

Marjinal Bir Sıtma Olgusu: Kamerun Orijinli İlginç Bir Sıtma Öyküsü

A Marginal Case of Malaria: An Interesting Malaria Story of Cameroon Origin

Emrah ERDOĞAN¹ (ID), Zeynep TÜRE YÜCE² (ID), Atiye AYRIK DEMİR² (ID), Ozan YAMAN¹ (ID), Merve YÜRÜK¹ (ID), Orhan YILDIZ² (ID)

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

¹ Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Medical Parasitology, Kayseri, Türkiye.

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

² Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri, Türkiye.

Makale Atfı: Erdoğan E, Türe Yüce Z, Ayrık Demir A, Yaman O, Yürük M, Yıldız O. Marjinal bir sıtma olgusu: Kamerun orijinli ilginç bir sıtma öyküsü. Mikrobiyol Bul 2023;57(3):498-505.

ÖZ

Sıtma, tek hücreli parazitlerin neden olduğu ciddi, bulaşıcı bir enfeksiyondur. Omurgalılarda enfeksiyona neden olabilen yaklaşık 200 *Plasmodium* türü tanımlanmıştır. Beş farklı *Plasmodium* türünün günümüze kadar insanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinmektedir. Birden fazla türden patojen ile enfekte olunmasına koenfeksiyon denilmektedir. Bu tür enfeksiyonlara aynı cinsin farklı türleri neden olabileceği gibi farklı türler de yol açabilmektedir. Sıtma koenfeksiyonlarına çoğunlukla *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium falciparum* kombinasyonu neden olur. Bu raporda, hastaneye başvurup tanı alan sıtma olgusu sunulmuştur. Ateş ve titreme şikayetiyle acil servise başvuran 54 yaşındaki Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı erkek hastanın periferik kanından ince yayma kan preparatları hazırlanmıştır. Preparatlar Giemsa ile boyanarak x 100 objektif ile mikroskop altında incelenmiş ve *Plasmodium* cinsine ait trofozoit ve gametosit formları tespit edilmiştir. Kesin tür tayini için *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium knowlesi* türlerine özgül primerler ile prob bazlı kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu [quantitative real-time polymerase chain reaction (qRt-PCR)] çalışması sonucunda hastada *P.vivax*, *P.falciparum*, *P.ovale* ve *P.knowlesi* koenfeksiyonu saptanmıştır. Ayrıca beş türün çalışıldığı konvansiyonel PCR çalışması ve ardından DNA dizi analiziyle hastanın dört farklı türle enfekte olduğu kanıtlanmıştır. Artemeter-lumefantrin tedavisinin dördüncü gününde ateş yanıtı alan hastanın günlük periferik yayma takibinde üçüncü günden itibaren trofozoit formlarının kaybolduğu görülmüştür. Moleküler yöntemlerle tür tayini sonrasında *P.vivax* ve *P.ovale* türleri de tespit edildiğinden parazitin hipnozoit formlarının tedavisi için mevcut ilaçlara primakin 1 x 30 mg tablet eklenmiştir. Son yıllarda özellikle Afrika ülkelerine yapılan ziyaretler sonrasında sıtma im-
porte olgularda artış görülmektedir. Endemik bölgelerin kesişme noktasında bulunan coğrafyalara yapılan ziyaretlerde bu tür nadir sıtma koenfeksiyonu olgularıyla karşılaşılabilir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre özellikle mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu ülkelere seyahatlerde vektörlerden korunma ve profilaksi protokollerine azami dikkat gösterilmelidir. Bu hastada olduğu gibi benzer koenfeksiyon olgularında, tersiyana sıtması ve tersiyer ovale sıtması için hipnozoit tedavisi de ihmal edilmemelidir. Son yıllarda karşılaşılan insensit dirençli vektörler ve ilaca dirençli *Plasmodium* suşları bir bütün olarak değerlendirildiğinde sıtmayla mücadelede daha etkin stratejilerin geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Altın standart olarak kabul

İletişim (Correspondence): Arş. Gör. Dr. Emrah Erdoğan, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri. Tel (Phone): 0352 207 6666, E-posta (E-mail): emrah@erciyes.edu.tr

edilen mikroskopik incelemenin yanı sıra hipnozoit dönemler göz önüne alındığında tanıda moleküler yöntem sonuçlarının birlikte değerlendirilmesinin tedavi süreci için son derece önemli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: *P.vivax*; *P.falciparum*; *P.ovale*; *P.knowlesi*; koenfeksiyon.

