



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SITMA MODELİNDE CINNAMALDEHYDE, CANNABIDIOL VE  
ERAVACYCLINE'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

HAZIRLAYAN: YENER ÖZEL

DOKTORA TEZİ

TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. AHMET ÖZBİLGİN

PROF. DR. MEHMET ÜNLÜ

MANİSA-2022





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SITMA MODELİNDE CINNAMALDEHYDE, CANNABIDIOL VE  
ERAVACYCLINE'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

HAZIRLAYAN: YENER ÖZEL

DOKTORA TEZİ

TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. AHMET ÖZBİLGİN

PROF. DR. MEHMET ÜNLÜ

MANİSA-2022



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SITMA MODELİNDE CINNAMALDEHYDE, CANNABIDIOL VE  
ERAVACYCLINE'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

HAZIRLAYAN: YENER ÖZEL

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANLAR

PROF. DR. AHMET ÖZBİLGİN

PROF. DR. MEHMET ÜNLÜ

JÜRİ ÜYELERİ

PROF. DR. İ. CÜNEYT BALCIOĞLU (JÜRİ ÜYESİ)

PROF. DR. NOGAY GİRGİNKARDEŞLER (JÜRİ ÜYESİ)

PROF. DR. GÜLHAN VARDAR-ÜNLÜ (JÜRİ ÜYESİ)

PROF. DR. YUSUF ÖZBEL (JÜRİ ÜYESİ)

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara da kaynaklar listesinde yer verdiğimi, ayrıca bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Yener ÖZEL

## TEŞEKKÜR

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na, Tıp Fakültesi Parazit Bankası'na, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına, tez çalışmam süresince tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN ve Sayın Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ'ye, akademik eğitim sürecimin tüm zorlu aşamalarında, her yönden bana yardımcı olan, kişisel gelişimime yön veren Sayın Hocam Prof. Dr. Gülhan VARDAR-ÜNLÜ'ye, araştırmam boyunca gerekli olanakları sağlayan Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İ. Cüneyt BALCIOĞLU'na, Prof. Dr. Ali A. KİLİMCİOĞLU'na, Prof. Dr. Kor YERELİ'ye, Prof. Dr. Nogay GİRİNKARDEŞLER'e ve Prof. Dr. Ülgen Zeki OK'a tez çalışmamda bana her türlü desteği veren Biyolog İbrahim ÇAVUŞ'a ve Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı'nda çalışan öğrenci arkadaşlarıma, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Covid-19 Tanı Laboratuvarında çalışan başta Vet. Hek. Umut YILMAZ olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma, doktora eğitimim boyunca sürekli yanımda olan can dostum Vet. Hek. A. Gökhan COŞKUN'a, hayat boyu desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen ve her zaman yanımda olduklarını bildiğim sevgili ailem ve dünya tatlısı kızım Derin ÖZEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından BAP 2021-036 numaralı proje ile desteklenmiştir

Yener ÖZEL

## KISALTMALAR ve SİMGELER

AB	: Avrupa Birliği
AB/AEA	: Avrupa Birliği/Avrupa Ekonomik Alanı Üyeleri
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ABT	: Artemisinin Bazlı Kombinasyon Tedavisi
AEA	: Anandamid
AgNP	: Gümüş Nanopartikül
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AS-MQ	: Artesunat- Meflokin
ATCC	: American Type Culture Collection
AuNP	: Altın Nanopartikül
A549	: Alveolar Basal Epitelyal Karsinom Hücre Hattı
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BEAS-2B	: Epitel Hücre Hattı
Caco-2	: Kolon Adenokarsinom Hücre Hattı
CB1	: Kannabinoid Reseptör 1
CB2	: Kannabinoid Reseptör 2
CBD	: Kannabidiol
CBR	: Kannabinoid Reseptörü
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CD8	: Cluster of Differentiation 8
ChAd63	: Şempanze Adenovirüs Serotip 63 Hücre Hattı
CIN	: Sinamaldehit
CM	: Serebral Malarya
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
CPS	: Sporozoitlerle Klorokin Profilaksisi
CQ	: Klorokin
CQG	: Klorokin Grubu
DDT	: Dikloro Difenil Trikloroetan
DEET	: N,N-dietil-Meta-Toluamid
DHA	: Dihidroartemisinin
DHA-PPQ	: Dihidroartemisinin-Piperakin

DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERA	: Eravasiklin
ERT	: Eritrosit
eERT	: Enfekte Eritrosit
ECDC	: European Center for Disease Prevention and Control
EIR	: Entomolojik İnokülasyon Oranı
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
EX	: Exidus
F2408	: Normal Rat Embriyonik Fibroblast Hücre Hattı
FAAH	: Yağ Asidi Amid Hidrolaz
FBS	: Fetal Sığır Serumumu
FDA	: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
Fx	: Fraksiyonel Doz
GBA	: Geçişli Bloke Eden Aşı
GLA-SE	: Glukopiranosil Lipid A- Nano-Emülsiyon
GPR3	: G Protein-Kenetli Reseptör 3
GPR6	: G Protein-Kenetli Reseptör 6
GPR12	: G Protein-Kenetli Reseptör 12
GPR55	: G Protein-Kenetli Reseptör 55
GSBL	: Geniş Spekturumlu Beta Laktamaz
H6C7	: İnsan Pankreatik Epitelyal Hücre Hattı
Hb	: Hemoglobin
HbC	: Hemoglobin C
HbF	: Fetal Hemoglobin
HbsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HCT116	: Kolorektal Karsinom Hücre Hattı
Hep-2	: Hepatoblastom Hücre Hattı
HFL-1	: Akciğer Fibroblast Hücre Hattı
HRP-1	: Histidinden-Zengin Protein 1
HRP-2	: Histidinden-Zengin Protein 2
HRP-3	: Histidinden-Zengin Protein 3
HSGM	: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

HTT	: Hızlı Tanı Testi
HT-29	: Kolorektal Karsinom Hücre Hattı
IC <sub>50</sub>	: Medyan İnhibisyon Konsantrasyonu
IHME	: Sağlık Ölçümleri ve Epidemiyoloji Enstitüsü
IM	: İntramüsküler
IP	: İntraperitoneal
IPCC	: Uluslararası İklim Değişikliği Paneli
IUGR	: İntrauterin Büyüme Geriliği
IV	: İntravenöz
K562	: Kronik Myeloid Eritrolösemi Hücre Hattı
KİSE	: Kontrollü İnsan Sıtma Enfeksiyonu
L929	: Fare Fibroblast Hücre Hattı
LAMP	: Loop Aracılı İzotermal Amplifikasyon
LD <sub>50</sub>	: Medyan Öldürücü Doz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LogIC <sub>50</sub>	: Logaritmik Medyan İnhibisyon Konsantrasyonu
LOVO	: Kolorektal Karsinom Hücre Hattı
LPS	: Lipopolisakkarit
mAb	: Monoklonal Antikor
MCF7	: Meme Adenokarsinom Hücre Hattı
MDAMB-231	: Meme Adenokarsinom Hücre Hattı
MDR	: Çokilaca Dirençli
MHC-1	: Majör Doku Uyumluluk Kompleksi-I
MiaPaCa-2	: İnsan Pankreatik Duktal Adenokarsinom Hücre Hattı
MIK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MQ	: Meflokin
MR	: Manyetik Rezonans
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MTT	: 3-(4.5-dimetiltiyazol-2-yl)-2.5-difeniltetrazolyum Bromit
MVA	: Modified Vaccinia Virus Ankara
NHBE	: Epitel Hücre Hattı
NGF	: Nöral Büyüme Faktörü
NO	: Nitrit Oksit
NP	: Nanopartikül

PANC-1	: İnsan Pankreatik Duktal Adenokarsinom Hücre Hattı
PC-3	: İnsan Prostat Hücre Hattı
PfCSP	: <i>Plasmodium falciparum</i> Sirkumsporozoit Protein
PfRH5	: <i>Plasmodium falciparum</i> Retikülosit Bağlayıcı Protein Homoloğu 5
PfSPZ	: <i>Plasmodium falciparum</i> Sporozoiti
pLDH	: <i>Plasmodium</i> Laktat Dehidrogenaz
PQ	: Primakin
PPAR $\gamma$	: Peroksizom Proliferatörle Aktif Olan Gama Reseptör
PvCSP	: <i>Plasmodium vivax</i> Sirkumsporozoit Protein
PVM	: Parazitofor Vakuol Membran
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
R <sup>2</sup>	: Korelasyon Katsayısı
RAW264,7	: İnsan Makrofaj Hücre Hattı
RNA	: Ribonükleik Asit
RPMI-1640	: Roswell Park Memorial Institute-1640
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
RZS	: Radyasyon ile Zayıflatılmış Sporozoit
SH-SY5Y	: Nöroblastom Hücre Hattı
SMA	: Şiddetli Sıtma Anemisi
SP	: Sülfodoksin-Primetamin
SpO <sub>2</sub>	: Kan Oksijen Doygunluğu
SW480	: Kolorektal Karsinom Hücre Hattı
SW620	: Kolorektal Karsinom Hücre Hattı
T47D	: Meme Adenokarsinom Hücre Hattı
TAG	: Tedavi Almayan Grup
TelCOFS02MA	: Dermal Fibroblast Hücre Hattı
TET	: Tetrasiklinler
THC	: $\Delta^9$ -tetrahidrokannabidiol
TPH-1	: İnsan Makrofaj Hücre Hattı
TRPM8	: Geçici Reseptör Potansiyel M8
TRPV1	: Geçici Reseptör Potansiyel V1
TSA	: Tam Sporozoit Aşısı

TEM	: Transmisyon Elektron Mikroskobu
U87MG	: İnsan Glioblastom Hücre Hattı
U937	: Makrofaj Hücre Hattı
WBC	: White Blood Cell
WHO	: World Health Organization
VLP	: Virüs Benzeri Partikül
VRE	: Vankomisin Dirençli Enterokok
5RP7	: Normal Rat Embriyonik Fibroblast Hücre Hattı



## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	1
TEŞEKKÜR .....	11
KISALTMALAR ve SİMGELER .....	111
İÇİNDEKİLER .....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	XIII
GRAFİKLER DİZİNİ .....	XIII
RESİMLER DİZİNİ .....	XIV
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ .....	3
4. GENEL BİLGİLER .....	5
4.1. SİTMANIN TARİHÇESİ .....	5
4.2. SİTMANIN TAKSONOMİSİ.....	7
4.3. <i>PLASMODIUM</i> TÜRLERİNİN EVRİMİ.....	9
4.4. SİTMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	12
4.4.1. Avrupa’da Sıtmanın Epidemiyolojisi.....	15
4.4.2. Türkiye’de Sıtmanın Epidemiyolojisi .....	19
4.5. SİTMANIN PATOGENEZİ .....	23
4.5.1. Serebral Sıtma .....	24
4.5.2. Akut Böbrek Hasarı.....	27
4.5.3. Pulmoner Ödem ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu.....	27
4.5.4. Dalak ve Anemi.....	28
4.6. SİTMANIN KLİNİK BELİRTİLERİ .....	29
4.6.1. <i>Plasmodium vivax</i> Sıtmasının Kliniği .....	32
4.6.2. <i>Plasmodium ovale</i> Sıtmasının Kliniği.....	33
4.6.3. <i>Plasmodium malariae</i> Sıtmasının Kliniği .....	34
4.6.4. <i>Plasmodium falciparum</i> Sıtmasının Kliniği .....	34
4.6.5. <i>Plasmodium knowlesi</i> Sıtmasının Kliniği .....	36
4.7. SİTMANIN LABORATUVAR TANISI .....	37
4.7.1. Klinik Tanı .....	37
4.7.2. Mikroskopik Tanı.....	38

4.7.3. Hızlı Tanı Testleri .....	39
4.7.4. Moleküler Tanı .....	41
4.8. SITMANIN TEDAVİSİ .....	43
4.8.1. Komplike Olmayan Sıtmanın Tedavisi .....	44
4.8.2. Komplike Sıtmanın Tedavisi .....	47
4.9. SITMA ve AŞI .....	51
4.9.1. Sporozoit Altbirim Aşıları .....	52
4.9.2. Tam Sporozoit Aşıları .....	53
4.9.3. Karaciğer Evresi Altbirim Aşıları .....	54
4.9.4. Kan Evresi Aşıları .....	55
4.9.5. Geçiş Bloke Eden Aşılar .....	57
4.9.6. <i>Plasmodium vivax</i> Aşıları .....	57
4.10. SITMA ve SEYAHAT .....	58
4.11. SITMA ve İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ .....	61
4.11.1. Sıcaklık .....	62
4.11.2. Yağış .....	63
4.11.3. Nem .....	63
4.12. SITMA ve ANTİMALARYAL İLAÇ DİRENCİ .....	64
4.12.1. İlaç Direncinin Geçmişi ve Mevcut durum .....	64
4.12.2. Antimalaryal Direncin Mekanizması .....	66
4.12.3. Antimalaryal Direnç ile Mücadele ve Yeni İlaç Keşifleri .....	68
4.13. DOĞAL AKTİF MADDELERİN ANTİMALARYAL OLARAK KULLANIMI .....	68
4.13.1. Sınnamaldehit .....	69
4.13.2. Kannabidiol .....	71
4.14. ANTİMALARYAL ETKİLİ ANTİBİYOTİKLER .....	74
4.14.1. Eravaksilin .....	76
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>79</b>
5.1. ETKEN MADDELERİN HAZIRLANMASI .....	79
5.2. SİTOTOKSİK AKTİVİTENİN SAPTANMASI .....	79
5.3. SITMA MODELİNİN OLUŞTURULMASI .....	83
5.3.1. Deney Hayvanları ve Parazit Suşu .....	83
5.3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması .....	84
5.3.3. Deney Gruplarının <i>Plasmodium berghei</i> ile Enfekte Edilmesi .....	84

5.3.4. Etken Maddelerle Tedavi Uygulamaları .....	85
5.4. ENFEKSİYON TAKİBİ ve PARAZİTEMİ ORANININ BELİRLENMESİ.....	86
5.5. ETİK KURUL ONAYI .....	88
5.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	88
<b>6. BULGULAR .....</b>	<b>89</b>
6.1. ETKEN MADDELERİN SİTOTOKSİK AKTİVİTE SONUÇLARI .....	89
6.2. ETKEN MADDELERİN PARAZİTEMİ SONUÇLARI .....	92
6.3. ETKEN MADDELERİN SÜPRESYON ORANLARI .....	99
6.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	100
<b>7. TARTIŞMA .....</b>	<b>102</b>
<b>8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>117</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>119</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>192</b>
Ek A. ETİK KURUL ONAYI.....	192
Ek B. TEZ KONUSU KABUL EVRAĞI.....	193
Ek C. TEZ BENZERLİK RAPORU .....	194
Ek D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	195
<b>11. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>205</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 4.1</b> <i>Plasmodium</i> türlerinin taksonomisi .....	7
<b>Tablo 4.2</b> Ülkeye ve yıla göre 100.000 nüfus başına doğrulanmış sıtma vakaları ve oranlarının dağılımı, AB/AEA, 2014–2018 .....	16
<b>Tablo 4.3</b> Komplike/şiddetli sıtmanın özellikleri .....	32
<b>Tablo 4.4</b> Komplike olmayan <i>P. vivax</i> sıtmasının tedavisi .....	46
<b>Tablo 4.5</b> Komplike olmayan <i>P. falciparum</i> sıtmasının tedavisi .....	47
<b>Tablo 4.6</b> Komplike sıtmanın tedavisi .....	48
<b>Tablo 4.7</b> Sıtmanın kemoprofilaksisi .....	49
<b>Tablo 4.8</b> <i>P. falciparum</i> kan evresi şizontositleri ve direnç ilişkili genleri .....	67
<b>Tablo 6.1</b> CIN, CBD ve ERA kullanılan L929 fibroblastlarda canlılık oranları .....	89
<b>Tablo 6.2</b> Etken maddelerin IC <sub>50</sub> ve LC değerleri .....	90
<b>Tablo 6.3</b> TAG'ta ayrıntılı parazitemi oranları .....	93
<b>Tablo 6.4</b> CIN grubunda ayrıntılı parazitemi oranları .....	94
<b>Tablo 6.5</b> CBD grubunda ayrıntılı parazitemi oranları .....	95
<b>Tablo 6.6</b> ERA grubunda ayrıntılı parazitemi oranları .....	96
<b>Tablo 6.7</b> Etken madde gruplarında ortalama parazitemi oranları .....	98
<b>Tablo 6.8</b> Etken maddelerin ortalama süpresyon oranları .....	100
<b>Tablo 10.1</b> CQG-CIN gruplarının istatistiksel verileri .....	195
<b>Tablo 10.2</b> CQG-CBD gruplarının istatistiksel verileri .....	196
<b>Tablo 10.3</b> CQG-ERA gruplarının istatistiksel verileri .....	197
<b>Tablo 10.4</b> CQG-TAG gruplarının istatistiksel verileri .....	198
<b>Tablo 10.5</b> CIN-TAG gruplarının istatistiksel verileri .....	199
<b>Tablo 10.6</b> CBD-TAG gruplarının istatistiksel verileri .....	200
<b>Tablo 10.7</b> ERA-TAG gruplarının istatistiksel verileri .....	201
<b>Tablo 10.8</b> CIN-CBD gruplarının istatistiksel verileri .....	202
<b>Tablo 10.9</b> CIN-ERA gruplarının istatistiksel verileri .....	203
<b>Tablo 10.10</b> CBD-ERA gruplarının istatistiksel verileri .....	204

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1 Tarih öncesi zamanlarda sıtmanın olası yayılma yolları .....	5
Şekil 4.2 Güncel Haemosporidian parazitlerin filogenetik ağacı .....	8
Şekil 4.3 <i>Plasmodium</i> paraziti hayat döngüsü .....	9
Şekil 4.4 Merozoitin eritrosite invazyonu.....	10
Şekil 4.5 <i>P. gallinaceum</i> ookinet ve erken ookist yapılarının TEM görüntüsü.....	11
Şekil 4.6 Sivrisinekte <i>P. berghei</i> ookisti ve sporozoitinin TEM görüntüsü. ....	11
Şekil 4.7 Sıtmanın endemik olduğu ülkeler. ....	13
Şekil 4.8 Doğrulanmış sıtma vakalarının ülkelere göre dağılımı, AB/AEA, 2018.....	17
Şekil 4.9 Serebral sıtmanın patolojik özellikleri.....	25
Şekil 4.10 Mikroskopi sonuçlarının 24 saat içinde alınabildiği durumlarda komplike olmayan sıtmanın tanı ve tedavi algoritması.....	44
Şekil 4.11 Mikroskopi sonuçlarının 24 saat içinde alınamadığı durumlarda komplike olmayan sıtmanın tanı ve tedavi algoritması.....	45
Şekil 4.12 TC Sağlık Bakanlığı sıtma tedavi algoritması.....	50
Şekil 4.13 Klinik faz aşamalarında olan sıtma aşı adayları .....	51
Şekil 4.14 CIN'in moleküler yapısı .....	70
Şekil 4.15 CIN'in antibakteriyel etki mekanizmaları .....	70
Şekil 4.16 CIN'in sinir hücrelerine etkisi .....	71
Şekil 4.17 CBD'nin moleküler yapısı.....	72
Şekil 4.18 CBD'nin farklı bileşiklerle etkileşimi .....	74
Şekil 4.19 Antibiyotiklerin antimalaryal hedef bölgeleri .....	76
Şekil 4.20 ERA'nın moleküler yapısı .....	78

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 4.1</b> Doğrulanmış sıtma vakalarının 100.000 nüfus içinde yaş ve cinsiyete göre dağılımı, AB/AEA, 2018. ....	18
<b>Grafik 6.1</b> CIN, CBD ve ERA kullanılan L929 fibroblastlarda canlılık oranları .....	89
<b>Grafik 6.2</b> CIN'in IC <sub>50</sub> değerinin hesaplanması .....	90
<b>Grafik 6.3</b> CBD'nin IC <sub>50</sub> değerinin hesaplanması .....	91
<b>Grafik 6.4</b> ERA'nın IC <sub>50</sub> değerinin hesaplanması .....	91
<b>Grafik 6.5</b> CIN grubunda ayrıntılı parazitemi oranları .....	94
<b>Grafik 6.6</b> CBD grubunda ayrıntılı parazitemi oranları .....	96
<b>Grafik 6.7</b> ERA grubunda ayrıntılı parazitemi oranları .....	97
<b>Grafik 6.8</b> Etken madde gruplarında ortalama parazitemi oranları .....	98
<b>Grafik 6.9</b> Etken maddelerin süpresyon oranları .....	100
<b>Grafik 10.1</b> CQG-CIN gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	195
<b>Grafik 10.2</b> CQG-CBD gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	196
<b>Grafik 10.3</b> CQG -ERA gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	197
<b>Grafik 10.4</b> CQG-TAG gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	198
<b>Grafik 10.5</b> CIN-TAG gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	199
<b>Grafik 10.6</b> CBD-TAG gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	200
<b>Grafik 10.7</b> ERA-TAG gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	201
<b>Grafik 10.8</b> CIN-CBD gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	202
<b>Grafik 10.9</b> CIN-ERA gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	203
<b>Grafik 10.10</b> CBD-ERA gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	204

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 5.1</b> Flask tabanını kaplayan fibroblastlar.....	80
<b>Resim 5.2</b> Flask tabanını kaplayan hücrelerin kaldırılması.....	80
<b>Resim 5.3</b> Hücrelerin thoma lamında sayılması .....	81
<b>Resim 5.4</b> Etken maddelerin seri dilüsyonu .....	82
<b>Resim 5.5</b> Etken maddelerin sitotoksik aktivitesinin MTT ile değerlendirilmesi .....	83
<b>Resim 5.6</b> MTT reaktifinin etken madde dilüsyonları üzerine eklenmesi.....	83
<b>Resim 5.7</b> <i>In vivo</i> çalışmalar için kullanılan fare gruplarının oluşturulması.....	84
<b>Resim 5.8</b> <i>P. berghei</i> ile enfekte eritrosit süspansiyonunun farelere IP enjeksiyonu	85
<b>Resim 5.9</b> Fare grupları için etken madde dozlarının hazırlanması .....	86
<b>Resim 5.10</b> Etken maddelerin farelere oral gavaj ile verilmesi.....	86
<b>Resim 5.11</b> Farelerin kuyruk ucu veninden yayma preparatların yapılması .....	87
<b>Resim 5.12</b> Fare kanından yapılan ince yayma preparatlar .....	87
<b>Resim 5.13</b> Yayma preparatların Giemsa ile boyanması.....	88
<b>Resim 6.1</b> Sağlıklı ve sıtmalı farenin fiziksel görünümü .....	92
<b>Resim 6.2</b> Dokuzuncu günde gruplar arası parazitemi oranının karşılaştırılması .....	99

**Tezin Başlığı** : Sıtma Modelinde Cinnamaldehyde, Cannabidiol ve Eravacycline'in Etkinliğinin Araştırılması  
**Öğrencinin Adı** : Yener ÖZEL  
**Danışmanı** : Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN ve Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ  
**Anabilim Dalı** : Tıbbi Parazitoloji

## 1. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, çeşitli biyolojik aktiviteleri yanında, güçlü antimikrobiyal etkinliği gösterilmiş olan sinnamaldehit ve kannabidiol ile yeni nesil tetrasiklin türevi olan eravaksilin sitotoksik aktivite, parazit süpresyon oranı ve antimalaryal etkinliğinin *in vivo* sıtma modelinde araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Etkin maddelerin sitotoksik aktivitesi L929 fare fibroblastlarına karşı MTT yöntemi ile, antimalaryal etkinliği ise *in vivo* fare modelinde 4 gün testi ile belirlenmiştir. Bu çalışmada, sinnamaldehit grubu [CIN], kannabidiol grubu [CBD], eravaksilin grubu [ERA], klorokin grubu [CQG] ve tedavi almayan grup [TAG] olmak üzere beş grup oluşturulmuştur. Tüm farelere  $2,5 \times 10^7$  parazit/mL *Plasmodium berghei* ile enfekte eritrosit süspansiyonu intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Belirlenen dozlardaki etkin maddeler farelere oral gavaj ile 4 gün testine uygun olarak verilmiş ve farelerdeki parazitemi, farelerin kuyruk ucundan alınan kandan yapılan yayma preparatları ile 21 gün boyunca kontrol edilmiştir.

**Bulgular:** Etkin maddelerin sitotoksik aktivite değerlerini ifade eden  $IC_{50}$  değerleri CIN, CBD ve ERA için sırasıyla 27,75 µg/mL, 16,40 µM ve 48,82 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Tedavi almayan farelerdeki ortalama parazitemi oranı 9. günde %33,0 olarak saptanmış ve 11. günde tüm fareler ölmüştür. Dokuzuncu günde TAG grubu ile kıyaslandığında CIN grubunda parazit görülemezken, CBD grubunda %0,08 ve ERA grubunda ise %17,8 oranında ortalama parazitemi saptanmıştır. TAG grubundaki fareler ile kıyaslandığında, diğer grupların yaşam süresinin CIN grubunda 8 gün, CBD grubunda 12 gün ve ERA grubunda ise 8 gün uzadığı gözlemlenmiştir.

**Sonuçlar:** Bu çalışmada denenen üç etkin maddenin de *in vivo* fare modelinde *Plasmodium* parazitlerinin gelişimini baskıladığı ve farelerin yaşam süresinin uzadığı tespit edilmiştir. Çalışmada gösterilen CIN ve CBD'nin güçlü antimalaryal etkinliği ve ERA'nın olası klinik seyre olumlu etkisinin mevcut ve potansiyel antimalaryal moleküllerle kombine edilerek geliştirilebileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antimalaryal, sinnamaldehit, kannabidiol, eravaksilin, *in vivo*

**Project Title** : Investigation of the Efficacy of Cinnamaldehyde, Cannabidiol and, Eravacycline in a Malaria Model

**Student Name** : Yener ÖZEL

**Advisor** : Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN and Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ

**Master of Science** : Medical Parasitology

## 2. ABSTRACT

**Objective:** In this study, it was aimed to investigate the cytotoxic activity, suppression rate and antimalarial activity of cinnamaldehyde and cannabidiol, which have shown strong antimicrobial activities as well as various biological activities, and eravacycline, a new generation derivative of tetracyclines, in an *in vivo* malaria model.

**Materials and Methods:** The cytotoxic activities of the active substances were determined by the MTT method against L929 mouse fibroblasts, and their antimalarial activity by the 4-day test in an *in vivo* mouse model. In this study, five groups were formed: the cinnamaldehyde group (CIN), the cannabidiol group (CBD), the eravacycline group (ERA), the chloroquine group (KG) and the untreated group (TAG).  $2.5 \times 10^7$  parasites/mL of *P. berghei*-infected erythrocyte suspension was administered IP to all mice. The determined doses of active substances were given to the mice by oral gavage in accordance with the 4-day test, and the parasitemia status in the mice was controlled for 21 days with smear preparations made from the blood taken from the tail end of the mice.

**Results:** The  $IC_{50}$  values, which express the cytotoxic activity values of the active substances were determined as 27,75  $\mu$ g/mL, 16.40  $\mu$ M and 48,82  $\mu$ g/mL for CIN, CBD and ERA, respectively. The mean parasitemia rate in untreated mice was 33% on day 9 and all mice died on day 11. On the ninth day, when compared with the TAG group, no parasites were observed in the CIN group, while the average parasitemia was 0,08% in the CBD group and 17,8% in the ERA group. Compared to the mice in the TAG group, the life expectancy of the other groups was prolonged by 8 days in the CIN group, 12 days in the CBD group, and 8 days in the ERA group.

**Conclusion:** It has been determined that all three active substances tested in this study suppress the development of *Plasmodium* parasites in an *in vivo* mouse model and prolong the life span of the mice. It is thought that the strong antimalarial activity of CIN and CBD shown in the study and the possible positive effect of ERA on the clinical course can be improved by combining existing and potential antimalarial molecules.

**Keywords:** Antimalarial, cinnamaldehyde, cannabidiol, eravacycline, *in vivo*

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Sıtmanın destansı geçmişi, insanlık tarihinden eskiye dayanmaktadır (Schlagenhauf, 2004). Bilim adamları, sıtmanın öncelikle Afrika'daki, Etiyopya bölgesinde bulunan primatlarda ortaya çıktığını ve sonra insanlar arasında yayıldığını göstermiştir. Sıtma, Nil vadisinden Akdeniz bölgesine, daha sonra Asya'ya ve Avrupa'ya yayılarak farklı uygarlıklar üzerinde önemli bir rol oynamıştır (Schlagenhauf, 2004; Cox, 2002; Earle, 1979). 1800'lü yılların başına gelindiğinde ise, sıtma dünya çapında bir yayılım göstermiştir (Sherman, 1998). Sıtma her zaman ulusların yükselişinin ve düşüşünün, savaşların ve ayaklanmaların bir parçası olmuştur. Krallar, papalar ve askeri liderlerin, en iyi dönemleri bile sıtma nedeniyle son bulmuştur. Sıtma, yüzyıllar boyunca dünyanın geniş bölgelerinde birçok ekonomik gelişmeyi de engellemiştir (Carter & Mendis, 2002).

Her 30 saniyede, bir çocuğun sıtma nedeniyle hayatını kaybettiği dünyamızda küresel olarak sıtmanın endemik olduğu 85 ülkede tahminen 3,4 milyar insanın sıtma ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. 2021 Dünya Sıtma Raporuna göre, 2020 yılında küresel olarak 241 milyon sıtma vakası ve 627.000 sıtma kaynaklı ölüm olduğu hesaplanmıştır. Bu veriler, 2020'de 2019'a kıyasla vaka sayısının 14 milyon ve ölüm sayısının ise 69.000 arttığını göstermektedir. Bu ek ölümlerin yaklaşık üçte ikisinin (47.000), pandemi sırasında sıtmanın önlenmesi, tanısı ve tedavisinde yaşanan aksaklıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Sıtma kaynaklı ölümlerin %93'ünün meydana geldiği Afrika Bölgesi'nde, tüm ölümlerin %61'i hala 5 yaşın altındaki çocuklarda görülmektedir (<https://www.who.int/data/gho/data/themes/malaria>, Erişim tarihi: 15 Şubat 2022).

Dünya Sağlık Örgütü'nün [DSÖ], 1950-1960 yıllarında başlattığı Küresel Sıtma Eradikasyon Programına rağmen, sıtma dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde inatla varlığını sürdürmektedir (WHO, 1970; Nájera ve ark., 2011). Özellikle Sahra Altı Afrika'da programın büyük ölçüde yavaşlaması ve nihai olarak terk edilmesi, o sırada kullanımda olan CQ ve 4-aminokinolinlere karşı ilaç direncinin ortaya çıkmasına ve yayılmasına neden olmuştur (WHO, 1967). Şu an için antimalaryal ilaçlara karşı gelişmekte olan direnç sorunu, küresel sıtma kontrolü için tehdit olmaya devam etmektedir. Bu tehdit karşısında 2016 yılında DSÖ, "Küresel Sıtmayı Ortadan Kaldırma Vizyonunu" yeniden onaylamış ve 2016-2030 yılları arasında yerel, ulusal ve bölgesel çabalara rehberlik edecek "Küresel Teknik Stratejiler" adında bir çerçeve

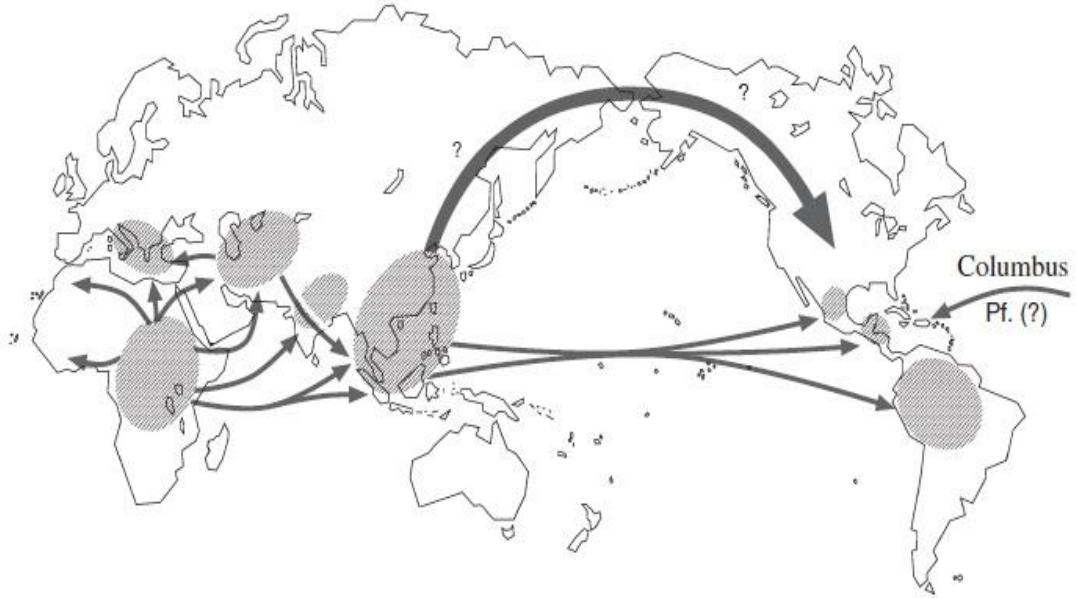
protokol yayınlamıştır (WHO, 2016). Temel strateji, sıtma tanı ve tedavisine evrensel erişim, mümkün olduğunca ortadan kaldırmaya yönelik hızlandırma, gelişmiş gözetim, sürekli araştırma, yenilik, altyapı ve kapasite geliştirme yatırımlarına odaklanmıştır. Küresel Teknik Stratejiler protokolü, 2020 yılına kadar sıtma mortalitesi ve vaka insidansında %40, 2030 yılına kadar ise %90 oranında azaltmayı hedeflemiştir (WHO, 2016). Ancak son veriler, bu hedefin karşılanamayacağını göstermektedir. Bu arada, mevcut koronavirüs pandemisinin de sıtma kontrolü çalışmalarına daha fazla zarar vereceği beklenmektedir (Hogan ve ark., 2020; Sherrard-Smith ve ark., 2020). Sıtma kontrolüne yönelik tehditler arasında, ilaca dirençli parazitlerin ortaya çıkması ve yayılması ile parazit genomiği, ilaç geliştirme ve çok ilaca dirençli sıtmanın tanımlanması, izlenmesi, kontrol altına alınması ve tedavi edilmesi için çok uluslu iş birliklerinden yararlanmadaki zorluklar sıralanabilir (Ashley ve ark., 2014; Worldwide Antimalarial Resistance Network Parasite Clearance Study Group, 2015).

Özellikle artan direnç sorununa karşın alternatif ilaç adayı moleküllerin belirlenip taranması ve bunların antimalaryal kapasitelerinin araştırılması zorunluluk arz etmektedir. Bu çalışmada, çeşitli biyolojik aktiviteleri yanında güçlü antimikrobiyal etkinliği gösterilmiş olan sinnamaldehit ve kannabidiol ile yeni nesil tetrasiklin türevi olan eravaksilinin sitotoksik aktivite, parazit süpresyon oranı ve antimalaryal etkinliğinin, *P. berghei* ile oluşturulmuş *in vivo* fare modelinde araştırılması amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. SITMANIN TARİHÇESİ

*Plasmodium*'un hikayesi insanlık tarihinden önceye dayansa da sıtmanın küresel yayılımındaki en önemli faktör, insan topluluklarının hareketi olarak nitelendirilmektedir (Şekil 4.1). İnsanın atası olarak görülen, iki ayak üzerinde ve eğik yürüyen hominidlerin sıtmayı taşıdığı düşünüldüğünde, sıtmanın insan öncesi döneme kadar uzandığı görülmektedir.



**Şekil 4.1** Tarih öncesi ve tarihin ilk zamanlarında sıtmanın yayılmasının olası yolları (Bruce-Chwatt, 1965)

Bruce-Chwatt, (1965) sıtmanın kökeni hipotezinde, "sıtma parazitlerini oluşturan Haemosporidia, muhtemelen omurgalı konağın bağırsak epitelinin Coccidia'sından evrimleşerek, ilk önce iç organ dokularına ve oradan da kanın dolaşan hücrelerine uyum sağlamıştır" ifadesini kullanmış ve *Plasmodium* benzeri parazitlerin evrimine işaret etmiştir. Haemosporidia, adaptasyon sürecinde ikinci bir omurgasız konak edinmiştir. Bu iki kanatlı böceklerin atalarının fosil kayıtları 150 milyon yıl öncesine dayanmaktadır. Sürüngenlerde ve kuşlarda görülen *Plasmodium*'lar en eski formları temsil ederken, primatlar ve insanlarda bulunan yeni formlar ise insan sıtmasının

evrimsel kökenini oluşturmaktadır. Örneğin ölümcül insan sıtma etkeni olan *Plasmodium falciparum*'un kökeni ile ilgili iki görüş bulunmaktadır. İlki, *P. falciparum*'un, muhtemelen tarımın başladığı 5.000 ile 10.000 yıl önce, evcil kuşlardan bir konak aracılığı ile insana geçen yeni bir tür olduğudur (Hoeprich, 1989; Livingstone, 1958). Waters ve ark. (1991,1993), ribozomal RNA dizi analizlerine göre *P. falciparum*'un, filogenetik olarak kuş *Plasmodium*'larına yakın olduğunu bildirmiş ve bu görüşü desteklemiştir. Escalante & Ayala, (1994) ise farklı bir hipotez ortaya atmıştır. Araştırmacılar, Waters ve ark. (1991,1993) tarafından yapılan çalışmadan farklı olarak bir şempanze paraziti olan *Plasmodium reichenowi*'nin dahil olduğu 11 *Plasmodium* türünün ribozomal RNA genlerini analiz etmiş, *P. falciparum* ile *P. reichenowi*'nin çok yakın akraba olduğunu ve insan sıtmasının maymun sıtmasından köken aldığını savunmuşlardır.

İnsan türünün yazılı tarihi baz alındığında ise, sıtma çok eski bir hastalıktır ve Milattan önce [MÖ] 2700'de bir Çin belgesinde, MÖ 2000'de Mezopotamya'da bulunan kil tabletlerde, MÖ 1570'te Mısır papirüslerinde ve MÖ 6. yüzyıla kadar uzanan Hindu metinlerinde sıtma işaret edilmektedir. MÖ 850'de Homer, MÖ 550'de Agrigentum'lu Empedokles ve MÖ 400'de Hipokrat dahil olmak üzere ilk Yunanlılar, bataklik yerlerde yaşayan insanlarda görülen karakteristik hastalık, ateş ve dalak büyümesini gözlemlemiştir. MÖ 476-221'e kadar uzanan dönemde, iki belgede sıtmaya, özellikle yaz sonu ve sonbahar başında sivrisinek ısırıklarının neden olduğu belirtilmektedir (Sallares ve ark., 2002). Vedic döneme (MÖ 1500-800) ait yazılar, sonbahar hummasından “hastalıkların kralı” olarak bahseder ve dalağın büyümesini tarif eder. Bu veriler, o dönemde Hindistan'da sıtmanın var olduğunu düşündürmektedir (Sherman, 1998). 2500 yılı aşkın bir süredir, sıtma ateşinin batakliklardan yükselen kötü havadan kaynaklandığı ve sıtma kelimesinin, kötü hava anlamına gelen mal-aria'dan geldiği yaygın olarak kabul edilmiştir. Antoni van Leeuwenhoek tarafından 1676'da bakterilerin keşfedilmesi, mikroorganizmaların bulaşıcı hastalıkların nedeni olarak görülmesi ve 1878-1879'da Louis Pasteur ve Robert Koch tarafından mikrop enfeksiyonu teorisinin ortaya atılmasıyla, sıtmaya neden olan mikroorganizmaların araştırılmasına yoğunlaşmıştır. Etkene yönelik bilimsel çalışmalar ise ancak 1880'de Charles Louis Alphonse Laveran tarafından parazitlerin keşfinden sonra mümkün olmuştur. İlk olarak 1897'de Ronald Ross tarafından kuş sıtmasında ve daha sonra İtalyan bilim adamları Giovanni Battista Grassi, Amico Bignami, Giuseppe Bastianelli, Angelo Celli, Camillo Golgi ve Ettore

Marchiafava tarafından ise insan sıtmasında sivrisineklerin vektör olduğu ifade edilmiştir (Cox, 2010). Henry Shortt ve Cyril Garnham, 1947 yılında parazitin kandaki gelişme evrelerinden önce karaciğerde bir bölünme aşaması geçirdiğini bulmuştur. Wojciech Krotoski ve ark. ise 1982 yılında *Plasmodium*'un karaciğerdeki hipnozoit aşamalarını keşfetmiş ve böylece *Plasmodium*'ların hayat döngüsü tamamen anlaşılmıştır (Krotoski ve ark., 1982a).

## 4.2. SITMANIN TAKSONOMİSİ

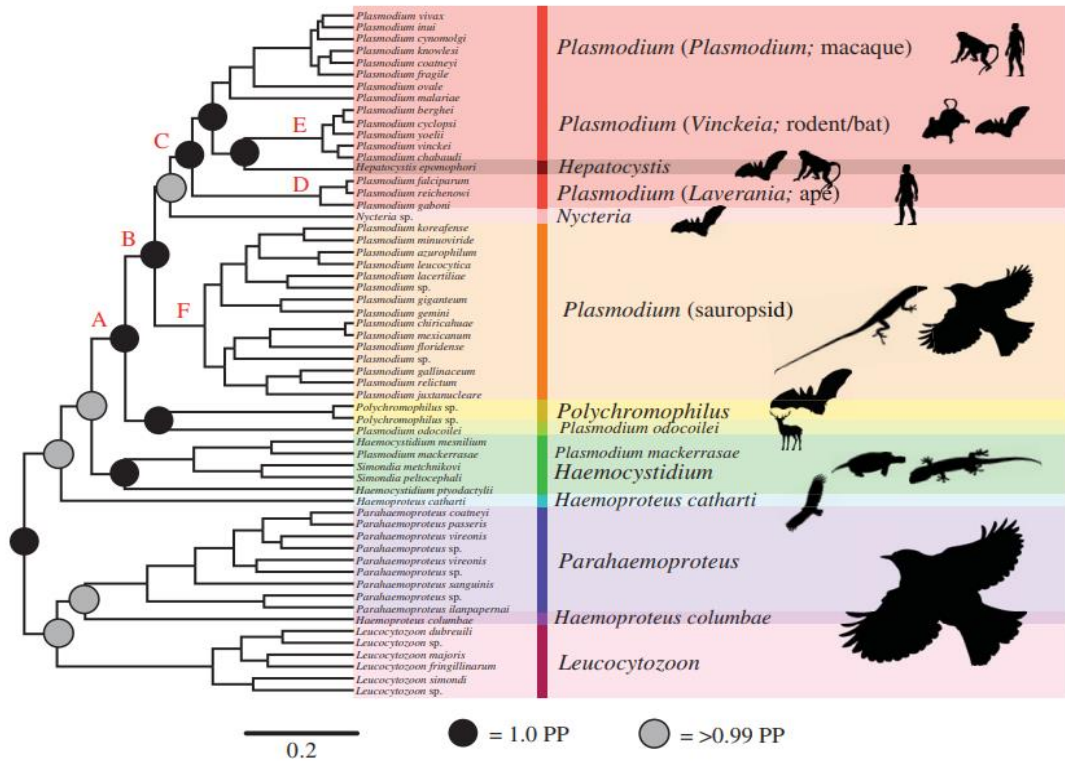
İnsanlarda sıtmaya, *P. falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* (*P. ovale curtisi* ve *P. ovale wallikeri*) ve *Plasmodium knowlesi* olmak üzere beş *Plasmodium* türü neden olmaktadır (Antinori ve ark., 2013; Ansari ve ark., 2016). *Plasmodium* parazitlerinin güncel taksonomisi tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1** *Plasmodium* türlerinin taksonomisi (Schoch ve ark., 2020).

<b>Üst alem</b>	: Eukarya
<b>Alem</b>	: Chromalveolata
<b>Süper şube</b>	: Protozoa
<b>Şube</b>	: Apicomplexa
<b>Sınıf</b>	: Aconoidasida
<b>Takım</b>	: Haemosporida
<b>Aile</b>	: Plasmodiidae
<b>Cins</b>	: <i>Plasmodium</i>
<b>Alt cins</b>	: <i>Plasmodium (Laverania)</i>
<b>Tür</b>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
<b>Alt cins</b>	: <i>Plasmodium (Plasmodium)</i>
<b>Tür</b>	: <i>Plasmodium knowlesi</i>
<b>Tür</b>	: <i>Plasmodium malariae</i>
<b>Tür</b>	: <i>Plasmodium ovale</i>
<b>Tür</b>	: <i>Plasmodium vivax</i>

Bu türlerin neden oldukları hastalıklarının tam olarak anlaşılması, parazitlerin evrimsel kökenlerinin belirlenebileceği sağlam filogenetik hipotezlere bağlıdır (Souto, 1996). Sıtma parazitleri (Hemosporida takımı), insanları enfekte ettiği bilinen beş tür yanında, memelileri, kuşları, kaplumbağaları ve kertenkeleleri enfekte eden en az 15 cinsten ve 500'den fazla tanımlanmış türden oluşmaktadır. *Plasmodium* türlerinin tamamı kanla beslenen sineklerin birkaç türü tarafından bulaştırılmaktadır (Garnham, 1966; Perkins, 2014). Haemosporida içinde, ana soylar arasındaki evrimsel ilişkilerin

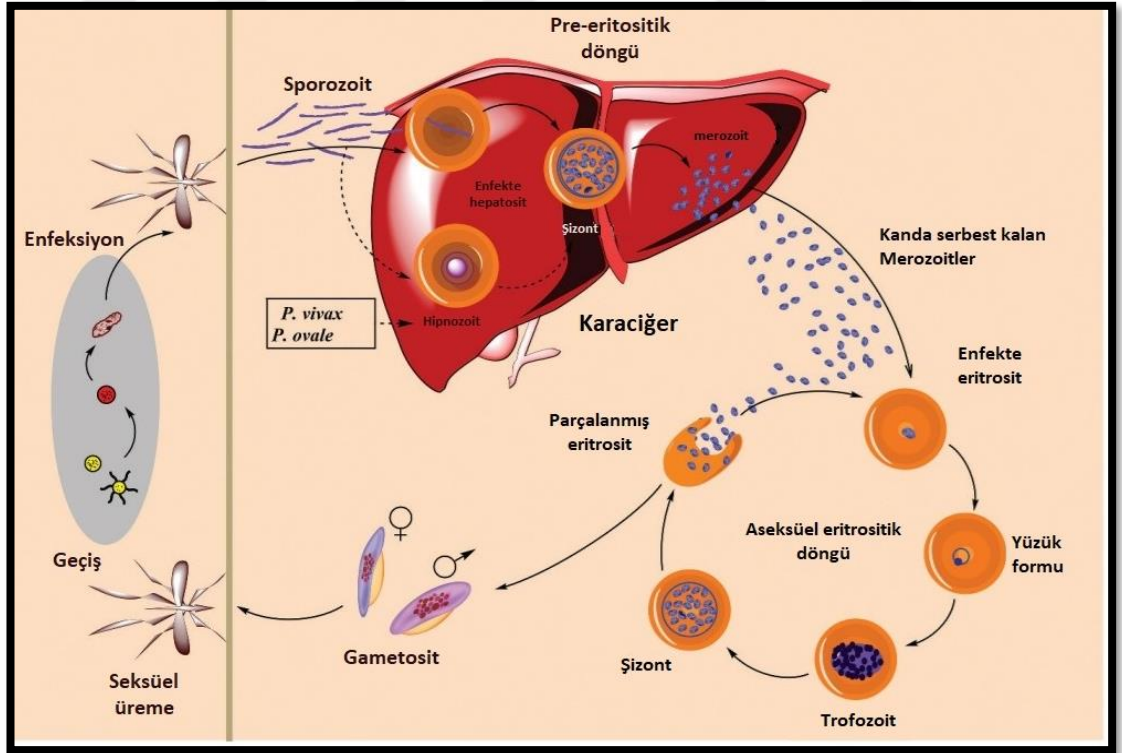
hem taksonomik sınıflandırmaları hem de hipotezleri, genellikle tartışmalı ve değişken olmuştur (Escalante ve ark., 1998). Erken dönem moleküler filogeni verileri ile gen ağaçları üretilmiştir ancak bu çalışmalarda sıklıkla insanda hastalık oluşturan türler üzerine odaklanılmıştır (Escalante ve ark., 1994, 1998). Daha sonraki çalışmalar, Haemosporida (Martinsen ve ark., 2008; Perkins & Schall, 2002; Hagner ve ark., 2007) içindeki birçok türden örnekleri içermiş ve sonunda, *Haemocystidium*, *Hepatosistis*, *Polychromophilus* ve *Nycteria* gibi az çalışılmış ve esrarengiz hemosporidian cinslerini içerecek şekilde genişletilmiştir (Schaer ve ark., 2013; Pineda-Catalan ve ark., 2013; Schaer ve ark., 2015; Lutz ve ark., 2016; Boundenga ve ark., 2016; Martinsen ve ark., 2016). Özellikle son dönemlerde multi-lokus sekanslama gibi gelişmiş moleküler teknikler kullanılarak, sıtma için en kapsamlı filogenetik analizler yapılmaktadır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Güncel Haemosporidian parazitlerin filogenetik ağacı (Galen ve ark., 2018)

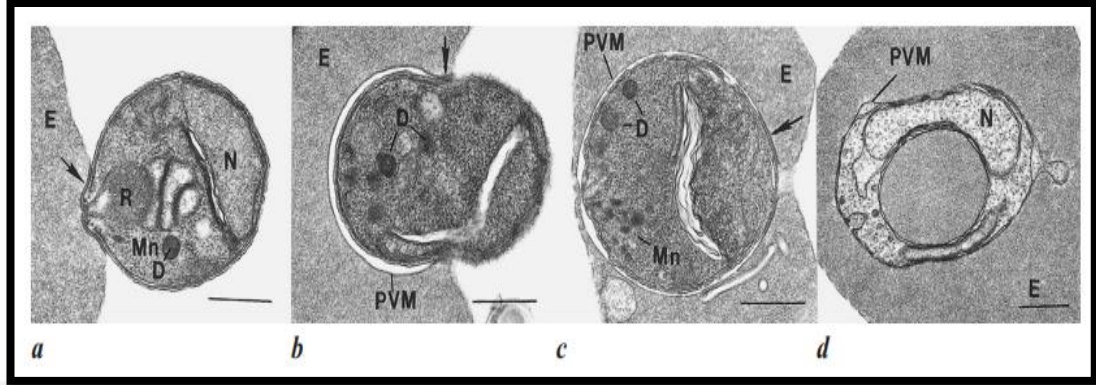
### 4.3. PLASMODIUM TÜRLERİNİN EVRİMİ

*Plasmodium*'un yaşam döngüsü oldukça karmaşıktır (Şekil 4.3). Anofel cinsine ait enfekte dişi sivrisineklerin ısırması ile sporozoitler omurgalı konağa geçmektedir. Dolaşıma inoküle edilen sporozoitler, kısa bir süre sonra hepatositlere invaze olur. İnvazyon sürecinde sporozoitin yüzey proteinleri ile konak hücre yüzey moleküllerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hepatositleri enfekte eden sporozoitler, *Plasmodium* türlerine bağlı olarak sonraki 5-15 gün boyunca pre-eritrositik şizontlara dönüşmektedir. *P. vivax*, *P. ovale* ve *Plasmodium cynomolgi* türleri, hipnozoit adı verilen ve karaciğerde uyku halinde kalabilen bir evreye sahiptir. Bu evre, sıtma enfeksiyonunun tekrarlamasına neden olmaktadır. *P. falciparum* ve *P. malariae* türlerinde ise hipnozoit dönemi yoktur. Karaciğerde oluşan pre-eritrositik şizont formları, eritrositleri enfekte eden 10.000 ile 30.000 merozoit içerebilmektedir. Merozoit, eritrosit içinde halka, trofozoit ve şizont evreleri boyunca gelişim göstermektedir. Şizontları içeren eritrositler parçalanır ve merozoitler serbest kalır (Şekil 4.3) (Krotoski ve ark., 1982a,1982b).



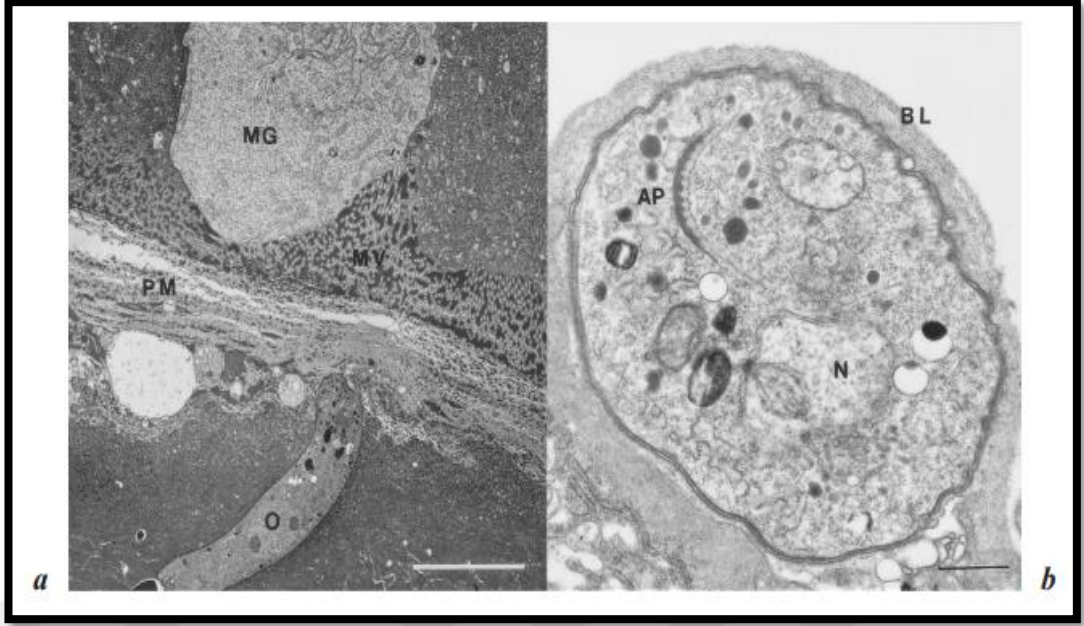
Şekil 4.3 *Plasmodium* paraziti hayat döngüsü (Nevagi, 2021)

Merozoitlerin eritrosite invaze olması, eritrosit membranındaki spesifik reseptörlerin merozoit yüzeyindeki ligandlarla etkileşimlerine bağlıdır. Tüm invazyon süreci yaklaşık 30 saniye sürmektedir (Şekil 4.4) (Fujioka & Aikawa, 2002).

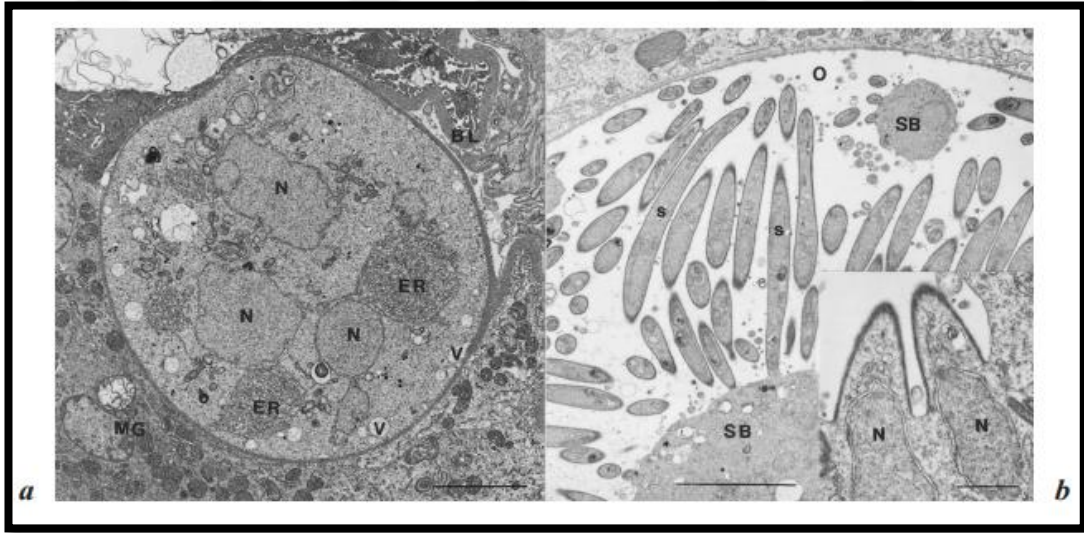


**Şekil 4.4** Merozoitin eritrosite invazyonu. a-) *P. knowlesi* merozoiti apikal kompleksi ile eritrosite (E) bağlanır. Eritrositin membranı temas bölgesinde kalınlaşır (ok). b-) *P. knowlesi* merozoitinin eritrosite girişinin daha ileri aşaması. Kalınlaşmış eritrosit membranı ile merozoit arasında oluşan bağlantı (ok) her zaman merozoit giriş bölgesinde meydana gelir. Birleşme (ok) bölgesinin arkasında yüzey kaplaması bulunurken, merozoit yüzeyinin eritrosit zarını invaze etmiş olan kısmında yüzey kaplaması görülmez. c-) *P. knowlesi* merozoitinin eritrosite girişi tamamlanmak üzeredir. İki yapı arasındaki birleşme bölgesi merozoitin (ok) arka ucuna taşınmıştır. d-) *P. falciparum* trofozoitinin (halka formu) parazitofor vakuol membran [PVM] ile çevrilmesi. R, Rhoptry; D, yoğun granüller; Mn, mikronemler; E, eritrosit; N, çekirdek (Fujioka & Aikawa, 1999).

Eritrositleri tekrar invaze eden merozoitlerin bir kısmı makrogametosit (dişi) ve mikrogametosit (erkek) formlara farklılaşır. Gametosit oluşumuna yol açan bu alternatif gelişim yolunu neyin tetiklediği bilinmemektedir. Enfekte konaktan kan emen anofelin orta bağırsağına ulaşan olgun makrogametositler, makrogamet oluşturmak üzere eritrositten çıkar. Her bir mikrogametositten ise hareketli sekiz adet haploid mikrogamet meydana gelir. Mikrogamet, makrogameti dölleyerek, zigot oluşturur ve 18-24 saat içinde hareketsiz zigotlar hareketli ookinetlere dönüşür. Ookinetler, orta bağırsak epitelini geçtikten sonra, orta bağırsak epiteli ile onu örten bazal lamina arasındaki hücre dışı boşluğa ulaşır ve ookiste dönüşür (Şekil 4.5). Enfeksiyondan 10-24 gün sonra, *Plasmodium* türüne ve ortam sıcaklığına bağlı olarak binlerce sporozoit hemosele salınır ve hareketli sporozoitler tükürük bezi epitelini istila eder (Şekil 4.6). Enfekte bir sivrisinek, duyarlı bir omurgalı konağı ısırduğunda, *Plasmodium* yaşam döngüsü yeniden başlar (Fujioka & Aikawa, 2002).



**Şekil 4.5** *P. gallinaceum* ookinet (a) ve erken ookist (b) yapılarının transmisyon elektron mikroskobu [TEM] görüntüleri. a-) Ookinet [O] kitin içeren peritrofik matrisi [PM] geçmeye başlar. MG; Orta bağırsak epitel hücresi, MV; mikrovillus. b-) Ookinetin, sivrisinek orta bağırsak epitelinin bazal membranında ookiste dönüşmeye başlaması. BL; Bazal lamina (Vernick ve ark., 1995).



**Şekil 4.6** Sivrisinekte *P. berghei* ookisti ve sporozoitinin TEM görüntüsü. a-) Ookist, bir ookist kapsülü ile çevrilidir ve birkaç çekirdek [N] ve kümelenmiş endoplazmik retikulum [ER] ile ookist kapsülünün altında birkaç vakuol [V] gözlenir. BL; Bazal lamina. b-) Sporozoitlerin [S], olgun bir ookistte [O] *P. berghei* sporoblastından [SB] tomurcuklanması. Sporozoitlerin pelikülü, bir dış zar ve çift iç zardan oluşurken, sporoblast tek bir zardan oluşur. N; çekirdek (Fujioka & Aikawa, 2002).

#### 4.4. SITMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Sıtma, esas olarak alacakaranlık ve şafak vakitleri arasında anofel cinsi dişi sivrisineklerin omurgalı konağı ısırması yoluyla bulaşmaktadır. Diğer bulaşma mekanizmaları nispeten çok nadir görülmekle birlikte, bu mekanizmalar arasında doğuştan edinilmiş hastalık, kan transfüzyonu, kontamine iğnelerin ortak kullanımı, organ transplantasyonu ve nozokomiyal bulaş yer almaktadır (Owusu-Ofori ve ark., 2013; Gruell ve ark., 2017; Mace ve ark., 2021). Sağlık Ölçümleri ve Epidemiyoloji Enstitüsü [IHME], sıtma ölümlerinin 2004'te 1,82 milyon ile zirveye ulaştığını ve 2010 yılında bu sayının 1,24 milyona düştüğünü rapor etmiştir. Bu sayının, 714.000'ini 5 yaş altı çocuklar, 524.000'nini ise 5 yaş üstü kişiler oluşturmuştur. Ölümlerin %85'inden fazlası Sahra Altı Afrika'da meydana gelmektedir (Murray ve ark., 2012; WHO, 2018a). Sıtmaya bağlı ölüm vaka sayısı 2015'te 446.000 iken 2016'da 435.000 olarak tespit edilmiş ve ölüm oranlarında düşüş trendinin olduğu bildirilmiştir. Ancak DSÖ 2018 yılında, Güneydoğu Asya, Afrika ve Batı Pasifik'te bu düşüş trendinin durduğunu rapor etmiştir (WHO, 2017). Sıtma, dünyanın tropik bölgelerinin çoğunda görülmektedir (Şekil 4.7). *P. falciparum*, Sahra Altı Afrika, Yeni Gine ve Hispaniola'da (Haiti ve Dominik Cumhuriyeti) baskın iken *P. vivax*, Amerika ve Batı Pasifik'te çok daha yaygındır. Bu iki türün prevalansı 1900'lü yılların sonlarında Hindistan alt kıtasında, Doğu Asya'da ve Okyanusya'da birbirine yakın iken, şimdi vakaların üçte ikisinden *P. falciparum* türü sorumludur (Snow ve ark., 2005; Price ve ark., 2007; Breman, 2009; Guerra ve ark., 2008).

*Plasmodium malariae* türüne bağlı sıtma vakaları çok yaygın değildir ve özellikle Sahra Altı Afrika'da görülmektedir. Çok az görülen *P. ovale* vakaları Afrika dışında çok nadir görülmekte ve pozitif vakaların %1'inden azını oluşturmaktadır. Morfolojik olarak *P. malariae*'ye benzeyen *P. knowlesi* türüne bağlı sıtma olguları, Malezya, Filipinler, Tayland ve Myanmar'daki hastalarda moleküler yöntemlerle tanımlanmıştır (White, 2008) ancak bu türün insanlardan sivrisineklere geçişi henüz kanıtlanmamıştır. *Plasmodium simium*, primatlarda görülen, *P. vivax*'a benzeyen bir sıtma türüdür ve Brezilya'da insanlardan izole edilmiştir (Grigg & Snounou, 2017).



**Şekil 4.7** Sıtmanın endemik olduğu ülkeler (Tan & Arguin, 2020).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında, artan turist ve yurt içi seyahatleriyle ilişkili olarak, 45 yılın en yüksek rakamı olarak 2.161 sıtma vakası bildirilmiştir. Vakaların %86'sından fazlası, başta Batı Afrika olmak üzere Afrika'ya seyahatle ilişkilendirilmiş ve enfeksiyonların %76'sına *P. falciparum* neden olmuştur. Hemen hemen tüm hastalar Amerika Birleşik Devletleri'ne döndükten sonra 3 ay içinde hastalanmış, vakaların %14'ünde ağır hastalık bulguları oluşmuş ve yedi kişi ise ölmüştür (Breman, 2022).

Sıtmanın epidemiyolojisi, küçük coğrafi alanlarda bile önemli ölçüde değişebilmektedir. Endemisite geleneksel olarak, 2-9 yaş arası çocuklarda saptanan parazitemi oranları veya palpe edilebilen dalak oranları açısından, hipoendemik ( $\leq$  %10), mezoendemik (%11-50), hiperendemik (%51-74) ve holoendemik ( $\geq$  %75) olarak tanımlanmaktadır. Holo ve hiperendemik bölgelerde (örneğin, yoğun *P. falciparum* bulaşmasının olduğu tropikal Afrika'nın belirli bölgeleri veya Yeni Gine kıyılarında), insanlar bir günde çok sayıda enfekte anofel tarafından ısırılabilir ve tekrar tekrar enfekte olabilirler. Uzun süreli bulaşmanın yoğun olduğu bu tür ortamlarda, çocukluk döneminde sıtmaya bağlı morbidite ve mortalite önem kazanmaktadır. Sıtma prevalansında, polimeraz zincir reaksiyonu [PZR] ile paraziteminin tespiti, mikroskopi yöntemine kıyasla daha yüksek oranların elde edilmesine neden olur; bu nedenle, bazı bölgelerde düşünülen veya kaydedilenden daha yüksek bir endemisite oranı saptanabilmektedir. Eliminasyon ve eradikasyon programları ilerledikçe, moleküler yöntemlerin tanı için çok daha önemli hale gelebileceği düşünülmektedir.

(<https://www.uptodate.com/contents/malaria-epidemiology-prevention-and-control>, Erişim Tarihi: 15 Ocak 2022)

Entomolojik inokülasyon oranı [EIR], bir yılda bir kişinin *Plasmodium* ile enfekte dişi anofel tarafından ısırılma sayısını ve enfeksiyonun bulaşma yoğunluğunu belirtmek için kullanılan bir terimdir. Mevsimsel ve coğrafi farklılıklar olsa da EIR değeri, <10/yıl ise düşük bulaşma, 10-49/yıl ise orta düzeyde bulaşma ve  $\geq 50$ /yıl ise yüksek bulaşma oranı olarak tanımlanır. Genel olarak, EIR değeri ne kadar yüksekse, özellikle küçük çocuklar üzerinde sıtmanın enfeksiyon yükü o kadar fazla olmaktadır (Smith ve ark., 2006). Genellikle EIR'leri  $\geq 50$ /yıl olan ve yıl boyunca enfeksiyon görülen bölgelerde meydana gelen bulaş, kararlı bulaşma olarak adlandırılır ve bu tür bölgelerde, uzun süreli yerleşik yaşayan yetişkinlerdeki sıtma enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir. Bulaşmanın düşük, mevsimsel veya odaklı olduğu bölgelerde tam koruyucu bağışıklık kazanılmamakta ve semptomatik hastalık her yaşta ortaya çıkmaktadır.

