

Ulike aspekter av myggoverførbar sykdom på Sri Lanka med fokus på denguefeber

**5.årsoppgave Stadium IV
Medisinstudiet**



**Anne Kristin Reve
MK-01**

Veileder: Tore J. Gutteberg

Tromsø 23.08.2006

Innholdsfortegnelse:

<i>Ordforklaring til forkortelser</i>	side 3
<i>Kart over Sri Lanka</i>	side 4
<i>Sammendrag</i>	side 5
<i>1 Introduksjon</i>	side 5
<i>2 Metode og materiale</i>	side 6
<i>3 Hoveddel: Dengue</i>	side 6
• 3.1 Epidemiologi	side 6
Verden	
Sri Lanka	
• 3.2 Etiologi	side 9
Virologi	
Vektor	
• 3.3 Kliniske manifestasjoner	side 12
• 3.4 Laboratoriske funn	side 13
• 3.5 Differensial diagnostikk	side 14
• 3.6 Komplikasjoner	side 16
• 3.7 Patogenese	side 16
• 3.8 Laboratorisk diagnostikk	side 17
• 3.9 Behandling	side 19
• 3.10 Kasuistikker	side 20
• 3.11 Forebygging	side 23
3.11.1 Vektorbekjempelse	side 23
Biologisk	
Kjemisk	
Utrydding av ynglingssteder	
3.11.2 Organisering av vektorbekjempelse i nivåer	side 23
Lokalt	
Regionalt	
Nasjonalt – Sri Lanka Medical Association, MOH	

4 Diskusjon og konklusjon

- Epidemiologiske trekk den siste tid. Side 26
- Diagnostikk og registrering side 27
- Vektor og forebygging → nye ynglingssteder side 28
- Samarbeid mellom de forskjellige nivåene side 28

Ordforklaring til forkortelser:

DF = dengue feber

DHF = dengue hemoragisk feber

DSS = Dengue sjokk syndrom

ELISA = Enzyme linked immunosorbent assay

Hb = Hemoglobin

Hct = Hematokrit

HI-test = Haemagglutination inhibitionstest

IVR = Initiative for Vaccine Research

MRI = Medical Research Institute

NSAIDs = Non-steroidal-anti-inflammatory-drugs

ORF = open reading frame, oversatt åpen leseramme

Rbc = røde blodceller

RNA = ribonucleinsyre

Rpm = rotasjoner per minutt

RT-PCR = Reverse transcriptase polymerase chain reaction

S1 = første serumprøve tatt dag 0-5 etter sykdomsdebut

S2 = andre serumprøve tatt dag 14-21 etter sykdomsdebut

Tbl = tabletter

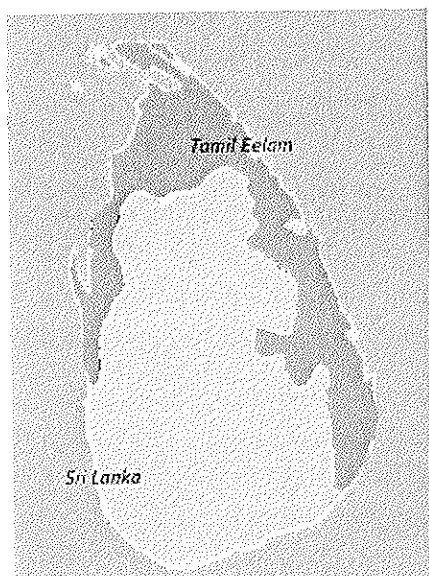
WBC = white blood cells = hvite blodceller

WHO = World Health Organization

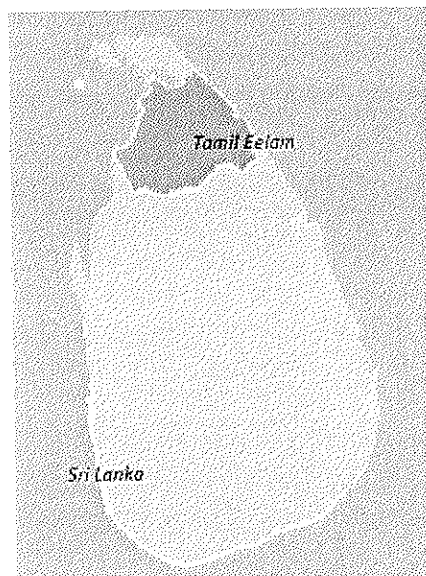
Kart over Sri Lanka der konfliktområdene er markert



**Area Under the Control
of Tamil Eelam Mid 1998**



**Area Under the Control
of Tamil Eelam as of 2002**



Kart hentet fra Global Security sine nettsider:

<http://www.globalsecurity.org/military/world/para/ltte.htm>

Sammendrag:

Tilegning av kunnskap innen for myggbårne infeksjonssykdommer er basert på et opphold på Sri Lanka og litteraturstudie av relevante artikler publisert i internasjonale tidsskrift. Det har blitt foretatt en samlet deskriptiv vurdering av ulike aspekter av dengue. Epidemiologi, etiologi, sykdommens kliniske manifestasjoner, laboratoriefunn, diagnostikk, behandling og forebygging ble studert. Dengue som sykdom har blitt beskrevet langt tilbake i verdenshistorien. Det er en sykdom som rammer de tropiske, subtropiske og tempererte områder. Sri Lanka har hatt sporadiske tilfeller som har blitt beskrevet fra midten av 1900-tallet og videre fremover til begynnelsen av 1990-tallet. Etter dette har man sett en stor økning i insidensen på Sri Lanka. Til tross for denne økningen har ikke letaliteten økt tilsvarende, men heller avtatt. Det er usikkert om konflikten på Sri-Lanka danner grunnlag for økt forekomst av sykdommen. Tsunamien som rammet landet desember 2004 har resultert i endret forekomst på østkysten. Dengueviruset klassifiseres som et *Flavivirus*, og er et enkelttrådet RNA-virus. Dengueviruset finnes i fire serotyper, DEN-1, DEN-2, DEN-3 og DEN-4. Dengueviruset bruker i hovedsak *Aedes* myggen som vektor. *Ae. aegypti* og *Ae. albopictus* er utbredte vektorer på Sri-Lanka. Sykdommen artet seg klinisk i form av feber med eller uten hemorragiske manifestasjoner. I mer alvorlige tilfeller utvikles infeksjonen til dengue sjokk syndrom som har stor dødelighet. Diagnostikk baserer seg på virus isolasjon, serologi og molekylære diagnostiske metoder. Sri Lanka benytter seg av rimelige serologiske tester i tillegg til laboratorieverdiovervåking. Behandlingen av denguefeber og dengue hemorragisk feber er symptomatisk lindring. Forebygging av sykdommen baserer seg på økt kunnskap og fokus hos befolkningen. Informasjonen rettes mot fjerning av ynglingssteder, som vil redusere myggbestanden. Biologisk og kjemisk bekjempelse foretas av regionale kampanjer som samarbeider for felles bekjempelse av alle myggbårne sykdommer på Sri-Lanka. Internasjonalt arbeider WHO som hovedaktør i den globale overvåkingen av dengue. Parallelle forskningsprosjekter arbeider med utvikling av en effektiv vaksine.

1 Introduksjon

Infeksjonssykdommer rammer hele verden, og kan ofte bekjempes med relativt enkle tiltak som vaksiner og kunnskap til befolkningen om forebygging. Enkelte infeksjonssykdommer overføres med en vektor, som for eksempel mygg. Sri Lanka ligger i den tropiske sonen og har fire myggbårne sykdommer; denguefeber, malaria, lymfatisk filarisis og japansk

encephalitt. Malaria var tidligere den mest utbredte myggbårne sykdommen på Sri Lanka, mens i de siste tiårene har denguefeber blitt mer fremtredene i områder som tidligere var rammet av malaria. Ved å tilegne seg kunnskap om dengue, og hvordan et utviklingsland håndterer denne sykdommen, er det et mål å få økt forståelse om organisering og samarbeid mellom ulike nivåer innenfor helsevesenet innad i landet og internasjonalt. Sri Lanka er et land der en mangeårig konflikt har herjet landet, dette skaper regionale forskjeller på en del områder, i tillegg ble landet rammet av en naturkatastrofe desember 2004. Om konflikten og naturkatastrofen har skapt forskjeller med hensyn på insidens av dengue skal undersøkes. Arbeidet vil trolig vekke større engasjement for bekjempelse av tropiske infeksjonssykdommer.

2 Metode og materiale

Tilegning av kunnskap innen for myggbårne infeksjonssykdommer er basert på et opphold på Sri Lanka sommeren 2005 og litteraturstudie av relevante artikler publisert i internasjonale tidsskrift. Det har blitt foretatt en samlet deskriptiv vurdering av ulike aspekter av dengue, der epidemiologi, etiologi, sykdommens kliniske manifestasjoner, laboratoriefunn, diagnostikk, behandling og forebygging ble sett nærmere på. Innhenting og tillæring av relevant kunnskap på Sri Lanka ble gjort med god hjelp av Dr. Palitha Abeykoon ved WHO Sri Lanka. I løpet av oppholdet hospiterte jeg ved Lady Rindgeyay Children`s Hospital i Colombo, Medical Research Institute (MRI), Peradinya Teaching Hospital og Batticaloa Teaching Hospital. For å identifisere relevant litteratur ble det gjort søk i WHO sine internasjonale nettsider, internasjonale virologiske tidsskrift og i PubMed. Diagrammer er basert på tallmaterialet fra Medical Statistic and Epidemiologic Unit i Colombo.

3 Hoveddel

3.1 Epidemiologi

Et globalt historisk tilbakeblikk:

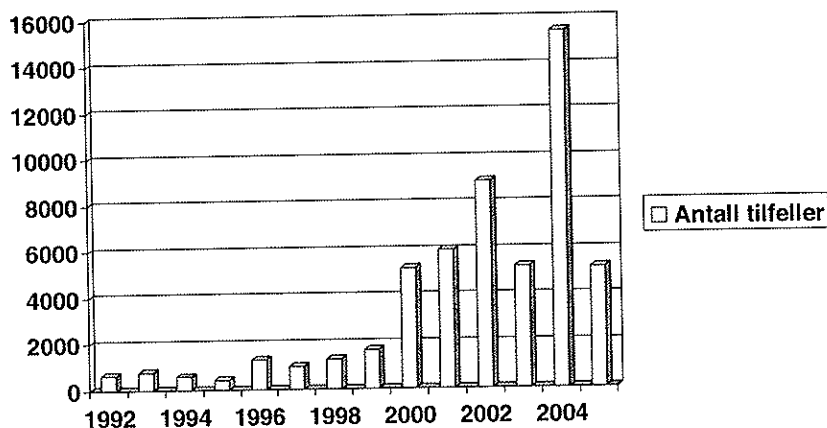
Dengue har dominert i de tropiske, subtropiske og tempererte områder i verden. De første rapporterte epidemiene av dengue feber oppsto omtrent samtidig i 1779-1780 i Asia, Afrika og Nord-Amerika. Dette tyder på at denguevirusene og myggen som vektor har vært veldistribuert i lang tid før disse sykdomsutbruddene(1). Symptomer og sykdomstegn på dengue feber har vært beskrevet i skrifter i Kina enda tidligere. Disse kan dateres helt tilbake til år 960 e. Kr. De siste 300 år er det beskrevet sporadiske tilfeller, men større epidemier av

DHF har dominert det siste århundre. I dag er dengue et globalt problem, 102 land verden rundt har problemer med denguefeber epidemier. Mer enn 2,5 milliarder mennesker er utsatt for smittefare. WHO har estimert at det er årlig over 100 millioner tilfeller av denguefeber, og 500 000 tilfeller av DHF som krever hospitalisering hvert år (2). I tidsperioden 1970-1995 har det vært en firedobling i antall tilfeller av DF/DHF (3).

