

PLASMODIUM FALCIPARUM VE PLASMODIUM VIVAX MİKS ENFEKSİYONUNUN OLDUĞU DÖRT İMPORTE OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Four imported case reports and review of the literature with Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax mixed infection.

Dr Nagehan Didem SARI, Dr Gülhan EREN, Dr Gülşen YÖRÜK, Doç Dr Ayşe İNCİ

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 raporunda dünya çapında 216 milyon sıtma olgusu tespit edildiği ve 445 000/yıl ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir

Tropik ve subtropik ülkelerde endemik olarak görülürken, eradikasyon programlarının başarılı şekilde yürütüldüğü Türkiye gibi ülkelerde dış kaynaklı vakalar olarak görülmeye devam etmesi nedeniyle önemini korumaktadır.

Kliniğimize ön planda ateş yakınmasıyla başvurmuş, farklı klinik bulguları olan, tetkik esnasında P. falciparum/ P.vivax miks enfeksiyonu tespit edilen 4 olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler : P. Falciparum, P.vivax, miks enfeksiyon, sıtma, malaria, tropikal enfeksiyon

ABSTRACT

In the 2017 report of the World Health Organization (WHO), 216 million malaria cases were detected worldwide and 445 000 deaths per year were reported.

While the tropical and subtropical log is seen as endemic, it remains important as an outlook continues to be seen as cases like Turkey, where eradication programs have been successfully implemented.

*Four cases who applied to our clinic with fever in the foreground, who had different clinical findings and who were found to have *P. falciparum* / *P.vivax* mixed infection were presented.*

Keywords: *P. Falciparum, P.vivax, mixed infection, malaria, malaria, tropical infection*

GİRİŞ

Sıtma, HIV ve tüberküloz gibi ülkemizde enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindendir. Sıtmanın etkeni olan Plasmodiumlar anofel cinsi sivrisineklerle insana bulaşır. İnsanda enfeksiyon yapan beş tipi vardır. Bunlar Plasmodium faciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malaria, Plasmodium knowlesi'dir. Tropik ve subtropik ülkelerde endemik olarak görülürken, eradikasyon programlarının başarılı şekilde yürütüldüğü Türkiye gibi ülkelerde dış kaynaklı vakalar olarak görülmeye devam etmesi nedeniyle önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 raporunda dünya çapında 216 milyon sıtma olgusu tespit edildiği ve 445 000/yıl ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir. Gerçekleşen ölümlerin %90'ından Plasmodium faciparum sorumludur. P. falciparum Sahra altı Afrika'da sık görülen tür iken, P. vivax dünyanın diğer bölgelerinde baskın tip-tir. Yerel kaynaklı sıtma 2011 yılından beri tespit edil-memiş olup Eylül 2018'de yayınlanan Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığına göre 2017 yılında 214 dış kaynaklı sıtma olgusu bildirilmiştir.(1-4)

Doğru tanı konulması ve etkili tedavi uygulanması sıtma eradikasyon programlarının bel kemiğini oluşturur. Kaynakları kısıtlı olan ülkelerde mikroskopi tanıda halen altın standart olarak kabul edil-mekle birlikte, tür ayırımında yetersiz kalabilmektedir. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde özellikle P.falciparum ve P.vivax birlikte olduğu miks enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. P. falciparum enfeksiyonunda periferik kandaki parazit yoğunluğu diğer plasmodium türlerinininkinden fazla olduğundan P. falciparum dışı türlerle birlikte olan miks enfeksiyonlarda diğer türler gözden kaçabilmektedir (5-7). Özellikle P. ovale ve P. Vivax'ın hipnozoit formlarının da bulunması, tedavi esnasında pirimakin kullanılmadığı taktirde relapslar gelişebilmesi nedeniyle etkenin tanınması özellikler sıtmanın endemik olduğu

bölgelerde tedavi seçiminde anahtar rol oynamaktadır. Tek ya da miks enfeksiyon açısından doğru ve kesin tanı konularak uygun tedavinin verilmesi sağlanmalıdır. Özellikle endemik bölgelerde hızlı antijen testlerinin de tanıyı desteklemek için kullanılması önerilmektedir.