ABSTRACT

Malaria is a serious, contagious infection caused by single-celled parasites. About 200 species of *Plasmodium* have been described that can cause infection in vertebrates. Five different species of *Plasmodium* are known to cause infection in humans to date. Infection with more than one type of pathogen is called coinfection. This type of infections can be caused by different species of the same genus, as well as by different species. Malaria coinfections are mostly caused by the combination of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*. In this study, a case of malaria admitted to the hospital and diagnosed was presented. Thin smear blood preparations were prepared from the peripheral blood of a 54 year-old Republic of Türkiye citizen male patient who applied to the emergency department with fever and chills. The preparations were stained with Giemsa and examined under a microscope with a x 100 objective, and trophozoite and gametocyte forms belonging to *Plasmodium* genus were determined. As a result of probe-based quantitative real-time polymerase chain reaction (qRt-PCR) study with primers specific to *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* and *Plasmodium knowlesi* for definitive species identification, co-infection of *P.vivax*, *P.falciparum*, *P.ovale* and *P.knowlesi* was detected in the patient. In addition, it was proved that our patient was infected with four different species by conventional PCR study in which five species were studied and then by DNA sequence analysis. On the fourth day of artemether-lumefantrine treatment, the patient's fever response was observed and the trophozoite forms disappeared from the third day in the daily peripheral smear follow-up. Since *P.vivax* and *P.ovale* species were also detected after species determination by molecular methods, primaquine 1 x 30 mg tablet was added to the existing drugs for the treatment of hypnozoite forms of the parasite. In recent years, there has been an increase in malaria imported cases, especially after visits to African countries. Such rare cases of malaria coinfection may be encountered during visits to geographies located at the intersection of endemic regions. According to the data of the World Health Organization, maximum attention should be paid to the prevention and prophylaxis protocols from vectors, especially in travels to countries with the highest mortality and morbidity. In co-infection cases similar to our patient, for tertian malaria and tertiary ovale malaria, hypnozoite therapy should not be overlooked. When the insecticide-resistant vectors and drug-resistant *Plasmodium* strains encountered in recent years are evaluated as a whole, there is a need to develop more effective strategies in the fight against malaria. In addition to microscopic examination, which is accepted as the gold standard, we believe that evaluating molecular studies together in diagnosis is extremely important for the treatment process when hypnozoite periods are considered.

Keywords: *P.vivax*; *P.falciparum*; *P.ovale*; *P.knowlesi*; coinfection.

GİRİŞ

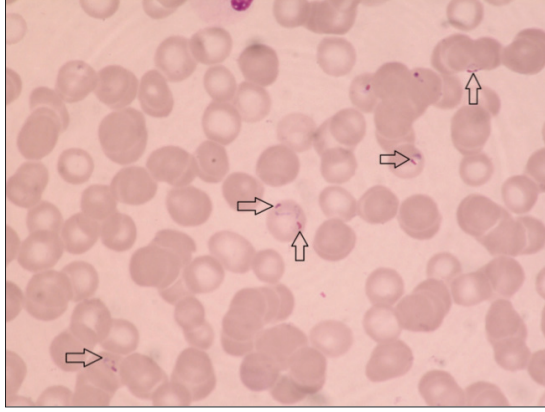
Sıtma, global sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde 2021 yılında bildirilen 241 milyon yeni sıtma olgusunun yaklaşık olarak; 225 milyonunun Afrika ülkelerinden, bir milyonunun Amerika ülkelerinden, beş milyonunun Doğu Akdeniz ülkelerinden, sekiz milyonunun Güneydoğu Asya ülkelerinden ve iki milyonunun Batı Pasifik ülkelerinden olduğu görülmektedir¹. Sıtmadan ölümlerin yaklaşık %85'i Nijerya, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Tanzanya, Nijer, Mozambik, Angola, Uganda, Burkina Faso, Kenya, Mali, Kamerun, Gana, Hindistan, Fildişi Sahili, Çad, Gine, Zambiya, Benin, Sierra Leone ve Malavi'de meydana gelmektedir¹. Dünya genelinde en çok mortalite ve morbiditeye neden olan tür *P.falciparum* olmakla birlikte diğer türler de endemik bölgelerin dışında imparte olgular şeklinde tespit edilmektedir². Yıl içerisinde endemik bölgelere

