

# Plasmodium ovale Sıtması ve Moleküler Tanısı: Relaps Olabilir mi?

## Plasmodium ovale Malaria and Molecular Diagnosis: Could it be a Relapse?

Emrah ERDOĞAN<sup>1</sup>, Merve YÜRÜK<sup>1</sup>, Eda SİVCAN<sup>1</sup>, Serkan KARACA<sup>1</sup>,  
Orhan YILDIZ<sup>2</sup>, İzzet ŞAHİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

<sup>1</sup> Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Medical Parasitology, Kayseri, Turkey.

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

<sup>2</sup> Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri, Turkey.

**Makale Atfı:** Erdoğan E, Yürük M, Sivcan E, Karaca S, Yıldız O, Şahin İ. Plasmodium ovale Sıtması ve Moleküler Tanısı: Relaps Olabilir mi? Mikrobiyol Bul 2019;53(1):106-113

### ÖZ

Sıtma etkeni *Plasmodium* türleri; dünya nüfusunun yarısını etkilemeye devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılı verilerine göre yıl içerisinde 445.000 ölümlü sıtma olgusu ve 219 milyon yeni klinik sıtma olgusu bildirilmiştir. Hastalığın sık görüldüğü coğrafyaların başında Afrika Kitası gelmektedir. Son yıllarda bu kıtaya yapılan seyahatler sonrasında impoerte olguların sayısında artış görülmektedir. Bu raporda bir buçuk yıl önce Uganda seyahati öyküsü olan ve bu süre içerisinde başka yurtdışı seyahati bulunmayan Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı erkek hastanın *Plasmodium ovale*'ye bağlı relaps olgusu sunulmuştur. Ateş, üşüme ve titreme şikayetleriyle hastanemize başvuran hastanın periferik kanından ince yayma kan preparatları hazırlanarak Giemsa ile boyanmış ve x100 objektifle mikroskopta incelenmiştir. Hastanın ince yayma kan örnekleri incelendiğinde *Plasmodium* cinsine ait trofozoitler saptanmıştır. Trofozoitlerin eritrositler içi yerleşimi ve büyüklüğü göz önüne alındığında parazitin *Plasmodium vivax* olabileceği düşünülmüştür. Kesin tür tayini için nested polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılmıştır. PCR çalışmasında *Plasmodium* cinsine ve *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum* ve *P.ovale* türlerine özgül primerler kullanılarak 787 baz çifti (bp) büyüklüğünde olan *P.ovale*'ye ait PCR ürünü görüntülenmiştir. Yine *P.vivax*, *P.malariae*, *P.falciparum*, *P.ovale* ve *Plasmodium knowlesi* türlerine özgül primerler ile prob bazlı kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRt-PCR) yöntemi ile hastanın *P.ovale* ile enfekte olduğu saptanmıştır. Bilinen kronik rahatsızlığı olmayan hastanın anamnezinde 7-8 yıl önce geçirilmiş sıtma hikayesi olduğu belirlenmiştir. Hastanın belirlenen şikayetleri dışında herhangi bir şikayeti bulunmamaktadır. CMV IgM ve IgG sonuçları ve *Brucella* aglütinasyon testi negatif olarak belirlenmiştir. *P.ovale*'nin hayat döngüsünde karaciğerde hipnozoit dönemin olduğu göz önünde bulundurularak olgunun relaps olabileceği düşünülmüştür. Son yüzyıl içerisinde bildirilen 18 relaps olgusu mevcut olsa da; bu olgular relaps teorisi için yeterli kanıt sağlamamaktadır. Gerçek bir relapsın hafif semptomlarla ve hatta subklinik seyredebileceği düşünülmektedir. Primer enfeksiyondan uzun bir zaman sonra oluşan relaps olgularında gerçek bir nüksü ayırmanın zor olduğu bilinmektedir. Bu zorluğun üstesinden gelmenin en doğru yolu, primer enfeksiyon ile nüks arasında sıtmanın endemik olduğu bir bölgede bulunmamak gerçeği olduğu

**İletişim (Correspondence):** Dr. Emrah Erdoğan, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Melikgazi 38039, Kayseri, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 352 207 6666, **E-posta (E-mail):** emrah@erciyes.edu.tr

görüşü benimsenmektedir. Özellikle düşük parazitemili veya seyahat öyküsünün yetersiz kaldığı relaps olabilecek olgularda, mikroskopinin yanında moleküler çalışmalarında beraber yapıldığı uygulamaların, tedaviye giden yolda hem tanıda hem de kesin tür tayininde son derece önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Sıtma; *Plasmodium ovale*; relaps; nested PCR; qRt-PCR.

