ИНСТИТУТ ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ СРБИЈЕ
„Др Милан Јовановић Батут"
Др Суботића 5, 11000 Београд, Србија
http://www.batut.org.rs

Телефон централа: 011-2684-566 Факс: 011-2685-735 Електронска пошта: kabinet@batut.org.rs
Број рачуна: 840-624661-88 Матични број: 07036027 ПИБ: 102000930

Стручно-методолошко упутство за спровођење надзора над денгом у хуманој популацији на територији Републике Србије

Према подацима групе аутора, за наше географско подручје карактеристично је да вектори постају активни у пролеће (март) и у том периоду почињу да полажу своја јаја, а период њихове најинтензивније активности је током летњих месеци (од краја јула до почетка септембра), када је број положених јаја највећи, а климатски услови за њихов развој најповољнији. Управо у том периоду је ризик за локалну трансмисију вируса највиши, а потреба за појачаним надзором највећа. [1]

У циљу надзора над денгом Институт за јавно здравље Србије (ИЈЗ Србије) доставља:

- Стручно-методолошко упутство за спровођење надзора над денгом у хуманој популацији на територији Републике Србије,
- Упитник за испитивање случаја оболевања од денге[1],
- Образац за испитивање случаја сумње на денгом, Института за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак" и
- Упут за лабораторијско испитивање случаја сумње на денгу, Института за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак".

Институт/завод за јавно здравље (И/ЗЈЗ) обавештава клинике/одељења за инфективне и тропске болести здравствених установа на територији надлежности и прослеђује материјал.

[1] Упитник је сачињен на основу садржаја Обрасца за испитивање случајева денге Центра за контролу превенцију болести, Атланта, Сједињене Америчке Државе: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/28301.

Лекар (инфектолог) на основу клиничке слике поставља сумњу на оболевање од денге и узима узорак материјала у складу са упутством за узимање и достављање узорака за денгу у координацији са територијално надлежним И/ЗЈЗ и шаље га у Националну референтну лабораторију (НРЛ) за хеморагичне грознице и ARBO вирусе Института за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак", Београд, заједно са попуњеним Обрасцем за испитивање случаја сумње на денгу и Упутом за лабораторијско испитивање случаја сумње на денгу.

Национална референтна лабораторија резултате лабораторијске анализе доставља лекару (инфектологу) који је упутио узорак и територијално надлежном И/ЗЈЗ и ИЈЗ Србије електронском поштом.

По добијању резултата, епидемиолог територијално надлежног И/ЗЈЗ допуњава податке у Упитник за испитивање случаја оболевања од денге и доставља га Одељењу за епидемиолошки надзор Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут", на следећу мејл адресу: epid.nadzor@batut.org.rs.

Денга је под епидемиолошким надзором у земљама ЕУ. **Обавезно пријављивање случајева оболевања, односно смрти од денге у Републици Србији врши се појединачном пријавом** у складу са Правилником о пријављивању заразних болести и посебних здравствених питања („Службени гласник РС", бр. 44/2017 и 58/2018; члан 2; став 1; тачка 1); дијагноза МКБ 10: А 90 Денга грозница (*Febris dengue*) или А 91 хеморагијска денга грозница (*Febris dengue haemorrhagica*), према одредбама Закона о заштити становништва од заразних болести („Службени гласник РС", бр. 15/2016, 68/2020 и 136/2020) [2, 3]**.**

Здравствене установе, укључујући и приватну праксу, су дужне да појединачне пријаве достављају надлежном И/ЗЈЗ најкасније у року од 24 часа од постављања сумње на оболевање, односно потврде дијагнозе.

Подаци из појединачне пријаве се евидентирају у информационом систему здравствене установе и достављају надлежном институту/заводу за јавно здравље у електронском облику путем Сервиса јавног здравља (СЈЗ) Републике Србије - система за електронску размену података (Пријава оболевања од заразне болести - појединачна пријава, https://sjz.gov.rs/individualna-zarazne).

У складу са Законом о медицинској документацији и евиденцијама у области здравства („Службени гласник Републике Србије" бр. 92/2023), епидемиолози надлежних института/завода за јавно здравље, у сарадњи са одговорним здравственим радницима здравствених установа, контролишу квалитет података, помажу у решавању проблема у сачињавању појединачне пријаве, врше контролу тачности унетих података и класификацију случаја денге [4].

Контролу квалитета надзора
врши ИЈЗ Србије.

Повратно извештавање: ИЈЗ Србије врши анализу и тумачење података прикупљених у оквиру надзора, о чему повратно извештава све учеснике у надзору у оквиру недељних епидемиолошких извештаја.

Такође, ИЈЗ Србије једном годишње у оквиру Годишњег извештаја о кретању заразних болести на територији Републике Србије, сачињава и годишњи извештај о надзору над денгом у хуманој популацији за претходну годину.

Увод

Денга припада групи векторских заразних болести које се преносе убодом инфицираног комарца и узрокована је денга вирусом [5].

Етиологија

Узрочник је вирус денге, једноланчани РНК вирус из фамилије *Flaviviridae*, рода *Flavivirus*, који обухватају серотипове 1, 2, 3 и 4 (денга 1, 2, 3 и 4 вирус), од којих сви могу изазвати читав спектар обољења. Сва четири серотипа циркулишу у земљама са ендемски регистрованим обољењем [5].

