

Hatay'da Yurt Dışı Kaynaklı Sıtma Olgularının Moleküler Yöntem Kullanarak Değerlendirilmesi

Determination of Imported Malaria Cases in Hatay by the Use of Molecular Methods

Gülnaz ÇULHA¹, Fadile Yıldız ZEYREK², Yusuf ÖNLEN³, Nebiye YENTÜR DONİ⁴

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Hatay.

¹ Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, Hatay, Turkey.

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa.

² Harran University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sanliurfa, Turkey.

³ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay.

³ Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hatay, Turkey.

⁴ Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Şanlıurfa.

⁴ Harran University, Vocational School of Health Services, Sanliurfa, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 12.12.2017 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 03.03.2018

ÖZ

Tarih boyunca en önemli hastalıklar arasında yer alan sıtma göç, savaş, seyahat gibi çeşitli nedenlerle nüfus hareketliliğinin artmasından dolayı günümüzde hala paraziter hastalıklar arasında önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre her yıl 300-350 milyon kişinin sıtmaya yakalandığı, yine her yıl 1.5-2.7 milyon insanın sıtmadan öldüğü ve dünya nüfusunun %40'ının bu hastalık açısından risk altında olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde DSÖ verilerine göre 2013 yılından bu yana yerli olgu bildirilmemiştir. Ancak yurt dışı kaynaklı olgularda *Plasmodium falciparum*'a bağlı sıtma görülmektedir. Bu çalışmada, yurt dışı kaynaklı sıtma olgularının yavaş bir şekilde olsa da artış gösterdiği ve önlem olarak seyahat öncesi sıtma açısından kemoprofilaksiye önem verilmesi gerektiğine dikkat çekmek amaçlanmıştır. Çalışmamızda yer alan olguların hepsi Hatay İli Sıtma Savaş Dairesine ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran en küçüğü 25, en büyüğü 60 yaşında erkek hasta olup, çalışmak üzere yurt dışında iş amaçlı bulunan kişilerden oluşmuştur. Olguların çoğu Sudan'dan olmakla birlikte Afrika'nın çeşitli bölgeleri, Nijerya, Pakistan, Mali adası gibi sıtmanın endemik olduğu ülkelerden gelen kişilerden oluşmuştur. Çalışmamızda olgular yaş, cinsiyet ve yurt içi ya da yurt dışı seyahat öyküsü olup olmadığına göre değerlendirilmiştir. Olgulardan alınan kan örnekleri öncelikle ince yayma ve kalın damla preparatları hazırlanarak Giemsa boyama yöntemi ile boyanarak mikroskopik olarak incelenmiştir. Mikroskopik inceleme

sonucunda pozitif olarak saptanan olguların kan örnekleri kurutma kağıtlarına emdirilmiş ve “nested-PCR” kullanılarak tiplendirilmiştir. Sıtmanın endemik olduğu farklı ülkelerden gelen, mikroskobik olarak sıtma açısından pozitif olduğu saptanan ve moleküler yöntemle genotiplendirilen toplam 30 olgunun 16’sının *P.falciparum* ile enfekte olduğu, altı olguda *Plasmodium vivax*, sekiz olguda ise *P.falciparum/P.vivax* mikst enfeksiyonlarının varlığı tespit edilmiştir. Çalışmamız, endemik ülkelere gitmeden önce sıtma profilaksisi uygulanması gerektiğini, seyahat dönüşü sıtmanın yurt dışı kaynaklı hastalıklar arasında ilk akla gelenlerden olması gerektiği ve seyahat edecek kişilerin seyahat öncesinde bu hastalık hakkında bilgilendirilmesi gerektiğinin büyük önem arz ettiğini düşündürmüştür.

Anahtar sözcükler: Seyahat; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; nested-PCR.

