

به نام خدا

تب‌های خون‌ریزی‌دهنده ویروسی با محوریت تب‌دنگی

دکتر وحدت پورطهماسبی

ویروس‌شناس

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
مسئول فنی بخش ویروس‌شناسی آزمایشگاه مرکزی استان

تب (Fever)

- تب از علائم بیماری بوده و حالتی است که در آن دمای بدن جانوران خون گرم از مقدار طبیعی آن بیشتر شده و نقطه ثابت دمایی در مغز (Set-point) جابه جا می شود.
- تب نشانه مبارزه بدن در برابر عوامل بیماری زا است و گاهی نیز پاسخ دمایی دستگاه ایمنی بدن نسبت به عفونت های داخلی تلقی می شود.

خونریزی (Hemorrhage)

- خونریزی داخلی از دست دادن خون از یک رگ خونی در داخل بدن است.
- خونریزی داخلی یک وضعیت است اما میزان شدت آن به میزان خونریزی و محل خونریزی (مانند سر، تنه یا ...) بستگی دارد.
- **علائم عمومی:** گیجی، ضعف شدید، رنگ پریدگی صورت و لب، بیقراری، ضعف و تند شدن ضربان قلب، افت فشار خون، تنفس سریع و سطحی، کاهش سطح هوشیاری و بی‌هوشی

تب‌های خون‌ریزی‌دهنده ویروسی (VHF)

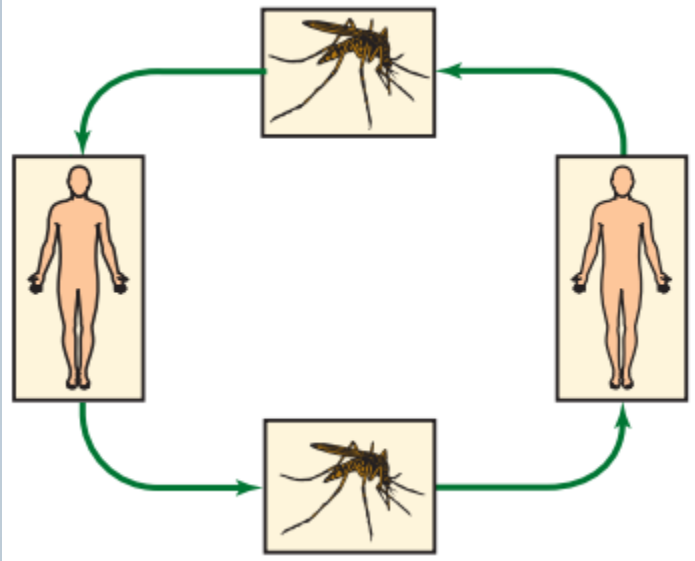
- تب‌های خون‌ریزی‌دهنده ویروسی گروه متنوعی از بیماری‌های حیوانی و انسانی هستند که در آن تب و خونریزی ناشی از عفونت ویروسی است.
- آربوویروس‌ها (**Arboviruses**): تب دنگی، CCHF، تب زرد، چیکونگونیا
- روبی ویروس‌ها (**Roboviruses**): ابولا، ماربورگ، HV-HFRS، تب لاسا

طبقه بندی

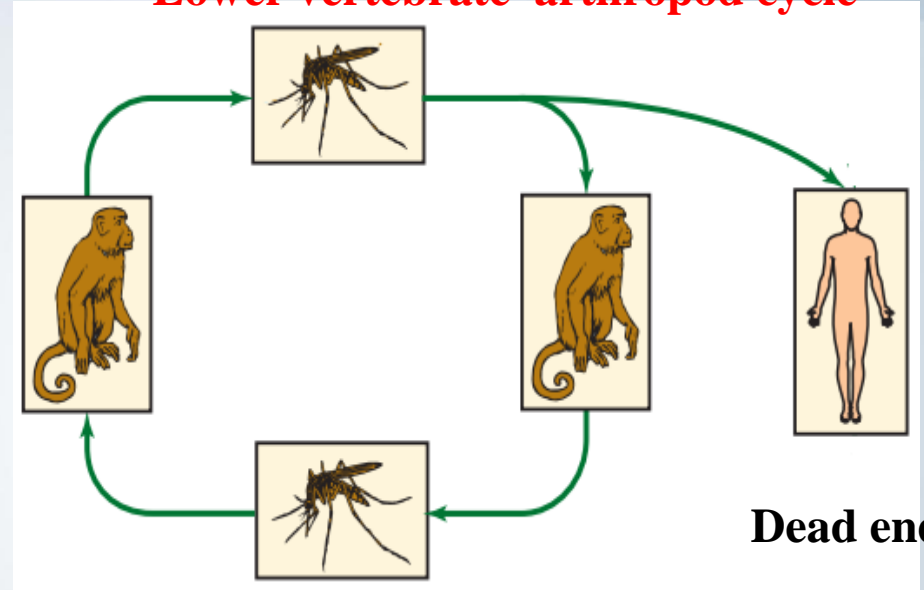
Nairoviridae	تب کریمه- کنگو (CCHF)
Flaviviridae	تب زرد، تب دنگی، زیکا
Hantaviridae	تب خونریزی دهنده به همراه سندرم کلیوی (HV-HFRS)
Phenuiviridae	ویروس تب دره ریفت (RVF)
Filoviridae	ابولا، ماربورگ
Togaviridae	ویروس چیکونگونیا