Sıtma, özellikle Kuzey Hindistan (Rajasthan), Afganistan, Irak, Türkiye, Etiyopya, Eritre, Burundi, Güney Afrika (Botsvana, Mozambik, Namibya, Güney Afrika, Svaziland, Zimbabve) ve Madagaskar gibi bazı bölgelerde, salgın hastalık gibi davranmaktadır. Bu tür salgınlar, kuraklığı takiben görülen şiddetli yağmurlar veya sıtma olmayan bir bölgeden yüksek bulaşma oranına sahip bir bölgeye yapılan göçler (genellikle mülteciler veya işçiler) gibi çevresel, ekonomik veya sosyal koşullarda değişiklikler olduğunda gelişebilmektedir. Bu durum genellikle tüm yaş grupları arasında önemli morbidite ve mortalite oranları ile sonuçlanmaktadır (Kiszewski & Teklehaimanot, 2004). Örneğin, Venezuela'daki siyasi ve ekonomik kargaşa nedeniyle bölge sakinleri ve mülteciler, birkaç yüz bin sıtma vakasıyla karşı karşıya kalmıştır (<https://www.uptodate.com/contents/malaria-epidemiology-prevention-and-control>, Erişim Tarihi: 15 Ocak 2022).

Sıtma epidemiyolojisinin başlıca belirleyici faktörleri, anofel cinsi dişi vektörlerin sayısı (yoğunluğu), insanı ısırma alışkanlıkları (içeride veya dışarıda) ve yaşam süreleri olarak tanımlanabilmektedir. Daha spesifik olarak, sıtmanın bulaşması, vektörün yoğunluğu, sivrisinek başına günlük insan ısırma sayısının karesi ve sivrisineklerin bir gün hayatta kalma olasılığının 10. kuvveti ile doğru orantılıdır (WHO 2008; Bruce-Chawatt, 1985). Sivrisineklerin yaşam süreleri özellikle önemlidir, çünkü parazitin yaşam döngüsünün sivrisinekte gerçekleşen kısmı (sporogoni), *Plasmodium* türüne ve ortam sıcaklığına bağlı olarak 8-30 gün sürer; bu

nedenle, sivrisineğin *Plasmodium* türlerini memeli konağa taşıyabilmeleri için en az 10 gün hayatta kalmaları gerekmektedir. Sıtmanın bulaşında en etkili vektör, uzun ömürlü, tropik iklimlerde yüksek yoğunlukta ve kolayca üreyebilen, konutlarda dinlenen ve insanları ısırarak Afrika'daki *Anopheles gambiae* türüdür (<https://www.uptodate.com/contents/malaria-epidemiology-prevention-and-control>, Erişim Tarihi: 15 Ocak 2022).

Afrika'da yaklaşık 27.000 sıtma vaka yaygınlığı araştırılmış ve 2000-2015 yılları arasında Sahra Altı Afrika'nın çoğunda sıtma prevalansında %40'lık bir azalma olduğu bildirilmiştir (Noor ve ark., 2014; Greenwood & Koram, 2014; Bhatt ve ark., 2015). Prevalanstaki bu azalmalar cesaret verici olsa da hastalığın eliminasyonun hedeflendiği bölgelerde asemptomatik kişilerin tespiti için daha hassas tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır.

#### **4.4.1. Avrupa'da Sıtmanın Epidemiyolojisi**

Avrupa Birliği [AB] ve Avrupa Ekonomik Alanı [AEA] ülkelerinde 2018 yılı için 8.349 sıtma vakası rapor edilmiş olup, bunların 8.347'si (>%99) doğrulanmıştır. Fransa en yüksek vaka sayısını bildirmiş, onu Birleşik Krallık ve Almanya izlemiştir. Genel vaka bildirim oranı, 2016 ve 2017 yıllarında olduğu gibi 100.000 nüfus başına 1,2 vaka olarak bildirilmiştir (ECDC, 2018). En yüksek oran, 100.000 nüfusta 2,5 olarak Birleşik Krallık 'ta bildirilmiştir (Tablo 4.2, Şekil 4.8).

**Tablo 4.2** Ülkeye ve yıla göre 100.000 nüfus başına doğrulanmış sıtma vakaları ve oranlarının dağılımı, AB/AEA, 2014–2018

Ülkeler	Sayı	Oran	Sayı	Oran	Sayı	Oran	Sayı	Oran	Onaylanmış vakalar	Oran	ASR	Rapolanmış vakalar
Avusturya	68	0,8	81	0,9	82	0,9	78	0,9	62	0,7	0,7	62
Belçika	235		276		311		249		357			357
Bulgaristan	10	0,1	20	0,3	28	0,4	8	0,1	8	0,1	0,1	8
Hrvatistan	6	0,1	7	0,2	4	0,1	10	0,2	2	0	0	2
Kıbrıs	8	0,9	3	0,4	1	0,1	8	0,9	4	0,5	0,5	4
Çekya	30	0,3	29	0,3	38	0,4	27	0,3	34	0,3	0,3	36
Danimarka	102	1,8	101	1,8	102	1,8	94	1,6	64	1,1	1,2	64
Estonya	3	0,2	4	0,3	1	0,1	2	0,2	3	0,2	0,2	3
Finlandiya	39	0,7	39	0,7	47	0,9	36	0,7	34	0,6	0,7	34
Fransa	2299		2500		2447		2712		2840			2840
Almanya	1007	1,2	1061	1,3	962	1,2	957	1,2	896	1,1	1,2	896
Yunanistan	38	0,3	84	0,8	121	1,1	107	1	55	0,5	0,6	55
Macaristan	15	0,2	12	0,1	17	0,2	12	0,1	17	0,2	0,2	17
İzlanda					2	0,6	3	0,9	3	0,9	0,9	3
İrlanda	79	1,7	82	1,8	88	1,9	78	1,6	60	1,2	1,2	60
İtalya	705	1,2	706	1,2	888	1,5	830	1,4	722	1,2	1,3	722
Letonya	6	0,3	1	0,1	3	0,2	1	0,1	4	0,2	0,2	4
Litvanya	5	0,2	8	0,3	3	0,1	6	0,2	6	0,2	0,2	6
Lüksemburg	3	0,5	1	0,2	5	0,9	11	1,9	13	2,2	2,1	13
Malta	3	0,7	7	1,6	7	1,6	12	2,6	7	1,5	1,5	7
Hollanda	276	1,6	680	4	245	1,4	202	1,2	252	1,5	1,5	252
Norveç	120	2,3	94	1,8	75	1,4	61	1,2	54	1	1	54
Polanya	19	0	29	0,1	38	0,1	27	0,1	28	0,1	0,1	28
Portekiz	144	1,4	194	1,9	197	1,9	92	0,9	102	1	1	102
Romanya	47	0,2	30	0,2	21	0,1	15	0,1	18	0,1	0,1	18
Slovakya	5	0,1	0	0	4	0,1	0	0	3	0,1	0,1	3
Slovenya	7	0,3	5	0,2	6	0,3	11	0,5	3	0,1	0,2	3
İspanya	688	1,5	706	1,5	755	1,6	818	1,8	851	1,8	1,9	851
İsveç	354	3,7	250	2,6	154	1,6	150	1,5	189	1,9	2	189
İngiltere	1510	23	1397	2,2	1574	2,4	1810	2,7	1656	2,5	2,6	1656
AB/AEA	7831	1,2	8407	1,3	8226	1,2	8427	1,2	8347	1,2	1,2	8349

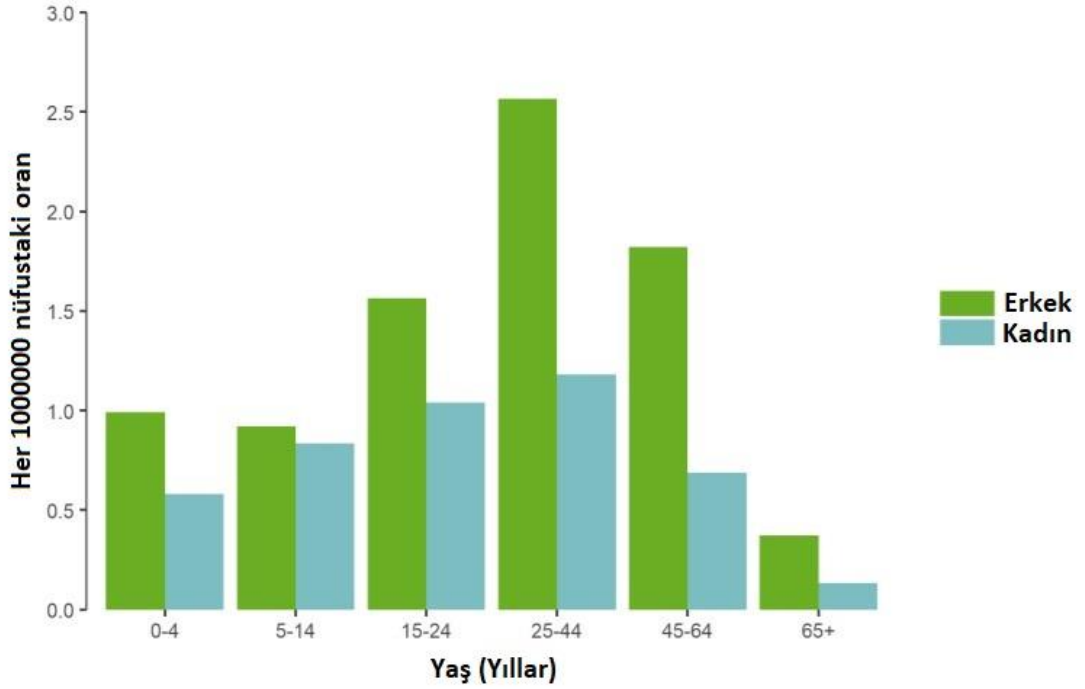
Kaynak: Ülke raporları; ASR: Standartlaştırılmış yaş oranı, (ECDC, 2018)



**Şekil 4.8** Doğrulanmış sıtma vakalarının ülkelere göre dağılımı, AB/AEA, 2018 (ECDC, 2018)

*Plasmodium* türlerinin bildirildiği 4.516 doğrulanmış vakadan 3.793'ünde (%84,0) *P. falciparum*, 339'unda (%7,5) *P. vivax*, 236'sında (%5,2) *P. ovale*, 135'inde (%3,0) *P. malariae*, üçünde (%0,1) *P. knowlesi*, birinde *P. cynomolgi* (Hartmeyer ve ark., 2019) ve dokuzunda ise (%0,2) karışık enfeksiyon bildirilmiştir. Sonucu bilinen 3.424 sıtma vakasının tamamında vaka ölüm oranı %0,8 ve sonucu bilinen 1.616 *P. falciparum* vakasında ise %1,0 olarak rapor edilmiştir. İmport vaka olarak onaylanan 7.338 vakanın %99,8'i seyahatle ilgili iken AB'de edinilmiş ve doğrulanmış 14 vaka rapor edilmiştir. Bu vakalar, Yunanistan'da 10 adet *P. vivax*, Fransa'da bilinmeyen bir adet *Plasmodium* türü, İspanya'da bir adet *P. falciparum* ve bir adet *P. malariae/P. ovale* karışık enfeksiyonu ve İtalya'da bir adet *P. falciparum* olarak bildirilmiştir (ECDC, 2018).

Doğrulanmış sıtma vakaları içinde 2018 yılında, erkekler arasındaki oranın kadınlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (100.000 nüfus başına sırasıyla 1,6 ve 0,7 vaka; erkek-kadın oranı: 1,9:1). Vaka bildirim oranının, erkekler için 45-64, kadınlar için ise 15-24 yaş grubunda en yüksek olduğu rapor edilmiştir (Grafik 4.1).



**Grafik 4.1** Doğrulanmış sıtma vakalarının 100.000 nüfus içinde yaş ve cinsiyete göre dağılımı, AB/AEA, 2018 (ECDC, 2018).

Dünya Sağlık Örgütüne göre, 2018'de dünya çapında tahmini 228 milyon sıtma vakası ve buna bağlı 405.000 ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (WHO, 2019). Sıtma insidansının 2010 ve 2018 yılları arasında küresel olarak %20 oranında azaldığı tahmin edilmektedir, ancak düşüş eğilimi 2014'ten sonra durmuştur. DSÖ'ye göre, Güney-Doğu Asya ve Afrika bölgelerinde vaka insidansı düşerken, Amerika Bölgesinde yükseliş olduğu tespit edilmiştir. *P. falciparum*, Sahra Altı Afrika'da (%99,7) Doğu Akdeniz'de (%71), Batı Pasifik'te (%65) ve Güneydoğu Asya'da (%50) en yaygın sıtma türü iken, *P. vivax* ise Amerika'da (%75) baskın sıtma türüdür. Küresel sıtma insidansında 2010 ve 2014 yılları arasında saptanan azalma trendi, AB/AEA ülkelerine önemli ölçüde yansımamıştır (WHO, 2019).

Sıcaklık, yağış düzenleri ve nem gibi iklim koşulları, parazitlerin ve vektörlerin yaşam döngüsünü ve hayatta kalma süresini etkileyerek sıtma ve diğer vektör kaynaklı hastalıkların bulaşma olasılığını büyük ölçüde belirlemektedir (Zhao ve ark., 2016). Uluslararası İklim Değişikliği Paneli [IPCC], iklim değişikliğini, iklim şartlarındaki değişikliklerle tanımlanabilen ve genellikle on yıllar veya daha uzun bir süre boyunca devam eden uzun vadeli bir değişiklik olarak tanımlar. IPCC, insan faaliyetlerinin sanayi öncesi dönemden bu yana yaklaşık 1,0 °C küresel ısınmaya neden olduğunu ve ısınmanın bu oranda artmaya devam etmesi durumunda, 2030 ile 2052 yılları arasında

1,5 °C'ye ulaşacağını belirtmiştir (<https://www.ipcc.ch/sr15/>, Erişim Tarihi: 15 Ocak 2022). Bu tür bir ısınma, *Plasmodium* türlerinin vektördeki kuluçka süresinin kısalmasına, vektörün üreme süresinin uzamasına ve erişkin vektör popülasyonunun artmasına neden olarak anofellerin vektörel kapasitesini artırabilir (Kuhn ve ark., 2002; Jetten ve ark., 1996). Pek çok çalışmada, *P. vivax*'ın vektörü olan anofel cinsi dişi sivrisineklerin, düşük yoğunluklarda olsa da Avrupa ülkelerinde hala mevcut olduğu doğrulanmıştır. Özellikle *P. vivax* sıtmasını bulaştırma potansiyeli olan *Anopheles atroparvus* türünün Avrupa'da en geniş yayılış gösteren tür olduğu bulunmuştur (Fischer ve ark., 2020).

Bazı vektör türleri *Plasmodium* türlerine karşı farklı duyarlılığa sahiptir. Örneğin, *P. vivax*'ta vektör duyarlılığı *P. falciparum*'dan daha yüksektir. Enfeksiyonun yayılımında en etkili anofel türleri, farklı davranış modeli, beslenme tercihleri ve *Plasmodium* türlerine karşı farklı duyarlılığa sahip *Anopheles maculipennis* kompleksine aittir. Avrupa'daki en yaygın tür olarak bilinen *Anopheles atroparvus*'un, Kuzey ve Batı Avrupa, İspanya, Portekiz, İtalya ve Balkanlar'da yaygın olarak bulunduğu, ancak Kuzey İskandinavya, Alp bölgeleri ve Kuzey Afrika'da olmadığı rapor edilmiştir (Kuhn ve ark., 2002; Hertig, 2019; Lindsay ve ark., 2010; Holy ve ark., 2011; Sainz-Elipe ve ark., 2010; Benali ve ark., 2014; Ivanescu ve ark., 2016).

Genel olarak, tüm tahmine dayalı modeller, artan sıcaklığın anofel üremesini ve çoğalmasını desteklediğini ve ayrıca vektör kapasitesini önemli ölçüde etkileyerek potansiyel sıtma bulaş alanlarını artırdığını göstermektedir. Sonuç olarak, en yüksek sıtma bulaşma oranının, Güney ve Güneydoğu Avrupa bölgelerinde olacağı öngörülmektedir (Trajer & Hammer, 2018).

#### **4.4.2. Türkiye'de Sıtmanın Epidemiyolojisi**

Türkiye, Asya, Avrupa ve Afrika'dan oluşan Dünya Adası denilen karanın kesişim noktasında, Kafkasya, Balkanlar ve Orta Doğu'ya yakın subtropikal bölgede yer almaktadır. Sıtma, Anadolu tarihinde *P. vivax*, *P. malariae* ve *P. falciparum*' un otokton bulaşmaya neden olduğu en önemli hastalıklardan biri olmuştur. Türkiye'de 1970'lerin başında yerel sıtma vakaları ve *P. falciparum* türünü taşıyan vektörler tanımlanmıştır. Ülkemizde 1951 yılında araştırılan 20.132 pozitif kalın yayma örneğinin 14.560'ı *P. vivax*, 3.449'u *P. falciparum*, 584'ü *P. malariae* olarak tanımlanmıştır (Suyev, 1953).

Osmanlı ordusu, Birinci Dünya Savaşı sırasında sıtma salgını nedeniyle çok sayıda asker kaybetmiştir. Kan yayması incelemeleri neticesinde, 1900'lü yılların başında ordunun %50'sine sıtma tanısı konulduğu bilinmektedir. 1917 ve 1925 yılları arasında Türkiye'nin en kalabalık üç ili olan İstanbul, İzmir ve Ankara'da sıtma tanısı alan hasta sayısının nüfusa oranı sırasıyla %80, %72 ve %30 olarak rapor edilmiştir (Aksu, 1943; Tuğluoğlu, 2008).

Türkiye Cumhuriyeti'nin 1923 yılında kurulmasından sonra, sıtma savaşı önem kazanmış ve üç farklı yoldan yürütülmüştür; a) Sıtma tanısı konmuş kişileri tedavi etmek b) İnsanlarla vektör sivrisinekler arasındaki teması azaltmak c) Vektörlerle mücadele etmek. Bu üç farklı yöntemin uygulanmasına paralel olarak Türkiye'de kullanılan kinin miktarı 1925'te 1.314 kg'dan 1926'da 3.052 kg'a, 1935'te ise 6.217 kg'a ulaşmıştır (Tekeli & İlkin, 2004). 1940 yılına gelindiğinde, Türkiye'de sıtma tanısının ana yöntemleri dalak boyutu ölçümü ve kan örneklerinin analiz edilmesi şeklindeydi. Sıtma tanısı konan kişilerin uygun şekilde tedavi edilmesinin yanı sıra bataklıkların kurutulması için bir kampanya başlatılmış ve vektörlerin yaşam alanları büyük ölçüde tahrip edilmiştir (Saygı, 2009).

İkinci Dünya Savaşı sırasında, sıtmayla mücadelede ek bir yöntem olarak evler de ilaçlanmaya başlanmıştır. Bu süreçte anofel larvalarının yok edilmesinde kullanılan Dikloro difenil trikloroetanin [DDT] da kullanılması Türkiye'de devletin sıtmayla mücadelesine yardımcı olan önemli bir unsur olmuştur. İkinci Dünya Savaşından sonra dünya genelinde sıtma vakalarının sayısındaki ciddi artış nedeniyle 1955 yılında DSÖ Sıtma Eradikasyon Programı'nı küresel boyutta uygulamaya koymuştur. Türkiye bu programı 1957'de onaylamış (Türkiye Ulusal Sıtma Eradikasyon Programı olarak) ve başarılı bir süreçten sonra 1970 yılında enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla vaka sayısı 1.263'e düşmüştür (Türkiye Sağlık Bakanlığı, 2010).

Sonraki yıllarda Çukurova bölgesinde (Doğu Akdeniz bölgesi, Türkiye) ikamet eden mevsimlik işçilerin, ülkenin diğer bölgelerine olan kitlesel hareketi, sıtmanın tüm Türkiye'ye yayılmasına ve 1977-1978 yıllarında salgınlara neden olmasıyla sonuçlanmıştır. 1983 yılında eradikasyon programının ismi "Sıtma Kontrol Programı" olarak değiştirilmiş ve bu programın uygulanmasından sonra en fazla sıtma vakası 1994 yılında 84.345 olarak bildirilmiştir. Bu dönemde görülen sıtma salgınının yayılmasına terör, plansız kentleşme ve Irak'tan kontrolsüz göçün katkıda bulunduğu tahmin edilmiştir. Sıtma vakaları 1995'ten sonra düzenli bir düşüş eğilimi göstererek

2002 yılında 10 224'e düşmüştür (Tekeli & İlkin, 2004; Saygı, 2009; Türkiye Sağlık Bakanlığı, 2010; Özcel, 2007; Unat, 1999; Sabatinelli ve ark., 2001).

Doğu Akdeniz ve Avrupa Bölgesi'nde sıtmanın mevcut durumu Türkiye ile paralellik göstermektedir. 2008 yılında DSÖ'nün Avrupa bölgesindeki 53 üye devletinden altısında yerli sıtma vakaları bildirilmiştir. Bu ülkeler, Azerbaycan, Gürcistan, Kırgızistan, Tacikistan, Türkiye ve Özbekistan'dır. *P. falciparum*'a bağlı enfeksiyon Tacikistan ile sınırlı kalmış ve 2008'de sadece iki vaka bildirilmiştir. Diğer ülkelerde, dış kaynaklı *P. falciparum* vakaları görülmesine rağmen, yerel bulaşın yalnızca *P. vivax*'a bağlı olduğu saptanmıştır. Etkilenen tüm ülkelerde sıtma bulaşı mevsimsel olup Mart-Ekim ayları arasında gerçekleşmiştir. Bölgede rapor edilen sıtma vakalarının sayısı, 2000 yılında 32.474 iken 2008 yılında 660'a düşmüştür. Kırgızistan'da vaka sayısı 2000 yılında 12 iken 2002 yılında 2.744'e yükselmiş, daha sonra 2008'de 18'e düşmüştür. Tacikistan ve Türkiye, 2008 yılında bölgede bildirilen vakaların %80'ini oluşturmuştur (WHO, 2009, 2010a).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı raporuna göre, Avrupa bölgesindeki altı sıtmaya endemik ülkeden beşi 2000 ile 2009 yılları arasında yerel sıtma vakalarında %50'den fazla azalma bildirmiştir ve bu ülkelerde yerli *P. falciparum* enfeksiyonu bildirilmemiştir. Benzer şekilde, Ortadoğu'daki üç ülke (İran İslam Cumhuriyeti, Irak ve Suudi Arabistan) 2000 ile 2009 yılları arasında yerel sıtma vakalarında %50'den fazla düşüş bildirmiştir (WHO, 2010a, 2010b). Tüm ülkeler, sıtma kontrol faaliyetlerini aktif olarak uygulamakta ve Türkiye'de olduğu gibi sıtma vakalarının sayısı önemli ölçüde azalmaktadır (WHO, 2010b).

Küreselleşen dünyada seyahat, göç ve sezonluk işçiler sebebiyle endemik olmayan bölgelere sıtmanın kolayca taşınabileceği görülmektedir. WHO 2020 Sıtma Raporuna göre ülkemizde, 2010-2020 yılları arasında 1.728 dış kaynaklı vaka gözlemlenmiştir (Özbilgin ve ark, 2011; WHO, 2020). Ülkemiz üzerinden Avrupa'ya göç eden başta Afganistan, İran, Pakistan ve Hindistanlı mülteciler tarafından sıtma ülkemize taşınarak yayılabilmektedir (Kanık ve ark., 2018). Ayrıca turizm ve ticaret amacıyla başta Afrika ülkelerine olmak üzere seyahat eden kişilerde de günümüzde sıtmaya sıkça rastlanmaktadır. Ural ve ark. (2016) tarafından, 2013 yılında tanı alan ve Artemeter/Lumefantrin kombinasyonu ile tedavi edilen *P. falciparum*'a bağlı dış kaynaklı olgu bildirilmiştir. Yine Özbilgin ve ark. (2016) tarafından ülkemizde ilk defa 2016 yılında Burma-Myanmar'dan gelen bir hastada *P. knowlesi*'ye bağlı dış kaynaklı vaka rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Bozkurt ve ark. (2015) Samsun ilinde, Yeşilkaya

ve ark. (2016) ise Ankara ilinde 2014 yılı içinde yine *P. falciparum*'a bağlı birer olguyu yayımlamışlardır. Aksu (2018) tarafından, Mersin'de 2012-2017 yılları arasında toplam 14 dış kaynaklı vaka bildirilmiş olup bunların 13'ü *P. falciparum* ve biri *P. falciparum/P. malaria* miks enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. İstanbul'da, Başaran ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, 2000-2016 yılları arasında toplam 16 dış kaynaklı sıtma vakası rapor edilmiş, bu olguların dokuzu 2010-2016 yılları arasında bildirilmiştir. İzmir'de, Zorbozan ve ark. (2017) ise 2016 yılında mikroskopide atipik görünümlü biri *P. falciparum* diğeri *P. vivax* olmak üzere iki dış kaynaklı vaka bildirmiştir. Tünger ve ark. (2018), 2017 yılında Manisa'da bir *P. falciparum/P.vivax* miks olgusu, Mıstanoğlu Özatağ ve ark. (2020) ise 2018 yılında Kütahya'da *P. falciparum* kaynaklı altı olgu yayımlamıştır. Şahin ve ark. (2019) Hatay ilinde 2008-2017 yılları arasında rapor edilen sıtma vakalarını derlemişlerdir. Tamamı dış kaynaklı olan 75 vakanın 72'si 2010-2017 yılları arasında tanı almıştır. Benzer şekilde Beşli ve ark. (2019) tarafından İstanbul'da 2002-2017 yılları arasında görülen dış kaynaklı vakaların değerlendirildiği bir çalışmada, toplam 42 olgu bildirilmiş ve bu olguların 36'sı 2010-2017 yılları arasında görülmüştür. Antalya'da 2012-2017 yılları arasındaki dış kaynaklı olguları değerlendiren Ser (2020), toplamda 36 olgu bildirmiştir. Bu olguların 29'u *P. falciparum*, dördü *P. vivax*, ikisi *P. ovale* ve biri ise *P. malaria* olarak saptanmıştır. Keskin ve ark. (2020) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 2019 yılı içinde tanı alan dört dış kaynaklı olgu sunulmuş, olguların ikisi *P. falciparum*, ikisi ise *P. vivax* olarak bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığının yayınında ise her yıl ortalama 200-250 yurtdışı kaynaklı sıtma vakasının yaklaşık %75'inin *P. falciparum* sıtması olduğu ve her yıl ortalama 1-4 kişinin yurtdışı kaynaklı *P. falciparum* sıtmasına bağlı olarak hayatını kaybettiği bildirilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2019).

Sıtma bölgesi içinde yer alan ülkemizde, yoğun olarak bulunan vektör anofellerin *Plasmodium*'ları hızla yayarak sıtma epidemileri oluşturabileceği açıktır ve aynı zamanda ülkemizde sadece *P. vivax* sıtmasını değil *P. falciparum* sıtmasını da yayabilecek vektör türleri mevcuttur (Özbilgin ve ark., 2011, Özbilgin ve ark., 2010). Tüm bu raporlar ve bilimsel çalışmalar bize Türkiye için sıtmanın geçmişte (Köse ve ark., 2017) olduğu gibi günümüzde ve gelecekte de (Özbilgin ve ark., 2011; TÜBA, 2020) önemli bir halk sağlığı tehdidi ve problemi olarak önümüze gelmeye devam edeceğini göstermektedir.

#### 4.5. SITMANIN PATOGENEZİ

Sporozoitlerin konağa girişi sırasında herhangi bir patoloji meydana gelmemektedir. Sporozoitler, birkaç dakika içinde karaciğer hücrelerini enfekte eder ve klinik olarak sessiz olan bir hücre içi replikasyon periyoduna girerler. *Plasmodium*'un, karaciğer evresi tamamlandıktan sonra semptomların görülmeye başlandığı kan evresi başlamaktadır. İnsanları enfekte edebilen beş *Plasmodium* türü vardır. *P. ovale* tipik olarak nispeten iyi huylu bir enfeksiyona neden olur. *P. malariae* da sıklıkla klinik olarak sessizdir, ancak kronik enfeksiyonu takiben immün kompleks ile ilişkili bir glomerülofropati gelişebilir. Nadiren ölümcül olmasına rağmen, *P. vivax*, özellikle Asya, Güney Amerika ve Okyanusya'da akut ateşli hastalığın yaygın bir nedenidir ve anemiye neden olabilmektedir. Bununla birlikte, ciddi hastalık vakalarının ve ölümlerin çoğu, Sahra Altı Afrika'nın ve tropik bölgelerde endemik olan *P. falciparum*'un kan evresi döngüsünden kaynaklanmaktadır. Dünya çapında, sıtmaya neden olan türlerin çoğu klinik olarak sessizdir, bu durum adaptif bağışıklık mekanizmalarının hastalığı önleme yeteneğini yansıtmaktadır. Bununla birlikte, bağışıklığı olmayan bireylerde, enfeksiyonlar klinik olarak daha belirgindir ve bunların küçük bir kısmı şiddetli veya yaşamı tehdit edici hale gelebilmektedir. Sıtmadan ölenlerde tek organ, çoklu organ veya sistemik tutulum olabilmektedir (Schofield & Grau, 2005).

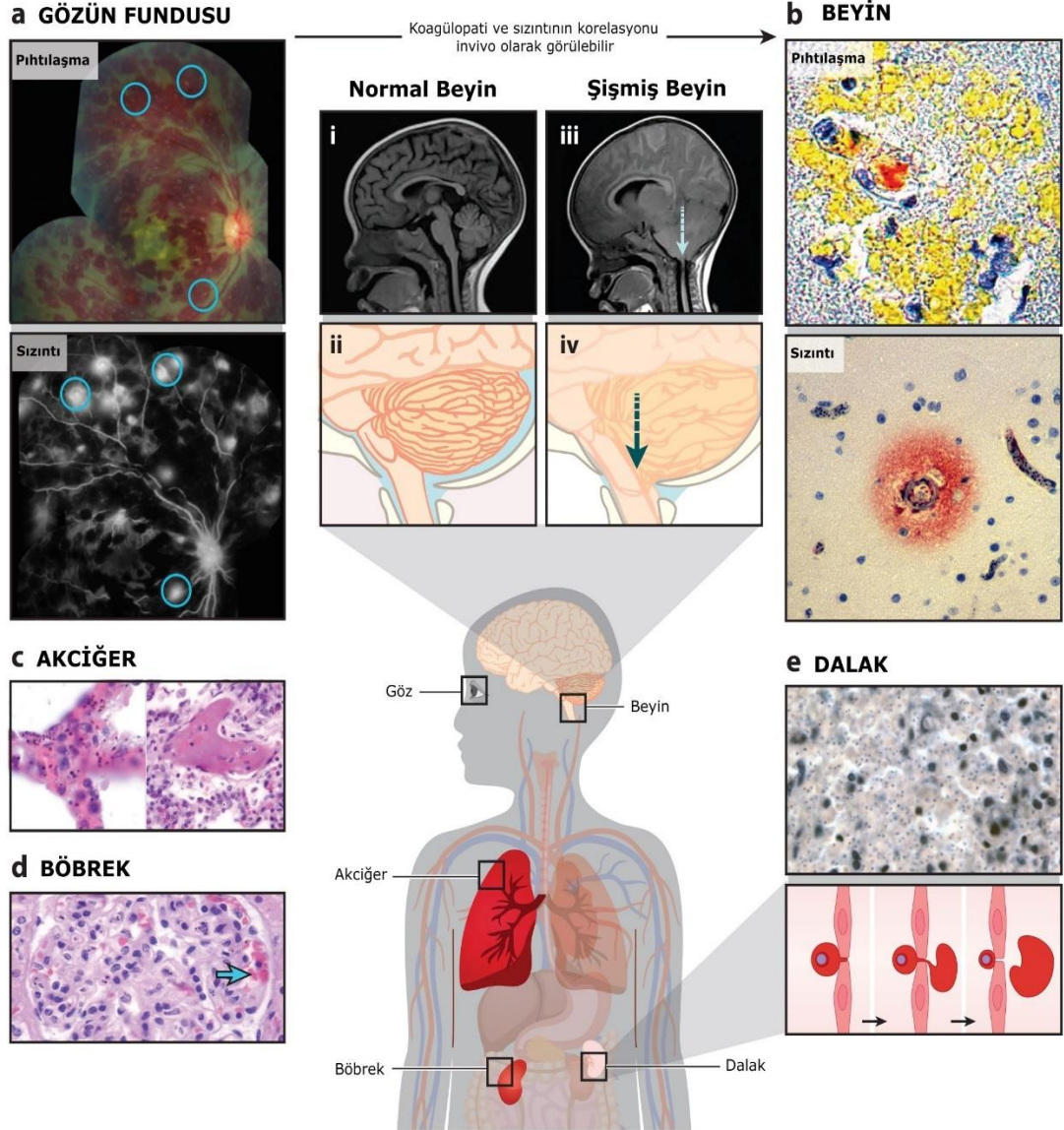
*Plasmodium falciparum* enfeksiyonu, tüm sıtma ölümlerinin %95'inden sorumludur. *P. falciparum* her yıl dünya çapında yaklaşık 200 milyon enfeksiyona neden olmaktadır. Bu enfeksiyonların çoğu ciddi hastalığa yol açmayabilir. Bununla birlikte, *P. falciparum* sıtması hala tüm klinik atakların %0,2'sini temsil eden yılda yaklaşık 430.000 ölüme neden olmaktadır (Moxon ve ark., 2019). Geleneksel olarak, *P. falciparum* enfeksiyonunun komplikasyonları, serebral sıtma [CM], şiddetli sıtma anemisi [SMA] ve solunum sıkıntısı (nefes almada artan zorluk) üçlüsü olarak tanımlanmıştır (Marsh ve ark., 1995). Bu klinik sendromlar hastalığın epidemiyolojisini tanımlamada önemli olmakla birlikte, farklı patofizyolojik durumları temsil etmeyebilir ve altta yatan etiyolojiyi yansıtmayabilir. Örneğin, solunum sıkıntısı sıtmada sıklıkla tanımlanır ve yaygın akciğer hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu [ARDS], aşırı sıvı yüklenmesi ve pulmoner ödem, eşlik eden pnömoni veya metabolik asidoz gibi birkaç farklı patofizyolojik sürecin birine veya kombinasyonuna bağlı olabilir (Taylor ve ark., 2012).

#### 4.5.1. Serebral Sıtma

Serebral sıtma, derin koma (Blantyre Koma Skalası skoru <2 veya Glasgow Koma Skalası skoru  $\leq 10$ ), periferik aseksüel parazitemi ve diğer koma nedenlerinin dışlanması ile tanımlanmaktadır. Serebral sıtma patogenezinin kesin mekanizmaları belirsizliğini koruyor olsa da CM 'nin ayırt edici bir özelliği, kılcal damarlarda ve kılcal damar sonrası venlerde enfekte eritrositlerin [eERT] sekestrasyonudur. Sekestrasyonsuz CM vakaları hakkındaki şüpheler, sekestrasyon olmayan vakaların başka sebeplerden öldüğünü ve sekestrasyon derecesi ile serebral semptomların derecesi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösteren ölüm sonrası çalışmalarla ele alınmıştır (Taylor ve ark., 2004).

Oküler fundus muayenesinde saptanabilen bir dizi ayırt edici bulgu, beyindeki eERT'lerin sekestrasyonunun hassas ve spesifik göstergeleridir (MacCormick ve ark., 2014). Bu özelliklere sahip olmayan (retinopati negatif CM olarak bilinir) çocukların başka bir komaya girme olasılığı daha yüksektir. Retina değişiklikleri daha düşük sıklıkta CM'li erişkinlerde de görülür, ancak bu değişiklikler yetişkinlerde CM için daha az duyarlı bir belirteçtir (Maude ve ark., 2009). Manyetik rezonans görüntüleme (MR) tekniği CM'nin anlaşılmasında faydalı olmuştur ve CM'de ölüm nedeninin beyin şişmesi olduğunu göstermektedir (Seydel ve ark., 2015; Potchen ve ark, 2018; Mohanty ve ark., 2017).

Çocuklar tipik olarak beyin sapı işlev bozukluğunu gösteren oldukça basmakalıp bir bozulma paterni ile ölür. Klinik süreç, beyin sapı belirtileriyle birlikte derin komadan, deserebra duruşuna ve ardından düzensiz (Cheyne-Stokes) solunuma doğru ilerler ve sonra durur. Yapılan bir çalışmada, CM'li 168 çocuğa manyetik rezonans [MR] taraması yapılmış ve ölüm ile şiddetli beyin şişmesi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Seydel ve ark., 2015). Ölümcül vakalarda beyin sapı disfonksiyonu ve solunum durmasının klinik kanıtlarının yanı sıra beyin herniasyonunda ilerleme (Şekil 4.9) görülmüştür (Seydel ve ark., 2015). Beyin şişmesi, parankimal hücre hasarını (sitotoksik ödem) veya vasküler boşluktan beyne doğru artan sıvı hareketini (vazojenik ödem) ya da her ikisini birden içerebilir. Hindistan (yetişkinler ve çocuklar) ve Uganda'da (çocuklar) yapılan yüksek çözünürlüklü MR çalışmaları neticesinde vazojenik ödem için güçlü kanıtlar saptanırken sitotoksik ödem için nadir bulgular tespit edilmiştir (Potchen ve ark, 2018; Mohanty ve ark., 2017).



**Şekil 4.9** Serebral sıtmanın patolojik özellikleri.

**a) Gözün fundusu:** Gözün fundusunun (arka) incelenmesi, CM'si olan bir çocukta beyne *in vivo* bir pencere sağlar (Şekil 4.9). Sol üst göz resminde, beyaz merkezli kanamalar görülmektedir (mavi daireler). Sol alt göz resminde ise aynı gözün birleşik retinal anjiyografik görüntüsü yer almaktadır. Beyaz renkli görünen intravenöz florescein, kan akışı alanlarını göstermektedir (MacCormick ve ark., 2014).

**b) Beyin pıhtılaşması:** Sağ üst resimde, histolojik boyama yoluyla halka şeklinde kanamalarının olduğu mikrotrombüsler gösterilmiştir (Moxon ve ark., 2013). Sağ alt resimde ise işaretlenmiş fibrinojen, beyindeki önemli sızıntı alanlarını göstermektedir (Şekil 4.9). Fibrinojen büyük bir moleküldür ve sağlam damar yapısında damarların

içinde kalmaktadır, yalnızca damar bütünlüğü kaybı olduğunda açığa çıkabilir (Dorovini-Zis ve ark., 2011).

**Beyin koagülopatisi ve sızıntıları (i–iv):** Hem mikrotrombozların hem de sızıntıların, sekestrasyon varlığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sızıntıların ve koagülopatinin, CM'ye patojenik olarak katkıda bulunduğu ve muhtemelen başlıca ölüm şekli olan beynin şişmesine neden olduğu muhtemeldir. (i) ile belirtilen sol taraftaki resim normal bir beynin manyetik rezonans görüntüsünü [MR], (ii) ile belirtilen resim ise aynı bölgenin çizimini göstermektedir. Resimlerde görüldüğü gibi normal bir kişide beyin sapının çevresinde bol miktarda boşluk bulunmaktadır (açık mavi). CM'de, bazı kişilerde beyin ciddi şekilde şişer. (iii) ile belirtilen resim MR görüntüsü ve (iv) ile belirtilen resim ise aynı bölgenin temsili çizimidir. Bu resimlerde gösterildiği gibi, beyin kafatası içinde şiştikçe, genişleme için sadece sınırlı bir alanın olduğu, kafatası tabanına doğru itilir (Şekil 4.9). Solunum merkezini içeren beyin sapı, *Foramen magnum*'a (omuriliğin çıktığı açıklık) sıkıştırılır ve bu durum işlev bozukluğu ve solunumun durmasına neden olur (Seydel ve ark., 2015)

**c) Akciğer:** Koagülopati ve sızıntılar akciğerde beyinden daha az görülse de bunlar enfekte eritrosit [eERT] sekestrasyonu ile ilişkilidir. Soldaki resim, parazitleri ve parazit pigmentine (siyah noktalar pigmenttir) sahip eERT'ler ile makrofajları gösterir. Sağ resim ise, fibrin trombusu tarafından tıkanmış bir damarı göstermektedir. Bu, pediatrik CM vakalarının yaklaşık %20'sinde histolojik olarak görülen bir özelliktir (Şekil 4.9).

**d) Böbrek:** Böbrekte sekestrasyon ve tromboz görülebilir. Ok ile belirtilen bölgede glomerüller kapillerlerdeki sıtma pigmenti ve trombozu görülmektedir (Şekil 4.9).

**e) Dalak:** Resim, dalağın çukurlaşma adı verilen bir süreçle parazitleri erken eERT'lerden nasıl uzaklaştırdığını gösterir (Şekil 4.9). eERT sinüs endotelinin dar yarıklarından geçmeye zorlanır, parazit tutulur (veya çukurlaşır) ve enfekte olmamış ERT dolaşıma geri döndürülür. Dalağın histolojik görüntüsü, CM'si olan HIV pozitif bir hastadan alınmıştır (Milner ve ark., 2014).

#### 4.5.2. Akut Böbrek Hasarı

Böbrek tutulumu ve akut böbrek hasarı [ABH], *P. falciparum* sıtmasında yaygın görülen bir sendromdur (Şekil 4.9). Şiddetli sıtması olan erişkinlerde, ABH gelişmekte ve periton diyalizi veya hemofiltrasyon ile renal replasman tedavisi [RRT] sıklıkla önerilmektedir (Plewes ve ark., 2018). *P. falciparum* sıtmasında ABH gelişen hastaların yaklaşık yarısında diyaliz uygulaması ile ölüm oranları azaltılabilmektedir (Plewes ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada diyaliz uygulaması ile mortalite %75'ten %26'ya düşürülmüştür (Trang ve ark., 1992).

Hem çocuklar hem de yetişkinlerde böbrek yetmezliğinin derecesi, parazit yükü ya da parazit tarafından salınan ürünlerin miktarı ile ilişkilidir (Plewes ve ark., 2018; Prasad & Mishra, 2016). ABH'nin, hemoglobinin kan damarlarına ve idrara salınmasıyla karasu ateşi olarak bilinen komplikasyon sonucu meydana geldiği uzun zamandır bilinmektedir (Plewes ve ark., 2018). Son zamanlarda, hemoglobin ve lipid peroksidasyon belirteçleri, yetişkinlerde görülen ABH şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (Plewes ve ark., 2017). Ölüm sonrası yapılan böbrek muayenelerinde, enfekte eritrositlerin glomerüller ve peritübüler kapillerlerde biriktiği gösterilmiştir (Nguansangiam ve ark., 2007). Serebral sıtmadan ölen çocukların yaklaşık üçte birinde, beyindekinden daha az oranda olmakla birlikte böbreklerde de intravasküler fibrin trombusu rapor edilmiştir (Milner ve ark., 2014).

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada ABH ile sıtma ilişkisi, geriye dönük olarak PZR yöntemi ile araştırılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen 12 vakaya ait böbrek doku örneklerinde *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria* ve *P. knowlesi*'ye ait DNA örnekleri tespit edilmiş ve ABH ile sıtma enfeksiyonu ilişkilendirilmiştir. Araştırmacılar, sıtma ile ilişkili ABH vakalarının çoğunda mikrovasküler hasarın varlığına bağlı olarak, *P. vivax* ve *P. knowlesi*'nin vasküler tutulum sergileyebileceğini önermiştir (Kaur ve ark., 2020).

#### 4.5.3. Pulmoner Ödem ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

*Plasmodium falciparum* sıtmasında akciğerde, pulmoner ödem ve akut solunum sıkıntısı sendromu [ARDS] olmak üzere iki spesifik klinik sendrom görülmektedir (Şekil 4.9). Sıtma enfeksiyonunda görülen pulmoner ödem, artan vasküler geçirgenlik ile daha da kötüleşebilir (Taylor ve ark., 2012; Hanson ve ark., 2013). Çocuklarda

ARDS nadirdir ve pulmoner ödem yetişkinlere göre daha az görülmektedir. ARDS, alveolar hasarla birlikte yaygın akciğer iltihabına yol açan ve çeşitli etiyolojiler yoluyla ortaya çıkan klinik durum için kullanılan bir terimdir (Taylor ve ark., 2012). Radyolojik incelemede, hipoksi ve diffüz parankimal akciğer tutulumu ile tanımlanmaktadır. Şiddetli sıtma enfeksiyonu geçiren erişkinlerde bu durum sıklıkla gözlenmektedir. Ancak sıtma enfeksiyonu sırasında gelişen ARDS'nin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle, antimalaryal tedavi başlandıktan sonra bile sıklıkla hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkabildiği görülmüştür. Çocuklarda ARDS veya pulmoner ödem nadir görülmektedir (Taylor ve ark., 2012). Solunum sıkıntısı yaygındır, ancak hipoksi ile değil asidoz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (English ve ark., 1997). Mikrotromboz, CM vakalarının yaklaşık %20'sinde mevcuttur (Milner ve ark., 2013).

#### 4.5.4. Dalak ve Anemi

Dalak, anormal, hasarlı veya yaşlanmış eritrositlerin filtrelemede ve enfeksiyon ajanların uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır (Plewes ve ark., 2017). Dalak, sıtmanın immünolojisinde, fagosite edilmiş sıtma antijeninin lenfositlere sunumunu kolaylaştıran önemli bir organdır. Dalak tarafından enfekte eritrositlerin elimine edilmesi ciddi hastalıklara karşı korunmada önemli iken enfekte olmamış ERT'lerin yıkılması ise anemiye neden olarak patogeneze katkıda bulunabilmektedir (Buffet ve ark., 2011).

Dalak, eERT'leri üç şekilde temizlemektedir. İlk olarak, *P. falciparum* ile enfekte olmuş eritrositler, özellikle parazit gelişiminin geç bir aşamasında dalak sinüzoidal filtrasyon sisteminden daha az geçebilirler (Herricks ve ark., 2009). İkincisi, enfeksiyonun erken evresindeki veya parazit kalıntıları içeren eritrositler sinüzoidlerde sıkıştırılarak ve parazit bileşeni ayrıştırılarak, tekrar dolaşıma salınır (Angus ve ark., 1997). Bu işlem, artemisinin tedavisinde hızlı parazit temizliğinin önemli bir bileşenidir (Chotivanich ve ark., 2000). Bununla birlikte, kurtarılan bu eritrositlerin çoğunun ömrü kısalmakta ve bu da gecikmiş hemolizden kaynaklanan anemiye yol açmaktadır. Bu nedenle, gecikmiş hemoliz riski taşıyan hastalarda, parazit antijeni olan histidinden zengin protein-2 seviyesi yüksek seyretmektedir (Ndour ve ark., 2017). Üçüncüsü, erken ve geç evre parazitler, makrofajlar tarafından hızla temizlenebilir. Şekil 4.9'da görüldüğü gibi HIV pozitif hastaların dalak histolojilerinde

fagosite edilmemiş çok sayıda parazit görülmektedir (Joice ve ark., 2016). HIV ile enfekte makrofajlar ile yapılan deneylerde, sıtma parazitlerinin fagositozunda defekt olduğu saptanmıştır (Ludlow ve ark., 2012). Bu veriler, eERT'lerin hızla temizlenmesi için makrofaj işlevinin önemli olduğunu ve HIV pozitif bireylerde bu işlevin bozulduğunu göstermektedir (Moxon ve ark., 2019).

Anemi, tüm yaş gruplarında hem kronik hem de akut sıtma enfeksiyonunun yaygın bir komplikasyonudur ve çocuklar ile hamile kadınlarda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (White, 2018). SMA, hemoglobin düzeyinin <50 g/L olması ile tanımlanır ve esas olarak sıtma bulaşma oranının yüksek olduğu ortamlardaki çocuklarda sıklıkla görülür. Anemi, şiddetli sıtmanın en yaygın komplikasyonudur, ancak en düşük ölüm oranı (yaklaşık %1) ile ilişkilidir. SMA'nın etiyojisi ve süreç yönetimi oldukça karmaşıktır. SMA'nın temelinde çeşitli nedenler yer almaktadır. Bunlar;

- a) Enfekte eritrositlerin şizogoni aşamasında parçalanması
- b) Sitoaderans ve rozet formasyonu oluşumu ile, eERT ile enfekte olmamış ERT'lerin dolaşımdan uzaklaştırılması
- c) Sıtma enfeksiyonunda, eERT'lerin yanında enfekte olmamış ERT'lerin de dalaktan uzaklaştırılması
- d) Kompleman sistemi ve antikor bağlanması sonucu hemoliz oluşması
- e) Özellikle nötrofillerin ERT fagositozunu indüklemesi
- f) Enfeksiyonun kemik iliği üzerindeki baskısı ile diseritropoez oluşması
- g) Enfeksiyon hızlanması ile ERT yıkımı ve demir depolarının azalması gibi nedenlerdir.

Son iki maddede belirtilen durumlar, vücudun yeni eritrosit üretme yeteneğini bozdukları ve dolayısıyla kronik anemiye yol açtıkları için kronik veya tekrarlayan enfeksiyonları olan çocuklarda özellikle önemlidir. SMA'lı kişilerde bakteriyel enfeksiyon ve HIV enfeksiyonu riski de yüksektir (Calis ve ark., 2008; Casanova, 2015).

#### **4.6. SITMANIN KLİNİK BELİRTİLERİ**

Sıtma enfeksiyonunun kuluçka süresi 9 ile 40 gün arasında değişmekle birlikte insanda enfeksiyon yapan türler içinde bu süre *P. falciparum* için en kısa ve *P. malaria* için ise en uzundur. Kuluçka süresinden sonra, viral kökenli hastalıkları taklit edebilen, yorgunluk, baş ağrısı, artralji, miyalji, göğüs ağrısı semptomlarından oluşan 2-3

günlük bir prodrom dönemi başlamakta ve devamında sıtmanın başlıca belirtisi olan ateş kendini göstermektedir. Ateş genellikle yüksektir, çocuklarda ve bağışıklığı olmayan kişilerde 40°C'ye kadar yükselebilmektedir (White & Breman, 2008). *P. vivax* enfeksiyonu, yoğun rigor ile ilişkili olabilir (Crawley ve ark., 2010). Klasik sıtma nöbeti, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, sırt ağrısı, miyalji, solgunluk ve sarılığın eşlik ettiği periyodik aralıklarla (*P. vivax* ve *P. ovale* için 48 saat ve *P. malaria* için 72 saat) ortaya çıkan titreme ve ateşten oluşmaktadır. Sıtma nöbetleri eritrositlerin parçalanarak içlerindeki merozoitlerin dolaşıma salınmasına karşılık gelmektedir (John, 2016). Bununla birlikte, tipik paroksizmler çocuklarda nadir görülmektedir (White & Breman, 2008). Periyodik nöbet döngüleri, *P. falciparum* kaynaklı sıtmada en az belirgindir (John, 2016). *Plasmodium falciparum* sıtmasının klasik özellikleri, çocuklarda vakaların sadece %50'sinde mevcuttur. Akut gastroenterit, üst solunum yolu enfeksiyonu veya nadiren viral hepatiti taklit eden sarılık ile de kendini gösterebilmektedir (Crawley ve ark., 2010). Splenomegali (yaygın), hepatomegali ve ten solukluğu belirgin fiziksel bulgulardır (John, 2016). Sıtmanın çeşitli klinik belirtilerine rağmen, sıtmayı diğer enfeksiyonlardan güvenilir bir şekilde ayırt eden spesifik bir belirti ve semptom grubu yoktur.

([Http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/clinicians1.html](http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html), Erişim Tarihi: 22 Ocak 2022).

Sıtmanın klinik tanısında WHO tarafından önerilen kriterler şunlardır;

- a) Düşük riskli alanlarda: Sıtmaya maruz kalma öyküsü, son 3 gün içinde başka ciddi bir hastalık öyküsü olmaksızın ateş varlığı.
- b) Yüksek riskli bölgelerde: Son 1 günde ateş öyküsü veya çocuklarda palmar solukluk varlığı (Hb <8 g/dL).

Sıtmanın şiddeti aşağıdaki değişkenlere bağlıdır (Crawley ve ark., 2010; John, 2016; Phillips ve ark., 2009; WHO, 2015);

- a) *Plasmodium* türleri: *P. falciparum* şiddetli sıtma etkenidir, bunu *P. vivax* ve *P. knowlesi* takip eder.
- b) Hasta yaşı: Anneden aktarılan antikorlar ve HbF varlığı ile korunan 6 aylıktan küçük bebekler hariç, 5 yaşından küçük çocuklar, immün naif durumları nedeniyle yüksek risk altındadır.
- c) Genetik yapı ve etnik köken: Orak hücre özelliği, HbC, fetal hemoglobin ve ovalositler sıtmaya karşı koruma sağlar. Asyalılar ve beyazlar, siyahlara kıyasla daha yüksek risk altındadır.

**d)** Sıtmaya özgü bağışıklık: *Plasmodium* enfeksiyonu, ciddi hastalığı önleyen ancak yine de gelecekteki enfeksiyona izin veren kısmi bağışıklık sağlar. Bu nedenle, stabil sıtma geçişi olan bölgelerde, yetişkinler genellikle bağışıklık kazanır, ancak çocuklar şiddetli sıtmaya yatkındır. Bazı bölgelerde sıtma bulaş alanlarında hem yetişkinler hem de çocuklar şiddetli sıtmaya yatkındır.

**e)** Sıtma önleyici ilaçlara daha önce maruz kalma: Profilaksi almış olanlar daha az şiddetli sıtma riski taşır.

**f)** Parazit yükü: Periferik parazitemi  $>4-5$  olan çocuklar, şiddetli sıtma riski altındadır.

Sıtma, ciddiyetine göre, tedavi ve prognozları açısından farklılık gösteren komplike/şiddetli sıtma ve komplike olmayan sıtma olarak sınıflandırılır. Tedavi edilmeyen şiddetli sıtma %100 ölümcüldür, ancak tedavi mortaliteyi %12-20 oranına kadar düşürmektedir (Sharma & Dutta, 2011). Şiddetli *P. falciparum* sıtması, alternatif bir nedenin yokluğunda Tablo 4.3'te belirtilen özelliklerden bir veya daha fazlası ve kanda aseksüel *P. falciparum* parazitemesinin varlığına bağlıdır. (WHO, 2015). Şiddetli *P. vivax* sıtması, parazitemi için belirli bir sınır değer olmaması dışında yukarıdaki gibi tanımlanır. *P. ovale* ve *P. malaria* 'nın şiddetli sıtmaya neden olma olasılığı çok daha düşüktür. Şiddetli anemi, bitkinlik, bilinç bozukluğu, kasılmalar, hipoglisemi ve metabolik asidoz, çocuklarda şiddetli sıtmanın en yaygın belirtileridir. Algid sıtma, bir sıtma hastasında gelişen şoku ifade eder (John, 2016). Karasu ateşi, sıtmada intravasküler hemoliz nedeniyle oluşan kola renkli idrarı ifade eder ve sıklıkla akut böbrek yetmezliği ile ilişkilidir (Gobbi ve ark., 2005). CM, *P. falciparum* parazitemi ile birlikte koma durumunun gelişmesi (diğer koma nedenlerinin dışlanması gerekmektedir) olarak tanımlanır. Koma olmaksızın bozulmuş bilinç, CM olarak tanımlanmaz (John, 2016).

Konjenital sıtma, enfekte bir anneden fetüse, doğum öncesi veya perinatal olarak bulaşır. Genellikle kürtajlara, ölü doğumlara, erken doğumlara, intrauterin büyüme geriliğine [IUGR] ve yenidoğan ölümlerine yol açar. Hayatta kalan yenidoğanlar genellikle yaşamın 10-30. gününde ateş, uyuşukluk, yetersiz beslenme, solgunluk, sarılık ve hepatosplenomegali ile semptomatik hale gelirler (John, 2016).

**Tablo 4.3** Komplike/şiddetli sıtmanın özellikleri.

Klinik durum	Tanı kriterleri
Bilinç bozukluğu	Yetişkinlerde Glasgow Koma Skoru <11, çocuklarda Blantyre Koma Skoru <3
Halsizlik	Genel zayıflık: yardımsız oturamama, ayakta duramama veya yürüyememe
Çoklu konvulsiyonlar	24 saat içinde ikiden fazla bölüm
Şok	Kompanse şok: Kapiler dolum $\geq 3$ sn, ancak hipotansiyon yok Dekompanse şok: Sistolik KB, çocuklarda <70 mmHg veya yetişkinlerde <80 mmHg, bozulmuş perfüzyon
Pulmoner ödem	Solunum hızı > 30/dk olan oda havasında radyolojik olarak doğrulanmış veya SpO2 < %92
Ciddi kanama	Burun, diş etleri veya damar delinme bölgelerinden tekrarlayan veya uzun süreli kanama; hematemez veya melena
Şiddetli sıtma anemisi	12 yaşından küçük çocuklarda Hb $\leq 5$ g/dL veya hematokrit $\leq$ %15 Parazit sayısı >10.000/ $\mu$ L olan erişkinlerde Hb $\leq 7$ g/dL veya hematokrit $\leq$ %20
Sarılık	Plazma veya serum bilirubini 50 $\mu$ mol/L (3 mg/dl), parazit sayısı >100.000/ $\mu$ L
Böbrek yetmezliği	Plazma/serum kreatinin > 265 $\mu$ mol/L (3 mg/dL) veya kan üre >20 mmol/L
Asidoz	> 8 mEq/L'lik bir baz açığı veya <5 mmol/L'lik bir plazma bikarbonat seviyesi veya klinik olarak hızlı, derin, zor solunum şeklinde kendini gösteren venöz plazma laktat $\geq 5$ mmol/L
Hipoglisemi	Kan ya da plazma glukozu < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dl)
Hiperparazitemi	<i>P. falciparum</i> parazitemisi > %10

(WHO, 2015)

#### 4.6.1. *Plasmodium vivax* Sıtmasının Kliniği

Birincil klinik atak genellikle enfeksiyondan 7-10 gün sonra ortaya çıkar, ancak *Plasmodium* suşuna göre değişebilen çok daha uzun kuluçka dönemleri de olabilmektedir. Bazı hastalarda, özellikle daha önce sıtmaya maruz kalmamış kişilerde, kanda parazit görülmeden baş ağrısı, fotofobi, kas ağrıları, iştahsızlık, mide bulantısı ve bazen kusma gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Daha önce sıtmaya maruz kalmış kişilerde ise, semptomlar ortaya çıkmadan birkaç gün önce kanda parazitler bulunabilmektedir (Baird, 2009; Garcia, 2010).

İlk birkaç günlük düzensiz bir periyottan sonra, 48 saatlik düzenli bir nöbet döngüsü görülmeye başlanır. Zamanla, nöbet döngüleri daha az şiddetli ve daha düzensiz hale gelir ve sonra tamamen durur. *P. vivax* ile enfekte hastaların yaklaşık %50'sinde haftalar, aylar veya 5 yıl (veya daha fazla) sonra nöksler meydana gelebilmektedir. *P. vivax* enfeksiyonlarında ciddi komplikasyonlar nadirdir, ancak özellikle değişen derecelerde primakin direnci olan hastalarda koma ve ani ölüm veya diğer serebral tutulum semptomları bildirilmiştir. Bu hastalar CM, böbrek yetmezliği, dolaşım kollapsı, şiddetli anemi, hemoglobüri, anormal kanama, akut solunum sıkıntısı sendromu ve sarılık sergileyebilir. Moleküler çalışmalar ile bu klinik bulguları sergileyen hastalarda *P. vivax* mono enfeksiyonu olduğu ve *P. falciparum* ile karışık enfeksiyon olmadığı doğrulanmıştır (Kochar ve ark., 2005; Garcia, 2010).

*Plasmodium vivax* sadece retikülositleri enfekte eder, bu nedenle parazitemi genellikle mevcut eritrositlerin yaklaşık %2-5'i ile sınırlıdır. Enfeksiyonun ilk birkaç haftasında dalaktaki genişleme yumuşak ve elle hissedilebilir kıvamdan sertleşmeye doğru ilerlemektedir. Bununla birlikte, enfeksiyon erken evrelerde tedavi edilirse dalak normal boyutuna dönebilir. Lökopeni normal olarak görülmesine rağmen, ateşli ataklar sırasında lökositoz mevcut olabilir. Albümin seviyesi düşük olabilir ve globulin fraksiyonu yükselebilir, ancak toplam plazma proteinlerinin konsantrasyonları genellikle değişmeden kalır. Antikorların gelişimi, gamaglobulinlerde bir artışa neden olur. Eritrosit lizisinin bir sonucu olarak serumdaki potasyum seviyesi de artabilir (Spudick ve ark., 2005; Garcia, 2010).

#### **4.6.2. *Plasmodium ovale* Sıtmasının Kliniği**

*Plasmodium ovale* ve *P. vivax* enfeksiyonları klinik olarak benzer olmasına rağmen, *P. ovale* sıtması genellikle daha az şiddetlidir, daha az sıklıkla nöks etme eğilimindedir ve genellikle 6-10 nöbetten sonra kendiliğinden iyileşme ile sonlanabilmektedir. Kuluçka dönemi, *P. vivax* sıtmasında görülene benzer, ancak semptomların sıklığı ve şiddeti, daha düşük ateş ile çok daha azdır. *P. ovale*, *P. vivax*'ta olduğu gibi yalnızca retikülositleri enfekte eder, bu nedenle parazitemi genellikle mevcut eritrositlerin yaklaşık %2-5'i ile sınırlıdır (Collins & Jeffery, 2005). Coğrafi aralık genellikle tropikal Afrika, Orta Doğu, Papua Yeni Gine ve Endonezya'daki Irian Jaya ile sınırlıdır. Ancak Güneydoğu Asya'daki *P. ovale* enfeksiyonları bu bölgede iyi huylu ve tekrarlayan sıtmaya neden olabilir. Hem Güneydoğu Asya'da hem de

Afrika'da insanlarda iki farklı *P. ovale* türü dolaşmaktadır. *P. ovale*'nin varyant tipi olan MAL/MAI ve LS izolatları daha yüksek parazitemi ile ilişkilidir, bu nedenle klinik önemi vardır (Win ve ark., 2004; Garcia, 2010).

#### 4.6.3. *Plasmodium malariae* Sıtmasının Kliniği

*Plasmodium malariae*, öncelikle yaşlı eritrositleri istila eder, böylece enfekte olmuş hücrelerin sayısı sınırlı kalabilmektedir. Kuluçka dönemi, yaklaşık 27-40 gün arasında değişir ve *P. vivax* veya *P. ovale* sıtmasında görülenden çok daha uzun olabilmektedir. İlk klinik ataktan birkaç gün önce kanda parazitler bulunabilir ve prodromal semptomlar *P. vivax* sıtmasına benzeyebilir. Nöbetler, daha uzun ateşsiz bir evre ve daha şiddetli semptomların görüldüğü ateşli bir evre olmak üzere enfeksiyonun erken dönemlerinde başlamaktadır. Proteinüri, *P. malariae* enfeksiyonlarında yaygındır ve çocuklarda nefrotik sendromun klinik belirtileri ile ilişkili olabilir. Kronik bir enfeksiyonda fazla antijenler, antijen-antikor komplekslerini oluşturarak böbrek glomerülleri içinde birikir ve böbrek sorunlarına neden olabilmektedir. Endotelial ve mezangiyal hücrelerin nispeten seyrek proliferasyonu ile membranoproliferatif tipte bir glomerülonefrit, quartan sıtmada görülen en yaygın lezyon bulgudur. *P. malariae* enfeksiyonları ile ilişkili kronik glomerüler hastalık genellikle tedavi ile geri döndürülemez olduğundan, nefrotik sendromda genetik ve çevresel faktörler rol oynayabilir. Hasta spontan bir iyileşme yaşayabilir veya hastada uzun yıllar boyunca (>50 yıl) bir veya bir dizi nöks kaynaklı enfeksiyon gelişebilir. Bu durumlarda, hastalarda gizli bir enfeksiyon ve düşük dereceli kalıcı bir parazitemi görülmektedir (van Velthuysen & Florquin, 2000; Garcia, 2010).

#### 4.6.4. *Plasmodium falciparum* Sıtmasının Kliniği

*Plasmodium falciparum* her yaştaki eritrositleri istila eder ve enfekte olmuş hücrelerin oranı %50'yi geçebilmektedir. Şizogoni, dolaşımdaki kandan ziyade iç organlarda (dalak, karaciğer ve kemik iliği) oluşmaktadır. Enfekte eritrositler tarafından bu organlardaki damarların tıkanmasının neden olduğu iskemi, ilgili organa bağlı olarak çeşitli semptomların gelişmesine neden olmaktadır. Kılcal damarlardan veya dalak filtresinden geçerken eritrositlerin şekil değiştirme yeteneğindeki azalma, damarların tıkanmasına neden olabilmektedir (Dondorp ve ark., 1999). Yalnızca *P.*

*falciparum*, şiddetli sıtma ile ilişkili bir özellik olan sitoaderansa neden olmaktadır. *P. falciparum* sıtma atağının başlangıcı, enfeksiyondan 8-12 gün sonra meydana gelir ve 3-4 gün arasında ağrı, sızı, baş ağrısı, yorgunluk, iştahsızlık veya mide bulantısı gibi belirsiz semptomlarla karakterizedir. Bu aşamayı ateş, daha şiddetli bir baş ağrısı ve ara sıra şiddetli epigastrik ağrı ile bulantı ve kusma izler. Ateşin başlangıcında bir soğukluk hissi olabilir. Diğer *Plasmodium* türlerinde olduğu gibi, nöbet döngüsünün periyodikliği erken aşamalarda net değildir. *P. falciparum* sıtmasında, ateş düzenli bir döngüye girerse, bu döngü genellikle 48 saatten daha kısa sürmektedir. Tedavi edilmemiş bir primer *P. falciparum* sıtması atağı genellikle 2-3 hafta içinde sona erer. Karaciğerde gerçek nöksler meydana gelmez ve bir yıl sonra nöks gelişmesi nadirdir (Kawai ve ark., 1995).

