



İmporite Sıtma Vakalarının Değerlendirilmesi: Ankara'da Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneyimi*

Sümeyye KAZANCIOĞLU ¹, Hürrem BODUR ²

ÖZ

Amaç: Sıtma, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olarak görülmeye devam eden önemli bir paraziter hastalıktır. Ülkemizde ise yerli sıtma vakaları görülmemekle birlikte, endemik bölgelere seyahat sonrası gelişen imporite sıtma vakaları halen bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada; sıtmanın güncel durumunun gözden geçirilmesi ve imporite sıtma vakalarının epidemiyolojik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 2010 ile 2018 yılları arasında yatırılarak takip edilen 22 sıtma vakası retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: İmporite sıtma vakalarının (22 hasta) biri hariç hepsi erkekti. Tüm hastaların iş nedeni ile Afrika ülkelerine seyahat öyküsü mevcuttu. Sadece bir hastada sıtma profilaksisi alma öyküsü vardı. Yedi hasta daha önce sıtma tedavisi görmüştü. En sık semptomlar ateş, miyalji ve baş ağrısıydı. Hastaların %81,82'sinde trombositopeni, %31,82'sinde anemi, %68,18'inde artmış aminotransferaz enzim düzeyi ve %72,72'sinde artmış laktat dehidrogenaz düzeyi saptandı. Sadece bir hastada C-reaktif protein düzeyinin normal, diğer hastalarda yüksek olduğu görüldü. Yüksek C-reaktif protein değerleri ile alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz ve üre düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken, trombosit ve hemoglobin düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Sonuç: Sıtma ülkemizde önemini koruyan bir enfeksiyon hastalığıdır. Yüksek ateş nedeni ile hastaneye başvuran hastalara sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat öyküsü sorgulanmalıdır. Endemik bölgelere seyahat öncesi, kemoprofilaksi ve korunma önlemleri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sıtma; *Plasmodium falciparum*; seyahat ilişkili enfeksiyonlar.

Evaluation of Imported Malaria Cases: Experience of A Training and Research Hospital in Ankara

ABSTRACT

Aim: Malaria is an important parasitic disease that continues to be prevalent especially in tropical and subtropical areas. Although domestic malaria cases are not seen in Turkey, imported malaria cases that develop after travel to endemic regions are still a problem. Review the current status of malaria and evaluate the epidemiological features, clinical and, laboratory findings of imported malaria cases were aimed in this study.

Material and Methods: Malaria cases (n=22) were hospitalized between 2010 and 2018, evaluated retrospectively.

Results: All except for one of the 22 imported malaria cases were male. All patients had a travel history to African countries for work. Only one patient had history of receiving malaria prophylaxis. Seven patients had previously been treated for malaria. The most common symptoms were fever, myalgia, and headache. Thrombocytopenia in 81.82%, anemia in 31.82%, elevated aminotransferase enzyme levels in 68.18%, and elevated lactate dehydrogenase level in 72.72% of the patients were found. C-reactive protein level was found to be normal in only one patient and high in the other patients. There was positive correlation between high C-reactive protein values and alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, and urea levels, while negative correlation was found between platelets and hemoglobin levels.

Conclusion: Malaria is an infectious disease that maintains its importance in our country. Travel history to areas where malaria is endemic should be questioned in patients who are admitted to the hospital with a high fever. Before traveling to endemic areas, information should be given about chemoprophylaxis and protection measures.

1 Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

* Bu çalışma 3-7 Nisan 2019 tarihinde gerçekleştirilen 7. EKMUD Bilimsel Platformu'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sümeyye KAZANCIOĞLU , e-mail: sumeyye_yildiz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 08.01.2021, Kabul Tarihi / Accepted: 15.05.2021

Keywords: Malaria; *Plasmodium falciparum*; travel-related infections.

