

بیماری تب دنگی: تشخیص، درمان و راهکارهای کنترل آن

زهرا مردشتی^۱، مهدی زین الدینی^{۲*}، سمانه فتح‌اللهی ارانی^۱، محمد شوشتری^۳

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی مولکولی، مرکز تحقیقات علوم و فناوری زیستی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران، ایران.

۲- دکترای تخصصی بیوشیمی، دانشیار، مرکز تحقیقات علوم و فناوری زیستی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران، ایران.

۳- دکترای تخصصی ویروس‌شناسی، گروه ویروس‌شناسی پزشکی، انستیتو پاستور، تهران، ایران

*صندوق پستی ۱۵۸۷۵-۱۷۷۴، تهران، ایران

zeinoddini52@mut.ac.ir

دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۰۶

پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۷

چکیده

از سال ۲۰۱۲، بیماری دنگی به‌عنوان یکی از بیماری‌های ویروسی مهم منتقله توسط بندپایان مورد توجه قرار گرفت و به یکی از عمده‌ترین مشکلات بهداشتی در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری جهان تبدیل شد. این ویروس دارای چهار سروتیپ است و از طریق پشه آئدس منتقل می‌شود. هدف از این پژوهش، بررسی روش‌های تشخیص، درمان و راهکارهای کنترل بیماری دنگی است. روش انجام این مطالعه براساس رصد و تفسیر اطلاعات حاصل از مقالات و کتب علمی مربوطه بوده است. این مطالعه در بهار و تابستان ۱۴۰۳ با بررسی کلیدواژه‌هایی همچون protection, chemical control, dengue vaccine, detection, Aedes Aegypti, Dengue virus در موتورهای جستجوی WHO, PubMed, Google و NCBI انجام شده است. برای تشخیص ویروس دنگی اغلب از روش‌های مولکولی (ریل تایم PCR) و ایمنی‌سنجی استفاده می‌شود. برای پیشگیری از بیماری نیز کنترل چرخه زندگی پشه آئدس و استفاده از واکسن چهار ظرفیتی زنده و تخفیف حدت یافته Dengvaxia و TAK-003 توصیه شده است. درمان بالینی این بیماری با استفاده از سرم درمانی و استفاده از مایعات انجام می‌شود. در نهایت روش‌های کنترل شیمیایی و زیستی پشه آئدس نیز به‌عنوان راهکارهای مقابله با این بیماری توصیه شده است. در این مقاله مروری ضمن تشریح ویژگی‌های اختصاصی ویروس دنگی، روش‌های تشخیصی و درمانی این بیماری مورد بررسی علمی قرار گرفته است و همچنین نحوه پیشگیری و روند کنترل این بیماری ارائه می‌شود.

کلید واژگان: ویروس دنگی، پشه آئدس، واکسن، شناسایی، درمان، کنترل.

۱-مقدمه

ویروس دنگی (DENV)^۱ از خانواده فلاوی ویریده، عمدتاً توسط پشه ماده آئدس (*Aedes aegyptus*) گسترش می‌یابد، که اغلب در محیط شهری زندگی می‌کند. اولین مورد اثبات شده از ویروس دنگی در سال ۱۷۸۰ در شهر فیلادلفیا آمریکا گزارش شد. هنگامی که یک پشه غیر آلوده یک فرد آلوده به ویروس را نیش می‌زند، دوره کمون بین ۴ تا ۱۰ روز درون بدن پشه طول می‌کشد. پس از دوره کمون، ناقل می‌تواند ویروس را تا پایان عمر خود منتقل کند. این بیماری در سال ۲۰۱۲ مهمترین بیماری منتقله توسط بندپایان (آربوویروس)^۲ معرفی شد و در فهرست تهدیدات سلامت انسان‌های ساکن در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری قرار گرفت. در سال‌های اخیر، به‌ویژه پس از دهه ۱۹۹۰، بیماری دنگی به‌عنوان یکی از تهدیدات جدی سلامت عمومی در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری معرفی شده است. سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۱۹۹۷، دنگی را به‌عنوان یک بیماری با پتانسیل شیوع بالا و به‌عنوان یک مشکل بهداشتی جهانی شناسایی کرد. همچنین، در سال‌های بعد، با افزایش موارد شدید و مرگ‌ومیر ناشی از دنگی، این بیماری بیشتر در فهرست تهدیدات سلامت عمومی قرار گرفت. با توجه به تغییرات اقلیمی، رشد سریع شهرنشینی، و افزایش تبادل جهانی، انتظار می‌رود که دنگی همچنان به عنوان یکی از چالش‌های اصلی بهداشتی در سطح جهانی باقی بماند. همچنین، انتقال این پاتوژن، سریع‌ترین انتقال ویروسی توسط بندپایان می‌باشد و بیشتر از سایر پاتوژن‌های وابسته به حشرات، می‌تواند انسان‌ها را درگیر کند [۱،۲]. ژنوم این ویروس علاوه بر انتقال توسط پشه، می‌تواند ضمن شیردهی و یا تماس با خون آلوده نیز منتقل شود. با آنکه عموماً علائم این بیماری زود بروز پیدا می‌کند اما در مراحل اولیه بیماری، تشخیص اینکه فرد به تب

دنگی دچار شده است یا آنفولانزا، دشوار می‌باشد. این بیماری می‌تواند طی ۱۲ الی ۱۴ روز منجر به مرگ فرد مبتلا شود [۳-۵]. میزان ابتلا به این بیماری طی ۵۰ سال گذشته تقریباً ۳۰ برابر افزایش یافته و کشورهای کامبوج، مالزی، فیلیپین و ویتنام بیشترین میزان مرگ‌ومیر ناشی از این ویروس را گزارش کرده‌اند. شایان ذکر است اکثر همه گیری‌های ویروس دنگی در فصول گرم و بارانی به وقوع پیوسته است. برزیل یکی از آسیب پذیرترین کشورها در برابر پشه آئدس و همه‌گیر شدن ویروس دنگی می‌باشد که در سال ۲۰۰۸ ویروس دنگی وضعیت وخیمی در این کشور ایجاد کرد. برای حل این بحران دولت برزیل به همراه ارتش این کشور پروژه کنترل وکتور را آغاز کردند. علاوه بر صرف هزینه بالا برای این پروژه، در سال ۲۰۱۰ حدود یک میلیون و دویست هزار نفر جان خود را از دست دادند [۶،۷]. پشه آئدس ناقل تعدادی از پاتوژن‌های انسانی است که به‌واسطه نیش زدن و انتقال میکروب به خون فرد تکثیر می‌شود. مهمترین این پاتوژن‌ها ویروس تب زرد، ویروس دنگی و ویروس زیکا می‌باشد. تغییرات اجتماعی از قبیل افزایش جمعیت و تغییرات اقلیمی مانند افزایش دمای کره زمین عواملی هستند که در دهه اخیر باعث افزایش تعداد ناقلین ویروس دنگی از جمله پشه آئدس در سراسر جهان شده‌اند. این افزایش نشان می‌دهد در آینده‌ای نزدیک، ویروس دنگی به یکی از مهم‌ترین تهدیدات سلامت تبدیل خواهد شد. شیوع این بیماری در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری فراتر از حد انتظار رفته و تقریباً تمام مناطق جهان را تحت تاثیر قرار داده است. بیشترین آمار جهانی ابتلا به این ویروس در سال ۲۰۱۹ ثبت شد [۸،۹]. ویروس دنگی سالانه حدود ۱۰ تا ۲۰ هزار نفر را در سراسر جهان به کام مرگ می‌کشد. آمار دقیقی از تعداد مبتلایان به این بیماری در دسترس نیست، زیرا بسیاری از مبتلایان علائم خفیفی دارند یا هیچ علائمی نشان نمی‌دهند. این افراد می‌توانند ناقل ویروس

^۱ Dengue virus^۲ Arbovirus

باشند و بدون آگاهی، آن را به دیگران منتقل کنند. علاوه بر این، دارویی که اثربخشی قابل توجهی در درمان تب دنگی نشان داده باشد، هنوز موفق به دریافت مجوزهای لازم نشده است [۳، ۱۰].

تاکنون روش‌های کنترلی فعلی مانند استفاده از پشه‌کش‌ها و مواد شیمیایی و روش‌های پیشگیری با واکسن‌های موجود برای این پاتوژن، کارآمدی قابل قبولی نداشته‌اند و توسعه راهکارهای فناورانه در این زمینه‌ها به شدت احساس می‌شود. با مطرح شدن فناوری ویرایش ژنی مبتنی بر کریسپر و به‌کارگیری آن همراه ژن درایوها^۱، نتایج امیدوارکننده‌ای در جهت کنترل پشه‌های آنوفل به دست آمده است و محققین را بر آن داشته تا با ارتقا این سیستم ویرایشی، تغییرات گسترده و دائمی در جهت از بین بردن توانایی حمل پاتوژن در پشه‌های آندس اعمال کنند. علاوه بر این، راهکار دیگر برای پیشگیری از بیماری، تولید واکسن‌های چندظرفیتی برای پوشش دادن هر چهار سروتایپ ویروس دنگی می‌باشد. در دهه‌ی اخیر پیشرفت‌های فراوانی در این زمینه رخ داده است و تعداد واکسن‌های موجود در مراحل کارآزمایی بالینی رو به افزایش می‌باشد [۱۰، ۱۱]. پس از همه‌گیری سال ۱۹۸۸، ویروس دنگی، هر ۳ الی ۵ سال مجدداً در جنوب آسیا شایع می‌شود، همین امر نیاز مبرم به ابداع تکنیک‌های تشخیصی سریع را برجسته‌تر می‌کند. روش‌های تشخیصی قابل اعتماد برای ردیابی ویروس دنگی، RT-PCR و آزمون‌های سرولوژیکی مانند الایزا می‌باشند که می‌توانند نتایج را با دقت مناسبی ارائه دهند. اما نقص این روش‌های متداول، پرهزینه بودن، وابستگی به ابزارهای پیشرفته و افراد آموزش دیده می‌باشد. همچنین، ویروس تب دنگی شباهت بالایی با ویروس تب زرد دارد، این نوع از تشخیص‌های مرسوم ممکن است در تفکیک این دو بیماری دچار اشتباه شود. بنابراین، رسیدن به تکنیک‌های

تشخیصی POC^۲ یکی از اولویت‌ها در برنامه مقابله با ویروس دنگی در سراسر جهان می‌باشد [۱۲]. علیرغم میزان بالای مرگ‌ومیر ناشی از ویروس دنگی، اما درمان‌های پیشرفته، واکسن‌های ابداع شده و روش‌های تشخیصی مرتبط با این ویروس به کندی توسعه پیدا می‌کنند [۴].

ویروس دنگی دارای چهار سروتایپ آنتی‌ژنی شناخته شده و مشخص است که همگی به خانواده فلاوی ویریده تعلق داشته و توسط پشه‌های گونه‌ی آندس منتقل می‌شود. ژنوم ویروس دنگی از یک RNA تک رشته‌ای مثبت به طول حدود ۱۱ کیلوباز تشکیل شده است که به صورت یک ORF^۳ ترجمه شده و پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری ویروس را کد می‌کند (شکل ۱- B). هر کدام از سروتایپ‌های ویروس دنگی (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) می‌تواند باعث عفونت و بیماری‌زایی در انسان شود. تظاهر بیماری تب دنگی می‌تواند به صورت تب خونریزی دهنده (DHF^۴)، سندرم شوک دنگی (DSS^۵) یا حتی مرگ باشد (شکل ۱- C). وقوع DHF و DSS وابستگی نزدیکی با ابتلای مجدد فرد به سروتایپ متفاوتی از سروتایپ اولیه دارد. عفونت با یک سروتایپ ضمن این که ایمنی حفاظتی در برابر عفونت با سروتایپ دوم ایجاد نمی‌کند، می‌تواند به دلیل پدیده‌ای به نام تقویت وابسته به آنتی‌بادی (ADE^۶) منجر به تقویت عفونت ثانویه توسط سروتایپ متفاوت شود [۱۳، ۱]. در حال حاضر، ویروس تب دنگ یکی از مهم‌ترین آربوویروس‌هایی است که باعث مرگ و بیماری در انسان می‌شود.

