

# Seyahat İlişkili Ateş ve Döküntü: İki Dengue Ateşi Olgusu

## Travel Related Fever and Rash: Two Cases of Dengue Fever

Oğuz KARABAY<sup>1</sup>, Ertuğrul GÜÇLÜ<sup>1</sup>, Adem ŞİMŞEK<sup>1</sup>, Hüseyin Doğuş OKAN<sup>1</sup>, Aziz ÖĞÜTLÜ<sup>1</sup>, Yasemin COŞGUN<sup>2</sup>, Dilek MENEMENLİOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya.

<sup>1</sup> Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sakarya, Turkey.

<sup>2</sup> T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal Arbovirüs ve Viral Zoonotik Hastalıklar Laboratuvarı, Ankara.

<sup>2</sup> Public Health General Directorate of Turkey, Department of Microbiology Reference and Biological Products Laboratories, National Arboviruses and Viral Zoonoses Laboratory, Ankara, Turkey.

**Makale Atfı:** Karabay O, Güçlü E, Şimşek A, Okan HD, Öğütü A, Coşgun Y, Menemenlioğlu D. Seyahat ilişkili ateş ve döküntü: İki dengue ateşi olgusu. Mikrobiyol Bul 2019;53(3):348-353.

### ÖZ

Dünyada seyahat ilişkili enfeksiyonların sıklığı, seyahat olanaklarının 21. yüzyılda kolaylaşması ve yaygınlaşmasına bağlı olarak artmıştır. Vektör kaynaklı hastalıklar bulaşıcı hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Dengue ateşi son yıllarda tanı koyma yöntemlerinin gelişmesi sayesinde bildirilme sıklığı artan seyahat kaynaklı enfeksiyonlardan biridir. Bu raporda seyahat kaynaklı iki Dengue ateşi olgusunun sunulması amaçlanmıştır. Sri Lanka seyahati sırasında sivrisinek tarafından ısırılma öyküsü olan otuz yaşındaki ilk olguda temasın beşinci gününde makülopapüler döküntü ortaya çıkmış ve döküntünün başlamasından üç gün sonra üşüme, titreme ile yükselen ateş şikayetiyle kliniğimize başvurmuştur. Laboratuvar analizi sonucunda lökopeni ve kas enzimlerinde artış saptanmıştır. Hastanın serum örneğinde etkene yönelik yapılan gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif saptanmıştır. Destek tedavisi ile takip edilen hasta, şifa ile taburcu edilmiştir. Yirmi dört yaşında erkek hasta olan ikinci olguda Malezya seyahati sırasında sivrisinekler tarafından ısırılma öyküsü bulunmaktadır. Hastada üşüme, titreme ile yükselen ateş, bulantı, kusma ve kas ağrısı şikayeti sonrasında bu ülkede başlıca makülopapüler döküntü kuramında yapılan Dengue virüs (DENV) NS1 antijen testinde pozitiflik saptanmıştır. Bu olguda makülopapüler döküntü gözlenmemiş olup laboratuvar analizi sonucunda lökopeni, trombositopeni ve kas enzimlerinde artış tespit edilmiştir. Serum örneğinde RT-PCR testi pozitif saptanan hasta destek tedavisi sonrasında şifa ile taburcu edilmiştir. DENV enfeksiyonları, tropikal bölgelerde yaygın olan DENV'nin neden olduğu hastalıklardır. Dört serotipi (DENV-1, DENV-2, DENV-3 ve DENV-4) bulunmaktadır. DENV enfeksiyonları, asemptomatik hastalıktan, viral sendrom gibi hafif tablonun yanı sıra Dengue hemorajik ateşi, Dengue şok sendromu kadar farklı tablolarla seyredebilir. Dengue ateşinde sıklıkla eklem ağrısı, makülopapüler döküntü ve ateş yüksekliğinin eşlik ettiği bir tablo izlenmektedir. Hastalığın tanısında öncelikle hastalıktan şüphelenmek ve ardından seyahat öyküsünün sorgulanması doğru bir yaklaşımdır. Kesin tanıda, virüsün izolasyonu, etkene yönelik antijen ve nükleik asit saptanması veya serolojik testler kullanılmaktadır. Virüs, hastaların kan, serum,

**İletişim (Correspondence):** Dr. Adem Şimşek, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye. **Tel (Phone):** +090 264 8884000  
**E-posta (E-mail):** ademsimsek33@gmail.com

idrar ve dokularından izole edilebilmektedir. DENV enfeksiyonlarına bağlı semptomların başladığı ilk beş günde serumda RT-PCR ve Dengue NS1 antijeni testi pozitif saptanabilir.