GİRİŞ

Sıtma insanlık tarihinin eski zamanlarından itibaren görülmekte olan önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Her yıl yaklaşık 100 ülkede üç milyondan fazla insana bulaşan ve 400 binden fazla ölümle sonuçlanan en önemli paraziter hastalıktır. Özellikle Sahraaltı Afrika ülkelerinde görülmekle birlikte dünyanın birçok yerinde halen önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (1,2).

Dünya genelinde 2019 yılında, 229 milyon sıtma vakası görülürken, bunlardan 409 bini ölümle sonuçlanmıştır. Sıtma vakalarının ve sıtmaya bağlı ölümlerin %94'ü Afrika Kıtası'nda gerçekleşmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, risk altındaki bin popülasyondaki sıtma insidansının; 2000 yılından 2015 yılına kadar 80'den 58'e düştüğü ve bu insidansın 2019 yılında 57 olduğu açıklanmıştır. Bu sonuçlara yüzde olarak bakıldığında; 2000-2015 yılları arasında dünyadaki sıtma insidansında %27 azalma olduğu görülürken, 2015-2019 yılları arasında ise bu insidanstaki azalmanın %2'den daha az olduğu görülmektedir. Bu durum, dünyada 2015 yılından itibaren toplam sıtma insidansındaki düşüşün yavaşladığını göstermektedir. Benzer şekilde mortalite oranının (risk altındaki 100 bin popülasyondaki ölüm oranı); 2000 yılında 25 olduğu, 2015 yılında 12'ye gerilediği ve 2019 yılında daha az bir düşüş ile 10'a gerilediği belirtilmektedir (3).

Sıtma vakalarının %95'i, 87 sıtma endemik ülkenin 29'unda görülmektedir. Toplam vakaların %51'i beş ülkede yoğunlaşmaktadır ((Nijerya (%27), Demokratik Kongo Cumhuriyeti (%12), Uganda (%5), Mozambik (%4), Niger (%3)) (3).

Parazitin insanlarda hastalık yapan beş türü vardır: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malaria ve Plasmodium knowlesi. P. falciparum dünyada en sık görülen tür olup, P. vivax ikinci sırada yer almaktadır. P. falciparum; Afrika (%99,7), Güneydoğu Asya (%62,8), Doğu Akdeniz (%69) ve Batı Pasifik (%71,9) ülkelerinde en sık tür iken; P. vivax Amerika'da en sık türdür (%74,1) (1,4).

Ülkemizde sıtma, Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'na göre bildirim zorunlu bir hastalıktır. Sıtmanın tanısı, takibi ve eliminasyonu amacı ile Cumhuriyet'in ilanının ilk yıllarında, Sıtma Mücadelesi Kanunu (29.5.1926, 839) kapsamında Sıtma Savaş Örgütü kurulmuştur. Sıtma Savaş Örgütü 1960'da başlayan sıtma eradikasyonunu da yürütmüş ve günümüzde "Sıtma Savaş Daire Başkanlığı" adını almıştır. 2009 yılında yeni eliminasyon strateji programı geliştirilmiştir. Ülkemizde değişen sıtma vaka profili nedeniyle 2019 yılında sıtma vaka yönetim rehberi yayınlanmıştır (4,5,6).

Ülkemizde 2000 yılından önce yerli sıtma vakaları görülmekteydi. O dönemde olguların büyük çoğunluğundan P. vivax sorumlu sıtma türüydü (7,8). Ülkemizde 2002 yılındaki sıtma insidansının 15,4 olduğu (100 bin nüfustaki insidans), 2012 yılında 0,5'e gerilediği ve 2019 yılında 0,34 olduğu bildirilmiştir. Resmi kurumlar tarafından; ülkemizde 2010-2013 yılları arasında görülen yerli sıtma vakalarının, daha önce P. vivax türüyle enfekte olan relaps olgular olduğu, 2014

yılından sonra yerli olgu bildirilmediği belirtilmektedir (9,10). Ülkemizde son yıllarda artan yurtdışı seyahatler neticesinde; çoğunluğu P. falciparum'a bağlı importe sıtma vakaları görülmekle birlikte, yurtdışı kaynaklı mikstipte olgular da saptanmaktadır (9,11,12). Son dekatta importe sıtma vaka seri bildirimleri mevcuttur. Farklı şehirlerden bildirilen vakaların bazıları şu şekildedir: Hatay ili 30 olgu (2010-2013), Samsun ili 20 olgu (2008-2017), Elazığ ili 15 olgu (2011-2017) (13-15).