^۲ Point-of-care diagnostics

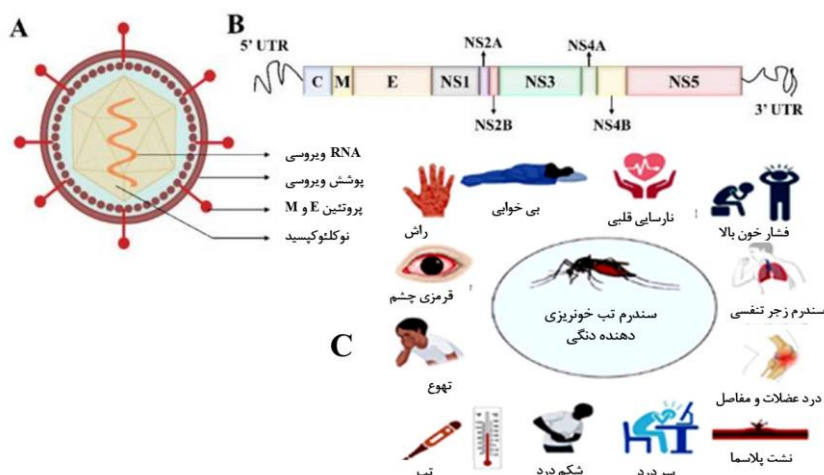
^۳ Open Reading Frame

^۴ Dengue hemorrhagic fever

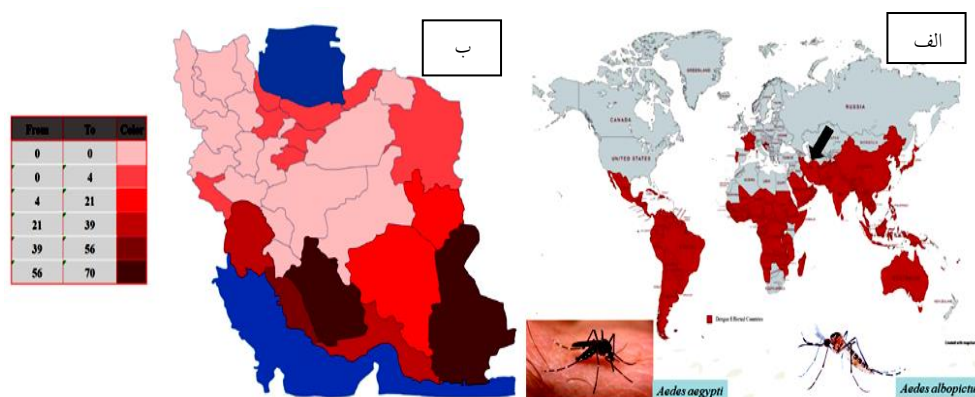
^۵ Dengue shock syndrome

^۶ Antibody dependent enhancement

^۱ Gene Drives



شکل ۱ (A) ساختار ویروئید پوشش‌دار ویروس دنگی، (B) ساختار ژنوم و RNA تک رشته‌ای ویروس دنگی، (C) تظاهرات بیماری تب دنگی، شامل راش، قرمزی چشم، تهوع، تب، شکم درد، سر درد، درد عضلات و مفاصل، نشت پلاسما، سندرم زجر تنفسی، سندرم تب خونریزی دهنده دنگی، فشار خون بالا، نارسایی قلبی، بیخوابی [۱۳].



شکل ۲ الف) کشورهای درگیر در بیماری تب دنگی. مناطقی از اقیانوسیه، جنوب آسیا، آمریکای لاتین و آفریقا، بیشترین بیماری را نشان می‌دهند. ب) تصویری از همه‌گیری بیماری تب دنگی در ایران و نقشه موارد تایید شده با الیزا بین سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۲۴ [۱۴، ۱].

خطر شیوع ویروس دنگی قرار دارند. در سال‌های اخیر، پشه‌های آندس، به‌ویژه پشه (*Aedes aegypti*)، که یکی از مهم‌ترین ناقل‌های ویروس دنگی است، در جنوب ایران شناسایی شده است. این پشه به‌دلیل توانایی بالای خود در انتقال ویروس‌های مختلف از جمله دنگی، زیکا و چیکونگونیا، خطر بالقوه‌ای برای مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری محسوب می‌شود. با توجه به افزایش تعداد

طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)^۱، سالانه حدود ۳۹۰ میلیون نفر به ویروس دنگی مبتلا می‌شوند که از این تعداد، حدود ۹۶ میلیون نفر علائم بالینی دارند. مناطق جنوب شرقی آسیا، آمریکای لاتین و آفریقا بیشترین موارد ابتلا را گزارش می‌دهند. علاوه بر مناطق ذکر شده، کشورهای دیگری نظیر ایران نیز در معرض

^۱ World Health Organization

موارد مشاهده شده از این پشه در استان‌های جنوبی ایران، نیاز به اقدامات پیشگیرانه و نظارتی بیش از پیش احساس می‌شود. همچنین، گونه *Aedes albopictus*، در برخی مناطق ایران مانند استان‌های گیلان و مازندران مشاهده شده است (شکل ۲). با توجه به تغییرات اقلیمی و افزایش دما، شرایط برای گسترش این پشه‌ها و انتقال ویروس دنگی در ایران مهیا شده است. مطالعات نشان می‌دهند که در صورت عدم کنترل مناسب، ایران و سایر کشورهای هم‌جوار ممکن است با شیوع گسترده‌تری از این بیماری مواجه شوند [۱۴، ۱]. در این مقاله مروری تلاش شده است که ضمن بررسی روش‌های تشخیصی و درمانی بیماری تب دنگی، راهکارهای پیشگیری و مقابله با این بیماری نیز بررسی شود.

۲- مواد و روش‌ها

روش انجام این مطالعه براساس رصد و تفسیر اطلاعات حاصل از مقالات و کتب علمی مربوطه بوده است. این مطالعه در بهار و تابستان ۱۴۰۳ با بررسی کلیدواژه‌هایی همچون detection, protection, chemical control، dengue vaccine، Aedes Aegypti، Dengue virus و جستجوی NCBI Google، PubMed، WHO انجام شده است.

۳- یافته‌ها

۳-۱ روش‌های تشخیص ویروس

در حال حاضر، با توجه به احتمال طغیان بیماری تب دنگی، تلاش برای کنترل و تشخیص زود هنگام این عفونت، به یک موضوع بهداشت عمومی و جهانی تبدیل شده است. به دلیل اهمیت بالینی تشخیص این ویروس، در این بخش تلاش شده است مروری بر تمام روش‌هایی که می‌تواند راهبردهای تشخیصی جدید را ارائه و توسعه دهد، انجام شود. رسیدن به یک روش تشخیصی سریع یکی از اولویت‌ها در برنامه‌های مقابله با ویروس دنگی می‌باشد. روش‌هایی که ضمن داشتن سرعت تشخیصی

بالا با حساسیت و اختصاصیت ایده‌آل، مقرون به صرفه بوده و قابلیت استفاده‌های میدانی را دارا باشند، که به اصطلاح روش‌های POC نامیده می‌شوند. متداول‌ترین تکنیک تشخیصی این پاتوژن در سال‌های اخیر تکنیک های مبتنی بر سنجش آنتی‌ژن می‌باشد که به دلیل پایین بودن سطح آنتی‌ژن‌ها در مراحل اولیه بیماری حساسیت پایینی دارد و ممکن است در تفکیک ویروس دنگی با ویروس‌های مشابه دچار اشتباه شود؛ از همین رو روش های مولکولی مانند RT-PCR برای ردیابی این ویروس توصیه شده است. بزرگ‌ترین معایب RT-PCR هزینه‌های بالای آن، نرخ مثبت کاذب بالا، زمان طولانی فرایند تشخیص و نیاز به تجهیزات پیچیده است که این روش را تا حدودی چالش برانگیز می‌کند [۴، ۵]. از سوی دیگر، حسگرهای زیستی نوری، الکتروشیمی، میکروفلئودیک و مبتنی بر الایزا، رویکردهای اصلی هستند که برای تشخیص مارکرهای زیستی و سروتایپ‌های مختلف ویروس دنگی توسعه یافته‌اند. تلاش‌ها در جهت کوچک سازی این روش‌ها، افق‌هایی را برای توسعه حسگرهای زیستی تجاری برای تشخیص زودهنگام عفونت ویروس دنگی باز می‌کند [۱۷-۱۵]. در ادامه روش‌های تشخیص ویروس دنگی، شامل آزمون‌های سرولوژیک (آزمون‌های مبتنی بر IgM، IgG، آزمون‌های نسبت IgM/IgG، آزمون مهار هم‌آگلوتیناسیون، آزمون ختنی سازی کاهش پلاک و آزمون مبتنی بر NS1)، آزمون‌های مولکولی (مبتنی بر PCR و تکثیرهای هم دما)، حسگرهای زیستی در بالین یا POC (حسگرهای تشدید پلاسمون سطحی و کیت‌های نواری) و آزمون‌های مبتنی بر فناوری کریسپر، شرح داده می‌شوند و سپس به راهکارهایی برای پیشگیری، درمان و کنترل بیماری تب دنگی پرداخته می‌شود.

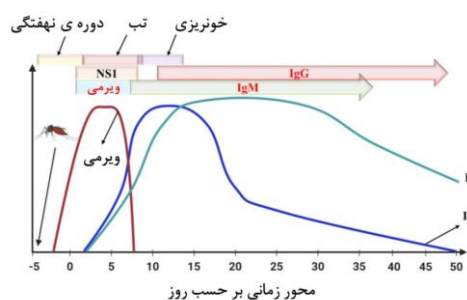
۳-۱-۱ آزمون‌های سرولوژیک

آزمون‌های سرولوژیکی به دلیل سادگی روش و هزینه پایین در مقایسه با آزمون‌های مولکولی یا آزمون‌های

چهار برابری آنتی‌بادی‌های IgG اغلب به عفونت اخیر نسبت داده می‌شود. آزمایش‌های مبتنی بر IgG را می‌توان برای تعیین عفونت‌های قبلی یا فعلی استفاده کرد. برخی شرکت‌های تجاری آزمون‌های الایزا مبتنی بر IgG را تجاری کرده‌اند [۱۵، ۱۶].

۳-۱-۱-۳ آزمون‌های نسبت IgM/IgG

آزمون نسبت IgM/IgG اغلب آزمایش بین اولین بار و عفونت‌های بعدی را تمییز و شناسایی می‌کند. چگالی نوری (OD)^۴ در هر دو آزمون الایزا مبتنی بر IgM و IgG اندازه‌گیری می‌شود. نسبت بیشتر از ۱/۳۲ به عنوان عفونت اولیه در نظر گرفته می‌شود، در حالی که نسبت کمتر از ۱/۳۲ عفونت ثانویه در نظر گرفته می‌شود [۱۷].



شکل ۳ پاسخ ایمنی بدن انسان در برابر اولین تهاجم ویروس دنگی. طی حدود پنج روز اول پس از نیش پشه، پدیده ویرمی در خون مشاهده می‌شود. در پاسخ اولیه به آنتی‌ژن، مقدار بالایی از IgM در خون تولید می‌شود و بعد از چند روز تیترا بالایی از IgG مشاهده می‌شود [۱۳].

۴-۱-۱-۳ آزمون مهار هم‌آگلوتیناسیون (°HI)

آزمون مهار هم‌آگلوتیناسیون یک آزمون استاندارد برای تمایز عفونت اولیه و عفونت‌های بعدی DENV است، اما نمی‌تواند به طور واضح عفونت اولیه را تشخیص دهد. گلبول‌های قرمز به دلیل وجود آنتی‌ژن ویروسی آگلوتینه می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ضد دنگی می‌توانند از آگلوتیناسیون جلوگیری کرده و یک روش مهار برای

مبتنی بر کشت، بیشترین کاربرد را برای تشخیص ویروس دنگی دارد. حضور آنتی‌بادی IgG^۱ می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی برای ویروس دنگی در نظر گرفته شود. سطح IgG در بدن انسان پس از عفونت اولیه باقی می‌ماند. این امر می‌تواند به عنوان نتایج غیرقطعی برای عفونت ثانویه و مثبت کاذب در افراد مبتلا به عفونت یا ایمن‌سازی علیه سایر فلاوی ویروس‌ها در نظر گرفته شود. در زیر آزمون‌های سرولوژیک در تشخیص ویروس دنگی ارائه شده است [۱۸].

