



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Plasmodium vivax'ın uzayan inkübasyon periyodu mu? yoksa Kuzey Kıbrıs'ta sıtma hortladı mı?

Extended incubation period of *Plasmodium vivax*? Or has malaria resurfaced in Northern Cyprus?

Emrah Güler^{1,2}, Kaya Süer³

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü/Mikrobiyoloji, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs

²Yakın Doğu Üniversitesi, DESAM Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs

³Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs

Cukurova Medical Journal 2022;47(2):886-890

Abstract

Malaria is a serious infectious disease caused by *Plasmodium* parasites that still affects worldwide. The most common species in the world is *Plasmodium vivax* (*P. vivax*). Vivax malaria is characterized by hypnozooides forms that remain latent in the liver and cause relapses months or even years later. In addition, prolonged incubation periods are mentioned in *P. vivax* infection. In this study, two malaria cases who applied to our hospital with an interval of eight days and diagnosed with *P. vivax* were examined. One of our patients come to our country 7 months ago and the other 12 months ago from Pakistan and they did not go abroad again during this time. Neither had a previous history of malaria. In our country, malaria infection has been eradicated as a result of the destruction of *Anopheles* mosquitoes that transmit *Plasmodium* spp. since 1950, and no endemic malaria cases have been encountered since then. Despite this, it is thought that the increase in import malaria cases together with the changing mosquito fauna in recent years poses a risk in terms of endemic malaria cases. As a result, more accurate and precise data will be obtained by conducting up-to-date research and surveillance studies.

Keywords: Malaria, *Plasmodium vivax*, Northern Cyprus, incubation period

Öz

Sıtma, *Plasmodium* parazitlerinin neden olduğu ve halen dünyayı etkileyen ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyada en sık görülen tür *Plasmodium vivax* (*P. vivax*)'tır. Vivax sıtması, karaciğerde latent kalıp, aylar hatta yıllar sonra relapslara neden olan hipnozoit formlar ile karakterizedir. Bunun yanında, *P. vivax* enfeksiyonunda uzamış inkübasyon sürelerinden bahsedilmektedir. Bu çalışmada, sekiz gün ara ile hastanemize başvuran ve *P. vivax* tanısı alan iki sıtma olgusu incelenmiştir. Hastalarımızdan biri en son 7 ay, diğeri ise 12 ay önce ülkeleri olan Pakistan'dan ülkemize gelmiş ve bu sürede bir daha yurt dışına çıkmamışlardı. İkisinin de daha önceden sıtma öyküsü bulunmamaktaydı. Ülkemizde, 1950 yılından itibaren *Plasmodium* parazitlerini bulaştıran Anofel cinsi sivrisineklerin adadan elimine edilmesi sonucu sıtma enfeksiyonu eradike edilmiş ve o tarihten günümüze kadar geçen sürede yerli sıtma vakasına rastlanmamıştır. Buna rağmen, son yıllarda değişen sivrisinek faunası ile birlikte yurt dışı kaynaklı vakaların artmasının, yeniden yerli sıtma olgularının görülmesi açısından risk teşkil ettiği düşünülmektedir. Sonuç olarak, güncel araştırmaların ve sürveyans çalışmalarının yapılması ile daha doğru ve kesin veriler elde edilebilecektir.

Anahtar kelimeler: Sıtma, *Plasmodium vivax*, Kuzey Kıbrıs, inkübasyon süresi

GİRİŞ

Sıtma, enfekte dişi Anofel sivrisineklerin ısırması yoluyla insana bulaşan *Plasmodium* parazitlerinin neden olduğu hayatı tehdit eden bir enfeksiyon

hastalığıdır. İnsanlarda sıtmaya neden olan 5 *Plasmodium* türü (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium knowlesi*) bulunmakta ve *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) ve *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) en

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emrah Güler, Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, Kıbrıs E-mail: emrah.guler@neu.edu.tr
Geliş tarihi/Received: 22.12.2021 Kabul tarihi/Accepted: 13.03.2022

büyük tehdidi oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre 2019 yılı itibarı ile dünya nüfusunun neredeyse yarısı sıtma için risk altında sayılmaktadır. Ayrıca yine 2019 yılı içerisinde tahmini 229 milyon sıtma olgusu tespit edilmiş ve 409.000 sıtma kaynaklı ölüm görülmüştür^{1,2}.