## ABSTRACT

Malaria caused by *Plasmodium* species continues to affect the half of the world population. According to the World Health Organization 2017 data, 445.000 cases of malaria and 219 million cases of new clinical malaria cases were reported during the year. African continent is the geographical region where the disease is most frequent. In recent years there has been an increase in the number of imported cases after travels to this continent. In this case report, relaps caused by *Plasmodium ovale* in a male Republic of Turkey citizen patient who has travelled to Uganda only and no other place a year and half ago was presented. Thin blood smear was prepared from the peripheral blood of the patient who admitted to our hospital with complaints of fever and chills. The smear was stained with Giemsa and examined with a x100 objective microscope and trophozoites belonging to *Plasmodium* genus were detected. Considering the size and locality of the trophozoites in the erythrocytes, it is thought that the parasite may be *Plasmodium vivax*. Nested PCR method was used for the species identification. Nested PCR studies were performed using *Plasmodium* genus and specific primers for *P.vivax*, *Plasmodium falciparum*, *P.ovale* and *Plasmodium malariae*. Nested PCR products were run on gel and *P.ovale* was visualized in 787 bp region. *P.vivax*, *P.malariae*, *P.falciparum*, *P.ovale* and *Plasmodium knowlesi* species specific primers and probe-based quantitative real-time PCR (qRt-PCR) study revealed that the patient was infected with *P.ovale*. The patient had no history of chronic illness but had a history of recovered malaria 7-8 years ago. The patient did not have any complaints other than these complaints. CMV IgM and IgG and *Brucella* agglutination tests were negative. It is clear that relapse cases can also be seen when *P.ovale* species are in hypnozoite stage in the liver. Although there are 18 reported cases of relapse in the last century, these phenomena do not provide sufficient evidence for the theory of relapse. A true relapse is thought to be mild symptoms and even subclinical disease. It is also known that it is difficult to distinguish a true recurrence in cases of relapses that can occur after a long time from primer infection. The best way to overcome this difficulty is to assume being in a malaria endemic area or not between primary infection and recurrence. We think that the applications that are carried out together with the microscope and molecular studies, especially in cases where there is relapses in which low parasitemia or travel story are insufficient, are extremely important both in terms of diagnosis and accurate identification of species and in the selection of treatment.

**Keywords:** Malaria; *Plasmodium ovale*; relapse; nested PCR; qRt-PCR.

## GİRİŞ

Sıtma, önemli halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada sıtma olgularının %85'i Afrika'da görülmektedir. *Plasmodium vivax* daha yaygın coğrafyalarda görülmesi-ne karşın en fazla enfeksiyon oluşturan, en çok mortalite ve morbiditeye sebep olan tür *Plasmodium falciparum*'dur<sup>1</sup>. Türkiye Cumhuriyeti sıtma açısından endemik bir bölgede yer almasına rağmen uygulanan başarılı eradikasyon çalışmaları sonucunda özellikle yerli olgulardan sorumlu *P.vivax* son yıllarda nadir görülmektedir. *P.falciparum* ise bilhassa yurtdışı turizm, iş, eğitim vs. amaçlı seyahatler sonucunda dünyanın değişik bölgelerinde olduğu gibi ülkemizde de impo-rted olgular şeklinde karşımıza çıkmaktadır<sup>2</sup>. Profilaksi önerilerinin dikkate alınmaması ve yetersiz eğitim sonrası endemik bölgelere yapılan seyahatler, görülen impo-rted olguların ortaya çıkmasının başlıca nedenlerindedir.

