



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: مروری بر اپیدمیولوژی، تظاهرات بالینی، تشخیص و راهبردهای درمانی نوین

چکیده

مقدمه:

دنگی یک بیماری ویروسی منتقله از طریق پشه‌های آئدس 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 جهانی‌شدن، 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 مرور سیستماتیک مطابق با دستورالعمل‌های PRIS-MA انجام شده و جستجوی مقالات در پایگاه‌های علمی PubMed، Scopus، 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.

یافته‌ها: 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 ضعیف‌شده تترائوالان 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 ولباخیا و گونه‌های اصلاح‌شده ژنتیکی آئدس، کاهش معناداری در میزان انتقال ویروس نشان داده‌اند. در غیاب درمان‌های قطعی، استراتژی‌های کنترل ناقلین و واکسیناسیون همچنان مهم‌ترین روش‌های پیشگیری محسوب می‌شوند.

نتیجه‌گیری: تب دنگی همچنان یک تهدید جهانی در حال رشد است که اقدامات مؤثر در پیشگیری و کنترل آن ضروری است. یافته‌های این مرور 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 نویسندگان

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: shahedahmadi@sbmu.ac.ir

مهدی امیرزاده^۱

موسی احمدی^۲

شاهد احمدی^{۳*}

مقدمه

تب دنگی، یک بیماری منتقله از طریق پشه است که به سرعت در حال گسترش است. ویروس دنگی (DENV) عمدتاً از طریق پشه‌های آئدس، به ویژه آئدس اجیپتی (*Ae. aegypti*) و آئدس آلبوپیکتوس (*Ae. albopictus*)، به انسان‌ها منتقل می‌شود (۱، ۲). تب دنگی در مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری شایع است و در بیش از ۱۰۰ کشور به صورت اندمیک وجود دارد، به طوری که حدود نیمی از جمعیت جهان در معرض خطر این بیماری قرار دارند (۳، ۴). در سال ۲۰۱۳، بات و همکاران (۵) تخمین زدند که سالانه ۳۹۰ میلیون مورد تب دنگی رخ می‌دهد که از این تعداد، ۹۶ 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 اپیدمی 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 الگوهای جهانی سفر، شهرنشینی سریع و تغییرات آب‌وهوایی است. این عوامل باعث افزایش تکثیر ویروس، بقا و تولیدمثل طولانی‌تر ناقلین پشه و طولانی‌تر شدن فصل انتقال بیماری شده‌اند که وضعیت دنگی را در مناطق اندمیک تشدید کرده است (۶، ۸). مسینا و همکاران (۹) پیش‌بینی کرده‌اند 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 مرور بر اساس دستورالعمل‌های PRISMA 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، Sco، pus، Google Scholar انجام شد. برای جستجوی مطالعات مرتبط، از ترکیبی از کلیدواژه‌های مختلف استفاده شد تا پوشش جامع‌تری از مقالات علمی حاصل شود. این کلیدواژه‌ها شامل Dengue virus، Dengue fever، Dengue، Oseltami-، Drug resistance، vir-resistant influenza، Dengue vector، Dengue outbreaks، epidemiology، Dengue treat-، Aedes aegypti control، control، Dengue hem-، Dengue antiviral therapy، ment (DHF) (orrhagic fever)، و سایر اصطلاحات مرتبط بودند. این کلیدواژه‌ها با استفاده از عملگرهای بولی (AND، OR) ترکیب شده و در عناوین، چکیده‌ها و کلمات کلیدی مقالات جستجو شدند. علاوه بر این، ترکیب‌هایی شامل Dengue و Military personnel یا Immunity نیز برای بررسی جنبه‌های خاص این بیماری مورد استفاده قرار گرفتند. داده‌های هر مطالعه، شامل نام نویسندگان، سال انتشار، کشور مطالعه، نوع مطالعه، اندازه نمونه، روش‌های تشخیصی،

