

ویژه پزشکان و ارائه دهندگان خدمات بهداشتی-درمانی



راهنمای تشخیص و درمان بیماری تب دنگی، تب دنگی

هموراژیک (کودکان، بزرگسالان)

همراه با ضمیمه تشخیص آزمایشگاهی

این راهنما با تلاش و مشارکت جمعی از اساتید رشته های تخصصی و فوق تخصصی و کارشناسان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی با تمرکز بر مراقبت های بیمارستانی تب دنگی، تب دنگی هموراژیک و سندرم شوک دنگی تهیه شده است

مجموعه دستورالعمل های معاونت بهداشت و درمان در کنترل بیماری تب دنگی

اسامی افراد مسئول گردآوری و تدوین راهنما (به ترتیب حروف الفبا):

دکتر فتح الله ادبی، دکتر علی ارحمی، دکتر اورنگ ایلامی، دکتر ساناز بخشنده، دکتر کمال بصیری، دکتر پیمان پرچمی، دکتر محمد حسین پوریای ولی، خانم مهسا توکلی راد، دکتر تهمینه جلالی، دکتر فرزین خوروش، دکتر کتایون خداوردیان، دکتر علیرضا دولت یار، دکتر فرزاد رحمانی، دکتر فرشید رضایی، دکتر احمد رئیسی، دکتر مرجان رهنمای فرزانی، دکتر آمیتیس رمضانی، دکتر مریم سرگلزائی مقدم، دکتر مصطفی صالحی وزیری، دکتر کتایون طایری، دکتر پیام طبرسی، دکتر بابک عشرتی، دکتر جلال غفارزاده، دکتر شهلا فارسی، دکتر محمد مهدی فروزانفر، دکتر احمد قاسمی، دکتر سعید کریمی، دکتر عبدالله کریمی، دکتر سهیل گلشنی، دکتر مجید مختاری، دکتر مسعود مردانی، خانم فرناز مستوفیان، دکتر رکسانا منصور قنائی، دکتر معصومه محکم، دکتر عبدالرضا میر اولیائی، دکتر مریم میر محمدعلی رودکی، دکتر فاطمه نیکپور، دکتر حسن واعظی، دکتر کاظم وطن خواه، دکتر سپیده هراتی

بررسی توسط:

انجمن علمی عفونی کودکان ایران

جامعه علمی پزشکان متخصص داخلی ایران

انجمن علمی متخصصین عفونی و گرمسیری ایران

با همکاری:

مرکز مدیریت بیماری های واگیر معاونت بهداشت

مرکز مدیریت بیمارستانی و تعالی خدمات بالینی معاونت درمان

آزمایشگاه مرجع سلامت معاونت درمان

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی معاون محترم درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
دکتر حسین فرشیدی معاون محترم بهداشت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

و با تشکر از:

دکتر ملیحه حسن نژاد، دکتر آرش سیفی، دکتر علیرضا ناجی
مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

فهرست

۶	مقدمه
۸	یافته های بالینی تب دنگی و تب خونریزی دهنده دنگی
۹	تب نامشخص
۹	بیماری تب دنگی
۹	تب خونریزی دهنده دنگی
۱۱	سندرم دنگی گسترده Expanded Dengue Syndrome (EDS)
۱۲	تعاریف
۱۲	سیر بیماری دنگی
۱۴	گروه های پر خطر
۱۵	تب دنگی در بارداری
۱۵	تشخیص آزمایشگاهی
۱۶	مانیتور DF/DHF در شرایط بحرانی
۱۷	تست های آزمایشگاهی بیشتر
۱۷	اصول مایع درمانی وریدی در DHF در طی مرحله بحرانی
۲۰	مدیریت بیماران با علائم هشدار
۲۰	اندیکاسیون ارجاع به بیمارستان و بستری:
۲۱	مدیریت تب دنگی در بخش اورژانس
۲۱	تریاژ و غربالگری اولیه
۲۵	درمان بیماران بر اساس تظاهرات بالینی و شرایط بیمار (گروه های A، B1، B2، C)
۳۷	کودکان با تب دنگی / تب خونریزی دهنده دنگی
۴۰	مدیریت خونریزی شدید
۴۱	سایر مداخلات برای کنترل خونریزی در دنگی
۴۱	نقش کورتیکواستروئیدها

مدیریت بیماران پر خطر.....	۴۱
مدیریت دوره نقاهت.....	۴۲
علائم بهبودی.....	۴۲
ملاک های تریخیص.....	۴۳
موازین پیشگیری و کنترل عفونت.....	۴۳
گزارش موارد.....	۴۵
مدیریت عوارض.....	۴۵
مدیریت انسفالوپاتی.....	۴۶
عوارض قلبی.....	۴۷
هپاتیت و نارسایی کبدی.....	۴۸
نارسایی حاد کلیوی.....	۴۸
نارسایی تنفسی.....	۴۸
Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH).....	۴۸
ارجاع و انتقال.....	۴۹
فاکتورهای پیش بینی کننده دنگی شدید.....	۵۰
عفونت همزمان دنگی و SARS-CoV-2.....	۵۰
داروهای ضد دنگی.....	۵۰
واکسن دنگی.....	۵۱
آمادگی برای کنترل اپیدمی تب دنگی.....	۵۱
منابع.....	۵۴
ضمیمه یک،.....	۵۵
دستورالعمل کشوری تشخیص آزمایشگاهی بیماری تب دنگی.....	۵۵

مقدمه

تب دنگی سریعترین عفونت ویروسی منتقل شونده توسط ناقل می باشد که ویروس آن، عضوی از خانواده Flaviviridae ویروس ها است. ویروس توسط پشه های ماده از گونه *Aedes aegypti*، با شیوع کمتر *Aedes albopictus* و چند گونه دیگر به انسان منتقل می شود. گزارشات محدودی از انتقال بوسیله پیوند مغز استخوان، پیوند کلیه، ترانسفوزیون گلبول های قرمز متراکم، نیدل استیک شدن و انتقال از طریق غشاء مخاطی بعلت پاشیده شدن خون آلوده به صورت و چشم ها نیز گزارش شده است.

ویروس دنگی (DENV) دارای ۴ سروتیپ 1، 2، 3، و 4 می باشد. عفونت با یک سروتیپ باعث ایجاد ایمنی مادام العمر در برابر آن سروتیپ می شود. با این حال، عفونت مجدد با یک سروتیپ متفاوت ممکن است رخ دهد. عفونت ثانویه توسط سروتیپ دیگر، خطر ابتلا به دنگی شدید را افزایش می دهد. این بیماری تا اواسط قرن بیستم میلادی محدود به نواحی جغرافیایی کوچکی بود ولی بعد از جنگ جهانی دوم در مناطق متعددی رویت شد. یک تخمین مدل سازی بار جهانی دنگی را در حدود ۳۹۰ (۹۵٪ CI ۵۲۸-۲۸۴) میلیون عفونت در سال، برآورد کرده است که از این تعداد ۹۶ (۶۷-۱۳۶) میلیون با درجات متفاوتی از شدت بیماری تظاهر می کنند. میزان کشنده گی (CFR¹) برای منطقه آسیای جنوب شرقی سازمان بهداشت جهانی (WHO) تقریباً ۱٪ گزارش شده است. در هند، طغیان های کانونی دور از مناطق شهری، CFR را بین ۵-۳٪ گزارش کرده اند.

در جدول شماره ۱، طبقه بندی بالینی موارد دنگی و سطح بندی شدت بیماری (WHO 2011) نشان داده شده است. تقسیم بندی جدید WHO در جدول ۲ آورده شده است. در این جدول رویکرد درمان مبتلایان به انواع اشکال بیماری دنگی نیز بر اساس تقسیم بندی A و B و C ارائه شده است.

¹ Case Fatality Rate

جدول شماره ۱- طبقه بندی بالینی موارد دنگی و سطح بندی شدت بیماری (WHO 2011)

DF/DHF	Grade	نشانه ها و یافته های بالینی	یافته های آزمایشگاهی
DF		تب با دو مورد از علائم زیر - سردرد - درد پشت چشمها - میالژی - آرترارژی، درد استخوانی - راش - شواهد خونریزی نظیر خونریزی از بینی، لثه ها و ... - نبود علائم نشت پلاسما	- لکوپنی $WBC \leq 5000$ - ترمبوسیتوپنی (تعداد پلاکت کمتر/مساوی 150,000) - افزایش هماتوکریت ۱۰-۵٪ - نبود شواهد از دست دادن پلاسما
DHF	I	تب و شواهد خونریزی (تست تورنیکه مثبت) و علائم نشت پلاسما	- ترمبوسیتوپنی کمتر از 100,000 - افزایش هماتوکریت بیش از ۲۰٪
DHF	II	یافته های گرید I به اضافه خونریزی خودبخودی	- ترمبوسیتوپنی کمتر از 100,000 - افزایش هماتوکریت بیش از ۲۰٪
DHF	III	یافته های گرید I و II به اضافه اختلال سیرکولاتوری (پالس ضعیف، افت فشار خون، narrow pulse pressure، $<20\text{mmHg}$ ، بیقراری)	- ترمبوسیتوپنی کمتر از 100,000 - افزایش هماتوکریت بیش از ۲۰٪
DHF	IV	یافته های گرید III به اضافه شوک عمیق و فشار و نبض غیر قابل اندازه گیری	- ترمبوسیتوپنی کمتر از 100,000 - افزایش هماتوکریت بیش از ۲۰٪

DSS

DF: Dengue Fever, DHF: Dengue Hemorrhagic Fever, DSS: Dengue Shock Syndrome

جدول شماره ۲: مقایسه طبقه بندی جدید بیماری دنگی براساس گزارش WHO

طبقه بندی قبلی WHO	طبقه بندی جدید WHO
تب دنگی کلاسیک	تب دنگی محتمل (گروه A، درمان سرپایی)
تب دنگی با یافته های خونریزی دهنده	دنگی با علائم هشدار (گروه B، تحت نظر و درمان در بیمارستان)
DHF grade I	(بیمار به دلایل عدم حمایت اجتماعی نیز اگر جزو گروه پرخطر باشند، در بیمارستان بستری می شود)
DHF grade II	
DHF grade III	
DHF grade IV	دنگی شدید (گروه C، احیا و درمان صورت می گیرد):
DHF با یافته های غیر معمول	1. همراه با شوک جبران شده است
	2. همراه با شوک هیپوتانسیو است
	3. همراه با نارسایی شدید ارگانها می باشد

یافته های بالینی تب دنگی و تب خونریزی دهنده دنگی

بیماری تب دنگی معمولاً بی علامت بوده به صورت بیماری تب دار غیر اختصاصی (تمایز نیافته)، تب دنگی، تب دنگی هموراژیک (DHF) و سندرم شوک دنگی (DSS) ظاهر کند. یافته های بالینی به گونه ویروس عامل بیماری و فاکتورهای میزبانی نظیر سن، وضعیت ایمنی و غیره بستگی دارد.

در مقایسه با کودکان، بالغین معمولاً علائم بالینی شدیدتری شامل سردرد و دردهای عضلانی/استخوانی/مفصلی بسیار شدید را تجربه می کنند ولی ممکن است نشت پلاسمایی کمتری داشته باشند. افسردگی، بیخوابی، سندرم خستگی پس از عفونت، دوران بهبودی و نقاهت را طولانی می کند. برادی کاردی سینوسی و آریتمی در طی دوره نقاهت در بالغین شایع تر از کودکان است.

بطور کلی تب دنگی هموراژیک در کودکان شایع تر از بالغین است اما شناسایی موارد شدید در بالغین اغلب دیرتر از کودکان رخ می دهد و همین امر ممکن است باعث افزایش مرگ و میر در بالغین، بدلیل تأخیر در شروع به

هنگام درمان های حمایتی باشد. از سویی دیگر درمان های خانگی و استفاده از دوز بالای استامینوفن و NSAIDs و ضد تهوع، ممکن است باعث تشدید آسیب کبدی و افت پلاکت ها شوند.

تب نامشخص

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

بیماری تب دنگی

تب دنگی (DF) در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان شایع است. به طور کلی یک بیماری تب دار حاد است و گاهی اوقات تب دو فازی همراه با سردرد شدید، میالژی، آرترالژی، بثورات پوستی، لکوپنی و ترومبوسیتوپنی نیز ممکن است مشاهده شود. اگرچه DF ممکن است خفیف باشد، اما می تواند بصورت یک بیماری ناتوان کننده با سردرد شدید، درد حلقه چشم، دردهای عضلانی و مفاصل و استخوان (تب استخوان شکن)، به ویژه در بزرگسالان تظاهر نماید. گاهی اوقات خونریزی های غیرمعمول مانند خونریزی گوارشی، هیپرمنوره و اپیستاکسی شدید رخ می دهد. در مناطق بومی دنگی، طغیان دنگی شدید به ندرت در بین مردم محلی رخ می دهد.

تب خونریزی دهنده دنگی

تب خونریزی دهنده دنگی (DHF) در نواحی هیپرآندمیک و با شیوع بیشتری کودکان کمتر از ۱۵ سال، معمولاً در ارتباط با عفونت های مکرر دنگی شایع تر است. با این حال، بروز DHF در بزرگسالان در حال افزایش است. DHF با شروع حاد تب بالا مشخص می شود و با علائم و نشانه هایی مشابه DF در مرحله اولیه بیماری همراه است.

اختلالات هموراژیک مانند تست تورنیکه مثبت، پتشی، کبودی هایی که به سادگی ایجاد می شوند و/یا خونریزی دستگاه گوارش در موارد شدید وجود دارد. در پایان مرحله تب، تمایل به ایجاد شوک هیپوولمیک (سندرم

شوک دنگی) به دلیل نشت پلاسما وجود دارد. شکل ۱ علائم مرتبط با تب خونریزی دهنده دنگی را بصورت متمرکز نشان داده است.

- همه موارد زیر را شامل می شود:
- شروع حاد تب که ۷-۲ روز طول کشیده باشد
 - علائم خونریزی نظیر تست تورنیکه مثبت، پتشی، اکیموز، پورپورا، خونریزی مخاطی، گوارشی، محل تزریقات ...
 - پلاکت کمتر/مساوی $100,000 \text{ cells/ml}$
 - نشانه های بالینی نشت پلاسما ناشی افزایش نفوذپذیری جداره عروق نظیر
 - افزایش هماتوکریت بیشتر/مساوی ۲۰٪ نسبت به مقدار پایه، پلورال افیوژن، آسیت، هیپروتنی، آلبومینوری
- در صورت وجود هر ۴ معیار فوق، حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۲٪ و ۹۲٪ می باشد

شکل ۱ علائم مرتبط با تب خونریزی دهنده دنگی

توجه به **علائم هشدار دهنده (شکل ۲)** مانند استفراغ مداوم، درد شکم، بی حالی یا بی قراری، یا تحریک پذیری و الیگوری برای شروع مداخلات لازم برای جلوگیری از شوک، بسیار مهم و حیاتی هستند. هموستاز غیر طبیعی و نشت پلاسما از علائم اصلی پاتوفیزیولوژیک DHF هستند. ترومبوسیتوپنی و افزایش هماتوکریت، یافته های ثابت قبل از قطع تب و شروع شوک میباشند. DHF بیشتر در کودکان مبتلا به عفونت ثانویه دنگی رخ می دهد. خاطر نشان می شود که در گروه های پرخطر و افراد با بیماری های زمینه ای مزمن نظیر دیابت، نارسایی قلبی، کلیوی، هیپاتیت و سیروز کبدی، بیماری های مادرزادی، نقص سیستم ایمنی مادرزادی یا اکتسابی، تحت درمان با ایمونوساپرسیوها، پیوند اعضا و مغزاستخوان، کودکان و افراد بالای ۶۵ سال و افراد ناتوان یا بستری در مراکز نگهداری باید بیشتر مراقب بود و علائم هشدار مانیتور شود. همچنین در عفونت های اولیه با DENV-1 و DENV-3 و همچنین در نوزادان مادران سروپوزتیو بیشتر گزارش شده است.

- عدم بهبود بالینی یا بدتر شدن وضعیت بیمار قبل یا زمانی که تب رو به قطع شدن است
- استفراغ مداوم، عدم تحمل خوراکی، درد شدید شکمی
- بیحالی شدید، بیقراری، تغییرات ناگهانی خلقی
- خونریزی: از بینی، مدفوع خونی، هماتمز، تشدید قاعدگی، ادرار تیره یا هم‌چوری
- گیجی و خواب آلودگی
- رنگ پریدگی، سردی انتهای اندامها
- عدم دفع ادرار برای ۶-۴ ساعت

شکل 2: علائم هشدار در مبتلایان به دنگی

سندرم دنگی گسترده (Expanded Dengue Syndrome (EDS

EDS بیانگر بیمار مبتلا به دنگی با درگیری ارگان های مختلف نظیر قلبی-عروقی، گوارشی، کلیوی، تنفسی و هماتولوژیک می باشد. در جدول شماره ۳ یافته های درگیری ارگان های مختلف در EDS نشان داده شده است.

جدول شماره 3: درگیری ارگان های مختلف در Expanded Dengue Syndrome (EDS)

سیستم	یافته های غیر معمول
نرولوژیک	تشنج ناشی از تب در کودکان، انسفالوپاتی، انسفالیت/مننژیت آسپتیک، خونریزی اینتراکرانیا / ترومبوز، افیوژن ساب دورال، مونونروپاتی/پلی نروپاتی/گیلن باره، میلیت عرضی
گوارشی/کبدی	هپاتیت/نارسایی فولمینانت کبدی، پانکراتیت حاد، پاروتیدیت حاد، هیپرتروفی پلاک های Peyer
کلیوی	نارسایی حاد کلیوی، سندروم همولیتیک اورمیک
قلبی	انواع آریتمی، میوکاردیت، پریکاردیت
تنفسی	ARDS، خونریزی ریوی
عضلانی/استخوانی	میوزیت با افزایش CPK، رابدومیولیز
لنفوریتیکولر	سندروم هموفاگوسیتوز، ITP، HLH، پارگی خودبخودی طحال، انفارکت غدد لنفاوی
چشمی	خونریزی ماکولا، اختلال فیلد بینایی، نوریت اپتیک
سایر	سندروم خستگی مزمن، افسردگی، توهّم، سایکوز، ریزش موها (آلوپسی)

تعاریف

موارد بیماری تب دنگی به دو گروه محتمل و تأیید شده تقسیم شده اند که بصورت کامل در جدول ۴ آورده شده است.

جدول شماره 4- تعاریف موارد محتمل و قطعی تب دنگی

تب دنگی محتمل	تب دنگی تأیید شده
بیماری حاد تب دار بالای ۳۸ درجه بعلاوه: - سابقه اپیدمیولوژیک مثبت * یا - سرولوژی مثبت (IgM و/یا IgG مثبت در یک نمونه) بعلاوه دو یا بیشتر از علائم زیر: - سردرد شدید - درد حلقه چشم ها (پشت چشم ها) - علائم گوارشی نظیر تهوع، استفراغ - میالژی، ضعف، خستگی - آرتروالژی/درد شدید استخوانی - بنورات جلدی ماکولوپاپولر یا موریلیفورم - علائم خونریزی از نقاط مختلف نظیر بینی، لثه، ... - لکوپنی کمتر مساوی 5000 cells/mm^3 - ترومبوسیتوپنی کمتر از $150,000 \text{ cells/mm}^3$ - تست تورنیکه مثبت - افزایش هماتوکریت (۱۰-۵٪)	مورد محتمل با حداقل یکی از موارد زیر: - NS1 مثبت در تست الایزا یا رپید و/یا وجود ژنوم ویروس در تست مولکولی - کشت مثبت ویروس - افزایش قابل ملاحظه در تیترا IgG (چهار برابر یا بیشتر) - IgG or IgM seroconversion
* سابقه سکونت یا سفر در دو هفته گذشته به: - منطقه اندمیک (در سال های متوالی بیماری در آن منطقه وجود داشته باشد) یا - منطقه همراه با انتقال محلی (منطقه ای که شرایط انتقال بیماری یعنی حضور همزمان پشه ناقل و مخزن بیماری در آن مهیا باشد) یا - منطقه آلوده به ناقل مهاجم آندس (پشه در منطقه استقرار یافته است به معنی استقرار گسترده آندس اجیتی یا آلبوینکوس در منطقه ای وسیع تر از ۲۵ کیلومتر مربع) یا - سکونت در منطقه در معرض خطر (مناطق که دارای شرایط آب و هوایی مناسب با زیست و تکثیر ناقل مهاجم باشد و نیز احتمال وجود مخزن بیماری (انسان مبتلا در مرحله ویرمیک بیماری) در آن منطقه وجود داشته باشد). تذکره: با توجه به اینکه تقسیم بندی فوق در طول زمان تغییر خواهد کرد موارد ۱ تا ۴ بر اساس استعلام حوزه درمان و اعلام رسمی مرکز مدیریت بیماری های واگیر خواهد بود.	

