

تظاهرات بالینی، انتقال، پاتوژنز، تشخیص و مدیریت تب دنگی: یک مرور جامع

رامتین نادریان^۱، فاطمه خاری^۲، شقایق پازوکی^۳، سمیرا صنمی^۳، الهام صفاریه^{۳*}

^۱ مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

^۲ مرکز تحقیقات سیاست‌گذاری سلامت، پژوهشکده سلامت، شیراز، ایران

^۳ مرکز تحقیقات خونریزی غیرطبیعی رحم، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات خونریزی غیرطبیعی رحم، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران. ایمیل: samirasanami34@yahoo.com

**نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات خونریزی غیرطبیعی رحم، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران. ایمیل: eli_saffarieh@yahoo.com

دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۲۹ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۴

چکیده

مقدمه: تب دنگی (dengue fever, DF) به‌طور قابل‌توجهی در دهه‌های اخیر گسترش یافته است و به‌عنوان یک خطر جهانی احتمالی دیده می‌شود. تب دنگی توسط ویروس دنگی (dengue virus, DENV) پخش می‌شود که بیشتر توسط پشه‌های *Aedes* منتقل می‌شود. ویروس دنگی شامل چهار سروتیپ آنتی‌ژنی است که با DENV1-4 مشخص می‌شود. هر سروتیپ با ژنوتیپ‌های خاص خود و همچنین سه پروتئین ساختاری و هفت پروتئین غیرساختاری متمایز می‌شود.

اهداف: هدف از این مطالعه ارائه مروری کوتاه بر دانش فعلی در مورد وقوع، ویژگی‌ها و علل DF، و همچنین راهبردهایی برای پیشگیری و محافظت در برابر عفونت DENV است.

مواد و روش‌ها: مقاله حاضر یک مطالعه مروری توصیفی است و متون متعدد در مورد DF در پایگاه‌های اطلاعاتی مختلفی مانند PubMed، Google Scholar، Web of Science و Scopus جست‌وجو شده است.

نتایج: علائم عفونت DENV اغلب بدون نگرانی ناپدید می‌شوند. با این حال، علائم خاصی مانند خونریزی خودبه‌خود و نشت پلاسما ممکن است در مراحل بعدی بیماری ظاهر شوند. علائم عصبی DF می‌تواند از خفیف تا شدید متغیر باشد و اغلب با سایر مشکلات سیستمیک وجود دارد. DENV از طریق دو مکانیسم مجزا باعث ایجاد مشکلات قلبی می‌شود: میوکاردیت و ادم بینابینی قلبی. برای مقابله با این ویروس، دو واکسن زنده ضعیف شده به نام‌های CYD-TDV و TAK-003 ساخته شده‌اند. با این حال، هیچ یک از واکسیناسیون‌ها نمی‌توانند خطرات ایمنی و اثربخشی را برطرف کنند.

نتیجه‌گیری: با توجه به تهدید قابل توجهی که DENV برای سلامت عمومی، به‌ویژه در مناطق آندمیک ارائه می‌کند، تحقیقات بیشتر برای فرموله کردن واکسن‌های موثرتر و درمان‌های مناسب ضروری است. علاوه بر این، تقویت سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی و افزایش آگاهی عمومی می‌تواند بروز و اثرات DF را کاهش دهد. آگاهی از DF برای پزشکان و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بسیار مهم است تا از روش‌های تشخیصی، روش‌های درمانی و تکنیک‌های پیشگیرانه مطلع شوند. این مقاله مروری، درک آن‌ها از DF را افزایش می‌دهد و تشخیص و مداخله زودهنگام را ترویج می‌کند.

کلمات کلیدی: تب دنگی، ویروس دنگی، واکسن دنگی، راهبردهای پیشگیری، پشه آندس

۱. مقدمه

بهداشت جهانی (World Health Organization, WHO)، تعداد موارد گزارش‌شده از ۵۰۵/۴۳۰ در سال ۲۰۰۰ به ۵/۲ میلیون مورد در سال ۲۰۱۹ افزایش یافته است. بیشتر موارد DF بدون علامت یا با علائم خفیف هستند و اغلب توسط خود فرد مدیریت می‌شوند؛ به‌همین دلیل، تعداد واقعی موارد ابتلا به DF احتمالاً بسیار بیشتر از آمارهای گزارش شده است. علاوه بر این، در بسیاری از موارد، این بیماری به اشتباه به‌عنوان اختلالات تب‌دار دیگر تشخیص داده

تب دنگی (dengue fever, DF) شایع‌ترین بیماری ویروسی منتقله از بندپایان (Arthropod-borne virus, Arbovirus) است. این بیماری به‌عنوان یک تب حاد با عواقب بالقوه کشنده شناخته می‌شود که نگرانی‌های قابل‌توجهی در حوزه بهداشت عمومی در سراسر جهان، به‌ویژه در کشورهای گرمسیری و نیمه‌گرمسیری ایجاد کرده است (۱). در چند دهه اخیر، شیوع DF به‌طور چشمگیری در سطح جهان افزایش یافته است. براساس گزارش سازمان

می‌شود (۲). ویروس دنگی (dengue virus, DENV) عامل ایجاد DF بوده و در حال حاضر بیش از ۱۰۰ کشور و پنج منطقه تحت پوشش WHO (آفریقا، آمریکا، آسیای جنوب شرقی، غرب اقیانوس آرام و شرق مدیترانه) را تحت تأثیر قرار داده است. تا سال ۲۰۲۴ بیش از ۵۰۰۰ مورد مرگ ناشی از DENV گزارش شده است (۳). در میان کشورهای آسیایی، بنگلادش بیشترین تعداد موارد DF را گزارش کرده است. از ژانویه تا آگوست ۲۰۲۳، افزایش غیرمنتظره‌ای در تعداد موارد DF در بنگلادش رخ داد که به‌عنوان یک چالش اپیدمیولوژیک بی‌سابقه مطرح شد (۴). همچنین در تایوان، DF در سال ۲۰۲۴ همچنان به‌عنوان یک تهدید ملی مطرح بوده و انتقال این ویروس در فصل بارانی، بین ماه‌های می تا آگوست به اوج خود می‌رسد (۵). کشور ایران نیز به‌دلیل همسایگی با کشورهای عراق، افغانستان و پاکستان که در آن‌ها شیوع بالای بیماری‌های ناشی از Arbovirus وجود دارد، در معرض خطر این بیماری قرار دارد (۶). همه‌گیری‌های DENV به الگوهای فصلی وابسته‌اند و معمولاً انتقال ویروس در طول و پس از فصل‌های بارانی به اوج می‌رسد. نبود اقدامات کنترلی پیشگیرانه و کمبود نیروی انسانی در برخی مناطق از جمله چالش‌های اساسی در مهار این بیماری هستند (۷). این ویروس عمدتاً توسط ناقل *Aedes aegypti* و *Aedes albopictus* منتقل می‌شود (۸) و با توجه به خواص ژنتیکی و آنتی‌ژنی به چهار سروتیپ (DENV 1-4) طبقه‌بندی می‌شود. تنوع نوکلئوتیدی بین سروتیپ‌های مختلف تقریباً ۳۰ درصد است (۹). ژنوتیپ‌ها، تقسیم‌بندی‌های فرعی هر سروتیپ براساس تفاوت‌های ژنتیکی هستند. ژنوتیپ‌های مختلف سازگاری متفاوتی را نشان می‌دهند که با تغییرات ژنتیکی در DENV مرتبط است و به‌طور بالقوه گسترش ویروس و پتانسیل اپیدمی آن را در مناطق مختلف افزایش می‌دهد. عفونت با هر یک از این سروتیپ‌ها می‌تواند به شکل‌های مختلفی از بیماری منجر شود (۱۰). هر یک از این سروتیپ‌ها قادر به ایجاد بیماری در انسان هستند، اما عفونت با یک سروتیپ، معمولاً ایمنی مادام‌العمر در برابر همان سروتیپ را ایجاد می‌کند، در حالی که ایمنی متقاطع ضعیف و موقت در برابر سایر سروتیپ‌ها ایجاد می‌شود. این موضوع باعث می‌شود که افراد پس از عفونت اولیه، در معرض خطر بالاتری برای توسعه فرم‌های شدیدتر بیماری قرار گیرند (۱۱، ۱۲). در ابتدا ویروس در سلول‌های تشکیل دهنده ناحیه شکم پشه زندگی می‌کند. ویروس، سلول میزبان را از طریق اندوسیتوز آلوده می‌کند و غشای آن را با غشای اندوزوم دی‌رس (LEM) ادغام می‌کند (۱۳، ۱۴). در میان پروتئین‌های ساختاری که ژنوم ویروسی کدگذاری می‌کند، شاید اصلی‌ترین آن، پروتئین همجوشی غشایی (MFP) باشد

که وظیفه همجوشی غشای سلولی و ویروسی را بر عهده دارد (۱۵، ۱۶). انتقال غیرمستقیم در مطالعات محدودی گزارش شده است و شامل انتقال از مادر به جنین، انتقال از طریق خون آلوده و ابزارهای پزشکی آلوده است (۱۷).