ABSTRACT

Malaria, being among the most important diseases throughout history, is still an important public health problem among parasitic diseases due to increasing population movements with various reasons such as migration, war and travel. According to WHO data each year 300-350 million people get exposed to malaria, each year 1.5-2.7 million people die from malaria and also 40% of the world’s population is still at risk for this disease. According to World Health Organisation (WHO) data, imported cases were not reported since 2013 in our country. However among imported cases *Plasmodium falciparum* malaria can be observed. The aim of this study was to draw attention to the imported malaria cases increasing gradually and to the importance of the chemoprophylaxis in terms of malaria before travelling. In the study, male patients who have admitted to Hatay Province Malaria Center or Mustafa Kemal University Infectious Disease Department, ages between 25-60 years, were analyzed. All of the patients have worked abroad before. Patients were mostly from Sudan but there were also patients from endemic regions such as Africa, Nigeria, Pakistan, Mali island. The cases were evaluated according to age, gender and whether they had travel stories in Turkey or abroad. Blood samples taken from the patients were firstly prepared by thin and thick smear preparations and examined microscopically by staining with Giemsa stain method. Samples that were found positive by microscopic examination were impregnated on drying papers and genotyped using nested-PCR. Out of the 30 samples from patients who had traveled to endemic countries before, determined as positive by microscopical examination and genotyped by nested-PCR, 16 of them were identified as *P.falciparum*, six of them as *P.vivax* and eight of them as *P.falciparum/P.vivax*. The study suggested that malaria prophylaxis has to be applied before travelling to endemic countries, in return imported malaria has to be considered one of the first diseases in mind and people who will travel should be informed about this disease before travel.

Keywords: Travel; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; nested-PCR.

GİRİŞ

Sıtma, Anofel cinsi dişi sivrisineklerle bulaşan zorunlu hücre içi protozoon olup, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium knowlesi* cinslerinden biri tarafından meydana gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün verilerine göre, her yıl 300-350 milyon kişinin sıtmaya yakalandığı ve yine her yıl 1.5-2.7 milyon insanın sıtmadan öldüğü bildirilmektedir¹.

Ülkemizde kontrol altına alınmış olmasına rağmen bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır. 1926’dan önce ülkemizde sıtmaya bağlı büyük kayıplar verilmiş ve bu nedenle sıtma ile savaş kanunu çıkarılmıştır. 1926 yılında Sıtma Savaş Kurumlarının kurulması ve 1940’lı yıllarda DDT (Dikloro Difenil Trikloroetan)’nin kullanılmaya başlaması ile olgu sayıları azalarak kontrol altına alınmıştır. Ülkemizde DSÖ verilerine göre 2013

yılından bu yana yerli olgu bildirilmemiştir. Ancak seyahatlerin artmasıyla *P.falciparum*'a bağlı sıtma olguları ve mikst olgular saptanmaktadır^{2,3}.

Endemik olan bölgelerde nüfusun artması, sulu tarıma geçilmesi, dünyada iklim değişikliğinin olması gibi pek çok nedenlerden dolayı sıtma hastalığı önemini koruyan halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir⁴. DSÖ'ye göre dünya nüfusunun yarısının sıtma riski altında yaşadığı ve her yıl 300-500 milyon insanın da sıtmaya yakalandığı bildirilmiştir. Sıtma hastalığına yakalananların çoğunluğunu beş yaş altı çocuklar ve hamile kadınlar oluşturmaktadır. 2013 yılında sıtmaya bağlı 283 milyon olgunun görüldüğü ve 755.000 kişinin de sıtma nedeniyle öldüğü bildirilmiştir^{1,5}. Türkiye'de yaklaşık olarak nüfusun %23'ü sıtma açısından endemik olduğu bilinen bölgelerde yaşamaktadır. Geçmiş yıllara bakıldığında 1996-2000 yılları arasında 3300 *P.vivax* olgusu, 10-20 arasında *P.falciparum* olgusu bildirilmiştir⁶.

Türkiye'de 2000 yılında 9465 olan sıtma olgu sayısı giderek azalmış; yerli olgu sayısı 2009 yılında 38 olmuş ve 2010 yılında sıtmaya bağlı olgu görülmemiştir¹. *P.falciparum* prognozu en kötü olan sıtma türüdür. Eritrosit tercihi olmadığı için ve ilaçlara karşı dirençli olması nedeniyle hastalığın seyrini ağırlaştırmaktadır.

Çalışmamızda Hatay İli Sıtma Savaş Dairesine ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran, hepsi yurt dışı kaynaklı olan sıtma olguları, seyahat edilen ülkeye göre ve sıtma parazitinin moleküler yöntemle tiplendirilmesi açısından değerlendirilerek yurt dışı kaynaklı sıtma olguları konusuna dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hatay İli Sıtma Savaş Dairesi ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine sıtma şüphesiyle başvuran ve yurt dışı kaynaklı olan ve mikroskobik olarak sıtma tanısı doğrulanan toplam 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular yaş, cinsiyet ve yurt dışı/yurt içi seyahat öyküleri açısından değerlendirildi ve moleküler yöntemle tür tayini yapıldı.