Sri Lanka

Sri Lanka hadde sin første dokumenterte epidemi DHF i 1965- 1966 (4). Upublisert data fra MRI viste da at det ble diagnostisert 26 tilfeller med DHF/DSS. Sporadiske tilfeller har oppstått i perioden fra 1966 til 1989. Siden 1989 har det hvert år blitt diagnostisert flere hundre tilfeller med DHF hvert år (4). I 2004 ble det diagnostisert det høyeste antall på mer enn 15400 tilfeller (5). Utbredelsen av DF/DHF overvåkes nøye av Medical Statistic and Epidemiologic Unit i Colombo.

Antall meldte tilfeller av DF/DHF i perioden 1992-2005

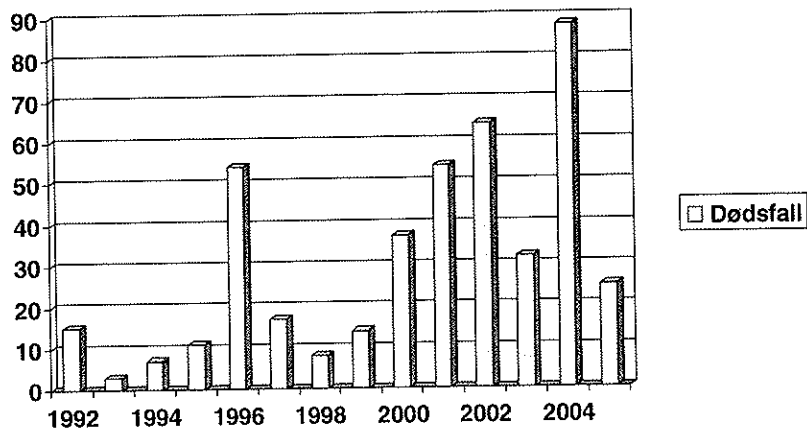


Figur 1.

Figuren viser forekomsten av antall tilfeller av DF/DHF i perioden 1992-2005 på Sri Lanka.*

* Figurer basert på publisert tallmateriale fra Medical Statistic and Epidemiologic Unit på Sri Lanka.

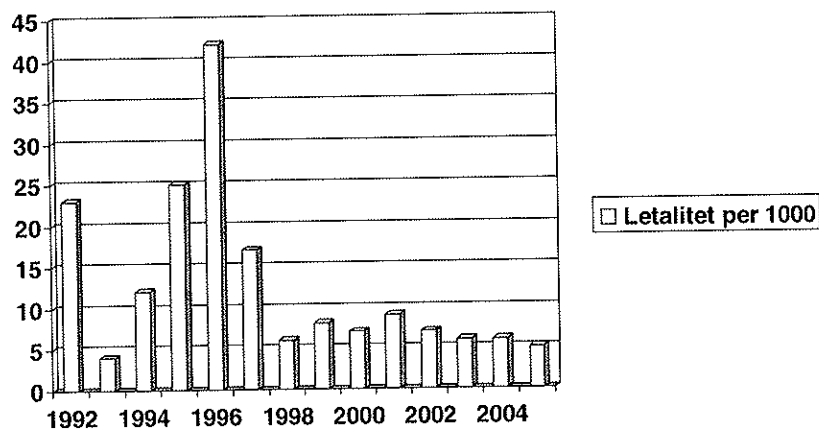
Antall meldte dødsfall av DF/DHF i perioden 1992-2005



Figur 2

Figuren viser antall dødsfall i perioden 1992-2005 forårsaket av DF/DHF på Sri Lanka.*

Letalitetsrate av DF/DHF i perioden 1992-2005

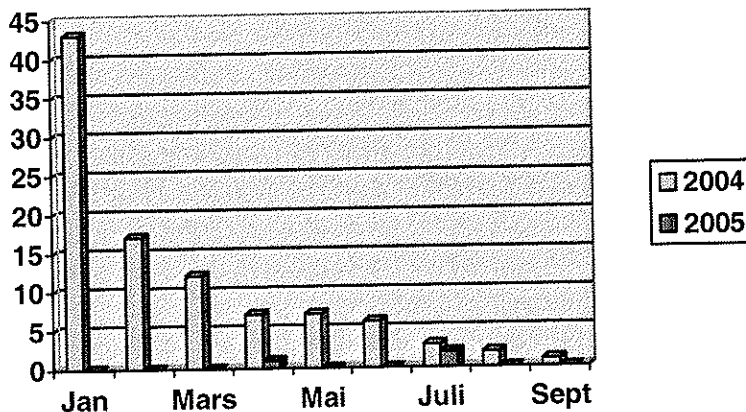


Figur 3

Figuren viser letalitetsrate (case-fatality rate) = (antall dødsfall av DF/DHF) / (Antall tilfeller av DF/DHF) på Sri Lanka i perioden 1992-2005 *

* Figurer basert på publisert tallmateriale fra Medical Statistic and Epidemiologic Unit på Sri Lanka.

Antall rapportert tilfeller av DF/DHF i Batticaloa distriktet



Figur 4

Figuren viser at det er stor forskjell i antall tilfeller av DF/DHF i Batticaloa distriktet de ni første månedene av 2004 og 2005 *

Tabell 1

Tabellen under viser tallmaterialet som figur 4 er basert på. *

Batticaloa	Januar	Februar	Mars	April	Mai	Juni	Juli	August	September
2004	43	17	12	7	7	6	3	2	1
2005	0	0	0	1	0	0	2	0	0

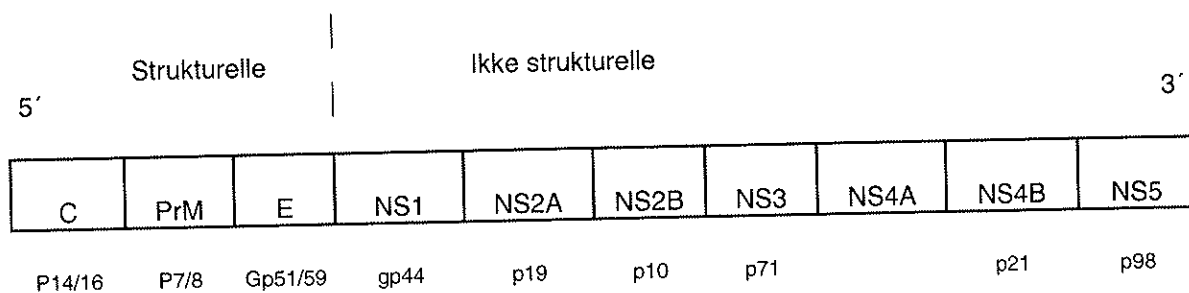
3.2 Etiologi:

Virologi

Denguevirus er klassifisert som Flavivirus, og tilhører da *Flavivirdaefamilien*. I

Flavivirdaefamilien er det tre genera- Flavivirus, Pestivirus og Hepatitt C virus (6). De fleste Flavivirus er arbovirus. Hovedvektorene for Flavivirus er mygg eller flått. Flavivirus er små (50nm) og inneholder en enkelt trådet RNA (7). Viruset har en enkel åpen leseramme (ORF=open reading frame), og blir direkte transformert til et polyprotein når det kommer inn i ei celle. Polyproteinet gir opphav til tre strukturelle (kjerne, membranassosierte og envelope)proteiner, og sju ikke strukturelle proteiner (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b og NS5).

* Figurer basert på publisert tallmateriale fra Medical Statistic and Epidemiologic Unit på Sri Lanka.



Figur 5. Skjematisk fremstilling av et *Flavivirus* (6).

Genomet til et denguevirus består av omtrent 11 000 basepar i lengde. Virusets envelopeproteiner er involvert i de biologiske funksjonene, med at de bindes til reseptorer på vertsceller, og tilrettelegger for viruspenetrasjon inn i vertscellen. Envelopeproteinene danner også grunnlaget for haemagglutinerings av erythrocytter, nøytralisering av antistoff og beskyttende immunrespons (8). Denguevirus har karakteristiske antigenetiske og biologiske egenskaper innenfor *Flavivirus*-genus. I den senere tid har det vist seg at det er undergrupper av de fire serotypene av denguevirus (9).

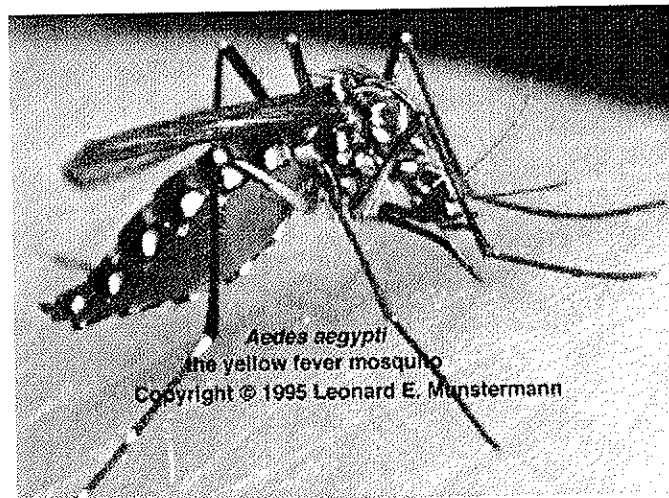
Disse fire serotypene blir benevnt DEN-1, DEN-2, DEN-3 og DEN-4. Infeksjon med en av serotypene gir livslang immunitet til den ene serotypen. Enkelte kilder hevder at det er en viss likhet mellom antigenene til de fire serotypene, så i en kort periode (noen få uker til måneder) vil man ha beskyttelse mot infeksjoner med noen av de andre serotypene, dette blir omtalt som cross-protection (2).

Enkelte andre *Flavivirus* har liknende antigenetiske epitoper, slik at en infeksjon med Japansk Encephalittvirus vil kunne interferere med den serologiske diagnostikken av denguevirus.