در حال حاضر، روش‌های تشخیصی در دسترس DENV عمدتاً شامل تشخیص آنتی‌ژن‌ها یا آنتی‌بادی‌های DENV توسط ایمونوکروماتوگرافی سریع، سنجش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) و تشخیص اسیدنوکلئیک ویروسی توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) است (۱۸). در طول مرحله حاد DF (تا ۶ روز پس از شروع بیماری)، جداسازی DENV و تشخیص اسیدنوکلئیک روش‌های ایده‌آل برای تشخیص عفونت هستند (۱۹).

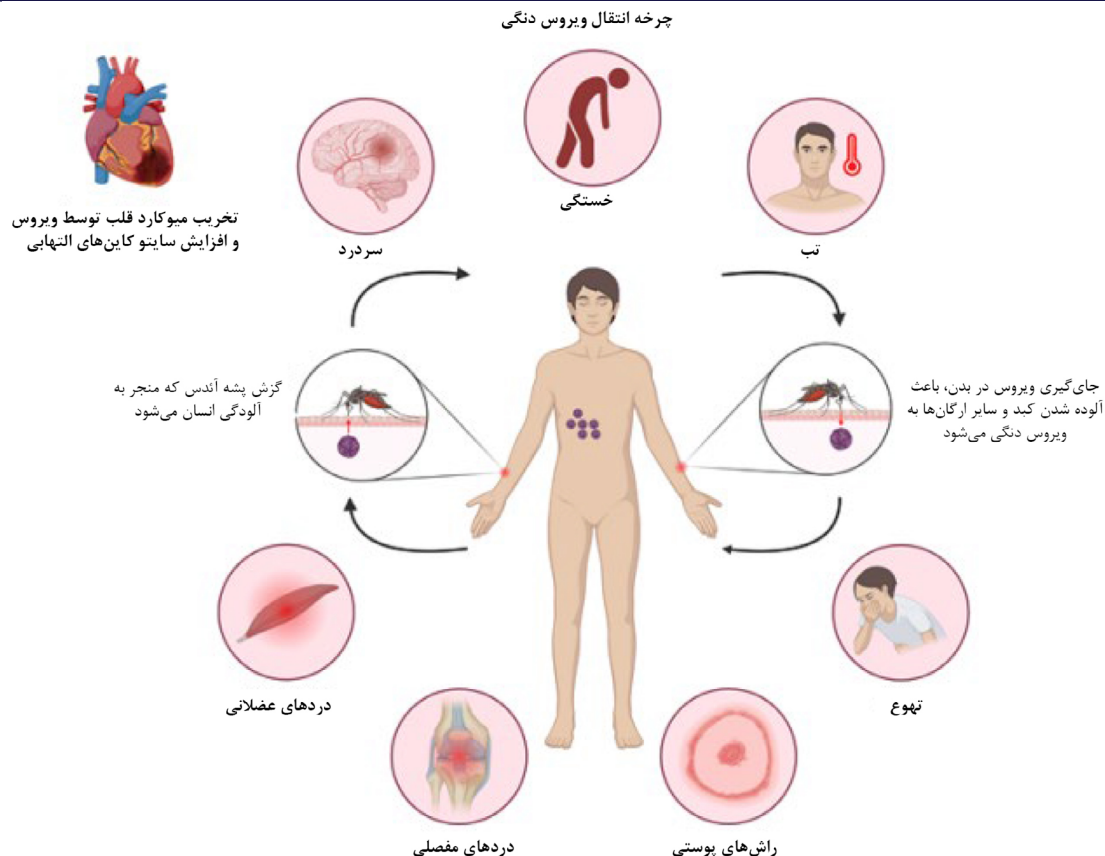
این ویروس متعلق به خانواده ویروسی Flaviviridae است و ژنوم آن یک RNA تک رشته‌ای با حس مثبت با اندازه ۱۱ کیلوباز است که شامل یک قاب خواندن باز (open reading frame, ORF) است. ژنوم ویروسی یک پلی‌پروتئین را کد می‌کند که می‌تواند به سه پروتئین ساختاری پروتئین کپسید (capsid protein, C)، پروتئین غشایی (membrane protein, M) و پروتئین پوششی (envelope protein, E) و هفت پروتئین غیرساختاری NS4A, NS4B, NS2A, NS2B, NS3, NS1 (non-structural, NS) و NS5 پردازش شود (۲۰). پروتئین‌های ساختاری با ژنوم ویروس ترکیب می‌شوند و ویرون‌ها را تشکیل می‌دهند، در حالی که پروتئین‌های غیرساختاری اجزای ضروری چرخه زندگی DENV برای تکثیر ویروس، مونتاژ ویرون‌ها و فرار از پاسخ ایمنی میزبان از طریق فعالیت آنزیمی یا برهمکنش با پروتئین‌های دیگر هستند (۲۱-۲۴).

بررسی DF برای پزشکان و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی ضروری است تا در تشخیص، پروتکل‌های درمانی و استراتژی‌های پیشگیری به‌روز بمانند. مقاله حاضر یک مطالعه مروری جامع بوده و در این پژوهش، مقالات متعدد در زمینه بیماری دنگی یا DF در پایگاه‌های داده مختلف از جمله Google Scholar, PubMed, Scopus, Web of Science مورد جستجو قرار گرفتند. این مقاله مروری به افزایش دانش این افراد در مورد DF و تسهیل تشخیص و مداخله زودهنگام کمک خواهد کرد. برای جستجو از کلمات کلیدی dengue fever, dengue virus, dengue vaccine, Prevention strategies, Aedes mosquito با توجه به نوع مقاله که مروری ساده است، معیارهای ورود و خروج سخت‌گیرانه‌ای وجود نداشت و تمامی مقالات از سال ۱۹۸۹ مرتبط به موضوع مورد بررسی قرار گرفت.

۲. علائم و نشانه‌های تب دنگی

بیشتر عفونت‌های ناشی از DENV با علائم کم یا بدون علائم بهبود می‌یابند. علائم بالینی DENV، تب دنگی یا DF است که یک بیماری حاد است و حدود ۴ تا ۷ روز طول می‌کشد. تب، لرز و احساس ناخوشی عمومی از علائم این بیماری است که اگرچه رایج هستند، اما اختصاصی نیستند. سردرد شدید در ناحیه پشت چشم‌ها، تهوع، استفراغ، بثورات

جلدی و دردهای عضلانی از علائم مشخص تر DF هستند. سایر علائم مشخص تر DF شامل سردرد شدید در ناحیه پشت چشم‌ها، تهوع، استفراغ، بثورات جلدی و دردهای عضلانی هستند. علاوه بر این، داده‌های آزمایشگاهی مانند لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و افزایش سطح ترانس آمینازهای کبدی نیز از یافته‌های آزمایشگاهی شایع محسوب می‌شوند (۱۱). چرخه این بیماری و علائم مرتبط با آن در تصویر ۱ نشان داده شده است.



