

تب دنگی

دکتر مجتبی سرکندی

تاریخچه

اولین ثبت تاریخی از یک مورد احتمالی تب دنگی در یک دایرةالمعارف پزشکی چینی از سلسله جین (۴۲۰-۲۶۶) است که به یک «سم آب» مرتبط با حشرات در حال پرواز اشاره می‌کند.

ناقل اصلی پشه دنگی، *Aedes aegypti*، در قرن ۱۵ تا ۱۹ به دلیل تجارت برده و در نتیجه، گسترش تجارت بین‌المللی، از آفریقا پخش شد. در قرن هفدهم توصیفاتى از اپیدمی‌های بیماری شبه دنگی وجود دارد و به احتمال زیاد اپیدمی‌هایی در جاکارتا، قاهره و فیلادلفیا در طول قرن هجدهم توسط تب دنگی ایجاد شده است.

فرض بر این است که دنگ که در بسیاری از مراکز شهری گرمسیری در طول قرن ۱۹ و اوایل قرن ۲۰ به‌طور مداوم وجود داشته، حتی اگر شیوع قابل توجهی به ندرت رخ داده باشد. گسترش قابل توجه دنگی در طول جنگ جهانی دوم و پس از آن تا حدی به اختلال ناشی از جنگ و تا حدودی به شهرنشینی بعدی در جنوب شرقی آسیا نسبت داده شده است. از آنجایی که سروتیپ‌های جدید به مناطقی که قبلاً بومی دنگی بودند افزوده شدند و شیوع بیماری شدید به دنبال داشتند. شکل شدید هموراژیک این بیماری برای اولین بار در فیلیپین در سال ۱۹۵۳ گزارش شد. در دهه ۱۹۷۰، به‌عنوان عامل

اصطلاح تب شکستن استخوان (break-bone fever) توسط پزشک و بنیان‌گذار ایالات متحده، بنجامین راش، در گزارشی در سال ۱۷۸۹ از اپیدمی سال ۱۷۸۰ در فیلادلفیا، به دلیل دردهای عضلانی و مفاصل مرتبط استفاده شد. او در عنوان گزارش از اصطلاح رسمی‌تر «تب صفراوی کننده» (bilious remitting fever) استفاده می‌کند. اصطلاح تب دنگی تنها پس از سال ۱۸۲۸ مورد استفاده عمومی قرار گرفت. اصطلاحات تاریخی دیگر آن عبارتند از: «تب دلخراش» (breakheart fever) و «لا دنگی» (la dengue) و اصطلاحات برای بیماری شدید شامل «پورپورای ترومبوسیتوپنیک عفونی» (infectious thrombocytopenic purpura) و «فیلیپین» (Philippine)، «تایلندی» (Thai) یا «تب خونریزی دهنده سنگاپور» (Singapore hemorrhagic fever) می‌باشند.

کلیات

تب دنگی یک بیماری منتقله از پشه است که توسط ویروس دنگی (DENV) ایجاد می‌شود و در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری شایع است. اغلب بدون علامت است، اگر علائم ظاهر شوند، معمولاً ۳ تا ۱۴ روز پس از عفونت شروع می‌گردند. این علائم ممکن است شامل تب بالا، سردرد، استفراغ، دردهای عضلانی و مفاصل و خارش پوست و بشورات پوستی باشند. بهبودی معمولاً دو تا هفت روز طول می‌کشد. در بخش کوچکی از

اصلی مرگومیر کودکان در آسیای جنوب شرقی شناخته شد.

در آمریکای مرکزی و جنوبی، پشه Aedes در دهه ۱۹۵۰ ریشه کن شد. با این حال، برنامه ریشه کنی در دهه ۱۹۷۰ متوقف گردید و این بیماری در طول دهه ۱۹۸۰ مجدداً خود را در منطقه تثبیت کرد.

دنگی در طول قرن بیست و یکم به افزایش شیوع ادامه داده است، زیرا ناقل پشه همچنان دامنه خود را گسترش می‌دهد. این امر تا حدی به شهرنشینی مداوم و تا حدودی به تأثیر آب و هوای گرمتر نسبت داده می‌شود.

ریشه‌شناسی

این نام در اوایل قرن نوزدهم از زبان اسپانیایی هند غربی به انگلیسی آمد، که آن را از واژه Kiswahili dinga / dengue به معنای «تشنج شبه کرامپ» وام گرفت [اصطلاح کامل این بیماری ki-dinga pepo است: «نوعی تشنج مانند گرفتگی (ناشی از) روح شیطانی»]. به دلیل وجود این کلمه در اسپانیایی با معنای «سرطان‌پذیری» و این ریشه‌شناسی عامیانه به بیزاری از حرکت توسط بیماران مبتلا اشاره دارد، این واژه در اسپانیایی به تب دنگی تبدیل شد. ذکر می‌کنند که برده‌هایی در هند غربی که به تب دنگی مبتلا شده بودند، حالت و راه رفتن شبیه یک شیک پوش داشتند و این بیماری به‌عنوان «تب دندی» (dandy fever) شناخته می‌شد.

برای جلوگیری از عفونت مجدد در افرادی که قبلاً آلوده شده‌اند، توصیه می‌گردد. واکسن دوم، Odenga، در سال ۲۰۲۲ در دسترس قرار گرفت و برای بزرگسالان، نوجوانان و کودکان از سن چهار سالگی مناسب است.

اولین توصیف‌های شیوع دنگی مربوط به سال ۱۷۷۹ است. علت ویروسی و گسترش آن در اوایل قرن بیستم شناخته شد. دنگ که در حال حاضر در بیش از صد کشور بومی است، از مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری به شبه جزیره ایبری و ایالت‌های جنوبی ایالات متحده گسترش می‌یابد که تا حدی به تغییرات آب و هوایی نسبت داده می‌شود. این بیماری به‌عنوان یک بیماری استوایی نادیده گرفته شده، طبقه‌بندی می‌گردد. در طول سال ۲۰۲۳، بیش از ۵ میلیون عفونت، با بیش از ۵۰۰۰ مرگ‌ومیر ناشی از تب دنگی گزارش شد. از آنجایی که اکثر موارد بدون علامت یا خفیف هستند، تعداد واقعی موارد دنگی و مرگ‌ومیر کمتر گزارش شده است.

