katlanarak arttı ve her yıl tahminen 100-400 milyon yeni enfeksiyon görülmekte

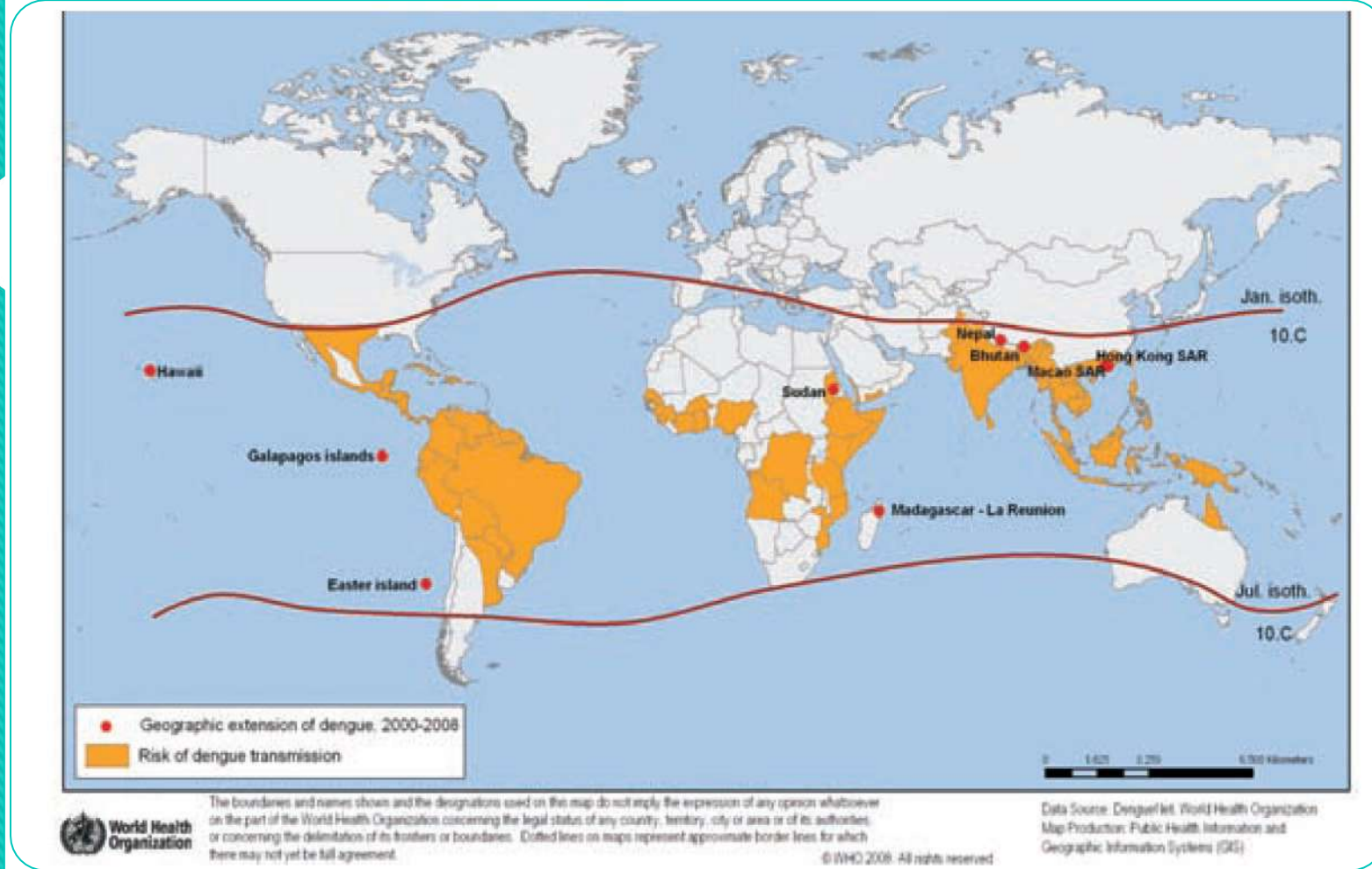
# DSÖ'ye bildirilen yıllık ortalama DF/DHF vakası sayısı

Figure 1: Average annual number of cases of DF/DHF reported to WHO

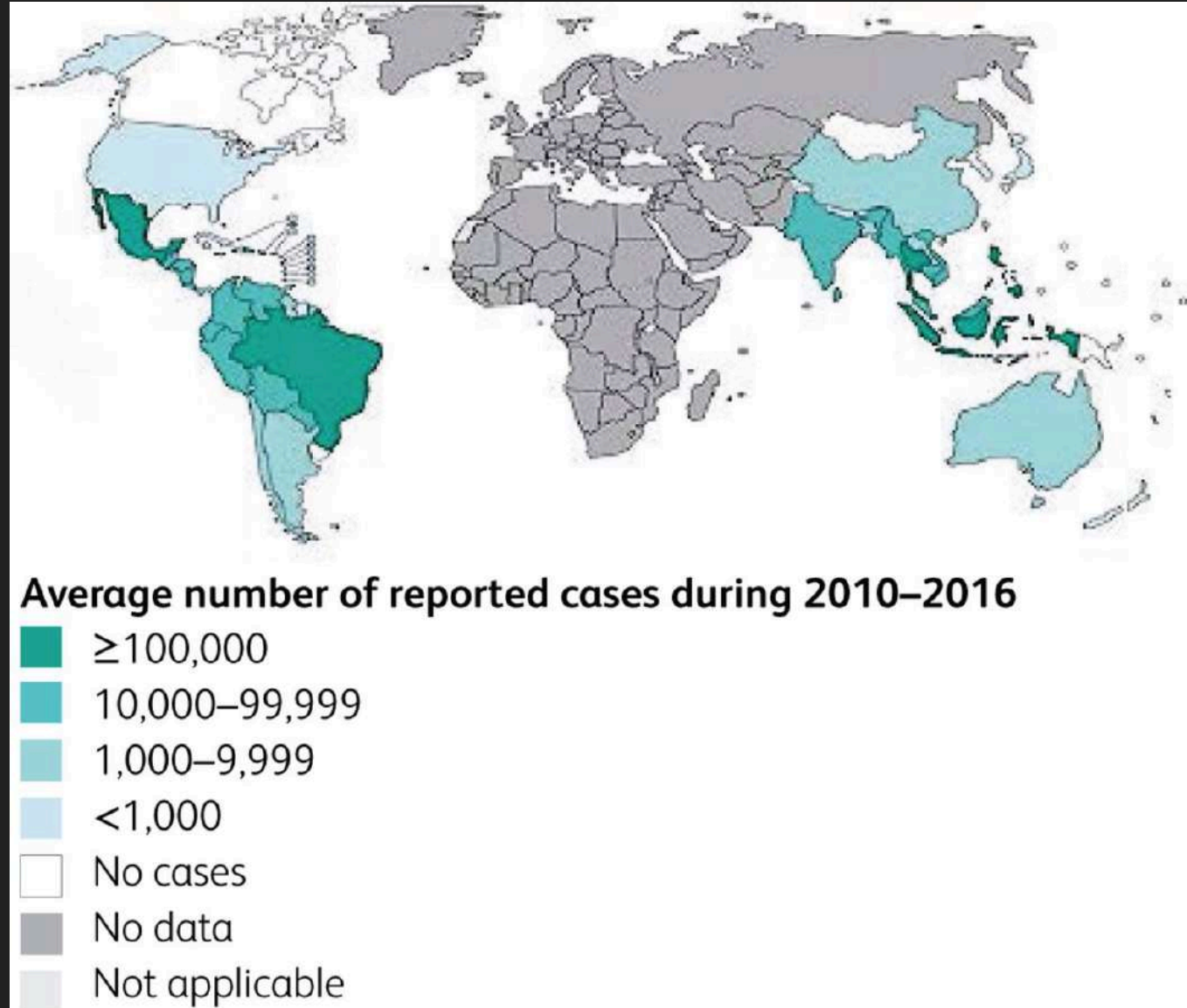


Source: [www.who.int](http://www.who.int).

# Dang humması bulaşma riski altındaki ülkeler ve alanlar, 2008



## 2010-2016 yılları arasında dünyadaki şüpheli veya doğrulanmış dang humması vakalarının dağılımı



# Dang Ateşi - Epidemiyoloji

- Ülkemizde henüz yerli olgu görülmemiştir
- Ancak seyahat etmenin çok kolaylaştığı günümüzde DENV enfeksiyonları gibi hastalıkların ülkemizde de görülebileceği unutulmamalı
- Yapılan seroprevalans çalışmalarında ülkemizin farklı illerinde DENV seropozitifliği gösterilmiştir.
  - Serter ve arkadaşlarının 1980 yılı araştırmasında %12,6 oranı ile DENV-1 baskın serotip
  - Ergünay ve arkadaşları ise 2010 yılında Ankara ve Konya illerinde sporadik olarak DENV ile karşılaştığını ve DENV- 2'nin baskın serotip olduğunu tespit etmiş
  - Uyar ve arkadaşları ile Karabay ve arkadaşlarının da importe olgu bildirimleri mevcut