الگوی انتقال توسط آربوویروس ها

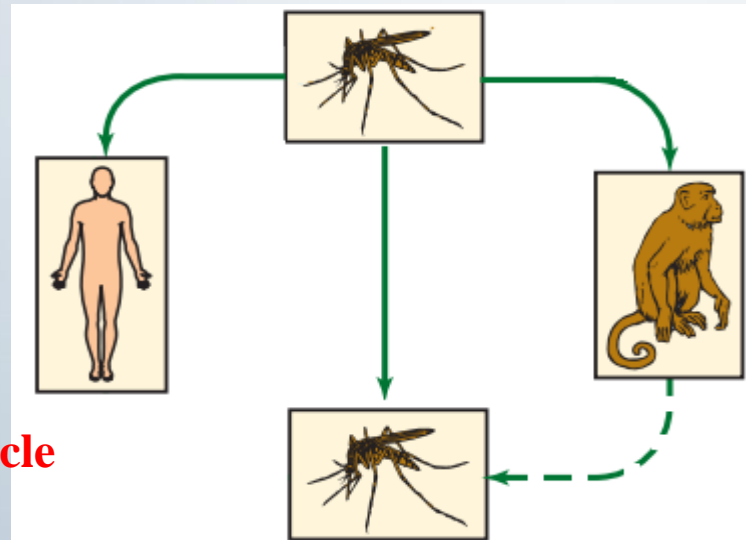
Human–arthropod cycle



Lower vertebrate–arthropod cycle

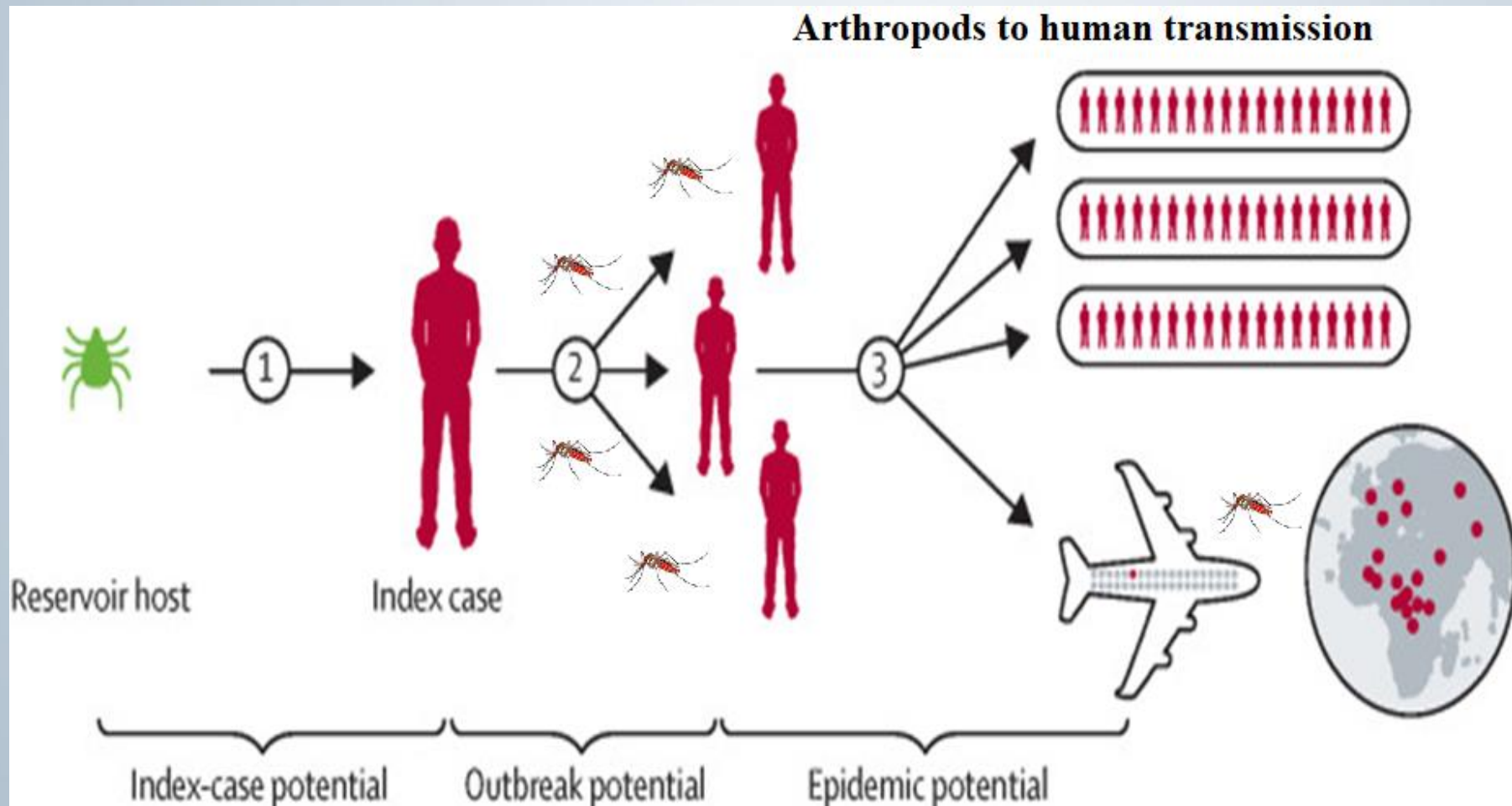


Dead end

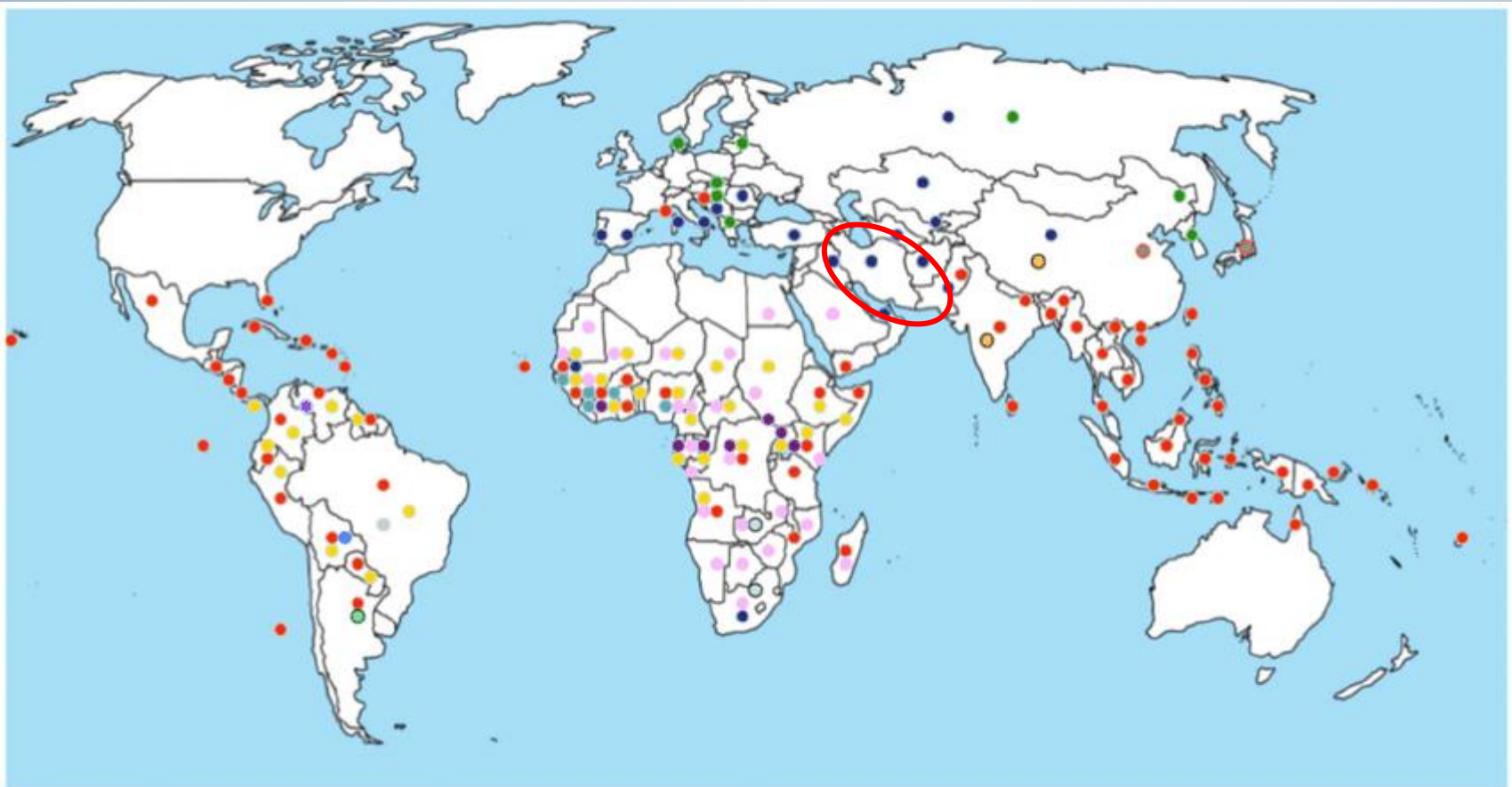


Arthropod–arthropod cycle

نحوه انتقال ویروس های تب خونریزی دهنده به جوامع جدید



توزیع جغرافیایی تب های خونریزی دهنده ویروسی



Flaviviridae

- Dengue virus
- Yellow fever virus
- Kyasanur forest disease

Bunyaviridae

- CCHF virus
- Hantavirus HFRS
- Rift valley fever virus
- SFTS virus

Arenaviridae

- Lassa virus
- Lujo virus
- Junin virus

- Machupo virus
- Guarani virus

Filoviridae

- Ebola and Marburg
- Sabiá virus

پاتوفیزیولوژی تب‌های خون‌ریزی‌دهنده ویروسی

- آسیب کبدی، انعقاد درون‌عروقی منتشر (DIC) و اختلال عملکرد مغز استخوان
- سازمان‌دهی مجدد کمپلکس چسبندگی سلولی در سلول‌های اندوتلیال عروقی (افزایش نفوذپذیری اندوتلیال)
- دیapedesis (Diapedesis)
- سرکوب پاسخ‌های ایمنی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک
- آپوپتوز لنفوسیت‌ها