علائم و نشانه‌ها

به‌طور معمول، افراد آلوده به ویروس دنگی بدون علامت هستند (۸۰ درصد) یا فقط علائم خفیفی مانند تب بدون عارضه دارند. افراد دیگر بیماری شدیدتری دارند (۵ درصد) و در بخش کوچکی تهدید کننده زندگی هستند. دوره کمون (زمان بین قرار گرفتن در معرض و شروع علائم) از ۳ تا ۱۴ روز است، اما اغلب ۴ تا ۷ روز می‌باشد.

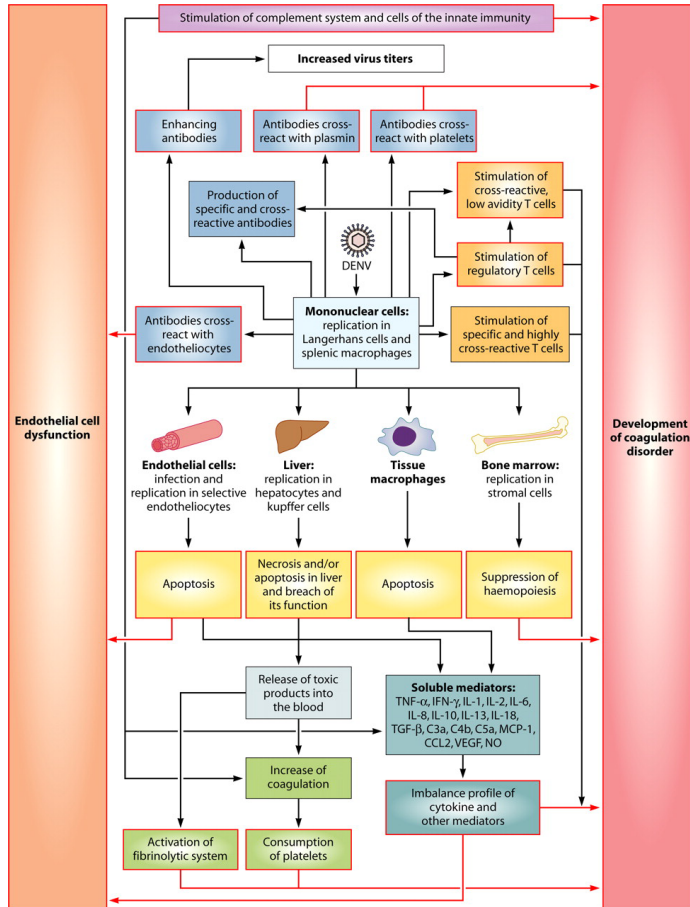
موارد، بیماری به تب دنگی شدید [که قبلاً به‌عنوان تب خونریزی دهنده دنگی (DHF) یا سندروم شوک دنگی (DSS) شناخته می‌شد] با خونریزی، سطوح پایین پلاکت‌های خون، نشت پلاسمای خون و فشار خون پایین خطرناک تبدیل می‌شود.

ویروس دنگی چهار سروتیپ تایید شده دارد. عفونت با یک نوع معمولاً به آن نوع مصونیت مادام‌العمر می‌دهد، اما برای سایرین فقط مصونیت کوتاه‌مدت ایجاد می‌کند. عفونت بعدی با نوع دیگری خطر عوارض شدید را افزایش می‌دهد. علائم دنگی شبیه بسیاری از بیماری‌های دیگر از جمله مالاریا، آنفولانزا و زیکا (Zika¹) است. آزمایش‌های خون برای تأیید تشخیص از جمله تشخیص RNA ویروسی یا آنتی‌بادی‌های ویروس در دسترس هستند.

هیچ درمان خاصی برای تب دنگ وجود ندارد. در موارد خفیف، درمان بر علائم درد متمرکز است. موارد شدید دنگی نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارد. درمان دنگی حاد حمایتی است و شامل دادن مایعات به‌صورت خوراکی یا داخل وریدی می‌باشد. دنگی توسط چند گونه از پشه‌های ماده از جنس *Aedes*، عمدتاً *Aedes aegypti* پخش می‌شود. با از بین بردن پشه و پیشگیری از گزش می‌توان از عفونت پیشگیری کرد. دو نوع واکسن دنگی تایید شده و به‌صورت تجاری در دسترس هستند. Dengvaxia در سال ۲۰۱۶ در دسترس قرار گرفت، اما فقط

کند، علایم شامل درد شدید شکم، استفراغ مداوم، تنفس سریع، خونریزی لثه یا بینی، خستگی، بی‌قراری، خون در استفراغ یا مدفوع، تشنگی شدید، رنگ پریدگی و سردی پوست و احساس ضعف می‌باشند (شکل ۲).

علایم مشخصه دنگی خفیف عبارتند از: تب با شروع ناگهانی، سردرد (معمولاً در پشت چشم‌ها)، دردهای عضلانی و مفاصل، تهوع، استفراغ، غدد متورم و بشورات پوستی. اگر این بیماری به دنگی شدید پیشرفت



شکل ۱- مدل پیشنهادی برای پاتوژنز DHF، DF، و DSS، براساس یک نمای یکپارچه از داده‌های آرایه شده. فلش‌های سیاه، فرآیندهای منتهی به رویداد نشان داده شده؛ جعبه‌های با مراکز سفید، رویدادهای پاتولوژیک. هر رویداد در نهایت بر EC یا سیستم هموستاتیک تأثیر می‌گذارد.

