



Tromboflebit ile Komplike Olan Çocuk Dengue Ateşi Olgusu

A Case of Dengue Fever Complicated with Trombophlebitis in a Child

Deniz Özbay¹, Manolya Kara², Deniz Tuğcu³, Selda Hançerli Törün², Murat Sütçü⁴, Emine Çalışkan⁵, Nuran Salman², Ayper Somer²

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

⁵ Seyhan Devlet Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Makale atfı: Özbay D, Kara M, Tuğcu D, Hançerli Törün S, Sütçü M, Çalışkan E ve ark. Tromboflebit ile komplike olan çocuk dengue ateşi olgusu. J Pediatr Inf 2019;13(1):27-31

Öz

Dengue ateşi, tropikal ve subtropikal bölgelerde endemik olarak görülür, şiddetli grip benzeri semptomlara neden olan bir hastalıktır. Etkeni *Filavivirus* ailesinden *Dengue* virüsüdür. Dengue ateşi ülkemizde oldukça nadirdir. Hastalığın seyri sırasında hemorajik ve trombotik komplikasyonlar gözlemlenebilmektedir. Burada ülkemizde tanı alan tromboflebit ile komplike olmuş çocuk Dengue ateşi olgusu sunulacaktır. Öncesinde bilinen hastalığı olmayan 16 yaşında erkek hasta altı gündür süren ateş, baş ağrısı ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Hasta iki gün önce bir ay süre ile ikamet ettiği Filipinler'den Türkiye'ye geri dönmüştü. Hastanın başvurusunda vücut ısısı 39.3°C idi, halsiz ve dehidrate görünümde idi. Kalp tepe atımı 109/dakika, dakika solunum sayısı 28, kan basıncı 132/78 mmHg, oksijen saturasyonu oda havasında %96, kapiller dolun zamanı 5 saniye idi. Oral mukozası kuru olan hastanın turgoru azalmıştı. Cildinde eritematöz döküntü ile tüm vücutta yaygın hassasiyeti mevcuttu. Dalak kot altı 2 cm ele gelmekteydi. Laboratuvar incelemesinde polisitemi ve trombositopeni mevcuttu. Belirgin dehidratasyon ve hemokonsantrasyonu mevcut olan hasta servise yatırılarak intravenöz (IV) hidrasyon tedavisi ile izleme alındı. Hastanın öyküsünden Filipinler'de birlikte kaldığı arkadaşının Dengue ateşi tanısı aldığı öğrenildi. İzleminde sol kol antekübital alanda ağrı ve hareket kısıtlılığı gelişti. Distalde periferik nabızları palpe edilebilen ve ekstremiteler arası ısı farkı gözlenmeyen hastanın çe-

Abstract

Dengue fever is a disease characterized by flu like symptoms which is endemic in tropic and subtropic regions. *Dengue* virus is from *Filavivirus* family. Dengue fever is rarely seen in our country. Hemorrhagic and thrombotic complications can be observed during the course of the disease. Herein we present a child case of Dengue fever diagnosed in our country who was complicated with thrombophlebitis. A previously healthy 16-year old boy was presented with headache, malaise and fever lasting for six days. He had returned from Philippines a week ago where he had stayed for a month. On physical examination, he was dehydrated with fever of 39.3°C. His heart rate was 109/min, respiratory rate was 28/min, blood pressure was 132/78 mmHg, oxygen saturation was %96 (room air) and capillary refill time was 5 seconds. His oral mucosa was dry and turgor was decreased. He had generalized erythematous rash, muscle pain and 2 cm splenomegaly. Laboratory examination revealed polycythemia and thrombocytopenia. He was hospitalized and intravenous hydration was initiated because of severe dehydration and hemoconcentration. His history revealed that his roommate in Philippines was diagnosed as Dengue fever, recently. Pain and limitation of movement on left antecubital region developed on follow-up. Peripheral pulses could be palpated on both distal extremities and there was no difference of heat. Superficial doppler ultrasonography revealed echogenic thrombus extending from cephalic vein to wrist, and basilic