seyahat eden 125 milyon kişiden 10000-30000'i sıtma geçirmekte ve bu hastaların %1'i gelişen komplikasyonlar sonucu ölmektedir^{3,4}. Yükselen ortalama küresel sıcaklıkların ve hava koşullarındaki değişikliklerin de uzun vadede sıtma olgularını arttıracacağı tahmin edilmektedir; 3°C'lik bir sıcaklık artışının sıtma insidansını 50-80 milyon arttırdığı varsayılmaktadır⁵. Koenfeksiyonlar genellikle ihmal edilen hastalık süreçleridir. Aynı anda farklı türden patojenlerin komplikasyonlarına neden olabilecek enfeksiyonları söz konusu olabilmektedir. Bu tür enfeksiyonlarda hasta veya hastalık ile ilgili klinik seyirler, doğru tanı ve tedavi yönetimi etkilenebilmektedir⁶.

Bu çalışmada, Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olup Kamerun'a seyahat öyküsü bulunan, ateş, üşüme, titreme gibi şikayetlerle hastaneye başvurup mikroskopik incelemeyle sıtma tanısı alan, moleküler yöntemlerle *P.vivax*, *P.falciparum*, *P.ovale*, *P.knowlesi* türlerinin tamamının etken olduğu belirlenen sıtma olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Koronavirüs hastalığı-2019 [Coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisi sırasında ateş, üşüme, titreme, halsizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi COVID benzeri semptomlar gösteren 54 yaşındaki erkek hasta Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Acil Solunum Yolu Enfeksiyon Polikliniğine başvurdu. Yapılan tetkikler sonucu COVID olmadığı tespit edilen hasta, detaylı inceleme için enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji servisine yatırıldı. Bilinen bir kronik rahatsızlığı olmayan hastanın seyahat öyküsü sorgulandığında inşaat işçisi olarak iki yıl önce Kamerun Douala'ya çalışmaya gittiği, çalıştığı süre içinde başka bir yerde bulunmadığı, kaldığı süre boyunca sıtma için herhangi bir profilaksi almadığı ve iki ay önce de ülkeye döndüğü öğrenildi. Hastanın Kamerun'a gittikten dört ay sonra ateş, üşüme, titreme şikayetleriyle sağlık kuruluşuna başvurduğu, sıtma tanısıyla intavenöz yolla ilaç tedavisi aldığı ancak bu şikayetlerin tedavi sonrasında da 2-3 ayda bir tekrarladığı öğrenildi. Olgunun başvuru sırasında vital bulguları: ateş= 38.9°C, nabız= 96/dk, tansiyon arteriyel= 100/40 mmHg idi. Fizik muayenesinde karaciğer kosta altında 3 cm palpe ediliyor ve traube kapalıydı. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Sıtma ön tanısı konulan hastanın periferik kanı, ince yayma kan preparatları hazırlanmak ve incelenmek üzere Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı rutin tanı laboratuvarlarına gönderildi. Giemsa ile boyanan ve x 100 objektifle mikroskopta incelenen preparatlarda *Plasmodium* spp. trofozoitleri ve *P.falciparum*'a özgü gametosit formları tespit edildi (Şekil 1, 2). İl Sağlık Müdürlüğü Sıtma Savaş Dairesinden artemeter 20 mg ve lumefantrin 120 mg tablet temin edildi ve sekiz saatte bir dört tablet, iki doz sonrasında günde iki kez dört tablet üç gün süreyle verildi. Tür tayini amacıyla moleküler çalışma için gönderilen hasta kanından DNA izolasyonu, "PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, ABD)" ile yapıldı. Prob bazlı kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu [quantitative real-time polymerase chain reaction (qRt-PCR)] için türe özgül *P.vivax*, *P.malariae*, *P.falciparum*, *P.ovale* ve *P.knowlesi* primerleri ve problemleri kullanıldı (Tablo I).