دو تا هفت روز طول می‌کشد. همچنین ممکن است حالت تهوع، استفراغ، بشورات پوستی و درد در عضلات و مفاصل وجود داشته باشد. اکثر افراد ظرف یک هفته یا بیشتر بهبود می‌یابند.

در تقریباً ۵ درصد افراد، علایم بدتر می‌شوند و می‌توانند تهدید کننده زندگی باشند. این بیماری دنگی شدید نامیده می‌شود (که قبلاً تب خونریزی دهنده دنگی یا سندروم شوک دنگی نامیده می‌شد). دنگی شدید می‌تواند منجر به شوک، خونریزی داخلی، نارسایی اندام‌ها و حتی مرگ گردد. علایم هشدار دهنده شامل درد شدید معده، استفراغ، مشکل در تنفس و وجود خون در بیینی، لثه، استفراغ یا مدفوع است. در این دوره، نشت پلازما از رگ‌های خونی همراه با کاهش پلاکت‌ها مشاهده می‌گردد. این امر ممکن است منجر به تجمع مایع در قفسه سینه و حفره شکم و همچنین تخلیه مایع از گردش خون و کاهش خون‌رسانی به اندام‌های حیاتی شود.

مرحله بهبودی معمولاً دو تا سه روز طول می‌کشد. این بهبود اغلب قابل توجه است و می‌تواند با خارش شدید و ضربان قلب آهسته همراه باشد. عوارض ناشی از تب شدید شامل خستگی، خواب‌آلودگی، سردرد، اختلال تمرکز و اختلال حافظه می‌باشند. خانم‌های باردار مبتلا به دنگی در معرض خطر سقط جنین، تولد نوزاد با وزن کم و زایمان زودرس هستند.

- تب بالا (۴۰ درجه سانتی‌گراد / ۱۰۴ درجه فارنهایت)
- سردرد شدید
- درد پشت چشم
- دردهای عضلانی و مفاصل
- حالت تهوع
- استفراغ
- تورم گدد
- کپهیر

شکل ۲- علایم مشخصه دنگی خفیف

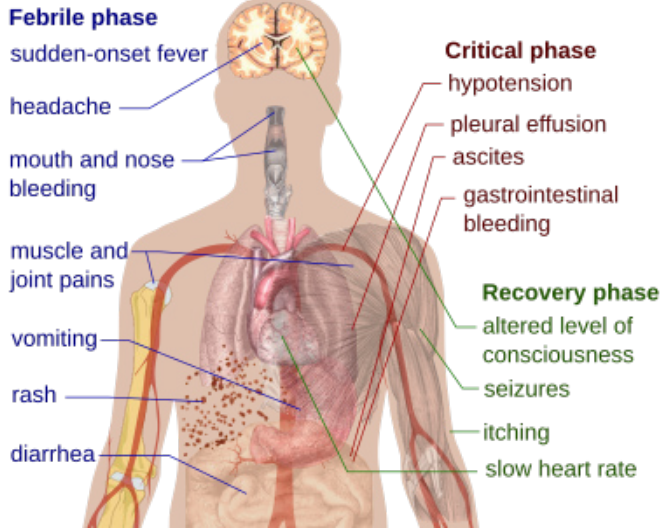
پیش‌آگهی

اکثر افراد مبتلا به دنگی بدون هیچ مشکلی بهبود می‌یابند. خطر مرگ در میان مبتلایان به دنگی شدید، ۰/۸ تا ۲/۵ درصد است که با درمان کافی به کمتر از ۱ درصد می‌رسد. با این حال، افرادی که به‌طور قابل توجهی دچار فشار خون پایین می‌شوند ممکن است میزان مرگ‌ومیر آن‌ها تا ۲۶ درصد برسد. خطر مرگ در میان کودکان کمتر از پنج سال، چهار برابر بیشتر از کودکان بالای ۱۰ سال است. افراد مسن نیز در معرض خطر بالاتری به خاطر نتایج ضعیف هستند.

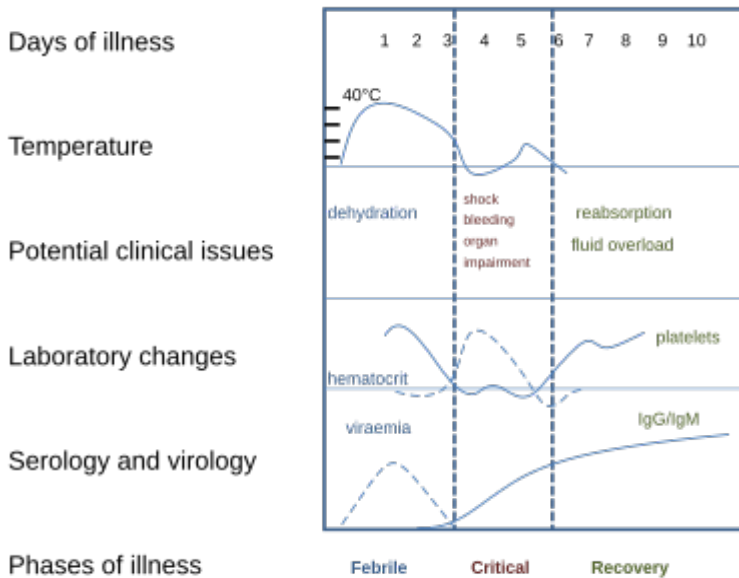
دوره بالینی

سیر عفونت به سه مرحله تب، بحرانی و بهبودی تقسیم می‌شود (شکل‌های ۳ و ۴). مرحله تب شامل تب بالا (۴۰ درجه سانتی‌گراد / ۱۰۴ درجه فارنهایت) است و با درد عمومی و سردرد همراه می‌باشد و معمولاً

Symptoms of Dengue fever



شکل ۳- سیر عفونی تب دانگ به صورت شماتیک



شکل ۴- دوره بالینی تب دانگی

می‌گویند. تمایز بین سروتیپ‌ها براساس آنتی‌ژنی آن‌ها می‌باشد.