*Plasmodium falciparum* sıtmasının ciddi veya ölümcül komplikasyonları herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve iç organlardaki damarların tıkanmasıyla ilgilidir. Komplikasyonların şiddeti, özellikle *P. falciparum* enfeksiyonlarında periferik kandaki parazitemi ile korelasyon göstermeyebilir. Akut akciğer hasarının ciddi, multisistemik *P. falciparum* sıtması olan hastalarda ortaya çıkması daha olasıdır. Akut akciğer hasarı ve septik şok ile başvuran hastalarda bakteriyel koenfeksiyondan şüphelenilmeli ve ampirik olarak tedavi edilmelidir. Yaygın damariçi pıhtılaşma nadir görülen bir komplikasyondur ve yüksek parazitemi, pulmoner ödem, anemi, serebral ve renal komplikasyonlar ile ilişkilidir. Endotoksinlerden ve enfekte eritrositlerden kaynaklanan vasküler endotel hasarı, küçük damarlarda pıhtı oluşumuna neden olabilir. CM, *P. falciparum* sıtmasında daha yaygındır, ancak diğer türlerde de ortaya çıkabilmektedir. Klinik başlangıç kademeli ise, hastaların genel durumu bozulur, şiddetli baş ağrıları gelişebilir ve komaya girebilir. Önceden semptomları olmayanlar da dahil olmak üzere bazı hastalar aniden komaya girebilmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulumunun fiziksel belirtileri değişkenlik göstermekte ve semptomların şiddeti ile parazitemi arasında bir ilişki bulunmamaktadır. CM'si olan hastalar genellikle eritrosit rozeti oluşturan *P. falciparum* ile enfektedir ve bu hastalardan elde edilen plazmanın genellikle antirozet aktivitesi yoktur. Bir rozet genellikle üç veya daha fazla enfekte olmayan ERT ile çevrili bir eERT'den oluşmaktadır. Rozetlerdeki enfekte olmayan ERT'ler ile eERT'lerin etkileşiminde, çeşitli reseptörlerin görev aldığı düşünülmektedir (Kawai ve ark., 1995). Bununla birlikte, hafif sıtma vakalarındaki *P. falciparum* parazitleri, rozet fenotipinden yoksundur. Ayrıca bu vakalarda, plazmada antirozet aktivitesi bulunmaktadır. Bu nedenle, eritrositlerin rozet

oluşturmasının CM'nin patogenezinde katkıda bulunduğu, plazmadaki antirozet antikörlerin ise bu klinik komplikasyona karşı koruma sağladığı görülmektedir. Yüksek ateş (41.7 °C veya daha üstü), nispeten komplike olmayan bir sıtma atağında veya CM vakalarında gelişebilir. Hasta tedavi edilmez ise genellikle ölür. CM, *P. falciparum*'un en ciddi komplikasyonu ve başlıca ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. Hastaneye başvuran tüm *P. falciparum* hastalarının %10'unda ve ölümcül vakaların ise %80'ininde CM görülmektedir (Garcia, 2010). Adrenal bezleri içeren algid sıtmanın semptomları arasında dolaşımın çökmesi, düşük kan basıncı, hipotermi, hızlı, düzensiz nabız, soluk, soğuk ve nemli cilt bulunur. Şiddetli karın ağrısı, kusma, ishal ve kas krampları olabilir. Otopside, adrenal bezler tıkalı, nekrotik ve hemorajiktir. Algid sıtmanın subakut aşamasında ve iyileşmeden sonra bazı hastalarda Addison hastalığına benzer semptomlar gelişmektedir. Nadir olmasına rağmen, karasu ateşi genellikle *P. falciparum* sıtması ile ilişkilidir ve sıklıkla hastalarda geçmiş öyküsü bulunmaktadır. Ani gelişen intravasküler hemoliz, koyu renkli ve yüksek methemoglobin içeriğine sahip asidik idrar ile sonuçlanır. Hemoglobinüri, başlangıçta gözden kaçırılabilir. Kinin duyarlılığı, karasu ateşine yol açan bir faktör olarak öne sürülürken, bir diğer kanı, ERT antijenlerine karşı hemolizin görevi gören antikörlerin varlığı olmuştur. Bu hastalarda parazitemi nispeten düşük olabilmektedir. Klorokine dirençli sıtması olan hastalarda kinin kullanımının artmasıyla bu bölgelerde daha fazla karasu ateşi vakası görülebilmektedir (Garcia, 2010).

#### **4.6.5. *Plasmodium knowlesi* Sıtmasının Kliniği**

*Plasmodium knowlesi* ile insan enfeksiyonlarının sık görüldüğü ve odak noktası olarak bildirildiği Borneo dışında Tayland, Myanmar, Çin, Filipinler ve Singapur'dan da vakalar bildirilmiştir. *P. knowlesi*'nin erken kan evreleri *P. falciparum*'a benzerken, olgun kan evreleri ve gametositleri *P. malariae*'yaya benzemektedir. Ne yazık ki, bu enfeksiyonlara sıklıkla nispeten iyi huylu *P. malariae* olarak yanlış tanı konmaktadır. Güneydoğu Asya'nın ormanlık bölgelerine seyahat öyküsü olan hastalarda, özellikle *P. malariae* tanısı konulursa, mikroskopi ile olağandışı formlar görülüyorsa veya *P. falciparum*/*P. malariae* miks enfeksiyonu tanısı konulmuş ise *P. knowlesi* enfeksiyonu mutlaka düşünülmelidir. Hastalık potansiyel olarak ölümcül olduğundan, tür düzeyinde doğru tanımlama çok önemlidir. Hastalarda titreme, hafif baş ağrıları ve

günlük düşük dereceli ateş görülebilir. Mikroskopi ile *P. malariae* hiperparazitemi tanısı ile başvuran hastalarda, enfeksiyonun aslında *P. knowlesi*'den kaynaklandığı varsayılarak, şiddetli *P. falciparum* sıtması için uygulanan tedavi protokolü uygulanmalıdır (Garcia, 2010).

#### **4.7. SITMANIN LABORATUVAR TANISI**

Sıtmanın eliminasyonu, hastalığa tanı koyma stratejileri de dahil olmak üzere kapsamlı süreçlere dayanmaktadır. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde, birçok hasta yalnızca ateş bulgusuna dayanılarak sıtma tedavisi görmektedir, ancak ateşin tek nedeni sıtma değildir (Murphy ve ark., 2013). Mikroskopinin bulunmadığı özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde ateşli hastalara sıtma tedavisi uygulanması yaygın görülen bir durumdur (D'Acromont ve ark., 2009).

Sadece ateş bulgusuna dayanılarak konan sıtma tanısı, sıtma dışı ateşli hastalıkların gözden kaçırılması ve tedavi edilmemesi anlamına gelmektedir. Sıtma ilaçlarının yaygın kullanımı, direnç mekanizmalarının gelişimi ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. DSÖ sıtmada ampirik tedavinin azaltılmasını ve tüm vakalarda parazit tespitine dayalı tedavi rejimlerinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Tüm şüpheli sıtma vakalarının, tedaviden önce bir tanı testi ile doğrulanması gerekmektedir. Sıtma yönetiminin etkinliğini artırmak için sıtmanın erken ve doğru tanısı çok önemlidir. Sıtma tanısında, klinik tanı, mikroskopi, antijen testleri ve moleküler yöntemler olmak üzere dört temel tanı yöntemi bulunmaktadır (Bisoffi ve ark., 2010; <https://www.paho.org/en/node/50095>, Erişim Tarihi: 10 Ocak 2022).

##### **4.7.1. Klinik Tanı**

Sıtma tanısı, laboratuvar temelli tanı olanaklarının bulunmadığı durumlarda sıklıkla klinik semptomlar ile konmaktadır. Sıtmanın klinik tanısı genellikle muayene eden kişinin yeterliliğine bağlı kalmaktadır. Klinik sıtma tanısı önceleri hastalardaki ateş veya ateş öyküsüne dayanıyordu. Sıtmanın tipik semptomları olan ateş, titreme, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kas ağrıları, halsizlik vb. semptomlar genellikle tipik değildir ve tek başına tanıyı yanıltıcı ve hatta zararlı olabilmektedir (Siahaan, 2018). Klinik tanı hiçbir zaman antimalaryal ilaçların seçimi için yeterli değildir.

Mwangi ve ark. (2005), hedefe yönelik olmayan ilaçların kullanımını azaltmak için klinik algoritmalar kullanmıştır. Bununla birlikte, sıtma tanısına yönelik algoritmalar bölgeye özgüdür. Bu nedenle kullanımları önerilmeden önce söz konusu algoritmaların sahada test edilmesi gerekmektedir. Klinik algoritmaların sıtma tedavisine ihtiyaç duyan çocukları belirlemedeki performansı düşüktür. Bu algoritmaların düşük endemik alanlarda ilaç israfına, yüksek endemik alanlarda ise tedavide başarısızlığa yol açabildiği bildirilmiştir (Chandramohan, 2002). Ateş yüksekliğine dayalı yapılan tedaviler mantıklı olmamakta ve maliyetleri de artırmaktadır. Bu nedenle, DSÖ antimalaryal tedavinin laboratuvar tarafından doğrulanmış vakalarla sınırlandırılmasını tavsiye etmektedir. İdeal olarak sıtmaya karşı ilaç kullanımına karar verilebilmesi için periferik kan yaymalarında parazitin gösterilmesi esas alınmalıdır (<https://www.paho.org/en/node/50095>, Erişim Tarihi: 10 Ocak 2022).

#### **4.7.2. Mikroskopik Tanı**

Sıtma tanısı için, Giemsa ile boyanmış kan yaymalarının basit ışık mikroskobu ile incelenmesi en yaygın kullanılan yöntemdir. Mikroskopik incelemenin doğruluk, kullanılabilirlik, düşük maliyet, parazitemi ve parazitemi takibinin yapılabilmesi gibi birçok avantajı vardır. Bunların yanında, tür ayırımına ve aseksüel parazit aşamalarının gametositlerden ayırt edebilmesine olanak sağlamaktadır (Payne, 1988).

Periferik kan, kalın yayma ve ince yayma olarak iki farklı şekilde hazırlanmaktadır. Kalın bir kan yayması için temiz, kuru bir mikroskop lamı üzerine bir damla (yaklaşık 6-10 mL) kan yayılır ve kuruduktan sonra, Giemsa boyası ile boyanmaktadır. Bu ortamda, 10-60 dakikalık boyama sırasında, eritrositler ozmotik şişme nedeniyle parçalanır ve parazitler büyük ölçüde (ancak tamamen değil) sağlam kalmaktadır (Bloland & WHO, 2001). Eritrositleri parçalamanın avantajı, daha fazla kanın incelenebilmesidir. Kalın yayma için parazit saptama limiti 4-20 parazit/ $\mu$ L olarak rapor edilmiştir, ancak bu sınır, birçok faktöre bağlı olarak 50-100 parazit/ $\mu$ L gibi değerlere yükselebilmektedir (Payne, 1988; Wongsrichanalai ve ark., 2007). Parazit yoğunluğu, dolaşımda bulunan *Plasmodium*'ların sayısıdır ve  $\mu$ l başına düşen parazit sayısı (veya eERT yüzdesi olarak) olarak ifade edilir ve genellikle 200 lökosit [WBC] karşılık gelen tüm eERT'lerin sayılması ile belirlenmektedir. Şiddetli enfeksiyonda şizontlar dalakta, karaciğerde, beyinde ve diğer iç organlarda sekestre

olma eğilimindedir. Bu durum periferik kan yaymalarında yüksek parazitemi görülmemesine neden olabilmektedir (Bisoffi ve ark., 2012). Kalın yaymaların dezavantajları, parazitlerin eritrosit içinde görülmemesi, demet halinde olması ve morfolojik olarak daha az tanınabilmesi, lökositlerin arkasına veya üstüne gizlenebilmesi ve artefaktlarla daha kolay karıştırılabilesidir.

İnce yayma tekniği ise, daha küçük bir hacimde kan kullanılarak eritrositlerin tek tabaka halinde yayılması ve kısa bir süre metanol ile tespit edilmesi temeline dayanmaktadır (Murphy ve ark., 2013). İnce yaymada daha az kan kullanılsa da bir eritrosit içindeki parazitin morfolojik ayrıntılarını ayırt edilebilmekte ve tür düzeyinde tanımlama yapabilmektedir. Bu nedenle, sıklıkla pek çok uzman, her iki yayma yöntemini birleştirerek, kalın yaymada parazit bulma, ince yaymada ise paraziti tanımlama olasılığını artırmaktadır. Parazitemi oranı ve tür tanımı klinik olarak önemlidir (Murphy ve ark., 2013).

Kan yaymalarının incelenmesi sırasında çeşitli nedenlerle düşük yoğunluktaki parazitler gözden kaçabilmektedir. Özellikle düşük parazitemili yaymaların tecrübesiz kişiler tarafından incelenmesi yanlış negatif sonuçların raporlanmasına neden olabilmektedir. Kalın yaymalarda paraziteminin hesaplanmasında lökosit sayıları, ince yaymada ise yöntemle ilgili olarak lökosit veya eritrosit sayısı temel alınabilir (Murphy ve ark., 2012). Avantajlarına rağmen, rutin mikroskopik inceleme, laboratuvar personelinin yetkin olmaması, zayıf altyapı, ekipman ve reaktiflerin yetersizliği nedeniyle çok verimli olmadığı bir gerçektir.

#### **4.7.3. Hızlı Tanı Testleri**

Dünya Sağlık Örgütü, mikroskopi alt yapısının olmadığı durumlarda sıtma tanısında hızlı tanı testlerinin [HTT] kullanılmasını önermektedir. HTT'ler, immünokromatografik teknikler kullanarak *Plasmodium* antijenlerini saptama temeline dayanmaktadır. Test, belirli *Plasmodium* antijenlerine karşı hazırlanan monoklonal antikolar kullanılarak periferik kandan parazit antijeninin yakalanmasına ve selenyum boyası veya altın partikülleri içeren bir lipozoma konjuge edilmesine dayanmaktadır (Azikiwe ve ark., 2012). Bu prensiple çalışan çoğu testin bir kontrol çizgisi bulunmaktadır. Test negatif ise sadece kontrol çizgisi, pozitif ise genellikle 15 dakika veya daha kısa sürede kontrol çizgisine ek olarak ikinci bir çizgi belirlemektedir.

Hızlı tanı testleri tarafından yaygın olarak hedeflenen *Plasmodium* antijenleri, Histidine-Rich Protein 2 [HRP-2], *Plasmodium* laktat dehidrogenaz [pLDH] ve *Plasmodium* aldolaz'dır [PL-aldol]. Bazı çalışmalarda, *Plasmodium* türlerinin bu antijenleri gizlediği gösterilmiştir. Dolayısıyla HTT'lerin doğruluğu hedeflenen antijenlerin varlığına göre değişmektedir. *P. falciparum* 'un HRP-1 ve HRP-3'ten daha fazla HRP-2 salgıladığı, diğer türlerde de pLDH ve PL-aldolazın bulunduğu gösterilmiştir (Moody, 2002).

Birçok HRP-2 proteinine dayalı HTT, altın standart olarak kabul edilen mikroskopi ile saha çalışmalarında karşılaştırılmış ve değişken sonuçlar elde edilmiştir. HRP-2 tabanlı testlerin çoğunun yüksek doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (Ochola ve ark.,2006).

Daha sonraki dönemlerde, tüm *Plasmodium* türlerinde korunmuş olarak bulunan, *Plasmodium* laktat dehidrogenaz [pLDH], hedef antijen olarak kullanılmaya başlanmıştır. *Plasmodium*'un glikolitik yolundaki terminal enzim olan pLDH, tüm *Plasmodium* türlerinin aseksüel ve cinsel formları tarafından üretilmektedir (Makler ve ark., 1998). pLDH'ı, benzersiz epitoplar ve enzimatik özellikleri ile insan LDH'ından ayırt edilebilmektedir (Vander Jagt ve ark., 1981; Makler & Hinrichs, 1993a). Tüm insan sıtması türlerinde, korunmuş bir pLDH enzimi ile *P. falciparum* veya *P. vivax*'ı ayırt edebilen türe özgü bölgeleri hedefleyenler olmak üzere iki tip pLDH bazlı HTT kullanılabilir. *P. ovale* ve *P. malariae* için spesifik pLDH antikorları tanımlanmıştır ancak henüz ticari olarak kullanımı bulunmamaktadır (Bell ve ark., 2006a). Serum pLDH seviyeleri parazit yoğunluğu ile uyumludur ve serumda tespit edilemediğinde antimalaryal tedaviyi takiben yayma preparatları da negatifleşmektedir (Makler & Hinrichs, 1993a). Bu açıdan tedavi takibi için pLDH bazlı testlerin kullanılabilir olduğu bildirilmiştir (Houzé ve ark., 2009; Makler ve ark., 1993b; Oduola ve ark., 1997; Piper ve ark., 1999; Moody ve ark., 2000). pLDH tabanlı HTT'ler, özellikle düşük parazit yoğunluğunda (<500 parazit/ $\mu$ L) *P. falciparum* enfeksiyonunun saptanması için HRP-2 tabanlı testlerden daha az duyarlıdır (Hopkins ve ark., 2008; Hendriksen ve ark., 2011; Craig ve ark., 2002; <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/978924151268/en/>, Erişim Tarihi: 6 Ocak 2022). Yüksek düzeyde endemik bölgelerde, nispeten düşük parazit yoğunluğuna sahip hastalar genellikle asemptomatik olduğundan, bunun klinik önemi çok az olabilir. *Plasmodium* türlerinde görülen antijenik varyasyon, çoğu parazit türünün pLDH tabanlı tespitini etkilememektedir (Talman ve ark., 2007). Aldolaz,

insanda sıtmaya neden olan türlerde *Plasmodium*'un glikolitik yolunda yer alan bir enzimdir. Serum aldolaz seviyeleri parazit yoğunluğu ile ilişkilidir ve yaymalarda parazitemi negatifleştğinde serumda da saptanamaz hale gelmektedir. *P. falciparum*'un saptanması için, aldolaz tabanlı testlerin duyarlılığı genellikle HRP-2 tabanlı testlerden biraz daha düşüktür (Bell, 2006; TDR/World Health Organization & FIND, 2022; Richter ve ark., 2004; Chou ve ark., 2012).

Hızlı tanı testlerinin performansı, kullanılan hedef antijen, sıtma insidansı, parazitemi derecesi ve bölgedeki baskın *Plasmodium* türüne göre değişmektedir (Ochola ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada, konsantrasyonu  $\geq 1.000$  parazit/ $\mu\text{L}$  olan *P. falciparum*, *P. vivax* ve *P. malariae* ile enfekte örneklerin HTT kullanarak duyarlılık oranları sırasıyla, %94,6, %92,9 ve %94,7 olarak saptanmıştır. Ancak *Plasmodium* yoğunluğu  $\leq 100$  parazit/ $\mu\text{L}$  olduğunda ortalama duyarlılık %58 civarında bulunmuştur (Azikiwe ve ark., 2012). Başka bir çalışmada, düşük parazit yoğunluklarında (200 parazit/ $\mu\text{L}$ ) enfeksiyonu tutarlı bir şekilde tespit eden birkaç HTT'nin mevcut olduğu ve bunların düşük yanlış pozitif oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer birçok HTT'nin duyarlılıkları, DSÖ tarafından önerilen minimum seviye olan %95'in altında bulunmuştur (Bisoffi ve ark., 2010; Murray ve ark., 2008). HTT'lerin çok yüksek bir negatif prediktif değeri vardır ve sıtmanın endemik olduğu ortamlarda sıtma enfeksiyonunu dışlamak için ateşli vaka yönetiminde yaygın olarak kullanılabilir (Kyabayinze ve ark., 2008; <https://www.paho.org/en/node/50095>, Erişim Tarihi: 10 Ocak 2022). Bununla birlikte, geleneksel mikroskopinin aksine, HTT'ler parazit yoğunluğunu saptayamamaktadır. Tanıyı desteklemek için HTT'lerin kullanılması ile sıtmaya karşı yazılan ilaç reçetelerinde yaklaşık iki kat azalma sağlanmıştır (Bisoffi ve ark., 2010). Ancak başka bir çalışmada ise, sağlık çalışanlarının test sonucuna çok bağlı olmadığı, birçok hastanın negatif test sonucuna rağmen sıtma tedavisi aldığı ve kaynakların israf edildiği bildirilmiştir (Kyabayinze ve ark., 2010).

#### 4.7.4. Moleküler Tanı

Hipoendemik bölgelerde sıtmanın tanısı için, 1-10 parazit/ $\mu\text{L}$  kadar az sayıdaki *Plasmodium*'u saptayabilen PZR gibi daha hassas yöntemler gerekmektedir. Mikroskopi ile gözden kaçan enfeksiyonların oranı, PZR ile prevalansın %10 olarak bildirildiği bölgelerde %88'e kadar çıkabilir (Shokoples ve ark., 2009). Bir meta-analiz

çalışmasında, *Plasmodium* prevalansı hem PZR hem de mikroskopi yöntemi ile araştırılmış ve PZR ile pozitif saptanan olguların sadece %50'sinin mikroskopi ile pozitif saptanabildiği bildirilmiştir (Okell ve ark., 2009). Asemptomatik *Plasmodium* taşıyıcılarının belirlenmesinde PZR ve mikroskopi yöntemlerinde sıklıkla farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak, PZR testleri sıtma tanısı için mikroskopik incelemeden daha duyarlıdır, ancak emek yoğun, zaman alıcı ve maliyeti yüksektir (Azikiwe ve ark., 2012). Konvansiyonel ve gerçek zamanlı PZR teknikleri dahil olmak üzere sıtma tanısı için çok sayıda PZR kiti, *Plasmodium* 18S rRNA gen bölgelerini hedef alarak cinse veya türe özgü dizileri tanımlayabilmektedir (Shokoples ve ark., 2009).

Sıtma tespiti için moleküler testlerin kullanımı genellikle referans laboratuvarlarla sınırlıdır ve esas olarak araştırma ve epidemiyolojik amaçlar için kullanılmaktadır (Proux ve ark., 2011). Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC (Centers for Disease Control and Prevention), tanı konan sıtma vakaları için türlerin PZR ile doğrulanmasını ve ilaç direnci ile ilgili mutasyonların tanımlanmasını desteklemektedir (<http://www.cdc.gov/malaria/features/ars.html>, Erişim Tarihi: 15 Ocak 2022). Klinik uygulamada, epidemiyolojik gerekçelerle *P. knowlesi*'den şüpheleniliyorsa, parazitemiyi saptamak için mikroskopi sonrasında, türü doğrulamak ve uygun tedaviyi belirlemek için PZR mutlaka kullanılmalıdır. PZR tipik olarak antimalaryal ilaçlar, aşılarda ve diğer tanı ajanlarının değerlendirilmesi için altın standart bir yöntemdir (Bell ve ark., 2006b; Mugittu ve ark., 2006; Imoukhuede ve ark., 2007). Nested PZR, en hassas nükleik asit amplifikasyon teknolojisidir; duyarlılığı 400 parazit/mL'dir (Snounou ve ark., 1993; Mixson-Hayden ve ark., 2010). Parazit DNA'sı, filtre kağıdında saklanan kurutulmuş ve çok küçük hacimdeki kan örneklerinden izole edilerek PZR ile amplifiye edilebilmektedir (Singh ve ark., 1999; Notomi ve ark., 2000). Son dönemlerde, endemik bölgelerde moleküler teknolojinin kullanımını kolaylaştırmak için *Plasmodium* DNA'sının tespitinde loop-aracılı izotermal amplifikasyon [LAMP] testleri geliştirilmektedir (Notomi ve ark., 2000; Poon ve ark., 2006; Patel ve ark., 2014; Perera ve ark., 2017; Serra-Casas ve ark., 2017). DNA amplifikasyonu için LAMP kullanımı tek bir sıcaklıkta gerçekleştiğinden, PZR için gerekli termal döngü cihazları gerekmemektedir. LAMP, 15 ile 60 dakika içinde  $10^9$ - $10^{10}$  kopya üretir ve ortaya çıkan bulanıklık, görsel olarak veya turbidimetri ile saptanabilir. Çeşitli hedef diziler ve analiz yöntemlerinin farklılığı nedeniyle LAMP

testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri değişkenlik göstermektedir (Paris ve ark., 2007; Sirichaisinthop ve ark., 2011; Polley ve ark., 2010; Polley ve ark., 2013).

#### 4.8. SITMANIN TEDAVİSİ

Sıtma tedavisi, hastayı tamamen iyileştirmeyi, hastalığın şiddetini azaltmayı, nüksleri engellemeyi, bulaşı durdurmayı ve ilaç direncini önlemeyi amaçlamaktadır. Şüpheli sıtma vakaları hangi bölge de olursa olsun mutlaka parazitolojik bir testle doğrulanmalıdır. Parazitolojik tanının mümkün olmadığı durumlarda antimalaryal tedavi kararı, hastalığın sıtma olma olasılığına göre verilmelidir (Phillips ve ark. 2009). Sıtma ilaçlarının kullanım amacı aşağıda belirtilmiştir;

- a) Klinik iyileştirici ilaçlar: *Plasmodium*'un eritrosit evresini ortadan kaldırarak sıtmanın klinik atağını önlemelidir.
- b) Yüksek etkili ilaçlar: Artemisinin türevleri, CQ, amodiakin, meflokin, kinin ve lumifantrindir.
- c) Düşük etkili ilaçlar: Doksisiklin, klindamisin, sülfonamidler ve primetamindir.
- d) Radikal iyileştirici ilaçlar: Hepatositlerdeki *Plasmodium*'un ekzoeritrosit aşamasını ortadan kaldıran ilaçlardır. *P. falciparum*' da gerekli değildir. Örneğin, primakin.
- e) Gametosidal: Bu ilaçlar *Plasmodium* gametositlerini öldürerek hayat döngüsünü kırar. Örneğin, primakin tüm *Plasmodium* türleri için gametosidaldir (Tripathi, 2013). Sıtma tedavisinin temel prensipleri ve öneriler aşağıda sıralandığı şekildedir (Phillips ve ark. 2009; Basu & Sahi, 2017; WHO, 2015);
  - a) Komplike olmayan *P. falciparum* sıtması, özellikle bağışıklığı düşük çocuklarda, tedavi edilmediğinde ölümcül olup hastalığın şiddetli evresine hızla ilerleyebileceğinden, sıtma semptomlarının başlamasından sonraki 24-48 saat içinde erken tanı, hızlı ve etkili tedavi hedeflenmelidir.
  - b) İlaç direncini sınırlamak için gereksiz antimalaryal kullanımından kaçınılmalıdır. Sıtmanın ampirik tedavisinin bir rolü yoktur. İdeal olarak, antimalaryal tedaviye sadece parazitolojik tanıdan sonra başlanmalıdır. Herhangi bir nedenle kesin tanının mümkün olmadığı durumlarda, sıtma tedavisine başlamadan önce diğer ateş nedenlerinin dışlanması gerekmektedir.
  - c) Tüm sıtma atakları, farklı etki mekanizmalarına sahip en az iki etkili antimalaryal ilaçla (kombinasyon tedavisi) tedavi edilmelidir. Bu uygulama, direnç gelişimini önlemeye yardımcı olmaktadır. Komplike sıtma vakalarında parenteral artemisininin

tedavisine başlandıktan sonra başka bir ilaçla (artemeter-lumifantrin, duruma göre klindamisin veya doksisisiklin) tedavi tamamlanmalıdır.

**d)** Doz rejimleri hastanın kilosuna dayalı olmalı ve hızlı klinik ve parazitolojik iyileşme sağlanana kadar etkili sıtma ilaç konsantrasyonları belirlenmelidir.

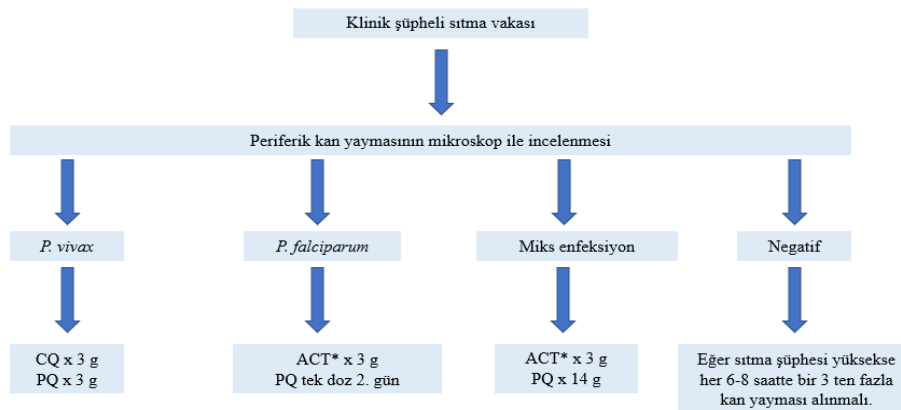
**e)** Komplike olmayan sıtma enfeksiyonları için ilaçlar oral uygulanmaktadır. Bir hasta, kusma nedeniyle veya oral yoldan ilaç alamıyorsa, ciddi klinik bulguları olmasa bile şiddetli sıtmaya benzer IV tedavisi ve ardından üç günlük artemisininin bazlı kombinasyon tedavisi [ABT] almalıdır.

**f)** Uygulamadan sonraki 30 dakika içinde kusma meydana gelirse, antimalaryal doz tekrarlanmalıdır.

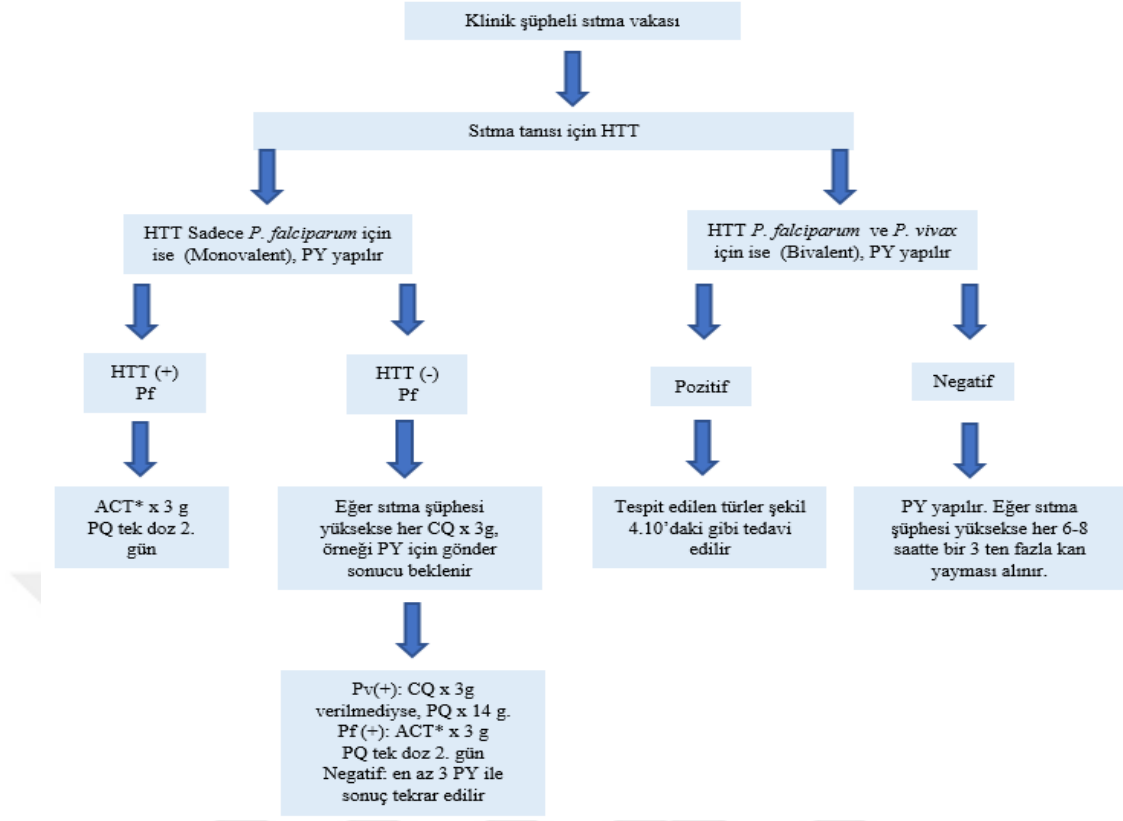
**g)** Hastada, 48 saatlik tedaviden sonra herhangi bir iyileşme olmazsa rapor edilmelidir.

#### 4.8.1. Komplike Olmayan Sıtmanın Tedavisi

Komplike olmayan, mikroskopi veya HTT ile sıtma tanısı doğrulanan tüm vakalar, Şekil 4.10 ve 4.11'deki gibi tedavi edilmelidir. Komplike olmayan *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* sıtmasının tedavisi CQ bazlıdır. *P. vivax/P. ovale*'de nüksleri önlemek için primakinin gerekli olması dışında benzerdir (Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme, 2022).



**Şekil 4.10** Mikroskopi sonuçlarının 24 saat içinde alınabildiği durumlarda komplike olmayan sıtmanın tanı ve tedavi algoritması. CQ: Klorokin, PQ: Primakin, ACT: Artemisininin bazlı kombinasyon tedavisi, \*Kuzey Doğu eyaletlerinde kullanılan kombinasyon, artesunat+lümifantrindir, diğer eyaletlerde kullanılan kombinasyon, artesunat+sülfadoksin/primetamindir (Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme, 2022).



**Şekil 4.11** Mikroskopi sonuçlarının 24 saat içinde alınamadığı durumlarda komplike olmayan sıtmanın tanı ve tedavi algoritması. CQ: Klorokin, PQ: Primakin, ACT: Artemisinin bazlı kombinasyon tedavisi, PY: Periferik yayma, HTT: Hızlı tanı testi, \*Kuzey Doğu eyaletlerinde kullanılan kombinasyon artesunat + lümfantrin, diğer eyaletlerde ise artesunat + sülfadoksin/primetamindir (Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme, 2022).

Sıtma neden olan etken tür kesin olarak bilinmiyorsa, komplike olmayan *P. falciparum* sıtması gibi tedavi edilmelidir (WHO, 2015). *P. falciparum*'un tedavisi ABT içerir, çünkü çoğu suş CQ dirençlidir ve 2. günde gametositleri öldürmek için tek doz primakin gerekmektedir (Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme, 2022; WHO, 2015). Komplike olmayan *P. vivax* tedavisi Tablo 4.4. te verilmiştir.

**Tablo 4.4** Komplike olmayan *P. vivax* sıtmasının tedavisi

İlaç	Uygulama dozu	Etken madde miktarı
Klorokin <sup>1</sup>	Toplam doz 25 mg olacak şekilde 1. gün 10 mg/kg, 2. gün 10 mg/kg ve 3. gün 5 mg/kg olarak verilir	250 tablet mg = 150 mg etken madde 5 ml şurup = 50 mg etken madde
Primakin <sup>2</sup>	0,25 mg/kg olarak günde bir kez 14 gün boyunca verilir. 1. gün başlanır	15 mg tablet = 7,5 mg

<sup>1</sup>Klorokin, kusmayı önlemek için ateş düştükten sonra verilmelidir  
<sup>2</sup>Primakin, gebelerde, emziren kadınlarda, yeni doğanda ve G6PD eksikliği olan bireylerde kontraendikedir (Basu & Sahi, 2017)

Komplike olmayan *P. falciparum* sıtmasının tedavisi, kısa sürede etkili olan bir artemisinin türevi ile uzun sürede etkili olan bir ilaç kombinasyonuna dayanmaktadır. Artemisinin, kandaki parazitleri hızla temizler ve gametositleri öldürür, kombinasyondaki diğer ilaç ise kalan parazitleri temizler ve ilaç direncinin gelişmesini engeller. Aşağıdaki kombinasyonlar tercih edilmektedir;

- 1) Artesunat + sülfadoksin-primetamin
- 2) Artemeter + lumifantrin (en sık oral yoldan uygulanır)
- 3) Artesunat + amodiakin
- 4) Artesunat + meflokin
- 5) Dihidroartemisinin + piperakin

Tüm kombinasyonlar eşit derecede etkilidir. Oral artemisininin monoterapisi, direncin ortaya çıkmasını önlemek için Hindistan'da yasaklanmıştır (Basu & Sahi, 2017). Komplike olmayan karışık sıtma enfeksiyonlarının tedavisi 3 gün kombinasyon+14 gün primakin şeklinde uygulanmaktadır. Komplike olmayan *P. falciparum* tedavisi Tablo 4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4.5** Komplike olmayan *P. falciparum* sıtmasının tedavisi

İlaç	Uygulama dozu	Etken madde miktarı
Kuzey bölgeleri hariç tüm bölgelerde kullanılan ilk tedavi algoritması		
Artesunat + Sulfadoksin - Primetamin	4 mg/kg günde bir kez 3 gün 25 mg/kg - 1,25 mg/kg, tek doz 1. gün	Tablet artesunat = 50 mg Tablet sulfadoksin 500 mg + primetamin 25 mg ( 20:1)
Primakin	0,75 mg/kg tek doz 2. gün	15 mg tablet = 7,5 mg
Kuzey bölgelerinde kullanılan tedavi algoritması		
Artemeter + lumifantrin	Toplam 6 doz 0, 2, 24, 36, 48 ve 60 saatlerde 5-14 kg: her doz 1 tablet 15-24 kg: her doz 2 tablet 25-34 kg: her doz 3 tablet > 35 kg: her doz 4 tablet	Artemeter 20 mg + lumifantrin 120 mg
Primakin	0,75 mg/kg tek doz 2. gün	15 mg tablet = 7,5 mg

(Basu & Sahi, 2017)

Artemeter + lumefantrin günde iki kez 3 gün toplam, altı doz verilir. İlk iki doz ideal olarak 8 saat arayla verilmelidir. Lumefantrinin emilimi, yağ ile arttığından, hastalara veya bakıcılara, özellikle tedavinin 2. ve 3. gününde, yiyeceklerden veya yağ içeren bir içecekten (örn. süt) hemen sonra ABT almaları tavsiye edilmelidir. Artemeter-lumifantrin kullanımı, beş kilogramdan küçük çocuklar ve ilk trimesterdeki hamile kadınlarda önerilmez (Tablo 4.5).

#### 4.8.2. Komplike Sıtmanın Tedavisi

Karışık/şiddetli sıtma enfeksiyonları tıbbi açıdan acil bir durumdur ve tedaviye başlanması için parazitolojik doğrulama beklenmemelidir. Tüm vakalar başlangıçta IV yolla antimalaryal ilaçlar ile tedavi edilmelidir. *Plasmodium* türü ve CQ duyarlılığı ne olursa olsun tedavi aynıdır. Şiddetli sıtma enfeksiyonu için mevcut ilaçlar: Artemisinin türevleri (artesunat ve artemeter) ve kinin (kinin ve kinidin) alkaloitleridir. Artesunat, kinin ile karşılaştırıldığında mortaliteyi düşüren, uygulanması kolay ve düşük yan etkiye sahip bir antimalaryaldir (WHO, 2015). DSÖ, bebekler, trimesterdeki hamile ve emziren kadınlar da dahil olmak üzere SMA'lı hastalarda parenteral artesunat uygulamasını önermektedir (WHO, 2015). Artesunat mevcut değilse, çocuklar ve yetişkinler için kas içi artemeter, kinin yerine tercih edilmelidir (Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme, 2022). Tedavi seçenekleri Tablo 4.6'da belirtilmiştir.

**Tablo 4.6** Komplike sıtmanın tedavisi

İlaç	Uygulama dozu	Etken madde miktarı
Artesunat (IV yada IM)	Çocuk < 20 kg: 3 mg/kg/doz Çocuk > 20 kg ve diğerleri: 2.4 mg/kg/doz Dozlar 0, 12 ve 24 saat şeklinde günde 1 kez	60 mg ampül 0,6 ml % 5 sodyum bikarbonat ile çözdürüldükten sonra 3-5 ml % dektroz ile seyretilerek hemen IV uygulanır
Artemeter (IM)	3,2 mg/kg/doz hasta kabulde IM, soraki günlerde 1,6 mg/kg/doz şeklinde uygulanır	Ampül, fıstık yağı içinde 80 mg/ml artemeter içerir
Kinin (IV yada IM)	Tanı konduktan 2 saat sonra 10 mg/kg takiben 4 saat sonra 20 mg/kg verilir. Hasta kinini oral alabiliyorsa 10 mg/kg dozda 7 gün boyunca IV yada oral doksisisiklin (3 mg/kg/doz) ya da klindamisin (10 mg/kg) birlikte verilir	300 mg tuz/ml. % 5'lik dekstroz ile dilüe edilerek 5 mg/kg/saat olarak ayarlanır

Yukarıdakilerle birlikte tek doz 0,75 mg/kg Primakin verilir  
Nöropsikiyatrik komplikasyonlara zemin hazırladığı için serebral sıtmada meflokin bazı ABT'den kaçınılmalıdır (WHO, 2015)

Parenteral artesunat başlandıktan sonra (IM veya IV), oral ABT'ye geçmeden önce en az 24 saat tedavi sürdürülmelidir. İntravenöz uygulanan ilaçlar, intramüsküler yerine tercih edilmelidir. Ayrıca, eşdeğer ilaç uygulaması için <20/kg çocuklar için artesunat dozu 3 mg/kg/doza yükseltirken, >20 kg olanlar için 2,4 mg/kg/dozda uygulanmalıdır. Komplike sıtma vakalarının klinik uygulamalarının sıklıkla, bir kombinasyon tedavisi içermeden, parenteral artesunat ile tamamlandığı gözlemlenmiştir. Kombinasyon tedavisine baştan başlanması veya en azından Tablo 4.6'da verilen oral kombinasyon tedavisi ile tamamlanması önerilir (WHO, 2015; Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme, 2022).

Tedaviye optimal yanıt, tedavinin başlamasından 72 saat sonra ve 28. güne kadar ateş ve periferik yaymada parazit olmaması olarak tanımlanır. Tedavide başarısız olunması durumunda uzman konsültasyonu gerekmektedir. Sıtma olmayan bölgelerden endemik bölgelere seyahat edilmesi durumunda, kalış süresine göre uygulanacak kemoprofilaksi Tablo 4.7'de belirtilmiştir. Kısa süreli (6 haftadan az) seyahat eden kişiler için doksisisiklin, uzun süreli profilaksi için meflokin verilmektedir. Uzun süreli seyahat edenlerde (6 hafta), örneğin, sıtmalı bölgelerde gece devriye görevinde bulunan askeri personeller için sorumlu tıbbi idari makamın kararına uyulma. (WHO, 2015; Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme, 2022).

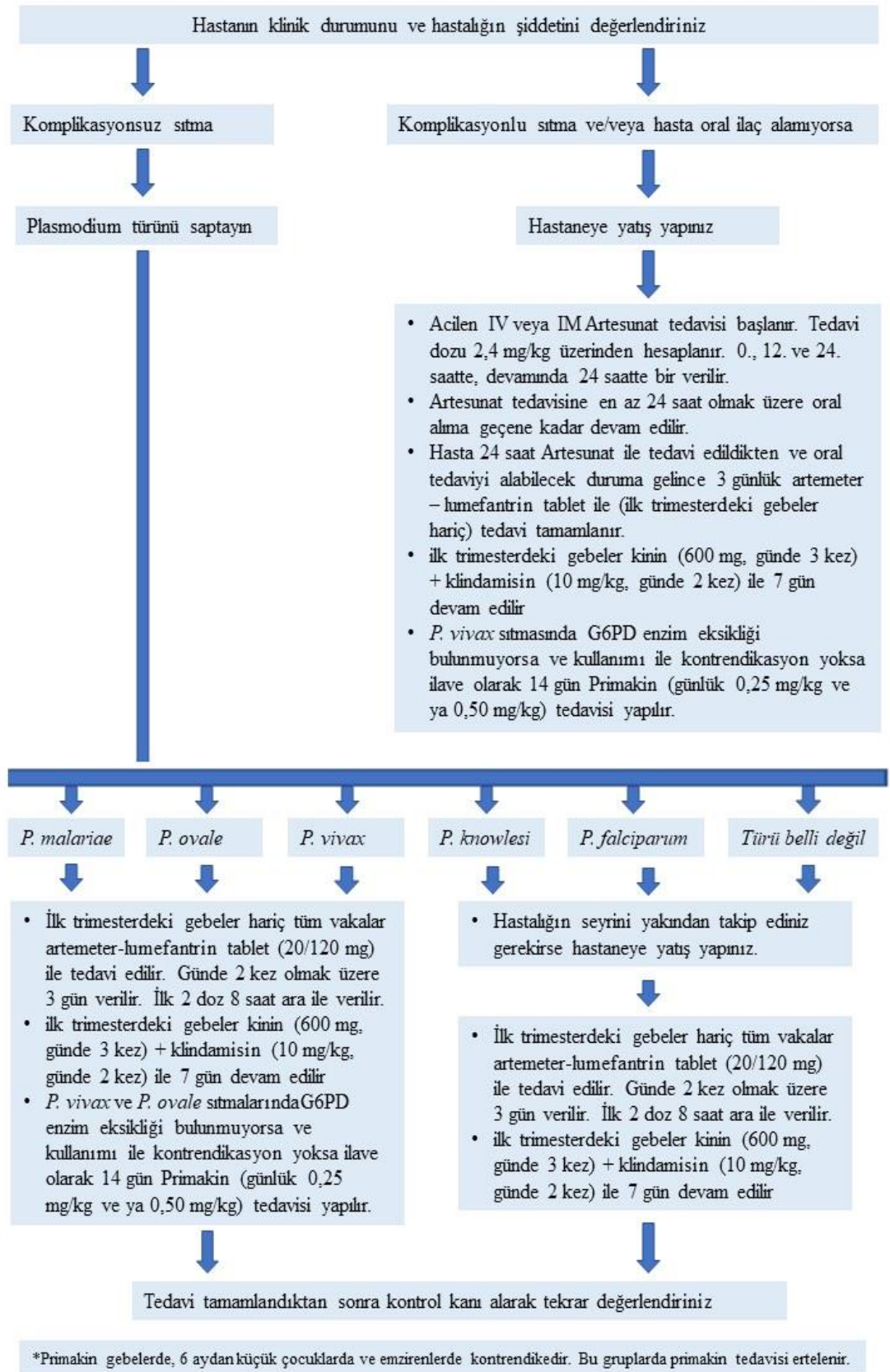
**Tablo 4.7** Sıtmanın kemoprofilaksisi

İlaç	Uygulama dozu
Kısa süreli kemoprofilaksi (6 haftadan daha kısa)	
Doksisiklin	Yetişkinler için 100 mg günlük, 8 yaşından büyük çocuklar için vücut ağırlığına göre 1,5 mg/kg verilir. Seyahatten 2 gün önce başlanır ve döndükten sonra 4 hafta kullanıma devam edilir
Uzun süreli kemoprofilaksi (6 haftadan daha uzun)	
Meflokin	Haftalık 5 mg/kg (250 mg üzeri) alınmalı, Seyahatten 2 hafta önce başlanır ve döndükten sonra 4 hafta kullanıma devam edilir
Doksisiklin hamile ve emziren kadınlarda ve 8 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir. Meflokin, konvülsiyon öyküsü, nöropsikiyatrik sorunlar ve kalp rahatsızlıkları olan olgularda kontrendikedir. (WHO, 2015)	

Ülkemizde uygulanan sıtma tedavisi komplikasyonsuz ve komplikasyonlu sıtmanın tedavisi olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Komplikaszyonsuz sıtma vakalarında öncelikte sıtmaya neden olan *Plasmodium* türü saptanmalıdır. Komplikaszyonsuz tüm sıtma vakalarında, artemeter-lumifantrin kombinasyonu kullanılmaktadır. Ancak, etken tür *P. vivax* ya da *P. ovale* olarak tanımlarsa, bu türlere özgü hipnozoit formlara etkili olan primakin 14 gün boyunca tedaviye eklenmelidir. Komplikaszyonsuz sıtmada ilk trimesterde olan gebeler kinin+klindamisin ile tedavi edilmektedir. Etken tür *P. knowlesi* veya *P. falciparum* olarak tanımlanırsa ya da parazitin türü belli değilse, yine aynı protokol uygulanır fakat hasta yakından takip edilir, gerekirse hastaneye yatırışı yapılır.

Komplikasyonlu sıtma vakalarında ve hastanın oral ilaç alamadığı durumlarda, hasta derhal servise yatırılır ve acilen IV ya da IM artesunat tedavisine başlanır. Hasta oral ilaç alana kadar artesunat tedavisine devam edilir, sonrasında 3 gün artemeter-lumifantrin kombinasyonu uygulanır. İlk trimesterdeki gebeler yine kinin+klindamisin ile tedavi edilir. Komplikaszyonlu sıtma vakalarında etken tür *P. vivax* olarak tanımlanmışsa ve hastada G6PD enzim eksikliği yoksa mevcut tedaviye ek olarak 14 gün primakin tedavisi başlanır (HSGM, 2022).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanması önerilen sıtma tedavi algoritması Şekil 4.12’te verilmiştir (HSGM, 2022).



Şekil 4.12 T.C Sağlık Bakanlığı sıtma tedavi algoritması (HSGM, 2022)



#### 4.9.1. Sporozoit Altbirim Aşıları

*Plasmodium falciparum* enfeksiyonuna karşı en kapsamlı şekilde test edilmiş aşı adayı RTS,S/AS01'dir; bu aşı, enfekte sporozoitin yüzeyini kaplayan ana sirkumsporozoit proteinine [PfCSP] karşı bağışıklık yanıtını düzenler. RTS,S iki bileşenden oluşan virüs benzeri bir partikül [VLP] olarak tasarlanmıştır. Merkezi tekrarın 18 kopyası ve PfCSP'nin C-terminal alanı, 1:4 oranında hepatit B virüsü yüzey antijeni [HbsAg] ile kaynaştırılmıştır. Glaxo Smith Kline'in güçlü lipozomal adjuvan sistemi AS01 ile formüle edilen RTS,S aşısı, Faz III klinik çalışmasında sıtmaya karşı koruyucu etkinlik gösteren tek aşıdır (Rts, 2015). Ancak koruma kısmi olup zamanla azalır ve yaşa bağımlıdır (6-12 haftalık bebeklerde, 5-17 aylık küçük çocuklara göre daha düşüktür). Sonrasında 0, 1 ve 2 aylık aralıklarla üç aşılamaya yapıldığında, klinik sıtma insidansı, üçüncü doz sonrası yapılan takibin ilk yılında %51 oranında azalmıştır. Aşının etkinliği, aşılamadan sonraki 48 aylık takip süresi boyunca %26 iken, 20. ayda dördüncü doz alan çocuklar arasında (üçüncü dozdan 18 ay sonra) %39 olarak saptanmıştır. DSÖ, aşının Faz III çalışmasında iki yan etkinin (menenjit, serebral sıtma) ortaya çıktığını bildirmiş ve bunlar, nedeni bilinmeyen, aşılamadan sonraki 7 gün içinde, 5-17 aylık yaş kategorisinde gelişen ateşli havale durumu olarak tanımlanmış ve tümü uzun süreli sekel bırakmadan tedavi edilmiştir (WHO, 2018). RTS,S/AS01 aşısı doz ve uygulama programında değişikliğe gidilerek, kontrollü insan sıtma enfeksiyonundan [KİSE] 3 hafta sonra yapılan standart 0, 1 ve 2 aylık rejimde tam doz verilen 16 gönüllünün %62'sinde korunma sağlanırken, ikinci aşı uygulamasından 6 ay sonra, orjinal doz beşte birine düşürülerek fraksiyonel doz [Fx] verilen üçüncü aşı uygulaması ile 30 gönüllünün %86'sında korunma sağlanmıştır. İmmünolojik analizler, anti-NANP antikor titrelerinin iki grup arasında benzer olmasına karşın Fx rejiminin antikor aviditesini, somatik hipermutasyonu ve izotip değişimini etkileyebileceğini göstermiştir (Regules ve ark., 2016). DSÖ 6 Ekim 2021 yılında, Sahra Altı Afrika'da ve *P. falciparum* bulaşının orta-yüksek derecede olduğu diğer bölgelerdeki çocuklar için RTS,S/AS01 (RTS,S) sıtma aşısının yaygın kullanımını onaylamıştır (The Lancet, 2021).

Tek bir alt birimden oluşan R21 aşısı dört kat fazla HbsAg olmadan tek başına "RTS"ye eşdeğerdir (Collins ve ark., 2017). Bu aşının, VLP başına daha yüksek oranda PfCSP proteini ve daha az oranda HbsAg içermesi, RTS,S'ye kıyasla daha yüksek titrede anti-NANP IgG yanıtına yol açmış olabilir. Matrix-M veya AS01

adjuvanlarının kullanıldığı klinik testler devam etmektedir. Alternatif bir yaklaşım ile, klinik testler için N-terminalinde tekrarlanmayan bölge içeren tam uzunluktaki bir PfCSP üretilerek (Genito ve ark., 2017), RTS,S'de mevcut ek epitoplara karşı, farelerde anti-parazitik işlev gösteren antikör gelişimi indüklenmiştir (Espinosa ve ark., 2015).

Yapıya dayalı aşı tasarımı, HIV, influenza virüsü ve RSV gibi etkenlerin proteinlerine karşı aşı geliştirme çalışmalarında yeni ve önemli bir yaklaşım olmuştur (Kwong, 2017). Bu yaklaşımın başlangıç noktası, belirli bir enfeksiyona maruz kalan veya güçlü nötrleştirme işlevi gösteren bir aşı ile bağışıklanan insanlardan nötralize edici monoklonal antikörün [mAb] izole edilmesi ve bu mAb tarafından bağlanan epitopun yapısının atomik olarak belirlenmesidir. Bu bilgiden yola çıkarak, etkili antikörlerin üretilmesi için gerekli immünojenler tasarlanmaktadır. PfCSP dışındaki sporozoit aşı antijenlerinin tanımlanması da aynı derecede önemlidir. Bu amaçla tasarlanan rekombinant PfCelTOS, yeni aşı adayları bir molekül ve genel immünojenitesi iyi olmasına rağmen, GLA-SE adjuvanı ile formüle edildiğinde KİSE'ye karşı hiçbir etkinlik göstermemiştir (Draper ve ark., 2015).

#### **4.9.2. Tam Sporozoit Aşıları**

Tam sporozoit aşı [TSA] stratejileri, prelinik hayvan modellerinde ve insanlardaki KİSE uygulamalarında yüksek düzeyde koruma sağlamıştır. Mevcut çalışmalar sıtmaya endemik popülasyonlarda aşı etkinliğinin yanı sıra koruyuculuğu da hedeflenmektedir. Tam sporozoit [TS] temelli aşılarda, eritrositik dönem öncesindeki çeşitli aşamalarda gelişimi durdurulan canlı ve zayıflatılmış sporozoitlerin uygulanmasına dayanmaktadır. Hem kemirgenlerde hem de insanlarda denenen ilk TSA çalışmasında, radyasyonla zayıflatılmış sporozoitlerin [RZS] sivrisinekler aracılığıyla insanlara verildiğinde koruma sağladığı gösterilmiştir. TS temelli aşılarda geliştirilme sürecinde önemli bir ilerleme kaydedilerek, klinik deneyler için aseptik ve dondurularak saklanan bir RZS ürünü ("PfSPZ Aşısı") saflaştırılmıştır. PfSPZ aşısının intravenöz [IV] uygulamasının, deri altı uygulamasına kıyasla, daha güçlü bir immün yanıt oluşturduğu ve NHP (insan olmayan primat) karaciğerinde sağlam dokuda, PfSPZ'ye özgü yerleşik CD8<sup>+</sup> T hücresi tepkileri geliştirdiği bildirilmiştir (Epstein ve ark., 2011). Gerçekten de PfSPZ aşısının deri altı uygulaması, KİSE'ye karşı sınırlı

koruma göstermiştir. Bu çalışmalar, insanlarda koruyucu bir aşının IV olarak uygulanmasına yönelik ilk kanıtları sağlamıştır.

Sahra Altı Afrika'da PfSPZ aşısının etkinliği ile ilgili elde edilen veriler henüz net olmamakla birlikte cesaret verici niteliktedir. Mali'li yetişkinlerde yapılan deneysel bir klinik çalışmada, PfSPZ aşısının, sağlıklı yetişkinlerde IV uygulanmasının iyi tolere edildiği, güvenli ve kolay olduğu bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada, beşinci aşılardan sonra sıtma mevsiminin sonuna kadar geçen süre (20 hafta) zarfında enfeksiyona yakalanma oranının, plesebo grubunda %93 iken, aşılınmış grupta %66 olduğu rapor edilmiştir (Sissoko ve ark., 2017). Bu veriler, TSA'nın yoğun aktarım sırasında sıtma enfeksiyonuna karşı bir miktar koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir (Ishizuka ve ark., 2016; Lyke ve ark., 2017).

Sporozoitlerde gen delesyonlarının hedeflenmesi, RZS'nin aksine paraziti genetik olarak zayıflatmaktadır. *p52* ve *p36* genlerinden yoksun bir *P. falciparum* paraziti kullanılarak yapılan ilk klinik deneme, enfeksiyon zincirinde bir kırılmaya yol açmıştır (Spring ve ark., 2013). Bununla birlikte, izleyen çalışmalarda, *p52*, *p36* ve *sap1* olmak üzere üç genden yoksun bir *P. falciparum* paraziti kullanıldığında, parazitin karaciğerdeki gelişiminin erken evrelerinde olumsuz etkilendiği ve ABD'li yetişkinlerde KİSE sonrası immünitinin geliştiği gösterilmiştir (Kublin ve ark., 2017).

Son dönemde geliştirilen farklı bir TSA aşısı mekanizmasında, CQ ile kaplı vahşi tipte sporozoitler kullanılmıştır. Karaciğer gelişim evrelerini tamamlayabilen *Plasmodium*, kan evresine geçtiğinde taşıdığı CQ nedeniyle klinik oluşturamadan ölmektedir. Başlangıçta "sporozoitlerle klorokin profilaksisi" [CPS] olarak adlandırılan bu yaklaşım, son bağışıklamadan 8 hafta sonra gönüllülerin %100'ünde koruyucu bulunmuş ve KİSE sonrası 2. yılda altı gönüllünün dördünde hala koruyuculuk olduğu bildirilmiştir (Roestenberg ve ark., 2011).

#### **4.9.3. Karaciğer Evresi Altbirim Aşıları**

Bir alt birim aşısı ile enfekte hepatositlere karşı güçlü CD8<sup>+</sup> T hücre yanıtının oluşturması için, oldukça farklı bağışıklama süreçleri gerekmektedir. Rekombinant replikasyon-defektli viral vektör aşıları içinde, özellikle şempanze adenovirüs serotip 63 [ChAd63] ve Modified Vaccinia Virus Ankara [MVA] ile geliştirilen bir aşı adayını, Faz IIb saha denemelerinde ulaşılan en gelişmiş strateji olarak ortaya çıkmıştır (Ewer ve ark., 2015). ChAd63-MVA'daki en yaygın test edilen yardımcı bileşen, çok epitoplu

bir diziye [ME-TRAP] bağlı trombospondin ile ilgili bir yapışma proteindir. Aşılanmanın, KİSE'ye karşı %20-25 oranında, periferik bir CD8<sup>+</sup> T hücre yanıtı ile ilişkili korunma sağladığı rapor edilmiştir (Ewer ve ark., 2013). Aynı aşı, Kenya'lı yetişkinlerde enfeksiyon riskini, kısa bir takip döneminde %67 oranında azaltırken Senegal'de hiçbir etkinlik göstermemiştir (Ogwang ve ark., 2015; Mensah ve ark. 2016). Benzer şekilde, 5-17 aylık yaş grubundaki çocuklarda yapılan bir çalışmada söz konusu aşı adayının yüksek endemik bölgelerde koruyucu olmadığı bildirilmiştir (Tiono ve ark., 2018).

ME-TRAP kompleksinin antijenik özelliğinin yeterli korumayı sağlamaması nedeniyle yeni nesil aşı adayları olabilecek antijenlerin, enfekte hepatosit yüzeyinde daha güçlü MHC-I sunumunu ile, CD8<sup>+</sup> T hücre aktivasyonunu ve enfekte hepatositlerin öldürülmesini sağlaması gerektiği düşünülmektedir (Huang ve ark., 2015). Bununla birlikte, potansiyel antijenler, *P. falciparum*'un karaciğer evresi sırasında eksprese edildiği bilinen proteinler ile sınırlı kalmaktadır. Hümanize karaciğer-kimerik fare modelleri, *in vitro* karaciğer evresi kültür yöntemleri ve floresan ile etiketlenmiş *P. falciparum* enfekte hepatositlerin sınıflandırılması gibi yeni gelişmelerin, karaciğer evresinde aşı adayları olabilecek antijenlerin tanımlanmasını hızlandırabileceği beklenmektedir (Longley ve ark., 2015a).

*Plasmodium falciparum*'un kemirgen hayvan modellerinde enfeksiyon oluşturmadığı ve karaciğer evresindeki parazitlerin T hücre aracılı öldürülmesini ölçecek güvenilir bir *in vitro* test olmadığı göz önüne alındığında, antijenleri tanımaya yönelik klinik öncesi testlerin yapılması zor görünmektedir. Bu amaçla *P. falciparum* karaciğer evresi antijenleri için transgenik *P. berghei* kemirgen sıtma parazitinin kullanımı önerilmiştir (Longley ve ark., 2015b). Modelin bazı eksiklerinin olmasına rağmen, bu tür çalışmalar ile, bağışıklamanın ardından CD8<sup>+</sup> T hücre aracılı koruma sağlayan PfTRAP'tan farklı olarak PflSA1 ve PflSAP2 gibi iki yeni antijen tanımlanmıştır.

#### 4.9.4. Kan Evresi Aşıları

Sıtmaya karşı kazanılan bağışıklık, kan evresindeki parazit çeşitliliğine tekrar tekrar maruz kalınması, merozoitlere ve enfekte eritrositlere karşı geniş bir antikor repertuarının oluşması ve immün düzenleyici hücresel yanıtların karmaşık etkileşimi ile oluşmaktadır. Kimyasal olarak zayıflatılmış bir tam parazit kan evresi aşı adayları

olan VAR2CSA, gebelik döneminde kullanılmak üzere, sıtmaya karşı yakın zamanda geliştirilmiştir (Raja ve ark., 2017; Pehrson ve ark.,2017).

Son yıllardaki klinik deneyler, eritrosit invazyonunu bloke edebilen antikoru indükleyen az sayıdaki merozoit antijenine odaklanmıştır. Bu tür aşılarda, merozoit invazyonunun güçlü bir şekilde bloke edilmesiyle, kan evresindeki parazit taşıyıcılığının azaltılıp, hastalık ve gametositlerin gelişiminin önlenebileceği, bu şekilde hem bulaşmayı hem de sıtma hastalığını önlemeye yönelik hedeflerin gerçekleştirilebileceği düşünülmektedir (Draper ve ark. 2015).

Merozoit antijenlerinde gözlenen polimorfizm, dominant merozoit epitoplarını hedef alan aşılarda üretilmesinde önemli zorluklar oluşturmaktadır. *In vitro* çalışmalar, merozoitlerin eritrositlere bir dakikadan kısa süre içinde invaze olduğunu ve bu süreçte görülen bazı antijenlerin kısa süreli olarak görüldüğünü göstermiştir. İnvazyon sırasında eritrosit yüzeyindeki basigin [CD147] ile etkileşen *P. falciparum* retikülosit bağlayıcı protein homologu 5 [PFRH5]'in tanımlanması polimorfizm sorununun aşılması konusunda umut vermiştir (Weiss ve ark., 2016; Crosnier ve ark., 2011). PFRH5 ile aşılama hayvan modellerinde oluşturulan antikoru, bugüne kadar test edilen tüm *P. falciparum* suşlarını *in vitro* ortamda inhibe ettiği ve Aotus maymunlarını heterolog enfeksiyona karşı koruduğu bildirilmiştir (Douglas ve ark., 2015). Ayrıca, PfMSP1 ve PfAMA1'e kıyasla çok daha düşük miktarda anti-PFRH5 antikoru ile aynı GIA<sub>50</sub> (%50 üreme inhibisyon aktivitesi) değeri elde edilebilmektedir (Payne ve ark., 2017a).

Yakın zamanda, nötralizan antikoru gelişimini uyaran ve yüksek oranda korunmuş moleküller olan PFRipr ve PFCyRPA proteinleri ile PFRH5'in birlikte bulunduğu yeni bir çoklu-protein kompleksi tanımlanmıştır (Chen ve ark., 2011; Reddy ve ark., 2015). Bu çözünür PFRH5-PFRipr-PFCyRPA kompleksi, Ca<sup>2+</sup> salınımının tetiklenmesi ve eritrosit yüzeyinde bir invazyon çukuru oluşması için PFP113 yüzey proteini ile bağlantı oluşturmaktadır (Volz ve ark., 2016; Galaway ve ark., 2017).

Siklofilin B ve basigin ile PFRhopH3 veya PFRAP2 arasındaki etkileşimlerde olduğu gibi PFRH5 ile etkileşim içinde olan başka yolaklar da tarif edilmiştir (Prakash ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2018). Daha da önemlisi, bu çoklu bileşenlerin hedeflenmesinin aşının etkisini artırdığını gösteren çalışmalarda, PFRH5 ve PFCyRPA üzerindeki inhibitör epitoplarına karşı gelişen antikoru sinerjik bir etkileşim oluşturabileceği bildirilmiştir (Reddy ve ark., 2015; Chen L. ve ark., 2017).

#### 4.9.5. Geçişi Bloke Eden Aşılar

Gametositleri hedef alan aşılar, konakta gelişen enfeksiyonu veya klinik semptomları doğrudan önlemez, bunun yerine sporozoit gelişimini ve bulaşmayı önleyerek parazitin vektördeki yaşam döngüsünü kırmayı amaçlamaktadır. Kavram ilk olarak 1970'lerde ortaya atılmış ancak bu alandaki önemli ilerlemeler son 10 yılda gerçekleşmiştir. Özellikle, geçişi bloke eden aşı [GBA] bir kişiyi doğrudan korumaz ancak, asemptomatik taşıyıcılardan oluşan endemik bir popülasyonda, diğer aşıların sürü bağışıklığı yoluyla yaptığı gibi sıtmanın yayılmasını engelleyebilir. Önemli GBA antijenleri, ookinet yüzey proteini Pfs25 ve gametosit antijenleri Pfs48/45 ve Pfs230'u içermektedir. Bu üç moleküle karşı geliştirilen antikolar, karşılaştırmalı klinik öncesi çalışmalarda iyi performans göstermiştir (Kapulu ve ark., 2015).

Antijen hedeflerinin belirlenmesine yönelik proteomik-transkriptomik ve protein mikrodizi araştırma sonuçları, umut verici görünmektedir (Stone ve ark., 2018). Yakın zamanda tanımlanan diğer hedef antijenler arasında, parazitin sivrisineğin immün yanıtından kaçmasında görev aldığı düşünülen, erkek gametosit ve mikrogamette ifade edilen Pfs47 ile döllenme sırasında membran füzyonu için gerekli olan PfHAP2 yer almaktadır (Angrisano ve ark., 2017; Molina-Cruz ve ark., 2013). GBA aşıları için en güçlü epitoplara saptamak için yapılan çalışmalarda, transgenik farelerin immünizasyonu ile elde edilen antikolar ile kompleks oluşturan Pfs25 antijeninin iki farklı immünojenik bölgesi tanımlanmıştır (Sally ve ark., 2017). Yüksek düzey immünojenik antijenlerin tespitindeki gelişmeler, sıtma antijen kombinasyonlarının saptanması için umut vericidir.