Патогенеза

Примарна инфекција денга вирусом представља прву инфекцију једним од четири позната вирусна серотипа. Већина примарних инфекција је асимптоматска (око 60%), или се манифестују као благо обољење са повишеном телесном температуром. Ипак, ова инфекција се може манифестивати и клиничком сликом хеморагијске грознице, посебно код новорођенчади мајки које су имале претходни контакт са вирусом денге. Након примарне инфекције, особа поседује дуготрајни имунитет на серотип којим је била заражена, али је и даље подложна инфекцији осталим серотиповима [6-8].
Патогенеза инфекције вирусом денге детерминисана је одређеним вирусним карактеристикама (*NS1* антиген вируса и вирусни геном), као и карактеристикама домаћина (хуморални имунски одговор, стварање специфичних анти-*NS1* антитела и специфични ефекти на Т ћелије имунског система – активација индукована укрштеном реакцијом, индукција апоптозе Т ћелија и дефекти функције регулаторних Т ћелија). Након примарне инфекције једним серотипом, може доћи до инфекције неким од преосталих серотипова. Тада меморијске Т-ћелије постају активиране унакрсном реакцијом, односно препознавањем сличног антигена другог серотипа. Парадоксално, таква активација те специфичне класе (енг. *memory cross-reactive T cells*) Т-ћелија може бити повезана са настанком теже клиничке слике обољења, односно компликованих форми денге. *NS1* антиген спада у неструктурне вирусне протеине. Његова концентрација позитивно корелира са тежином клиничке слике денга инфекције. Наиме, он активира ћелије урођене имуности, макрофаге и друге ћелије мононуклеарног фагоцитног система [путем *Toll-like*-рецептора-4 (*TLR-4*)]. Наведене ћелије екстензивно продукују проинфламаторне цитокине, који оштећују ендотел крвних судова, доводећи до њихове повећане пропустљивости.
Наведени механизам, уз додатну активацију система комплемента алтернативним путем доводи до повећаног губитка течности у виртуелне „треће“ просторе – серозне шупљине, доводећи до клинички манифестног Денга шок синдрома [8].

Резервоар заразе

Човек као познати резервоар узрочника денге учествује у одржавању циклуса човек – *Aedes* комарац, док није најјасније да ли се вирус денге такође одржава и унутар сличног ензоотског циклуса. Систематски преглед аутора из Сингапура [9], обухватио је укупно 16.333 тестираних животиња код којих је претходна инфекција вирусом доказана *RT-PCR* или серолошком методом. Позитиван серолошки налаз код животиња може указати на потенцијалну ензоотску трансимисију вируса, међутим аутори студије закључују да је неопходно извршити додатне студије како би се испитала улога животиња као резервоара.

Вектор

Вирус денге се на човека преноси убодом заражене женке *Aedes* комарца. *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* комарци као вектори вируса денге у урбаним и руралним подручјима убадају дању, а највећа активност тих комараца је два сата по изласку и неколико сати пре заласка сунца [5].

За наше географско подручје карактеристично је да вектори постају активни у пролеће (март) и у том периоду почињу да полажу своја јаја, а период њихове најинтензивније активности је током летњих месеци (од краја јула до почетка септембра), када је број положених јаја највећи, а климатски услови за њихов развој најповољнији. Управо у том периоду је ризик за локалну трансмисију вируса највиши, а потреба за појачаним надзором највећа. [1]

Путеви преношења

Болест се на људе преноси убодом женке зараженог комарца. Препозната је и вертикална трансмисија вируса са трудница на плод током трудноће или приликом порођаја, а пријављени су и случајеви преноса путем контакта (мукокутани, интрахоспитални, интрапартални и перинатални), дојењем, при лабораторијским акцидентима, трансфузијом крви или трансплантацијом кошттане сржи или органа [5]. Инфицирана особа, као вирусни резервоар, обично је за комарце заразна непосредно пре појаве првих симптома инфекције вирусом денге, све до краја периода фебрилности (шест до седам дана од почетка инфекције). Након узимања крвног оброка, комарац постаје заразан након осам до 12 дана и заразност је доживотна, а преноси се и трансоваријално на наредне генерације [7,8].

Симптоми и знаци денге

Период инкубације траје од три до 14 дана, у просеку од четири до седам дана. Код 80% инфицираних особа болест протиче асимптоматски. Блага, некомпликована форма болести карактерише се изненадним почетком са појавом повишене телесне температуре, јаком главобољом, ретроорбиталним болом, боловима у зглобовима и мишићима, макулопапулозном оспом и мањим крварењима (пурпура, петехија, екхимоза, крварењ из десни и сл). Код око 5% инфицираних, денга може прећи у тежак облик болести – денга хеморагијску грозницу или денга шок синдром [5].

Денга хеморагијска грозница настаје на терену повећане пермеабилности крвних судова, хиповолемије и поремећаја коагулације. Овај облик болести карактеришу јаки болови у трбуху, упорно повраћање, осцилације телесне температуре (од високе телесне температуре до хипотермије), праћено крварењима различитих локализација, убрзаним дисањем, бледом, хладном и лепљивом кожом и поремећајима стања свести [11].