تصویر ۱. چرخه زندگی و پاتوژن DENV: این شکل به‌طور جامع مراحل انتقال و مکانیسم‌های پاتوژن DENV را نشان می‌دهد.

در اکثر موارد، علائم و نشانه‌های ناشی از عفونت DENV بدون عوارض جدی برطرف می‌شوند. با این حال، در برخی موارد، ویژگی‌های متمایزی مانند خونریزی خودبه‌خود و نشت پلاسما ممکن است در مراحل پیشرفته بیماری ظاهر شود. سندرم نشت پلاسما (plasma leakage syndrome) که در موارد پیشرفته به‌عنوان تب دنگی خونریزی‌دهنده (dengue hemorrhagic fever, DHF) شناخته می‌شود، در درصد کمی از بیماران رخ می‌دهد اما نقش تعیین‌کننده‌ای در نتایج بالینی دارد (۲۵). افزایش نفوذپذیری عروقی در DHF منجر به کاهش حجم پلاسما گردش‌کننده، هموکنسانتراسیون و افیوژن‌های پلورال و پریتونئال می‌شود و می‌تواند به شوک شدید و تهدیدکننده زندگی منجر شود (۱۱).

ویروس از طریق گزش پشه‌های ناقل (عمدتاً *Aedes aegypti* و *Aedes albopictus*) به انسان منتقل می‌شود. پس از ورود به بدن، ویروس در سلول‌های میزبان تکثیر شده و منجر به افزایش سطح سیتوکین‌ها و ایجاد التهاب سیستمیک می‌گردد. این فرآیند باعث آسیب به بافت‌های مختلف، افزایش نفوذپذیری عروق و بروز علائم بالینی مانند تب، سردرد شدید، درد عضلانی و مفاصلی، بثورات جلدی و تهوع می‌شود. همچنین، تأثیر مستقیم ویروس بر سلول‌های کبدی و قلبی و نقش آن در ایجاد میوکاردیت و آسیب کبدی نیز در این شکل به تصویر کشیده شده است. این مکانیسم‌ها به‌طور کلی منجر به تشدید علائم و در موارد شدید، بروز سندرم شوک دنگی (dengue shock syndrome, DSS) می‌گردند.

در موارد شدیدتر، که تحت عنوان دنگی شدید (severe dengue) طبقه‌بندی می‌شوند، علائمی مانند شوک، تجمع مایعات منجر به تنگی نفس، خونریزی شدید، کاهش هوشیاری، و ترانس آمینیت بروز می‌کنند. ترانس آمینیت که با افزایش آسپاراتات آمینوترانسفراز (aspartate aminotransferase, AST) یا آلانین آمینوترانسفراز (alanine aminotransferase, ALT) به بیش از ۱۰۰۰ واحد در لیتر همراه است، از نشانگرهای آزمایشگاهی شایع DF شدید است. علائمی مانند تنگی نفس و کاهش هوشیاری به‌طور معنی‌داری با افزایش خطر بروز DF شدید همراه هستند. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش مقادیر ALT و AST به‌طور متوسط با شدت بیشتر بیماری مرتبط بوده‌اند (۲۶).

۳. پاسخ‌های ایمنی

آنتی‌بادی‌های اختصاصی DENV، به‌ویژه آن‌هایی که به اپی‌توپ‌های خاصی از پروتئین‌های پیش‌غشایی (pre-M)، پروتئین پوششی (E) و پروتئین غیرساختاری NS۱ متصل می‌شوند، در مدل‌های حیوانی مانند موش‌ها و پرمات‌های غیرانسانی نشان داده‌اند که می‌توانند از عفونت و پیشرفت بیماری جلوگیری کنند (۲۷-۲۹). در انسان، عیار بالای آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده با کاهش خطر بروز بیماری شدید در عفونت‌های ثانویه مرتبط است. با این حال، این آنتی‌بادی‌ها همیشه محافظت کامل ارائه نمی‌دهند و ممکن است در برابر عفونت‌های متقاطع ناشی از سروتیپ‌های دیگر DENV ناکارآمد باشند (۳۰).

سیستم ایمنی ذاتی به سرعت DENV را شناسایی کرده و واکنش نشان می‌دهد، اما این واکنش نه طولانی‌مدت است و نه اختصاصی. پاسخ ایمنی ذاتی، سیستم کمپلمان را فعال می‌کند که به آنتی‌بادی‌ها و لکوسیت‌ها در از بین بردن DENV کمک می‌کند. با این حال، سیستم ایمنی اکتسابی اختصاصی‌تر است و شامل اجزای سلولی و هومورال می‌شود. هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی به حل عفونت کمک می‌کنند و نقش‌های اساسی در محافظت در برابر عفونت مجدد ایفا می‌کنند. با این حال، این پاسخ‌ها ممکن است به تشدید شدت بیماری منجر شده و باعث بیماری دنگی شدید شوند (۳۱).

در بخش ایمنی ذاتی، سلول‌های مختلف بدن هدف اولیه عفونت قرار می‌گیرند و گیرنده‌های میزبان ویروس را شناسایی کرده و با تولید سایتوکاین‌ها و فعال‌سازی سلول‌های دندریتیک به مبارزه با عفونت می‌پردازند (۳۲). این فرآیند می‌تواند منجر به طوفان سایتوکاینی و افزایش نشت پلاسمایی شود که با عفونت DF شدید مرتبط

است (۳۴). در بخش ایمنی هومورال، آنتی‌بادی‌ها نقش مهمی در خنثی‌سازی ویروس ایفا می‌کنند. با این حال، در برخی موارد، آنتی‌بادی‌های ناکامل یا ضعیف ممکن است عفونت را تشدید کنند. این پدیده که به‌عنوان تقویت وابسته به آنتی‌بادی (antibody-dependent enhancement, ADE) شناخته می‌شود، نقش قابل‌توجهی در پیشرفت DF شدید ایفا می‌کند. پاسخ آنتی‌بادی بسته به عفونت اولیه یا ثانویه متفاوت است؛ در حالی که عفونت اولیه ممکن است محافظت ایجاد کند، عفونت ثانویه گاهی می‌تواند شدت بیماری را افزایش دهد (۱۱).

در بخش ایمنی سلولی، سلول‌های T نقش کلیدی در پاکسازی ویروس دارند، (۱۱) اما ممکن است با فعال‌سازی بیش از حد یا اشتباه، باعث تشدید بیماری شوند (۳۵). سلول‌های T خاص DENV از طریق لیز سلول‌های آلوده و تولید سایتوکین‌هایی مانند اینترفرون گاما (γ -IFN) می‌توانند نقش محافظتی ایفا کنند. مطالعات مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که ایمنی ناشی از سلول‌های T می‌تواند تکثیر ویروس را محدود کند و پیشرفت بیماری را مهار نماید. با این حال، در انسان، فعال‌سازی بیش از حد یا نامناسب سلول‌های T ممکن است به تشدید شدت بیماری منجر شود (۱۱، ۳۶).

۴. علائم نورولوژیک بیماری

علائم نورولوژیک DF می‌توانند متنوع و گاه شدید باشند و اغلب همراه با علائم سیستمیک دیگر ظاهر می‌شوند. تشخیص به موقع و مدیریت صحیح این علائم می‌تواند در بهبود پیش‌آگهی بیماران موثر باشد (۳۷). علائم نورولوژیک سیستم عصبی مرکزی شامل انسفالوپاتی، انسفالیت، تشنج‌های علامتی حاد، سکته مغزی ایسکمیک، خونریزی داخل جمجمه‌ای، نوریت اپتیک، و سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (reversible posterior encephalopathy syndrome, PRES) است (۳۸).