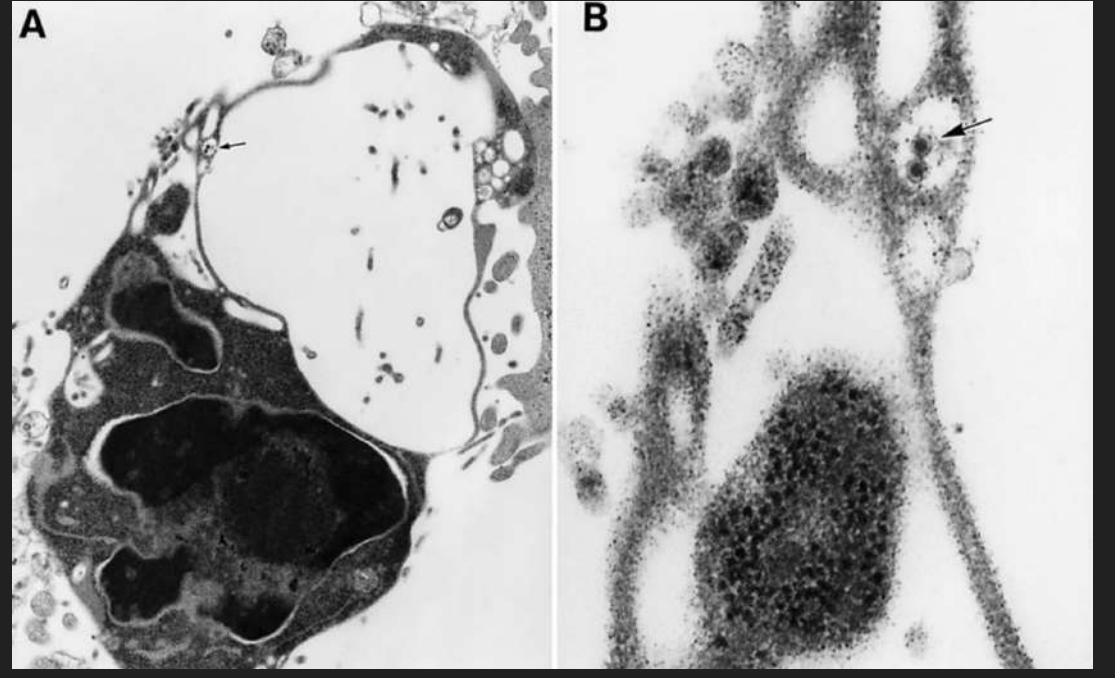


## ***Virolojik özellikler***

- 10.700 baza sahip küçük, küresel, tek sarmallı bir RNA virüsü
- Flaviviridae ailesindeki Flavivirus cinsine ait
- Batı Nil virüsü, Zika virüsü ve kene kaynaklı ensefalit virüsü, bilinen diğer üyeleridir



Hücre dışı dang virüsü parçacıkları (oklar) bir hücrenin etrafında.

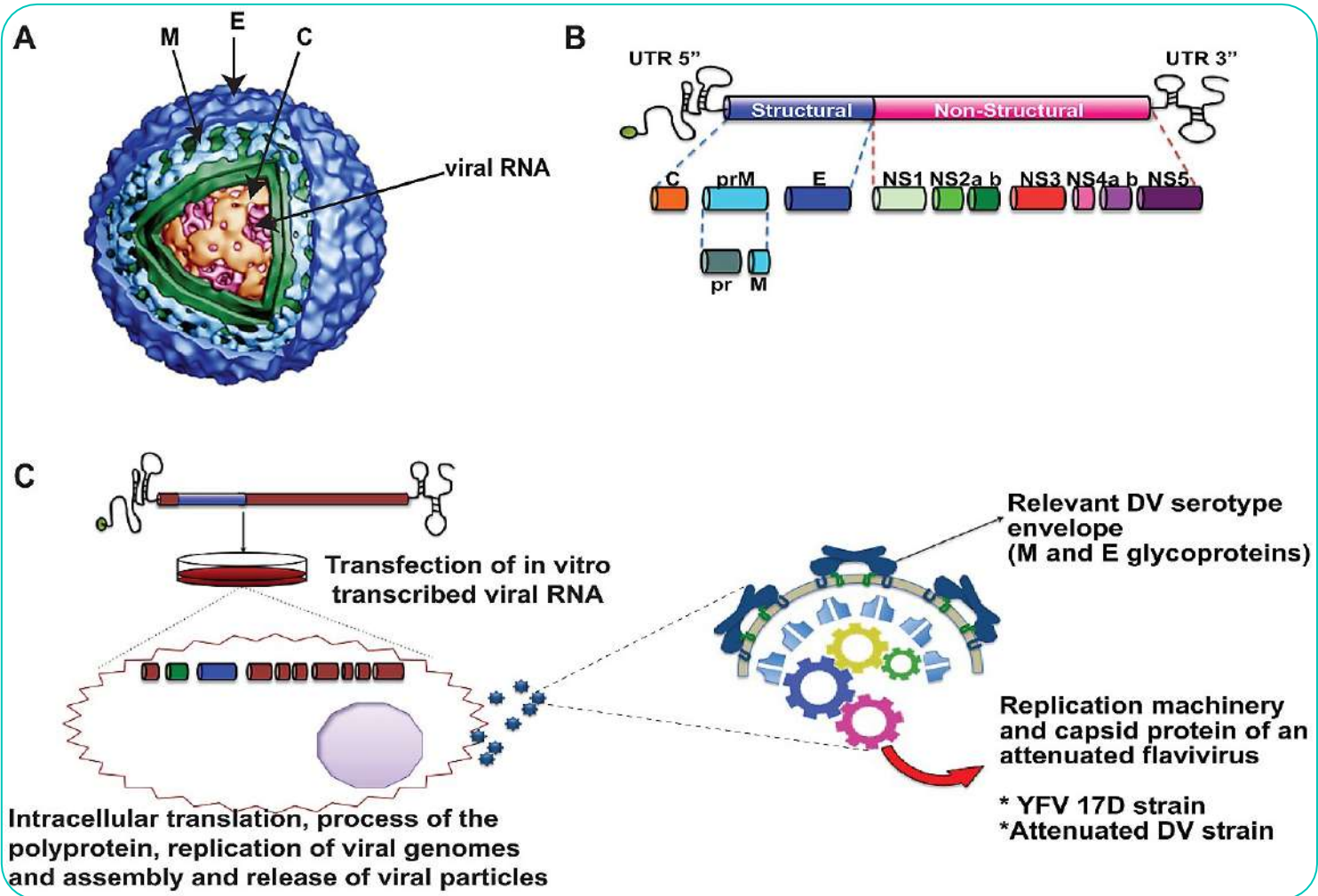


A. Apoptotik Raji hücresi, dang-2 virüsü ile kalıcı olarak enfekte. Ok viral partikülleri gösterir. B Apoptotik hücredeki Dang virüsü partikülleri (ok; daha yüksek büyütme).



# Virolojik özellikler

- DENV, üç yapısal ve yedi yapısal olmayan proteinden oluşur
- Yapısal ve yapısal olmayan proteinlerdeki farklılıklara bağlı olarak, dört serotipi vardır – DEN1 ila DEN4
- Virüsün mutasyonları nedeniyle, genotiplerin tanımlandığı yerlerde enfeksiyonun şiddeti zaman zaman değişir, örneğin DEN3'te A ve B
- Her serotip ile enfeksiyon, ömür boyu bağışıklık sağlar, ancak diğer serotipler için değil