**Anahtar kelimeler:** *Dang ateşi; seyahat ilişkili enfeksiyon; Aedes; sivrisinekler.*

## ABSTRACT

The frequency of travel-related infections in the world has increased due to the easily and widespread use of travel facilities in the 21<sup>st</sup> century. Vector-borne diseases are an important part of infectious diseases. Dengue fever is one of the travel-related infections that has been reported increasingly in recent years through the development of diagnostic methods. The aim of this report was to present two Dengue fever cases originating from travel. There was a story of mosquito bite during a trip to Sri Lanka travel in our first case. The patient was 30 years old and maculopapular rash appeared on the fifth day of contact. Three days after the onset of the rash, she has admitted to our clinic, complaining with fever and chills. Increased leukopenia and muscle enzymes were detected in the laboratory analysis. Real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) was positive in the serum sample. The patient was followed up with supportive care and discharged by improvement. The second case, a 24-year-old male, had a story of mosquito bite during his trip to Malaysia. After the patient complained of fever, chills, fever, nausea, vomiting and muscle pain, the Dengue virus (DENV) NS1 antigen test performed in this country was found to be positive. In the second case, there was no maculopapular rash and laboratory analysis showed an increase in leukopenia, thrombocytopenia and muscle enzymes. RT-PCR positivity was detected in the serum sample. The patient was followed up with supportive treatment and discharged with cure. DENV infections are caused by DENV which is common in the tropical areas of the world. There are four DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4 serotypes. DENV infections can present different clinical manifestations such as asymptomatic disease, viral syndrome, Dengue haemorrhagic fever, and Dengue shock syndrome. Dengue fever is often accompanied by arthritis, maculopapular rash and high fever. Our cases were defined as Dengue fever according to this definition. In the diagnosis of the disease, it is necessary first to be suspicious of the disease and the travel history must be questioned. In the definitive diagnosis, virus isolation, antigen, nucleic acid detection and serological tests are used. The virus can be isolated from blood, serum, urine and tissues. In the first five days after beginning of the symptoms associated with DENV infections, serum RT-PCR and Dengue NS1 antigen test may be positive.

**Keywords:** *Dengue fever; travel related infection; Aedes; mosquito.*

## GİRİŞ

Dengue virüs (DENV) enfeksiyonları, tropikal bölgelerde yaygın olan ve *Flaviviridae* ailesindeki DENV'nin neden olduğu hastalıklardır. DENV, zarflı, sferik yapılı, tek zincirli RNA virüsüdür. Dört serotipi (DENV-1, DENV-2, DENV-3 ve DENV-4) bulunmaktadır. Genellikle DENV-2 ve 3 ağır seyirli enfeksiyonlara yol açmaktadır. Virüsün dört serotipi de farklı klinik tablolarına yol açabilmektedir<sup>1,2</sup>. Enfeksiyon sonrası gelişen bağışıklık ömür boyu sürmektedir. Çapraz bağışıklık bulunmamaktadır. Virüs, *Aedes* cinsinde yer alan türler (*Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus*)'le insanlara bulaşmaktadır. DENV enfeksiyonları, uluslararası seyahatin kolaylaşmasıyla birlikte dünyada yaygın bir şekilde görülmeye başlamıştır. Kentleşme, kalabalık yaşam koşulları, hastalığın sıklığını arttırmaktadır<sup>3,4</sup>. Asya, Pasifik ve Amerika kıtasının tropikal bölgeleri başta olmak üzere yaklaşık 2.5 milyar insan risk altındadır.

DENV enfeksiyonları, asemptomatik, tanımlanamayan ateş veya viral sendrom gibi hafif klinik tabloların yanı sıra Dengue hemorajik ateşi, Dengue şok sendromu şeklinde de seyredilmektedir. Dengue ateşi (DA) olarak adlandırılan, eklem ağrısı ve makülopapüler döküntünün eşlik ettiği ateşli tablo sıklıkla görülür<sup>5</sup>.