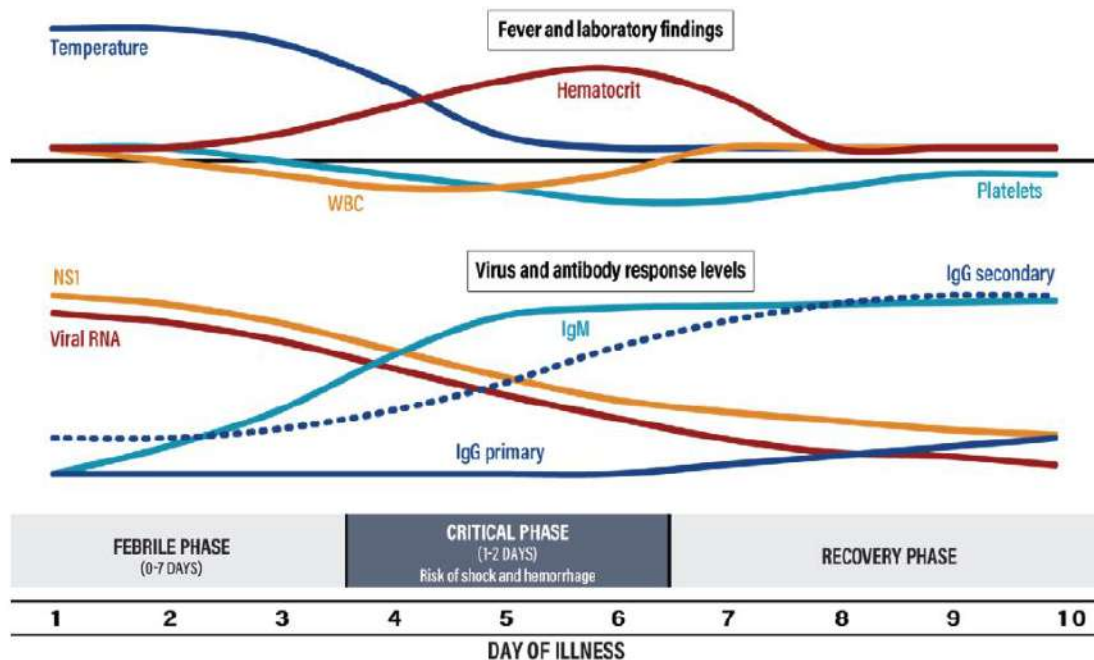
سیر بیماری دنگی

طیف بالینی دنگی شامل بی علامتی، دنگی تب دار و تب دنگی هموراژیک است که با نشت پلاسما و یافته های هماتولوژیک تظاهر می کند. پس از دوران کمون، دنگی علامت دار به سه فاز تب دار، بحرانی و بهبودی تقسیم می شود. بخش بزرگی از مبتلایان فقط فاز تب دار را داشته و به دنبال آن با قطع تب، به سمت بهبودی می روند ولی

برخی ممکن است به سمت فاز بحرانی پیش روند. با این حال، پیش بینی وقوع فاز بحرانی دشوار است. علائم سندرم شوک دنگی (DSS) در شکل ۳ آورده شده است. سیر بالینی و تغییرات آزمایشات در شکل ۴ آورده شده است. همچنین سیر بیماری با جزئیات بیشتر در جدول ۵ آورده شده است.

- وجود کرایتریای تب دنگی هموراژیک همراه با علائم شوک شامل:
- تاکی کاردی، انتهای سرد اندامها، تأخیر در Capillary refill، نبض ضعیف، لتارژی و بیقراری که می تواند ناشی از کاهش خونرسانی مغز باشد
 - فشار نبض (Pulse pressure) کمتر/مساوی 20mmHg، در حقیقت فشار دیاستولیک افزایش یافته است برای مثال فشارخون بیمار 100/80 است
 - افت فشار خون بر اساس سن فرد، برای مثال فشار سیستولیک در کودکان کمتر از ۵ سال، کمتر از 80mmHg باشد

شکل ۳: علایم سندرم شوک دنگی



تصویر شماره ۴: سیر بالینی و آزمایشات تب دنگی^۲

² https://www.cdc.gov/dengue/media/pdfs/2024/05/20240521_342849-B_PRESS_READY_PocketGuideDCMC_UPDATE.pdf, 2024

جدول ۵: سیر بالینی بیماری در سه مرحله تب دار، بحرانی و بهبودی

فاز	یافته های بالینی	چالش ها
تب دار	- معمولا ۲-۷ روز طول می کشد - شروع ناگهانی تب بالا، فلاشینگ صورت، بثورات اریتما توز پوستی، بدن درد شدید (دردهای شدید استخوانی به نام استخوان شکن)، میالژی، آرترالژی، سردرد - هلاتم خفیفی خونریزی نظیر پتشی، خونریزی از مخاط - هیپاتومگالی دردناک - لکوپنی پیشرونده	- کم آبی - بروز عوارض عصبی ناشی از تب بالا - نظیر تشنج
بحرانی	- معمولا ۴۸-۷۲ ساعت طول می کشد - حوالی زمانی که تب قطع شده است شروع می شود - لکوپنی پیشرونده، ترومبوسیتوپنی - نشت پلاسما (پلورال افیوژن، آسیت) - افزایش هماتوکریت (در موارد خونریزی بسیار شدید ممکن است کاهش یابد)	- شوگ هیپولمیک - شوگ کاردیوژنیک - اختلال شدید عملکرد ارگانی - اسیدوز متابولیک - DIC
بهبودی	۴۸-۷۲ ساعت بعدی - بتدریج مایع بخش خارج عروقی، جذب می شود - بهبود حال عمومی و اشتها - دیورز - بثورات جلدی (به اصطلاح جزایر سفید در دریای سرخ) - خارش جنرالیزه - برادیکاردی	Overload مایع در صورت اتفوزیون بیش از حد مایعات، ادم ریه، نارسایی احتقانی قلب

گروه های پر خطر

برخی عوامل میزبانی می تواند منجر به بروز بیماری دنگی شدید و عوارض شود، نظیر:

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

تب دنگی در بارداری^۳

داده ها در مورد پیامدهای سلامتی دنگی در بارداری و اثرات عفونت مادر بر روی جنین محدود است. انتقال پری ناتال ممکن است رخ دهد و عفونت مادر حین زایمان می تواند احتمال عفونت علامت دار را در نوزاد افزایش دهد. علائم و نشانه ها در نوزادان مبتلا به عفونت پری ناتال معمولاً در هفته اول زندگی ظاهر می شوند و شامل آسیت یا پلورال افیوژن، تب، تظاهرات هموراژیک، افت فشار خون و ترومبوسیتوپنی هستند. انتقال جفتی IgG ناشی از عفونت قبلی مادر به نوزاد ممکن است خطر ابتلا به دنگی شدید را در میان شیرخواران که در سنین ۶ تا ۱۲ ماهگی آلوده شده اند، افزایش دهد.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص سریع و دقیق دنگی اهمیت بسیاری در مدیریت درمان، نظام مراقبت اپیدمیولوژیک، مطالعات بالینی و تولید واکسن دارد. روش های آزمایشگاهی زیر برای تشخیص دنگی وجود دارد. آزمایشات در دسترس در ایران شامل موارد زیر می باشد:

- تست الایزا و رپید حاوی آنتی ژن NS1 و IgM/IgG
- تست الایزا برای تعیین IgM/IgG (کیفی)
- تعیین ژنوم ویروس در تست مولکولی
- کشت مثبت ویروس

ویرمی در دنگی کوتاه مدت است و عموماً از ۲-۳ روز قبل از بروز تب شروع شده و معمولاً تا ۴-۷ روز از شروع علائم بیماری ادامه می یابد. در این دوران تست های مولکولی و آنتی ژنی مثبت می باشد. در حدود ۵۰٪ موارد

³ Dengue | CDC Yellow Book 2024

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwwwnc.cdc.gov%2Ftravel%2Fyellowbook%2F2024%2Finfections-diseases%2Fdengue&psig=AOvVaw3SM9AVCzOdUj2Llh1YYjs7&ust=1719843563055000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CAYQrpoMahcKewjQ7MiLxIOHaxUAAAAAHQAAAAAQBA>

IgM از روزهای ۳-۵ شروع بیماری قابل شناسایی بوده، به سرعت در عرض دو هفته افزایش می یابد و پس از ۳-۲ ماه به حد غیر قابل شناسایی می رسد. IgG در پایان هفته اول از شروع علائم با تیترا پایین قابل شناسایی می شود و بتدریج افزایش یافته و تا مدت های طولانی (چندین سال) مثبت باقی می ماند. بنابراین در طی پنج روز اول شروع علائم، تست های IgM & IgG معمولاً منفی می باشد. در طی عفونت ثانویه دنگی (فرد قبلاً مبتلا شده بوده است)، تیترا آنتی بادی به سرعت افزایش می یابد و حتی در روزهای اول نیز تیترا IgG بسیار بالا است و ممکن است تا پایان عمر مثبت بماند. تیترا IgM در عفونت ثانویه پایین می ماند. برای اطلاعات بیشتر به ضمیمه شماره ۱ مراجعه نمایید.

مانیتور DF/DHF در شرایط بحرانی

دوره بحرانی DHF (ترومبوسیتوپنی زیر $100,000 \text{ cells/ml}$) به دوره نشت پلاسما اشاره دارد که در حوش و حوش زمان قطع تب یا انتقال از مرحله تب دار به فاز بدون تب شروع می شود. ترومبوسیتوپنی یک شاخص حساس نشت پلاسما است اما ممکن است در بیماران مبتلا به DF نیز مشاهده شود. افزایش هماتوکریت 10% بالاتر از سطح پایه، نشانگر عینی اولیه نشت پلاسما است. مایع درمانی داخل وریدی باید در بیمارانی که تحمل خوراکی خوبی ندارند یا افزایش بیشتر هماتوکریت و کسانسی که علائم هشدار دهنده دارند شروع شود. پارامترهای زیر باید مانیتور شود:

- وضعیت عمومی، اشتها، استفراغ، خونریزی و سایر علائم و نشانه ها
- پرفیوژن محیطی را به دفعات باید چک کرد زیرا نشانگر اولیه شوک است و انجام آن آسان و سریع است.
- علائم حیاتی مانند درجه حرارت، ضربان نبض، تعداد تنفس و فشار خون باید حداقل هر ۲-۴ ساعت در بیماران بدون شوک و ۱-۲ ساعت در بیماران مبتلا به شوک بررسی شود.
- هماتوکریت سریال باید حداقل هر ۶-۴ ساعت در موارد پایدار انجام شود و در بیماران ناپایدار یا کسانسی که مشکوک به خونریزی هستند باید بیشتر باشد. لازم به ذکر است که هماتوکریت باید قبل از تجویز مایعات انجام شود. اگر این امکان پذیر نیست، باید بعد از تجویز بولوس مایع انجام شود، اما نه در طول انفوزیون بولوس.
- برون ده ادرار باید حداقل هر ۸ تا ۱۲ ساعت در موارد بدون عارضه و به صورت ساعتی در بیماران مبتلا به شوک شدید/طولانی یا کسانسی که overload مایع دارند ثبت شود. در این دوره مقدار خروجی ادرار باید حدود 0.5 cc/kg در ساعت باشد.

تست های آزمایشگاهی بیشتر

در افراد چاق یا دیابتی حتما باید قند خون چک شود. برای بیماران دچار شوک شدید/طولانی و یا عوارض، باید آزمایشات بیشتری انجام شود. آزمایشات غیر طبیعی باید اصلاح شود نظیر هیپوگلیسمی، هیپوکلسمی و اسیدوز متابولیک که به مایع درمانی پاسخ نداده باشند. در صورت PT طولانی، ویتامین K1 داخل وریدی تجویز شود. لازم به ذکر است در جاهایی که امکانات آزمایشگاهی وجود ندارد، علاوه بر درمان وریدی، کلسیم گلوکونات و ویتامین K1 نیز تجویز شود. در موارد شوک عمیق و در مواردی که به مایع درمانی وریدی پاسخ نمی دهند، اگر pH کمتر از ۷/۳۵ و بی کربنات سرم کمتر از ۱۵ mEq/L باشد، اسیدوز باید با بیکربنات سدیم اصلاح شود (در برخی از رفرنس ها این عدد ۷/۲ آمده است). در تصویر بعدی آزمایشات مورد نیاز آورده شده است. آزمایشات اضافی مورد نیاز (در صورت لزوم) در شکل ۵ آورده شده است.

- Complete blood count (CBC).
- Blood glucose.
- Blood gas analysis, lactate, if available.
- Serum electrolytes and BUN, creatinine.
- Serum calcium.
- Liver function tests.
- Coagulation profile, if available.
- Right lateral decubitus chest radiograph (optional).
- Group and match for fresh whole blood or fresh packed red cells.
- Cardiac enzymes or ECG if indicated, especially in adults.
- Serum amylase and ultrasound if abdominal pain does not resolve with fluid therapy.
- Any other test, if indicated.

شکل ۵: آزمایشات اضافی در بیماران بدحال

اصول مایع درمانی وریدی در DHF در طی مرحله بحرانی

اندیکاسیون مایع درمانی وریدی:

- زمانی که بیمار قادر به خوردن مایعات کافی نیست یا استفراغ می کند

- زمانی که علیرغم مایع درمانی خوراکی، افزایش هماتوکریت به ۱۰-۲۰٪ ادامه داشته باشد
- نزدیک به شوک است

اصول مایع درمانی در DHF:

- محلول های کریستالوئیدی ایزوتونیک باید در مرحله بحرانی تجویز شود به جز در بچه های کمتر از ۶ ماه که فقط محلول ۰٫۴۵٪ sodium chloride می تواند استفاده شود.
- محلول های کولوئیدی هیپرتونیک نظیر دکستران ۴۰ ممکن است در بیماران با نشت پلاسمایی بسیار شدید که به درمان با کریستالوئیدها پاسخ نداده اند، مفید باشد. محلولهای کولوئیدی ایزوتونیک تأثیر زیادی ندارند.
- برای حفظ حجم و گردش خون "در حد کافی" و نجات بخش داخل عروقی باید حجم مایعی حدود مقدار نگهدارنده به اضافه ۵٪ دهیدراسیون به فرد داده شود.
- مدت زمان مایع درمانی داخل وریدی برای مبتلایان به شوک نباید از ۲۴ تا ۴۸ ساعت تجاوز کند. با این حال، برای آن دسته از بیمارانی که شوک ندارند، مدت زمان مایع درمانی داخل وریدی ممکن است بیشتر باشد اما بیش از ۶۰ تا ۷۲ ساعت نباشد.
- نرمال سالین (۰٫۹٪) و رینگر لاکتات کریستالوئیدهای انتخابی در مایع درمانی دنگی می باشند. نرمال سالین ممکن است برای احیای اولیه در یک بیمار با/بدون هیپوناترمی و با سطوح طبیعی کلرید (۹۵-۱۰۵ میلی مول در لیتر) انتخاب شود. اگر بیمار مبتلا به هایپرکلرمی، اسیدوز هیپر کلرمیک یا هیپوناترمی باشد، لاکتات رینگر ممکن است انتخاب بهتری باشد.
- برای تعیین مقدار مایع maintenance میتوانید از فرمول Holliday & Segar و یا جدول شماره ۹ استفاده کنید. بر اساس فرمول Holliday & Segar، مقدار مایع نگهدارنده بر اساس وزن ایده آل (برای افراد چاق) به شرح زیر محاسبه می شود:

$$\begin{aligned} & 4\text{ml/kg/h for first } 10 \text{ kg of IBW}^4 \quad \circ \\ & 2\text{ml/kg/h for next } 10\text{kg of IBW} \quad \circ \\ & 1\text{ml/kg/h for every additional kg of IBW} \quad \circ \end{aligned}$$

توصیه می شود که مقدار مایع محاسبه شده برای افراد بالای ۶۵ سال، بارداری و افراد حساس به مایع نظیر نارسایی قلب، بیماری مزمن کبدی و نارسایی شدید کلیوی، کمتر در نظر گرفته شود. جدول شماره ۶ حجم مایع را بر اساس

⁴ Ideal Body Weight

وزن ایده آل نشان داده است (وزن ایده آل بسادگی با فرمول های آنلاین قابل محاسبه است). همچنین محاسبه مایع Maintenance در سه گروه وزنی در جدول ۷ آورده شده است.

جدول 6: نیاز مایع بر اساس وزن ایده آل

Ideal body weight (Kgs)	Maintenance (ml)	M +5% deficit (ml)	Ideal body weight (kgs)	Maintenance (ml)	M +5% deficit (ml)
5	500	750	35	1 800	3 550
10	1 000	1 500	40	1 900	3 900
15	1 250	2 000	45	2 000	4 250
20	1 500	2 500	50	2 100	4 600
25	1 600	2 850	55	2 200	4 950
30	1 700	3 200	60	2 300	5 300

جدول شماره 7- محاسبه مایع Maintenance در سه گروه وزنی

Body weight	Maintenance fluid (ml) for 24 hrs
10	100 ml/kg
10-20	1000+50 ml for each kg in excess of 10
>20	1500+10 ml for each kg in excess of 20

Source: Holiday M.A., Segar W.E., Maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957; 19:823.

میزان مایعات داخل وریدی باید با شرایط بالینی تنظیم شود. میزان مایعات وریدی در بزرگسالان و کودکان متفاوت است. جدول شماره ۸ ، سرعت انفوزیون وریدی در کودکان و بزرگسالان را با توجه به مقدار Maintenance به اضافه مقادیر افزوده نشان می دهد.

جدول شماره 8- سرعت انفوزیون مایع در بچه ها و بالغین

Note	Children rate (ml/kg/hour)	Adult rate (ml/hour)
Half the maintenance M/2	1.5	40-50
Maintenance (M)	3	80-100
M + 5% deficit	5	100-120
M + 7% deficit	7	120-150
M + 10% deficit	10	300-500

تزریق پلاکت برای ترومبوسیتوپنی توصیه نمی شود (برای پروفیلاکسی نیز توصیه نمی شود). ممکن است در بزرگسالان مبتلا به فشار خون زمینه ای و ترومبوسیتوپنی بسیار شدید (10000 cells/ml) در نظر گرفته شود.

مدیریت بیماران با علائم هشدار

بررسی اینکه آیا علائم هشدار دهنده به دلیل سندرم شوک دنگی یا علل دیگر مانند گاستروانتریت حاد، رفلکس وازوواگال، هیپوگلیسمی و غیره است یا خیر، مهم است. وجود ترومبوسیتوپنی با شواهدی از نشت پلاسما مانند افزایش هماتوکریت و افیوژن پلور، DHF/DSS را متمایز می کند. مدیریت DHF/DSS در قسمت های بعدی شرح داده شده است. برای سایر علل، مایعات IV و درمان حمایتی و علامتی باید در زمانی که این بیماران در بیمارستان تحت نظر هستند انجام شود. اگر بهبودی سریع نشان داده شود و در دوره بحرانی نباشند (یعنی زمانی که تعداد پلاکت آنها بیش از $100,000$ سلول در میلی متر مکعب باشد) می توانند ظرف ۸ تا ۲۴ ساعت به خانه فرستاده شوند.

