

Plasmodium falciparum Sıtması ve Exchange Transfüzyon Uygulaması

Plasmodium falciparum Malaria and Exchange Transfusion Application

Filiz Kızılateş¹, Hande Berk¹, Derya Seyman¹, Erdal Kurtoğlu², Nefise Öztoprak¹

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZET

P. falciparum'un etken olduğu sıtma, tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olarak saptanırken ülkemizde genellikle sporadik olgular şeklindedir. Erken tanı sonrası sadece antimalaryal ilaç tedavisiyle başarılı bir şekilde tedavi edilen bir olgu ile ilaç tedavisinin yanısıra Eritrosit Exchange Transfüzyon (EET) uygulanan ve başarılı bir şekilde tedavi edilen ağır seyirli bir diğer olgu olmak üzere kemoprofilaksi uygulanmamış olan iki sıtma olgusu sunulmuştur. Ülkemizden özellikle çalışmak veya turistik amaçlı yurtdışına seyahat edenlerin sıtma konusunda uyarılması ve gittikleri bölgeye uygun kemoprofilaksi almalarının sağlanmasının önemli olduğunu ve ağır sıtma olgularında EET'nin tedavide tercih edilebilecek bir yöntem olduğunu vurgulamak amacıyla bu olgular sunulmuştur. (*Türkiye Parazitol Derg* 2015; 39: 151-4)

Anahtar Sözcükler: *Plasmodium falciparum*, sıtma, eritrosit exchange transfüzyon

Geliş Tarihi: 30.01.2014

Kabul Tarihi: 04.12.2014

ABSTRACT

Malaria caused by *P. falciparum*, is endemic in tropical and subtropical areas but is seen as sporadic cases in our country. A patient, early diagnosed and succesfully treated with antimalarial drug administration and a patient, with severe clinical manifestations and succesfully treated with antimalarial medication as well as Erythrocyte Exchange Transfusion (EET), who were not applied chemoprophylaxis are presented. The cases are presented in order to emphasize on the necessity of giving education to the people going to endemic areas from our country for work or travel and on the necessity of taking chemoprophylaxis and to take attention that EET may be preferred in the therapy of severe malaria cases. (*Türkiye Parazitol Derg* 2015; 39: 151-4)

Keywords: *Plasmodium falciparum*, malaria, erythrocyte exchange transfusion

Received: 30.01.2014

Accepted: 04.12.2014

GİRİŞ

Sıtma, tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olarak görülen paraziter bir enfeksiyondur. Enfekte dişi anofel cinsi sivri-sineklerin ısırmasıyla insanlara bulaşan, klinik olarak titreme ile yükselen intermittan ateş, anemi, splenomegali ile sey-

reden, nöksler gösterebilen ve kronikleşme eğilimi olan bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, yılda 300-500 milyon insan sıtma enfeksiyonuna yakalanmakta ve çoğu çocuk yaşta olmak üzere yılda 1.5-2.7 milyon kişi ölmektedir (2). Özellikle tropikal bölgelere

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Filiz Kızılateş, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye. Tel: +90 242 249 44 00 E-posta: filizkizilates@gmail.com

DOI: 10.5152/tpd.2015.3515

©Telif hakkı 2015 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.tparazitolderg.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2015 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.tparazitolderg.org

giden kişilerde ortaya çıkan ateşin birinci sıklıkla nedenin sıtma olduğu bildirilmektedir (3-5). Kemoprofilaksi ve diğer kontrol önlemleri, her yıl sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat eden yaklaşık 30 milyon kişiyi sıtmadan korumak için etkin bir şekilde uygulanmaktadır (6).

Türkiye’de sıtma, Doğu Akdeniz ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde ise sporadik olarak görülmektedir (7). TC Sağlık Bakanlığı verilerine göre sıtma, 2001 yılında bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar sıralamasında su ve besinlerle bulaşan hastalıklar ve kızamıktan sonra üçüncü sıklıkta görülürken; son yıllarda olgu sayısında dramatik azalma olmuştur.