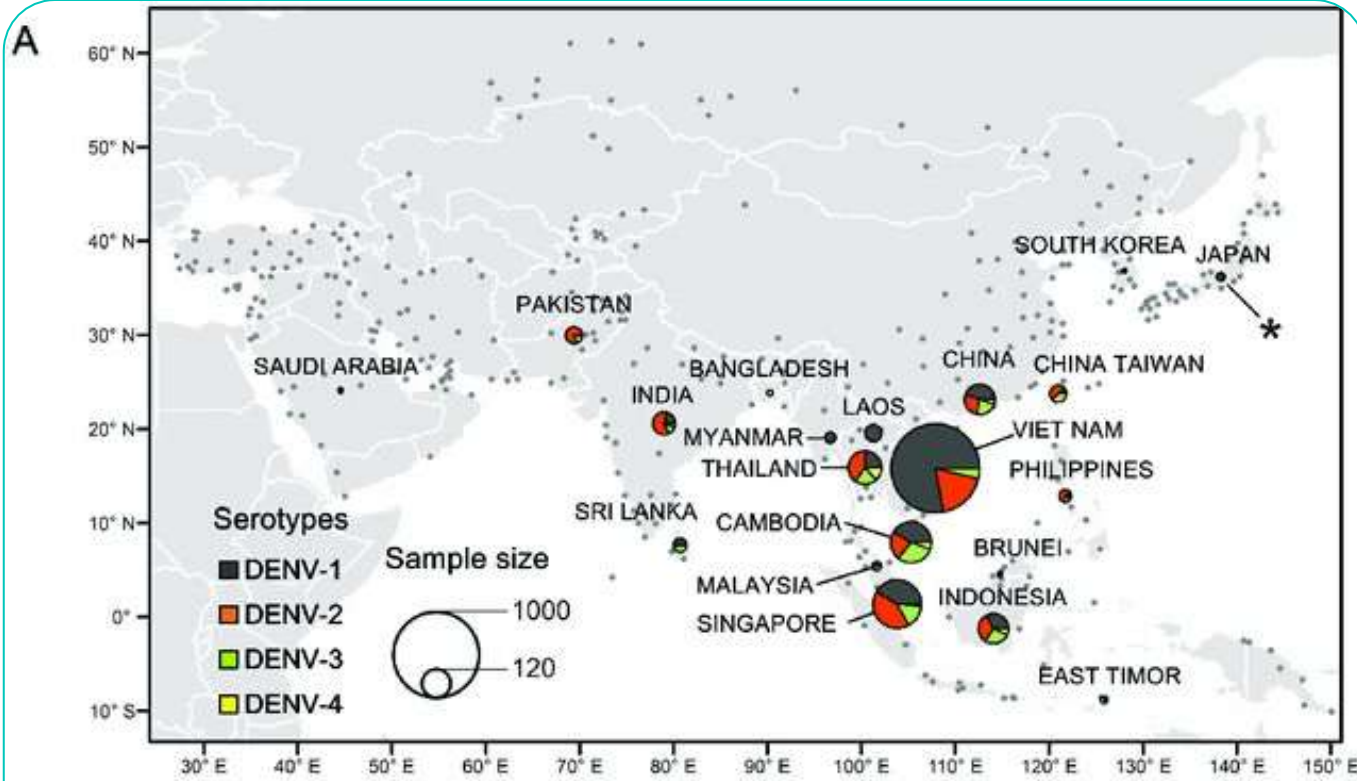


A. DV viryonları, üç yapısal protein içeren zarflıdır

B. Dang humması genomu, üç yapısal ve yedi yapısal olmayan proteini kodlar

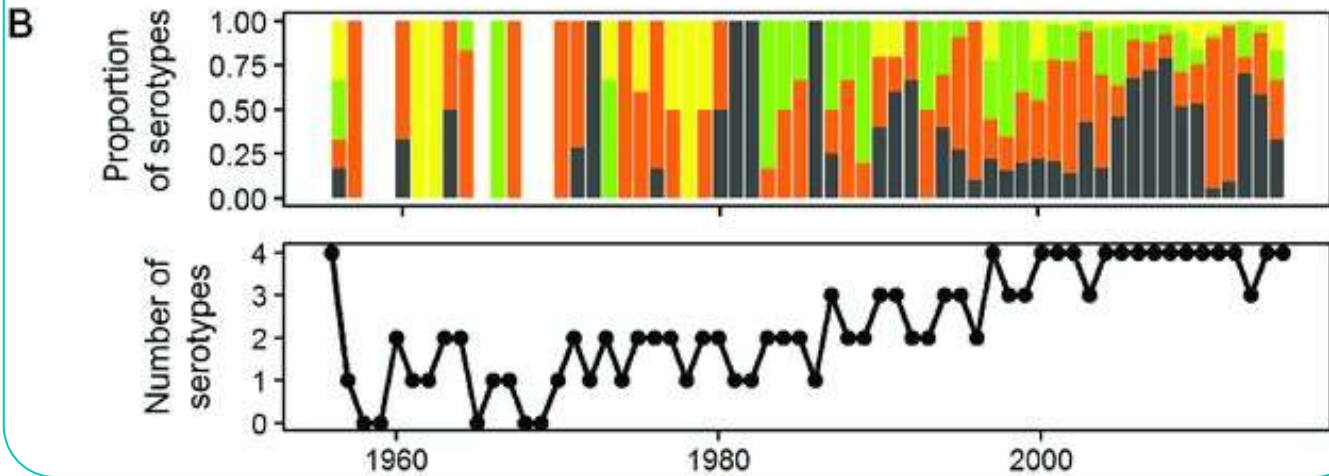
C. Kimerik DV aşısı yaklaşımının şeması

María del Angel, Rosa; Reyes-del Valle, Jorge (2015): Dengue virus structure.. PLOS Pathogens. Figure.



Asya'da dang virüsü serotiplerinin birlikte dolaşımı

(A) Mevcut viral dizilerin yerleri. Daire alanları, belirli bir coğrafi konumdan ve belirli bir serotip için genetik dizilerin sayısı ile orantılıdır



(B) Üst panel, her bir serotipten yılda sekansların oranını gösterirken, alt panel, Asya'da yılda izole edilen serotiplerin sayısını gösterir.

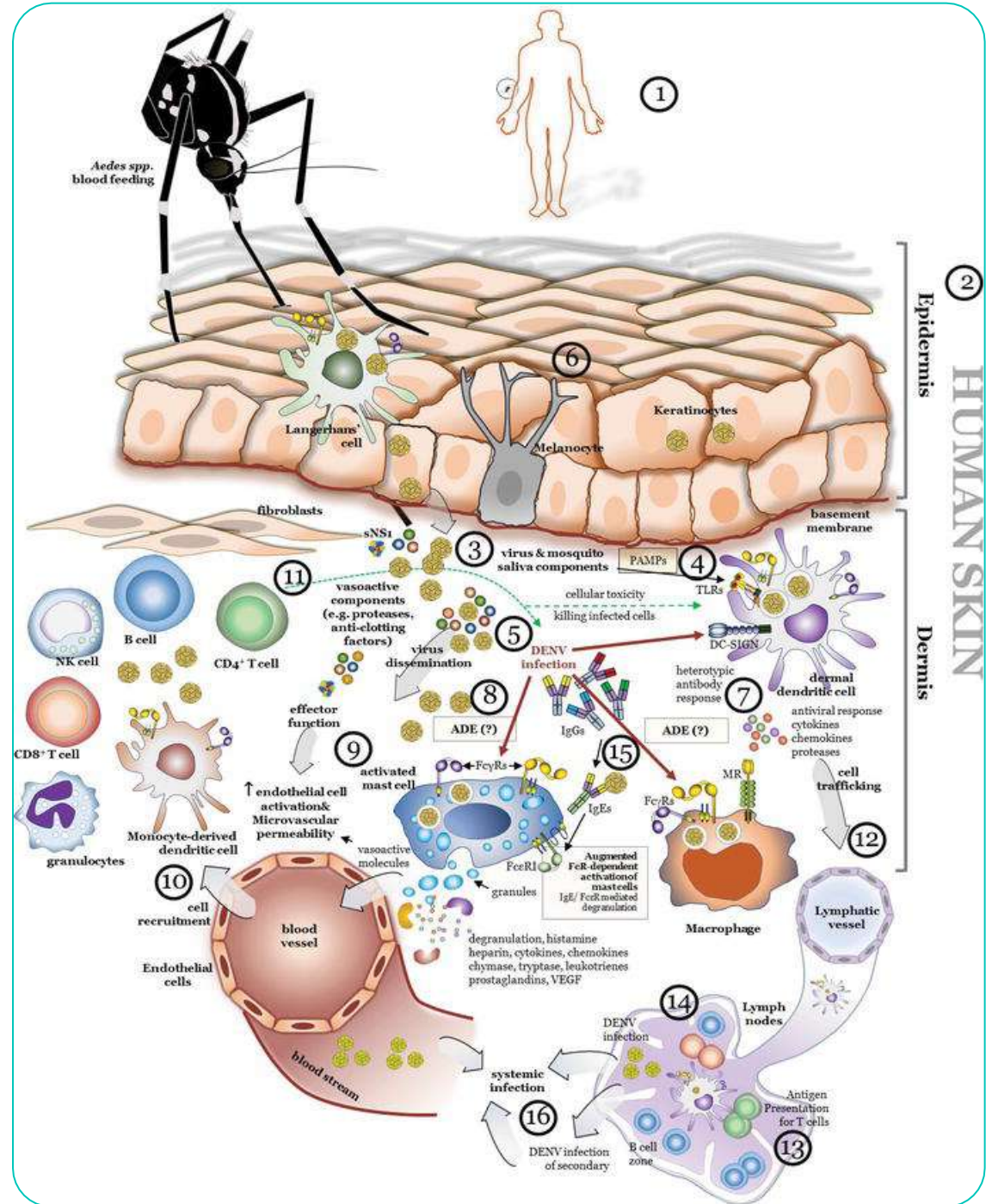
# İmmünopatogenez

- Dang humması, enfekte bir sivrisinek ısırığı yoluyla insandan insana bulaşır
- *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* en bilinen vektörlerdir
- DENV ile ilgili olarak üç tip iletim döngüsü tanımlanmıştır:
  - Orman/enzoonotik döngü – Yağmur ormanlarında *Aedes* sivrisinekleri ve alçak primatlar.
  - Kırsal/endemik döngü – bulaşmanın kontrol altına alındığı küçük köylerde veya adalarda meydana gelir. Zamanla gelişen sürü bağışıklığı ile virüs ortadan kalkar
  - Kentsel/salgın/endemik döngü – tropik bölgelerdeki geniş kentsel alanlarda, çoklu serotipli periyodik salgınlar

# İmmünopatogenez

- Enfekte bir sivrisinek ısırmasından sonra, subdermal Langerhans dendritik hücrelerinde ilk viral replikasyon meydana gelir
- Sitokin salınımı ile inflamatuvar hücrelerin bölgeye gelir
- Enfekte hücreler bölgesel lenf düğümlerine göç eder
- DENV, B ve T hücrelerini daha da çoğaltır ve aktive ederek efektör hücrelere dönüşmesini sağlar