انسفالوپاتی دنگی با شیوع ۳۱/۲ درصد معمولاً با کاهش سطح هوشیاری (از خواب‌آلودگی تا کما) همراه است و اغلب با اختلالات سیستمیک مانند هایپوناترمی و اختلالات هماتولوژیک همراهی دارد. تصویربرداری مغزی در بیشتر موارد طبیعی است، اما در برخی بیماران ادم مغزی و آتروفی مشاهده می‌شود. انسفالیت دنگی که شیوع آن ۱۵/۶ درصد است، با تب، تشنج، وضعیت اپیلپتیک و کاهش سطح هوشیاری همراه است. یافته‌های تصویربرداری ممکن است شامل هایپرانسیتیتی در تالاموس‌ها و درگیری نواحی قشری-زیرقشری باشد (۳۸).

تشنج‌های علامتی حاد با شیوع ۱۱ درصد، معمولاً در کودکان مشاهده می‌شود و بدون ناهنجاری‌های متابولیک یا یافته‌های غیرطبیعی در تصویربرداری است. سکته مغزی ایسکمیک،

آسیب به سلول‌های اندوتلیال و نشت پلاسما رخ دهد. دو مکانیسم اصلی مطرح شده برای ایجاد اختلالات قلبی شامل میوکاردیت و ادم بینابینی قلب است (۴۱، ۴۲).

۱.۵. التهابات قلبی (میوکاردیت و پریکاردیت)

میوکاردیت: التهاب عضله قلب یکی از جدی‌ترین عوارض DF است که می‌تواند منجر به نارسایی قلبی و مرگ شود. این التهاب معمولاً به علت تهاجم مستقیم ویروس به عضله قلب و پاسخ ایمنی ناشی از آن رخ می‌دهد (۴۳، ۴۴).

پریکاردیت: التهاب پرده قلب (پریکارد) به‌طور نادر در بیماران مبتلا به DF مشاهده می‌شود. این التهاب می‌تواند منجر به افیوژن پریکاردی و در موارد شدید به تامپوناد قلبی منجر شود (۴۵).

۲.۵. اختلالات ریتم قلب

آریتمی‌ها در DF شامل طیف وسیعی از اختلالات ضربان قلب از جمله تاکی کاردی سینوسی و فیبریلاسیون دهلیزی است (۴۶). برادیکاردی سینوسی: کاهش ضربان قلب به‌عنوان شایع‌ترین اختلال ریتمی در بیماران DF گزارش شده است (۴۷). در حالی که میوکاردیت، پریکاردیت و اختلالات ریتم قلبی در بیماران DF شایع است، وقوع بلوک کامل قلبی غیرقابل برگشت که نیاز به پیس‌میکر دارد، بسیار نادر اما امکان‌پذیر است (۴۸).

۳.۵. نارسایی قلبی

نارسایی قلبی در DF می‌تواند به علت میوکاردیت، DSS یا در نتیجه تامپوناد پریکاردی رخ دهد. نارسایی قلبی به‌عنوان علت اصلی مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به DF شدید شناخته شده است (۴۹). مواردی از تظاهرات قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به DF در جدول ۱ آمده است.

که نادر است، با علائم نورولوژیک کانونی مانند دیس آرتری و آتاکسی همراه است. خونریزی داخل جمجمه‌ای، با شیوع ۴/۵ درصد، شامل انواع ساب‌آراکنوئید، ساب‌دورال و خونریزی پارانشیمال است و ممکن است ناشی از تروما به دنبال سنکوپ باشد. نوریت اپتیک، با شیوع ۱/۹ درصد، ممکن است به صورت تارری دید یک‌طرفه یا دوطرفه پس از بروز تب نمایان شود و معمولاً با یافته‌های نرمال در تصویربرداری همراه است. همچنین PRES که نادر است، با تشنج و ادم مغزی در نواحی خلفی مغز مشخص می‌شود (۳۸، ۳۹).

علائم نورولوژیک سیستم عصبی محیطی (peripheral nervous system, PNS) شامل سندرم گیلن‌باره (Guillain-Barré syndrome, GBS)، پلکسوپاتی براکیال، پارکینسون، فلج هیپوکالمیک و میوزیت است (۳۹، ۴۰). سندرم گیلن‌باره، با شیوع ۳/۲ درصد، با ضعف چهار اندام و درگیری عضلات تنفسی و بولبار بروز می‌کند و تغییرات در هدایت عصبی به صورت آکسونال یا دمیالینه مشاهده می‌شود. پلکسوپاتی براکیال، نادر است و با ضعف عضلات شانه و بازو و از دست دادن حس در بازو نمایان می‌شود. فلج هیپوکالمیک، با شیوع ۱/۳ درصد، به صورت ضعف شدید اندام‌ها همراه با هیپوکالمی بروز می‌کند و میوزیت، که با شیوع ۱/۳ درصد همراه است، با ضعف عضلانی و میالژی ظاهر می‌شود و ممکن است به درمان‌های علامتی یا استروئیدی نیاز داشته باشد (۳۸).

۵. علائم قلبی و عروقی

علائم قلبی و عروقی در DF می‌تواند ناشی از تهاجم مستقیم ویروس به عضله قلب یا واکنش سیستم ایمنی بدن به ویروس باشد. این علائم ممکن است به علت ترشح سایتوکین‌های التهابی و رادیکال‌های آزاد و همچنین

جدول ۱. تظاهرات قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به عفونت DENV

مدیریت	گزارشات	تظاهرات	سال	نوع مطالعه	تعداد نمونه	مطالعه
فقط یک بیمار نیاز به پیس‌میکر موقت داشت؛ در بقیه موارد، ناهنجاری‌ها بدون مشکل رفع شدند.	در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر روی موارد DF تأیید شده سرولوژیکی (۲۲۰ = n) با ۹ مورد شدید تا ۶۲/۵ درصد تغییرات ECG (از جمله موج ST، T و depression و بلوک‌های شاخه‌ای) و ۲۴ درصد یافته‌های اکوکاردیوگرافی مرتبط با میوکاردیت نشان دادند.	برادی آریتمی (۶/۶ درصد)، اختلال سیستولیک بطن چپ (۳/۳ درصد)، افیوژن پریکارد (۱/۶ درصد)، فیبریلاسیون دهلیزی (۱/۰ درصد)	۲۰۲۱	آینده‌نگر	۱۲۰	dengue and the heart. (۴۶)
—	—	تغییرات پروفایل لیپیدی، کاهش شدید HDL در بیماران DF با علائم هشدار دهنده، کاهش بیان ژن‌های مرتبط با اینفلامازوم و افزایش سطح سرمی CRP و IL-10	۲۰۱۹	مطالعه مقطعی	۶۹	Inflammatory status and severity of disease in dengue patients. (۵۰)

۲۰۱۰ کوهورت بالینی آینده‌نگر کودکان	۱۰۲ تب، استفراغ، درد شکم، میالژیا، آرترالژیا، خونریزی و خس خس	۱۱ کودک با DHF علائم میوکاردیت نشان دادند. ویروس به‌طور گسترده در قلب، اندوتلیوم میوکارد و کاردیومیوسیت‌ها عفونت ایجاد کرد، که با التهاب همراه بود. در ۱ مورد مرگبار، میوتوب‌ها به DENV آلوده شده و بیان ژن‌های التهابی و پروتئین IP-10 افزایش یافته بود.	-	Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. (۵۱)
۲۰۲۲ مشاهده‌ای آینده‌نگر	۱۵۰ ECG غیرطبیعی در ۷۸ مورد (۵۲ درصد) از جمله نرخ، PR طولانی، ST-segment depression و کمپلکس‌های ولتاژ پایین. اکوکاردیوگرافی غیرطبیعی در ۷۰ مورد (۴۶/۶ درصد) از جمله کسر جهشی > ۵۵٪، نسبت E/A 1 > و افیوژن پریکارد.	۶۱ مورد DF خفیف، ۶۷ مورد DF با علائم هشدار دهنده (DWSS) و ۲۲ مورد DF شدید	محدودیت مایعات و حفظ همودینامیک با اینوتروپ‌ها	Electrocardiographic and echocardiographic findings in children with dengue. (۵۲)
۲۰۲۱ مطالعه مقطعی	۱۳۰ مشارکت قلبی در ۶۰ کودک (۴۶/۲ درصد) بیشتر در کودکان با DF شدید (۷۲/۷ درصد) مشاهده شد، به دنبال آن DF با علائم هشدار دهنده (۵۳/۸ درصد) و DF (۲۸/۶ درصد)	۶۰ (۴۶/۲ درصد) پسر و ۷۰ (۵۳/۸ درصد) دختر بودند (نسبت جنسیتی ۱:۱،۱۶).	محافظه‌کارانه	Incidence of cardiac manifestations in children with dengue fever: a cross-sectional study. (۵۳)

ثانویه مؤثر باشد (۵۵).