#### 4.9.6. *Plasmodium vivax* Aşıları

Çoğu aşı geliştirme çalışması, sıtmadan kaynaklı ölümlerinin başlıca nedeni olan *P. falciparum*'a odaklanmış olsa da etkili bir aşı, Amerika ve Asya-Pasifik'in birçok bölgesinde *P. vivax*'ın ortadan kaldırılmasını büyük ölçüde kolaylaştırabilir (Mueller ve ark., 2015). Etkili bir pre-eritrositik aşı, birincil enfeksiyonları azaltmanın yanı sıra hipnozoitlerin oluşmasını önleyerek, bulaşmaya katkıda bulunan çoklu relaps riskini azaltabilir (White ve ark., 2017). Bugüne kadar, PvCSP'yi hedefleyen iki alt birim aşı klinik deney fazına geçebilmiş, ancak hiçbir TSA ticari formülasyona dönüşmemiştir. PvRAS temelli çalışmalarda, korumanın yalnızca çok yüksek doz alan hastalarda

sağlandığı öne sürülmektedir (Arévalo-Herrera ve ark., 2016). Çözünür bir protein olan PvCSP'nin (VMP001/AS01) ABD'de gönüllüler üzerinde immünojenik olduğu, ancak *P. vivax* ile KİSE'yi takiben 27 aşılınmış bireyin 16'sında parazitemi gelişim süresinde önemli bir gecikme olmasına rağmen immün yanıtı uyarmada başarısız olduğu bildirilmiştir (Bennett ve ark., 2016). PvCSP ile ilgili çalışmalarda ilerleme yavaş olsa da hümanize karaciğer-kimerik fareler, *in vitro* kültür yöntemleri ve *P. cynomolgi* maymun modeli dahil olmak üzere olumlu teknik gelişmeler görülmektedir (Gural ve ark., 2018). Aktif klinik gelişim aşamasındaki iki *P. vivax* aşısının her ikisi de korunmuş, hücre dışı, sistein açısından zengin bölge II'yi (PvDBP\_RII) hedeflemekte ve ilk yayınlanan veriler Faz 1a çalışmasının umut verici olduğunu bildirmektedir (Payne ve ark., 2017b).

#### **4.10 SITMA ve SEYAHAT**

Bir kişinin seyahat sırasında sıtmaya yakalanma riski, seyahat eden kişinin davranışlarına ve koşullarına bağlı olarak, tek bir ülke içinde bile bölgeden bölgeye ve kişiden kişiye önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Sıtma bulaş riskinin ölçülebileceği, kemoprofilaksinin önerileceği veya önerilmeyeceği bir risk eşiği bulunmamaktadır. Bu nedenle, seyahat eden kişilerin sıtma hastalığından korunabilmesi için bazı öneriler belirlenmiştir. Bulaş riski düzeyine bağlı olarak, yalnızca vektöre karşı korunma önlemleri veya vektöre karşı korunma önlemleri ile birlikte kemoprofilaksi uygun bir tercih olabilmektedir. Bulaş riskini önemsemeyen kişilere, düşük riskli durumlarda bile, sıtmayı bulaştırmak için tek bir enfekte anofel cinsi dişi sivrisinek ısırığının yeterli olabileceği hatırlatılmalıdır.

([https://www.cdc.gov/malaria/travelers/risk\\_assessment.html](https://www.cdc.gov/malaria/travelers/risk_assessment.html), Erişim Tarihi: 12 Aralık 2021).

Seyahat ilişkili sıtma bulaşının önlenmesinde dört temel yaklaşım esas alınmaktadır;

- a) Riskin farkında olma**
- b) Anofel sokmasından kaçınma**
- c) Kemoprofilaksiye uyum**
- d) Sıtmanın hızlı tanısı**

(WHO, 2010b; [www.ncdc.gov/travel/yellowBookCh4Malaria.aspx](http://www.ncdc.gov/travel/yellowBookCh4Malaria.aspx), Erişim Tarihi: 12 Aralık 2021)

Bireysel bulaş riskini belirleyen faktörler aşağıdaki gibidir;

- a) Bulaş riskini değerlendirmek için ayrıntılı bir güzergâh gerekmektedir.
- b) Bulaşma derecesi, yılın farklı zamanlarında, ülkeler ve aynı ülke içinde farklı bölgeler arasında bile önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Örneğin, Batı Afrika'da sıtmaya yakalanma riski %6'ya ulaşabilirken Kenya kıyılarında %1'dir.
- c) Bulaşma riski, seyahat edenlerin endemik bölgede geçirdiği süre ve bu bölgede yaptığı faaliyetlere bağlıdır: Örneğin, 3 hafta boyunca bir ormanda kamp yapmak, klimalı konaklama birimleri olan kentsel bir alana 3 günlük ziyaretten çok daha yüksek risk oluşturmaktadır.

*Plasmodium falciparum* Sahra Altı Afrika'da, *P. vivax* ise Hindistan alt kıtasında, Meksika, Orta Amerika ve Çin'de baskındır. Güney Doğu Asya ve Güney Amerika'da ise her iki tür de bulunmaktadır. Dış kaynaklı sıtma olguları analiz edildiğinde, plansız tatil yapanlar ile yurtdışındaki arkadaş ve akrabaları ziyaret edenler gibi belirli grupların özellikle risk altında olduğu görülmektedir (Leder ve ark., 2004). Yurtdışındaki arkadaşlarını ve akrabalarını ziyaret eden kişiler, Birleşik Krallıktaki tüm dış kaynaklı sıtma olgularının %70'ini oluşturmaktadır (Zuckerman, 2008). İncelenen olgular, seyahat eden kişilerin, sıtmayı ciddi ve ölümcül bir hastalık olarak düşünmediklerini, hekimlere veya seyahat tıbbi uzmanlarına danışma olasılıklarının daha düşük olduğunu, genellikle Batı Afrika gibi yüksek riskli bölgelere seyahat ettiklerini göstermektedir (Leder ve ark., 2004; Morgan & Figueroa-Muñoz, 2005). Seyahat sırasında sıtma bulaşından korunmak için anofel cinsi dişi sivrisinek ısırıklarından kaçınmak çok önemlidir. Bu aynı zamanda sarı humma hastalığı gibi diğer vektör kaynaklı hastalıkların önlenmesine de yardımcı olmaktadır. Anofeller, alacakaranlıktan şafağa kadar geçen zaman zarfında insanı sokabilmekte ve bu süre boyunca sinek kovucu kullanmak ve vücudu permetrin emdirilmiş giysilerle örtmek sivrisinek ısırıklarını önleyebilmektedir (Kimani ve ark., 2006). Deneysel çalışmalar, permetrin emdirilmiş cebinlik altında uyumanın endemik popülasyonlarda sıtma bulaş riskini azalttığını göstermektedir (Lengeler, 2004).

Repellent kullanımı önemlidir ve bazı etkili repellentler şunlardır;

- a) DEET %20-50 konsantrasyonda 6-12 saat boyunca koruma sağlamaktadır (Fradin & Day, 2002).
- b) Picaridin %20'lik konsantrasyonu, %20'lik DEET ile benzer koruma süresine sahiptir.

c) Limon ve okaliptüs yağı etkilidir, ancak sık sık yeniden uygulama yapılması gerekmektedir.

Bu repellentler içinde, DEET en kapsamlı araştırılan kimyasaldır ve kullanımı en basit olanıdır (Fradin & Day, 2002). 2 aydan büyük çocuklarda ve hamile kadınlarda kullanımı güvenlidir. Birçok "doğal" sinek kovucunun sınırlı bir faaliyet süresi vardır ve aşağıda belirtilen birçok popüler önlem ise etkisizdir (Chiodini ve ark., 2021; McGready ve ark., 2001).

a) Homeopatik profilaksi (ölümler bildirilmiştir)

b) Maya, sarımsak, marmit, B-1 vitamini

c) Elektronik sivrisinek kovucular

Seyahat öncesi profilaksi uygulaması oldukça önemlidir. Profilaksi için etkili bir ilacın seçimi iki ana faktöre bağlıdır:

a) Gidilen bölgede sağlık kurumları veya ilaçlara ulaşım durumu ve kalış süresi

b) Bölgede bulunan baskın sıtma türleri ve bu türlerin ilaçlara direnç durumunun bilinmesi

Maliyet de dahil olmak üzere her bir ilacın avantaj ve dezavantajları seyahat eden kişiye anlatılmalıdır. Tavsiye edilen beş ana antimalaryal profilaksi uygulaması aşağıda belirtilmiştir;

a) CQ

b) CQ + proguanil

c) Atovakuon + proguanil (Malarone)

d) Doksisisiklin

e) Meflokin

Klorokin ve daha az oranda diğer antimalaryal ilaçlara direnç, *P. falciparum* türü için küresel bir sorundur ve özellikle CQ dünyanın çoğu yerinde sınırlı etkinlik göstermektedir. *P. falciparum*'un CQ'e dirençli olduğu bölgelerde üç tip profilaksi seçeneği mevcuttur. Bunlar, atovakuon + proguanil, doksisisiklin veya meflokindir. Bazı ülkeler (Birleşik Krallık gibi), Hindistan ve Endonezya'nın düşük seviyeli direnç görülen bölgelerinde CQ + proguanil'i de önermektedir. Randomize kontrollü araştırmalar, üç ana seçeneğin hepsinin *P. falciparum*'a karşı benzer etkinliğe (%90'a yakın) sahip olduğunu göstermektedir (Fontanet ve ark., 2005; Ohrt ve ark., 1997). Tayland'ın Kamboçya ve Burma ile sınır komşusu olduğu kırsal ve ormanlık alanlar gibi çok ilaca dirençli türlerin bulunduğu bölgelerde meflokin kullanılmamalıdır (Baird, 2005).

Antimalaryal ilaçlar, eritrositik dönemdeki parazitlere etkili olduğu için (baskılayıcı profilaksi), risk bölgesinden ayrıldıktan sonraki 4 hafta boyunca (atovakuon+proguanil hariç) profilaktik uygulamaya devam edilmelidir. Atovakuon+proguanil kombinasyonu karaciğer formlarının gelişmesini engeller (nedensel profilaksi) ve bu nedenle risk bölgesinden ayrıldıktan sonra sadece bir hafta boyunca alınması gerekir; bu nedenle söz konusu kombinasyon kısa yolculuklar için idealdir. Bununla birlikte, atovakuon + proguanil, diğer profilaktik rejimlerden çok daha pahalıdır. *P. vivax* ve *P. ovale* karaciğerde hipnozoit olarak kalabildiği için, kemoprofilaksiye tam uyum olsa bile seyahat sonrası nöksler aylar sonra yeniden ortaya çıkabilir (Ohrt ve ark., 1997).

Almanya ve İsviçre de dahil olmak üzere bazı ülkeler, sıtma riski nispeten düşük olduğunda, seyahat eden kişilerin kemoprofilaksi almamalarını, ancak ateş gelişmesi durumunda alınacak sıtma ilaçlarını yanlarında taşımalarını tavsiye etmektedir (Chen ve ark., 2007). Bu yaklaşım kemoprofilaksinin potansiyel yan etkilerinden kaçınmak adına avantajlı gibi görünse de gözlemlere dayalı kanıtlar, seyahat edenlerin yanlarında taşıdıkları ilaçları uygun kullanmadıklarını ve hızlı tanı testlerini kendi başlarına doğru uygulayamadıklarını göstermektedir. Bu nedenle, Birleşik Krallık bu uygulamayı önermemektedir (Schlagenhauf ve ark., 1995; Jelinek ve ark., 1999).

Hamile kadınların sıtmaya yakalanma ve ciddi hastalık geliştirme riski daha yüksektir. Mümkünse, riskli bölgeleri ziyaret etmekten kaçınılmalıdır. Kapsamlı klinik çalışmalar, CQ ve proguanilin (ilave folat ile) güvenli olduğunu göstermektedir, ancak bu kombinasyonun, *P. falciparum*'un CQ'e dirençli olduğu alanlarda sınırlı etkinliği vardır. Doksisisiklin, iskelet gelişimi üzerindeki etkileri nedeniyle kontrendikedir ve atovakuon + proguanil için (teorik risk olmamasına rağmen) yetersiz veri vardır. Bazı kanıtlar, ikinci ve üçüncü trimesterlerde meflokinin güvenliğini desteklemektedir ve bu nedenle meflokin, CQ dirençli bölgelerde tercih edilen ilaç olmaya devam etmektedir (Chiodini ve ark., 2021; Nosten ve ark., 1994).

#### **4.11 SITMA ve İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ**

İklim, günlük, yıldan yıla veya 10-30 yıllık döngüler ile çok daha uzun sürelerde doğal olarak değişebilmektedir. Bu doğal iklim değişkenliği, artan sera gazı konsantrasyonları nedeniyle 20. yüzyılın başlarından bu yana, normalikten uzaklaşmaktadır. Artan sera gazı konsantrasyonları, ortalama iklimde özellikle

sıcaklıkta saptanabilir eğilim göstermeye başlamıştır. Bunun yanında, bazı yerlerde mevsimlerin zamanlamasında ve kuraklık gibi iklim olayları dahil olmak üzere günlük hava değişkenliğinde de değişikliklere neden olmaktadır (Alexander ve ark., 2006; Donat ve ark., 2013a; Donat ve ark., 2013b; Siraj ve ark., 2014).

#### 4.11.1 Sıcaklık

Sıcaklığın sıtma üzerindeki etkisine ilişkin mevcut bilgiler, insan ve insan dışı sıtmaya ilişkin modelleme, laboratuvar çalışmaları ve olağandışı sıcak yıllarda dağlık bölgelerdeki salgın hastalıkların saha gözlemlerinden elde edilmiştir (Siraj ve ark., 2014). Bu çalışmalar sonucunda, ılımlı bir sıcaklık aralığında, sıcaklığın artması ile hem parazitin gelişme oranının hem de vektör popülasyon dinamiklerinin etkilenmesine bağlı olarak sıtma bulaşının kolaylaştığına dair önemli kanıtlar elde edilmiştir. Parazitin vektördeki gelişimini tamamlaması için ortam koşullarının belirli sınırlar içinde olması gerekmektedir. Sıcaklığın 15 °C ve altına düşmesi durumunda parazitin anofeldeki gelişimi durmaktadır. Özellikle vektörün hayatta kalabilmesi için gereken kritik sınır aşıldığında sivrisinek popülasyonunda keskin bir azalma görülmesi olasıdır (Craig ve ark., 1999; Bayoh & Lindsay, 2003; Shapiro ve ark., 2017).

*Plasmodium* türlerinin ve vektör popülasyonunun optimum sıcaklığa bağımlılıkları karmaşıktır ve birbirleriyle uyuşmamaktadır (Shapiro ve ark., 2017; Beck-Johnson ve ark., 2013; Mordecai ve ark., 2013). Sıtma bulaşı için gerekli sıcaklık eşiklerinin tahmin edilmesi ve belirlenmesi, iklim değişikliğine bağlı olarak gelecekte sıtma bulaş riskinin anlaşılabilmesi adına önemlidir. Örneğin, mevsimsel bulaşma sergileyen bölgelerde olağan sıtma mevsimi dışında, gece sıcaklıklarındaki artış, daha fazla parazit ve sivrisineğin hayatta kalmasına neden olacaktır. Farklı sıcaklık eşikleri, coğrafi olarak sıtma bölgelerinin, gelecekte genişlemesini veya daralmasını etkileyebilir (Nissan ve ark., 2021).

Çoğu modelleme çalışması, sıtma bulaş riskini tahmin etmek için dış ortamın ortalama sıcaklık verilerini kullanmaktadır. Sivrisinekler iç mekanlarda da önemli ölçüde zaman geçirebilmektedir ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde iç ve dış koşullar arasındaki ilişki genellikle yeterince incelenmemiştir. Kenya'daki ampirik kanıtlarla desteklenen modelleme çalışması ve kemirgen sıtması ile yapılan laboratuvar deneyleri, günlük sıcaklık dalgalanmalarının sıtmanın bulaşı ile zayıf

ilişkili olduğunu göstermektedir (Paaijmans & Thomas, 2013; Paaijmans ve ark., 2010; Nissan ve ark., 2021).

#### 4.11.2 Yağış

Yağış rejimi ve miktarı sıtma vektörünü doğrudan etkilemektedir. Yağış özellikleri, yumurtlama için üreme alanlarının sayısını, kalitesini ve yerini değiştirmektedir. Afrika'da bulunan başlıca sıtma vektörleri olan *Anopheles gambiae* ve *Anopheles arabiensis*, genellikle küçük ve güneş alan geçici su havuzlarında yaşar. Yağışın sıtma ile ilişkisi doğrusal değildir ve bazen aşırı yağış sonucu görülen sel, vektör üreme alanlarını ortadan kaldırdığı için beklenenden daha düşük oranda sıtma görülebilmektedir (Thomson ve ark., 2005). Ayrıca, yağış dönemleri arasındaki süre, sivrisinek popülasyonlarının hızla büyümesine izin verirken, daha uzun yağmur aralıkları ise sivrisinek popülasyonunun büyüme oranını sınırlayabilir (Shaman & Day, 2007). Bazı koşullar altında kuraklık sonucu, kurumuş barajlar ve nehirlerde su birikintilerinin oluşması vektör üreme potansiyelini artırabilmektedir. Venezuela'da sıtmaya bağlı ölümler, salgın yıllarında görülen yağıştan ziyade salgından bir önceki yılda yaşanan kuraklıkla daha güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (Bouma & Dye, 1997). Önceki yıllarda yaşanan kuraklıklar, nüfusun bağışıklığını da baskılayabilir ve yağmurlar geri döndüğünde insanları sıtmaya karşı daha savunmasız hale getirebilir (Shaman & Day, 2007).

#### 4.11.3 Nem

Böcek türleri kurumaya karşı oldukça hassas olduklarından, sivrisineklerin hayatta kalması için nem şarttır. Sıcak koşullarda kara yüzeyinden buharlaşan nemin bulutlar tarafından tutulması ile yüksek nem yoğun yağışlardan önce gelebilir. Kara yüzeyinin yakınındaki yüksek bağıl nem, sivrisineklerin hayatta kalmasında, uçuş aktivitesinde ve konak arama davranışında artışa yol açmaktadır. Yaklaşık %60-80'lik bir optimum bağıl nem aralığı, sıtma bulaşını artırmaktadır (Garg ve ark., 2009; Haque ve ark., 2010).

## 4.12 SITMA ve ANTİMALARYAL İLAÇ DİRENCİ

*Plasmodium vivax* daha geniş bir coğrafi alana sahipken, *P. falciparum* sıtmaya bağlı çoğu ölümden sorumlu olup küresel sıtma yükünün >%90'ını taşıyan Sahra Altı Afrika'daki baskın türdür. *P. ovale*, *P. malariae* ve zoonotik *P. knowlesi* dahil olmak üzere insanları enfekte eden diğer türler daha az yaygındır ve ilaç direnci açısından daha az çalışılmıştır (WHO, 2019). Bu nedenle, antimalaryal ilaç direnci *P. falciparum* başta olmak üzere *P. vivax* için önem arz etmektedir. Sıtma enfeksiyonu, birkaç istisna dışında, kombinasyon tedavisi ile tedavi edilir. ABT'ler, küratif tedavi için mevcut birinci basamak ajanlardır (WHO, 2015). İntravenöz artesunat ile indüksiyonu takiben şiddetli sıtmada da tam bir ABT kürü verilir (WHO, 2015; Dondorp ve ark., 2005; Dondorp ve ark., 2010). Kısa sürede etkili olan güçlü artemisininin türevlerinin, uzun sürede etkili olan zayıf ajanlarla birleştirilmesi sonucu, artemisininde direnç gelişiminin engellenmesi beklenmektedir (Nosten ve ark., 2000). Sıtma kontrol çalışmalarındaki en önemli sorun, ilaca dirençli parazitlerin ortaya çıkması ve yayılmasıdır. Etkili kontrol önlemleri için, parazitin genomik yapısının bilinmesi, yeni ilaç adayları moleküllerin geliştirilmesi, çok ilaca dirençli sıtmanın tanımlanması, izlenmesi, kontrol altına alınması ve tedavi edilmesi çok önemlidir (Ashley ve ark., 2014; WWARN, 2015).

### 4.12.1 İlaç Direncinin Geçmişi ve Mevcut Durum

Mevcut olan tüm antimalaryal ilaçlara karşı direnç sorunu, geçen yüzyıl boyunca birçok kez ortaya çıkmıştır. Güney Amerika kınakına ağacının kabuğundan çıkarılan ve 17. yüzyılda Avrupa'da satışı yapılan ilk ticari sıtma ilacı kinindir. 20. yüzyılın başında, kinin veya türevlerinin kitlesel kullanımı, çay, şeker ve kauçuk tarlalarında çalışan sıtma ile enfekte işçilerin bulunduğu bölgelerde gerçekleştirilmiştir (Swellengrebel, 1931; Wallace, 1934; Barber ve ark., 1932). Kinin direncine ilişkin ilk raporlar, 1910 yılı gibi erken dönemlerde ortaya çıkmaya başlamıştır (Nocht & Werner, 1910). Kinin ve türevleri daha sonra yaygın olarak primakin ve tafenokinin ataları olan 8-aminokinolinlerle birleştirilmiş, ancak kombinasyon tedavisinin yerini, II. Dünya Savaşı sırasında kullanılmaya başlanan CQ monoterapisi almıştır. CQ dirençli ilk *P. falciparum* vakaları, DSÖ'nün Küresel Sıtma Eradikasyon Programının (1955–1969) uygulama süreci içinde, Güney Amerika ve Güneydoğu Asya'da

bildirilmiştir (Moore & Lanier, 1961; Harinasuta ve ark., 1962). Yirmi yıl içinde, CQ'e dirençli *P. falciparum*, tropikal ve subtropikal bölgelere hâkim olmuştur (Payne, 1987). CQ kademeli olarak sülfadoksin-primetamin [SP] ile değiştirilmiş, ancak ilaç piyasaya sürüldükten kısa süre sonra SP direnci ortaya çıkmaya başlamıştır (Rønn ve ark., 1996; Clyde, 1954; Clyde & Shute, 1957). Sahra Altı Afrika'da ilaca dirençli *P. falciparum*'un ortaya çıkması ile vaka insidansı ve mortalite iki katına çıkmıştır (Trape, 2001). Alternatif ajanlar (proguanil, amodiakin, meflokin piperakin, atovakuon) kullanılmaya başlanınca ilaca dirençli suşların tanımlanması ve takip edilmesine yönelik çalışmalar hızlanmıştır (Blasco ve ark., 2017). Eradikasyon çabaları sırasında sıtmaya karşı kaydedilen ilerleme, ulusal ilaç algoritmalarındaki CQ ve SP'nin, ABT ile değiştirilmesindeki gecikmeler nedeniyle sekteye uğramıştır (Bosman & Mendis, 2007).

Artemisinin bazlı kombinasyon tedavisinin 1990'ların sonlarında ve 2000'lerin başlarında uygulanmaya başlanması ile, Güneydoğu Asya'da kısmi artemisinin ve ABT direncine ilişkin ilk raporlar ortaya çıkmaya başlamıştır (Rogers ve ark., 2009; Dondrop ve ark., 2009). Bunlara ek olarak, artesunat-meflokin [AS-MQ] ve daha sonra dihidroartemisinin-piperakin [DHA-PPQ] kombinasyonlarında hem artemisinin türevlerine hem de kombine ilaçlara karşı fenotipik ve genotipik olarak direnç gelişimi doğrulanmıştır (van der Pluijm ve ark., 2020; Amaratunga ve ark., 2016; Phuc ve ark., 2017; Phyo ve ark., 2016). *P. falciparum* sıtması dışındaki diğer türlerde antimalaryal direncin ortaya çıkması daha yavaştır. *P. vivax*'taki CQ direnci ilk olarak, 1980'lerin sonlarında bağışık olmayan bir hastada Papua Yeni Gine seyahati sonrasında rapor edilmiştir. *P. malariae*'de ise ilk CQ direnci 2000'lerin başında rapor edilmiştir (Rieckmann ve ark., 1989; Whitby ve ark., 1989; Maguire ve ark., 2002) *P. vivax*'ın dünya çapındaki genetik izleri, bugün CQ direncinin küresel olarak genişlediğini göstermektedir (Hupalo ve ark., 2016). Bugün, ilaca dirençli *P. falciparum*'un dağılımı dünya genelinde değişkenliğini korumaktadır. ABT'lerden özellikle DHA-PPQ ve AS-MQ'ya karşı direnç, Güneydoğu Asya'da iyi derecede belgelenmiştir (Rogers ve ark., 2009; van der Pluijm ve ark., 2019). *P. falciparum*'un kelch13 (pfk13), R561H, P574L ve C469Y gibi suşlarının görüldüğü Ruanda'dan bildirilen yakın tarihli bir raporda Sahra Altı Afrika, Güney Asya ve Güney Amerika'da bir veya daha fazla ABT bileşenine karşı direncin genotipik ve fenotipik kanıtları ortaya çıkmaya başlamıştır (Rogers ve ark., 2009, Uwimana ve ark., 2020; Das ve ark., 2018; Mathieu ve ark., 2020).

#### 4.12.2 Antimalaryal Direncin Mekanizması

Moleküler düzeyde, ilaca dirençli *Plasmodium spp.*'nin ortaya çıkışı ve yayılması, vektörün orta bağırsağından, tükürük bezlerine, oradan da insan hepatositlerine ve eritrositlerine uzanan yolculuğunda geçtiği ortamların çeşitliliğine bağlıdır (Blasco ve ark., 2017). *Plasmodium* yaşamının çoğunu haploid olarak geçirirken sivrisineklerde cinsel rekombinasyon sırasında sadece kısa bir süre diploid formda bulunmaktadır (Wolcott, 1955). Bir parazit popülasyonunda ilaç direncinin yayılabilmesi, parazitin hayat döngüsünün iki önemli aşaması olan gametogenez ve sporogoni aşamalarından mutant süşun geçebilmesine bağlıdır. Diğer hayati işlevleri engelleyen mutasyonlar, parazitin virulansını azaltır. Örneğin, *Plasmodium* sitokrom b kompleksindeki atovakuon direnci ile ilişkili mutasyonlarda olduğu gibi ya parazit zayıf bir şekilde yayılır ya da hiç yayılamaz (Goodman ve ark., 2016).

Antimalaryal ilaç direnci ve genotipik mekanizmaları hakkında kapsamlı incelemeler bulunmaktadır. (Conrad & Rosenthal, 2019; Ross & Fidock, 2019). Tablo 4.8'de açıklanan direnç mekanizmaları, efluks pompaları, ilaç hedefinde değişiklik, ilacın enzimatik bozunması veya modifikasyonu gibi diğer mikroorganizmalarda da açıklanan benzer özellikler göstermektedir (Ippolito ve ark., 2021). Ancak parazitin yaşam döngüsü ve metabolizması ile ilişkili direnç mekanizmalarına yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır (Mbenque ve ark., 2015). *P. vivax* ve *P. malariae* 'daki ilaç direnci, *P. falciparum* 'dakinden daha az çalışılmıştır. *P. vivax* sıtmasında, hipnozoit kaynaklı nüksler, tedavi sonuçlarının yorumlanmasını karmaşık hale getirmektedir (Maguire ve ark, 2002, Price ve ark., 2014). Bu zorluklar göz önüne alındığında, *P. vivax* için antimalaryallerin etkinliğini değerlendirmek için standartlaştırılmış yöntemler gereklidir (Price, 2014). *P. vivax* enfeksiyonu için CQ tedavisinin başarısızlığı ve ilaç direnci ile ilişkili olabileceği düşünülen mutasyonların varlığı endemik alanların çoğunda belgelenmiştir (Sumawinata ve ark., 2003; Thanh ve ark., 2015; Musset ve ark., 2019). Bu da bazı ulusal programların *P. vivax* sıtması tedavisinde ilk basamak olarak ABT'leri benimsemesine neden olmuştur (Price, 2014).

**Tablo 4.8** *P. falciparum* kan evresi şizontositleri ve direnç ilişkili genleri

İlaç sınıfları ve ajanlar	Geçerli koformülasyonlar	Direncin zaman çizgisi		Direncin moleküler mekanizması	
		İlacın kullanma girmesi	Direncin ilk kez rapor edilmesi	İlgili genler	Polimorfizma ya da varyant
4-Aminokinolonlar					
Klorokin	CQ	1945	1957	<i>pfert, pfmdr1</i>	SNPs
Amodiakın	AS-AQ	1951	1971	<i>pfert, pfmdr1</i>	SNPs
Arylamino alkoller					
Lumefantrin	AM-LF	1992	-	<i>pfert, pfmdr1</i>	SNPs, kopya varyant
Meflokin	MQ, AS-MQ	1977	1982	<i>pfmdr1</i>	kopya varyant
Kinin	QN	1632	1910	<i>pfmdr1, pfmdr6, pfert, pfmrp1, pfhhe1</i>	SNPs
Mannik bazlar					
Pyronaridin	AS-PY	2014	-	<i>pfert</i>	SNPs
Artemisininler					
Artemeter	AM-LF	1992	-	<i>pfk13</i>	SNPs
Artesunat	AS, AS-SP, AS-MQ, AS-PY	1978	2002	<i>pfk13</i>	SNP
Dihidroartemisinin	DHA-PPQ	1997	2010	<i>pfk13</i>	SNPs
Biskinolin					
Piperakin	DHA-PPQ			<i>Pfpm2, pfert</i>	kopya varyant, SNPs
Naphokinon					
Atovaquone	ATQ-PGL	1996	1997	<i>pfcytb</i>	SNPs
Antifolatlar					
Proguanil	ATQ-PGL	1948	1949	<i>pfddhfr</i>	SNPs
Primetamin	SP	1967	1967	<i>pfddhfr</i>	SNPs
Sülfadoksin	SP			<i>pfddhfr</i>	SNPs

AM: Artemeter, AQ: Amodiakın, AS: Artesunat, ATQ: Atovaquone, CQ: Klorokin, DHA: Dihidroartemisinin, LF: Lumefantrin, MQ: Meflokin, P: Primetamin, PGL: Proguanil, PPQ: Piperakin, PY: Pyronaridin, QN: Kinin, S: Sülfadoksin, SNPs: Tek nokta mutasyonları Ippolito ve ark., 2021'den yararlanılarak hazırlanmıştır.

İlaça dirençli *P. vivax*'ın kesin olarak belirlenmiş moleküler belirteçleri yoktur, ancak *P. vivax* üzerine yapılan popülasyon genetiği çalışmaları, direnç gelişiminin sadece CQ baskısına değil, ortak endemik *P. falciparum* alanlarında olası MQ, antifolat ve artemisinin direncinin genetik kanıtlarına da işaret etmektedir (Hupalo ve ark., 2016, Pearson ve ark., 2016). İlaç direnci mekanizmalarının farklı *Plasmodium* türleri arasında önemli şekillerde farklılık gösterebileceği konusu giderek kabul görmeye başlamıştır. *P. falciparum*'daki CQ direnci, *pfert* genindeki K76T mutasyonu ile güçlü bir şekilde bağlantılıyken, *P. vivax*'taki CQ direncinin, ortolog *pvprt-o*'daki transkripsiyonel değişikliklerin aracılık ettiği bilinmeyen bir mekanizma ile gerçekleştiği düşünülmektedir (Djimé ve ark., 2001; Fidock ve ark., 2000; Nomura ve ark., 2001; Sá ve ark., 2019).

### 4.12.3 Antimalaryal Direnç ile Mücadele ve Yeni İlaç Keşifleri

Antimalaryal ilaç direncine karşı alınabilecek en etkili önlem yeni etkili moleküllerin saptanması ve kullanıma sokulmasıdır. Antimalaryal ilaç geliştirme sürecinde, özel-kamu işbirliği, ulusal ve uluslararası veri tabanlarına açık kaynak erişimi ve aday bileşiklerin yüksek verimli bir şekilde taranması hususları önem arz etmektedir (Spangenberg ve ark., 2013; Delves ve ark., 2018). Son dönemlerdeki genomik ve transkriptomik alanındaki çığır açan gelişmeler, potansiyel ilaç hedeflerinin tanımlanmasını hızlandırmıştır (Zhang ve ark., 2018; Bushell ve ark., 2017).

Yeni molekül iskeletlerinin geliştirilmesi, mevcut moleküllerin yapısal modifikasyonu, parazit yaşam döngüsünün ve ilaç etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması, hibridize ilaç moleküllerinin sentezlenmesi, yeni ABT tasarımı ve bitki bazlı antimalaryal ilaç keşfi gibi çeşitli yaklaşımlar ilaç direnci sorununun çözümüne katkı sağlayacaktır. Yeni antimalaryal ilaçların geliştirilmesi için izlenen stratejiler arasında, bitki kökenli aktif biyomoleküllerin izolasyonu ve tanımlanması diğer yaklaşımlardan çok daha fazla önem kazanmaktadır (Mishra ve ark., 2017)

### 4.13 DOĞAL AKTİF MADDELERİN ANTİMALARYAL OLARAK KULLANIMI

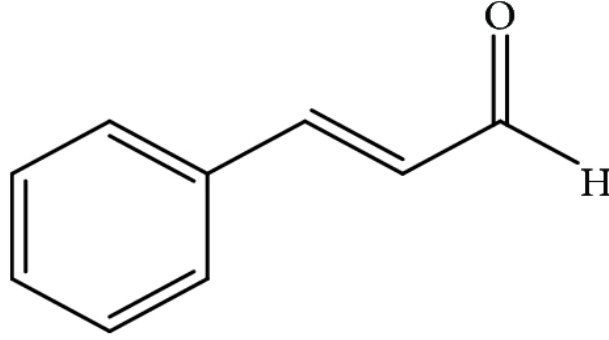
Dünya Sağlık Örgütü, çeşitli sentetik ve yarı sentetik ilaç moleküllerinin, artemisinin ile kombine edilerek uygulanmasını önermiş ve şiddetli *P. falciparum* sıtmasını kontrol etmede belli ölçüde başarılı olduğu gözlenmiştir (Singh ve ark., 2014). Ancak son dönemlerde, ABT ile tedavi edilen hastalarda sıtmanın yeniden ortaya çıkması ve CQ'nin etkinliğinin azalması yeni ilaç adayı molekül arayışını hızlandırmıştır (Phyo ve ark., 2016; Slater, 1993; Lynch ve ark., 2017).

Doğa, tıbbi öneme sahip bileşikler için sürekli gelişen bir kaynak olmaya devam etmektedir. Paraziter hastalıkların tedavisinde şifalı otların kullanımı antik çağlardan beri bilinmektedir (Tagboto & Townson, 2001; Wink, 2012). Geleneksel şifalı bitkiler olan *Cinchona calisaya* ve *Artemisia annua* 'dan en etkili antimalaryal ilaçlar olan kinin ve artemisinin izole edilmiştir. Ayrıca, CQ, meflokin, primetamin, primakin, artemisinin, artemeter, artesunat ve dihidroartemisinin gibi klinik kullanımda olan ilaçlar ya bitki kaynaklarından izole edilmiştir ya da bunların türevleridir. Bitkiler,

zengin kimyasal çeşitlilikleri ve çeşitli paraziter hastalıkların tedavisinde büyük öneme sahip metabolitleri nedeniyle antimalaryal ilaç geliştirmede en önemli kaynak olarak kabul edilmektedir. Doğal aktif moleküller, antimalaryal aktivite açısından birçok araştırmacı tarafından titizlikle incelenmiş ve elde edilen veriler yayınlanmıştır, ancak henüz dirençli *Plasmodium* suşlarına karşı iyi derecede etkinlik ve seçiciliğe sahip yeni bir antimalaryal molekül geliştirilememiştir (Sunita & Das, 2007; Sharma & Sharma, 1998; Sharma & Sharma, 2001; Soh & Benoit-Vical, 2007). Aromatik bitki, baharat ve bunların uçucu yağlarından elde edilen doğal aktif bileşenler, eski çağlardan günümüze kadar çeşitli hastalıklar ve nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılmıştır. Bitkisel kaynaklı ajanların anti-inflamatuar özellikler gösterdiği ve bazı doğal aktif bileşenlerin, sayısız beyin hastalığına karşı güçlü nöroprotektif etkiye sahip olduğu doğrulanmıştır (Abushouk ve ark., 2017; Manayi ve ark., 2017; Reglodi ve ark., 2017).

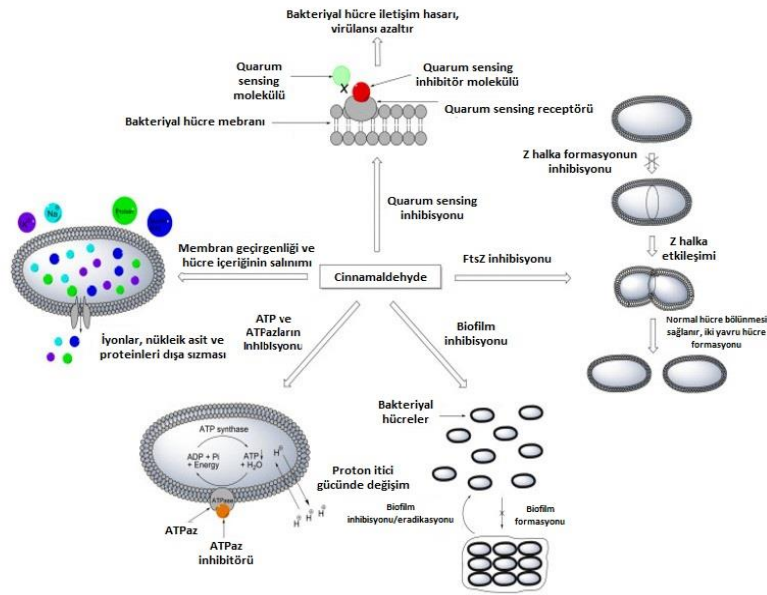
#### **4.13.1 Sinnamaldehit**

Cinnamon (tarçın), iyi bilinen baharatlardan biri olup en yaygın kullanılan türleri, *Cinnamomum cassia* (Çin tarçını), *Cinnamomum zeylanicum* (Seylan tarçını) ve *Cinnamomum verum* 'dur (gerçek tarçın). Sinnamaldehit [CIN] ise cinnamon uçucu yağının majör biyoaktif maddesidir (Doyle & Stephens, 2019; Friedman, 2017). CIN, ilk kez 1834 yılında Jean-Baptiste Dumas ve Eugène-Melchior Péligot tarafından tarçın uçucu yağından izole edilmiş ve daha sonra 1854 yılında İtalyan kimyager Luigi Chiozza tarafından laboratuvarında kimyasal olarak sentezlenmiştir (Ashakirin ve ark., 2017; Pathirana ve ark., 2019). CIN ve türevleri moleküler yapısında, cinnamoil parçasının varlığı ile tanımlanmaktadır. Yapılarında (Şekil 4.14), yüksek oranda reaktif  $\alpha,\alpha$ -doymamış karbonil farmakoforun (Michael akseptörü) varlığı, bazı enzimler ve/veya reseptörler ile elektrofilik olarak reaksiyona girebilmesine ve farklı farmakolojik işlevler oluşturabilmesine imkan sağlamaktadır (Chen ve ark., 2017). CIN ve türevleri kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve antikanser, antidiyabetik, antifungal, antibakteriyel ve antiparazitik etkilerinin varlığı bildirilmiştir (Doyle & Stephens, 2019; Hong ve ark., 2016; Shreaz ve ark., 2016; Zhu ve ark., 2017).



Şekil 4.14 CIN'nin moleküler yapısı (Hajinejad ve ark., 2020)

Sinnamaldehit çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bir bileşen olmakla birlikte antimikrobiyal etki mekanizmaları sıklıkla bakteriler üzerinde çalışılmış ve tanımlanmıştır (Şekil 4.15).



Şekil 4.15 CIN'in antibakteriyel etki mekanizmaları (Hajinejad ve ark., 2020)

Ayrıca, anti-inflamatuar, nöroprotektif, anti-oksidatif stres ve anti-apoptotik özelliklere sahip oldukları için nörolojik açıdan da araştırılmaktadır (Domadia ve ark., 2007; Youn ve ark., 2008). CIN ve türevlerinin, nörolojik bozuklukların iyileştirilmesi için anti-inflamasyon ve nörodejeneratif hastalıklarda terapötik ajan olarak potansiyelleri araştırılmaktadır (Şekil 4.16). Özellikle *P. falciparum* kaynaklı sıtma enfeksiyonunun en önemli klinik bulgusu olan CM'ye karşı nöroprotektif özelliği olan

doğal bileşenlerin araştırılması tedavi etkinliği açısından literatüre önemli katkılar sağlayabilir.

Sinnamaldehitin güvenli bir doğal katkı maddesi olduğu, insan ve hayvanlarda iyi tolere edildiği varsayılmaktadır (Luo ve ark., 2013; Dugoua ve ark., 2007). FDA ve Avrupa Konseyi tarafından günlük 1,25 mg/kg CIN alımının güvenli olduğu kabul görmüştür. Yapılan bir çalışmada 20 mg/kg dozda uygulanan CIN, ratlarda çalışma boyunca anormal davranışsal belirtilere ve serum biyokimya düzeylerinde değişikliğe neden olmamıştır (Anand ve ark., 2010). Akut toksisitesi düşüktür ve oral medyan öldürücü doz [LD<sub>50</sub>] değerleri farklı türlerde 0,6 g/kg ile 3,4 g/kg arasında değişmektedir (Gowder, 2014).



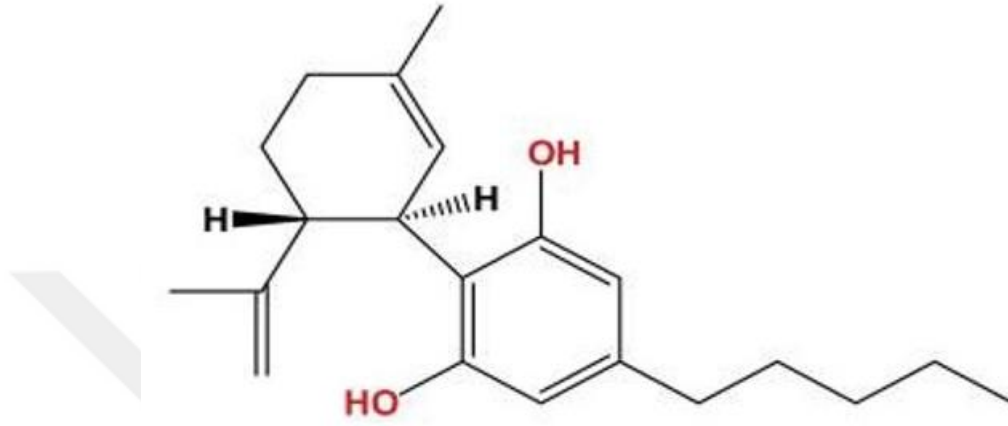
**Şekil 4.16** CIN'nin sinir hücrelerine etkisi. CIN'in mitokondriyal disfonksiyon, nitrit oksit [NO] üretimi ve inflamatuvar yolların inhibisyonu yoluyla nöron ölümünü azaltma yeteneği (Hajinejad ve ark., 2020).

Uzun dönem toksisitenin araştırıldığı 3 aylık bir çalışmada, 16.500 veya 33.000 ppm CIN'e maruz kalan dişi sıçanlarda ve 8.200 ppm veya daha fazlasına maruz kalan dişi farelerde vücut ağırlıklarının azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, sıçanlarda >8.200 ppm ve dişi farelerde 33.000 ppm dozunda CIN'in ön midenin skuamöz epitelyal hiperplazisi insidansını arttırdığı rapor edilmiştir (Hooth ve ark., 2004). Yüksek dozda uygulanan CIN'in hepatositlerde genetik değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir (Mereto ve ark., 1994).

#### 4.13.2 Kannabidiol

*Canabis sativa* veya Hint keneviri (Moraceae familyasının Cannaboideae alt familyası), Orta ve Batı Asya'ya özgü yıllık otsu bir bitkidir. *C. sativa*, tıbbi özellikleri ve doğal bir tekstil lifi olan kenevir için yetiştirilmekte ve yaklaşık 80 adeti biyoaktif

molekül olan 400'den fazla kimyasal bileşik içermektedir (McPartland, 2018). *Cannabis sativa* L.'de en bol bulunan fitokannabinoidler, psikoaktif farmakolojik etkilere sahip olan  $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinidiol [THC] ve psikoaktif/psikotropik olmayan, tıbbi olarak daha umut verici olan kannabidiol [CBD]'dür (Ibeas Bih ve ark., 2015) (Şekil 4.17).

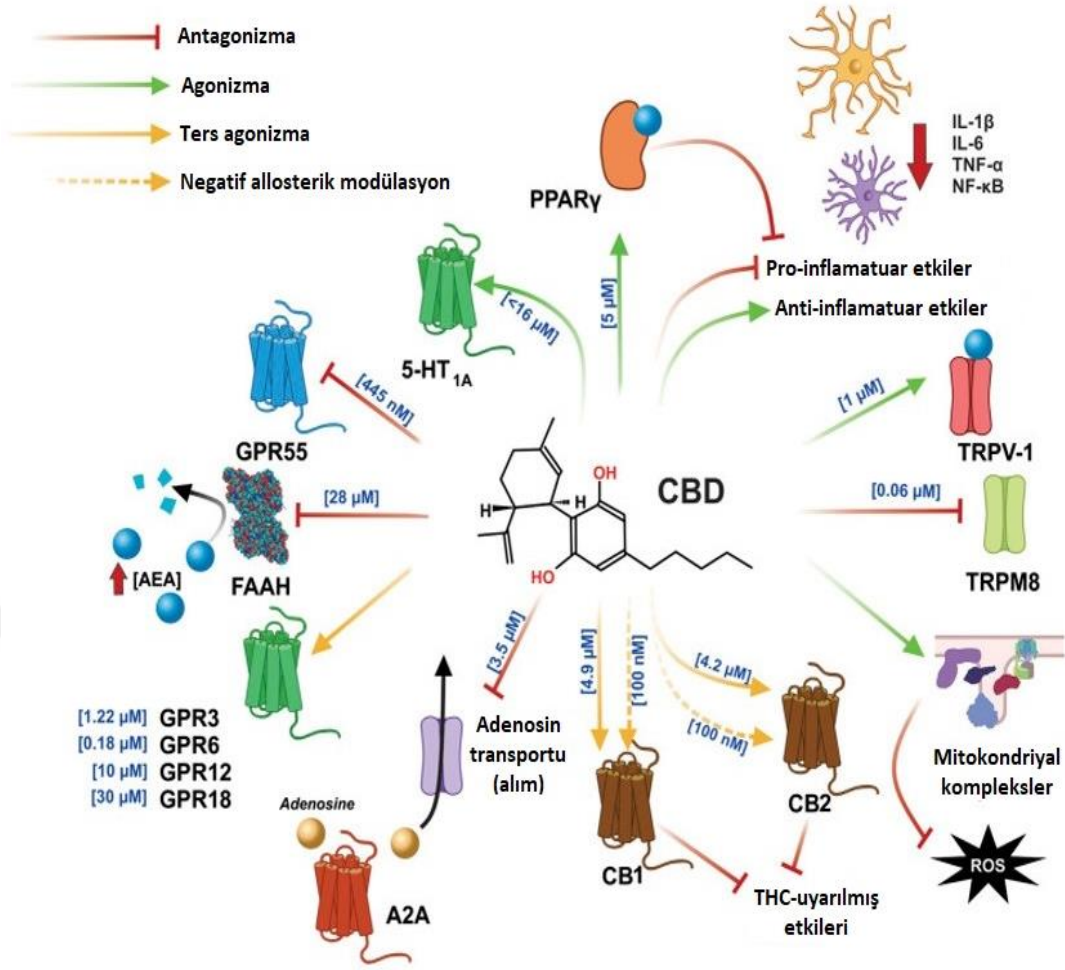


Şekil 4.17 CBD'nin moleküler yapısı (Patricio ve ark., 2020)

Kannabidiol, siklooksigenaz ve lipoksigenazın inhibisyonunun aracılık ettiği analjezik ve anti-inflamatuar aktivitelere sahiptir. Anti-inflamatuar etki, asetilsalisilik asitten birkaç yüz kat daha yüksektir. Ayrıca CBD, polimorfonükleer hücrelerde lökotrien TXB4 sentezini inhibe etmektedir (Iffland & Grotenhermen, 2017). Bunun yanında, çeşitli araştırmalarda anksiyolitik, anti-emetik, anti-psikotik, anti-oksidan ve nöroprotektif özellikleri kanıtlanmıştır (Davies & Bhattacharyya, 2019; Li ve ark., 2020). Bazı klinik çalışmalarda, anksiyete, kronik ağrı kontrolü, anti-inflamatuar hastalıklar, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda CBD kullanımını araştırılmaktadır (Crippa ve ark. 2018; Watt & Karl, 2017). CBD'nin etki mekanizması, özellikle de anti-konvülsan etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hem antagonist hem de agonist etki gösterebildiği cannabinoid reseptörleri CB1 ve CB2 için düşük bir afiniteye sahip olduğu bilinmektedir (Crippa ve ark., 2018; Gray & Whalley, 2020). CB1 reseptörleri merkezi sinir sistemi boyunca yer almaktadır (Herkenham ve ark., 1991). Buna ek olarak kalp, akciğer, ince bağırsak, böbrek ve karaciğer dokularında (Buchholz ve ark., 2017) ve bağışıklık hücrelerinde de bulunmaktadır (Galiègue ve ark., 1995). Buna karşılık, CB2 reseptörleri öncelikle bağışıklık hücrelerinde, gastrointestinal sistemde ve merkezi sinir sisteminde düşük

yoğunluklarda (Núñez ve ark., 2004; Galiazzo ve ark., 2018; Van Sickle ve ark., 2005) bulunmaktadır. Yapılan pek çok çalışma, CBD'nin beyindeki CBR agonistlerinin yüksek potensli bir antagonisti olduğunu ve negatif bir allosterik modülatör etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Patricio ve ark., 2020). CBD, AEA ve FAAH'ı bozan enzimi inhibe ederek PPARY, TRPV1, CB1 ve CB2 reseptörleri üzerinde agonist benzeri bir etki uygular. Ek olarak CBD, GPR55 ve TRPM8 'i inhibe eder ve GPR3, GPR6, GPR12, CB1 ve CB2 reseptörleri üzerinde ters bir antagonist etki gösterir; ayrıca, CB1 ve CB2'de, THC'nin etkilerini bloke eden negatif bir allosterik modülatör olarak işlev görmektedir (Şekil 4.18). CBD 'nin anti-inflamatuar etkileri, pro-inflamatuar sitokinlerin sentezini doğrudan azaltarak ve anti-inflamatuar sitokinlerin sentezini artırarak işlev görür. CBD ayrıca PPARY'yi uyararak iltihabı azaltır. Anti-oksidan etkilerinin bir kısmı, mitokondriyal kompleks I, II, II-III ve IV'ün artan aktivitesi ile elde edilmektedir (Patricio ve ark., 2020).

*Cannabis sativa* esas olarak psikoaktif etkileriyle bilinse de farklı biyolojik aktivitelere de sahiptir (Volkow ve ark., 2014; Russo, 2016). *C. sativa*'nın bileşenlerinin, bağışıklık sisteminin modülasyonu ile bağlantılı olup inflammatuar hastalıkların patofizyolojisinde önemli roller oynadığı (Cabral, 2001; Friedman ve ark., 2003; Capettini ve ark., 2012; Raborn ve ark., 2008), bu nedenle de CBD'nin, enfeksiyöz SSS bozukluklarının tedavisi için terapötik bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. CB2 sinyali, antijenin alımı, sunumu ve kemokin/sitokin üretimi gibi çeşitli makrofaj işlevlerini etkiler (Chuchawankul ve ark., 2004; Correa ve ark., 2005). Ek olarak, CB2 aktivasyonunun IL-12, p40 ve NO üretimini negatif olarak düzenlediği, ancak lipopolisakkarit [LPS] ile aktive olan makrofajlarda IL-10 salınımını artırdığı gösterilmiştir (Correa ve ark., 2005; Ross ve ark., 2000) ve CBD gibi bir CB2 antagonisti ile farmakolojik müdahalenin, insanlarda ölümcül sıtmayı tedavi etme potansiyeline sahip olabileceği önerilmiştir. Ölümcül sıtma CB2 reseptörleri üzerinde etkili olan antagonistler/ters agonistler kullanılarak yapılan çalışmaların klinik olarak önemli bulgulara yol açabileceği bildirilmiştir (Alferink ve ark., 2016).



**Şekil 4.18** CBD'nin farklı bileşiklerle etkileşimi. CBD, kannabidiol; PPAR $\gamma$ , peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptör y; TRPV1, geçici potansiyel reseptörü V1; CB1, kannabinoid reseptörü tip 1; CB2, kannabinoid reseptörü tip 2; AEA, anandamid; FAAH, yağ asidi amid hidrolaz; GPR55, G protein-kenetli reseptör 55; TRPM8, geçici potansiyel reseptörü M8; GPR3, G proteinine bağlı reseptör 3; GPR6, G protein-kenetli reseptör 6; GPR12, G protein-kenetli reseptör 12; THC, tetrahidrokanabinol.

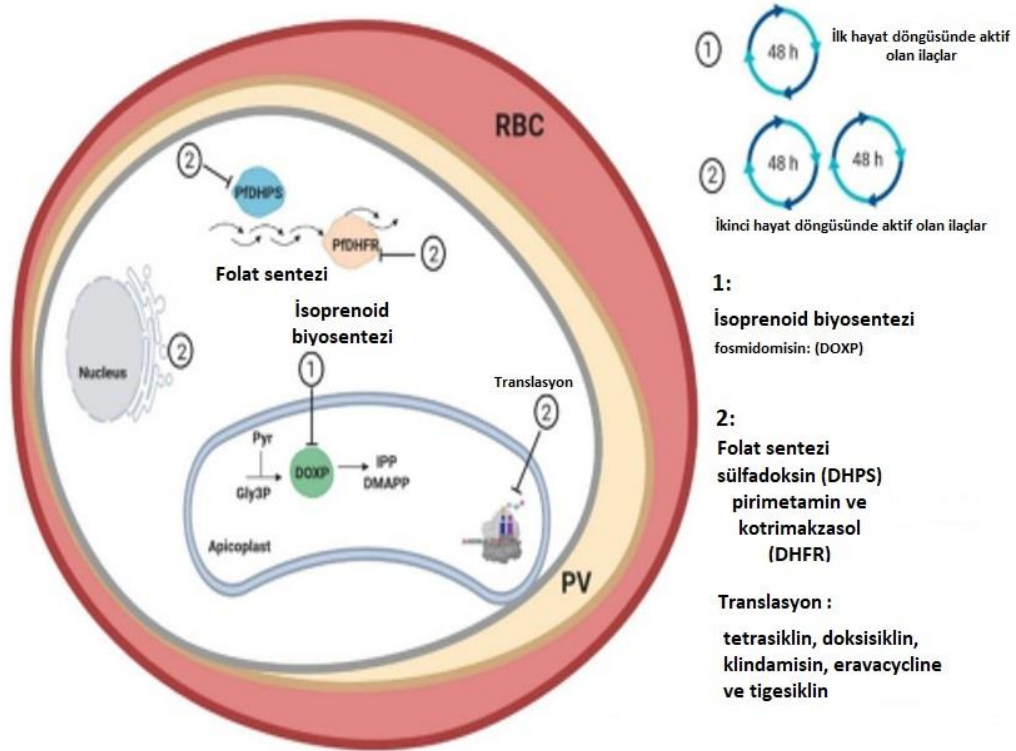
#### 4.14 ANTİMALARYAL ETKİLİ ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler, esas olarak hücre duvarı, nükleik asit veya protein sentezini hedef alan antibakteriyel özelliklere sahip maddelerdir (Kapoor ve ark., 2017). Bazı antibiyotikler, uzun süredir alternatif antimalaryal olarak kullanılmıştır (Gaillard ve ark., 2016a; Fontinha ve ark., 2020). Örneğin, şiddetli sıtma için klindamisin, turistlerde profilaksi için doksisiklin ve endemik bölgelerde risk gruplarının profilaksisi için sülfadoksin–primetamin [SP] kullanılmaktadır. Sıtma tedavisinde antibiyotikler büyük ilgi ve öneme sahiptir, çünkü koenfeksiyonlar ve bakteriyemiler,

sıtma enfeksiyonları sırasında eşzamanlı olarak ortaya çıkabilmekte ve esas olarak hasta çocuklar için yaşamı tehdit edebilmektedir (Aung ve ark., 2021; Church & Maitland, 2014).

Antibiyotiklerin çoğu, apikompleksan parazitlere başlangıçta yavaş bir etkiye sahiptir ve bu, gecikmiş ölüm etkisi fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Bu antibiyotiklerin apikompleksan parazitlere karşı etkili olabilmesi için iki replikatif döngüye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yavaş etkinlik sadece *in vitro* değil, aynı zamanda *in vivo* olarak sıtmanın monoterapi tedavilerinde de görülebilmektedir. Bu nedenle antibiyotikler, akut *P. falciparum* sıtmasını tedavide ana kemoterapi olarak kabul edilmemelidir (Dahl & Rosenthal, 2007; Pradel & Schlitzer, 2010). Gecikmiş ölüm etkisi fenomeninin nedeni, son zamanlarda kısmen aydınlatılmıştır. Şimdiye kadar, *Plasmodium*'larda gecikmiş ölüm etkisine yol açan tüm antibiyotikler, bir siyanobakterinin endosimbiyozu ile ortaya çıkan kalıntı bir plastid olan apikoplastın işlevlerini hedeflemektedir (Lim & McFadden, 2010; Wilson ve ark., 2015). Apikoplast, apikompleksan protozoonlarda bulunur ve izoprenoid öncüsü, yağ asidi, hem biyosentezi ve Fe-S küme birleşimi gibi temel metabolik yollara sahiptir (Ralph ve ark., 2004; Seeber, 2002; Waller ve ark., 1998). Apikoplastı hedef alan antibiyotiklerin çoğu, sonraki jenerasyonda, defektli ve bölünemeyen apikoplastın oluşmasına neden olmaktadır (Yeh & DeRisi, 2011). Öte yandan, apikoplastın temel metabolik yollarını bozan bazı antibiyotikler, ilk replikasyon döngüsünde etkinlik gösterebilmektedir (Kennedy ve ark., 2019). Apikoplastta doğrudan izoprenoid sentezini hedefleyen ancak apikoplast genomunun replikasyonunu, transkripsiyonunu veya translasyonunu hedeflemeyen antibiyotikler, hızlı bir etkinlik sergilemektedir. Afrika'lı ateşli çocuklarda, tedavi edilmediğinde komplikasyonlara ve daha ciddi enfeksiyonlara yol açabilen bakteriyel ve malaryal enfeksiyonlar yaygın olduğundan, genel olarak antibiyotiklere özel bir ilgi konusudur (Gaillard ve ark., 2016).

*Plasmodium*'larda folat inhibitörlerinin yanı sıra antibiyotiklere karşı da direncin şimdiye kadar doğrulanmamış olması önem taşımaktadır. Antimalaryal etkinlik için en umut verici antibiyotik sınıflarının makrolidler, tetrasiklinler, kinolonlar ve linkozamidler olup, Şekil 4.19'da etkili antibiyotiklerin *Plasmodium*'daki hedef bölgeleri görülmektedir. Öte yandan, nitroimidazoller, sefalosporin, oksazolidinonlar ve amfenikoller gibi birçok antibiyotik grubunun *Plasmodium* türlerine karşı tamamen etkisiz olduğu bildirilmiştir (Pessanha de Carvalho ve ark., 2021).



**Şekil 4.19** Antibiyotiklerin antimalaryal hedef bölgeleri (Pessanha de Carvalho ve ark., 2021)

#### 4.14.1 Eravasiklin

İlk tetrasiklinler olan klortetrasiklin ve oksitetrasiklin, 1940'ların sonlarında sırasıyla *Streptomyces aureofaciens* ve *S. rimosus*'ten izole edilmiştir. Tetrasiklin grubu antibiyotikler, farklı işlevsel grupların eklendiği tetrasiklik bir çekirdekten oluşmaktadır (Chopra & Roberts, 2001). Tetrasiklin grubu antibiyotikler, birinci nesil (tetrasiklin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklin), ikinci nesil (doksisisiklin ve minosiklin), glisilsiklinler (tigesiklin) ve yeni nesil tetrasiklinler (eravasiklin, saresiklin ve omadasiklin) olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır (Andrei ve ark., 2019). Tetrasiklin, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin yanı sıra protozoan parazitlere karşı geniş spektrumlu aktivite gösteren bir antibiyotik sınıfıdır. Tetrasiklinlerin bakterilerdeki etki mekanizması, bakterilerin 30S ribozomal alt biriminde bulunan yüksek oranda korunmuş 16S ribozomal RNA'ya bağlanmaları ile ilgilidir. Doksisisiklin ve tigesiklin dahil olmak üzere tetrasiklinler, translasyon sırasında aminoasit transfer RNA'sının bağlanmasını inhibe ederek translasyonu bozar (Maxwell, 1967; Pioletti ve ark., 2001). Kalsiyum iyonlarının şelasyonu ve tedavi sırasında dokular tarafından emilmesi

nedeniyle süt ve dişlerde meydana gelen renklenmeler, tetrasiklinlerin iyi bilinen yan etkileridir (Sánchez ve ark., 2004).

Sıtmayı tedavi etmek için tetrasiklinlerin kullanımı, aureomisin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklinin komplike olmayan *P. falciparum* ve *P. vivax* sıtma enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması 1950'lere kadar uzanmaktadır (Imboden ve ark., 1950; Ruiz Sanchez ve ark., 1952; Grande ve ark., 1956). Doksisisiklin ise 1985'ten beri profilaksi için kullanılmaktadır (Tan ve ark., 2011). Tetrasiklinler genellikle başlangıçta yavaş bir etki gösterir. Bununla birlikte, yeni nesil bir tetrasiklin olan tigesiklinin iki çalışmada hızlı etkili olduğu bildirilmiş (Starzengruber ve ark., 2009; Ribatski-Silva ve ark., 2014) ancak bu bilgi başkaları tarafından doğrulanamamıştır (Held ve ark., 2010).

Ticari kullanıma giren ilk glisiklin türevi olan tigesiklin, özellikle bakterilerde tetrasiklin direnç mekanizmalarının üstesinden gelmek için tasarlanmış minosiklinin yarı sentetik bir 9-t-bütülgililamid türevidir (Olson ve ark., 2006). Antimalaryal aktivitesi ilk olarak Bangladeş'ten izole edilmiş *P. falciparum*'un klinik izolatlarında değerlendirilmiş ve kısa süreli *in vitro* kültür çalışmalarında, IC<sub>50</sub> değeri 699 nM olarak saptanmıştır (Starzengruber ve ark., 2009). Brezilya Amazon ormanlarından izole edilen *P. falciparum*'un klinik izolatları ile yapılan başka bir çalışmada yine tek döngülü kültür çalışmasında IC<sub>50</sub> değeri 600 nM olarak bulunmuştur (Ribatski-Silva ve ark., 2014). Tigesiklinin *in vivo* aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, *P. berghei* ile enfekte 4 grup fareye 4 gün boyunca 3,7, 11,1, 33,3 ve 100 mg/kg/gün konsantrasyonlarında tigesiklin verilmiş, 11,1, 33,3 ve 100 mg/kg/gün dozlarda parazit süpresyonu >%90 üzerinde bulunmuş ve 100 mg/kg/gün konsantrasyonda yüksek doz uygulandığında ise 28. günde farelerin tamamen iyileştiği bildirilmiştir (Sahu ve ark., 2014).

Yeni nesil bir tetrasiklin olan eravasiklinin [ERA], iki döngülük *in vitro* kültür ortamında *P. falciparum*'a karşı güçlü bir aktivite (IC<sub>50</sub> 14 nM) gösterdiği bildirilmiştir (Koehne ve ark., 2021). Tam sentetik bir florosiklin (dördüncü nesil tetrasiklin) olan ERA (Xerava™), efluks pompaları ve tetrasiklin direncinin üstesinden gelmek için özel olarak tasarlanmıştır (Xiao ve ark., 2012; Clark ve ark., 2012; Grossman ve ark., 2012).



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

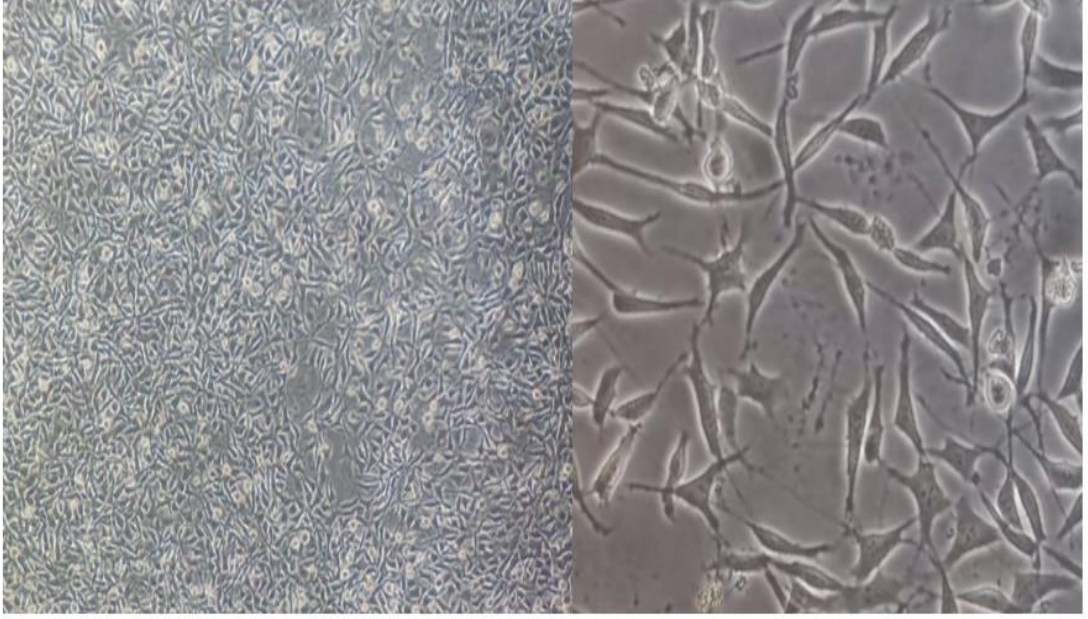
### 5.1. ETKEN MADDELERİN HAZIRLANMASI

Çalışmada kullanılan sinnamaldehit (C80687) ve kannabidiol (PHL85705) Sigma'dan (Merck, Almanya), eravaksilin (A13887/TP-434) ise Adooq'dan (ABD&Kanada) dan temin edildi. Sitotoksisite çalışmalarında CIN ve ERA için 5.000 µg/mL, CBD için ise 993 µM konsantrasyonda çalışma çözeltileri hazırlandı. Çözücü olarak CIN ve CBD için RPMI-1640 besiyeri, ERA için ise %0,9'luk serum fizyolojik kullanıldı. *In vivo* deneylerde kullanılan etken madde dozları, CIN ve CQ için 50 mg/kg, CBD ve ERA için ise 20 mg/kg olarak ayarlandı.