Tanı amacıyla virüs izolasyonu, viral nükleik asit testleri ve seroloji kullanılmaktadır. Virüs, hastaların kan, serum, plazma ve dokularından izole edilebilir. Aynı örneklerde, viral RNA varlığı, nükleik asit amplifikasyon yöntemleri ile araştırılır. Tanıda "nested PCR", ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), gerçek zamanlı RT-PCR yöntemleri kullanılabilir. Tanıda yapısal olmayan protein-1; (NS1 antijeni), "Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)" ya da hızlı immünokromatografik testlerle akut dönemde saptanabilmektedir. Ayrıca, etken "IgM antibody capture ELISA (MAC-ELISA)", indirekt immünfloresan antikor testi (IIFT) ve ELISA ile IgM/IgG bakılması şeklinde de araştırılabilir. Plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) ile DENV'e karşı özgül nötralizan antikorlar saptanabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda RT-PCR'nin duyarlılığı %80-90, özgüllüğü > %95, MAC-ELISA'nın duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %98 saptanmıştır<sup>6</sup>. Ülkemizden DA bildirim olduğu sınırlıdır<sup>1</sup>. Bu raporda kliniğimize ateş ve döküntüyle başvuran iki olguda saptadığımız seyahat ilişkili DA olgularının sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMLARI

### Olgu 1

Otuz yaşında erkek hastanın öyküsünde Sri Lanka seyahati sırasında sivrisinek ısırığına maruz kaldığı, temasın beşinci gününde döküntü şikayetinin başladığı öğrenildi. Makülopapüler tarzdaki döküntüleri üst ekstremitelerinden başlayarak tüm vücuda yayılmıştı. Hasta döküntü başladıktan üç gün sonra, üşüme ve titreme ile yükselen ateş (38.4°C) şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Laboratuvar analizlerinde lökopeni (lökosit sayısı: 2600 K/ $\mu$ l) ve kas enzimlerinde artış (CK: 959 U/L, AST: 63 U/L) saptanan hastanın, serum örneği moleküler ve serolojik incelemeler için Ulusal Arbovirüs ve Viral Zoonotik Hastalıklar Laboratuvarına gönderildi. Serum örneğinde viral nükleik asit varlığı, RT-PCR testi (CDC Triplex rRT PCR kit, ABD) ile araştırıldı. Virüse karşı gelişen antikorlar ise DENV tip 1-4 IIFT (Euroimmun, Almanya) ile değerlendirildi. Nükleik asit testi pozitif saptanırken, serumda IgM ve IgG antikorları negatif bulundu. Hastanın beş gün sonra gönderilen ikinci serum örneğinde ise RT-PCR testi pozitifliğinin devam ettiği, IIFT testlerinde anti DENV immünglobulin M (IgM) ve immünglobulin G (IgG) antikorlarının pozitifleştiği izlendi. Hastanın takiplerinde ateş yüksekliği saptanmadı. Özgül bir tedavi uygulanmayan hastanın döküntüleri kendiliğinden kayboldu. Sonraki günlerde, laboratuvar bulgularının da normalleşmesi üzerine hasta taburcu edildi.

### Olgu 2

Yirmi dört yaşında erkek hastanın başvurudan yedi gün önce, Malezya'ya seyahat ettiği ve bu esnada sivrisinekler tarafından ısırıldığı öğrenildi. Hasta seyahati sırasında kas ağrısı, bulantı, kusma ve üşüme titreme ile yükselen 38°C seyreden ateşi olduğunu söyledi. Merkezimize gelmeden üç gün önce Malezya'da sağlık kurumuna başvurduğu ve burada yapılan testlerde NS1 antijeni testinin pozitif olduğu öğrenildi. Laboratuvar analizlerinde lökopeni (lökosit sayısı: 2200/mm<sup>3</sup>), trombositopeni (Plt: 64.000/mm<sup>3</sup>) ve kas enzimlerinde artış (ALT: 188 U/L, AST: 211 U/L) saptandı. Hastanın serum örneği

Ulusal Arbovirüs ve Viral Zoonotik Hastalıklar Laboratuvarına gönderildi ve DENV RT-PCR testi pozitif saptandı. Anti DENV IgM ve IgG antikorlarının da düşük düzey pozitif olduğu izlendi. Dört gün sonra incelenen serum örneğinde ise RT-PCR testinin negatifleştiği ancak antikor titrelerinin arttığı saptandı. İzlemde, ateş yüksekliği ve kas ağrısı gerileyen hasta, laboratuvar bulgularının düzelmesi üzerine taburcu edildi.