ویروس دنگی اغلب از طریق نیش پشه‌ها در جنس *Aedes*، به‌ویژه *A. aegypti* منتقل می‌شود (شکل ۵). این پشه‌ها معمولاً هنگام غروب و سحر تغذیه کنند، اما ممکن است اوقات دیگر نیز انسان را بگزند و در نتیجه، عفونت را در هر زمانی از روز پخش کنند. سایر گونه‌های دیگر *Aedes* که ممکن است این بیماری را منتقل کنند عبارتند از: *A. albopictus*، *A. polynesiensis* و *A. scutellaris*. انسان میزبان اصلی ویروس است، اما در پستانداران غیرانسانی نیز در گردش می‌باشد و می‌تواند پستانداران دیگر را آلوده کند.

ویروس‌شناسی و انتقال

ویروس دنگی (DENV) یک ویروس RNA از خانواده Flaviviridae و جنس فلاوی ویروس است. سایر اعضای همین جنس عبارتند از: ویروس تب زرد، ویروس نیل غربی و ویروس زیکاژنوم ویروس دنگی (ماده ژنتیکی) حاوی حدود ۱۱,۰۰۰ پایه نوکلئوتیدی می‌باشد که سه مولکول پروتئین ساختاری (E و C، prM) را که ذره ویروس را تشکیل می‌دهند و هفت مولکول پروتئین دیگر را که برای تکثیر ویروس مورد نیاز هستند، کد می‌کنند. چهار سویه تایید شده از ویروس وجود دارند که سروتیپ نامیده می‌شوند و به آن‌ها DENV-1، DENV-2، DENV-3 و DENV-4



شکل ۵ - پشه *Aedes aegypti* که از میزبان انسان تغذیه می‌کند.

را کاهش داد. همچنین توصیه می‌شود که برای لباس، تور و چادر از پرمترین ۰/۵ درصد استفاده کنید.

حفاظت از خانه را می‌توان با صفحه‌های در و پنجره، با استفاده از تهویه مطبوع و با تخلیه و تمیز کردن منظم همه ظروف - چه در داخل و چه در خارج - که ممکن است آب انباشته کنند (مانند سطل، گلدان، استخر یا سطل زباله) انجام داد.

روش اولیه کنترل *A. aegypti* از طریق حذف زیستگاه‌های آن است. این کار با حذف منابع باز آب یا در صورت عدم امکان با افزودن حشره کش‌ها یا عوامل کنترل بیولوژیک به این مناطق صورت می‌پذیرد. سمپاشی عمومی با حشره‌کش‌های ارگانوفسفره یا پیرتروئید، اگرچه گاهی اوقات انجام می‌شود، تصور نمی‌گردد که مؤثر باشد. با توجه به نگرانی از اثرات منفی حشره‌کش‌ها و مشکلات لجستیکی بیشتر، کاهش مجموعه‌های باز آب از طریق اصلاح محیطی، روش کنترل ترجیحی است. در حالت ایده‌آل، کنترل پشه یک فعالیت اجتماعی خواهد بود، به‌عنوان مثال، هنگامی که همه اعضای یک جامعه ناودان‌های مسدود شده و زهکشی‌های خیابان را پاک سازی می‌کنند و حیاط خود را عاری از ظروف آب راکد نگه می‌دارند. اگر محل سکونت دارای اتصال مستقیم آب باشد، نیاز به چاه یا پمپ‌های خیابانی و ظروف حمل آب را از بین می‌برد.

به مدت ۲ تا ۱۰ روز پس از آلوده شدن، جریان خون فرد حاوی سطح بالایی از ذرات ویروس خواهد بود (دوره ویرمی).

یک پشه ماده یک وعده غذایی خون از میزبان آلوده می‌گیرد. سپس، ویروس را در سلول‌های روده اش منتشر می‌کند. طی چند روز آینده، ویروس به بافت‌های دیگر از جمله غدد بزاقی پشه گسترش می‌یابد و در بزاق آن منتشر می‌شود. دفعه بعد که پشه تغذیه می‌کند، بزاق عفونی به جریان خون فرد تزریق می‌شود و در نتیجه، بیماری گسترش می‌یابد. به نظر می‌رسد این ویروس هیچ اثر مضر بر پشه که تا آخر عمر آلوده باقی می‌ماند، ندارد.

دنگی همچنین می‌تواند از طریق فرآورده‌های خونی آلوده و از طریق اهدای عضو نیز منتقل شود. انتقال از مادر به کودک در دوران بارداری یا هنگام تولد هم گزارش شده است.

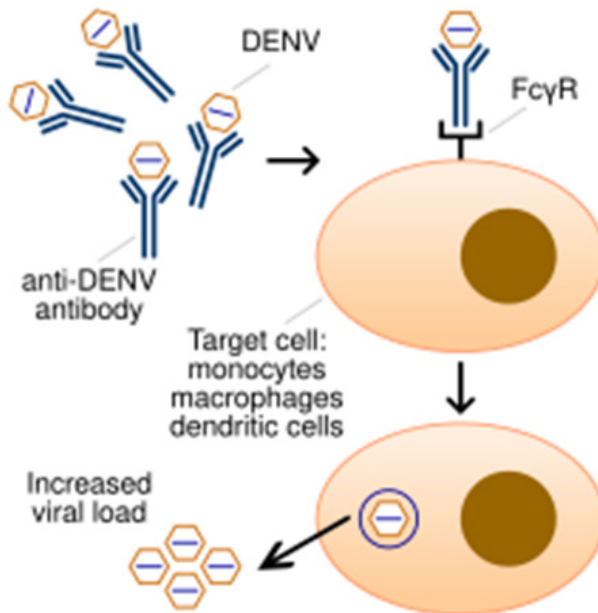
خطر اصلی عفونت با دنگی، نیش پشه آلوده است. این امر در مناطقی که بیماری بومی است، محتمل تر می‌باشد، به‌ویژه در محل‌هایی که تراکم جمعیت بالا، بهداشت نامناسب و آب راکد وجود دارند که پشه‌ها می‌توانند تولید مثل کنند. می‌توان با انجام اقداماتی برای جلوگیری از گزش، مانند پوشیدن لباس‌هایی که کاملاً پوست را می‌پوشاند، استفاده از پشه‌بند در حین استراحت، و با استفاده از دافع حشرات (DEET) مؤثرترین آن‌ها می‌باشد) احتمال آلودگی

عوامل خطر

می‌کند. عفونت مجدد بعدی با یک سروتیپ متفاوت خطر عوارض شدید ناشی از پدیده‌ای به نام تقویت وابسته به آنتی‌بادی (ADE) را افزایش می‌دهد.