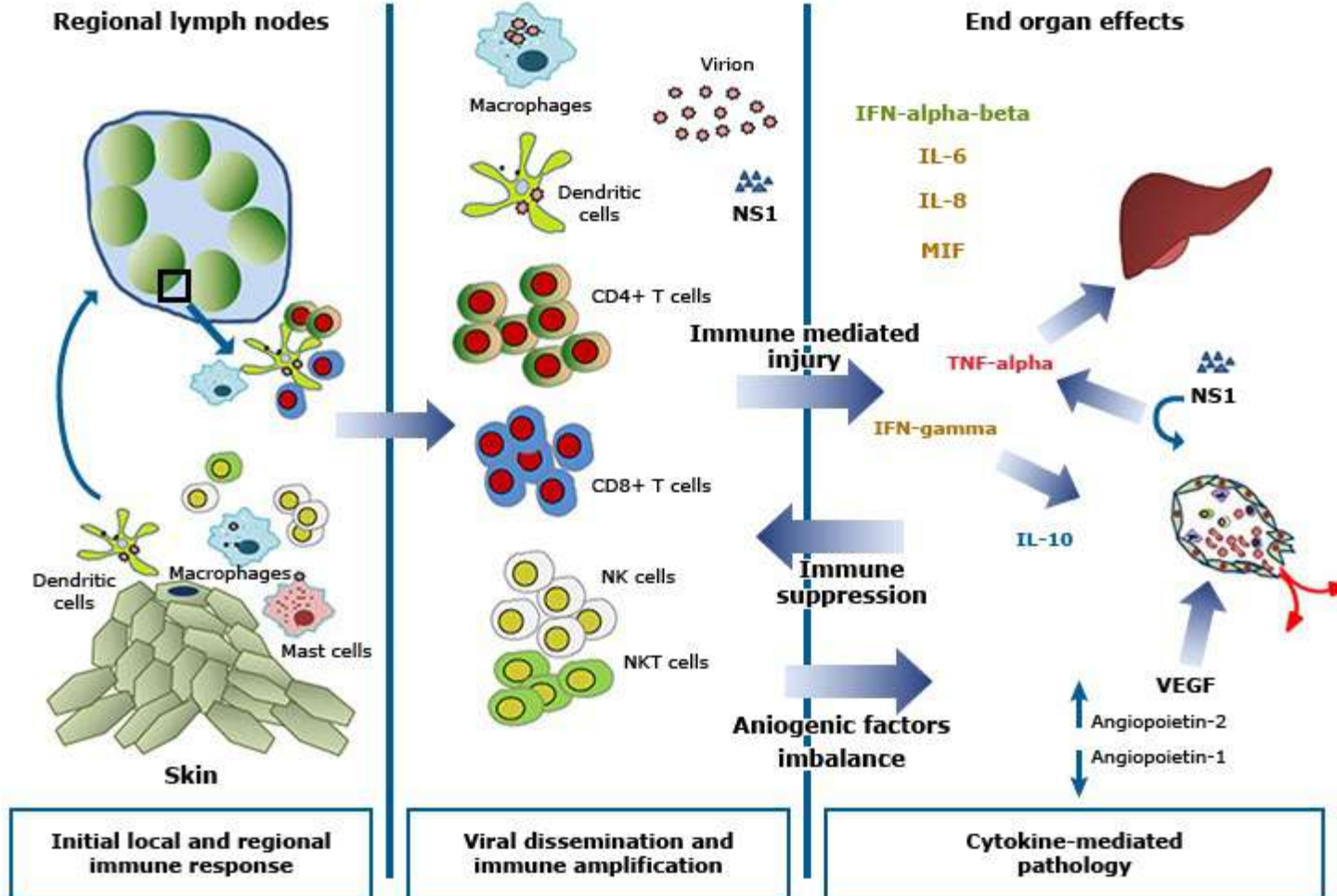
# Deride dang virüsü enfeksiyonu, patogenez ve bağışıklık reaksiyonları



# İmmünopatogenez

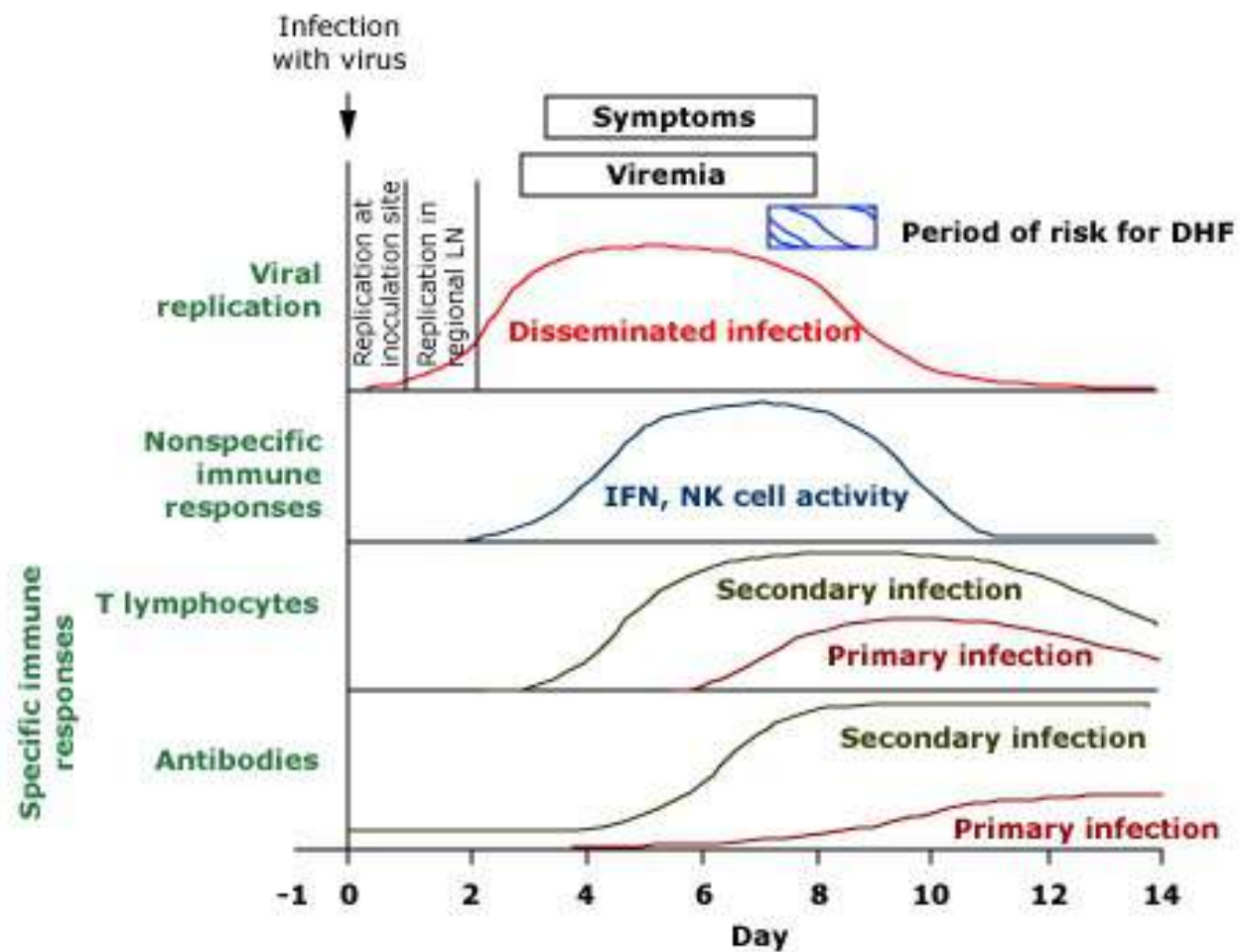
- DENV dolaşım yoluyla yayılır ve doğal ve adaptif bağışıklık yanıtlarını daha da uyarır
- Viremi, dolaşan monositler ve makrofajlar yoluyla oluşur ve solid organları ve kemik iliğini enfekte eder
- Bu bağışıklık hücreleri tarafından üretilen sitokinler, endotel hücrelerini aktive ederek damar bütünlüğünün bozulmasına ve koagülopatiyeye neden olur
- NS1 proteini, vasküler geçirgenliği artırmak için endotel hücreleri üzerinde doğrudan etki edebilir
- Bu sitokinler, hepatositler dahil diğer hücre tiplerini etkileyebilir

# Immunologic events in dengue virus infection





## Acute dengue virus infection



# Sınıflandırma

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997 sınıflandırması, Dang enfeksiyonunun alt gruplarını tanımlar ve çok fazla klinik uygulaması yoktur
  - Dang humması, Dang hemorajik ateşi ve Dang şok sendromu
- Sonraki DSÖ 2009 sınıflandırması, dang vakalarını iki kategoriye ayırır
  - Şiddetli olmayan
    - Uyarı işaretleri olan
    - Uyarı işaretleri olmayan hastalar
  - Şiddetli
- 2011 yılı DSÖ rehberi ise önceki iki rehberi kapsamaktadır

# Dang humması (DH)

- Çoğu viral enfeksiyon gibi, hastaların çoğunluğunun herhangi bir komplikasyon olmadan iyileştiği kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyondur

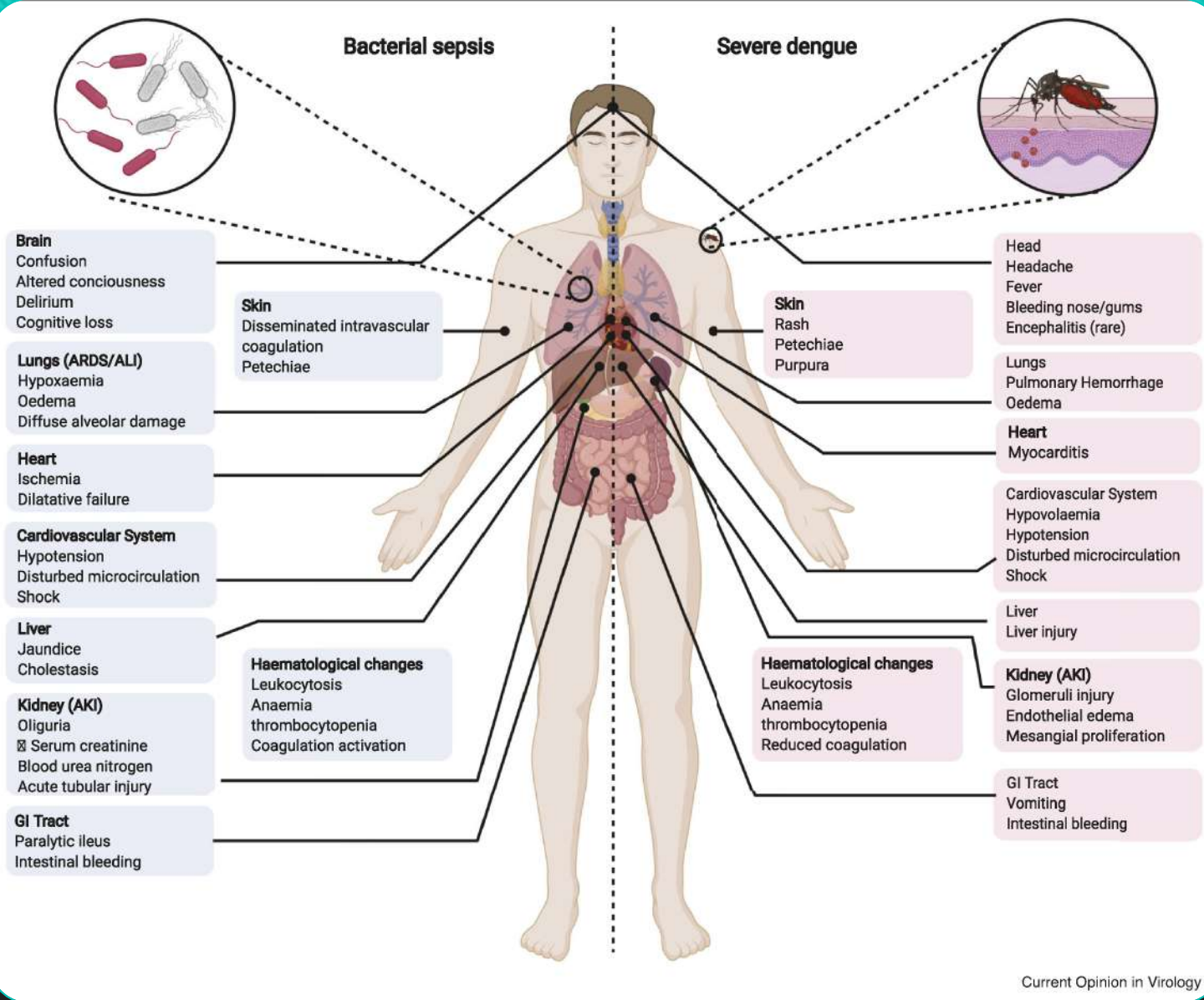
# Dang hemorajik ateşi (DHA)

- Plazma kaçağına ve hemorajik eğilime yol açan artmış vasküler geçirgenlik ile karakterize şiddetli form
- Artan vasküler geçirgenlik kısa ömürlüdür ve plazmanın peritoneal boşluklara, plevral boşluğa ve üçüncü boşluğa sızmasını içerir
- Bunun nedeni muhtemelen sitokin fırtınası olarak da adlandırılan sitokin üretimi ile anormal bir bağışıklık tepkisinin ortaya çıkmasıdır
- Anormal immün yanıt, inflamasyon veya vaskülit olmaksızın mikrovasküler geçirgenliğin artmasıyla sonuçlanır ve tromboregülatuar mekanizmaların değişmesine yol açar

# Antibody Dependent Enhancement (ADE)

- Antikor bağımlı artmış immün cevap
- Farklı bir serotipe bağılı nötralizan olmayan DENV antikorlarının varlığında, DHA 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 üstel viral replikasyon gerçekleşir ve sonuç ağır viremi gelişir

# Dang şok sendromu (DSS)



- Şiddetli viremi vakalarında, şiddetli DHA ve hatta şok olasılığı yüksektir

# Dang hummasının şiddetli olmayan formu

- Nonspesifik viral bir hastalığa benzer
- Olası bir dang humması vakası, endemik bir bölgede yaşayan veya bu bölgeye seyahat etmiş bir hastada ateş ve aşağıdaki kriterlerden ikisi olarak tanımlanır:
  - mide bulantısı ve kusma
  - kızarıklık
  - ağrılar
  - pozitif turnike testi
  - lökopeni
- Laboratuvar testleri ile doğrulanması gerekir

# Şiddetli dang humması

- Uyarı işaretleri hipovolemik duruma ilerleyen plazma kaçağı, doku hipoperfüzyonu ve kanamayı gösterir
- Bu uyarı işaretleri arasında
  - karın ağrısı,
  - sürekli kusma,
  - kanama belirtileri,
  - uyuşukluk ve huzursuzluk,
  - hepatomegali ve
  - hematokrit artışı olarak yansıyan hemokonsantrasyonun laboratuvar kanıtları
  - trombosit sayısında hızlı bir düşüş

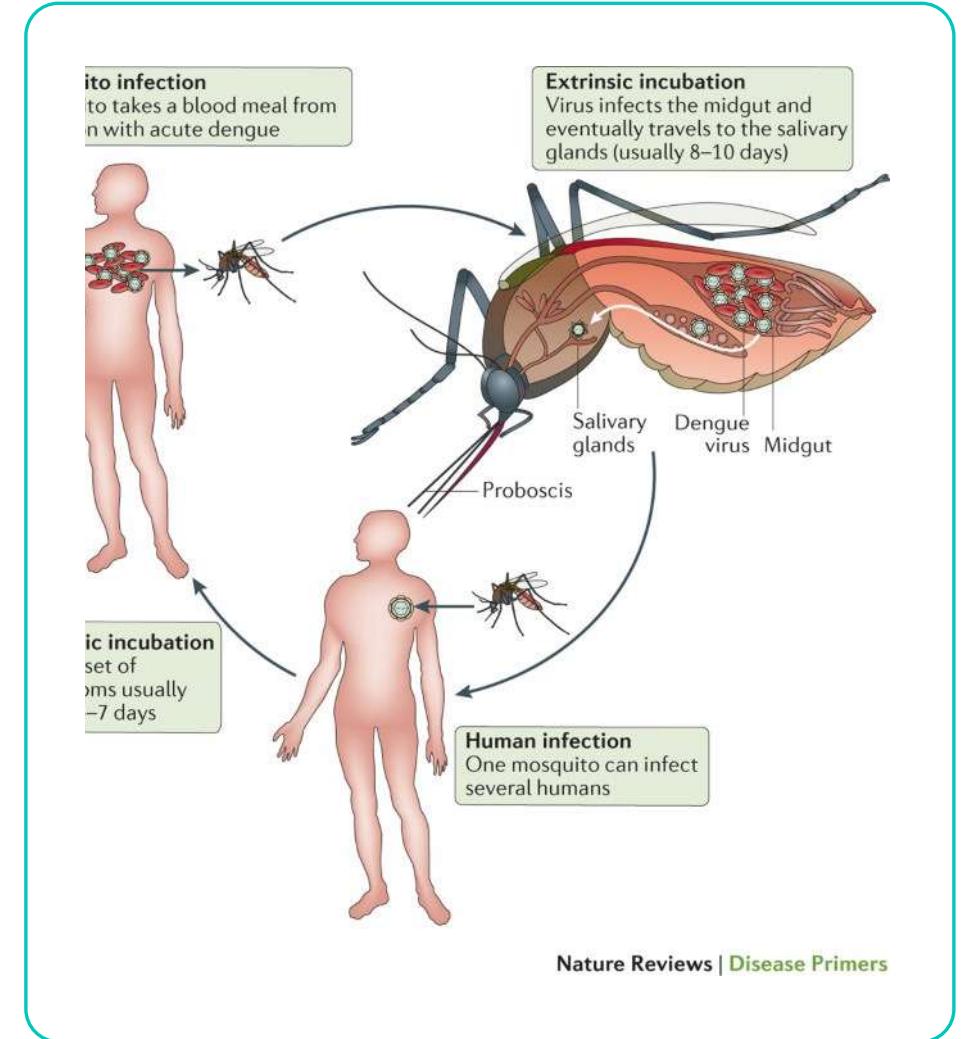


**Table 4: WHO classification of dengue infections and grading of severity of DHF**

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

# Klinik

- DENV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir (%70-80)
- Semptomatik enfeksiyonların çoğu ciddi hastalığa ilerlemez