Sıtma kontrol çalışmaları, ilaç ve aşı geliştirme uygulamaları özellikle *P.falciparum* ve *P.vivax* üzerine yoğunlaşmıştır. *Plasmodium ovale* ise prevalansının çok daha az olması nedeniyle bu programların odağı dışında kalmıştır. Bu türün; Hindistan, Demokratik Kongo

Cumhuriyeti, Gine, Mozambik, Nijer, Nijerya, Çad, Cibuti, Fildişi Sahili, Kamerun, Uganda, Etiyopya, Senegal, Botsvana, Zimbabve, Güney Afrika, Gana, Sierra Leone, Bangladeş, Endonezya, Singapur gibi ülkelerde görülebileceği rapor edilmiştir<sup>1,3</sup>. *P.ovale* sıtması ülkemizde yerli olgu olarak görülmezken *P.falciparum*'da olduğu gibi importe olgular şeklinde görülebileceği düşünülmektedir.

Sıtma tanısında altın standart mikroskopi olmasına karşın moleküler teknikler ile beraber değerlendirilmesi; tanı, tür tayini ve epidemiyolojik çalışmalar açısından önemli bulunmaktadır. *P.vivax* ve *P.ovale*'de sporozoitler bölünmeksizin karaciğerde işlev görmeden kalabilmektedirler. Bu özelliğinden dolayı *P.ovale* sıtması nüksetme potansiyeline sahip hipnozoit dönem ile karakterizedir. Hastalığın ilk belirtilerinin ortaya çıkmasından aylar hatta yıllar sonra relaps gelişebilmektedir. Karaciğer parankim hücrelerinde gelişimini tamamlayan her bir hipnozoit, yeni bir eritrositer dönemi başlatmaktadır. Bu şekilde günümüzde iki sporozoit popülasyonu tanımlanmıştır. Birincisi, Short prepatent sporozoites (SPPs); hepatosit hücrelerinde olağan bir ekzoeritrositik evre geçirerek sıtma oluştururlar. İkincisi, Long prepatent sporozoites (LPPs) veya hipnozoitler ise hepatosit içinde geçirdikleri sürecin belirsiz olması nedeniyle bir uyarı ile aktive olduklarında ekzoeritrositik ve eritrositik döngüye girerek relaps geliştirebilmektedirler<sup>1,4</sup>. Karaciğerde karşılaşılan bu durum hastalığın tanı, takip, tedavisi ve sonrasında raporlanması çalışmalarında da karşılaşılan zorluklardan en önemlisidir. Tersiyer sıtma olarak da adlandırılan bu hastalıkta anti-hipnozoit ilaçlardan primaquine kullanımı önem kazanmaktadır. Primer enfeksiyon ve ardından gelen relaps olguların tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar klorokin ve kinin sülfattır. Birinci ve ikinci relaps olgularında ortalama süre 17 haftadır (2-60 hafta)<sup>5,6</sup>.

*P.ovale* klinik çalışmalarda diğer türlere göre daha az ilgi görmesine rağmen moleküler temelli çalışmalar sonucunda sanılandan çok daha fazla ve farklı coğrafyalarda görülebileceği kanıtlanmıştır<sup>7,8</sup>.

Bu çalışmada ilk klinik bulgulara göre sıtma olduğu düşünülmeyen, bir buçuk yıl önce Uganda seyahati olan ve bu süre içerisinde başka yurtdışı seyahati bulunmayan Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı erkek hastanın kan örneğinin incelenmesi, etkenin *Plasmodium* olup olmadığının, hangi tür ile enfekte olduğunun tespiti ve çıkacak sonuca göre olgunun relaps olup olmadığı, relaps ise benzer olgulara yönelik farkındalık oluşturulması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

