



Dengue Fever: Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapeutic Strategies

Abstract

Introduction: Dengue is a mosquito-borne viral disease that has experienced a significant increase in prevalence in recent years, putting over half of the world's population at risk. Various factors, including globalization, urbanization, and climate change, have accelerated the spread of this disease. Its clinical manifestations range from mild fever to severe cases such as dengue shock syndrome. Currently, there is no specific antiviral treatment for dengue, and effective vector control strategies and vaccination remain the primary tools for combating this disease.

Methods: This study follows a systematic review approach in accordance with PRISMA guidelines. A comprehensive search was conducted in scientific databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, and Cochrane Library. Initially, 1,276 articles were identified, of which 356 duplicates were removed, leaving 920 articles for screening. During the title and abstract screening phase, 580 articles were excluded due to a lack of relevance, absence of reliable clinical or laboratory data, or the lack of appropriate control groups. In the full-text review phase, 250 articles were excluded due to low quality, insufficient sample size, or weak study design. Finally, 92 high-quality articles with valid data were selected for final analysis.

Findings: The findings indicate that specific antiviral treatments for dengue are under development, with some drugs targeting viral replication currently undergoing clinical trials. Live-attenuated tetravalent dengue vaccines are in the process of clinical evaluation, with preliminary results indicating promising safety and efficacy. Additionally, novel vector control methods, including Wolbachia-infected mosquitoes and genetically modified Aedes species, have demonstrated significant reductions in virus transmission. In the absence of definitive treatments, vector control strategies and vaccination remain the most effective means of disease prevention.

Conclusion: Dengue continues to pose a growing global health threat, necessitating effective prevention and control measures. The findings of this review emphasize the importance of vaccine development, research on antiviral therapies, and innovative vector control strategies. The integration of these approaches can significantly reduce the disease burden and prevent its further spread.

Keywords: Dengue fever- Transmission- Clinical Manifestations -Diagnosis- Vaccines

Mehdi Amirzadeh¹

Mousa Ahmadi²

Shahid Ahmadi^{3*}

Affiliations

1- Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Infectious Diseases Research Center, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Corresponding Author.

Email: shahedahmadi@sbmu.ac.ir



تب دنگی: مرواری بر اپیدمیولوژی، تظاهرات بالینی، تشخیص و راهبردهای درمانی نوین

چکیده

مهندی امیرزاده^۱

موسی احمدی^۲

شاهد احمدی^{۳*}

مقدمه:

دنگی یک بیماری ویروسی منتقله از طریق پشههای آندرس است که طی سال‌های اخیر گسترش چشمگیری داشته و بیش از نیمی از جمعیت جهان را در معرض خطر قرار داده است. عوامل مختلفی از جمله جهانی شدن، شهرنشینی و تغییرات اقلیمی، سرعت شیوع این بیماری را افزایش داده‌اند. علائم بالینی آن از تب خفیف تا موارد شدید مانند شوک دنگی متغیر است. در حال حاضر، درمان ضدویروسی اختصاصی برای دنگی وجود ندارد و استراتژی‌های کنترل ناقلین و واکسیناسیون مؤثر، اصلی‌ترین ابزارهای مقابله با این بیماری محسوب می‌شوند.

روش کار: این مطالعه به روش مرواری مطباق با دستورالعمل‌های PRISMA انجام شده و جستجوی مقالات در پایگاه‌های علمی Scopus، PubMed، و Google scholar صورت گرفته است. در ابتدا ۱۲۷۶ مقاله شناسایی شد که پس از حذف ۳۵۶ مقاله تکراری، تعداد ۹۲۰ مقاله بررسی شدند. در مرحله غربالگری عنوان و چکیده، ۵۸۰ مقاله به دلایلی از جمله عدم ارتباط موضوعی، نبود داده‌های بالینی یا آزمایشگاهی معتبر و نبود گروههای کنترل حذف شدند. در بررسی متن کامل، ۲۵۰ مقاله به دلیل کیفیت پایین، حجم نمونه نامناسب یا ضعف در طراحی مطالعه کنار گذاشته شدند. در نهایت، ۹۲ مقاله با داده‌های معتبر برای تحلیل نهایی انتخاب شدند.

یافته ها: نتایج نشان داد که درمان‌های ضدویروسی اختصاصی برای دنگی در حال توسعه هستند و برخی داروهای متمرکز بر تکثیر ویروس در مراحل کارآزمایی قرار دارند. واکسن‌های زنده ضعیف شده تراوالان در حال ارزیابی بالینی هستند و نتایج اولیه از ایمنی و اثربخشی مثبت آنها حکایت دارد. علاوه بر این، روش‌های نوین کنترل ناقلین، شامل پشههای آلوده به ولبایکا و گونه‌های اصلاح شده ژنتیکی آندرس، کاهش معنا داری در میزان انتقال ویروس نشان داده‌اند. در غیاب درمان‌های قطعی، استراتژی‌های کنترل ناقلین و واکسیناسیون همچنان مهم‌ترین روش‌های پیشگیری محسوب می‌شوند.

نتیجه گیری: تب دنگی همچنان یک تهدید جهانی در حال رشد است که اقدامات مؤثر در پیشگیری و کنترل آن ضروری است. یافته‌های این مرواری بر اهمیت توسعه واکسن، تحقیقات در زمینه داروهای ضدویروسی، و کنترل ناقلین از طریق روش‌های نوین تأکید دارد. ترکیب این استراتژی‌ها می‌تواند به کاهش بار بیماری و جلوگیری از گسترش آن کمک کند.

کلمات کلیدی: تب دنگی - انتقال - تظاهرات بالینی - تشخیص - واکسن‌ها

وابستگی سازمانی نویسنده‌گان

۱- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آجا، تهران، ایران

۳- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. نویسنده مسئول. پست الکترونیک: shahedadhmadi@sbmu.ac.ir

استراتژی‌های درمانی و یافته‌های کلیدی استخراج شد. این فرایند توسط دو پژوهشگر به طور مستقل انجام شد تا از دقتداده‌ها اطمینان حاصل شود. مقالات برای ورود به فرایند مطالعه، توسط معیارهای ورود و خروج غربال شدند؛ این معیارها شامل بررسی شیوع، مکانیسم‌های مقاومتی، راهکارهای درمانی، تأثیر واکسیناسیون و کنترل برداری تب دنگی بودند. مطالعاتی که داده‌های کلینیکی، آزمایشگاهی، اپیدمیولوژیک یا زیستیکی ارائه کرده و در مجلات معتبر با داوری همتا منتشر شده بودند، واجد شرایط ورود محسوب شدند. همچنین، مقالاتی که بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ منتشر شده و دارای داده‌های کمی و کیفی کافی برای مرور نظاممند بودند، انتخاب شدند. در مقابل، مطالعاتی که به بیماری‌های دیگر پرداخته، فاقد داده‌های بالینی یا اپیدمیولوژیک معتبر، صرفاً نظری یا دارای طراحی ضعیف بودند، از تحلیل کنار گذاشته شدند. همچنین، مقالاتی که در زبان‌هایی غیر از انگلیسی و فارسی منتشر شده و فقد ترجمه رسمی بودند، حذف شدند. جستجوی اولیه در پایگاه‌های داده علمی ۱۷۷۶ مقاله را شناسایی کرد. پس از حذف ۳۵۶ مقاله تکراری، تعداد ۹۲۰ مقاله باقی ماند. بررسی عنوان و چکیده منجر به حذف ۵۸۰ مقاله شد که ارتباط مستقیم نداشتند یا داده‌های کافی نداشتند. از ۳۴۰ مقاله بررسی شده در مرحله متن کامل، ۲۵۰ مقاله به دلیل کیفیت پایین، نبود گروه کنترل یا اطلاعات ناکافی حذف شدند. در نهایت، ۹۲ مقاله برای تحلیل نهایی انتخاب شدند که شامل مطالعات معتبر با داده‌های کمی و کیفی مناسب برای مرور نظاممند بودند. شکل ۱، نمای کلی مراحل انتخاب مقالات را نشان می‌دهد.