# Klinik Bulgular

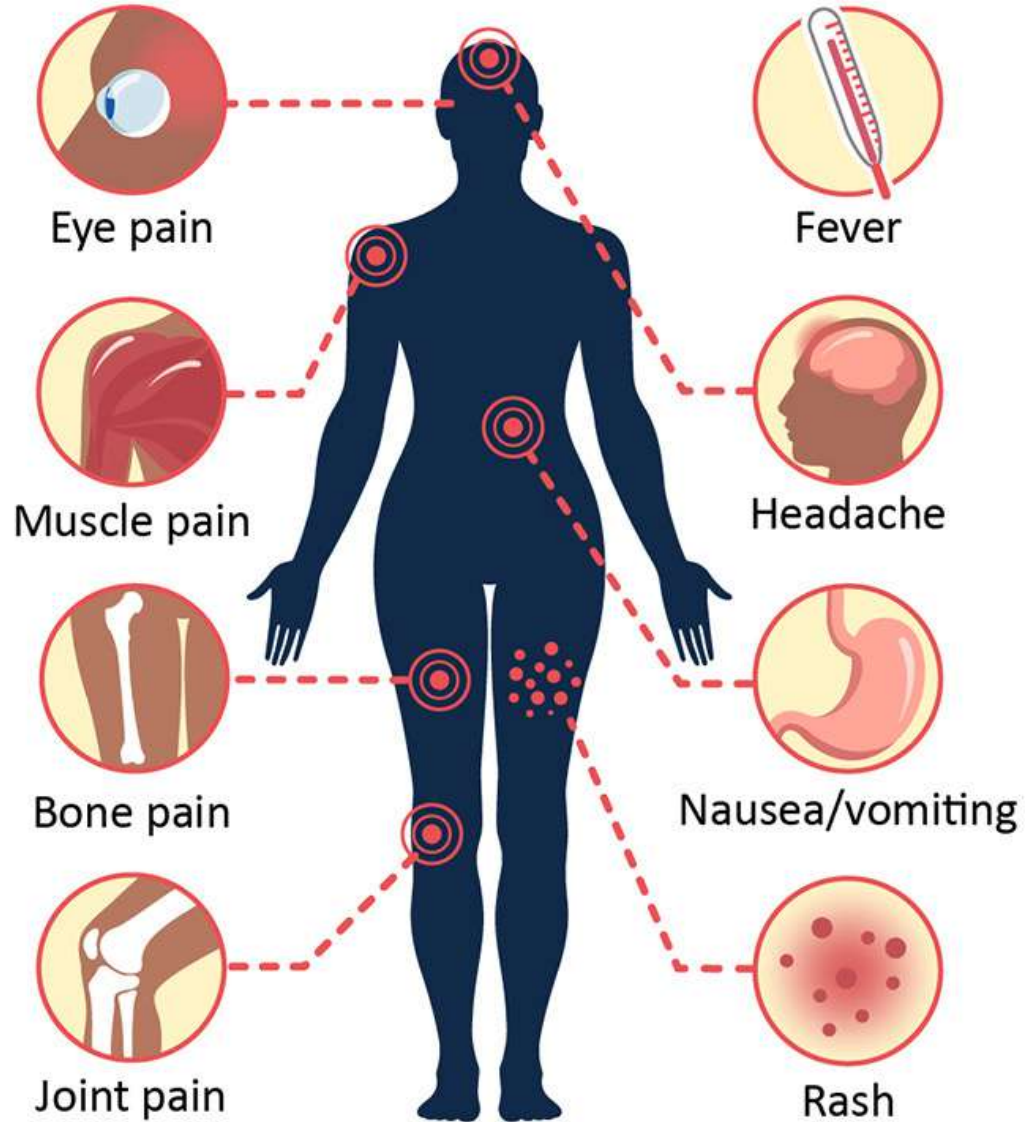
- 3-7 günlük bir kuluçka döneminden sonra, başta yüksek ateş, retro-orbital baş ağrısı ve vücut ağrısı olmak üzere ani semptomlar başlar.
- Tipik olarak, klinik seyir üç aşamayı takip eder:
  - ateşli
  - kritik
  - iyileşme
- DHA geliştirenler üç aşamadan da geçerler; ancak, dang humması grubu kritik aşamadan geçmez

# Ateşli Dönem

- Bu faz tipik olarak 3-7 gün sürer
- Yüksek ateş, baş ağrısı, artralji, miyalji, sırt ağrısı ve anoreksi
- Bazen üst solunum yolu ve gastrointestinal semptomlar
- Hasta bir görünüm yaygındır ve morbiliform eritematöz döküntüler ve solgun alan adalar
- Ciltte basmakla solan genel kızarıklık

# Dengue Symptoms

Fever with any of the following





## Dang humması belirtileri

- Cildin ve dudakların genel olarak kızarması.
- Morbilliform eritematöz döküntüler ve solgun alan adaları.



## Dengue virus infection



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

Reproduced with permission from: [www.visualdx.com](http://www.visualdx.com). Copyright VisualDx. All rights reserved.

UpToDate®

## Rash in dengue fever



(A) Undifferentiated macular or maculopapular rash may occur over the face, thorax, abdomen, and extremities during the acute phase of dengue. The rash is typically macular or maculopapular and may be associated with pruritus.

(B) Convalescent rash is characterized by confluent erythematous eruption with sparing areas of normal skin. It is often pruritic. The rash typically occurs within one to two days of defervescence and lasts one to five days.

*Courtesy of Alan Rothman, MD.*

UpToDate®



# Ateşli Dönem

- Ateşli dönemin sonlarına doğru peteşi, purpura veya ekimoz gibi kutanöz kanama belirtileri
- Hassas sağ hipokondriyum veya hafif hepatomegali
- Ateşin ikinci gününden itibaren tam kan sayımı lökopeni, trombositopeni ve yükselen hematokrit
- Alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) gibi hepatik transaminazların yükselmesi

# Kritik Dönem

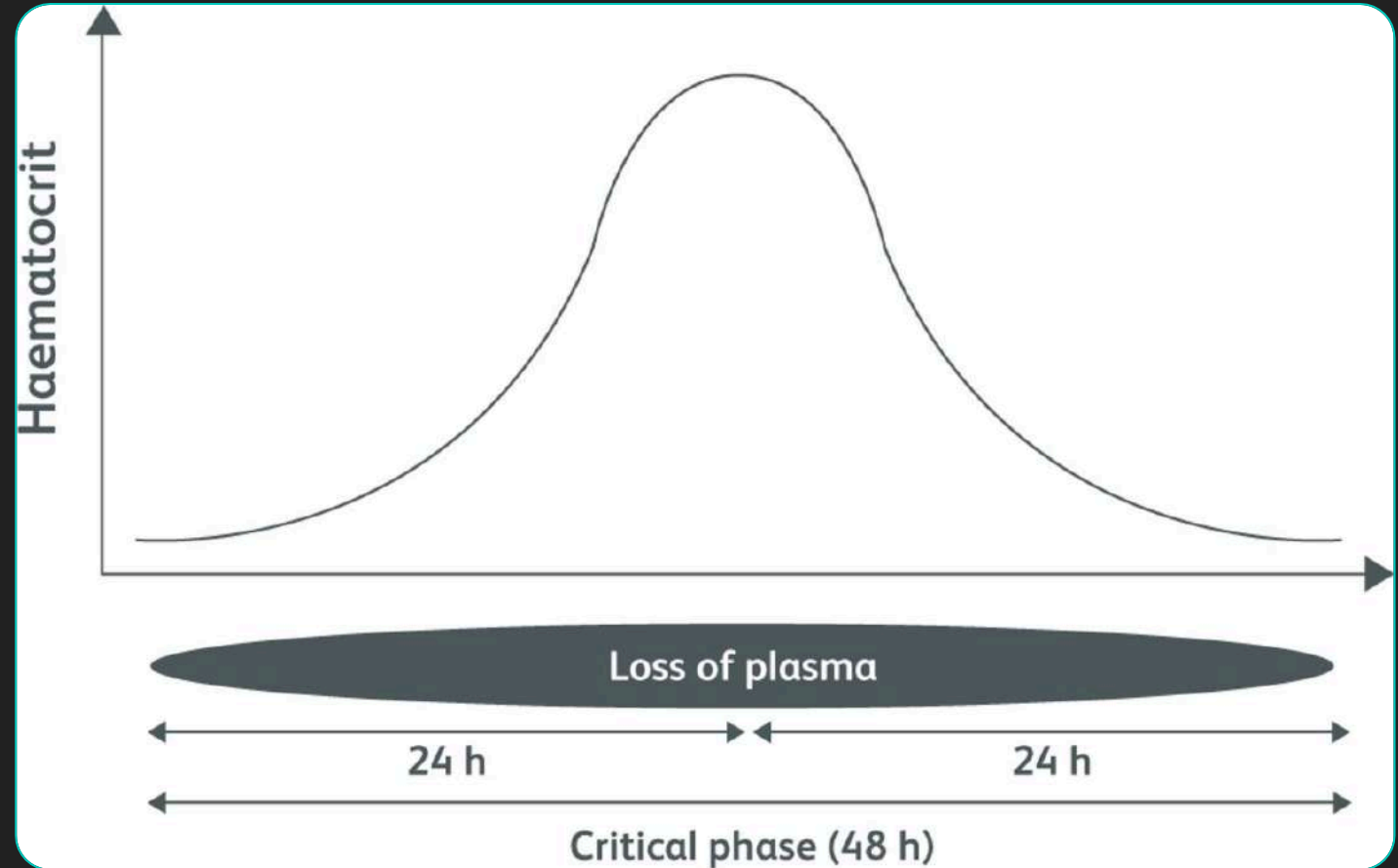
- Vasküler kaçak fazı
- Öncelikle periton, plevra boşluklarına
  - safra kesesi duvar ödemi ve perikolesistik sıvı toplanmasını gösteren batın USG ile erken saptanabilir
- Uyarı işaretlerinin gelişimi
- İlk fizyolojik telafi edici mekanizma nabız basıncının daralması
- Tespit ve tedavi edilmezse dekompanzasyon, şok ve çoklu organ disfonksiyonu
- Başlangıç seviyesinin %20'sinden fazla artan hematokrit ve hipoalbüminemi, diğer göstergeler