۳-۱-۱-۳ آزمون‌های مبتنی بر IgM

در اغلب موارد پنج روز پس از نیش پشه و ایجاد پدیده ویرمی^۲ (افزایش غلظت ویروس در خون) و شروع عفونت و بروز علائم بیماری، آنتی‌بادی‌های IgM^۳ تولید و به مدت ۱۲ هفته در بدن بیمار باقی می‌ماند. مشکل اصلی در سامانه‌هایی که آنتی‌بادی‌های دنگی را تشخیص می‌دهد، این است که نمونه‌ها پیش از دوره پنج روزه جمع‌آوری می‌شود (شکل ۳). در اولین عفونت‌های دنگی، پاسخ آنتی‌بادی IgM بالاتری مشاهده می‌شود، در حالی که در عفونت‌های ثانویه، پاسخ آنتی‌بادی IgG بالاتر است. یک آزمون الایزا مبتنی بر IgM تحت عنوان MAC-ELISA برای اولین بار توسط موسسه تحقیقات علوم پزشکی نیروهای مسلح آمریکا طراحی و ساخته شد که می‌تواند برای تشخیص آنتی‌بادی‌های IgM در تب دنگی استفاده شود. در این سنجش پروتئین‌های پوشش ویروس دنگی (Envelope) برای چهار سروتایپ آن قابل ارزیابی و شناسایی است. اما تشخیص آنتی‌بادی IgM برای تعیین سروتایپ‌های ویروس دنگی مفید نیست [۱۳، ۱۶].

۳-۱-۱-۳ آزمایش‌های مبتنی بر IgG

آنتی‌بادی IgG بعد از IgM تولید می‌شود و IgG می‌تواند برای مدت طولانی‌تری باقی بماند (شکل ۳). افزایش

^۴ Optical density

^۵ Hemagglutination inhibition test

^۱ Immunoglobulin G

^۲ Viremia

^۳ Immunoglobulin M

یک نشانگر زیستی ضروری برای تشخیص عفونت فلاوی ویروس در مراحل اولیه در نظر گرفته می‌شود. آزمون‌های NS1 به‌ویژه در تشخیص بالینی مهم است، زیرا می‌تواند فاز حاد DENV را تشخیص دهد و NS1 مدت زمان طولانی‌تر نسبت به ویرمی در خون باقی می‌ماند. طبق نظر CDC^۳ آمریکا، آزمایش‌های مبتنی بر NS1 نتایج مشابه آزمایش‌های مولکولی را در هفته اول عفونت نشان می‌دهد. در حال حاضر، یک آزمون NS1 مورد تایید FDA^۴ در آمریکا تحت عنوان DENV Detect NS1 ELISA وجود دارد، که نتایج کیفی را ارائه می‌کند [۱۵].

۳-۲-۱ آزمون‌های مولکولی (وابسته به ژنوم)

۳-۲-۱-۱ آزمون مبتنی بر PCR

این آزمون رایج‌ترین آزمون شناسایی DENV است که به دلیل حساسیت بالا به‌عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص DENV در مراحل اولیه عفونت در نظر گرفته می‌شود. در RT-PCR، RNA ویروسی در ابتدا از نمونه های مختلف از جمله پلاسما، خون، ادرار و سرم استخراج می‌شود. سپس، RNA ویروسی به cDNA رونویسی می‌شود و به دنبال آن تکثیر ژنوم با مواد فلورسانس، توسط دستگاه‌های مرتبط خوانده می‌شود. امروزه اکثر پلتفرم‌های مبتنی بر RT-PCR توسعه یافته‌اند و اغلب می‌توانند همه سروتایپ‌ها را شناسایی کنند. این روش بسیار حساس است و هیچ واکنش متقاطع را نشان نمی‌دهد. با این حال، انجام PCR و تفسیر نتایج آن به کارکنان ماهر و امکانات آزمایشگاهی ویژه نیاز دارد [۱۶].

۳-۲-۱-۲ آزمون‌های مبتنی بر تکثیرهای هم دما

شکل دیگری از تشخیص مولکولی، تکثیر هم دمای RNA ژنومی DENV است که در این فرایند، تکثیر تنها به یک دما نیاز دارد. با توجه به اینکه در مناطق روستایی، دسترسی به آزمایشات مبتنی بر PCR ممکن است امکان

این آزمون باشد. پاسخ به عفونت اولیه معمولاً دارای سطوح پایین آنتی‌بادی است، در حالی که عفونت‌های ثانویه دارای تیتراژ آنتی‌بادی بالایی هستند که معمولاً بیش از ۱:۱۲۸۰ است. مقادیر کمتر از ۱:۱۲۸۰ معمولاً به‌عنوان عفونت اولیه تفسیر می‌شوند. انجام آزمون الایزا IgG بسیار ساده‌تر از آزمون HI بوده و آزمون IgG بسیار قابل اعتمادتر است. آزمون HI همچنین نمی‌تواند بین سایر فلاوی ویروس‌ها تمایز قائل شود. اما انجام آزمون HI آسان‌تر از آزمون خنثی‌سازی کاهش پلاک (PRNT)^۱ است، زیرا کشت ویروسی برای HI لازم نیست [۱۳، ۱۵].

۳-۱-۱-۵ تست خنثی‌سازی کاهش پلاک

آزمون PRNT امکان شناسایی دقیق منبع عفونت را در افراد IgM مثبت با شناسایی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، فراهم می‌کند. سنجش PRNT برای اولین بار در سال ۱۹۶۷ توسعه یافت و روش استاندارد طلایی برای آزمون ایمنی‌زایی واکسن‌های مورد تایید WHO در نظر گرفته می‌شود. براساس این آزمون یک آنتی‌بادی خاص توانایی خنثی کردن ویروس را دارد. هنگامی که ویروس خنثی می‌شود، پلاک‌ها نمی‌توانند تشکیل شود. بنابراین، در تئوری، اگر آنتی‌بادی ویروس را غیرفعال کند، پلاک‌ها تشکیل نمی‌شود. برای شروع آزمایش، سلول‌ها با محیط‌های نیمه جامد روی لوله آزمایش یا صفحه‌ای پوشانده می‌شود که اجازه انتشار ویروس را نمی‌دهد. نمونه سرم به‌صورت سریال رقیق شده و با مقدار استاندارد ویروس مخلوط می‌شود. پس از چند روز انکوباسیون، پلاک‌ها که حاصل لیز سلولی است، تشکیل می‌شوند. تاثیر خنثی سازی سرم در مهار عملکرد ویروس و عدم تشکیل پلاک، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد [۱۷-۱۵].

۳-۱-۱-۶ آزمون مبتنی بر NS1

آنتی‌ژن غیرساختاری ۱ (NS1)^۲ نقش مهمی در تکثیر DENV در سلول میزبان دارد. آنتی‌ژن تولید شده به‌عنوان

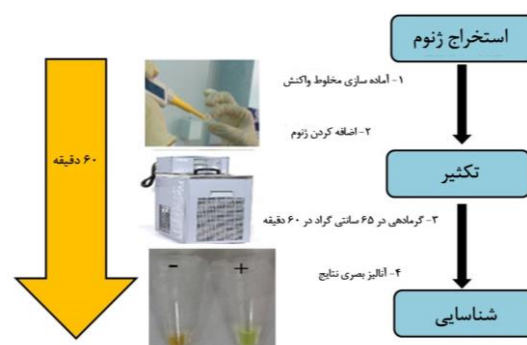
^۳ Centers for Disease Control and Prevention

^۴ Food and Drug Administration

^۱ Plaque Reduction Neutralization Test

^۲ Nonstructural 1

پذیر نباشد، آزمایش‌های مبتنی بر تکثیر هم‌دما که نیازی به دستگاه گران قیمت ترموسایکلر ندارد، کاربردی‌تر خواهد بود. اگرچه پلتفرم‌های متعددی در حال توسعه است که از روش تکثیر هم‌دما، مانند RT-LAMP، RT-NASBA و RPA استفاده می‌کنند، اما تاکنون، هیچ محصول هم‌دما مورد تایید CDC برای تشخیص DENV وجود ندارد. این تکنیک‌ها دارای مزایای بسیاری نظیر سرعت، مقرون به صرفه بودن، انجام واکنش در یک دما، حساسیت و اختصاصیت بالا می‌باشند. با این حال، در مورد استفاده از آنها در تشخیص‌های چندتایی و کمی سازی ویروسی، PCR نسبت به سنجش‌های مبتنی بر LAMP برتری دارد (شکل ۴) [۱۹].



شکل ۴ مراحل کلی انجام واکنش LAMP. تمام این فرایند در زمان ۶۰ دقیقه قابل انجام است که شامل استخراج ژنوم، تهیه مخلوط واکنش LAMP، گرما دهی در دما ۶۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ دقیقه و مشاهده نتایج به صورت چشمی و مبتنی بر ماده فلورسانس سایبرگرین است [۱۹].

۳-۱-۳ حسگرهای آزمون در بالین (POC)^۱

۳-۱-۳-۱ حسگرهای تشدید پلاسمون سطحی SPR

حسگر تشدید پلاسمون سطحی (SPR)^۲ یک روش تشخیص بلادرنگ است که برای حس کردن تغییرات ضریب شکست (RI)^۳ که در مجاورت سطح حسگر رخ می‌دهد، از نور پلاریزه استفاده می‌کند. SPR هنگامی که

یک تعامل یا واکنش زیست مولکولی بین آنتی‌ژن و آنتی بادی رخ می‌دهد، تغییرات در RI را شناسایی می‌کند. امروزه چندین حسگر مبتنی بر SPR برای تشخیص آنتی ژن NS1، آنتی‌بادی IgM و همچنین آنتی‌بادی IgG توسعه یافته‌اند. دستگاه سنجش مبتنی بر SPR می‌تواند آنتی‌ژن NS1 DENV را در نمونه‌های پلاسمای انسانی در عرض ۳۰ دقیقه شناسایی کند. اما این روش پرهزینه بوده و نیاز به تجهیزات خاص دارد. امروزه از روش SPR موضعی به نام LSPR^۴ برای شناسایی ویروس دنگی به صورت ساده و کم هزینه استفاده شده است. در این روش آنتی‌بادی اختصاصی DENV بر روی نانوذرات طلا (GNP)^۵، به رنگ قرمز) تثبیت شده و نانوبیوپروب اختصاصی ویروس ساخته می‌شود. در ادامه پلاسمون سطحی نانوذرات طلا با استفاده از نمک تغییر شیف داده و رنگ آن به بنفش متمایل می‌شود. زمانی که آنتی‌ژن ویروسی در مجاورت نانوبیوپروب قرار گیرد، آنتی‌بادی به سمت آنتی‌ژن متمایل شده و از سطح نانوبیوپروب جدا می‌شود که با حضور نمک، نانوذرها تجمع می‌یابند و رنگ آن به بنفش تغییر می‌کند. در صورت نبود آنتی‌ژن در مجاورت نانوبیوپروب، سطح نانوذرات طلا با پوششی از آنتی‌بادی باقی مانده و با افزودن نمک تغییر رنگ مشاهده نمی‌شود (شکل ۵). این روش کالریمتری بوده و بدون نیاز به تجهیزات خاص با چشم غیرمسلح نیز قابل استفاده است. امروزه از روش‌های سنجش ایمنی در خصوص شناسایی ویروس دنگی استفاده‌های بسیاری شده است. در جدول ۱ مقایسه این روش‌ها به همراه حد حساسیت به دست آمده در این تحقیقات نشان داده شده است [۲۰، ۲۱].