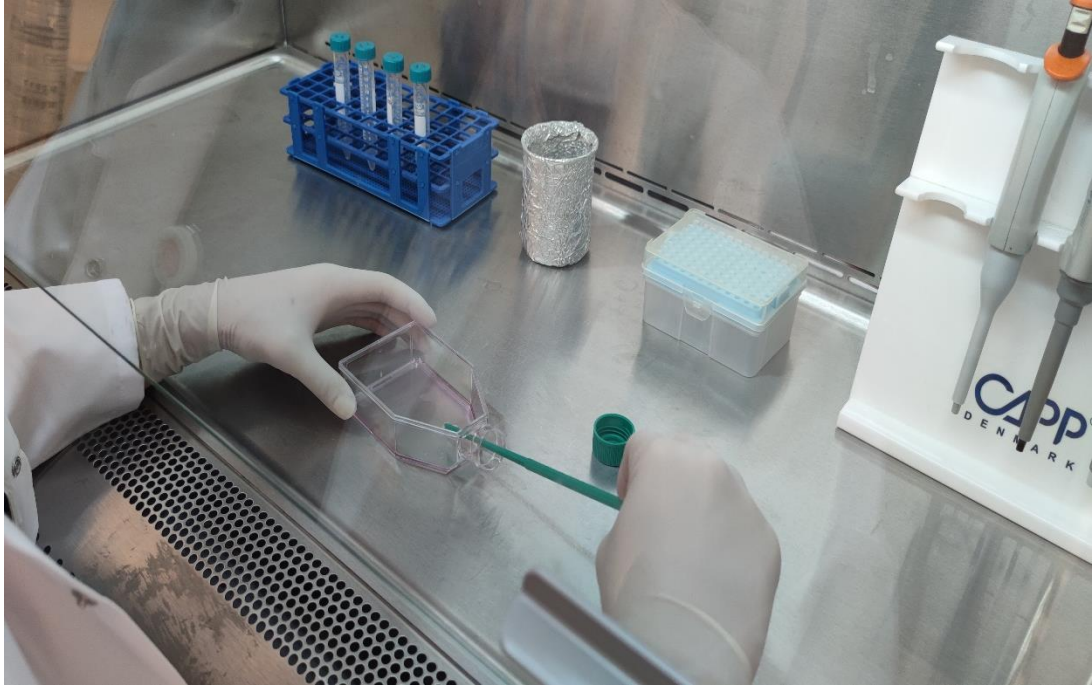
### 5.2. SİTOTOKSİK AKTİVİTENİN SAPTANMASI

Etken maddelerin sitotoksik aktivitesi L929 fare fibroblast hücre hattı (American Type Culture Collection, USA) kullanılarak saptandı. Sıvı azotta saklanan hücreler çıkarılarak 37 °C'ye ayarlanmış su banyosunda 1 dakika tutuldu ve RPMI-1640 besiyeri ile yıkanarak dimetilsülfoksit [DMSO] uzaklaştırıldı. Hücreler yıkandıktan sonra, %10 FBS [(steril ve inaktive), (fetal bovine serum)], %1 penisilin-streptomisin ve %1 gentamisin solüsyonu eklenmiş RPMI-1640 besiyeri içeren hücre flaskına ekildi ve 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub>'li etüvde 48 saat inkübasyona alındı. İnkübasyon sonunda flask tabanını tamamen kaplayan hücreler, hücre kazıyıcı ile kaldırıldı ve 15 mL'lik steril dibi konik falkon tüpe alındı (Resim 5.1, Resim 5.2).

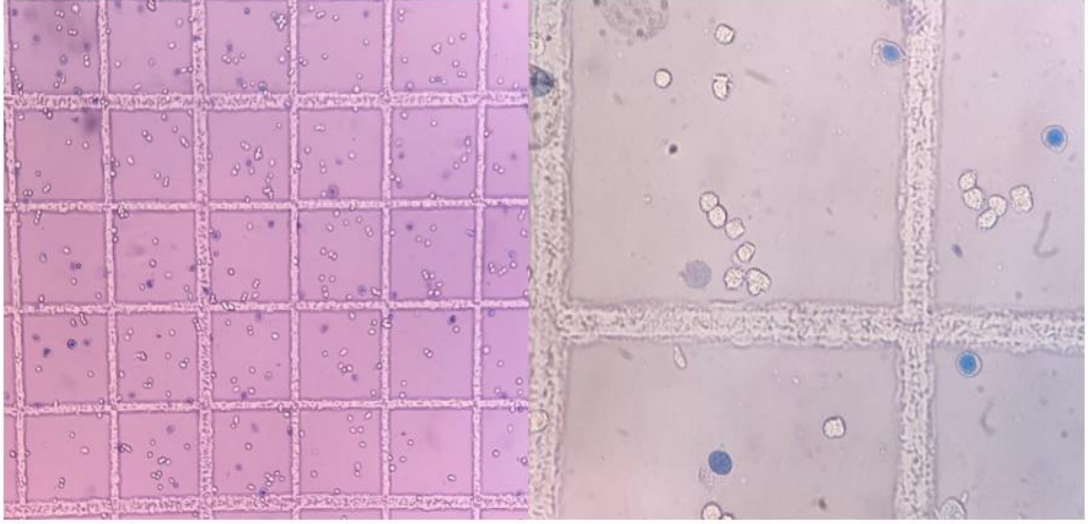
Süspansiyon haline getirilen hücreler 5 dakika 1.200 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası supernatant atıldı ve hücre pelleti 5 mL RPMI-1640 besiyeri ile süspanse edildi. Süspansiyon içindeki hücre sayısı ve canlılığı tripan mavisi boyası kullanılarak thoma lamı ile belirlendi (Resim 5.3).



**Resim 5.1** Flask tabanını kaplayan fibroblastlar



**Resim 5.2** Flask tabanını kaplayan hücrelerin kaldırılması

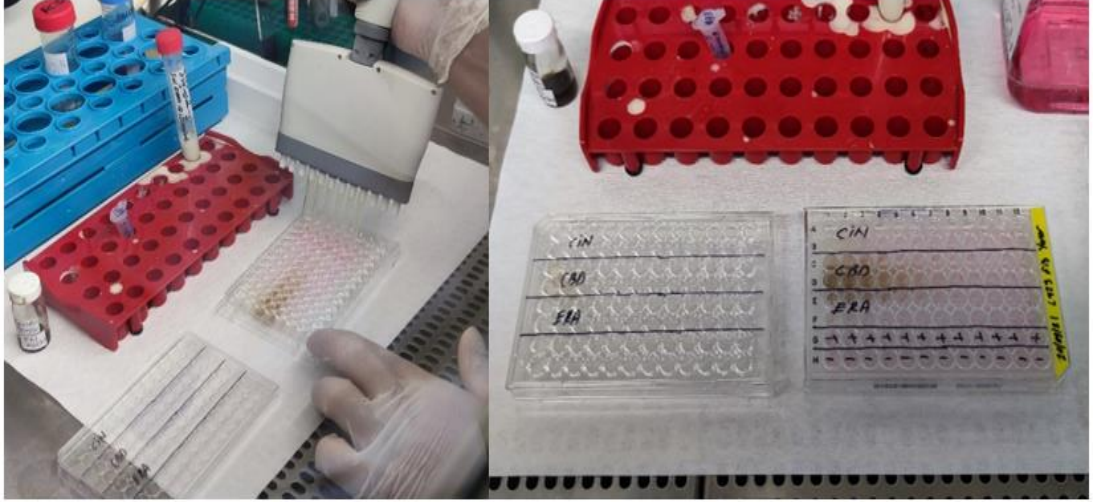


**Resim 5.3** Hücrelerin thoma lamında sayılması

Hücre sayımı için, 30  $\mu\text{L}$  tripan mavisi ile 20  $\mu\text{L}$  hücre süspansiyonu karıştırıldı ve thoma lamının sayım bölümüne 10  $\mu\text{L}$  pipetlendi. Herbir karedeki canlı ve ölü hücre sayısı not edilerek hücre sayısı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

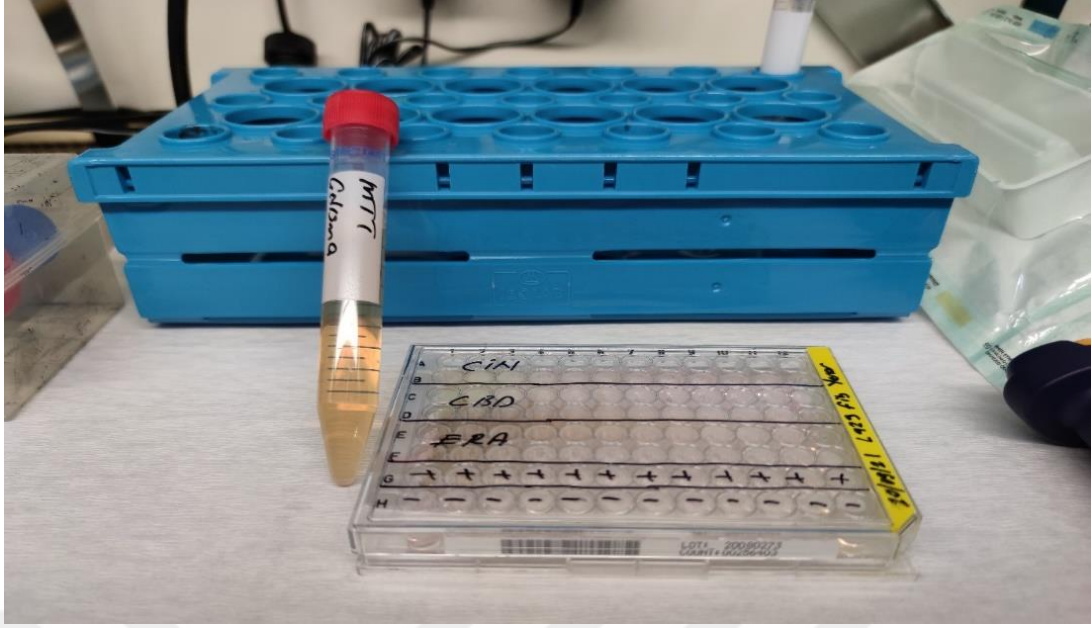
Toplam hücre sayısı = hacim (mL) x dilüsyon katsayısı (son hacim/ilk hacim) x hücre sayısı x  $10^4$

Steril, düz tabanlı ve 96 kuyucuklu mikropalakların her bir kuyucuğunda 100  $\mu\text{L}$  besiyeri içinde yaklaşık  $10^4$  hücre olacak şekilde hücre süspansiyonu hazırlandı ve mikroplağın tüm kuyucuklarına dağıtıldı. Mikroplaklar 37 °C'de %5  $\text{CO}_2$ 'li etüvde 24 saat inkübasyona alındı. Inkübasyon sonunda mikroplak kuyucuklarının dibinde yeterli hücre çoğalması görüldü. CIN ve ERA çözeltilerinin 2.500 – 1,22  $\mu\text{g/mL}$ , CBD için ise 496,5-0,2  $\mu\text{M}$  aralığında seri dilüsyonları ayrı bir mikropakta yapıp, 100 $\mu\text{L}$  alınarak hücrelerin çoğaltıldığı mikropalakaya (besiyeri alınmış ve kuyucuk tabanında sadece hücre bulunan) aktarıldı. Mikroplaklar üzerinde üreme ve kör kontrolü için gerekli sayıda kuyucuk kullanıldı. Mikroplaklar, 37 °C'de %5  $\text{CO}_2$ 'li etüvde 48 saat inkübasyona alındı (Resim 5.4).

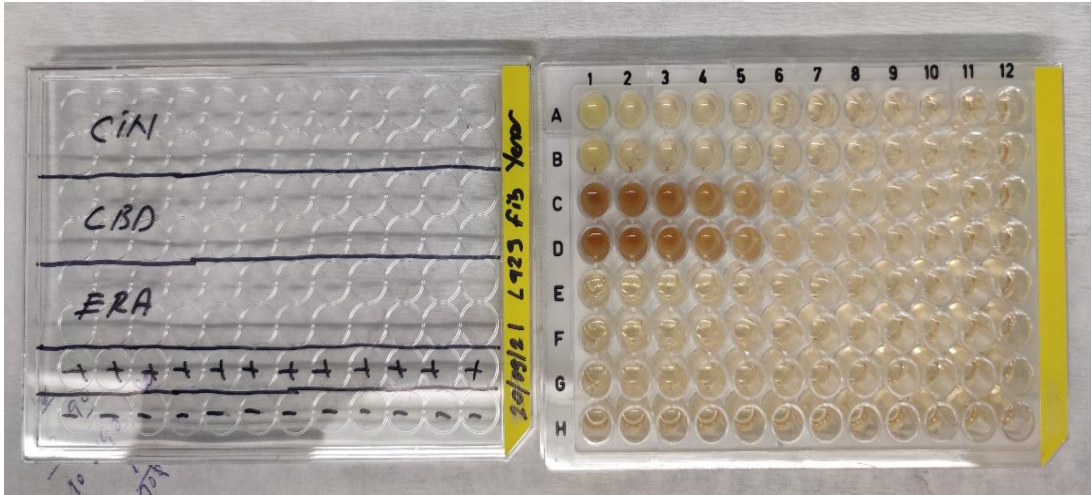


**Resim 5.4** Etken maddelerin seri dilüsyonu

Hücre canlılığı, MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromit) yöntemi ile belirlendi (Mosmann, 1983). İnkübasyon süresi sonunda, etken madde içeren ve içermeyen mikroplakların tüm besiyerleri boşaltıldı, her bir kuyucuğa 100  $\mu$ L MTT süspansiyonu pipetlendi ve %5 CO<sub>2</sub>'li etüvde 37 °C'de 4 saat inkübe edildi (Resim 5.5 ve 5.6). Süre sonunda mikroplaklardaki tüm kuyucuklar boşaltılarak her bir kuyucuğa, 100  $\mu$ L DMSO (formazan kristallerinin çözünmesi için) pipetlendi ve 30 dakika aynı şartlarda inkübe edildi. Absorbans ölçümleri 570 nm de spektrofotometrede (Biotek 800TS, ABD) yapıldı. Sitotoksik aktivite deneyleri farklı günlerde üç kez tekrar edildi. Çalışmada kullanılan etken maddelerin sitotoksik aktivitesini gösteren IC<sub>50</sub> değerleri Graphpad Prism 8.4.2 programı ile belirlendi.



**Resim 5.5** Etken maddelerin sitotoksik aktivitesinin MTT ile değerlendirilmesi



**Resim 5.6** MTT reaktifinin etken madde dilüsyonları üzerine eklenmesi

### 5.3. SITMA MODELİNİN OLUŞTURULMASI

#### 5.3.1. Deney Hayvanları ve Parazit Suşu

Çalışmada deney hayvanı olarak, 25 adet, 2-4 aylık, 20-25 g ağırlığında Balb/C cinsi erkek fareler kullanıldı. Tüm fareler tip II kafeslerde ve 20 °C oda sıcaklığındaki 12:12 saatlik aydınlık/karanlık döngülü, klimalı odalarda her kafeste beş fare olacak şekilde barındırıldı. Bağıl nem % 60-70'de tutuldu ve fareler, ticari kemirgen yemi ve

*ad libidum* su ile beslendi. Çalışmada, kemirgen sıtma etkeni olan ve insandaki *P. falciparum* sıtmasına benzer klinik oluşturan *P. berghei* (ATCC, Virginia, USA) suşu seçildi. Daha önceden *P. berghei* ile enfekte edilmiş fareler donör olarak kullanıldı ve *P. berghei* sürekli seri intraperitoneal [IP] pasajlar ile canlı tutuldu.

### 5.3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada, her grupta beşer fare olan toplam beş adet deney grubu oluşturuldu. Deney grupları (Resim 5.7);

- I. Grup : Sınnamaldehit [CIN] grubu (50 mg/kg)
- II. Grup : Kannabidiol [CBD] grubu (20 mg/kg)
- III. Grup : Eravasiklin grubu [ERA] (20 mg/kg)
- IV. Grup : Klorokin grubu [CQG] (50 mg/kg)
- V. Grup : Tedavi almayan grup [TAG]



**Resim 5.7** *In vivo* çalışmalar için kullanılan fare gruplarının oluşturulması

### 5.3.3. Deney Gruplarının *P. berghei* ile Enfekte Edilmesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazit Bankasında sıvı azot tankında saklanan *P. berghei* suşu, azottan çıkarılarak 37°C'ye ayarlanmış su banyosunda çözdürüldü. Azottan çıkarılan suş, DMSO dan arındırılmak için RPMI-1640 besiyeri ile yıkandı. Yıkama işlemi sonunda tüpün dibinde kalan parazitler pasaj amacıyla 2 adet fareye intraperitoneal [IP] olarak verildi. Her iki günde bir farelerin

kuyruk ucundan alınan kan örnekleri ile ince yayma yapılarak parazitemi takip edildi. Farelerdeki parazitemi oranı %30'a ulaştığında, sınıf II biyogüvenlik kabini içinde ve steril şartlara uyularak enfekte farenin koltuk altı veni kesildi ve toplanan kan  $2,5 \times 10^7$  parazit/mL konsantrasyonda olacak şekilde ayarlandı. Hazırlanan *P. berghei* süspansiyonu, 0,1 mL hacimde IP olarak farelere verildi (Resim 5.8).



**Resim 5.8** *P. berghei* ile enfekte eritrosit süspansiyonunun farelere IP enjeksiyonu

#### 5.3.4. Etken Maddelerle Tedavi Uygulamaları

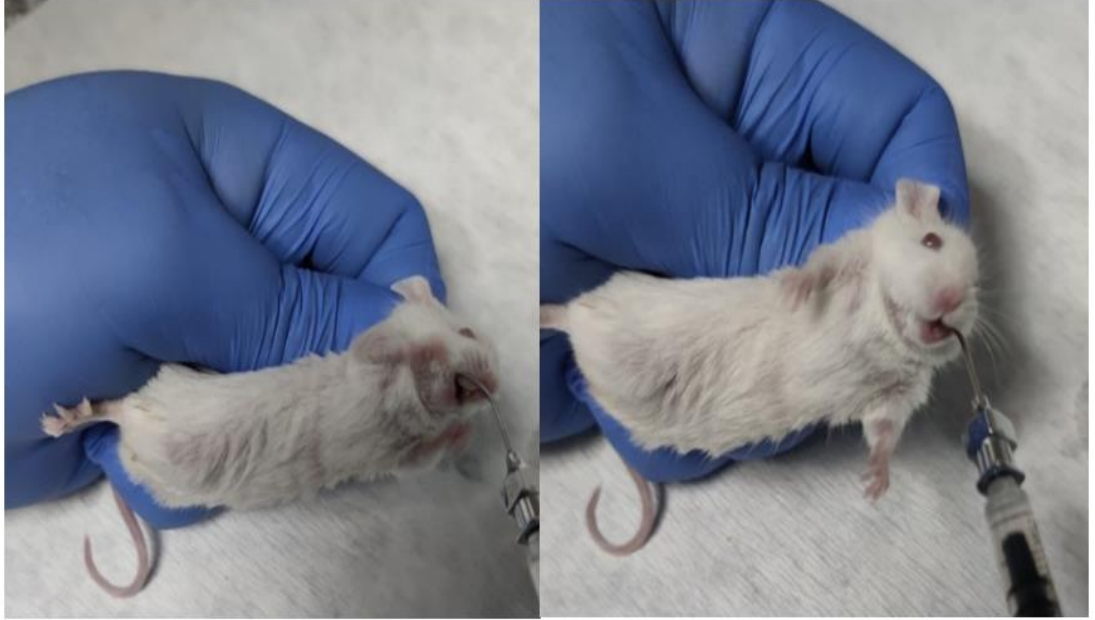
Etken maddelerin *in vivo* antimalaryal etkinliği, Porter ve Peters, (1976) tarafından tarif edilen “4 gün testi” protokolüne göre değerlendirildi. Etken madde ve CQ çözeltileri, CIN ve CQ için 50 mg/kg, CBD ve ERA için ise 20 mg/kg dozlarında ayarlanarak, 0,2 mL oral gavaj uygulaması ile farelere verildi (Resim 5.9 ve 5.10).

Etken madde ve CQ uygulaması aşağıdaki gibi yapıldı;

- 1-) Enfeksiyonun verildiği andan 2 saat sonra 1. doz
- 2-) Enfeksiyonun verildiği andan 24 saat sonra 2. doz
- 3-) Enfeksiyonun verildiği andan 48 saat sonra 3. doz
- 4-) Enfeksiyonun verildiği andan 72 saat sonra 4. doz



**Resim 5.9** Fare grupları için etken madde dozlarının hazırlanması



**Resim 5.10** Etken maddelerin farelere oral gavaj ile verilmesi

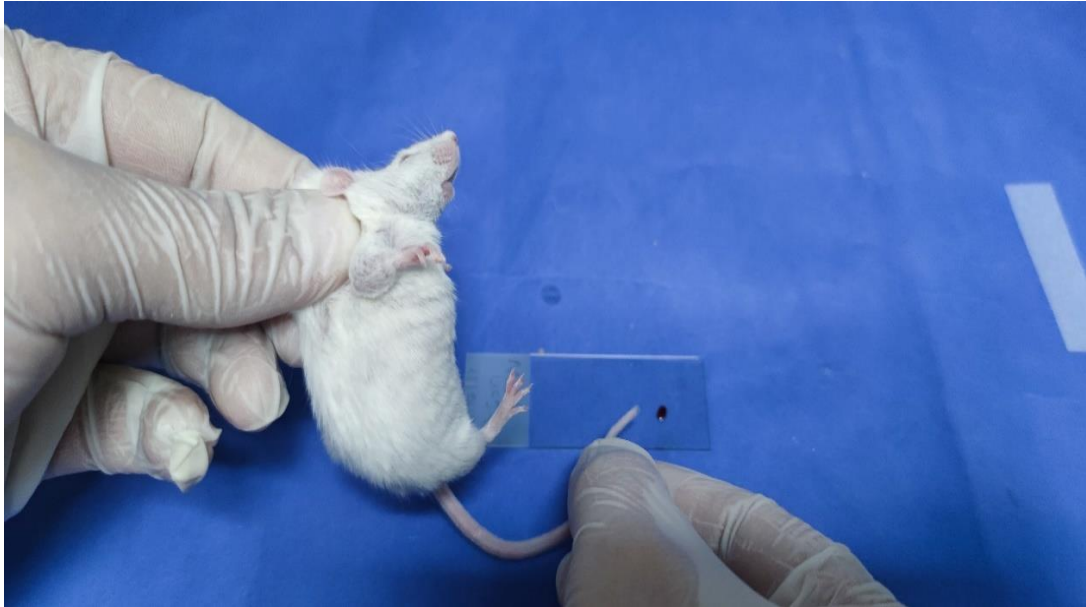
#### **5.4. ENFEKSİYON TAKİBİ VE PARAZİTEMİ ORANININ BELİRLENMESİ**

Deney gruplarındaki farelerin parazitemi oranı, 2 gün arayla farelerin kuyruk ucu veninden alınan kandan hazırlanan ince yayma preparatları ile değerlendirildi (Resim 5.11). Enfeksiyonun 3. gününden itibaren alınmaya başlanan ince yayma preparatları Giemsa ile boyandı ve parazitemi ışık mikroskobu altında immersiyon objektifi ile belirlendi (Resim 5.12 ve 5.13). Parazitemi takibi, 21 gün boyunca tarif edildiği şekilde hesaplanarak her gruptaki her bir fare için ayrı ayrı kayıt edildi (Resim 5.14). Her bir

ince yayma preparatında en az 10 farklı alanda enfekte eritrositler sayılarak parazitemi ve süpresyon oranları aşağıdaki formüller ile hesaplandı.

$$\text{Parazitemi (\%)} = \frac{\text{Enfekte ERT sayısı}}{\text{Enfekte ERT sayısı} + \text{enfekte olmayan ERT sayısı}} \times 100$$

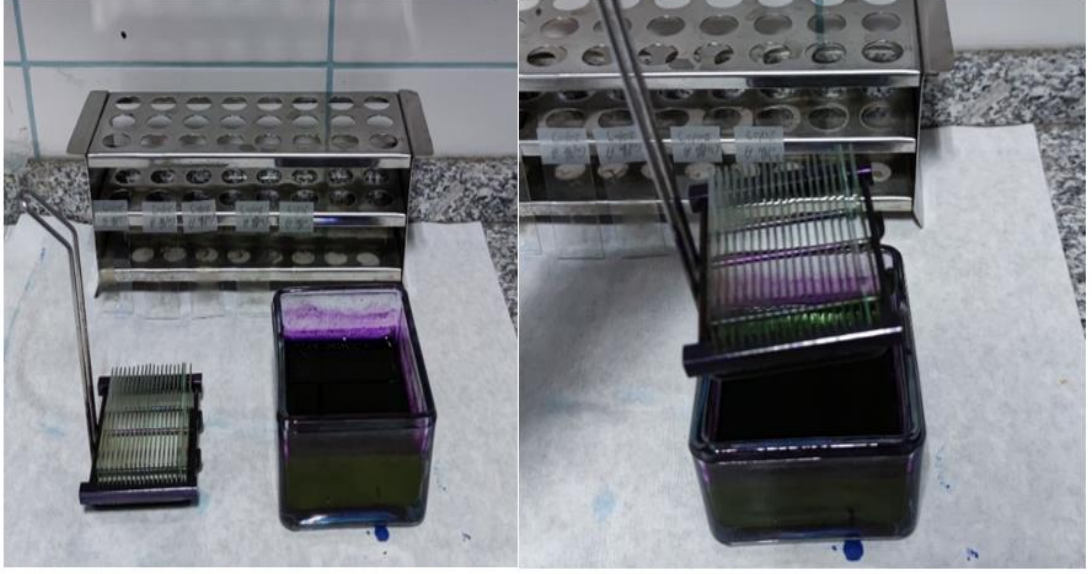
$$\text{Parazit Süpresyonu (\%)} = \frac{\text{Kontrol grubundaki \% P} - \text{Tedavi grubundaki \% P}}{\text{Kontrol grubundaki \% P}} \times 100$$



**Resim 5.11** Farelerin kuyruk ucu veninden yayma preparatların yapılması



**Resim 5.12.** Fare kanından yapılan ince yayma preparatlar



**Resim 5.13** Yayma preparatların Giemsa ile boyanması

### **5.5. ETİK KURUL ONAYI**

Bu çalışma için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 02/03/2021 tarih ve 77.637.435 numaralı etik kurul izni alınmıştır.

### **5.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analizler Sidak's Multiple Comparisons yöntemi ile yapılmıştır. Anlamlılık değeri %5 kabul edilerek, veriler Graphpad Prism 8,0 programı ile analiz edilmiştir.

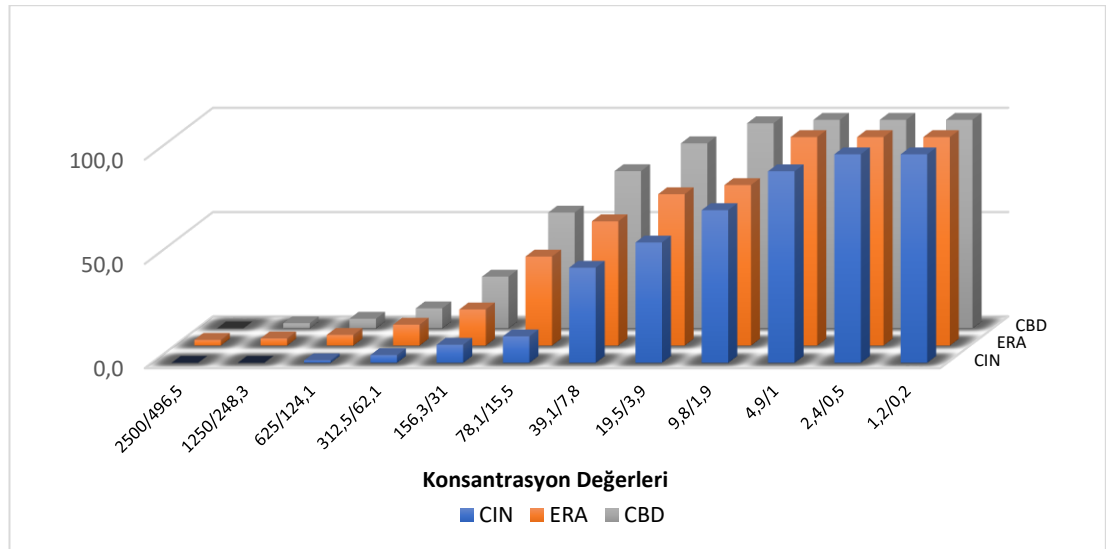
## 6. BULGULAR

### 6.1. ETKEN MADDELERİN SİTOTOKSİK AKTİVİTE SONUÇLARI

Sitotoksik aktivite çalışmalarında kullanılan CIN ve ERA çözeltileri 5.000 µg/mL, CBD çözeltisi ise 993 µM konsantrasyonda hazırlanmış ve etken maddelerin çalışma dilüsyon aralığı CIN ve ERA için 2.500-1,2 µg/mL, CBD için ise 496,5-0,2 µM olacak şekilde ayarlanmıştır. MTT testi ile belirlenmiş hücre canlılık oranlarının düşük ilaç konsantrasyonlarında giderek arttığı görülmüştür. CIN için hücre canlılığı 625 µg/mL, CBD için ise 248,3 µM konsantrasyonda başlarken ERA için 2.500 µg/mL konsantrasyonda dahi hücre canlılığı tespit edilmiştir (Tablo 6.1, Grafik 6.1).

**Tablo 6.1** CIN, CBD ve ERA kullanılan L929 fibroblastlarda canlılık oranları (%)

Kons (µg/mL)	2.500,0	1.250,0	625,0	312,5	156,3	78,1	39,1	19,5	9,8	4,9	2,4	1,2
CIN	0,0	0,0	1,2	3,7	8,7	12,7	45,6	57,7	73,2	91,9	100,0	100,0
ERA	2,7	3,4	5,1	10,0	17,3	42,7	59,6	72,6	77,0	100,0	100,0	100,0
Kons (µM)	496,5	248,3	124,1	62,1	31,0	15,5	7,8	3,9	1,9	1,0	0,5	0,2
CBD	0,0	2,5	4,6	9,6	24,8	55,5	75,4	88,7	98,4	100,0	100,0	100,0

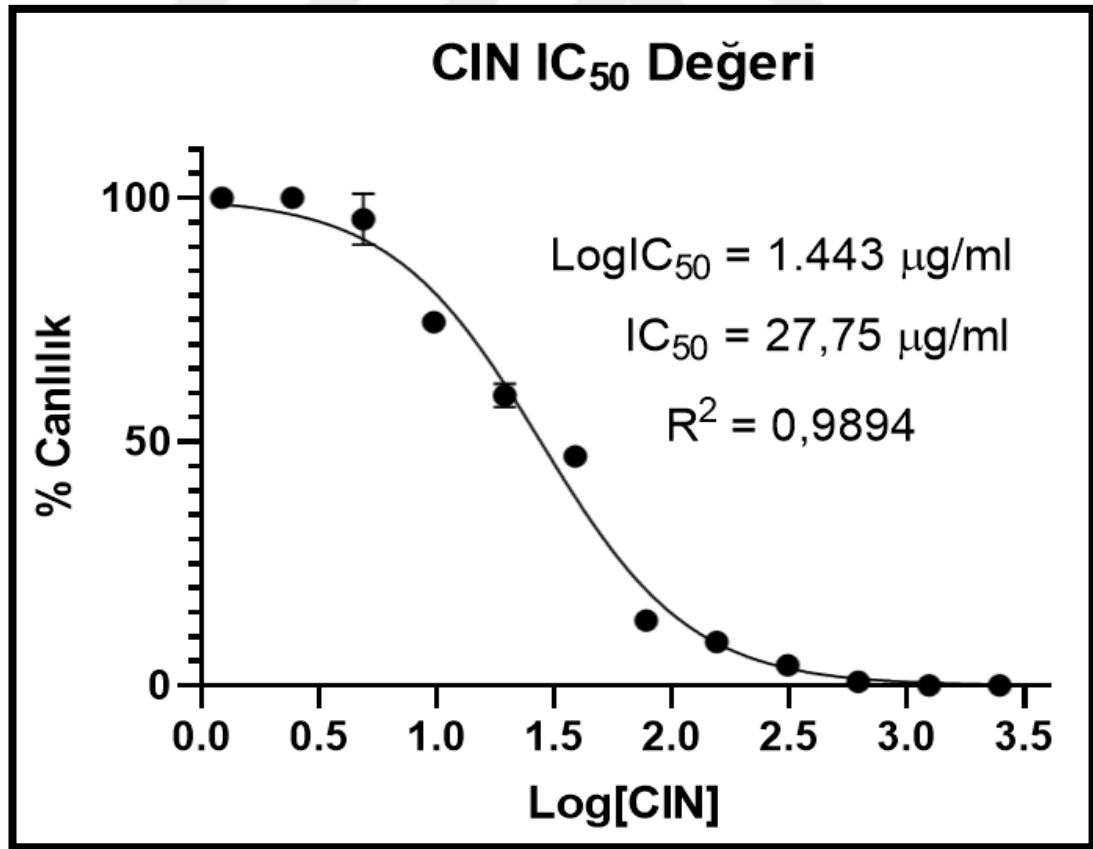


**Grafik 6.1** CIN, CBD ve ERA kullanılan L929 fibroblastlarda canlılık oranları (%)

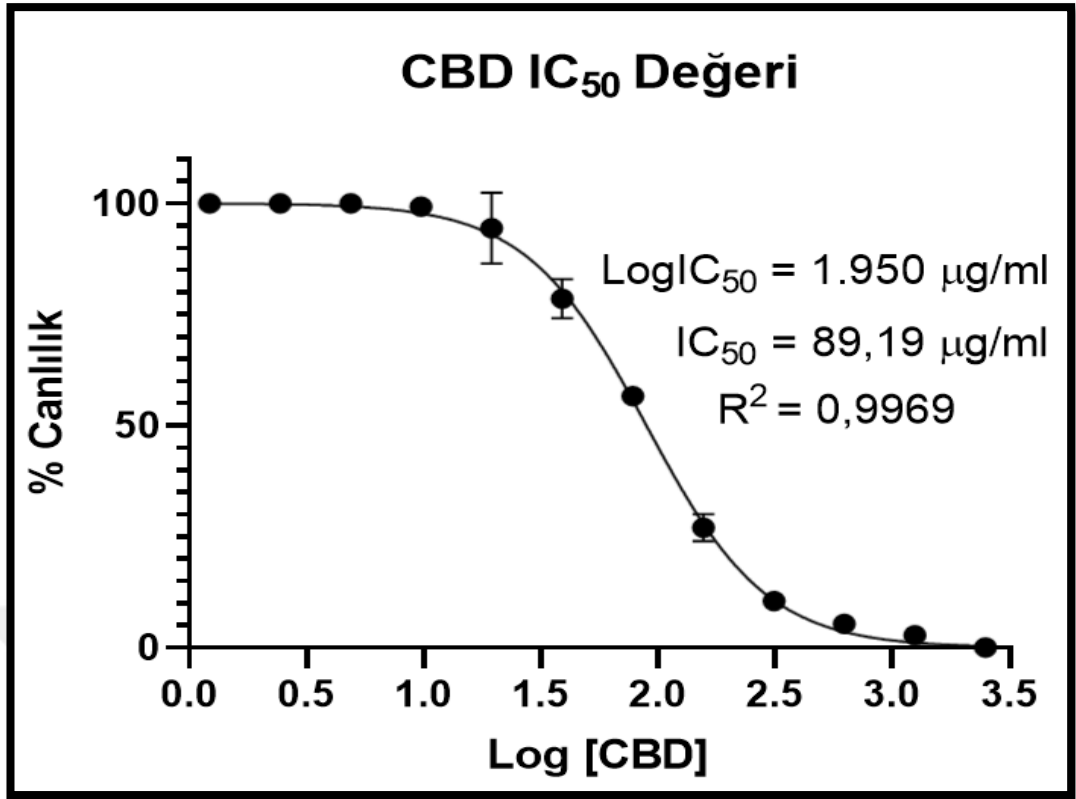
Sinnamaldehyit için 2.500 ve 1.250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  konsantrasyonda hücre canlılığı görülmezken, CBD için 496,5  $\mu\text{M}$ 'da hücrelerin tamamının öldüğü görülmüştür. Etken maddelerin fibroblastlara karşı sitotoksik aktivitesini tanımlayan  $\text{IC}_{50}$  değeri, Graphpad Prism 8.4.2 programı ile hesaplanarak, CIN için 27,55  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , CBD için 16,40  $\mu\text{M}$  ve ERA için 48,82  $\mu\text{g}/\text{mL}$  olarak saptanmıştır (Tablo 6.2 ve Grafik 6.2, 6.3 ve 6.4).

**Tablo 6.2** Etken maddelerin  $\text{IC}_{50}$  ve LC değerleri

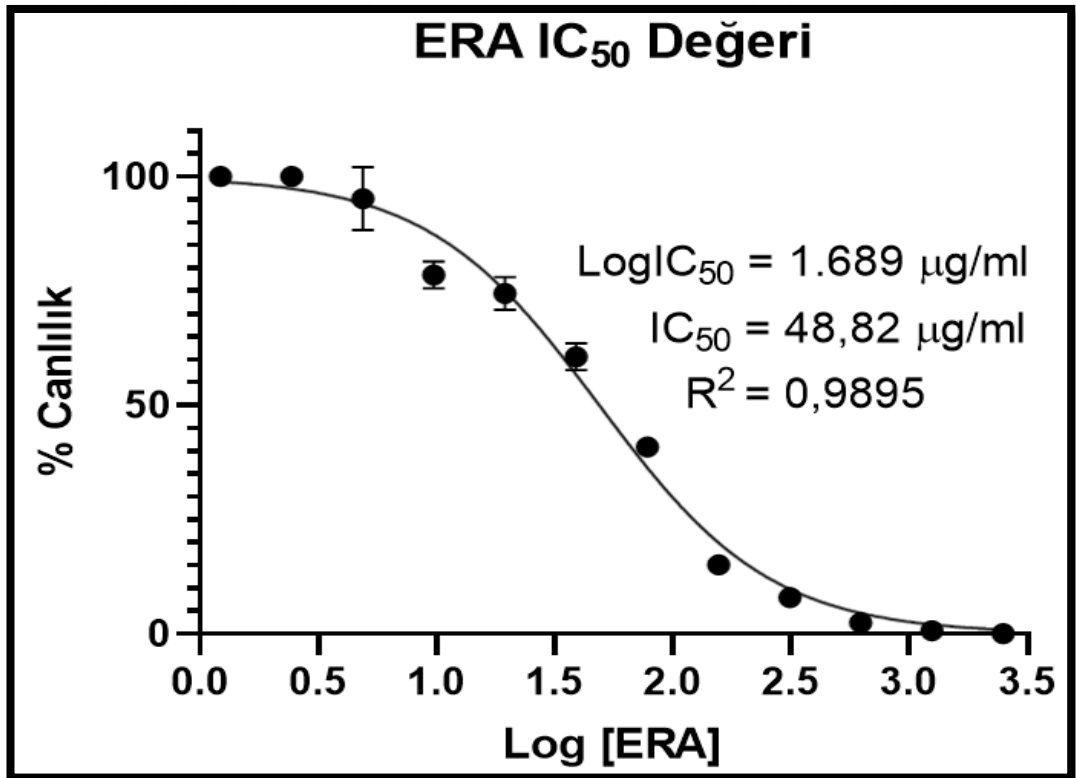
Etken Maddeler	$\text{IC}_{50}$	LC
CIN ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	27,75	1.250
CBD ( $\mu\text{M}$ )	16,40	496,5
ERA ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	48,82	>2.500



**Grafik 6.2** CIN'in  $\text{IC}_{50}$  değerinin hesaplanması



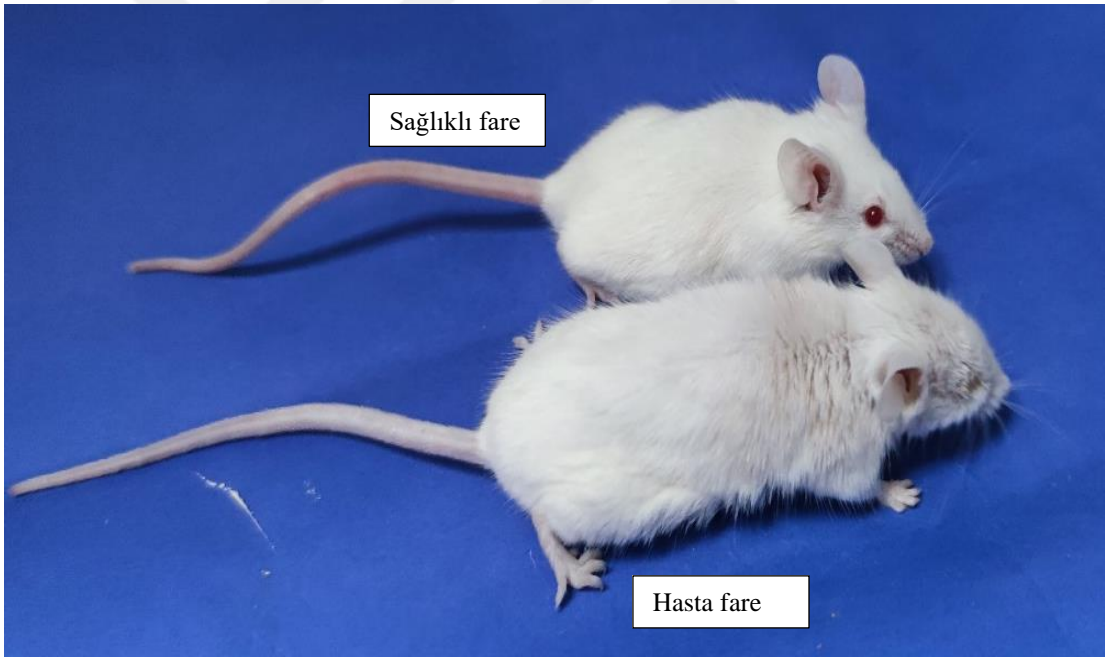
Grafik 6.3 CBD'nin IC<sub>50</sub> değerinin hesaplanması



Grafik 6.4 ERA'nın IC<sub>50</sub> değerinin hesaplanması

## 6.2. ETKEN MADDELERİN PARAZİTEMİ SONUÇLARI

Etken maddelerin antimalaryal etkinlikleri, son tedavi dozunun verildiği 3. günden itibaren tüm farelerin kuyruk veni kanından hazırlanan ince yayma preparatlarının incelenmesi ile belirlenmiştir. Tedavi almayan gruptaki farelerin [TAG] 3. gün yapılan ince yayma preparatlarında, ortalama %5 oranında parazitemi tespit edilmiştir. 5. günde ortalama %7,4, 7. günde %14,6 ve 9. günde ortalama %33 oranında parazitemi saptanmıştır. TAG grubunda yer alan farelerin 9. günde fiziksel durumlarının kötü olduğu gözlenmiştir. Bu gruptaki tüm farelerin tüylerinin dikensi ve kirliliği, kuyruk ve kulaklarının anemik, solunumlarının hızlı ve hareketlerinin yavaş olduğu görülmüştür (Resim 6.1). 9. günün akşamında farelerin dördü, 10. günde ise son fare ölmüş ve 11. gün için yayma alınamamıştır. TAG grubunda yer alan her bir farenin parazitemi oranı Tablo 6.3'te ayrıntılı olarak verilmiştir.



**Resim 6.1** Sağlıklı ve sıtmalı farenin fiziksel görünümü

Klorokin tedavisi alan ilaç kontrol grubunda [CQG] 3. günden itibaren 21. güne kadar yapılan incelemelerin hiçbirinde enfekte eritrosit görülmemiştir. Bu gruptaki farelerin tamamı deney süresi boyunca canlı kalmıştır. Deney süreci sonunda fareler etik kurallara uyularak sakrifiye edilmiştir.

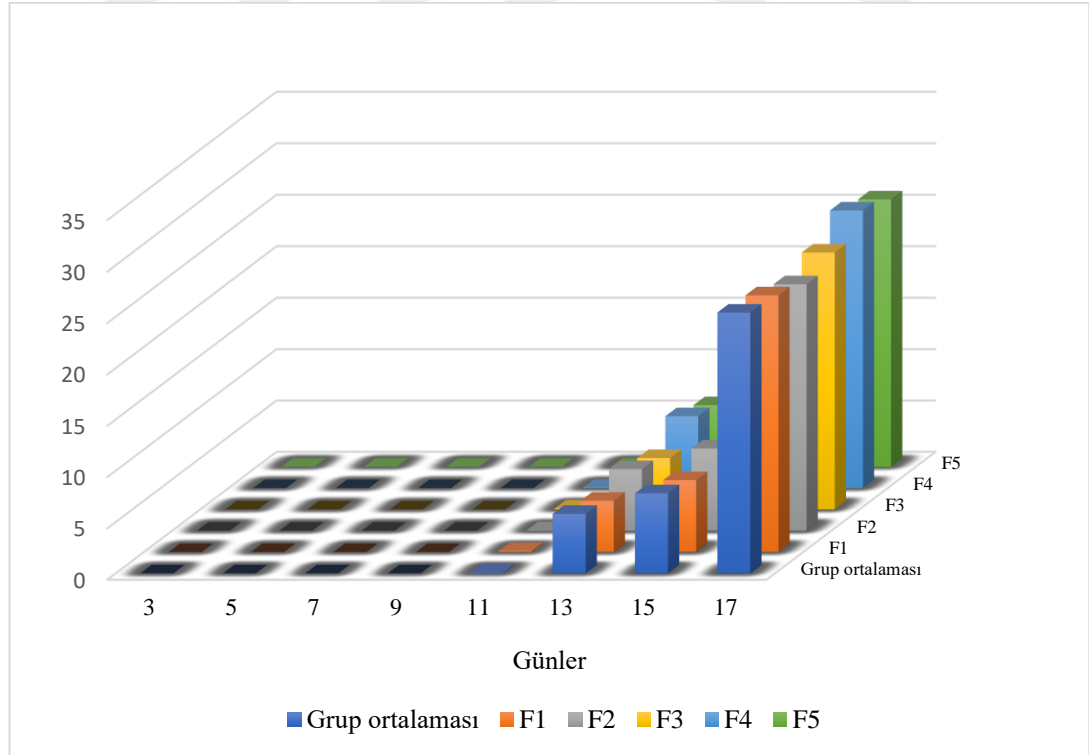
**Tablo 6.3** TAG'da ayrıntılı parazitemi oranları (%)

Gün	Tedavi Almayan Grup [TAG]					Ortalama
	Fare 1	Fare 2	Fare 3	Fare 4	Fare 5	
3. gün	5,0	5,0	6,0	4,0	5,0	5,0
5. gün	8,0	7,0	7,0	8,0	7,0	7,4
7. gün	14,0	15,0	14,0	15,0	15,0	14,6
9. gün	31,0	34,0	33,0	34,0	33,0	33,0
11. gün	Ex	Ex	Ex	Ex	Ex	Ex

Sinnamaldehit grubunda yer alan farelerin tümünde 9. güne kadar hiç enfekte eritrosit görülmezken, 11. gün yapılan yaymalarda %0,05-0,1 arasında değişen oranda parazitemi tespit edilmiştir. Diğer günlerde yapılan ince yaymalarda ise parazitemi oranı giderek artmaya başlamış ve 13. günde ortalama %5,8, 15. günde %7,8 ve 17. günde %25,4 oranında parazitemi saptanmıştır (Tablo 6.4 ve Grafik 6.5). Çok sayıda eritrositin parçalanmasına bağlı olarak bir mikroskop sahasında görülen eritrosit sayısı da azalmıştır. Farelerin fiziksel görünümünün de kötüleştiği görülmüştür. Bu grupta yer alan farelerin ikisi 17. günün akşamında, diğer üçü ise 18. günde ölmüştür. TAG grubundaki farelerin tamamı 10. gün itibariyle ölmüştür. CIN grubundaki farelerin yaşam süresinin, TAG grubundaki farelere kıyasla 8 gün daha uzadığı görülmüştür.

**Tablo 6.4** CIN grubunda ayrıntılı parazitemi oranları (%)

Gün	Sinnamaldehit [CIN]					Ortalama
	Fare 1	Fare 2	Fare 3	Fare 4	Fare 5	
3. gün	0	0	0	0	0	0
5. gün	0	0	0	0	0	0
7. gün	0	0	0	0	0	0
9. gün	0	0	0	0	0	0
11. gün	0,1	0,05	0,1	0,05	0,05	0,07
13. gün	5,0	6,0	5,0	7,0	6,0	5,8
15. gün	7,0	8,0	7,0	9,0	8,0	7,8
17. gün	25,0	24,0	25,0	27,0	26,0	25,4
19. gün	Ex	Ex	Ex	Ex	Ex	Ex

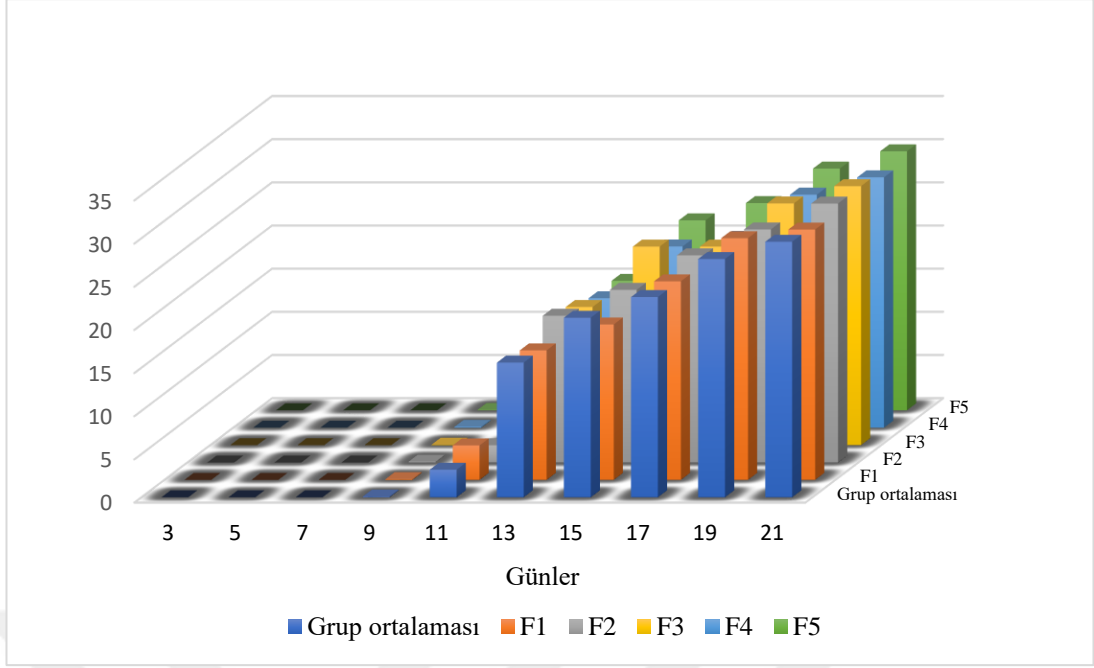


**Grafik 6.5** CIN grubunda ayrıntılı parazitemi oranları (%)

Kannabidiol grubundaki farelerin ince yaymalarında 3. günden 7. güne kadar enfekte eritrosit görülmezken, 9. günde alınan yaymalarda %0,05-0,1 arasında değişen parazitemi oranı, 11. günden itibaren artarak %3,2'ye ulaşmış ve 13., 15., 17., 19., ve 21. günlerde sırasıyla, %15,6, %20,8, %23,20, %27,60 ve %29,60 olarak saptanmıştır (Tablo 6.5 ve Grafik 6.6). Bu grupta yer alan farelerin üçü 21. günün gecesinde, diğer ikisi ise 22. günde ölmüştür. CBD grubundaki farelerin yaşam süresinin, TAG grubundaki farelere kıyasla 12 gün daha uzadığı görülmüştür.

**Tablo 6.5** CBD grubunda ayrıntılı parazitemi oranları (%)

Gün	Kannabidiol [CBD]					Ortalama
	Fare 1	Fare 2	Fare 3	Fare 4	Fare 5	
0. gün	0	0	0	0	0	0
1. gün	0	0	0	0	0	0
2. gün	0	0	0	0	0	0
3. gün	0	0	0	0	0	0
5. gün	0	0	0	0	0	0
7. gün	0	0	0	0	0	0
9. gün	0,1	0,1	0,05	0,1	0,05	0,08
11. gün	4,0	2,0	2,0	3,0	3,0	3,2
13. gün	15,0	17,0	16,0	15,0	15,0	15,6
15. gün	18,0	20,0	23,0	21,0	22,0	20,8
17. gün	23,0	24,0	23,0	22,0	24,0	23,2
19. gün	28,0	27,0	28,0	27,0	28,0	27,6
21. gün	29,0	30,0	30,0	29,0	30,0	29,6



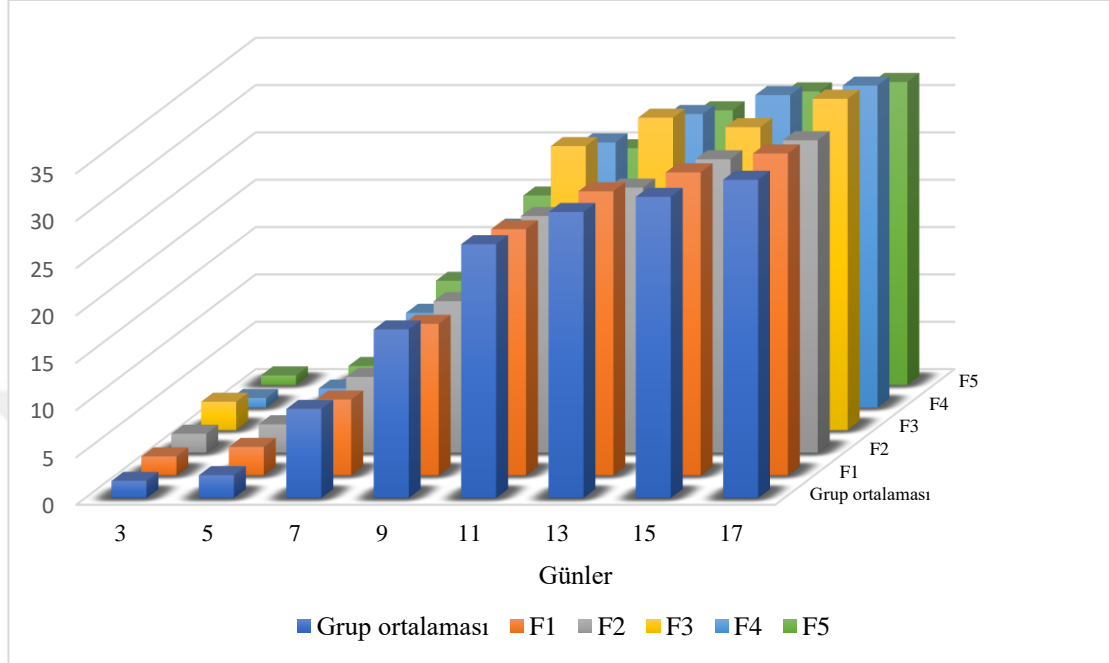
**Grafik 6.6** CBD grubunda ayrıntılı parazitemi oranları (%)

Eravasiklin grubunda 3. günde yapılan ince yayma preparatlarında parazitemi % 1-3 arasında değişirken, ortalama paraziteminin ise %1,8 olduğu görülmüştür. 5. gün yapılan yaymada ortalama parazitemi %2,4, 7. günde %9,4, 9. günde %17,8, 11.günde %26,8, 13. günde %30,20, 15. günde %31,8 ve 17. günde %33,6 olarak saptanmıştır (Tablo 6.6 ve Grafik 6.7).

**Tablo 6.6** ERA grubunda ayrıntılı parazitemi oranları (%)

Gün	Eravasiklin [ERA]					Ortamala
	Fare 1	Fare 2	Fare 3	Fare 4	Fare 5	
3. gün	2	2	3	1	1	1,80
5. gün	3	3	2	2	2	2,40
7. gün	8	8	10	10	11	9,40
9. gün	16	16	18	19	20	17,80
11. gün	26,0	25,0	30,0	28,0	25,0	26,80
13. gün	30,0	28,0	33,0	31,0	29,0	30,20
15. gün	32,0	31,0	32,0	33,0	31,0	31,80
17. gün	34,0	33,0	35,0	34,0	32,0	33,60
19. gün	Ex	Ex	Ex	Ex	Ex	Ex

Bu grupta yer alan farelerin üçü 17. günün akşamında, diğer ikisi ise 18. günde ölmüştür. ERA grubundaki farelerin yaşam süresinin, TAG grubundaki farelere kıyasla 8 gün daha uzadığı tespit edilmiştir.

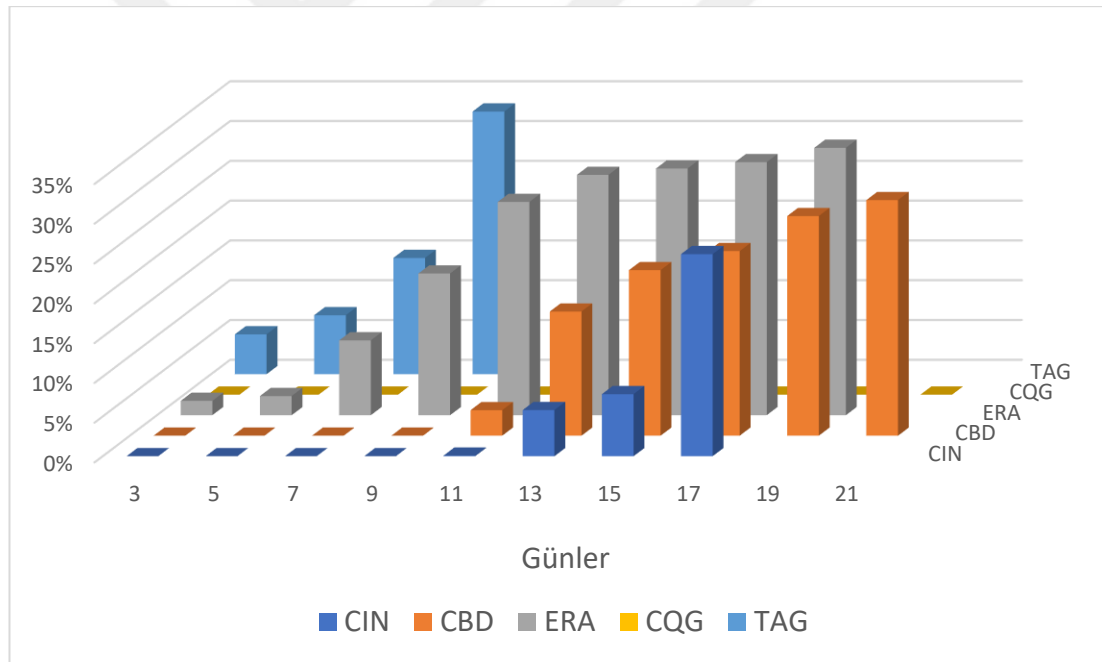


**Grafik 6.7** ERA grubunun ayrıntılı parazitemi oranları (%)

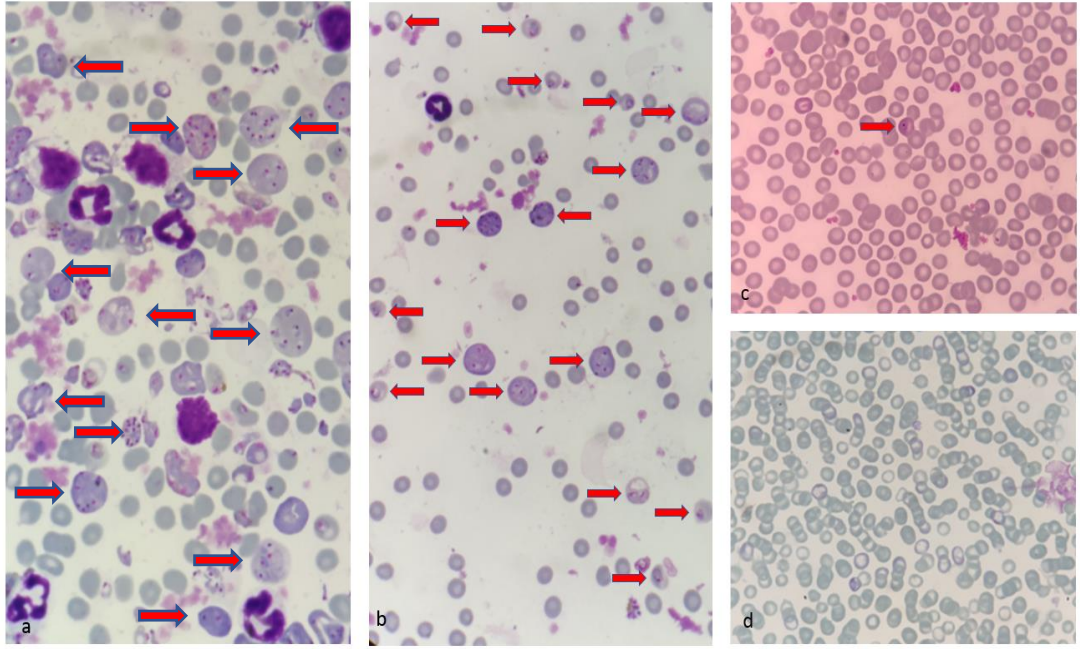
Tedavi almayan grupta yer alan fareler enfeksiyondan sonra 9. güne kadar yaşamış ve 11. günde tümü ölmüştür. Tüm grupların ortalama parazitemi oranları birbiri ile kıyaslandığında, 9. günde yapılan yaymalarda, CIN ve CQG grubunda enfekte eritrosit görülmezken CBD grubunda %0,08, ERA grubunda %17,8 ve TAG grubunda ise %33 oranında parazitemi saptanmıştır (Resim 6.2, Tablo 6.7 ve Grafik 6.8).

**Tablo 6.7** Etken madde gruplarında ortalama parazitemi oranları (%)

Gün	CIN	CBD	ERA	CQG	TAG
3. gün	0	0	1,8	0	5,0
5. gün	0	0	2,4	0	7,4
7. gün	0	0	9,4	0	14,6
9. gün	0	0,08	17,8	0	33,0
11. gün	0,07	3,20	26,8	0	Ex
13. gün	5,8	15,60	30,2	0	Ex
15. gün	7,8	20,8	31,8	0	Ex
17. gün	25,4	23,2	33,6	0	Ex
19. gün	Ex	27,6	Ex	0	Ex
21. gün	Ex	29,6	Ex	0	Ex
23. gün	Ex	Ex	Ex	0	Ex



**Grafik 6.8** Etken madde gruplarında ortalama parazitemi oranları (%)



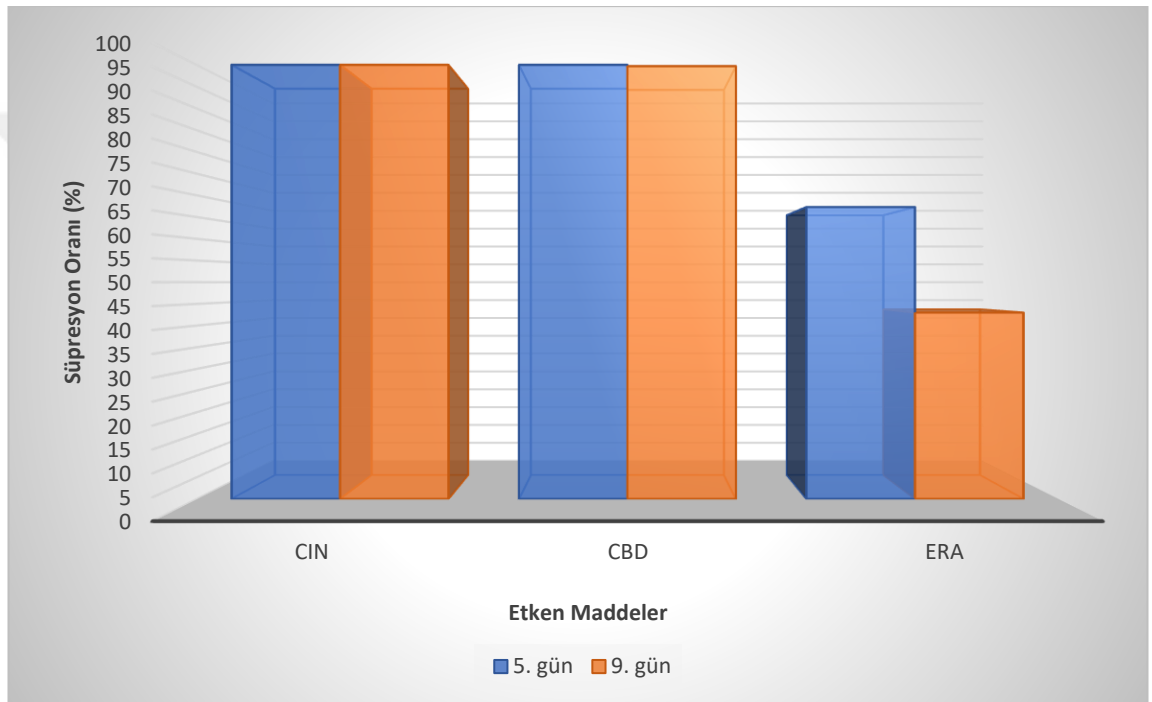
**Resim 6.2** Dokuzuncu günde **a)** TAG grubunda **b)** ERA grubunda ve **c)** CBD grubunda enfekte eritrositler **d)** CIN grubunda enfekte eritrosit görülmemiştir.

### 6.3. ETKEN MADDELERİN SÜPRESYON ORANLARI

Çalışmada denenen etken maddelerin parazit üzerindeki süpresyon oranı, her grupta yer alan farelerin ortalama parazitemi değeri baz alınarak belirlenmiştir. Bu amaçla, tedavi uygulamasının bittiği 5. gün ve TAG grubunda paraziteminin pik yaptığı 9. gün kıyaslanmıştır. CIN'in parazite karşı süpresyon oranı hem 5. gün hem de 9. günde %100 olarak bulunurken, bu günlerde alınan yayma örneklerinde enfekte eritrosit görülmemiştir. CBD'nin süpresyon oranı 5. gün %100 iken 9. gün %99,7 olarak saptanmıştır. CBD'nin 5. gününde enfekte eritrosit görülmezken 9. gününde ise parazitemi oranı %0,08 olarak belirlenmiştir. Diğer gruplara kıyasla antimalaryal etkinliğin nispeten düşük bulunduğu ERA grubunda, süpresyon oranı 5. gün %67,3, 9. gün %43,3 iken, parazitemi oranı ise 5. gün %2, 9. gün %17,8 olarak tespit edilmiştir (Tablo 6.8, Grafik 6.9).

**Tablo 6.8** Etken maddelerin ortalama süpresyon oranları (%)

Etken Madde	Doz	Parazitemi 5. gün	Süpresyon 5. gün	Parazitemi 9. gün	Süpresyon 9. gün
CIN	50 mg/kg	0	100	0	100
CBD	20 mg/kg	0	100	0,08	99,7
ERA	20 mg/kg	2	67,3	17,80	43,0



**Grafik 6.9** Etken maddelerin süpresyon oranları (%)

#### 6.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Sidak's Multiple Comparisons yöntemi ile yapılmıştır. Anlamlılık değeri %5 kabul edilerek, veriler Graphpad Prism 8. programı ile analiz edilmiştir.

Etken madde (CIN, CBD, ERA) grupları ile klorokin (CQG) grubunun parazitemi oranları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. CQG grubundaki farelerden yapılan yayma örneklerinde deney süreci boyunca parazitemi görülmemiştir. CQG grubu ile kıyaslandığında, CIN ve CBD grubunda paraziteminin görülmediği 9. ve 7. günlere

kadar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmezken ( $p>0,05$ ) CIN ve CBD grubu için 11., ERA grubu için ise 5. günden itibaren parazitemi oranındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur (Grafik 10.1-3 ve Tablo 10.1-13).