# Uyarı işaretleri

- Ateşsiz faza geçişten hemen önce veya sırasında veya hastalık ilerledikçe klinik bir iyileşme olmaz veya durumda kötüleşme olur
- Sürekli kusma, içmeme
- Şiddetli karın ağrısı
- Uyuşukluk ve/veya huzursuzluk, ani davranış değişiklikleri
- Kanama: Burun kanaması, siyah dışkı, hematemez, aşırı adet kanaması, koyu renkli idrar (hemoglobüri) veya hematüri
- Baş dönmesi
- Soluk, soğuk ve nemli eller ve ayaklar
- 4-6 saat boyunca idrar çıkışı az/yok

# Kritik Dönem

- Vasküler kaçak 24-48 saat sürebilir ve doğası gereği dinamik olacaktır, genellikle başlangıcından 24 saat sonra zirveye ulaşır.
- Bu aşama, artan kanama riski ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir



# İyileşme Dönemi

- Sistemik vasküler kaçak durur
- Ekstravaze üçüncü boşluk sıvısı yeniden emilmeye başlar
- Klinik olarak kendini iyi hissetme
- Bazı hastalarda kaşıntılı bir döküntü
- İyileşme bradikardisi adı verilen bradikardi
- Hemodilüsyon, hematokritte düşüğe ve beyaz hücre sayısında hızlı bir artış
- Ardından trombosit artışı
- Poliüri, hatta bazen dehidrasyon

# Olağandışı Dang veya Yaygın Dang

Plazma kaçağı dışında çoklu sistem tutulumu olarak tanımlanır

## Nörolojik

- Ensefalit, ensefalopati, nöropatiler, Guillain-Barré sendromu

## Gastrointestinal

- Hepatit, kolesistit, pankreatit, hemorajik karaciğer nekrozu

## Böbrek

- Nefrit

## Kardiyak

- Miyokardit, perikardit

## Kas-İskelet

- Miyozit

## Hematolojik

- Hemofagositik lenfositik lenfositosis, immün trombositopeni

# Ağır Hastalık İçin Risk Faktörleri

- Bebekler ve yaşlılar
- Obezite
- Hamilelik
- Peptik ülser
- Menstrüel veya anormal vajinal kanaması olan kadınlar
- G-6PD eksikliği, talasemi ve diğer hemoglobinopatiler gibi hemolitik hastalıklar
- Konjenital kalp hastalığı
- DM, HT, astım, iskemik kalp hastalığı, KBY, karaciğer sirozu gibi kronik hastalıklar
- Steroid veya NSAID tedavisi gören hastalar

# Ayrııcı Tanı

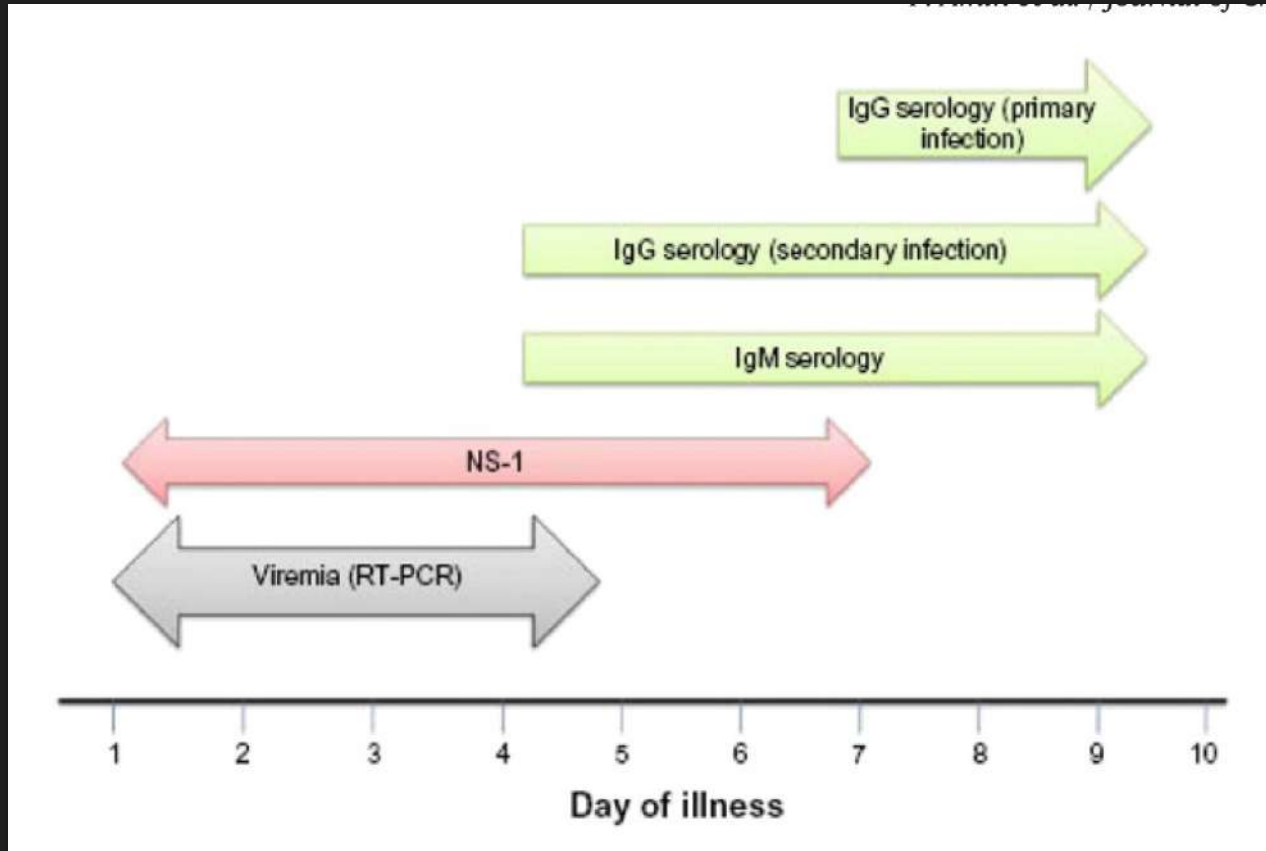
- Dang hummasında ayrııcı tanı çok geniştir ve hastalığın evresine göre değişir
- Ateşli faz sırasında, klinik tablo yaygın viral enfeksiyonlarınkine benzerdir
  - COVID-19, grip, adenovirüs, kızamık, kızamıkçık, enteroviral enfeksiyonlar
- Leptospirosis, riketsiyal enfeksiyonlar ve tifo gibi bakteriyel enfeksiyonlar
- SLE ve Still hastalığı gibi bağ dokusu hastalıkları
- Akut lösemi gibi belirli maligniteler



# Tanı

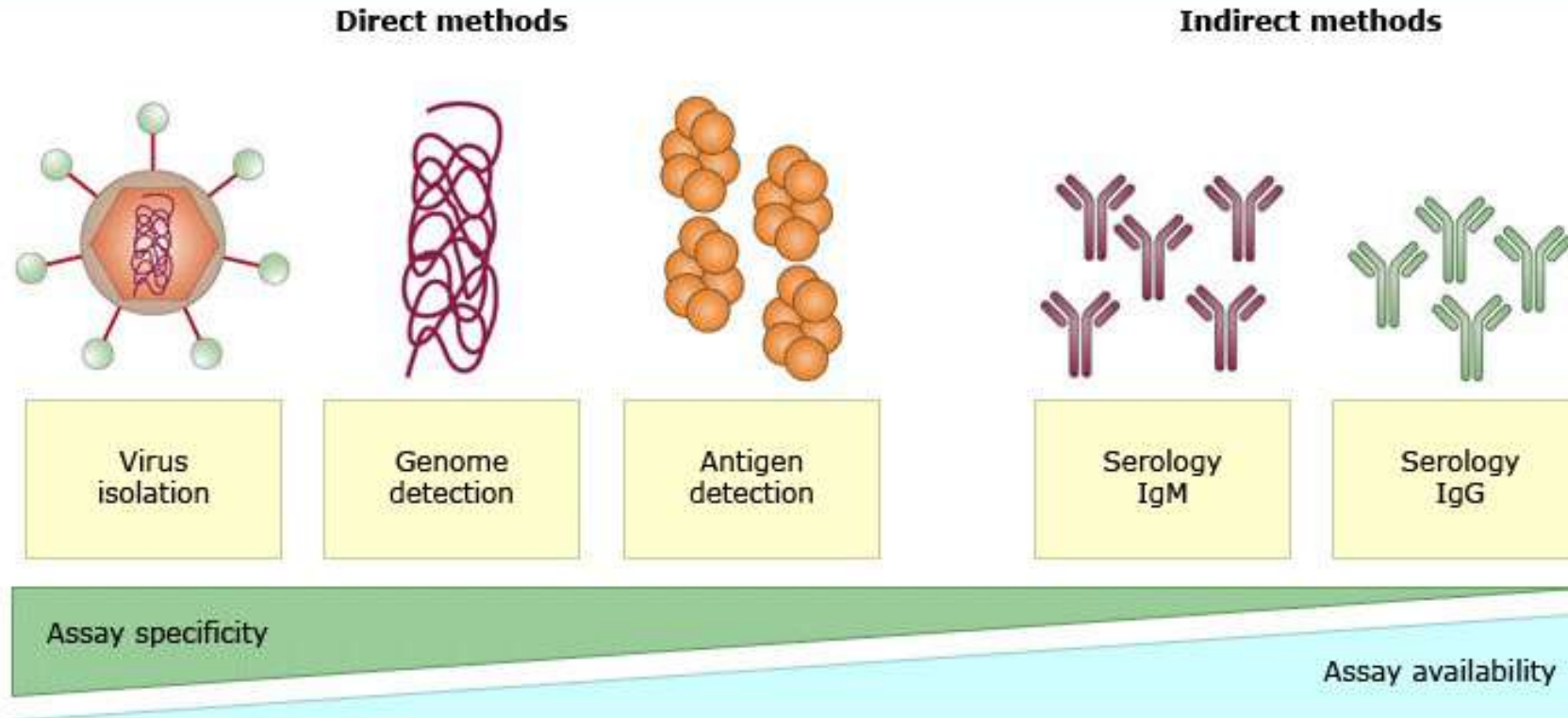
- Laboratuvar doğrulama
  - Doğrudan - kandaki viral bileşenlerin saptanması
  - Dolaylı - serolojik yöntemler
- Test seçimi, klinik sunumun zaman çizelgesine bağlı
- Erken dönemde, dolaşımdaki viral bileşenlerin tespiti oldukça hassas
  - Serumdaki viral nükleik asit ters RT-PCR testi
  - ELISA aracılığıyla virüs tarafından eksprese edilen çözünebilir yapısal olmayan protein 1'in (NS1) tespiti
- IgM ve IgG'yi tespit etmek için seroloji, hastalığın beşinci gününden itibaren bir yere sahiptir
  - İlk günlerde görülen antikor sekonder enfeksiyonu düşündürür
  - Dang humması ve Zika virüsü antikorları arasında çapraz reaktivite rapor edilmiştir

