

## Virusni turizam: virus dengue

**Alemka MARKOTIĆ<sup>1)</sup>, doc. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog**  
**Ljiljana BETICA RADIĆ<sup>2)</sup>, prim., mr. sc.,  
dr. med., specijalist infektolog**  
**Tomislav MARETIĆ<sup>1)</sup>, prim., mr. sc., dr.  
med. specijalist infektolog**

- <sup>1)</sup> Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran  
Mihaljević«, Zagreb  
<sup>2)</sup> Infektologija, Opća bolnica Dubrovnik,  
Dubrovnik

### Ključne riječi

*virus dengue*  
*Aedes albopictus*  
*Hrvatska*  
*turizam*

### Key words

*dengue vius*  
*Aedes albopictus*  
*Croatia*  
*tourism*

**Primljeno:** 2007–10–15

**Received:** 2007–10–15

**Prihvaćeno:** 2007–12–11

**Accepted:** 2007–12–11

Virusi su danas svjetski putnici. Naravno, to smo im mi omogućili našim brzim prometnim sredstvima i činjenicom da godišnje milijuni ljudi iz raznih razloga putuju s jednog dijela svijeta u drugi. Pri tome je sve »modernije« ulaziti u nove, egzotične ekosustave u kojima nikad nismo živjeli, te nemamo ni iskustva s mogućim patogenim uzročnicima čiji ćemo mir svojom prisutnošću poremetiti.

Tako je i virus dengue postao svjetski putnik zahvaljujući nama.

Pregledni članak

Denga je akutna infektivna bolest karakterizirana vrućicom, glavoboljom, osipom i mijalgijama, a uzrokovana je jednim od četiri različita virusa roda *Flavivirusa*. Dva glavna vektora za viruse dengue su komarci: *Aedes aegypti* i *Aedes albopictus*. Denga je postala jedna od najvažnijih emergentnih bolesti koja predstavlja problem među putnicima. Zadnjih godina Hrvatska je postala poznata i prestižna turistička destinacija sa sve više i više turista svake godine, osobito tijekom ljeta. Hrvatska nije endemsko područje za viruse dengue. Međutim, nedavno otkrivena prisutnost (2004. g) *Ae. albopictus* u Hrvatskoj, kao i dva importirana slučaja dengue u 2007. god., predstavljaju značajno upozorenje djelatnicima u javnom zdravstvu kao i ostalim medicinskim stručnjacima.

### Viral tourism: dengue virus

Review article

Dengue is acute infectious disease characterized by fever, headache, rash and myalgia caused by any of four distinct viruses of the genus *Flavivirus*. Two main vectors for dengue viruses are mosquitoes: *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. Dengue has become one of the most important emerging disease problems among international travelers. In the recent years, Croatia appeared as the famous and prestigious tourist destination with more and more tourists each year, especially during the summer. Croatia is not endemic for dengue viruses. However, recently discovered presence (2004.) of *Ae. albopictus* in Croatia, as well as two imported cases of dengue in 2007., seek considerable alert of public health and other medical professionals in Croatia.

### Osobni podaci iz putovnice virusa dengue

Denga je akutna bolest s vrućicom, glavoboljom, mijalgijom i osipom, uzrokovana s nekim od četiri različita virusa koji pripadaju rodu *Flavivirus*, a prenose se komarcima (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*). Denga je španjolski homonim za »*ki denga pepo*« na Swahiliju, što opisuje iznenadnu pojavu grčeva uzrokovanu zlim duhovima. Najstariji za sada otkriven opis ove bolesti je u kineskoj

medicinskoj enciklopediji iz dinastije Chin (265–420 g.). Kinezi su dengu zvali »vodeni otrov«, te su pretpostavljali da bolest ima neke veze s insektima [1].

Virusi dengue su jednolančani RNK virusi, a razlikujemo četiri serotipa virusa: dengue-1, -2, -3 i -4. Svaki serotip nakon infekcije ostavlja doživotnu imunost na isti serotip, te kratkotrajnu križnu imunost. Svi serotipovi mogu uzrokovati teške i smrtnosne oblike bolesti. Postoje i genske varijacije među serotipovima s potencijalno virulentnijim varijacijama.