اندیکاسیون ارجاع به بیمارستان و بستری:

- وجود هر یک از علائم هشدار
- تنفس کوتاه و سطحی
- بارداری، وجود نارسایی حاد کلیوی یا اختلالات انعقادی
- شوک جبران شده یا هیپوتانسیو
- علائم نشت پلاسمایی نظیر:
 - پلورال و پریکاردیال افیوژن، آسیت ...
- خونریزی خودبخودی
- اختلالات ارگانی نظیر:
 - هپاتیت (افزایش AST, ALT بیشتر/مساوی 1000 IU)، هپاتومگالی / هپاتومگالی دردناک، تغییر سطح هشیاری، میوکارдит
- بیماری ها و شرایط همراه (بر اساس هر فرد تصمیم گیری می شود) نظیر:
 - فشارخون، دیابت، آسم، اولسر پپتیک، $\text{BMI} \geq 30$...
 - ریسک های اجتماعی نظیر سن کمتر از ۱ سال یا بیش از ۶۵ سال، تنها زندگی کردن، مشکلات رفت و آمد، فقر شدید و ...

مدیریت تب دنگی در بخش اورژانس

در صورت بروز اپیدمی دنگی در کشور، بار مراجعات سنگینی به بیمارستان ها و مراکز درمانی وجود خواهد داشت و لازم است اقدامات تریاژ برای این بیماران صورت گیرد.

تریاز و غربالگری اولیه

تریاز اولیه توسط پرستار آموزش دیده انجام شده و در صورت مراجعه بیمار با سطح یک و دو تریاژ (وضعیت بحرانی / بسیار شدید) پس از پایدار سازی وضعیت بیمار توسط پزشک مقیم اورژانس، بیمار جهت بستری به بخش عفونی یا مراقبت های ویژه در سرویس تخصصی عفونی ارجاع و یا در صورت نداشتن سرویس های تخصصی مربوطه به بیمارستان های سطوح بالاتر طبق نقشه ارجاع و سطح بندی بیمارستان ها اعزام می گردد.

- برای سایر بیماران در سطوح بالاتر به ترتیب اقدامات زیر انجام می شود:

- ثبت زمان شروع علائم، ثبت درجه حرارت بدن و علائم هشدار دهنده
- بررسی و ثبت علائم حیاتی فرد و پرفیوژن محیطی (لمس نبض های محیطی، رنگ پوست، مدت (Capillary refill)

■ نکته: افرادی که تب نداشته ولی تائیکاردی دارند باید مورد توجه خاص قرار گیرند و سریعاً پزشک متخصص مقیم اورژانس برای اقدامات اورژانسی حاضر گردد. متخصص عفونی مرکز درمانی بعنوان پزشک مشاور بر بالین بیمار در صورت نیاز فراخوان می گردد. حضور پزشک اورژانس بر بالین بیمار مطابق با پروتکل تریاژ اورژانس بیمارستانی با الگوی ESI-V خواهد بود. حضور پزشک مشاور براساس نوع مشاوره درخواستی (آنی-فوری) خواهد بود. پزشک معالج ضمن ارزیابی بالینی بیمار، علاوه بر اقدامات تشخیصی درمانی مورد نیاز پزشکی برای پایدارسازی بیمار، CBC و قند خون نیز چک شود.

- انجام تست تورنیکه[°] (برای افراد بالای ۱۲ سال کاف را تا فشار 80mmHg و برای بچه های ۱۲-۵ سال تا فشار 60mmHg باد کنید و ۵ دقیقه نگهدارید)

[°] تست تورنیکه شکندگی مویرگی را مشخص می کند. این یک روش تشخیصی بالینی برای تعیین تمایل بیمار به خونریزی است. شکندگی دیواره های مویرگی (Micro-angiopathy) را ارزیابی می کند و برای شناسایی زودهنگام ترومبوسیتوپنی نیز استفاده می شود. کاف فشار خون بسته می شود و به مدت پنج دقیقه تا نقطه میانی بین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک باد می شود. اگر بیش از ۱۰ تا ۲۰ پتشی در هر اینچ مربع وجود داشته باشد، آزمایش مثبت است.

- توصیه می شود برای بیماران سرپایی بخش اورژانس که اندیکاسیون بستری ندارند، بر اساس نظر پزشک معالج ارسال CBC پایه انجام شود
- برای بیماران بستری در بخش اورژانس ارسال آزمایشات اولیه CBC, CRP, ALT, Cr, BS, VBG و تست های اختصاصی برای :
 - تمام افراد تب دار به عنوان تست پایه
 - بیماران با علائم هشدار
 - بیماران با تب طول کشیده بیش از سه روز
 - بیماران با اختلال جریان خون/شوگ (در اینها سریعاً قند خون نیز چک شود)
- در افراد دچار ترومبوسیتوپنی یا لکوپنی و علائم هشدار باید سریعاً اقدامات درمانی به سرویس تخصصی عفونی ارجاع شود.
- در موارد زیر سریعاً مشاوره آنی انجام شود:
 - وضعیت شوگ
 - بیماران با علائم هشدار، خصوصاً اگر علائم بیشتر از ۴ روز طول کشیده باشد
- تصمیم گیری برای تحت نظر قرار دادن و درمان
 - شوگ: احیا با مایعات، اصلاح آب و الکترولیت و بستری در بیمارستان
 - بیمار دچار هیپوگلیسمی: سریعاً قند خون با انفوزیون گلوکز و مایعات قندی تأمین شود. آزمایشات لازم انجام و حتی در صورت نبود هرگونه علائم هشدار دیگر، حداقل برای ۲۴-۸ ساعت در بخش بستری بیمارستان تحت نظر قرار گرفته شود.
 - افراد با علائم هشدار، بیماران پرخطر با لکوپنی و/یا ترومبوسیتوپنی: ارجاع به سطح بالاتر
- در هنگام ترخیص بیماران باید حتماً اطلاعات لازم به آنان داده شود که شامل استراحت کامل، مصرف مایعات فراوان و غذای سبک، کاهش تب با استفاده از پاشویه (ولرم) و در صورت لزوم استامینوفن می باشد. باید علائم هشدار به بیماران آموزش داده شود. بیمار باید بداند در صورت بروز علائم هشدار، سریعاً به مراکز درمانی مراجعه نمایند
- پیگیری: برای همه بیماران الزامی بوده و بسیار ضروری است بیمار بداند که قطع تب الزاماً به معنای بهبودی فرد نیست.

در جدول ۹ طبقه بندی جدید بیماران بیماری دنگ به صورت خلاصه آورده شده است. دو گروه بیماری دنگ شدید (SD) و بیماری دنگ با علائم هشدار (DWWS^۶) نیاز به تحت نظر بودن جدی تر و مداخلات طبی ویژه دارند.

جدول شماره ۹: دسته بندی بیماران تب دنگی در تریاژ

بیماری دنگی شدید (SD)	تب دنگی با علائم هشدار (DWWS)	تب دنگی بدون علائم هشدار
هر بیمار با احتمال ابتلا به تب دنگی (محتمل یا قطعی) که یک یا بیشتر از علائم زیر را داشته باشد: شوک یا دیسترس تنفسی ناشی از نشت پلاسما، شوک با نبض ضعیف یا غیر قابل لمس، تاکیکاردی، سردی اندامها، زمان پر شدگی مویرگی طولانی بیش از ۲ ثانیه، اختلاف فشار نبض بیش از ۲۰mmHg خونریزی شدید از نقاط مختلف نظیر ملنا، واژینال و ... افت شدید عملکرد ارگان ها نظیر کبد (افزایش آنزیمهای کبدی بیش از ۱۰۰۰، کاهش هشیاری، میوکارдит و ...	هر بیمار با احتمال ابتلا به تب دنگی (محتمل یا قطعی) با علائم هشدار نظیر: استفراغ مداوم، عدم تحمل خوراکی، درد شدید شکمی بیحالی شدید، بیقراری، تغییرات ناگهانی خلقی خونریزی: از بینی، مدفوع خونی، هماتمز، تشدید قاعدگی، ادرار تیره یا هماچوری گیجی و خواب آلودگی رنگ پریدگی، سردی انتهای اندامها عدم دفع ادرار برای ۶-۴ ساعت	فردی که در طی ۲ هفته قبل از بروز علائم بیماری در منطقه همه گیری یا دارای انتقال محلی تب دنگی حضور داشته، با بیماری حاد تب دار بالای ۳۸ درجه همراه با دو یا بیشتر از علائم زیر: سردرد شدید، درد پشت چشم ها، تهوع/استفراغ، میالژی/ضعف/خستگی، آرتراالژی/درد شدید استخوانی، بثورات جلدی ماکولو پاپولر یا موربیلیفرم، تست تورنیکه مثبت، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی

جدول ۱۰ دامنه طبیعی علائم حیاتی شامل ضربان قلب، تعداد تنفس و فشارخون سیستولیک را در گروه سنی اطفال نشان داده است. شکل ۶ برای تعریف تب در گروه سنی اطفال می باشد و شکل ۷ جدول علائم حیاتی در محدوده خطر را برای ارزیابی بیماران در واحد تریاژ براساس الگوریتم تریاژ ESI نشان می دهد.

⁶ Dengue With Warning Signs

جدول ۱۰: مقادیر نرمال علائم حیاتی در گروههای سنی کودکان

Age	Heart Rate (beats/min)	Respiratory Rate (breaths/min)	Systolic Blood Pressure (mm Hg)
Term neonate to <1 month	90-190	35-60	67-84
Infant, 1-12 months	90-180	30-55	72-104
Toddler, 1-3 years	80-140	22-40	86-104
Preschooler, 3-5 years	65-120	18-35	89-112
School age, 5-12 years	70-120	16-30	90-115
Adolescent, 12-18 years	60-100	12-20	100-130

Age	Pediatric Temperature Red Flags
<90 days	>38° C or < 36° C
>3 Months old	>38.5° C or < 36° C

شکل ۷: تعریف تب در اطفال

D High-risk vital signs?			
< 1 mo	> 190	> 60	SpO ₂ < 92%
1-12 mo	> 180	> 55	
1-3 y	> 140	> 40	
3-5 y	> 120	> 35	
5-12	> 120	> 30	
12-18 y	> 100	> 20	
> 18 y	> 100	> 20	
Age	HR	RR	

شکل ۶: علائم حیاتی در محدوده خطر در تریاژ

گزارش دهی فوری هر مورد محتمل یا قطعی بیماری دنگی باید بلافاصله به معاونت بهداشتی دانشگاه مربوطه (کمتر از ۲۴ ساعت) انجام شود.

درمان بیماران بر اساس تظاهرات بالینی و شرایط بیمار (گروه های A، B1، B2، C)

بسیاری از مبتلایان به دنگی نیازی به بستری نداشته و میتوانند دوران بیماری را در منزل سپری و مراقبت شوند. بر اساس تظاهرات بالینی و شرایط فردی بیماران، ممکن است یکی از اقدامات ذیل را برای درمان وی در نظر گرفت:

- درمان در منزل (گروه A)
- مراجعه به مرکز درمانی سطح ۱ (مراکز خدمات جامع سلامت شبانه روزی، درمانگاه، بیمارستان محیطی) جهت تحت نظر بودن و درمان عفونت و بیماری های همراه (گروه B1)
- ارجاع به مرکز درمانی سطح ۱ یا بیمارستان سطح ۲ (بلوک جغرافیایی) جهت تجویز مایع درمانی وریدی (گروه B2)
- درمان فوری در طی انتقال و اعزام به بخش اورژانس بیمارستان فوق تخصصی سطح ۳ (گروه C)

تمام بیمارانی که مشکوک به تب بیماری دانگ هستند باید تحت ارزیابی بسیار دقیق قرار بگیرند. علاوه بر ارزیابی وجود یا عدم وجود علائم هشدار یا نشانه های شدت بیماری، سایر شرایط و عوامل خطر همراه از جمله داشتن بیماری زمینه ای (چاقی، دیابت، فشار خون، بیماری کلیوی، بیماری قلبی)، بارداری، گروه سنی (شیرخواران و سالمندان) و وضعیت حمایت اجتماعی بیمار (تنها زندگی کردن، دسترسی دشوار و محدود به تسهیلات درمانی، فقر و سوء تغذیه شدید، عدم وسیله برای جابجایی و حمل و نقل، گروه های هدف نیازمند حمایت اجتماعی) نیز باید بررسی شوند.

گروه A: این گروه شامل بیماران بیماری دانگ بدون علائم هشدار می باشند.

❖ معیارهای این گروه شامل:

- عدم وجود علائم هشدار
- نبودن شرایط و عوامل خطر همراه
- عدم وجود شرایط اجتماعی پرخطر
- توانایی تحمل دریافت مایعات خوراکی
- دفع ادرار کافی در ۶ ساعت گذشته

❖ تست های آزمایشگاهی:

- شمارش خون کامل (هماتوکریت، تعداد پلاکت ها، گلبول های سفید) حداقل هر ۴۸ ساعت

- تست های تشخیصی بر اساس الگوریتم

❖ درمان

- استراحت کافی
- در مناطقی که پشه ناقل وجود دارد در فاز تبار بیماری در زیر پشه بند استراحت نماید.
- دریافت مایع کافی:

- بالغین: حداقل ۵ لیوان بزرگ (۲۵۰ سی سی) در روز
- کودکان: نوشیدن میزان کافی مایعات

مقدار مورد نیاز مایع پایه در بالغین ۶۵-۱۸ سال معادل 30-35ml/kg و در کودکان ۱۰-۱ سال معادل 100-150ml/kg، در کودکان ۱۸-۱۱ معادل 1000ml + 50ml برای هر کیلوگرم بالای ۱۰ کیلوگرم محاسبه می شود. بر اساس شدت اسهال یا استفراغ، این مقدار افزایش خواهد یافت. به ازای هر درجه تب، ۱۳٪ به مقدار پایه اضافه می شود

- استامینوفن:

- بالغین: ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت (دوز روزانه بیش از ۴ گرم نشود)
- کودکان: ۱۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت (مصرف روزانه بیش از ۳ گرم نشود)

- از آسپرین و NSAIDs استفاده نشود.

- کورتون تجویز نشود

- بیماری بیماری دانگ یک بیماری ویروسی است و نیازی به آنتی بیوتیک ندارد.

- داروها به شکل تزریق عضلانی و مقعدی نباید تجویز شوند.

- اگر میزان هماتوکریت مناسب باشد و ثابت بماند می توان درمان بیمار را در منزل همچنان درمان نمود.

- پیگیری بیمار باید توسط یک فرد بالغ آموزش دیده ادامه یابد.

❖ ویزیت های پیگیری بیمار

بیمار باید از نظر وجود شرایط ذیل پیگیری شود:

- علائم هشدار یا شوک
- معیارهای بستری
- در طی ۶ ساعت گذشته دفع ادرار داشته است یا خیر؟

- طبق گفته های بیمار یا فرد قابل اطمینان از اطرافیان حال بیمار بدتر شده باشد
- در صورتی که این معیارها وجود نداشته باشند، بیمار باید هر ۴۸ ساعت مجدداً ویزیت و بررسی شود.
- در هر ویزیت مشاوره ای موارد ذیل نیز باید ارزیابی شود:
- سیر طبیعی بیماری
- هماتوکریت، در اولین زمانی که جواب آزمایش آماده باشد (تا سیر افزایش احتمالی آن مشخص شود)
- میزان پلاکت خون (جهت بررسی روند رو به کاهش احتمالی یا مشاهده فعال بودن بیماری)، لکوپنی
- علائم هشدار (هر کدام)

همچنین

- در صورت یک یا بیشتر از علائم هشدار، به بیمار یا همراه مورد اعتماد وی تاکید شود که به مرکز درمانی مناسب مراجعه نماید.
- کارتی که توصیه های درمانی لازم برای بیمار در منزل، در آن مکتوب شده باشد را در اختیار بیمار قرار دهید.
- در صورت امکان توصیه می شود که بیمار در روزهای ۵-۷ شروع علائم، برای ارزیابی بیشتر و اطمینان از نبود علائم هشدار و فاز بحرانی، به پزشک درمانگر خود مراجعه نماید. اطلاعاتی که باید برای مراقبت در منزل به بیماران و خانواده آنها آموزش داده شود بصورت خلاصه در شکل ۸ آورده شده است.

- بیمار باید به حد کافی استراحت کند. استراحت به معنای ماندن در بستر است

- مایعات کافی (نه فقط آب) باید بنوشد شامل شیر، آبمیوه، محلولهای الکترولیتی ایزوتونیک، ORS، لعاب برنج

- دمای بدن را زیر ۳۹ درجه نگهدارید. اگر بالاتر رفت استامینوفن (320-500mg) تجویز شود ولی با فاصله کمتر از ۶ ساعت داده نشود. با توجه به خطر عوارض کبدی از مصرف بیش از حد استامینوفن خودداری شود.

- مصرف آسپیرین و NSAIDs توصیه نمی شود.

- پاشویه با آب ولرم کمک کننده است. اسفنج آغشته به آب ولرم روی پیشانی، زیر بغل و اندامها گذاشته شود.

- دوش آب ولرم برای بالغین توصیه می شود

شکل ۸: نکات مورد نیاز برای آموزش به بیمار

گروه B1: بیماران این گروه دارای بیماری دانگ بدون علائم هشدار بوده ولی عوامل خطر یا شرایط پرخطر اجتماعی همراه وجود دارد.

❖ معیارها

- شرایط و عوامل خطر همراه: بارداری، سن کمتر از ۱ سال و بالای ۶۵ سال، چاقی مفرط، فشار خون، دیابت ملیتوس، آسیب های کلیوی، اختلالات همولیتیک، بیماری کبدی مزمن، درمان با داروهای ضد انعقاد و ...
- عوامل خطر اجتماعی: زندگی در تنهایی، عقب ماندگی های ذهنی، دمانس، دور بودن از مرکز درمانی، عدم دسترسی به وسیله نقلیه، فقر مفرط و سوء تغذیه

❖ تست های آزمایشگاهی

- شمارش خون کامل در عرض ۳ روز از شروع علائم
- تست های مولکولی یا سرولوژیک تشخیصی بر اساس الگوریتم

❖ درمان

- بیمار مایع کافی بنوشد. در مواردی که تحمل خوراکی ندارد درمان تزریقی وریدی مایعات کریستالوئید (رینگر لاکتات یا سالین ۰.۹٪ با دوز ۲ تا ۴ سی سی برای هر کیلوگرم از وزن بدن در هر ساعت) انجام شود و در اولین فرصت ممکن درمان مایعات خوراکی در صورت تحمل آغاز شود.
- برای بیماران با چاقی مفرط یا اضافه وزن، میزان مایعات تجویزی بر اساس وزن ایده آل محاسبه می شود. سایر شرایط همراه مانند بیماری قلبی، بیماری های کلیوی و ...، جهت تنظیم میزان مایع دریافتی بیمار باید مدنظر قرار داشته باشند.
- درمان های علامتی مانند بیماران گروه A انجام می شود.

همچنین:

- اطلاعاتی که برای بیمار ضروری است بر روی یک کارت مکتوب باشد و در اختیار بیمار قرار داده شود.
- با توجه به شرایط همراه در بیمار، نوع نبض، سرعت ضربان قلب، سرعت تنفس بیمار، فشار خون و درجه حرارت بیمار را نیز تحت پایش داشته باشید. با معاینه بیمار و لمس دست و نبض او می توان به بخش اعظمی از این اطلاعات دست پیدا نمود.
- منحنی درجه حرارت را نیز رسم نمایید.
- تعادل میزان مایعات دریافتی و دفع شده مهم است؛ زمان و میزان دفع ادرار ثبت شود.
- علائم هشدار مورد توجه باشند (به طور خاص از روز فروکش کردن تب بیشتر دقت شود)
- بر اساس شرایط زمینه ای تست های آزمایشگاهی متناسب درخواست شوند.