P. vivax, dünya genelinde en fazla insan sıtmasına neden olan *Plasmodium* türüdür. Yaklaşık olarak 2.5 milyar kişi *P. vivax* sıtması için risk grubunu oluşturmaktadır. *P. vivax*, hipnozoit adı verilen karaciğer evresinin aktivasyonunu takiben nüks etme yeteneği ile karakterizedir³. Karaciğerde latent kalabilen parazitler haftalar veya aylar sonra relapslara neden olabilmektedir⁴.

Vivax sıtmasında iki ayrı inkübasyon süresi tanımlanmıştır. Birincisi sivrisineğin ısırmasından sonra ilk atak olarak ortalama 12-17 gün olarak kabul edilmektedir. Buna rağmen, 1901 ve 1902 yıllarında Hollanda'da yapılan bir araştırmada inkübasyon periyodunun 4 ay veya daha uzun sürede gelişebileceği bildirilmiştir^{5,6}. Garnham ve arkadaşlarının 1975 yılında yayımladığı araştırmalarında gelişimini tamamlamamış sporozoitlerin bir yıl veya daha uzun bir süre içerisinde reaktif olabileceği ve buna bağlı olarak inkübasyon periyodunun uzayabileceği vurgulanmıştır⁷. İkinci inkübasyon periyodu ise karaciğerde latent kalan parazitlerin relapsları (geç enfeksiyon) olarak ifade edilmektedir⁵.

Son yıllarda *P. vivax*, sıtmanın görülmeye başladığı bölgelerde ortaya çıkmaya başlamıştır. Ayrıca, *P. falciparum* enfeksiyonlarında azalmanın görülmesinin ardından, özellikle endemik bölgelerde yaşayan çocuklarda *P. vivax* insidansında artış gözlenmektedir. Normalde *P. falciparum* enfeksiyonu ile ilişkili bazı klinik komplikasyonlar artık *P. vivax* sıtmasında da rapor edilmektedir. Bu komplikasyonların başında anemi, pıhtılaşma bozuklukları, sarılık ve akut solunum sıkıntısı sendromu gelmekte, hatta porfiri, rabdomiyoliz, dalak yırtılması ve serebral sıtma da görülebilmektedir. Vivax sıtmasının diğer önemli sağlık sorunları ise hamilelik sırasında spontan düşüklere, prematüre ve düşük kilolu yeni doğanlara neden olmasıdır. Bu özelliklerinde dolayı artık "iyi huylu parazit" terimi *P. vivax* için kullanılmamalıdır⁸.

Çalışmamızda sunulan olgularımız *P. vivax* tanısı almış ve daha önce hiç sıtma öyküsü bulunmayan olgulardır. Ayrıca araştırmamızda uzun yıllardır ülkemizde görülmeyen endemik sıtma enfeksiyonunun yeniden görülme riskinin tartışılması amaçlanmıştır. Her iki

hastaya, tıbbi bilgilerinin ve kanlarının bilimsel araştırmalarda kullanılabilmesi konusunda aydınlatılmış yazılı onam formları imzalatılmıştır. Ayrıca çalışmamız için, Yakın Doğu Üniversitesi (YDÜ) Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.01.2022 tarihinde düzenlenen toplantısında YDÜ/2022/99-1487 proje numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