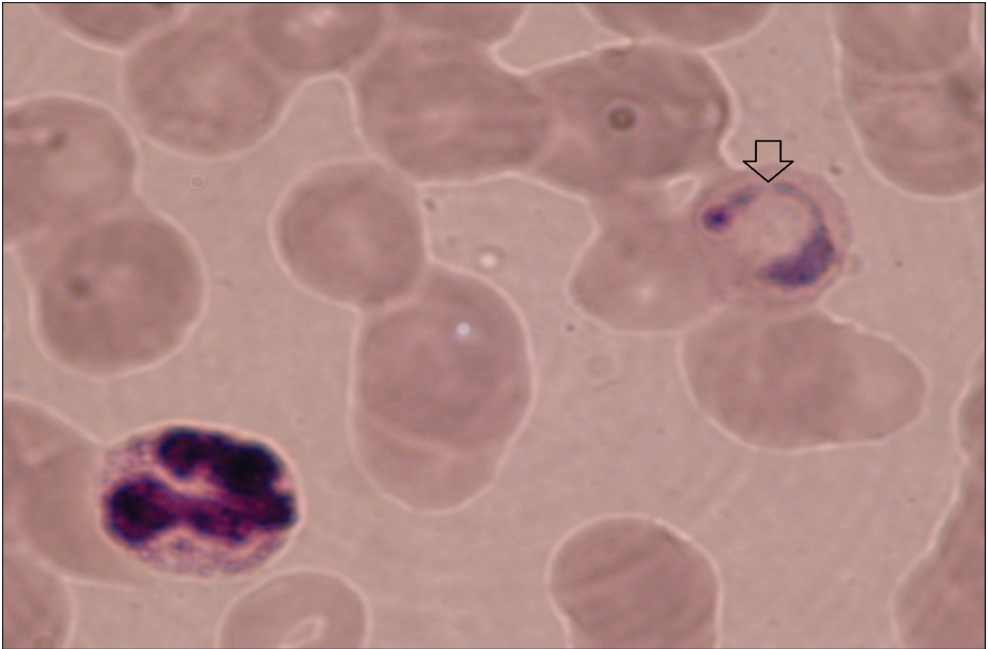
Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 04.04.2018, Karar no: 2018/184).

Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı 49 yaşındaki erkek hasta, üşüme, titreme ve 39.5°C'yi bulan ateş şikayetleriyle hastanemiz acil polikliniğine başvurmuştur. Hastanın en son 18 ay önce Uganda seyahati olduğu belirlenmiştir. Bu süre içerisinde başka yurtdışı seyahatinin olmadığı saptanmıştır. Bilinen kronik rahatsızlığı olmayan hastanın anamnezinde 7-8 yıl önce geçirilmiş sıtma hikayesi olduğu öğrenilmiştir.

İleri tetkik ve tedavi amaçlı Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan hastanın söz konusu şikayetleri dışında herhangi bir şikayeti saptanmadı. CMV IgM ve IgG serolojik testleri ve *Brucella* aglutünasyon testi negatif olarak belirlendi. İlk değerlendirmede sıtma ön tanısı düşünülmeyen ve semptomatik tedavilerle klinik tablosu düzelen hasta üç gün sonra taburcu edildi. Hasta istenen tetkik sonuçlarıyla, on gün sonra poliklinik kontrolüne davet edildi. Bu süre içerisinde ateş takibi yapması ve klinik şikayeti olması durumunda acile başvurması tavsiye edildi.

Hastanın ileri tetkik için kan örneği Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı rutin moleküler tanı laboratuvarına gönderildi. Kan örneğinden hazırlanan preparatlar Giemsa ile boyanıp x100 objektifle mikroskop altında incelendi. İnceleme sonucunda *Plasmodium* cinsine özgül, eritrositler içerisinde trofozoit formları tespit edildi (Şekil 1). Hastanın kan örneği daha sonra yapılacak moleküler testler nedeniyle -20°C'de saklandı. DNA izolasyonu, PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, ABD) protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Nested PCR çalışmasında *Plasmodium* cinsine özgül primerlerin yanında *P.vivax*, *P.malariae*, *P.falciparum* ve *P.ovale* için türe özgül primerler kullanıldı (Tablo I). qRt-PCR çalışmasında ise prob bazlı, türe özgül *P.vivax*, *P.malariae*, *P.falciparum*, *P.ovale* ve *P.knowlesi* primerleri kullanıldı (Tablo II).

Trofozoitlerin eritrositler içi yerleşimi ve büyüklükleri göz önünde bulundurulduğunda ilk olarak hastanın *P.vivax* ile enfekte olabileceği düşünüldü. Nested PCR sonucunda *P.ovale*'ye özgül 787 bp büyüklüğünde PCR ürünü elde edildi (Şekil 2).



Şekil 1. İçinde *Plasmodium ovale* trofozoiti bulunan eritrosit (x100).