Vektor

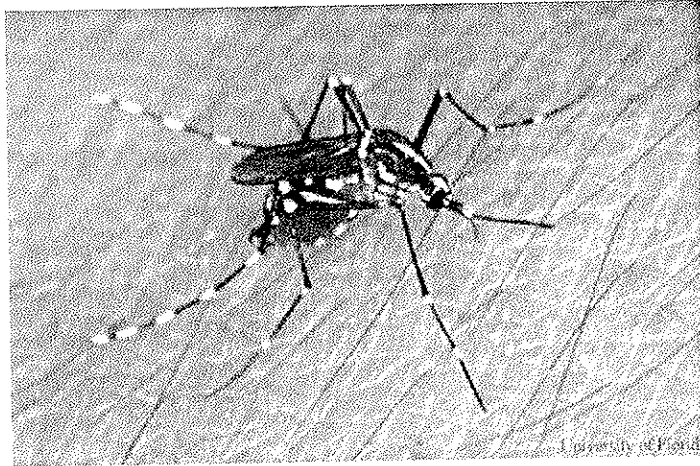
Denguevirus overføres fra person til person ved hjelp av *Aedes* (*Ae.*) mygg som tilhører subgenus *Stegomyia*. *Ae. aegypti* er den viktigste epidemiske vektoren. Andre mygg som *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis* og *Ae. (finlaya)niveus* har også blitt beskrevet som vektorer for denguevirus (7). På Sri Lanka er det *Ae. aegypti* og *Ae. albopictus* som er utbredt. *Ae. aegypti* finnes i de tropiske og subtropiske områder. Det er hunnmyggen som suger blod. Den stikker sitt bytte på dagtid, og formerer seg ved å legge sine egg i små ansamlinger av vann. Den er kjent for å være en urban mygg, og lever det meste av sitt liv innendørs eller rundt hus. Myggen har en flyrekkevidde på rundt 400 meter. *Ae. aegypti* og *Ae. albopictus* er begge svart farget med hvite striper. Lokalisasjonen på disse stripene er forskjellige hos de

forskjellige artene, slik skilles *Ae. aegypti* og *Ae. albopictus* fra hverandre. Myggens egg trenger ferskvann for å kunne komme over i larvestadiet. Det er en signifikant økning av larver og mygg i regntida, noe som kan være årsaken til at epidemiene av DF/DHF kommer ofte i sammenheng med regntida (8). Eggene kan overleve i lange perioder uten vanntilgang. Denguevirus kommer inn i hunnmyggen etter å ha stukket et infisert menneske i den akutt febrile fasen, viremi. Viruset replikeres først i midttarmen, deretter i hemocoelen og hemolymfen, og vil så få tilgang på forskjellige typer vev i insektet. Når viruset har replikert seg i myggens spyttkjertler kan det transmitteres til et menneske ved neste stikk. Normalt tar det 8-10 dager fra myggen har fått i seg viruset til den er i stand til å overføre viruset. Infiserte mygg trenger lengre tid for å få i seg et blodmåltid ved et stikk enn en ikke infisert mygg. Dette kan ha betydning for at *Ae. aegypti* er en effektiv vektor. En studie her vist at dengueviruset infiserer organer i mygg som styrer inntak av føde, og at en mygg som er bærer av viruset vil ha større trang til å innta blodmåltider (10). Det er hunnmyggen som overfører viruset til mennesker, men det har vist seg at viruset kan overføres til hannmyggen seksuelt fra hunnmyggen (11).



Bilde 1

Aedes aegypti vektor for DF og Yellow Fever.



Bilde 2

Aedes albopictus. Foto: J.L Caster, Universitetet i Florida.

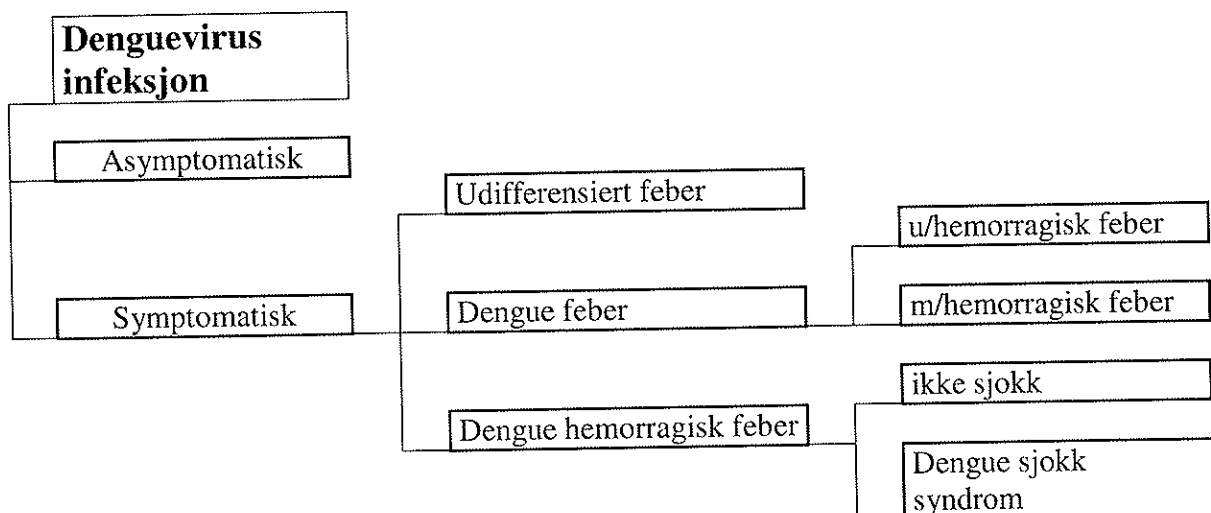
Verten

Denguevirus infiserer mennesker, men også andre lavere primarter. Mennesker er det viktigste urbane reservoar for denguevirus.

3.3 Kliniske manifestasjoner

Klinisk presentasjon:

Denguevirus infeksjon kan være asymptomatisk eller symptomatisk i form av uddifferensiert febril sykdom, dengue feber (DF) eller dengue hemorragisk feber (DHF) som inkluderer dengue sjokk syndrom (DSS). Kliniske manifestasjon avhenger av alder og individets immunstatus.



Figur 6 Viser inndelingen av denguevirus infeksjoner (12).

WHO sine definisjoner og beskrivelser for symptomatiske dengue feber infeksjoner:

Udifferensiert dengue feber:

Forekommer ofte ved primærinfeksjon av denguevirus. Ofte rammes spedbarn, barn og noen voksne av feber uten at det er andre kliniske manifestasjoner.

Makulopapellært utslett kan forekomme.

Dengue feber:

Dengue feber er vanligst i eldre barn og voksne. Forløpet karakteriseres av en akutt ofte bifasisk feber med to eller flere av følgende manifestasjoner: hodepine, retroorbital smerte, myalgi/leddsmerter, makulopapillært utslett og leukopeni.

Dengue hemorragisk feber:

Dengue hemorragisk feber er vanligst hos barn under 15 år, men også voksne kan bli rammet. Forløpet er likt som ved dengue feber, men i tillegg må en eller flere av følgende manifestasjoner være tilstede:

- positiv torniquet-test *
- petechier/ecchymoser/purpura
- blødningsmanifestasjon fra slimhinne
- hematemeser/melena
- trombocytopeni (trombocytter $< 100 \cdot 10^9/L$)
- hematokritverdien $> 20\%$ økning / hematokritverdi fall på $> 20\%$ behandling med væske/tegn til plasmalekkasje (plauravæske, ascites eller hypoproteinemi)

Det typiske forløpet til en pasient med DF er først en febril fase på 2-7 dager, deretter følger en afebril fase på 2-3 dager. I den afebrile fasen er pasienten i fare for å utvikle DHF/DSS, som kan ha en fatal utgang. Etter en afebrile fasen kommer man over i bedringsfasen (i engelsk litteratur brukes ordet convalescent phase), hvis ikke fatal utgang i afebril fase.

3.4 Laboratoriefunn:

Det er vanlig å gradere alvorligheten av DHF infeksjonen i DHF I-IV, der det er bestemte symptomer og laboratorieverdier som avgjør graderingen.

* Torniquet test: Har til hensikt å undersøke blødningstendens klinisk. Den utføres ved å blåse opp en blodtrykksmansjett til et trykk mellom systolen og diastolen, dette trykket skal holdes i 5 minutter. Testen bedømmes som positiv hvis >10 petechier per $2,5 \text{ cm}^2$. Ved DHF vil det normalt være >20 petechier per $2,5 \text{ cm}^2$.

DF/DHF	Grad	Symptomer	Laboratorie funn
DF		Feber med to eller flere funn: hodepine, retro-orbital smerte, myalgi, arthralgi	Leukopeni. Trombocytopeni kan være tilstede.
DHF	I	Tegn som over med positiv torniquet test	Trombocytopeni <100 000/mm ³ * Hct økt ≥20%
DHF	II	Tegn som over med spontan blødning	Trombocytopeni <100 000/mm ³ Hct økt ≥20%
DHF	III	Tegn som over med sirkulatoriske symptomer som svak puls, hypotensjon og rastløshet.	Trombocytopeni <100 000/mm ³ Hct økt ≥20%
DHF	IV	Uttalt sjokk med ikke målbar puls og BT	Trombocytopeni <100 000/mm ³ Hct økt ≥20%

Tabell 2 Oversatt tabell fra WHO sine graderinger av dengue infeksjon (12).

* Trombocytverdi < 100 000/ mm³ tilsvarer < 100*10⁹/L

Andre laboratoriefunn:

I tillegg til leukopeni og trombocytopeni sees det endringer på andre parametere.

Leverenzymene ALAT og ASAT kan være forhøyet. Det kan være elektrolytt forstyrrelse.

Hos noen sees atypisk lymfocytose. Lave albumin nivå og acidose forekommer i de mer alvorlige tilfellene. Prosedyrer for påvisning av dengueinfeksjon står under avsnittet diagnostikk.

3.5 Differensial diagnoser:

Dengue feber:

- Infeksiøs mononucleose forårsaket av Epstein-Barr virus.
- Chickengunya viral infeksjon: myggbåren viral sykdom, som forårsaker feber, hodepine, frysninger, fotofobi, thrunkalt utslett, kvalme og artritt i ett eller flere ledd.
- Coxackie og andre enterovirale infeksjoner: stor virusgruppe som smitter via fecal-oral transmisjon, og gir opphav til en rekke sykdommer som lett feber, munn-, hånd- og fotsyke, myocarditt, pericarditt og aseptisk meningitt
- Rubella: virussykdom, vanlig barnesykdom som gir kløende utslett på kroppen og feber.

- Tyfus forårsaket av rickettsiaer, en obligat intracellulær mikrobe. Overføres til mennesker via flåttbitt, fluer, lus og midd. Gir følgende symptomer som hodepine, feber, frysninger, generell smerte etterfulgt av utslett som spres til hele kroppen uten om ansikt, fotsåle og håndflate.
- Leptospirose: forårsaket av bakterier tilhørende *Leptospira* genus. Smitter via urin og avføringskontaminert vann. Kan gi følgende symptomer: feber, hodepine, frysninger, myalgi, kvalme, abdominalsmerter, ikterus, røde øyne, diaré og utslett.
- Influenza forårsaket av ulike virus.