تشخیص تب‌های خون‌ریزی‌دهنده ویروسی

- کاهش در تعداد کل گلبول‌های سفید (به ویژه لنفوسیت‌ها)
- کاهش تعداد پلاکت‌ها
- افزایش میزان آنزیم‌های کبدی در خون
- کاهش لخته شدن خون
- افزایش همزمان PT و PTT
- افزایش هماتوکریت
- افزایش اوره و کراتین خون

تب دنگی (Dengue fever)

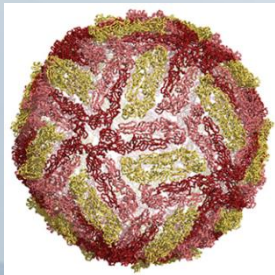
تب دنگی چیست؟

- تب دنگی نوعی بیماری است که از طریق پشه منتقل می‌شود و بیشتر در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری جهان رخ می‌دهد.
- علائم این بیماری در اکثر مواقع خفیف هستند، ولی گاهی خیلی شدیدتر می‌شوند و عوارض خطرناکی هم دارند.
- این بیماری با نام‌های دیگری «تب استخوان شکن» هم شناخته می‌شود و عامل انتشار آن پشه آئدس است.
- تب دنگی بیشتر در جنوب شرقی آسیا، جزایر غربی اقیانوس آرام، آمریکای لاتین و آفریقا شایع است. اما این بیماری به مناطق جدیدی از جمله اروپا و مناطق جنوبی ایالات متحده آمریکا هم گسترش پیدا کرده است.

تب دنگی

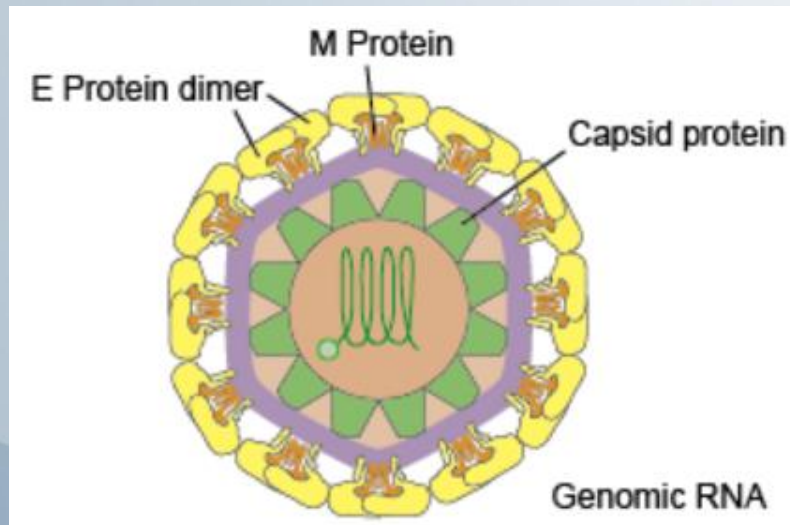


- اولین توصیف‌های تب دنگی در سال ۱۷۷۹ نوشته شده‌اند. در اوایل قرن بیستم، دانشمندان دریافتند که این بیماری توسط ویروس دنگی ایجاد شده و از طریق پشه‌ها منتقل یا پخش می‌شود.