یافته‌ها:

ناقلین و انتقال تب دنگی

تب دنگی توسط ویروس دنگی، متعلق به جنس *فلاوی* ویروس از خانواده *فلاوی* ویریده، ایجاد می‌شود. این ویروس دارای چهار سروتاپ مجزا از نظر آنتی‌زنی است (DENV-۱، DENV-۲، DENV-۳، DENV-۴). این ویروس عمدتاً از طریق گزش پشه‌های ماده الوده آئدنس، به ویژه آئدنس اجیپتی و آئدنس آلبوبیکتوس به انسان‌ها منتقل می‌شود (۱۲، ۱۳). با این حال، در برخی مناطق جهان، آئدنس پلینزی انسیس (*Ae. Niveus*) و آئدنس نیوئوس (*Ae. Polynesiensis*) به عنوان ناقلین ثانویه گزارش شده‌اند (۱۴). انتقال دنگی ویروس زمانی رخ می‌دهد که یک پشه آئدنس از فرد الوده به آن خون خواری کند و سپس فرد سالم را بگزد و ویروس را وارد جریان خون فرد نماید. پشه‌های ماده الوده همچنین می‌توانند ویروس را به زاده‌های خود در طول رشد تخم‌ها منتقل کنند، که این امر به حفظ ویروس در جمعیت پشه‌ها کمک می‌کند (۱۵). اگرچه انتقال مستقیم DENV از فردی به فرد دیگر اتفاق نمی‌افتد، اما انتقال این ویروس از مادر به کودک در دوران بارداری یا زایمان، دور از انتظار نیست. در موارد نادر، انتقال DENV ممکن است حتی از طریق انتقال خون، پیوند اعضا یا آسیب‌های ناشی از سوزن الوده نیز، رخ دهد (۱۶، ۱۷).

پشه‌ها زمانی به ویروس دنگی الوده می‌شوند که از میزان‌های ویریمیک (دارای ویروس در خون) تغذیه کنند (شکل ۱). ویروس در روده میانی پشه تکثیر می‌باشد و سپس به غدد برازی منتشر می‌شود. دوره‌ی بین ورود خون الوده به DENV