- هر ۲۴ تا ۴۸ ساعت تست های شمارش کامل خون (هماتوکریت، پلاکت و گلبول سفید) درخواست شود.
- در مورد علائم هشدار به بیمار آموزش داده شود.

❖ ویزیت های پیگیری بیمار

- مانند گروه A پیگیری شود.

گروه B2: این گروه شامل تب بیماری دانگ به همراه علائم هشدار می باشد. شکل ۹ الگوریتم مدیریت بیماران بستری در این گروه را نشان داده است.

❖ معیارها

در زمانی که تب بیمار رو به فروکش می گذارد، اگر یکی یا بیشتر از علائم هشدار وجود داشته باشد این بیمار نیاز به توجهات ویژه دارد:

- درد و تندرns شدید و مداوم شکمی
- استفراغ پایدار (۳ بار یا بیشتر در عرض یک ساعت، یا ۴ بار در طی ۶ ساعت)
- تجمع مایع (به صورت آسیت، پلورال افیوژن یا پریکار دیال افیوژن)
- خونریزی مخاطی فعال
- بی حالی شدید/ بی قراری
- افت فشار وضعیتی (لیپو تیمیا)
- بزرگی کبد (بیشتر از ۲ سانتی متر)
- افزایش پیشرونده در هماتوکریت

❖ تست های آزمایشگاهی

- شمارش کامل خون قبل از آغاز به مایع درمانی بیمار
- تست های سرو لوژیک یا مولکولی بر اساس الگوریتم انجام شود

❖ درمان

فقدان دسترسی به شمارش کامل خون نباید مانع آغاز مایع درمانی بیمار باشد:

- رینگر لاکتات، هارتمان یا محلول سالین ۰.۹٪ به میزان ۱۰ سی سی برای هر کیلو گرم وزن بدن در عرض ۱ ساعت تجویز شود.
- بیمار مجددا ارزیابی شود. اگر علائم هشدار همچنان وجود دارند و میزان ادرار دفع شده کمتر از mL/kg/h ۱ باشد، یک یا دوبار دیگر با مایع ایزوتونیک کریستالوئید مایع درمانی وریدی با همان میزان اول تکرار شود.

- بیمار مجدداً ارزیابی شود. اگر بهبودی بالینی مشاهده شود و برونده ادراری بیشتر از ۱ mL/kg/h شده باشد، میزان مایع تجویزی کاهش یابد و ۵-۷ mL/kg/h شود و برای ۲ تا ۴ ساعت ادامه یابد. سپس برای ۲ تا ۴ ساعت دیگر سرم درمانی با سرعت ۲-۴ mL/kg/h ادامه یابد (بر اساس نیاز و شرایط بیمار)
 - وضعیت بالینی بیمار مجدداً ارزیابی شود. هماتوکریت مجدداً اندازه گرفته شود. اگر هماتوکریت یکسان باشد یا حتی کمی افزایش یافته باشد، تزریق سرم با همان سرعت ۲-۴ mL/kg/h برای ۲ تا ۴ ساعت دیگر ادامه یابد.
 - اگر هماتوکریت به سرعت افزایش یافته باشد یا علائم حیاتی بیمار بدتر شده باشد، درمان به مانند بیماران گروه C و اعزام بیمار به بیمارستان تخصصی سطح بالاتر انجام شود.
 - وضعیت بالینی بیمار مجدداً ارزیابی شود. هماتوکریت مجدداً ارزیابی شود و سرعت تجویز سرم تنظیم شود.
 - وقتی که میزان نشت پلاسما رو به کاهش بگذارد، یا فاز بحرانی پشت سر گذاشته شود، سرعت تجویز سرم به تدریج کاسته شود.
- برای بیماران دارای چاقی مفرط یا اضافه وزن، وزن ایده آل در محاسبات میزان مایع تزریقی باید محاسبه شود. شرایط و بیماری های زمینه ای بیمار مانند بیماری های کلیوی یا قلبی در تنظیم دوز تزریقی باید مدنظر باشند.
- ❖ شاخص های بهبود بالینی:
- توقف سیر پیشرونده علائم هشدار
 - بهبود علامتی پیشرونده بیماران
 - پایدار شدن علائم حیاتی
 - طبیعی شدن یا افزایش حجم ادرار دفع شده
 - کم شدن هماتوکریت به میزان کمتر از میزان پایه در بیمارانی که علائم حیاتی پایداری دارند
 - تحمل خوراکی کافی برای نوشیدن مایعات
 - بهتر شدن اشتهای بیمار
- ❖ برنامه ارزیابی:
- علائم حیاتی و پرفیوژن محیطی: تا ۴ ساعت بعد از پایان فاز بحرانی ادامه داشته باشد
 - برونده ادراری: ۴ تا ۶ ساعت بعد از پایان فاز بحرانی نیز ادامه داشته باشد
 - هماتوکریت: قبل و بعد از مایع درمانی اندازه گرفته شود و سپس هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت سنجیده شود
 - قند خون: هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت سنجیده شود

- سایر تست ها: بر اساس ارگان های درگیر شده در طی بیماری و بیماری های مرتبط همراه در بیمار انجام میشوند



شکل ۹: مدیریت درمان بیماران بستری

گروه C: بیماری دنگی شدید در این گروه قرار می گیرند. شکل ۱۰ درمان موارد بستری با شوک جبران شده یا هیپوتانسیو را نشان داده است.

❖ معیارها:

- هر بیمار مبتلا به بیماری دانگ که یک یا بیشتر از علائم ذیل را دارا باشد:
- شوک یا دشواری در تنفسی ناشی از نشت شدید پلاسما. شوک با نبض ضعیف یا غیرقابل لمس، سرعت بالای ضربان قلب، اندام های سرد، پرفیوژن مویرگی با بیشتر از ۲ ثانیه، فشار نبض کمتر از ۲۰ میلی متر جیوه، مشخص می شود و نشان دهنده مراحل انتهایی کاهش فشار خون است.
 - خونریزی شدید: بر اساس مشاهدات و قضاوت پزشک مسئول بیمار که می تواند شامل هماتمز، ملنا، خونریزی زنانه شدید یا خونریزی مغزی باشد
 - نارسایی شدید ارگان مانند نارسایی کبدی (آنزیم های کبدی بیشتر از ۱۰۰۰)، مغزی (اختلال هوشیاری)، قلبی (میوکاردیت)، و یا سایر ارگان های بدن

❖ تست های آزمایشگاهی و تصویربرداری های تشخیصی

- شمارش خون کامل
- تست های تشخیصی سرولوژیک یا مولکولی اگر انجام نشده باشد
- تست های دیگر مانند گازهای خون، آنزیم های کبدی، قند خون، اوره و کراتینین خون، الکتrolیت ها، آنزیم های قلبی، کشت، تصویربرداری قفسه صدری، سونوگرافی شکم یا قفسه صدری، اکوکاردیوگرام، و الکتروکاردیوگرام بر اساس شرایط همراه و درگیری ارگان های مبتلا درخواست خواهد شد

❖ درمان شوک

- قبل از شروع مایع درمانی از بیمار نمونه خون برای اندازه گیری هماتوکریت تهیه شود، اما اگر سنجش هماتوکریت در مرکز درمانی مقدور نیست این امر نباید باعث تاخیر در مایع درمانی شود.
- هر ۵ تا ۳۰ دقیقه ABC و علائم حیاتی پایش و ارزیابی شود.

- اکسیژن درمانی
- مایع درمانی بولوس با سرعت 20cc/kg با سرم های کریستالوئید (رینگر لاکتات یا محلول سالین ۰.۹٪) به صورت تزریق وریدی به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه آغاز شود (در مورد زنان باردار و سالمندان (بالای ۶۵ سال) این بخش از تزریق مایعات به میزان 10cc/kg بدن به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه انجام گیرد).
- اگر نشانه های شوک از بین رفت، سرعت تزریق از ۲۰ به ۱۰ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر ساعت کاهش داده شود؛ یک تا ۲ ساعت دیگر تزریق سرم کریستالوئید ادامه داده شود؛ و مجدداً هماتوکریت اندازه گیری شود.
- اگر ارزیابی مطلوب بود سرعت تزریق کریستالوئید به ۵ تا ۷ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر ساعت کاهش یابد و به مدت ۴ تا ۶ ساعت دیگر تزریق با این سرعت تداوم یابد؛ سپس ۲ تا ۴ ساعت بعدی با سرعت ۳ تا ۵ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر ساعت ادامه یابد؛ و نهایتاً ۲۴ تا ۴۸ ساعت با سرعت ۲ تا ۴ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت تزریق کریستالوئید ادامه یابد.
- اگر ارزیابی مطلوب نباشد، مجدداً تزریق بولوس کریستالوئید با همان میزان 20cc/kg برای ۱۵ تا ۳۰ دقیقه تکرار شود (در مورد زنان باردار و سالمندان (بالای ۶۵ سال) این بخش از تزریق مایعات به میزان ۱۰ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه انجام گیرد). اگر ارزیابی در این مرحله مطلوب باشد سرعت تزریق را کاهش داده و با سرعت 10cc/kg در ساعت به مدت یک تا ۲ ساعت ادامه یابد؛ در صورت تداوم روند بهبودی سرعت تزریق به ۵ تا ۷ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت کاهش داده شده و ۴ تا ۶ ساعت دیگر تزریق ادامه یابد و مانند مورد قبلی مایع درمانی ادامه یابد.
- اگر تداوم روند بهبودی مشاهده نشد نوبت سوم تزریق بولوس سرم کریستالوئید به میزان ۲۰ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه تکرار می شود. و سپس در صورت مشاهده اثر مطلوب مانند مطلب فوق الذکر یک تا ۲ ساعت با سرعت ۱۰ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت ادامه یابد. اگر روند بهبودی ادامه داشت با سرعت ۵ تا ۷ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت به مدت ۴ تا ۶ ساعت ادامه یابد و مانند مورد مطلوب در بالا درمان تا ۴۸ ساعت به میزان مناسب ادامه می یابد.

- هماتوکریت اندازه گیری شود. اگر در مقایسه با میزان پایه همچنان هماتوکریت بالاتر باشد تزریق مایع کریستالوئید باید ادامه یافته و یا ادامه سرم درمانی با تزریق مایع کولوئید انجام شود. هرگاه در بیمار بهبود مشاهده شد تزریق سرم کریستالوئید با سرعت ۱۰ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت به مدت یک تا ۲ ساعت ادامه یابد و مطابق روشی که در بالا توضیح داده شد ادامه یابد.
- اگر بیمار همچنان در شوک باشد برای نوبت دوم مجدداً سرم کولوئید با همان دوز و سرعت تزریق که قبلاً گفته شد تزریق شود. ادامه درمان با کریستالوئید نیز همانند روشی که در مطلب بالا گفته شد ادامه می یابد.
- اگر بهبودی در بیمار مشاهده نشود و وضعیت وی ناپایدار بماند بعد از هر نوبت سرم درمانی بولوس و حجیم، میزان هماتوکریت ارزیابی شود. کاهش ناگهانی و شدید در هماتوکریت و همودینامیک ناپایدار، مطرح کننده ی خونریزی است و باید فوراً تست "کراس مچ" جهت تزریق خون و مشتقات درخواست و انجام شود.
- در مورد بیماران چاق و دارای اضافه وزن نکته مهمی که باید در خاطر داشت این است که میزان مایع لازمی که باید تزریق شود باید بر اساس وزن "ایده آل" بیمار محاسبه شود. بیمارانی با شرایطی مانند بیماری قلبی یا کلیوی همراه نیز باید از نظر میزان دریافتی مورد بیشتری قرار گیرند و میزان لازم مایع جهت تزریق این بیماران بر اساس شرایط بالینی بیمار تنظیم دوز گردد.
- درمان خونریزی:
 - تجویز گلبول قرمز به میزان ۵ تا ۱۰ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن یا تجویز خون تازه به میزان ۱۰ تا ۲۰ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن می تواند مد نظر باشد:
 - اگر وضعیت بیمار بهبود نیافت مجدداً حالت همودینامیک بیمار باید ارزیابی شود.
 - توان پمپاژ قلب جهت شناسایی کاردیومیوپاتی یا میوکاردیت ارزیابی شده تا نیاز به استفاده از داروهای تقویت کننده پمپاژ مشخص شود.
 - بیماری های زمینه ای بیمار ارزیابی شده و به وضعیت پایدار رسانده شوند (بیماری های قلبی، بیماری های ریوی، مشکلات عروقی، بیماری های کلیوی، دیابت، چاقی، بارداری).
 - بیمار از نظر اسیدوز پایدار و خطر خونریزی پنهان بررسی شده و در صورت لزوم درمان مناسب ارائه شود.



شکل ۱۰: درمان موارد بستری با شوک جبران شده یا هیپوتانسیو

بررسی های آزمایشگاهی (ABCS) زمانی که علیرغم جایگزینی حجم کافی، هیچ بهبودی حاصل نشده باشد، باید در هر دو حالت شوک و غیر شوک انجام شود. جدول شماره ۱۱ آزمایشات پیشنهادی را نشان داده است.

جدول شماره ۱۱: آزمایشات ABCS در موارد مقاوم به مایع درمانی (شوک و غیر شوک)

Abbreviation	Laboratory investigations	Note
A—Acidosis	Blood gas (capillary or venous)	Indicate prolonged shock. Organ involvement should also be looked into; liver function and BUN, creatinine.
B—Bleeding	Haematocrit	If dropped in comparison with the previous value or not rising, cross-match for rapid blood transfusion.
C—Calcium	Electrolyte, Ca++	Hypocalcemia is found in almost all cases of DHF but asymptomatic. Ca supplement in more severe/complicated cases is indicated. The dosage is 1 ml/kg, dilute two times, IV push slowly (and may be repeated every six hours, if needed), maximum dose 10 ml of Ca gluconate.
S—Blood sugar	Blood sugar (dextrostix)	Most severe DHF cases have poor appetite together with vomiting. Those with impaired liver function may have hypoglycemia. Some cases may have hyperglycemia.

خاطر نشان می شود که بسیار ضروری است که سرعت تجویز مایعات وریدی با بهبود پرفیوژن محیطی کاهش یابد. اما باید حداقل ۲۴ ساعت ادامه یابد و یا حداکثر در طی ۳۶ تا ۴۸ ساعت قطع شود. مایعات بیش از حد به دلیل افزایش نفوذپذیری مویرگی باعث نشت فراوان پلاسما شده و حتی مرگ بار است. جدول ۱۲ وضعیت پارامترهای همودینامیک را در شرایط مختلف در طول درمان نشان داده است.

جدول ۱۲: وضعیت متغیرهای همودینامیک بیمار در ابتدا و در طول درمان

پارامترهای همودینامیک	وضعیت تثبیت شده	شوک جبران شده	شوک هیپوولمیک
وضعیت هشیاری	کاملاً هشیار	هشیار	بیقرار
پرشدن مویرگی	سریع (در کمتر/مساوی ۲ ثانیه)	طولانی شده (بیش از ۲ ثانیه)	بسیار طولانی و پوست حالت Mottled دارد
اندام ها	گرم و رنگ نرمال	سردی محیطی	سرد و مرطوب
قدرت نبض محیطی	حجم/قدرت خوب	ضعیف و نخی	بسیار ضعیف یا نبود
ضربان قلب	نرمال	تاکیکارد	تاکیکاردی بسیار شدید یا برادی کاردی در مراحل انتهایی شوک
فشار خون	• نرمال • فشار نبض نرمال	• فشار سیستولیک نرمال اما دیاستولیک افزایش یافته • فشار نبض به سمت Narrow شدن است • هیپوتانسیون وضعیتی	• فشار نبض Narrow (کمتر/مساوی 20mmHg) • افت فشار خون • فشار خون غیر قابل اندازه گیری
تعداد تنفس	نرمال	تاکی پنه	هیپرپنه یا تنفس Kussmaul's (اسیدوز متابولیک)
برون ده ادراری	نرمال	روند کاهشی	الگوری یا آنوری

کودکان با تب دنگی / تب خونریزی دهنده دنگی

راهنمای برخورد در کودکان با تب مشکوک به تب دنگی / تب خونریزی دهنده دنگی

هر کودک با تب ۲ تا ۷ روزه در منطقه و زمان طغیان تب دنگی با حداقل ۲ علامت از
علائم زیر:

۱/ سردرد ۲/ درد پشت چشم ۳/ میالژی ۴/ درد استخوان یا مفصل ۵/ راش ۶/ خونریزی
مخاط یا اکیموز

احتمال تب دنگی یا تب خونریزی دهنده دنگی مطرح است.*

بررسی سریع علائم حیاتی، فشار نبض**، تست تورنیکه***، کمبود فشار اورتوستاتیک**** و اندازه کبد و capillary filling

آیا یکی از این علائم خطر و هشداردهنده وجود دارد؟ ۱/ استفراغ مداوم ۲/ دل درد ۳/ لتارژی یا اختلال هشیاری ۴/ بیقراری ۵/ تحریک پذیری ۶/
الیگوری ۷/ کمبود فشار اورتوستاتیک ۸/ خونریزی ۹/ علائم شوک***** ۱۰/ علائم ارتشاح پلاسما (مایع در پلور یا پریتون)

بله

خیر

آیا علائم هشدار، علائم شوک*****،
خونریزی شدید، اختلال هشیاری و یا ارتشاح
پلاسما وجود دارد؟

خیر

آیا فرد در گروه با ریسک
بالاست***** یا سابقه
عفونت قبلی دنگی دارد؟

خیر

بله

احتمال DSS / با تب هموراژیک شدید

- ۱/ انجام سریع ABC
- ۲/ تزریق مایعات کریستالوئید طبق جدول (۱)
- ۳/ در صورت نیاز تزریق خون جدول (۱)
- ۴/ انجام آزمایشات خون*****
- ۵/ بررسی سایر علل شوک*****
- ۶/ مانیتور دقیق و مکرر حال عمومی، علائم حیاتی
هماتوکریت و پلاکت سریال
- ۷/ سونوگرافی ابدومن و پلور برای مایع یا عکس
lateral decubitus
- ۸/ آزمایشات تشخیصی تب دنگی
- ۹/ استامینوفن در صورت تب (ممانعت از مصرف
اسپیرین و NSAIDs)
- ۱۰/ علائم درگیری ارگانها باید در نظر گرفته شود

احتمال تب هموراژیک متوسط

- ۱/ تزریق مایعات کریستالوئید طبق جدول
(۱)
- ۲/ در صورت نیاز تزریق خون جدول (۱)
- ۳/ انجام آزمایشات خون*****
- ۴/ سونوگرافی ابدومن و پلور برای مایع
یا عکس lateral decubitus
- ۵/ مانیتور دقیق حال عمومی، علائم حیاتی
هماتوکریت و پلاکت سریال
- ۶/ آزمایشات تشخیصی تب دنگی
- ۷/ استامینوفن در صورت تب (ممانعت از
مصرف اسپیرین و NSAIDs)

احتمال تب دنگی خفیف

- ۱/ مانیتور دقیق حال عمومی،
علائم حیاتی هماتوکریت و پلاکت
- ۲/ استراحت و نوشیدن مایعات با
پروتئین
- ۳/ انجام آزمایشات CBC و تست
انعقاد
- ۴/ آزمایشات تشخیصی تب دنگی
- ۵/ استامینوفن در صورت تب
(ممانعت از مصرف اسپیرین و
NSAIDs)