Bakanlığımızca bildirilen importe vakaların %75'i P. falciparum olmakla birlikte nadiren P.vivax'ın da eşlik ettiği miks olgularda gözlenmektedir(3)

Kliniğimize ön planda ateş yakınmasıyla başvurmuş, farklı klinik bulguları olan, tetkik esnasında P. falciparum/ P.vivax miks enfeksiyonu tespit edilen olgular sunulmuştur. Hastaların seyahat anamnezleri ve laboratuvar sonuçları Tablo -1'de paylaşılmıştır.

OLGU: 1

Temmuz 2014'da, 26 yaşında erkek hasta, üşüme ve titremeye yükselen ateş, bulantı ve şiddetli kas ağrılarının üç gündür sürmesi nedeniyle acil servise başvurdu. Anamnezinden işçi olarak beş yıldır aralıklarla Gine'ye seyahat ettiği ve son üç aydır Gine'de yaşadığı ve sıtma açısından kemoprofilaksi almadığı öğrenildi. Gelmeden 10 gün önce sıtma tanısıyla beş gün süreyle tedavi aldığı ancak şikayetlerinin 15 gün önce tekrarladığı anlaşıldı. Fizik muayenede konjonktivaları soluk, skleraları subikterik ve traubesi kapalı olması dışında normaldi. Ateşi 38,8 C, Kalp Tepe Atımı (KTA):115/dk, Tansiyon arteriyel(TA): 120/85 mmHg, rutin laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı:2630/mm³, hemoglobin 10,4 gr/dL, trombosit: 48 000/mm³, ALT:81 IU/ml, total bilirubin 2,67 mg/dL dışında patolojik bulgu yoktu. Periferik yaymada taşlı yüzük ve farklı evrelerde eritrositler görüldü. Hızlı antijen testiyle miks sıtma tanısı konularak tedavisi Artemeter/lumefantrin + primakin olarak düzenlendi. Hasta 5 gün yatırılarak tedavi edildi. Klinik ve laboratuvar iyileşmesi görüldü. Primakin

1x30 mgPO/gün tedavisinin 14 güne tamamlaması önerisiyle taburcu edildi. Hasta haftalık hemogram kontrolüyle bir ay süreyle takip edildi.

OLGU:2

Haziran 2016'da Kongo vatandaşı 59 yaşında erkek hasta, üşüme, titreme ve halsizlik yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Öyküsünden 10 yıldır Türkiye'de yaşadığı, bir ay kadar önce ülkesini ziyaret ettiği ve bir hafta önce döndüğü ve seyahat esnasında sıtma açısından kemoprofilaksi almadığı öğrenildi. Ülkesinde de benzer yakınmalarla hastaneye başvurmuş, dört gün süreyle klorokin tedavisi aldıktan sonra taburcu edilmişti. Fizik muayenesinde ateşi 39,3°C, KTA: 133/dk, ritmik ve dolgun, TA :120/80 mm Hg, konjunktivaları soluk ve skleraları subikterik, diğer sistemik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 13 mg/dL, lökosit sayısı; 3 690 /mm³, trombosit sayısı; 37 000/ mm³ olarak tespit edildi. Biyokimyasal incelemede AST:80 U/L ALT: 53 U/L idi. İdrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Kan yayması ve hızlı antijen test sonuçlarına göre P.vivax ve P.falsiparum koenfeksiyonu düşünüldü ve tedavide artemater/lumefantrin + primakin uygulandı. Yatışının ikinci gün ateşi düştü. Altıncı gününde hasta primakin 1x30 mg PO/gün tedavisini 14 güne tamamlaması önerisiyle taburcu edildi. Haftalık hemogram kontrolüyle bir ay süreyle takip edildi.

OLGU: 3

Aralık 2016'da 42 yaşında Tokat'lı erkek hasta, bir gün önce başlayan ateş, üşüme -titreme, sarılık yakınmasıyla acil servise başvurdu. Başvuru esnasında ateşi 39,4 C° KTA:95/ dk, ritmik, traube alanı kapalı idi. Lökosit sayısı: 6350/mm³, hemoglobin 14,7 gr/dl, trombosit: 14 000/mm³,

AST:105 IU/ml, ALT:150 IU/ml, total bilirubin 6,24 mg/dL, direkt bilirubin 3,2mg/dL , INR:1,5 idi. Hastanın ikamet ettiği yer nedeniyle ilk planda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi(KKKA)düşünümlere yatırıldı. Ancak hastanın inşaat işçisi olarak dört yıldır aralıklarla Liberya'ya gittiği, seyahatleri esnasında profilaksi almadığı ve üç kez sıtma için artemeter/ lumefantrin kullandığı öğrenildi. Periferik yaymada eritrositler içinde taşlı yüzük hücreleri ve farklı evrede eritrositler görüldü. Artemeter/ lumefantrin+pirimakin tedavisi sonrasında ateşi 2.gün normale gelen hasta pirimakin 1x30 mg PO/gün tedavisini 14 güne tamamlama önerisiyle, haftalık hemogram kontrolüyle poliklinikten takip edilmek üzere taburcu edildi.