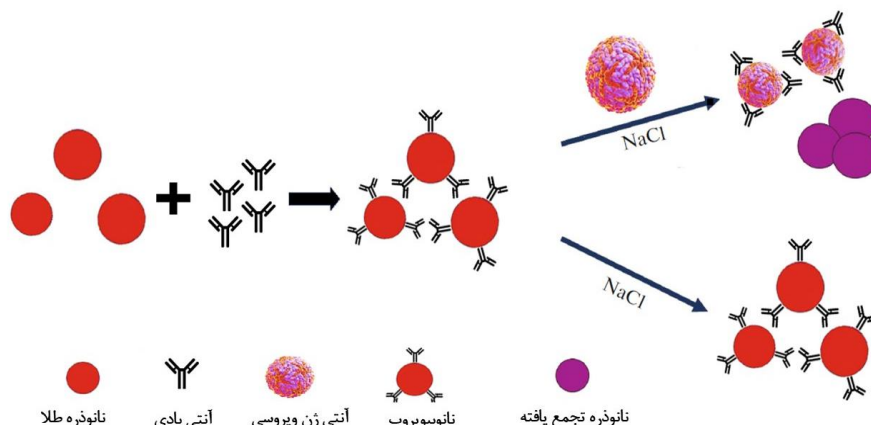
⁴ Localized Surface Plasmon Resonance

⁵ Gold nanoparticles

¹ Point-of-care testing

² Surface Plasmon Resonance (SPR) Sensors

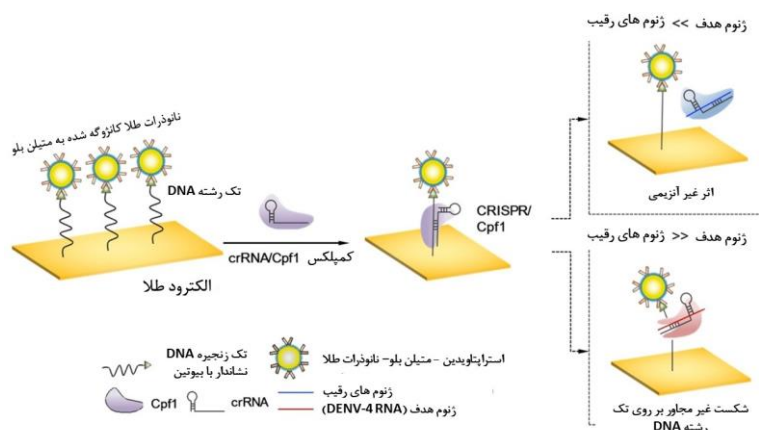
³ Refractive index



شکل ۵ تصویری از مکانیسم عمل نانوبیوسنسور در حضور و عدم حضور آنتی ژن ویروسی (DENV). در حضور ویروس، آنتی بادی از سطح نانوذرات طلا جدا شده و به ویروس متصل می شود که در نتیجه افزودن نمک (NaCl)، تجمع نانوذرات طلا و تغییر رنگ از قرمز به بنفش مشاهده می شود. ولی در عدم حضور ویروس، آنتی بادی ها بر روی سطح نانوذرات طلا باقی مانده و با افزودن نمک رنگ محلول قرمز باقی می ماند (شکل از منبع خاصی برداشته نشده و صرفاً برای این مقاله طراحی شده است).

جدول ۱ مقایسه روش های تشخیصی ویروس دنگی مبتنی بر روش های سنجش ایمنی [۱۷].

سال	LOD	محدوده تشخیصی	نمونه	مواد	آنالیت	نوع حسگر زیستی
۲۰۱۲	۰,۳۳ ng/ml	۱۰۰-۱ ng/ml	سرم	Gold film electrode	NS1	حسگر ایمنی
۲۰۱۳	۱,۵۴ M	-	-	Gold Nanoparticles	NS1	سنسور فیبر نوری LSPR
۲۰۱۳	۵,۲ ng/ml	-	سرم	Microspheres	NS1	حسگر ایمنی
۲۰۱۵	۳۰ ng/ml	۱,۰-۰,۰۱ µg/ml	Neat serum	Gold electrode	NS1	حسگر زیستی Impedimetric
۲۰۱۷	—	—	سرم	Gold film	DENV2Ag	حسگرهای زیستی SPR
۲۰۱۸	۱۵ ng/ml	۵۰۰-۱۵ ng/ml	پلازما	Indium tin oxide	NS1	حسگرهای زیستی FITC نوری
۲۰۱۸	۰,۳ ng/ml	۲۰۰-۱ ng/ml	Spiked serum	printed carbon -Screen electrodes	NS1	حسگر ایمنی
۲۰۱۹	۰,۰۵ µg/ml	۲-۰,۲۵ µg/mL	Spiked blood	ticles -Silver nanopar	NS1	حسگر زیستی LSPR
۲۰۲۱	۰,۰۴۸ ng/ml	۱۲۰-۰,۰۰۱ nM	Spiked serum	Quantum dots	NS1	حسگر ایمنی



شکل ۶ تشخیص ویروس دنگی توسط فناوری کریسپر. در این روش تشخیصی، ابتدا تک زنجیره DNA نشاندار با بیوتین بر روی الکترودهای طلا تثبیت می‌شود. سپس، نانوذرات طلا کانژوگه شده به متیلن بلو و استرپتاویدین، به آن متصل می‌شود و در نهایت در مجاورت کمپلکس کریسپری (با آنزیم Cas12) قرار می‌گیرد. در حضور ژنوم ویروسی (هدف) کمپلکس کریسپری (crRNA/ Cpf1) فعال شده و سبب برش زنجیره و کاهش سیگنال الکتروشیمیایی می‌شود. اما در حضور ژنوم‌های رقیب دیگر، کمپلکس کریسپری غیرفعال است و سیگنال الکتروشیمیایی حاصل از MB همچنان فعال عمل می‌کند [۵].

نیل غربی)، می‌تواند منجر به نتیجه مثبت کاذب در آزمایش‌های آنتی‌بادی شود [۲۲]. از کیت‌های نواری تجاری شده برای ویروس دنگی می‌توان به Bio-Rad MeriScreen Dengue IgG/IgM و NS1 Antigen Strip Combo Device اشاره کرد.

۳-۴ آزمون‌های تشخیصی مبتنی بر فناوری کریسپر

توسعه کاربردهای تشخیصی کریسپر به یکی از کاندیدهای اصلی در ابداع روش‌های تشخیصی POC تبدیل شده است. در حال حاضر استفاده مجزا از آنزیم‌های همراه با کریسپر (cas) در تشخیص، قدرت زیادی ندارد. بنابراین، معمولاً این پروتئین‌ها توسط تعدادی از روش‌های الکتروشیمیایی یا تکثیر تقویت می‌شوند. برای مثال ترکیب پروتئین cas13a به همراه الکترودها و با کمک برش‌های خارج از هدفی که این آنزیم کریسپری ایجاد می‌کند، سامانه‌ای راه‌اندازی می‌شود که می‌تواند بیماری دنگی را در مراحل اولیه آلوده سازی ردیابی کند [۱۲]. علاوه بر این، حسگر زیستی دیگری برای تشخیص زودهنگام ویروس دنگی توسعه یافته است که در آن به

از سوی دیگر سنجش جریان جانبی (LFA)^۱ آزمون‌های تشخیصی سریعی است که برای تشخیص ویروس دنگی، عمدتاً با شناسایی آنتی‌ژن NS1 یا آنتی‌بادی‌های IgM/IgG میزبان استفاده می‌شود. این آزمایش‌ها از طریق ایمنووکروماتوگرافی انجام می‌شود و نتایج را در عرض ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بدون نیاز به تجهیزات تخصصی ارائه می‌دهد. آزمون‌های آنتی‌ژن NS1 به‌ویژه در مرحله اولیه عفونت موثر است، در حالی‌که آزمایش‌های آنتی‌بادی نشان دهنده عفونت‌های اخیر یا گذشته است. حساسیت LFA ها می‌تواند بسیار متفاوت باشد. در مرحله حاد عفونت، آزمایش آنتی‌ژن NS1 عموماً حساسیت بالاتری دارد (از ۶۰ تا ۹۰ درصد). در حالی‌که، آزمون‌های IgM/IgG ممکن است حساسیت کمتری به‌ویژه در روزهای اولیه بیماری داشته باشد. LFA ها معمولاً ویژگی خوبی را نشان می‌دهند، به‌ویژه برای آزمایش‌های NS1، اما واکنش متقابل با سایر فلاوی ویروس‌ها (مانند زیکا،

^۱ Lateral flow assay

طور همزمان از پروتئین cas12a و cas13a برای تشخیص فوق حساس پاتوژن بهره گرفته شده است. این حسگر زیستی نتایج را توسط LFAها آشکار می‌سازد و علیرغم سرعت و دقت بالا قابلیت استفاده‌های میدانی و خارج از آزمایشگاه را نیز دارا می‌باشد [۴]. حسگر زیستی دیگر با cas12a و روش‌های الکتروشیمیایی حضور و عدم حضور پاتوژن هدف را ضمن فعل و انفعالات گزارشگرهای MB-AuNP تثبیت شده روی الکترودها با SH-ssDNA-biotin. در عرض ۳۰ دقیقه نمایان می‌کند (شکل ۶) [۵]. در این روش از متیلن بلو کانژوگه به نانوذرات طلا (MB-AuNP) به عنوان یک پروب الکتروشیمیایی استفاده شده که بدون تکثیر ژنوم، قابلیت شناسایی ژنوم ویروس دنگی را دارد.

۳-۲ روش‌های پیشگیری از بیماری

از آنجایی که، با روش‌های کنترل‌های سنتی، حتی با وجود محدود شدن نسبی پشه‌ها، افراد آلوده به ویروس می‌توانند پشه‌های سالم را درگیر آلودگی کنند، بنابراین، بهترین اقدام برای جلوگیری از آسیب رساندن پشه‌های ناقل به مردم، اجرای برنامه‌های واکسیناسیون جمعی است. تخمین زده می‌شود همه‌گیری تب دنگی تنها با واکسیناسیون پایان می‌گیرد. کنترل پراکنش پشه‌ها همزمان با واکسیناسیون می‌تواند شرایط ایده‌آلی برای محافظت یک جامعه در برابر خطر ابتلا به ویروس دنگی ایجاد کند [۱۱، ۹]. چهار سروتایپ از ویروس دنگی یعنی DENV1-DENV4 عوامل اصلی ایجاد بیماری در افراد به شمار می‌روند که ۶۵ تا ۷۰ درصد با یک دیگر همولوژی دارند. رسیدن به واکسن‌هایی که بتوانند افراد را به‌طور همزمان در برابر هر چهار نوع سروتایپ محافظت کنند، در دستور کار محققین قرار گرفته است [۲۰، ۲۳]. از سوی دیگر، این واکسن‌ها نباید وابسته به مواجهه قبلی افراد با این ویروس باشند و باید بتوانند همه افراد یک جامعه در هر رده سنی، با یا بدون سابقه قبلی تماس با پشه *Aedes* را

پوشش دهند [۳، ۱۰]. در سال‌های اخیر، تلاش‌های گسترده‌ای برای توسعه واکسن‌های مؤثر علیه این ویروس انجام شده است. در حال حاضر، دو واکسن مهم تایید شده دنگ واکسیا^۱ و تاکدا^۲ (TAK-003) برای تب دنگی وجود دارد. علاوه بر این، چندین پلتفرم دیگر نیز در مرحله تحقیق و توسعه قرار دارند [۲۷-۲۳].

واکسن دنگ واکسیا یا CYD-TDV^۳ پس از گذشت چند دهه اولین واکسن توسعه یافته برای مقابله با ویروس دنگی است که توانست مجوزهای لازم برای استفاده شدن در کشورهایی مانند مکزیک، تایلند، برزیل، کاستاریکا و السالوادور را دریافت کند. این واکسن در سال ۲۰۱۵ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا FDA^۴ و همچنین سازمان بهداشت جهانی (WHO) تایید شد. دنگ واکسیا یک واکسن نو ترکیب زنده ضعیف شده چهارگانه است. این واکسن از ویروس تب زرد 17D به عنوان پایه ژنتیکی استفاده می‌کند، که ژن‌های prM و E از چهار سروتایپ ویروس دنگی به آن اضافه شده است. از منظر اثربخشی، واکسن دنگ واکسیا که بر مبنای واکسن‌های تب زرد ساخته شده است، در ردیف واکسن‌های چهار ظرفیتی برای پوشش دادن هر چهار سروتایپ ویروس دنگی است. مطالعات نشان داده‌اند که واکسن در افرادی که قبلاً به دنگی مبتلا شده‌اند، اثربخشی بالاتری دارد و ممکن است در افرادی که هیچ سابقه ابتلا ندارند، خطر ابتلا به تب خونریزی‌دهنده دنگی را افزایش دهد. این واکسن محدودیت‌هایی نیز دارد، برای مثال اثربخشی واکسن دنگ واکسیا در کودکان زیر ۹ سال قابل قبول نیست. همین امر استفاده‌های بالینی از آن و مزایایی آن در بهبود روند سلامت عمومی را محدود می‌کند. به همین دلیل، با آنکه دنگ واکسیا مجوزهای لازم را دریافت کرده است اما به دلیل آنکه هنوز نتوانسته تا حد قابل قبولی علیه بیماری

^۱ Dengvaxia

^۲ Takeda Vaccines

^۳ Chimeric yellow fever-dengue-tetravalent dengue vaccine

^۴ Food and drug administration

واکنش موثر نشان دهد به عنوان یک واکسن ایده آل در اجتماع مقبولیت ندارد [۱۰، ۹].