مکانیسم دقیق ADE به‌طور کامل شناخته نشده است. به نظر می‌رسد که ADE زمانی رخ می‌دهد که آنتی‌بادی‌های تولید شده طی یک پاسخ ایمنی یک پاتوژن را شناسایی کرده و به آن متصل می‌شوند، اما در خنثی کردن آن ناکام هستند. در عوض،

بیماری‌های مزمن - مانند آسم، کم‌خونی داسی شکل و دیابت شیرین - خطر ابتلا به نوع شدید بیماری را افزایش می‌دهند. سایر عوامل خطر برای بیماری شدید عبارتند از: جنس مونث و شاخص توده بدنی بالا. تصور می‌شود که عفونت با یک سروتیپ باعث ایجاد مصونیت مادام‌العمر نسبت به آن نوع می‌شود، اما فقط محافظت کوتاه‌مدت در برابر سه سروتیپ دیگر ایجاد



شکل ۶- در تقویت وابسته به آنتی‌بادی (ADE)، آنتی‌بادی‌ها به ذرات ویروسی و گیرنده‌های $FC\gamma$ بیان شده در سلول‌های ایمنی متصل می‌شوند و احتمال این که ویروس‌ها آن سلول‌ها را آلوده کنند، افزایش می‌یابد.

منجر به این نتیجه گردید که عفونت بعدی افراد دارای ایمنی با یک سروتیپ متفاوت DENV می‌تواند به جای کاهش بیماری، پدیده‌ای را تشدید کند، پدیده‌ای که ادعا می‌شود توسط آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌گردد و به آن افزایش وابسته به آنتی‌بادی (ADE) بیماری می‌گویند. چند مطالعه اپیدمیولوژیک بعدی شواهد شرایطی بیشتری برای نقش پیش‌ایمنی در پاتوژنز DHF ارائه کردند، DHF می‌تواند منجر به عفونت تعداد بیشتری از سلول‌های هدف شود و در نتیجه، در بسیاری از مطالعات بار ویروسی بالایی مشاهده گردیده است. علی‌رغم چند مطالعه بالینی، شواهدی مبنی بر نقش ADE در بیماری‌های انسانی، مانند عفونت‌های DENV، غیرمستقیم است. اگرچه برخی از مطالعات ارتباط بین افزایش فعالیت سرم، سطوح بالای ویرمی و افزایش خطر ابتلا به DHF/DSS را نشان داده‌اند، همه موارد بیماری شدید با ADE مرتبط نیستند یا قبل از آن عفونت با یک سروتیپ هترولوگ یا توسط بارهای ویروسی بالا مشاهده می‌شود، در برخی موارد، به هنگامی که DHF/DSS حضور RNA ویروسی غیرقابل تشخیص می‌باشد. با این حال، به‌طور کلی، بار ویروسی بالا و وجود ویروس به هنگام کاهش تب از عوامل خطر مهم برای ایجاد بیماری شدید است. همان‌طور که ذکر شد، کاملاً مشخص نیست که آیا فقدان ویرمی همیشه با پاک‌سازی ویروس از بافت‌های آلوده ارتباط دارد یا خیر.

کمپلکس آنتی‌بادی-ویروس توانایی بیشتری برای اتصال به گیرنده‌های FC γ سلول‌های ایمنی هدف دارد و ویروس را قادر می‌سازد تا سلول را آلوده کرده و خود را تکثیر کند. در اکثر مدل‌های عفونت حاد ویروسی، وجود آنتی‌بادی‌ها، هم‌خنثی‌کننده و هم‌غیرخنثی‌کننده، با کنترل، حذف و در نهایت، محافظت مرتبط است. با این حال، نقش مضر احتمالی آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروس برای چند ویروس بیان شده که با افزایش عفونت سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی اندازه‌گیری می‌شود، پدیده‌ای که فقط به پاتوژن‌های ویروسی محدود نمی‌شود. این پدیده در شرایط آزمایشگاهی همچنین برای عفونت DENV توصیف شد و مطالعات اپیدمیولوژیک افزایش خطر ابتلا به DHF/DSS پس از عفونت ثانویه DENV را نشان داده است، Halstead و همکاران مشاهده کردند که بروز DHF و DSS در دو جمعیت از کودکان خردسال به اوج خود رسید. یک اوج در نوزادان (در سن ۶ تا ۹ ماهگی) که با سروتیپ DENV متفاوت از سروتیپ مادرانشان آلوده شده بودند، رخ داد. مشاهدات کلیدی در آنجا این بود که بیماری شدید در نوزادانی رخ می‌دهد که آنتی‌بادی‌های مادری برای آن‌ها به سطوح پایین و خنثی‌کننده کاهش یافته است. اوج دیگر در کودکان خردسالی مشاهده شد که یک عفونت زودتر، معمولاً خفیف یا تحت بالینی را تجربه کرده بودند و بعداً با یک سروتیپ متفاوت DENV آلوده شدند. این مشاهدات