Потребно је нагласити да клиничка слика може код неких пацијената брзо прогредирати до денга шок синдрома који, уколико се не лечи, брзо доводи до тешких компликација и смртног исхода [5].

У случају денга шок синдрома, услед повећане васкуларне пропустљивости, може доћи до по живот опасног хиповолемијског шока. Леталитет пацијената са денга шок синдромом износи ≥10%. Међутим, раним препознавањем и лечењем, леталитет опада на <1%. Тешким формама болести, денга хеморагијском синдрому и денга шок синдрому су склонија деца, али је њихова појава могућа и у одраслој популацији [12].

Инфекција једним од четири вирусна серотипа доводи до настанка дуготрајног имунитета против наведеног серотипа, али не и против осталих серотипова, што значи да је индивудуа осетљива на инфекцију преосталим вирусним серотиповима. Особе које се инфицирају вирусом денге по други пут су у већем ризику да развију тежак облик болести [5,11,12].

Фактори ризика за развој тешког облика денге су: старија животна доб [13], присуство хроничних обољења (хипертензија, дијабетес мелитус, хиперлипидемија) [14], узраст <1 године - одојчад и новорођенчад на које се током порођаја преноси инфекција са породиље оболеле од денге [12].

Постављање дијагнозе денге: узимањем анемнестичких података, физикалним прегледом, лабораторијским анализама клиничар поставља дијагнозу денге. Анамнестички је важно прикупити податке о потенцијалној екпозицији вирусу денге (уједи комараца, путовања у ендемска подручја за денгу). Уз клиничку слику и епидемиолошке податке, лекар индикује узимање узорка крви за анализу са циљем провере комплетне крвне слике (тромбоцитопенија), биохемијских и микробиолошких показатеља. Детаљни опис лабораторијске потврде денга вирусне инфекције дат је у одговарајућем одељку.

Епидемиолошка ситуација денге – глобално

До 26. јуна 2025. године, у свету су пријављена 3.301.984 случаја денге, од којих је 1.324.711 потврђених случајева. Регистрован је и 1761 смртни исход.

Денга се сматра ендемском на територији више од стотину земања, а највише су погођени региони Африке, Америке, Источног Медитерана, Југоисточне Азије и Западног Пацифика, а 70% укупног оптерећења денгом отпада на Азију [7, 15].

Локална трансмисија денге је по први пут пријављена у Авганистану 2019. године. На територији америчког региона, током 2023. године пријављено је преко четири милиона случајева сумње на денгу, укључујући 6.700 тежих облика болести са приближно две хиљаде смртних случајева. [15]

Епидемиолошка ситуација денге у Европи

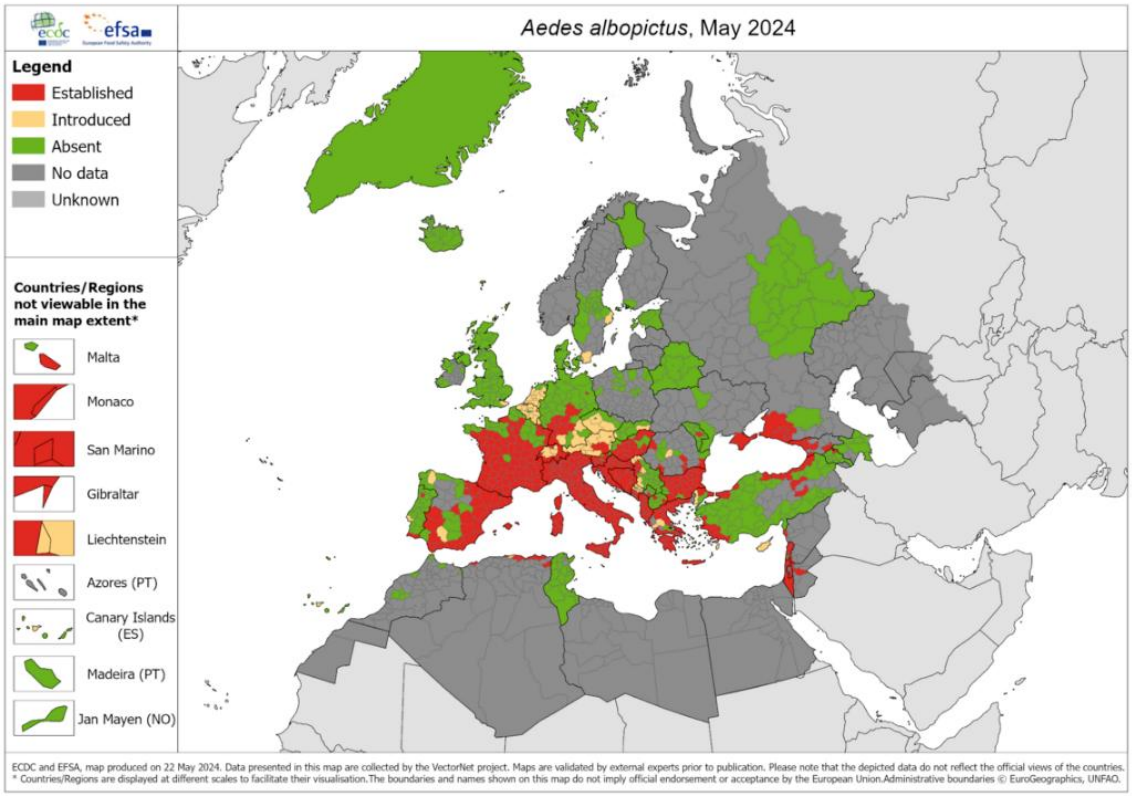
У континенталној Европи, до 6. августа 2025. години случајеве оболевања од денге су пријавиле три земље: Француска (10), Италија (три), и Португалија (два).