- * در مواجهه با موارد مشکوک باید تشخیص افتراقی ها با شیوع بالا مثل مننگوکوک، لپتوسپیروز، تب کنگو کریمه، تیفوئید، مخملک، MISC و توکسیک شوک سندروم را نیز بر اساس اپیدمیولوژی، علائم و حال عمومی در نظر گرفت
- علل با شیوع کمتر نیز می توانند این علائم را ایجاد کنند مانند: عفونتهای ریکتزیا، ویروسهای مثل سرخک و سرخجه، اربوویروس، Chikungunya، EBV، CMV، آنفلونزا، HIV، هانتا ویروس، کووید و هپاتیت A و پارازیت مانند مالاریا را در نظر گرفت
- ** تفاضل بین فشار سیستولیک و دیاستولیک باید بیش از 20mmHg باشد
- *** در تست تورنیکه، کاف فشارسنج در فشار بین سیستول و دیاستول بمدت ۵ دقیقه نگه داشته می شود در صورتی که در قسمتی از پوست به مساحت ۲.۵ سانتیمتر مربع بیش از ۱۰ پتشی دیده شود، تست مثبت است
- **** فشار اورتوستاتیک=فشار بیمار بعد از ۵ دقیقه در وضعیت خوابیده اندازه گیری می شود سپس بعد از ۳ دقیقه ایستادن مجدداً فشار خون و تعداد نبض سنجیده می شود، کاهش فشار سیستولیک در حالت ایستاده بیش از ۲۰mmHg یا کاهش فشار دیاستولیک بیش از 10mmHg نشاندهنده اورتوستاتیک هیپوتانسیون است
- **** علائم اولیه شوک شامل نبض ضعیف، روتند، انتهای سرد، افزایش capillary filling
- ***** آزمایشات شامل: CBC، CRP، ESR، NA، Ca، K، BUN، Cr، SGPT، PT، PTT، BS، Alb، total pro
- و سایر آزمایشات بر اساس تشخیصهای افتراقی های مطرح شده
- ***** علائم درگیری ارگانها expanded Dengue Syndrome معمولاً در موارد وجود عفونت همراه و یا بیماری زمینه ایجاد می شود شامل درگیری سیستم نورولوژی، کبد و گوارشی، کلیوی، قلبی، تنفسی، عضلانی و استخوانی، درگیری مغز استخوان و لنفورتیکولار، چشم و سایر موارد مثل افسردگی، سندروم خستگی مزمن، پسیکوز و الوپسی است
- ***** افراد در گروه ریسک بالا شامل: ۱/ شیرخواران ۲/ زنان حامله ۳/ زنان در دوره خونریزی ماهانه ۴/ انمی همولیتیک شامت G6PD ۵/ زخم معده ۶/ چاقی ۷/ بیماری قلبی، دیابت، بیماری ایسکمیک قلب، نارسایی مزمن کلیه، هیپرتانسیون و سیروز ۸/ مصرف استروئید و NSAID

جدول ۱۳: مدیریت و مایع درمانی در کودکان با تب دنگی / تب خونریزی دهنده دنگی

شدت / Grade	تعریف	مایع درمانی	مانیتور	هشدار
Mild خفیف	تب دنگی بدون علائم خطر و ارتشاح مایع	نوشیدن مایعات فراوان با پروتین	مانیتور علائم هشدار و انجام سریال هماتوکریت و پلاکت	باید از بروز overload مایع با روش زیر جلوگیری کرد: قطع تزریق مایعات بلافاصله وقتی حالات زیر اتفاق بیفتد: ۱/ علائم ارتشاح پلاسما متوقف شده است ۲/ فشار خون، نبض، و خونرسانی محیطی پایدار است ۳/ در شرایط عدم خونریزی شدید و حجم خوب نبض اگر هماتوکریت در حال کاهش است ۴/ برای ۲۴-۴۸ ساعت بدون تب است ۵/ بهبود علائم گوارشی و ابدومن ۶/ بهبود حجم ادرار تجویز بیش از حد مایعات منجر به overload مایع، نارسایی قلبی، ARDS می شود
متوسط Moderate	تب خونریزی دهنده دنگی با علائم خطر و ارتشاح مایع	نرمال سالین 5-10 cc/kg در عرض یکساعت ساعت اول	مانیتور مداوم علائم حیاتی و انجام سریال هماتوکریت و پلاکت. اگر بعد از یکساعت این اندکس ها بهتر شد سرعت تزریق مایع به 3-5cc/kg برای ۲۴-۴۸ ساعت بعدی کاهش می یابد	تجویز بیش از حد مایعات منجر به overload مایع، نارسایی قلبی، ARDS می شود
		اگر بعد از دوز اول هماتوکریت افزایش یافت و علائم حیاتی بهتر نشد تجویز سالین 7-10 cc/kg در عرض ۱-۲ ساعت بعدی ساعت دوم	اگر بهبودی علائم حیاتی و هماتوکریت دیده نشد باید مطابق دنگی شدید برخورد شود	
شدید Severe	تب خونریزی دهنده دنگی با علائم خونریزی شدید، درگیری ارگانها و یا شوک و ارتشاح مایع	درمان شوک با 10-20 cc/kg در ساعت از نرمال سالین بستری در PICU در صورت امکان تعیی و مانیتور فشار وریدی مرکزی چک و اصلاح پتاسیم سدیم کلسیم و گلوکز در موارد شوک مقاوم یا ارتشاح شدید پلاسما می توان محلول کولوئید بعد از ۲-۳ بولوس از نرمال سالین (هر کدام 15-20 cc/kg) تزریق کرد		تجویز بیش از حد مایعات منجر به overload مایع، نارسایی قلبی، ARDS می شود

		همودینامیک پایدار و از زمان بحرانی و خطر گذشته است (بیش از ۲۴-۴۸ ساعت از قطع تب گذشته است)	تزریق مایعات قطع شود مانیتور مداوم در صورت لزوم فروزامید خوراکی یا تزریقی 0.1-0.5 mg/kg/dose یک تا دو بار در روز یا انفوزیون مداوم 0.1 mg/kg/h چک و اصلاح پتاسیم سدیم کلسیم و گلوکز
		همودینامیک پایدار ولی از زمان بحرانی و خطر نگذشته است (کمتر از ۲۴-۴۸ ساعت از قطع تب گذشته است)	مایعات تزریقی باید بتدریج کم شود اصلاح فاز ارتشاح پلاسما اگر شوک و افزایش هماتوکریت ادامه دارد تزریق بولوس های کوچک از محلول کولوئید
		شوک مقاوم بدرمان Refractory shock	ادامه شوک و نیاز به داروهای وازواکتیو
		ممکن است نیاز به درمان جایگزینی مداوم کلیوی CRRT باشد	

مدیریت خونریزی شدید

در صورت شناسایی منبع خونریزی، در صورت امکان باید تلاش کرد تا خونریزی را متوقف کرد. برای مثال، اپیستاکسی شدید ممکن است با تامپون بینی کنترل شود. ترانسفوزیون اورژانسی فراورده های خونی نجات دهنده است و نباید آن را تا زمانی که هماتوکریت به سطوح پایین کاهش یابد به تعویق انداخت. اگر از دست دادن خون قابل اندازه گیری باشد، باید معادل آن جایگزین شود. توصیه می شود مقدار 10-20mg/kg خون کامل تازه و یا packed red cells 5-10mg/kg تازه باید انفوزیون شده و پاسخ بالینی بیمار ارزیابی شود. ممکن است نیاز به تکرار باشد. در خونریزی های گوارشی از آنتاگونیست های H-2 و مهارکننده های پمپ پروتون استفاده شده است، اما مطالعه مناسبی برای نشان دادن اثربخشی آن انجام نشده است.

هیچ مدرکی در تأیید استفاده از اجزای خون مانند کنسانتره پلاکتی، FFP یا cryoprecipitate وجود ندارد. استفاده از آن می تواند منجر به overload مایع شود. فاکتور نو ترکیب ۷ ممکن است در برخی از بیماران بدون نارسایی ارگانی مفید باشد، اما بسیار گران است و عموماً در دسترس نیست.

سایر مداخلات برای کنترل خونریزی در دنگی

مطالعات مختلف اثربخشی عوامل مختلفی نظیر recombinant factor VIIa (rFVIIa)، آنتی D گلوبولین، IVIg، انتروکین ۱ یا ترانس هگزامیک اسید را ثابت نکرده و نتایج آنها ضد و نقیض بوده است.

نقش کورتیکواستروئیدها

بحث های زیادی در مورد نقش شروع زودهنگام کورتیکواستروئیدها در سندرم شوک دنگی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری به وضعیت بحرانی مطرح شده است اما شواهد متقنی برای حمایت از این اقدام وجود ندارد.

مدیریت بیماران پر خطر

- بیماران چاق رزرو تنفسی کمتری دارند و باید مراقب بود و از تزریق بیش از حد مایعات داخل وریدی خودداری شود. وزن ایده آل بدن باید برای محاسبه احیا و جایگزینی مایعات استفاده شود و مایعات کلوییدی باید در مراحل اولیه مایع درمانی در نظر گرفته شوند. پس از تثبیت، فوروزماید ممکن است برای القای دیورز تجویز شود.
- شیرخواران نیز رزرو تنفسی کمتری دارند و بیشتر در معرض آسیب کبدی و عدم تعادل الکترولیت ها هستند. آنها ممکن است مدت زمان کمتری نشت پلاسما داشته و معمولاً به سرعت به مایع درمانی پاسخ می دهند. بنابراین، در شیرخواران باید بیشتر از نظر دریافت مایعات خوراکی و خروجی ادرار مورد ارزیابی قرار گیرند.
- انسولین داخل وریدی معمولاً برای کنترل سطح قند خون در بیماران دنگی مبتلا به دیابت مورد نیاز است. برای مایع درمانی باید از کریستالوئیدهای فاقد گلوکز استفاده کرد.
- زنان باردار مبتلا به دنگی باید زودتر بستری شده و به دقت مانیتور شوند و معمولاً وجود یک تیم پزشکی متشکل از متخصصان زنان-مامایی، پزشکی و اطفال ضروری است. ممکن است در برخی شرایط سخت خانواده ها نیاز به مشاوره داشته باشند. مقدار و میزان مایعات IV برای زنان باردار باید مشابه زنان غیر باردار می باشد و وزن قبل از بارداری را ملاک محاسبه حجم مایع درمانی قرار می دهند.

- بیماران مبتلا به فشار خون بالا ممکن است تحت درمان ضد فشار خون باشند که پاسخ قلبی عروقی را در شوک پنهان می کند. فشار خون پایه خود بیمار باید در نظر گرفته شود. فشار خونی که طبیعی تلقی می شود ممکن است در واقع برای این بیماران پایین باشد.
- درمان ضد انعقاد ممکن است به طور موقت در طول دوره بحرانی متوقف شود.
- بیماری های همولیتیک و هموگلوبینوپاتی ها: این بیماران در معرض خطر همولیز هستند و نیاز به تزریق خون خواهند داشت. هنگام مایع درمانی باید بسیار احتیاط کرد که منجر به باعث اضافه بار مایعات و هیپوکلسمی نشود.
- بیماری های مادرزادی و ایسکمیک قلبی: مایع درمانی باید با احتیاط بیشتری انجام شود زیرا ممکن است رزرو قلبی کمتری داشته باشند.
- برای بیماران تحت درمان با استروئید، ادامه درمان با استروئید توصیه می شود (معمولاً به جای خوراکی، تزریقی داده می شود)

مدیریت دوره نقاهت

- نقاهت را می توان با بهبود پارامترهای بالینی، اشتها و حال عمومی تشخیص داد.
- وضعیت همودینامیک مانند پرفیوژن محیطی خوب و علائم حیاتی پایدار باید مشاهده شود.
- کاهش HCT به سطح پایه یا پایین تر معمولاً مشاهده می شود.
- انفوزیون مایع داخل وریدی باید قطع شده باشد.
- در بیماران مبتلا به افیوژن عظیم و آسیت، هیپرولمی ممکن است رخ دهد و برای جلوگیری از ادم ریوی، درمان با دیورتیک ها ضروری است.
- هیپوکالمی ممکن است به دلیل استرس و مصرف دیورتیک ها وجود داشته باشد و باید با میوه ها یا مکمل های غنی از پتاسیم اصلاح شود.
- برادی کاردی شایع است و نیازمند مانیتور دقیق برای بروز نادر احتمالی مانند بلوک قلبی یا انقباض زودرس بطنی (VPC) می باشد
- بشورات دوران نقاهت در ۳۰-۲۰٪ بیماران دیده می شود

علائم بهبودی

- نبض، فشارخون و تعداد تنفس پایدار

- قطع تب
- عدم وجود علائم خونریزی داخلی و خارجی
- بازگشت اشتها
- نبود استفراغ و درد شکم
- برون ده کافی ادراری
- هماتوکریت تثبیت شده در حد پایه فرد
- ظهور بثورات پیشی یا خارش دوران بهبودی

ملاک های تریخیص

- عدم وجود تب برای حداقل ۴۸ ساعت بدون استفاده از ضد تب.
- بازگشت اشتها
- علائم حیاتی در محدوده ی طبیعی
- بهبود بالینی قابل مشاهده
- برون ده ادرار کافی ($0.5-1.5\text{ml/kg/h}$)
- حداقل ۲ تا ۳ روز پس از بهبودی از شوک می گذرد.
- بدون دیسترس تنفسی ناشی از پلورال افیوژن و بدون آسیت
- نبود علائم خونریزی
- تثبیت هماتوکریت
- تعداد پلاکت بیش از 50000 cells/ml بوده و روند رو به افزایش باشد. در غیر این صورت، می توان به بیماران توصیه کرد که حداقل به مدت ۱-۲ هفته از فعالیت های آسیب زا اجتناب کنند تا تعداد پلاکت ها طبیعی شود. در بیشتر موارد بدون عارضه، پلاکت در عرض ۳ تا ۵ روز به حالت طبیعی افزایش می یابد.

موازین پیشگیری و کنترل عفونت

- رعایت احتیاطات استاندارد در ارائه خدمات

احتیاط های استاندارد برای پیشگیری از انتقال میکروب ها و به حداقل رساندن انتشار عفونت حین ارائه خدمات مراقبت از بیمار محتمل و تایید شده مبتلا به تب دنگی جهت اجتناب از تماس با بافت ، خون ، مایعات ، ترشحات بدن ، مخاط و پوست ناسالم به کار می روند.

احتیاط های استاندارد باید در تمامی مراکز ارائه خدمات بهداشتی درمانی سرپایی و بستری به عنوان یک اولویت در نظر گرفته شوند و حین ارائه مراقبت برای تمامی بیماران صرف نظر از تشخیص و نوع بیماری ، عفونی /کلونیزه بودن یا نبودن بیماران رعایت گردند.

° احتیاط های استاندارد شامل موارد ذیل است:

۱. رعایت بهداشت دست بر اساس « ۵ موقعیت سازمان جهانی بهداشت»
۲. استفاده از وسایل حفاظت فردی بر اساس ارزیابی خطر و نوع تماس
۳. لازم به ذکر است در بیماران مبتلا به تب دنگی / تب دنگی هموراژیک با علائم خونریزی استفاده از دستکش و گان ضد آب، شیلد صورتی الزامی است.
۴. پیشگیری از صدمه سوزن یا وسایل نوک تیز
۵. بهداشت تنفسی و آداب سرفه
۶. بهداشت پسماند
۷. بسته بندی و انتقال وسایل مراقبت ، ملحفه و لباس
۸. محل استقرار بیمار

نکته: برای متوفیان با تشخیص تب دانگ جهت انتقال به سردخانه بیمارستان و انجام سایر تشریفات تدفین نیاز به ملاحظه خاصی نداشته و ملاحظات استاندارد مدنظر قرار گیرد.

• ایزولاسیون

رعایت ایزولاسیون تماسی، قطرات و یا تنفسی برای بیماران مبتلا به تب دنگی یا تب دنگی هموراژیک توصیه نمی شود. استقرار بیمار مبتلا در زیر پشه بند به خصوص در دوره ویرمیک بیماری ، به ویژه در مناطقی که بر اساس اعلام مرکز مدیریت بیماری های واگیر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی صید پشه وجود داشته است، ضروری است.

به منظور اطلاع بیمارستان های تحت پوشش دانشگاه /دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی از وضعیت امکان انتقال بومی /داخلی بیماری یا گزارش صید پشه در منطقه استقرار دانشگاه/ دانشکده ، هماهنگی معاونت درمان

با معاونت بهداشت دانشگاه/ دانشکده متبوع بر اساس استعلام از مرکز مدیریت بیماری و آگیر وزارت بهداشت ضروری است.

گزارش موارد

شناسایی بیمار تب دنگی محتمل و قطعی مشمول گزارش دهی تلفنی فوری می باشد.

مدیریت عوارض

مهم ترین عارضه، overload مایع است.

• تشخیص overload مایع

- علائم و نشانه های اولیه شامل پف کردن پلک ها، آسیت، تاکی پنه و تنگی نفس خفیف است.
- علائم و نشانه های دیررس شامل همه موارد فوق، همراه با دیسترس تنفسی متوسط تا شدید، تنگی نفس و خس خس سینه است که نشانه اولیه ادم ریوی بینایی است. بی قراری/آزیتاسیون و گیجی نشانه هایپوکسی و نارسایی تنفسی قریب الوقوع است.

• مدیریت overload مایع

- برنامه مایع درمانی فرد و سیر بالینی را مرور کنید، آزمایشات ABCS را چک و در صورت نیاز اصلاح کنید. تمام محلول های هیپوتونیک را متوقف کنید.
- در مرحله اولیه اضافه بار مایع، محلول های کلوئیدی را جایگزین محلول های کریستالوئیدی به عنوان مایعات بولوس کنید.
- دکستران ۴۰ به عنوان انفوزیون بولوس 10mg/kg مؤثر است، اما به دلیل اثرات کلیوی، دوز آن به 30mg/kg در روز محدود می شود. دکستران ۴۰ از طریق ادرار دفع می شود و بر اسمولاریته ادرار تأثیر می گذارد. بیماران ممکن است ادرار "چسبنده" را به دلیل ماهیت هیپراونکوتیک مولکول های دکستران ۴۰ (اسمولاریته حدود دو برابر پلاسما دارد) تجربه کنند.
- در مرحله دیرس اضافه بار مایعات یا کسانی که ادم ریوی آشکار دارند، اگر بیمار علائم حیاتی ثابتی داشته باشد، فوروزماید می تواند تجویز شود. اگر آنها در شوک هستند، همراه با اضافه بار مایع ، 10mg/kg/h مایع کلوئید (دکستران) باید داده شود. هنگامی که فشار خون ثابت است، حدودا پس از ۱۰ تا ۳۰ دقیقه از انفوزیون، فوروزماید 1mg/kg/dose وریدی تجویز کنید و تا پایان انفوزیون

- دکستران، ادامه دهید. مایع داخل وریدی باید تا 1mg/kg/h کاهش یابد تا زمانی که هماتوکریت به سطح پایه یا کمتر (با بهبود بالینی) کاهش یابد.
- نکات زیر در مدیریت این بیماران حائز اهمیت است:
۱. بیمار باید سوند ادراری داشته و هر یکساعت برون ده ادرار ثبت شود
 ۲. فوروزماید باید در حین انفوزیون دکستران تجویز شود زیرا ماهیت هیپراونکوتیک دکستران، حجم داخل عروقی را حفظ می کند در حالی که فوروزماید حجم داخل عروقی را تخلیه می کند.
 ۳. پس از تجویز فوروزماید، علائم حیاتی باید هر ۱۵ دقیقه به مدت یک ساعت کنترل شود تا اثرات آن مشخص شود.
 ۴. اگر در پاسخ به فوروزماید برون ده ادرار وجود ندارد، وضعیت حجم داخل عروقی (CVP یا لاکتات) را بررسی کنید. اگر این کافی باشد، نارسایی pre-renal حذف می شود، به این معنی که بیمار در وضعیت نارسایی حاد کلیوی قرار دارد. این بیماران ممکن است به زودی نیاز به تهویه مکانیکی داشته باشند. اگر حجم داخل عروقی ناکافی است یا فشار خون ناپایدار است، آزمایشات ABCS و سایر عدم تعادل الکترولیت ها را بررسی کنید.
 ۵. در مواردی که به فوروزماید پاسخ داده نمی شود (ادرار به دست نمی آید)، دوزهای مکرر فوروزماید و دوبار کردن دوز توصیه می شود. اگر نارسایی الیگوریک کلیه ایجاد شده باشد، درمان جایگزین کلیه باید در اسرع وقت انجام شود. این موارد پیش آگهی بدی دارند
 ۶. کشیدن مایع پلور و/یا شکم ممکن است اندیکاسیون داشته باشد و در مواردی با دیسترس تنفسی شدید می تواند نجات بخش باشد. این باید با احتیاط شدید انجام شود زیرا خونریزی ناشی از tap جدی ترین عارضه است و منجر به مرگ می شود. قبل از انجام این روش، بحث و توضیح در مورد عوارض و پیش آگهی با خانواده ها الزامی است.