**Tablo I.** Plasmodium spp. Tür Ayırımı İçin Nested Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)'nda Kullanılan Primerler<sup>9</sup>

Parazit (Hedef gen)	Primer adı ve dizisi	PCR ürün büyüklüğü
<i>Plasmodium</i> (ssrRNA)	rPLU 1: 5'-CCT GTT GTT GCC TTA AAC TCC-3' rPLU 2: 5'-TCA AAG ATT AAG CCA TGC AAG TGA-3'	1640 bç
<i>Plasmodium vivax</i> (ssrRNA)	rVIV 1: 5'-CGC TTC TAG CTT AAT CCA CAT AAC TGA TAC-3' rVIV 2: 5'-ACT TCC AAG CCG AAG CAA AGA AAG TCC TTA-3'	117 bç
<i>Plasmodium malariae</i> (ssrRNA)	rMAL 1: 5'-ATA ACA TAG TTG TAC GTT AAG AAT AAC CGC-3' rMAL 2: 5'-AAA ATT CCC ATG CAT AAA AAA TTA TAC AAA-3'	144 bç
<i>Plasmodium falciparum</i> (ssrRNA)	rFAL 1: 5'-TTA AAC TGG TTT GGG AAA ACC AAA TAT ATT-3' rFAL 2: 5'-ACA CAA TGA ACT CAA TCA TGA CTA CCC GTC-3'	205 bç
<i>Plasmodium ovale</i> (ssrRNA)	rOVA 1: 5'-ATC TCT TTT GCT ATT TTT TAG TAT TGG AGA-3' rOVA 2: 5'-GGA AAA GGA CAC ATT AAT TGT ATC CTA GTG-3'	787 bç

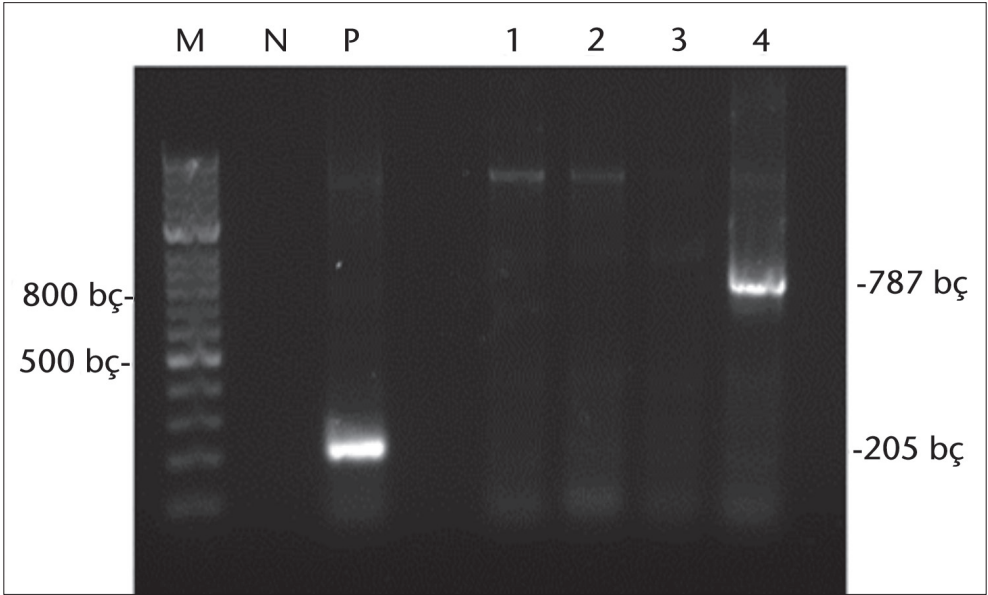
**Tablo II.** Plasmodium spp. Tür Ayırımı İçin qRt-PCR'de Kullanılan Primerler

Parazit (Hedef gen)	Primer adı ve dizisi	PCR ürün büyüklüğü
<i>Plasmodium vivax</i> (cytb)	RT_Plasmodium_viv_F: 5'-CGA TAC AGC CGC CGT TTA-3' RT_Plasmodium_viv_R: 5'-TCC GAT GAA TAG TTC AAG TTA CTG AC-3'	63 bç
<i>Plasmodium malariae</i> (cytb)	RT_Plasmodium_mal_F: 5'-TGA GTT ATT GGG GTG CAA CA-3' RT_Plasmodium_mal_R: 5'-GGA TCA CTT ACA GTA TAT CCT CCA CA-3'	94 bç
<i>Plasmodium falciparum</i> (cytb)	RT_Plasmodium_fal_F: 5'-AAT TCT AGG AAT TTT TCG CGT TTT-3' RT_Plasmodium_fal_R: 5'-CAA TAG CAT TGA TTA AAA GAC ATC G-3'	68 bç
<i>Plasmodium ovale</i> (cytb)	RT_Plasmodium_ova_F: 5'-TCT CCA GTG GGT TAT TTG TAC TTG-3' RT_Plasmodium_ova_R: 5'-TCG TAG CCT TGT AAT TTA AAT GTT TG-3'	89 bç
<i>Plasmodium knowlesi</i> (cytb)	RT_Plasmodium_know_F: 5'-TTG GAG GAG GTA CTG GAT GG-3' RT_Plasmodium_know_R: 5'-GCA ACA GGA GAT AAA GAC ATA AGT GA-3'	70 bç