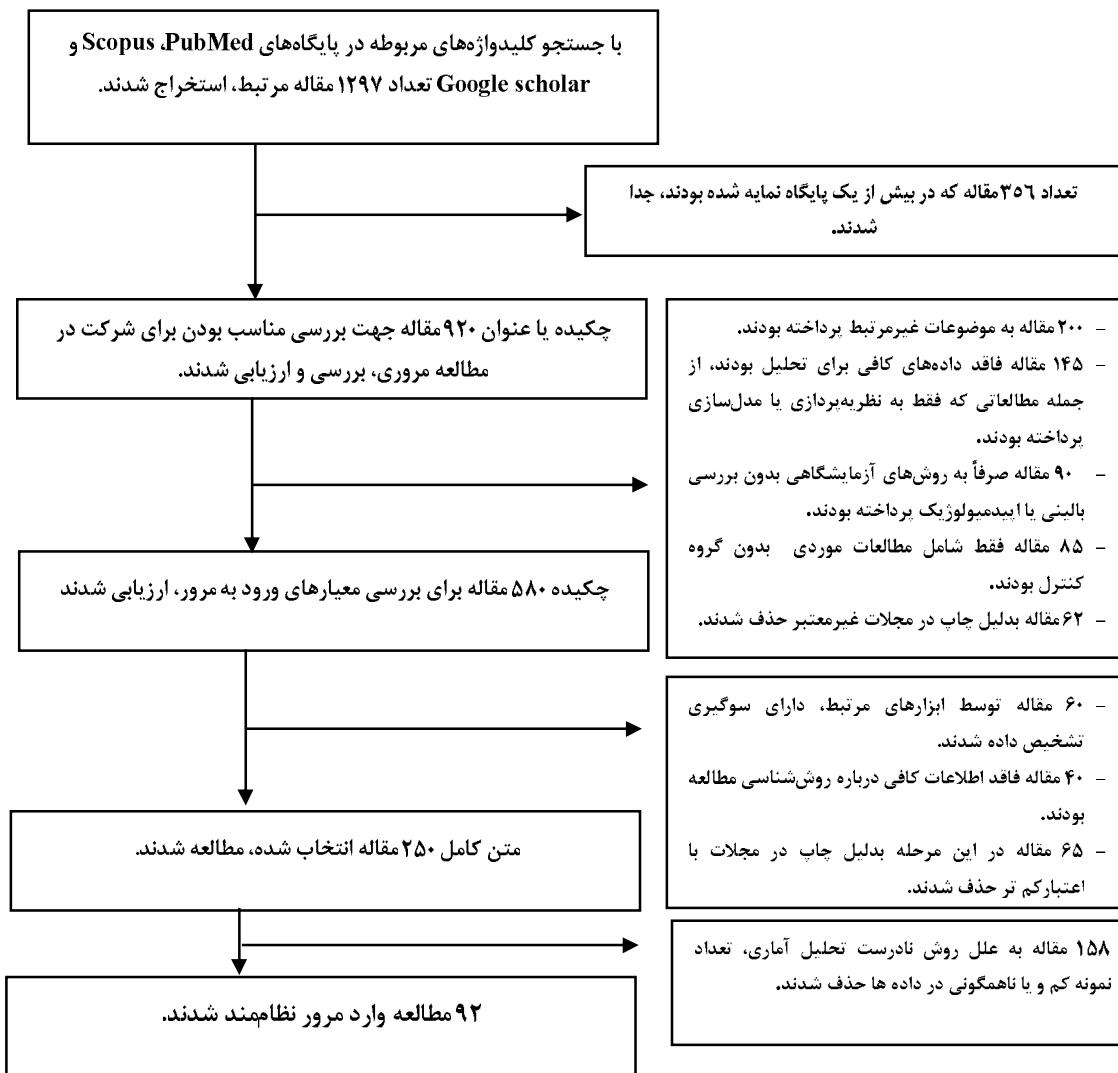
مقدمه

تب دنگی، یک بیماری منتقله از طریق پشه است که به سرعت در حال گسترش است. ویروس دنگی (DENV) عمدتاً از طریق پشه‌های آئدنس، به ویژه آئدنس اجیپتی (*Ae. aegypti*) و آئدنس آلبوبیکتوس (*Ae. albopictus*)، به انسان‌ها منتقل می‌شود (۲، ۳). تب دنگی در مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری شایع است و در بیش از ۱۰۰ کشور به صورت اندیمیک وجود دارد، به طوری که حدود نیمی از جمعیت جهان در معرض خطر این بیماری قرار دارند (۴). در سال ۲۰۱۳، بات و همکاران (۵) تخمین زدند که سالانه ۳۹۰ میلیون مورد تب دنگی رخ می‌دهد که از این تعداد، ۶۶ میلیون مورد، دارای علائم بالینی هستند. عفونت‌های گسترده در جنوب شرقی آسیا، غرب اقیانوس آرام، قاره آمریکا و آفریقا رخ داده است که حدود ۷۰ درصد از موارد، در قاره آسیا گزارش شده‌اند. در آسیا، گسترش سریع شهرنشینی، به افزایش انتقال و ایجاد وضعیت فوق‌اندیمیک منجر شده و سبب شکل گیری اولین ایدمی بزرگ از فرم‌های شدید و کشنده دنگی شده است (۶، ۷).

تب دنگی به یک نگرانی عمده جهانی در حوزه سلامت تبدیل شده است که دلیل اصلی آن گوهرهای جهانی سفر، افزایش تکثیر ویروس، بقا و تولید مثل طولانی‌تر ناقلین پشه و طولانی‌تر شدن فصل انتقال بیماری شده‌اند که وضعیت دنگی را در مناطق اندیمیک تشدید کرده است (۸). مسینا و همکاران (۹) پیش‌بینی کردند که تا سال ۲۰۸۰، حدود ۶.۱ میلیارد نفر در معرض خطر دنگی قرار خواهند داشت. با افزایش تعداد موارد و گسترش جغرافیایی تب دنگی، انجام تحقیقات بیشتر برای درک اپیدمیولوژی این بیماری و اجرای اقدامات مؤثر پیشگیری و کنترل ضروری است.

روش کار:

این مطالعه یک مرور سیستماتیک از مطالعات منتشرشده درباره عفونت تب دنگی و ویروس آن است. روش‌های انجام این PRISMA مرور بر اساس دستورالعمل‌های طراحی شده و شامل مراحل جستجوی منابع، انتخاب مطالعات، استخراج داده‌ها، ارزیابی کیفیت و تحلیل داده‌ها می‌باشد. جستجوی مطالعات در پایگاه‌های داده علمی از جمله PubMed، Google Scholar، pus Google Scholar، از ترکیبی از کلیدواژه‌های مختلف استفاده شد تا پوشش جامع‌تری از مقالات علمی حاصل شود. این کلیدواژه‌ها شامل Oseltami- Dengue fever, DENV, Dengue virus, Dengue, Drug resistance, vir-resistant influenza, Dengue vector, Dengue outbreaks, epidemiology, Dengue treat-, Aedes aegypti control, control, Dengue hem-, Dengue antiviral therapy, ment orrhaic fever (DHF), و سایر اصطلاحات مرتبط بودند. این کلیدواژه‌ها با استفاده از عملگرهای بولی (AND, OR) ترکیب شده و در عاوین، چکیده‌ها و کلمات کلیدی مقالات جستجو شدند. علاوه بر این، ترکیب‌هایی شامل Immunity Military personnel یا Dengue و برای بررسی جبهه‌های خاص این بیماری مورد استفاده قرار گرفتند. داده‌های هر مطالعه، شامل نام نویسنده‌گان، سال انتشار، کشور مطالعه، نوع مطالعه، اندازه نمونه، روش‌های تشخیصی،



شکل ۱- نمای کلی روند انتخاب مقالات مناسب برای مرور نظاممند

ویروس را منتقل می‌کنند؛ این پدیده در مدل‌های موشی نیز مشاهده شده است (۲۶، ۲۷).

تظاهرات بالینی تب دنگی

دوره کمون تب دنگی معمولاً حدود ۴ تا ۱۰ روز پس از گزش توسط پشه آلوده است، که پس از طی آن علائم بیماری ظهره می‌کنند^(۱). عفونت‌های دنگی می‌توانند از حالت بدون علامت تا خفیف یا شدید متغیر باشند. تب دنگی با شروع ناگهانی علائم شب‌آنقولاترا، از جمله تب، سردرد، درد عضلانی، بشورات پوستی و خونریزی‌های مخاطی خفیف مشخص می‌شود. اگرچه تب دنگی معمولاً یک بیماری خودمحدود شونده تبدار است و بیشتر بیماران ۴ تا ۷ روز پس از شروع علائم بهبود می‌یابند، اما به هر حال در برخی بیماران، بهویژه افرادی که سابقه ابتلای قبلي به دنگی را داشته‌اند، عفونت ممکن است به فرم‌های شدید و تهدیدکننده زندگی مانند تب خون ریزی دهنده دنگی^۲ یا سندروم شوک دنگی پیشرفت کند^(۲۸، ۲۹).

3.Dengue Hemorrhagic Fever; DHF

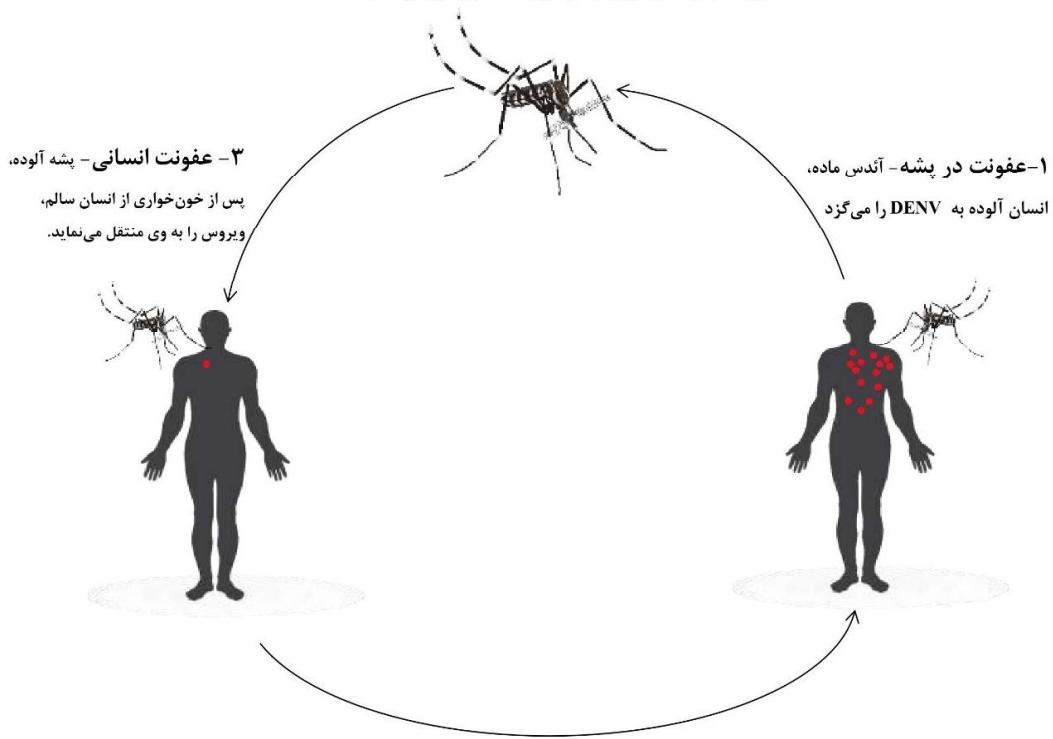
و انتقال ویروس به میزبان جدید، به عنوان دوره کمون خارجی (EIP)^(۳) شناخته می‌شود. مدت زمان EIP به شدت تحت تأثیر دمای محیط^{(۲۵) ۳۰ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد}، سویه ویروس و توانایی پشه در انتقال ویروس است^(۱۹-۲۲). پس از دوره، که معمولاً ۵ تا ۱۴ روز طول می‌کشد، یک پشه آلوده می‌تواند بهوسیله گزش افراد دیگر، این ویروس را به آن‌ها منتقل نماید^(۲۲، ۲۳). با این حال، مطالعات فضایی و زمانی نشان داده‌اند که برخی سروتاپهای ویروس دنگی گاهی در یک خانواده و در مدت زمانی بسیار کمتر از EIP تخمین‌زده شده، رخ می‌دهند^(۲۲، ۲۵). نتایج یک مطالعه خوش‌ای^۳ در کائوهسیونگ، در تایوان، نشان می‌دهد که عفونت‌های دنگی در یک خانواده می‌توانند کمتر از سه روز پس از عفونت اولیه رخ دهند^(۲۶). انتقال مکانیکی ویروس DENV نیز گزارش شده است، به این صورت که پشه‌های *Aedes aegypti* بلافضله پس از تعذیبه از خون آلوده، بدون نیاز به دوره کمون در روده میانی،