TAK-003 که توسط شرکت تاکدا^۱ توسعه یافته است، یک واکسن نو ترکیب دیگر برای تب دنگی است. این واکسن در سال ۲۰۲۱ تایید و به تازگی وارد بازار شده است. تاکدا نیز یک واکسن زنده ضعیف شده چهارگانه است. این واکسن از ویروس دنگی سرو تایپ ۲ به عنوان پایه ژنتیکی استفاده می کند و ژن های ساختاری از سرو تایپ های DENV-1، DENV-3، و DENV-4 به آن اضافه شده اند. این واکسن نیز برای محافظت در برابر چهار سرو تایپ ویروس دنگی طراحی شده است. مطالعات نشان داده اند که این واکسن در افراد بین ۴ تا ۶۰ سال مؤثر است و می تواند خطر ابتلا به تمامی سرو تایپ های ویروس دنگی را کاهش دهد. برخلاف دنگ واکسیا، TAK-003 برای افرادی که سابقه ابتلا به ویروس دنگی ندارند نیز مناسب است.

همچنین، واکسن های NIAID (TV003/TV005) توسط موسسه ملی آلرژی و بیماری های عفونی آمریکا (NIAID)^۲ توسعه یافته است و در مراحل پیشرفته آزمایش های بالینی قرار دارند. این واکسن ها نتایج امیدوار کننده ای در مراحل اولیه آزمایش ها نشان داده اند و در حال ارزیابی های بیشتر است. واکسن های TV003/TV005 واکسن های زنده ضعیف شده چهارگانه هستند. این واکسن ها شامل ویروس های کامل از سرو تایپ های DENV-1، DENV-3، DENV-4 و یک ویروس کایمیریک DENV-2 هستند که ژن های prM و E از DENV-4 با ژن های مشابه از DENV-2 جایگزین شده اند. تفاوت بین TV003 و TV005 در دوز استفاده شده از جزء DENV-2 است، به طوری که، TV005 دارای دوز ده برابر بیشتر است تا ایمنی زایی بهتری داشته باشد (شکل ۷). در TV003 اعمال یک جهش در سرو تایپ

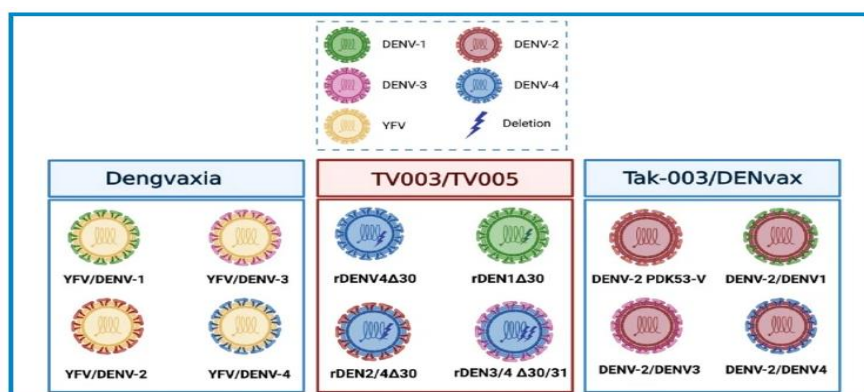
مورد نظر باعث تضعیف ویروس و تقویت انتشار آنتی بادی های خشی کننده فرد مبتلا می شود. نکات مثبت واکسن TV005 ایمنی زایی بالا در افراد مسن و پایداری نسبی واکسن می باشد. واکسن TAK-003 برای هر دو طیف کودکان و بزرگسالان قابل استفاده است و پس از دومین دوز دریافتی، مصونیت ایجاد شده تا ۳ سال گزارش شده است. طبق آزمایشات بالینی، هیچ عارضه جانبی خطرناکی در افرادی که تحت اثر این واکسن قرار گرفته اند، مشاهده نشده است. واکسن های DENVax و TV003/TV005 مثال هایی از واکسن های توسعه یافته برای مقابله با ویروس دنگی هستند که در حال حاضر وارد فاز سوم بالینی شده اند. واکسن DENVax واکسن چهار ظرفیتی دیگری است که از یک پلت فرم مبتنی بر DNA برای تحریک پاسخ ایمنی در برابر ویروس دنگی استفاده می کند. این واکسن می تواند هر چهار سرو تایپ ویروس را هدف قرار دهد. همچنین، دو واکسن Dengusil و Butantan-DV، واکسن زنده تضعیف شده چهار ظرفیتی دنگی هستند که در حال حاضر تحت آزمایشات بالینی قرار گرفته اند. هدف آنها ایجاد ایمنی در برابر هر چهار سرو تایپ ویروس دنگی است. نتایج اولیه اثر بخشی امیدوار کننده ای را نشان داده اند [۹، ۱۰].

مزیت ساخت واکسن با ویروس های غیر فعال شده نسبت به سایر اشکال واکسن ها، ایمنی زایی بالای آنها و عدم ایجاد تداخل در واکسن های چند ظرفیتی می باشد. یکی از واکسن های توسعه یافته در این دسته برای مقابله با ویروس دنگی، PIV نام دارد. واکسن DENV-1، در دسته ی DNA واکسن ها است و با وجود ایمنی زایی نسبتا پایین این دسته از واکسن ها، اما کارآزمایی های بالینی ضمن استفاده از روش الکتروپوریشن، آن را به عنوان گزینه ی مناسبی برای تشخیص ویروس دنگی اثبات کرده است. جدول ۲ خلاصه ای از واکسن های موجود برای ویروس دنگی را ارائه می دهد. البته، مهم ترین مشکل در

^۱ Takeda

^۲ National Institute of Allergy and Infectious Diseases

ساخت و توسعه واکسن‌های مرتبط با ویروس دنگی عدم وجود حیوانات مدل مناسب و پاسخ‌های ایمنی متفاوتی است که هر فرد در مواجهه با واکسن‌های تولید شده از خودش نشان می‌دهد [۱۰].



شکل ۷ مقایسه سه پلتفرم واکسن تب دنگی Dengvaxia، TV003/TV005، TAK-003/DENVax و تاثیر آن بر سروتایپ‌های مختلف ویروس [۲۳].

جدول ۲ واکسن‌های توسعه یافته در فاز بالینی برای مقابله با ویروس دنگی [۱۰].

نوع واکسن	نام واکسن / استراتژی	توسعه دهنده	فاز کارآزمایی بالینی
کایمرا ضعیف شده	CYD, Dengvaxia: پایه ژنتیکی از ویروس تب زرد 17D با peM و پروتئین E از DENV-1-4 کایمر شده است.	Pasteur-Sanofi	دارای مجوز، ارزیابی پس از مجوز در حال انجام است.
واکسن ضعیف شده	TV003/TV005: حذف ۳۰ نوکلئوتید از 5' UTR در DENV3، DENV1 و یک DENV4-DENV2 کایمریک	US NTH	فاز ۳
کایمرا ضعیف شده	DENVax: از DENV-2 PDK-53 به عنوان پایه استفاده می‌کند و با سروتیپ‌های دیگر prM و Enf جایگزین شده است.	US CDC/laviragen/Takeda	فاز ۳
ویروس غیرفعال	Parified formalin inactivated virus (PIV) فرموله شده با ادجوانت	WRAIR/GSK	فاز ۱
DNA واکسن	DENV1 prME یک ظرفیتی توسط روش بیوژکتور (بدون سوزن) تحویل داده می‌شود. PrM-E چهار ظرفیتی با Vaxfectin فرموله شده است.	US NMRC	فاز ۱
واکسن زیر واحد	۷۱۸۰: ۸۰ درصد از N ترمینال پروتئین E، ISOCOMATRIX و Alhydrogri را تولید می‌کند.	Hawaii Biotech Merck و Inc.	فاز ۱
تقویت اولیه ناهمگن	boost and-prime/PIV-TLAV و بالعکس	US Army Medical Research Materiel Command	فاز ۱

۳-۳ روش‌های درمان بیماری

تب دنگی معمولاً یک بیماری خود محدود شده است و هیچ درمان ضد ویروسی خاصی برای تب دنگی در دسترس نیست. درمان با توجه به شدت و مرحله بیماری ارائه می‌شود. موارد خفیف و بدون علائم هشدار دهنده، ممکن است در خانه با استراحت و مایعات فراوان برای جلوگیری از کم آبی درمان شوند. برای درمان درد، تب و تسکین علائم دیگر ممکن است، استامینوفن (Tylenol) تجویز شود. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی مانند ایبوپروفن، آسپرین و ناپروکسن، کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد انعقاد خوراکی یا تزریقی، به دلیل احتمال افزایش خونریزی یا تشدید گاستریت تجویز نمی‌شوند. آموزش به بیماران در مورد علائم هشدار دهنده و توصیه به آنها برای مراجعه فوری به پزشک در صورت بروز هر یک از علائم شدت بیماری مهم است، به ویژه در موقعیت های خطرناک همچون سن بالا و یا پایین، هنگام بارداری، دیابت شیرین یا کسانی که به تنهایی زندگی می کنند [۲۸، ۲۹]. درمان سریع با مایعات در بیماران با علائم هشدار دهنده کلید اصلی جلوگیری از پیشرفت بیماری به سمت شوک است. تب خونریزی دهنده دنگی، شکل جدی تر تب دنگی، معمولاً نیاز به درمان در بیمارستان دارد. درمان کم آبی بدن در صورت بروز شوک، با کریستالوئید داخل وریدی (IV)^۱ است و دوز مایع بر اساس نحوه پاسخ بیمار تنظیم می‌شود. ممکن است برای جایگزینی خون از دست رفته نیاز به تزریق خون و پلاکت باشد. فرد بیمار از نزدیک برای علائم شوک تحت نظر خواهد بود. علاوه بر درمان، آزمایش‌های خون دوره ای برای نظارت بر پلاکت پایین خون، تعداد گلبول‌های سفید پایین، شمارش گلبول‌های قرمز خون یا فشار خون پایین مورد نیاز می‌باشد [۳۰، ۳۱].

۳-۴ روش‌های کنترل بیماری

رویکردهای کنترلی برای شیوع پشه ناقل پاتوژن دنگی به روش‌های مکانیکی، شیمیایی و زیستی تقسیم می‌شوند. اعمال کنترل روی پراکنش پشه‌ها و اجرای محافظت‌های فردی برای افراد جامعه، علاوه بر اثربخشی کم، به سختی قابل اجرا بوده و پر هزینه می‌باشند. از آنجایی که، تخم گذاری پشه آئدس در ظروف مرطوب و درون آب انجام می‌شود، طی اقدام‌های مکانیکی برای کنترل این ناقل، برنامه‌ای با هدف جمع‌آوری ظروف محل تجمع آب راکد انجام شد و باعث شد جمعیت آئدس‌ها به‌طور محدود و محلی رو به کاهش بگذارد. روش‌های کنترل سنتی پشه‌ها مانند استفاده از توری‌های مخصوص، پشه کش‌ها و لاروکش‌ها به دلیل کارایی پایین و محدودیت‌های اجرا تا حد زیادی ناپایدار هستند و به‌کارگیری مواد شیمیایی علیه آئدس‌ها می‌تواند اثرات منفی روی حشرات مفید از جمله گرده افشان‌ها و محیط‌زیست داشته باشد. همچنین، این روش‌ها باعث نابودی جمعیت آلوده می‌شوند، اما نمی‌توانند شیوع پاتوژن را متوقف کنند [۲۰، ۲۱، ۲۵]. با این وجود، تاکنون استفاده از حشره‌کش‌ها و لاروکش‌ها پرکارترین اقدام کنترلی علیه آئدس‌ها بوده است. همچنین، اقدام برای نابودی و ریشه‌کن کردن پشه‌های آئدس موفقیت‌آمیز نبوده است. اشکال دیگر استفاده از روش‌های کنترلی مکانیکی و شیمیایی، ضرورت تقویت مداوم آنها در طول سال و نیاز به پیاده‌سازی چندین باره آن است. کنترل ناقل بخشی کلیدی از هر برنامه کنترل بیماری تب دنگی است و ادغام روش‌های پذیرفته شده و مؤثر محلی مورد نیاز است. این روش‌ها همراه با توسعه واکسن‌های جدید، کنترل ژنتیکی و شیمیایی پشه‌ها در کاهش بروز تب دنگی ضروری خواهند بود. علاوه بر کاهش تب دنگی، این روش‌های کنترل ناقل می‌توانند سایر بیماری‌های منتقل شده توسط پشه‌های آئدس، نظیر چیکونگونیا، زیکا و تب زرد را نیز کاهش دهند [۳، ۳۱]. بهترین راه برای پیشگیری از این بیماری جلوگیری از نیش پشه‌های

^۱ Intravascular

آلوده است که شامل محافظت از خود و تلاش برای کاهش جمعیت پشه می‌باشد. برای جلوگیری از نیش پشه، پوشیدن لباس‌های گشادآستین‌دار و شلووار بلند با رنگ روشن، جوراب و یا لباس‌هایی با پوشش دافع پشه برای در امان بودن از نیش پشه، همچنین، استفاده از ترکیبات دافع پشه حاوی IR-3535، DEET، پیکاریدین^۱ یا روغن اکالیپتوس لیمو^۲ روی پوست در معرض دید و البته مراقبت از خود در طول روز، به‌ویژه ساعات پس از طلوع و قبل از غروب آفتاب به‌عنوان ساعات فعالیت حداکثری پشه‌های ناقل ویروس دنگی ضروری است [۳۳].