پروتئین سیگنال‌دهنده مانند سیتوکین‌ها و آنترفرون‌ها به آن پاسخ می‌دهند که مسؤول بسیاری از علائم مانند تب، علائم شبیه آنفولانزا و دردهای شدید هستند. در عفونت شدید، تولید ویروس در داخل بدن به شدت افزایش می‌یابد و اندام‌های بیشتری (مانند کبد و مغز استخوان) می‌توانند تحت تأثیر قرار گیرند. به دلیل افزایش نفوذپذیری مویرگی، مایع از جریان خون از طریق دیواره رگ‌های خونی کوچک به حفره‌های بدن نشت می‌کند. در نتیجه، حجم خون کاهش می‌یابد و فشار خون آن قدر پایین می‌آید که نمی‌تواند خون کافی را به اندام‌های حیاتی برساند. انتشار ویروس به مغز استخوان منجر به کاهش تعداد پلاکت‌ها می‌شود که برای لخته شدن خون ضروری است. این امر خطر خونریزی را افزایش می‌دهد که یکی دیگر از عوارض اصلی تب دنگی می‌باشد.

بیماری شدید

طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌های سازمان بهداشت جهانی، تب دنگی را به دو دسته تقسیم می‌کند: بدون عارضه و شدید. دنگی شدید به‌عنوان بیماری همراه با خونریزی شدید، اختلال عملکرد شدید اندام‌ها، یا نشت شدید پلاسما تعریف می‌شود.

دنگی شدید گاهی اوقات پس از چند روز با کاهش تب می‌تواند به‌طور ناگهانی ایجاد گردد. نشت پلاسما از مویرگ‌ها منجر به فشار خون بسیار پایین و شوک

یک فرضیه جایگزین یا مکمل این است که ورود با واسطه $Fc\gamma R$ پاسخ ایمنی ضدویروسی را سرکوب می‌کند. به‌عنوان مثال، یک مطالعه با ویروس Ross River نشان داد که ورود ویروس از طریق مسیر $Fc\gamma R$ می‌تواند ژن‌های ضد ویروسی را سرکوب کند و تولید IL-10 را در ماکروفاژهای موش افزایش دهد، در حالی که ورود از طریق گیرنده سلولی طبیعی، محیط ضدویروسی را تغییر نداد. علاوه بر این، نشان داده شد که تکثیر ویروس به منظور ترویج بیان IL-10 ضروری است. همچنین نشان داده شد که عفونت DENV سلول‌های THP-1 از طریق FCR رونویسی و تولید، $TNF-\alpha$ ، $IFN-\gamma$ ، IL-12 و NO را سرکوب می‌کند، اما بیان سیتوکین‌های ضدالتهابی IL-10 و IL-6 را افزایش می‌دهد.

مکانیسم عفونت

هنگامی که پشه حامل ویروس دنگی فردی را نیش می‌زند، ویروس همراه با بزاق پشه وارد پوست می‌شود. این ویروس سلول‌های پوستی مجاور به نام کراتینوسیت و همچنین سلول‌های ایمنی تخصصی واقع در پوست به نام سلول‌های لانگرهانس را آلوده می‌کند. سلول‌های لانگرهانس به غدد لنفاوی مهاجرت می‌کنند، جایی که عفونت به گلبول‌های سفید خون گسترش می‌یابد و در داخل سلول‌ها در حالی که در سراسر بدن حرکت می‌کنند، تکثیر می‌شوند. گلبول‌های سفید خون با تولید چند

(G6PD) نیز ممکن است به افزایش تکثیر DENV در منوسیت‌ها کمک کنند. کمبود G6PD، یک آنزیم مرتبط با X در همه جا، شایع‌ترین کمبود آنزیمی در سراسر جهان است که شیوع بالایی در جمعیت آفریقایی دارد. کمبود G6PD باعث ردوکس غیرطبیعی سلولی می‌شود و در نتیجه، بر تولید نیتریک اکسید، سوپراکسید و پراکسید هیدروژن تأثیر می‌گذارد. استرس اکسیداتیو با افزایش گیرنده‌های ویروسی روی سلول‌های هدف یا افزایش تولید ذرات ویروسی بر تکثیر و حدت ویروسی تأثیر می‌گذارد. اگرچه ممکن است کمبود G6PD محیط مناسب‌تری برای تکثیر ویروسی فراهم کند، شایان ذکر است که در مطالعات انجام شده در جمعیت‌های آفریقایی در کوبا و هائیتی، شیوع کم بیماری شدید گزارش شده است. پلی‌مورفیسم در ژن لکتین ۲ (MBL2) متصل به مانوز با ترومبوسیتوپنی و افزایش خطر ابتلا به DHF مرتبط است. MBL عضوی از خانواده کلکتین (collectin family) است و فرض بر این می‌باشد که نقش مهمی در تشخیص الگو و دفاع ایمنی ذاتی دارد. جهش در ناحیه پروموتر MBL منجر به سطوح پایین سرمی MBL می‌شود که منجر به سندروم نقص ایمنی شایع در ۱۰ درصد از جمعیت ایالات متحده می‌گردد. پلی‌مورفیسم در انتقال دهنده‌های مرتبط با ارایه آنتی‌ژن و آنتی‌ژن پلاکتی انسانی نیز با افزایش خطر ابتلا به DHF همراه

هیپوولیمیک می‌شود. بیماران با نشت شدید پلاسما ممکن است تجمع مایع در ریه‌ها یا شکم، پروتئین ناکافی در خون یا غلیظ شدن خون داشته باشند. دنگی شدید یک اورژانس پزشکی است که می‌تواند باعث آسیب به اندام‌ها شود و منجر به نارسایی چند عضوی و مرگ گردد (شکل ۷).

- درد شدید شکم
- استفراغ مداوم
- تنفس سریع و پی‌درپی
- خونریزی لته یا بینی
- خستگی
- بی‌قراری
- خون در استفراغ یا مدفوع
- بسیار تشنه بودن
- پوست رنگ پریده و سرد
- احساس ضعف.