Hastalardan alınan kan Whatman 3M filtre kağıtlarına (Whatman, Piscataway, NJ) emdirildi ve havada kurutuldu. Filtre kağıtları plastik kaplar içerisinde oda ısısında saklandı. İnce yayma ve kalın damla preparatlar Giemsa boyama yöntemiyle boyandıktan sonra mikroskopta incelendi.

DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu, kan emdirilmiş filtre kağıtlarından DNA mini blood kit (QIAGEN, Almanya) kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre yapıldı.

Nested PCR

Elde edilen DNA örnekleri, "18S small-subunit rRNA (ssrRNA)" geni hedeflenerek, Snounou ve arkadaşları⁷ tarafından geliştirilen, *P.vivax*, *P.falciparum*, *P.ovale* ve *P.malariae* türlerine özgül primerler kullanılarak genotiplendirildi. İlk amplifikasyonda filtre kağıdın-

dan ekstrakte edilen 1 µl kalıp DNA, rPLU1, rPLU5 primerleri (nested 1) kullanılarak çoğaltıldı. Sonraki aşamada ilk reaksiyondan elde edilen PCR ürününden alınan 1 µl kalıp DNA cinse özgü rPLU3, rPLU4 ve türe özgü olan rVIV1, rVIV2; rFAL1, rFAL2; rMAL1, rMAL2; rOVA1, rOVA2 primerleri (nested 2) ile çoğaltıldı (Tablo I).

PCR amplifikasyonu, 10 mM Tris-HCl, pH 8.3, 50 mM KCl, 250 nM oligonükleotit primerleri, 125 µM dört dNTP'nin her biri için, 0.4 unit Amplitaq polimeraz içeren toplam 20 µl'lik hacimlerde gerçekleştirildi. Amplifiye edilen tüm PCR-DNA ürünleri, 1xTBE'de hazırlanan jel elektroforezinde 100 voltta iki saat yürütüldü, etidyum bromürde 30 dakika boyandıktan sonra ultraviyole translüminatör ile görüntülendi. Bant büyüklüklerine göre tür tespiti yapıldı (Şekil 1).

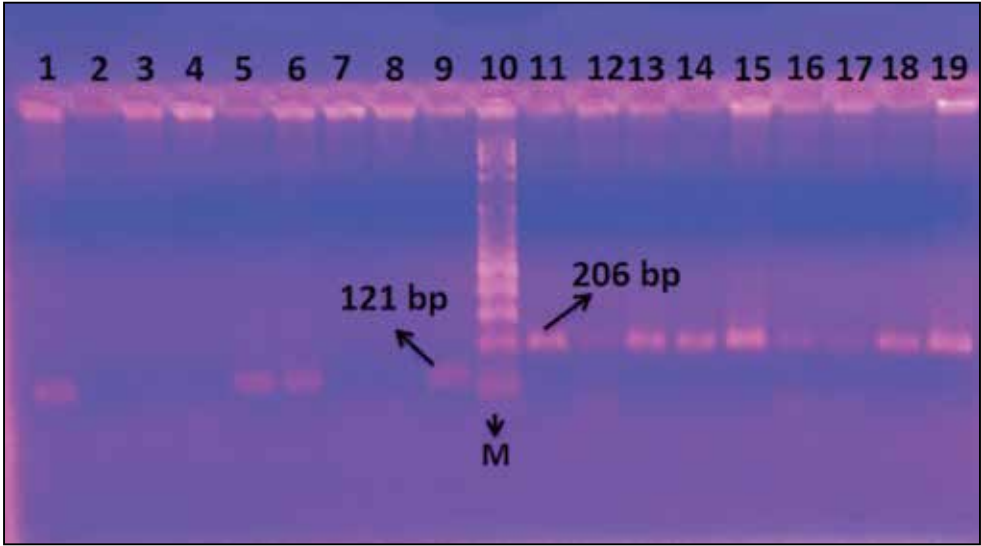
BULGULAR

2010-2013 yılları arasında toplam 30 kişiden kan örneği alınmıştır. Başvuran hastaların hepsinin erkek olduğu tespit edilmiştir. En küçüğü 25, en büyüğü 60 yaşında olan hastaların hepsi çalışmak üzere yurt dışında bulunan kişilerden oluşmuştur. Çalışmaya gittikleri yerlerin daha çok Sudan, Afrika'nın çeşitli bölgeleri, Nijerya, Pakistan, Mali adası gibi sıtmanın endemik olduğu ülkeler olduğu öğrenilmiştir (Tablo II).