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Manolya Kara

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
İstanbul-Türkiye

E-mail: manolya_kara@yahoo.com

Geliş Tarihi: 06.02.2018

Kabul Tarihi: 24.10.2018

kilen yüzeysel Doppler ultrasonografisinde sefalik venden ön kolda bilek düzeyine kadar ve bazilik venden sol aksiller seviyeye kadar uzanan, rekanalizasyonun olmadığı ekojen trombüs izlendi. Hastaya enoksaparin tedavisi başlandı. Dengue ateşi IgM ve IgG testleri pozitif olarak sonuçlanan hasta yatışından bir hafta sonra şifa ile taburcu edildi. Endemik bölgelere seyahat öyküsü olan grip benzeri semptomlarla başvuran hastalarda Dengue ateşi ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Dengue ateşli hastalarda sık görülen ve mortalitenin sık bir sebebi olan hemorajik komplikasyonlar ve hemorajik şok sendromuna karşı dikkatli olunmalıdır. Bununla beraber belirgin dehidrate Dengue ateşi hastalarında yüzeysel ve derin ven trombozları ile karşılaşılabilirliği akılda bulundurulmalı ve hastalar tromboembolik komplikasyonlar açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Dengue ateşi, çocuk, tromboflebit

Giriş

Dengue ateşi tüm dünyada tropikal ve subtropikal bölgelerde endemik olarak görülen, şiddetli grip benzeri semptomlara neden olan viral bir hastalıktır. Etkeni *Filavivirus* ailesinden *Dengue* virüsüdür. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Dengue ateşi tanımlı hastaların yaklaşık 500.000 kadarı hastaneye yatırılarak tedavi edilmekte ve bunların yaklaşık %2.5 kadarı hayatını kaybetmektedir (1). Dengue ateşi Doğu Akdeniz, Afrika, Hindistan ve Uzakdoğu'da ayrıca Hawaii ve Karayip adalarında, kısmen Amerika Birleşik Devletleri'nin güney eyaletleri ve Avustralya'da görülmektedir. Türkiye'ye komşu Ortadoğu ülkelerinde Dengue virüsü 1 ve 2 serotipleri bulunmaktadır (2).

Tüm dünya ile birlikte ülkemizde de uluslararası ticari ve tatil amaçlı seyahatlerin artması endemik görülen hastalıkların farklı coğrafyalara yayılışına sebep olmuştur. Dengue ateşi olgularına ülkemizde pek sık rastlanmamakla birlikte literatürde bildirilmiş olgular mevcuttur (3). Bu görülen olguların da ülke içerisinde enfekte olmadığı, yurtdışı kaynaklı olduğu bilinmektedir. Virüsün endemik olduğu bölgelere seyahat edecek yolcular için risk mevcuttur. Aynı şekilde bu bölgelerin herhangi birinden ülkemize seyahat edenler de hastalığın yayılmasında etkili olabilmektedir.

Dengue ateşi hastaları birçok komplikasyon ile karşımıza gelebilmektedir; tromboflebit de bu komplikasyonlardan biridir. Vasküler geçirgenliğin artışı ve ateş sonucunda ağır dehidrate olan hastalarda hemokonsantrasyon sık görülmektedir. Bu etmenlerin yanında Dengue ateşinde plazmada protein C ve S tükenmesi, aktivitelerinin azalması da bildirilmiştir (4). Tüm bu etmenlerin birleşimi Dengue ateşi hastalarında tromboz ve buna sekonder tromboflebit riskini doğurur.

Burada yurtdışı seyahati sonrası Türkiye'de tanı alan ve tromboflebit ile komplike olmuş 16 yaşında bir Dengue ateşi olgusu sunulacaktır.

vein to axillary region without recanalization. He was started on enoxaparin treatment. Serum Dengue fever IgM and IgG were reported as positive and he was discharged with recovery one week after hospitalization. Dengue fever should be considered as differential diagnosis of patients with flulike symptoms who had travel history to endemic countries. Hemorrhagic complications and hemorrhagic shock syndrome which are frequently seen in patients with Dengue fever can cause mortality. In addition, superficial and deep vein thrombosis can be observed in severely dehydrated patients with Dengue fever. These patients should be carefully observed for possible thromboembolic complications.