شکل ۷- علائم مشخصه دنگی شدید

تفاوت در شدت بیماری در هر دو سطح فردی و جمعیتی قابل مشاهده است. چند مطالعه اپیدمیولوژیک نشان دادند که عوامل ژنتیکی مؤلفه‌های مهمی در حساسیت به بیماری هستند. چند آلل HLA کلاس I و II انسانی با ایجاد DHF مرتبط هستند. پلی‌مورفیسم در $\text{TNF-}\alpha$ ، گیرنده $\text{FC}\gamma$ ، گیرنده وی‌تامین D، CTLA-4 و ژن‌های فاکتور رشد میدل β ($\text{TGF-}\beta$) با توسعه DHF/DSS مرتبط است. برخی از عوامل میزبان، مانند کمبود گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز

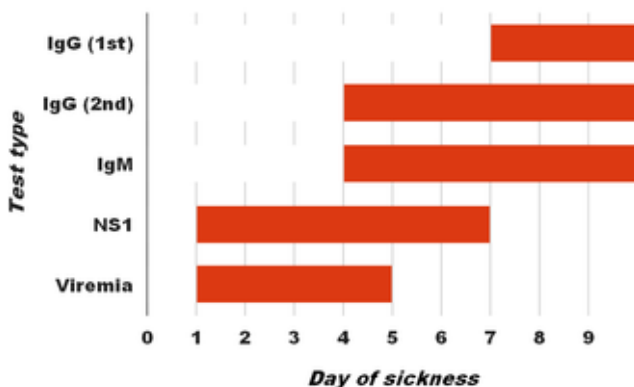
تشخیص

موارد خفیف تب دنگی را می‌توان به راحتی با چند بیماری رایج از جمله آنفولانزا، سرخک، چیکونگونیا و زیکا اشتباه گرفت. دنگی، چیکونگونیا ($Chikungunya^2$) و زیکا راه‌های انتقال یکسانی دارند (پشه‌های *Aedes*) و اغلب در همان مناطق بومی هستند، به‌طوری که ممکن است به‌طور همزمان توسط بیش از یک بیماری آلوده شوند. برای مسافرانی که در عرض دو هفته پس از حضور در مناطق گرمسیری یا نیمه گرمسیری دچار تب می‌شوند، باید تشخیص تب دنگی در نظر گرفته شود.

علائم هشدار دهنده دنگی شدید شامل درد شکمی، استفراغ مداوم، ادم، خونریزی، بی‌حالی و بزرگ شدن کبد است. بار دیگر، این علائم را می‌توان با سایر بیماری‌ها

است. خطر ابتلا به DHF و DSS به دنبال عفونت با DENV احتمالاً با ترکیبی از چند صفت ژنتیکی مشترک تعیین می‌شود که هر کدام دارای اثرات خفیف تا متوسط هستند و مستعد ابتلا به نوع شدیدتر بیماری هستند. باید مشخص شود که آیا نقص‌های تک ژنی که حساسیت عمیق به عفونت DENV ایجاد می‌کنند، وجود دارند، همان‌طور که برای تعدادی از پاتوژن‌های رایج مانند پنوموکوک و مایکوپلازما شناسایی شده است. از این نظر، افرادی که به DHF یا DSS مبتلا می‌شوند، اما بیماری زمینه‌ای ندارند و سالم هستند، ممکن است به‌عنوان منبعی برای شناسایی پلی‌مورفیسم و نقایص تک‌ژنی که مستعد ایجاد شدیدترین اشکال عفونت DENV هستند، عمل کنند.

When tests become positive



نمودار ۱- زمانی که تست‌های آزمایشگاهی برای تب دنگی مثبت می‌شوند. روز صفر برای شروع علائم، اولین برای افراد مبتلا به عفونت اولیه، و دومین برای افراد مبتلا به عفونت ثانویه

می‌شود، هیچ علامت هشداردهنده‌ای ندارند، نسبتاً سالم هستند، می‌توانند به دقت در خانه تحت نظر باشند. برای این بیماران، مراقبت‌های حمایتی با مسکن‌ها، جایگزینی مایعات و استراحت در بستر توصیه می‌شود. دنگی شدید یک اورژانس تهدید کننده زندگی است که نیاز به بستری شدن در بیمارستان و مراقبت‌های بالقوه ویژه دارد. علائم هشدار دهنده شامل کم‌آبی، کاهش پلاکت‌ها و افزایش هماتوکریت است. روش‌های درمانی شامل مایعات داخل وریدی و انتقال خون با پلاکت یا پلاسما است.

بار جهانی

بروز دنگی در دهه‌های اخیر به‌طور چشمگیری در سراسر جهان افزایش یافته است، به‌طوری که موارد گزارش شده به WHO از ۵۰۵,۴۳۰ مورد در سال ۲۰۰۰ به ۵/۲ میلیون مورد در سال ۲۰۱۹ افزایش یافته است. تعداد موارد دنگی کمتر گزارش شده است. بسیاری از موارد نیز به‌عنوان سایر بیماری‌های تب دار به اشتباه تشخیص داده می‌شوند. بیشترین تعداد موارد دنگی در سال ۲۰۲۳ ثبت شده است که بیش از ۸۰ کشور را در تمام مناطق WHO تحت تاثیر قرار داده است. از ابتدای سال ۲۰۲۳ انتقال مداوم، همراه با افزایش غیرمنتظره موارد دنگی، منجر به بالاترین رقم تاریخی بیش از ۶/۵ میلیون مورد و بیش از ۷۳۰۰ مرگ مرتبط با تب دنگی گزارش شده است.

مانند مالاریا، گاستروانتریت، لپتوسپیروز و تیفوس اشتباه گرفت.