Şekil 1. Eritrosit içinde Plasmodium spp. trofozoitleri (ok ile gösterilen) (x 100).



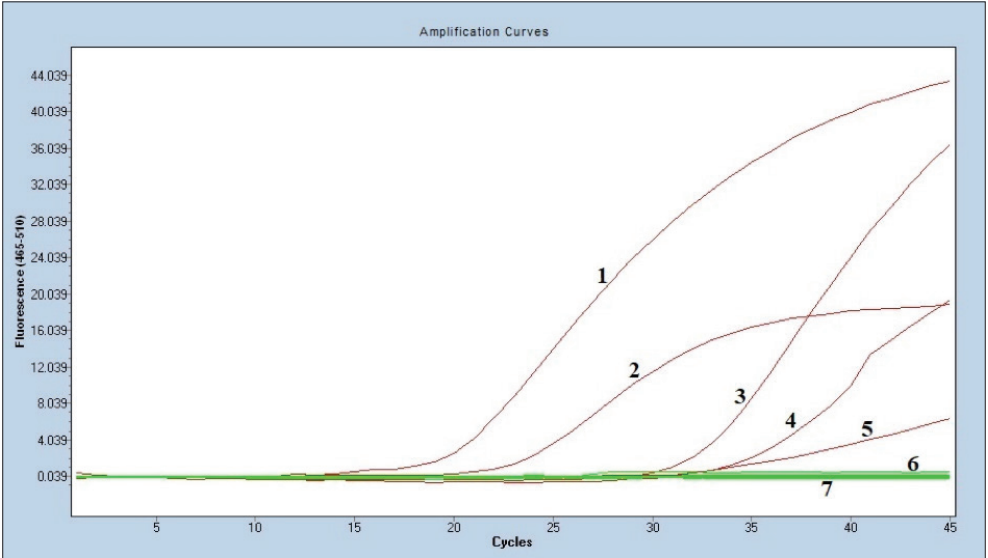
Şekil 2. Eritrosit içinde P.falciparum gametositi (x 100).

qRt-PCR sonucunda hastanın *P.vivax*, *P.falciparum*, *P.ovale* ve *P.knowlesi* ile enfekte olduğu koenfeksiyon olgusu tespit edildi (Şekil 3). Ayrıca *P.vivax*, *P.falciparum* için mitokondriyal Cox 1 gen bölgelerini [395 baz çifti [base pair (bp)] ve 315 bp] ve *P.ovale*, *P.knowlesi* için 18S rRNA gen bölgelerini (234 bp ve 467 bp) hedefleyen konvansiyonel PCR çalışması sonucunda da hastanın dört türle birden enfekte olduğu saptandı (Şekil 4). Elde edilen PCR ürünlerine DNA dizi analizi uygulandı. DNA dizileme sonuçları, BLAST analizi ve MEGA programı ile filogenetik analiz yapılarak değerlendirildi. Elde edilen verilerin BLAST araması ile Genbank'a daha önce girilen benzer izolatlarla uyumlu olduğu görüldü. Son olarak izolatlar için Genbank numaraları alındı (*P.vivax*: OP479890, *P.falciparum*: OP892528, *P.ovale*: OP902168, *P.knowlesi*: OP902175). Hastanın artemeter-lumefantrin tedavisinin dördüncü gününde ateşi düştü ve günlük olarak hazırlanan periferik yayma takibinde üçüncü günden itibaren trofozoit formlarının kaybolduğu görüldü. Moleküler yöntemlerle yapılan tür tayini sonrası *P.vivax* ve *P.ovale* türleri de tespit edildiğinden parazitin hipnozoit formlarının tedavisi için mevcut ilaçlarına primakin 1 x 30 mg tablet eklendi.