Sıtma açısından pozitif olan ve Sudan'dan gelen 21 olgunun nested PCR ile yapılan tür tayininde sıtma etkeninin dokuzunda *P.falciparum*, altısında *P.vivax*, diğer altısında ise *P.vivax/P.falciparum* mikst enfeksiyonu olduğu tespit edilmiştir. Pakistan ve Mali'den gelen pozitif olgularda etken olarak *P.falciparum* saptanırken, Afrika'dan gelen dört olguda nested PCR ile yapılan tür tayininde, üç olguda *P.falciparum*, bir olguda ise *P.vivax/P.falciparum*'un birlikte olduğu saptanmıştır. Nijerya'dan gelen iki olguda ise sıtmaya ne-

Tablo I. nPCR Protokolü⁷

Tür	PCR ürünü	Primerler	Reaksiyon
<i>Plasmodium</i> -spesifik	235 bp	rPLU3 TTTTATAAGGATAACTACGGAAAAGCTGT rPLU4 TACCCGTCATAGCCATGTTAGGCCAATACC	Nested 2
<i>Plasmodium</i> -spesifik	1.6-1.7 kb	rPLU1 TCAAAGATTAAGCCATGCAAGTGA rPLU5 CCTGTTGTTGCCTTAACTTC	Nested 1
<i>Plasmodium</i> tür-spesifik			
<i>P.falciparum</i>	206 bp	rFAL1 TTAACTGGTTTGGGAAAACCAATATATT rFAL2 ACACAATGAACCTCAATCATGACTACCCGTC	Nested 2
<i>P.malariae</i>	145 bp	rMAL1 ATAACATAGTTGTACGTTAAGAATAACCGC rMAL2 AAAATTCCCATGCATAAAAAATTATACAAA	Nested 2
<i>P.ovale</i>	226 bp	rOVA1 ATCTCTTTTGTCTATTTTGTAGTATTGGAGA rOVA2 ATCTAAGAATTTACCTCTGACATCTG	Nested 2
<i>P.vivax</i>	121 bp	rVIV1 CGCTTCTAGCTTAATCCACATAACTGATAC rVIV2 ACTTCCAAGCCGAAGCAAGAAAGTCCTTA	Nested 2



Şekil 1. *P.vivax* kontrol (121 bp), 1,5,6: *P.vivax*; 11: *P.falciparum* kontrol (206 bp), 11-19: *P.falciparum*; 10: DNA Ladder (100 bp); M: Moleküler ağırlık belirteci.

Tablo II. Yurt Dışı Kaynaklı Sıtma Olgularının Moleküler Tiplendirme Sonucu

Ülke	Sayı	Tür (PCR)	<i>P.vivax</i> / <i>P.falciparum</i>
Sudan	21	9	<i>P.vivax</i> (-)/ <i>P.falciparum</i> (+)
		6	<i>P.vivax</i> (+)/ <i>P.falciparum</i> (-)
		6	<i>P.vivax</i> (+)/ <i>P.falciparum</i> (+)
Pakistan	1	1	<i>P.vivax</i> (-)/ <i>P.falciparum</i> (+)
Mali	1	1	<i>P.vivax</i> (-)/ <i>P.falciparum</i> (+)
Afrika	4	3	<i>P.vivax</i> (-)/ <i>P.falciparum</i> (+)
		1	<i>P.vivax</i> (+)/ <i>P.falciparum</i> (+)
Nijerya	2	2	<i>P.vivax</i> (-)/ <i>P.falciparum</i> (+)
Suriye	1	1	<i>P.vivax</i> (+)/ <i>P.falciparum</i> (+)
Toplam	30		<i>Plasmodium</i> (+)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

den olan etkenin *P.falciparum* olduğu tespit edilirken, Suriye'den gelen bir olguda ise *P.falciparum* ve *P.vivax*'ın birlikte etken olduğu saptanmıştır (Tablo II).

TARTIŞMA

Sıtma, dünyanın bütün tropikal bölgelerinde yaygın olarak görülmektedir. *P.falciparum* Yeni Gine, Afrika, Haiti; *P.vivax* Orta Amerika, Güney Afrika ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu Batı ve Güney Asya'da yaygındır⁸.