مدیریت انسفالوپاتی

بعضی از مبتلایان به DF/DHF ممکن است علائم عصبی نظیر تشنج و کما داشته باشند که عموماً ناشی از انسفالوپاتی است که بدلیل خونریزی داخل کرانیال یا انسداد عروقی ناشی از DIC و یا هیپوناترمی رخ می دهد. احتمال تهاجم مستقیم ویروس به مغز نیز وجود دارد. اغلب افرادی که انسفالوپاتی داشته باشند، دچار هپاتیک انسفالوپاتی هستند. برای رد سایر علل باید MRI یا CT Scan مغز انجام شود و فشار داخل کرانیال کاهش یابد. در این شرایط، موارد زیر توصیه می شود:

- با اکسیژن درمانی، اکسیژن رسانی کافی راه هوایی را حفظ کنید.
- پیشگیری/کاهش ICP با اقدامات زیر:
 - دادن حداقل مایع IV برای حفظ حجم کافی داخل عروقی. در حالت ایده آل، کل مایع IV نباید بیش از ۸۰٪ maintenance باشد.
 - در صورت ادامه افزایش هماتوکریت و در مواردی که به دلیل نشت شدید پلاسما به حجم زیاد IV نیاز است، زودتر به محلول کلوئیدی تغییر دهید.
 - در مواردی که علائم و نشانه های اضافه بار مایعات وجود داشته باشد، یک دیورتیک تجویز کنید.
 - پوزیشن بیمار: باید سر ۳۰ درجه بالا باشد.
 - انتوباسیون اولیه برای جلوگیری از هیپرکاریا و محافظت از راه هوایی.
 - ممکن است استروئید را برای کاهش ICP در نظر بگیرید. دگزامتازون IV 0.15 mg/kg/dose باید هر ۶ تا ۸ ساعت تجویز شود
- کاهش سطح آمونیاک با تجویز لاکتولوز 5-10cc هر ۶ ساعت تا ایجاد اسهال اسموتیک
- سطح قند خون را در حد 80-100 mg/dl باید نگهداشت. در صورت نیاز مقدار توصیه شده انفوزیون گلوکز 4-6 mg/kg/hour است
- اصلاح اسید و باز، اصلاح الکترولیت ها شامل سدیم، پتاسیم، کلسیم
- تجویز Vit K1 IV (۳ میلی برای کمتر از یکسال، ۵ ملی برای کمتر از ۵ سال و ۱۰ میلی برای بیش از ۵ سال و بالغین)
- تجویز ضد تشنج در صورت بروز تشنج
- در صورت نیاز انفوزیون packed cells تازه، سایر فرآورده های خونی نیز پلاکت و FFP توصیه نمی شود.
- در صورت شک به عفونت ثانویه باکتریال، آنتی بیوتیک امپریک
- PPI و مهارکننده های H2 برای پیشگیری از خونریزی گوارشی
- پلاسمافرز یا همودیالیز در موارد تهدید کننده حیات

بیماران دنگی مبتلا به میوکاردیت و شوک کاردیوژنیک نیازمند در نظر گرفتن محدودیت دقیق مایعات و سپس شروع زودهنگام عوامل اینوتروپیک می باشند چرا که این افراد در معرض خطر بالای ابتلا به نارسایی احتقانی قلب و ادم ریوی هستند.

هپاتیت و نارسایی کبدی

ویروس دنگی یک اثر سیتوپاتیک مستقیم روی سلول های کبدی دارد و باعث آپوپتوز آنها می شود. علاوه بر این، آسیب سلول های کبدی با واسطه ایمنی، طوفان سیتوکین و هیپوپرفیوژن نیز در آسیب کبدی در DHF نقش دارند و ممکن است به صورت هپاتومگالی، زردی، افزایش ترانس آمینازها و نارسایی حاد کبدی ظاهر شود. مدیریت نارسایی کبدی نظیر سایر عوامل مولد نارسایی کبدی می باشد.

نارسایی حاد کلیوی

هیپوپرفیوژن، رابدومیولیز و همولیز، جدا از اثرات مستقیم DENV و آسیب ناشی از سیستم ایمنی، ممکن است منجر به نارسایی کلیوی در دنگی شود. مدیریت نارسایی کلیوی شامل مایع درمانب مناسب با هدف داشتن برون ده ادراری بیش از 0.5cc/kg در ساعت و درمان جایگزینی اولیه کلیه در صورت لزوم است. هموفیلتراسیون وریدی مداوم (CVVH) روش ترجیحی است.

نارسایی تنفسی

تا حد امکان باید از کشیدن (tap) مایع پلور در دنگی احتراز نمود مگر اینکه بدلیل پلورال افیوژن بسیار شدید، کشیدن مایع پلور یک اقدام حیاتی باشد. احتمال بروز ARDS و نیز نارسایی ریوی نیازمند ونتیلاتور نیز وجود دارد.

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)

HLH ثانویه یک عارضه بالقوه کشنده دنگی است که با یک حالت بیش التهابی (hyperinflammatory) به دلیل تکثیر کنترل نشده لنفوسیت های فعال و تولید سیتوکین های بیش التهابی مشخص می شود. اگرچه علائم بالینی ممکن است همپوشانی داشته باشند، برخی از ویژگی هایی که می توانند HLH را در یک بیمار تب دنگی مطرح کند عبارتند از تب مداوم، ترومبوسیتوپنی پایدار بیش از ۱۰ روز، هیپرفرینمی و افزایش سطح LDH می باشد. آسپیراسیون مغز استخوان برای تشخیص اجباری نیست. در مطالعات مختلف نشان داده شده است که درمان با IVIG و/یا کورتیکواستروئیدها منجر به بهبود نتایج می شود. شناسایی زود هنگام این عارضه برای رسیدن یک نتیجه مطلوب ضروری است. بروز بیشتر اختلال عملکرد کبد و ARDS، افزایش نیاز به ونتیلاتور و مدت طولانی تر اقامت در ICU در بیماران دنگی که HLH دارند مشاهده شده است. سطح گیرنده اینترلوکین ۲ محلول ممکن است به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای HLH دنگی عمل کند.

ارجاع و انتقال

موارد شدیدتر/پیچیده تر باید در بیمارستان هایی که تقریباً تمام تحقیقات آزمایشگاهی، تجهیزات، داروها و امکانات بانک خون در دسترس هستند، مدیریت شوند. بیماران زیر باید برای نظارت دقیق تر ارجاع داده شوند و احتمالاً درمان ویژه ای در سطح بالاتر مراقبت های بیمارستانی انجام شود:

- شیرخواران کمتر از یکسال
- بیماران چاق
- زنان باردار
- شوک عمیق/طولانی
- خونریزی قابل توجه
- شوک مکرر ۲ تا ۳ بار در طول درمان
- بیمارانی که به نظر می رسد به مایع درمانی معمولی پاسخ نمی دهند
- بیمارانی که به افزایش هماتوکریت ادامه می دهند و هیچ محلول کلوئیدی در دسترس نیست
- بیماران مبتلا به بیماری های زمینه ای شناخته شده مانند دیابت، فشار خون بالا، بیماری قلبی یا بیماری همولیتیک
- بیماران با علائم و نشانه های اضافه بار مایعات
- بیمار با درگیری چندین ارگانی
- بیماران با تظاهرات عصبی مانند تغییر هوشیاری، نیمه کما، کما، تشنج و غیره

فاکتورهای پیش بینی کننده دنگی شدید

در حال حاضر، هیچ نشانگر زیستی (بیومارکر) ثابت شده ای وجود ندارد که به طور قابل اعتمادی بتواند پیشرفت دنگی را به سمت دنگی بسیار شدید پیش بینی کند. نشانگرهای زیستی متعددی مانند (red blood cell micro-particles) ریز ذرات گلبول قرمز، سطوح کیماز سرم و متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP-2 و MMP-9) نشان داده شده است که ممکن است کمک کننده باشد. ویژگی های بالینی مشاهده شده که ارتباط با دنگی شدید دارند شامل بی حالی، استفراغ مداوم، درد شکم، اسهال، هپاتومگالی، خونریزی شدید، پلورال افیوژن و آسیت می باشد. افزایش بسیار بالای ALT و AST، هیپوپروتئینمی، هیپوآلبومینمی، پروتئینوری، و افزایش کراتین کیناز (CK)، LDH و BUN با تب دنگی شدید مرتبط هستند. سیتوکین های اینترلوکین 10-(IL)، IL-8، sVCAM-1 و IP-10 نیز با شدت ارتباط دارند.

عفونت همزمان دنگی و SARS-CoV-2

عفونت همزمان با ویروس دنگی و سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ (SARS-CoV-2) یک نگرانی بهداشتی قابل توجه می باشد و احتمال تشدید سیر بیماری را مطرح می کند. بیمارانی که همزمان با این دو ویروس آلوده شده اند، دارای بیماری شدیدتر بوده و احتمال بستری در ICU و مرگ و میر بیشتر داشته اند. این اتفاق به پاتوفیزیولوژی مشابه دو ویروس برای ایجاد طوفان سیتوکین، نشت مویرگی، ترومبوسیتوپنی و انعقاد نسبت داده شده است. در طول یک عفونت همزمان، هر دو ویروس به صورت هم افزایی یا جداگانه باعث آسیب چند ارگانی می شوند

داروهای ضد دنگی

داروی ضد ویروسی اختصاصی برای دنگی وجود ندارد. چندین دارو در دست تحقیق می باشد. برخی داروها در مطالعات مختلف مورد استفاده قرار گرفته اند ولیکن تاکنون اثربخشی و سودمندی این داروها به اثبات نرسیده است. توصیه می شود که از داروهای مختلف بدلیل عوارض داروها و مضار بیشتر، استفاده نشود.

واکسن دنگی

تولید یک واکسن دنگی به دلیل فقدان یک درمان ضد ویروسی خاص در برابر دنگی یک اولویت فوری است. در حال حاضر، پنج نوع واکسن دنگی در دست تکوین هستند: واکسن‌های ویروسی زنده ضعیف‌شده، واکسن‌های ویروس غیرفعال، واکسن‌های زیر واحد نوترکیب، واکسن‌های ناقل ویروسی و واکسن‌های DNA. CYD-TDV با نام تجاری "Dengvaxia" در حال حاضر تنها واکسن دنگی است که به بازار عرضه شده است. سازمان جهانی بهداشت، Dengvaxia را برای گروه سنی ۹ تا ۴۵ سال، که در یک منطقه بومی دنگی زندگی می‌کنند و در گذشته عفونت DENV تایید شده آزمایشگاهی داشته‌اند، تایید کرده است. گزارش شده است که Dengvaxia خطر ابتلا به دنگی شدید را در افرادی که اولین عفونت طبیعی دنگی خود را پس از واکسیناسیون تجربه می‌کنند (افراد سرم منفی) افزایش می‌دهد، که می‌تواند به دلیل پدیده افزایش وابسته به آنتی بادی (ADE) باشد.

آمادگی برای کنترل اپیدمی تب دنگی

- شیوع دنگی در بسیاری از کشورهای جهان افزایش یافته است. اقدامات زیر برای آمادگی مدیریت بالینی دنگی در هر کشوری توصیه می‌شود:
- سازماندهی یک تیم واکنش سریع با هماهنگی برنامه ملی:
 - مرکز مراقبت‌های بهداشتی خط مقدم.
 - بخش اورژانس
 - تیم پزشکی
 - تیم آزمایشگاه
 - تیم اپیدمیولوژی
 - پرسنل (برای جذب، آموزش و تعیین وظایف مناسب):
 - پزشکان
 - پرستاران
 - پرسنل بهداشتی مراکز PHC

- پرسنل دفتر پشتیبانی
- راهنمای عمل بالینی، پرسنل فوق باید تحت یک دوره آموزشی قرار گیرند (راهنمای فعلی)
- داروها و محلول ها:
- استامینوفن
- مایع درمانی خوراکی
- مایعات برای انفوزیون وریدی:
- کریستالوئید: ۰.۹٪ و ۰.۵٪ دکستروز در محلول نرمال سالین ایزوتونیک، رینگر و رینگر لاکتات
- کلئوئید: هیپروتنکوتیک: ۱۰٪ دکستران-۴۰ در NSS
- گلوکز ۲۰٪ یا ۵۰٪
- ویتامین K1
- کلسیم گلوکونات
- محلول KCL
- سدیم بیکربنات
- تجهیزات و لوازم:
- مایعات IV و انواع ست رگ گیری، گاز، الکل،
- اکسیژن و تجهیزات مرتبط
- فشارسنج در سه سایز
- گلوکومتر
- ماشین های CBC counter، تعیین لاکتات سرم و ...
- آزمایشات مورد نیاز:
- CBC
- blood sugar
- liver function test
- renal function test (BUN, creatinine
- electrolyte, calcium
- blood gas analysis
- (PTT), PT
- Chest X-ray
- Ultrasonography

بانک خون (گروه خونی و Rh) شامل fresh whole blood, packed red blood cell, platelet concentrate

1. https://www.cdc.gov/dengue/media/pdfs/2024/05/20240521_342849-B_PRESS_READY_PocketGuideDCMC_UPDATE.pdf. 2024
2. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever , WHO 2011, Revised and expanded edition
3. Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of dengue: An updated review. Indian Journal of Pediatrics. 2023 Feb;90(2):168-77.
4. Kalayanarooj S. Clinical Manifestations and Management of Dengue/DHF/DSS. Trop Med Health. 2011 Dec;39(4 Suppl):83-7. doi: 10.2149/tmh.2011-S10. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22500140; PMCID: PMC3317599.
5. GUIDELINES FOR CLINICAL CASE MANAGEMENT OF DENGUE FEVER/ DENGUE HEMORRHAGIC FEVER/ DENGUE SHOCK SYNDROME IN PAKISTAN CONTEXT, Sep 2011
6. The Rationale Use of Platelet Transfusion in Dengue Fever. <https://ssm.gov.mo/cts1/Download/Dengue%20fever%20and%20Platelets%20Final%20edition.pdf>.
7. Prophylactic Platelet Transfusion in Dengue Fever Not Superior to <https://www.iwatch.org/na43682/2017/03/24/prophylactic-platelet-transfusion-dengue-fever-not>.
8. Dengue virus infection: Clinical manifestations and diagnosis. <https://www.uptodate.com/contents/dengue-virus-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
9. Effectiveness of Platelet Transfusion in Dengue Fever: A Randomized https://deag.punjab.gov.pk/system/files/6.%20Effectiveness%20of%20Platelet%20Transfusion%20in%20Dengue%20Fever%20A%20Randomized%20Controlled%20Trial_0.pdf.
10. Effectiveness of Platelet Transfusion in Dengue Fever: A Randomized <https://karger.com/tmh/article/40/5/362/301277/Effectiveness-of-Platelet-Transfusion-in-Dengue>.
11. Platelet transfusion: Indications, ordering, and associated risks. <https://www.uptodate.com/contents/platelet-transfusion-indications-ordering-and-associated-risks>.
12. Dengue-Related Thrombocytopenia and Platelet Transfusion. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-19-9940-6_51.
13. Prophylactic and therapeutic interventions for bleeding in dengue: <https://academic.oup.com/trstmh/article/111/10/433/4828073>.
14. <https://www.wolterskluwer.com/en/know/clinical-effectiveness-terms>.

ضمیمه یک،

دستورالعمل کشوری تشخیص آزمایشگاهی بیماری تب دنگی

آزمایشگاه مرجع سلامت

انستیتو پاستور ایران

(آزمایشگاه مرجع کشوری آربو ویروسها و تب های خونریزی دهنده)

دکتر کاظم وطن خواه

دکتر محمد حسن پوریای ولی

دکتر مرجان رهنمای فرزانی

دکتر مصطفی صالحی وزیری

دکتر کتایون خداوردیان

دکتر تهمینه جلالی

دکتر شهلا فارسی

مehسا توکلی راد

دکتر احمد قاسمی

دکتر علیرضا دولت یار

مریم میر محمدعلی رودکی

بخش اول: تشخیص آزمایشگاهی بیماری تب دنگی

۱. مقدمه

ویروس دنگی، یک فلاوی ویروس^۷ از خانواده فلاویویریده^۸ است که شامل ۴ سروتیپ (دنگی ۱-۴) می باشد. ویروس دنگی شایعترین عفونت آربوویروسی در جهان می باشد، به طوریکه تخمین زده می شود سالانه ۴۰۰ میلیون نفر به این ویروس آلوده می گردند و در حال حاضر نیمی از جمعیت کره زمین در مناطق اندمیک دنگی زندگی می کنند. عفونت با ویروس دنگی یک بیماری منتقل شونده توسط ناقل (vector) می باشد که ناقلین اصلی آن پشه های *Aedes aegypti* و *Aedes albopictus* هستند و می تواند به صورت بدون علامت یا تحت بالینی، تب دنگی (فرم ملایم) و یا دنگی شدید (تب خونریزی دهنده دنگی و سندرم شوک دنگی) بروز یابد. به طور معمول موارد شدید بیماری متعاقب عفونت ثانویه بیمار با یک سروتایپ متفاوت ویروس دنگی رخ می دهد. تشخیص آزمایشگاهی ویروس دنگی برای مدیریت بالینی و درمان بیماران و همچنین کنترل طغیان/اپیدمی بیماری دارای اهمیت قابل توجهی می باشد.

۲. دامنه کاربرد:

این راهنما جهت معرفی انواع آزمایش های اختصاصی مورد استفاده برای تشخیص عفونت ویروس دنگی، نحوه تفسیر و پیگیری نتایج و همچنین مدیریت نمونه بیماران مشکوک به این بیماری در مراکز تعیین شده توسط وزارت بهداشت، اعم از آزمایشگاه های شبکه بهداشت و مراکز بیمارستانی و پیش بیمارستانی، کاربرد دارد.