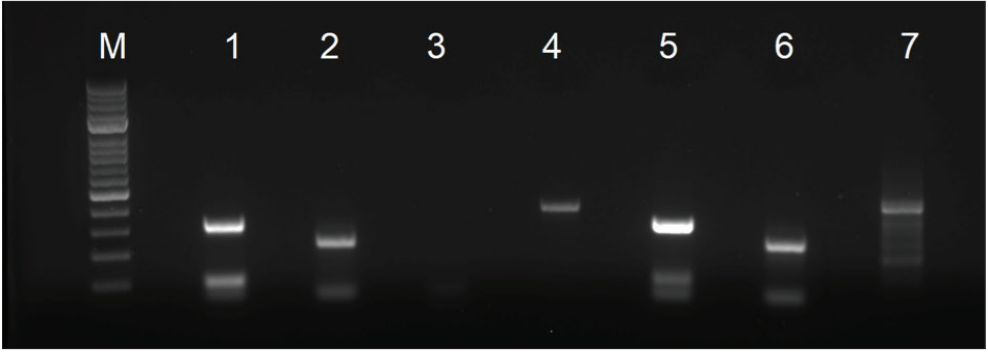
Tablo 1. *Plasmodium* spp. Tür Ayırımı için qRT-PCR'de Kullanılan Primerler ve Problar

Tür	Hedef Gen	Prob Dizi ve Numarası	Primer Dizisi	PCR Ürün Büyüklüğü
<i>Plasmodium vivax</i>	cytb	5'-TTG ATG CC-3' (#148)	F: 5'-CGA TAC AGC CGC CGT TTA-3' R: 5'-TCC GAT GAA TAG TTC AAG TTA CTG AC-3'	63 bp
<i>Plasmodium falciparum</i>	cytb	5'-CAG GAG AA-3' (#2)	F: 5'-AAT TCT AGG ATT TTT CGC GTT TT-3' R: 5'-CAA TAG CAT TGA TTA AAA GAC ATC G-3'	68 bp
<i>Plasmodium malariae</i>	cytb	5'-TCC AGC AC-3' (#151)	F: 5'-TGA GTT ATT GGG GTG CAA CA-3' R: 5'-GGA TCA CTT ACA GTA TAT CCT CCA CA-3'	94 bp
<i>Plasmodium ovale</i>	cytb	5'-TAC AAG GC-3' (#24)	F: 5'-TCT CCA GTG GGT TAT TTG TAC TTG-3' R: 5'-TCG TAG CCT TGT AAT TTA AAT GTT TG-3'	89 bp
<i>Plasmodium knowlesi</i>	cytb	5'-ATC CAC CA-3' (#138)	F: 5'-TTG GAG GAG GTA CTG GAT GG-3' R: 5'-GCA ACA GGA GAT AAA GAC ATA AGT GA-3'	70 bp

#: Universal Probe Library (Roche, Almanya).



Şekil 3. qRT-PCR amplifikasyon eğrileri. 1: *P.falciparum* hasta kontrol (pozitif), 2: *P.falciparum* pozitif kontrol, 3: *P.vivax* hasta kontrol (pozitif), 4: *P.ovale* hasta kontrol (pozitif), 5: *P.knowlesi* hasta kontrol (pozitif), 6: *P.malariae* hasta kontrol (negatif), 7: Negatif kontrol.



Şekil 4. *Plasmodium* spp. PCR ürünlerinin %1.5'lik etidyum bromürle boyanmış agaroz jeldeki görüntüsü. M: 100 bp DNA ladder moleküler belirteci (GeneAll), 1: *P.falciparum* pozitif kontrol (315 bp), 2: *P.ovale* pozitif kontrol (234 bp), 3: Negatif kontrol, 4: *P.vivax* hasta kontrol (395 bp), 5: *P.falciparum* hasta kontrol (315 bp), 6: *P.ovale* hasta kontrol (234 bp), 7: *P.knowlesi* hasta kontrol (467 bp).

Tablo II. Hastanın Takip Edilen Günlerde Kan Değerleri

Gün/Değer	HGB (g/dl)	WBC (10 ³ /mm ³)	PLT (10 ³ /mm ³)	AST/ALT (U/L)	TBIL/DBIL (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1. gün	16.30	6.65	159	36/37	1/0.30	10.7
3. gün	15.80	6.20	89	28/35	0.90/0.20	80
4. gün	14.60	5.80	75	36/37	0.60/0.20	63
5. gün	14.90	6.18	97	18/28	0.30/0.10	42
6. gün	15.20	7.03	129	18/25	0.30/0.10	29.80
14. gün	17	8.20	294	22/42	0.43/0.17	2

Klinik iyileşme görülen ve periferik yaymalarında parazit saptanmayan hasta, antiparaziter tedavisini evde tamamlamak üzere taburcu edildi (Tablo II).