Günümüzde 100’den fazla *Plasmodium* türü olmasına rağmen insanlarda sıtma hastalığı oluşturan dört tür, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae*’dir. Primatlarda hastalık oluşturduğu bilinen *P. knowlesi*, son yıllarda Güney Doğu Asya’da insanlardan sıtma etkeni olarak izole edilmektedir (8). *P. falciparum* sıtması ağır klinik tablosu, yüksek ölüm oranı ve ilaç direnci nedeniyle en problemlidir (9, 10). Ülkemiz kaynaklı sıtma olgularında etken olarak *P. vivax* izole edilmektedir. *P. falciparum*’un etken olduğu sıtma olgularında ise endemik ülkelere seyahat öyküsü mevcuttur (2, 4, 11-13). *P. falciparum* tedavisinde kinin, meflokin, tetrasiklin veya artemeter bileşikler kullanılmaktadır.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından ciddi/ağır sıtma olarak tanımlanan olgular bilinç bulanıklığı veya koma, yardımsız ayağa kalkamama, oral alamama, 24 saatte ikiden fazla konvüzyon geçirme, asidoz, hipotansiyon, sarılık, anormal spontan kanama, pulmoner ödem gibi klinik bulguların; hipoglisemi (kan şekeri <40 mg/dL), metabolik asidoz (plazma bikarbonat <15 mmol), ciddi normositer anemi (Hb <5 g/dL), hemoglobüri, hiperparazitemi (>%5), hiperlaktatemi, kreatinin yüksekliği gibi laboratuvar bulgularının eşlik ettiği olgulardır (14). Özellikle bu olgularda erken tanı ve etkili tedavi son derece önemlidir.

Son yıllarda ciddi/ağır sıtma olgularında medikal tedaviye ilave olarak eritrosit exchange transfüzyon (EET) uygulamasının başarılı bir şekilde kullanıldığını bildiren olgu sunumları ve meta-analizler vardır (15-17). Ancak sıtma tedavisinde rutin kullanımı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır.

Bu yazıda, erken tanı sonrası sadece antimalaryal ilaç tedavisine başarılı bir şekilde tedavi edilen bir olgu ile ilaç tedavisinin yanı sıra EET uygulanan ve başarılı bir şekilde tedavi edilen ağır seyirli bir diğer olgu olmak üzere kemoprofilaksi uygulanmamış olan iki sıtma olgusu sunuldu. Bu yazı ülkemizden özellikle çalışmak veya turistik amaçlı yurtdışına seyahat edenlerin sıtma konusunda uyarılması ve gittikleri bölgeye uygun kemoprofilaksi almalarının sağlanmasının önemli olduğunu ve ağır sıtma olgularında EET’nin tedavide tercih edilebilecek bir yöntem olduğunu vurgulamak amacıyla sunuldu.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Yirmi yedi yaşında bayan hasta hastanemiz acil servisine beş gün önce başlayan ateş, üşüme-titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik şikâyetleri ile başvurmuştu, ateş etyolojisini araştırmak üzere Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisine yatırıldı.

Hastanın öyküsünde; yaklaşık üç aydır Güney Afrika Cumhuriyeti’nde hostes olarak çalıştığı ve şikâyetleri başlamadan 8 gün önce Türkiye’ye döndüğü, sıtma profilaksisi almadığı öğrenildi. Hastaneye başvuru esnasında yapılan fizik muayenesinde ateş: 39,3°C, arteriyel tansiyon (TA): 110/60 mmHg, nabız 98/dakika, solunum 24/dakika idi, genel durumu orta, şuuru açık, oryante ve koopere idi; skleralar ve vücut soluk, dil kuru, oskültasyonda solunum sesleri kabalaşmış ve kalp sesleri ritmikti, batında palpasyonla hassasiyet, defans veya rebound yoktu, karaciğer ve dalak palpasyonla normal sınırlarda idi, ense sertliği, meninks irritasyon bulguları, ödem veya siyanozu yoktu. Yapılan incelemelerinde; hemoglobin (Hb): 13,5 gr/dL, hematokrit (Hct): %39,6, total lökosit (WBC) sayısı: $3,86 \times 10^3/\text{mm}^3$ (periferik yaymada: %86 nötrofil, %12 lenfosit, %2 bazofil), trombosit (Plt) sayısı: $68 \times 10^3/\text{mm}^3$, alanin aminotransferaz (ALT): 89 U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 85 U/L, total bilirubin (T bil): 3,72 mg/dL, direkt bilirubin (D bil): 2,31 mg/dL, kan üre nitrojen (BUN): 7 mg/dL, kreatinin (Cr): 0,7 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH): 473 U/L, sedimentasyon: 15 mm/saat, c-reaktif protein (CRP): 118 mg/L idi.