На територији Европе, последња епидемија изазвана денга вирусом била је са високом смртношћу и изазвана *Ae. aegypti* комарцем током 1927. године и 1928. године у Грчкој[16]. У земљама Европске Уније (ЕУ) и Европске економске заједнице (ЕЕА) денга није ендемско обољење, али импортовани случајеви, односно особе које су боравиле у ендемским подручјима могу бити окидач за покретање локалне трансмисије приликом њиховог повратка у случајевима присуства *Aedes* комараца на датој територији [17].

У току 2010. године, у ЕУ забележено је јављање аутохтоне денга грознице на територији Хрватске (10 оболелих) и Француске (двоје оболелих). Након тога су аутохтони случајеви регистровани у периоду од 2013. до 2015. године у Француској и од 2018. до 2022. године, на територији Француске, Италије и Шпаније. У току 2023 године, на територији ЕУ пријављено је 82 случаја денга грознице у Италији, 45 случајева у Француској и три случаја у Шпанији [17].

На територији Европе у последњој деценији регистрован је пораст дистрибуције *Aedes albopictus* комарца. Познато је да је *Aedes albopictus* успостављен у следећим земљама ЕУ/ЕЕА: Аустрија, Бугарска, Хрватска, Француска, Немачка, Грчка, Мађарска, Италија, Малта, Португал, Румунија, Словенија и Шпанија. – Слика 1) [18].

Слика 1. Дистрибуција *Aedes albopictus* комараца у земљама ЕУ/ЕЕА, мај 2024. године



Денга је под епидемиолошким надзором у земљама ЕУ, Европски центар за контролу болести ([*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)]) препоручује спровођење епидемиолошког надзора над денгом у хуманој популацији у случајевима када је регистровано присуство инвазивних комараца рода *Aedes*. [5] Према подацима ECDC-а, комарци из рода *Aedes albopictus* присутни су на територији централне и јужне Европе, што је и случај са Републиком Србијом. Из тог разлога, неопходан је међусекторски приступ у надзору над инвазивним комарцима, узимајући у обзир и чињеницу да је у 2022. години више од 19 милиона путника допутовало у Европу из ендемских подручја захваћених денгом. [19]

На територији Републике Србије, комарац из рода *Aedes albopictus* је први пут регистрован 2009. године, док се од 2017. године сматра трајно настањеним. Према подацима Кавран и сарадника [20], тај вектор односно комарац је присутан на територији Војводине и подручјима јужно од Саве и Дунава, тј. на Београдском, Нишавском и Колубарском округу.

У Србији, у периоду 2019-2024. године пријављено је укупно 13 импортованих случајева денге.

ECDC, у складу са претходно наведеним, сматра да је од круцијалног значаја увођење појачаног надзора над денгом у подручјима у коме су потенцијални вектори присутни у сезони њихове интензивне активности. [5]

ЦИЉЕВИ НАДЗОРА НАД ДЕНГОМ У ХУМАНОЈ ПОПУЛАЦИЈИ НА ТЕРИТОРИЈИ РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

Циљеви епидемиолошог надзора над денгом у хуманој популацији су:

- Рано откривање оболелих и детекција епидемијског јављања болести;
- Идентификација географске дистрибуције случајева – подручја под високим ризиком за појаву случајева;
- Идентификација сезонског јављања болести узроковане вирусом денге;
- Идентификација изложености, фактора ризика и клиничког тока болести;
- Праћење трендова показатеља оболевања и умирања од денге; [17-19]

Ефикасан надзор над денгом подразумева:

- Идентификацију епидемије с циљем правовременог успостављања ефективних контролних мера,
- Праћење трендова оболевања у времену и географску дистрибуцију случајева,
- Праћење учесталости тешких форми денгеи смртних случајева повезаних са денгом,
- Процену могућности појаве епидемијског јављања болести и
- Праћење ефеката успостављених мера превенције и контроле. [17-19]

На основу горе поменутих података, могуће је успоставити правовремени и адекватан јавноздравствени одговор у случају појаве аутохтоне денге на територији Републике Србије.

МОНИТОРИНГ НАД ВЕКТОРИМА ПРЕНОСИОЦИМА ВИРУСА ДЕНГЕ

Сектор екологије и унапређења животне средине Јавног комуналног предузећа "Градска чистоћа" Београд, на основу уговора о реализацији мера контроле и смањења популације ларви и одраслих јединки комараца на јавним површинама на територији града Београда, вршиће лабораторијско испитивање и детекцију изазивача векторских заразних болести – денге, грознице Западног Нила и маларије.