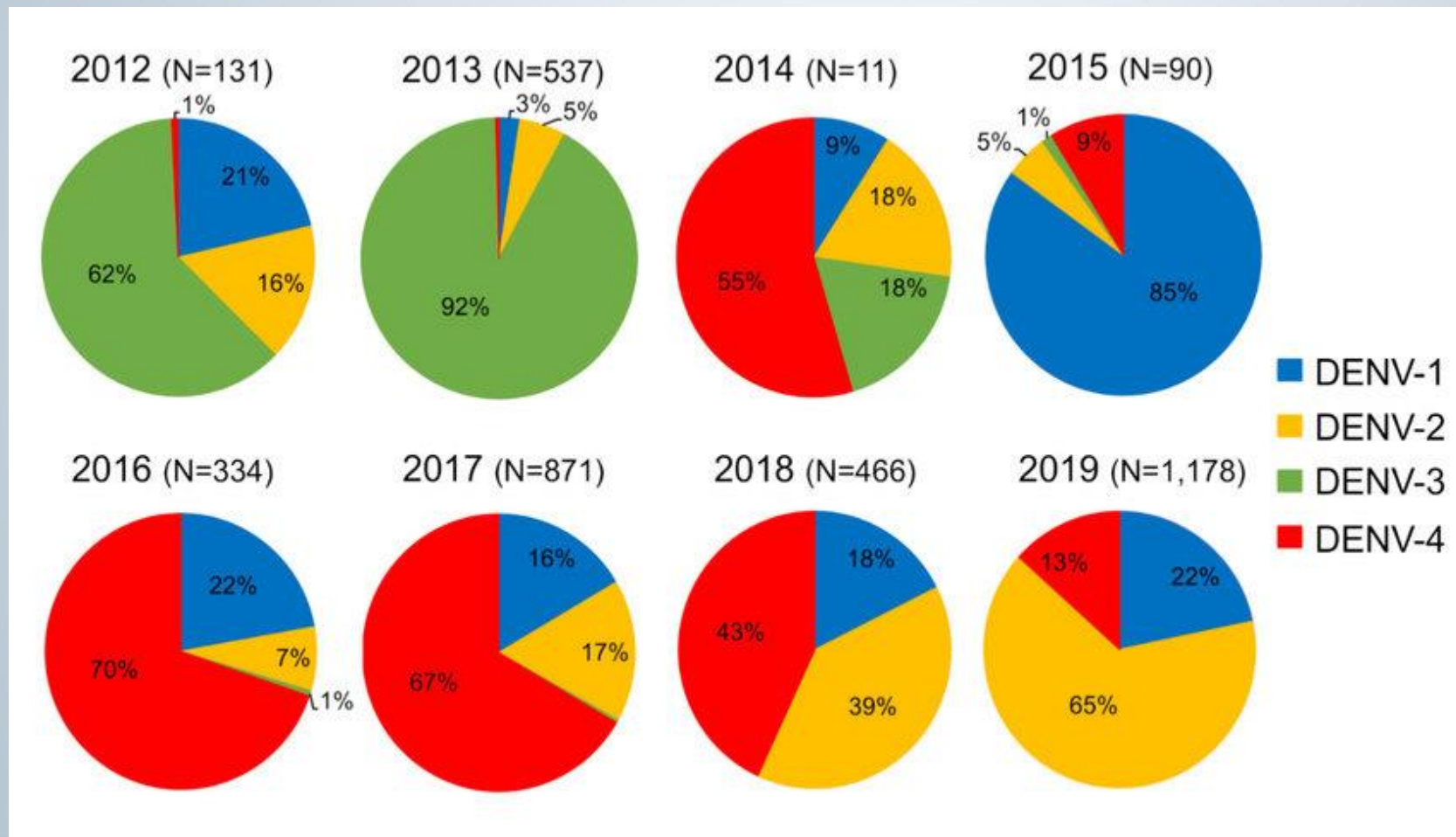


مشخصات ویروس

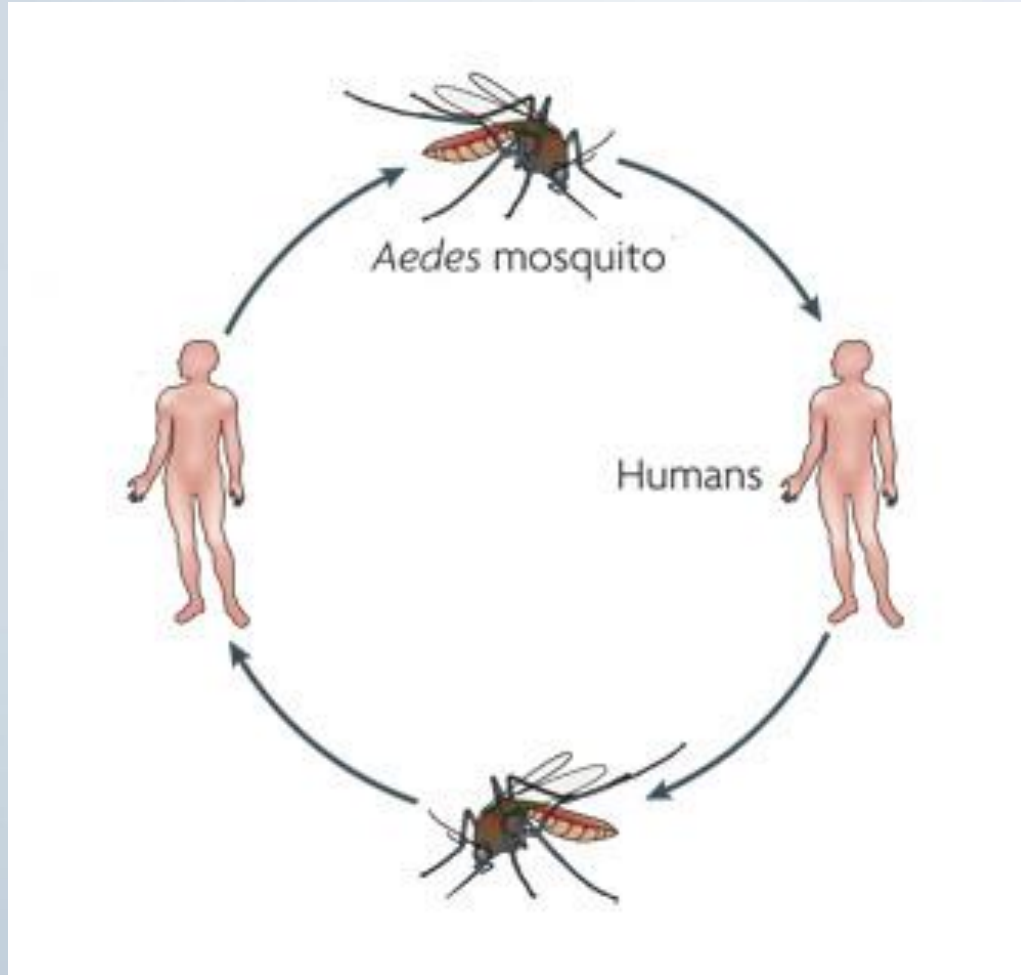
- RNA ویروس از خانواده فلاوی ویریده، جنس فلاوی ویروس
- ژنوم حاوی ۱۱ هزار باز، ۳ پروتئین ساختاری و ۷ پروتئین غیرساختاری
- حاوی ۴ **سروتایپ** بر اساس تفاوت آنتی ژنیکی:
(DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4)



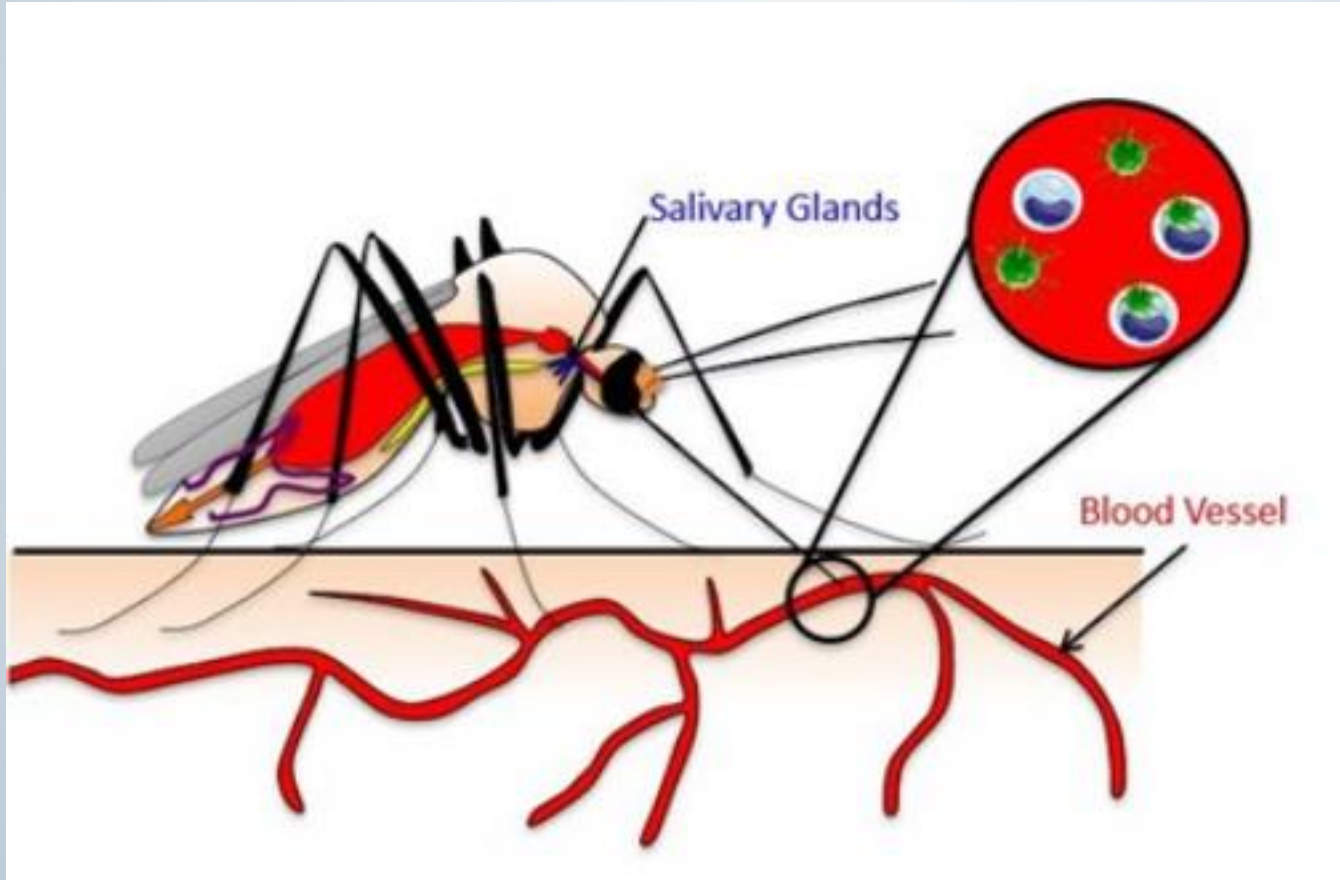
شیوع سرو تایپ های تب دنگی از ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۹