TARTIŞMA

Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde yaşayan yerel halk veya bölgede ziyaret amaçlı bulunan kişiler, sıtmaya ek olarak bakteriyel etkenler, viral etkenler, diğer parazitik etkenler veya farklı sıtma türleriyle aynı anda enfekte olabilirler. Bu tarz koenfeksiyonlar konak duyarlılığına bağlı olarak nadir görülebilse de özellikle tanı ve tedavide zorluk yaşanan bölgelerde bu şekilde birden fazla türle aynı anda gelişen enfeksiyonlar ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir⁷.

İnsanları eş zamanlı olarak enfekte eden sıtma türleri arasında karşılıklı bir etkileşim söz konusu olabilmektedir; *P.falciparum*, *P.vivax*'ı baskılama eğilimindeyken *P.vivax*, *P.falciparum*'un şiddetini hafifletmektedir⁸. Bu etkileşimin, antijenlerin çeşitliliğine veya parazit yoğunluğu sonrası sınırlanan özgül bağışıklık tepkilerine maruz kalınması sonucu oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. Öte yandan, *P.falciparum* enfeksiyonunun parazitin hipnozoit formlarını aktive edebileceği ve *P.vivax* sıtma relapslarına neden olabileceği öngörülmektedir⁹.

Vietnam'da yapılan bir çalışmada güney ve orta bölgelerde yaşayan *Anopheles dirus*'un insanlarda *P.vivax*, *P.malariae*, *P.falciparum* ve *P.knowlesi* koenfeksiyonlarına vektörlük yapabildiği bildirilmiştir. Aynı vektörün makak maymunlarında; *P.knowlesi*, *P.inui*, *P.cynomolgi*, *P.coatneyi* koenfeksiyonlarına da vektörlük yaptığı gösterilmiştir. Vektör mücadelesinin bu açıdan değerlendirildiğinde de daha etkin stratejiler geliştirilerek yürütülmesinin önemli olduğu düşünülmektedir¹⁰.

Gabon'da yapılan bir çalışmada qRt-PCR çalışması sonucunda toplam 72 hastanın: yirmi birinde *P.malariae* ve *P.falciparum*, altısında *P.falciparum* ve *P.ovale curtisi*, dördünde *P.falciparum* ve *P.ovale wallikeri*, ikisinde *P.falciparum* + *P.ovale curtisi* + *P.ovale wallikeri*, beşinde *P.falciparum* + *P.malariae* + *P.ovale curtisi*, beşinde *P.falciparum* + *P.malariae* + *P.ovale wallikeri* ve ikisinde *P.falciparum* + *P.malariae* + *P.ovale curtisi* + *P.ovale wallikeri* koenfeksiyonları tespit edilmiştir¹¹.

Türkiye Cumhuriyeti'nde son yıllarda tespit edilen sıtma olguları büyük oranda impoerte olgular şeklinde görülmektedir. Özellikle sıtma endemik Afrika ülkelerine ve aynı zamanda bu ülkelerden Türkiye Cumhuriyeti'ne insan hareketliliğinin artması neticesinde *P.falciparum* sıtmasının sıklığında son yıllarda artış görülmektedir¹². Türkiye Cumhuriyeti'nde impoerte koenfeksiyon sıtma olguları da görülmektedir. Bu tarz olgular da hipnozoit varlığında yetersiz tanı ve tedavi alan hastalar izlenebilmektedir¹³.

Sıtma kontrolü, tedavisi ve eradikasyon çalışmalarında moleküler tanı testleri önemli bileşenlerdir. Özellikle sıtmanın hızlı ve tür tespitine yönelik tanısı; hastalığın tedavisinin planlanmasına ve ağır hastalığın, buna bağlı olası ölümlerin önlenmesi yönünden önemlidir. Aynı zamanda bu testler, endemik bölgelerde enfekte birey havuzunun azaltılarak hastalığın kontrolüne katkı sunmaktadır. Bu testler, hastaları varsayımsal olarak tedavi etmek yerine, mikroskopik yöntemlerin yetersiz kaldığı veya tecrübeli personel sıkıntısı çekilen bölgelerde hızlı ve etkili tedaviye önemli ölçüde yardımcı olmaktadır. Bunun yanında bu testler, antimalaryal ilaçların gereksiz kullanımını ve ilişkili yan etkilerini azaltmak ve ilaç direncinin yayılmasını önlemek amacıyla hayati öneme de sahiptirler¹⁴.