۴.۵. تغییرات نوار قلب (GCE)

علاوه بر این، پژوهشگران در حال بررسی استراتژی‌های مبتنی بر کنترل ناقلین ویروسی هستند. یکی از این روش‌ها شامل مسدود کردن چرخه زندگی DENV در داخل پشه‌های ناقل (*Aedes aegypti*) از طریق فناوری‌های ژنتیکی یا بیولوژیکی است. این روش‌ها می‌توانند به کاهش انتقال ویروس در جوامع بومی DENV کمک کنند و به‌عنوان مکملی برای استراتژی‌های مبتنی بر واکسن عمل کنند (۵۵).

در بیماران مبتلا به DF، تغییرات الکتروکاردیوگرام (electrocardiogram, ECG) شامل برادی کاردی (۱۸ درصد)، تاکی کاردی (۶ درصد)، معکوس شدن موج T (۴ درصد)، بالا رفتن قطعه ST (۲ درصد) و افت قطعه ST (۲ درصد) است. برادی کاردی شایع‌ترین ناهنجاری است که بیش از ۵۰ درصد از موارد ناهنجاری‌های ECG را شامل می‌شود. این تغییرات عمدتاً موقتی بوده و در زمان ترخیص بیماران به حالت عادی بازگشته‌اند، که نشان‌دهنده تأثیر موقتی DF بر ریتم قلب است (۵۴).

۶. واکسیناسیون

واکسن چهار ظرفیتی نو ترکیب و ضعیف شده CYD-TDV، که به آن Dengvaxia® نیز گفته می‌شود، در سال ۲۰۱۵ معرفی شد. این واکسن به‌صورت ۳ دوز با فاصله زمانی ۶ ماهه برای افراد ۹ تا ۴۵ سال یا ۹ تا ۶۰ سال (بسته به تأییدیه‌های نظارتی خاص هر کشور) تجویز می‌شود که این امر مستلزم انجام غربالگری پیش از واکسیناسیون برای عفونت قبلی DENV است. تنها افراد با نتیجه مثبت واکسن را دریافت می‌کنند. به‌دلیل نیاز به غربالگری قبل از واکسیناسیون، این واکسن در حال حاضر به‌طور گسترده مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. اثربخشی واکسیناسیون Dengvaxia® با سن، شدت بیماری و سروتیپ‌ها متفاوت است (۵۶).

تاکنون، انواع مختلفی از واکسن‌ها برای پیشگیری از عفونت DF توسعه یافته‌اند. این واکسن‌ها شامل: واکسن‌های زنده تضعیف‌شده، واکسن‌های زیرواحد نو ترکیب، واکسن‌های ویروس غیرفعال، واکسن‌های ناقل ویروسی، واکسن‌های DNA و واکسن‌های مبتنی بر mRNA هستند. استراتژی‌های نوین توسعه واکسن‌ها نیز در حال بررسی هستند. این استراتژی‌ها شامل استفاده از پلاسמידهای DNA نو ترکیب برای هدف‌گیری پروتئین NS1 به‌عنوان یک آنتی‌ژن کلیدی در ایجاد ایمنی محافظتی است. پروتئین NS1، که یکی از پروتئین‌های غیرساختاری DENV است، نقش مهمی در فرار ایمنی ویروس و افزایش نفوذپذیری عروقی دارد. هدف‌گیری این پروتئین می‌تواند در کاهش شدت بیماری و جلوگیری از عفونت

واکسن TAK-003 که به آن Qdenga® هم گفته می‌شود در سال ۲۰۲۲ معرفی شد و شامل ۲ دوز با فاصله سه ماهه است که به گروه‌های سنی خاص و در شرایط خاص طبق توصیه‌های WHO تجویز می‌شود (۴۶). این واکسن در جمعیت‌های کودکان در چندین کشور طی سه سال علیه

جهانی دنگی را با مشارکت مؤسسات مختلف در کشورهای آندمیک تشکیل داده است. هدف این ائتلاف تسريع تحقیقات و توسعه درمان‌های جدید برای DF، از جمله بازپژوهی داروهای موجود و بررسی داروهای ضدویروسی جدید است. این ائتلاف که توسط کشورهای آندمیک تأمین مالی و هدایت می‌شود، با تشکیل گروه‌های کاری تخصصی به دنبال شناسایی و توسعه درمان‌های مؤثر برای DF است. درحالی‌که این ائتلاف گامی مهم در جهت توسعه درمان DF محسوب می‌شود، تأمین مالی همچنان یک چالش اساسی است. افزایش نگرانی‌ها درباره تغییرات اقلیمی ممکن است منجر به توجه بیشتر سازمان‌های جهانی به اهمیت تأمین مالی برای توسعه درمان‌های جدید DF شود (۶۴).

۸. بحث و نتیجه‌گیری

یکی از مهم‌ترین عوامل بیماری‌زا در مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری جهان DENV است که سالانه میلیون‌ها نفر را مبتلا می‌کند. عفونت با این ویروس می‌تواند به شکل‌های مختلفی از بیماری بروز کند، از جمله DHF، DF، DSS، که هر کدام دارای ویژگی‌ها و عوارض خاص خود هستند. چهار سروتیپ مختلف این ویروس DENV-1 تا DENV-4 به دلیل تفاوت‌های ساختاری و ایمنی‌شناسی، می‌توانند عفونت‌های متفاوتی ایجاد کنند و همین موضوع، مدیریت و کنترل این بیماری را به چالش می‌کشد.

مطالعات نشان می‌دهند که پاسخ‌های ایمنی بدن به DENV، شامل هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، نقش مهمی در تعیین شدت بیماری دارند. از طرفی، آنتی‌بادی‌های خاص تولید شده در برابر DENV می‌توانند در مواردی محافظت‌کننده باشند، اما پدیده ADE نشان می‌دهد که در برخی موارد، این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند شدت بیماری را افزایش دهند. همچنین، پاسخ‌های ایمنی سلولی به‌ویژه توسط سلول‌های T، علاوه بر نقش محافظتی، می‌توانند در صورت فعال‌سازی بیش از حد منجر به تشدید بیماری شوند.

علاوه بر علائم کلاسیک مانند تب و درد عضلانی، عوارض شدید مانند نشت پلاسمایی و خونریزی در برخی بیماران مشاهده می‌شود که می‌تواند منجر به عوارضی نظیر شوک و مرگ شود. همچنین، تظاهرات غیرمعمول مانند علائم نورولوژیک و قلبی-عروقی نیز در بیماران DF گزارش شده است، که نشان‌دهنده پیچیدگی و گستردگی اثرات این ویروس بر بدن انسان است.

در حال حاضر، هیچ درمان اختصاصی برای DENV وجود ندارد و مدیریت بیماری عمدتاً بر پایه کنترل علائم و پیشگیری از عوارض شدید متمرکز است. تلاش‌های اخیر برای تشکیل ائتلاف جهانی دنگی با هدف تسريع تحقیقات و توسعه درمان‌های جدید،

DF علامت‌دار مؤثر بوده است. مطالعات پس از صدور مجوز برای واکسن Dengvaxia® بر اهمیت نظارت و مدیریت ریسک تأکید کرده‌اند (۵۷).