Etken madde gruplarında görülen parazitemi oranları ile TAG grubu karşılaştırıldığında, CQG grubu ile TAG grubu arasındaki ilişki tüm günlerde istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur (Grafik 10.4 ve Tablo 10.4). Parazitemi, CIN grubunda 11-17, CBD grubunda 9-21 ve ERA grubunda ise 3-17. günler arasında saptanırken TAG grubunda parazitemi 3. günde başlamış ve 9. günde en yüksek seviyeye ulaşarak fareler ölmüştür. İstatistiksel karşılaştırma, etken madde grupları ve TAG grubu için 3. ve 9. günler arasında yapılmış ve parazitemi oranındaki farklılık tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur (Grafik 10.5-7 ve Tablo 10.5-7).

Etken madde grupları birbiri ile kıyaslandığında, CIN ve CBD gruplarının parazitemi oranındaki farklılık, 9. ve 17. günlerde anlamlı değilken ( $p>0,05$ ) diğer tüm günlerde istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Aynı şekilde CIN/ERA ve CBD/ERA grupları arasında 3. gün dışında ( $p>0,05$ ) diğer tüm günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p<0,05$ ) saptanmıştır (Grafik 10.8-10 ve Tablo 10.8-10).

İstatistiksel verilere ilişkin grafik ve tablolar, EK.D'de her grup için karşılaştırmalı olarak sırasıyla verilmiştir.

## 7. TARTIŞMA

Tıp tarihi, insan uygarlığının var oluşuna kadar uzanmaktadır. Çoğu yeni ilaç, doğal ürünlerden (ikincil metabolitler) ve bunlardan türetilen bileşiklerden üretilmiştir (Patwardhan ve ark., 2004; Lahlou, 2007). Bitkilerden, hayvanlardan ve minerallerden elde edilen doğal ürünler, insan hastalıklarının tedavisinin temeli olmuştur (Lahlou, 2007). Bununla birlikte, geleneksel tıpta kullanılan bitkiler, sıtmayı önleyebilecek ilaçlar için kaynak potansiyele sahiptir (Rasoanaivo ve ark., 2004). Çeşitli kültürlerde, sıtma tedavisi için kullanılan bitkilerle ilgili araştırmalar, modern tıp için çok önemli bulguları ortaya çıkarmıştır. Peru'da kına kına ağacının kabuğundan elde edilen kinin ve Çin'de ateş düşürücü olarak kullanılan *Artemisia annua*'dan elde edilen artemisinin, sıtma için en etkili ilaçlardan ikisidir ve geleneksel tıptan köken almıştır (Rasoanaivo ve ark., 2004).

Bugün için sıtmaya karşı etkili bitkisel ilaçlar, Çin, Gana, Hindistan, Mali ve Burkina Faso gibi dünyanın çeşitli sıtma-endemik ülkelerinde resmi olarak ticarileştirilmiştir (Abay ve ark., 2015). Bu tip bitkisel ilaçlar, geleneksel sıtma ilaçlarına tamamlayıcı olarak veya antimalaryal ilaçların yokluğunda alternatif tedavi aracı olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Willcox, 2011). Bu tedavilerin en bilenen örnekleri, Qing hao (*Artemisia annua*, Demokratik Kongo Cumhuriyeti denemeleri), Totaquina (*Cinchona spp.*, çoklu ülke denemeleri) ve Phytolaria (*Cryptolepis sanguinolenta*, Gana denemesi) ile temsil edilmektedir (Willcox, 2011). Şifalı bitkiler ayrıca birçok Afrika ülkesinde sıtmayı tedavi etmek için kullanılmaktadır (Soh & Benoit-Vical, 2007; Memvanga ve ark., 2015; Pillay ve ark., 2008; Chinsebu, 2015). Etiyopya'da, kırsal nüfusun %80'i, diğer faktörlerin yanı sıra yüksek ilaç maliyeti, sağlık hizmetlerine düşük erişim nedeniyle hastalıkları tedavi etmek için sıklıkla tıbbi bitkilere güvenmektedir. Özellikle, *Artemisia annua*, *Ajuga remota*, *Azadirachta indica*, *Argemone mexicana*, *Vernonia amygdalina*, *Asparagus africanus*, *Uvaria leptocladon* ve *Gossypium spp.* gibi birçok tıbbi bitki türü sıtmaya karşı kullanılmaktadır (Alebie ve ark., 2017).

Son 20 yılda, yapılan pek çok çalışma, bitkilerin kendilerini biyotik (canlı) ve abiyotik (cansız) streslere karşı korumak için farklı sınıflarda antimikrobiyal metabolitler ürettiğini açıkça göstermektedir. Bu metabolitler arasındaki polifenoller, terpenoidler, alkaloidler, lektinler, polipeptitler ve poliasetilenlerin antimikrobiyal etkilerinin olduğu bilinmektedir.

*Cinnamomum zeylanicum* söz konusu metabolitler açısından oldukça zengin bir bitkidir. Yaklaşık 4000 yıl önce, geleneksel Çin tıbbında *C. zeylanicum*'un kullanıldığı bilinmektedir (Nabavi ve ark., 2015). Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma, *C. zeylanicum*'un güçlü anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-termitik, larvisit, nematisit ve böcek öldürücü özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. *C. zeylanicum*'un antimikrobiyal etkilerinin yanında, anti-emetik, anti-ishal, gaz söktürücü, pıhtılaştırıcı, doku yenileyici, anti-oksidan, anti-diyabetik, anti-inflamatuar, nöroprotektif, hepatoprotektif, kardiyoprotektif ve gastroprotektif etkiler gibi farklı biyolojik aktiviteleri de bulunmaktadır (Khasnavis & Pahan, 2012; Kim ve ark., 2006; Hossein ve ark., 2013; Rao & Gan, 2014; Reichling ve ark., 2009; Chang & Cheng, 2002; Mancini-Filho, ve ark., 1998; Tung ve ark., 2008; Cheng ve ark., 2004; Kong ve ark., 2007; Moselhy & Ali, 2009; Rafatullah ve ark., 2011).

Sinnamaldehit, *C. zeylanicum*'un kabuk, yaprak, kök ve çiçeklerinden elde edilen uçucu yağın ana bileşenidir. Pek çok araştırma, CIN'in geniş bir mikroorganizma yelpazesi üzerinde güçlü bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu kanıtlamıştır. Özellikle son dönemlerde yapılan çalışmalarda CIN'in nöroprotektif özellikleri gösterilmiş ve nörodejeneratif hastalıklarda inflamasyon yolaklarını inhibe ettiği bildirilmiştir (Hajinejad ve ark., 2020).

Çalışmamızda antimalaryal aktivitesi araştırılan etken maddelerden birincisi CIN'dir. CIN'in antimikrobiyal etkinliğinin yanı sıra anti-kanser aktivitesi de oldukça yoğun çalışılmaktadır. Bu tip çalışmalarda pek çok farklı hücre hattında CIN'in sitotoksitesi hücresel düzeyde araştırılmıştır. Ranjitkar ve ark. (2021) CIN'in sitotoksik aktivitesini kanser kökenli Hela ve kanser kökenli olmayan fibroblastlarda araştırmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, CIN'i 100, 200, 400 ve 800 µg/mL konsantrasyon aralığında her iki hücre hattına karşı çalışmış ve IC<sub>50</sub> değerini 100 µg/ml olarak saptamıştır. 200, 400 ve 800 µg/mL konsantrasyondaki CIN'in hücre metabolik aktivitesini %30 oranında azalttığını bildirmişlerdir.

Najar ve ark. (2020) içeriğinde %66,7 oranında CIN bulunan *C. zeylanicum* uçucu yağının sitotoksik aktivitesini, farklı meme adenokarsinom hücreleri (MCF7, T47D, MDA-MB-231), kronik miyeloid eritrolösemi hücreleri (K562), nöroblastom hücreleri (SH-SY5Y) ve normal endometrial stromal hücreleri (ESC) üzerinde araştırmıştır. Hücrelerdeki canlılık aktivitesi, etken madde uygulaması sonrası MTT yöntemi ile araştırılmış ve IC<sub>50</sub> değerleri, K562 için 5,2 µg/mL, MCF7 için 20,8 µg/mL, SH-SY5Y için 21,8 µg/mL, MDA-MB-231 için 20,1 µg/mL, T47D için 56,1 µg/mL ve ESCs için

ise  $>300 \mu\text{g/mL}$  olarak saptanmıştır. Benzer bir çalışmada, Unlu ve ark. (2010) *C. zeylanicum* uçucu yağının sitotoksik aktivitesini normal [F2408] ve transforme [5RP7] rat embriyonik fibroblastlarda araştırmıştır. İçeriğinde %68,95 oranında CIN bulunan uçucu yağın, her iki hücre hattında da  $20 \mu\text{g/ml}$  üstünde güçlü sitotoksikite gösterdiği bildirilmiştir. F2408 hücre hattındaki canlılık oranının,  $20 \mu\text{g/mL}$  uçucu yağ konsantrasyonunda 24 ve 48. saatte %50,  $25 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda 24. saatte %30, 48. saatte ise %50 civarında bulunduğu,  $50 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda ise hem 24. hem de 48. saatlerde canlılık oranının %30'un altına düştüğü rapor edilmiştir. 5RP7 hücre hattında ise hücre canlılığının,  $20 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda 24. saatte %60'ın üzerinde, 48. saatte ise %50'nin üzerinde tespit edildiği, bu oranın,  $25 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda 24. saatte %30'a, 48. saatte ise %10'a düştüğü bildirilmiştir. Yine içeriğinde %77,19 oranında CIN bulunan *C. zeylanicum* uçucu yağının  $150 \mu\text{L}$ 'si L929 fibroblastlar ile 24 saat muamele edildiğinde hücre canlılığının %80'in üzerinde kaldığı tespit edilmiştir (Abbaszadegan ve ark., 2016).

Farklı bir çalışmada Ribeiro ve ark. (2018), *Streptococcus mutans* bakterisine karşı minimal bakterisidal değer olan  $1.728 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyondaki CIN'in sitotoksik aktivitesini L929 fibroblastlar üzerinde araştırmış ve hücre canlılığını %72 olarak tespit etmiştir. Li ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada, SW480, HCT116 ve LOVO olmak üzere üç farklı kolorektal kanser hücre hattına karşı CIN'in sitotoksik aktivitesini, 20, 40, 60 ve  $80 \mu\text{g/ml}$  konsantrasyon aralığında çalışmış ve  $\text{IC}_{50}$  değerini 24. saatte sırasıyla, 35, 69, 30,7 ve  $30,6 \mu\text{g/mL}$  olarak saptamıştır. Benzer bir çalışmada, Liu ve ark. (2020) tarafından meme kanseri [MDA-MB-231] hücresine karşı CIN'in 2,5-160  $\mu\text{g/mL}$  aralığındaki konsantrasyonları çalışılmış, 24. ve 48. saatte  $\text{IC}_{50}$  değerleri sırasıyla 16,9 ve  $12,23 \mu\text{g/mL}$  olarak tespit edilmiştir. İnsan glioblastom hücre hattı olan U87MG kullanılarak yapılan bir çalışmada ise CIN'in  $\text{IC}_{50}$  değeri  $11,6 \mu\text{g/mL}$  olarak rapor edilmiştir (Abbasi ve ark. 2020).

Sinnamaldehit, karvakrol ve sitral bileşenlerinin monoolein bazlı liposomal nanokapsül kombinasyonlarının antifungal etkinliği ve sitotoksikitesinin araştırıldığı bir çalışmada, kapsüllenmemiş CIN'in, RAW 264.7 fare makrofaj hücrelerinde 16, 32 ve  $64 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonlarda hücre canlılığını %20'nin altına düşürdüğü saptanmıştır. Aynı konsantrasyonlardaki CIN'in, 18, 36 ve  $72 \mu\text{g/mL}$  liposomal nanopartikül [NP] ile kombine edildiğinde, tüm kombinasyonlarda hücre canlılığının %50'nin üzerine çıktığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, bu sonuçlar ışığında monoolein bazlı liposomal kapsülasyon işleminin CIN'in toksisitesini önemli ölçüde azalttığını

bildirmiştir (Miranda-Cadena ve ark., 2021). Liposomal nanokapsülasyon yaklaşımının, sitotoksosite sorununa önemli bir katkı sunabileceğini gösteren bu bulgular, CIN'in antimalaryal aktivitesinin belirlenmesinde yapılacak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda dikkate alınabilir.

Garcia-Salinas ve ark. (2018), insan deri fibroblast, TPH-1 insan makrofaj [TIB-202] ve insan keratinosit olmak üzere üç farklı hücre hattına karşı CIN'in toksisitesini, 4-125 µg/mL konsantrasyon aralığında araştırmıştır. CIN'in 30 µg/ml konsantrasyonda hücre canlılığı değerlendirildiğinde hem makrofaj hem de keratinosit hücrelerinde %70'in altına indiğini, yaklaşık IC<sub>50</sub> değerlerinin ise fibroblast için 15 µg/mL, makrofaj ve keratinosit için ise 30 µg/ml olduğunu saptamıştır. Farklı bir çalışmada ise iyi derecede farklılaşmış HT-29 ve zayıf farklılaşmış LOVO insan kolon adenokarsinom hücrelerine karşı CIN'in IC<sub>50</sub> değeri sırasıyla, 9,12 ve 9,48 µg/mL olarak tespit edilmiştir (Yu ve ark., 2014).

Bu çalışmada, CIN'in %99'luk saf ve analitik formu kullanılarak, L929 fare fibroblastlarında IC<sub>50</sub> değeri 27,75 µg/mL olarak tespit edilmiş ve IC<sub>50</sub> değeri farklı hücre hatlarında 5-36 µg/mL arasında değişen diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Bu tez çalışmasında, antimalaryal etkinliği araştırılan ikinci etken madde kannabidioldür. Kenevir (*Cannabis sativa*) bitkisinin psikoaktif olmayan ancak ana bileşenlerinden olan CBD, bir alkil ikameli sikloheksen terpen halka sistemine bağlı, pentil ikameli bis-fenol aromatik gruptan oluşan küçük bir fitokanabinoid moleküldür. CBD, *C. sativa L.* bitkisinden özütlenen ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiş 100'den fazla kanabinoidten biridir (Elsohly & Slade, 2005). CBD ilk olarak 1940'ta Minnesota'da yabani bir kenevir bitkisinden izole edilmiş, ancak yapısı 1963'e kadar tam olarak aydınlatılamamıştır (Adams ve ark., 1940; Mechoulam & Shvo, 1963). CBD'nin dikkate değer bir polifarmakolojisi vardır ve çeşitli hastalık endikasyonları için kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır.

Kannabidiol, kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın azaltılması, HIV/AIDS'te iştahın uyarılması, kronik ağrı, multipl skleroz veya paraplejiye bağlı spastisite, depresyon, anksiyete bozukluğu, uyku bozukluğu, psikoz, glokom ve Tourette sendromunun tedavisi açısından araştırılmıştır (Whiting ve ark. 2015). CBD, anti-inflamatuar ve nöroprotektif özelliklere sahiptir (Burstein, 2015; Sánchez & García-Merino, 2012). CBD'nin saflaştırılmış yağ bazlı sıvı formülasyonu ABD'de ve Avrupa Birliği'nde [AB] Epidiolex, 2018'de Gıda ve İlaç Dairesi [FDA] ve 2019'da

Avrupa İlaç Ajansı [EMA] tarafından, Dravet Sendromu ve Lennox-Gastaut Sendromu olarak adlandırılan iki epilepsi bozukluğunun oral tedavisi için onaylanmıştır (Silvestro ve ark., 2019; Franco & Perucca, 2019; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>, Erişim Tarihi: 18 Ocak 2022).

CBD'nin farmakolojik özellikleri arasında antimikrobiyal aktivite de bulunmaktadır. van Klingerren ve Ten Ham (1976) tarafından bir çalışmada hem CBD hem de THC'nin Gram pozitif stafilkoklar ve streptokoklar için minimum inhibitör konsantrasyonlarının [MİK] 1–5 µg/mL aralığında etkili olduğu ancak Gram negatif bakterilere karşı MİK değerinin >100 µg/mL ile etkisiz olduğu rapor edilmiştir. Yakın tarihli yapılan benzer bir çalışmada ise Blaskovich ve ark. (2021) CBD'nin antibakteriyel etkinliğini, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerden oluşan geniş bir bakteri yelpazesine karşı araştırmıştır. CBD'nin Gram pozitif bakterilerde 0,5-4 µg/mL arasında değişen MİK değeri ile antibakteriyel etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Buna karşılık Gram negatif bakterilerde sadece *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* ve *Legionella pneumophila* suşlarına karşı 0,25-1 µg/mL arasında değişen MİK değeri ile güçlü antibakteriyel etkinlik gösterdiği ancak diğer Gram negatif bakterilerde >64 µg/mL MİK değeri ile etkisiz olduğu bulunmuştur.

Kannabidiolün antimikrobiyal ajan olarak kullanımında taşıdığı önem nedeniyle, farklı hücre hatlarında çok sayıda sitotoksisite çalışmasının yapıldığı gözlenmektedir. Cerratani ve ark. (2020), geleneksel bir fitokanabinoid olan CBD ile bunun sentetik bir türevi olan CB83'ün insan kolorektal karsinom HT-29 hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesini gösteren IC<sub>50</sub> değerlerini sırasıyla, 30 ve 1 µM olarak bildirmiştir. Bu sonuçlara göre sentetik CBD türevinin kanser hücrelerine karşı doğal CBD den daha toksik olduğu gösterilmiştir. Çeşitli kanser hücreleri üzerinde CBD'nin sitotoksisitesi ve etki mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, Russo ve ark. (2021), alveolar basal epitelyal karsinom [A549], kolon adenokarsinom [Caco-2], hepatoblastom [Hep-2], epitelyal meme adenokarsinom [MDA-MB-231] ve dermal fibroblastlara [TelCOFS02MA, CRL 4005™] karşı CBD'nin IC<sub>50</sub> değerini sırasıyla, 27,66, 35,24, 15,80, 25,84 ve 31,89 µM olarak saptamıştır. Benzer bir çalışmada, iki farklı insan pankreatik duktal adenokarsinom [PANC-1 ve MiaPaCa-2], normal insan pankreatik epitelyal [H6C7] ve fibroblastlara [NHF] karşı CBD'nin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla, 20,3, 18,6, 28,6 ve 30,6 µM olarak saptanmıştır (Luongo ve ark., 2020). Nalli ve ark. (2021) tarafından yapılan ve farklı hücre hatlarının kullanıldığı bir çalışmada, CBD'nin

sitotoksik aktivitesi, alveolar basal epitelyal karsinom [A549], prostat [PC-3], kolon [HCT116 ve SW-620], meme [MCF-7], lösemi [K562] ve pankreas [MiaPaCa-2] hücrelerine karşı çalışılmış ve IC<sub>50</sub> değerlerinin sırasıyla, 10,41, 5,68, 10,47, 18,30, 13,52, 20,03 ve 15,57 µM olduğu rapor edilmiştir.

Dihidroartemisinin [DHA] sıtma tedavisinde kullanılan önemli ve etkili bir antimalaryal ajandır. CBD ile DHA'nın tek tek, kombine ve konjuge halde sitotoksik aktivitesinin BV-2 mikroglia hücrelerine karşı araştırıldığı, Wang ve ark. (2021) tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, mikroglia hücrelerine karşı CBD ve DHA'nın IC<sub>50</sub> değerini sırasıyla, 8,0 ve 120,3 µM olarak tespit etmiştir. Bu iki etken maddenin kombine edildiğinde hücre canlılığını inhibe etmede sinerjik etki gösterdiği, sinerjik etki ile toksisitenin arttığı ancak CBD-DHA konjugatının anti-nöroinflamatuvar etkinliğinde azalma olmadan, IC<sub>50</sub> değerinin en az 200 µM olarak saptandığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, moleküler hibridizasyonun, kombinasyon terapisi için sıklıkla gözlemlenen ek toksisiteye yol açmadığını göstermektedir. Bu çalışma, konjuge ilaç-ilaç yaklaşımının, geleneksel kombinasyon stratejisine kıyasla tolere edilen maksimum konsantrasyonun/dozu artırarak terapötik indeksi iyileştirebileceğine dair iyi bir örnek sunmaktadır.

Son dönemlerde nanopartiküllerin [NP] biyolojik aktiviteleri ve farmakolojik özellikleri, çeşitli etken maddeler ile kompleks haline getirilerek yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Josiah ve ark. (2021), CBD kullanarak yeşil sentez yoluyla CBD-AgNP (gümüş) ve CBD-AuNP (altın) nanopartikül komplekslerini sentezlemiş ve bu komplekslerin toksisitesini keratinosit [Hacat] hücrelerine karşı değerlendirmiştir. CBD, CBD-AgNP ve CBD-AuNP için IC<sub>50</sub> değeri sırasıyla 1,83, >100 ve 23,99 µg/mL olarak bulunmuştur. Özellikle CBD-AgNP'nin toksisitesinin CBD ile kıyaslandığında oldukça düştüğü bildirilmiştir.

Kannabidiolün hücreler üzerindeki toksik etkisi pek çok mekanizma ile gösterilmiştir. CBD'nin mitokondri ile etkileşimi, hücrenin apoptoza yönelmesine neden olmaktadır. Olivas-Aguirre ve ark. (2020) tarafından bu mekanizmanın incelendiği bir çalışmada, CBD'nin akut lenfoblastik lösemi [ALL] hücrelerinin mitokondrieleri ile doğrudan etkileşim kurarak bu hücreleri öldürdüğü gösterilmiştir. Söz konusu çalışmada, CBD'nin IC<sub>50</sub> değeri Jurkat hücrelerine karşı [CloneE6-1] 12,1 µM olarak bulunmuş ve CBD'nin mitokondriyal Ca<sup>2+</sup>'un aşırı yüklenmesine neden olarak Jurkat hücrelerinin ölümünü indüklediği bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada ise Schutze ve ark. (2017) tarafından, CBD'nin THP-1 monositik hücrelerdeki

mitokondriyal işlevlere etkisi araştırılmış ve hücre canlılığını ifade eden IC<sub>50</sub> değeri 21,64 µM olarak saptanmıştır. Aynı zamanda, CBD'nin bu konsantrasyonda mitokondriyal işlevleri bozduğu ve hücreleri apoptoza yönelttiği bildirilmiştir.

Yine son dönemlerde, CBD'nin immün sistemin düzenlenmesinde görev alan hücreler üzerindeki etkisi ve bu hücrelerin yanıtlarını nasıl etkilediğine dair çalışmalar yapılmaktadır. Yeisley ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, CBD'nin lipopolisakkarit [LPS] ile uyarılan THP-1 makrofaj hücrelerindeki toksik etkisi total DNA miktarının ve LDH salınımının belirlenmesi ile değerlendirilmiştir. Bu amaçla, konsantrasyon aralığı 5-100 µM olarak ayarlanmış CBD, makrofajlar ile muamele edilmiş, 50 ve 100 µM da total DNA miktarı önemli ölçüde azalırken, bu konsantrasyonlarda LDH salınımının da önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. CBD'nin 5-25 µM konsantrasyonlarda sitotoksik olmadığı ancak 50-100 µM konsantrasyonlarda bu hücrelere karşı toksik olduğu bildirilmiştir. Muthumalage ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada ise, CBD içeren sıvıların epitel [BEAS-2B ve NHBE], makrofaj [U937] ve akciğer fibroblastlarına [HFL-1] karşı, immünotoksikolojik etki, oksidatif stres ve LPS kaynaklı inflamatuvar yanıtları nasıl düzenlediği araştırılmıştır. Ayrıca, CBD'nin anti-inflamatuvar etkilerini anlamak için monositler ve epitel hücreleri, CBD veya deksametazon ile kombine edilmiş LPS ile uyarılmıştır. Çalışma verilerine bakıldığında, CBD'nin BEAS-2B hücrelerinde önemli sitotoksositeye neden olmadığı, U937 hücrelerinde denenen tüm konsantrasyonlarda toksik olduğu, HFL-1 hücrelerinde ise sadece en yüksek konsantrasyon olan 42,4 µM da toksik, diğer konsantrasyonlarda ise hücre canlılığını etkilemediği bildirilmiştir. Araştırmacılar, CBD'nin kendi başına inflamatuvar yanıtları uyarabildiğini, makrofajlarda, akciğer epitel hücrelerinde ve fibroblastlarda LPS kaynaklı inflamatuvar tepkileri azalttığını bildirmiştir.

Bu çalışmada, CBD'nin L929 fare fibroblastlarına karşı IC<sub>50</sub> değeri 16,4 µM olarak saptanmış ve IC<sub>50</sub> değerleri farklı hücre hatlarında 1,0-31,89 µM arasında değişen diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Tarihsel olarak tetrasiklinler [TET] Gram negatif bakteri kaynaklı deri-yumuşak doku ve karın içi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır (Nelson & Levy, 2011). Bakteriyel direncin gelişmeye başlamasıyla tetrasiklinlerin kullanımı sınırlanmış olsa da omadasiklin ve eravasiklin gibi yeni geliştirilen TET-benzeri antibiyotikler, bu zorlukların üstesinden gelme konusunda umut vericidir (Bassetti ve ark., 2013). Eravasiklin (resmi olarak TP-434), aerobik ve anaerobik, Gram pozitif ve Gram

negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip TET sınıfına ait tamamen sentetik yeni bir florosiklidir. Tetrphase Pharmaceuticals, Inc. tarafından geliştirilen ERA'nın, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* [MRSA] suşları, vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* [VRE] ve *E. faecalis* gibi bakterilerinin yanı sıra geniş spektrumlu beta laktamaz [GSBL], AmpC ve/veya karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* gibi MDR bakterilerine de oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (Alosaimy ve ark., 2020).

Bu çalışmada, ERA'nın da sitotoksik aktivitesi, L929 fare fibroblastları üzerinde araştırılmış ve IC<sub>50</sub> değeri 48,82 µg/mL olarak saptanmıştır. Eravasiklin, farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri belirlenmiş yeni nesil bir tetrasiklidir. ERA'nın toksisitesinin hücre hatlarında araştırıldığı *in vitro* çalışmalara rastlanılmamıştır. Klinik olarak kullanımda olan ilaçların modifiye edilerek kısa sürede insan kullanımına sokulabilmesi, önemli stratejilerden birisidir.

Bu çalışmanın ikinci kısmında etken maddelerin antimalaryal etkinliği *in vivo* fare modelinde araştırılmıştır. Deney grupları oluşturulduktan sonra tüm gruplar *P. berghei* ile enfekte edilmiş ve 4 gün testine göre tedavi rejimi uygulanmıştır. Bu protokol antimalaryal etkinliği araştırılan maddelerin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemdir (Porter ve Peters, 1976). Etken maddeler, enfeksiyonu takiben 2, 24, 48 ve 72 saat sonra, toplamda dört doz olacak şekilde farelere uygulanmaktadır.

Bu çalışmada, CIN ve CQ 50 mg/kg, CBD ve ERA ise 20 mg/kg dozunda oral gavaj uygulaması ile farelere verilmiştir. Etken maddelerin antimalaryal etkinliği ve süpresyon oranları ise yayma preparatlarındaki parazitemi oranı hesaplanarak değerlendirilmiştir. Literatürde, CIN'in antimalaryal etkinliğinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çoğunlukla, CIN'in, anti-bakteriyel, anti-septik, anti-viral ve anti-fungal özellikleri çalışılmıştır (Cahyana ve ark., 2015). Senhaji ve ark. (2005), Cinnamonun farklı özütlerinin, bakteri, maya, *Leishmania* ve *Toxoplasma* gibi mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu bildirmiştir. Bu açıdan CIN'in diğer bir ökaryotik mikroorganizma olan *Plasmodium* parazitlerine karşı etkinlik göstermesinin olası olduğu düşünülmüştür. CIN'in *in vivo* antimalaryal etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamış ancak *in vitro* ve *in silico* yöntemler ile *Plasmodium*'da hedef alabileceği noktalar belirlenmeye çalışılmaktadır. Parvazi ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, cinnamon özütünün *Plasmodium falciparum*'a etkisi araştırılmış ve IC<sub>50</sub> değeri 1,25 mg/mL olarak bulunmuştur. Metabolomik analiz ile cinnamon özütünün alanine, aspartame, glutamat, pantothenate yolaklarına ve

coenzyme A ile lysine biosentez ve glutathione metabolizmasına etkili olduğu ve bu yolların önemli birer ilaç hedef bölgesi olabileceği bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada, Nkanwen ve ark. (2013) yine cinnamon özütünün *P. falciparum* enoil-ACP redüktaz (pfENR) enzimi üzerine etkisini *in vitro* olarak araştırmış ve söz konusu enzim üzerinde inhibe edici etkisinin olduğunu rapor etmiştir.

Günümüzde *in silico* yöntemlerin gelişmesi ile ilaç-hedef bölge-etkinlik ilişkileri bilgisayar modellemeleri ile araştırılmaktadır. Böylece çok sayıda etken maddenin antimalaryal etkinliği moleküler modellemeler ile kısa sürede taranabilmekte ve olası etkileşimler test edilebilmektedir. Arianie ve ark. (2021) yeni nesil izothionate bazlı CIN türevlerinin antimalaryal etkinliğini *in silico* analizler sonucunda, umut verici olarak bildirmiştir. Farklı bir çalışmada, ferriprotoporfirin biyo-mineralizasyon inhibisyon testi kullanılarak, cinnamon su özütlerinin farklı fraksiyonlarının beta-hemetin oluşumu üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Söz konusu özütlerde bulunan aktif maddelerin ferri-hem ile kompleks oluşturarak, beta-hemetin oluşumunu inhibe edebileceği bildirilmiştir. Çünkü, CQ gibi heme bağlayıcı güçlü antimalaryal etkili bileşikler, beta-hematın oluşumunu etkili bir şekilde engellemektedir. Bu tür ilaçların etki mekanizmasının bu şekilde olduğu düşünülmektedir. Cinnamon özütlerinin *in vitro* ve *in silico* ortamlarda antimalaryal etkili olabileceğine yönelik bulgular, CIN'in *in vivo* deney modelinde de antimalaryal etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada, yukarıda açıklanan veriler doğrultusunda geliştirilen hipotez bağlamında, *P. berghei* ile enfekte fare gruplarına 50 mg/kg dozda CIN verilmiştir. CIN grubunda 9. günde, parazitemi görülmezken, TAG grubunda parazitemi oranı ort. %33 ile en yüksek seviyeye ulaşmıştır. CIN grubunda parazitemi, 13. günde saptanmaya başlamış ve 17. günde ortalama %25,4 ile en yüksek seviyesine ulaşmıştır. CIN grubundaki farelerin yaşam süresi, TAG grubu ile kıyaslandığında 8 gün daha uzamıştır. Dört doz şeklinde verilen CIN'in 11. gün itibariyle vücuttan atılmaya başlaması ile parazit süpresyonunun ortadan kalktığı ve farelerdeki parazitemi oranının bu nedenle hızlı bir şekilde yükseldiği düşünülmektedir. Elde edilen veriler, fare modelinde, CIN'in *P. berghei* enfeksiyonunu baskıladığını göstermektedir.

Sıtma ile ilgili en önemli sorunlardan biri, ilaca dirençli *Plasmodium* suşları nedeni ile hastalığın tedavi edilmesinin zorlaşmasıdır. Bu sorun, bilim insanlarını alternatif tedavileri araştırmaya yönlendirmiştir. Bu alternatiflerden biri, yüzyıllardır sıtmaya karşı geleneksel bir çare olarak kullanılan kenevir bitkisidir. 21. yüzyılda kenevir (*C. sativa*), “yasa dışı eğlence” amaçlı kullanılan uyuşturucu bir madde olarak

algılanmaktadır. Bu bitkinin kötü şöhreti, binlerce yıldır pek çok hastalığın tedavisinde potansiyel olumlu etkilerini gölgede bırakmaktadır. *Canabis*'in, sıtma, kabızlık, ağrı ve dismenore tedavisinde kullanımı MÖ 2600'lü yıllara kadar dayanmaktadır (Mechoulam, 1986; Grinspoon & Bakalar, 1993).

*Cannabis sativa*'nın *in vivo* antimalaryal aktivitesine ilişkin gözlemler tam olarak net değildir. Josuha ve ark. (2019) tarafından *in silico* yöntemler kullanılarak *C. sativa*'nın majör bileşeni olan CBD'nin bir türevi bilgisayar modellemeleri ile tasarlanmış ve *P. falciparum* dihidrofolat redüktaz enzimi üzerindeki etkinliği yine bilgisayar ortamında test edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, CBD'nin modifiye türevinin etkili bir antimalaryal olabileceği ve deney modellerinde araştırılması gerektiği bildirilmiştir.

*Canabis sativa*'dan izole edilen bileşenlerin, *in vitro* olarak hafif ile orta derecede antimalaryal aktiviteye sahip olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Radwan ve ark., 2009; Ahmed ve ark., 2015). Sıtma-endemik bölgelerde yaşayanlar tarafından, esrarın sıtmaya karşı koruduğu iddia edilse de *C. sativa*'nın *in vivo* sıtma enfeksiyonlarını baskılama potansiyeli hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır (Frazzetto, 2003). *C. sativa*'da bulunan CBD'nin beyinde bulunan kendi reseptörlerine sıkıca bağlandığı bilinmektedir (Volkow ve ark., 2014; Crean ve ark., 2011). CBD'nin, nöroprotektif özelliği ile CM'ye karşı pozitif etkilerinin olabileceği varsayılabilir.

Serebral malaryanın patofizyolojisi, esas olarak Th1 mekanizmalarının aracılık ettiği güçlü immünolojik yanıt ve eritrosit sekestrasyonuna bağlı olarak beyindeki kan akışının mekanik olarak tıkanmasına neden olmaktadır (Clark & Rockett, 1994; Lacerda-Queiroz ve ark., 2010; Berendt ve ark., 1994). Bu süreçler, CM'den kurtulanlarda çeşitli beyin yapısı işlevlerini etkileyerek, uzun süreli bilişsel eksikliklere yol açabilmektedir (Crawley ve ark., 2001). Günümüzdeki antimalaryal ilaçların, sıtma ile ilgili semptomların tedavisindeki etkinliğine rağmen, CM vakalarında nörolojik hasarı önleme üzerindeki etkileri net değildir (Dao ve ark., 2007). Bu nedenle, antimalaryal ilaçlar ve nöroprotektif bileşiklerin kombinasyonu, CM hastalarında nörolojik defektlerin iyileştirilmesi bakımından olumlu bir yaklaşım sunabilir. Benzer bir hipotez kuran Campos ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, *P. berghei* ile enfekte edilen farelere CBD, 30 mg/kg dozunda olmak üzere enfeksiyonun 3. gününden 10. gününe kadar toplamda 8 defa IP olarak verilmiştir. Enfeksiyondan sonraki 5. günde, bu fareler artesunatin tek veya tekrarlanan dozları ile tedavi edilmiştir. Tüm gruplar, hastalığın farklı evrelerinde (hastalığın pik noktasında

veya parazitemi saptanamayan aşamalarda) hafıza bozukluğu (yeni nesne tanıma veya morris su labirenti testi) ve kaygı benzeri davranışlar (açık alan veya yükseltilmiş artı labirent testi) açısından değerlendirilmiştir. Deney gruplarının prefrontal korteks ve hipokampusunda Th1/Th2 sitokinleri, beyin kaynaklı nörotrofik faktör [BDNF] ve sinir büyüme faktörü [NGF] ölçülmüştür. Çalışma verileri incelendiğinde, *P. berghei* ile enfekte olmuş farelerin, hafıza eksiklikleri sergilediği ve enfeksiyonun 5. gününde veya paraziteminin sonlanmasından sonraki günlerde anksiyete benzeri davranışlarda artış olduğu gözlenmiş ve bu etkilerin CBD uygulaması ile önlediği bildirilmiştir. Araştırmacılar, CBD'nin CM modelinde nöroprotektif etkiler gösterdiğini ve bu hastalığı takiben nörolojik semptomları önlemek için adjuvan olarak kullanılabileceğini rapor etmiştir. *C. sativa* diyetinin antimalaryal etkinlik açısından fare modellerinde araştırıldığı bir çalışmada, Akinola ve ark. (2018), 30 adet fareyi CQ dirençli *P. berghei* suşu ile enfekte edilmiştir. Bu fareler, %40, 20, 10 ve 1 olmak üzere *C. sativa* içeren diyet formülasyonları ile çalışma boyunca beslediğinde, sağ kalım süresinin önemli ölçüde yükseldiği gözlenmiştir. Ancak, *C. sativa*'nın antiparaziter etkisi CQ ile karşılaştırıldığında etkili bulunmasa da CQ grubu ve %40 *C. sativa* ile beslenen fare grubundaki ortalama hayatta kalma süresinin benzer olması nedeniyle bu bitkinin *P. berghei*'nin patojenitesini azaltma potansiyeli olduğunu bildirilmiştir. *C. sativa*'nın majör bileşeni olan CBD'nin *in vivo* fare modelinde antimalaryal etkinliğinin gösterildiği herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışmada CBD'nin saf ve analitik formu *P. berghei* ile enfekte edilmiş farelere 4 gün testi doğrultusunda 20 mg/kg dozda oral yoldan verilmiştir. Enfeksiyondan sonraki 7. güne kadar CBD'nin paraziti baskılama oranı %100, farelerdeki parazitemi oranı ise %0 iken, TAG grubundaki parazitemi oranının en yüksek seviye ulaştığı 9. günde parazit süpresyonu ortalama %99,7, farelerdeki parazitemi oranı ise ortalama %33 olarak tespit edilmiştir. CBD grubundaki farelerin sağ kalım süreleri TAG grubu ile kıyaslandığında, farelerin yaşam sürelerinin 12 gün uzadığı gözlenmiştir. CBD grubunda 9. günde parazitemi %0,08 olarak tespit edilmeye başlanmış ve 21. günde ortalama %29,6 parazitemi ile en yüksek seviyeye çıkmıştır. CIN grubunda olduğu gibi CBD'nin vücuttan atılmasına bağlı olarak paraziteminin 11. günden itibaren hızla yükseldiği gözlenmekte, buna karşın TAG grubu ile kıyaslandığında CBD'nin enfeksiyonu iyi derecede baskıladığı görülmektedir. Bu verilere dayanılarak gelecekte, antimalaryal ilaçlar ve CBD kombinasyonlarının *in*

*vivo* modelde nörolojik bulgular açısından araştırılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde, *P. falciparum* kaynaklı sıtma tedavilerinin temeli, artemisinin bazı kombinasyon tedavilerine dayanmaktadır. Artemisinin ve türevleri hızlı etki göstererek aseksüel parazit yükünü azaltmasına karşın, yarılanma ömürünün kısa (artemisinin için 2-4 saat ve artesunat için <1 saat) olması nedeniyle, dolaşımda kalan parazitleri temizlemek ve artemisininine karşı direnç gelişmesini önlemek için daha uzun yarı ömürlü, yavaş etkili ikinci bir ilaç veya antibiyotik kombinasyonu tercih edilmektedir

([www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malariareport](http://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malariareport)- Erişim Tarihi: 10 Ocak 2022; Benakis ve ark., 1997).

Sıtma tedavisinde antibiyotiklerin kullanımı, CQ dirençli parazitlerin ortaya çıkması ile başlamıştır. Tetrasiklinler komplike olmayan sıtmayı tedavi etmek için kullanılan ve 1950'lere dayanan ilk antibiyotik grubudur (Imboden ve ark., 1950; Grande ve ark., 1956). Günümüzde sıtmanın endemik olduğu bölgelerde doksisisiklin ve sülfadoksin-primetamin kombinasyonunun kullanılması tercih edilmektedir. Klindamisin'in gebeliğin ilk trimesterinde olan kadınları tedavi etmek için kinin ile veya ABT uygulanamadığında, şiddetli sıtmanın takip tedavisinde artesunat veya kinin ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

(<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549127>, Erişim tarihi 15.02.2022; WHO, 2015).

*Streptomyces* tarafından doğal olarak üretilen tetrasiklinler ve makrolidler umut verici antimalaryal aktiviteye sahiptir (Gaillard ve ark., 2016b; Gaillard ve ark., 2015; Pessanha de Carvalho ve ark., 2021). Antimalaryal etkisi olan antibiyotikler izoprenoid öncüllerinin biyosentezinden sorumlu, endosimbiyotik bakterilerden türetilen plastid benzeri bir organel olan apikoplastı hedef almaktadır (Yeh & DeRisi, 2011). Tetrasiklinler gecikmiş tip ölüm etkisine bağlı olarak yavaş etki göstermektedir. Yeni nesil (tigesiklin) tetrasiklinlerin hızlı antimalaryal etki gösterdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Gaillard ve ark., 2015; Pessanha de Carvalho ve ark., 2021). Tigesiklin ve ERA, yakın dönemde kullanıma giren yeni nesil tetrasiklin grubu antibiyotiklerdir. Bakterilerdeki direnç sorununun üstesinden gelmek için geliştirilen bu antibiyotikler dirençli suşlara karşı güçlü antibakteriyel etkinlik sergilemiştir (Morrissey ve ark. 2020). Bu yeni nesil antibiyotiklerin etki mekanizmalarındaki hedef bölgelerin *Plasmodium* parazitlerinde bulunuyor olması, olası antimalaryal etkinliğin

araştırılması için gerekli hipotezi kurmamızı sağlamıştır. Tigesiklinin ve ERA'nın antimalaryal etkinliğini gösteren *in vitro* düzeyde yapılmış çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir.

Held ve ark. (2010) tarafından, yeni nesil bir tetrasiklin olan tigesiklinin antimalaryal aktivitesi, Histidine-Rich Protein 2 [HRP2] bazlı etken madde tarama yöntemi kullanılarak, kültüre adapte iki farklı standart suş ve 23 klinik *P. falciparum* izolatına karşı araştırılmıştır. Gecikmiş tip ölüm etkisi fenomeninin ilaç aktivitesi üzerindeki etkisini araştırmak için kültürler 3 ve 6 günlük inkübasyon ile değerlendirilmiştir. Tigesiklinin IC<sub>50</sub> değeri, *P. falciparum*'un 3D7 ve Dd2 kültür-adapte standart suşlarında 3. günde sırasıyla, 2,3 ve 2,8 µM iken 6. günde bu değerler 222,2 ve 173,1 nM olarak bulunmuştur. Klinik *P. falciparum* izolatlardaki IC<sub>50</sub> değerleri ise 6. günlük inkübasyondan sonra tigesiklin için ortalama 160,0 nM olarak saptanmıştır. Araştırmacılar bu çalışmada, tigesiklinin antimalaryal etkisinin hızlı olduğunu rapor etmiştir. Benzer bir çalışmada, Starzengruber ve ark. (2009) yine HRP2 bazlı tarama yöntemini kullanarak, 66 *P. falciparum* klinik izolatına karşı tigesiklinin antimalaryal etkinliğini araştırarak IC<sub>50</sub> değerini 699 nM olarak saptamıştır.

Sahu ve ark. (2014) tigesiklinin antimalaryal aktivitesini *in vitro* olarak *P. falciparum*'un CQ duyarlı D6 ve CQ dirençli W2 standart suşlarında, *in vivo* olarak ise *P. berghei* ile enfekte fare modelinde incelemiştir. *In vitro* çalışmada tigesiklinin, CQ dirençli standart suşuna karşı daha etkili olduğu, tigesiklin ile CQ kombine edildiğinde ise aynı suşa karşı CQ'nin antimalaryal etkisinin yedi kattan daha fazla arttığı bildirilmiştir. *In vivo* çalışmada ise, *P. berghei* ile enfekte edilmiş farelerde tigesiklinin, parazitemi gelişimini önemli ölçüde baskıladığı ve ortalama hayatta kalma süresini uzattığı bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında bizim çalışmamızda olduğu gibi, 4 gün süpresyon testini kullanmış ve tigesiklinin günde bir kez 3,7 mg/kg dozda IP uygulanması ile, parazitemiyi %77-91 oranında baskıladığını bildirmiştir. Aynı çalışmada tigesiklin, CQ'nin subküratif dozları ile birlikte uygulandığında *P. berghei* ile enfekte farelerde tam bir iyileşme sağladığı saptanmıştır.

Tigesiklinden daha sonra klinik kullanıma giren ERA'nın antimalaryal etkinliğine yönelik, *in vitro* kültür yöntemleri ile yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Koehne ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, ERA ve tigesiklinin *P. falciparum* 3D7 suşu ve 33 *P. falciparum* klinik izolatına karşı antimalaryal etkinliği

3 ve 6 günlük inkübasyon ile değerlendirilmiş, ayrıca ortama isopentenyl pyrophosphate eklenerek apikoplastın ERA için terapötik bir hedef olup olmadığı araştırılmıştır. Söz konusu çalışmada, ERA ve tigesiklinin IC<sub>50</sub> değeri, 3. gün sonunda sırasıyla, 1.996 ve 5.728 nM iken 6. gün sonunda ise 14 ve 38 nM olarak saptanmıştır. Ortama isopentenyl pyrophosphate eklenerek yapılan 6 günlük inkübasyon sonunda, ERA ve tigesiklinin etkinlikleri tersine dönmüş ve apikoplastın bu antibiyotikler için hedef bölge olduğu doğrulanmıştır. de Carvalho ve ark. (2022) tarafından yapılan güncel bir çalışmada, içinde ERA'nın da olduğu farklı tetrasiklin grubu antibiyotiklerin *in vitro* etkinlikleri *P. falciparum* 3D7 (CQ duyarlı) kültür-adapte standart suşuna karşı 3 ve 6 günlük inkübasyon ile araştırılmış ve IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 2.514 nM ve 5,1 nM olarak saptanmıştır.

Farmakokinetik çalışmalarda, faz I ve faz II aşamalarda ERA için uygulama yolu, intravenöz veya oral tedavi bakımından araştırılmıştır (Horn ve ark., 2011; Moore, 2018). Çift kör ve plasebo kontrollü ilk faz I denemesinde ERA'nın oral biyoyararlanımı ve plazma seviyeleri, 7 gün boyunca üç eşit gruba ayrılan 18 sağlıklı gönüllüde çeşitli doz rejimleri için incelenmiştir. ERA, 1x300 mg/gün, 1x 400 mg/gün ve 2x 100 mg/gün oral yoldan uygulanmış ve plazma örnekleri 7 günlük uygulama periyodu sırasında ve son dozdan 96 saat sonra toplanmıştır. Bu antibiyotiğe ait 400 mg/gün grubunda bulantı ve kusma nedeniyle farmakokinetik parametreler değerlendirilmemiştir. ERA'nın oral uygulaması sonucu plazmada tespit edilen ilaç konsantrasyonu düşük düzeyde bulunmuştur. Bu nedenle ERA için intravenöz uygulama tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, ERA için intravenöz dozun 1 mg/kg olarak her 12 saatte bir 14 gün boyunca uygulanması önerilmektedir (Alosaimy ve ark., 2020).

Bu çalışmada, kontrol ilacı olan CQ ve test edilen etken maddeler, CIN, CBD ve ERA, antimalaryal etkinliğin karşılaştırılabilmesi için oral yoldan uygulanmıştır. ERA'nın oral biyoyararlanımının zayıf olması nedeniyle, plazma konsantrasyonunu yükseltebilmek için uygulama dozu 20 mg/kg olarak verilmiştir

*In vivo* fare modelinin kullanıldığı bu çalışmada, yukarıda tartışılan *in vitro* çalışmaların aksine, ERA'nın antimalaryal etkinliğinin zayıf olduğu gözlemlendi. Enfeksiyonun 5. gününde parazite karşı ortalama süpresyon oranı ve ortalama parazitemi oranı sırasıyla, %67,3 ve %2,4 iken, 9. günde %43 ve %17,8 olarak saptanmıştır. TAG grubu ile kıyaslandığında farelerin yaşam sürelerinin 8 gün uzadığı gözlemlenmiştir. ERA grubunda 3. günden itibaren ortalama %1,8 oranında parazitemi

saptanmaya başlamış ve 19. günde bu oran %33,6 ile en yüksek seviyeye ulaşmıştır. ERA grubu farelerde paraziteminin ilk günden itibaren görülmesi ve yüksek oranlara çıkmasına rağmen yaşam süresinin uzaması dikkat çekici bulunmuştur. Bu nedenle, ERA parazitemi gelişimine engel olamasa da klinik seyri olumlu etkiliyor olabilir. Ayrıca ERA'nın antimalaryal etkinliğinin CIN ve CBD'ye göre zayıf olduğu görülmüştür. Ancak ERA için elde edilen sonucun ilacın intravenöz uygulaması ile farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. İleride planlanan çalışmalarda ERA için uygulama yolu ve dozu değiştirilerek *in vivo* ortamda antimalaryal aktivitenin araştırılması planlanmaktadır. Bu çalışmada denenen üç etken maddenin de *in vivo* fare modelinde parazit gelişimini baskıladığı ve yaşam süresini uzattığı tespit edilmiş ve söz konusu etken maddelerin yeni nesil antimalaryaller olarak daha kapsamlı çalışılması için yeterli veri sunulmaktadır.

Sonuç olarak, yeni molekül iskeletlerinin geliştirilmesi, mevcut moleküllerin yapısal modifikasyonu, parazit yaşam döngüsünün ve ilaç etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması, hibridize ilaç moleküllerinin sentezlenmesi, yeni kombinasyon tedavilerinin tasarımı ve bitki bazlı doğal aktif bileşenlerden yeni antimalaryal ilaçların geliştirilmesi, aktif biyomoleküllerin izolasyonu ve tanımlanması gibi yaklaşımlar, antimalaryal direncin büyük bir sorun olmaya devam ettiği günümüzde çok daha fazla önem kazanmaktadır.

## 8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. CIN'in sitotoksik aktivitesi L929 fare fibroblastlarına karşı çalışılmış ve IC<sub>50</sub> değeri 27,75 µg/mL, hücrelerin tamamını öldürdüğü LC değeri ise 1.250 µg/mL olarak tespit edilmiştir.
2. CIN, *P. berghei* ile enfeksiyonu takiben dört gün boyunca farelere oral yoldan verilmiş ve 11. güne kadar parazitemi gelişimini baskılamıştır.
3. CIN'in farelerin vücudundan atılmasına bağlı olarak parazitemi oranı 13. günde %5,8 ile saptanmaya başlamış ve 17. günde ortalama %25,4 ile en yüksek seviyeye ulaşmıştır.
4. CIN'in parazitemiyi baskılama oranı 5. ve 9. günlerde %100 olarak saptanmıştır.
5. CIN grubunda bulunan farelerin sağ kalım süreleri TAG grubuna kıyasla 8 gün uzamıştır.
6. CBD'nin sitotoksik aktivitesi L929 fare fibroblastlarına karşı çalışılmış ve IC<sub>50</sub> değeri 16,4 µM, hücrelerin tamamını öldürdüğü LC değeri ise 496,5 µM olarak tespit edilmiştir.
7. CBD, *P. berghei* ile enfeksiyonu takiben dört gün boyunca farelere oral yoldan verilmiş ve 9. güne kadar parazitemi gelişimini baskılamıştır.
8. CBD'nin farelerin vücudundan atılmasına bağlı olarak parazitemi oranı 11. günde ortalama %3,2 ile saptanmaya başlamış ve 21. günde ortalama %29,6 ile en yüksek seviyeye ulaşmıştır.
9. CBD'nin parazitemiyi baskılama oranı 5. ve 9. günlerde sırasıyla %100 ve %99,7 olarak saptanmıştır.
10. CBD grubunda bulunan farelerin sağ kalım süreleri TAG grubuna kıyasla 12 gün uzamıştır.
11. ERA'nın sitotoksik aktivitesi L929 fare fibroblastlarına karşı çalışılmış ve IC<sub>50</sub> değeri 48,82 µg/mL, hücrelerin tamamını öldürdüğü LC değeri ise >2.500 µg/mL olarak tespit edilmiştir.
12. ERA, *P. berghei* ile enfeksiyonu takiben dört gün boyunca farelere oral yoldan verilmiş ve 3. günden itibaren farelerde sürekli parazitemi saptanmıştır.
13. ERA'nın parazitemi oranı 3. günde ortalama %1,8 ile saptanmaya başlamış ve 19. günde ortalama %33,6 ile en yüksek seviyeye ulaşmıştır.

14. ERA'nın parazitemiyi baskılama oranı 5. ve 9. günlerde sırasıyla %67,3 ve %43,0 olarak saptanmıştır.
15. ERA grubunda bulunan farelerin sağ kalım süreleri TAG grubuna kıyasla 8 gün uzamıştır.
16. CIN, CBD ve ERA'nın *in vivo* fare modellerinde parazitemi gelişimini baskıladığı, antimalaryal etkinlik açısından CIN ve CBD'nin umut verici olduğu tespit edilmiştir.
17. ERA'nın antimalaryal aktivitesinin zayıf olması, ilacın oral yol ile düşük biyoyararlanım göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.
18. CIN, CBD ve ERA'nın mevcut antimalaryal ilaçlar ile antimalaryal sinerjik etkinliği araştırılabilir.
19. CIN ve CBD'nin liposomal formülasyon ya da nanokapsülasyon yöntemleri ile tekrar sentezlenip toksik etkileri azaltılarak, *in vivo* antimalaryal etkinlikleri araştırılabilir.
20. CIN ve CBD'nin nöroprotektif ve anti-nöroinflamatuvar özellikleri nedeniyle, oluşturulacak serebral sıtma modellerinde işlevleri ayrıntılı olarak araştırılabilir.
21. ERA'nın antimalaryal etkinliği, intravenöz uygulama ile fare modellerinde araştırılabilir.
22. ERA'nın *in vitro* ve *in vivo* modellerde etkinliği saptanırsa, bu ilacın sıtma ile enfekte gönüllülerde deneme çalışmaları başlatılabilir.

## 9. KAYNAKLAR

Abay, S. M., Lucantoni, L., Dahiya, N., Dori, G., Dembo, E. G., Esposito, F., Lupidi, G., Ogboi, S., Ouédraogo, R. K., Sinisi, A., Tagliatalata-Scafati, O., Yerbanga, R. S., Bramucci, M., Quassinti, L., Ouédraogo, J. B., Christophides, G., & Habluetzel, A. (2015). Plasmodium transmission blocking activities of Vernonia amygdalina extracts and isolated compounds. *Malaria Journal*, *14*, 288.

<https://doi.org/10.1186/s12936-015-0812-2>

Abbasi, A., Hajjalyani, M., Hosseinzadeh, L., Jalilian, F., Yaghmaei, P., Jamshidi Navid, S., & Motamed, H. (2020). Evaluation of the cytotoxic and apoptogenic effects of cinnamaldehyde on U87MG cells alone and in combination with doxorubicin. *Research in Pharmaceutical Sciences*, *15*(1), 26–35.

<https://doi.org/10.4103/1735-5362.278712>

Abbaszadegan, A., Dadolahi, S., Gholami, A., Moein, M. R., Hamedani, S., Ghasemi, Y., & Abbott, P. V. (2016). Antimicrobial and Cytotoxic Activity of Cinnamomum zeylanicum, Calcium Hydroxide, and Triple Antibiotic Paste as Root Canal Dressing Materials. *The Journal of Contemporary Dental practice*, *17*(2), 105–113. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1811>

Abushouk, A. I., Negida, A., Ahmed, H., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *85*, 635–645. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.074>

Adams, R., Hunt, M., Clark, J. H. (1940). Structure of cannabidiol, a product isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. *Journal of American Chemical Society*, *62*(1), 196–200. <https://doi.org/10.1021/ja01858a058>

Ahmed, S. A., Ross, S. A., Slade, D., Radwan, M. M., Khan, I. A., & ElSohly, M. A. (2015). Minor oxygenated cannabinoids from high potency Cannabis sativa L. *Phytochemistry*, *117*, 194–199. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.04.007>

Akinola, O., Ogbeche, E. O., Olumoh-Abdul, H. A., Alli-Oluwafuyi, A. O., Oyewole, A. L., Amin, A., AbdulMajeed, W. I., Olajide, O. J., Nafiu, A. B., Njan, A.

A., Olorundare, O. E., & Gbotosho, G. O. (2018). Oral Ingestion of *Cannabis sativa*: Risks, Benefits, and Effects on Malaria-Infected Hosts. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 219–227. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0043>

Aksu, L., (1943). Malarya, Tarihçe, Coğrafya, Türkiye’de Sıtma, Entomoloji, Bakteriyoloji, Biyoloji, Klinik, Patoloji, Tedavi. Mücadele ve Profilaksi, 189–190.

Aksu, M. C. (2018). Mersin ilinde 2012-2017 yılları arasındaki sıtma vakalarının değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(3), 1-9.

Alebie, G., Urga, B. & Worku, A. (2017). Systematic review on traditional medicinal plants used for the treatment of malaria in Ethiopia: trends and perspectives. *Malaria Journal*, 16(1). <https://doi:10.1186/s12936-017-1953-2>

Alexander, L. V., Zhang, X., Peterson, T. C., Caesar, J., Gleason, B., Klein Tank, A. M. G., ... Vazquez-Aguirre, J. L. (2006). Global observed changes in daily climate extremes of temperature and precipitation. *Journal of Geophysical Research*, 111(D5). <https://doi:10.1029/2005jd006290>

Alferink, J., Specht, S., Arends, H., Schumak, B., Schmidt, K., Ruland, C., Lundt, R., Kemter, A., Dlugos, A., Kuepper, J. M., Poppensieker, K., Findeiss, M., Albayram, Ö., Otte, D. M., Marazzi, J., Gertsch, J., Förster, I., Maier, W., Scheu, S., Hoerauf, A., ... Zimmer, A. (2016). Cannabinoid Receptor 2 Modulates Susceptibility to Experimental Cerebral Malaria through a CCL17-dependent Mechanism. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(37), 19517–19531. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.746594>

Alosaimy, S., Abdul-Mutakabbir, J. C., Kebriaei, R., Jorgensen, S. C. J., Rybak, M. J. (2020), Evaluation of Eravacycline: A Novel Fluorocycline. *Pharmacotherapy*, 40(3), 221-238. <https://doi.org/10.1002/phar.2366>

Amaratunga, C., Lim, P., Suon, S., Sreng, S., Mao, S., Sopha, C., Sam, B., Dek, D., Try, V., Amato, R., Blessborn, D., Song, L., Tullo, G. S., Fay, M. P., Anderson, J. M., Tarning, J., & Fairhurst, R. M. (2016). Dihydroartemisinin–piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study.

*The Lancet Infectious Diseases*, 16(3), 357–365. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00487-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00487-9)

Anand, P., Murali, K. Y., Tandon, V., Murthy, P. S., & Chandra, R. (2010). Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 186(1), 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.03.044>

Andrei, S., Droc, G., & Stefan, G. (2019). FDA approved antibacterial drugs: 2018-2019. *Discoveries (Craiova, Romania)*, 7(4), e102. <https://doi.org/10.15190/d.2019.15>

Angrisano, F., Sala, K. A., Da, D. F., Liu, Y., Pei, J., Grishin, N. V., Snell, W. J., & Blagborough, A. M. (2017). Targeting the Conserved Fusion Loop of HAP2 Inhibits the Transmission of *Plasmodium berghei* and *falciparum*. *Cell Reports*, 21(10), 2868–2878. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.024>

Angus, B. J., Chotivanich, K., Udomsangpetch, R., & White, N. J. (1997). In vivo removal of malaria parasites from red blood cells without their destruction in acute *falciparum* malaria. *Blood*, 90(5), 2037–2040. <https://doi:10.1182/blood.v90.5.2037>

Ansari, H. R., Templeton, T. J., Subudhi, A. K., Ramaprasad, A., Tang, J., Lu, F., Naeem, R., Hashish, Y., Oguike, M. C., Benavente, E. D., Clark, T. G., Sutherland, C. J., Barnwell, J. W., Culleton, R., Cao, J., & Pain, A. (2016). Genome-scale comparison of expanded gene families in *Plasmodium ovale wallikeri* and *Plasmodium ovale curtisi* with *Plasmodium malariae* and with other *Plasmodium* species. *International Journal for Parasitology*, 46(11), 685–696. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2016.05.009>

Antinori, S., Galimberti, L., Milazzo, L., & Corbellino, M. (2013). *Plasmodium knowlesi*: the emerging zoonotic malaria parasite. *Acta Tropica*, 125(2), 191–201. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.10.008>

Arévalo-Herrera, M., Vásquez-Jiménez, J. M., Lopez-Perez, M., Vallejo, A. F., Amado-Garavito, A. B., Céspedes, N., Castellanos, A., Molina, K., Trejos, J., Oñate,

J., Epstein, J. E., Richie, T. L., & Herrera, S. (2016). Protective Efficacy of Plasmodium vivax Radiation-Attenuated Sporozoites in Colombian Volunteers: A Randomized Controlled Trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(10), e0005070. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005070>

Arianie, I., Widodo, Iftitah, E. D., Warsito. (2021). Natural isothiocyanate anti-malaria: Molecular docking, physicochemical, adme, toxicity and synthetic accessibility study of eugenol and cinnamaldehyde. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(6), 82–88. <https://doi.org/10.22159/ijap.2021v13i6.42292>

Ashakirin, S. N., Tripathy, M., Patil, U. K., Majeed, A. B. A. (2017). Chemistry and bioactivity of cinnamaldehyde: a natural molecule of medicinal importance. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(6), 2333–2340. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8\(6\).2333-40](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(6).2333-40)

Ashley, E. A., Dhorda, M., Fairhurst, R. M., Amaratunga, C., Lim, P., Suon, S., Sreng, S., Anderson, J. M., Mao, S., Sam, B., Sopha, C., Chuor, C. M., Nguon, C., Sovannaroeth, S., Pukrittayakamee, S., Jittamala, P., Chotivanich, K., Chutasmit, K., Suchatsoonthorn, C., Runchaoen, R., ... Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (TRAC) (2014). Spread of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. *The New England Journal of Medicine*, 371(5), 411–423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314981>

Aung, N. M., Nyein, P. P., Kyi, M. M., & Hanson, J. (2021). Bacterial Coinfection in Adults With Severe Malaria. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(3), 535–536. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa732>

Azikiwe, C. C., Ifezulike, C. C., Siminialayi, I. M., Amazu, L. U., Enye, J. C., & Nwakwunite, O. E. (2012). A comparative laboratory diagnosis of malaria: microscopy versus rapid diagnostic test kits. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(4), 307–310. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60029-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60029-X)

Baird, J. K. (2005). Effectiveness of antimalarial drugs. *The New England Journal of Medicine*, 352(15), 1565–1577. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043207>

Baird J. K. (2009). Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(3), 508–534. <https://doi.org/10.1128/CMR.00008-09>

Barber, M. A., Rice, J. B., & Brown, J. Y. (1932). Malaria studies on the Firestone rubber plantation in Liberia, West Africa. *American Journal of Hygiene*, 15(3). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117835>

Bassetti, M., Merelli, M., Temperoni, C., & Astilean, A. (2013). New antibiotics for bad bugs: where are we?. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 12, 22. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-12-22>

Basu, S., & Sahi, P. K. (2017). Malaria: an update. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84(7), 521-528. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2332-2>

Başaran, S., Şimşek-Yavuz, S., Çağatay, A., Öncül, O., Özsüt, H., Eraksoy, H. (2017). Imported malaria caused by *Plasmodium falciparum*: a global problem. *Klinik Dergisi*, 30(3), 120-5. <https://doi.org/10.5152/kd.2017.30>

Bayoh, M. N., & Lindsay, S. W. (2003). Effect of temperature on the development of the aquatic stages of *Anopheles gambiae sensu stricto* (Diptera: Culicidae). *Bulletin of Entomological Research*, 93(5), 375–381. <https://doi.org/10.1079/ber2003259>

Beck-Johnson, L. M., Nelson, W. A., Paaijmans, K. P., Read, A. F., Thomas, M. B., & Bjørnstad, O. N. (2013). The effect of temperature on *Anopheles* mosquito population dynamics and the potential for malaria transmission. *PloS One*, 8(11), e79276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079276>

Bell, D., Peeling, R. W., & WHO-Regional Office for the Western Pacific/TDR (2006a). Evaluation of rapid diagnostic tests: malaria. *Nature Reviews Microbiology*, 4(9 Suppl), S34–S38. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1524>

Bell, D., Wongsrichanalai, C., & Barnwell, J. W. (2006b). Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved?. *Nature Reviews Microbiology*, 4(9 Suppl), S7–S20. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1525>

Benakis, A., Paris, M., Loutan, L., Plessas, C. T., & Plessas, S. T. (1997). Pharmacokinetics of artemisinin and artesunate after oral administration in healthy volunteers. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 56(1), 17–23. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1997.56.17>

Benali, A., Nunes, J. P., Freitas, F. B., Sousa, C. A., Novo, M. T., Lourenço, P. M., Lima, J. C., Seixas, J., and Almeida, A. P. G. (2014). Satellite-derived estimation of environmental suitability for malaria vector development in Portugal. *Remote Sensing of Environment*, 145, 116–130. <https://doi.org/10.1016/j.rse.2014.01.014>

Bennett, J. W., Yadava, A., Tosh, D., Sattabongkot, J., Komisar, J., Ware, L. A., McCarthy, W. F., Cowden, J. J., Regules, J., Spring, M. D., Paolino, K., Hartzell, J. D., Cummings, J. F., Richie, T. L., Lumsden, J., Kamau, E., Murphy, J., Lee, C., Parekh, F., Birkett, A., ... Ockenhouse, C. F. (2016). Phase 1/2a Trial of Plasmodium vivax Malaria Vaccine Candidate VMP001/AS01B in Malaria-Naive Adults: Safety, Immunogenicity, and Efficacy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(2), e0004423. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004423>

Berendt, A. R., Ferguson, D. J. P., Gardner, J., Turner, G., Rowe, A., McCormick, C., Roberts, D., Craig, A., Pinches, R., Elford, B. C., & Newbold, C. I. (1994). Molecular mechanisms of sequestration in malaria. *Parasitology*, 108(S1), S19–S28. <https://doi.org/10.1017/s0031182000075685>

Beşli, Y., Bengür, F. B., Akyar, I., Kurt, Ö. (2019). Bir merkez laboratuvarında onbeş yıllık sürede İstanbul bölgesinde saptanan sıtma olgularının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 43(2), 65-9. <https://doi:10.4274/tpd.galenos.2018.5939>

Bhatt, S., Weiss, D. J., Cameron, E., Bisanzio, D., Mappin, B., Dalrymple, U., Battle, K., Moyes, C. L., Henry, A., Eckhoff, P. A., Wenger, E. A., Briët, O., Penny, M. A., Smith, T. A., Bennett, A., Yukich, J., Eisele, T. P., Griffin, J. T., Fergus, C. A., Lynch, M., ... Gething, P. W. (2015). The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between 2000 and 2015. *Nature*, 526(7572), 207–211. <https://doi.org/10.1038/nature15535>

Bisoffi, Z., Gobbi, F., Buonfrate, D., & Van den Ende, J. (2012). Diagnosis of Malaria Infection with or without Disease. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 4(1), e2012036. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.036>

Bisoffi, Z., Sirima, S. B., Menten, J., Pattaro, C., Angheben, A., Gobbi, F., Tinto, H., Lodesani, C., Neya, B., Gobbo, M., & Van den Ende, J. (2010). Accuracy of a rapid diagnostic test on the diagnosis of malaria infection and of malaria-attributable fever during low and high transmission season in Burkina Faso. *Malaria Journal*, 9, 192. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-192>

Blasco, B., Leroy, D., & Fidock, D. A. (2017). Antimalarial drug resistance: linking Plasmodium falciparum parasite biology to the clinic. *Nature Medicine*, 23(8), 917-928. <https://doi:10.1038/nm.4381>

Blaskovich, M., Kavanagh, A. M., Elliott, A. G., Zhang, B., Ramu, S., Amado, M., Lowe, G. J., Hinton, A. O., Pham, D., Zuegg, J., Beare, N., Quach, D., Sharp, M. D., Pogliano, J., Rogers, A. P., Lyras, D., Tan, L., West, N. P., Crawford, D. W., Peterson, M. L., ... Thurn, M. (2021). The antimicrobial potential of cannabidiol. *Communications biology*, 4(1), 7. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01530-y>

Bloiland, Peter B. & World Health Organization. (2001). Anti-Infective Drug Resistance Surveillance and Containment Team. Drug resistance in malaria / Peter, B. Bloiland. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66847>

Bosman, A., & Mendis, K. N. (2007). A major transition in malaria treatment: the adoption and deployment of artemisinin-based combination therapies. *Defining and Defeating the Intolerable Burden of Malaria III: Progress and Perspectives: Supplement to Volume 77 (6) of American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.