## TARTIŞMA

DENV enfeksiyonlarının, yayılmasında en önemli vektör *Aedes aegypti* olup, *Aedes albopictus* türü sivrisinekler ikinci önemli vektör olarak kabul edilmektedir. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezinin sivrisinek haritası verilerine göre *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* türü sivrisinekler Doğu Karadeniz Bölgesinde yerleşik popülasyon oluştururken, *Aedes albopictus* türleri Trakya ve İstanbul'un çeşitli bölgelerinde gözlenmeye başlamıştır<sup>7,8</sup>. Bu vektörler, DENV yanı sıra sarıhumma, Chikungunya ve Zika virüslerinin de bulaşında rol oynamaktadırlar. Ülkemizde henüz yerli olgu görülmemiş olmakla birlikte, seyahat etmenin çok kolaylaştığı günümüzde DENV enfeksiyonları gibi hastalıkların ülkemizde de görülebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, yapılan seroprevalans çalışmalarında ülkemizin farklı illerinde DENV seropozitifliği gösterilmiştir. Serter ve arkadaşlarının araştırmasında<sup>9</sup> DENV-1 baskın serotip olarak bulunurken, Ergünay ve arkadaşları<sup>10</sup> DENV-2'yi baskın serotip olarak tespit etmiştir.

Dengue ateşi saptadığımız iki olguda da yurt dışı seyahat öyküsü vardı. DENV enfeksiyonlarının asemptomatik ya da hafif bulgularla geçirilebileceği göz önünde bulundurulduğunda seropozitif kişi sayısının, bildirilen olguların çok üzerinde olması muhtemeldir. Semptomatik seyirli hastalarda DA, 4-10 gün kadar sürer ve birçok olgu kendiliğinden iyileşir. Çok az olgu ölüm ya da komplikasyonla sonuçlanır<sup>11</sup>. Semptomatik hastalarda en sık rastlanan klinik bulgular ateş, kas ağrısı, döküntü ve lökopenidir<sup>12</sup>. Burada sunduğumuz ilk olguda sivrisinek tarafından ısırılma öyküsü, makülopapüler döküntü, ateş ve lökopeni tespit edilirken, ikinci olgumuzda yine sivrisinekler tarafından ısırılma öyküsü, kas ağrısı, ateş, lökopeni ve trombositopeni saptandı. İkinci olguda makülopapüler döküntü tespit edilmedi. Virüs, tropik iklim gözlenen bölgelerde insan -*Aedes aegypti*- insan döngüsünde varlığını sürdürmektedir<sup>3,4</sup>. Bu bölgelere seyahat öyküsü olan hastalarda mutlaka sivrisinek ısırığı sorgulanmalı, ateş, döküntü, miyalji, lökopeni, trombositopeni gibi bulguların varlığında DA araştırılmalıdır<sup>2,7</sup>.

DENV enfeksiyonuna bağlı semptomların başladığı ilk beş günde, serumda RT-PCR pozitif saptanabilir. RT-PCR testi negatif sonuçlanan hastalarda serolojik doğrulama için hastalığın beşinci gününden sonra ikinci bir yöntem ile DENV araştırılmalıdır. Virüsün NS1 antijeni semptomların başlamasından sonraki 1-18. günler arası saptanabilmektedir<sup>6</sup>. Olgularımızda virüse ait nükleik asit varlığı, CDC tarafından dağıtımı gerçekleştirilen Triplex rRT-PCR testi ile DENV primer prob seti kullanılarak, inaktive edilmiş virüsten oluşan pozitif kontrol seti (CDC) eşliğinde test edilmiştir. Testin analitik duyarlılığı  $4 \times 10^3$  -  $1 \times 10^4$  genom kopya eşdeğeri/ml olarak bulunmuştur<sup>13</sup>. Ek olarak antikor yanıtı, IIFT ile değerlendirilmiştir.