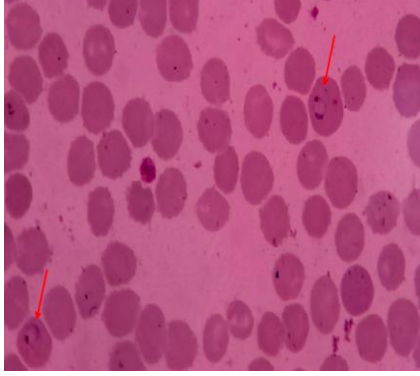
OLGU 1

Pakistan uyruklu 28 yaşında erkek hasta 29 Eylül 2021 tarihinde ateş (38.5°C), titreme, halsizlik ve kas/eklem ağrıları ile hastanemizin acil servisine başvurmuştu. Fizik muayenesinde hepatosplenomegali tespit edilen hastanın genel durumu orta, şuuru açık, oryante ve koopere idi. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı tarafında görülen hastanın dokuz gündür periyodik ateş yaşadığı ve üçüncü atakta hastaneye başvurduğu alınan anamnezde anlaşılmıştır. Hastanın en son 1 yıl (12 ay) önce ülkesi olan Pakistan'a gittiği ve bu süre içerisinde herhangi bir ateşli hastalık geçirmediği öğrenildi. Bunun yanında, daha önce hiç sıtma enfeksiyonu geçirmediğini ifade etti.

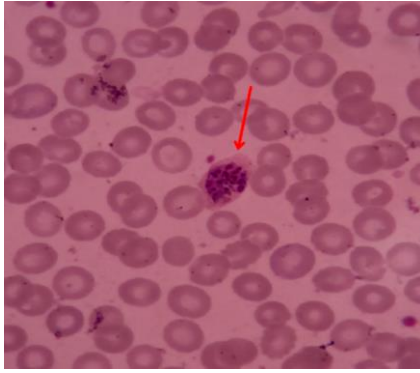
Laboratuvar bulgularında LDH, ALT ve AST yüksek (sırasıyla 396 U/L, 178 U/L ve 107 U/L) bulunmuştu. Bunun yanında, kan sayımında WBC, HGB ve RBC normal iken, trombosit miktarı düşüktü (90.000/uL). C-reaktif protein (CRP) ise 7.48 mg/dL idi. Elde edilen veriler ışığında hastanın sıtma olabileceği düşünülerek, *Plasmodium* kalın damla ve ince yayma Giemsa boyalı mikroskopileri ile sıtma hızlı antijen testi (OnSite Malaria Pf/Pv Ag Rapid Test, USA) uygulanmıştır. İncelenen kan yaymalarında *Plasmodium* ile uyumlu eritrosit içi taşlı yürek (trofozoit) (Resim 1) ve şizont (Resim 2) formları tespit edildi. Ayrıca yapılan sıtma hızlı antijen testi de *P. vivax* açısından pozitif.

P. vivax tanısı alan hastaya Artemeter/Lumefantrin (AL) (40/480 mg) ilk gün sekiz saat ara ile birer tablet, 2. ve 3. günler ise birer tablet (toplam 3 gün 4 tablet) olacak şekilde tedavi başlandı. Ayrıca karaciğer hipnozoitlerine etkili olması amacı ile tedaviye ek olarak 15 mg/kg dozunda 14 gün boyunca Primakin önerildi. Primakin, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan kişilerde hemolitik anemiye neden olabileceğinden dolayı, tedaviye başlamadan önce hastanın kantitatif G6PD testinin normal sınırlar içinde olduğu teyit edilmiştir. Hastamız yatıştan sonra 4. günde taburcu edildi ve 15. gün

kontrole geldi. Yapılan kontroller sonucunda hastanın şikayetlerinin kaybolduğu ve laboratuvar tetkiklerinin normal sınırlarda olduğu tespit edildi.



Resim 1: Olgu 1'e ait *P. vivax* trofozoitleri



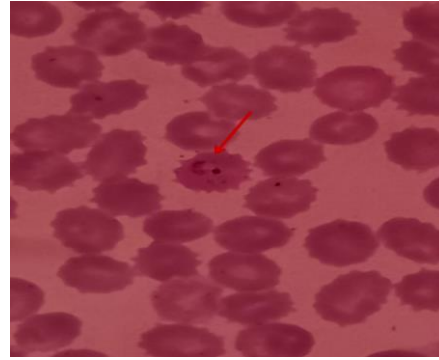
Resim 2: Olgu 1'e ait *P. vivax* şizontu

OLGU 2

Yirmi üç yaşında Pakistan vatandaşı olan erkek hasta 08 Ekim 2021 tarihinde yüksek ateş (39°C), titreme, halsizlik, özellikle bel ağrısı olmak üzere kas/eklem ağrıları, baş ağrısı, karın ağrısı ve ishal şikayetleri ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Sekiz gün önce ilk kez ateş nöbeti geçiren hastanın, bu süre içerisinde üç günde bir bol terlemeyle düşen ateş nöbetleri yaşadığı anamnezinden anlaşıldı. Hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali tespit edilmiş ve genel durumu orta, suur açık, oryante ve koopere idi. Anamnezinde hastanın 7 ay önce 1 hafta süreyle ülkesine gittiği, geri geldikten sonra ise yurtdışına çıkmadığı ve daha önce sıtma öyküsünün bulunmadığı öğrenildi.