روش انتقال تب دنگی



روش انتقال تب دنگی

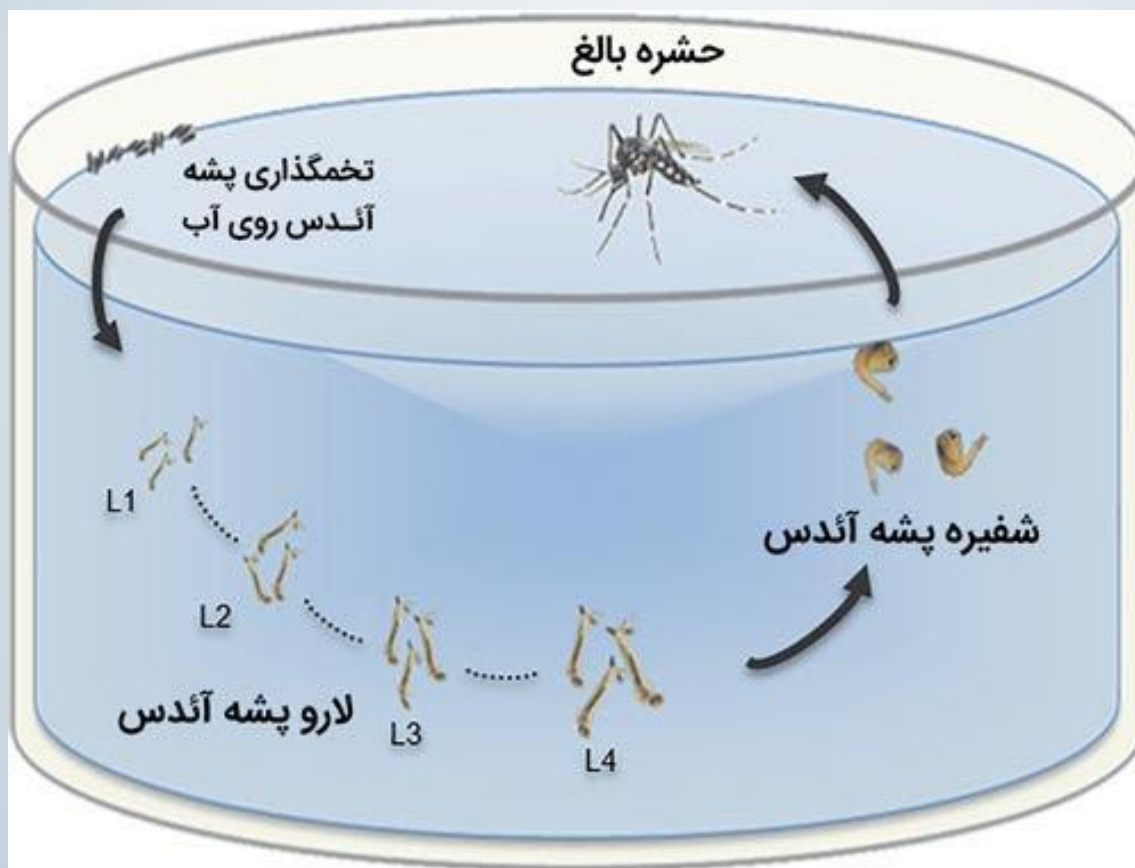


پشه آئدس

- *Aedes aegypti*
- *Aedes albopictus*



آب راكد مهمترين محل توليد مثل پشه آندس



علائم بیماری تب دنگی

- **حدود ۸۰٪** از بیماران مبتلا به ویروس دنگی هیچ گونه علائمی ندارند و یا نشانه‌های بسیار خفیفی (مانند تب ملایم) دارند.
- فقط وضعیت **۵٪** از بیماران وخیم می‌شود. برای تعداد بسیار کمی از این افراد بیماری کشنده خواهد بود.
- علائم ۳ تا ۱۴ روز بعد از ابتلا به ویروس دنگی نمایان می‌شوند.
- بیشتر مواقع نشانه‌ها بین ۴ تا ۷ روز آشکار می‌شوند.

دسته بندی بیماری تب دنگی (۱۹۹۷)

• در سال ۱۹۹۷ سازمان بهداشت جهانی (WHO)، موارد دنگی علامت دار را به سه دسته تقسیم کرده است:

(۱) تب غیرمتمايز (Undifferentiated fever)

(۲) تب دنگی (Dengue fever; DF)

(۳) تب خونریزی دهنده دنگی (dengue hemorrhagic fever; DHF)

تب غیر متمایز

- ابتلا به دنگی به صورت بیماری تب دار نامشخص خصوصاً در اولین ابتلا تظاهر می کند.
- بیمار تب دار است و تفاوتی با سایر بیماری های تب دار ندارد.
- راش های ماکولوپاپولر حین یا بعد از تب، علائم تنفسی یا گوارشی ممکن است وجود داشته باشد.

تب دنگی (DF)

High Fever

1

One of the hallmark symptoms, Dengue Fever typically starts with a sudden and high fever, often reaching 104°F (40°C)



Severe Headache



Intense headaches, sometimes referred to as "Dengue headaches," can be incapacitating and are commonly experienced during the early stages of the illness.

2

Rash

3

A distinctive skin rash may develop within a few days of the fever's onset, spreading across the body and characterised by small, red, or pink spots.



تب دنگی (DF)

Joint and Muscle Pain



Severe joint and muscle pain, likened to aching bones, earn Dengue Fever its colloquial name, "breakbone fever."

4

Bleeding Tendencies

5

Some individuals may experience mild bleeding from the nose or gums, along with easy bruising, indicating a drop in platelet count.



دسته بندی بیماری تب دنگی (۲۰۰۹)

- سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۹ تب دنگی را به دو گروه دسته بندی کرد:

خفیف (Mild)

شدید (Severe)

Feature	Mild Dengue	Severe Dengue
Fever	High fever (up to 104°F/40°C)	High fever, then may subside
Other symptoms	Headache, muscle/joint pain, nausea, vomiting, fatigue, rash	Severe abdominal pain, persistent vomiting, bleeding, restlessness, fatigue, rapid breathing
Duration	2-7 days	Can develop after the initial fever subsides
Severity	Not life-threatening	Life-threatening medical emergency
Treatment	Home care with rest and fluids	Hospitalisation

۷ علامت هشدار دهنده مهم تب دنگی

- استفراغ مداوم
- درد شکم
- خونریزی مخاطی
- کاهش ناگهانی تعداد پلاکت ها
- مشکل در تنفس
- بی قراری یا تحریک پذیری
- پوست سرد

تب دنگی خونریزی دهنده (DHF)

- DHF در کودکان کمتر از ۱۵ سال در نواحی هیپراندمیک، در ارتباط با عفونت های مکرر دنگی شایع تر است.
- DHF با شروع حاد تب بالا مشخص می شود و با علائم و نشانه هایی مشابه DF در مرحله اولیه تب همراه است.
- اختلالات هموراژیک مانند تست تورنیکه مثبت، پتشی، کبودی هایی که به سادگی ایجاد می شوند و خونریزی دستگاه گوارش در موارد شدید وجود دارد.