МЕТОДЕ СУЗБИЈАЊА ДЕНГЕ

Опште мере превенције

1) Едукација становништва о начинима преношења узрочника и мерама личне заштите. Најједноставнија и најбоља мера превенције је спречити убод комарца. Већина комараца је активна у у периоду од два сата након изласка и два сата након заласка сунца, па треба избегавати боравак ван куће у овом периоду уколико је то могуће, и то пре свега на местима на којима је највећа активност комараца – боравак поред река, стајаћих вода у шумама. [18] Потребно је користити репеленте током боравка на отвореном, уз истовремено ношење одеће са дугачким рукавима и ногавицама. Препоручује се боравак у климатизованим просторијама у којима проверено нема комараца. [5,21] Посебно је неопходно спровести здравствено-васпитни рад међу особама које планирају путовање у ендемске крајеве. [5,21]

2) Опште мере превенције базиране су на **примени индивидуалних мера заштите од убода комараца** преносилаца, а нарочито у периодима њихове најинтензивније активности (јутарњи часови, касно поподне до сумрака). Наведене мере укључују: коришћење заштитних мрежа на прозорима, одмор и спавање у климатизованим просторијама, ношење комотне одеће и обуће које покривају већи део тела у употреба репелената (уз поштовање упутства за употребу произвођача). [5, 21]

3) Редукција броја комараца у затвореном и на отвореном простору. Препоручује се **употреба заштитних мрежа или комарника** на вратима и прозорима, како би се спречио њихов улазак у затворене просторије, у којима су претходно одрстрањени сви комарци. Редукција броја комараца на отвореном, где се ради, игра или борави постиже се **исушивањем извора стајаће воде и елиминисањем места на којима се могу налазити вектори – комарци**. На тај начин смањује се број места на које комарци могу да положе своја јаја. Најмање једном недељно треба испразнити воду из саксија за цвеће, посуда за храну и воду за кућне љубимце, канти, буради и лименки. Уклонити одбачене гуме и друге предмете који могу да прикупљају воду. [5, 21, 22]

4) Препоручује се да **путници који се враћају из ендемских подручја** треба да се штите од убода комараца, спроводећи личне мере заштите у трајању од **три седмице** након повратка, а који се налазе на подручјима где су присутни комарци рода *Aedes albopictus* и/или *Aedes aegypti*, нарочито током сезоне активности вектора. [1]

5) Ограничавање давалаштва крви треба размотрити у подручјима где циркулише овај вирус. У ЕУ постоје специфична правила која се тичу безбедности крви са одлагањем добровољног давања од 28 дана након напуштања области у којој постоји трансмисија. Такође, с циљем превенције преноса денге путем биолошких материјала хуманог порекла, потребно је применити мере попут одлагања добровољног давања крви, скрининг тестирање донора/донорске крви и др. у складу са препорукама које важе у ЕУ. [19,23]

Превенција

Специфичне мере превенције

Европска агенција за лекове [European Medical Agency (EMA)] одобрила је употребу у земљама у ЕУ две вакцине против денге и то: Dengvaxia (Sanofi Pasteur), 12. децембра 2018. године и Qdenga (Takeda GmbH), 5. децембра 2022. године.

Поступак са оболелима, контактима и непосредном околином

1. **Пријава.** Пријава у складу са одредбама Међународног здравственог правилника и према дефиницији случаја за денгу Европске уније из 2018. године *(COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions of the European Parlament and of the Council).* [24]
2. **Изолација случајева: Неопходно је предузети мере предострожности у раду са крвљу оболеле особе. Док не дође до пада телесне температуре, предузети мере спречавањња убода комараца, током читавог дана, а нарочито у периоду њихове највеће активности: коришћење комарника, ролетни и других баријера које спречавају улазак комараца у просторију, мрежа око постеље оболеле особе, запрашивањем соба оболелих адултицидним агенсима брзог дејства са резидуалним дејством.** Случајеви денге би требало бити изоловани у трајању **од 12 дана**, а нарочито од убода комараца, уз уништавање свих комараца у кући, пражњење контејнера за воду или других предмета који акумулирају воду на својој површини. [11,25]
3. **Сузбијање вектора:** Када је реч о *Ae. albopictus* комарцима, препоручује се уништавање места у којима се развијају ларве у одрасле форме. То се постиже применом ларвицида и инсектицида. Постоје посебни препарати који се користе за третман стајаће воде у којој је детектован *Ae. albopictus*. Студије у Европи говоре у прилог значаја примене различитих стратегија у сузбијању комараца – уништавање извора, третман ларвицидима, адултицидима, деконтаминација неконтролисаних депонија. [25]
4. **Дезинфекција у току болести.** Не.
5. **Карантин.** Не.
6. **Имунизација конатаката.** Не.
7. **Испитивање – тражење контаката и извора инфекције.**

- Утврђивање места становања/боравка оболелих у последње три недеље пре појаве симптома болести. Активно тражење непријављених оболелих или оболелих који нису препознати. [8]
- Профилактичка антивирусна терапија није делотворна у превенцији инфекције вирусом Денга грознице. [25]
- Не постоје докази који указују да се инфекција вирусом Денга грознице може пренети на остале чланове породице у домаћинству инфициране/оболеле особе. Вирус се интерхумано може пренети путем трансфузије крви, трансплантације органа или трансплацентарно. Није могућа интерхумана трансмисија вируса директним контактом. [17, 18, 26]

8. **Специфично лечење.** Нема.