# Dang Enfeksiyonu Şüpheli Bir Hastada Laboratuvar Tanı Seçenekleri



- Viral nükleik asit, yapısal olmayan protein 1 (NS1) veya IgM sero dönüşümünün saptanması, dang hastalığının olası bir tanısı olduğu hastalarda doğrulayıcı bir bulgudur
- Gün 0, hastanın bu hastalık sırasında herhangi bir semptom kaydettiği ilk gündür

## 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.

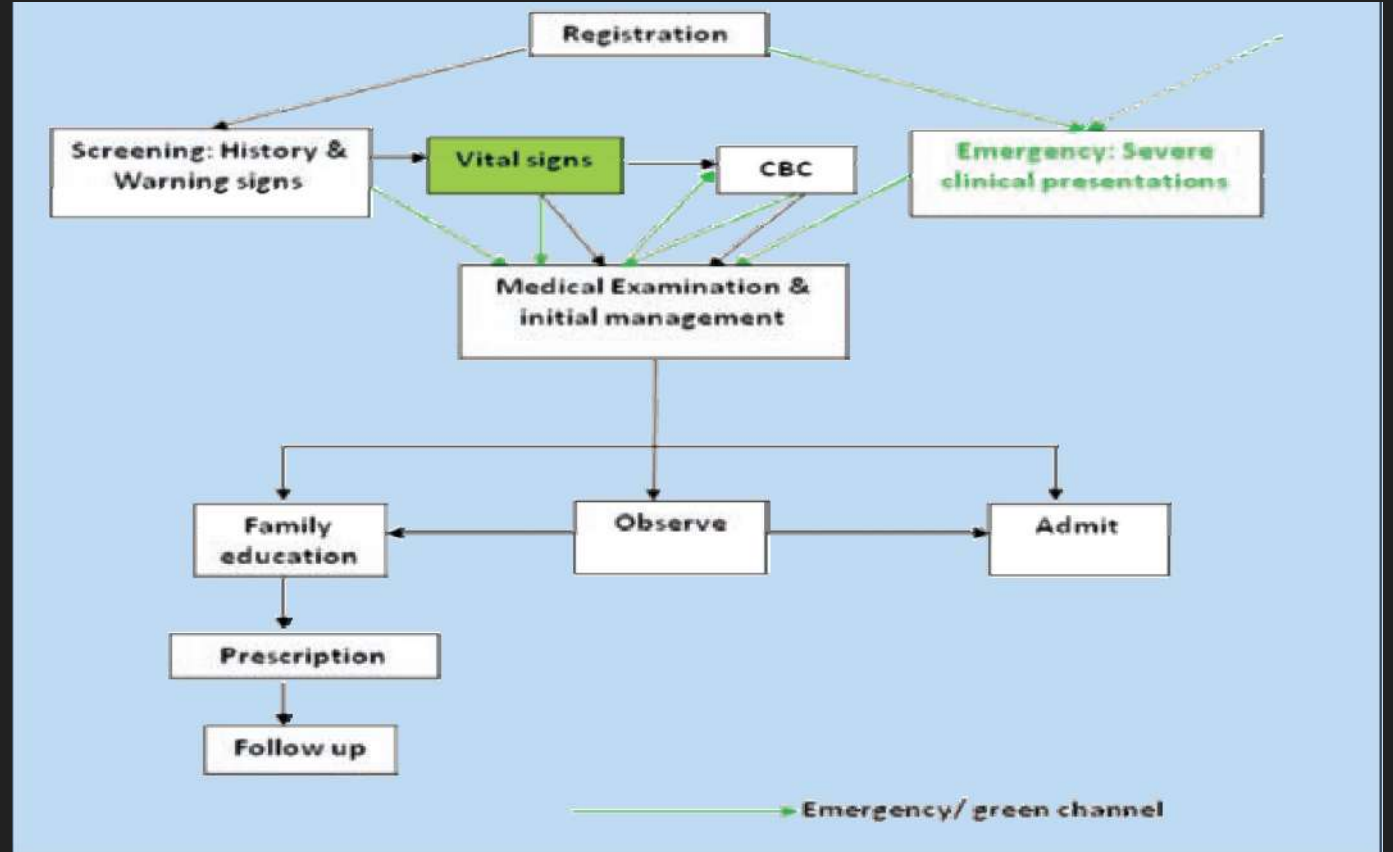
[www.nature.com/nrmicro](http://www.nature.com/nrmicro).

UpToDate®

# Yönetim

World Health Organization Regional office for South East Asia.  
*Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*, revised and expanded edition. New Delhi: World Health Organization South East Asia regional office, 2011

- Hastaların başlangıç kliniğine göre;
  - hafif vakalar eğitim ile eve gönderiliyor,
  - ağır vakalar yatırılıyor
  - arada kalan hastalar ise bir süre gözlenerek karar veriliyor
- Spesifik antiviral tedavisi yok



# Semptomatik tedavi

- Ateşli faz sırasında, hastalara yeterli oral sıvı alımını sürdürmeleri ve ateş düşürücü olarak almaları tavsiye edilir
- Şiddetli trombositopeni zemininde kanama riskleri nedeniyle nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır
- Hastalara, kalıcı kusma ve ishal, postural baş dönmesi, kanama belirtileri veya karın ağrısı gibi uyarıcı semptomlar yaşarlarsa tıbbi yardım almaları tavsiye edilir

# Sıvı yönetimi

- Dang humması tedavisinin temeli, plazma kaçağı - sıvı uygulama hızı dengesini sağlayan titiz sıvı resüsitasyonudur
  - intravasküler kompartmanı yeterince dolu tutmak, ancak hastaya aşırı yüklenmekten kaçınmak
  - sıvı uygulaması idrar çıkışına ve hemokonsantrasyon derecesine göre kademeli artışlar veya azalmalar şeklinde olmalı
  - Birinci basamak tedavi kristaloidler
  - Kolloidler (dekstran 40, hetastarch) ikinci basamak sıvı tedavisi
- Ek olarak, dang hummasının klinik seyri sırasında asidoz, kan şekeri ve kalsiyumun (ABC) düzeltilmesi önemlidir

# Kan ürünleri

- Trombosit transfüzyonu
  - Trombositopenisi olan ciddi hemorajik belirtileri olan veya acil cerrahiye ihtiyaç duyan hastalarda endikedir
- Kan transfüzyonu
  - Büyük kanama, şiddetli karaciğer tutulumu veya dirençli asidoz gibi komplike dang hastalığında kullanımına dair gelişen kanıtlar var

# Steroidler

- DHF'de steroidlerin yararını tanımlayan bazı çalışmalar olmasına rağmen, steroidlerin kullanımına ilişkin önerilerde bulunmak için büyük çalışmalardan elde edilen daha fazla veriye ihtiyaç vardır
- Bununla birlikte, klinik görüşler, dang miyokarditinde steroidlerin yararını desteklemektedir



# Diğer tedaviler

- Dang şoku ve şiddetli trombositopenide immünoglobulinin kullanımı küçük çalışma gruplarında tanımlanmıştır, ancak mevcut veriler önerilerde bulunmak için yetersiz
- 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

# Önlem

- 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
  - Yeterli kıyafet ve sivrisinek kovucu kullanımı gibi kişisel korunma yöntemleri
- Aşı geliştirme
  - Aşı dört serotipi de kapsamalıdır - tetravalan
  - 2015 yılında onaylanan ilk ruhsatlı aşı Dengvaxia (CYD-TDV), canlı atenüe, teravalan
  - Bu alanda çalışmalar devam ediyor, CYD-TDV, iki Faz 3 klinik çalışmada



**Teşekkürler**