دسته بندی بیماری تب دنگی (۲۰۱۱)

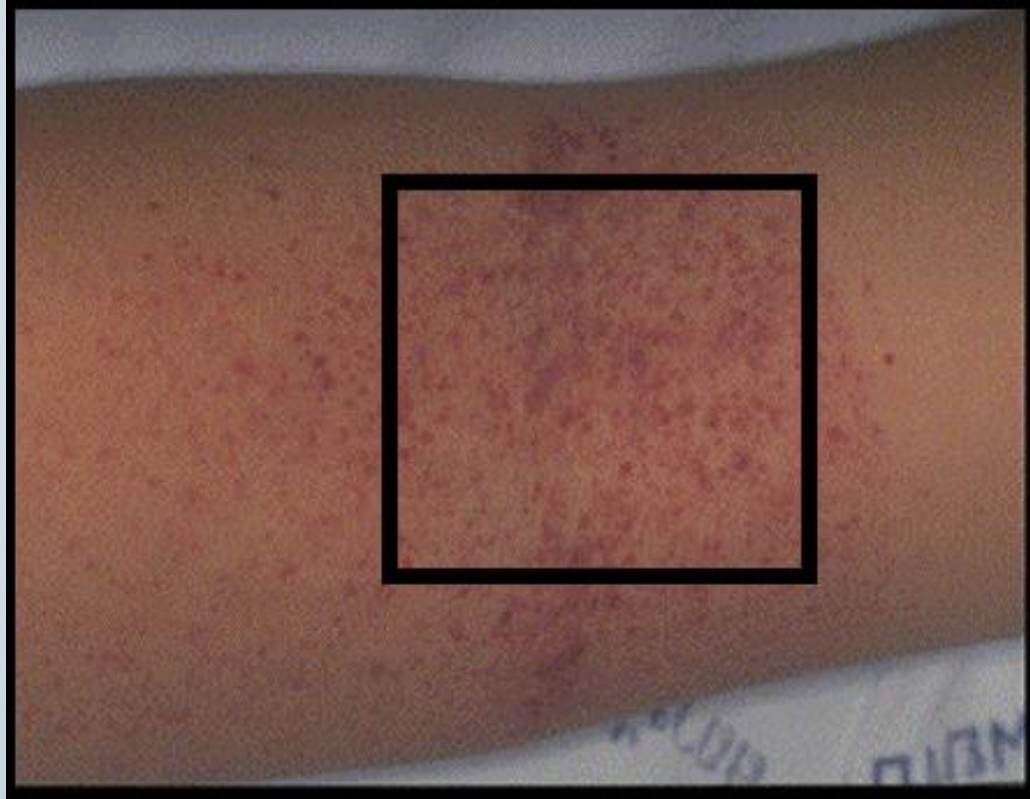
- در آخرین دسته بندی سازمان بهداشت جهانی تب هموراژیک دنگی (DHF) را به چهار درجه I-IV تقسیم می کند:

Grades	Definitions
Grade I	Fever and nonspecific constitutional symptoms, with a positive tourniquet test being the only hemorrhagic manifestation
Grade II	Grade I manifestations plus spontaneous bleeding
Grade III*	Circulatory failure manifested as rapid /weak pulse, with cold skin, restlessness, and narrow pulse pressure or hypotension
Grade IV*	Profound shock with nondetectable pulse or blood pressure

* Grades III and IV constitute dengue shock syndrome.

(DSS)

تست تورنیکه (Tourniquet test)



۷ علامت هشدار دهنده مهم تب دنگی



بثورات تب دنگی در مرحله حاد عفونت



بثورات تب دنگی در دوران نقاهت

مراحل بیماری تب دنگی

Days of illness

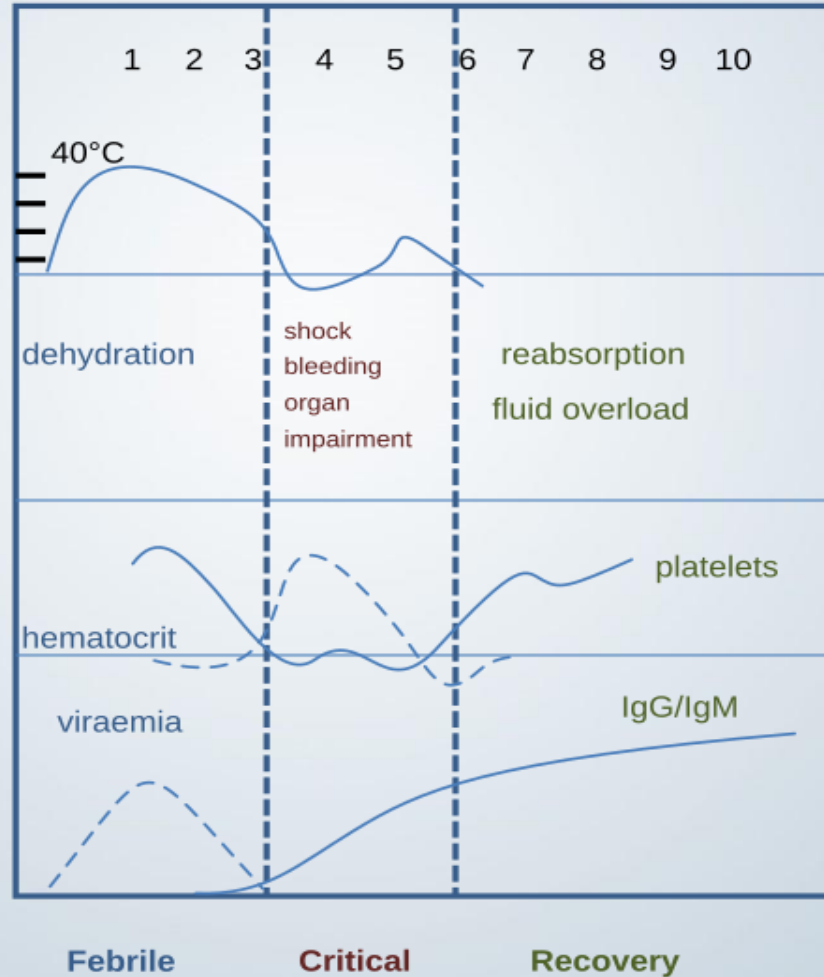
Temperature

Potential clinical issues

Laboratory changes

Serology and virology

Phases of illness



فاکتورهای خطر ابتلا به تب دنگی

- نوزادان و سالمندان
- چاقی
- بارداری
- زخم معده
- دوران قاعدگی و زمینه خونریزی های غیر طبیعی واژینال
- بیماری های همولیتیک نظیر کمبود G6PD و تالاسمی
- بیماری های مادرزادی قلب
- بیماری های مزمن نظیر دیابت، فشارخون بالا، آسم، نارسایی مزمن کلیه، سیروز
- بیماران تحت درمان به استروئیدها یا NSAID