۳. تشخیص آزمایشگاهی:

۳.۱. کینتیک عفونت ویروس دنگی

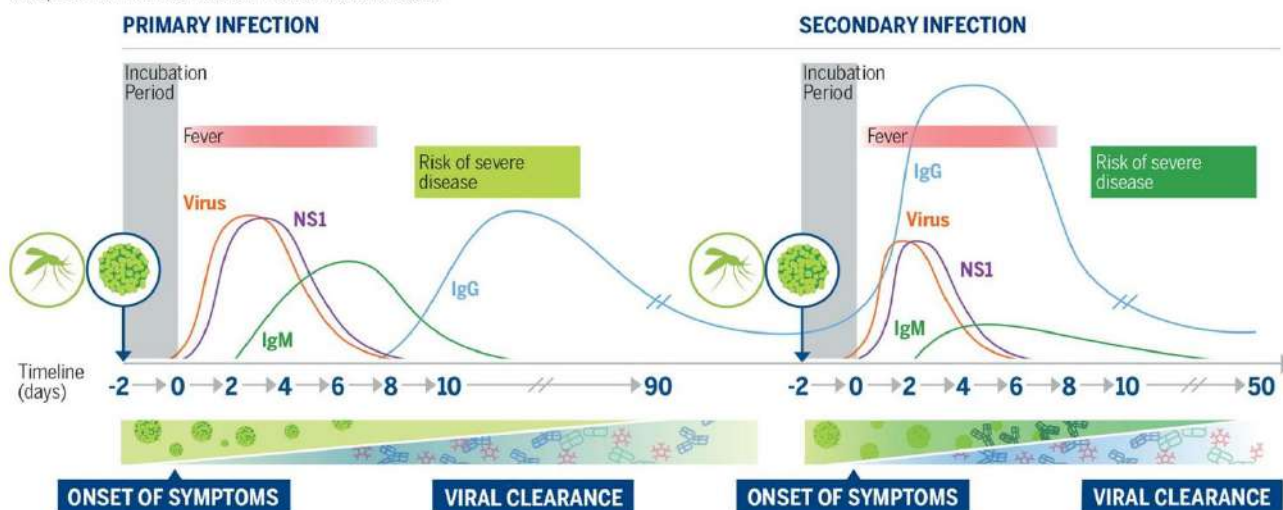
همان گونه که در شکل ۱ قابل مشاهده است، در عفونت اولیه (Primary infection)، حضور ویروس در خون (ویرمی) قبل از بروز علائم بالینی شروع شده و تا حدود ۱ هفته پس از آن ادامه دارد. آنتی بادی IgM از روز ۳ تا ۵ بعد از بروز علائم در نمونه خون، سرم و پلاسما قابل شناسایی است و تا چندین ماه پایدار باقی می ماند. آنتی بادی IgG از هفته دوم بیماری در خون، سرم و پلاسما قابل ردیابی است و ممکن است تا آخر عمر پایدار باقی بماند. در عفونت های ثانویه (Secondary infection) به واسطه وجود سلول های خاطره سیستم ایمنی، آنتی بادی IgG از روز ۱ یا ۲ بعد از شروع

^۷ Flavivirus

^۸ Flaviviridae

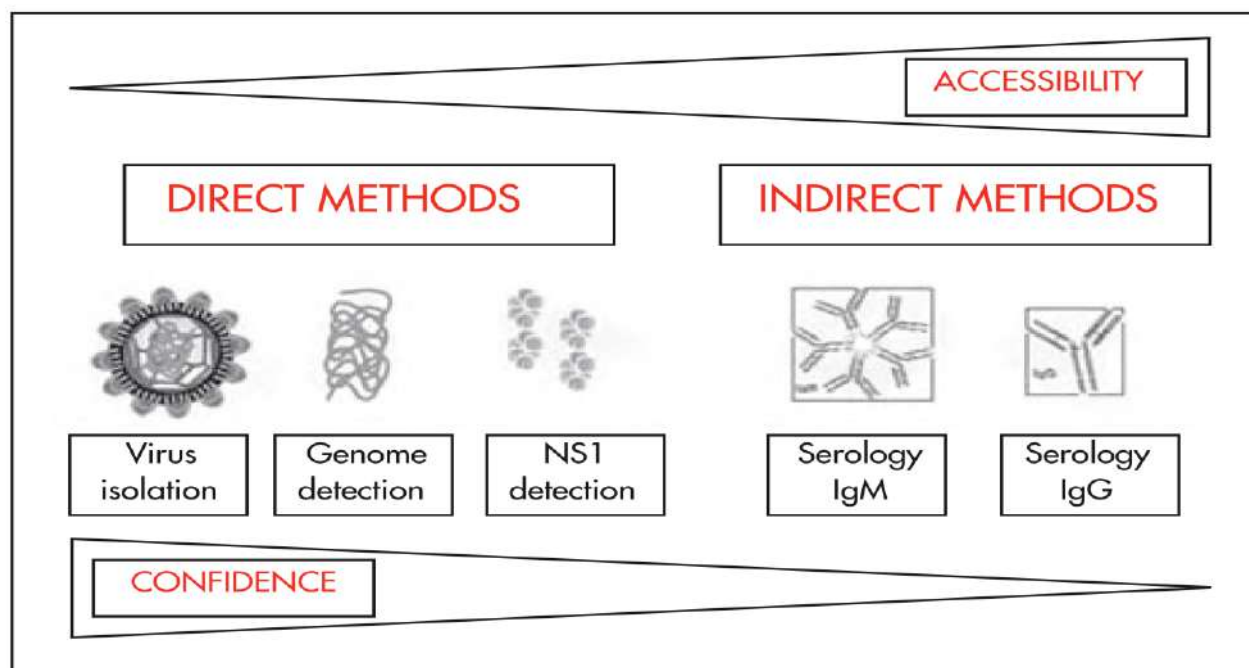
علائم و با تیترا بالا قابل شناسایی است. در حالیکه آنتی بادی IgM با تاخیر و معمولاً با تیترا پایین قابل ردیابی باشد. الگوی ویرمی در عفونت های ثانویه و اولیه یکسان است ولی طول مدت زمان ویرمی در عفونت های ثانویه کوتاه تر است. بنابراین بهترین اهداف تشخیصی در هفته اول بیماری، شناسایی ویروس و اجزای آن (ژنوم و آنتی ژن ویروسی) و در هفته دوم آنتی بادی های ضد ویروس (IgM و IgG) می باشد (شکل ۲).

Adapted from Kerkhof K. et al. Trends Microbiol. 2020



شکل ۱. کینتیک عفونت ویروس دنگی در عفونت های اولیه و ثانویه

(<https://www.biomerieux.com/nl/en/our-offer/clinical-products/vidas-arboviruses-panel.html>)



شکل ۲. روشهای تشخیصی مستقیم (ویروس و اجزای آن) و غیر مستقیم (آنتی بادی های ضد ویروس) عفونت ویروس دنگی
(Source: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143157/pdf/Bookshelf_NBK143157.pdf)

۴. روش های مورد استفاده برای تشخیص آزمایشگاهی عفونت ویروس دنگی

۴.۱.۱. کشت و جداسازی ویروس

جداسازی ویروس روش مرجع تشخیص بیماری است اما به دلیل سختی انجام و طولانی بودن زمان حصول نتیجه، انجام آن صرفاً محدود به آزمایشگاه مرجع بوده و برای مطالعاتی مانند بررسی میزان ویرولانسی و سایر ویژگی های ویروس به کار می رود. در این روش که پرکاربردترین روش برای جداسازی ویروس دنگی است، سلول پشه C6/36 (کلون شده از *Ae. albopictus*) یا AP61 (رده سلولی از *Ae. pseudoscutellaris*) سلول های انتخابی برای جداسازی روتین ویروس دنگی هستند. از آنجایی که ممکن است اثر سیتوپاتیک در سلولها مشاهده نشود، کشت سلولی باید برای شناسایی ژنوم یا آنتی ژن ویروس مورد بررسی قرار گیرند.

نمونه مورد نیاز برای کشت و جداسازی ویروس عبارتند از: سرم، پلازما و سلول های تک هسته ای خون محیطی. همچنین نمونه های بافت نظیر کبد، ریه، غدد لنفاوی، تیموس و مغز استخوان نیز می توانند برای جداسازی ویروس استفاده شوند.

۴.۱.۲. شناسایی اسید نوکلئیک

روش های مولکولی مانند Real time RT-PCR برای یافتن اسید نوکلئیک ویروس در بیماران مشکوک در طول ۷ روز اول بیماری، برای تشخیص انجام می گیرد. شناسایی ژنوم ویروس بیانگر عفونت قطعی ویروس دنگی می باشد. **نمونه مورد نیاز** برای تشخیص مولکولی ویروس دنگی، سرم (نمونه ارجح)، پلاسما، خون کامل، مایع مغزی نخاعی (CSF) در بیماران مبتلا به انسفالیت و نمونه بافت به ویژه در نمونه های اتوپسی (ترجیحا بافت کبد) است.

۴.۱.۳. شناسایی آنتی ژن NS1

آنتی ژن NS1 یا Non-structural Protein 1 در مرحله حاد عفونت با ویروس دنگی یعنی زمانی که ویرمی وجود دارد، در خون قابل تشخیص است و در هفته اول شروع علائم برای تشخیص بیماری حساسیت بالا و مشابه روش های مولکولی را دارد. این آنتی ژن در بعضی از بیماران پس از هفته اول و معمولا تا روز ۹ بیماری نیز قابل شناسایی می باشد. به طور کلی شناسایی آنتی ژن NS1 در حال حاضر با روش های ELISA و تشخیص سریع انجام می شود. **نمونه مورد نیاز:** برای شناسایی NS1 سرم (نمونه ارجح)، پلاسما، و خون کامل (فقط برای تست تشخیص سریع) می باشد.

مشابه کشت ویروس و تشخیص مولکولی، شناسایی NS1 نیز تایید کننده عفونت قطعی با ویروس دنگی می باشد. برای شناسایی آنتی ژن ویروس در نمونه های بافت فیکس شده می توان از روش ایمونوهیستوشیمی استفاده نمود.

نمونه مورد نیاز: بافت فیکس شده کبد، کلیه، طحال و ریه برای آزمایش بافتی ویروس دنگی مطلوب هستند. هر چند در موارد مرگ به دلیل نامشخص که احتمال بیماری عفونی با درگیری چند سیستم در آن مطرح است،

توصیه می شود که از کلیه ارگان های اصلی، به ویژه ارگان هایی که دارای هر گونه یافته پاتولوژیک قابل توجه هستند، نمونه تهیه شود.

۴.۱.۴. شناسایی IgM و IgG اختصاصی

شناسایی آنتی بادی های اختصاصی ویروس دنگی معمولا با روش ELISA و روش های تشخیص سریع انجام می شود اگر چه سایر روشهای سرولوژیک نظیر ایمونوفلورسانس نیز می تواند به این منظور مورد استفاده قرار گیرد. **نمونه مورد نیاز:** برای شناسایی IgM و IgG، سرم (ارجح) و پلاسما و خون کامل (فقط برای تست تشخیص سریع) می باشد. آزمایش IgM را می توان روی نمونه CSF نیز انجام داد. نمونه CSF تنها برای بیماران مبتلا به انسفالیت توصیه می شود. الگوی شناسایی آنتی بادی های IgM و IgG در عفونت های اولیه و ثانویه متفاوت می باشد.

۴.۱.۴.۱. عفونت اولیه با ویروس دنگی:

در افرادی که سابقه هیچ گونه ابتلا به فلاوی ویروس ها را نداشته یا در برابر آنها واکسینه نشده اند، آنتی بادی IgM از ۳ تا ۵ روز پس از شروع علائم در ۵۰ درصد بیماران قابل شناسایی و تا روز دهم در ۹۹ درصد موارد قابل سنجش است. تیتراژ آنتی بادی پس از آن تدریجا کاهش پیدا می کند و پس از گذشت ۱۲ هفته به سطح غیر قابل سنجش می رسد. در

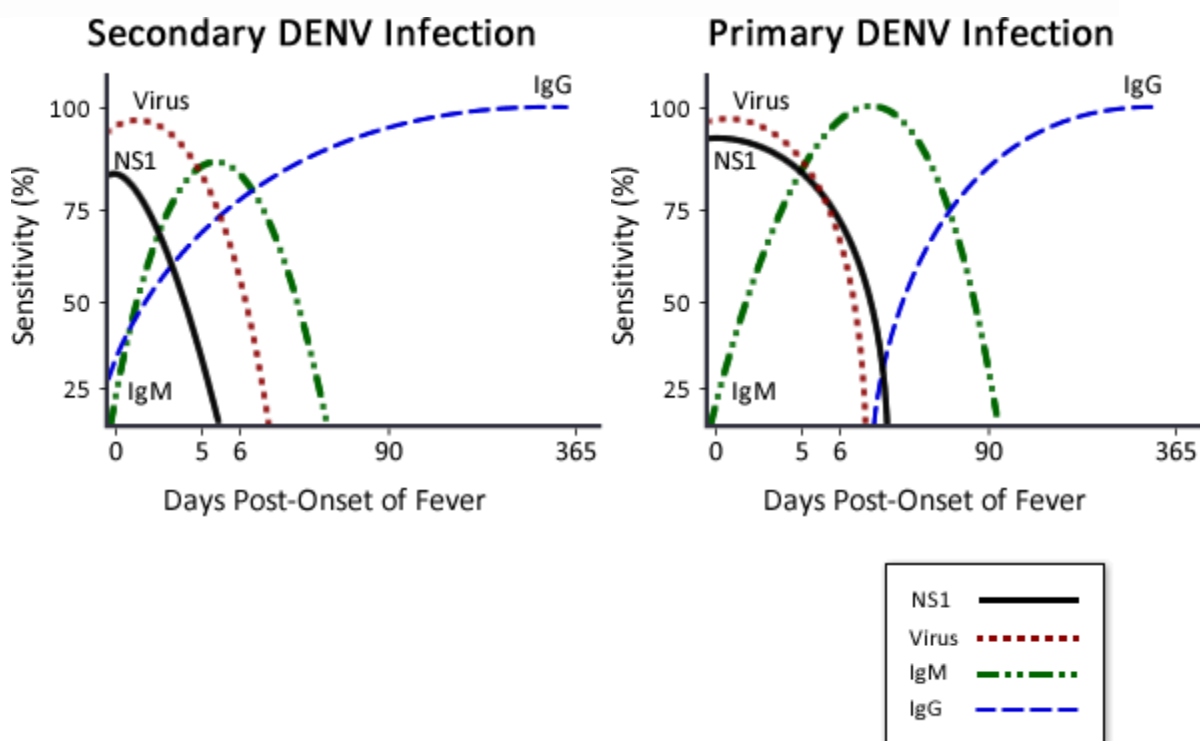
این بیماران آنتی بادی IgG با تأخیر چند روز نسبت به آنتی بادی IgM در خون قابل شناسایی است، مقدار آن تدریجاً افزایش پیدا می کند و برای ماه ها و اغلب در تمام عمر مثبت می ماند.

۴.۱.۴.۲. عفونت ثانویه با ویروس دنگی :

در این موارد که بیمار سابقه ابتلا قبلی به ویروس دنگی یا سایر فلاوی ویروس ها را داشته است، تیتراژ آنتی بادی ها سریعاً افزایش می یابد اما تیتراژ آنتی بادی IgM کمتر از عفونت های اولیه یا در مواردی غیر قابل سنجش است و پاسخ غالب با آنتی بادی IgG است. به همین ترتیب مدت زمان ویرمی و مثبت بودن آزمایش NS1 نیز در عفونت های ثانویه کوتاه تر می باشد.

سطح بالای آنتی بادی IgG در فاز حاد بیماری احتمال عفونت ثانویه را مطرح می کند اما برای تأیید لازم است در نمونه فاز نقاهت حداقل ۴ برابر افزایش داشته باشد.

با توجه به اهمیت به حداقل رساندن اثر عوامل مداخله گر روش توصیه شده برای اندازه گیری آنتی بادی IgM در حال حاضر IgM Ab Capture ELISA (MAC-ELISA) می باشد.



شکل ۳. تغییرات تست های آزمایشگاهی در عفونت اولیه و ثانویه با ویروس دنگی در طول مدت یک سال

۴.۱.۴.۳. واکنش متقاطع آزمون های سرولوژیک فلاوی ویروس ها در عفونت با ویروس دنگی

با توجه به تشابه آنتی ژنی اعضای جنس فلاوی ویروس ها با یکدیگر ممکن است در آزمایشات سرولوژیک به علت واکنش متقاطع (Cross Reaction) نتایج مثبت کاذب مشاهده شود. بنابراین نتایج مثبت آنتی بادی های IgM و IgG در یک نمونه بیانگر عفونت قطعی ویروس دنگی نمی باشد و در صورت وجود علائم بالینی تنها می توان موارد مثبت آنتی بادی در یک نمونه تک یا واحد (Single specimen) را به صورت تشخیص محتمل Probable positive گزارش نمود. برای تایید تشخیص این موارد نیاز به ۲ نمونه (Paired specimens) می باشد. نمونه اول در فاز حاد و نمونه دوم در فاز نقاهت و با فاصله حداقل ۱۴ روز از یکدیگر باید تهیه شود. در صورت مشاهده سروکانورژن (تغییر نتیجه سرولوژیک منفی به مثبت) و یا افزایش ۴ برابری میزان آنتی بادی IgG در نمونه دوم نسبت به نمونه اول عفونت ویروس دنگی تایید می شود. برای تایید عفونت همچنین می توان از روش های میکرونوترالیزاسیون یا خنثی سازی کاهش پلاک Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) استفاده نمود ولی با توجه به اینکه این روش ها نیازمند کشت ویروس هستند به طور روتین کاربرد ندارند.

۵. الگوریتم تشخیص آزمایشگاهی عفونت ویروس دنگی در ایران

الگوریتم تشخیص آزمایشگاهی عفونت ویروس دنگی در ایران شامل ترکیبی از روش های تشخیصی مستقیم و غیر مستقیم برای شناسایی ژنوم ویروس، آنتی ژن NS1 و آنتی بادی های IgM و IgG می باشد. در این الگوریتم نمونه فاز حاد بیماری که در مرحله ویرمیک (۷ روز اول بیماری) تهیه شده است برای شناسایی ژنوم با روش Real Time RT-PCR، شناسایی آنتی ژن NS1 و شناسایی آنتی بادی های IgM و IgG با روش ELISA و یا روش تشخیص سریع (Immunoassay-based) مورد استفاده قرار می گیرد. در صورتیکه تشخیص قطعی بر اساس نمونه اول حاصل نگردید نمونه دوم (نمونه فاز نقاهت) با فاصله ۱۴ روز از نمونه اول تهیه شده و برای شناسایی آنتی بادی های IgM و IgG با روش ELISA و یا روش تشخیص سریع مورد استفاده قرار می گیرد.

۶. تفسیر نتایج آزمایشگاهی

۶.۱. تشخیص قطعی عفونت حاد ویروس دنگی:

مثبت شدن یا مشاهده هر یک از موارد ذیل می تواند تایید کننده تشخیص قطعی عفونت حاد ویروس دنگی باشد (جدول ۱ و شکل ۴):

- روش های تشخیص مولکولی (Real Time RT-PCR)
- آنتی ژن NS1
- سروکانورژن IgM در نمونه فاز نقاهت نسبت به نمونه فاز حاد
- سروکانورژن IgG در نمونه فاز نقاهت نسبت به نمونه فاز حاد
- افزایش حداقل ۴ برابری تیتراژ آنتی بادی IgG در نمونه فاز نقاهت نسبت به نمونه فاز حاد

۶,۲. تشخیص محتمل Probable Dengue infection

- مثبت شدن IgM در یک نمونه بالینی
- مثبت شدن IgG در یک نمونه بالینی
- مثبت شدن IgM و IgG در یک نمونه بالینی

نکته ۱: نتیجه منفی Real Time RT-PCR یا NS1 عفونت حاد را رد نمی کند و در صورت وجود شک بالینی و تشخیص پزشک برای مشخص کردن وضعیت بیمار نیاز به انجام آزمایش های سرولوژی می باشد.

نکته ۲: در مواردی که علیرغم جمع آوری و آزمایش نمونه در دو مرحله حاد و نقاهت تشخیص قطعی حاصل نمی گردد پس از کنترل کلیه مراحل مربوط به فرآیند قبل از انجام آزمایش، لازم است نتیجه آزمایش به صورت مبهم یا Indeterminable ثبت شده و در این حالت باید با آزمایشگاه مرجع کشوری مشورت شده و برای تشخیص تصمیم گیری شود.