Hastanın öyküsü ve fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile ön tanıda sıtma düşünüldüğü için kalın damla ve ince yayma incelemesi yapıldı ve çok sayıda (>%5) *P. falciparum* ile uyumlu trofozoitler ve gametositler görüldü (Resim 1). Sıtma Savaş Dispanseri (SSD) bilgilendirildi ve parazitemi yükü %6 olan hastaya oral kinin sülfat 300 mg 3X2 tablet (tb) ve tetrasiklin 4X250 mg tb başlandı. Tedavinin birinci günü parazit yükü %5, ikinci günü %2, üçüncü günü %1 olarak saptandı, dördüncü günden itibaren periferik yaymada enfekte eritrosit saptanmadı. Tedavinin üçüncü günü hastanın ateşi düştü ancak iştihayı azlığı ve kulak çınlaması şikâyeti başladı. Yapılan odyografik incelemede sağ kulakta sensorinöral tipte %30 iştihayı kaybı saptandı, daha önce böyle bir şikâyeti olmadığı ve akut geliştiği için bu bulgunun kinin yan etkisi olduğu kabul edildi. Yedi günlük kinin tedavisi sonrası hasta şifa ile taburcu edildi. Hastanın iştihayı azlığı ve kulak çınlaması şikâyeti tedavi bitiminden yaklaşık bir hafta sonra kayboldu.

Olgu 2

Kırkaltı yaşında erkek hasta bir haftadır devam eden ateş, üşüme-titreme, baş ağrısı, halsizlik ve kas ağrıları şikâyetleri ile başka bir sağlık merkezinde 2 gün yatırılarak izlenmiş. Burada empirik olarak seftriakson 2X1 gr İntravenöz (iv) ve siprofloksasin 2X400 mg iv tedavisi verilmiş ancak hastanın ateş etyolojisinin saptanamaması, ateşinin devam etmesi ve genel durumunun bozulması üzerine hastanemiz acil servisine yönlendirilmişti. Hasta ateş etyolojisini araştırmak üzere Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisine yatırıldı.

Hastanın öyküsünden; çalışmak amacıyla 1,5 ay önce Gana’ya gittiği, orada 25 gün kaldığı ve seyahat öncesinde sıtma profilaksisi almadığı, Türkiye’ye dönüşünden 4-5 gün sonra ateş, üşüme-titreme, baş ağrısı, halsizlik ve kas ağrıları şikâyetleri başladığı öğrenildi. Hastanemize başvurusu esnasında fizik muayenede ateş: 39°C, TA:100/60 mmHg, nabız 92/dakika, solunum 21/dk, Glasgow Koma Skalası 15 idi, genel durumu orta, şuuru açık, oryante ve koopere idi; skleralar ve vücut ıktirik, dil kuru idi, oskültasyonla solunum sesleri doğal, kalp sesleri ritmikti, batin palpasyonunda sağ ve sol üst kadrantlarda hassasiyet vardı, ancak defans veya rebound saptanmadı, karaciğer ve dalak normal sınırlarda

idi, ense sertliği, meninks irritasyon bulguları, ödem ve siyanozu yoktu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde; Hb: 10,6 gr/dL, Hct: %28, WBC: $3,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ (%72 nötrofil, %22 lenfosit, %4 eozinofil, %2 bazofil), Plt: $25 \times 10^3/\text{mm}^3$, ALT: 68 U/L, AST: 46 U/L, T bil: 11.0 mg/dL, D bil: 7,3 mg/dL, BUN: 61 mg/dL, Cr: 3.09 mg/dL, LDH: 342 U/L, sedimentasyon: 20 mm/saat, CRP: 203 mg/L, protrombin zamanı (PT): 11.8 saniye (sn) idi, batin ultrason incelemesinde dalak boyutunda hafif artış saptandı.

Hastanın öyküsü ve fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile ön tanıda sıtma düşünüldüğü için kalın damla ve ince yayma incelemesi yapıldı ve çok sayıda *P. falciparum* ile uyumlu trofozoitler ve gametositler görüldü (Resim 2). SSD bilgilendirildi ve parazitemi yükü %8 olan hastaya oral artemether 20 mg/lumefantrin 120 mg 2X4 tb ve tetrasiklin 2X500 mg tb başlandı.