Bugün sıtmanın dünyada yüzden fazla ülkede endemik olduğu düşünülmekte ve 125 milyon kişinin de bu bölgelere seyahat ettiği bilinmektedir. Ülkemizde 1994-1996 yılları arasında yıllık 267 olan yurt dışı kaynaklı olgu sayısı 20 yıl içinde 1651'e ulaşmıştır. Bunların %80'i mikst olgulardan, %18'i *P.falciparum*, %2'si de diğer türlerin sebep olduğu olgulardan oluşmaktadır^{1,9}.

Yurt dışı kaynaklı olguların ülkemizdeki dağılımlarında *P.vivax*'a bağlı olguların daha çok Gana, Mozambik, Hindistan, Romanya, Ortadoğu ülkeleri, Tacikistan; *P.falciparum*'a bağlı olguların ise Gana, Kamerun, Azerbaycan, İran, Uganda, Afrika ülkeleri, Arap yarımadası, Kenya, Malavi, Nijerya, Tanzanya, Burkina Faso, Sudan ve Pakistan kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Hatay'da ise daha çok Sudan'a giden ve dönenlerde sıtma saptanmıştır. 1993 ve 1999 yılları arasında yurt dışı kaynaklı 95 *P.falciparum* olgusu görülmüştür. Bu olguların daha çok Afrika ve Uzakdoğu ülkelerinde yaşamış kişiler olduğu saptanmıştır^{9,10}.

Ülkemizde daha çok *P.vivax*'ın neden olduğu tersiyana sıtması görülmektedir. Diğer sıtma türlerinin ise daha çok yurt dışından gelen kişilerde saptandığı bildirilmiştir¹¹. İzmir Sıtma Savaş Derneğinin verilerine göre 2008 yılında İzmir'de saptanan toplam altı olgunun dördü *P.falciparum*, diğer ikisi *P.vivax* ve *P.malaria* olarak bildirilmiştir¹². 2012 yılında Mardin'de görülen ve endemik bölgelere seyahat eden kamyon şoförlerinin 219'unda yurt dışı kaynaklı sıtma saptanmıştır¹⁰.

Sudan'da *P.vivax* %5-10, *P.falciparum* %90; Pakistan'da *P.vivax* %70, *P.falciparum* %30; Nijerya'da *P.vivax* nadir, *P.falciparum* %85, *P.ovale* %5-10; Güney Afrika'da *P.ovale* %5, *P.vivax* %5, *P.falciparum* %90, *P.vivax* nadir; Mali'de *P.falciparum* %85, *P.ovale* %5-10 sıklığında görülmektedir¹. Bu çalışmadaki olguların çoğu bu bölgelere çalışma amaçlı giden kişilerden oluşmuştur. Olguların 21 kişiyle en çok Sudan'a gittiği ve gidenlerin dokuzunun *P.falciparum* pozitif, altısının *P.vivax* pozitif, altısının ise *P.vivax/P.falciparum* pozitif olduğu saptanmıştır. Pakistan'dan gelen bir kişi de *P.falciparum*, Mali'den gelen bir kişide *P.falciparum*, Afrika'dan gelen toplam dört kişi olduğu ve bunlardan birinin hem *P.vivax* hem de *P.falciparum*, üçünün ise tek başına *P.falciparum* taşıdıkları saptanmıştır. Nijerya'dan gelen iki olguda *P.falciparum*, Suriye'den gelen olguda ise *P.vivax/P.falciparum*'un birlikte pozitif olduğu tespit edilmiştir.

Hatay'da, yurt dışında çalışarak geçimini sağlayan dört kişide gözlenen *P.falciparum* sıtması daha önceki çalışmamızda belirtildiği gibi tedavi edilmiştir¹³. Bunun dışında ilimiz yurt dışına yapılan nakliyecilik açısından önemli bir yer tutmaktadır. Hastalar arasında bir aileden dokuz kişinin çalışma amaçlı Sudan'da bulundukları ve *P.falciparum* sıtmasına yakalandıkları görülmüştür. Hastaların anamnezinde genel olarak seyahat öncesi profilaktik tedavi almadıkları öğrenilmiştir. Başvuran hastaların neredeyse hepsinde ateş, titreme, terleme ve aşırı halsizlik tespit edilmiştir. Bu nedenle endemik bölgelere seyahat edecek kişilere koruyucu önlem olarak ilaç almaları, bireysel tedbirlerin yanı sıra endemik bölgelerden döndükten sonra ateşi olan kişilerde sıtma taraması yapılması gerekliliği kanıtlanmıştır. Bizim olgularımızda olduğu gibi çalışma amaçlı uzun süre endemik yerlerde bulu-

nan kişiler için koruyucu önlemlerin alınması çok önemlidir. Son yıllarda yurt dışı kaynaklı olgular, mevsimlik işçiler ve sıtma savaş programında yaşanan aksamalar nedeniyle sıtma olgularında artış yaşanmıştır.