Yapılan laboratuvar analizleri sonucunda üre ve kreatinin normal iken, ALT ve AST'nin hafif yüksek (sırasıyla 58 U/L ve 42 U/L) olduğu görüldü. Bunun yanında, CRP yüksekliği (5.75 mg/dL) de mevcuttu. Kan sayımı değerlerinde ise lökosit normal, eritrosit ve hemoglobin değerleri yüksek (sırasıyla $5.35 \times 10^6/\text{uL}$, 15.4 g/dL), trombositler düşüktü ($76.000/\text{uL}$). Yapılan diğer analizler sonucunda hastanın kanından hazırlanan Giemsa boyalı kalın damla ve ince yaymaların her ikisinde de *Plasmodium* parazitlerine ait taşı yüzük formları (Resim 3) tespit edildi. Ayrıca sıtma hızlı antijen testinde (OnSite Malaria Pf/Pv Ag Rapid Test, USA) *P. vivax* pozitifliği görüldü.

Tedavi protokolü ilk olguda olduğu gibi planlanmış ve ikinci günden itibaren semptomlar ve kan değerleri normalleşmeye başlamıştı. Hastanın 15. gündeki kontrollerinde şikayetlerinin kaybolduğu ve laboratuvar tetkiklerinin normal sınırlarda olduğu tespit edildi.



Resim 3: Olgu 2'ye ait *P. vivax* taşı yüzük formu

TARTIŞMA

Dünyada *Plasmodium* türleri arasında ölümlerle sonuçlanan olguların çoğundan *P. falciparum* sorumlu tutulmaktadır. Tür dağılımına bakıldığı zaman ise *P. vivax*'ın en sık insan sıtmasına neden olan tür olduğu bildirilmektedir. *P. vivax* enfeksiyonunda hepatositlerdeki hipnozoit formların bulunmasından dolayı kemoprofilaksi ve tedavide yaygın kullanılan anti-malaryal ilaçlara ek olarak primakin önerilmektedir. Primakin, *P. vivax* ve *P. ovale* hipnozoitlerine karşı etkili olup 1950 yılından itibaren relapsların önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır⁹. Çalışmamızda sunulan her iki olgunun tedavisi Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention/CDC) tedavi

rehberine göre düzenlenmiş¹⁰ ve tedavide başarı sağlanmıştır. Hastalarımızın tedavisine başlamadan önce yine CDC tedavi rehberinde önerilen şekilde G6PD testleri yapılmış ve normal sonuçların alınmasıyla tedaviye başlanmıştır.

P. vivax sıtmasında sivrisinek ısırtığı ile sporozoitlere maruz kalınmasının ardından gelişecek olan birinci atağın inkübasyon süresi 14±3 gün olarak tanımlanmıştır². Bunun aksine bazı çalışmalarda beklenmeyen uzamış inkübasyon süresinden bahsedilmektedir. Brasil ve ark.'nın çalışmasında toplamda 80 sıtma hastası ele alınmıştır. Bu hastaların 49'u (%63) *P. vivax* tanısı alan hastalardı. *P. vivax* tanısı alan hastaların ise 7 (%14) tanesinde 3-12 ay arasında değişebilen uzamış inkübasyon süresi tarif edilmektedir⁴.