ДЕФИНИЦИЈА СЛУЧАЈА ДЕНГА ГРОЗНИЦЕ* *(Dengue fever)*

Клинички критеријуми	• Свака особа са повишеном температуром
Лабораторијски критеријуми	Лабораторијски тестови за **потврђен случај:** **Најмање један** од следећих пет лабораторијских тестова: • Изоловање вируса денге (ДЕНВ) из клиничког узорка • Доказивање ДЕНВ нуклеинске киселине из клиничког узорка • Доказивање ДЕНВ вирусног антигена NS-1 из клиничог узорка • Доказивање анти-ДЕНВ специфичних антитела (IgM) из клиничког узорка уз потврду реакцијом неутрализације, • Сероконверзија или четвороструки пораст титра анти-ДЕНВ IgG антитела у парним клиничким узорцима. Лабораторијски тестови за **вероватан случај:** • анти-ДЕНВ специфична IgM антитела у серуму (узорак серума узет током акутне или ковалесцентне фазе). Лабораторијски резултати се морају тумачити у складу са флавивирус (жута грозница) вакциналним статусом.
Епидемиолошки критеријуми	**Најмање једна** од две епидемиолошке повезаности: • Историја путовања у подручја са доказаном тренутном трансмисијом денгее у периоду од две недеље пре појаве првих симптома болести, • Боравак у подручја са доказаном тренутном трансмисијом денге у периоду од две недеље пре појаве првих симптома болести.

** COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions of the European Parlament and of the Council* [24].

КЛАСИФИКАЦИЈА СЛУЧАЈА

А. Случај сумње	НП
Б. Вероватан случај	Свака особа која испуњава: • клиничке критеријуме и • лабораторијски критеријум за вероватан случај
В. Потврђен случај	Особа која испуњава лабораторијске критеријуме за потврђен случај

Напомена: Резултати серолошких испитивања морају бити интерпретирани у складу са претходном експозицијом другим флавивирусним инфекцијама и флавивирусним вакциналним статусом. Потврђени случајеви у тим ситуацијама морају бити валидирани помоћу теста неутрализације.

ПОСТАВЉАЊЕ ДИЈАГНОЗЕ ДЕНГЕ

Сумња на денгу се поставља на основу епидемиолошких података, клиничких симптома и лабораторијских тестова. На денгу треба обавезно посумњати код особа које бораве/живе у ендемским крајевима, а који имају повишену телесну температуру, а нарочито у присуству следећих симптома и знакова: анорексија, наузеја, осип, болови у мишићима зглобовима, главобоља, леукопенија и позитиван тест капиларне фрагилности са повеском (eng. tourniquet test) [27].

Потребно је извршити процену потенцијалних фактора ризика за заражавање вирусом денге и евентуалног пута преношења у периоду од **две недеље** пре појаве симптома болести (односно попунити упитник у Прилогу). [26]

Упозоравајући знаци подразумевају: појаву абдоминалног бола или преосетљивост предњег трбушног зида, упорно повраћање, увећање јетре за више од 2 cm, накупљање течности, летаргија, лабораторијски налази пораста хематокрита и пада вреднсоти тромбоцита (тромбоцитопенија). [27]

ЛАБОРАТОРИЈСКА ДИЈАГНОСТИКА

У складу са смерницама СЗО [29], лабораторијска дијагностика инфекције денга вирусом зависи од фазе болести и врсте узорка.

У акутној фази (0–7 дана од почетка симптома), препоручују се:

- директна детекција вирусне РНК (најосетљивији метод) коришћењем RT-PCR;
- детекција NS1 антигена ELISA тестом или брзим дијагностичким тестом (RDT);
- комбиновани тестови (NS1 + IgM) ради повећања осетљивости.

У фази опоравка (>7 дана од појаве симптома), серолошки тестови постају релевантни:

- детекција IgM и IgG антитела (ELISA);
- парни серуми (акутни и реконвалесцентни, прикупљени у интервалу од 10–14 дана) могу потврдити сероконверзију или четвороструко повећање титра антитела;
- однос IgM/IgG може помоћи у разликовању примарне и секундарне (поновна инфекција вирусом денге, другим серотипом) инфекције.

За потребе надзора и епидемиолошког праћења препоручују се:

- PRNT (плак-редукциони неутрализациони тест) за квантификацију серотип специфичних антитела;
- мултиплекс RT-PCR за диференцијацију серотипа и
- секвенцирање нове генерације (NGS) за геномску карактеризацију ДЕНВ.

Доказивање IgG антитела није препоручено за доказивање акутне инфекције, а такође могу бити лажно позитивна и код особа експонираних антигенима других флавивируса.

Клинички материјал узет од особе за коју постоји сумња да је оболела од ДЕНВ, лабораторије шаљу **Националној референтној лабораторији (НРЛ) за вирусне хеморагичне грознице и ARBO вирусе, Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак”.**

Уз узорак хуманог материјала неопходно је попунити Упут за лабораторијско испитивање случаја сумње на денгу и Образац за испитивање случаја сумње на денгу, Института за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак”.