Bouma, M. J., & Dye, C. (1997). Cycles of malaria associated with El Niño in Venezuela. *JAMA*, 278(21), 1772–1774. <https://doi:10.1001/jama.1997.03550210070041>

Boundenga, L., Makanga, B., Ollomo, B., Gilabert, A., Rougeron, V., Mve-Ondo, B., Arnathau, C., Durand, P., Moukodoum, N. D., Okouga, A. P., Delicat-Loembet,

L., Yacka-Mouele, L., Rahola, N., Leroy, E., Ba, C. T., Renaud, F., Prugnolle, F., & Paupy, C. (2016). Haemosporidian Parasites of Antelopes and Other Vertebrates from Gabon, Central Africa. *PloS One*, *11*(2), e0148958.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148958>

Bozkurt, İ., Yılmaz, H., Bilek, H., Sümbül, M. (2015). An unusual presentation of *Falciparum* Malaria as a cause of anemia. *FLORA*, *20*(3), 162-165.

Breman J. G. (2009). Eradicating malaria. *Science progress*, *92*(1), 1–38.  
<https://doi.org/10.3184/003685009X440290>

Breman, J. G. (15 Ocak 2022). Malaria epidemiology Prevention and control. *UpToDate*.  
<https://www.uptodate.com/contents/malaria-epidemiology-prevention-and-control>.

Bruce-Chwatt, L. J. (1965). Paleogenesis and paleo-epidemiology of primate malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, *32*(2), 363–87.

Bruce-Chawatt, L. J. (1985). *Essential Malariology* (pp 193), Wiley Medical.

Buchholz, H. G., Uebbing, K., Maus, S., Pektor, S., Afahaene, N., Weyer-Elberich, V., Lutz, B., Schreckenberger, M., & Miederer, I. (2017). Whole-body biodistribution of the cannabinoid type 1 receptor ligand [<sup>18</sup>F]MK-9470 in the rat. *Nuclear Medicine and Biology*, *52*, 63–69.  
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.06.003>

Buckley, N. E., McCoy, K. L., Mezey, E., Bonner, T., Zimmer, A., Felder, C. C., Glass, M., & Zimmer, A. (2000). Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB(2) receptor. *European Journal of Pharmacology*, *396*(2-3), 141–149. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00211-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00211-9)

Buffet, P. A., Safeukui, I., Deplaine, G., Brousse, V., Prendki, V., Thellier, M., Turner, G. D., & Mercereau-Puijalon, O. (2011). The pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria in humans: insights from splenic physiology. *Blood*, *117*(2), 381–392. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-202911>

Burstein S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(7), 1377–1385.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>

Bushell, E., Gomes, A. R., Sanderson, T., Anar, B., Girling, G., Herd, C., Metcalf, T., Modrzynska, K., Schwach, F., Martin, R. E., Mather, M. W., McFadden, G. I., Parts, L., Rutledge, G. G., Vaidya, A. B., Wengelnik, K., Rayner, J. C., & Billker, O. (2017). Functional Profiling of a Plasmodium Genome Reveals an Abundance of Essential Genes. *Cell*, 170(2), 260–272.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.030>

Cabral, G. A. (2001). Marijuana and cannabinoids. Effects on infections, immunity, and AIDS. *Journal of Cannabis Therapeutics*, 1(3-4), 61–85.

[https://doi.org/10.1300/J175v01n03\\_06](https://doi.org/10.1300/J175v01n03_06)

Cahyana, A. H., Wibowo, W., Pratama, A., Ardiansah, B. (2015). Synthesis, characterization and anti-oxidative properties of propolis-like compound prepared from prenylation of Indonesia's cinnamon (*Cinnamomum Burmannii*) essential oil using  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/NaOH/Na. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(1), 715–719.

Calis, J. C., Phiri, K. S., Faragher, E. B., Brabin, B. J., Bates, I., Cuevas, L. E., de Haan, R. J., Phiri, A. I., Malange, P., Khoka, M., Hulshof, P. J., van Lieshout, L., Beld, M. G., Teo, Y. Y., Rockett, K. A., Richardson, A., Kwiatkowski, D. P., Molyneux, M. E., & van Hensbroek, M. B. (2008). Severe anemia in Malawian children. *The New England Journal of Medicine*, 358(9), 888–899.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa072727>

Campos, A. C., Brant, F., Miranda, A. S., Machado, F. S., & Teixeira, A. L. (2015). Cannabidiol increases survival and promotes rescue of cognitive function in a murine model of cerebral malaria. *Neuroscience*, 289, 166–180.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.051>

Capettini, L. S., Savergnini, S. Q., da Silva, R. F., Stergiopulos, N., Santos, R. A., Mach, F., & Montecucco, F. (2012). Update on the role of cannabinoid receptors after ischemic stroke. *Mediators of Inflammation*, 2012, 824093.

<https://doi.org/10.1155/2012/824093>

Carter, R., & Mendis, K. N. (2002). Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clinical Microbiology Reviews*, *15*(4), 564–594.

<https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.564-594.2002>

Casanova J. L. (2015). Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(51), E7118–E7127. <https://doi.org/10.1073/pnas.1521644112>

Centers for Disease Control and Prevention. (12 Aralık 2021). CDC. Health information for international travel. 2008. (Chapter 4: Malaria)

[www.ncdc.gov/travel/yellowBookCh4Malaria.aspx](http://www.ncdc.gov/travel/yellowBookCh4Malaria.aspx).

Cerretani, D., Collodel, G., Brizzi, A., Fiaschi, A. I., Menchiari, A., Moretti, E., Moltoni, L., & Micheli, L. (2020). Cytotoxic Effects of Cannabinoids on Human HT-29 Colorectal Adenocarcinoma Cells: Different Mechanisms of THC, CBD, and CB83. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(15), 5533.

<https://doi.org/10.3390/ijms21155533>

Chandramohan, D., Jaffar, S., & Greenwood, B. (2002). Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, *7*(1), 45–52. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2002.00827.x>

Chang, S. T., & Cheng, S. S. (2002). Antitermitic activity of leaf essential oils and components from *Cinnamomum osmophleum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *50*(6), 1389–1392. <https://doi.org/10.1021/jf010944n>

Chen, B. J., Fu, C. S., Li, G. H., Wang, X. N., Lou, H. X., Ren, D. M., & Shen, T. (2017). Cinnamaldehyde Analogues as Potential Therapeutic Agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, *17*(1), 33–43.

<https://doi.org/10.2174/1389557516666160121120744>

Chen, L. H., Wilson, M. E., & Schlagenhauf, P. (2007). Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA*, *297*(20), 2251–2263. <https://doi.org/10.1001/jama.297.20.2251>

Chen, L., Lopaticki, S., Riglar, D. T., Dekiwadia, C., Uboldi, A. D., Tham, W. H., O'Neill, M. T., Richard, D., Baum, J., Ralph, S. A., & Cowman, A. F. (2011). An EGF-like Protein Forms a Complex with PfRh5 and Is Required for Invasion of Human Erythrocytes by *Plasmodium falciparum*. *PLoS Pathogens*, 7(9), e1002199. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002199>

Chen, L., Xu, Y., Wong, W., Thompson, J. K., Healer, J., Goddard-Borger, E. D., Lawrence, M. C., & Cowman, A. F. (2017). Structural basis for inhibition of erythrocyte invasion by antibodies to *Plasmodium falciparum* protein CyRPA. *eLife*, 6, e21347. <https://doi.org/10.7554/eLife.21347>

Cheng, S. S., Liu, J. Y., Tsai, K. H., Chen, W. J., & Chang, S. T. (2004). Chemical composition and mosquito larvicidal activity of essential oils from leaves of different *Cinnamomum osmophloeum* provenances. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(14), 4395–4400. <https://doi.org/10.1021/jf0497152>

Chinsembu K. C. (2015). Plants as antimalarial agents in Sub-Saharan Africa. *Acta Tropica*, 152, 32–48. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.08.009>

Chiodini, P., Hill, D., Lalloo, D., Walker, E., Whitty, C., Bannister, B. (20 Aralık 2021). Guidelines for malaria Prevention in travellers from the United Kingdom. London: Health Protection Agency, 2007. [www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/malaria/guidelines.html](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/malaria/guidelines.html)

Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 65(2), 232–260. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>

Chotivanich, K., Udomsangpetch, R., Dondorp, A., Williams, T., Angus, B., Simpson J. A., Pukrittayakamee, S., Looareesuwan, S. Newbold, C. I., White, N. J. (2000). The mechanisms of parasite clearance after antimalarial treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, 182(2), 629–33. <https://doi.org/10.1086/315718>

Chou, M., Kim, S., Khim, N., Chy, S., Sum, S., Dourng, D., Canier, L., Nguon, C., & Ménard, D. (2012). Performance of “VIKIA Malaria Ag Pf/Pan” (IMACCESS®), a new malaria rapid diagnostic test for detection of symptomatic malaria infections. *Malaria Journal*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-295>

Chuchawankul, S., Shima, M., Buckley, N. E., Hartmann, C. B., & McCoy, K. L. (2004). Role of cannabinoid receptors in inhibiting macrophage costimulatory activity. *International Immunopharmacology*, *4*(2), 265–278. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2003.12.011>

Church, J. & Maitland, K. (2014). Invasive bacterial co-infection in African children with *Plasmodium falciparum* malaria: a systematic review. *BMC Medicine*, *12*(1), 31. <https://doi:10.1186/1741-7015-12-31>

Clark, I. A. & Rockett, K. A. (1994) Sequestration, cytokines, and malaria pathology. *International Journal of Parasitology*, *24*, 165-166.

Clark, R. B., Hunt, D. K., He, M., Achorn, C., Chen, C. L., Deng, Y., Fyfe, C., Grossman, T. H., Hogan, P. C., O'Brien, W. J., Plamondon, L., Rönn, M., Sutcliffe, J. A., Zhu, Z., & Xiao, X. Y. (2012). Fluorocyclines. 2. Optimization of the C-9 side-chain for antibacterial activity and oral efficacy. *Journal of Medicinal Chemistry*, *55*(2), 606–622. <https://doi.org/10.1021/jm201467r>

Clyde, D. F. (1954). Observations on Monthly Pyrimethamine (" Daraprim") Prophylaxis in an East African Village. *East African Medical Journal*, *31*(2), 41-6.

Clyde, D. F., & Shute, G. T. (1957). Resistance of *Plasmodium falciparum* in Tanganyika to pyrimethamine administered at weekly intervals. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *51*(6), 505-513. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(57\)90039-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(57)90039-1)

Collins, K. A., Snaith, R., Cottingham, M. G., Gilbert, S. C., & Hill, A. V. (2017). Enhancing protective immunity to malaria with a highly immunogenic virus-like particle vaccine. *Scientific Reports*, *7*(1), 1-15. <https://doi:10.1038/srep46621>

Collins, W. E., & Jeffery, G. M. (2005). Plasmodium ovale: parasite and disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(3), 570–581.

<https://doi.org/10.1128/CMR.18.3.570-581.2005>

Conrad, M. D., & Rosenthal, P. J. (2019). Antimalarial drug resistance in Africa: the calm before the storm?. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(10), e338-e351.

Correa, F., Mestre, L., Docagne, F., & Guaza, C. (2005). Activation of cannabinoid CB2 receptor negatively regulates IL-12p40 production in murine macrophages: role of IL-10 and ERK1/2 kinase signaling. *British Journal of Pharmacology*, 145(4), 441–448. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706215>

Cox F. E. (2002). History of human parasitology. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(4), 595–612. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.595-612.2002>

Cox, F. E. (2010). History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & Vectors*, 3(1), 5. <https://doi:10.1186/1756-3305-3-5>.

Craig, M. H., Bredenkamp, B. L., Williams, C. H., Rossouw, E. J., Kelly, V. J., Kleinschmidt, I., Martineau, A., & Henry, G. F. (2002). Field and laboratory comparative evaluation of ten rapid malaria diagnostic tests. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96(3), 258–265.

[https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(02\)90092-1](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(02)90092-1)

Craig, M. H., Snow, R. W., & le Sueur, D. (1999). A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Parasitology Today (Personal ed.)*, 15(3), 105–111. [https://doi.org/10.1016/s0169-4758\(99\)01396-4](https://doi.org/10.1016/s0169-4758(99)01396-4)

Crawley, J., Chu, C., Mtove, G., & Nosten, F. (2010). Malaria in children. *Lancet (London, England)*, 375(9724), 1468–1481.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60447-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60447-3)

Crawley, J., Smith, S., Muthinji, P., Marsh, K., & Kirkham, F. (2001). Electroencephalographic and clinical features of cerebral malaria. *Archives of Disease in Childhood*, 84(3), 247–253. <https://doi.org/10.1136/adc.84.3.247>

Crean, R. D., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *Journal of Addiction Medicine, 5*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31820c23fa>

Crippa, J. A., Guimarães, F. S., Campos, A. C., & Zuardi, A. W. (2018). Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Frontiers in Immunology, 9*, 2009. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>

Crosnier, C., Bustamante, L. Y., Bartholdson, S. J., Bei, A. K., Theron, M., Uchikawa, M., Mboup, S., Ndir, O., Kwiatkowski, D. P., Duraisingh, M. T., Rayner, J. C., & Wright, G. J. (2011). Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature, 480*(7378), 534–537. <https://doi.org/10.1038/nature10606>

D'Acremont, V., Lengeler, C., Mshinda, H., Mtasiwa, D., Tanner, M., & Genton, B. (2009). Time to move from presumptive malaria treatment to laboratory-confirmed diagnosis and treatment in African children with fever. *PLoS Medicine, 6*(1), e252. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050252>

Dahl, E. L., & Rosenthal, P. J. (2007). Multiple antibiotics exert delayed effects against the *Plasmodium falciparum* apicoplast. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 51*(10), 3485–3490. <https://doi.org/10.1128/AAC.00527-07>

Dao, N. V., Cuong, B. T., Ngoa, N. D., Thuy, I., The, N. D., Duy, D. N., Dai, B., Thanh, N. X., Chavchich, M., Rieckmann, K. H., & Edstein, M. D. (2007). Vivax malaria: preliminary observations following a shorter course of treatment with artesunate plus primaquine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 101*(6), 534–539. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.01.003>

Das, S., Saha, B., Hati, A. K., & Roy, S. (2018). Evidence of Artemisinin-Resistant *Plasmodium falciparum* Malaria in Eastern India. *The New England Journal of Medicine, 379*(20), 1962–1964. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1713777>

Davies, C., & Bhattacharyya, S. (2019). Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *9*, 2045125319881916. <https://doi.org/10.1177/2045125319881916>

de Carvalho, L. P., Groeger-Otero, S., Kreidenweiss, A., Kremsner, P. G., Mordmüller, B., & Held, J. (2022). Boromycin has Rapid-Onset Antibiotic Activity Against Asexual and Sexual Blood Stages of *Plasmodium falciparum*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 802294. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.802294>

Delves, M. J., Miguel-Blanco, C., Matthews, H., Molina, I., Ruecker, A., Yahiya, S., Straschil, U., Abraham, M., León, M. L., Fischer, O. J., Rueda-Zubiaurre, A., Brandt, J. R., Cortés, Á., Barnard, A., Fuchter, M. J., Calderón, F., Winzeler, E. A., Sinden, R. E., Herreros, E., Gamo, F. J., ... Baum, J. (2018). A high throughput screen for next-generation leads targeting malaria parasite transmission. *Nature Communications*, *9*(1), 3805. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05777-2>

Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme. (14 Ocaik 2022). Guidelines for Diagnosis and Treatment of Malaria in India 2014. <http://www.mrcindia.org/Diagnosis%20of%20Malaria%20pdf/Guidelines%202014.pdf>.

Djimdé, A., Doumbo, O. K., Steketee, R. W., & Plowe, C. V. (2001). Application of a molecular marker for surveillance of chloroquine-resistant falciparum malaria. *The Lancet*, *358*(9285), 890-891. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06040-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06040-8)

Domadia, P., Swarup, S., Bhunia, A., Sivaraman, J., & Dasgupta, D. (2007). Inhibition of bacterial cell division protein FtsZ by cinnamaldehyde. *Biochemical Pharmacology*, *74*(6), 831–840. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.06.029>

Donat, M. G., Alexander, L. V., Yang, H., Durre, I., Vose, R., Dunn, R. J. H., Willett, K. M., Aguilar, E., Brunet, M., Caesar, J., Hewitson, B., Jack, C., Klein Tank, A. M. G., Kruger, A. C., Marengo, J., Peterson, T. C., Renom, M., Oria Rojas, C., Rusticucci, M., . . . Kitching, S. (2013). Updated analyses of temperature and

precipitation extreme indices since the beginning of the twentieth century: The HadEX2 dataset. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, 118(5), 2098–2118. <https://doi.org/10.1002/jgrd.50150>

Donat, M. G., Alexander, L. V., Yang, H., Durre, I., Vose, R. ve Caesar, J. (2013b). Global Land-Based Datasets for Monitoring Climatic Extremes. *Bulletin of the American Meteorological Society*, 94(7), 997–1006. <https://doi.org/10.1175/bams-d-12-00109.1>

Dondorp, A. M., Angus, B. J., Chotivanich, K., Silamut, K., Ruangveerayuth, R., Hardeman, M. R., Kager, P. A., Vreeken, J., & White, N. J. (1999). Red blood cell deformability as a predictor of anemia in severe falciparum malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 60(5), 733–737. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.733>

Dondorp, A. M., Fanello, C. I., Hendriksen, I. C., Gomes, E., Seni, A., Chhaganlal, K. D., Bojang, K., Olaosebikan, R., Anunobi, N., Maitland, K., Kivaya, E., Agbenyega, T., Nguah, S. B., Evans, J., Gesase, S., Kahabuka, C., Mtove, G., Nadjm, B., Deen, J., . . . White, N. J. (2010). Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *The Lancet*, 376(9753), 1647–1657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61924-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61924-1)

Dondorp, A. M., Nosten, F., Yi, P., Das, D., Phyto, A. P., Tarning, J., Lwin, K. M., Ariey, F., Hanpithakpong, W., Lee, S. J., Ringwald, P., Silamut, K., Imwong, M., Chotivanich, K., Lim, P., Herdman, T., An, S. S., Yeung, S., Singhasivanon, P., Day, N. P., . . . White, N. J. (2009). Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. *The New England Journal of Medicine*, 361(5), 455–467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808859>

Dondorp, A., Nosten, F., Stepniewska, K., Day, N., White, N., & South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group (2005). Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet (London, England)*, 366(9487), 717–725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67176-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67176-0)

Dorovini-Zis, K., Schmidt, K., Huynh, H., Fu, W., Whitten, R. O., Milner, D., Kamiza, S., Molyneux, M., & Taylor, T. E. (2011). The neuropathology of fatal cerebral malaria in malawian children. *The American Journal of Pathology*, *178*(5), 2146–2158. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.01.016>

Douglas, A. D., Baldeviano, G. C., Lucas, C. M., Lugo-Roman, L. A., Crosnier, C., Bartholdson, S. J., Diouf, A., Miura, K., Lambert, L. E., Ventocilla, J. A., Leiva, K. P., Milne, K. H., Illingworth, J. J., Spencer, A. J., Hjerrild, K. A., Alanine, D. G., Turner, A. V., Moorhead, J. T., Edgel, K. A., Wu, Y., ... Draper, S. J. (2015). A PfRH5-based vaccine is efficacious against heterologous strain blood-stage *Plasmodium falciparum* infection in aotus monkeys. *Cell Host & Microbe*, *17*(1), 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.017>

Doyle, A. A., & Stephens, J. C. (2019). A review of cinnamaldehyde and its derivatives as antibacterial agents. *Fitoterapia*, *139*, 104405. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104405>

Draper, S. J., Angov, E., Horii, T., Miller, L. H., Srinivasan, P., Theisen, M., & Biswas, S. (2015). Recent advances in recombinant protein-based malaria vaccines. *Vaccine*, *33*(52), 7433–7443. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.093>

Dugoua, J. J., Seely, D., Perri, D., Cooley, K., Forelli, T., Mills, E., & Koren, G. (2007). From type 2 diabetes to antioxidant activity: a systematic review of the safety and efficacy of common and cassia cinnamon bark. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *85*(9), 837–847. <https://doi.org/10.1139/Y07-080>

Earle D. P. (1979). Presidential address: a history of malaria and its ironies. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, *90*, 1–26.

Elsohly, M. A., & Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*, *78*(5), 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>

English, M., Muambi, B., Mithwani, S., & Marsh, K. (1997). Lactic acidosis and oxygen debt in African children with severe anaemia. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, *90*(9), 563–569. <https://doi.org/10.1093/qjmed/90.9.563>

Epstein, J. E., Tewari, K., Lyke, K. E., Sim, B. K., Billingsley, P. F., Laurens, M. B., Gunasekera, A., Chakravarty, S., James, E. R., Sedegah, M., Richman, A., Velmurugan, S., Reyes, S., Li, M., Tucker, K., Ahumada, A., Ruben, A. J., Li, T., Stafford, R., Eappen, A. G., ... Hoffman, S. L. (2011). Live attenuated malaria vaccine designed to protect through hepatic CD8<sup>+</sup> T cell immunity. *Science (New York, N.Y.)*, *334*(6055), 475–480. <https://doi.org/10.1126/science.1211548>

Escalante, A. A., & Ayala, F. J. (1994). Phylogeny of the malarial genus *Plasmodium*, derived from rRNA gene sequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(24), 11373–11377. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.24.11373>

Escalante, A. A., Freeland, D. E., Collins, W. E., & Lal, A. A. (1998). The evolution of primate malaria parasites based on the gene encoding cytochrome b from the linear mitochondrial genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(14), 8124–8129. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.8124>

Espinosa, D. A., Gutierrez, G. M., Rojas-López, M., Noe, A. R., Shi, L., Tse, S. W., Sinnis, P., & Zavala, F. (2015). Proteolytic Cleavage of the *Plasmodium falciparum* Circumsporozoite Protein Is a Target of Protective Antibodies. *The Journal of Infectious Diseases*, *212*(7), 1111–1119. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv154>

European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Malaria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/malaria-annual-epidemiological-report-2018>

Ewer, K. J., O'Hara, G. A., Duncan, C. J., Collins, K. A., Sheehy, S. H., Reyes-Sandoval, A., Goodman, A. L., Edwards, N. J., Elias, S. C., Halstead, F. D., Longley, R. J., Rowland, R., Poulton, I. D., Draper, S. J., Blagborough, A. M., Berrie, E., Moyle, S., Williams, N., Siani, L., Folgori, A., ... Hill, A. V. (2013). Protective CD8<sup>+</sup> T-cell

immunity to human malaria induced by chimpanzee adenovirus-MVA immunisation. *Nature Communications*, 4, 2836.

<https://doi.org/10.1038/ncomms3836>

Ewer, K. J., Sierra-Davidson, K., Salman, A. M., Illingworth, J. J., Draper, S. J., Biswas, S., & Hill, A. V. (2015). Progress with viral vectored malaria vaccines: A multi-stage approach involving "unnatural immunity". *Vaccine*, 33(52), 7444–7451.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.094>

Fidock, D. A., Nomura, T., Talley, A. K., Cooper, R. A., Dzekunov, S. M., Ferdig, M. T., Ursos, L. M., Sidhu, A. B., Naudé, B., Deitsch, K. W., Su, X. Z., Wootton, J. C., Roepe, P. D., & Wellems, T. E. (2000). Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Molecular Cell*, 6(4), 861–871.

[https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(05\)00077-8](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(05)00077-8)

Fischer, L., Gültekin, N., Kaelin, M. B., Fehr, J., & Schlagenhauf, P. (2020). Rising temperature and its impact on receptivity to malaria transmission in Europe: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 36, 101815.

<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101815>

Fontanet, A. L., Houzé, S., Keundjian, A., Schiemann, R., Ralaimazava, P., Durand, R., Cha, O., Coulaud, J. P., Le Bras, J., & Bouchaud, O. (2005). Efficacy of antimalarial chemoprophylaxis among French residents travelling to Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(2), 91–100.

<https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2004.01.006>

Fontinha, D., Moules, I., & Prudêncio, M. (2020). Repurposing Drugs to Fight Hepatic Malaria Parasites. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(15), 3409.

<https://doi.org/10.3390/molecules25153409>

Fradin, M. S., & Day, J. F. (2002). Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *The New England Journal of Medicine*, 347(1), 13–18.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa011699>

Franco, V., & Perucca, E. (2019). Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*, 79(13), 1435–1454.

<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>

Frazzetto, G. (2003). Does marijuana have a future in pharmacopoeia? Although recent research backs the therapeutic benefits of cannabis, its adverse effects and the risk of addiction push against the legalization of the drug for medical use. *EMBO Reports*, 4(7), 651–653. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.embor893>

Friedman, H., Newton, C., & Klein, T. W. (2003). Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(2), 209–219. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.209-219.2003>

Friedman M. (2017). Chemistry, Antimicrobial Mechanisms, and Antibiotic Activities of Cinnamaldehyde against Pathogenic Bacteria in Animal Feeds and Human Foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(48), 10406–10423. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04344>

Fujioka, H. & Aikawa, M. (1999). The malaria parasite and its life cycle. In Wahlgren M, Perlmann P (Eds), *Malaria: Molecular and Clinical Aspects* (pp 19–55). Horwood, Academic Press.

Fujioka, H. & Aikawa, M. (2002). *Structure and Life Cycle. Malaria Immunology*, 1–26. <https://doi:10.1159/000058837>

Gaillard, T., Madamet, M. ve Pradines, B. (2015). Tetracyclines in malaria. *Malaria Journal*, 14(1). <https://doi:10.1186/s12936-015-0980-0>

Gaillard, T., Dormoi, J., Madamet, M. ve Pradines, B. (2016a). Macrolides and associated antibiotics based on similar mechanism of action like lincosamides in malaria. *Malaria Journal*, 15(1). <https://doi:10.1186/s12936-016-1114-z>

Gaillard, T., Madamet, M., Tsombeng, F. F., Dormoi, J., & Pradines, B. (2016b). Antibiotics in malaria therapy: which antibiotics except tetracyclines and macrolides may be used against malaria?. *Malaria Journal*, 15(1), 556. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1613-y>

Galaway, F., Drought, L. G., Fala, M., Cross, N., Kemp, A. C., Rayner, J. C., & Wright, G. J. (2017). P113 is a merozoite surface protein that binds the N terminus of *Plasmodium falciparum* RH5. *Nature Communications*, 8, 14333.

<https://doi.org/10.1038/ncomms14333>

Galen, S. C., Borner, J., Martinsen, E. S., Schaer, J., Austin, C. C., West, C. J., & Perkins, S. L. (2018). The polyphyly of *Plasmodium*: comprehensive phylogenetic analyses of the malaria parasites (order Haemosporida) reveal widespread taxonomic conflict. *Royal Society Open Science*, 5(5), 171780.

<https://doi.org/10.1098/rsos.171780>

Galiazzo, G., Giancola, F., Stanzani, A., Fracassi, F., Bernardini, C., Forni, M., Pietra, M., & Chiochetti, R. (2018). Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPAR $\alpha$  in the canine gastrointestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology*, 150(2), 187–205. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1684-7>

Galiègue, S., Mary, S., Marchand, J., Dussossoy, D., Carrière, D., Carayon, P., Bouaboula, M., Shire, D., Le Fur, G., & Casellas, P. (1995). Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European Journal of Biochemistry*, 232(1), 54–61.

<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x>

Garcia L. S. (2010). Malaria. *Clinics in Laboratory Medicine*, 30(1), 93–129.

<https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.10.001>

García-Salinas, S., Elizondo-Castillo, H., Arruebo, M., Mendoza, G., & Irusta, S. (2018). Evaluation of the Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of Different Components of Natural Origin Present in Essential Oils. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(6), 1399. <https://doi.org/10.3390/molecules23061399>

Garg, A., Dhiman, R. C., Bhattacharya, S., & Shukla, P. R. (2009). Development, malaria and adaptation to climate change: a case study from India. *Environmental Management*, 43(5), 779–789. <https://doi.org/10.1007/s00267-008-9242-z>

Garnham P. C. C. (1966). *Malaria Parasites and Other Haemosporidia*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications Ltd.

Genito, C. J., Beck, Z., Phares, T. W., Kalle, F., Limbach, K. J., Stefaniak, M. E., Patterson, N. B., Bergmann-Leitner, E. S., Waters, N. C., Matyas, G. R., Alving, C. R., & Dutta, S. (2017). Liposomes containing monophosphoryl lipid A and QS-21 serve as an effective adjuvant for soluble circumsporozoite protein malaria vaccine FMP013. *Vaccine*, *35*(31), 3865–3874. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.070>

Gobbi, F., Audagnotto, S., Trentini, L., Nkurunziza, I., Corachan, M., & Di Perri, G. (2005). Blackwater fever in children, Burundi. *Emerging Infectious Diseases*, *11*(7), 1118–1120. <https://doi.org/10.3201/eid1107.041237>

Goodman, C. D., Siregar, J. E., Mollard, V., Vega-Rodríguez, J., Syafruddin, D., Matsuoka, H., Matsuzaki, M., Toyama, T., Sturm, A., Cozijnsen, A., Jacobs-Lorena, M., Kita, K., Marzuki, S., & McFadden, G. I. (2016). Parasites resistant to the antimalarial atovaquone fail to transmit by mosquitoes. *Science (New York, N.Y.)*, *352*(6283), 349–353. <https://doi.org/10.1126/science.aad9279>

Gowder, S. J. T. (2014) Safety Assessment of Food Flavor-Cinnamaldehyde. *Biosafety*, *3*, e147. <https://doi:10.4172/2167-0331.1000e147>

Grande, E. N., Sanchez, A. R., & Sanchez, F. R. (1956). The treatment of malaria with tetracycline. *Antibiotic Medicine & Clinical Therapy (New York, NY)*, *3*(3), 193–196.

Gray, R. A., & Whalley, B. J. (2020). The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, *22*(S1), 10–15. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1135>

Greenwood, B. & Koram, K. (2014). Malaria control in Africa: progress but still much to do. *The Lancet*, *383*(9930), 1703–1704. [https://doi:10.1016/s0140-6736\(14\)60044-1](https://doi:10.1016/s0140-6736(14)60044-1)

Grigg, M. J., & Snounou, G. (2017). Plasmodium simium: a Brazilian focus of anthroponotic vivax malaria?. *The Lancet Global health*, *5*(10), e961–e962. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30343-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30343-1)

Grinspoon, L., & Bakalar, J. B. (1993). Cannabis as a medicine, in *Marijuana: The Forbidden Medicine* (pp. 67–81). Yale University Press: New Haven.

Grossman, T. H., Starosta, A. L., Fyfe, C., O'Brien, W., Rothstein, D. M., Mikolajka, A., Wilson, D. N., & Sutcliffe, J. A. (2012). Target- and resistance-based mechanistic studies with TP-434, a novel fluorocycline antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *56*(5), 2559–2564. <https://doi.org/10.1128/AAC.06187-11>

Gruell, H., Hamacher, L., Jennissen, V., Tuchscherer, A., Ostendorf, N., Löffler, T., Hallek, M., Kochanek, M., Tannich, E., Böll, B., & Fätkenheuer, G. (2017). On Taking a Different Route: An Unlikely Case of Malaria by Nosocomial Transmission. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *65*(8), 1404–1406. <https://doi.org/10.1093/cid/cix520>

Guerra, C. A., Gikandi, P. W., Tatem, A. J., Noor, A. M., Smith, D. L., Hay, S. I., & Snow, R. W. (2008). The limits and intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: implications for malaria control and elimination worldwide. *PLoS Medicine*, *5*(2), e38. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050038>

Gural, N., Mancio-Silva, L., Miller, A. B., Galstian, A., Butty, V. L., Levine, S. S., Patrapuvich, R., Desai, S. P., Mikolajczak, S. A., Kappe, S., Fleming, H. E., March, S., Sattabongkot, J., & Bhatia, S. N. (2018). In vitro Culture, Drug Sensitivity, and Transcriptome of *Plasmodium Vivax* Hypnozoites. *Cell Host & Microbe*, *23*(3), 395–406.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.002>

Hagner, S. C., Misof, B., Maier, W. A., & Kampen, H. (2007). Bayesian analysis of new and old malaria parasite DNA sequence data demonstrates the need for more phylogenetic signal to clarify the descent of *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Research*, *101*(3), 493–503. <https://doi.org/10.1007/s00436-007-0499-6>

Hajinejad, M., Ghaddaripouri, M., Dabzadeh, M., Forouzanfar, F. ve Sahab-Negah, S. (2020). Natural Cinnamaldehyde and Its Derivatives Ameliorate Neuroinflammatory Pathways in Neurodegenerative Diseases. *BioMed Research International*, *2020*, 1–9. <https://doi:10.1155/2020/1034325>

Hanson, J. P., Lam, S. W., Mohanty, S., Alam, S., Pattnaik, R., Mahanta, K. C., Hasan, M. U., Charunwatthana, P., Mishra, S. K., Day, N. P., White, N. J., & Dondorp, A. M. (2013). Fluid resuscitation of adults with severe falciparum malaria: effects on Acid-base status, renal function, and extravascular lung water. *Critical Care Medicine*, *41*(4), 972–981. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827466d2>

Haque, M. A., Nagaoka, M., Hexig, B., & Akaike, T. (2010). Artificial extracellular matrix for embryonic stem cell cultures: a new frontier of nanobiomaterials. *Science and Technology of Advanced Materials*, *11*(1), 014106. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/11/1/014106>

Harinasuta, T., Migasen, S., & Bunnag, D. (1962). Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* in Thailand. UNESCO 1st Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical Parasites. Singapore: University of Singapore.

Hartmeyer, G. N., Stensvold, C. R., Fabricius, T., Marmolin, E. S., Hoegh, S. V., Nielsen, H. V., Kemp, M., & Vestergaard, L. S. (2019). *Plasmodium cynomolgi* as Cause of Malaria in Tourist to Southeast Asia, 2018. *Emerging Infectious Diseases*, *25*(10), 1936–1939. <https://doi.org/10.3201/eid2510.190448>

Held, J., Zanger, P., Issifou, S., Kremsner, P.G., & Mordmüller, B. (2010). In vitro activity of tigecycline in *Plasmodium falciparum* culture-adapted strains and clinical isolates from Gabon. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *35* (6), 587-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.02.003>

Hendriksen, I. C., Mtove, G., Pedro, A. J., Gomes, E., Silamut, K., Lee, S. J., Mwambuli, A., Gesase, S., Reyburn, H., Day, N. P., White, N. J., von Seidlein, L., & Dondorp, A. M. (2011). Evaluation of a PfHRP2 and a pLDH-based rapid diagnostic test for the diagnosis of severe malaria in 2 populations of African children. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *52*(9), 1100–1107. <https://doi.org/10.1093/cid/cir143>

Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., & Rice, K. C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, *11*(2), 563–583.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-02-00563.1991>

Herricks, T., Antia, M., & Rathod, P. K. (2009). Deformability limits of Plasmodium falciparum-infected red blood cells. *Cellular Microbiology*, *11*(9), 1340–1353. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01334.x>

Hertig E. (2019). Distribution of Anopheles vectors and potential malaria transmission stability in Europe and the Mediterranean area under future climate change. *Parasites & Vectors*, *12*(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3278-6>

Hoeprich, P. D. (1989). Host-parasite relationships and the pathogenesis of infectious disease. In Hoeprich, P. D, Jordan, M. C. (Eds). *Infectious Diseases* (ss. 41-53). Lippincott, Philadelphia.

Hogan, A. B., Jewell, B. L., Sherrard-Smith, E., Vesga, J. F., Watson, O. J., Whittaker, C., Hamlet, A., Smith, J. A., Winskill, P., Verity, R., Baguelin, M., Lees, J. A., Whittles, L. K., Ainslie, K., Bhatt, S., Boonyasiri, A., Brazeau, N. F., Cattarino, L., Cooper, L. V., Coupland, H., ... Hallett, T. B. (2020). Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet. Global Health*, *8*(9), e1132–e1141. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30288-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6)

Holy, M., Schmidt, G., & Schröder, W. (2011). Potential malaria outbreak in Germany due to climate warming: risk modelling based on temperature measurements and regional climate models. *Environmental Science and Pollution Research International*, *18*(3), 428–435. <https://doi.org/10.1007/s11356-010-0388-x>

Hong, S. H., Ismail, I. A., Kang, S. M., Han, D. C., & Kwon, B. M. (2016). Cinnamaldehydes in Cancer Chemotherapy. *Phytotherapy Research: PTR*, *30*(5), 754–767. <https://doi.org/10.1002/ptr.5592>

Hooth, M. J., Sills, R. C., Burka, L. T., Haseman, J. K., Witt, K. L., Orzech, D. P., Fuciarelli, A. F., Graves, S. W., Johnson, J. D., & Bucher, J. R. (2004). Toxicology and carcinogenesis studies of microencapsulated trans-cinnamaldehyde in rats and mice. *Food and Chemical Toxicology: an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *42*(11), 1757–1768.

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.07.002>

Hopkins, H., Bebell, L., Kambale, W., Dokomajilar, C., Rosenthal, P. J., & Dorsey, G. (2008). Rapid diagnostic tests for malaria at sites of varying transmission intensity in Uganda. *The Journal of Infectious Diseases*, 197(4), 510–518.

<https://doi.org/10.1086/526502>

Hopkins, H., González, I. J., Polley, S. D., Angutoko, P., Ategeka, J., Asiimwe, C., Agaba, B., Kyabayinze, D. J., Sutherland, C. J., Perkins, M. D., & Bell, D. (2013). Highly sensitive detection of malaria parasitemia in a malaria-endemic setting: performance of a new loop-mediated isothermal amplification kit in a remote clinic in Uganda. *The Journal of Infectious Diseases*, 208(4), 645–652.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jit184>

Horn, P. T., Sutcliffe, J. A., Walpole, S. M., et al. (2011, October 20). Pharmacokinetics, safety and tolerability of a novel fluorocycline, TP-434 following multiple dose administration. [abstract no. 603 plus poster]. 49th Annual Infectious Diseases Society of America, Boston.

Hossein N., Zahra Z., Abolfazl M., Mahdi S., Ali K. (2013). Effect of Cinnamon zeylanicum essence and distillate on the clotting time. *Journal of Medicinal Plant Research*, 7(17), 1339–1343. <https://doi.org/10.5897/JMPR12.1198>

Houzé, S., Boly, M. D., Le Bras, J., Deloron, P., & Faucher, J. F. (2009). PfHRP2 and PfLDH antigen detection for monitoring the efficacy of artemisinin-based combination therapy (ACT) in the treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Malaria Journal*, 8, 211. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-211>

HSGM. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (5 Ocak 2022). Zoonotik ve vektörel hastalıklar dairesi. Sıtma tedavi algoritması.

[https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/4-Sıtma/2-Formlar/Sıtma\\_Tedavi\\_Algoritmasi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/4-Sıtma/2-Formlar/Sıtma_Tedavi_Algoritmasi.pdf)

Huang, J., Tsao, T., Zhang, M., Rai, U., Tsuji, M., & Li, X. (2015). A sufficient role of MHC class I molecules on hepatocytes in anti-plasmodial activity of CD8 (+) T cells in vivo. *Frontiers in Microbiology*, 6, 69.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00069>

Hupalo, D. N., Luo, Z., Melnikov, A., Sutton, P. L., Rogov, P., Escalante, A., Vallejo, A. F., Herrera, S., Arévalo-Herrera, M., Fan, Q., Wang, Y., Cui, L., Lucas, C. M., Durand, S., Sanchez, J. F., Baldeviano, G. C., Lescano, A. G., Laman, M., Barnadas, C., Barry, A., ... Carlton, J. M. (2016). Population genomics studies identify signatures of global dispersal and drug resistance in *Plasmodium vivax*. *Nature Genetics*, 48(8), 953–958. <https://doi.org/10.1038/ng.3588>

Ibeas Bih, C., Chen, T., Nunn, A. V., Bazelot, M., Dallas, M., & Whalley, B. J. (2015). Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(4), 699–730. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0377-3>

Iffland, K., & Grotenhermen, F. (2017). An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 139–154. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0034>

Imboden, C. A., Jr, Cooper, W. C., Coatney, G. R., & Jeffery, G. M. (1950). Studies in human malaria. XXIX. Trials of aureomycin, chloramphenicol, penicillin, and dihydrostreptomycin against the Chesson strain of *Plasmodium vivax*. *Journal. National Malaria Society (U.S.)*, 9(4), 377–380.

Imoukhuede, E. B., Andrews, L., Milligan, P., Berthoud, T., Bojang, K., Nwakanma, D., Ismaili, J., Buckee, C., Njie, F., Keita, S., Sowe, M., Lang, T., Gilbert, S. C., Greenwood, B. M., & Hill, A. V. (2007). Low-level malaria infections detected by a sensitive polymerase chain reaction assay and use of this technique in the evaluation of malaria vaccines in an endemic area. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(3), 486–493.

Ippolito, M. M., Moser, K. A., Kabuya, J. B., Cunningham, C., & Juliano, J. J. (2021). Antimalarial Drug Resistance and Implications for the WHO Global Technical Strategy. *Current Epidemiology Reports*, 1–17. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40471-021-00266-5>

Ishizuka, A. S., Lyke, K. E., DeZure, A., Berry, A. A., Richie, T. L., Mendoza, F. H., Enama, M. E., Gordon, I. J., Chang, L. J., Sarwar, U. N., Zephir, K. L., Holman, L. A., James, E. R., Billingsley, P. F., Gunasekera, A., Chakravarty, S., Manoj, A., Li, M., Ruben, A. J., Li, T., ... Seder, R. A. (2016). Protection against malaria at 1 year and immune correlates following PfSPZ vaccination. *Nature Medicine*, 22(6), 614–623. <https://doi.org/10.1038/nm.4110>

Ivanescu, L., Bodale, I., Florescu, S. A., Roman, C., Acatrinei, D., & Miron, L. (2016). Climate Change Is Increasing the Risk of the Reemergence of Malaria in Romania. *BioMed Research International*, 2016, 8560519. <https://doi.org/10.1155/2016/8560519>

Jelinek, T., Amsler, L., Grobusch, M. P., & Nothdurft, H. D. (1999). Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists. *Lancet (London, England)*, 354(9190), 1609. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)01969-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)01969-8)

Jetten, T. H., Martens, W. J., & Takken, W. (1996). Model stimulations to estimate malaria risk under climate change. *Journal of Medical Entomology*, 33(3), 361–371. <https://doi.org/10.1093/jmedent/33.3.361>

John, C. J. (2016). Malaria (Plasmodium). In: Kliegman, R., Nelson, W. E., (Eds). *Nelson Textbook of Paediatrics, vol. 1. 20th ed*, (pp. 1709-1721). Philadelphia: Elsevier/ Saunders.

Joice, R., Frantzreb, C., Pradhham, A., Seydel, K. B., Kamiza, S., Wirth, D. F., Duraisingh, M. T., Molyneux, M. E., Taylor, T. E., Marti, M., & Milner, D. A., Jr (2016). Evidence for spleen dysfunction in malaria-HIV co-infection in a subset of pediatric patients. *Modern Pathology: an Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 29(4), 381–390. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.27>

Joshua, P. E., Njoku, U. O., Anyaegbunam, Z. K., Ndefo, J. C., Ogara, A. L., Cosmas, S., Durojaye, O. A. (2019). Evaluation of inhibitory effect of a cannabidiol derivative against the Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(7), 13510-13520. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3344821>

Josiah, A. J., Pillai, S. K., Cordier, W., Nell, M., Twilley, D., Lall, N. ve Ray, S. S. (2021). Cannabidiol-Mediated Green Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity of Metal Nanoparticles in Human Keratinocyte Cells. *ACS Omega*, 6(43), 29078–29090. <https://doi:10.1021/acsomega.1c04303>

Kanık, M. K., Şahin, A., Dalgıç, N., Yıldırım, Y., Bayraktar, B. Bilgin, N. (2018). Plasmodium vivax'ın Etken Olduğu Pediatrik Sıtma Olgusu. *Journal of Pediatric Infection*, 12(1), 33-36. <https://doi:10.5578/ced.66786>

Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 33(3), 300–305. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_349\\_15](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15)

Kapulu, M. C., Da, D. F., Miura, K., Li, Y., Blagborough, A. M., Churcher, T. S., Nikolaeva, D., Williams, A. R., Goodman, A. L., Sangare, I., Turner, A. V., Cottingham, M. G., Nicosia, A., Straschil, U., Tsuboi, T., Gilbert, S. C., Long, C. A., Sinden, R. E., Draper, S. J., Hill, A. V., ... Biswas, S. (2015). Comparative assessment of transmission-blocking vaccine candidates against Plasmodium falciparum. *Scientific Reports*, 5, 11193. <https://doi.org/10.1038/srep11193>

Kaur, C., Pramanik, A., Kumari, K., Mandage, R., Dinda, A. K., Sankar, J., Bagga, A., Agarwal, S. K., Sinha, A., Singh, G., & Acharya, P. (2020). Renal detection of Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax and Plasmodium knowlesi in malaria associated acute kidney injury: a retrospective case-control study. *BMC Research notes*, 13(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4900-1>

Kawai, S., Kano, S., & Suzuki, M. (1995). Rosette formation by Plasmodium coatneyi-infected erythrocytes of the Japanese macaque (Macaca fuscata). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53(3), 295–299. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1995.53.295>

Kennedy, K., Crisafulli, E. M., & Ralph, S. A. (2019). Delayed Death by Plastid Inhibition in Apicomplexan Parasites. *Trends in Parasitology*, 35(10), 747–759. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.07.010>

Keskin, B. H., Tunca, B., İnce, N., Elif Öztürk, C., Gökçe, Ö., Dönmez, B. (2020). Düzce ilinde son bir yılda görülen yurtdışı kaynaklı dört sıtma olgusu. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 235-240.  
<https://doi.org/10.33631/duzcesbed.660371>

Khasnavis, S., & Pahan, K. (2012). Sodium benzoate, a metabolite of cinnamon and a food additive, upregulates neuroprotective Parkinson disease protein DJ-1 in astrocytes and neurons. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: the Official Journal of the Society on Neuroimmune Pharmacology*, 7(2), 424-435.  
<https://doi.org/10.1007/s11481-011-9286-3>

Kim, S. H., Hyun, S. H., & Choung, S. Y. (2006). Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 104(1-2), 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.059>

Kimani, E. W., Vulule, J. M., Kuria, I. W., & Mugisha, F. (2006). Use of insecticide-treated clothes for personal protection against malaria: a community trial. *Malaria Journal*, 5, 63. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-5-63>

Kiszewski, A. E., & Teklehaimanot, A. (2004). A review of the clinical and epidemiologic burdens of epidemic malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71(2 Suppl), 128-135.

Kochar, D. K., Saxena, V., Singh, N., Kochar, S. K., Kumar, S. V., & Das, A. (2005). Plasmodium vivax malaria. *Emerging Infectious Diseases*, 11(1), 132-134.  
<https://doi.org/10.3201/eid1101.040519>

Koehne, E., Kreidenweiss, A., Adegbite, B. R., Manego, R. Z., McCall, M., Mombo-Ngoma, G., Adegnika, A. A., Agnandji, S. T., Mordmüller, B., & Held, J. (2021). In vitro activity of eravacycline, a novel synthetic halogenated tetracycline, against the malaria parasite Plasmodium falciparum. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 24, 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.024>

Kong, J. O., Lee, S. M., Moon, Y. S., Lee, S. G., & Ahn, Y. J. (2007). Nematicidal Activity of Cassia and Cinnamon Oil Compounds and Related Compounds toward *Bursaphelenchus xylophilus* (Nematoda: Parasitaphelenchidae). *Journal of Nematology*, 39(1), 31-36.

Köse, Ş., Büke, Ç., Çakmak, F., Akçiçek, E. (2017). Tarihsel Süreçte Anadolu'da Sıtma (1.basım). Gece Kitaplığı Yayınevi, Ankara.

Krotoski, W. A., Collins, W. E., Bray, R. S., Garnham, P. C., Cogswell, F. B., Gwadz, R. W., Killick-Kendrick, R., Wolf, R., Sinden, R., Koontz, L. C., & Stanfill, P. S. (1982a). Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *31*(6), 1291–1293. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1982.31.1291>

Krotoski, W. A., Garnham, P. C., Bray, R. S., Krotoski, D. M., Killick-Kendrick, R., Draper, C. C., Targett, G. A., & Guy, M. W. (1982b). Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. I. Discovery of a new latent form of *Plasmodium cynomolgi* (the hypnozoite), and failure to detect hepatic forms within the first 24 hours after infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *31*(1), 24–35.

Kublin, J. G., Mikolajczak, S. A., Sack, B. K., Fishbaugher, M. E., Seilie, A., Shelton, L., ... & Kappe, S. H. (2017). Complete attenuation of genetically engineered *Plasmodium falciparum* sporozoites in human subjects. *Science Translational Medicine*, *9*(371).

Kuhn, K. G., Campbell-Lendrum, D. H., & Davies, C. R. (2002). A continental risk map for malaria mosquito (Diptera: Culicidae) vectors in Europe. *Journal of Medical Entomology*, *39*(4), 621–630. <https://doi.org/10.1603/0022-2585-39.4.621>

Kyabayinze, D. J., Asimwe, C., Nakanjako, D., Nabakooza, J., Counihan, H., & Tibenderana, J. K. (2010). Use of RDTs to improve malaria diagnosis and fever case management at primary health care facilities in Uganda. *Malaria Journal*, *9*, 200. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-200>

Kyabayinze, D. J., Tibenderana, J. K., Odong, G. W., Rwakimari, J. B., & Counihan, H. (2008). Operational accuracy and comparative persistent antigenicity of HRP2 rapid diagnostic tests for *Plasmodium falciparum* malaria in a hyperendemic region of Uganda. *Malaria Journal*, *7*, 221. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-7-221>

Lacerda-Queiroz, N., Rodrigues, D. H., Vilela, M. C., Miranda, A. S., Amaral, D. C., Camargos, E. R., Carvalho, L. J., Howe, C. L., Teixeira, M. M., & Teixeira, A. L. (2010). Inflammatory changes in the central nervous system are associated with behavioral impairment in *Plasmodium berghei* (strain ANKA)-infected mice. *Experimental Parasitology*, *125*(3), 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.02.002>

Lahlou M. (2007). Screening of natural products for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, *2*(5), 697–705. <https://doi.org/10.1517/17460441.2.5.697>

Leder, K., Black, J., O'Brien, D., Greenwood, Z., Kain, K. C., Schwartz, E., Brown, G., & Torresi, J. (2004). Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *39*(8), 1104–1112. <https://doi.org/10.1086/424510>

Lengeler C. (2004). Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000363. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000363.pub2>

Li, H., Liu, Y., Tian, D., Tian, L., Ju, X., Qi, L., Wang, Y., & Liang, C. (2020). Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *192*, 112163. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112163>

Li, J., Teng, Y., Liu, S., Wang, Z., Chen, Y., Zhang, Y., Xi, S., Xu, S., Wang, R., & Zou, X. (2016). Cinnamaldehyde affects the biological behavior of human colorectal cancer cells and induces apoptosis via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncology Reports*, *35*(3), 1501–1510. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4493>

Lim, L., & McFadden, G. I. (2010). The evolution, metabolism and functions of the apicoplast. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *365*(1541), 749–763. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0273>

Lindsay, S. W., Hole, D. G., Hutchinson, R. A., Richards, S. A. ve Willis, S. G. (2010). Assessing the future threat from vivax malaria in the United Kingdom using two markedly different modelling approaches. *Malaria Journal*, 9(1), 70. <https://doi:10.1186/1475-2875-9-70>

Liu, Y., An, T., Wan, D., Yu, B., Fan, Y., & Pei, X. (2020). Targets and Mechanism Used by Cinnamaldehyde, the Main Active Ingredient in Cinnamon, in the Treatment of Breast Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 582719. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582719>

Livingstone, F. B. (1958). Anthropological implications of the sickle cell gene distribution in West Africa. *American Anthropologist*, 60(3), 533–62. <https://doi.org/10.1525/aa.1958.60.3.02a00110>

Longley, R. J., Hill, A. V., & Spencer, A. J. (2015a). Malaria vaccines: identifying Plasmodium falciparum liver-stage targets. *Frontiers in Microbiology*, 6, 965. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00965>

Longley, R. J., Salman, A. M., Cottingham, M. G., Ewer, K., Janse, C. J., Khan, S. M., Spencer, A. J., & Hill, A. V. S. (2015b). Comparative assessment of vaccine vectors encoding ten malaria antigens identifies two protective liver-stage candidates. *Scientific Reports*, 5(1), 11820. <https://doi.org/10.1038/srep11820>

Ludlow, L. E., Zhou, J., Tippett, E., Cheng, W.-J., Hasang, W., Rogerson, S. J. ve Jaworowski, A. (2012). HIV-1 Inhibits Phagocytosis and Inflammatory Cytokine Responses of Human Monocyte-Derived Macrophages to P. falciparum Infected Erythrocytes. *PLOS One*, 7(2), e32102. <https://doi:10.1371/journal.pone.0032102>

Luo, Q., Wang, S.-M., Lu, Q., Luo, J. ve Cheng, Y.-X. (2013). Identification of Compounds from the Water Soluble Extract of Cinnamomum cassia Barks and Their Inhibitory Effects against High-Glucose-Induced Mesangial Cells. *Molecules*, 18(9), 10930–10943. <https://doi:10.3390/molecules180910930>

Luongo, M., Marinelli, O., Zeppa, L., Aguzzi, C., Morelli, M. B., Amantini, C., Frassinetti, A., di Costanzo, M., Fanelli, A., Santoni, G., & Nabissi, M. (2020). Cannabidiol and Oxygen-Ozone Combination Induce Cytotoxicity in Human

Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Lines. *Cancers*, 12(10), 2774. <https://doi.org/10.3390/cancers12102774>

Lutz, H. L., Patterson, B. D., Kerbis Peterhans, J. C., Stanley, W. T., Webala, P. W., Gnoske, T. P., Hackett, S. J., & Stanhope, M. J. (2016). Diverse sampling of East African haemosporidians reveals chiropteran origin of malaria parasites in primates and rodents. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 99, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2016.03.004>

Lyke, K. E., Ishizuka, A. S., Berry, A. A., Chakravarty, S., DeZure, A., Enama, M. E., James, E. R., Billingsley, P. F., Gunasekera, A., Manoj, A., Li, M., Ruben, A. J., Li, T., Eappen, A. G., Stafford, R. E., KC, N., Murshedkar, T., Mendoza, F. H., Gordon, I. J., . . . Seder, R. A. (2017). Attenuated PfSPZ Vaccine induces strain-transcending T cells and durable protection against heterologous controlled human malaria infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(10), 2711–2716. <https://doi.org/10.1073/pnas.1615324114>

Lynch, C. A., Pearce, R., Pota, H., Egwang, C., Egwang, T., Bhasin, A., Cox, J., Abeku, T. A., & Roper, C. (2017). Travel and the emergence of high-level drug resistance in *Plasmodium falciparum* in southwest Uganda: results from a population-based study. *Malaria Journal*, 16(1), 150. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1812-1>

MacCormick, I. J., Beare, N. A., Taylor, T. E., Barrera, V., White, V. A., Hiscott, P., Molyneux, M. E., Dhillon, B., & Harding, S. P. (2014). Cerebral malaria in children: using the retina to study the brain. *Brain: a Journal of Neurology*, 137(8), 2119–2142. <https://doi.org/10.1093/brain/awu001>

Mace, K. E., Lucchi, N. W., & Tan, K. R. (2021). Malaria Surveillance-United States, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C.: 2002)*, 70(2), 1–35. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7002a1>

Maguire, J. D., Sumawinata, I. W., Masbar, S., Laksana, B., Prodjodipuro, P., Susanti, I., Sismadi, P., Mahmud, N., Bangs, M. J., & Baird, J. K. (2002). Chloroquine-resistant *Plasmodium malariae* in south Sumatra, Indonesia. *Lancet (London, England)*, 360(9326), 58–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09336-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09336-4)

Makler, M. T., & Hinrichs, D. J. (1993a). Measurement of the lactate dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assessment of parasitemia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 48(2), 205–210. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1993.48.205>

Makler, M. T., Piper, R. C., & Milhous, W. K. (1998). Lactate dehydrogenase and the diagnosis of malaria. *Parasitology Today (Personal ed.)*, 14(9), 376–377. [https://doi.org/10.1016/s0169-4758\(98\)01284-8](https://doi.org/10.1016/s0169-4758(98)01284-8)

Makler, M. T., Ries, J. M., Williams, J. A., Bancroft, J. E., Piper, R. C., Gibbins, B. L., & Hinrichs, D. J. (1993b). Parasite lactate dehydrogenase as an assay for *Plasmodium falciparum* drug sensitivity. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 48(6), 739–741. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1993.48.739>

Manayi, A., Omidpanah, S., Barreca, D., Ficarra, S., Daglia, M., Nabavi, S. F. ve Nabavi, S. M. (2017). Neuroprotective effects of paeoniflorin in neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Phytochemistry Reviews*, 16(6), 1173–1181. <https://doi:10.1007/s11101-017-9527-z>

Mancini-Filho, J., Van-Koijj, A., Mancini, D. A., Cozzolino, F. F., & Torres, R. P. (1998). Antioxidant activity of cinnamon (*Cinnamomum Zeylanicum*, Breyne) extracts. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 137(11), 443–447.

Marsh, K., Forster, D., Waruiru, C., Mwangi, I., Winstanley, M., Marsh, V., Newton, C., Winstanley, P., Warn, P., & Peshu, N. (1995). Indicators of life-threatening malaria in African children. *The New England Journal of Medicine*, 332(21), 1399–1404. <https://doi.org/10.1056/NEJM199505253322102>

Martens, P., Kovats, R., Nijhof, S., Devries, P., Livermore, M., Bradley, D., ... Mcmichael, A. (1999). Climate change and future populations at risk of malaria. *Global Environmental Change*, 9, S89–S107. [https://doi:10.1016/s0959-3780\(99\)00020-5](https://doi:10.1016/s0959-3780(99)00020-5)

Martinsen, E. S., McInerney, N., Brightman, H., Ferebee, K., Walsh, T., McShea, W. J., Forrester, T. D., Ware, L., Joyner, P. H., Perkins, S. L., Latch, E. K., Yabsley,

M. J., Schall, J. J., & Fleischer, R. C. (2016). Hidden in plain sight: Cryptic and endemic malaria parasites in North American white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *Science Advances*, 2(2), e1501486.

<https://doi.org/10.1126/sciadv.1501486>

Martinsen, E. S., Perkins, S. L., & Schall, J. J. (2008). A three-genome phylogeny of malaria parasites (*Plasmodium* and closely related genera): evolution of life-history traits and host switches. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 47(1), 261–273.

<https://doi.org/10.1016/j.ympev.2007.11.012>

Mathieu, L. C., Cox, H., Early, A. M., Mok, S., Lazrek, Y., Paquet, J. C., Ade, M. P., Lucchi, N. W., Grant, Q., Udhayakumar, V., Alexandre, J. S., Demar, M., Ringwald, P., Neafsey, D. E., Fidock, D. A., & Musset, L. (2020). Local emergence in Amazonia of *Plasmodium falciparum* *k13* C580Y mutants associated with *in vitro* artemisinin resistance. *eLife*, 9, e51015. <https://doi.org/10.7554/eLife.51015>

Maude, R. J., Beare, N. A., Abu Sayeed, A., Chang, C. C., Charunwatthana, P., Faiz, M. A., Hossain, A., Yunus, E. B., Hoque, M. G., Hasan, M. U., White, N. J., Day, N. P., & Dondorp, A. M. (2009). The spectrum of retinopathy in adults with *Plasmodium falciparum* malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(7), 665–671. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.03.001>

Maxwell I. H. (1967). Partial removal of bound transfer RNA from polysomes engaged in protein synthesis *in vitro* after addition of tetracycline. *Biochimica et Biophysica Acta*, 138(2), 337–346. [https://doi.org/10.1016/0005-2787\(67\)90494-7](https://doi.org/10.1016/0005-2787(67)90494-7)

Mbengue, A., Bhattacharjee, S., Pandharkar, T., Liu, H., Estiu, G., Stahelin, R. V., Rizk, S. S., Njimoh, D. L., Ryan, Y., Chotivanich, K., Nguon, C., Ghorbal, M., Lopez-Rubio, J. J., Pfrender, M., Emrich, S., Mohandas, N., Dondorp, A. M., Wiest, O., & Haldar, K. (2015). A molecular mechanism of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature*, 520(7549), 683–687.

<https://doi.org/10.1038/nature14412>

McGready, R., Hamilton, K. A., Simpson, J. A., Cho, T., Luxemburger, C., Edwards, R., Looareesuwan, S., White, N. J., Nosten, F., & Lindsay, S. W. (2001).

Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65(4), 285–289.

<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.65.285>

McPartland J. M. (2018). *Cannabis* Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 203–212.

<https://doi.org/10.1089/can.2018.0039>

Mechoulam, R. (1986). *The pharmacohistory of Cannabis sativa, in cannabinoids as therapeutic agents* (pp. 1-9). CRC Press, Roca Raton.

Mechoulam, R., & Shvo, Y. (1963). Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*, 19(12), 2073–2078.

[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(63\)85022-x](https://doi.org/10.1016/0040-4020(63)85022-x)

Memvanga, P. B., Tona, G. L., Mesia, G. K., Lusakibanza, M. M., & Cimanga, R. K. (2015). Antimalarial activity of medicinal plants from the Democratic Republic of Congo: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 169, 76–98.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.075>

Mensah, V. A., Gueye, A., Ndiaye, M., Edwards, N. J., Wright, D., Anagnostou, N. A., Syll, M., Ndaw, A., Abiola, A., Bliss, C., Gomis, J. F., Petersen, I., Ogowang, C., Dieye, T., Viebig, N. K., Lawrie, A. M., Roberts, R., Nicosia, A., Faye, B., Gaye, O., ... MVVC group (2016). Safety, Immunogenicity and Efficacy of Prime-Boost Vaccination with ChAd63 and MVA Encoding ME-TRAP against Plasmodium falciparum Infection in Adults in Senegal. *PloS One*, 11(12), e0167951.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167951>

Mereto, E., Brambilla-Campart, G., Ghia, M., Martelli, A., Brambilla, G. (1994). Cinnamaldehyde-induced micronuclei in rodent liver. *Mutation Research*, 322(1994), 1-8.

Mıstanoğlu-Özatağ, D., Korkmaz, P., Gülcan, A. (2020). Yurt dışı kaynaklı *Plasmodium falciparum* sıtması: altı olgunun değerlendirilmesi. *FLORA*, 25(2), 256-61. <https://doi:10.5578/flora.69275>

Milner, D., Jr, Factor, R., Whitten, R., Carr, R. A., Kamiza, S., Pinkus, G., Molyneux, M., & Taylor, T. (2013). Pulmonary pathology in pediatric cerebral malaria. *Human Pathology*, *44*(12), 2719–2726. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.07.018>

Milner, D. A., Jr, Whitten, R. O., Kamiza, S., Carr, R., Liomba, G., Dzamalala, C., Seydel, K. B., Molyneux, M. E., & Taylor, T. E. (2014). The systemic pathology of cerebral malaria in African children. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *4*, 104. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00104>

Miranda-Cadena, K., Dias, M., Costa-Barbosa, A., Collins, T., Marcos-Arias, C., Eraso, E., Pais, C., Quindós, G., & Sampaio, P. (2021). Development and Characterization of Monoolein-Based Liposomes of Carvacrol, Cinnamaldehyde, Citral, or Thymol with Anti-candida Activities. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *65*(4), e01628-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01628-20>

Mishra, M., Mishra, V. K., Kashaw, V., Iyer, A. K., & Kashaw, S. K. (2017). Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *125*, 1300–1320. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.025>

Mixson-Hayden, T., Lucchi, N. W., & Udhayakumar, V. (2010). Evaluation of three PCR-based diagnostic assays for detecting mixed Plasmodium infection. *BMC Research Notes*, *3*, 88. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-88>

Mohanty, S., Benjamin, L. A., Majhi, M., Panda, P., Kampondeni, S., Sahu, P. K., Mohanty, A., Mahanta, K. C., Pattnaik, R., Mohanty, R. R., Joshi, S., Mohanty, A., Turnbull, I. W., Dondorp, A. M., Taylor, T. E., & Wassmer, S. C. (2017). Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Malaria Patients Reveals Distinct Pathogenetic Processes in Different Parts of the Brain. *mSphere*, *2*(3), e00193-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00193-17>

Molina-Cruz, A., Garver, L. S., Alabaster, A., Bangiolo, L., Haile, A., Winikor, J., Ortega, C., van Schaijk, B. C., Sauerwein, R. W., Taylor-Salmon, E., & Barillas-Mury, C. (2013). The human malaria parasite Pfs47 gene mediates evasion of the mosquito immune system. *Science (New York, N.Y.)*, *340*(6135), 984–987.

<https://doi.org/10.1126/science.1235264>

Moody A. (2002). Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(1), 66–78. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.1.66-78.2002>

Moody, A., Hunt-Cooke, A., Gabbett, E., & Chiodini, P. (2000). Performance of the OptiMAL malaria antigen capture dipstick for malaria diagnosis and treatment monitoring at the Hospital for Tropical Diseases, London. *British Journal of Haematology*, 109(4), 891–894. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.01974.x>

Moore, D. V., & Lanier, J. E. (1961). Observations on two Plasmodium falciparum infections with an abnormal response to chloroquine. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 10, 5–9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1961.10.5>

Moore, J. (2018). Clinical Pharmacology and Pharmacometrics Review. Eravacycline. NDA#211109. Tetrphase Pharmaceuticals, Inc. Division of Anti-Infective Products. Center for Drug Evaluation and Research. US Food and Drug Administration.