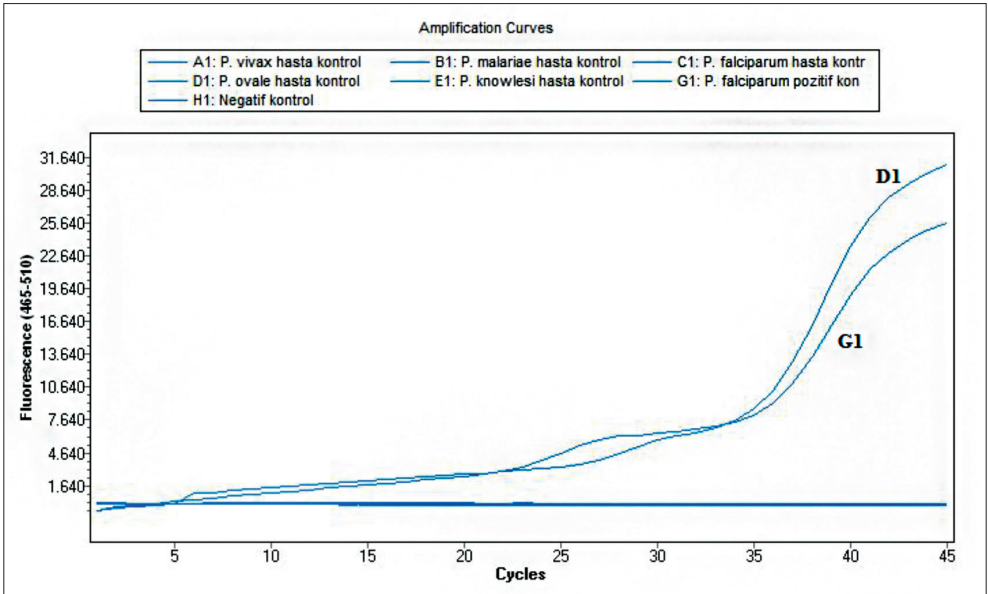
qRt-PCR çalışmasında ise beş türe özgül prob bazlı primerler kullanıldı ve qRt-PCR sonucu *P.ovale* pozitif olarak tespit edildi (Şekil 3).

## TARTIŞMA

Tersiye ovale sıtması mevcut literatür gözden geçirildiğinde *P.vivax* ve *P.falciparum* sıtmaları kadar fazla görülmemektedir. Ancak sıtma tanısında altın standart olarak kabul edilen mikroskop incelemesi, *P.vivax* ve *P.ovale* sıtması veya düşük parazitemi durumunda yetersiz kalabilmektedir<sup>10,11</sup>. Bu hastalığın mikroskobinin yanında moleküler belirteçlerin de kullanıldığı çalışmaların sonucunda çok daha fazla ve farklı bölgelerde görülebileceği değerlendirilmektedir<sup>7,8</sup>.



**Şekil 2.** M: 100 bp moleküler ağırlık belirteci (GeneAll), N: Negatif kontrol, P: *Plasmodium falciparum* pozitif kontrol, 1: *Plasmodium vivax* hasta kontrol, 2: *Plasmodium falciparum* hasta kontrol, 3: *Plasmodium malariae* hasta kontrol, 4: *Plasmodium ovale* hasta kontrol (pozitif).



**Şekil 3.** qRt-PCR ile pozitif tespit edilen *Plasmodium ovale*, pozitif kontrol *Plasmodium falciparum* ve diğer örneklerin amplifikasyon eğrileri.