جدول ۱. تفسیر نهایی نتایج آزمایشات تشخیصی بر روی نمونه بیمار

	تستهای آزمایشگاهی					Interpretation
	Sample number	NS1	Real time RT-PCR	IgM	IgG	
Single specimen	S ₁	+	+	+	+	DENV Infection
	S ₁	+	+	+	-	
	S ₁	+	+	-	+	
	S ₁	+	+	-	-	
	S ₁	+	-	-	-	
	S ₁	+	UNK	UNK	UNK	
	S ₁	UNK	+	UNK	UNK	
	S ₁	-	+	-	-	
	S ₁	+	-	+	+	
	S ₁	+	-	+	-	
	S ₁	+	-	-	+	
	S ₁	-	+	+	+	
	S ₁	-	+	+	-	
	S ₁	-	+	-	+	
	S ₁	-	-	+	+	Probable DENV Infection*
	S ₁	-	-	+	-	
	S ₁	-	-	-	+	
	S ₁	-	-	-	-	Negative**
Paired specimens	S ₁	-	-	-	-	DENV Infection
	S ₂	-	-	+	-	
	S ₁	-	-	-	-	DENV Infection
	S ₂	-	-	+	+	
	S ₁	-	-	-	-	DENV Infection
	S ₂	-	-	-	+	
	S ₁	-	-	+	-	DENV Infection
	S ₂	-	-	+	+	
	S ₁	-	-	+	+	DENV Infection
	S ₂	-	-	+	+	
	S ₁	-	-	+	+	Presumptive Past DENV <u>OR</u> other flaviviruses Infection
	S ₂	-	-	+	+	
	S ₁	-	-	+	+	Presumptive Past DENV <u>OR</u> other flaviviruses Infection
	S ₂	-	-	-	+	
	S ₁	-	-	-	-	Negative

	S ₂	-	-	-	-	Indeterminable***
	S ₁	-	-	+	+	
	S ₂	-	-	-/+	-	

DENV : Dengue Virus UNK : Unknown

S₁ : Acute phase Sample S₂ : Convalescent phase Sample

* تشخیص قطعی نیازمند نمونه دوم می باشد

** در صورت وجود شک بالینی نمونه دوم باید درخواست و از نظر آنتی بادی های IgM و IgG تست شود.

*** در این حالت باید با آزمایشگاه مرجع کشوری مشورت شده و برای تشخیص تصمیم گیری شود

بخش دوم: مدیریت و انتقال امن و ایمن نمونه های بالینی

الزامات نمونه گیری :

- تعیین و استفاده از پوشش ها و وسایل حفاظت فردی باید براساس ارزیابی ریسک انجام شود و شامل دستکش (نیتریل یا لاتکس)، روپوش آزمایشگاهی، محافظ صورت (Shield) یا عینک ایمنی یا گاگل (Goggles) می باشد. بدیهی است در صورت شک به تب های خونریزی دهنده ویروسی نظیر CCHF (تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو) می بایست، پوشش و وسایل حفاظت فردی متناسب با ریسک های موجود استفاده شود. در این شرایط علاوه بر موارد فوق، دو لایه دستکش (نیتریل یا لاتکس)، ماسک N95، گان یکسره (Coverall) آزمایشگاهی مقاوم به نفوذ مایعات و در صورت لزوم روکش کفش استفاده شود.
- ترتیب پوشیدن و به خصوص بیرون آوردن (Donning and Doffing) پوشش ها و وسایل حفاظت فردی از اهمیت زیادی برخوردار است.
- از تهیه نمونه در لوله های شیشه ای، لوله های بدون درب، و لوله های حاوی ضد انعقاد هپارین جداً خودداری شود.

جدول ۲. گروه خطر و اقدامات احتیاطی توصیه شده در مورد برخی ویروسهای تب خون ریزی دهنده

نام	مخفف	وضعیت تاکسونومی (خانواده - جنس)	سطح ایمنی زیستی پیشنهادی BSL	گروه خطر	فیلتر هپا/ خروجی آزمایشگاه
تب خون ریزی دهنده کریمه کنگو	CCHFV	نایروویروس	۴	۴	بله
ویروس دنگی	DENV	فلای ویروس	۲	۲	خیر
زیکا	ZIKAV	فلای ویروس	۲	۲	خیر
چیکونگونیا	CHIKV	آلفا ویروس	۳	۳	بله

نحوه نمونه گیری وریدی:

قبل از اقدام به نمونه گیری از فراهم بودن ملزومات نمونه گیری شامل سیستم خونگیری خلاء (ونوجکت)، لوله حاوی ژل جدا کننده سرم (SST)^۹، محلول های گندزدای مناسب مانند اتانول ۷۰ درصد و سفید کننده خانگی با رقت ۱:۱۰، ظروف

^۹ Serum Separating Tube (SST)

ایمن Safety box جهت دفع پسماند های تیز و برنده و مایک ضد آب جهت درج مشخصات بیمار بر روی لوله اطمینان حاصل شود.

با استفاده از سیستم خونگیری خلاء (ونوجکت)، ۸ تا ۱۰ میلی لیتر خون وریدی در لوله های حاوی ژل جدا کننده سرم تهیه شود. مزیت این لوله ها این است که پس از جداسازی سرم توسط سانتریفیوژ، ژل داخل لوله بین سلول های خونی و سرم قرار می گیرد و بنابراین نیازی به انتقال سرم به لوله های دیگر نمی باشد. بنابراین نمونه سرم در همان لوله ای که در زمان خونگیری مورد استفاده قرار گرفته است قابل ارسال می باشد (تصویر ۱).

علیرغم رعایت احتیاطات لازم، ترجیحاً اطراف لوله حاوی نمونه با مواد گندزدای مناسب مانند اتانول ۷۰ درصد، گندزدایی گردد.

با استفاده از مایک ضد آب نام کامل بیمار، نوع نمونه، نوبت نمونه گیری و تاریخ نمونه گیری بر روی لوله درج شود. محل اتصال در لوله حاوی نمونه و بدنه با پارافیلیم پوشانده شود.

نکته: در صورت عدم دسترسی به لوله ژل دار نمونه گیری در لوله آزمایش انجام پذیرد و سرم پس از جداسازی به کرایوتیوب منتقل و اطلاعات بر روی کرایو تیوب درج شود.

جداسازی سرم:

بلافاصله پس از خونگیری لوله را حداقل ۵ مرتبه به آرامی به صورت up & down حرکت دهید تا ایجاد لخته تسریع شود.

لوله را در دمای اتاق به مدت ۱۵ دقیقه قرار دهید تا لخته تشکیل شود.

سانتریفیوژ لوله (طبق پروتکل شرکت سازنده لوله) با رعایت این نکات انجام شود: از سانتریفیوژهایی که باکت های آنها دارای درپوش است و یا سانتریفیوژ های دارای کاپ درپوش دار استفاده شود. در صورت عدم دسترسی به سانتریفیوژهای مورد اشاره هنگام استفاده از سانتریفیوژ به منظور جدا سازی نمونه باید از پوشش ها و وسایل حفاظت فردی پیش گفت استفاده شود.

نمونه گیری و سانتریفیوژ نمونه باید طبق دستورالعمل شرکت سازنده یا وارد کننده لوله های SST صورت گیرد. در شرایط عدم دسترسی به لوله های SST، می توان از لوله های معمولی برای جداسازی سرم نیز استفاده نمود. در این صورت نمونه سرم زیر هود بیولوژیک کلاس ۲ و با رعایت الزامات ایمنی زیستی جدا شده و در ۳ عدد کرایوتیوب (۲ میلی لیتری) تقسیم شود.



شکل ۴: لوله SST قبل از سانتریفیوژ و بعد از آن. پس از سانتریفیوژ لخته در پایین لوله، سرم در بالا و ژل در بین آن دو قرار خواهد گرفت.

نوع و حجم نمونه:

نمونه ارجح برای انجام آزمون های تشخیصی، سرم و حداقل حجم، ۲ میلی لیتر مورد نیاز است.

نمونه های موارد خاص:

- نمونه پلاسما و یا خون کامل با حداقل حجم ۲ میلی لیتر مورد نیاز است
- نمونه بیوپسی و اتوپسی : قبل از نمونه برداری و ارسال با آزمایشگاه مرجع کشوری هماهنگ گردد.
- نمونه مایع مغزی نخایی (CSF) نمونه مورد نیاز ۱ سی سی از مایع مغزی نخاعی می باشد

دفع پسماند عفونی:

شخص مسئول جمع آوری پسماند باید از پوشش ها و وسایل حفاظت شخصی مناسب استفاده کند. پسماند باید در کیسه های دفع پسماند عفونی زردرنگ و جدا از دیگر پسماندهای آزمایشگاهی جمع آوری شوند. کیسه نباید بیش از نصف ظرفیت خود پر شود. به میزان ۲۰۰-۳۰۰ میلی لیتر آب به کیسه اضافه شود. لبه کیسه کشیده شود و دور آن را با چسب پهن محکم گردد. تمام سطح خارجی کیسه را با دستمال آغشته به محلول سفید کننده خانگی با رقت ۱:۱۰ گندزدایی شود (برای جلوگیری از تولید آئروسول محلول اسپری نشود). کیسه در داخل یک کیسه مخصوص اتوکلاو قرار داده شود. تمام سطح خارجی کیسه مخصوص اتوکلاو با دستمال آغشته به محلول سفید کننده خانگی با رقت ۱:۱۰ گندزدایی گردد.

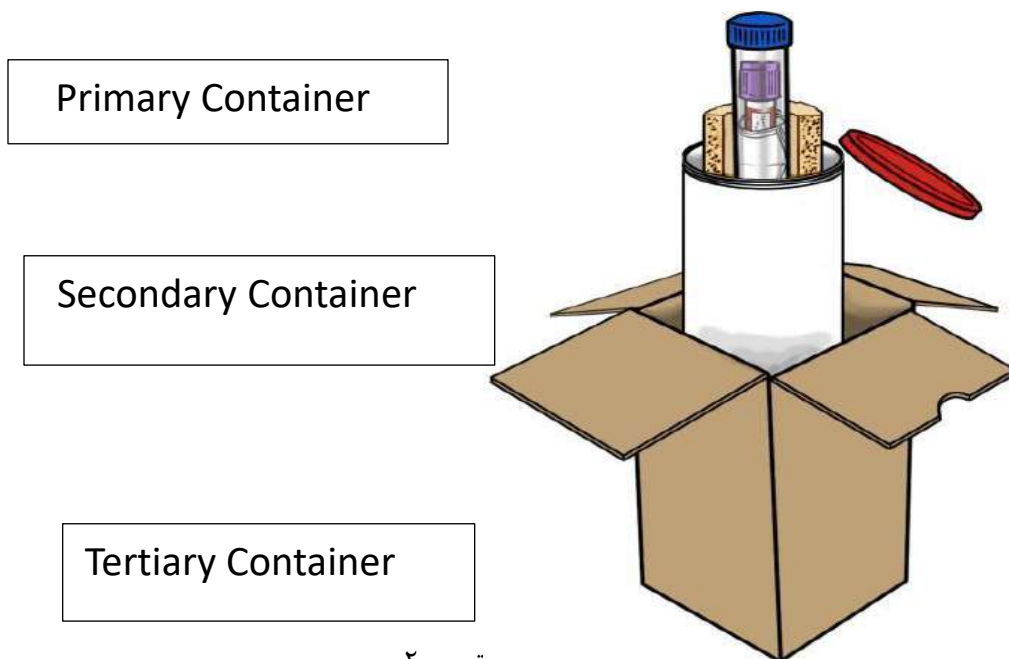
طبق شرایط تعیین شده توسط شرکت تولید کننده یا وارد کننده، به طور مثال اتوکلاو پسماندهای عفونی در ۱۳۴ درجه به مدت ۳۰ دقیقه، انجام شود.

با استفاده از اندیکاتور شیمیایی و بیولوژیک صحت عملکرد اتوکلاو تایید شود.
کلیه پسماندهای تیز و برنده باید در ظروف ایمن (Safety Box) و حداکثر تا ۳/۴ حجم ظرف، جمع آوری و قبل از دفع اتوکلاو شده و به طریقه ایمن دفع گردند.

انتقال امن و ایمن نمونه

- باید فرد و یا افراد مسئول انتقال نمونه، آموزش های لازم از جمله شناخت بیماری، رعایت الزامات ایمنی و امنیت زیستی، استفاده از پوشش ها و وسایل حفاظت فردی، نحوه آلودگی زدایی و نیز روش صحیح انتقال نمونه به آزمایشگاه مرجع کشوری و آزمایشگاه های همکار مرجع، انتقال نمونه در بخش های مختلف بیمارستان و آزمایشگاه را جهت جلوگیری از خطر انتقال بیماری به خود، همکاران، جامعه و محیط زیست را فرا گرفته باشند.

- جهت بسته بندی و انتقال نمونه از راه زمینی، می توان از سیستم بسته بندی سه لایه طبق شرایط تعیین شده با حفظ زنجیره سرد در طول مدت انتقال و یا از محفظه های تجاری ساخت داخل استفاده نمود. در صورت حمل هوایی، استفاده از علایم و برچسب های مختص مواد عفونی گروه B طبق "دستورالعمل روش استاندارد انتقال نمونه های عفونی" ضروری است.



تصویر ۲

روش استاندارد بسته بندی نمونه عبارت است از:

- استفاده از پوشش ها و وسایل حفاظت فردی استاندارد الزامی است.
- ابتدا جهت رفع آلودگی احتمالی، اطراف لوله با محلول اتانول ۷۰ درصد گندزدایی شود.
- محل اتصال در لوله حاوی نمونه و بدنه با پارافیلیم پوشانده شود. باید اطراف لوله حاوی نمونه، مقدار کافی ماده جاذب (مانند اسفنج، چند لایه حوله کاغذی، دستمال جاذب و غیره) قرار گیرد تا در صورت شکستگی یا نشت، ماده جاذب توانایی جذب کل مایعات را داشته باشد.
- هر لوله یا کرایوتیوب های حاوی سرم که نام کامل بیمار، نوع نمونه و تاریخ نمونه گیری بر روی آن ها قید شده است در داخل یک فالکون در پیچ دار مقاوم (که از قبل نام بیمار، نوبت نمونه گیری و تاریخ نمونه گیری توسط مائیک ضد آب بر روی آن ثبت شده است) قرار داده شود.
- جهت حذف آلودگی احتمالی اطراف لوله فالکون با محلول سفید کننده خانگی با رقت ۱:۱۰ گندزدایی شود.
- اطراف در لوله فالکون به طور کامل توسط پارافیلیم پوشانده شود. برای جلوگیری از تماس لوله ها با هم، دور هر لوله به طور جداگانه، با ماده ضربه گیر کافی (مانند اسفنج، حوله کاغذی، دستمال جاذب و غیره) پوشانده شود تا در صورت آسیب به لوله ها، مواد آلوده به بیرون نشت ننماید.
- فالکون حاوی لوله را می توان در داخل محفظه تجاری مخصوص حمل و نقل نمونه های عفونی قرارداد.
- در این محفظه ها، جداکننده ای از جنس اسفنج برای نگهداری لوله های فالکون تعبیه شده است که خاصیت ضربه گیر هم دارد. در زیر آن ژل پک جهت حفظ زنجیره سرما تعبیه گردیده است. مطابق دستورالعمل شرکت سازنده می بایست محفظه ژل پک به مدت زمان کافی در فریزر منفی ۲۰، قرارداد شده شود. علیرغم توصیه شرکت سازنده، به مدت زمان حفظ زنجیره سرد بر اساس مسافت و شرایط آب و هوایی نیز باید توجه نمود.
- در صورت عدم استفاده از محفظه های تجاری، لایه سوم را کلد باکس تشکیل می دهد. لوله فالکون را در داخل کلد باکس می توان به کمک چند Ice Pack، ثابت نمود.

ارسال نمونه

- نمونه های مربوط به بیماران فرضی، محتمل و قطعی بیماری باید حداکثر تا ۴۸ ساعت پس از نمونه گیری به آزمایشگاه مرجع کشوری و یا همکار مرجع تحویل گردد.
- توجه:** تمام نمونه های مثبت و ۱۰ درصد نمونه های منفی شناسایی شده توسط آزمایشگاه های همکار مرجع باید جهت تایید و بررسی های اپیدمیولوژی مولکولی و سرولوژی به آزمایشگاه مرجع کشوری آربوویروس ها و تب های خونریزی دهنده ویروسی انستیتو پاستور ایران ارسال گردد.
- ارسال نمونه صرفاً توسط رابطین دانشگاه / دانشکده باید انجام شود. به منظور جلوگیری از بروز هر گونه آلودگی و انتقال صحیح نمونه به آزمایشگاه، از ارسال نمونه توسط پیک موتوری، تاکسی و پست عمومی اکیداً خودداری شود.
- قبل از ارسال نمونه جهت هماهنگی و اطمینان از آمادگی دریافت نمونه، با آزمایشگاه مرجع کشوری و یا همکار مرجع تماس گرفته شود.

- به همراه نمونه، فرم اطلاعات بیمار و نامه درخواست آزمایش به آزمایشگاه ارسال گردد. نامه درخواست باید در پاکت تعبیه شده در قسمت داخلی محفظه بیرونی قرار داده شود. لازم به ذکر است در صورت ارسال نمونه بدون فرم اطلاعات بیمار و نامه درخواست آزمایش، نمونه مورد آزمایش قرار نخواهد گرفت.
- برروی محفظه انتقال نمونه موارد ذیل باید قید گردد:
نام، آدرس و شماره تماس فرستنده
نام و آدرس کامل گیرنده
عبارت "مواد بیولوژیک کلاس B" (Biological substance, Category B).
شرایط دمایی نگهداری نمونه در بیرون جعبه درج شود: یخچال یا فریزر (در صورت نیاز).
- رعایت زنجیره سرد در تمامی مراحل بسته بندی و حمل نمونه به آزمایشگاه الزامی می باشد.
- در صورت آسیب دیدن بسته بندی و یا نشد مواد باید فوراً به مسئولین مربوطه اطلاع داد.
- مسئولیت ارسال کننده نمونه زمانی به پایان می رسد که نمونه عفونی تحت شرایط استاندارد به آزمایشگاه منتقل شده و رسید دریافت گردد.

نگهداری نمونه قبل از ارسال

- سعی شود بلافاصله پس از نمونه گیری، نمونه به آزمایشگاه ارسال شود. با این وجود در صورت لزوم می توان نمونه را با توجه به نکات ذیل تا زمان ارسال نگهداری نمود.
- نمونه در لوله های ژل دار پس از سانتریفیوژ باید در دمای ۸-۲ درجه سانتیگراد نگهداری شود و حداکثر طی مدت ۴۸ ساعت با رعایت زنجیره سرد به آزمایشگاه تحویل داده شود. در صورتی که امکان انتقال در این مدت وجود نداشته باشد نمونه سرم زیر هود بیولوژیک کلاس ۲ و با رعایت الزامات ایمنی زیستی جدا شده و در ۳ عدد کرایوتیوب (۲ میلی لیتری) تقسیم شود. کرایوتیوب ها در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد حداکثر به مدت ۷ روز قابل نگه داری می باشند.
- اگر مدت زمان انتقال نمونه به آزمایشگاه بیشتر از یک هفته به طول انجامید، باید نمونه سرم جداسازی شده در دمای منفی ۷۰ درجه سانتیگراد نگهداری شود.
- مراحل بسته بندی و ارسال کرایوتیوب ها مشابه لوله SST می باشد.

موارد عدم پذیرش نمونه:

- هرگونه نشد نمونه به بیرون از لوله
- مخدوش بودن مشخصات برچسب نمونه
- عدم همخوانی مشخصات ذکر شده در فرم با مشخصات برچسب وکد نمونه
- حجم نا کافی نمونه

- جمع‌آوری نمونه در لوله های نامناسب (لوله حاوی ضد انعقاد هپارین)
- استفاده از لوله نامناسب (بدون درپوش ، لوله شیشه ای)
- نگهداری و انتقال در دمای نامناسب
- عدم ارسال نامه ی درخواست دانشگاه/دانشکده جهت انجام تست
- عدم تکمیل و ارسال فرم خطی بصورت اکسل و فرم کاغذی