۳-۴-۱ کنترل مکانیکی

اولین اقدام پیشگیرانه برای کاهش عفونت دنگی، کنترل جمعیت پشه است. از آنجایی که انتقال ویروس دنگی، به پشه‌ها به‌عنوان ناقل نیاز دارد، گسترش دنگی را می‌توان با کاهش جمعیت پشه‌ها محدود کرد. برای کاهش جمعیت پشه‌ها، باید مکان‌هایی را که پشه‌ها می‌توانند در آنها پرورش و تکثیر یابند را از بین برد. به‌طور مرتب منابع ذخیره آب ساکن، مانند ظروف زیر گلدانی، استخرهای آب را که باید بررسی کرد و همیشه ظروف یا سطوح را با درب پوشاند. پشه‌ها در آب راکد تولید مثل می‌کنند که شرایط مناسبی را برای تخم‌ریزی پشه فراهم می‌کند. همچنین، با مدیریت پسماند زباله‌ها و روش‌های دفع مناسب آنها، جمعیت پشه‌ها کاهش می‌یابد. برای جلوگیری از ورود پشه‌ها به خانه، نصب پشه بند در درب ورودی لازم است [۳۳].

۳-۴-۲ کنترل شیمیایی

کنترل شیمیایی شامل استفاده حشره‌کش‌ها و لارو کش‌های شیمیایی است که برای کشتن یا از بین بردن مستقیم ناقلان پشه و مکان‌های پرورش آنها استفاده می‌شود. استفاده از حشره‌کش‌ها به‌طور قابل توجهی ظهور و تولید ناقل‌ها (به‌ویژه پشه‌های *Aedes aegypti*) را کاهش می‌دهد.

دهد و به نوبه خود بار دنگی را کم می‌کند. با این حال، کنترل طولانی مدت لارو پشه ممکن است به دلیل تکامل مقاومت پشه در برابر آن بی اثر باشد. برای مقرون به صرفه بودن و عدم بروز مشکلاتی مانند تاثیر منفی بر محیط زیست و مقاومت ناقلین در برابر مواد شیمیایی موجود، باید استراتژی‌های کنترلی با توجه به مراحل مختلف رشد (لارو و پشه بالغ)، در زمان‌بندی مناسب و با حجم بسیار کم ولی موثر و پاشش هدفمند مورد توجه قرار گیرد. امروزه علاقه فزاینده‌ای به استفاده از تنظیم کننده‌های رشد حشرات^۳ (IGRs) یا مختل کننده‌های رشد حشرات به‌عنوان جایگزین حشره‌کش‌های مصنوعی سنتی وجود دارد، به جای کشتن مستقیم حشرات در هنگام تماس، IGR ها رشد و نمو حشرات را در مراحل مختلف چرخه زندگی آنها، مانند لارو یا شفیره، مختل می‌کنند. این تداخل با رشد و تولید مثل حشره در نهایت منجر به کنترل جمعیت می‌شود. یکی از مزیت‌های کلیدی IGR ها این است که در مقادیر بسیار کم موثر هستند و در مقایسه با حشره‌کش‌های سنتی گزینه‌ای هدفمندتر و دوست‌دار محیط زیست می‌باشند. IGRs به دو شکل وجود دارند [۲۷ و ۳۴]: ۱- حشره‌کش‌هایی که به‌عنوان آنالوگ‌های هورمون جوانی (JHs)^۴ عمل می‌کنند که از دگرگونی لارو پشه به بالغ جلوگیری می‌کند؛ مانند پیرپروکسیفن^۵ و متوپرن^۶ [۳۵] و ۲- حشره‌کش‌هایی که بر سنتز کیتین تأثیر می‌گذارند مانند Novaluron و Diflubenzuron. کیتین در حشرات در طول پوست اندازی و ریزش پوست مورد نیاز است [۳۶].

۳-۴-۳ کنترل زیستی

کنترل زیستی مبتنی بر معرفی موجوداتی است که جمعیت گونه‌های هدف را شکار، انگلی، رقابتی یا کاهشی می‌کنند [۳۷]. حشره‌کش‌های زیستی ترکیبی از کنترل‌های زیستی

³ Insect Growth Regulators

⁴ juvenile

⁵ pyriproxyfen

⁶ methoprene

¹ picaridin

² oil of lemon eucalyptus

و حشره‌کش‌های شیمیایی هستند. یکی از نمونه‌های حشره‌کش زیستی *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) است که یک باکتری طبیعی خاک است و می‌تواند به‌طور موثر لارو پشه‌های موجود در آب را از بین ببرد. گونه‌های زیادی از باسیلوس تورینگنسیس^۱ وجود دارد که هر یک دارای ویژگی‌های سمیت منحصر به فردی هستند. این باکتری لاروکش زیستی، با ساختن پروتئین‌های کریستالی سیستم گوارش پشه را فلج می‌کنند و لارو پشه‌ها را می‌کشد [۳۸]. باکتری *Wolbachia* نیز نوعی باکتری درون سلولی است که به‌طور طبیعی طیف وسیعی از حشرات از جمله پشه‌ها را آلوده می‌کند. در زمینه تب دنگی، *Wolbachia* به‌عنوان یک عامل کنترل زیستی برای کاهش انتقال ویروس دنگی توسط پشه‌های *Aedes aegypti*، که ناقل اولیه تب دنگی هستند، استفاده شده است. *Wolbachia* می‌تواند نقشی چند وجهی در جلوگیری از انتقال تب دنگی ایفا کند که شامل موارد زیر می‌باشد: ۱- مسدود کردن تکثیر ویروس دنگی؛ هنگامی که پشه‌های *Aedes aegypti* به *Wolbachia* آلوده می‌شوند، این باکتری برای یافتن منابع درون بدن پشه با ویروس دنگی رقابت می‌کند. این رقابت می‌تواند منجر به کاهش توانایی پشه در انتقال ویروس دنگی به انسان هنگام نیش زدن شود. ۲- تحریک پاسخ‌های ایمنی؛ عفونت *Wolbachia* در پشه‌ها می‌تواند سیستم ایمنی پشه را تحریک کند و منجر به فعال شدن مسیرهای ضد ویروسی شود. این پاسخ ایمنی می‌تواند از تکثیر و انتقال ویروس دنگی در داخل پشه جلوگیری کند. ۳- ناسازگاری سیتوپلاسمی؛ *Wolbachia* می‌تواند پدیده‌ای به نام ناسازگاری سیتوپلاسمی را ایجاد کند، که در آن پشه‌های نر آلوده قادر به تولید مثل موفقیت‌آمیز با ماده‌های غیر آلوده یا ماده‌های آلوده به سویه‌های مختلف *Wolbachia* نیستند. این روش در طول زمان می‌تواند

منجر به کاهش جمعیت پشه‌ها، از جمله پشه‌های ناقل ویروس تب دنگی شود. ۴- سرکوب جمعیت؛ پشه‌های آلوده به *Wolbachia* در طبیعت رها می‌شوند تا با پشه‌های وحشی جفت‌گیری کنند، این باکتری را منتقل کرده و جمعیت پشه‌های ناقل دنگی را کاهش دهند. ۵- وراثت‌پذیری؛ *Wolbachia* می‌تواند از پشه‌های ماده آلوده به فرزندان آنها منتقل شود و اطمینان حاصل شود که این باکتری در نسل‌های بعدی حفظ می‌شود. این امر اجازه می‌دهد تا در طول زمان تلاش‌های پایداری برای پیشگیری از دنگی انجام شود [۳۹].

باکتری‌های همزیست اصلاح ژنتیکی شده، مانند باکتری *Paratransgenesis* برای تولید عوامل ضد دنگی در پشه زندگی می‌کنند. وقتی پشه‌ها این باکتری‌های اصلاح شده ژنتیکی را حمل می‌کنند، باکتری می‌تواند از رشد و انتقال ویروس دنگی جلوگیری کند و نوعی کنترل زیستی برای این بیماری فراهم کند. حشره‌کش‌های گیاهی به‌عنوان یک روش کنترلی جایگزین توسط محققان توسعه داده شده‌اند که می‌توانند در مقایسه با حشره‌کش‌های مصنوعی سمیت کمتری در محیط ایجاد کنند. از قسمت‌های مختلف گیاه مانند ریشه، ساقه و برگ برای فرمولاسیون این حشره‌کش‌های گیاهی استفاده می‌شود. رویکردهای زیستی شکار و شکارچی نیز به‌عنوان جایگزینی برای کنترل جمعیت پشه‌ها در نظر گرفته می‌شود. به‌عنوان مثال، سخت پوستان درنده و بسیاری از انواع ماهی‌ها، لارو پشه را می‌خورند. سایر شکارچیان زنده، مانند سنجاقک‌ها و لاک‌پشت‌های کوچک آبزی نیز در کشتن *Aedes aegypti* موثر هستند. رویکردهای ژنتیکی جدید نیز به‌عنوان راه‌هایی برای کنترل جمعیت پشه در نظر گرفته می‌شود که در زیر به برخی از آنها اشاره می‌شود [۴۰-۴۲].

۳-۴-۳-۱ حشرات استریل (SIT)^۲

^۲ Sterile Insect Techniques

^۱ *Bacillus thuringiensis*

این حشرات می‌توانند به‌عنوان یک ابزار بالقوه در کنترل تب دنگی با هدف قرار دادن جمعیت پشه‌های ناقل بیماری استفاده شوند. در SIT ها، پشه‌های نر از طریق تشعشع یا تغییرات ژنتیکی عقیم می‌شوند و سپس در طبیعت رها می‌شوند. این نرها عقیم برای جفت‌گیری با پشه‌های ماده با نرهای وحشی رقابت می‌کنند. هنگامی که یک ماده با یک نر عقیم جفت می‌شود، هیچ فرزند زنده‌ای تولید نمی‌شود که منجر به کاهش جمعیت کلی پشه در طول زمان می‌شود.

۳-۴-۲ حشرات حامل ژن کشنده غالب (RIDL)

حشرات حامل ژن کشنده غالب (RIDL)^۱ حشراتی اصلاح شده ژنتیکی هستند که به گونه‌ای مهندسی شده‌اند که حامل ژنی هستند که باعث می‌شود فرزندان آنها قبل از رسیدن به بلوغ بمیرند. در زمینه تب دنگی، فناوری RIDL به‌عنوان یک ابزار بالقوه برای کنترل جمعیت پشه‌های *Aedes aegypti* که ناقل اولیه برای انتقال ویروس دنگی هستند، مورد بررسی قرار گرفته است. هدف محققان با رها سازی پشه‌های RIDL در طبیعت، کاهش جمعیت پشه‌های ناقل بیماری و در نتیجه کاهش انتقال تب دنگی است.

۳-۴-۳ پشه‌های OX513A شرکت Oxitec

Oxitec پشه‌های *Aedes aegypti* اصلاح شده ژنتیکی، معروف به OX513A را تولید کرده است که حامل یک ژن خود محدود شونده است که باعث می‌شود فرزندان آنها قبل از رسیدن به بلوغ بمیرند. هنگامی که این پشه‌ها در طبیعت رها می‌شوند، می‌توانند به کاهش جمعیت پشه‌های ناقل دنگی کمک کنند.