Dünya genelinde en çok mortalite ve morbiditeye neden *P.falciparum* olmakla beraber *P.ovale*'nin de şiddetli anemiye ve hatta ölüme neden olabileceği hem primer enfeksiyonda hem de relaps olgularında bildirilmiştir<sup>12</sup>. Diğer türlerle mücadeleye kıyasla ilaç ve aşı geliştirme çalışmalarının odağında olmayan tersiyer ovale sıtmasında hastalar; *P.falciparum* sıtması tedavisinde kullanılan ilaçlarla başarılı olarak tedavi edilse de deneysel kanıtların hala yetersiz olduğu belirtilmektedir<sup>13</sup>.

On yıl öncesine kadar tüberküloz öyküsü olan iki hastanın ARDS (Acute Respiratuar Distres Syndrome)'den ölmesi, *P.ovale* ve *P.vivax* enfeksiyonlarının solunum yolu hastalıklarında da bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir<sup>14</sup>. Konjenital sıtma endemik olmayan bölgeler için nadir bir olgudur. Buna karşın, Avrupa'da şiddetli anemi tablosuyla seyreden iki konjenital tersiyer ovale sıtmasının tanımlanması şaşırtıcı olmuştur. Doğan bebeklerden birinin HIV pozitif bir annenin bebeği olduğu bildirilmiştir. En çok 0-5 yaş çocuk ölümlerine neden olan sıtma olguları düşünüldüğünde, HIV ile *P.falciparum* sıtması insidansı arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar ışığında aynı durumun *P.ovale* sıtması için de geçerli olabileceği açıktır<sup>15</sup>.

Yapılan çalışmalarda *P.ovale* hipnozoitleri insanda henüz kesin olarak kanıtlanamamıştır. Son yüzyıl içerisinde bildirilen 18 relaps olgusu mevcut olsa da; bu olgular relaps teorisi için yeterli kanıt sağlamamaktadır. Gerçek bir relapsın hafif semptomlarla ve hatta subklinik seyredebileceği düşünülmektedir<sup>16,17</sup>. Primer enfeksiyondan uzun bir zaman sonra oluşan relaps olgularında gerçek bir nüksü ayırmanın zor olduğu bilinmektedir. Bu zorluğun üstesinden gelmenin en doğru yolu, primer enfeksiyon ile nüks arasında sıtma için endemik bir bölgede bulunup bulunmamak görüşü benimsenmektedir<sup>4</sup>.

Mevcut literatürde moleküler tekniklerle kanıtlanan bir adet relaps olgusu tanımlanmıştır; ancak endemik bir bölgede ortaya çıktığı için tartışmalı görülmektedir<sup>18</sup>. Endemik bölge dışında bulunulması durumunda, yapılan moleküler temelli çalışmalarda potansiyel relaps olguların doğrulanması için Cox1, SSU rRNA gibi gen bölgelerine yönelik yapılan çalışmalar önem kazanmaktadır<sup>19</sup>. Hipnozoit kaynaklı relaps olguların belirlenmesi ve diğer tekrarlayan enfeksiyonlar arasında ayırım yapılabilmesi için yüksek derecede duyarlı ve özgül genetik belirteçlerin veya tekniklerin geliştirilmesi üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Günümüzde tersiyer ovale sıtması, *P.falciparum* sıtması kadar ölüme neden olmamakta ve daha dar bir lokalizasyonda görülmektedir. Ancak, küresel iklim değişiklikleri ve özellikle endemik bölgelerden diğer bölgelere gerçekleştirilen seyahatler neticesinde bu bilginin zamanla değişebilme potansiyeline sahip olduğu açıktır. Bu olgumuzun, 7-8 yıl önce sıtma geçirmesi ve en son bir buçuk yıl önce yurt dışı seyahatinin olması, aynı zamanda bu süre içerisinde yurt içinde bulunması, tersiyer ovale sıtması görülmeyen ülkemiz şartları düşünüldüğünde relaps olabilecek bir olgu olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışma ile sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat sonrası ortaya çıkan sıtma olgularında, daha sonra görülebilecek bulgular ışığında relapsın olabileceği gerçeği ortaya konmuştur. Diğer taraftan, tersiyer ovale sıtmasının; ciddi hastalık komplikasyonları, şiddetli anemili konjenital sıtmaya ve hatta ölüme neden olabileceği göz önünde bulun-