Hastanın antiparaziter tedavisinin ikinci gününde Cr değeri 3,9 mg/dL oldu, günlük idrar miktarı 500 cc'ye düştü ancak Nefroloji bölümü tarafından hemodiyaliz önerilmedi, sadece iv sıvı tedavisi uygulandı. Ayrıca periferik yaymada %10 enfekte eritrosit görüldü. Bu iki bulgu nedeniyle hasta ağır sıtma olarak değerlendirildi ve Hematoloji bölümü ile görüşülerek hastaya EET uygulanmasına karar verildi. Ancak bu işlem öncesinde Plt sayısı $25 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu için iki ünite afarezli trombosit replasmanı yapıldı ve santral venöz katater takıldı. EET aralıklı akım santrifüj tekniği ile çalışan aferez cihazı ile (Haemonetics MCS+, SignyCentre, Switzerland) beş ünite cross uyumlu, lökosit filtreli ve ışınlanmış eritrosit süspansiyonu kullanılarak yapıldı.

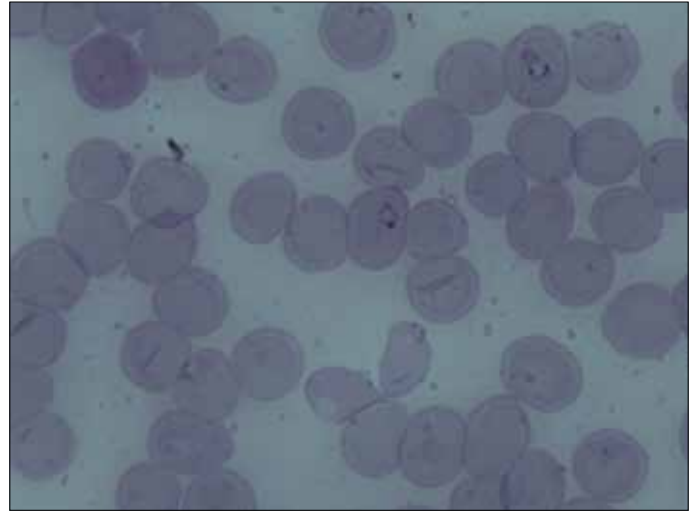
Antiparaziter tedavinin üçüncü, EET tedavisinin ikinci gününde parazitemi yükü %1'e geriledi, Cr değeri 1,9 mg/dL olan hastanın günlük idrar miktarı 4500 cc oldu. Artemether/lumefantrin tedavisi üçüncü günde kesildi, tetrasiklin tedavisine devam edildi. Antiparaziter tedavinin beşinci günü yapılan periferik yaymada enfekte eritrosit saptanmadı. Laboratuvar değerleri; ALT: 40 U/L, AST: 32 U/L, T bil: 1,1 mg/dL, D bil: 0,7 mg/dL, BUN: 31 mg/dL, Cr: 0,9 mg/dL şeklinde olan hasta, tetrasiklin tedavisi 7 güne tamamlanarak şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

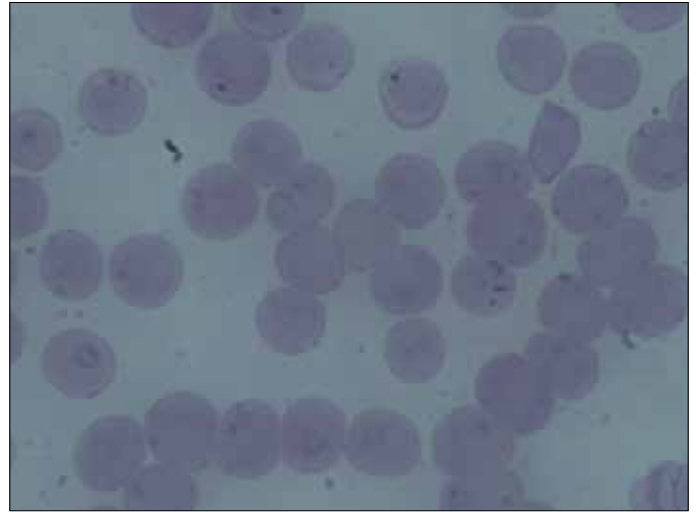
Sıtma tedavi edilmezse ölüme yol açabilen bir hastalıktır. DSÖ'nün yayınladığı dünya sıtma raporunda sıtmanın enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerde dünyada beşinci, Afrika'da ikinci sırada yer aldığını bildirmiştir (18). Türkiye'de son 20 yılda kaydedilen toplam 1651 sıtma olgusunun 301'i *P. falciparum* ile oluşmuştur. Türkiye'de özellikle *P. falciparum*'a bağlı dış kaynaklı sıtma olgularının araştırılması ve kontrol altına alınması gerekmektedir (19).