Kıbrıs adasında sıtmanın tarihçesi uzun ve trajik olmuştur. Eski yıllarda sıtmanın neden olduğu önemli can kayıpları yaşanırken, 1878 yılında Kıbrıs adası İngiliz sömürgesine girdiği zaman sıtmaya karşı çeşitli önlemler alınmıştır. Bu dönemde, üst düzey İngiliz subay ve askerler ile yerli halka kinin ilacı dağıtılarak önlem alınmaya çalışılmıştır. İlk aşamada alınan önlemlerin yeterli olmadığı 1912-1921 yılları arasında Kıbrıs adasında toplam 47.372 sıtma vakası görülmesinden anlayabiliriz¹¹⁻¹³. Sonrasında, 1946-1950 yılları arasında yürütülen 'Malaria Eradikasyon Projesi' kapsamında sıtma vakalarının tedavi edilmesinin yanında, tonlarca insektisit kullanılarak adanın büyük bölümü ilaçlanmış ve tüm bataklık alanlara su emici özellikleri ile bilinen okalipütüs ağaçları ekilerek sivrisineklerin yaşam alanları yok edilmiştir. Proje sonrasında adada sıtma hastalığına vektörlük yapan Anofel türü sivrisinekler tamamen elimine edilmiş ve 1950 yılından günümüze kadar Kıbrıs'ta yerli sıtma vakasına rastlanmamıştır. Günümüzde, sıtmanın endemik olarak görüldüğü ülkelerden Kıbrıs'a gelen yabancı uyruklu kişilerde sıtma enfeksiyonu görülmekte ve son yıllarda vaka sayılarındaki artışa dikkat çekilmektedir. Hastalardan sıklıkla *P. falciparum* izole edilmekte, *P. vivax* sıtmasına ise az sayıda rastlanmaktadır^{11,14}. Bunu yanında, 2009 yılında Güney Kıbrıs'ta yapılan bir sivrisinek fauna çalışmasında *Plasmodium* parazitlerine vektörlük yapan Anofel türü sivrisineklerin adada yeniden görülmeye başladığı ispatlanmıştır¹⁵. Dolayısıyla artan yurt dışı kaynaklı vakalar ve vektörün varlığı göz önüne alındığı zaman önümüzdeki yıllarda yerli sıtma vakalarının yeniden Kıbrıs adasında görülme riskinin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ele aldığımız sıtma olgularından bir tanesinin 12,

diğerin ise 7 ay süreyle Kuzey Kıbrıs'ta bulunmaları ve herhangi bir sebeple ada dışına çıkmamış olmaları yerel bulaşı akla getirmektedir. Ayrıca bu iki vakanın kısa bir süre içerisinde arka arkaya (29.09.2021 ve 08.10.2021) tespit edilmesi yerel bulaşın göz ardı edilmemesi gerektiğini destekler niteliktedir.