OLGU:4

Mayıs 2017'de, 42 yaşında erkek hasta, bir haftadır yüksek ateş, bulantı ve kusma şikayetleriyle acil servise başvurdu. Çalışmak için altı ay Liberya'da kaldığı, bu sürede üç ay arayla iki defa sıtma tedavisi aldığı ancak ilaçlarının adını bilmediği ve bir ay önce Türkiye'ye döndüğü öğrenildi. .Fizik muayenesinde ateş 38,2 C°, KTA: 110/dk, TA: 90/50 mmHg, konjunktivaları soluk, skleraları subikterik, batını hassas, hepatosplenomegali mevcuttu. Acil serviste yapılan rutin laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 19250/mm³, Hemoglobin: 11,4 mg/dL, trombosit sayısı 15 000 / mm³, AST:65 U/L, ALT: 123 U/L idi. Hastaya ön planda kolesistit ön tanısıyla acil hekimi tarafından batın USG istenmiş ve safra kesesinin hidropik, kese çapının 40 mm, cidarının hafif hiperekojen ve 3mm kalınlığında olduğu, lümen içerisinde 4 cm'lik çamur görünümü ve dalağın 150 mm olduğu raporlandı. Akut kolesistit ön tanısıyla ampisilin-sulbaktam 4x2gr IV/gün tedavisi başlandı. Fakat hastada bu tedavi altında iken siklik ateş fark edildi ve periferik yayması yapıldı. Yaymada eritrositler içinde taşlı yüzük

hücreleri ve farklı evrede eritrositler görüldü. Antibiyotik tedavisinin 3. gününde tedavisine artemater /lumefantrin + pirimakin eklendi. Hasta yatışının 14. gününde şifa ile taburcu edildi, 3 ay sonra da kolesistektomi operasyonu geçirdi.

TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık %40'ının sıtma açısından risk altında olduğu, 2000-2015 tarihleri arasında dünya genelindeki sıtma insidansının % 41 azaldığı ve ölüm oranının % 50 düştüğü bildirilmektedir(1).

Dişi anofelin sokmasıyla bulaşan sıtmada minimum inkübasyon süresi altı gündür. P. falciparum sıtmasında çoğu hastada enfeksiyon bulaştıktan sonra ilk bir ayın içinde bulgu vermektedir. Nadirde olsa sıtma semptomlarının ortaya çıkması altı ayı bulabilmektedir (8). Hastalarımızın hepsi son bir ay içinde endemik bölgelerden gelmiş ve son bir haftadır ateş yakınması olan kişilerdi.

Olgularımızdan yalnızca biri yabancı uyruklu, diğer üçü iş nedeniyle Afrika'da bulunan vatandaşlarımızdandı. Sıtma her iki cinste de görülmesine rağmen hastalarımızın hepsi erkekti. Bu durum erkek cinsiyette, seyahat ve iş gücü hareketliliğinin daha fazla görülmesiyle açıklanabilir.

Sıtmanın endemik olarak görüldüğü bölgelere seyahat edecek kişilere uygulanan kemoprofilaksi, mortalite ve morbiditeyi azaltır (9). Sıtmada kemoprofilaksisinin yeterliliği ilaç direncine bağlı olarak değişmektedir. Kişilerin kemoprofilaksinin önemi ve süresi hakkında aydınlatılması gerekir. Hastalarımız seyahat öncesi dönemde kemoprofilaksi açısından bilgilendirilmiş olmalarına rağmen daha önceki seyahatlerinde kullanmış olduklarından son seyahatlerinde kullanmayı gereksiz bularak hiç biri kemoprofilaksi kullanmamıştı.