1.Extrinsic incubation period

2.Cluster

۲- دوره کمون خارجی - ویروس قبل از انتشار به غدد برازقی.

در روده میانی تکثیر می‌یابد (معمولًاً بین ۵ تا ۱۴ روز طول می‌کشد).



شکل ۱- چرخه انتقال ویروس دنگی (۳۰)

گوارشی که ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از کاهش تب و قبل از شروع شوک قابل تشخیص است، مشخص شود(۳۵،۲۲). شوک ناشی از آن می‌تواند منجر به انعقاد داخل عروقی متشر، نارسایی چندین اندام، اسیدوز متابولیک و در برخی موارد مرگ شود(۳۵، ۳۶).

تشخیص تب دنگی

تشخیص تب دنگی همچنان بر اساس علائم بالینی انجام می‌شود، که این امر در مرحله تبدار می‌تواند چالش برانگیز باشد، زیرا افتراق علائم آن از بیماری‌های منتقله از ناقلين مانند مalaria، چیکونگونیا و تب زیکا دشوار است. روش‌های آزمایشگاهی مختلفی برای تسهیل تشخیص دقیق تب دنگی توسعه یافته‌اند، بهویژه در مواردی که نظاهرات بالینی با سایر بیماری‌های تبدار همپوشانی دارد. تشخیص تب دنگی با استفاده از آزمایش‌هایی انجام می‌شود که اسیدهای نوکلئیک ویروسی، آتنی‌ژن‌ها یا آتنی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کنند. در مرحله تبدار، جداسازی ویروس و تشخیص اسیدهای نوکلئیک با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (RT-PCR)، یا شناسایی آتنی‌ژن پروتئین غیرساختاری ۱ (NS1) با استفاده از تست‌های سریع ایمونوکروماتوگرافی یا شناسایی ایمنوگلوبولین‌های IgM و IgG با استفاده از تکنیک الایزا (ELISA) برای تشخیص عفونت دنگی، بسیار مهم است در بیمارانی که ساقه قبلى عفونت دنگی ندارند، حساسیت تست‌های تشخیص آتنی‌ژن NS1 در مرحله تبدار بیش از ۹۰٪ درصد است، در حالی که این میزان در عفونت‌های ثانویه ۷۰٪ درصد است. اخیرا،

در سال ۲۰۰۹، سازمان جهانی بهداشت (WHO) پس از بازنگری دستورالعمل‌های قبلی خود، عفونت‌های دنگی را به سه دسته تقسیم کرد: دنگی بدون علائم هشداردهنده، دنگی با علائم هشداردهنده و دنگی شدید(۱). علائم هشداردهنده شامل استفراغ مداوم، بی‌حالی، درد شکم، خونریزی مخاطی و تنفس سریع است. عفونت‌های دنگی معمولًا در سه مرحله متمایز پیشرفته می‌کنند:

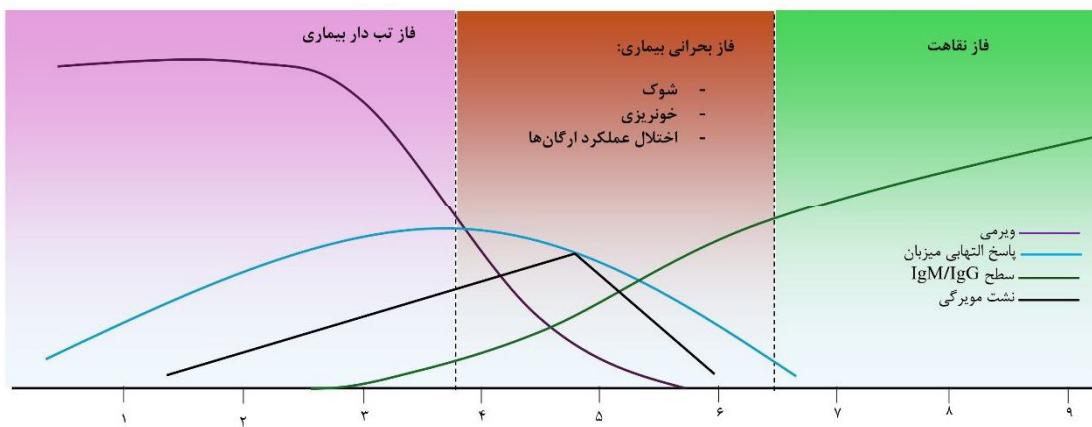
۱. فاز تبدار: این مرحله با Viremia و شروع ناگهانی تب بالا مشخص می‌شود(۳۱، ۳۲).

۲. فاز بحرانی: این مرحله ممکن است حدود سه روز پس از شروع تب آغاز شود و با کاهش تب و ویرمی همراه است، اما خطر شوک به دلیل نشت پلاسمما و تجمع مایعات در بافت‌ها در این مرحله بالا است(۳۲، ۳۳).

۳. فاز نقاوت: در این مرحله بیماران شروع به بهبودی می‌کنند و مایعات تجمع یافته در بدن جذب می‌شوند شکل ۲ این روند را به خوبی نمایش می‌دهد.