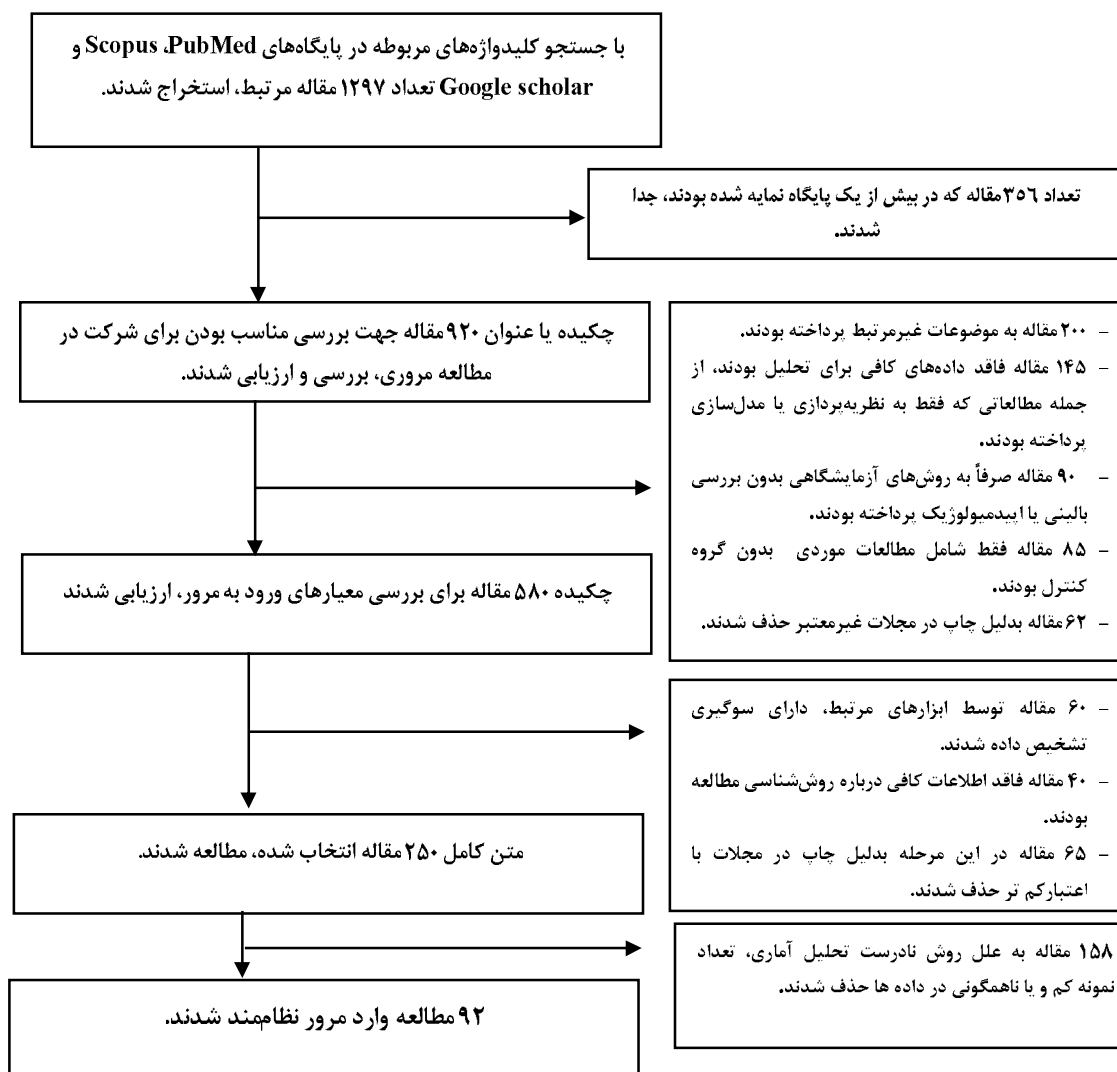
استراتژی‌های درمانی و یافته‌های کلیدی استخراج شد. این فرایند توسط دو پژوهشگر به‌طور مستقل انجام شد تا از دقت داده‌ها اطمینان حاصل شود. مقالات برای ورود به فرایند مطالعه، توسط معیارهای ورود و خروج غربال شدند؛ این معیارها شامل بررسی شیوع، مکانیسم‌های مقاومتی، راهکارهای درمانی، تأثیر واکسیناسیون و کنترل برداری تب دنگی بودند. مطالعاتی که داده‌های کلینیکی، آزمایشگاهی، اپیدمیولوژیک یا ژنتیکی ارائه کرده و در مجلات معتبر با دآوری 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 فاقد ترجمه رسمی بودند، حذف شدند. جستجوی اولیه در پایگاه‌های داده علمی ۱۲۷۶ 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 سروتایپ مجزا از نظر آنتی‌ژنی است (۱۰، ۱۱): DENV-۱، DENV-۲، DENV-۳ و DENV-۴. این ویروس عمدتاً از طریق گزش پشه‌های ماده آلوده آئدس، به ویژه آئدس اجیپتی و آئدس آلبوپیکتوس به انسان‌ها منتقل می‌شود (۱۲، ۱۳). با این حال، در برخی مناطق جهان، آئدس پلینزی انسیس (*Ae. Polynesiensis*) و آئدس نیوئوس (*Ae. Niveus*) به‌عنوان ناقلین ثانویه گزارش شده‌اند (۱۴، ۱۵). انتقال دنگی ویروس زمانی رخ می‌دهد که یک پشه آئدس از فرد آلوده به آن خون‌خواری کند و سپس فرد سالم را بگزد و ویروس را وارد جریان خون فرد نماید. پشه‌های ماده آلوده هم‌چنین می‌توانند ویروس را به زاده‌های خود در طول رشد تخم‌ها منتقل کنند، که این امر به حفظ ویروس در جمعیت پشه‌ها کمک می‌کند (۱۶). 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 آلوده نیز، رخ دهد (۱۷، ۱۸).