Keywords: Dengue fever, child, thrombophlebitis

Olgu Sunumu

Bilinen kronik bir hastalığı olmayan 16 yaşında erkek hasta altı gündür süren ateş, baş ağrısı ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Hasta iki gün önce 1 ay süre ile ikamet ettiği Filipinler'den Türkiye'ye geri dönmüştü. Hastanın başvurusunda vücut ısısı 39.3°C idi, halsiz ve dehidrate görünümde idi. Oral mukozası kuru olan hastanın turgoru azalmıştı. Cildinde basmakla solan, akral bölgelerde yoğunlaşan eritematöz döküntü ile tüm vücutta yaygın hassasiyeti mevcuttu. Kalp tepe atımı 109/dakika, dakika solunum sayısı 28, kan basıncı 132/78 mmHg, oksijen saturasyonu oda havasında %96 kapiller dolum zamanı 5 saniye idi. Dalak kot altı 2 cm ele gelmekteydi. Hepatomegalisi olmayan hastanın diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Çekilen elektrokardiyografide sinüs taşikardisi izlendi.

Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 18.6 g/dL; hematokrit %53; beyaz küre sayısı 3890/mm³ (lenfosit, 1600/mm³, nötrofil 1400/mm³); trombosit 75.700/mm³ idi. Periferik yaymada atipik hücreye rastlanmadı, trombositopeni ile uyumlu bulundu. İlk bakılan biyokimyasında alanin aminotransferaz (ALT): 76 U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 47U/L laktat dehidrogenaz (LDH): 466 U/L, kreatinin: 0.9 mg/dL, üre: 23 mg/dL saptandı. Elektrolit ve kan gazında özellik yoktu.

Hastanın öyküsünden Filipinler'de birlikte kaldığı arkadaşının Dengue ateşi tanısı aldığı öğrenildi. Belirgin dehidratasyon, trombositopeni ve hemokonsantrasyonu mevcut olan hasta servise yatırılarak intravenöz (IV) hidrasyon tedavisi ile izleme alındı. Dengue ateşinin vasküler plazma sızıntı evresindeki hastalara önerildiği şekilde, %25 hematokrit yüksekliği saptanan hastanın hidrasyonu izotonik mayi ile saatte 4 cc/kg olarak yapıldı. Altı saat sonunda hastanın IV hidrasyonu idame sıvı ihtiyacını karşılayacak şekilde 1500 cc/m²/gün %5 dekstroz, %0.45 NaCl içerikli sıvı ile değiştirildi. Devam eden günlerde oral alımı artan ve genel durumu düzelen hastanın IV hidrasyonu tedricen azaltılarak kesildi.

Hastaneye yatışının üçüncü gününde genel durumu halen kötü seyrettiğinden ve ateşleri septik olarak devam ettiğinden hemokültür ve idrar kültürleri alınarak bakteremi ön tanısıyla piperasilin-tazobaktam başlandı, hastanın devam eden tromboflebiti açısından tedaviye teikoplanin eklendi. Hastanın çekilen batın ultrasonografisi (USG)'nde dalak boyu 112 mm olarak artmış, karaciğer boyutu 170 mm olarak artmış ve bilateral böbrek parankim ekojenitesi grade 1 olacak şekilde artmış saptandı.

Hastanın izleminde sol kol antekübital alanda ağrı ve hareket kısıtlılığı gelişti. Distalde periferik nabızları palpe edilebilen ve ekstremiteler arası ısı farkı gözlenmeyen hastanın çekilen yüzeysel Doppler USG'de sefalik venden ön kolda bilek düzeyine kadar ve bazilik venden sol aksiller seviyeye kadar uzanan, rekanalizasyonun olmadığı ekojen trombüs izlendi. Hastanın aile anamnezinde amcasında 45 yaş sonrası miyokard infarktüsü ve babasının amcasında 55 yaşında serebral tromboz öyküsü mevcut olduğu öğrenildi. Hiperkoagülabilitate yaratan durumlar açısından tetkik edilen hastanın koagülasyon panelinde plazmanın koagülasyon yolaklarında yer alan faktörler değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda D-dimer (kantitatif): 1169.98 µg/L (< 550), protein S: %10.3 (%59-130), protein C: %112.4 (%70-140), APcR: 0.37 (0.69-1.6), anti-trombin III: >125.1 (75-125), faktör 7: 120.8 (70-120), faktör 8: >150.3 (70-150), faktör 9: >129.5 (70-120), faktör 12: 103.8 (70-150), von Willebrand faktör antijeni: 296.3 (50-160), vWF ristosetin kofaktör: 222.7 (50-150) saptandı.