Godišnje se ovim virusom inficira 35–60 milijuna ljudi. Oko 2000–5000 djece umire godišnje od ove bolesti. Virus se na čovjeka prenosi komarčevom slinom, replicira se u ciljnim organima, inficira leukocite i limfno tkivo, te se oslobađa u cirkulaciju. Ubodom i sisanjem krvi zaraženog čovjeka, ženka komarca unosi virus koji se replicira u crijevu i drugim organima, te inficira pljuvačne žlijezde komarca, te se na taj način dalje širi. Ženke se hrane primarno tijekom dana. Nesu jaja i produciraju larve najčešće u otvorenim spremištima za vodu [2–7].

Infekcija virusom dengue može rezultirati s nekoliko kliničkih oblika: kao nedefinirana vrućica, klasična denga vrućica, denga hemoragijska vrućica i denga šok sindrom. Nedefinirana vrućica često prolazi uz blagu kliničku sliku ili asimptomatski. Pri denga vrućici se javljaju glavobolja, vrućica, boli u mišićima i zglobovima, mučnina, povraćanje, osip, te različite hemoragijske manifestacije (petehije, purpura, ekhimoze, gingivalno krvarenje, hematemeza, melena, hematurija, pojačano menstrualno krvarenje). Zabilježeni su i encefalitis, te encefalopatije uz letargiju, konfuziju, sve do pojave kome, uz grčeve, rigiditet vrata, te pareze. Da bismo postavili dijagnozu denga hemoragijske vrućice potrebno je prema WHO-u zadovoljiti četiri neophodna kriterija: postojanje vrućice ili podatak o nedavnoj vrućici, hemoragije, trombocitopenija ( $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ ), te objektivni podaci o propusnosti krvnih žila (povišeni hematokrit – 20 % i više, niski albumin, pleuralne i druge efuzije). Opasni znaci koji upućuju na nepovoljan razvoj denga hemoragijske vrućice su: intenzivna i stalna bolnost u trbuhu, stalno povraćanje, nagli prijelaz vrućice u hipotermiju sa znojenjem i prostracijom, te iscrpljenost i somnolencijom. Denga šok sindrom se razvija u četiri stupnja. U prvom stupnju nalazimo vrunicu i nespecifične opće simptome, te pozitivan tourniquet test kao jedini dokaz hemoragija, dok drugi stupanj, pored svega navedenog uključuje i spontano krvarenje. U trećem stupnju razvijaju se znaci cirkulatorne insuficijencije, dok u četvrtom stupnju zapažamo jasan šok [2, 8–13].

Patogenetski mehanizmi infekcije uzrokovane virusima dengue još nisu u potpunosti poznati. Na težinu i ishod bolesti mogu utjecati tipovi virusa, tako da je opasnost za razvoj denga vrućice najveći kod infekcije serotipom-2, zatim se smanjuje za serotipove -3 i -4, dok je najmanja za

serotip-1. Postojanje antitijela na virus dengue, bilo da se radi o prethodnoj infekciji ili majčinih antitijelima u novorođenčeta dovodi do imunopatogenetskih poremećaja koja su vezana za postojanje heterolognih antitijela. Osoba koja se prvi put inficira jednim serotipom virusa, razvija tzv. homologna antitijela koja mogu neutralizirati virus istog homolognog serotipa. Tijekom slijedećih infekcija nekim drugim serotipom virusa, prethodno stvorena antitijela koja su za ovaj novi serotip virusa heterologna stvaraju komplekse s tim virusom, ali ga ne neutraliziraju. Takvi kompleksi ulaze u veći broj mononukleara, gdje može doći do virusne replikacije. Inficirani i aktivirani mononukleari otpuštaju vazoaktivne medijatore, što rezultira vaskularnom permeabilnošću i hemoragijskim manifestacijama koje su značajke denga hemoragijske vrućice i denga šok sindroma. Osim opisanog na prijemčivost infekciji, te težinu kliničke slike utječu i genetski faktori, dob, a viši rizik je i na mjestima gdje dva ili više serotipova virusa cirkulira simultano u visokom stupnju (hiperendemska transmisija) [2, 14–17].

U dijagnostici se rutinski koriste serološki testovi (IFA, ELISA), te dodatno kvantitativni PCR (od engl. *polymerase chain reaction*). Od uzoraka za dijagnostiku se u akutnoj fazi (1–5 dana od početka bolesti) uzimaju serum i puna krv (u EDTA). Ovi uzorci su pogodni za izolaciju virusa, te serološke testove ili PCR. Drugi uzorak krvi ili seruma se uzima između 6. i 21. dana od početka bolesti, a dijagnostika se obavlja serološkim testovima (ELISA, IFA) [2, 18–21].