Sıtmanın ilk semptomları non spesifik olup pek çok sistemik viral hastalığın semptomlarına benzemektedir. Baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, abdominal rahatsızlık, kas ve eklem ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla karşımıza çıkmakta ateş, üşüme, titreme, terleme, iştahsızlık, kusma ve giderek artan halsizlik ile devam etmektedir. P.falciparum sıtmasında hastaların çoğunda düzensiz intermittan ateş paterni bazen de devamlı ateş gözlenmektedir. Olgularımızın sadece birinde sıklık sıtma ateşi tespit edilmişti. Diğer üçünün ateşi belirli bir tabloya uymuyordu. Bu durum olguların sıtma immünitelerinin yetersizliğine veya birden fazla parazitle enfekte olmalarına bağlanabilir. Sıtmanın ilk ataklarında ve miks enfeksiyonlarda bu durumun görülebileceği bildirilmiştir(8).

Olgularımızın ikisinde sıtma için tipik anamnez ve klinik bulgu varken, bir olgumuz akut kolesistit diğeri de KKKA ön tanısıyla interne edilmişti. Olguların anamnezleri derinleştirildiğinde seyahat bilgilerine ulaşılmış, periferik yayma ve kalın damla preparatları yapılarak ve Halk Sağlığı Sıtma Savaş birimi tarafından hızlı antijen testide uygulanarak tanı konulmuştur.

Kısıtlı kaynakları olan ülkelerde sıtmanın tanısında mikroskopi altın standart olarak tanımlanmaktadır. Ancak tanının doğruluğu paraziteminin yoğunluğu ve preparatı inceleyen kişinin tecrübesiyle doğrudan ilişkilidir. Genellikle mikroskopta tek tür tanımlandığında diğer türler morfolojik varyasyonları nedeniyle gözden kaçırılmaktadır. Bu nedenle direkt mikroskopi yanında hızlı antijen testleri de uygulanmalıdır (5,6). Takip etmiş olduğumuz olgulardan yapılan kalın damla ve periferik yaymada rastlanan plasmodium türleri; içinde birden fazla plasmodium içeren eritrositlerin bulunması, enfekte eritrosit formlarının normal boylarda olması, eritrosit içi parazitlerin eritrositin 1/6'sını kaplayacak şekilde küçük olması ve eritrosit içinde birden

fazla sayıda bulunması nedeni ile P.falciparum ve bazı eritrositlerin normal boyutlardan daha büyük olması, parazitlerin eritrositin 1/3'ünü kaplayacak kadar büyük olması nedeni ile P.vivax olarak değerlendirilmiştir(10,11). Hazırlanan preparatlar deneyimli Halk Sağlığı ekiplerince de incelenmiş ve hızlı antijen testi uygulanarak tanıları doğrulanmıştır. Kan örneklerinde üretici firmanın talimatına göre OptiMAL hızlı test (DiaMed OptiMAL, Cressier, Switzerland) çalışılarak P.falciparum- P.vivax miks enfeksiyonu olarak doğrulandı. Tanı testlerinde moleküler testlerde doğrulama maksatlı kullanılmakla birlikte bu hastalara uygulanmamıştır (12).

DSÖ malarya kılavuzunda ağır/ciddi malarya tanımlamasında kriterler; bilinç bulanıklığı veya koma, yardımsız ayağa kalkamama, 24 saatte ikiden fazla konvülsiyon geçirme, asidoz, hipoglisemi (kan şekerinin <40mg/dl,) ciddi malaryal anemi (Hemoglobin <7 mg/dL), renal yetmezlik, hiperbilirubinemi (Total bilirubin >3mg/dL), pulmoner ödem, anormal spontan kanama, şok ve hiperparazitemi bulgularının olması olarak bildirilmiştir. Olgularımızın hepsinde derin trombositopeni mevcuttu, ancak ağır sıtma kriterlerinde trombositopeni ölümle ilişkili bulunmadığından kriterler içine alınmamıştır (11-13).

Sıtma nöbetleri sırasında eritrositlerin parçalanmasıyla anemi, parçalanmış eritrositlerden serbest kalan pigmentlerin kanda artmasıyla sarılık, bunların retiküloendotelial sistemde depolanmasıyla hepatosplenomegali gelişir. Hastalarımızda belirgin anemi olmamakla birlikte üçünde total bilirubin >3 mg/dl idi. P.falciparum'a bağlı enfeksiyonlarda, hem olgun hem de genç eritrositleri enfekte edebilmesi nedeniyle hızlı ve ağır bir klinik tabloya neden olduğu bilinmektedir. Paraziteminin yoğunluğu mortalite ile doğrudan ilişkili olup, miks enfeksiyonlar tanıyı karıştırdığı gibi, hastalığın şiddetini ve mortalitesini de etkiler.