Bu çalışmada Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde takip edilen 22 sıtma vakasının demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2010 ile 2018 yılları arasında yatırılarak takip edilen 22 sıtma vakası retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri ile yürütüldü ve etik kurul onayı (Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu, E-17-1436) alındı. Hasta verilerine hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Sıtma tanısı; Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Laboratuvarı'nda ilgili hekim tarafından, hastaların kalın damla ve periferik yaymalarının mikroskopik olarak incelenmesi ile konuldu. Hastaların demografik özellikleri, medikal ve seyahat öyküleri, klinik ve laboratuvar bulguları, antimalaryal ve destek tedavileri, komplikasyon varlığı kaydedildi.

Bu çalışmada, sıtma tanısı ve takibinde önemli olan biyokimyasal ve hematolojik parametreler analiz edildi. Laboratuvar parametrelerinin hastanemiz laboratuvarında geçerli olan normal değerleri baz alınarak; hemogloblin 12,5 g/dL altı, beyaz küre sayısı 4000/μL altı veya 10000/μL üstü, LDH 240 U/L üstü, kreatinin 1,2 mg/dL üstü ve C-reaktif protein (CRP) için 5 mg/L üstü değerler patolojik kabul edildi. Trombositopeni, 100000/μL altı olarak kabul edilirken; alanin aminotranferaz (ALT, normal değer: 50 U/L) ve aspartat aminotranferaz (AST, normal değer: 35 U/L) enzimlerinin birinde saptanan 2 kat ve üzeri artış, artmış aminotransferaz enzim düzeyi olarak kabul edildi.

Verilerin analizinde SPSS version 21 (SPSS Inc., IBM Corporation, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Ölçülebilir değişkenlerin dağılımı, ortanca (minimum-maksimum) olarak sınıflandırılmış veriler sıklık ve yüzde olarak verildi. Laboratuvar parametrelerinin korelasyonunda Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde p < 0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İmporte sıtma vakalarının (n=22) biri hariç hepsi erkekti. Hastaların yaş ortalaması 39,9±9,9 yıldır. Tüm hastaların iş nedeni ile Afrika ülkelerine seyahat öyküsü mevcuttu. Seyahat ettikleri ülke dağılımına bakıldığında; Gine (n=7), Sudan (n=3), Uganda (n=3), Kamerun (n=3), Nijerya (n=1), Mali (n=1), Togo (n=1), Fildişi Sahili (n=1), Tanzanya (n=1), Gabon(n=1) şeklindeydi. Seyahat sürelerinin ortancası 60 (10-1825) gündü. Seyahatten dönüş ile hastalık gelişmesi arasındaki süre ortancası 7 (2-15) gündü. Sadece bir hasta sıtma profilaksisi aldığını

belirtirken, yedi hasta daha önce sıtma tedavisi aldığını ifade etti.

En sık görülen semptomlar; ateş (n=21, %95,45), miyalji (n=20, %90,9) ve baş ağrısıydı (n=12, %54,54). Hastaların bir kısmında bulantı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar da mevcuttu (n=7, %31,82). Hepatosplenomegali hastaların %68,18'inde (n=15) saptandı. Ayrıca bir hastada herpes labialis, bir hastada lenfadenopati saptandı.

Hastaların 18'inde (%81,82) etken olan tür P. falciparum'du. Dört hastada (%18,18) net tür tayini yapılamadığından mikس enfeksiyon olarak kabul edildi.