Liječenje je simptomatsko, uz odmor i antipiretike (izbjegavati acetilsalicilnu kiselinu i nesteroidne anti-inflamatorne lijekove). Potrebno je pratiti krvni tlak, hematokrit, broj trombocita, te stanje svijesti, diurezu. Po potrebi se daje infuzija, a količine potrebne infuzije odgovaraju potrebama pri dijareji s blagom do srednjom izotoničnom dehidracijom (5–8 % deficit). Potrebno je izbjegavati invazivne postupke. Nije u potpunosti poznato skraćuje li upotreba steroida, intravenskih imunoglobulina ili transfuzija trombocita trajanje ili jačinu trombocitopenije. Bolesnici s razvojem šoka trebaju se liječiti u jedinicama intenzivne skrbi [2, 8, 13].

Značajni naponi su zadnjih godina učinjeni u razvoju učinkovitog i sigurnog cjepiva, no za sada odgovarajućih cjepiva nema na tržištu [22].

## Turistički putopis virusa dengue

Virus je proširen na nekoliko kontinenata. Najčešće ga nalazimo u Indiji, Jugoistočnoj Aziji, Zapadnoj i Subsaharskoj Africi, te Srednjoj i Južnoj Americi [2–7]. No, kao što smo već istakli, to je virus koji voli putovati zajedno s turistima koji borave u endemskim krajevima.

U 2259 njemačkih turista koji su se u razdoblju od 1996. do 2004. g. vratili iz endemskih područja virusa

dengue, specifična antitijela koja upućuju na akutnu infekciju su nađena u 51 bolesnika (4,7 %) s podatkom o nedavnoj vrućici, te u 13 ispitanika (1,1 %) bez simptoma vrućice [23]. Druga studija pokazuje povećanje broja inficiranih njemačkih turista tijekom 2001. i 2002. g. Većina infekcija je stečena u Jugoistočnoj Aziji, osobito na Tajlandu, a povećanju broja inficiranih doprinijela je i epidemija koja je u to vrijeme zabilježena u Brazilu [24].

Tijekom 2005. g., serumi 199 putnika sa sumnjom na infekciju virusom dengue su poslani u Centers for Diseases Control, CDC u Atlanti, SAD iz 30 različitih američkih država. U 78 ispitanika (39 %) je dijagnoza laboratorijski dokazana, dok u 51 ispitanika (26 %) rezultati dijagnostičkog testa nisu mogli biti sa sigurnošću interpretirani zbog toga što serum iz rekonvalescentne faze bolesti nije bio dostupan. Ostalih 70 (35 %) ispitanika nisu bili inficirani virusom dengue. Većina ispitanika su putovali u Meksiko, Centralnu Ameriku, na Karibe, te u Aziju [25].

Tajvan nije endemsko područje za virus dengue, ali se bilježe importirani slučajevi. U jednogodišnjem razdoblju, od srpnja 2003. g., do lipnja 2004. g. testirani su putnici na dvije velike međunarodne zračne luke kroz koje je u tom razdoblju prošlo oko osam milijuna putnika. Među njima je pomoću infracrvene termalne kamere, te naknadnog mjerenja temperature u uhu identificirano 22 000 putnika s povišenom tjelesnom temperaturom. Ukupno 3011 seruma ispitanika je serološki i pomoću kvantitativnog PCR-a testirano na virus dengue, te je infekcija potvrđena u 40 ispitanika (1,33 %). U Tajvanu koegzistiraju oba vektora za virus dengue (*Ae. aegypti* i *Ae. albopictus*), što predstavlja stalnu prijatnu širenju bolesti [26].

Japanski istraživači su pokazali da se danas mogu uspješno upotrijebiti tehnike molekularne virusologije, te filogenetske analize u identifikaciji područja s kojih su importirani virusi dengue [27]. Podaci o infekciji virusom dengue u putnika mogu se naći i na različitim internetskim stranicama, a jedna od važnijih je <http://www.tropnet.net>. Takvi podaci su važni i za određivanje rizika od teških oblika dengue u putnika. Dosta kritika u tom smislu je upućeno kriterijima WHO-a koje smo prethodno spomenuli. Na bazi takvih kriterija, samo 0,9 % putnika bi imalo teške oblike bolesti u usporedbi s 2–6 % ispitanika u općoj populaciji u endemskim područjima. Razlog tomu vjerojatno većim dijelom je što putnici najčešće nemaju prethodno stvorena antitijela na virus dengue, no bez obzira na to ipak oko 11 % inficiranih ima teže oblike bolesti iako se u potpunosti ne uklapaju u kriterije WHO-a. Nasuprot tomu, postoji problem i vjerojatno nedovoljnog prepoznavanja blagih oblika dengue, te pojave asimptomatskih oblika, te se sa sigurnošću može reći da je danas zabilježeni postotak turista inficiranih virusom dengue sigurno niži od stvarnog [10, 28].