Eş zamanlı P.falciparum ve P.vivax'ın tek konakta bir araya gelmesi tür içi inhibisyonla parazitemiyi azaltarak klinik tabloyu etkilemektedir (12). Bu tip enfeksiyonlarda ortaya çıkan tablo hangi türün önce konağa yerleştiği ile ilgili olduğu bulunmuştur. P.vivax'ın P.falciparum'a olan süper- enfeksiyonu P.falciparum parazitemisini artırarak tabloyu ağırlaştırırken, tersi olarak P.falciparum'un P.vivax'a süper enfeksiyonu P.falciparum parazitemisini azaltarak ağır sıtma tablosu gelişimini önlemektedir (14)

Literatürü incelediğimizde miks enfeksiyonların klinik ve laboratuvar bulgularının ağırlığı yönünden farklı sonuçlar görülmektedir. Genton B ve ark. (15) çalışmalarında miks enfeksiyonlarda P.vivax parazitemisinin P.falciparuma göre daha baskın olduğunu ancak anemi tablosunun daha hafif seyrettiğini ağır sıtma vakalarının oranının her iki türde aynı olduğunu ancak miks enfeksiyonda ağır vaka oranının daha düşük olduğunu bildirirken, Tjitra E ve ark. ise miks enfeksiyonlarda yoğun bakım ihtiyacı ve ağır klinik tabloların daha belirgin olduğunu bildirmiştir(14,16). Olgularımızda hiperbilirubinemi haricinde ağır klinik tablo görülmemiş, yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır.

Miks enfeksiyonların insidansları, tek tek olanlardan daha azdır ve yağışlı mevsimlerde kurak mevsimlerdekinden fazladır. Mevsimsel değişiklikler farklı sinek türlerinin yağışlı mevsimlerde daha fazla olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Anofel populasyonunun fazla olduğu endemik bölgelerde, bireysel türlerin nispeten yüksek prevalansları görülür. Çünkü miks enfeksiyonlar bir seferde farklı plasmodium türlerinin aynı anda inokulasyonu veya tek bir konakta farklı zamanlarda plasmodium türlerinin inokulasyonu ile gerçekleşir. Eş zamanlı inokulasyon nadiren gerçekleşir(9).

Miks enfeksiyonun etiolojisinde vektörün her iki cinsle de enfekte olduğunu gösteren yayınlar

olduğu gibi, konağın farklı vektörlerle enfekte edildiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (13,17). Yapılan çalışmaların çoğu Afrika ve Hindistan kaynaklı olup, prospektif çok merkezli çalışmalardır. Yerli Literatür incelediğimizde *P. falciparum* ve *P.vivax* miks olgu 1996'da bir tane, 2008'de bir tane olgu bazında bildirim mevcuttur(18,19). Olgu serimiz Türkiye'den bildirilmiş en geniş seridir.

Sıtmanın tiplendirilmesi; uygulanacak tedaviyi de etkilemektedir ve tedavi tercihlerinde ilaç direnci göz önüne alınmalıdır. Eğer miks tip sıtma, tek etkenli *P.vivax* enfeksiyonu olarak tanınarak tedavi uygulanırsa *P. falciparum* parazitemisini artıracak ve ilaç direncine yol açacaktır(20,21). *P. falciparum* 'da klorokine yüksek direnç görülmesi nedeniyle DSÖ'nün tedavi önerilerinde ilk sırada artemeter + lumefantrin gelmektedir. Ağır formlarda parenteral uygulanan artesunat ile tedavi başlanması önerilmektedir. *P.vivax* tedavisinde ise ilk planda artemeter + lumefantrin önerilmekle birlikte, bu ilaç karaciğerdeki hipnozoit formlara karşı etkinliği olmadığından tedaviye primakin eklenmesi, nöksleri önlemek için on dört gün süreyle uygulanması önerilmektedir. Tüm vakalarımıza yeterli süre ve dozda, Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Sıtma Savaş biriminden temin edilen artemeter + lumefantrin ve primakin tedavisi uygulanmıştır.