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Sıtma tanılı hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları	Kesim Noktaları	Görülme Yüzdesi (%)	Sayı (n)
Trombositopeni	< 100.000 (/µL)	81,82	18
Anemi	< 12,5 g/dL	31,82	7
Lökopeni/ Lökositoz	< 4000 (/µL) / > 10000 (/µL)	45,45	10
ALT/AST	X 2 N*	68,18	15
LDH düzeyi	> 240 U/L	72,72	16
Kreatinin	> 1,2 mg/ dL	27,27	6
Hematüri	TİT'de eritrosit varlığı	31,81	7

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, TİT: Tam idrar tetkiki. * X 2 N: İki katından fazla yükseklik.

Laboratuvar bulgularından en sık; trombositopeni (%81,82), LDH yüksekliği (%72,72) ve ALT/AST (%68,18) yüksekliği saptandı. CRP düzeylerine bakıldığında; hastalardan biri hariç tüm hastalarda yüksek bulundu (ortanca:105 mg/L, min-max:1-366). Hastalarda saptanan yüksek CRP değerleri ile; ALT, AST, LDH ve üre düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken, trombosit ve hemoglobin düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı (Tablo 2).

Servis takibi sırasında dört hastaya (%18,18) trombosit süspansiyonu ve bir hastaya (%4,54) eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Hastalık komplikasyonu olarak; bir hastada (%4,54) hipoglisemi, bir hastada (%4,54) hemolize bağlı akut tübüler nekroz, bir hastada (%4,54) ilaca bağlı ürtiker ve dissemine intravasküler koagülopati (DİK) tablosu gelişti.

Hastaların hepsi kombinasyon tedavisi aldı. En sık kullanılan antimalaryal ilaçlar artemisin deriveleriydi (n=18, %81,82). Şiddetli sıtma kliniği nedeniyle; üç

hastaya oral tedavi öncesi parenteral artesunat tedavisi verildi. Dört hastada (%18,18) kinin temelli tedavi rejimi uygulandı. Tüm hastalar iyileşti, yaşamını yitiren hasta olmadı.

Tablo 2. Hastaların C-reaktif protein değerleri ile diğer laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

Parametreler	Ortanca (Min-Max)	Korelasyon Katsayısı (r)	p- değeri
ALT (U/L)	60 (19-268)	0,50	<0,001
AST (U/L)	71 (20-193)	0,58	<0,001
LDH (U/L)	530 (164-1798)	0,63	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,3 (7,0-16,8)	-0,54	0,02
Trombosit (/µL)	55000 (11000-248000)	-0,66	<0,001
Üre (mg/dL)	31,5 (17-119)	0,63	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,0 (0,63- 2,38)	0,26	0,27
Beyaz küre (/µL)	5750 (2000-16600)	-0,29	0,25

Spearman Korelasyon Testi. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz.

TARTIŞMA

Sıtma, dünyada ve ülkemizde önemini korumaya devam etmektedir. Son yıllarda sıtma hastalığının tanı ve tedavi yaklaşımlarının yanı sıra, önleme ve eradikasyon stratejileri de titizlikle yürütülmektedir. Buna rağmen, sıtma eliminasyonunu sağlayan birçok ülkede görülmeye devam eden impoerte sıtma tanısında, gecikmeler yaşanabilmekte ve sıtmaya bağlı ölüm görülebilmektedir (16-18). Ülkemizde olduğu gibi, birçok Avrupa ülkesinde de impoerte sıtma vakaları görülmeye devam etmektedir (19,20).