پشه‌ها زمانی به ویروس دنگی آلوده می‌شوند که از میزبان‌های ویرمیک (دارای ویروس در خون) تغذیه کنند (شکل ۱). ویروس در روده میانی پشه تکثیر می‌یابد و سپس به غدد بزاقی منتشر می‌شود. دوره‌ی بین ورود خون آلوده به DENV



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

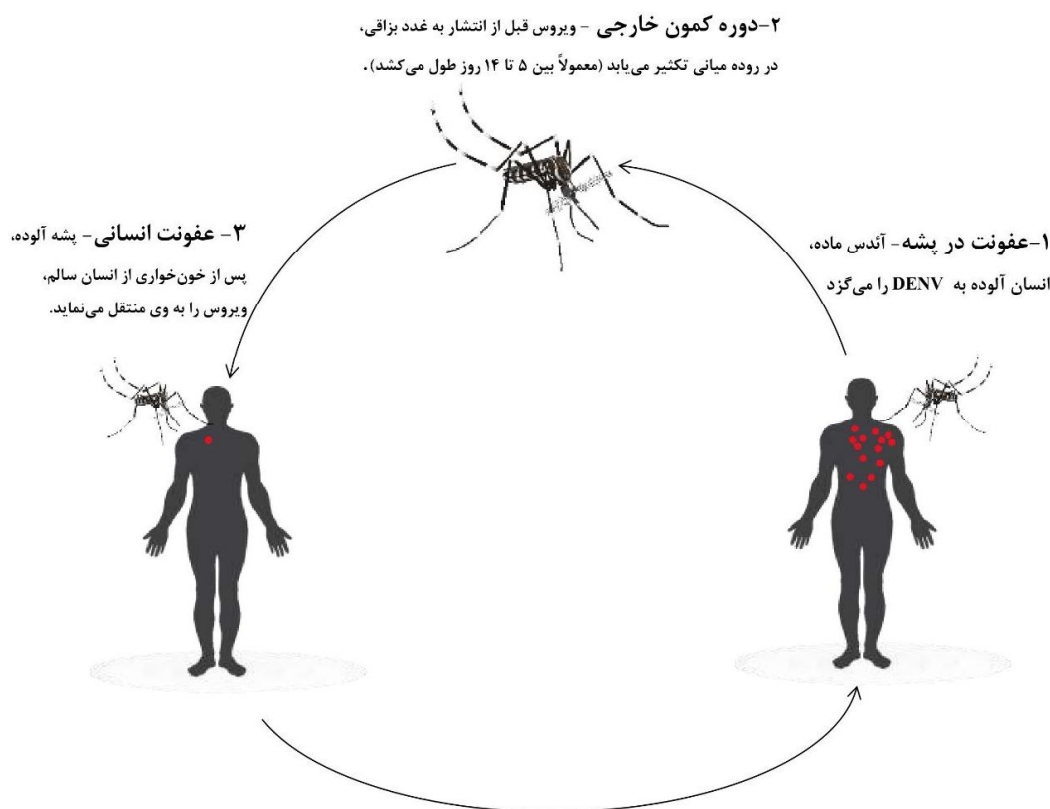
دوره کمون تب دنگی معمولاً حدود ۴ تا ۱۰ روز پس از گزش توسط پشه آلوده است، که پس از طی آن علائم بیماری ظهور می‌کنند (۱). عفونت‌های دنگی می‌توانند از حالت بدون علامت تا خفیف یا شدید متغیر باشند. تب دنگی با شروع ناگهانی علائم شبه آنفولانزا، از جمله تب، سردرد، درد عضلانی، بثورات پوستی و خونریزی‌های مخاطی 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 قبلی به دنگی را داشته‌اند، عفونت ممکن است به فرم‌های شدید و تهدیدکننده زندگی مانند تب خون‌ریزی دهنده دنگی^۳ یا سندرم شوک دنگی پیشرفت کند (۲۸، ۲۹).