در مرحله پایانی فاز تبدار، ممکن است خونریزی‌های خفیفی مانند پتشی (لکه‌های کوچک خونریزی زیرپوستی) و اکیموز (کبودی‌های بزرگتر) به دلیل کاهش سطوح پلاتکتی و یا اختلال عملکردی آن، رخ دهد(۳۴، ۳۵). این لکه‌ها می‌توانند به تشخیص زودهنگام تب خونریزی‌دهنده دنگی (DHF) کمک کنند. در بیشتر بیماران، خونریزی‌های خفیف با کاهش تب برطرف می‌شوند. اما در مواردی، در بیمارانی که افزایش نفوذپذیری عروق دارند، بیماری ممکن است به DHF پیشرفت کرده و با نوسانات سطح همانوگریت (۲۰درصد) و خونریزی‌های

شکل ۲- مراحل مختلف عفونت تب دنگی بر اساس روزهای ابتلا (۲۲)



(۴۵). استفاده از دافع‌های حشرات، پوشیدن لباس‌های محافظه و از بین محل‌های تولیدمثل پشه‌ها، از استراتژی‌های کلیدی برای پیشگیری از گزش پشه و جلوگیری از گسترش تب دنگی، بهویژه در مناطق گرمسیری هستند (۴۶).

داروهای ضدویروسی و اثربخشی آن‌ها

در حال حاضر هیچ درمان ضدویروسی اختصاصی برای تب دنگی وجود ندارد. با این حال، یک مهارکننده ویروسی امی دوارکننده (JNJ-A-0.7) فعالیت ضدویروسی قابل توجهی در برابر هر چهار سروتیپ DENV در ۲۱ نمونه بالینی در شرایط آزمایشگاهی نشان داده است. این مهارکننده با جلوگیری از تعامل بین دو پروتئین ویروسی (NS1 و NS3) که برای تکثیر ویروس ضروری هستند، از تشکیل ذرات ویروسی جدید جلوگیری می‌کند (۴۷). مطالعات درون-تنن روی مدل‌های موش نشان داده است که دوزهای خوراکی پایین این مهارکننده باعث کاهش قابل توجه بار ویروسی می‌شود. علاوه بر این، ترکیبات طبیعی مانند فلاونوئیدها، سیلیمارین و بایکالین نیز پتانسیل امی دوارکننده‌ای در مهار فعالیت ویروسی در شرایط آزمایشگاهی نشان داده‌اند (۴۸-۵۱).

اینده تب دنگی

استراتژی‌های جهانی برای کنترل تب دنگی همچنان بر کنترل ناقلین متمرکز است و شامل نظارت بر جمعیت پشه‌ها و استفاده هدفمند از حشره‌کش‌ها برای کاهش مناطق تولیدمثلی و محدود کردن انتقال بیماری می‌شود (۵۲،۵۳). در کنار این اقدامات، کمپین‌های بهداشت عمومی با هدف افزایش آگاهی، آموزش و جلب مشارکت جامعه در حال اجرا هستند تا افراد را به استفاده از دافع حشرات و حذف محل‌های تولیدمثل پشه ترغیب کنند. با توجه به افزایش مداوم موارد جدید، اجرای برنامه‌های واکسیناسیون به عنوان یک راهکار پیشگیرانه بهشدت توصیه می‌شود. توسعه واکسن‌های مؤثر و مقرون به صرفه برای تب دنگی نیز همچنان در اولویت پژوهش‌های علمی قرار دارد.

کنترل ناقلین

روش‌های کنترل زیستی ناقلین، مانند استفاده از پشه‌های آلوده به ولباخیا و پشه‌های اصلاح شده ژنتیکی، به عنوان راهکارهایی

یک متانالیز انجام شده توسط Macedo و همکاران (۳۷) دقت تست‌های سریع تشخیصی دنگی را ارزیابی، و بیان نموده است که حساسیت IgM بین ۱۳.۸ درصد تا ۹۰ درصد و حساسیت آنتی‌ژن NS1 بین ۱۴.۷ درصد تا ۱۰۰ درصد متغیر است. ترکیب هر سه، IgM، IgG و آنتی‌ژن NS1 بهترین عملکرد کلی را با حساسیت و اختصاصیت به ترتیب ۹۰ درصد و ۸۹ درصد نشان داده اند.

در مرحله بحرانی (۴ تا ۷ روز پس از شروع تب)، بدنه در پاسخ به عفونت DENV شروع به تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی IgG و IgM می‌کند. برای تشخیص این آنتی‌بادی‌ها، معمولاً از آزمایش الایزا استفاده می‌شود، اما روش هماگلوبولیناسیون به عنوان گزینه ترجیحی در تشخیص در نظر گرفته می‌شود (۳۸،۳۹). در مرحله حاد عفونت دنگی، حضور آنتی‌ژن‌های ویروسی NS1 نیز گزارش شده است (۴۰). در عفونت اولیه، IgM از ۳ تا ۵ روز پس از شروع تب قابل شناسایی است و تا چند ماه پس از بهبودی در بدنه باقی می‌ماند. در مقابل، IgG معمولاً در مرحله حاد عفونت اولیه قابل تشخیص نیست (۴۱،۴۰). با این حال، در عفونت‌های ثانویه، IgG به عنوان ایزوتاپ غالب ایمونوگلوبولین شناخته شده و از ۳ روز پس از شروع بیماری قابل شناسایی است (۴۲).

درمان و مدیریت تب دنگی

مراقبت‌های حمایتی، مدیریت علائم، نظارت دقیق و پیشگیری از عوارض، از عناصر اساسی در مدیریت تب دنگی هستند. استامینوفن و سایر مسکن‌ها برای کاهش تب و درمان ناراحتی‌های مفصلی و عضلانی استفاده می‌شوند. با این حال، به دلیل خطر بالای خونریزی، باید از مصرف آسپرین، ایبوپروفن و سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی اجتناب کرد (۴۳،۴۱). دستورالعمل‌های سازمان جهانی بهداشت (WHO) توصیه می‌کند که بیماران استراحت کنند، هیدراته بمانند و در صورت مشاهده علائم هشداردهنده‌ای مانند درد شدید شکم، استفراغ مداوم، تنفس سریع یا خونریزی، فوراً به مراقبت‌های پزشکی مراجعه کنند (۴۴). در بیشتر موارد، بیماران مبتلا به تب دنگی در طی ۲ تا ۷ روز بدون نیاز به بستری شدن بهبود می‌یابند؛ با این حال، موارد شدید ممکن است نیاز به بستری شدن برای دریافت مراقبت‌های حمایتی، از جمله انتقال خون، مایعات داخلی وریدی، جایگزینی الکتروولیت‌ها و نظارت دقیق داشته باشند.