DHF:

- Letospirose: forårsaket av bakterier tilhørende *Leptospira* genus. Smitter via urin og feceskontaminert vann. Kan gi følgende symptomer: feber, hodepine, frysninger, myalgi, kvalme, abdominalsmerter, ikterus, røde øyne, diaré og utslett.
- Chickengunya viral infeksjon: myggbåren viral sykdom, som forårsaker feber, hodepine, frysninger, fotofobi, trunkalt utslett, kvalme og artritt i ett eller flere ledd.
- Kawasaki disease: en sykdom som forårsaker vaskulitt hos barn av ukjent etiologi, men er trolig infeksjøst betinget. Den arter seg med følgende symptomer: feber, rødhet i øyne, utslett, forstørrede lymfeknuter og ødematøse hender og føtter.
- Yellow fever: Myggbåren sykdom forårsaket av Yellow fever-virus. Følgende symptomer kan forekomme: feber, fryninger, hodepine, myalgi og kvalme. Det kan videre utvikles ikterus, sjokk, blødning, lever- og nyresvikt.
- Hanta viral infeksjon: Bunyavirus, som transmitteres via aerosol fra urin, feces og saliva, eller direkte igjennom mucus membraner via skitne fingrer og kontaminert mat og bitt. Gir symptomer som feber, frysninger og myalgi. Kan videre utvikle seg og forårsake haemorrhagisk feber med renalt syndrome (HFRS) eller Hantavirus cardiopulmonary syndrom (HCPS).
- Sepsis forårsaket av *Neiseria Meningitis*

Differensialdiagnoser er hentet fra artikkelen Dengue viral infections som ble presentert i Postgrad Medical Journal 2004 (8).

3.6 Komplikasjoner:

Ved alvorlige dengueinfeksjoner kan det utvikles komplikasjoner. Det som er observert som komplikasjoner er leversvikt, dissiminert intravaskulær koagulasjon, encephalopati, myocarditt, akutt nyre svikt og hemolytisk ureamisk syndrom (2). Komplikasjoner er normalt svært sjeldent, men det er rapportert en økning de siste årene (13). Ved mitt opphold ved Peradineya Teaching Hospital på Sri Lanka hadde Dr.SAM Kularatne blitt oppmerksom på at stadig flere pasienter ble innlagt ved sykehuset med gastrointestinal blødning. Det ser ut til å være en mulig sammenheng mellom insidensen av dengueinfeksjon og den økte hyppigheten av gastrointestinal blødning. Dette forsker fortiden Dr.SAM Kularatne på for å se om det er noen sammenheng, og om gastrointestinal blødning er en komplikasjon til kjent dengueinfeksjon eller en subakutt dengueinfeksjon.

3.7 Patogenese:

Etter smitte med denguevirus er det en inkubasjonstid på 7-10 dager. Dengueviruset replikeres i monocytter, makrofager og B-celler. Det er også rapportert at viruset kan replikeres i dendritiske celler, mastceller og endotelceller (14-15). Deretter kommer man over i en viremi fase, der nyreplikkert virus slippes ut i sirkulasjonen, pasienten får da ofte feber. Neste fase for pasienten vil være bedring eller forverring. Hvis pasienten kommer over i forverringsfasen ser man økt vaskulær permeabilitet som medfører plasma lekker ut i vev, som igjen kan lede til hypovolemi og sjokk. Det vil også være ei endring i hemostase pga trombocytopeni, vaskulopati og koagulopati.

DF/DHF kan oppstå ved smitte av en av de fire serotypene av dengueviruset. Infeksjon med en av serotypene gir livslang immunitet mot denne spesifikke serotypen, og ikke mot de andre serotypene. Hvis en tidligere smittet person på ny blir smittet med en annen serotype av dengueviruset har denne sekundærinfeksjonen tendens til å bli mer alvorlig. Dette fenomenet kalle antistoff avhengig forsterkning. Antistoffene fra primærinfeksjonen likner de antistoffene som dannes som følge av den sekundære infeksjonen. Det dannes da en forsterkningsreaksjon mellom antistoffene fra primær og sekundærinfeksjonen som man ikke kjenner mekanismene til i detalj. 2-4 % av individene som smittes for andre gang av en annen serotype av viruset vil utvikle alvorlig sykdom. Den antistoff avhengige forsterkningen gir oss ikke hele forklaringen på hvorfor man ser en mer alvorlig infeksjon ved andregangs infeksjon (7). DHF/DSS utvikles ikke bare som følge av denne mekanismen beskrevet ovenfor, men kan utvikles hos individer som har sin primærinfeksjon. Årsaksforholdene og mekanismene bak dette kjennes ikke i detalj.

3.8 Laboratoriediagnostikk:

Tilgjengelig diagnostikk for dengueinfeksjon i tillegg til blodbildet som endres er følgende tre hovedgrupper: virus isolasjon, serologi og molekylære teknikker. Det er viktig å notere når i sykdomsførløpet en prøve er tatt. For optimal prøvetaking og diagnostikk bør første prøve S1 tas i løpet av dag 0-5 etter sykdomsdebut, i den akutte fasen. Deretter tas prøve S2 og S3 i rekonvalensfasen, dag 14-21 etter sykdomsdebut.

Laboratoriediagnostikk tilgjengelig:

Virus isolasjon

- Moskito cellelinjer
- Moskito vaksinasjonsteknikk
- Vertebral celle kultur

Serologi

- Hemagglutination inhibitionstest (HI)
- ELISA
- Kompliment fikserings test
- Nøytraliserings test
- Antigen capture enzyme immunosorbent assay

Molekylær diagnostikk metode

- RT-PCR

Virus isolasjon:

I den akutte febrile fasen er det en viremi, og man kan da isolere virus fra serum, plasma eller leukocytter. Ideelt sett bør prøven for virus isolasjon tas før femte sykdomsdag. Postmortem kan virus også isoleres fra lever, lunger, milt, lymfeglandler, thymus, cerebrospinalvæske eller pleural/ascites væske (12). Ved MRI på Sri Lanka ble det utført virusisolasjon, men dette ble ikke gjort som en rutine ved diagnostikk. Det ble tatt stikkprøver for å finne ut hvilke serotyper som var dominerende til en hver tid i de forskjellige områdene der epidemier herjet. Teknikkene er krevende og dyre. Ved MRI er to av de ansatte opplært til å utføre virus isolasjon.

Serologi:

Hemagglutination inhibitionstest (HI) og ELISA ble brukt ved MRI.

HI-testen:

HI-test kvantiterer tilstedeværelse av IgM og IgG antistoffer mot et spesifikt antigen. Testen bygger på at denguevirus' RNA koder for overflateproteiner som kan bindes til røde blodcellers overflate. Disse proteinene fører til at de røde blodcellene agglutinerer. Kroppen danner antistoffer mot disse fremmede proteinene. Dersom serum inneholder spesifikke antistoffer vil disse binde antigen og slik inhibere agglutinasjons-reaksjonen.

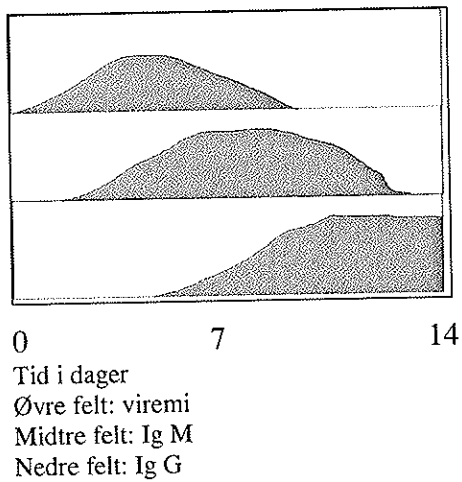
HI-testen utføres ved at en kjent mengde DEN virus type 1-4 tilsettes en serumprøve fra en pasient. Dette inkuberes en bestemt tid, deretter tilsettes vaskede og pakke røde blodceller fra gås og inkuberingen fortsettes. Hvis hemagglutineringsreaksjon ikke oppstår er det spesifikke antistoffer mot denguevirusets proteiner i pasientens serum. Mengden antistoff kvantiteres ut fra ulike serumfortynninger. Antistoffverdien avleses fra den høyeste konsentrasjonen serumfortynning som inhiberer hemagglutineringsreaksjonen.

En fire ganger økning av lave antistoffverdier indikerer primær infeksjon, mens økning i høye verdier indikerer sekundær infeksjon. Forhøyede, men like verdier i begge serumprøvene, S1 og S2, indikerer tidligere gjennomgått infeksjon. Ved primær infeksjon er antistoffer vanligvis påvisbare 5-6 dager etter oppstart av sykdom. S2 prøven vil da som regel ha en verdi på <1:640. Ved sekundær infeksjon øker antistoff-nivået raskt og et nivå på 1:1280 eller større i S2-prøven ansees som sekundær respons

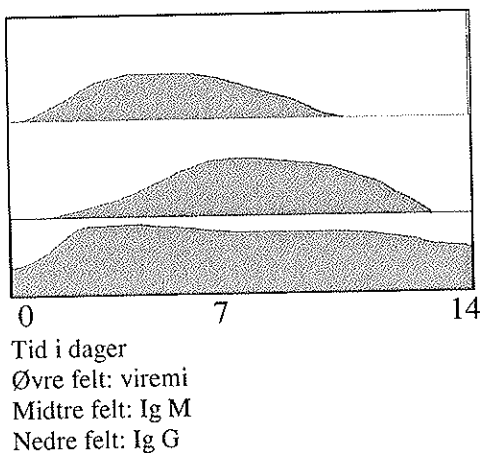
Ig M-capture-enzyme-linked immunosorbent assay (MAC-ELISA)

MAC-ELISA har blitt mer vanlig å bruke de siste årene. Den er enkel å bruke og en får resultatet raskt. Man er ute etter å detektere de dengue spesifikke Ig M antistoffene i testserum. Dette gjøres ved å tilsette anti-human anti IgM, som binder de spesifikke IgM antistoffene dannet mot dengue antigenen. En enzym-substrat løsning tilsettes for å farge de kompleksene som har blitt dannet. MAC-ELISA er mindre sensitiv enn HI-testen, men egner seg godt til å bruke på en enkelt blodprøve tatt på det rette tidspunktet fra pasienten. Mens det på HI-testen kreves to til tre blodprøver fra samme pasient. IgM kan vanligvis påvises i serum 5 dager etter oppstart av sykdom. Ved primær infeksjon vil IgM vanligvis være påviselig opp mot 60 dager, men kan i enkelte tilfeller påvises over 90 dager etter immunrespons. Dette betyr at en positiv MAC-ELISA ikke nødvendigvis er tegn på en akutt dengue infeksjon (2).

Figur 8. Respons på primær dengue infeksjon



Figur 9. Respons på sekundær dengue infeksjon



Molekylær diagnostikk metode

Ved MRI ble det ikke brukt RT-PCR i dengue diagnostikk av økonomiske årsaker på Sri Lanka. De har flere ansatte som har vært i utlandet for å lære PCR metoden, men de har ikke utstyret og økonomien til å drive denne slags diagnostikk enda.