اکنون واکسن سومی به نام Butantan-dengue Vaccine (Butantan-DV) در حال توسعه است. این واکسن، مشابه واکسن‌های قبلی، شامل ترکیبی از چهار ویروس زنده ضعیف شده دنگی است، اما برخلاف این واکسن‌ها، Butantan-DV شامل ژنوم‌های تقریباً کامل برای سه سروتیپ از چهار سروتایپ ویروس است. این واکسن دارای پروتئین‌های ایمنی‌زای بیشتری است و تنها به یک دوز نیاز دارد، که این ویژگی‌ها، آن را برای استفاده گسترده‌تر و مسافران مناسب‌تر می‌سازد (۵۸).

۷. تشخیص و درمان

تأیید آزمایشگاهی را می‌توان به‌طور مستقیم با تشخیص اجزای ویروسی در خون یا به‌طور غیرمستقیم با روش‌های سرولوژیکی انجام داد. انتخاب آزمایش به زمان بیماری بستگی دارد (۵۹). واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (RT-PCR) استاندارد طلایی برای تشخیص DF از طریق تشخیص قطعات ویروسی است. این آزمایش به ۱ الی ۵ روز پس از شروع تب محدود می‌شود که به آن مرحله ویروسی حاد می‌گویند. ایمونوگلوبولین M در مرحله نقاهت یا در صورت نتیجه منفی RT-PCR با شک بالینی بالا یا عدم قطعیت، تشخیصی است (۶۰، ۶۱).

درمان خاصی برای این بیماری وجود ندارد و تمرکز درمان بر کنترل علائم درد است. بیشتر موارد DF را می‌توان با درمان حمایتی کنترل کرد؛ هرچند در موارد شدید، بستری در بیمارستان ضرورت دارد. در موارد DF ساده، استفاده از مایعات خوراکی کافی است. در موارد شدیدتر مانند DSS، استفاده از محلول‌های کریستالوئید مانند رینگر لاکتات توصیه می‌شود. باید توجه شود که از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مانند ایبوپروفن و آسپرین اجتناب می‌شود، زیرا این داروها ممکن است خطر خونریزی را افزایش دهند (۶۲). مطالعات متعددی نشان داده است که انجام تزریق پروفیلاکتیک پلاکت در مقایسه با مراقبت‌های حمایتی به‌تنهایی مزایای قابل توجهی را ارائه نمی‌دهد. علاوه بر این، این مداخله به‌طور مؤثری از خونریزی یا تسريع بهبود پلاکت جلوگیری نمی‌کند (۶۳).

تلاش‌های محدودی برای توسعه درمان DF انجام شده و این موضوع کمتر مورد توجه قرار گرفته است. ابتکار داروها برای بیماری‌های نادیده گرفته شده (drugs for neglected diseases initiative, DNDi) به‌تازگی ائتلاف

References

- Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. *Lancet*. 2024;**403**(10427):667-82. [PubMed ID:38280388]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02576-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02576-X).
 - Centers for Disease Control and Prevention. About Marburg. Centers for Disease Control and Prevention; 2024. Available from: https://www.cdc.gov/marburg/about/?CDC_Aref_Val=https://www.cdc.gov/vhf/marburg/diagnosis/index.html.
 - Kuo CY, Yang WW, Su EC. Improving dengue fever predictions in Taiwan based on feature selection and random forests. *BMC Infect Dis*. 2024;**24**(Suppl 2):334. [PubMed ID:38509486]. [PubMed Central ID:PMC10953060]. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09220-4>.
 - World Health Organization. Dengue - Bangladesh. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2023. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON481>.
 - Chiu NC, Chi H, Weng SL, Lin CY. Unprecedented dengue outbreak in Taiwan following COVID-19. *J Travel Med*. 2024;**31**(2). [PubMed ID:38246750]. [PubMed Central ID:PMC10911057]. <https://doi.org/10.1093/jtm/taae015>.
 - Nyenke CU, Nnokam BA, Esierie RK, Nwalozi R. Dengue Fever: Etiology, Diagnosis, Prevention and Treatment. *Asian J Res Infect Dis*. 2023;**14**(1):26-33. <https://doi.org/10.9734/ajrid/2023/v14i1279>.
 - World Health Organization. Dengue and severe dengue. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021. [Cited:2021]. Available from: https://www.who.int/health-topics/dengue-and-severe-dengue#tab=tab_1.
 - Yang X, Quam MBM, Zhang T, Sang S. Global burden for dengue and the evolving pattern in the past 30 years. *J Travel Med*. 2021;**28**(8). [PubMed ID:34510205]. <https://doi.org/10.1093/jtm/taab146>.
 - Vasilakis N, Weaver SC. The history and evolution of human dengue emergence. *Adv Virus Res*. 2008;**72**:1-76. [PubMed ID:19081488]. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(08\)00401-6](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(08)00401-6).
 - Cologna R, Armstrong PM, Rico-Hesse R. Selection for virulent dengue viruses occurs in humans and mosquitoes. *J Virol*. 2005;**79**(2):853-9. [PubMed ID:15613313]. [PubMed Central ID:PMC538581]. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.2.853-859.2005>.
 - Rothman AL. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol*. 2011;**11**(8):532-43. [PubMed ID:21760609]. <https://doi.org/10.1038/nri3014>.
 - Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;**366**(15):1423-32. [PubMed ID:22494122]. <https://doi.org/10.1056/NEJMra110265>.
 - Laureti M, Narayanan D, Rodriguez-Andres J, Fazakerley JK, Kedzierski L. Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. *Front Immunol*. 2018;**9**:2180. [PubMed ID:30319635]. [PubMed Central ID:PMC6168832]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02180>.
- نشان دهنده اهمیت بالای این مسئله در سطح جهانی است.
- در زمینه واکسیناسیون، اگرچه واکسن‌هایی مانند Dengvaxia® و Qdenga® معرفی شده‌اند، اما همچنان چالش‌هایی از جمله نیاز به بهبود کارایی و کاهش نرخ مرگومیر وجود دارد. واکسن جدیدی به نام Butantan-DV نیز در حال توسعه است که می‌تواند با توجه به ویژگی‌های خاص خود، کاربرد گسترده‌تری پیدا کند.
- با توجه به خطرات بالقوه‌ای که DENV برای سلامت عمومی ایجاد می‌کند، به‌ویژه در مناطق آندمیک، نیاز به تحقیقات بیشتر برای توسعه واکسن‌های موثرتر و درمان‌های اختصاصی‌تر وجود دارد. همچنین، بهبود سیستم‌های بهداشتی و افزایش آگاهی عمومی می‌تواند به کاهش شیوع و عوارض این بیماری کمک کند. از آنجایی که تغییرات اقلیمی ممکن است شرایط مساعدتری برای گسترش پشه ناقل ویروس فراهم کند، توجه بیشتر به DENV و توسعه راهکارهای موثر برای کنترل آن بیش از پیش اهمیت پیدا می‌کند. اگرچه واکسن‌های موجود می‌توانند بار بیماری را کاهش دهند، نیاز به تحقیقات بیشتر برای رفع نگرانی‌های ایمنی و کارایی وجود دارد.
- تشکر و قدردانی:**
- از مرکز تحقیقات خونریزی غیرطبیعی رحم دانشگاه علوم پزشکی استان سمنان بابت تامین تسهیلات لازم برای انجام این تحقیق تقدیر و تشکر می‌شود.
- مشارکت نویسندگان:**
- س. ص. و الف. ص.: طراحی ایده و نظارت بر مطالعه؛ ر. ن.: نگارش نسخه اولیه مقاله؛ ف. خ. و ش. پ.: ویرایش و آماده‌سازی نسخه نهایی مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.
- تضاد منافع:**
- نویسندگان اظهارداشتند که فاقد هرگونه تضاد منافع هستند.
- بازبایی داده‌ها:**
- مجموعه داده ارائه شده در مطالعه با درخواست از نویسندگان مربوطه در حین ارسال یا پس از انتشار در دسترس است.
- حمایت مالی/معنوی:**
- هیچ‌گونه حمایتی دریافت نشد.