در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری است. این بیماری که از طریق گزش پشه های آندس منتقل می شود، موجب کاهش توان عملیاتی و افزایش بار بهداشتی و لجستیکی نیروهای مسلح می گردد^(۲۳). شیوع تب دنگی در بین نیروهای مستقر در مأموریت های صلح بانی و عملیات های نظامی مستند شده است، به ویژه در مناطق با زیرساخت های ضعیف که کنترل ناقلين دشوار است^(۲۴). اين بيماري باعث کاهش نيروى انساني عملياتي به دليل غيبيت ناشي از بيماري، نياز به بستري شدن، و حتى در موادر شدیدتر مرگ و مير می شود^(۲۵). اين موضوع به ویژه در سربازان و كادر نيروهای مسلح مستقر در مناطق جنوبی و شمالی کشور، به دليل شیوع بيشتر اين بيماري، مهم تر است. نيروهای مستقر در مأموریت های بین المللی به دليل جابه جاي های مداوم در معرض انتقال و انتشار اين بيماري قرار دارند. در ايران مطالعه اماری دقیقی از تعداد سربازان و يا کادر نظامی مبتلا به اين بيماري انجام نشده است؛ اما مطالعات اپيديمولوژيك در ميان نيروهای آمريكيایي نشان داده است که بيش از ۷ درصد از نظاميان مستقر در مناطق آندميک به دنگی مبتلا شده اند که اين ميزان بالاتر از برآوردهای اوليه بوده و بيانگر ضعف در اقدامات پيشگيرانه است^(۲۶). در مجموع، تب دنگی تهدیدی جدي برای عملیات های نظامی در مناطق آندميک محسوب می شود و می تواند تأثيرات منفي عميقی بر کارايی، سلامت و آmadگي نيروهای مسلح داشته باشد. راهكارهای پيشگيرانه، شامل كنترل ناقلين، بهبود آمورش نيروها و استفاده از واكسن های مؤثر، می توانند به کاهش اين تهدید کمک کنند. همچنان پايش مستمر و اعمال سياست های كنترلي جامع، از جمله ارزياي های قبل و بعد از اعزام، می تواند به بهبود مدیریت اين چالش کمک کند. در نهايیت، ترکيب استراتژي های پيشگيري، كنترل و درمان، همراه با توسيع فناوري های جديد برای مقابله با ناقلين بيماري، گام های مهمی در جهت کاهش اثرات مخرب تب دنگی بر نيروهای نظامی خواهد بود.

نتیجه گیری

دنگی در بيش از ۱۰۰ کشور گزارش شده است و پيش بینی می شود که موادر ابتلاتا سال ۲۰۸۰ به دليل گرمایش جهانی به بيش از شش مليارد نفر برسد. هیچ داروي ضد ویروسی ویژه ای برای دنگی تأييد شده است و درمان همچنان حمایتی است و بر نظرات دقیق بر عالمی هشدار دهنده و هیدراتاسیون در بیماران با عالمی شدید متمنکز است. فقدان يك مدل حیوانی مناسب و ناتوانی در توسعه عوامل مؤثر عليه هر چهار سروتاپ این ویروس های پوشیدنی، نتایج امی دوار کننده ای در تشخیص و درمان تب دنگی نشان داده اند^(۲۷). با این حال، پیشرفت های اخیر چندین داروی ضد ویروسی بالقوه و نامزدهای واكسن را شناسایی کرده اند که در حال حاضر در مراحل آزمایشات بالینی هستند^(۲۸). يكی از روش های مهم توسعه دارویی برای اين بيماري، باز کاربردی دارویی (Repurposing Drug) می باشد^(۲۹). پژوهشگران طی اين روش، امكان استفاده از داروهای موجود، با کاربردی تازه برعليه هدف جديد آزمایش می کنند. علاوه بر اين، پيشگيري از دنگی به اقدامات مؤثر كنترل ناقل و مداخلات جامعه محور برای کاهش خطر انتقال دنگی ویروس ممکن است.

تشکر و قدردانی:

از كلیه همکاران شرکت کننده در این پژوهش کمال تشکر و قدر دانی را دارم.

نوين براي مقابله با تب دنگی در حال بررسی هستند^(۵۴). مطالعات نشان داده اند که الودگی پشه های آندس به ولباخیا می تواند توانایی اين حشرات در انتقال ویروس هایی مانند دنگی را کاهش دهد^(۵۵). با رهاسازی پشه های الود به ولباخیا در محیط، چرخه انتقال ویروس از طریق پدیده ای به نام ناسازگاری سیتوپلاسمی، مختلف می شود. در این فرآیند، پشه های نر الود به ولباخیا با پشه های ماده غیرالود به جفتگری کرده و تخم های غیرقابل زیست تولید می کنند، که در نهايیت باعث کاهش جمعیت پشه های می شود^(۵۶-۵۷). يكی از موقفيت های اين روش، معرفی سویه wMel از ولباخیا به جمعیت های پشه های *Aedes aegypti* در استرالیا است که کاهش چشمگیری در توانایی انتقال ویروس دنگی نشان داده است^(۵۸-۶۱).

واكسن های دنگی

واكسن دنگ واكسنیا، که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده در سال ۲۰۱۹ تأييد شد، برای افراد ۹ تا ۴۵ ساله با سابقه عفونت قبلی تب دنگی توصیه می شود. اين واكسن اثربخشی کلی حدود ۶۰ درصد نشان داده است اما به دليل افزایش خطر دنگی شدید در افرادی که سابقه عفونت ندارند، محدودیت هایی در استفاده دارد^(۶۲-۶۴). واكسن TAK-۰۰۳ که توسط سازمان جهانی بهداشت توصیه شده و در چندین کشور تأييد شده است، نتایج موفقی در مطالعات بالینی داشته است^(۶۵). اين واكسن با اثربخشی ۱۲ درصد در برابر دنگی عالمتدار، ۱۴ درصد در پيشگيری از بستري شدن، و ۲۰ درصد در پيشگيری از تب همراه با دنگی، نتایج قابل توجهی ارائه داده است. هر دو واكسن از نوع زنده ضعیف شده هستند و از سویه های ویروسی تعییف شده برای تحریک سیستم ایمنی استفاده می کنند^(۶۶-۶۸). تحقیقات آینده باید بر گسترش پوشش جغرافیایی کارآزمای های بالینی، به ویژه برای واكسن هایی مانند Butantan-DV، تمرکز کند تا عملکرد آن ها در مناطق مختلف اندميک دنگی ارزیابی شود^(۶۷). علاوه بر اين، استفاده از فناوري های جديد مانند طراحی واكسن های مبنی بر ویروس های ناقل و ذرات شبه ویروس^(۶۸) می تواند به بهبود طراحی و اثربخشی واكسن ها کمک کند. درک بهتر پاتوزنر تب دنگی و واكسن های ایمنی بدن نقشی کلیدی در توسعه واكسن های مؤثر و ایمن دارد^(۶۹-۷۱).

فناوري های ديگر

فناوري های جديد، مانند درمان با سلول های بنیادي و بایوسنسورهای پوشیدنی، نتایج امی دوار کننده ای در تشخیص و درمان تب دنگی نشان داده اند^(۷۱). درمان با سلول های بنیادي پتانسیل کاهش عوارض مرتبط با دنگی را دارد، زیرا التهاب را کاهش داده و ترمیم بافت را تقویت می کند، همان طور که در مدل های موش الود به دنگی مشاهده شده است^(۷۱). فناوري های نوآرane، مانند بایوسنسورهای پوشیدنی، امكان تشخیص زودهنگام تب دنگی و نظارت به موقع بر عالمی و عوارض آن را فراهم می کنند، که اين امر مداخله به موقع و بهبود مدیریت بیماران را تسهیل می کند^(۷۲).