3.9 Behandling av DF og DHF:

I den febrile fasen av DF er den viktigste behandlingen antipyretiske medikamenter. Det er da paracetamol preparater som anbefales, siden NSAIDs kan medføre gastrointestinale blødninger som bivirkning. Blødning i en DF/DHF situasjon vil være uheldig pga trombocytopenien. Dosen med paracetamol som anbefales er 60mg/kg/døgn. I tillegg

anbefales hvile og tilstrekkelig med væske. Hvis kvalme er et problem kan dette behandles med et antiemetisk medikament. Monitorering av trombocyt og hematokrit verdiene skal skje daglig. DF kan behandles hjemme sammen med råd fra allmennpraktiserende lege. Det er viktig av pasienten blir forklart at hvis alvorlig abdominal smerte, melena, blodig avføring, hudblødninger, neseblødning, conjunktivalblødning, blødning fra tannkjøtt eller svetting og kald hud forekommer må vedkommende ta kontakt med lege/sykehus. WHO har laget et eget hefte med informasjon om behandling, Guidelines for Treatment of Dengue Fever /Dengue Haemorrhagic Fever in Small Hospitals (12). Under mitt opphold på Sri Lanka hadde alle helseinstitusjoner jeg besøkte denne tilgjengelig.

DHF grad I og II behandles med adekvat væsketilførsel, regelmessig monitorering av væskebalansen, elektrolytter og vitale tegn (puls, blodtrykk, bevissthet, kapillær refyllingtid og respirasjonsrate), ideelt sett hver time. Dette er viktig får at man skal ha mulighet til å oppdage de tidlige tegn på at et evt sjokk utvikles. Hvis ikke oral rehydrering er tilstrekkelig, kan det i tillegg brukes intravenøse væsker som krysralloider. Trombocytter og hematokrit bør følges 2 ganger daglig. Det anbefales av WHO å følge med på levertransaminasene siden akutt leversvikt og hepatisk encephalopati er en vanlig komplikasjon. Pasienten må behandles på sykehus. DHF grad III og IV er mer alvorlig, og sjokk kan være under utvikling. Man monitorerer slik som ved DHF grad I og II, men når det gjelder behandling må man bruke kolloider i tillegg til krystalloider for å opprettholde væskebalansen. Blodtransfusjon kan være aktuelt hvis hematokritverdien faller. Trombocyt transfusjon gis til pasienter med svært lave verdier av trombocytter og med pågående blødningsmanifestasjon. Det er viktig å ikke overdrive rehydreringen for ascites og pulmonært ødem kan oppstå. Vitale tegn må monitoreres hvert 10.-15.minutt. Oksygenmettning bør følges ved hjelp av et pulsoksimeter. Hvis man ikke har rukket å få en intravenøs tilgang før sjokk utvikles, kan man administrere væsken gjennom en intraossøs tilgang.

3.10 Kasuistikker fra Peradinya Teaching Hospital

Pasient 1: Jente, 15 år gammel. 4 dager lang sykehistorie med feber, hodepine, hoste og abdominalt ubehag. Ingen blødningsmanifestasjoner. Siste menstruelle periode hadde økt varighet. Ingen melena eller tap av friskt blod i avføringen. Kvalme, men ikke oppkast. Ingen tegn til ikterus. Ikke utslett som korrulerer til feberen.

Mistenker dengue feber ut fra sykehistorien. Videre undersøkelser: gjør torniquet test som er positiv. Etter en dag på sykehus ses utslett på ekstremitetene som korrulerer til feber.

Blodprøver

<i>Dag 1</i>		<i>Dag 2</i>	
Hb	12,8 g/dl	Hb	13,1 g/dl
Hct	40 %	Hct	40 %
Trombocytter	28*10 ⁹ /L	Trombocytter	14*10 ⁹ /L
WBC	3,2*10 ⁹ /L	WBC	5,9*10 ⁹ /L
Nøytrofile gr.	58 %	Nøytrofile gr.	71 %
Lymfocytter	31 %	Lymfocytter	27 %
Eosinofile gr.	1 %	Eosinofile gr.	2 %

<i>Dag 3</i>		<i>Dag 4</i>	
Hb	13 g/dl	Hb	12,6 g/dl
Hct	40 %	Hct	39 %
Trombocytter	18*10 ⁹ /L	Trombocytter	30*10 ⁹ /L

Blodprøve for serologisk testing sendt til MRI. Behandling startes før prøveresultat ligger klart.

Behandling for denne pasienten i løpet av 4 dager på overvåkingen:

Sengeleie

Oksygen ved behov, klinisk erfaring ved sykehuset at oksygen kan ha en gunstig effekt ved å motvirke myocarditt som komplikasjon

Paracetamol tbl 1 gram inntil 4 ganger i døgnet

Domperidone tbl 10 mg (antiemetisk medikament, ikke registrert i Norge, (Motilium®))

Intravenøs Ceftriaxone 1-2g per døgn (cephalosporinantibiotikum, ikke registrert i Norge,

Produsent: Ranbaxy: Ophramax®) Behandling startet profylaktisk mot en eventuell bakteriell systemisk infeksjon.

Intravenøs krystalloid og kolloid

Monitorering av puls, BT, respirasjonsrate og temperatur ble gjort hver time.

Vurdere å gi trombocyttkonsentrat hvis videre fall i trombocyttd verdien.

→ Dag 5 ble pasienten overført til lokalsykehus nærmere familie og bosted.

Pasient 2: Jente 23 år gammel. Har en sykehistorie med 4 dager med feber, frysninger, myalgi, ingen blødningstendens, hodepine lokalisert retroorbitalt, ingen svimmelhet. Febril ved konsultasjon, feberutløst utslett på begge underarmer.

Blodprøver

<i>Dag 1</i>		<i>Dag 2</i>	
Hb	12,2 g/dl	Hb	12,1 g/dl
Hct	39 %	Hct	38 %

Trombocytter	99*10 ⁹ /L	Trombocytter	87*10 ⁹ /L
WBC	1,5*10 ⁹ /L	WBC	2,1*10 ⁹ /L
Nøytrofile gr.	53 %	Nøytrofile gr.	61 %
Lymfocytter	40 %	Lymfocytter	37 %
Eosinofile gr.	7 %	Eosinofile gr.	2 %

Dag 3

Hb	12,7 g/dl
Hct	39 %
Trombocytter	122*10 ⁹ /L
WBC	3,6*10 ⁹ /L
Nøytrofile gr.	56 %
Lymfocytter	34 %
Eosinofile gr.	2 %
Monocytter	8 %

Behandling for denne pasienten 3 dager på medisinsk avdeling

Paracetamol tbl 1g inntil 4 ganger i døgnet

Domperidone tbl 10 mg (antiemetisk medikament, ikke registrert i Norge, (Motilium®))

Pasienten ble utskrevet fra sykehuset dag 4. Trombocyttdverdiene var på vei opp, og videre behandling kan fortsette hjemme.

Pasient 3: En 38 år gammel mann. Feber i 5 dager, frysninger, hodepine lokalisert retroorbitalt, kvalme, ikke oppkast. Blødnings manifestasjon fra tannkjøtt og melena. Ikke petekier. BT= 130/80 mmHg, puls 66/min. Blodprøver: Hct: 57% Trombocytter 20*10⁹/L.

Behandling:

Paracetamol tbl 1g inntil 4 ganger i døgnet

Oksygen på maske

Domperidone tbl 10 mg (antiemetisk medikament, ikke registrert i Norge, (Motilium®))

2 enheter trombocyttkonsentrat gitt.

Hans symptomer forverres, med tungpust og BT-fall. Behandlingen fortsatte ved intensivavdeling. En samlet oversikt på de blodprøvene som ble tatt var ikke tilgjengelig.

Pasienten var i ferd med å utvikle DSS.

3.11 Forebygging

3.11.1 Vektorbekjempelse

Utrydding av ynglingssteder

- Fjerne ynglingsmuligheter
- Biologisk
- Kjemisk

Fjerning av ynglingsmuligheter: Den kunnskapen som eksisterer om myggens ynglingssteder deles med alle gjennom undervisningsopplegg på skole, helsestasjoner, media og plakater. Dette er en av de meste effektive måtene å få bort ynglingsstedene for mygg. Det er fokus på regnvann som samles opp i beholdere, kokosnøttskall, tropiske planter og søppel rundt husstandene. Innendørs i husstander kan ynglingssteder forebygges ved å ikke ha blomstervaser med vann, eller tilsette salt til vann som for eksempel brukes til å sette bordbeina i for å forhindre maur å krype opp på bordet.

Biologisk: De stedene som har oppsamling av regnvann som kilde til vannforsyning har ofte et problem med at mygg bruker vannet til å legge sine egg i. Dette har man funnet en enkel løsning på, man har sett at fisken *Gambusia affinis* lever av å spise mygglarver. En enkelt fisk kan tilsettes en vanntank, og man blir kvitt problemet med larver som utvikles til nye mygg. Endotoxin produserende bakterier som *Bacillus thuringiensis* og *Bacillus sphaericus* har vist seg å være effektive i bekjempelse av myggens ynglingssteder. Endotoxinet er ikke toxisk for mennesker men for mygglarver, og kan derfor brukes i små mengder i vann reservoar.

Kjemisk: Av kjemiske insekticider tilgjengelige har man typer rettet mot myggen og typer rettet mot larver. Spraying med insekticider ble brukt med større hyppighet før enn nå. Det har blitt et økende problem at man ser at myggen har utviklet resistens mot flere av insekticidene som brukes i dag. Myggens resistensutvikling og problemet med forurensning av vann har redusert bruken av insekticider.

3.11.2 Organisering av vektorbekjempelse i nivåer

Vektor bekjempelsen er organisert på følgende nivåer:

- internasjonalt
- nasjonale
- regionale
- lokale

Internasjonalt nivå: WHO har et internasjonalt overordnende ansvar i vektor bekjempelse av dengue infeksjoner. I 1974 startet arbeidet WHO sitt arbeid for bekjempelse av dengue, og i 1975 kom den første utgaven av Guide for Diagnosis, Surveillance, Prevention and Control of Dengue Haemorrhagic Fever (2). WHO driver aktiv kartlegging av vektorutbredelsen i de infiserte landene. Internasjonalt forskes det på utvikling av vaksiner (omtales i egen avsnitt).