Hastaya yüzeysel ven trombozu teşhisi konuldu. Elestasyona başlandı ve hidrasyon tedavisine devam edildi, trombozda gerileme sağlanamayınca hastaya enoksaparin (1 mg/kg/doz, 2 doz subkütan) tedavisi başlandı. Bu tedavi hastanın anti-F10a düzeyine göre titre edilerek tromboz rezölüsyonuna dek devam edildi.

Takiplerinde geceleri titremeli yükselen ateşleri bir hafta kadar devam eden hastanın trombosit ve lökosit değerleri normal seviyeye ulaştı. Hastanın hemokültür ve idrar kültüründe üreme olmadı, antibiyoterapisi birinci haftanın sonunda kesildi. İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü'ne gönderilen kan örneklerinden çalışılan Dengue ateşi IgM ve IgG testleri pozitif olarak sonuçlanan hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Literatüre geçen ilk Dengue ateşi olguları 200 yıl kadar öncesinde olsa da hastalığın bir virüs enfeksiyonu olduğu 1940'lı yıllarda saptanmıştır (5) II. Dünya Savaşı sırasında artan ve sonrasındaki dönemde de devamlılık gösteren nüfus hareketliliği virüsün bugüne dek devam etmiş olan yayılımını başlatmıştır. Her yıl yaklaşık 390 milyon insanın Dengue ateşi virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir, bunların 500.000 kadarının interne edilerek medikal tedavi almaya ihtiyacı olmaktadır (1).

Hastaların ağır dehidratasyon, hipovolemik şok, akut gastrointestinal kanama, akut tübüler nekroz, hiperkoagülabilitate

ya da koagülopati gibi sebeplerden kaybedilebilmeleri sebebiyle Dengue ateşi tropikal bir ateş olarak klinik önemini korumaktadır. Etkeni *Flavivirus* ailesinden *Dengue* virüsü olup, DENV-1, DENV-2, DENV-3 ve DENV-4 olmak üzere dört farklı serotipi bulunmaktadır. İnsana bulaş *Aedes (Stegomyia)* türü sinekler yoluyla olmaktadır (5).

Dünyanın dört bir yanına iş, eğitim ya da tatil sebebi ile yapılan seyahatlerin artmasıyla ülkemizde görünmeyen etkenlere sekonder hastalıklar ile de karşılaşabileceğimiz akılda bulundurulmalıdır. Ülkemizde tanı alan olguların yurtdışında bulaşa maruz kaldıkları düşünülse de mevcut imparte olgularla virüs ülkemizde varlığını göstermiştir. Hastalığın endemik olarak görüldüğü alanlar spesifik vektörü olan *Aedes* türü sineklerin yaşam alanları ile sınırlıdır. Bu sinek türü tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşamakla birlikte Avrupa Hastalıklarından Koruma ve Kontrol Merkezi (ECDC) tarafından iklim, nem, yükseklik gibi kriterler göz önünde bulundurularak yapılan risk haritalandırmalarında ülkemizde *Aedes albopictus*'un bulunabileceği gösterilmiştir (3). Bu önümüzdeki yıllarda sadece imparte olguları değil, yerli enfekte hastaları da görebileceğimizin bir işareti olabilir.