14. Harrison SC. Viral membrane fusion. *Virology*. 2015;**479**:498-507. [PubMed ID:25866377]. [PubMed Central ID:PMC4424100]. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.043>.
15. Guardado-Calvo P, Atkovska K, Jeffers SA, Grau N, Backovic M, Perez-Vargas J, et al. A glycerophospholipid-specific pocket in the RVFV class II fusion protein drives target membrane insertion. *Science*. 2017;**358**(6363):663-7. [PubMed ID:29097548]. <https://doi.org/10.1126/science.aal2712>.
16. Villalain J. Membrane fusion by dengue virus: The first step. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2025;**1867**(1):184400. [PubMed ID:39522596]. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2024.184400>.
17. Wiwanitkit V. Unusual mode of transmission of dengue. *J Infect Dev Ctries*. 2009;**4**(1):51-4. [PubMed ID:20130380]. <https://doi.org/10.3855/jidc.145>.
18. Gaikwad S, Sawant SS, Shastri JS. Comparison of non-structural protein-1 antigen detection by rapid and enzyme-linked immunosorbent assay test and its correlation with polymerase chain reaction for early diagnosis of dengue. *J Lab Physicians*. 2017;**9**(3):177-81. [PubMed ID:28706387]. [PubMed Central ID:PMC5496295]. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.208265>.
19. Hegde SS, Bhat BR. Dengue detection: Advances and challenges in diagnostic technology. *Biosensors Bioelectronics*. 2022;**10**:100100. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biosx.2021.100100>.
20. Pierson TC, Kielian M. Flaviviruses: braking the entering. *Curr Opin Virol*. 2013;**3**(1):3-12. [PubMed ID:23352692]. [PubMed Central ID:PMC3601797]. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.12.001>.
21. Rawlinson SM, Pryor MJ, Wright PJ, Jans DA. Dengue virus RNA polymerase NS5: a potential therapeutic target? *Curr Drug Targets*. 2006;**7**(12):1623-38. [PubMed ID:17168837]. <https://doi.org/10.2174/138945006779025383>.
22. Yon C, Teramoto T, Mueller N, Phelan J, Ganesh VK, Murthy KH, et al. Modulation of the nucleoside triphosphatase/RNA helicase and 5'-RNA triphosphatase activities of Dengue virus type 2 nonstructural protein 3 (NS3) by interaction with NS5, the RNA-dependent RNA polymerase. *J Biol Chem*. 2005;**280**(29):27412-9. [PubMed ID:15917225]. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501393200>.
23. Barnard TR, Abram QH, Lin QF, Wang AB, Sagan SM. Molecular Determinants of Flavivirus Virion Assembly. *Trends Biochem Sci*. 2021;**46**(5):378-90. [PubMed ID:33423940]. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.12.007>.
24. Lim SP, Wen D, Yap TL, Yan CK, Lescar J, Vasudevan SG. A scintillation proximity assay for dengue virus NS5 2'-O-methyltransferase-kinetic and inhibition analyses. *Antiviral Res*. 2008;**80**(3):360-9. [PubMed ID:18809436]. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.08.005>.
25. Hasan S, Jamdar SF, Alalowi M, Al Ageel Al Beaiji SM. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;**6**(1):1-6. [PubMed ID:27011925]. [PubMed Central ID:PMC4784057]. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.175416>.
26. Htun TP, Xiong Z, Pang J. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2021;**10**(1):1116-28. [PubMed ID:34036893]. [PubMed Central ID:PMC8205005]. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1935327>.
27. Sukupolvi-Petty S, Austin SK, Engle M, Brien JD, Dowd KA, Williams KL, et al. Structure and function analysis of therapeutic monoclonal antibodies against dengue virus type 2. *J Virol*. 2010;**84**(18):9227-39. [PubMed ID:20592088]. [PubMed Central ID:PMC2937608]. <https://doi.org/10.1128/JVI.01087-10>.
28. Kaufman BM, Summers PL, Dubois DR, Cohen WH, Gentry MK, Timchak RL, et al. Monoclonal antibodies for dengue virus prM glycoprotein protect mice against lethal dengue infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1989;**41**(5):576-80. [PubMed ID:2817214]. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1989.41.576>.
29. Lai CJ, Goncalvez AP, Men R, Wernly C, Donau O, Engle RE, et al. Epitope determinants of a chimpanzee dengue virus type 4 (DENV-4)-neutralizing antibody and protection against DENV-4 challenge in mice and rhesus monkeys by passively transferred humanized antibody. *J Virol*. 2007;**81**(23):12766-74. [PubMed ID:17881450]. [PubMed Central ID:PMC2169078]. <https://doi.org/10.1128/JVI.01420-07>.
30. Endy TP, Nisalak A, Chunsuttitwat S, Vaughn DW, Green S, Ennis FA, et al. Relationship of preexisting dengue virus (DV) neutralizing antibody levels to viremia and severity of disease in a prospective cohort study of DV infection in Thailand. *J Infect Dis*. 2004;**189**(6):990-1000. [PubMed ID:14999601]. <https://doi.org/10.1086/382280>.
31. Murphy BR, Whitehead SS. Immune response to dengue virus and prospects for a vaccine. *Annu Rev Immunol*. 2011;**29**:587-619. [PubMed ID:21219187]. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101315>.
32. Arab S, Ebrahimi Z, Izadi A, Madanchi H, Yarmohamadi M, Darban M, et al. [Relationship between the history of kidney disease, clinical findings, hospitalization duration, and mortality in COVID-19 patients]. *Koomesh*. 2022;**24**(1):102-8. Persian.
33. Tavakoli A, Niya MHK, Ghaffari H, Keshavarz M, Keyvani H. [Role of T lymphocytes and natural killer cells in pathogenesis of chronic viral hepatitis]. *Koomesh*. 2017;**19**(4):713-20. Persian.
34. Costa VV, Fagundes CT, Souza DG, Teixeira MM. Inflammatory and innate immune responses in dengue infection: protection versus disease induction. *Am J Pathol*. 2013;**182**(6):1950-61. [PubMed ID:23567637]. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.027>.
35. Halstead SB, Rojanasuphot S, Sangkawibha N. Original antigenic sin in dengue. *Am J Trop Med Hyg*. 1983;**32**(1):154-6. [PubMed ID:6824120]. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1983.32.154>.
36. Gunther VJ, Putnak R, Eckels KH, Mammen MP, Scherer JM, Lyons A, et al. A human challenge model for dengue infection reveals a possible protective role for sustained in-