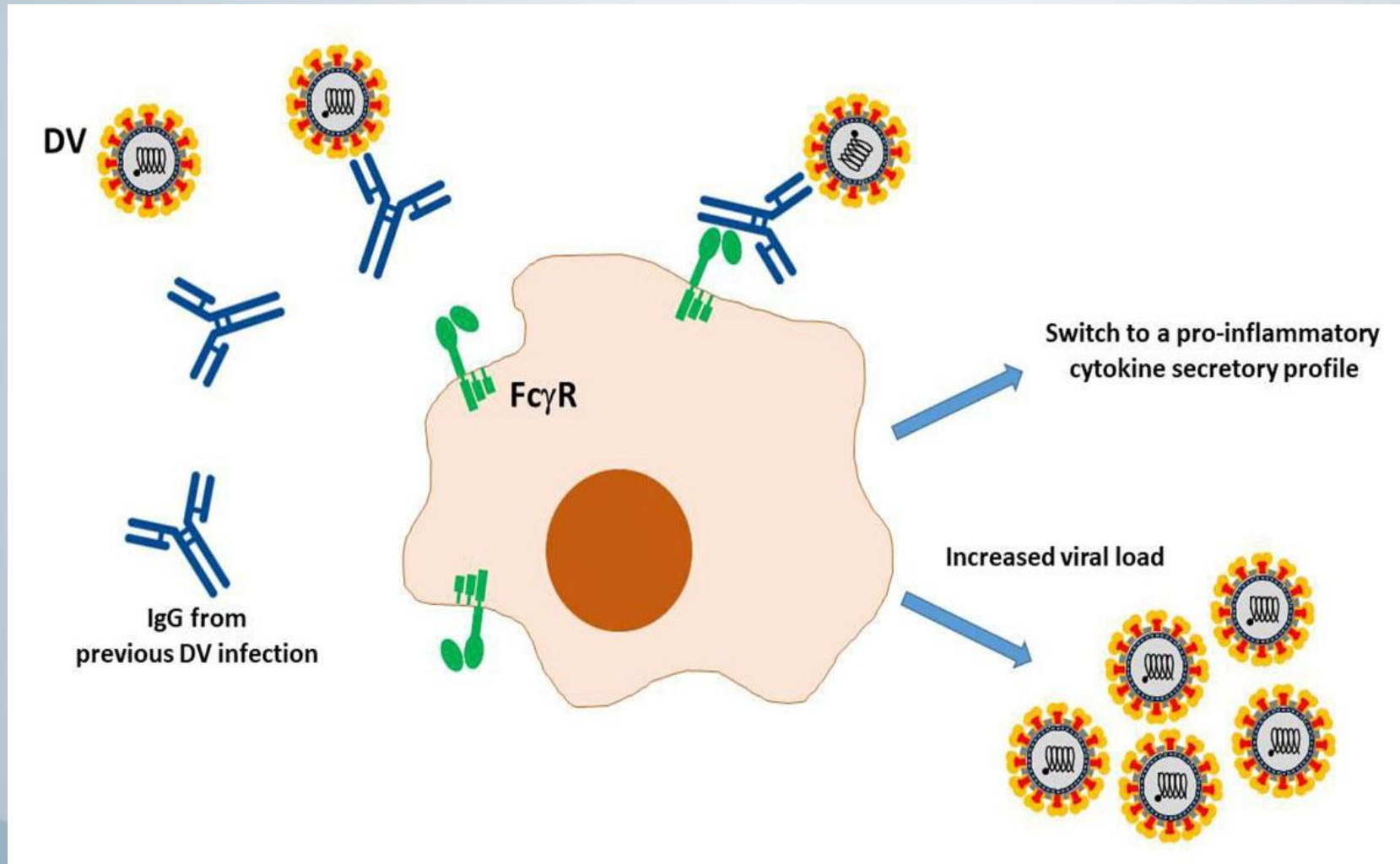
درمان و کنترل

- درمان دارویی ضدویروسی وجود ندارد.
- تب هموراژیک دانگ را می توان توسط جایگزینی مایعات درمان کرد.
- استامینوفن
- **واکسن (ضعیف شده)**

** Dengvaxia (افراد ۴۵-۶ سال، سه دوز با فاصله ۶ ماه)

** Qdenga (افراد ۴ سال به بالا، دو دوز با فاصله ۳ ماه)

Antibody-dependent enhancement (ADE)



پیشگیری از تکثیر پشه آئدس



ضد عفونی کردن
منبع آب



تمیز کردن ظرف
آب پرندگان



خالی کردن آب
راکد زیر کولر



تمیز کردن مستمر
آب زیر گلدان



پوشیدن لباس آستین بلند
و زدن پماد دافع حشرات



سمپاشی سطل زباله و
مکان های مشکوک



تخلیه و شستن مداوم
سطل های زباله خانگی



ضد عفونی کردن سینک
ظرفشویی و روشویی



ترکیبات دافع حشرات



DEET
(C₁₂H₁₇NO)



Permethrin
(C₂₁H₂₀Cl₂O₃)

شیوع تب دنگی در ایران



** ۱۴۶ مورد مثبت

** ۳ مورد فوتی

تشخیص آزمایشگاهی

- آنالیز پارامترهای هماتولوژیک
- جداسازی ویروس (کشت ویروس)
 - * تعیین سروتیپ/ژنوتیپ
- آزمایشات سرولوژیک
 - * IgM & IgG
- شناسایی آنتی ژن ویروسی (NS1)
- شناسایی اسید نوکلئیک ویروس (RT-PCR)

تشخیص سرولوژی

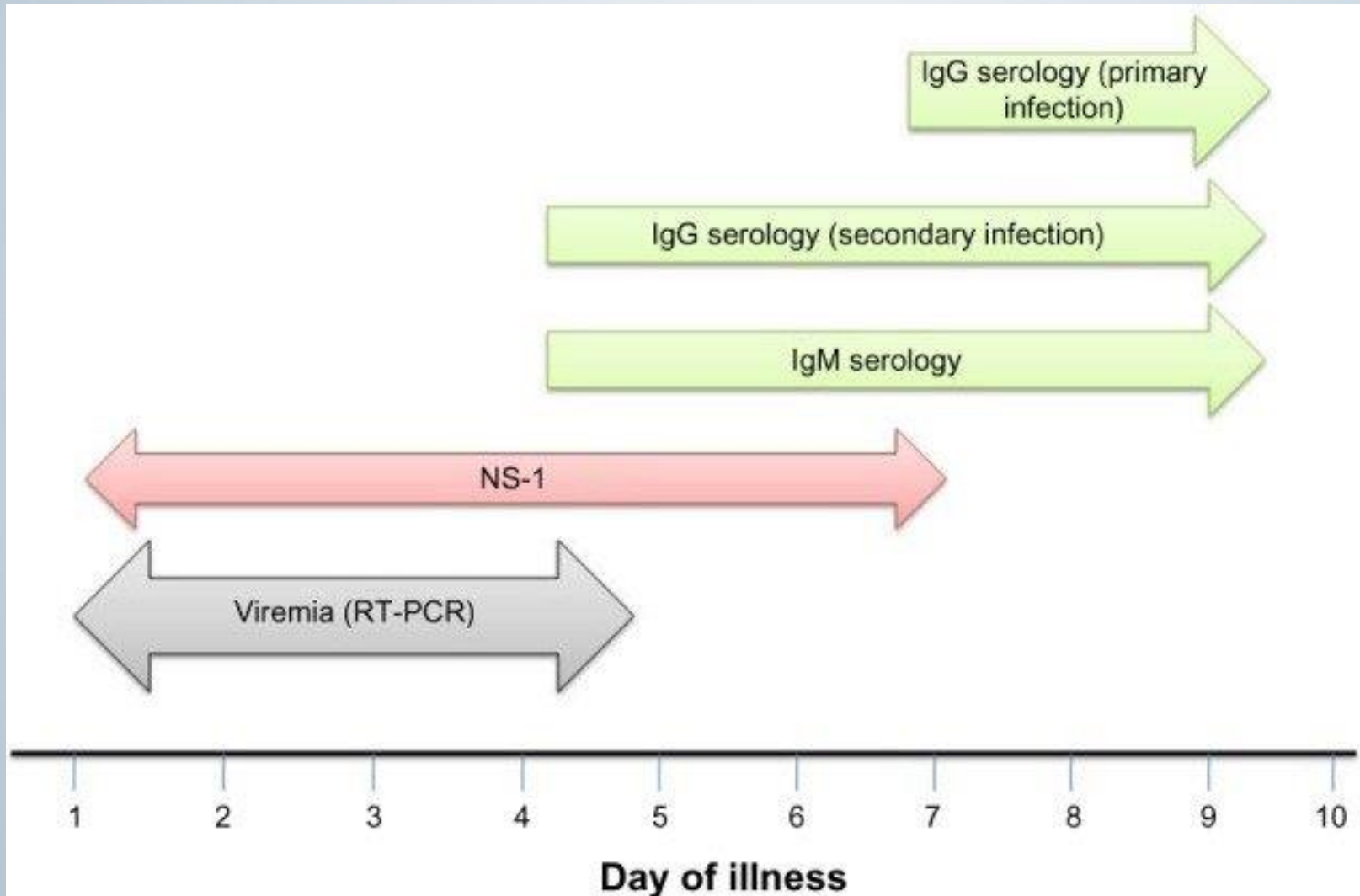
- تشخیص سرولوژیک توسط واکنش متقاطع آنتی‌بادی های IgG با آنتی‌ژن‌های فلاوی ویروس هترولوگ پیچیده است.