اهمیت تب دنگی در سیستم های نظامی:

تب دنگی يكی از چالش های جدي برای نيروهای نظامی مستقر

1. Virus-like particle-based approach

References

- 1.Dengue W. Guidelines for diagnosis, Treatment, Prevention and Control. (No Title). 2009.
- 2.Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *elife*. 2015;4:e08347.
- 3.Chen LH, Marti C, Diaz Perez C, Jackson BM, Simon AM, Lu M. Epidemiology and burden of dengue fever in the United States: a systematic review. *Journal of Travel Medicine*. 2023;30(7):taad127.
- 4.Ferreira GL. Global dengue epidemiology trends. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2012;54:5-6.
- 5.Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
- 6.Gubler DJ. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21st century. *Tropical medicine and health*. 2011;39(4SUPPLEMENT):S3-S11.
- 7.Gubler DJ, editor *Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. New treatment strategies for dengue and other flaviviral diseases: novartis foundation symposium 277*; 2006: Wiley Online Library.
- 8.Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical epidemiology*. 2013;299-309.
- 9.Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MU, Wint GW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature microbiology*. 2019;4(9):1508-15.
- 10.Mason PW, McAda PC, Mason TL, Fournier MJ. Sequence of the dengue-1 virus genome in the region encoding the three structural proteins and the major nonstructural protein NS1. *Virology*. 1987;161(1):262-7.
- 11.Prommool T, Sethanant P, Phaenthaisong N, Tangthawornchaikul N, Songjaeng A, Avirutnan P, et al. High performance dengue virus antigen-based serotyping-NS1-ELISA (plus): A simple alternative approach to identify dengue virus serotypes in acute dengue specimens. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2021;15(2):e0009065.
- 12.Teixeira MdG, Barreto ML, Guerra Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. *Informe epidemiológico do SUS*. 1999;8(4):5-33.
- 13.Mushtaq I, Sarwar MS, Munzoor I. A comprehensive review of Wolbachia-mediated mechanisms to control dengue virus transmission in *Aedes aegypti* through innate immune pathways. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1434003.
- 14.Saretzki CE, Dobler G, Iro E, Heussen N, Küpper T. Dengue Virus and Zika Virus Seroprevalence in the South Pacific Populations of the Cook Islands and Vanuatu. *Viruses*. 2024;16(5):807.
- 15.Namirimu T, Kim S. Dengue fever: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and therapeutic strategies. *Annals of Clinical Microbiology*. 2024;27(2):131-41.
- 16.Ferreira-de-Lima VH, Lima-Camara TN. Natural vertical transmission of dengue virus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: a systematic review. *Parasites & vectors*. 2018;11:1-8.
- 17.Kulkarni R, Tiraki D, Wani D, Mishra AC, Arankalle VA. Risk of transfusion associated dengue: screening of blood donors from Pune, western India. *Transfusion*. 2019;59(2):458-62.
- 18.Ruta Kulkarni RK, Divya Tiraki DT, Dileep Wani DW, Mishra A, Arankalle V. Risk of transfusion-associated dengue: screening of blood donors from Pune, western India. 2019.
- 19.Trejo I, Barnard M, Spencer JA, Keithley J, Martinez KM, Crooker I, et al. Changing temperature profiles and the risk of dengue outbreaks. *PLoS Climate*. 2023;2(2):e0000115.
- 20.Trejo I, Barnard M, Spencer J, Keithley J, Martinez K, Crooker I. Changing temperature profiles and the risk of dengue outbreaks. *PLoS Clim* 2 (2): e0000115. 2023.
- 21.Butterworth MK, Morin CW, Comrie AC. An analysis of the potential impact of climate change on dengue transmission in the southeastern United States. *Environmental health perspectives*. 2017;125(4):579-85.
- 22.Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-25.
- 23.Chouin-Carneiro T, dos Santos FB. Transmission of major arboviruses in Brazil: the role of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* vectors. *Biological Control of Pest and Vector Insects*. 2017;2.
- 24.Tjaden NB, Thomas SM, Fischer D, Beierkuhnlein C. Extrinsic incubation period of dengue: knowledge, backlog, and applications of temperature dependence. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(6):e2207.
- 25.Yoon I, Getis A, Aldstadt J, Rothman A, Tannitisupawong D. Fine Scale Spatiotemporal Clustering of Dengue Virus Transmission in. 2012.
- 26.Li H-H, Su MP, Wu S-C, Tsou H-H, Chang M-C, Cheng Y-C, et al. Mechanical transmission of dengue virus by *Aedes aegypti* may influence disease transmission dynamics during outbreaks. *EBioMedicine*. 2023;94.
- 27.Chao DL, Longini Jr IM, Halloran ME. The effects of vector movement and distribution in a mathematical model of dengue transmission. *PloS one*. 2013;8(10):e76044.
- 28.Kalayanarooj S. Clinical manifestations and

- management of dengue/DHF/DSS. Tropical medicine and health. 2011;39(4SUPPLEMENT):S83-S7.
- 29.Malavige G, Fernando S, Fernando D, Seneviratne S. Dengue viral infections. Postgraduate medical journal. 2004;80(948):588-601.
- 30.Gómez M, Martínez D, Muñoz M, Ramírez JD. Aedes aegypti and Ae. albopictus microbiome/virome: new strategies for controlling arboviral transmission? Parasites & vectors. 2022;15(1):287.
- 31.Palanichamy Kala M, St. John AL, Rathore AP. Dengue: update on clinically relevant therapeutic strategies and vaccines. Current Treatment Options in Infectious Diseases. 2023;15(2):27-52.
- 32.Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, Sreaton G, Wills B. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. Nature reviews cardiology. 2014;11(6):335-45.
- 33.Ranjit S, Kisssoon N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. Pediatric critical care medicine. 2011;12(1):90-100.
- 34.Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. Clinical Medicine. 2022;22(1):9-13.
- 35.Tejo AM, Hamasaki DT, Menezes LM, Ho Y-L. Severe dengue in the intensive care unit. Journal of Intensive Medicine. 2024;4(01):16-33.
- 36.Padyana M, Karanth S, Vaidya S, Gopaldas JA. Clinical profile and outcome of dengue fever in multidisciplinary intensive care unit of a tertiary level hospital in India. Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2019;23(6):270.
- 37.Macêdo JV, Frias IA, Oliveira MD, Zanghelini F, Andrade CA. A systematic review and meta-analysis on the accuracy of rapid immunochromatographic tests for dengue diagnosis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2022;41(9):1191-201.
- 38.Clarke DH, Casals J. Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. Am J Trop Med Hyg. 1958;7(5):561-73.
- 39.Simmons CP, Farrar JJ. Current concepts. N Engl J Med. 2012;366:1423-32.
- 40.Casenghi M, Kosack C, Li R, Bastard M, Ford N, Group CID. NS1 antigen detecting assays for diagnosing acute dengue infection in people living in or returning from endemic countries. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1996;2014(6).
- 41.Schwartz E, Mileguir F, Grossman Z, Mendelson E. Evaluation of ELISA-based sero-diagnosis of dengue fever in travelers. Journal of Clinical Virology. 2000;19(3):169-73.
- 42.Low JG, Oh HM, Leo Y-S, Kalimuddin S, Wijaya L, Pang J, et al. IgG, IgM, and Nonstructural Protein 1 Response Profiles after Receipt of Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 in a Phase 2 Randomized Controlled Trial. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2024;1(aop).
- 43.Kellstein D, Fernandes L. Symptomatic treatment of dengue: should the NSAID contraindication be reconsidered? Postgraduate Medicine. 2019;131(2):109-16.
- 44.Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of dengue: an updated review. Indian Journal of Pediatrics. 2023;90(2):168-77.
- 45.Vachvanichsanong P, McNeil E. Electrolyte disturbance and kidney dysfunction in dengue viral infection. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015;46(Suppl 1):108-17.
- 46.Kai-Lok C, Moh-Seng C, Marshall L, Boonluan P. Control of Aedes mosquitoes by the community. Appropriate Technology in Vector Control. 2018.
- 47.Kaptein SJ, Goethals O, Kiemel D, Marchand A, Kesteleyn B, Bonfanti J-F, et al. A pan-serotype dengue virus inhibitor targeting the NS3-NS4B interaction. Nature. 2021;598(7881):504-9.
- 48.Low ZX, OuYong BM, Hassandarvish P, Poh CL, Ramanathan B. Antiviral activity of silymarin and baicalein against dengue virus. Scientific Reports. 2021;11(1):21221.
- 49.Liu C-H, Jassey A, Hsu H-Y, Lin L-T. Antiviral activities of silymarin and derivatives. Molecules. 2019;24(8):1552.
- 50.da Silva TF, Ferraz AC, Almeida LT, da Silva Caetano CC, Camini FC, Lima RLS, et al. Antiviral effect of silymarin against Zika virus in vitro. Acta Tropica. 2020;211:105613.
- 51.Moghaddam E, Teoh B-T, Sam S-S, Lani R, Hassandarvish P, Chik Z, et al. Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus. Scientific reports. 2014;4(1):5452.
- 52.Achee NL, Gould F, Perkins TA, Reiner Jr RC, Morrison AC, Ritchie SA, et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. PLoS neglected tropical diseases. 2015;9(5):e0003655.
- 53.Jing Q, Wang M. Dengue epidemiology. Global Health Journal. 2019;3(2):37-45.
- 54.Ritchie SA, Johnson BJ. Advances in vector control science: rear-and-release strategies show promise... but don't forget the basics. The Journal of infectious diseases. 2017;215(suppl_2):S103-S8.
- 55.Fox T, Sguassero Y, Chaplin M, Rose W, Doum D, Arevalo-Rodriguez I, et al. Wolbachia carrying Aedes mosquitoes for preventing dengue infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024(4).
- 56.Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, Lu G, Pyke AT, Hedges LM, et al. A Wolbachia symbiont in Aedes aegypti limits infection with

- dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell.* 2009;139(7):1268-78.
57. Bian G, Xu Y, Lu P, Xie Y, Xi Z. The endosymbiotic bacterium Wolbachia induces resistance to dengue virus in Aedes aegypti. *PLoS pathogens.* 2010;6(4):e1000833.
58. Lambrechts L, Ferguson NM, Harris E, Holmes EC, McGraw EA, O'Neill SL, et al. Assessing the epidemiological effect of Wolbachia for dengue control. *The Lancet Infectious Diseases.* 2015;15(7):862-6.
59. Zhang H, Lui R. Releasing Wolbachia-infected Aedes aegypti to prevent the spread of dengue virus: A mathematical study. *Infectious Disease Modelling.* 2020;5:142-60.
60. Ross PA, Robinson KL, Yang Q, Callahan AG, Schmidt TL, Axford JK, et al. A decade of stability for wMel Wolbachia in natural Aedes aegypti populations. *PLoS pathogens.* 2022;18(2):e1010256.
61. Axford JK, Ross PA, Yeap HL, Callahan AG, Hoffmann AA. Fitness of wAlbB Wolbachia infection in Aedes aegypti: parameter estimates in an outcrossed background and potential for population invasion. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2016;94(3):507.
62. Thomas SJ, Yoon I-K. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2019;15(10):2295-314.
63. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasanondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(13):1195-206.
64. Wilder-Smith A, Hombach J, Ferguson N, Selgelid M, O'Brien K, Vannice K, et al. Deliberations of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization on the use of CYD-TDV dengue vaccine. *The Lancet infectious diseases.* 2019;19(1):e31-e8.
65. dos Santos Medeiros G, de Aquino ACS, Júnior EdAP, de Figueiredo Medeiros LAB, Farias LMF, Dantas RAM, et al. Segurança e Eficácia da Vacina Qdenga®(TAK-003) em Crianças de Até 12 anos: Uma Revisão Sistemática. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.* 2024;6(7):1771-91.
66. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Taborda C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al. Efficacy of a dengue vaccine candidate (TAK-003) in healthy children and adolescents 2 years after vaccination. *The Journal of infectious diseases.* 2022;225(9):1521-32.
67. Kallás EG, Cintra MA, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JC, et al. Live, attenuated, tetravalent Butantan-Dengue vaccine in children and adults. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(5):397-408.
68. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Latest developments and future directions in dengue vaccines. *Therapeutic advances in vaccines.* 2014;2(1):3-9.
69. Young E, Yount B, Pantoja P, Henein S, Meganck RM, McBride J, et al. A live dengue virus vaccine carrying a chimeric envelope glycoprotein elicits dual DENV2-DENV4 serotype-specific immunity. *Nature communications.* 2023;14(1):1371.
70. Sakinah S, Priya SP, Mok PL, Munisvaradass R, Teh SW, Sun Z, et al. Stem cell therapy in dengue virus-infected BALB/C mice improves hepatic injury. *Frontiers in cell and developmental biology.* 2021;9:637270.
71. Rodriguez-Manzano J, Chia PY, Yeo TW, Holmes A, Georgiou P, Yacoub S. Improving dengue diagnostics and management through innovative technology. *Current infectious disease reports.* 2018;20:1-8.
72. Zhang B, Salieb-Beugelaar GB, Nigo MM, Weidmann M, Hunziker P. Diagnosing dengue virus infection: rapid tests and the role of micro/nanotechnologies. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2015;11(7):1745-61.
73. Hesse EM, Martinez LJ, Jarman RG, Lyons AG, Eckels KH, De La Barrera RA, et al. Dengue virus exposures among deployed US military personnel. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2017;96(5):1222.
74. Gajda E, Krzowski L, Kowalcuk K, Pabin A, Maculewicz E. Influence of mosquito-borne biological agents on health risks among soldiers and military personnel. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2023;30(1):2-8.
75. Boatwright MA, Kuo H-C, Lindholm DA, Griffith T, Colombo RE, Tribble DR, et al., editors. *The impact of infectious disease syndromes on activities during military travel. Open forum infectious diseases;* 2023: Oxford University Press US.
76. Na W, Yeom M, Choi I-K, Yook H, Song D. Animal models for dengue vaccine development and testing. *Clinical and experimental vaccine research.* 2017;6(2):104-10.
77. Hanson G, Adams J, Kepgang DI, Zondagh LS, Tem Bueh L, Asante A, et al. Machine learning and molecular docking prediction of potential inhibitors against dengue virus. *Frontiers in Chemistry.* 2024;12:1510029.
78. Pinzi L, Bisi N, Rastelli G. How drug repurposing can advance drug discovery: challenges and opportunities. *Frontiers in Drug Discovery.* 2024;4:1460100.