- terferon gamma levels during the acute phase of illness. *Vaccine*. 2011;**29**(22):3895-904. [PubMed ID:21443963]. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.038>.
37. Prabhat N, Ray S, Chakravarty K, Kathuria H, Saravana S, Singh D, et al. Atypical neurological manifestations of dengue fever: a case series and mini review. *Postgrad Med J*. 2020;**96**(1142):759-65. [PubMed ID:32900825]. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137533>.
 38. Kulkarni R, Pujari S, Gupta D. Neurological Manifestations of Dengue Fever. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;**24**(5):693-702. [PubMed ID:35002126]. [PubMed Central ID:PMC8680870]. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_157_21.
 39. Kakde U, Khatib MN. Neurological Complications in Dengue Among Males of the Adult Age Group. *Cureus*. 2024;**16**(1):e51586. <https://doi.org/10.7759/cureus.51586>.
 40. Hopkins HK, Traverse EM, Barr KL. Viral Parkinsonism: An underdiagnosed neurological complication of Dengue virus infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;**16**(2):e0010118. [PubMed ID:35139081]. [PubMed Central ID:PMC8827468]. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010118>.
 41. Chen RF, Yang KD, Wang L, Liu JW, Chiu CC, Cheng JT. Different clinical and laboratory manifestations between dengue haemorrhagic fever and dengue fever with bleeding tendency. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;**101**(11):1106-13. [PubMed ID:17764712]. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.06.019>.
 42. Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1987;**18**(3):398-406. [PubMed ID:3433170].
 43. Sandeep M, Padhi BK, Yella SST, Sruthi KG, Venkatesan RG, Krishna Sasanka KBS, et al. Myocarditis manifestations in dengue cases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2023;**16**(11):1761-8. [PubMed ID:37738692]. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.005>.
 44. Atmaja GT, Buntubatu S, Wijaya CS, Sudarmadi ANP, Laksono IS, Indrawanti R, et al. Comparison of cardiac marker profiles in dengue myocarditis. *J Med Sci (Berkala Ilmu Kedokteran)*. 2023;**55**(1). <https://doi.org/10.19106/JMedSci005501202304>.
 45. Malik J, Iltaf Satti D. 78 Cardiovascular manifestations of dengue. 2022. p. A58.
 46. Araiza-Garaygordobil D, Garcia-Martinez CE, Burgos LM, Saldarriaga C, Liblik K, Mendoza I, et al. Dengue and the heart. *Cardiovasc J Afr*. 2021;**32**(5):276-83. [PubMed ID:34292294]. [PubMed Central ID:PMC8756038]. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2021-033>.
 47. Cabrera-Rego JO, Rojas-Quiroz AF, Vidal-Turruelles Y, Yanes-Quintana AA. Cardiovascular disorders in hospitalized patients with dengue infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;**39**(3):115-8. [PubMed ID:32345488]. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.032>.
 48. Khan AA, Khan FU, Akhtar SA, Ghaffar R. Dengue beyond fever-fatal dengue myocarditis and complete heart block: A case report and brief overview of cardiac manifestations of dengue fever. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023;**11**:2050313X231193983. [PubMed ID:37605746]. [PubMed Central ID:PMC10440106]. <https://doi.org/10.1177/2050313X231193983>.
 49. Khadka B, Khanal K, Regmi A, Ghimire A, Kc S, Nepal R, et al. Pyopericardium progressing to cardiac tamponade in a patient with dengue fever. *IDCases*. 2024;**36**:e01996. [PubMed ID:38873641]. [PubMed Central ID:PMC1170180]. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2024.e01996>.
 50. Marin-Palma D, Sirois CM, Urcuqui-Inchima S, Hernandez JC. Inflammatory status and severity of disease in dengue patients are associated with lipoprotein alterations. *PLoS One*. 2019;**14**(3):e0214245. [PubMed ID:30901375]. [PubMed Central ID:PMC6430398]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214245>.
 51. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, et al. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;**29**(3):238-42. [PubMed ID:20032806]. [PubMed Central ID:PMC2833338]. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181bc3c5b>.
 52. Nerella S, Sarkar UK, Namdeo H. Electrocardiographic and echocardiographic findings in children with dengue infection. *J Family Med Prim Care*. 2022;**11**(6):2334-9. [PubMed ID:36119231]. [PubMed Central ID:PMC9480629]. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1280_21.
 53. Abhinayaa J, James S, Jebaraj R, Vinoth PN. Incidence of Cardiac Manifestations in Children with Dengue Fever: A Cross-sectional Study. *Rambam Maimonides Med J*. 2021;**12**(2). [PubMed ID:33938801]. [PubMed Central ID:PMC8092955]. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10436>.
 54. Tabassum CT, Arifuzzaman M, Sayem M, Mostafa T, Bodruddoza K, Kabir A. Patterns of ECG Manifestations in Dengue Infection. *J Med*. 2023;**24**(2):119-24. <https://doi.org/10.3329/jom.v24i2.67274>.
 55. Akter R, Tasneem F, Das S, Soma MA, Georgakopoulos-Soares I, Juthi RT, et al. Approaches of dengue control: vaccine strategies and future aspects. *Front Immunol*. 2024;**15**:1362780. [PubMed ID:38487527]. [PubMed Central ID:PMC10937410]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362780>.
 56. Pintado Silva J, Fernandez-Sesma A. Challenges on the development of a dengue vaccine: a comprehensive review of the state of the art. *J Gen Virol*. 2023;**104**(3). [PubMed ID:36857199]. [PubMed Central ID:PMC10228381]. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001831>.
 57. Al-Osaimi HM, Kanan M, Marghlani L, Al-Rowaili B, Albala-wi R, Saad A, et al. A systematic review on malaria and dengue vaccines for the effective management of these mosquito borne diseases: Improving public health. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;**20**(1):2337985. [PubMed ID:38602074]. [PubMed Central ID:PMC11017952]. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2337985>.
 58. Wilder-Smith AB, Freedman DO, Wilder-Smith A. Edging towards a third dengue vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2024;**24**(11):1182-4. [PubMed ID:39116905]. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00434-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00434-1).
 59. Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global im-

- portance, immunopathology and management. *Clin Med (Lond)*. 2022;**22**(1):9-13. [PubMed ID:35078789]. [PubMed Central ID:PMC8813012]. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791>.
60. Winkler AS, Klohe K, Schmidt V, Haavardsson I, Abraham A, Prodjinotho UF, et al. Neglected tropical diseases - the present and the future. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018;**138**(3). [PubMed ID:29411594]. [PubMed Central ID:PMC6333920]. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.0678>.
 61. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015;**385**(9966):453-65. [PubMed ID:25230594]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60572-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60572-9).
 62. World Health Organization. Dengue and severe dengue. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2023. [Cited:2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
 63. Prashantha B, Varun S, Sharat D, Murali Mohan BV, Ranganatha R, Shivaprasad, et al. Prophylactic platelet transfusion in stable dengue Fever patients: is it really necessary? *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;**30**(2):126-9. [PubMed ID:24839367]. [PubMed Central ID:PMC4022920]. <https://doi.org/10.1007/s12288-013-0242-7>.
 64. Dengue Alliance. Electronic address gdo, Dengue A. Treatments for dengue: a Global Dengue Alliance to address unmet needs. *Lancet Glob Health*. 2023;**11**(11):e1680-e1. [PubMed ID:37660714]. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00362-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00362-5).

Review Article

Clinical Manifestations, Transmission, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Dengue Fever: A Comprehensive Review

Ramtin Naderian^{1,2}, Fateme Khari³, Shaghayegh Pazoki³, Samira Sanami^{3,*}, Elham Saffarieh^{3,**}

¹Nervous System Stem Cells Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

²Health Policy Research Center, Institute of Health, Shiraz, Iran

³Abnormal Uterine Bleeding Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

*Corresponding Author: Abnormal Uterine Bleeding Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
Email: samirasanami34@yahoo.com

**Corresponding Author: Abnormal Uterine Bleeding Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
Email: eli_saffarieh@yahoo.com

Received 19/11/2024; Accepted 12/02/2025

Abstract

Background: Dengue fever (DF) has spread significantly in recent decades and is seen as a possible global danger. DF is spread by the dengue virus (DENV), which is mostly transmitted by Aedes mosquitoes. DENV contains four antigenic serotypes, denoted as DENV 4-1. Each serotype is distinguished by its genotypes, as well as three structural and seven nonstructural proteins.

Objectives: The purpose of this study is to present a brief overview of current knowledge of the occurrence, features, and causes of DF, as well as strategies for prevention and protection against DENV infection.

Methods: The present article is a descriptive review study, and numerous texts on DF were searched in various databases such as Google Scholar, PubMed, Scopus, and Web of Science.

Results: DENV infection symptoms often disappear without concern. However, specific signs such as spontaneous bleeding and plasma leakage may emerge later in the disease's course. Neurological symptoms of DF can range from mild to severe, and they frequently coexist with other systemic issues. DENV is hypothesized to cause cardiac issues via two distinct mechanisms: Myocarditis and cardiac interstitial edema. To tackle this virus, two live attenuated vaccines have been developed, CYD-TDV and TAK-003. However, neither vaccination can address every safety and efficacy risk.

Conclusion: Considering the significant threat that DENV presents to public health, particularly in endemic regions, additional research is essential to formulate more effective vaccines and tailored treatments. Moreover, enhancing healthcare systems and augmenting public awareness can mitigate the incidence and effects of DF. Awareness of DF is crucial for physicians and healthcare professionals to remain informed on diagnostic methods, treatment procedures, and preventive techniques. This review article will enhance their understanding of DF and promote early detection and intervention.

Keywords: Dengue, Fever, Dengue Virus, Dengue Vaccines, Prevention and Control, Aedes, Mosquito-Borne Diseases