Nasjonale nivå: I de landene som har dengueinfeksjoner samarbeider den nasjonale WHO med WHO internasjonalt. WHO i de respektive landene sammen med nasjonale etater og organisasjoner melder i fra om omfanget. Eksempler på nasjonale etater på Sri Lanka som er med på denne kartleggingen er epidemiologiske avdeling underlagt helsedepartementet og entomologisk avdeling ved MRI. Anti Malaria Campaign og Anti Filariasis Campaign samarbeider med WHO-Sri Lanka og andre nasjonale etater. Et samarbeid på nasjonalt nivå er etablert der alle aktører i vektorbekjempelsen er involvert. Det settes opp en nasjonal plan for bekjempelse og kontroll av dengue feber hvert år (5). I dette samarbeidet er det seks subkomiteer som dekker hele den nasjonale planen, disse komiteen er:

- 1) Clinical Management
- 2) Vector control
- 3) Virology and Vaccine Development
- 4) Social Mobilization
- 5) Legislative Enactments
- 6) Co-ordination of Research on DF/DHF

Sri Lanka Medical Association når sine medlemmer med informasjon gjennom sitt tidsskrift CME Bulletin. I samarbeid med den medisinske utdanningskomiteen har de prøvd å få opp kunnskapsnivået om dengue og bekjempelse hos leger på hele Sri Lanka (17). Se appendiks der utgaven av CME Bulletin der dengue tas opp.

Regionale nivå: Sri Lanka er inndelt i regioner som er med på å koordinere den lokale aktiviteten i vektor bekjempelse. Det er team som reiser rundt for drive opplysning og foreta undersøkelse av lokale områder innad i regionen. Det er også et samarbeid med Anti-Malaria Campaign i den nordlige og østlige delen av Sri Lanka på regionalt nivå, og med Anti-Filariasis Campaign i den vestlige delen av Sri Lanka.

Lokal nivå: Teamene som reiser rundt samarbeider med lokale ressurser. Lærere i skolen og helsepersonell er viktige aktører. Det blir gitt undervisning på skole og helsestasjon i hvordan man kan forhindre myggen å formere seg. De omreisende teamene foretar vektorundersøkelse av husstander. Det brukes standardiserte mål på utbredelsen. WHO har satt opp 3 indikatorer

som beskriver nivået av *Ae. aegypti* i husstander. Disse brukes ved kartlegging av nivået av larve og purpa stadiet til myggen i husstander.

House Index (HI): husstander infisert med larver og/eller purpa i prosent.

$$HI = \frac{\text{Antall husstander infisert}}{\text{Antall husstander undersøkt}} * 100$$

Container Index (CI): vannholdige enheter infisert med larver og/eller purpa i prosent.

$$CI = \frac{\text{Antall vannholdige enheter med positivt funn}}{\text{Antall vannholdige enheter undersøkt}} * 100$$

Breteau Index (BI): antall positive vannholdige enheter per 100 hus inspisert.

$$BI = \frac{\text{Antall positive vannholdige enheter}}{\text{Antall husstander undersøkt}} * 100$$

Purpae Index (PI): antall purpa per 100 husstand.

$$PI = \frac{\text{Antall purpa}}{\text{Antall husstander undersøkt}} * 100$$

Husstander som blir undersøkt og som skårer høyt på indeksene ovenfor kan ilegges bøter hvis de ikke gjør noe for å hindre vektorspredningen. Dagens nivå på denne boten er ganske lavt, og det snakk om å øke denne boten i nærmeste fremtid, slik at flere gjør en innsats for å hindre vektorspredning.

3.11.3 Vaksine

Internasjonalt forskes det på utvikling av vaksine rettet mot de fire denguevirusene. Dette forskingsarbeidet er godt i gang, men det vil ta flere år før en vaksine er utviklet og klar til å tas i bruk. Prosessen med fremstilling av en effektiv vaksine har gått noe sakte, dette kan skyldes at disse virusene vokser dårlig i cellekultur (18).

Så langt er det gjort forskning på forskjellige typer vaksiner som levende svekkede, virus liknende partikkel vaksiner og protein celleassosierte og DNA vaksiner. Resultatene så langt er lovende, men ingen av vaksine er klar til bruk enda.

Aktuelle dengue vaksiner under utvikning (19):

- Live attenuated DEN vaccines: Immune response following vaccination with tetravalent live attenuated DEN vaccine. Aventis- Pasteur, France.

- Tetravalent live-attenuated DEN vaccine. Walter Reed Army Institute of Research, WRAIR, USA.
- Chimeric DEN vaccines. Evaluation of DEN 4 virus and its chimeric viruses of type 1, 2 and 3 antigenicity as candidate vaccines, National Institutes of Health, USA.
- Chimeric live attenuated vaccines utilizing yellow fever 17D as a vector for envelope genes of flaviviruses. ChimeriVax™ Acambis, USA.

For at en vaksine skal bli godkjent til bruk må den igjennom flere stadier av utprøving. WHO har ei undergruppe som arbeider med vaksineutvikling, Initiative for Vaccine Research (IVR). En vaksine må igjennom fase I-IV for å bli godkjent til allment bruk. I fase I starter man med å teste ut den potensielle vaksinen på den friske delen av den voksne befolkning som ikke er eksponert for dengue feber. Gravide er ekskludert fra denne gruppen. Videre i fase II, III og IV tester man vaksinen på andre grupper ueksponerte og eksponerte individer, og følger disse opp med prospektive studier og tester.

Målet er å utvikle en vaksine som kan inkluderes i vaksineprogrammet i de landene der dengue feber er endemisk.

4 Diskusjon og konklusjon

Epidemiologiske trekk den siste tid.

Siden den systematiske registreringen av antall tilfeller av DF/DHF startet på 1980-tallet har insidensen økt jevnt. I 2004 ble det diagnostisert det høyeste antall på mer enn 15400 tilfeller. Selv om insidensen har gått opp, har ikke letalitetsraten økt tilsvarende. Årsaken til dette kan være et økt fokus på sykdommen. Befolkningen har fått mer kunnskap om sykdommen gjennom kampanjer på skoler og i media. Denne økningen i insidensen kan også ha med helsepersonells økte fokus på DF/DHF, som igjen fører til at flere blir testet og som kan ha resultert i at man identifiserer flere tilfeller. Sri Lanka ble 26. desember 2004 rammet av tsunamien som skyllet inn over store landområder på sør, øst og nordøstkysten. Store landområder ble rammet av vannmassene. Drikkevannskilder og vannsumper ble tilblandet av saltvann. Dette har trolig gitt sitt utslag på antall tilfeller av DF/DHF i de tsunami rammede områdene. Myggen legger sine egg i ferskvannskilder, mange av de vanlige sumpområdene nær kyststripa var ikke egnet som ynglingssted på nyåret av 2005. Batticaloa ligger på østkysten og ble hardt rammet av tsunamien. Forekomsten av DF/DHF størst i regnperioden. I Batticaloa er regntiden i årsskiftet og tidlig på nyåret. Figur 4 viser at det er en stor reduksjon

i antall tilfeller fra 2004 til 2005 de ni første månedene. Om denne nedgangen er reell er noe usikkert. Det har ikke vært mulig å få tak i tilsvarende tallmateriale fra andre tsunami rammede områder for å undersøke om denne reduksjonen forekommer andre steder. Etter tsunamien kan det tenkes at fokuset på DF/DHF og registrering av tilfeller ikke ble det som fikk høyest prioritet til å bruke tid og krefter på. Men fokuset på DF/DHF var tilstedet, WHO var raskt ute med å advare mot forskjellige typer infeksjoner som lett kunne spres (20). Grunnvann og drikkevann ble salttilblandet. Drikkvann ble satt ut i store tanker i områder der folk bodde. Disse tankene var ideelle ynglingssteder for mygg, men forhåndsregler på dette ble tatt.

I 2005 var insidensen av DF/DHF nede på samme nivå som i 2003 på litt i overkant av 5200 tilfeller. Trolig har det vært en reduksjon i antall tilfeller i de tsunami rammende områdene, men DF/DHF er mest utbredt i de store byene som Colombo, Kandy, Gampaha, Kalutara og Kurunegala som alle ligger i områder som ikke ble rammet av tsunamien. Reduksjonen i antall tilfeller grunnet tsunamien vil da ikke utgjøre noen stor del av det totale antall tilfeller. Nedgangen i antall tilfeller fra 2004 til 2005 kan også tilskrives naturlige variasjoner i forekomsten. Det har tidligere også vært stor variasjon i antall tilfeller fra år til år. De konfliktrammede områdene på Sri-Lanka skiller seg fra ikke-konfliktrammede områder med at helsevesenet er mer sårbart og noe mindre utviklet. Dette kan resultere i at færre antall tilfeller av DF/DHF meldes. Det finnes ingen tallmaterialer eller estimater på dette. Forebyggingskampanjene kan bli noe svekket i sitt arbeid grunnet konflikten. Ut fra observasjoner gjort i konflikt rammede områder versus ikke-konfliktrammede områder kan det ikke konkluderes med at utbredelsen er større i de konfliktrammede områdene.

Diagnostikk og registrering

DFs klinikk er ikke spesifikk kun for sykdommen i seg selv. Sykdommen kan være asymptomatisk eller bestå av lette symptomer som godt kan være en hvilken som helst tilstand som gir feber. Dette gjør det vanskelig å registrere antall tilfeller av DF. Man kan nok anta at DF utbredelsen er mer omfattende enn de tilfellene som blir registrert. Definisjonene for DF og DHF er utarbeidet av WHO, og har vært i bruk siden 1975 med noen utbedringer gjort i ettertid. DHF definisjonen krever gjentatte laboratoriemålinger av hematokrit, trombocytter og albumine og radiologiske metoder for å påvise endringer i væskedistribusjonen. Dette kan være svært ressurskrevende for et land med begrensede ressurser tilgjengelig. I internasjonal litteratur har det vært diskutert om det er på tide å gjennomgå diagnostiske kriterier og definisjonen av DF og DHF på nytt (21). Dette kan bidra

til en mer global enighet om diagnostikk og behandling. WHO's retningslinjer for diagnostikk og behandling er i dag grunnlaget for de forskjellige regioners egne retningslinjer.

Vektor og forebygging → nye ynglingssteder

Fokuset på forebygging dreier seg for hver enkelt husstand å redusere muligheten for myggen å formere seg. I den tiden man har fokusert på utrydding av ynglingsstedene til mygg, ser man at myggen stadig finner nye muligheter for å legge sine egg. Ved MRI fulgte man med på rapportert ynglingssteder, og det viser seg at mer urbant levemønster som forplanter seg til nye områder gjør at myggen lett spres med til disse områdene. På Sri-Lanka har det blitt mer vanlig å pendle til arbeid i de store byene fra distriktene rundt. Denne økte reisingen kan bidra med å forflytte myggen over lengre avstander enn den selv klarer å fly, og på denne måten spre den infiserte myggen til andre deler av Sri Lanka. Selv om DF / DHF primært er en urban sykdom, har man sett tendenser til at den flytter seg mer og mer utover i distriktene.

Informasjon til befolkningen gjennom skole, media og helsestasjon vil alltid være nødvendig som et ledd i forbyggingen. Det er vanskelig å måle effekten av forebyggingen som blir gitt som informasjon, men at det er av stor betydning er uten tvil.