Dengue ateşinin tedavisinde uygun plazma hacminin sağlanması çok önemlidir, öyle ki yakın takip edilen sıvı tedavileriyle hastalığın güncel mortalitesi %1'den azdır (6). Anlaşılabileceği gibi Dengue ateşinin tedavisinde en önemli nokta gerekli hidrasyonu sağlamaktır. Bu amaçla hazırlanan kılavuzlarda 48 saatlik hidrasyon desteği hesaplanırken idame sıvı ve buna ek olarak defisit tedavisinin hesaplanması, sıvı ihtiyacının hastanın klinik durumuna göre dinamik bir şekilde hesaplanmasının önemi vurgulanmaktadır. Hidrasyon desteği sağlanırken hastaların vital bulguları, periferik dolaşımı, hematokrit ve trombosit değerleri, günlük idrar çıkışı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile koagülasyon parametrelerini yakın izlemek önemlidir. Gelişinde hematokriti %54 olan olgumuzda hidrasyon sonrası hemokonsantrasyon tablosunun düzeldiği gözlenmiştir.

Dengue ateşi olguları sık sık hemorajik komplikasyonlarla doktorların karşısına gelmektedir, bununla birlikte daha nadir olsa da bu hastalarda derin ven trombozu ya da arter trombozu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (4). Dengue ateşinde trombotik komplikasyonlar erken dönemde dehidratasyona sekonder hemokonsantrasyona bağlı olabildiği gibi ilerleyen dönemlerde koagülasyon faktörlerinin seviyelerindeki değişimlere bağlı olarak da gözlenebilir. Gonçalves da Costa ve arkadaşları Brezilya'da tanı alan Dengue ateşi hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada bu hastaların %5.4 kadarında trombotik komplikasyonlar gözlenmiştir (4). Wils ve arkadaşları Dengue ateşi sendromunun gelişmiş olduğu 167 Vietnamlı çocuk hasta ile yapmış oldukları çalışmada protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanlarında minör uzamalara rağmen

men protein C, protein S ve antitrombin III seviyelerinde ciddi düşüşler saptanmış ve şok kliniği ilerledikçe bu seviyelerin daha da düştüğünü göstermiştir (7). Bizim hastamızda da hematokritte %25 kadar yükselme yaratan bir hemokonsantrasyon söz konusudur. Bununla birlikte protein S seviyesi belirgin düşmüş, Faktör VIII seviyesi yükselmiş ve aktive protein C rezistansının göstergesi olan APCr oranı artmış rezistansın göstergesi olarak düşük bulunmuştur. Bununla birlikte D-dimer değeri hastada venöz trombozu destekler şekilde artmış bulunmuştur. Kan koagülasyon faktörlerinde yine hiperkoagülabilitiyi işaret eden yükseklikler saptanmıştır.

Dengue ateşinde sık görülen hemorajik komplikasyonların etyolojisinde trombositlerin sayı ve fonksiyonlarındaki düşüş, artan vasküler geçirgenlik, doku plazminojen aktivatör ve trombomodülün gibi anti-koagülan faktörlerin kan düzeylerinde artış, antikorların damar endoteli ve kan koagülasyon faktörleri ile reaksiyon göstermesi sıralanmaktadır (9,10).

Daha nadir görülen fakat bizim de hastamızda karşılaştığımız tromboz riskini arttıran faktörler arasında ise yükselen plazminojen aktivatör inhibitörü düzeyi, aktive olan kompleman sistemi, yüksek seviyedeki sitokinler ve fibrinolitik gösterilebilir. Bizim de hastamızda gördüğümüz azalmış Protein C, S ve antitrombin III seviyeleri başka olgularda da gösterilmiş olmasına rağmen klinik trombozla ilişkileri kanıtlanmamıştır. Dissemine intravasküler koagülasyon da ağır Dengue ateşi olgularında görülebilen bir komplikasyon olmakla birlikte büyük damarlarda tromboz ile birlikteliği görülmemektedir (9,11).

Dengue ateşi enfeksiyonu geçiren bir hastada ortaya çıkabilecek diğer komplikasyonlar arasında yüksek ateş ve hepatomegalinin yol açtığı şok tablosu, pek çok hemorajik komplikasyon, artmış kapiller permeabilite sebebi ile görülen asit, plevral efüzyon ve plazma volümündeki azalmayla birlikte görülen hemokonsantrasyon gelişimi sayılabilir (12).