Bu çalışmada impoerte 22 sıtma vakası değerlendirildi. Tüm hastalarımızın endemik Afrika ülkelerine seyahat öyküsü mevcuttu. Hastanemizde 1992-2006 yılları arasında, takip edilen 105 sıtma olgusunun değerlendirildiği çalışmada, hastaların sadece %5,7'sinde yurt dışı endemik bölge seyahat öyküsü olduğu belirtilmiştir. Günümüzde ise Türkiye endemik bir bölge olmaktan çıkmıştır; bildirilen vakaları impoerte vakalar oluşturmaktadır. Önceki çalışmalar ile benzer şekilde; çalışmamızda bir hasta hariç hepsi iş nedeni ile yurtdışında kalış öyküsü olan erkek hastalardı (14,21). Hastaların yaş ortalaması 39,9±9,9 yıldır. Acar ve ark. (21) çalışmalarında, 34 sıtma tanılı hastanın yaş ortalamasını 38,54 yıl olarak bildirmişlerdir. Hepatosplenomegali, sıtma hastalarında sık görülen fizik muayene bulgusudur. Bizim çalışmamızdaki hastaların %68,18'inde hepatosplenomegali saptandı. Çeliklebaş ve ark. (8) çalışmalarında, splenomegali (%86) ve hepatomegalinin (%62) en sık saptanan bulgular

olduğunu belirtmişlerdir. 20 imparte sıtma vakasının değerlendirildiği bir çalışmada ise hepatomegali %25, splenomegali %45 oranında bildirilmiştir (15).

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve trombositopeni sıtma da sık görülen laboratuvar bulgularını oluşturmaktadır. Bu çalışmada laboratuvar bulgularından en sık trombositopeni (%81) saptandı. Ülkemizde yayınlanan başka bir çalışmada, trombositopeni oranı %73 olarak bildirilmiştir (8). 2019 yılında görülen, dört imparte sıtma vakasının değerlendirildiği bir olgu sunumunda tüm hastalarda trombositopeni ile LDH ve CRP yüksekliği saptandığı belirtilmiştir (22). Yoğun bakımda takibi gereken hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, artmış AST düzeyi ağır sıtma için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (20). Çalışmamızda hastaların %68,18'inde aminotransferaz enzimlerinde yükseklik saptandı. Hastalarımızın üçü ağır sıtma kliniği ile takip edilmiş olup, hiçbirinde yoğun bakım ihtiyacı olmadı. Zhang ve ark. (23) çalışmalarında, geçirilmiş sıtma öyküsü ve tedavide gecikme varlığını, ağır sıtma kliniği açısından bağımsız risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki hastaların yedisinde, yurt dışındaki buldukları ülkelerde, sıtma nedeni ile tedavi öyküsü mevcuttu. Erken tanı ve tedavi hastalık seyri açısından önemli olduğundan; trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde artış saptanan ve endemik bölge seyahat öyküsü olan hastalarda sıtma araştırılmalı, hastaların periferik yayma ve kalın damla tetkikleri değerlendirilmelidir. Tek negatif yaymanın tanıyı dışlamayacağı unutulmamalı; düşük parazit yükü nedeni ile toplamda üç set olacak şekilde 12-24 saat ara ile yayma tekrarlanmalıdır (24).

Bu çalışmada; sıtma ile enfekte hastalarda artmış CRP düzeyi ile diğer laboratuvar bulguları arasında korelasyon olduğu gösterildi. CRP ile trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyi arasında negatif yönde korelasyon saptanırken; karaciğer fonksiyon testleri ve üre ile pozitif yönde korelasyon saptandı. Bir çalışmada, tedavi alan hastalarda CRP düzeylerinde gerileme olduğu; ancak rekrüdesens (tedavi başarısızlığı nedeniyle gelişen) veya relaps nedeni ile tekrar yatışı yapılan sekiz hastada artış saptandığı bildirilmiştir (14). Bu sonuçlarla; sıtma hastalığının izleminde, CRP düzeyinin değerlendirilmesinin önemli olduğu sonucuna varılabilir. Bu çalışmada sadece iki hasta artemeter-lümafantin tedavisi sonrası rekrüdesens nedeni ile tekrar hastaneye yatırıldı. Literatürde de ülkemizde imparte vakalarda en sık tercih edilen artemisin bazlı preparat olan artemeter-lümafantin sonrası rekrüdesens bildirilmektedir (25).