Напомена: Епрувете са узорцима морају бити коректно обележене (име и презиме пацијента, врста материјала, датум узорковања).

Узорци морају бити адекватно упаковани по принципу троструког паковања.
Упутне листе морају се доставити одвојено од узорака!

Сви узорци морају бити транспортовани у складу са прописима (UN3373 за биолошке супстанце категорије B), док се културе ДЕНВ вируса класификују као UN2814 – категорија А.

Узорак хуманог материјала за молекуларну дијагностику денге

За молекуларну дијагностику денга вируса доставља се серум, плазма, пуна крв (уз додатак антикоагуланаса осим хепарина), ликвор и урин, узети што раније на почетку болести, препорука је до 7. дана од почетка болести. Серум, издвојена плазма, ликвор и урин могу се одмах замрзнути, а пуну крв чувати на 4 - 8°C до 48 часова. Слање узорака се обавља у ручном фрижидеру.

Узорак хуманог материјала за серолошку дијагностику денге

1. **Крв** (парни серум)

Материјал за анализу је пуна крв, односно серум болесника. Потребно је узети 5–10 ml крви без додавања антикоагуланаса или презерванса. Уколико се доставља серум болесника, неопходно је доставити најмање 1 ml стерилно издвојеног серума.

Да би се могла утврдити сероконверзија и динамика антитела у току болести, потребна су два узорка крви:

1. Први узорак узети што раније, препорука је од 7. дана од појаве симптома.
2. Други (реконвалесцентни) узорак узети 10-14. дана после првог.

2. **Ликвор** – у случају појаве менингитиса, енцефалитиса или других неуролошких симптома за анализу је неопходно послати најмање 1 ml ликвора. Ликвор се узоркује у асептичним условима (не сме бити хеморагичан), на самом почетку болести, тј. до 10. дана од појаве неуролошких симптома.

Узорак хуманог материјала за директну вирусолошку дијагностику денге

За изоловање денга вируса шаље се узорак крви, серума, ликвора или свежег смрзнутог ткива. Узорке треба узети што раније на почетку болести (првих неколико дана)* односно *post mortem.*

*** Напомена:** У случају да је неопходно урадити изолацију вируса, потребно је контактирати НРЛ за хеморагичне грознице и ARBO вирусе, како би се добила детаљна упутства о начину чувања и слања узорка.

Узорак ткива за изолацију треба да буде у количини око 1 cm^3, смрзнут ако је могуће на -70°C. Транспорт се обавља на сувом леду. Узорци ткива фиксирани у формалину нису адекватни.

Табела 1. Типови узорака за дијагнозу денга вирусне инфекције, препоручене количине и руковање

Тип узорка	Количина	Температура складиштења	Напомене
Серум	1–2.5 mL	2–8°C (до 48 ч) или ≤ –20°C	Без адитива
Пуна крв (EDTA)	≥5 mL	4–8°C (не замрзавати!) (до 48 ч)	Не користити хепарин за PCR
Плазма	≥1 mL	2–8°C (до 48 ч) или ≤ –20°C	Мање осетљива од серума
Урин	≥1 mL	2–8°C (до 48 ч) или ≤ –20°C	Нижа осетљивост
Ликвор	≥1 mL	Одмах анализирати / 2–8°C	Замрзавање на –70°C ако се касни
Ткиво (аутопсија)	1 cm^3	–70°C	Формалин -није адекватан

Транспорт и чување материјала за молекуларне анализе

Транспорт се врши на +2 до +8ºC. До транспорта узорке чувати на 2–8°C, у фрижидеру, до 48 сати. Уколико се транспорт врши после 48 сати од узорковања, серум, издвојена плазма, ликвор и урин могу се замрзнути и чувати на -20 ºC. Пуну крв са додатком антикоагуланаса никад не смрзавати већ чувати на 4–8°C до 48 часова, односно до транспорта до лабораторије. Материјал транспортовати у пластичним, добро затвореним епруветама, запакованим у непропусне посуде. Достављање се врши у ручном фрижидеру.

Транспорт и чување материјала за серолошке анализе

Транспорт се врши на +2 до +8ºC. До транспорта узорке чувати на 2–8°C, у фрижидеру, до 48 сати. Уколико се транспорт врши после 48 сати од узорковања, материјал је неопходно замрзнути и чувати на -20 ºC. Материјал транспортовати у пластичним, добро затвореним епруветама, запакованим у непропусне посуде. Достављање се врши у ручном фрижидеру.