برای تایید تشخیص دنگی می‌توان از آزمایش خون استفاده کرد. طی چند روز اول عفونت، از روش immunosorbent متصل به آنزیم (ELISA) می‌توان برای تشخیص آنتی‌ژن NS1 استفاده کرد. با این حال، این آنتی‌ژن توسط همه فلاوی ویروس‌ها تولید می‌شود. چهار یا پنج روز پس از عفونت، می‌توان آنتی‌بادی‌های IgM ضد دنگی را به‌طور قابل اعتمادی تشخیص داد، اما این امر سروتیپ را تعیین نمی‌کند. آزمایش‌های تقویت اسید نوکلئیک (Nucleic acid amplification tests) مطمئن‌ترین روش تشخیص را ارائه می‌دهد.

درمان

تاکنون، هیچ درمان ضد ویروسی خاصی برای تب دنگی در دسترس نیست. بیشتر موارد تب دنگی علائم خفیفی دارند و بهبودی در چند روز اتفاق می‌افتد. برای این موارد نیازی به درمان نیست. استامینوفن (پاراستامول، تیلنول) ممکن است برای تسکین تب یا درد خفیف استفاده شود. از مصرف سایر مسکن‌های رایج درد، از جمله آسپیرین، ایبوپروفن و ناپروکسن سدیم باید اجتناب شود، زیرا می‌توانند خطر عوارض خونریزی را افزایش دهند.

برای بیماری متوسط، کسانی که می‌توانند نوشیدنی بنوشند، ادرارشان دفع

که ۳/۹ میلیارد نفر در معرض خطر ابتلا به ویروس دنگی هستند.

این بیماری در حال حاضر در بیش از ۱۰۰ کشور در مناطق آفریقا، قاره آمریکا، مدیترانه شرقی، آسیای جنوب شرقی و غرب اقیانوس آرام بومی است. قاره آمریکا، آسیای جنوب شرقی و مناطق غربی اقیانوس آرام به شدت آسیب دیده اند و آسیا حدود ۷۰ درصد از بار بیماری‌های جهانی را تشکیل می‌دهد.

دنگی در حال گسترش به مناطق جدید در اروپا، مدیترانه شرقی و آمریکای جنوبی است. بیشترین تعداد موارد دنگی گزارش شده در سال ۲۰۲۳ بود. منطقه سازمان جهانی بهداشت در قاره آمریکا ۴/۵ میلیون مورد، با ۲۳۰۰ مرگ را گزارش کرده است. تعداد بالایی موارد در آسیا گزارش شده است: بنگلادش (۳۲۱،۰۰۰)، مالزی (۱۱۱،۴۰۰)، تایلند (۱۵۰،۰۰۰) و ویتنام (۳۶۹،۰۰۰).

عوامل متعددی با افزایش خطر گسترش اپیدمی دنگی مرتبط هستند: تغییر توزیع ناقلان (عمدتاً پشه‌های *Aedes aegypti* و *Aedes albopictus*)، به‌ویژه در کشورهایی که قبلاً دنگی نداشتند. پیامدهای پدیده ال نینو (*El Niño*) در سال ۲۰۲۳ و تغییرات آب و هوایی که منجر به افزایش دما، بارندگی و رطوبت بالا می‌شود. سیستم‌های بهداشتی شکننده در بحبوحه همه‌گیری COVID-19 و بی‌ثباتی‌های سیاسی و مالی در کشورهایی که با بحران‌های انسانی پیچیده و جابه‌جایی زیاد جمعیت روبه‌رو هستند.

یک برآورد مدل‌سازی نشان می‌دهد ۳۹۰ میلیون عفونت ویروس دنگی در سال ایجاد می‌شود که ۹۶ میلیون از آن‌ها به‌صورت بالینی ظاهر می‌گردند. مطالعه دیگری در مورد شیوع دنگی تخمین می‌زند

زیرنویس

- تب زیکا یک بیماری عفونی ناشی از ویروس زیکا است، که در بسیاری از موارد هیچ نشانه‌ای ندارد، اما در اکثر اوقات معمولاً خفیف است و می‌تواند شبیه به تب دنگی باشد. تب زیکا به‌طور عمده از طریق نیش پشه‌ها از نوع پشه آندس (*Aedes*) و همچنین از طریق مقاربتی از مرد به شرکای جنسی و به‌طور بالقوه از طریق انتقال خون گسترش یابد.
- ویروس چیکونگونیا (*Chikungunya*) از طریق نیش پشه، انسان را آلوده می‌کند و باعث تب و درد مفاصل می‌شود. این ویروس به‌ندرت کشنده است، اما نوع حاد آن می‌تواند بدن فرد را برای زمان طولانی تحت تاثیر قرار دهد و علائم درد در او باقی بماند. در حال حاضر هیچ درمان و واکسن خاصی برای این ویروس وجود ندارد و فقط باید به فکر راه‌های پیشگیری از چیکونگونیا باشید.

منابع

1. Waggoner JJ. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected with Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clin Infect Dis* 2016; 63(12): 1584-1590.
2. Bhatt S. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496(7446): 504-507.
3. Brady OJ. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2012; 6(8): e1760.
4. World Health Organization. Dengue- Global situation. Archived from the original on 13 February 2024. Retrieved 13 February 2024.
5. Schaefer TJ. Panda PK. Wolford RW. *Dengue Fever*. Bethesda, MD, USA: StatPearls Publishing. 2022
6. Paz-Bailey G. Adams LE. Deen J. Anderson KB. Dengue. *Lancet* 2024; 403 (10427): 667-682.
7. Gubler DJ. Dengue viruses. In: Mahy BW. Van Regenmortel MH eds.). *Desk Encyclopedia of Human and Medical Virology*. Boston: Academic Press. 2010: 372-382.
8. Simmons CP. Farrar JJ. Nguyen Vv. Wills B. (April 2012). Dengue. *N Engl J Med* 2012; 366 (15): 1423-1432.
9. Chen LH. Wilson ME. Dengue and chikungunya infections in travelers. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23 (5): 438-444
10. Ranjit S. Kisson N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr Critl Care Med* 2011; 12 (1): 90-100.