۳-۴-۴ تکنیک کاهش و جایگزینی (RR)

تکنیک کاهش و جایگزینی (RR)^۲ در کنترل تب دنگی شامل کاهش جمعیت پشه‌های ناقل بیماری و همزمان

جایگزینی آنها با پشه‌های اصلاح شده ژنتیکی است که قادر به انتقال ویروس دنگی نیستند. در تکنیک RR از روش‌های سنتی، مانند سمپاشی حشره‌کش یا مبارزه با لارو برای کاهش جمعیت پشه‌های وحشی استفاده می‌شود. در همان زمان، پشه‌های اصلاح شده ژنتیکی در محیط زیست رها می‌شوند تا جایگزین جمعیت پشه‌های وحشی شوند. این پشه‌های اصلاح شده ژنتیکی برای کاهش توانایی پشه‌ها در انتقال ویروس دنگی یا مرگ فرزندان آنها قبل از رسیدن به بلوغ طراحی شده‌اند و در نتیجه به کنترل انتقال دنگی کمک می‌کنند [۴۷-۴۲].

۳-۴-۵ استفاده از ژن درایوها^۳

یکی از راهکارهای فناورانه برای پیشگیری از بروز همه گیری ویروس دنگی، اعمال مهندسی ژنتیک روی تعدادی از پشه‌ها و سپس رهاسازی آنها در محیط طبیعی می‌باشد [۹]. نوین‌ترین فناوری ویرایش ژنی تحت عنوان کریسپر، یکی از گزینه‌های پیشنهادی برای ایجاد انواع تغییرات در ژنوم پشه آئدس برای کاهش و از بین بردن توانایی انتقال بیماری در آن می‌باشد. یکی از چالش‌های بزرگ که همپنان محققین را در استفاده از این فناوری به دردسر می‌اندازد، انتخاب شیوه تحویل کمپلکس کریسپری به داخل بافت مورد نظر و هدف قرار دادن تعداد محدودی از سلول‌های زنده است که در مورد پشه آئدس روش تحویل مستقیم کمپلکس به داخل سلول‌های جنینی ثابت کرده می‌تواند اثربخش باشد. در صورتی که، این انتقال به پشه‌های مادر صورت بگیرد می‌تواند به خوبی سلول‌های زایا که سازنده نسل بعد هستند را متاثر سازد. بنابراین، هدف این قبیل ویرایش‌ها پشه‌های آئدس ماده می‌باشند. کمپلکس کریسپری از طرق همولف پشه هدایت شده تا به سلول‌های زایا برسد و ویرایش را اعمال کند. لازم به ذکر است این تغییرات ارثی بوده و می‌تواند به نسل‌های آتی منتقل شود. به این ترتیب می‌توان تعدادی پشه

^۱ insects carrying a dominant lethal gene

^۲ Reduce and Replace

^۳ gene drive

مهندسی ژنتیک شده را در آزمایشگاه تولید کرد و سپس آنها را در طبیعت رها کرد تا ضمن جفت‌گیری با پشه‌های وحشی، سبب به ارث رسیدن تغییرات اعمال شده به نسل بعد و افزایش مقاومت در برابر پاتوژن هدف شوند [۸]. با توجه به افزایش عفونت‌زایی ویروس دنگی و شکست نسبی روش‌های کنترل سنتی، توسعه اقدامات کنترلی نوآورانه از اهمیت بالایی برخوردار شده است. مطرح شدن ژن درایوها (المنت‌های زیستی مهندسی ژنتیک شده که توسط جاندارانی با تولیدمثل جنسی توانایی پراکنش در یک جمعیت وسیع وحشی و اعمال ویرایش‌های ژنتیکی برنامه‌ریزی شده را دارند) و قابلیت آنها در ایجاد تغییرات ژنتیکی گسترده شور و شوق محققین را برانگیخته و با آنکه تاکنون موارد برجسته‌ای در این حوزه پشه‌های آئدس را درگیر نکرده است، اما موفقیت‌های آزمایشگاهی ژن درایوها روی پشه‌های آنوفل ناقل مالاریا امیدهای زیادی در جهت اعمال ژن درایوها روی آئدس‌ها را نیز ایجاد کرده است. با ژن درایوها که براساس سیستم ترمیمی خود جاندار فعالیت می‌کنند می‌توان تغییرات ارثی را در جمعیت پشه‌ها اعمال کرد و به تدریج و طی چند نسل منجر به ویرایش ناقل‌ها به گونه‌ای شد که توانایی حمل ویروس دنگی را از دست بدهند. ترکیب فناوری ژن درایوها با فناوری کریسپر تاکنون در جاندارانی مانند مگس، مخمر، موش و پشه‌های آنوفل موفقیت‌هایی را به اثبات رسانده است اما با توجه به آنکه این فناوری همچنان ابعاد ناشناخته بسیاری دارد در مقیاس وسیع در بین جمعیت‌های وحشی مجوزهای لازم و تاییدیه‌ها را دریافت نکرده است. تیم دکتر عمر اکبری^۱ جزو اولین محققانی هستند که به زمینه اعمال تغییرات ژنتیکی توسط ژن درایوهای مبتنی بر فناوری کریسپر ورود نموده‌اند و نتایجی را منتشر کرده‌اند که از نظر تئوری ثابت کرده است با ژن درایوها می‌توان ویروس دنگی را تحت کنترل

درآورد. مدل‌های ریاضی توسعه یافته توسط این تیم پیش بینی می‌کند که می‌توان با کمک ژن درایوها و فعالیت برش و ویرایش سیستم کریسپر، ژن‌هایی را بر علیه پاتوژن دنگی، به صورت کاملاً ایمن و برگشت‌پذیر، وارد ژنوم آئدس‌های وحشی کرد [۱۱]. آژانس پروژه‌های تحقیقاتی پیشرفته دفاعی^۲ (دارپا)، سازمان مورد حمایت پنتاگون و بازوی مشورتی وزارت دفاع آمریکا، بخشی از بودجه ژن‌های ایمن (برنامه‌ای برای بررسی مخاطرات مهندسی ژنتیک و ویرایش ژنی) را به تیم دکتر عمر اکبری از دانشگاه کالیفرنیا داده است که به دنبال توسعه درایوهای ژنی قوی و برگشت‌پذیر برای کنترل جمعیت پشه آئدس/یجپی^۳ است تا در محیط‌های طبیعی شبیه سازی شده، آزمایش شوند [۳۸].

۴- نتیجه‌گیری

بیماری تب دنگی در میان بیماری‌های ویروسی منتقله توسط بندپایان، سریع‌ترین گسترش را داشته و موجب شده که این بیماری به مهم‌ترین بیماری ویروسی منتقله از طریق بندپایان در طی ۳۰ سال گذشته در جهان، تبدیل شود. انتخاب روش تشخیص ویروس دنگی به عوامل مختلفی از جمله، مرحله عفونت، دقت مورد نیاز، منابع موجود و نوع آزمون (بالینی در مقابل میدانی)، بستگی دارد. روش‌های سرولوژیکی مانند الایزا و POC برای غربالگری در مقیاس بزرگ مفید هستند اما ممکن است در مراحل اولیه عفونت، حساسیت لازم را نداشته باشد. روش‌های مولکولی، به‌ویژه RT-PCR، حساسیت و ویژگی بالایی را ارائه می‌دهد، اما به تجهیزات تخصصی نیاز دارد. روش‌های جدید، مانند تشخیص مبتنی بر LAMP و کریسپر نویدبخش آزمایش‌های سریع و در دسترس است. پیشرفت‌ها در این فناوری‌ها به افزایش توانایی ما برای شناسایی و مدیریت مؤثر و سریع عفونت‌های ویروس دنگی کمک خواهد کرد. از سوی

² The Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA)

³ *Aedes aegypti*

¹ Omar S. Akbari

دیگر، پیشرفت‌های اخیر در واکسن‌های دنگی، از جمله Dengvaxia و TAK-003، با میزان اثربخشی متفاوت و توصیه‌های مبتنی بر عفونت‌های قبلی، امیدوار کننده است. Dengvaxia حدود ۶۰٪ اثربخشی را نشان داده، اما خطراتی را برای افرادی که در معرض ویروس قرار نگرفته‌اند به همراه دارد. در حالی که، TAK-003 اثربخشی بالاتری را در برابر تب دنگی و در مراحل مختلف بیماری نشان می‌دهد. گروه مشاوره راهبردی متخصصان ایمن سازی سازمان بهداشت جهانی (SAGE)^۱ توصیه کرده است، که افراد ۹ ساله یا بالاتر با حداقل یک عفونت قبلی DENV، سه دوز از دنگ واکسین دریافت کنند. علاوه بر این، SAGE اعلام کرده که افراد ۶ تا ۱۶ ساله در کشورهایی که DENV به شدت بومی است، دو دوز از TAK-003 را بدون محدودیت دریافت کنند. نامزدهای جدید مانند واکسن تک دوز Butantan-DV و Dengvaxia جدیدی را در کارآزمایی‌ها نشان داده‌اند. اما واکسن نتایج مثبتی را در کارآزمایی‌ها نشان داده‌اند. اما واکسن اثربخشی دارد. همچنین واکسن DENVax هنوز در مراحل اولیه ارزیابی ایمنی واکسن می‌باشد. با توجه به همه‌گیری دنگی در قرن‌های ۲۰ و ۲۱، واکسن تک دوز چهار ظرفیتی موثر بر چهار سروتایپ ویروس، همچنان مورد تقاضای زیادی قرار دارد. تحقیقات آینده باید بر گسترش آزمایش‌های بالینی برای Butantan-DV و سایر نامزدها برای ارزیابی عملکرد واکسن در مناطق مختلف بومی آلوده به دنگی و کشف فناوری‌های نوآورانه واکسن، در راستای بهبود راهبردهای پیشگیری از تب دنگی، تمرکز کند. متأسفانه مبارزه علیه این بیماری در سراسر جهان با قدرت انجام نمی‌شود و اهمیت آن برای تمامی کشورها روشن نشده است و موارد واقعی بیماری بر روی مسائل اجتماعی و اقتصادی در کشورهایی که بیماری در آن به

حالت بومی درآمده، قابل توجه بوده و بار ناشی از آن روی موضوعات دیگر نظیر بانک خون هم اثر گذار است. آمادگی در برابر طغیان این بیماری یک کار فنی و عملیاتی بسیار مهم است که در راهبرد کلی پیشگیری و کنترل جایگاه ویژه‌ای دارد. برای ارائه یک پاسخ مؤثر، لازم است یک برنامه اضطراری و مناسب که بتواند در سطح وسیع قبل از شروع همه‌گیری، مورد استفاده قرار گیرد، تهیه شود. این برنامه باید وظیفه کلیه نهادها و سازمان‌ها را تبیین کرده باشد. بخش‌های مهم این برنامه شامل ظرفیت‌های عملیاتی برای مواجهه با تعداد زیادی از بیماران، ذخیره دارو، واکسن و ایجاد تسهیلات لازم برای پذیرایی از بیماران سرپایی، کنترل ناقلین و برنامه‌های رفع آلودگی است. در این راستا، فعالیت‌های با اولویت در برنامه آمادگی مقابله با طغیان بیماری تب دنگی به شکل زیر می‌تواند تعریف شود: تشکیل کمیته کشوری مرکب از بخش‌های مختلف و به تبع آن کمیته‌های استانی و شهرستانی، تهیه برنامه عملیاتی برای شرایط اضطراری، تقویت نظام مراقبت بهداشتی بیماری، گسترش ظرفیت‌های تشخیص آزمایشگاهی، تقویت نظام مراقبت و کنترل ناقلین، حفاظت افراد خاص در برابر بیماری، اطمینان از مراقبت مناسب بیماران، جلب مشارکت و همکاری جامعه و گروه‌های تخصصی ویژه برای پیشگیری و کنترل بیماری، مطالعه و پژوهش در مورد همه‌گیری‌ها و مدیریت اطلاع رسانی. درنهایت با توجه به ظهور اولیه این بیماری در داخل کشور و احتمال طغیان آن در ماه‌های آتی، لزوم پرداختن به دستورالعمل و برنامه آمادگی مقابله با این بیماری، بیش از پیش احساس شده و ضروری است متولیان این امر با جدیت، تمامی احتمالات مقابله‌ای را به‌کار گیرند.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ تضاد منافی را اعلام نمی‌کنند.