و انتقال ویروس به میزبان جدید، به‌عنوان دوره کمون خارجی (EIP^۱) شناخته می‌شود. مدت زمان EIP به شدت تحت تأثیر دمای محیط (۲۵ تا ۳۰ 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 (۲۳، ۲۴). با این حال، مطالعات فضایی و زمانی نشان داده‌اند که برخی سروتایپ‌های ویروس دنگی گاهی در یک خانواده و در مدت زمانی بسیار کمتر از EIP تخمین زده‌شده، رخ می‌دهند (۲۲، ۲۵). نتایج یک مطالعه خوشه‌ای^۲ 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* بلافاصله پس از تغذیه از خون آلوده، بدون نیاز به دوره کمون در روده میانی،

1. Extrinsic incubation period

2. Cluster

3. Dengue Hemorrhagic Fever; DHF



شکل ۱- چرخه انتقال ویروس دنگی (۳۰)

گوآرشی که ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از کاهش تب و قبل از شروع شوک قابل تشخیص است، مشخص شود (۳۵، ۳۶). شوک ناشی از آن می‌تواند منجر به انعقاد داخل‌عروقی منتشر، 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 چالش‌برانگیز باشد، زیرا افتراق علائم آن از بیماری‌های منتقله از ناقلین مانند مالاریا، چیکونگونیا و تب زیکا دشوار است. روش‌های آزمایشگاهی مختلفی برای تسهیل تشخیص دقیق تب دنگی توسعه یافته‌اند، به‌ویژه در مواردی که تظاهرات بالینی با سایر بیماری‌های تب‌دار همپوشانی دارد. تشخیص تب دنگی با استفاده از آزمایش‌هایی انجام می‌شود که اسیدهای نوکلئیک ویروسی، آنتی‌ژن‌ها یا آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کنند. در مرحله تب‌دار، جداسازی ویروس و تشخیص اسیدهای نوکلئیک با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (RT-PCR)، یا شناسایی آنتی‌ژن پروتئین غیرساختاری ۱ (NS۱) با استفاده از تست‌های سریع ایمنونوکروماتوگرافی یا شناسایی ایمنوگلوبولین‌های IgM و IgG با استفاده از تکنیک الایزا (ELISA) برای تشخیص عفونت دنگی، بسیار مهم است در بیمارانی که سابقه قبلی عفونت دنگی ندارند، حساسیت تست‌های تشخیص آنتی‌ژن NS۱ در مرحله تب‌دار بیش از ۹۰ درصد است، در حالی که این میزان در عفونت‌های ثانویه ۶۰ درصد تا ۸۰ درصد است. اخیراً،

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 معمولاً در سه مرحله متمایز پیشرفت می‌کنند:

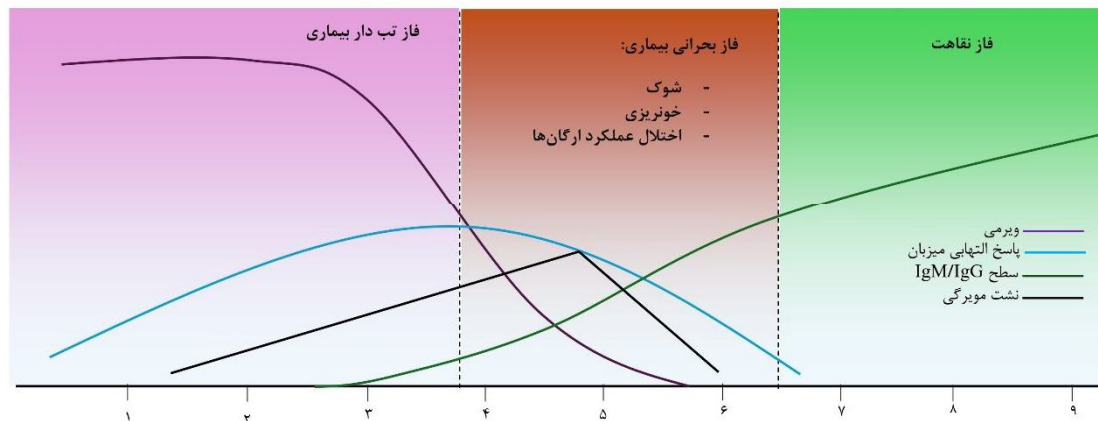
۱. فاز تب‌دار: این مرحله با Viremia و شروع ناگهانی تب بالا مشخص می‌شود (۳۱، ۳۲).

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

۳. فاز نقاهت: در این مرحله بیماران شروع به بهبودی می‌کنند و مایعات تجمع‌یافته 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 پلاکتی 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 هماتوکریت (۲۰ درصد) و خونریزی‌های

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



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

داروهای ضد ویروسی و اثربخشی آن‌ها

در حال حاضر هیچ درمان ضد ویروسی اختصاصی برای تب دنگی وجود ندارد. با این حال، یک مهارکننده ویروسی امی‌دوارکننده (JNJ-A۰۷) فعالیت ضد ویروسی قابل توجهی در برابر هر چهار سرو تیپ DENV در ۲۱ نمونه بالینی در شرایط آزمایشگاهی نشان داده است. این مهارکننده با جلوگیری از تعامل بین دو پروتئین ویروسی (NS۳ و NS۴B) که برای تکثیر ویروس ضروری هستند، از تشکیل ذرات ویروسی جدید جلوگیری می‌کند (۴۷). مطالعات درون-تن 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 امی‌دوارکننده‌ای در مهار فعالیت ویروسی در شرایط آزمایشگاهی نشان داده‌اند (۴۸-۵۱).

آینده 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 به‌عنوان 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 اصلاح‌شده ژنتیکی، به‌عنوان راهکارهایی

یک متاآنالیز انجام‌شده 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 NS۱ بین ۱۴.۷ درصد تا ۱۰۰ درصد متغیر است. ترکیب هر سه، (IgM، IgG و آنتی‌ژن NS۱) بهترین عملکرد کلی را با حساسیت و اختصاصیت به ترتیب ۹۰ درصد و ۸۹ درصد نشان داده‌اند.

در مرحله بحرانی (۴ تا ۷ روز پس از شروع تب)، بدن 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 مهار هم‌آگلوتیناسیون به‌عنوان گزینه ترجیحی در تشخیص در نظر گرفته می‌شود (۳۸). در مرحله حاد عفونت دنگی، حضور آنتی‌ژن‌های ویروسی NS۱ 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 بدن باقی می‌ماند. در مقابل، IgG معمولاً در مرحله حاد عفونت اولیه قابل تشخیص نیست (۴۰، ۴۱). با این حال، در عفونت‌های ثانویه، IgG به‌عنوان ایزوتایپ 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 (۳۱، ۴۳). دستورالعمل‌های سازمان جهانی بهداشت (WHO) توصیه می‌کنند 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 داخل وریدی، جایگزینی الکترولیت‌ها و نظارت دقیق داشته باشند.