Dengue ateşi tanısı almış hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülen karaciğer fonksiyon bozukluğu hastalık kliniğinin başlangıcını takip eden 2-3. günlerinde kendini gösterir. Transaminazlar iki ya da üç katına kadar yükselmekte, bununla birlikte hastalarda hepatomegali saptanmaktadır. AST yüksekliğine hastalarda görülen ağır miyozitin de katkısı olmaktadır. Fulminan hepatik yetmezlik hepatik nekrozu takiben gelişebilir. Beraberinde şok ve takiben dissemine intravasküler koagülasyon görülebilir. Akalkülöz kolesistit, Reye sendromu, akut parotit ve ishal, daha seyrek olmakla birlikte Dengue ateşinin seyrinde görülebilen komplikasyonlardır (12). Bizim hastamızda da tanı anında transaminaz değerleri hafifçe yüksek olup (ALT: 76 U/L, AST: 47 U/L) takibinde bu değerler daha da yükselmiştir (ALT: 267 U/L, AST: 99 U/L). Hastalığın seyri sırasında bu değerler IV hidrasyon hariç ek tedavi verilmeksizin referans aralığına gerilemiştir. Hastamız tanı anında trombositopenik

olup, trombosit sayısı 75.700/mm³ olarak saptanmıştır, tedavisinin devamında trombositler yükselen bir grafik çizip ilk 3 gün içerisinde referans değerlere ulaşmıştır.

Sonuç

Remittan yüksek ateş, halsizlik ve bitkinlik ile başvuran, gribal sendrom bulgu ve belirtilerinin yanında yoğun dehidrasyonu ve zaman zaman döküntüleri bulunabilen hastalarda tropikal ateşli hastalıklar açısından iyi bir seyahat öyküsü alınmalıdır. Bu hastalıklardan biri olan Dengue ateşi yeterli hidrasyon ve komplikasyonlar açısından uygun tedavi verilmesi durumunda düşük morbidite ve mortalite ile seyredilmektedir. Dengue ateşli hastalarda sık görülen ve mortalitenin sık bir sebebi olan hemorajik komplikasyonlar ve hemorajik şok sendromuna karşı dikkatli olunmalıdır. Bununla beraber belirgin dehidrate Dengue ateşli hastalarda yüzeysel ve derin ven trombozları ile karşılaşılabilen akıldaki bulundurulmalı ve hastalar tromboembolik komplikasyonlar açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Hasta Onamı: Hastanın kendisinden ve ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - DÖ, MK; Tasarım - DÖ, MK, DT, SHT; Denetleme - NS, AS; Kaynaklar - EÇ, MS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - DÖ, MK, SHT; Analiz ve/veya Yorum - DT, SHT, NS, AS; Literatür Taraması - DÖ, DT, MK; Yazıyı Yazan - DÖ, MK; Eleştirel İnceleme - NS, AS.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> Erişim tarihi: 02.01.2018
2. <http://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HastalikDetay/Dengue-Hummasi>
3. Uyar Y, Aktaş E, Yağcı Çağlayık D, Ergönül Ö, Yüce A. Yurt dışı kaynaklı bir dengue ateşi olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:173-80.
4. da Costa PS, Ribeiro GM, Junior CS, da Costa Campos L. Severe thrombotic events associated with dengue fever, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2012;87:741-2.
5. Pereira LPLA, Brito MCA, Araruna FB, de Andrade MS, Moraes DFC, Borges ACR, et al. Molecular studies with *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762), mosquito transmitting the dengue virus. *Parasitol Res* 2017;116:2057-63.
6. Trung DT, Thao le TT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PT, et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:774-80.
7. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic fever: serial investigations in 167 vietnamese children with dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;35:277-85.

8. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:564-81.
9. Krishnamurti C, Peat RA, Cutting MA, Rothwell SW. Platelet adhesion to dengue-2 virus-infected endothelial cells. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:435-41.
10. Mairuhu AT, Setiati TE, Koraka P, Hack CE, Leyte A, Faradz SM, et al. Increased PAI-1 plasma levels and risk of death from dengue: no association with the 4G/5G promoter polymorphism. *Thromb J* 2005;3:17.
11. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;53:287-99.
12. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2009. Figure 2.1: The course of dengue illness. p. 25. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf?ua=1)