Упутство сачинили:

1. **Одељење за епидемиолошки надзор, Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”**

у сарадњи са

2. **Клиником за инфективне и тропске болести УКЦ Србије и**
3. **Институтом за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак”.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Petrić M, Ducheyne E, Gossner CM, Marsboom C, Nicolas G, Venail R, Hendrickx G, Schaffner F. Seasonality and timing of peak abundance of Aedes albopictus in Europe: Implications to public and animal health. Geospat Health. 2021 May 14;16(1). doi: 10.4081/gh.2021.996. PMID: 34000791.]
2. Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i posebnih zdravstvenih pitanja. Sl. glasnik RS, br. 44/2017-11, 58/2018-66. Available from: https://pravno-informacioni-sistem.rs/SlGlasnikPortal/eli/rep/sgrs/ministarstva/pravilnik/2017/44/1/reg. Published [17 May 2017]. Accessed [18 May 2024].
3. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Sl. glasnik RS, br. 15/2016-31, 68/2020-4, 136/2020-3. Available from: https://pravno-informacioni-sistem.rs/eli/rep/sgrs/skupstina/zakon/2020/136/1. Published [13 Nov 2020]. Accessed [18 May 2024].
4. Zakon o zdravstvenoj dokumentaciji i evidencijama u oblasti zdravstva. Sl. glasnik RS, br. 92/2023-254. Available from: https://pravno-informacioni-sistem.rs/eli/rep/sgrs/skupstina/zakon/2023/92/15. Published [27 Oct 2023]. Accessed [18 May 2024].

5. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue fever - facts [Internet]. Stockholm: ECDC; 2023 [cited 2024 May 15]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts
6. Asish PR, Dasgupta S, Rachel G, Bagepally BS, Girish Kumar CP. Global prevalence of asymptomatic dengue infections - a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2023 Sep;134:292-298. doi: 10.1016/j.ijid.2023.07.010. Epub 2023 Jul 16. PMID: 37463631.
7. World Health Organization. Global dengue survaillance. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/dengue_global/ [Accessed Jun 30, 2025].
8. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. Curr Microbiol. 2021 Jan;78(1):17-32. doi: 10.1007/s00284-020-02284-w. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33231723; PMCID: PMC7815537.
9. Gwee SXW, St John AL, Gray GC, Pang J. Animals as potential reservoirs for dengue transmission: A systematic review. One Health. 2021 Jan 20;12:100216. doi: 10.1016/j.onehlt.2021.100216. PMID: 33598525; PMCID: PMC7868715.

10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Dengue Prevention [Internet]. Atlanta, GA: CDC; 2022 [cited 2024 Jun 28]. Available from: https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page45901.html
11. Benenson AS. Control of Communicable Diseases in Man: An Official Report of the American Public Health Association. United Kingdom: The Association; 1990.
12. Halstead SB. Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era. F1000Res. 2015 Nov 25;4:F1000 Faculty Rev-1353. doi: 10.12688/f1000research.7024.1. PMID: 26918141; PMCID: PMC4754012.]
13. Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022 Apr 15;17(4):e0267186. doi: 10.1371/journal.pone.0267186. PMID: 35427400; PMCID: PMC9012395.
14. Ng WY, Atan R, Mohd Yunos N, Bin Md Kamal AH, Roslan MH, Quah KY, Teh KX, Zaid M, Kassim M, Mariapun J, Ngim CF, Dhanoa A, Yeo TW. A double whammy: The association between comorbidities and severe dengue among adult patients-A matched case-control study. PLoS One. 2022 Sep 20;17(9):e0273071. doi: 10.1371/journal.pone.0273071. PMID: 36126060; PMCID: PMC9488767.
15. World Health Organization. Dengue - Global situation. Disease Outbreak News. 2023 May 17. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498
16. Rosen L. Dengue in Greece in 1927 and 1928 and the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever: new data and a different conclusion. Am J Trop Med Hyg. 1986 May;35(3):642-53. doi:
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Autochthonous transmission of dengue virus in EU/EEA. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea. Accessed 15 May 2024]
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Aedes albopictus - current known distribution: May 2024. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-may-2024. Accessed 30 Jun 2025.
19. Annual Epidemiological Report, 2021, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Autochthonous transmission of dengue virus in EU/EEA. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea. Accessed 15 May 2024.

20. Kavran M, Ignjatović Ćupina A, Petrić D. Invazivne vrste komaraca (Diptera: Culicidae) u Srbiji. Biljni lekar. 2021;49(5):686-702. doi: 10.5937/BiljLek2105686K
21. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue. In: CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/dengue
22. World Health Organization. Monitoring and evaluation of programmes for dengue and severe dengue. Available from: https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/dengue-and-severe-dengue/monitoring-and-evaluation-of-programmes. Accessed 15 May 2024.
23. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare of the Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 20th edition Strasbourg: EDQM; 2020. Available at: https://www.edqm.eu/en/blood-guide
24. European Commission. Commission implementing decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Official Journal of the European Union. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 6 Jul 2018. L 170/1. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Aedes albopictus. Disease Vectors. [Internet]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-albopictus. Accessed 15 May 2024.
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Dengue Outbreak in Réunion, France - 18 June 2019. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-dengue-Reunion-18-June-2019.pdf. Accessed 15 May 2024.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Signs and Symptoms of Dengue. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/dengue/hcp/clinical-signs/index.html. Accessed 15 May 2024.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Dengue: Diagnosis and Testing. [Internet]. Atlanta: CDC; 2023 [cited 2024 Jul 1]. Available from: https://www.cdc.gov/dengue/hcp/diagnosis-testing/index.html
29. World Health Organization (SZO). Laboratory testing for dengue virus: interim guidance, April 2025, Available from: https://www.who.int/publications/i/item/B09394