## Poželjna destinacija – Hrvatska?

Što možemo očekivati u Hrvatskoj?

Hrvatska je sve poželjnija destinacija za turiste s različitih strana svijeta, pa time svakako i za viruse koji ti isti turisti nose sa sobom. Na razmišljanje koje nam probleme može stvoriti virus dengue potaknula su nas dva importirana slučaja tijekom ljeta 2007. g. Radilo se o španjolskoj novinarki koja je u nekoliko navrata boravila u endemskim, ruralnim područjima Indije, te hrvatskoj studentici koja je turistički posjetila Indoneziju (neobjavljeni podaci). Možemo svakako biti zadovoljni činjenicom da su u obje bolesnice radne dijagnoze postavljene već na osnovi kliničkih pokazatelja, a dijagnoze su vrlo brzo i laboratorijski potvrđene zahvaljujući suradnji Centra za emergentne i re-emergentne zarazne bolesti u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« s WHO Reference Centre for Viral Haemorrhagic Fevers and Arboviruses, na Medicinskom fakultetu u Ljubljani. Brza dijagnostika je važna u prvom redu zbog diferencijacije prema nekim drugim zaraznim bolestima koje mogu biti endemske u istim područjima, a posebno hemoragijskim vrućicama koje podrazumijevamo karantenskim bolestima (npr. krimsko-kongoanska hemoragijska vrućica – CCHF). Iako denga nije karantenska bolest, opisane su nozokomijalne infekcije virusom dengue. Uglavnom se radi o nehotičnim ubodima na injekcionu iglu, ali opisana je i mukokutana infekcija pri akcidentalnom kontaktu sa zaraženom krvlju, te prijenos virusa transplantacijom koštane srži [29–30]. Ono što bi nas međutim najviše moglo brinuti u Hrvatskoj je potencijalna mogućnost da se virus proširi na ovim prostorima.

Iako je *Ae. aegypti* najvažniji vektor za virus dengue, sve češće se spominje i važnost *Ae. albopictusa*, azijskog tigrastog komarca, čije se širenje u svijetu pažljivo prati u otprilike posljednjih dvadesetak godina. Vrlo se naglo širi i prilagođava novim prostorima, zdravstveno je značajan kao molestans – napasnik i kao potencijalni prijenosnik različitih arbovirusa i parazita. Azijski tigrasti komarac izaziva zabrinutost svih javnozdravstvenih i znanstvenih ustanova, a osim za virus dengue vektor je i za neke druge viruse (virusi istočnokongijskog encefalomijelitisa, Keystone, Tensaw, Cache Valley, Potosi, chikungunya) [2].

Prvi podaci o prisutnosti azijskog tigrastog komarca u Hrvatskoj datira od 28. listopada 2004. godine tijekom uobičajene inspekcije. Larve *Ae. albopictusa* su nađene u području Prečkog (jugozapadni dio grada). Nije neočekivano da se ova vrsta nalazi i u drugim dijelovima Hrvatske. U našoj blizini, za sada je *Ae. albopictus* zabilježen u Italiji, Albaniji i Crnoj Gori [31–32]. Iako postoje neke stare studije u kojima su detektirana specifična antitijela na virus dengue, vjerojatno se radi o nedovoljno specifičnim testovima, a dobiveni rezultati su u stvari križne reakcije na neke druge flaviviruse [33–35].

No, iako Hrvatska nije endemsko područje za dengue, prisutnost odgovarajućeg vektora i potencijalna opasnost

od impotiranih slučajeva denge upozoravaju na potreban stalni oprez higijensko-epidemioloških službi, te potrebu praćenja i eradikacije vektora.