Çalışma ile Türkiye Cumhuriyeti'nde ilk defa bir insanda dört farklı türün neden olduğu sıtma tanısı konulmuştur. Özellikle tekrarlayan sıtma nöbetleri geçiren hastaya hipnozoit tedavisi de uygulanarak etkili bir şekilde tedavi prosedürü uygulanmıştır. Değişen mikro ve makro iklim şartları, nüfus hareketleri, vektörlerin çeşitliliği ve insektisitlere dirençleri, gelişen ilaç dirençleri bir bütün olarak değerlendirildiğinde, sıtma ile mücadelede daha etkili stratejilerin geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Tanıda, altın standart olarak kabul gören mikroskopik incelemenin yanı sıra moleküler yöntemlerin de birlikte değerlendirilmesinin hem epidemiyolojik çalışmalar açısından hem de hipnozoit formların da varlığı düşünüldüğünde tedavi süreci için son derece önemli olduğu kanısına varılmıştır.

Aydınlatılmış Onam

Bu çalışma için hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World malaria report 2021. Geneva: 2022.
2. Erdoğan E, Yürük M, Sivcan E, Karaca S, Yıldız O, Şahin İ. *Plasmodium ovale* sıtması ve moleküler tanısı: Relaps olabilir mi? Mikrobiyol Bul 2019; 53(1): 106-13. <https://doi.org/10.5578/mb.67713>
3. Fletcher TE, Beeching NJ. Malaria. J R Army Med Corps 2013; 159(3): 158-66. <https://doi.org/10.1136/jramc-2013-000112>
4. López Del Prado GR, Hernán García C, Moreno Cea L, Fernández Espinilla V, Muñoz Moreno MF, Delgado Márquez A, et al. Malaria in developing countries. J Infect Dev Ctries 2014; 8(1): 1-4. <https://doi.org/10.3855/jidc.4610>
5. Garcia LS. Malaria. Clin Lab Med 2010; 30(1): 93-129. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.10.001>
6. Ornellas-Garcia U, Cuervo P, Ribeiro-Gomes FL. Malaria and leishmaniasis: Updates on co-infection. Front Immunol 2023; 14: 1122411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1122411>
7. Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Elle N, White NJ, Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: A systematic review. Lancet Infect Dis 2012; 12(6): 480-87. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70028-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70028-2)
8. Mayxay M, Pukrittayakamee S, Newton PN, White NJ. Mixed-species malaria infections in humans. Trends Parasitol 2004; 20(5): 233-40. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.03.006>
9. Shanks GD, White NJ. The activation of vivax malaria hypnozoites by infectious diseases. Lancet Infect Dis 2013; 13(10): 900-6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70095-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70095-1)
10. Maeno Y. Molecular epidemiology of mosquitoes for the transmission of forest malaria in south central Vietnam. Trop Med Health 2017; 45: 27. <https://doi.org/10.1186/s41182-017-0065-6>
11. Groger M, Veletzky L, Lalremruata A, Cattaneo C, Mischlinger J, Zoleko-Manego R, et al. Prospective clinical trial assessing species-specific efficacy of artemether-lumefantrine for the treatment of *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, and mixed *Plasmodium malariae* in Gabon. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62(3): e01758-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01758-17>
12. Demiraslan H, Erdoğan E, Türe Z, Kuk S, Yazar S, Metan G. Evaluation of imported *Plasmodium falciparum* malaria cases: The use of polymerase chain reaction in diagnosis. Mikrobiyol Bul 2013; 47(4): 668-76. <https://doi.org/10.5578/mb.6249>
13. Tünger Ö, Çakmak A, Özbilgin A, Tunalı V, Çetin ÇB. Imported malaria in Turkey: The importance of diagnosis and treatment of *Plasmodium falciparum*/*Plasmodium vivax* mixed infection. Türkiye Parazit Derg 2018; 42(2): 164-7. <https://doi.org/10.5152/tpd.2018.5733>
14. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, third edition. Geneva: 2015. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf;sequence=1 (Accessed date: 20.10.2010).