در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری است. این بیماری که از طریق گزش پشه‌های آئدس منتقل می‌شود، موجب کاهش توان عملیاتی و افزایش بار بهداشتی و لجستیکی نیروهای مسلح می‌گردد (۷۳). شیوع تب دنگی در بین نیروهای مستقر در مأموریت‌های صلح‌بانی و عملیات‌های نظامی مستند شده است، به‌ویژه در مناطق با زیرساخت‌های ضعیف که کنترل ناقلین دشوارتر است (۷۴). این بیماری باعث کاهش نیروی انسانی عملیاتی به دلیل غیبت ناشی از بیماری، نیاز به بستری شدن، و حتی در موارد شدیدتر مرگومیر می‌شود (۷۵). این موضوع به ویژه در سربازان و کادر نیروهای مسلح مستقر در مناطق جنوبی و شمالی کشور، به دلیل شیوع بیشتر این بیماری، مهم تر است. نیروهای مستقر در مأموریت‌های بین‌المللی به دلیل جابه‌جایی‌های مداوم در معرض انتقال و انتشار این بیماری قرار دارند. در ایران مطالعه‌ای دقیق از تعداد سربازان و یا کادر نظامی مبتلا به این بیماری انجام نشده است؛ اما مطالعات اپیدمیولوژیک در میان نیروهای آمریکایی نشان داده است که بیش از ۷ درصد از نظامیان مستقر در مناطق آندمیک به دنگی مبتلا شده‌اند که این میزان بالاتر از برآوردهای اولیه بوده و بیانگر ضعف در اقدامات پیشگیرانه است (۷۳). در مجموع، تب دنگی تهدیدی جدی برای عملیات‌های نظامی در مناطق آندمیک محسوب می‌شود و می‌تواند تأثیرات منفی عمیقی بر کارایی، سلامت و آمادگی نیروهای مسلح داشته باشد. راهکارهای پیشگیرانه، شامل کنترل ناقلین، بهبود آموزش نیروها و استفاده از واکسن‌های مؤثر، می‌توانند به کاهش این تهدید کمک کنند. همچنین، پایش مستمر و اعمال سیاست‌های کنترلی جامع، از جمله ارزیابی‌های قبل و بعد از اعزام، می‌تواند به بهبود مدیریت این چالش کمک کند. در نهایت، ترکیب استراتژی‌های پیشگیری، کنترل و درمان، همراه با توسعه فناوری‌های جدید برای مقابله با ناقلین بیماری، گام‌های مهمی در جهت کاهش اثرات مخرب تب دنگی بر نیروهای نظامی خواهد بود.

نتیجه‌گیری

دنگی در بیش از ۱۰۰ کشور گزارش شده است و پیش‌بینی می‌شود که موارد ابتلا تا سال ۲۰۸۰ به دلیل گرمایش جهانی به بیش از شش میلیارد نفر برسد. هیچ داروی ضدویروسی ویژه‌ای برای دنگی تأیید نشده است و درمان همچنان حمایتی است و بر نظارت دقیق بر علائم هشداردهنده و هیدراتاسیون در بیماران با علائم شدید متمرکز است. فقدان یک مدل حیوانی مناسب و ناتوانی در توسعه عوامل مؤثر علیه هر چهار سروتایپ این ویروس همچنان مانع تحقیقات ضدویروسی و واکسن دنگی است (۷۶). با این حال، پیشرفت‌های اخیر چندین داروی ضدویروسی بالقوه و نامزدهای واکسن را شناسایی کرده‌اند که در حال حاضر در مراحل آزمایشات بالینی هستند (۷۷). یکی از روش‌های مهم توسعه دارویی برای این بیماری، بازکاربرد دارویی (Repurposing Drug) می‌باشد (۷۸). پژوهشگران طی این روش، امکان استفاده از داروهای موجود، با کاربردی تازه بر علیه هدف جدید آزمایش می‌کنند. علاوه بر این، پیشگیری از دنگی به اقدامات مؤثر کنترل ناقل و مداخلات جامعه‌محور برای کاهش خطر انتقال دنگی ویروس متکی است.