Samarbeid mellom de forskjellige nivåene

Distrikter arbeider på grunnlag av nasjonal utarbeidede retningslinjer i bekjempelse av dengue. På Sri Lanka rammes distrikter forskjellig, først og fremst for at det er en urban mygg, med at de store byene er rammet i større grad enn distriktene. En annen faktor til at distrikter innad i landet rammes forskjellig er den situasjonen landet befinner seg i, med en konflikt som har pågått i mange år, og som har resultert i flere år herjende borgerkrig, og som nå igjen er på grensen til å bryte ut igjen. Denne konflikten kan svekke samarbeidet mellom regionene innad i landet, og gjøre at helsevesenet ikke fungerer optimalt.

De nasjonale føringene som legges for bekjempelse av dengue bygger på internasjonale retningslinjer. WHO-nasjonalt og internasjonalt spiller en stor rolle i overvåking, forebygging og kontroll. Internasjonalt arbeides det med parallelle forskningsprosjekter for utvikling av vaksine.

Appendiks:

CME Bulletin June 2004 volume 2. Sri Lanka Medical Association

Litteratur/kilder:

1. Dengue Fever Fact Sheet. CDC Division of Vector Borne Infectious Diseases <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/#history> (21.08.2006)
2. World Health Organization, Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever, Comprehensive Guidelines. WHO Regional Publication, SEARO No.29 1999
3. World Health Organization, Strategic Direction for Research: Dengue. Disease burden and epidemiological trends. TDR Strategic Direction: Dengue. February 2002.
4. Messer W.B, Vitarana U.T, Sivananthan K et al. Epidemiology of dengue in Sri Lanka before and after the emergence of epidemic dengue hemorrhagic fever. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2002; 6 :765-773
5. Ministry of Health, Epidemiological Unit. Frame Work for Plan of Action for Prevention and Control of Dengue Fever in Sri Lanka 2005.
6. Schoub Barry D. and Blackburn Nigel K. Flaviviruses. I: Zuckerman A.J, Banatvala J.R, Pattison P.D et.al. Principles and Practice of Clinical Virology. Fifth edition, John Wiley & Sons Ltd 2004; 17: 531-553
7. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. Lancet Infect Dis 2002; 2:33-42
8. Malavige GM, Fernando S, Fernando DJ et al. Dengue viral infections. Postgrad Medical Journal 2004; 80:588-601.
9. Peyrefitte CN, Pastorino BAM, Bessaud M et al. Dengue Type 3 Virus, Saint Martin, 2003-2004. Emerging Infectious Diseases Journal 2005;11, No.5.
10. Platt KB, Linthicum KJ, Myint KS, et al. Impact of dengue virus infection in feeding behavior of Aedes Aegypti. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1997; 57: 119-125.
11. Rosen L. Sexual transmission of dengue viruses by Aedes Albopictus. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1987; 39: 398- 402.
12. World Health Organization. Guidelines for Treatment of Dengue Fever /Dengue Haemorrhagic Fever in Small Hospitals. World Health Organization Regional Office for South-East Asia, New Delhi 1999.
13. Pancharoen C, Rungtarantorn A, Thisyakorn U. Hepatic dysfunction in dengue patients with various severity. Journal Medical Association Thailand 2002; 85: 298-301.
14. King CA, Marshall JS, Alshurafa H, et al. Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human mast cell/basophil line. Journal of Virology 2000; 74: 7146-7150
15. Huang YH, Lei HY, Liu HS et al. Dengue virus infects human endothelial cells and induces IL-6 and IL-8 production. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2000; 63: 71-75.
16. Kvalvik K og Thuraichelvam S. Dengue på Sri-Lanka. 2.års valgfrioppgave feb/mars 2005. Universitetet i Tromsø 2005
17. Fernandopulle M. Dengue Fever: Clinical Manifestations and Management. Sri Lanka Medical Association CME Bulletin. 2004; 2: 1-7.

18. World Health Organization, Initiative for Vaccine Research (IVR). Vector-Borne Viral Infections. www.who.int/vaccine_research/diseases/vector/en/ (25.05.06)
19. Abstracted from 2000 Report of the Steering Committee on Dengue-Japanese encephalitis vaccines. Dengue (DEN) Vaccine Development. World Health Organization, Communicable Diseases Dengue/DHF. Dengue Bulletin 2000; 24.
20. Communicable Disease Working Group on Emergencies, World Health Organization. Technical note: Post-tsunami flooding and communicable diseases risk in affected Asian countries. Dec 30.2004
21. Rigau- Pèrez José G. Severe dengue: The need for new case definitions. Lancet Infect Disease 2006; Vol: 6; 297-302.



Sri Lanka Medical Association

CME BULLETIN

A distance education programme for doctors in the periphery

Medical Education Committee

No.6, "Wijerama House", Wijerama Mawatha, Colombo 7

Tele: 2693324 Fax: 2698802 E-mail: slma@eureka.lk

Web site: <http://www.slma.lk>

JUNE 2004

VOLUME 2

ISSUE 2

EDITOR'S NOTE

In present day medical practice, the need for quality medical care is of paramount importance. A well informed public expect doctors to deliver medical care that is competent, compassionate and caring. (3 'C's). This needs the addition of another C which stands for communication. So, if a doctor communicates well with patients and families, and practices medicine with competence, compassion and care, one could truly say that quality medical care has been delivered.

Let us look briefly at the 4 'C's' mentioned above. Participation in CME and CPD helps doctors to keep updated with the recent advances in medicine. The outcome expected is for doctors to become competent in using the acquired knowledge and skills in clinical practice. To make judicious use of evidence based medicine in the care of individual patients, doctors need good communication skills, to help patients to make informed decisions about their own health. Showing compassion and concern while communicating with the patient, will be useful in understanding the patient's experience of the illness. Conveying empathy to the patient who is distressed will enhance the quality of the doctor-patient relationship and make the patient feel supported by his or her physician.

As Peabody stated in *The Care of The Patient* published in 1927 "One of the essential qualities of the clinician is interest in humanity, for the secret of the care of the patient, is in caring for the patient".

Professor Nandani de Silva

Author of CME article: Dr Maxie Fernandopulle
Transformation into distance education format:
Professor Nandani de Silva
Page Setting: N. Y. Alahakoon

DENGUE FEVER : CLINICAL MANIFESTATIONS AND MANAGEMENT

Dr Maxie Fernandopulle, Consultant
Paediatrician

AIM:

At the end of this lesson you should have the knowledge and skills to successfully identify and manage problems encountered in Dengue infection. This should help you to anticipate and prevent complications and deaths.

Pre-test

Before you proceed, try this simple exercise.

A 7 year old girl is brought to you with high fever of 3 days duration. She and her 'O' level educated mother live by themselves, 5 miles away from the hospital. The child has severe headache, myalgia and arthralgia. She had vomited 3 times. The vomitus contained what she had eaten during the last 24 hrs. On examination, she has fever, some muscle tenderness and the liver is just palpable. There are no other abnormalities detected. She has passed urine and is not dehydrated.

1. The mother insists that the specific Dengue antibody test be done today. It will be cost effective in the management. T/F
2. She needs hospitalization today. T/F
3. She should be definitely reviewed in a day or two. T/F
4. Spread of infection can be prevented by using bed nets in the night. T/F
5. The fear in the mother's mind is understandable. T/F

Answers to pre-test on page 4

You may now start reading this lesson which gives a practical classification that illustrates the natural history and manifestations of Dengue infection. The lesson also describes the clinical features in the different stages and the management.

NATURAL HISTORY AND THE CLASSIFICATION

In Sri Lanka, Dengue infection has been increasing in incidence and has spread to more and more areas of the country. It is now virtually endemic with increasing numbers during the monsoons. The latter is due to the fact that this day biter Aedes breeds in clear water collections close to human habitats. Dengue fever should be in the differential diagnosis of any fever of short duration.

For every case of DHF there are 1000s of asymptomatic cases which are a source of danger to others. The large majority of patients with dengue fever who present with an undifferentiated fever recover spontaneously without any problems. It is more likely in adults and it is unusual to get a hemorrhage at this stage. About 1 in 200 may progress to the hemorrhagic phase. A third of them may develop the Dengue shock syndrome unless treated with I.V fluids. (See Fig. 1)

Dengue Fever

Fever of 2 to 7 days with 2 or more of the following features: -

- Headache, myalgia or arthralgia, retro-orbital pain.
- Erythematous rash best seen in palms, soles or around the face and neck.
- Few petechiae may occasionally be seen.

Leukopaenia with an early shift to the left in the differential count.

In children, Dengue fever is often mild but in adults the classical break bone fever may be seen. Fatigue and depression may occur during the recovery phase.

DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER

Acute onset fever of 2-7 days.

Positive Hess' Test.

Petechiae, purpura or ecchymotic patches more likely.

Mucosal bleeding, and bleeding from injection sites.

Haematemesis and melena.

Thrombocytopenia (<100,000/cu.mm.)

Evidence of plasma leakage as demonstrated by-- >20% rise in PCV.

Pleural effusion or ascites.

DENGUE SHOCK SYNDROME

Many of the criteria for DHF plus signs of circulatory failure shown by the following features: -

- Rapid weak pulse
- Narrow pulse pressure (≤ 20 mm. Hg.)
- Hypotension for the age
- Cold and clammy skin with restlessness

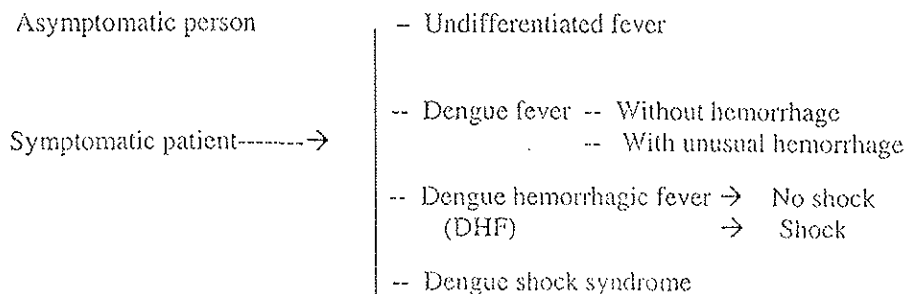
Poor capillary refilling time (CRFT > 2secs). The procedure is to press the pulp of a finger for a few second and release the pressure. The pink colour should reappear within two seconds

Remember that a sudden drop of temperature may indicate early shock than cure.

Remember there could be a mixture of the clinical features in the 3 groups.

Fig. 1

CLASSIFICATION OF THE MANIFESTATIONS OF DENGUE FEVER



Activity I

Now take a few minutes to recall the procedure of doing the Hess' test. Practice it on a friend, relative or a patient who presents with fever.

DIAGNOSIS

Recognising the early signs of DHF during the vital leakage phase is the key to successful management. At this stage the patient should be in a hospital and closely observed with frequent PCV estimations and at least daily platelet counts. If it is not possible to do a platelet count, you could examine a peripheral blood film under the oil immersion lens of the microscope and count the number of platelets per high power field. One platelet per high power field is roughly equal to 10,000 platelets per cu.mm. When it is difficult to get a PCV done, the Hb in g/dl may be used as a rough guide provided it is monitored repeatedly. The PCV is approximately 3 times the Hb g/dl. The PCV for a normal average Sri Lankan child is about 40 (lower for a smaller undernourished child and higher for a bigger well nourished child). The 20% rise in the PCV on repeated estimation is a good clue as to when IV fluids should be started.