Sıtmada tanı ve tedavi geciktiğinde özellikle *P. falciparum* sıtmasında hastalık şiddetli seyretmekte ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle ateşli hastaların ayrıntılı sorgulanması ve özellikle epidemiyolojik hikayenin iyi alınması gerekmektedir. Sıtmanın hızlı tanısı ve etkili tedavisinin sağlanmasıyla morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmaktadır.

Sıtma tedavisinde kullanılacak ilaçlar; etken olan *Plasmodium* cinsi, hastanın klinik durumu ve hastalığın olduğu bölgenin epidemiyolojik özelliklerine göre planlanmaktadır. Sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlardan birisi kinindir. Kan şizontlarına karşı



Resim 1. Periferik yaymada *P. falciparum* trofozoitleri



Resim 2. Periferik yaymada *P. falciparum* trofozoitleri

hızlı etkilidir. Komplike olmayan sıtma tedavisinde önerilmektedir. Ancak direnç nedeniyle genellikle tetrasiklin, doksisisiklin veya klindamisinle kombine edilerek kullanılmaktadır ve yan etkisi çoktur (11). Birinci olgumuz, kinin sülfat ve tetrasiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edildi ancak hastada kininin yan etkisi olan işitme kaybı ve kulak çınlaması gelişti. Kinine bağlı işitme kaybı geri dönüşümlü olduğu için hastanın tedavisine devam edildi ve tedavi bitiminde bu şikayet kayboldu.

Özellikle çoklu ilaç dirençli *P. falciparum* başta olmak üzere tüm türlere etkili olan bir diğer ilaç artemesindir. "Artemisiaannua" bitkisinden elde edilen doğal bir ilaçtır. Artemisin ve türevleri (artesunat, artemeter, dihidroartemisin) sıtma tedavisinde en hızlı aktivite gösteren ilaçlardır ve ilaç direnci olan bölgelerde ilk seçenektir. Ancak Güney Doğu Asya'da artemisine dirençli parazitler ortaya çıkmaya başladığı için, DSÖ bu ilacın da kombine tedavide yer alması gerektiğini bildirmiştir. Kombine tedavide; artesunat-meflokin, artemeter-lumefantrin, artesunat-sulfadoksin/primetamin, artesunat-pronaridin kombinasyonları kullanılmaktadır (20, 21). İkinci olgumuzda artemether 20 mg/lumefantrin 120 mg 2X4 tb ile tetrasiklin 2X500 mg tb kombinasyonu kullanıldı. Ancak

bu olgu yüksek Cr düzeyleri, yüksek parazitemi oranı ve hiperbilirubinemi nedeniyle ciddi/ağır sıtma kategorisindeydi. Antimalaryal tedaviye rağmen periferik kanda parazit yükü %10'un üzerindeydi. Bu nedenle antimalaryal tedavinin yanı sıra otomatize EET uygulandı ve bu tedaviden fayda gördü, hasta dramatik olarak iyileşti ve böbrek yetmezliği gelişmedi.

Ciddi/ağır sıtma olgularında 1974 yılından beri uygulanan EET yöntemi ile kısa sürede dolaşımdaki parazit yükünün azaltılması, parazitten salınan toksinlerin ve konağın cevap olarak oluşturduğu sitokinlerin uzaklaştırılması sağlanabilmektedir. Riddle ve ark. (22) meta-analizinde; ağır/ciddi sıtma olgularında EET uygulamasının sağkalıma etkisi olmadığı bildirilmiştir. Amerikan Aferez Derneği (The American Society for Apheresis), ciddi/ağır sıtma olgularında EET uygulamasını kategori II endikasyon olarak önermektedir (23). EET ile başarılı şekilde tedavi edilen sıtma olguları bildirilmektedir (17, 24).