تشکر و قدردانی:

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

نوین برای مقابله با تب دنگی در حال بررسی هستند (۵۴). مطالعات نشان داده‌اند که آلودگی پشه‌های آئدس به ولایا می‌تواند توانایی این حشرات در انتقال ویروس‌هایی مانند دنگی را کاهش دهد (۵۵). با راهسازی پشه‌های آلوده به ولایا در محیط، چرخه انتقال ویروس از طریق پدیده‌ای به نام ناسازگاری سیتوپلاسمی، مختل می‌شود. در این فرآیند، پشه‌های نر آلوده به ولایا با پشه‌های ماده غیرآلوده جفت‌گیری کرده و تخم‌های غیرقابل زیست تولید می‌کنند، که در نهایت باعث کاهش جمعیت پشه‌ها می‌شود (۵۵-۵۷). یکی از موفقیت‌های این روش، معرفی سویه wMel از ولایا به جمعیت‌های پشه‌های *Aedes aegypti* در استرالیا است که کاهش چشمگیری در توانایی انتقال ویروس دنگی نشان داده است (۵۸-۶۱).

واکسن‌های دنگی

واکسن دنگ واکسینا، که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده در سال ۲۰۱۹ تأیید شد، برای افراد ۹ تا ۴۵ ساله با سابقه عفونت قبلی تب دنگی توصیه می‌شود. این واکسن اثربخشی کلی حدود ۶۰ درصد نشان داده است اما به دلیل افزایش خطر دنگی شدید در افرادی که سابقه عفونت ندارند، محدودیت‌هایی در استفاده دارد (۶۲-۶۴). واکسن TAK-۰۰۳ که توسط سازمان جهانی بهداشت توصیه شده و در چندین کشور تأیید شده است، نتایج موفق‌تری در مطالعات بالینی داشته است (۶۵). این واکسن با اثربخشی ۶۱.۲ درصد در برابر دنگی علامت‌دار، ۸۴ درصد در پیشگیری از بستری شدن، و ۷۰ درصد در پیشگیری از تب هموزائیک دنگی، نتایج قابل توجهی ارائه داده است. هر دو واکسن از نوع زنده ضعیف‌شده هستند و از سویه‌های ویروسی تضعیف‌شده برای تحریک سیستم ایمنی استفاده می‌کنند (۶۶-۶۸). تحقیقات آینده باید بر گسترش پوشش جغرافیایی کارآزمایی‌های بالینی، به‌ویژه برای واکسن‌هایی مانند Butantan-DV، تمرکز کند تا عملکرد آن‌ها در مناطق مختلف آندمیک دنگی ارزیابی شود (۶۷). علاوه بر این، استفاده از فناوری‌های جدید مانند طراحی واکسن‌های مبتنی بر ویروس‌های ناقل و ذرات شبه ویروس^۱ می‌تواند به بهبود طراحی و اثربخشی واکسن‌ها کمک کند. درک بهتر پاتوژن تب دنگی و واکنش‌های ایمنی بدن نقشی کلیدی در توسعه واکسن‌های مؤثر و ایمن دارد (۶۸، ۶۹).

فناوری‌های دیگر

فناوری‌های جدید، مانند درمان با سلول‌های بنیادی و بایوسنسورهای پوشیدنی، نتایج امیدوارکننده‌ای در تشخیص و درمان تب دنگی نشان داده‌اند (۷۰، ۷۱). درمان با سلول‌های بنیادی پتانسیل کاهش عوارض مرتبط با دنگی را دارد، زیرا التهاب را کاهش داده و ترمیم بافت را تقویت می‌کند، همان‌طور که در مدل‌های موش آلوده به دنگی مشاهده شده است (۷۱). فناوری‌های نوآورانه، مانند بایوسنسورهای پوشیدنی، امکان تشخیص زودهنگام تب دنگی و نظارت به موقع بر علائم و عوارض آن را فراهم می‌کنند، که این امر مداخله به‌موقع و بهبود مدیریت بیماران را تسهیل می‌کند (۷۲).

اهمیت تب دنگی در سیستم‌های نظامی:

تب دنگی یکی از چالش‌های جدی برای نیروهای 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, McCada 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, Tannisupapong 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. Kalayanaroj 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, Screaton G, Wills B. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. *Nature reviews cardiology*. 2014;11(6):335-45.
33. Ranjit S, Kisson 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, Chotpitayasunondh 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-Tabora 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, Kowalczyk 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.