SONUÇ

Sıtma endemik bölgelere seyahat edecek kişiler önceden bilgilendirilerek kemoproflaksi kullanmaları sağlanmalıdır. Endemik yerlerden dönen veya daha öncesinde bu bölgelerde bulunmuş ve ateş hikayesi olanlarda ayırıcı tanıda sıtma ön planda düşünülebilir. Yurt dışı kaynaklı vakalarda mortalitesi yüksek olabilen *P.falciparum* ilk akla gelmesine rağmen *P.vivax* ile de birlikte olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Tanıda tecrübeye dayalı mikroskopik bakıyla birlikte, hızlı antijen testlerinin de uygulanması uygundur.

KAYNAKLAR:

- 1-<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/1/9789241511711-eng.pdf?ua=1> Accessed September 11, 2017.
- 2- Turkish Statistical Institute http://www.turkstat.gov.tr/VeriBilgi.do?alt_id=39 Accessed March 20, 2016.
- 3- Turkish Ministry of Health Health Statistics Yearbook 2017. Available at <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/EN%20YILLIK.pdf> Accessed September 28, 2018.
- 4- Eliminating Malaria The long road to malaria elimination in Turkey. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94961/1/9789241506403_eng.pdf Accessed September 25, 2017.
- 5- Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, et al :A review of malaria diagnostic tools:microskopi and rapid diagnostic test (RDT).Am J Trop Med Hyg 2007,77:119-27
- 6-Obare P, Ogutu B, Adams M, et al: Misclassification of Plasmodium infections by conventional microscopy and the impact of remedial training on the impact of remedial training on the proficiency of laboratory technicians in species identification.Malar J 2013,12:113
- 7- Fancony C, Gamboa D, Sebastiao Y, et al: Various pfcrt and pfmdr1 genotypes of Plasmodium falciparum co-circulate with P.malaria, P.ovale spp, and P.vivax in Northern Angola. Antimicrob. Agents Chemother 2012,56:5271-278
- 8- Fairhurst RM, Wellems TE. Plasmodium Species (Malaria). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. p. 3437-62.

- 9- Amin NM. Prophylaxis for malaria. Helping wordl travelers come home healthy. Postgrad Med 1992;92:161-8
- 10- Ulusal Mikrobiyoloji Standartları(UMS) cilt3. Mikrobiyolojik tanımlama/Parazitoloji 2015:3-13
- 11- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd Edition. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1 Accessed August 30, 2017.
- 12- Tajebe et al.: Detection of mixed infection level of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax by SYBR Green I-based real - time PCR in North Gondar,north-west Ethiopia Malaria journal 2014;13;411
- 13- Zimmerman PA, Melotra RK, Kasehagen LJ, et al: Why we need to know more about mixed Plasmodium species infections in humans? Trends Parasitol 2005;20:440-47.
- 14- Mackintosh CL, Beeson JG, Marsh K: clinical features and pathogenesis of severe malaria. Trends Parasitol 2004;20: 597-03.
- 15- Genton B, D'Acremont V, Rare L, et al. Plasmodium vivax and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. PLoS Med 2008;5(6): e127.
- 16- Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto Pet al :Multidrug-resistant Plasmodium vivax malaria associated with high morbidity and mortality, PLoS Med 2007;5: e128.doi:10.1371/journal.pmed.0050128
- 17- McKenzie FE, Bossert WH, 1997. Mixed-species Plasmodium infections of Anopheles. J Med entomol 34:417-25.
- 18- Ok ÜZ, Vurgun NM, Limoncu E, et. Türkiye'de son Yıllarda ilk yerli falciparum ve vivax miks sıtma olgusu. T Parazitol Derg, 1996;20(2):211-6
- 19- Sönmez Tamer G, DüNDAR D, Yazıcıoğlu Y. Plasmodium falciparum ve Plasmodium vivax'ın etken olduğu importe sıtma olgusu. Turk Hij Den Biyol Derg 2008; 65: 135-8.
- 20- Mayfong M, Sasithon P, Paul N, et al W. Mixed-species malaria infections in humans, Trends in Parasitology; Volume 20, Issue 5, 1 May 2004, Pages 233-40
- 21- Ellis F, McKenzie L, Smith Wendy P. Et al; Fever in Patients with Mixed-Species Malaria Clinical Infectious Diseases, Volume 42, Issue 12, 15 June 2006, Pages 1713-18