Tanı konulmasında ve tedavi başarısının değerlendirilmesinde; periferik yayma takibinin yapılması, relaps ve rekrüdesensi erken tespiti açısından önem arz etmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), parazitemi negatifleşinceye kadar 12-24 saatte bir yayma ile takip önermektedir. Parazit yükünde %1'den daha az düşüş saptanması durumunda, oral tedaviden intravenöz tedaviye geçilmelidir. Yine artemisin bazlı kombinasyon rejimlerinde 72 saatten önce parazitemide negatifleşme beklenmelidir (24). Hastalarımızın, CDC'nin önerdiği şekilde, günlük periferik yayma takipleri yapılmış; ancak sonuçlar kaydedilmediğinden bu çalışmada yer verilememiştir.

Ağır falsiparum sıtma tanılı, 26 yaşında bir hastamızda artesunat tedavisi sonrası takibinde geç hemolitik anemi ve akut böbrek yetmezliği gelişti (26). İntravenöz artesunat tedavisi alan hastalar, hemolitik anemi açısından tedavi sonrası dört hafta boyunca haftalık olarak takip edilmelidir (24).

Sonuç olarak; yüksek ateş şikayeti ile başvuran hastalarda, sıtma endemik bölge seyahat öyküsü sorgulanmalıdır. Trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi bulguları olan hastalar ileri merkeze sıtma araştırılması amacı ile yönlendirilmelidir. Endemik bölgede kalış süresi, seyahat edilecek bölge ve bireyin özellikleri göz önünde bulundurularak uygun profilaksi başlanması önerilmektedir. Endemik bölgeye seyahat planı olan kişilere danışmanlık verilmeli ve profilaksi açısından bilgilendirilmelidir.

TEŞEKKÜR

Hastaların yatışları sırasında takiplerini yapan tüm değerli hocalarım Esragül Akıncı, Meltem Arzu Yetkin, Başak Dokuzoğuz, Aysel Kocagül Çelikbaş, Mustafa Eroğlu, Pınar Öngürü, Adalet Aypak, Aliye Baştuğ ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: S.K.; Tasarım: S.K., H.B.; Veri Toplama: S.K.; Analiz ve Yorum: S.K., H.B.; Literatür Taraması: S.K.; Yazıyı Yazan: A S.K., H.B.; Eleştirel İnceleme: S.K., H.B.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World malaria report 2018 [Internet]. [Cited: 2021 April 15]. Available from: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>
2. World Health Organization. Accelerating Progress on HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis, and neglected tropical diseases [Internet]. [Cited: 2021 April 15]. Available from: <https://www.who.int/about/structure/organigram/html/progress-hiv-tb-malaria-ntd/en/>
3. World Health Organization. World malaria report 2020 [Internet]. [Cited: 2021 April 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sıtma Vaka Yönetim Rehberi [Internet]. [Cited: 2020 December 10]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/4-Sıtma/6_Rehberler/Stma_Vaka_Ynetim_Rehberi_2019.pdf
5. Özbilgin A, Topluoglu S, Es S, Islek E, Mollahaliloglu S, Erkoc Y. Malaria in Turkey: successful control and strategies for achieving elimination. *Acta Tropica*. 2011; 120(1-2): 15-23.
6. World Health Organization. Eliminating malaria: case study 5. The long road to malaria elimination in Turkey [Internet]. [Cited: 2020 December 10]. Available from: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241506403/en/>
7. Mert A, Tabak F, Özaras R, Öztürk R, Aktuğlu Y. Sıtma: Otuzüç olgunun değerlendirilmesi. *Flora*. 2001; 6(2): 118-25.