- **الایزا** به منظور ارزیابی آنتی‌بادی‌های IgG و IgM علیه پروتئین اختصاصی ویروسی

- **آزمون HI** (ممانعت از هماگلوتیناسیون)

- بررسی جفت سرم های فاز حاد و نقاوت

سرولوژی عفونت دنگی



سرولوژی نمونه های ارسالی بر اساس زمان بندی

- (۱) اولین نمونه در زمان مراجعه بیمار اخذ می شود.
 - (۲) نمونه بعدی در زمان ترخیص از بیمارستان اخذ می شود.
 - (۳) نمونه سوم با فاصله ۷-۲۱ روز پس از نمونه گیری اول اخذ می شود.
- بیشترین فاصله نمونه گیری ها از هم معمولاً ۱۰-۱۴ روز است.
 - نمونه اخذ شده به صورت لخته است که هر چه سریعتر سرم آن جدا گردد.

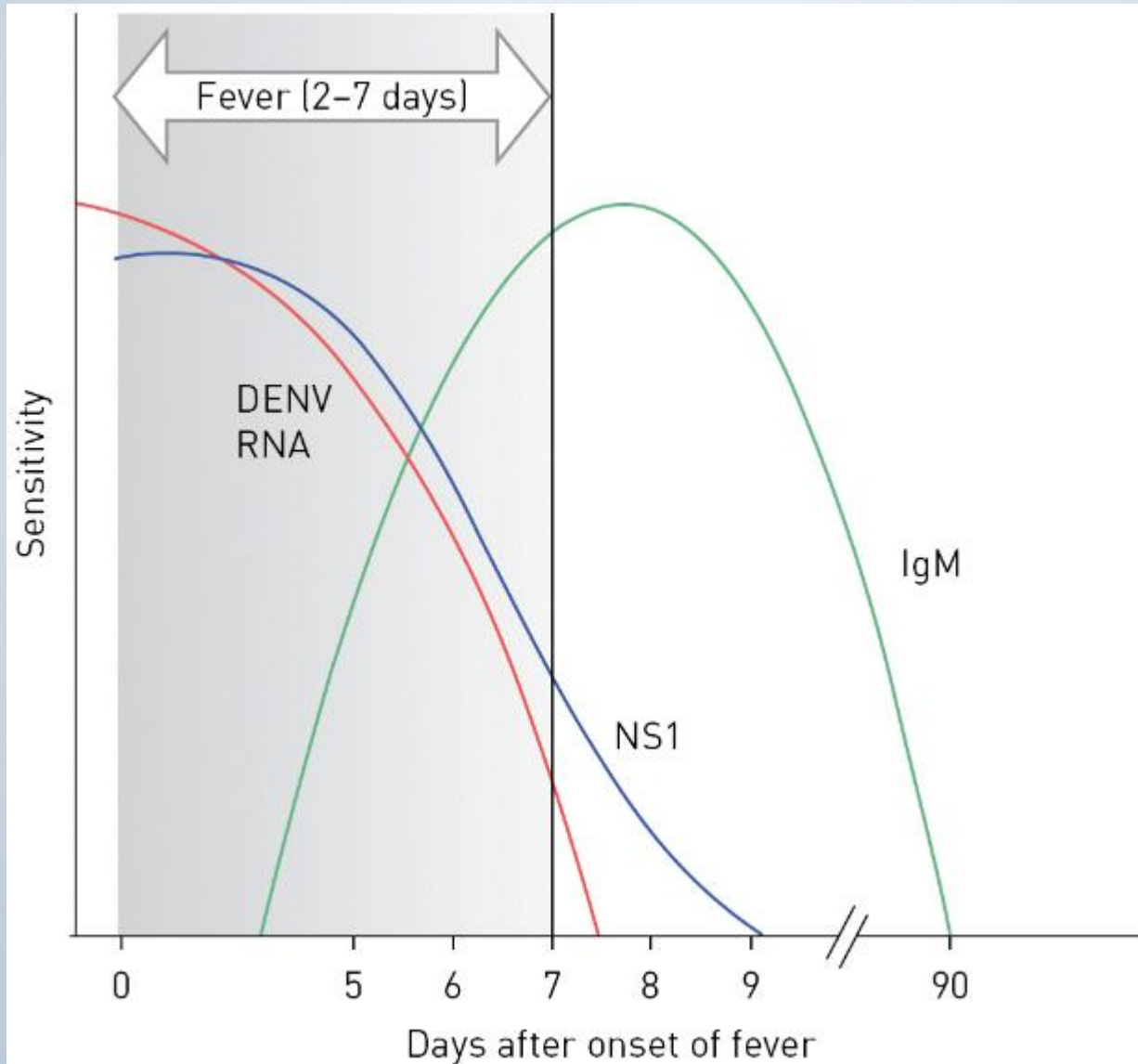
تشخیص مولکولی

- نمونه سرم برای آزمایش دنگی ترجیح داده می شود.
- RNA ویروس دنگی با NAAT در خون، سرم و پلاسما قابل تشخیص است.
- اکثر این آزمایشها سروتیپ ویروس دنگی را شناسایی می کنند.
- مثبت بودن تست NAAT نیازی به تست تاییدی بیشتر ندارد.

تشخيص مولكولى



بهترین زمان مناسب تست PCR



تشخیص در آزمایشگاه استان

- تب دنگی
- چیکونگونیا
- زیکا
- تب کریمه - کنگو (CCHF)

با تشکر از توجه شما