durulduğunda konunun önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Özellikle düşük parazitemili veya seyahat öyküsünün yetersiz kaldığı relaps olabilecek olgularda, mikroskobinin yanında moleküler çalışmalarında beraber yapıldığı uygulamaların, tedaviye giden yolda hem tanıda hem de kesin tür tayininde son derece önemli olduğunu düşünmekteyiz.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Yazar S, Kuk S, Miman Ö, Saygı G. Saygı'nın temel tıbbi parazitolojisi. 2016 Erciyes Üniversitesi Yayınları, Kayseri.
2. Demiraslan H, Erdoğan E, Türe Z, Kuk S, Yazar S, Metan G. Evaluation of imported *Plasmodium falciparum* malaria cases: the use of polymerase chain reaction in diagnosis. Mikrobiyol Bul 2013;47(4):668-76.
3. Groger M, Fischer HS, Veletzky L, Lalremruata A, Ramharter M. A systematic review of the clinical presentation, treatment and relapse characteristics of human *Plasmodium ovale* malaria. Malar J 2017;16(1):112.
4. Richter J, Franken G, Mehlhorn H, Labisch A, Haussinger D. What is the evidence for the existence of *Plasmodium ovale* hypnozoites? Parasitol Res 2010;107(6):1285-90.
5. Markus MB. Do hypnozoites cause relapse in malaria? Trends Parasitol 2015;31(6):239-45.
6. Markus MB. The hypnozoite concept, with particular reference to malaria. Parasitol Res 2011;108(1):247-52.
7. Sutherland CJ. Persistent parasitism: the adaptive biology of malariae and ovale malaria. Trends Parasitol 2016;32(10):808-19.
8. Mueller I, Zimmerman PA, Reeder JC. *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale*-the "bashful" malaria parasites. Trends Parasitol 2007;23(6):278-83.
9. Balbir S, Albino B, Janet C, Georges S, Mohammad SA, Hasan AR. A genus- and species-specific nested polymerase chain reaction malaria detection assay for epidemiologic studies. Am J Trop Med Hyg 1999;60(4):687-92.
10. Chavatte JM, Tan SB, Snounou G, Lin RT. Molecular characterization of misidentified *Plasmodium ovale* imported cases in Singapore. Malar J 2015;14:454.
11. Alemu A, Fuehrer HP, Getnet G, Kassu A, Getie S, Noedl H. Comparison of Giemsa microscopy with nested PCR for the diagnosis of malaria in North Gondar, north-west Ethiopia. Malar J 2014;13:174.
12. Lahlou H, Benjelloun S, Khalloufi A, Moudden EL, Hachimi MA, Errami M, et al. An exceptional observation of acute respiratory distress associated with *Plasmodium ovale* infection. Clin Chem Lab Med 2012;50:A141.
13. Visser BJ, Wieten RW, Kroon D, Nagel IM, Belard S, van Vugt M, et al. Efficacy and safety of artemisinin combination therapy (ACT) for nonfalciparum malaria: a systematic review. Malar J 2014;13:463.
14. Hachimi MA, Hatim EA, Moudden MK, Elkartouti A, Errami M, Louzi L, et al. The acute respiratory distress syndrome in malaria: is it always the prerogative of *Plasmodium falciparum*? Rev Pneumol Clin 2013;69(5):283-6.
15. Duffy PE, Fried M. Malaria in the pregnant woman. Curr Top Microbiol Immunol 2005;295:169-200.
16. Sinton JA. Studies of infections with *Plasmodium ovale*. V. The effects of multiple inoculations upon the degree and nature of the immunity developed. Trans R Soc Trop Med Hyg 1940;33(6):585-95.
17. Sinton JA, Hutton EL, Shute PG. Studies of infections with *Plasmodium ovale*. II. Acquired resistance to ovale infections. Trans R Soc Trop Med Hyg 1939;33(1):47-68.
18. Fuehrer HP, Starzengruber P, Swoboda P, Khan WA, Matt J, Ley B, et al. Indigenous *Plasmodium ovale* malaria in Bangladesh. Am J Trop Med Hyg 2010;83(1):75-8.
19. Fuehrer HP, Habler VE, Fally MA, Harl J, Starzengruber P, Swoboda P, et al. *Plasmodium ovale* in Bangladesh: genetic diversity and the first known evidence of the sympatric distribution of *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* in southern Asia. Int J Parasitol 2012;42(7):693-9.