MANAGEMENT

Dengue Fever

- Complete clinical evaluation including Hess' test.
- Review every other day.
- If patient remains well, rest at home for two days after the temperature is normal.

- Administer extra colourless liquids by mouth including Jeevani.
- Administer solids if there is no vomiting.
- Use correct dose of Paracetamol not more than four times a day, as excess can be harmful.
- Aspirin and non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) are contraindicated.
- By the third day, doing a platelet count and packed cell volume would be useful.
- Repeat PCV daily. A PCV greater than 20% above normal is an indication for intravenous fluids.
- Start I.V. Hartman's or 5% Dextrose with Normal Saline 6ml/kg/h.
- Check PCV; platelet count; urine output; vital signs regularly.
- If PCV is decreasing, reduce I.V. fluid rate.
- Overhydration can be harmful.
- Do not use hypotonic solutions.
- If improving, continue I.V. fluid for 12 hours and stop.
- If no improvement and PCV is increasing, I.V. fluids can be increased to a maximum of 10 ml/kg/h.
- If there is no improvement refer to a consultant unit.
- Look out for internal bleeding, myocarditis, liver failure, pleural effusion.
- Rest during convalescence.

A Dengue observation chart maintained 4 hourly is a useful guide. The chart should record the pulse, blood pressure, urine output, PCV, platelet count, Hb and the amount of fluid given in ml per kg per hour. See example in Fig.2

Fig. 2

DENGUE FEVER OBSERVATION CHART of a 7 year old child admitted on 4th day of fever

Date	Time	Pulse	B.P.	PCV	Platelet count	Fluids in ml/kg/hour
21/01	3 p.m.	100/mt	90/70	47	105,000	6
21/01	7 p.m.	90/mt	100/75	42	100,000	2
22/01	6 a.m.	96/mt	95/75	45	90,000	3
22/01	12 noon	80/mt	100/75	39	90,000	1
22/01	6 p.m.	80/mt	105/80	38	90,000	0
23/01	6 a.m.	70/mt	110/80	37	1,000,000	0

Indications for Admission (From Guidelines on Management of Dengue Haemorrhagic Fever by the Sri Lanka College of Paediatricians)

- Very weak, cannot eat or drink.
- Bleeding.
- Platelet counts $\leq 100,000$ cells/cu mm and/or rising Hct 10-20%.
- Clinical deterioration with defervescence.
- Severe abdominal pain/vomiting.
- Shock/impending shock as shown by one of the following.
 - Rapid pulse with no fever
 - Capillary refill time > 2 seconds
 - Cold, clammy skin; mottling; restless
 - Narrowing of pulse pressure ≤ 20 mm Hg without hypotension
e.g. 100/80, 90/70 mm Hg
 - Hypotension
 - Decreased urine output, no urine for 4-6 hours
- Change of consciousness: drowsy to stupor, restless, irritable (encephalopathy)
- Family concern or cannot be followed up.

Answers to Pre- test exercise

1. False. The chance of it being positive at this stage of the illness is unlikely. It is costly and will not help in the immediate management. You should suggest a P.C.V & a platelet count.
2. False. She will need admission only if there is a need to give IV fluids or if close observation is required. If her general condition is satisfactory, she can be observed by an intelligent mother who could be asked to look out for danger signs that may need admission to hospital.
3. True. Because the leakage phase is usually around the 4th to 5th day. She needs to be reviewed with repeated blood counts.
4. False. The carrier *Aedes aegypti* is also a day biter.
5. True. There have been deaths in school children which she is likely to be aware of. She has no family support, lives a long distance from the hospital and may have

difficulty in coming to the hospital in an emergency.

Activity 2

You have been invited by the local school authority to give a talk on prevention of Dengue fever to school children in grades 6 and above. Write down the points around which you would organize your talk.

Project

Plan and implement a Dengue Prevention programme in your area with the MOH and the primary health care team



PREVENTION

Prevention of Dengue fever is very important and is one of the roles you have to perform. Educating your patients, specially the school children will be very useful. The breeding and the biting habits of the *Aedes* mosquito should be highlighted. When to seek medical advice should also be stressed.

Please note:-

This issue of the CME Bulletin is sent to all SLMA members and to other doctors (non members) as well, due to the current epidemic of dengue fever.

Non members who wish to receive future Bulletins are advised to become members of the SLMA. Membership forms could be obtained from the SLMA office.

The Reader information and evaluation form needs to be returned only by SLMA members who wish to receive future issues of the Bulletin.

All other doctors (non members) who receive this issue of the CME Bulletin need not return the form to the SLMA.

Summary box

Early diagnosis of DHF followed by admission to hospital would be essential to prevent complications and deaths.

Referral of patients with DSS to a consultant unit is essential.

Clinical criteria for admission: -

Very weak, cannot eat or drink
Haemorrhagic manifestations
Abdominal pain, hepatomegaly, vomiting
Narrowing of pulse pressure & shock

Laboratory criteria for admission

Platelet count < 100,000/cu.mm
PCV > 20% above normal

Any two clinical criteria and one of the laboratory criteria are sufficient to warrant admission of the child to hospital.

Where relevant, admission may be necessary for social reasons.

Parental education to identify danger signs is vital.

REFERENCES

1. Dengue Haemorrhagic Fever- Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd Edition; WHO, Geneva, 1997.
2. Clittical Management of Dengue Fever and Dengue Haemorrhagic Fever. Epidemiological Unit, Ministry of Health, Colombo, 1997.
3. Guidelines for Management of Dengue Haemorrhagic Fever. Sri Lanka College of Paediatricians.

The CME Bulletin is also available on the website: www.slma.lk

The correct answers to the post-test will appear in the next issue of the CME Bulletin.

Remember that Dengue fever / Dengue Haemorrhagic fever is a notifiable disease in Sri Lanka.

Please notify all suspected cases to the relevant* Medical Officer of Health (M.O.H.).

* MOH in charge of the area where the patient lives

**CME BULLETIN OF THE SLMA****EVALUATION FORM**

This evaluation form will give us a useful feedback to make improvements to this Bulletin in the future. Please rate your opinion on this Bulletin on the scale from 0 - 4 given alongside each question

1. Was the topic useful?
Useless 0 1 2 3 4 Very useful
2. Was the article easy to read?
No 0 1 2 3 4 Yes
3. Did you find the article interesting?
No 0 1 2 3 4 Yes
4. Please list 3 topics you would like an update in. (Your educational needs)
5. Give your answers to the post-test MCQ's on page 5 of this article.

June 2004

LATEST EPIDEMIOLOGICAL UPDATE ON DENGUE FEVER – JUNE 2004

Dengue Fever and Dengue Haemorrhagic Fever (DF/DHF) are endemic in Sri Lanka. In the past 10 years we have witnessed a dramatic increase in the incidence of dengue and its severe manifestations making this infectious disease a major public health problem. This year the incidence reached epidemic proportions.

Table 1 gives a comparison of the number of cases and deaths reported during the last 3 years and up to the month of June 2004.

Table 1: Comparison of the number of DF/ DHF cases and deaths 2001 – 2004

Year	Number of cases DF/ DHF	Number of deaths	Case fatality Rate %
2001	4304	54	1.25
2002	8931	67	0.75
2003	4672	33	0.71
2004 *	5786	38	0.66

*Up to June 2004

The disease has a seasonal trend, where two peaks of DF/DHF occur following the monsoons in June/ July and October / December.

Geographic distribution

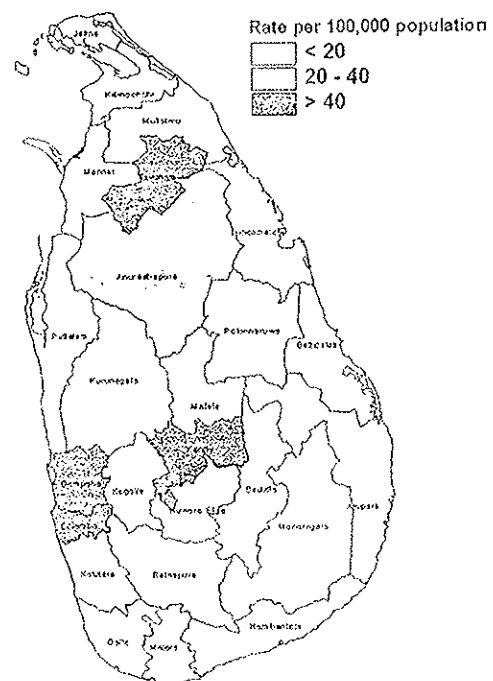
Almost all districts in Sri Lanka have reported DF/ DHF cases every year. Though most of the areas throughout the country have reported cases in 2003, three districts namely Colombo, Gampaha and Kandy have reported 48% (total of 2250) of the cases mainly due to the high population density and rapid urbanization.

There was a seasonal increase in the incidence of DF / DHF during October, November and December months in 2003. This increase was mainly observed in Colombo, Gampaha and Kandy districts. The following MOH areas were identified as trouble spots – MC Colombo, Dehiwala, Kotte in the Colombo district, Mahara, Ja-Eala, Kelaniya, Wattala and Biyagama in the Gampaha district and Kandy MC, Yatinuwara, Harispattuwa, Kundasale and Udunuwara in the Kandy district. In addition, Tangalle in the Hambantota district reported a high case load during April 2003. Case reporting in Batticaloa and Trincomalee districts showed an increase in

December 2003 and January 2004. The case load has shown an upward trend (40% increase) during the 1st quarter of 2004 when compared to the 1st quarter of 2003.

Fig. 3 below shows cases reported by districts for 2003.

Fig. 3 Dengue reported by districts - 2003



Age distribution

An analysis of a sub-sample of reported cases has found that 65% are above the age of 15 years. This shows a change in the age distribution in the current epidemic as compared to previous years.

Control measures

At national level, a National Task Force on dengue prevention and control chaired by Secretary/ Health and the Advisory Committee on Communicable Diseases chaired by DGHS meet regularly to review the current situation and make policy decisions to intensify control activities.

Epidemiology Unit continues to monitor disease trends and alert all districts and divisional level health authorities regularly. Vector surveillance and integrated vector control activities continue in all high risk areas by the public health staff of the Ministry of Health.

Source: Epidemiology Unit

Paracetol

Paracetamol Tablets B.P

Prompt relief from
ACHES, PAIN & FEVER



Paracetol
Paracetamol Tablets B.P

Interpharm (Pvt.) Limited.

476, Union Place, Colombo 02.
Tel: 698878, 696071, 698054 Fax: 696427
Factory: Madayatha Road, Piliyandala.
Tel: 707121, 706122

Paracetol
Paracetamol Tablets B.P

IF UNDELIVERED RETURN TO: -

Sri Lanka Medical Association
6, Wijerama Mawatha
Colombo 7