تشکر و قدردانی

^۱ Strategic Advisory Group of Experts on Immunization

drive system in the human disease vector *Aedes aegypti*. *Elife*, 9, e51701.

[12] Wang, J., Xia, Q., Wu, J., Lin, Y., & Ju, H. (2021). A sensitive electrochemical method for rapid detection of dengue virus by CRISPR/Cas13a-assisted catalytic hairpin assembly. *Analytica Chimica Acta*, 1187, 339131.

[13] Kabir, M. A., Zilouchian, H., Younas, M. A., & Asghar, W. (2021). Dengue detection: advances in diagnostic tools from conventional technology to point of care. *Biosensors*, 11(7), 206.

[14] Heydarifard, Z., Heydarifard, F., Mousavi, FS., Zandi, M. (2024). Dengue fever: a decade of burden in Iran. *Front Public Health*. 12:1484594.

[15] Chen, P. K., Chang, J. H., Ke, L. Y., Kao, J. K., Chen, C. H., Yang, R. C., ... & Tsai, J. J. (2023). Advanced detection method for dengue NS1 protein using ultrasensitive ELISA with thio-NAD cycling. *Viruses*, 15(9), 1894.

[16] Eivazzadeh-Keihan, R., Pashazadeh-Panahi, P., Mahmoudi, T., Chenab, K. K., Baradaran, B., Hashemzaei, M., ... & Maleki, A. (2019). Dengue virus: a review on advances in detection and trends—from conventional methods to novel biosensors. *Microchimica Acta*, 186, 1-24.

[17] Tran, L., & Park, S. (2021). Highly sensitive detection of dengue biomarker using streptavidin-conjugated quantum dots. *Scientific Reports*, 11(1), 15196.

[18] Mahjaf, G. M., & Abdelgader, L. M. A. (2024). The Conventional Diagnostic Techniques of Dengue Fever in Endemic Areas: A Review of The Approaches with A Focus on Advanced Diagnostic Tools. *Journal of Virology and Vaccination*, 3(1).

[19] Sheikhi, F., Zeinoddini, M., Jalili, S. (2023) Optimization for Rapid Detection of *Staphylococcus aureus* using Real-time LAMP. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 10(2): 984-991.

[20] Ly, H. (2024). Dengue fever in the Americas. *Virulence*, 15(1), 2375551.

[21] Namirimu, T., & Kim, S. (2024). Dengue fever: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and therapeutic strategies. *Annals of Clinical Microbiology*, 27(2), 131-141.

مطالعات فوق در پژوهشکده علوم و فناوری زیستی

دانشگاه صنعتی مالک اشتر انجام گرفته است. بنابراین، از زحمات مسئولین این دانشگاه، سپاس‌گزاری می‌شود.

۵- منابع

[1] World Health Organization. (2012-2020). Global strategy for dengue prevention and control.

[2] Parveen, S., Riaz, Z., Saeed, S., Ishaque, U., Sultana, M., Faiz, Z., ... & Mariam, A. (2023). Dengue hemorrhagic fever: a growing global menace. *Journal of water and health*, 21(11), 1632-1650.

[3] Carvalho, S. A., da Silva, S. O., & Charret, I. D. C. (2019). Mathematical modeling of dengue epidemic: control methods and vaccination strategies. *Theory in Biosciences*, 138(2), 223-239.

[4] Tian, G., Tan, J., Liu, B., Xiao, M., & Xia, Q. (2024). Field-deployable viral diagnostic tools for dengue virus based on Cas13a and Cas12a. *Analytica Chimica Acta*, 342838.

[5] Lee, Y., Choi, J., Han, H. K., Park, S., Park, S. Y., Park, C., ... & Min, J. (2021). Fabrication of ultrasensitive electrochemical biosensor for dengue fever viral RNA Based on CRISPR/Cpf1 reaction. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 326, 128677.

[6] Gubler, D. J. (2002). The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Archives of medical research*, 33(4), 330-342.

[7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010). Locally acquired dengue--Key West, Florida, 2009-2010. *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*, 59(19).

[8] Parrish NF, Iwasaki YW. (2022). piRNA, methods and protocols.

[9] Patel, S. S., Rauscher, M., Kudela, M., & Pang, H. (2023). Clinical safety experience of TAK-003 for dengue fever: a new tetravalent live attenuated vaccine candidate. *Clinical Infectious Diseases*, 76(3), e1350-e1359.

[10] Prompetchara, E., Ketloy, C., Thomas, S. J., & Ruxrungtham, K. (2020). Dengue vaccine: Global development update. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 38(3), 178-185.

[11] Li, M., Yang, T., Kandul, N. P., Bui, M., Gamez, S., Raban, R., ... & Akbari, O. S. (2020). Development of a confinable gene

- [33] Srivastava S, Najeebullah GS, Rajan N. (2024). A review of dengue transmission and dengue therapy among people. *World*;3(2).
- [34] Cerna, E. A. F., Sherman, C., & Martinez, M. M. (2023). Dengue Reduction through Vector Control. In *Dengue Fever in a One Health Perspective-Latest Research and Recent Advances*. IntechOpen.
35. [35] Hustedt, J. C., Boyce, R., Bradley, J., Hii, J., & Alexander, N. (2020). Use of pyriproxyfen in control of Aedes mosquitoes: A systematic review. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(6), e0008205.
- [36] Rahman, A. U., Khan, I., Usman, A., & Khan, H. (2024). Evaluation of Insect Growth Regulators (IGRs) as biological pesticides for control of Aedes aegypti mosquitoes. *Journal of Vector Borne Diseases*, 61(1), 129-135.
- [37] Dengue, W. H. O. I. (2009). Guidelines for diagnosis, Treatment. Prevention and Control. (No Title).
- [38] Mohammad, A. M. (2024). Biological Control of the Dengue Transmitted Mosquitoes Aedes aegypti Using Bacillus thuringiensis. *Al-Azhar Journal of Agricultural Research*, 49(1), 196-200.
- [39] Flores, H. A., & O'Neill, S. L. (2018). Controlling vector-borne diseases by releasing modified mosquitoes. *Nature Reviews Microbiology*, 16(8), 508-518.
- [40] Hershan, A. A. (2023). Dengue Virus: Molecular Biology and Recent Developments in Control Strategies, Prevention, Management, and Therapeutics. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 14(2), 107-124.
- [41] Ratcliffe, N. A., Furtado Pacheco, J. P., Dyson, P., Castro, H. C., Gonzalez, M. S., Azambuja, P., & Mello, C. B. (2022). Overview of paratransgenesis as a strategy to control pathogen transmission by insect vectors. *Parasites & vectors*, 15(1), 112.
- [42] Ogunlade, S. T., Meehan, M. T., Adekunle, A. I., & McBryde, E. S. (2023). A systematic review of mathematical models of dengue transmission and vector control: 2010–2020. *Viruses*, 15(1), 254.
- [43] Morán-Aceves, B. M., Marina, C. F., Dor, A., Liedo, P., & Toledo, J. (2021). Sex separation of Aedes spp. mosquitoes for sterile insect technique application: a
- [22] Ma, Z., Guo, J., Jiang, L., Zhao, S. (2024) Lateral flow immunoassay (LFIA) for dengue diagnosis: Recent progress and prospect. *Talanta*. 267:125268.
- [23] Torres-Flores, J. M., Reyes-Sandoval, A., & Salazar, M. I. (2022). Dengue vaccines: an update. *BioDrugs*, 36(3), 325-336.
- [24] Hasan, J., & Bok, S. (2024). Plasmonic Fluorescence Sensors in Diagnosis of Infectious Diseases. *Biosensors*, 14(3), 130.
- [25] Farooq, S., & Zezell, D. M. (2024). Advances in metallic-based localized surface plasmon sensors for enhanced tropical disease detection: a comprehensive review. *Plasmonics*, 19(4), 1721-1742.
- [26] Tricou, V., Yu, D., Reynales, H., Biswal, S., Saez-Llorens, X., Sirivichayakul, C., ... & Wallace, D. (2024). Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4· 5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Global Health*, 12(2), e257-e270.
- [27] Scott, L. J. (2016). Tetravalent dengue vaccine: a review in the prevention of dengue disease. *Drugs*, 76, 1301-1312.
- [28] Bhatt, L., & Pandey, D. (2023). Review on Dengue Fever. *International Journal of Multidisciplinary Educational Research*, 12(7), 74-86.
- [29] Zende, A. V., Shinde, Y. A., Sonwalkar, R. R., & Parekar, P. B. (2024). A Comprehensive Review Article on Dengue Fever. *South Asian Res J Pharm Sci*, 6(3), 89-105.
- [30] Patel, J. P., Saiyed, F., & Hardaswani, D. (2024). Dengue Fever Accompanied by Neurological Manifestations: Challenges and Treatment. *Cureus*, 16(5).
- [31] Schaefer, T. J., Panda, P. K., & Wolford, R. W. (2022). Dengue Fever. National Library of Medicine. *StatPearl Publishing* | <https://tinyurl.com/223vjd8e> | Accessed on August, 26, 2022.
- [32] Hosny, R. A., Abu-Gdairi, R., & El-Bably, M. K. (2024). Enhancing Dengue fever diagnosis with generalized rough sets: utilizing initial-neighborhoods and ideals. *Alexandria Engineering Journal*, 94, 68-79.

review. *Entomologia Experimentalis et Applicata*, 169(10), 918-927.

[44] Neira Oviedo, M. V. (2015). Assessment of the impact of potential tetracycline exposure on the phenotype of *Aedes aegypti* OX513A: implications for field use.

[45] Zhang, B., Zhang, Q. Q., Cai, Y. Y., Yan, X. T., Zhai, Y. Q., Guo, Z., & Ying, G. G. (2023). Environmental emissions and pollution characteristics of mosquitocides for the control of dengue fever in a typical urban area. *Science of The Total Environment*, 867, 161513.

[46] Gato, R., Menéndez, Z., Prieto, E., Argilés, R., Rodríguez, M., Baldoquín, W., ... & Bouyer, J. (2021). Sterile insect technique: successful suppression of an *Aedes aegypti* field population in Cuba. *Insects*, 12(5), 469.

[47] Bui, M., Dalla Benetta, E., Dong, Y., Zhao, Y., Yang, T., Li, M., ... & Akbari, O. S. (2023). CRISPR mediated transactivation in the human disease vector *Aedes aegypti*. *PLoS pathogens*, 19(1), e1010842.

Dengue fever disease: diagnosis, treatment and control strategies

Zahra Mardashti¹, Mahdi Zeinoddini², Samaneh Fatollahi Arani¹, Mohammad Shoushtari³

1 Master's student in Molecular Biotechnology, Research Center of Science and Biotechnology, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran.

2 PhD in Biochemistry, Associate Professor, Research Center of Science and Biotechnology, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran.

3 PhD in Virology, Department of Medical Virology, Institut Pasteur, Tehran, Iran

zeinoddini52@mut.ac.ir

Receipt: 2024/07/27

Accepted: 2025/01/26

Abstract

Since 2012, dengue disease has been considered as one of the most important viral diseases transmitted through arthropods and has become one of the major health problems in tropical and subtropical regions of the world in recent years. This virus has four serotypes and is transmitted through the Aedes mosquito. The aim of this Work is to investigate methods for diagnosing, treating, and controlling dengue disease. The method of conducting the study was based on observation and interpretation of information obtained from relevant scientific articles and books. This study was conducted in the spring and summer of 1403 by checking keywords such as Dengue virus, Aedes aegypti, dengue vaccine, detection, protection, chemical control on NCBI, Google, PubMed, WHO search engines. The molecular methods (real-time PCR) and immunoassay are often used to detect dengue virus. In order to prevent the disease, it is also recommended to control the life cycle of Aedes mosquito and use of quadrivalent live and attenuated Dengvaxia and TAK-003 vaccines. The clinical treatment of this disease is done using serum therapy and the use of liquids. Finally, chemical and biological control methods of Aedes mosquito are also recommended as strategies to deal with this disease. In this review article, while describing the specific characteristics of dengue virus, the diagnostic and treatment methods of this disease have been scientifically investigated. It is also presented how to prevent control of this disease.

Keywords: Dengue virus, Aedes mosquito, Vaccine, Identification, Treatment, Control.