Primer DENV enfeksiyonu yavaş ve düşük düzeyli bir immün yanıtla karakterizedir. İlk olarak IgM tipi antikorlar yükselmeye başlamakta ve olguların %80'inde hastalığın beşinci gününden itibaren IgM saptanabilecek düzeye çıkmaktadır. Enfeksiyondan sonra iki üç ay boyunca saptanabilmektedir. MAC-ELISA anti-insan IGM antikorları ile kaplı mikrotitre plak üzerine DENV spesifik antijenin (DENV 1- 4) eklenmesiyle IgM antikorların tespit edildiği bir yöntem olup ateş başladıktan beş gün sonra yapıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü %90 üzerinde bulunmaktadır. Hastalığın birinci haftasının sonuna doğru anti-Dengue IgG, serumda düşük düzeyde tespit edilmeye başlamakta ve titresi yavaşça yükselerek yıllarca kaybolmamaktadır. Bunun tersine ikincil enfeksiyonlarda IgG antikor titresi çok hızlı bir şekilde yükselmektedir. IgG ilk haftada dahi yüksek düzeyde görülebilir ve takip eden iki hafta boyunca hızla yükselmeye devam eder. Serumda bir hafta arayla bakılan IgG düzeyinde dört kat artış beklenir. İkincil enfeksiyonda IgM düzeyleri oldukça düşük olup, bazı olgularda yanlış negatiflik tespit edilebilmektedir. Serolojik testlerde DENV'e karşı gelişen antikorlar Batı Nil Virüsü (BNV), St. Louis ensefalit virüsü, Japon ensefalit virüsü, sarıhumma virüsü ve Zika virüsü gibi diğer flavivirüslerle çapraz reaksiyon verebilmektedir<sup>6</sup>. İlk olgumuzda RT-PCR pozitifliği olup, IgM ve IgG konvalesan serumda pozitifleştiği için primer enfeksiyon olarak kabul edilmiştir. İkinci olgumuzda NS1 antijeni pozitif olarak tespit edilmiştir. İkinci olgumuzun ilk serum örneğinde RT-PCR testi pozitif saptanmış, dört gün sonra (konvalesan dönem) alınan serum örneğinde RT-PCR'nin negatifleştiği ve serumda IgM ve IgG antikor düzeylerinde artış olduğu görülerek primer enfeksiyon olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, dünyanın küçük bir köye döndüğü, bir yerden bir başka yere ulaşım imkanlarının oldukça kolaylaştığı günümüzde, DA olguları ile ülkemizde de karşılaşılabilirceği unutulmamalıdır. DA, özellikle epidemiyolojik kriterlerin varlığında ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Uyar Y, Aktaş E, Yağcı Çağlayık D, Ergönül Ö, Yüce A. An imported dengue Fever case in Turkey and review of the literature. Mikrobiyol Bul 2013;47(1):173-80.
2. World Health Organization. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. Geneva: World Health Organization; 2009.
3. Bäck AT, Lundkvist A. Dengue viruses-an overview. Infect Ecol Epidemiol 2013;3.
4. Diamond MS, Pierson TC. Molecular Insight into Dengue Virus Pathogenesis and Its Implications for Disease Control. Cell 2015;162(3):488-92.
5. Schaefer TJ, Wolford RW. Dengue Fever. 2018. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430732/>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Guidance and Diagnostic Testing. Available from: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/laboratory.html>

7. European Centre for Disease Prevention and Control. Mosquito maps. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>.
8. Akiner MM, Demirci B, Babuadze G, Robert V, Schaffner F. Spread of the invasive mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the black sea region increases risk of Chikungunya, Dengue, and Zika outbreaks in Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(4):e0004664.
9. Serter D. Present status of arbovirus sero-epidemiology in Aegean region of Turkey, pp: 155-61. In: Vesenjakhirjan J, Calisher C (eds). Arboviruses in the Mediterranean Countries. *Zbl Bakt (Suppl 9)*, 1980. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Germany.
10. Ergünay K, Saygan MB, Aydoğan S, Litzba N, Niedrig M, Pınar A, et al. Investigation of Dengue virus and yellow fever virus seropositivities in blood donors from Central/Northern Anatolia, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2010;44(3):415-24.
11. Radke EG, Gregory CJ, Kintziger KW, Sauber-Schatz EK, Hunsperger EA, Gallagher GR, et al. Dengue outbreak in Key West, Florida, USA, 2009. *Emerging Infect Dis* 2012;18(1):135-7.
12. Gregory CJ, Santiago LM, Argüello DF, Hunsperger E, Tomashek KM. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area--Puerto Rico, 2007-2008. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82(5):922-9.
13. Santiago GA, Vazquez J, Courtney S, Matías KY, Andersen LE, Colón C, et al. Performance of the Trioplex real-time RT-PCR assay for detection of Zika, Dengue, and Chikungunya viruses. *Nat Commun* 2018;9(1):1391-402.