SONUÇ

Ciddi/ağır sıtma olgularında EET uygulamasının faydalı olabileceği akıld tutulmalıdır. Ancak daha da önemlisi her türlü enfeksiyon hastalığında olduğu gibi önemli olan sıtmayı önlemektir. Ülkemizden özellikle çalışmak veya turistik amaçlı yurtdışına seyahat edenlere gittikleri bölgeye uygun kemoprofilaksi uygulanması mutlaka sağlanmalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - F.K., N.Ö.; Tasarım - F.K., N.Ö.; Denetleme - H.B., D.S.; Kaynaklar - H.B.; Malzemeler - D.S.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - F.K.; Analiz ve/veya Yorum - F.K.; Literatür taraması - F.K.; Yazıyı Yazan - F.K.; Eleştirel İnceleme - N.Ö., E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.K., N.O.; Design - F.K., N.O.; Supervision - H.B., D.S.; Funding - H.B.; Materials - D.S.; Data Collection and/or Processing - F.K.; Analysis and/or Interpretation - F.K.; Literature Review - F.K.; Writer - F.K.; Critical Review - N.O., E.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Gülez P, Hizarcıoğlu M, Kayserili E, Sun F, Canbal A. Plasmodium falciparum'a bağlı bir sıtma olgusu. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17: 359-63.
- Kose S, Kiraklı C, Toz S, Kuzucu L, Akkodlu G, Cevikel N. Olgu sunumu: Yurtdışı kaynaklı iki Plasmodium falciparum olgusu. *Türkiye Parazit Derg* 2009; 33: 280-2.
- Akdur R. Sıtma. Özcel MA, editor. *Sıtmanın Epidemiyolojisi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1999. p. 51-74.

- Gilles HM. The malaria parasites. Gilles HM, Warrell DA, editors. *Essential Malariology*. Third edition. England: Br Lib Cat Pub Data; 1993. p. 27-8.
- WHO/82, 1997. International community to step up coordination of malaria control.
- Wellems TE, Miller LH. Two worlds of malaria. *N Eng J Med* 2003; 349: 1496-8. [CrossRef]
- Onlen Y, Culha G, Ocak S, Savas L, Gullu M. Yurtdışı kökenli Plasmodium falciparum sıtması: Dört olgu sunumu. *Türkiye Parazit Derg* 2007; 31: 256-9.
- Lee KS, Cox-Singh J, Singh B. Morphological features and differential counts of Plasmodium knowlesi parasites in naturally acquired human infections. *Malar J* 2009; 21: 73. [CrossRef]
- Fairhurs RM, Wellems TE. Plasmodium species (malaria). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell Principles and Practice of Infectious Diseases*. Seventh edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 3437-62.
- Alkan MZ, Tamer GS. Plasmodium türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Third edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 2486-502.
- Ersan G, Ülker T, Akkoçlu G, Oğuz F, Köse Ş. Plasmodium falciparum'un etken olduğu yurtdışı kaynaklı bir sıtma olgusu. *Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 2012; 18: 239-40.
- Erdem İ, Öztürk-Engin D, Çomoğlu Ş, Çiçekler N, Yücesoy-Dede B, Karagül E et al. Birden fazla organ tutulumu olan bir ciddi Plasmodium falciparum sıtması olgusu. *Klimik Dergisi* 2005; 18, 80-2.
- Bayındır Y, Aycan OM, Atambay M, Karaman U, Aydoğdu İ, Ersoy Y et al. Malaria cases in Malatya during the past seven years. *Türkiye Parazit Derg* 2005; 29: 157-9.
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. WHO library cataloguing; 2010.
- Demiroğlu YZ, Kozanoğlu İ, Turunc T, Kursun E, Arslan H. Eritrosit değişimi destek tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilen ciddi falciparum sıtması. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 493-8.
- Van Genderen PJ, Hesselink DA, Bezemer JM, Wismans PJ, Overbosch D. Efficacy and safety of exchange transfusion as an adjunct therapy for severe Plasmodium falciparum malaria in non-immune travelers: a 10-year single-center experience with a standardized treatment protocol. *Transfusion* 2010; 50: 787-94. [CrossRef]
- Chung HS, Peck KR, Kim DW. Two case reports of successful therapeutic erythrocytapheresis as an adjunctive therapy in severe falciparum malaria. *The Apher Dial* 2010; 14: 230-3. [CrossRef]
- World Health Organization. World malaria report 2011. WHO library cataloguing; 2011.
- Ozbilgin A, Topluoğlu S, Es S, Islek E, Mollahaliloglu S, Erkoc Y. Malaria in Turkey: successful control and strategies for achieving elimination. *Acta Trop* 2011; 120: 15-23. [CrossRef]
- Eastman RT, Fidock DA. Artemisinin-based combination therapies: a vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 864-74. [CrossRef]
- Jambou R, Le Bras J, Randrianarivoelosia M. Pitfalls in new artemisinin-containing antimalarial drug development, *Trends Parasitol* 2011; 27: 82-90. [CrossRef]
- Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1192-8. [CrossRef]
- Sczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 83-177. [CrossRef]
- Harris P, Price S, Senthuran S, Cochupanachimootil J, Norton R. Automated erythrocytapheresis for severe falciparum malaria. *Intern Med J* 2011; 41: 60-3. [CrossRef]