8. Çelikbaş AK, Ergönül Ö, Baykam N, Eren Ş, Güven T, Dokuzoğuz B. Türkiye’de sıtma ve 14 yıllık klinik deneyimimiz. Mikrobiyol Bul. 2006; 40: 237-43.
9. T.C. Ministry of Health. Health Statistics Yearbook 2019 [Internet]. [Cited: 2020 April 15]. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/40566,health-statistics-yearbook-2019pdf.pdf>
10. T.C. Ministry of Health. Health Statistics Yearbook 2014 [Internet]. [Cited: 2020 December 10]. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/5119,yilliktrpdf.pdf?0>
11. Tünger Ö, Çakmak A, Özbilgin A, Tunalı V, Çetin ÇB. Türkiye’de import sıtma: *plasmidium falciparum* / *plasmidium vivax* miks enfeksiyonunda tanının tedavideki önemi. Türkiye Parazitoloj Derg. 2018; 42(2): 164-7.
12. Özmen BÇ, Sönmezer MÇ, Tortop S, Ünalın T, Bölek H, Altıntop SE, ve ark. Sıtmada profilaksi ve erken tanı için farkındalığın önemi: Türkiye’de yurt dışı kaynaklı iki sıtma olgusu. Mikrobiyol Bul. 2019; 53(4): 472-9.
13. Çulha G, Zeyrek FY, Önlen Y, Doni NY. Hatay’da yurt dışı kaynaklı sıtma olgularının moleküler yöntem kullanarak değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2018; 52(2): 206-13.
14. Bozkurt I, Karslioglu M, Esen S. Seyahat ilişkili sıtma olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi; bir üniversite hastanesi deneyimi. MJIMA. 2018; 7: 26.
15. Tartar AS, Akbulut A. Fırat Üniversitesi Hastanesinde takip edilen *P. falciparum* sıtmalı olguların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi: Altı yıllık retrospektif analiz. Türkiye Parazitoloj Derg. 2018; 42(1): 1.
16. Tatem AJ, Jia P, Ordanovich D, Falkner M, Huang Z, Howes R, et al. The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. The Lancet Infect Dis. 2017; 17(1): 98-107.
17. Checkley AM, Smith A, Smith V, Blaze M, Bradley D, Chiodini D, et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. BMJ. 2012; 344: e2116.
18. Kendjo E, Thellier M, Noel H, Jauréguiberry S, Septfonds A, Mouri O, et al. Mortality from malaria in France, 2005 to 2014. Euro Surveill. 2020; 25(36): 1900579.
19. Herrador Z, Fernández-Martinez B, Quesada-Cubo V, Dia-Garcia O, Cano R, Benito A, et al. Imported cases of malaria in Spain: observational study using nationally reported statistics and surveillance data, 2002–2015. Malaria journal. 2019; 18(1): 230.
20. D’Abramo A, Lepore L, Iannetta M, Gebremeskel Tekle S, Corpolongo A, Scorzolini L, et al. Imported severe malaria and risk factors for intensive care: A single-center retrospective analysis. PloS one. 2019; 14(11): e0225135.
21. Acar O, Akbaba B, Altunsu TA, Yılancıoğlu Y. Şark çıbanı, kırım kongo kanamalı ateşi, batı nil virüsü ve sıtmanın Adana ilindeki epidemiyolojisi. Ankara Med J. 2018; (4): 479-91.
22. Keskin BH, Tunca B, İnce N, Öztürk CE, Gökçe Ö, Dönmez B. Düzce ilinde son bir ılıda görülen yurtdışı kaynaklı dört sıtma olgusu. DÜ Sağlık Bil Enst Derg. 2020; 10(2): 235-40.
23. Zhang T, Xu X, Jiang J, Zhang T, Yu C, Tian C, et al. Risk factors of severe imported malaria in Anhui province, China. Acta Tropica. 2019; 197: 104934.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria Treatment [Internet]. [Cited: 2020 December 10]. Available from: https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.html.
25. Ülçay A, Karaahmetoğlu G, Turhan V, Erdem H, Acar A, Öncül O ve ark. Falsiparum sıtmalı bir vakada oral artemisin-lümefantrin tedavi başarısızlığının yönetimi. Türkiye Parazitoloj Derg. 2014; 38(1): 61-7.
26. Ozdemir B, Onguru P, Taspınar E, Bodur H. Hemolysis and acute kidney injury following intravenous artesunate therapy in severe falciparum malaria: A case report. Southeast Asian J. Trop Med Public Health. 2019; 50(3): 428-32.