Pakistan, yılda yaklaşık 1 milyon vaka ile dünyada sıtma ile mücadelede başı çeken ülkeler arasındadır. Hindistan, Pakistan ve Etiyopya gibi birkaç ülke küresel sıtma vakaları yükünün %80'den fazlasını taşımaktadır. Karim ve ark.'nın Pakistan'da yaptıkları bir çalışmada sıtma vakalarının %68'inde *P. vivax* tespit edilmiştir^{16,17}. DSÖ'ne göre, Pakistan'daki sıtma vakalarının %84'ü *P. vivax*, %14.9'u *P. falciparum* ve %1.1'i ise miks (*P. vivax* ve *P. falciparum* ile) vakalardan oluşmaktadır¹⁸. İki olgumuzun da Pakistan uyruklu olması ve her ikisinde de Pakistan'da sık görülen *P. vivax* türünün tespit edilmesi uzamış inkübasyon süresinin varlığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, Kuzey Kıbrıs'ta son yıllarda artan yurt dışı kaynaklı sıtma vakaları ve değişen sivrisinek faunası göz önüne alındığı zaman yerli bulaş riskinin göz ardı edilmemesi gerektiği açıktır. Bunun yanında, *P. vivax* vakalarında uzamış inkübasyon periyodunda görülebilmektedir. Güncel sivrisinek faunasının belirlenmesi için araştırmaların yapılması ve aktif surveyans çalışmalarının devreye sokulması ile Kuzey Kıbrıs bölgesindeki sıtma enfeksiyonları hakkında daha fazla ve kesin bilgilere ulaşabileceğimiz kanısındayız.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: EG, KS; Veri toplama: EG, KS; Veri analizi ve yorumlama: EG, KS; Yazı taslağı: KS; İçeriğin eleştirel incelenmesi: EG, KS; Son onay ve sorumluluk: EG, KS; Teknik ve malzeme desteği: EG; Süpervizyon: EG, KS; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için, Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.01.2022 tarihinde düzenlenen toplantısında YDÜ/2022/99-1487 proje numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Olgulardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : EG, KS; Data acquisition: EG, KS; Data analysis and interpretation: EG, KS; Drafting manuscript: KS; Critical revision of manuscript: EG, KS; Final approval and accountability: EG, KS; Technical or material support: EG; Supervision: EG, KS; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained for this study with the project number NEU/2022/99-1487 at the meeting held on 27.01.2022 by the Near East University Scientific Research Ethics Committee. Cases provided informed consent.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Malaria. https://www.who.int/health-topics/malaria#tab=tab_1. (accessed February 2022).
2. Özkeklikçi A, Avcıoğlu F. Gaziantep'te 2005-2015 yılları arasında sıtma epidemiyolojisi. *Türkiye Parazitol Derg.* 2019;43:102-5.
3. Taylor AR, Watson JA, Chu CS, Puaprasert K, Duanguppama J, Day NPJ et al. Resolving the cause of recurrent *Plasmodium vivax* malaria probabilistically. *Nat Commun.* 2019;10:5595.
4. White MT, Shirreff G, Karl S, Ghani AC, Mueller I. Variation in relapse frequency and the transmission potential of *Plasmodium vivax* malaria. *Proc Biol Sci.* 2016;283:20160048.
5. Hatipoğlu M, Ülçay A, Turhan V, Karagöz E, Erdem H, Acar A ve ark. Dış kaynaklı iki relaps *Plasmodium vivax* olgusu ve profilakside primakin. *Türkiye Parazitol Derg.* 2014;38:120-3.
6. Brasil P, de Pina Costa A, Pedro RS, da Silveira Bressan C, da Silva S, Tauil PL et al. Unexpectedly long incubation period of *Plasmodium vivax* malaria, in the absence of chemoprophylaxis, in patients diagnosed outside the transmission area in Brazil. *Malar J.* 2011;10:122.
7. Garnham PCC, Bray RS, Bruce-Chwatt LJ, Draper CC, Killick-Kendrick R, Sergiev PG et al. A strain of *Plasmodium vivax* characterized by prolonged incubation: morphological and biological characteristics. *Bull World Health Organ.* 1975;52:21-32.
8. Bourgard C, Albrecht L, Kayano ACAV, Sunnerhagen P, Costa FTM. *Plasmodium vivax* biology: Insights provided by genomics, transcriptomics and proteomics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:34.
9. Sümer Ş, Aktuğ Demir N, Ural O, Çimen G, Yalçınkaya E. Relaps ile izlenen bir sıtma olgusu. *Türkiye Parazitol Derg.* 2018;42:161-3.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians (United States)*. Atlanta, CDC, 2020.
11. Shelly H, Aziz M. Anopheles eradication in Cyprus. *Br Med J.* 1949;4608:767-8.
12. An A. *Values grown by Cyprus (1782-1899)*, Ankara, 2002;416-20.
13. An A. *The first Turkish Cypriots in the field of medicine*. Cyprus Turkish Medical Association Publication, Işık Bookstore, 2014.
14. Güler E, Özbilgin A, Çavuş İ, Şanlıdağ T, Süer K. Kuzey Kıbrıs'ta 2016-2019 yılları arasındaki import sıtma olgularının değerlendirilmesi: İlk veriler. *Türkiye Parazitol Derg.* 2020;44:126-31.
15. Violaris M, Vasquez MI, Samanidou A, Margaret CW, Andreas H. The mosquito fauna of the Republic of Cyprus: A revised list. *J Am Mosq Control Assoc.* 2009;25:199-202.
16. Karim AM, Yasir M, Ali T, Malik SK, Ullah I, Qureshi NA et al. Prevalence of clinical malaria and household characteristics of patients in tribal districts of Pakistan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:e0009371.
17. Battle KE, Baird JK. The global burden of *Plasmodium vivax* malaria is obscure and insidious. *PLoS Med.* 2021;18:e1003799.
18. World Health Organization. *World Malaria Report 2018*. Geneva, WHO, 2018..