Direkt mikroskopik inceleme sıtma tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, maliyeti düşük olmasına rağmen, deneyimli personel gerektirmektedir. Günümüzde sıtma tanısı ve tür ayırımı için moleküler yöntemlerden faydalanılmaktadır.

İlaça direncin artması, yoğun nüfus hareketleri, seyahatlerin olması sıtma açısından risk oluşturmaktadır. Endemik olan yerlere gidilmeden önce alınan kemoprofilaksi önemli bir yer tutmaktadır. Bir ülke ve bölgede sıtmayı kontrol altına almanın en etkili ve kolay yolu hastaları bularak erken tanı ve tedavisini yapmaktır. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığının 30.03.2015 tarihli verilerine göre Suriye'den gelen misafirlerde şimdiye kadar sıtma olgusu saptanmamıştır. Bu sevindirici bir sonuç olmakla birlikte, ülkeler arası gidiş ve gelişlerle birlikte yurt dışı kaynaklı olgu sayılarının yavaş da olsa arttığını ve bu nedenle ülkeler arası işbirliğinin, eğitim kontrol programlarının yanı sıra bu tür olguların saptanmasının ve bildiriminin düzenli olarak yapılmasının gerektiğini, endemik bölgelere seyahat öncesi sıtmaya yönelik kemoprofilaksinin önemli yer tuttuğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World Malaria Report 2012, WHO. Press, Geneva, Switzerland, 2012. Available from: http://www.who.int/malaria/publications/world_malariareport_2012/wmr2012_full_report.pdf.
2. Saygı G. *Plasmodium* türleri, pp:71-86. Temel Tıbbi Parazitoloji, 2002. Es-Form Ofset Sivas.
3. Özcel MA. Sıtma, pp: 79-134. In: Özcel MA, Özbel Y, Ak M (eds), Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, 2007. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları No: 22. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.
4. Delibaş SB, Akisü C, Aksoy U, et al. An imported case of mixed malaria caused by *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium ovale*. Türkiye Parazit Derg 2005; 29(2): 63-7.
5. Alver O, Heper Y, Kabaş M, et al. Yirmi iki sıtma olgusunun değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 2006; 20(2): 79-85.
6. Akdur R. Sıtmanın epidemiyolojisi. pp: 51-74. In: Özcel MA (ed), Sıtma'da. 1999, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No: 16. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir. <http://www.un.org.tr/who/bulten/turk/bul5gap.htm>.
7. Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, et al. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. Mol Biochem Parasitol 1993; 61(2): 315-20.
8. Güven T, Eser FC, Yılmaz GR, et al. Seyahat ilişkili *P.falciparum* sıtması: dört olgu. Türkiye Parazit Derg 2013; 37(3): 225-8.
9. Demirkasimoğlu M, Ülger S. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaşı Dairesi DSÖ Avrupa Bölgesinde Roll-Back Malaria için İlerlemeler ve Sorunlar, 2001. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara.
10. Topluoglu S, Aydın A, Taylan Ozkan A, Kapcak S. *P.vivax* malaria cases in Mardin province in 2012-2014. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 25-28 April 2015, Copenhagen, Denmark.
11. Özbilgin A, Topluoglu S, Es S, Islek E, Mollahaliloğlu S, Erkoç Y. Malaria in Turkey successful control and strategies for achieving elimination. Acta Trop 2011; 120(1-2): 15-23.

12. Ersan G, Ülker T, Akkoçlu G, Oğuz F, Köse Ş. *Plasmodium falciparum*'un etken olduğu yurtdışı kaynaklı bir sıtma olgusu. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2012; 18(Suppl A): A239-A40.
13. Önlen Y, Çulha G, Ocak S, Savaş L, Güllü M. Yurt dışı kökenli *Plasmodium falciparum* sıtması: dört olgu sunumu. Türkiye Parazitol Derg 2007; 31(4): 256-9.