## Literatura

- [1] Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever—a public health problem and a field for research. *Bull World Health Organ.* 1980;58:1–21.
- [2] <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/index.htm>.
- [3] Weaver SC. Host range, amplification and arboviral disease emergence. *Arch Virol Suppl* 2005;33–44.
- [4] Mairuhu AT, Wagenaar J, Brandjes DP, van Gorp EC. Dengue: an arthropod-borne disease of global importance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:425–33.
- [5] Thomas SJ, Strickman D, Vaughn DW. Dengue epidemiology: virus epidemiology, ecology, and emergence. *Adv Virus Res* 2003;61:235–89.
- [6] Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003;27:1–13.
- [7] Calisher CH. Persistent emergence of dengue. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:738–9.
- [8] Halstead SB. Dengue. *Lancet.* 2007;370:1644–52.
- [9] Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother* 2007;13:125–33.
- [10] Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health* 2006;11: 1238–55.
- [11] Kao CL, King CC, Chao DY, Wu HL, Chang GJ. Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:5–16.
- [12] Guzmán MG, Kourí G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis* 2004;8:69–80.
- [13] Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2:33–42.
- [14] Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007; 30:329–40.
- [15] Pang T, Cardosa MJ, Guzmán MG. Of cascades and perfect storms: the immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever-dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Immunol Cell Biol.* 2007; 85:43–5.
- [16] Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19: 429–36.
- [17] Rothman AL. Immunology and immunopathogenesis of dengue disease. *Adv Virus Res* 2003;60:397–419.
- [18] Kumarasamy V, Chua SK, Hassan Z, et al. Evaluating the sensitivity of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. *Singapore Med J* 2007; 48:669–73.
- [19] Lai YL, Chung YK, Tan HC, et al. Cost-effective real-time reverse transcriptase PCR (RT-PCR) to screen for Dengue virus followed by rapid single-tube multiplex RT-PCR for serotyping of the virus. *J Clin Microbiol* 2007;45:935–41.
- [20] Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, A-Nuegoonpipat A, et al. Specific IgM and IgG responses in primary and secondary dengue virus infections determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Epidemiol Infect* 2006;134:820–5.
- [21] Barkham TM, Chung YK, Tang KF, Ooi EE. The performance of RT-PCR compared with a rapid serological assay for acute dengue fever in a diagnostic laboratory. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:142–8.
- [22] Edelman R. Dengue vaccines approach the finish line. *Clin Infect Dis* 2007;45 Suppl 1:S56–60.
- [23] Wichmann O, Lauschke A, Frank C, et al. Dengue antibody prevalence in German travelers. *Emerg Infect Diseases* 2005; 11: 762–765.
- [24] Frank C, Schöneberg I, Krause G, Claus H, Ammon A, Stark K. Increase in imported Dengue, Germany, 2001–2002. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:903–906.
- [25] Ayala A, Rivera A, Johansson M, Muñoz J. *MMWR* 2006; 55: 700–702.
- [26] Shu PY, Chien LJ, Chang SF et al. Fever Screening at Airports and Imported Dengue *Emerg Infect Dis* 2005;11:460–462.
- [27] Ito M, Yamada KI, Takasaki T et al. Phylogenetic analysis of Dengue viruses isolated from imported Dengue patients: possible aid for determining the countries where infections occurred. *J Travel Med* 2007; 14:233–244.
- [28] Wilder-Smith A, Tambyah PA. Severe Dengue Virus Infection in Travelers *J Infect Dis* 2007;195:1081–3.
- [29] Chen LH, Wilson ME. Nosocomial Dengue by mucocutaneous transmission. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:775.
- [30] Rigau-Perez JG, Vorndam AV, Clark GG. The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994–1995. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:67–74.
- [31] Klobučar, A, Merdić, E, Benić, N, Baklaić, Ž, Krčmar S. First record of *Aedes albopictus* in Croatia. *J Am Mosq Cont Assoc* 2006;22:147–148.
- [32] Merdić, E, Boca I, Landeka N. Komarac *Aedes albopictus* – azijski tigar u Hrvatskoj. *Priroda* 2005; 95:33.
- [33] Vesenjāk-Hirjan J. Arboviruses in Yugoslavia In: Arboviruses in the Mediterranean Countries: Ur. J. Vesenjāk-Hirjan, J.S. Porterfield, E. Arslanagić. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1980: 165–177.
- [34] Salja S, Imami O, Galinović-Weisglass M, Calisher CH, Lazuick JS, Vesenjāk-Hirjan J. Arbovirus infections in the region of Kosovska Kamenica (Yugoslavia) In: Arboviruses in the Mediterranean Countries: Ed. J. Vesenjāk-Hirjan, J.S. Porterfield, E. Arslanagić. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1980: 284–289.
- [35] Ropac D, Gould E, Punda V, Vesenjāk-Hirjan J. Dengue viruses in northeastern Croatia. *Liječ Vjesn* 1988; 110: 77–80.