Moorthy, V. S., Newman, R. D., & Okwo-Bele, J. M. (2013). Malaria vaccine technology roadmap. *Lancet (London, England)*, 382(9906), 1700–1701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62238-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62238-2)

Mordecai, E. A., Paaijmans, K. P., Johnson, L. R., Balzer, C., Ben-Horin, T., de Moor, E., McNally, A., Pawar, S., Ryan, S. J., Smith, T. C., & Lafferty, K. D. (2013). Optimal temperature for malaria transmission is dramatically lower than previously predicted. *Ecology Letters*, 16(1), 22–30. <https://doi.org/10.1111/ele.12015>

Morgan, M., & Figueroa-Muñoz, J. I. (2005). Barriers to uptake and adherence with malaria prophylaxis by the African community in London, England: focus group study. *Ethnicity & Health*, 10(4), 355–372. <https://doi.org/10.1080/13557850500242035>

Morrissey, I., Olesky, M., Hawser, S., Lob, S. H., Karlowsky, J. A., Corey, G. R., Bassetti, M., & Fyfe, C. (2020). *In Vitro* Activity of Eravacycline against Gram-

Negative Bacilli Isolated in Clinical Laboratories Worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(3), e01699-19.

<https://doi.org/10.1128/AAC.01699-19>

Moselhy, S. S. & Ali, H. K. H. (2009). Hepatoprotective effect of Cinnamon extracts against carbon tetrachloride induced oxidative stress and liver injury in rats. *Biological Research*, 42(1). <https://doi:10.4067/s0716-97602009000100009>

Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55-63. [https://doi:10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi:10.1016/0022-1759(83)90303-4).

Moxon, C. A., Gibbins, M. P., McGuinness, D., Milner, D. A., & Marti, M. (2019). New Insights into Malaria Pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15(1), 315-343. <https://doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032640>

Moxon, C. A., Wassmer, S. C., Milner, D. A., Jr, Chisala, N. V., Taylor, T. E., Seydel, K. B., Molyneux, M. E., Faragher, B., Esmon, C. T., Downey, C., Toh, C. H., Craig, A. G., & Heyderman, R. S. (2013). Loss of endothelial protein C receptors links coagulation and inflammation to parasite sequestration in cerebral malaria in African children. *Blood*, 122(5), 842–851. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490219>

Mueller, I., Shakri, A. R., & Chitnis, C. E. (2015). Development of vaccines for *Plasmodium vivax* malaria. *Vaccine*, 33(52), 7489–7495. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.060>

Mugittu, K., Adjuik, M., Snounou, G., Ntoumi, F., Taylor, W., Mshinda, H., Olliaro, P., & Beck, H. P. (2006). Molecular genotyping to distinguish between recrudescents and new infections in treatment trials of *Plasmodium falciparum* malaria conducted in Sub-Saharan Africa: adjustment of parasitological outcomes and assessment of genotyping effectiveness. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, 11(9), 1350–1359. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01688.x>

Murphy, S. C., Prentice, J. L., Williamson, K., Wallis, C. K., Fang, F. C., Fried, M., Pinzon, C., Wang, R., Talley, A. K., Kappe, S. H., Duffy, P. E., & Cookson, B. T.

(2012). Real-time quantitative reverse transcription PCR for monitoring of blood-stage *Plasmodium falciparum* infections in malaria human challenge trials. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *86*(3), 383–394.

<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.10-0658>

Murphy, S. C., Shott, J. P., Parikh, S., Etter, P., Prescott, W. R., & Stewart, V. A. (2013). Malaria diagnostics in clinical trials. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *89*(5), 824–839. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0675>

Murray, C. K., Gasser, R. A., Jr, Magill, A. J., & Miller, R. S. (2008). Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clinical Microbiology Reviews*, *21*(1), 97–110. <https://doi.org/10.1128/CMR.00035-07>

Murray, C. J., Rosenfeld, L. C., Lim, S. S., Andrews, K. G., Foreman, K. J., Haring, D., Fullman, N., Naghavi, M., Lozano, R., & Lopez, A. D. (2012). Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*, *379*(9814), 413–431. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60034-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60034-8)

Musset, L., Heugas, C., Naldjinan, R., Blanchet, D., Houze, P., Abboud, P., Volney, B., Walter, G., Lazrek, Y., Epelboin, L., Pelleau, S., Ringwald, P., Legrand, E., Demar, M., & Djossou, F. (2019). Emergence of *Plasmodium vivax* Resistance to Chloroquine in French Guiana. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *63*(11), e02116-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02116-18>

Muthumalage, T., & Rahman, I. (2019). Cannabidiol differentially regulates basal and LPS-induced inflammatory responses in macrophages, lung epithelial cells, and fibroblasts. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *382*, 114713.

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114713>

Mwangi, T. W., Mohammed, M., Dayo, H., Snow, R. W., & Marsh, K. (2005). Clinical algorithms for malaria diagnosis lack utility among people of different age groups. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, *10*(6), 530–536.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2005.01439.x>

Nabavi, S. F., Di Lorenzo, A., Izadi, M., Sobarzo-Sánchez, E., Daglia, M., & Nabavi, S. M. (2015). Antibacterial Effects of Cinnamon: From Farm to Food, Cosmetic and Pharmaceutical Industries. *Nutrients*, *7*(9), 7729–7748.

<https://doi.org/10.3390/nu7095359>

Najar, B., Shortrede, J. E., Pistelli, L., & Buhagiar, J. (2020). Chemical Composition and in Vitro Cytotoxic Screening of Sixteen Commercial Essential Oils on Five Cancer Cell Lines. *Chemistry & Biodiversity*, 17(1), e1900478.

<https://doi.org/10.1002/cbdv.201900478>

Nájera, J. A., González-Silva, M., & Alonso, P. L. (2011). Some lessons for the future from the Global Malaria Eradication Programme (1955-1969). *PLoS Medicine*, 8(1), e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000412>

Nalli, Y., Jan, S., Lauro, G., Ur Rasool, J., Lone, W. I., Sarkar, A. R., Banday, J., Bifulco, G., Laatsch, H., Syed, S. H., & Ali, A. (2021). Isolation, Synthesis And Structure Determination Of Cannabidiol Derivatives And Their Cytotoxic Activities. *Natural Product Research*, 35(3), 471–480.

<https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1638381>

Ndour, P. A., Larréché, S., Mouri, O., Argy, N., Gay, F., Roussel, C., Jauréguiberry, S., Perillaud, C., Langui, D., Biligui, S., Chartrel, N., Mérens, A., Kendjo, E., Ghose, A., Hassan, M., Hossain, M. A., Kingston, H., Plewes, K., Dondorp, A. M., Danis, M., ... French Artesunate Working Group (2017). Measuring the *Plasmodium falciparum* HRP2 protein in blood from artesunate-treated malaria patients predicts post-artesunate delayed hemolysis. *Science Translational Medicine*, 9(397), eaaf9377. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf9377>

Nelson, M. L., & Levy, S. B. (2011). The history of the tetracyclines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1241, 17–32.

<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x>

Nevagi R. J., Good M. F. & Stanisic D. I. (2021) Plasmodium infection and drug cure for malaria vaccine development. *Expert Review of Vaccines*, 20:2, 163-183.

<https://10.1080/14760584.2021.1874923>

Nguansangiam, S., Day, N. P., Hien, T. T., Mai, N. T., Chaisri, U., Riganti, M., Dondorp, A. M., Lee, S. J., Phu, N. H., Turner, G. D., White, N. J., Ferguson, D. J., & Pongponratn, E. (2007). A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal

Plasmodium falciparum malaria. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, 12(9), 1037–1050. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2007.01881.x>

Nguyen, F., Starosta, A. L., Arenz, S., Sohmen, D., Dönhöfer, A., & Wilson, D. N. (2014). Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biological Chemistry*, 395(5), 559–575. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0292>

Nilsson, S. K., Childs, L. M., Buckee, C., & Marti, M. (2015). Targeting Human Transmission Biology for Malaria Elimination. *PLoS Pathogens*, 11(6), e1004871. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004871>

Nissan, H., Ukawuba, I., & Thomson, M. (2021). Climate-proofing a malaria eradication strategy. *Malaria Journal*, 20(1), 190. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03718-x>

Nkanwen, E. R. S., Awouafack, M. D., Bankeu, J. J. K., Wabo, H. K., Mustafa, S. A. A., Ali, M. S., Lamshöft, M., Choudhary, M. I., Spitteller, M. & Tane, P. (2013). Constituents from the stem bark of *Cinnamomum zeylanicum* Welw. (Lauraceae) and their inhibitory activity toward *Plasmodium falciparum* enoyl-ACP reductase enzyme. *Records of Natural Products*, 7(4), 296-301.

Nocht, B., & Werner, H. (1910). Observations on relative quinine resistance in malaria from Brazil. *German Medical Weekly*. 36, 1557–1560.

Nomura, T., Carlton, J. M., Baird, J. K., del Portillo, H. A., Fryauff, D. J., Rathore, D., Fidock, D. A., Su, X., Collins, W. E., McCutchan, T. F., Wootton, J. C., & Wellems, T. E. (2001). Evidence for different mechanisms of chloroquine resistance in 2 *Plasmodium* species that cause human malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(11), 1653–1661. <https://doi.org/10.1086/320707>

Noor, A. M., Kinyoki, D. K., Mundia, C. W., Kabaria, C. W., Mutua, J. W., Alegana, V. A., Fall, I. S., & Snow, R. W. (2014). The changing risk of *Plasmodium falciparum* malaria infection in Africa: 2000-10: a spatial and temporal analysis of transmission intensity. *Lancet (London, England)*, 383(9930), 1739–1747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62566-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62566-0)

Nosten, F., ter Kuile, F., Maelankiri, L., Chongsuphajaisiddhi, T., Nopdonrattakoon, L., Tangkitchot, S., Boudreau, E., Bunnag, D., & White, N. J. (1994). Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Infectious Diseases*, *169*(3), 595–603.

<https://doi.org/10.1093/infdis/169.3.595>

Nosten, F., van Vugt, M., Price, R., Luxemburger, C., Thway, K. L., Brockman, A., McGready, R., ter Kuile, F., Looareesuwan, S., & White, N. J. (2000). Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet (London, England)*, *356*(9226), 297–302. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02505-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02505-8)

Notomi, T., Okayama, H., Masubuchi, H., Yonekawa, T., Watanabe, K., Amino, N., & Hase, T. (2000). Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Research*, *28*(12), E63. <https://doi.org/10.1093/nar/28.12.e63>

Núñez, E., Benito, C., Pazos, M. R., Barbachano, A., Fajardo, O., González, S., Tolón, R. M., & Romero, J. (2004). Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: an immunohistochemical study. *Synapse (New York, N.Y.)*, *53*(4), 208–213. <https://doi.org/10.1002/syn.20050>

Nussenzweig, R. S., Vanderberg, J., Most, H., & Orton, C. (1967). Protective immunity produced by the injection of x-irradiated sporozoites of *Plasmodium berghei*. *Nature*, *216*(5111), 160–162. <https://doi.org/10.1038/216160a0>

Ochola, L. B., Vounatsou, P., Smith, T., Mabaso, M. L., & Newton, C. R. (2006). The reliability of diagnostic techniques in the diagnosis and management of malaria in the absence of a gold standard. *The Lancet. Infectious Diseases*, *6*(9), 582–588.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70579-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70579-5)

Oduola, A. M., Omitowoju, G. O., Sowunmi, A., Makler, M. T., Falade, C. O., Kyle, D. E., Fehintola, F. A., Ogundahunsi, O. A., Piper, R. C., Schuster, B. G., & Milhous, W. K. (1997). *Plasmodium falciparum*: evaluation of lactate dehydrogenase in monitoring therapeutic responses to standard antimalarial drugs in Nigeria. *Experimental Parasitology*, *87*(3), 283–289.

<https://doi.org/10.1006/expr.1997.4251>

Ogwang, C., Kimani, D., Edwards, N. J., Roberts, R., Mwacharo, J., Bowyer, G., Bliss, C., Hodgson, S. H., Njuguna, P., Viebig, N. K., Nicosia, A., Gitau, E., Douglas, S., Illingworth, J., Marsh, K., Lawrie, A., Imoukhuede, E. B., Ewer, K., Urban, B. C., Hill, A., ... MVVC group (2015). Prime-boost vaccination with chimpanzee adenovirus and modified vaccinia Ankara encoding TRAP provides partial protection against *Plasmodium falciparum* infection in Kenyan adults. *Science Translational Medicine*, 7(286), 286re5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa2373>

Ohrt, C., Richie, T. L., Widjaja, H., Shanks, G. D., Fitriadi, J., Fryauff, D. J., Handschin, J., Tang, D., Sandjaja, B., Tjitra, E., Hadiarso, L., Watt, G., & Wignall, F. S. (1997). Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 126(12), 963–972. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00006>

Okell, L. C., Ghani, A. C., Lyons, E., & Drakeley, C. J. (2009). Submicroscopic infection in *Plasmodium falciparum*-endemic populations: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, 200(10), 1509–1517. <https://doi.org/10.1086/644781>

Olivas-Aguirre, M., Torres-López, L., Pottosin, I., & Dobrovinskaya, O. (2020). Phenolic Compounds Cannabidiol, Curcumin and Quercetin Cause Mitochondrial Dysfunction and Suppress Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 204. <https://doi.org/10.3390/ijms22010204>

Olson, M. W., Ruzin, A., Feyfant, E., Rush, T. S., 3rd, O'Connell, J., & Bradford, P. A. (2006). Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(6), 2156–2166. <https://doi.org/10.1128/AAC.01499-05>

Owusu-Ofori, A. K., Betson, M., Parry, C. M., Stothard, J. R., & Bates, I. (2013). Transfusion-transmitted malaria in Ghana. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 56(12), 1735–1741. <https://doi.org/10.1093/cid/cit130>

Özbilgin, A. (2010). A detailed analysis and assessment study concerning the malaria control program in the transformation in health program". TC Sağlık Bakanlığı, Sağlıkta Dönüşüm Programı, Nihai Raporu.

Özbilgin, A., Çavuş, İ., Yıldırım, A., & Gündüz, C. (2016). Türkiye'deki ilk maymun sıtması: Bir Plasmodium knowlesi olgusu [The first monkey malaria in Turkey: a case of Plasmodium knowlesi]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 50(3), 484–490. <https://doi.org/10.5578/mb.27788>

Özbilgin, A., Topluoglu, S., ES, S., Islek, E., Mollahaliloglu, S., & Erkoc, Y. (2011). Malaria in Turkey: Successful control and strategies for achieving elimination. *Acta Tropica*, 120(1-2), 15–23. <https://doi:10.1016/j.actatropica.2011.06>

Özcel, M. A. (2007). Sıtma. İçinde: Özcel, M. A. (Ed.), *Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları* (ss. 79-134) Türkiye Parazitoloji Derneği, Bornova, İzmir.

Paaijmans, K. P., Blanford, S., Bell, A. S., Blanford, J. I., Read, A. F., & Thomas, M. B. (2010). Influence of climate on malaria transmission depends on daily temperature variation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(34), 15135–15139. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006422107>

Paaijmans, K. P. & Thomas, M. B. (2013). Relevant temperatures in mosquito and malaria biology. *Ecology of Parasite-Vector Interactions* (pp. 103-121). Wageningen: Wageningen Academic Publishers.

Paris, D. H., Imwong, M., Faiz, A. M., Hasan, M., Yunus, E. B., Silamut, K., Lee, S. J., Day, N. P., & Dondorp, A. M. (2007). Loop-mediated isothermal PCR (LAMP) for the diagnosis of falciparum malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(5), 972–976.

Parvazi, S., Sadeghi, S., Azadi, M., Mohammadi, M., Arjmand, M., Vahabi, F., Sadeghzadeh, S., & Zamani, Z. (2016). The Effect of Aqueous Extract of Cinnamon on the Metabolome of Plasmodium falciparum Using (1) HNMR Spectroscopy. *Journal of Tropical Medicine*, 2016, 3174841. <https://doi.org/10.1155/2016/3174841>

Patel, J. C., Lucchi, N. W., Srivastava, P., Lin, J. T., Sug-Aram, R., Aruncharus, S., Bharti, P. K., Shukla, M. M., Congpuong, K., Satimai, W., Singh, N., Udhayakumar, V., & Meshnick, S. R. (2014). Field evaluation of a real-time fluorescence loop-mediated isothermal amplification assay, RealAmp, for the diagnosis of malaria in Thailand and India. *The Journal of Infectious Diseases*, 210(8), 1180–1187. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu252>

Pathirana, H., Wimalasena, S. H. M. P., de Silva, B. C. J., Hossain, S., Heo, G. J. (2019). Antibacterial activity of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) essential oil and cinnamaldehyde against fish pathogenic bacteria isolated from cultured olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *Indian Journal of Fisheries*, 66(2), 86–92. <https://doi:10.21077/ijf.2019.66.2.85023-12>.

Patricio, F., Morales-Andrade, A. A., Patricio-Martínez, A., & Limón, I. D. (2020). Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 595635. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595635>

Patwardhan, B., Vaidya, A.D., & Chorghade, M.S. (2004). Ayurveda and natural products drug discovery. *Current Science*, 86, 789-799.

Perera, R. S., Ding, X. C., Tully, F., Oliver, J., Bright, N., Bell, D., Chiodini, P. L., Gonzalez, I. J., & Polley, S. D. (2017). Development and clinical performance of high throughput loop-mediated isothermal amplification for detection of malaria. *PloS One*, 12(2), e0171126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171126>

Payne D. (1987). Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Today (Personal ed.)*, 3(8), 241–246. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(87\)90147-5](https://doi.org/10.1016/0169-4758(87)90147-5)

Payne D. (1988). Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at the primary health care level. *Bulletin of the World Health Organization*, 66(5), 621–626.

Payne, R. O., Silk, S. E., Elias, S. C., Miura, K., Diouf, A., Galaway, F., De Graaf, H., Brendish, N. J., Poulton, I. D., Griffiths, O. J., Edwards, N. J., Jin, J., Labbé, G.

M., Alanine, D. G. W., Siani, L., Di Marco, S., Roberts, R., Green, N., Berrie, E., ... Draper, S. J. (2017a). Human vaccination against RH5 induces neutralizing antimalarial antibodies that inhibit RH5 invasion complex interactions. *JCI Insight*, 2(21). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96381>

Payne, R. O., Silk, S. E., Elias, S. C., Milne, K. H., Rawlinson, T. A., Llewellyn, D., Shakri, A. R., Jin, J., Labbé, G. M., Edwards, N. J., Poulton, I. D., Roberts, R., Farid, R., Jørgensen, T., Alanine, D. G., de Cassan, S. C., Higgins, M. K., Otto, T. D., McCarthy, J. S., de Jongh, W. A., ... Draper, S. J. (2017b). Human vaccination against *Plasmodium vivax* Duffy-binding protein induces strain-transcending antibodies. *JCI Insight*, 2(12), e93683. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93683>

Pearson, R. D., Amato, R., Auburn, S., Miotto, O., Almagro-Garcia, J., Amaratunga, C., Suon, S., Mao, S., Noviyanti, R., Trimarsanto, H., Marfurt, J., Anstey, N. M., William, T., Boni, M. F., Dolecek, C., Hien, T. T., White, N. J., Michon, P., Siba, P., Tavul, L., ... Kwiatkowski, D. P. (2016). Genomic analysis of local variation and recent evolution in *Plasmodium vivax*. *Nature Genetics*, 48(8), 959–964. <https://doi.org/10.1038/ng.3599>

Pehrson, C., Salanti, A., Theander, T. G., & Nielsen, M. A. (2017). Pre-clinical and clinical development of the first placental malaria vaccine. *Expert Review of Vaccines*, 16(6), 613–624. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1322512>

Perkins S. L. (2014). Malaria's many mates: past, present, and future of the systematics of the order Haemosporida. *The Journal of Parasitology*, 100(1), 11–25. <https://doi.org/10.1645/13-362.1>

Perkins, S. L., & Schall, J. J. (2002). A molecular phylogeny of malarial parasites recovered from cytochrome b gene sequences. *The Journal of Parasitology*, 88(5), 972–978. [https://doi.org/10.1645/0022-3395\(2002\)088\[0972:AMPOMP\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1645/0022-3395(2002)088[0972:AMPOMP]2.0.CO;2)

Pessanha de Carvalho, L., Kreidenweiss, A., & Held, J. (2021). Drug Repurposing: A Review of Old and New Antibiotics for the Treatment of Malaria: Identifying Antibiotics with a Fast Onset of Antiplasmodial Action. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(8), 2304. <https://doi.org/10.3390/molecules26082304>

Phillips, A., Bassett, P., Zeki, S., Newman, S., & Pasvol, G. (2009). Risk factors for severe disease in adults with falciparum malaria. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(7), 871–878. <https://doi.org/10.1086/597258>

Phuc, B. Q., Rasmussen, C., Duong, T. T., Dong, L. T., Loi, M. A., Ménard, D., Tarning, J., Bustos, D., Ringwald, P., Galappaththy, G. L., & Thieu, N. Q. (2017). Treatment Failure of Dihydroartemisinin/Piperaquine for Plasmodium falciparum Malaria, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*, 23(4), 715–717. <https://doi.org/10.3201/eid2304.161872>

Phyo, A. P., Ashley, E. A., Anderson, T., Bozdech, Z., Carrara, V. I., Sriprawat, K., Nair, S., White, M. M., Dziekan, J., Ling, C., Proux, S., Konghahong, K., Jeeyapant, A., Woodrow, C. J., Imwong, M., McGready, R., Lwin, K. M., Day, N., White, N. J., & Nosten, F. (2016). Declining Efficacy of Artemisinin Combination Therapy Against P. Falciparum Malaria on the Thai-Myanmar Border (2003-2013): The Role of Parasite Genetic Factors. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(6), 784–791. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw388>

Pillay, P., Maharaj, V. J., & Smith, P. J. (2008). Investigating South African plants as a source of new antimalarial drugs. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(3), 438–454. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.07.003>

Pineda-Catalan, O., Perkins, S. L., Peirce, M. A., Engstrand, R., Garcia-Davila, C., Pinedo-Vasquez, M., & Aguirre, A. A. (2013). Revision of hemoproteid genera and description and redescription of two species of chelonian hemoproteid parasites. *The Journal of Parasitology*, 99(6), 1089–1098. <https://doi.org/10.1645/13-296.1>

Pioletti, M., Schlünzen, F., Harms, J., Zarivach, R., Glühmann, M., Avila, H., Bashan, A., Bartels, H., Auerbach, T., Jacobi, C., Hartsch, T., Yonath, A., & Franceschi, F. (2001). Crystal structures of complexes of the small ribosomal subunit with tetracycline, edeine and IF3. *The EMBO Journal*, 20(8), 1829–1839. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.8.1829>

Piper, R., Lebras, J., Wentworth, L., Hunt-Cooke, A., Houzé, S., Chiodini, P., & Makler, M. (1999). Immunocapture diagnostic assays for malaria using Plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 60(1), 109–118. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.109>

Plewes, K., Kingston, H., Ghose, A., Maude, R. J., Herdman, M. T., Leopold, S. J., Ishioka, H., Hasan, M., Haider, M. S., Alam, S., Piera, K. A., Charunwatthana, P., Silamut, K., Yeo, T. W., Faiz, M. A., Lee, S. J., Mukaka, M., Turner, G., Anstey, N. M., Jackson Roberts, L., 2nd, ... Dondorp, A. M. (2017). Cell-free hemoglobin mediated oxidative stress is associated with acute kidney injury and renal replacement therapy in severe falciparum malaria: an observational study. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 313. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2373-1>

Plewes, K., Turner, G., & Dondorp, A. M. (2018). Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of coma and acute kidney injury complicating falciparum malaria. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 31(1), 69–77. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000419>

Polley, S. D., González, I. J., Mohamed, D., Daly, R., Bowers, K., Watson, J., Mewse, E., Armstrong, M., Gray, C., Perkins, M. D., Bell, D., Kanda, H., Tomita, N., Kubota, Y., Mori, Y., Chiodini, P. L., & Sutherland, C. J. (2013). Clinical evaluation of a loop-mediated amplification kit for diagnosis of imported malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, 208(4), 637–644. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit183>

Polley, S. D., Mori, Y., Watson, J., Perkins, M. D., González, I. J., Notomi, T., Chiodini, P. L., & Sutherland, C. J. (2010). Mitochondrial DNA targets increase sensitivity of malaria detection using loop-mediated isothermal amplification. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(8), 2866–2871. <https://doi.org/10.1128/JCM.00355-10>

Poon, L. L., Wong, B. W., Ma, E. H., Chan, K. H., Chow, L. M., Abeyewickreme, W., Tangpukdee, N., Yuen, K. Y., Guan, Y., Looareesuwan, S., & Peiris, J. S. (2006). Sensitive and inexpensive molecular test for falciparum malaria: detecting Plasmodium falciparum DNA directly from heat-treated blood by loop-mediated isothermal amplification. *Clinical Chemistry*, 52(2), 303–306. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.057901>

Porter, M., & Peters, W. (1976). The chemotherapy of rodent malaria, XXV. Antimalarial activity of WR 122,455 (a 9-phenanthrenemethanol) in vivo and in vitro. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 70(3), 259–270. <https://doi.org/10.1080/00034983.1976.11687122>.

Potchen, M. J., Kampondeni, S. D., Seydel, K. B., Haacke, E. M., Sinyangwe, S. S., Mwenechanya, M., Glover, S. J., Milner, D. A., Zeli, E., Hammond, C. A., Utriainen, D., Lishimpi, K., Taylor, T. E., & Birbeck, G. L. (2018). 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging to Investigate Potential Etiologies of Brain Swelling in Pediatric Cerebral Malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(2), 497–504. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0309>

Pöschl, B., Waneesorn, J., Thekisoe, O., Chutipongvivate, S., & Karanis, P. (2010). Comparative diagnosis of malaria infections by microscopy, nested PCR, and LAMP in northern Thailand. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(1), 56–60. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0630>

Pradel, G., & Schlitzer, M. (2010). Antibiotics in malaria therapy and their effect on the parasite apicoplast. *Current Molecular Medicine*, 10(3), 335–349. <https://doi.org/10.2174/156652410791065273>

Prakash, P., Zeeshan, M., Saini, E., Muneer, A., Khurana, S., Kumar Chourasia, B., Deshmukh, A., Kaur, I., Dabral, S., Singh, N., Anam, Z., Chaurasiya, A., Kaushik, S., Dahiya, P., Kalamuddin, M., Kumar Thakur, J., Mohmmmed, A., Ranganathan, A., & Malhotra, P. (2017). Human Cyclophilin B forms part of a multi-protein complex during erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature Communications*, 8(1), 1548. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01638-6>

Prasad, R., & Mishra, O. P. (2016). Acute Kidney Injury in Children with *Plasmodium falciparum* Malaria: Determinants for Mortality. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 36(2), 213–217. <https://doi.org/10.3747/pdi.2014.00254>

Price, R. N., Tjitra, E., Guerra, C. A., Yeung, S., White, N. J., & Anstey, N. M. (2007). Vivax malaria: neglected and not benign. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(6 Suppl), 79–87.

Price R. N. (2014). Improving the radical cure of Plasmodium vivax malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(1), 3–4. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0118>

Price, R. N., von Seidlein, L., Valecha, N., Nosten, F., Baird, J. K., & White, N. J. (2014). Global extent of chloroquine-resistant Plasmodium vivax: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(10), 982–991. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70855-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70855-2)

Proux, S., Suwanarusk, R., Barends, M., Zwang, J., Price, R. N., Leimanis, M., Kiricharoen, L., Laochan, N., Russell, B., Nosten, F., & Snounou, G. (2011). Considerations on the use of nucleic acid-based amplification for malaria parasite detection. *Malaria Journal*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-323>

Raborn, E. S., Marciano-Cabral, F., Buckley, N. E., Martin, B. R., & Cabral, G. A. (2008). The cannabinoid delta-9-tetrahydrocannabinol mediates inhibition of macrophage chemotaxis to RANTES/CCL5: linkage to the CB2 receptor. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: the Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 3(2), 117–129. <https://doi.org/10.1007/s11481-007-9077-z>

Radwan, M. M., Elsohly, M. A., Slade, D., Ahmed, S. A., Khan, I. A., & Ross, S. A. (2009). Biologically active cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. *Journal of Natural Products*, 72(5), 906–911. <https://doi.org/10.1021/np900067k>

Rafatullah, S., Alqasoumi, S., Al-Dosary, M., Al-Yahya, M., Al-Mofleh, I. (2011). Gastroprotective effect of a popular spice cinnamon “Cinnamomum zeylanicum” in rats. *European Journal of Pharmacology*, 668(1), e42. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.294>

Raja, A. I., Stanistic, D. I., & Good, M. F. (2017). Chemical Attenuation in the Development of a Whole-Organism Malaria Vaccine. *Infection and Immunity*, 85(7), e00062-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00062-17>

Ralph, S. A., van Dooren, G. G., Waller, R. F., Crawford, M. J., Fraunholz, M. J., Foth, B. J., Tonkin, C. J., Roos, D. S., & McFadden, G. I. (2004). Tropical infectious

diseases: metabolic maps and functions of the *Plasmodium falciparum* apicoplast. *Nature Reviews Microbiology*, 2(3), 203–216.

<https://doi.org/10.1038/nrmicro843>

Ranjitkar, S., Zhang, D., Sun, F., Salman, S., He, W., Venkitanarayanan, K., Tulman, E. R., & Tian, X. (2021). Cytotoxic effects on cancerous and non-cancerous cells of trans-cinnamaldehyde, carvacrol, and eugenol. *Scientific Reports*, 11(1), 16281. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95394-9>

Rao, P. V., & Gan, S. H. (2014). Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 642942.

<https://doi.org/10.1155/2014/642942>

Rasoanaivo, P., Ramanitrahasimbola, D., Rafatro, H., Rakotondramanana, D., Robijaona, B., Rakotozafy, A., Ratsimamanga-Urverg, S., Labaïed, M., Grellier, P., Allorge, L., Mambu, L., & Frappier, F. (2004). Screening extracts of Madagascar plants in search of antiplasmodial compounds. *Phytotherapy Research: PTR*, 18(9), 742–747. <https://doi.org/10.1002/ptr.1533>

Reddy, K. S., Amlabu, E., Pandey, A. K., Mitra, P., Chauhan, V. S., & Gaur, D. (2015). Multiprotein complex between the GPI-anchored CyRPA with PfRH5 and PfRipr is crucial for *Plasmodium falciparum* erythrocyte invasion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(4), 1179–1184.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1415466112>

Reglodi, D., Renaud, J., Tamas, A., Tizabi, Y., Socías, S. B., Del-Bel, E., & Raisman-Vozari, R. (2017). Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. *Progress in Neurobiology*, 155, 120–148. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.10.004>

Regules, J. A., Cicatelli, S. B., Bennett, J. W., Paolino, K. M., Twomey, P. S., Moon, J. E., Kathcart, A. K., Hauns, K. D., Komisar, J. L., Qabar, A. N., Davidson, S. A., Dutta, S., Griffith, M. E., Magee, C. D., Wojnarski, M., Livezey, J. R., Kress, A. T., Waterman, P. E., Jongert, E., Wille-Reece, U., ... Vekemans, J. (2016). Fractional Third and Fourth Dose of RTS,S/AS01 Malaria Candidate Vaccine: A Phase 2a

Controlled Human Malaria Parasite Infection and Immunogenicity Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 214(5), 762–771. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw237>

Reichling, J., Schnitzler, P., Suschke, U., & Saller, R. (2009). Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties--an overview. *Forschende Komplementarmedizin*, 16(2), 79–90. <https://doi.org/10.1159/000207196>

Ribatski-Silva, D., Bassi, C. L., Martin, T. O., Alves-Junior, E., Gomes, L. T., & Fontes, C. J. (2014). In vitro antimalarial activity of tigecycline against Plasmodium falciparum culture-adapted reference strains and clinical isolates from the Brazilian Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 47(1), 110–112. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0013-2012>

Ribeiro, M., Malheiro, J., Grenho, L., Fernandes, M. H., & Simões, M. (2018). Cytotoxicity and antimicrobial action of selected phytochemicals against planktonic and sessile Streptococcus mutans. *PeerJ*, 6, e4872. <https://doi.org/10.7717/peerj.4872>

Richter, J., Göbels, K., Müller-Stöver, I., Hoppenheit, B., & Häussinger, D. (2004). Co-reactivity of plasmodial histidine-rich protein 2 and aldolase on a combined immuno-chromographic-malaria dipstick (ICT) as a potential semi-quantitative marker of high Plasmodium falciparum parasitaemia. *Parasitology Research*, 94(5), 384–385. <https://doi.org/10.1007/s00436-004-1213-6>

Rieckmann, K. H., Davis, D. R., & Hutton, D. C. (1989). Plasmodium vivax resistance to chloroquine?. *Lancet (London, England)*, 2(8673), 1183–1184. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91792-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91792-3)

Roestenberg, M., Teirlinck, A. C., McCall, M. B., Teelen, K., Makamdop, K. N., Wiersma, J., Arens, T., Beckers, P., van Gemert, G., van de Vegte-Bolmer, M., van der Ven, A. J., Luty, A. J., Hermsen, C. C., & Sauerwein, R. W. (2011). Long-term protection against malaria after experimental sporozoite inoculation: an open-label follow-up study. *The Lancet*, 377(9779), 1770–1776. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60360-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60360-7)

Rogers, W. O., Sem, R., Tero, T., Chim, P., Lim, P., Muth, S., Socheat, D., Arie, F., & Wongsrichanalai, C. (2009). Failure of artesunate-mefloquine combination therapy for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in southern Cambodia. *Malaria Journal*, 8(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-10>

Rønn, A., Msangeni, H., Mhina, J., Wernsdorfer, W., & Bygbjerg, I. (1996). High level of resistance of *Plasmodium falciparum* to sulfadoxine-pyrimethamine in children in Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(2), 179–181. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(96\)90129-7](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(96)90129-7)

Ross, L. S., & Fidock, D. A. (2019). Elucidating Mechanisms of Drug-Resistant *Plasmodium falciparum*. *Cell Host & Microbe*, 26(1), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.001>

Ross, R. A., Brockie, H. C., & Pertwee, R. G. (2000). Inhibition of nitric oxide production in RAW264.7 macrophages by cannabinoids and palmitoylethanolamide. *European Journal of Pharmacology*, 401(2), 121–130. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00437-4](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00437-4)

RTS,S Clinical Trials Partnership (2015). Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*, 386(9988), 31–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60721-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60721-8)

Ruiz Sanchez, F., Casillas, J., Paredes, M., Velazquez, J., & Riebeling, Q. B. (1952). La terramicina en el tratamiento del paludismo [Terramycin in malaria therapy]. *Pan American Medical Woman's Journal*, 59(2), 10–15.

Russo, C., Lavorgna, M., Nugnes, R., Orlo, E. ve Isidori, M. (2021). Comparative assessment of antimicrobial, antiradical and cytotoxic activities of cannabidiol and its propyl analogue cannabidivarin. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01975-z>

Russo, E. B. (2016). Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 309. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00309>

Sá, J. M., Kaslow, S. R., Moraes Barros, R. R., Brazeau, N. F., Parobek, C. M., Tao, D., Salzman, R. E., Gibson, T. J., Velmurugan, S., Krause, M. A., Melendez-Muniz, V., Kite, W. A., Han, P. K., Eastman, R. T., Kim, A., Kessler, E. G., Abebe, Y., James, E. R., Chakravarty, S., Orr-Gonzalez, S., ... Wellems, T. E. (2019). Plasmodium vivax chloroquine resistance links to pvcrt transcription in a genetic cross. *Nature Communications*, *10*(1), 4300. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12256-9>

Sabatinelli, G., Ejov, M., & Joergensen, P. (2001). Malaria in the WHO European Region (1971-1999). *Euro Surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, *6*(4), 61–65.

Sağlık Bakanlığı. (01 Ocak 2022). Sıtma Vaka Yönetim Rehberi. HSGM. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/4-Sıtma/6-Rehbler/Stma\\_Vaka\\_Ynetim\\_Rehberi\\_2019.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/4-Sıtma/6-Rehbler/Stma_Vaka_Ynetim_Rehberi_2019.pdf).

Sahu, R., Walker, L. A., & Tekwani, B. L. (2014). In vitro and in vivo anti-malarial activity of tigecycline, a glycylyccline antibiotic, in combination with chloroquine. *Malaria Journal*, *13*, 414. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-414>

Sainz-Elipe, S., Latorre, J. M., Escosa, R., Masià, M., Fuentes, M. V., Mas-Coma, S., & Bargues, M. D. (2010). Malaria resurgence risk in southern Europe: climate assessment in an historically endemic area of rice fields at the Mediterranean shore of Spain. *Malaria Journal*, *9*, 221. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-221>

Sallares, R. (2002). *Malaria and Rome: a history of malaria in ancient Italy*. New York (NY): Oxford University Press. <https://doi:10.1093/acprof:oso/9780199248506.001.0001>

Sánchez, A. J., & García-Merino, A. (2012). Neuroprotective agents: cannabinoids. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, *142*(1), 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.02.010>

Sánchez, A. R., Rogers, R. S., 3rd, & Sheridan, P. J. (2004). Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *International Journal of Dermatology*, *43*(10), 709–715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02108.x>

Saygı, G. (2009). İçinde: Saygı, G. (Ed.), Sıtma. *Paraziter Hastalıklar ve Parazitler* (ss. 117-139). Es Form Ofset, Sivas.

Seeber F. (2002). Biogenesis of iron-sulphur clusters in amitochondriate and apicomplexan protists. *International Journal for Parasitology*, 32(10), 1207–1217.  
[https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(02\)00022-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(02)00022-x)

Senhaji, O., Faid, M., & Elyachioui, M. (2005). Antibiosis by cinnamon extracts against antibiotic resistant strains. *International Journal of Agriculture & Biology*, 7(5), 724-8.

Ser Ö. (2020). Evaluation of Malaria Cases Detected in Antalya Province between 2012 and 2017. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 44(1), 1–6.  
<https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2019.6466>

Serra-Casas, E., Manrique, P., Ding, X. C., Carrasco-Escobar, G., Alava, F., Gave, A., Rodriguez, H., Contreras-Mancilla, J., Rosas-Aguirre, A., Speybroeck, N., González, I. J., Rosanas-Urgell, A., & Gamboa, D. (2017). Loop-mediated isothermal DNA amplification for asymptomatic malaria detection in challenging field settings: Technical performance and pilot implementation in the Peruvian Amazon. *PLoS One*, 12(10), e0185742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185742>

Seydel, K. B., Kampondeni, S. D., Valim, C., Potchen, M. J., Milner, D. A., Muwalo, F. W., Taylor, T. E. (2015). Brain Swelling and Death in Children with Cerebral Malaria. *New England Journal of Medicine*, 372(12), 1126–1137.  
<https://doi:10.1056/nejmoa1400116>

Scally, S. W., McLeod, B., Bosch, A., Miura, K., Liang, Q., Carroll, S., Reponen, S., Nguyen, N., Giladi, E., Rämisch, S., Yusibov, V., Bradley, A., Lemiale, F., Schief, W. R., Emerling, D., Kellam, P., King, C. R., & Julien, J. P. (2017). Molecular definition of multiple sites of antibody inhibition of malaria transmission-blocking vaccine antigen Pfs25. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01924-3>

Schaer, J., Perkins, S. L., Decher, J., Leendertz, F. H., Fahr, J., Weber, N., & Matuschewski, K. (2013). High diversity of West African bat malaria parasites and a

tight link with rodent Plasmodium taxa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(43), 17415–17419.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1311016110>

Schaer, J., Reeder, D. M., Vodzak, M. E., Olival, K. J., Weber, N., Mayer, F., Matuschewski, K., & Perkins, S. L. (2015). Nycteria parasites of Afrotropical insectivorous bats. *International Journal for Parasitology*, 45(6), 375–384. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2015.01.008>

Schlagenhauf P. (2004). Malaria: from prehistory to present. *Infectious Disease Clinics of North America*, 18(2). <https://doi.org/10.1016/j.idc.2004.01.002>

Schlagenhauf, P., Steffen, R., Tschopp, A., Van Damme, P., Mittelholzer, M. L., Leuenberger, H., & Reinke, C. (1995). Behavioural aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment. *Bulletin of the World Health Organization*, 73(2), 215–221.

Schoch, C. L., Ciuffo, S., Domrachev, M., Hotton, C. L., Kannan, S., Khovanskaya, R., Leipe, D., Mcveigh, R., O'Neill, K., Robbertse, B., Sharma, S., Soussov, V., Sullivan, J. P., Sun, L., Turner, S., & Karsch-Mizrachi, I. (2020). NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database: the Journal of Biological Databases and Curation*, baaa062.

<https://doi.org/10.1093/database/baaa062>

Schofield, L., & Grau, G. E. (2005). Immunological processes in malaria pathogenesis. *Nature Reviews. Immunology*, 5(9), 722–735.

<https://doi.org/10.1038/nri1686>

Schultze, N., Wanka, H., Zwicker, P., Lindequist, U., & Haertel, B. (2017). Mitochondrial functions of THP-1 monocytes following the exposure to selected natural compounds. *Toxicology*, 377, 57–63.

<https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.12.006>

Shaman, J., & Day, J. F. (2007). Reproductive phase locking of mosquito populations in response to rainfall frequency. *PloS One*, 2(3), e331.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000331>

Shapiro, L., Whitehead, S. A., & Thomas, M. B. (2017). Quantifying the effects of temperature on mosquito and parasite traits that determine the transmission potential of human malaria. *PLoS Biology*, *15*(10), e2003489.

<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003489>

Sharma, R., & Dutta, A. K. (2011). Malaria and National Vector Borne Disease Control Programme. *Indian Journal of Pediatrics*, *78*(12), 1527–1535.

<https://doi.org/10.1007/s12098-011-0554-2>

Sharma, P., & Sharma, J. D. (1998). Plants showing antiplasmodial activity--from crude extracts to isolated compounds. *Indian Journal of Malariology*, *35*(2), 57–110.

Sharma, P., & Sharma, J. D. (2001). A review of plant species assessed in vitro for antiamoebic activity or both antiamoebic and antiplasmodial properties. *Phytotherapy Research: PTR*, *15*(1), 1–17.

[https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200102\)15:1<1:aid-ptr959>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200102)15:1<1:aid-ptr959>3.0.co;2-1)

Sherman, I. W. (1998). Malaria, parasite biology, pathogenesis and protection. Washington, DC: American Society for Microbiology.

Sherrard-Smith, E., Hogan, A. B., Hamlet, A., Watson, O. J., Whittaker, C., Winskill, P., Ali, F., Mohammad, A. B., Uhomoibhi, P., Maikore, I., Ogbulafor, N., Nikau, J., Kont, M. D., Challenger, J. D., Verity, R., Lambert, B., Cairns, M., Rao, B., Baguelin, M., Whittles, L. K., ... Churcher, T. S. (2020). The potential public health consequences of COVID-19 on malaria in Africa. *Nature Medicine*, *26*(9), 1411–1416. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1025-y>

Shokoples, S. E., Ndao, M., Kowalewska-Grochowska, K., & Yanow, S. K. (2009). Multiplexed real-time PCR assay for discrimination of Plasmodium species with improved sensitivity for mixed infections. *Journal of Clinical Microbiology*, *47*(4), 975–980. <https://doi.org/10.1128/JCM.01858-08>

Shreaz, S., Wani, W. A., Behbehani, J. M., Raja, V., Irshad, M., Karched, M., Ali, I., Siddiqi, W. A., & Hun, L. T. (2016). Cinnamaldehyde and its derivatives, a novel class of antifungal agents. *Fitoterapia*, *112*, 116–131.

<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.05.016>

Siahaan, L. (2018). Laboratory diagnostics of malaria. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 125, 012090.

<https://doi:10.1088/1755-1315/125/1/012090>

Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(8), 1459.

<https://doi.org/10.3390/molecules24081459>

Singh, B., Bobogare, A., Cox-Singh, J., Snounou, G., Abdullah, M. S., & Rahman, H. A. (1999). A genus- and species-specific nested polymerase chain reaction malaria detection assay for epidemiologic studies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 60(4), 687–692. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.687>

Singh, B., Cox-Singh, J., Miller, A. O., Abdullah, M. S., Snounou, G., & Rahman, H. A. (1996). Detection of malaria in Malaysia by nested polymerase chain reaction amplification of dried blood spots on filter papers. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(5), 519–521. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(96\)90302-8](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(96)90302-8)

Singh, K., Kaur, H., Smith, P., de Kock, C., Chibale, K., & Balzarini, J. (2014). Quinoline-pyrimidine hybrids: synthesis, antiplasmodial activity, SAR, and mode of action studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(2), 435–448.

<https://doi.org/10.1021/jm4014778>

Siraj, A. S., Santos-Vega, M., Bouma, M. J., Yadeta, D., Ruiz Carrascal, D., & Pascual, M. (2014). Altitudinal changes in malaria incidence in highlands of Ethiopia and Colombia. *Science (New York, N.Y.)*, 343(6175), 1154–1158.

<https://doi.org/10.1126/science.1244325>

Sirichaisinthop, J., Buates, S., Watanabe, R., Han, E. T., Suktawonjaroenpon, W., Krasaesub, S., Takeo, S., Tsuboi, T., & Sattabongkot, J. (2011). Evaluation of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for malaria diagnosis in a field setting. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(4), 594–596.

<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0676>

Sissoko, M. S., Healy, S. A., Katile, A., Omaswa, F., Zaidi, I., Gabriel, E. E., Kamate, B., Samake, Y., Guindo, M. A., Dolo, A., Niangaly, A., Niaré, K., Zeguime, A., Sissoko, K., Diallo, H., Thera, I., Ding, K., Fay, M. P., O'Connell, E. M., Nutman, T. B., ... Duffy, P. E. (2017). Safety and efficacy of PfSPZ Vaccine against *Plasmodium falciparum* via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomised, double-blind phase 1 trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 17(5), 498–509. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30104-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30104-4)

Slater A. F. (1993). Chloroquine: mechanism of drug action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacology & Therapeutics*, 57(2-3), 203–235. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(93\)90056-j](https://doi.org/10.1016/0163-7258(93)90056-j)

Smith, T., Maire, N., Dietz, K., Killeen, G. F., Vounatsou, P., Molineaux, L., & Tanner, M. (2006). Relationship between the entomologic inoculation rate and the force of infection for *Plasmodium falciparum* malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 75(2 Suppl), 11–18. [https://doi.org/10.4269/ajtmh.2006.75.2\\_suppl.0750011](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2006.75.2_suppl.0750011)

Snounou, G., Viriyakosol, S., Jarra, W., Thaithong, S., & Brown, K. N. (1993). Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of a high prevalence of mixed infections. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 58(2), 283–292. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(93\)90050-8](https://doi.org/10.1016/0166-6851(93)90050-8)

Snow, R. W., Guerra, C. A., Noor, A. M., Myint, H. Y., & Hay, S. I. (2005). The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature*, 434(7030), 214–217. <https://doi.org/10.1038/nature03342>

Soh, P. N., & Benoit-Vical, F. (2007). Are West African plants a source of future antimalarial drugs?. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(2), 130–140. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.08.012>

Souto, R. P., Fernandes, O., Macedo, A. M., Campbell, D. A., & Zingales, B. (1996). DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 83(2), 141–152. [https://doi.org/10.1016/s0166-6851\(96\)02755-7](https://doi.org/10.1016/s0166-6851(96)02755-7)

Spangenberg, T., Burrows, J. N., Kowalczyk, P., McDonald, S., Wells, T. N., & Willis, P. (2013). The open access malaria box: a drug discovery catalyst for neglected diseases. *PloS One*, 8(6), e62906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062906>

Spring, M., Murphy, J., Nielsen, R., Dowler, M., Bennett, J. W., Zarling, S., Williams, J., de la Vega, P., Ware, L., Komisar, J., Polhemus, M., Richie, T. L., Epstein, J., Tamminga, C., Chuang, I., Richie, N., O'Neil, M., Heppner, D. G., Healer, J., O'Neill, M., ... Kappe, S. H. (2013). First-in-human evaluation of genetically attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites administered by bite of *Anopheles* mosquitoes to adult volunteers. *Vaccine*, 31(43), 4975–4983. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.007>

Spudick, J. M., Garcia, L. S., Graham, D. M., & Haake, D. A. (2005). Diagnostic and therapeutic pitfalls associated with primaquine-tolerant *Plasmodium vivax*. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(2), 978–981. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.2.978-981.2005>

Starzengruber, P., Thriemer, K., Haque, R., Khan, W. A., Fuehrer, H. P., Siedl, A., Hofecker, V., Ley, B., Wernsdorfer, W. H., & Noedl, H. (2009). Antimalarial activity of tigeocycline, a novel glycylicycline antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(9), 4040–4042. <https://doi.org/10.1128/AAC.00312-09>

Stone, W., Campo, J. J., Ouédraogo, A. L., Meerstein-Kessel, L., Morlais, I., Da, D., Cohuet, A., Nsango, S., Sutherland, C. J., van de Vegte-Bolmer, M., Siebelink-Stoter, R., van Gemert, G. J., Graumans, W., Lanke, K., Shandling, A. D., Pablo, J. V., Teng, A. A., Jones, S., de Jong, R. M., Fabra-García, A., ... Jore, M. M. (2018). Unravelling the immune signature of *Plasmodium falciparum* transmission-reducing immunity. *Nature Communications*, 9(1), 558. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02646-2>

Sumawinata, I. W., Bernadeta, Leksana, B., Sutamihardja, A., Purnomo, Subianto, B., Sekartuti, Fryauff, D. J., & Baird, J. K. (2003). Very high risk of therapeutic failure with chloroquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria in Indonesian Papua. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 68(4), 416–420.

Suyev, M. (1953). Sıtma Savaşı alışmaları Albümü. *Türkiye Sağlık Bakanlığı* (ss-10-25), Husunutabiat yayınları, İstanbul, Türkiye.

Sunita, B., & Das, P. (2007). Antimalarial activity in tropical plants: A review. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 13(1), 103-132.  
[https://doi.org/10.1300/J044v13n01\\_09](https://doi.org/10.1300/J044v13n01_09)

Swellengrebel, N. H. (1931). Report on Investigation into Malaria in the Union of South Africa, 1930-31. *Journal of the Medical Association of South Africa*, 5(13).

şahin, S. İ., abalak, M., Bal, T., Ocak, S., Önlén, Y., ulha, G. (2019). Hatay ilindeki importe sıtma olgularının retrospektif analizi: 10 yıl içerisinde 75 Olgu. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 43(2), 60-4. <https://doi:10.4274/tpd.galenos..2019.6123>

Tagboto, S., & Townson, S. (2001). Antiparasitic properties of medicinal plants and other naturally occurring products. *Advances in Parasitology*, 50, 199–295.  
[https://doi.org/10.1016/s0065-308x\(01\)50032-9](https://doi.org/10.1016/s0065-308x(01)50032-9)

Talman, A. M., Duval, L., Legrand, E., Hubert, V., Yen, S., Bell, D., Le Bras, J., Arie, F., & Houze, S. (2007). Evaluation of the intra- and inter-specific genetic variability of Plasmodium lactate dehydrogenase. *Malaria Journal*, 6, 140.  
<https://doi.org/10.1186/1475-2875-6-140>

Tan KR, Arguin PM. (2020). Travel-Related Infectious Diseases: Malaria. In: *CDC Yellow Book 2020*, Brunette GW, Nemhauser JB (Eds), Oxford University Press, New York 2019. <https://www.ncdc.gov/travel/yellowbook/2020/table-of-contents>

Tan, K. R., Magill, A. J., Parise, M. E., Arguin, P. M., & Centers for Disease Control and Prevention (2011). Doxycycline for malaria chemoprophylaxis and treatment: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(4), 517–531.  
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0285>

Taylor, W., Hanson, J., Turner, G., White, N. J., & Dondorp, A. M. (2012). Respiratory manifestations of malaria. *Chest*, 142(2), 492–505.  
<https://doi.org/10.1378/chest.11-2655>

Taylor, T. E., Fu, W. J., Carr, R. A., Whitten, R. O., Mueller, J. S., Fosiko, N. G., Lewallen, S., Liomba, N. G., & Molyneux, M. E. (2004). Differentiating the pathologies of cerebral malaria by postmortem parasite counts. *Nature Medicine*, *10*(2), 143–145. <https://doi.org/10.1038/nm986>

TDR/World Health Organization & FIND. (15 Ocak 2022). Malaria Rapid Diagnostic Test Performance: Summary results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 1-4 2008-2012. Geneva, Switzerland. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/276193>

Tekeli, I., İlkin, S. (2004). Türkiye’de Sıtma Mücadelesinin Tarihi, Cumhuriyetin Harcı, Köktenci Modernitenin Ekonomik Politikasının Gelişimi (ss. 124-154). İstanbul Bilgi Üniversitesi Yayınları, İstanbul.

Thanh, P. V., Hong, N. V., Van, N. V., Louisa, M., Baird, K., Xa, N. X., Peeters Grietens, K., Hung, I., Duong, T. T., Rosanas-Urgell, A., Speybroeck, N., D’Alessandro, U., & Erhart, A. (2015). Confirmed Plasmodium vivax Resistance to Chloroquine in Central Vietnam. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *59*(12), 7411–7419. <https://doi.org/10.1128/AAC.00791-15>

The Lancet. (2021). Malaria vaccine approval: a step change for global health. *The Lancet*, *398*(10309), 1381. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02235-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02235-2)

Thomson, M. C., Mason, S. J., Connor, S. J. & Phindela, T. (2005). Use of rainfall and sea surface temperature monitoring for malaria early warning in botswana. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *73*(1), 214–221. <https://doi:10.4269/ajtmh.2005.73.214>

Tiono, A. B., Nébié, I., Anagnostou, N., Coulibaly, A. S., Bowyer, G., Lam, E., Bougouma, E. C., Ouedraogo, A., Yaro, J., Barry, A., Roberts, R., Rampling, T., Bliss, C., Hodgson, S., Lawrie, A., Ouedraogo, A., Imoukhuede, E. B., Ewer, K. J., Viebig, N. K., Diarra, A., ... Sirima, S. B. (2018). First field efficacy trial of the ChAd63 MVA ME-TRAP vectored malaria vaccine candidate in 5-17 months old infants and children. *PloS one*, *13*(12), e0208328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208328>

Trájer, A. J., and Hammer, T. (2018). Expected changes in the length of *Anopheles maculipennis* (Diptera: Culicidae) larva season and the possibility of the re-emergence of malaria in Central and Eastern Europe and the North Balkan Region. *Idojaras*, 122(2), 159–176. <https://doi.org/10.28974/idojaras.2018.2.4>

Trang, T. T., Phu, N. H., Vinh, H., Hien, T. T., Cuong, B. M., Chau, T. T., Mai, N. T., Waller, D. J., & White, N. J. (1992). Acute renal failure in patients with severe falciparum malaria. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 15(5), 874–880. <https://doi.org/10.1093/clind/15.5.874>

Trape, J. F. (2001). The public health impact of chloroquine resistance in Africa. The Intolerable Burden of Malaria: A New Look at the Numbers. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 64(1 supp). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2616/>

Tripathi KD. (2013). Anti Malarial Drugs. In: Tripathi KD, editor. *Essentials of Medical Pharmacology* (pp. 818–821), 7th ed. New Delhi: Jaypee.

Tuğluoğlu F. (2008). Türkiye'de Sıtma Mücadelesi (1924-1950) [Malaria control in Turkey]. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 32(4), 351–359.

Tung, Y. T., Chua, M. T., Wang, S. Y., & Chang, S. T. (2008). Anti-inflammation activities of essential oil and its constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) twigs. *Bioresource Technology*, 99(9), 3908–3913. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.07.050>

Tünger, Ö., Çakmak, A., Özbilgin, A., Tunalı, V., & Çetin, Ç. B. (2018). Imported Malaria in Turkey: The Importance of Diagnosis and Treatment of Plasmodium falciparum/Plasmodium vivax Mixed Infection. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 42(2), 164–167. <https://doi.org/10.5152/tpd.2018.5733>

Türkiye Bilimler Akademisi. TÜBA. (2020). Climate Change and Public Health in Turkey. Şeker, M., Koyuncu, İ., Öztürk, İ. (Editörler). *Türkiye Bilimler Akademisi* (ss. 35-37). Ankara.

Türkiye Sağlık Bakanlığı. (2010). Sıtma Kontrol Dairesi verileri (yayınlanmamış).

Unat, E.K. (1999). Sıtma. İçinde: Özcel M. A. (Ed.), *Sıtmanın Tarihi* (ss. 1-7). Türkiye Parazitoloji Derneği, Bornova, İzmir.

Unlu, M., Ergene, E., Unlu, G. V., Zeytinoglu, H. S., & Vural, N. (2010). Composition, antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). *Food and Chemical Toxicology: an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 48(11), 3274–3280. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.09.001>

Ural, S., Aslan, S., Kaptan, F., El, S., Sezak, N., Demirdal, T. (2016). Artemer/Lumefantrinle tedavi edilen Kamerun kaynaklı bir *Plasmodium falciparum* Sıtma olgusu. *Klinik Dergisi*, 28(1), 35-7. <https://doi.org/10.5152/kd.2015.07>

Uwimana, A., Legrand, E., Stokes, B. H., Ndikumana, J. M., Warsame, M., Umulisa, N., Ngamije, D., Munyaneza, T., Mazarati, J. B., Munguti, K., Campagne, P., Criscuolo, A., Ariey, F., Murindahabi, M., Ringwald, P., Fidock, D. A., Mbituyumuremyi, A., & Menard, D. (2020). Emergence and clonal expansion of in vitro artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* kelch13 R561H mutant parasites in Rwanda. *Nature Medicine*, 26(10), 1602–1608. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1005-2>

Vander Jagt, D. L., Hunsaker, L. A., & Heidrich, J. E. (1981). Partial purification and characterization of lactate dehydrogenase from *Plasmodium falciparum*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 4(5-6), 255–264. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(81\)90058-x](https://doi.org/10.1016/0166-6851(81)90058-x)

van der Pluijm, R. W., Imwong, M., Chau, N. H., Hoa, N. T., Thuy-Nhien, N. T., Thanh, N. V., Jittamala, P., Hanboonkunupakarn, B., Chutasmit, K., Saelow, C., Runjarern, R., Kaewmok, W., Tripura, R., Peto, T. J., Yok, S., Suon, S., Sreng, S., Mao, S., Oun, S., Yen, S., ... Dondorp, A. M. (2019). Determinants of dihydroartemisinin-piperaquine treatment failure in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia, Thailand, and Vietnam: a prospective clinical, pharmacological, and genetic study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 19(9), 952–961.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30391-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30391-3)

van der Pluijm, R. W., Tripura, R., Hoglund, R. M., Pyae Phyo, A., Lek, D., Ul Islam, A., Anvikar, A. R., Satpathi, P., Satpathi, S., Behera, P. K., Tripura, A., Baidya, S., Onyamboko, M., Chau, N. H., Sovann, Y., Suon, S., Sreng, S., Mao, S., Oun, S., Yen, S., ... Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (2020). Triple artemisinin-based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*, 395(10233), 1345–1360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30552-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30552-3)

Van Klinger, B., & Ten Ham, M. (1976). Antibacterial activity of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Antonie van Leeuwenhoek*, 42(1-2), 9–12. <https://doi.org/10.1007/BF00399444>

Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, P. J., Mouihate, A., Urbani, P., Mackie, K., Stella, N., Makriyannis, A., Piomelli, D., Davison, J. S., Marnett, L. J., Di Marzo, V., Pittman, Q. J., Patel, K. D., & Sharkey, K. A. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science (New York, N.Y.)*, 310(5746), 329–332. <https://doi.org/10.1126/science.1115740>

van Velthuysen, M. L., & Florquin, S. (2000). Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(1), 55–66. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.1.55>

Vernick, K. D., Fujioka, H., Seeley, D. C., Tandler, B., Aikawa, M., & Miller, L. H. (1995). *Plasmodium gallinaceum*: a refractory mechanism of ookinete killing in the mosquito, *Anopheles gambiae*. *Experimental Parasitology*, 80(4), 583–595. <https://doi.org/10.1006/expr.1995.1074>

Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., & Weiss, S. R. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *The New England Journal of Medicine*, 370(23), 2219–2227. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1402309>

Volz, J. C., Yap, A., Sisquella, X., Thompson, J. K., Lim, N. T., Whitehead, L. W., Chen, L., Lampe, M., Tham, W. H., Wilson, D., Nebl, T., Marapana, D., Triglia,

T., Wong, W., Rogers, K. L., & Cowman, A. F. (2016). Essential Role of the PfRh5/PfRipr/CyRPA Complex during Plasmodium falciparum Invasion of Erythrocytes. *Cell Host & Microbe*, 20(1), 60–71.

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.06.004>

Wallace, R. B. (1934). Mass Treatment with Atebrin and Plasmochin simplex, 1933. *Malayan Medical Journal*, 9(1).

Waller, R. F., Keeling, P. J., Donald, R. G., Striepen, B., Handman, E., Lang-Unnasch, N., Cowman, A. F., Besra, G. S., Roos, D. S., & McFadden, G. I. (1998). Nuclear-encoded proteins target to the plastid in *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(21), 12352–12357. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12352>

Wang, F., Li, M., Lin, C., Jin, S., Li, H., Lu, Y., Wang, H., Wang, H., & Wang, X. (2021). Cannabidiol-dihydroartemisinin conjugates for ameliorating neuroinflammation with reduced cytotoxicity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 39, 116131. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116131>

Waters, A. P., Higgins, D. G., & McCutchan, T. F. (1991). Plasmodium falciparum appears to have arisen as a result of lateral transfer between avian and human hosts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(8), 3140–3144. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.8.3140>

Waters, A. P., Higgins, D. G., & McCutchan, T. F. (1993). Evolutionary relatedness of some primate models of Plasmodium. *Molecular Biology and Evolution*, 10(4), 914–923. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a040038>

Watt, G., & Karl, T. (2017). *In vivo* Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00020>

Weiss, G. E., Crabb, B. S., & Gilson, P. R. (2016). Overlaying Molecular and Temporal Aspects of Malaria Parasite Invasion. *Trends in Parasitology*, 32(4), 284–295. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.12.007>

Whitby, M., Wood, G., Veenendaal, J. R., & Rieckmann, K. (1989). Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*. *Lancet (London, England)*, 2(8676), 1395.

[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92002-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92002-3)

White, M., Amino, R., & Mueller, I. (2017). Theoretical Implications of a Pre-Erythrocytic *Plasmodium vivax* Vaccine for Preventing Relapses. *Trends in Parasitology*, 33(4), 260–263. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.12.011>

White N. J. (2008). *Plasmodium knowlesi*: the fifth human malaria parasite. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46(2), 172–173. <https://doi.org/10.1086/524889>

White N. J. (2018). Anaemia and malaria. *Malaria Journal*, 17(1), 371. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2509-9>

White, N. J., Breman, J. G. (2008). Malaria. In: Kasper, D. L., Fauci, A. S., Longo, D. L., Braunwald, E., Hauser, S. L., Jameson, J. L. (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine, vol. 1. 7th ed.* (pp. 1280–1293), McGraw-Hill, USA.

Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Keurentjes, J. C., Lang, S., Misso, K., Ryder, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., & Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 313(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>

Willcox M. (2011). Improved traditional phytomedicines in current use for the clinical treatment of malaria. *Planta Medica*, 77(6), 662–671. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250548>

Wilson, D. W., Goodman, C. D., Sleebs, B. E., Weiss, G. E., de Jong, N. W., Angrisano, F., Langer, C., Baum, J., Crabb, B. S., Gilson, P. R., McFadden, G. I., & Beeson, J. G. (2015). Macrolides rapidly inhibit red blood cell invasion by the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *BMC Biology*, 13, 52. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0162-0>

Win, T. T., Jalloh, A., Tantular, I. S., Tsuboi, T., Ferreira, M. U., Kimura, M., & Kawamoto, F. (2004). Molecular analysis of Plasmodium ovale variants. *Emerging Infectious Diseases*, 10(7), 1235–1240. <https://doi.org/10.3201/eid1007.030411>

Wink M. (2012). Medicinal plants: a source of anti-parasitic secondary metabolites. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 17(11), 12771–12791. <https://doi.org/10.3390/molecules171112771>

Wolcott, G. B. (1955). Chromosomes of the Four Species of Human Malaria, Studied by Phase Microscopy. *Journal of Heredity*, 46(2), 53-7.

Wongsrichanalai, C., Barcus, M. J., Muth, S., Sutamihardja, A., & Wernsdorfer, W. H. (2007). A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(6 Suppl), 119–127.

World Health Organization. (1967). WHO. *Expert Committee on Malaria Technical Report Series No. 357: World Health Organization Expert Committee on Malaria 13th Report*. Geneva. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40651>

World Health Organization. (1970). *Official Records of the World Health Organization No. 184, 23rd World Health Assembly*. Geneva. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85824>

World Health Organization. (2008). *Global malaria control and elimination: report of a technical review*. Geneva, Switzerland. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43903>

World Health Organization. (2009). *Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed.* Geneva, Switzerland. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254223/>

World Health Organization. (2009). *World Malaria Report 2009 (pp. 27-44)*. Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563901>

World Health Organization. (2010a). *World Malaria Report 2010 (pp. 39-62)*. Geneva, Switzerland. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44451>

World Health Organization. (2010b). *Malaria: International Travel and Health* (pp. 142-164), Geneva, Switzerland.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241580472>

World Health Organization (2015). *Guidelines for treatment of malaria. 3rd edition*. Geneva, Switzerland. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162441>

World Health Organization. (2016). WHO. *Global technical strategy for malaria 2016-2030*. Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031357>

World Health Organization (2017). *World Malaria Report 2017*. Geneva, Switzerland.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259492/1/9789241565523-eng.pdf?ua=1>

World Health Organization. (2018a). Malaria vaccine: WHO position paper, January 2016–recommendations. *Vaccine*, 36(25), 3576-3577.

World Health Organization. (2018b). *World malaria report 2018*. Geneva, Switzerland. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275867>.

World Health Organization (2019). *World malaria report 2019*. Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2019>

World Health Organization. (2020). *World Malaria Report 2020*. Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>

World Health Organization (2021). *World malaria report 2021*. Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040496>

World Health Organization. (26 Ocak 2021). *Malaria*. Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/malaria>.

WWARN. Worldwide Antimalarial Resistance Network Parasite Clearance Study Group. (2015). Baseline data of parasite clearance in patients with falciparum malaria treated with an artemisinin derivative: an individual patient data meta-analysis. *Malaria Journal*, 14(1), 359. <https://doi:10.1186/s12936-015-0874-1>

Xiao, X. Y., Hunt, D. K., Zhou, J., Clark, R. B., Dunwoody, N., Fyfe, C., Grossman, T. H., O'Brien, W. J., Plamondon, L., Rönn, M., Sun, C., Zhang, W. Y., & Sutcliffe, J. A. (2012). Fluorocyclines. 1. 7-fluoro-9-pyrrolidinoacetamido-6-demethyl-6-deoxytetracycline: a potent, broad spectrum antibacterial agent. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(2), 597–605. <https://doi.org/10.1021/jm201465w>

Yeh, E., & DeRisi, J. L. (2011). Chemical rescue of malaria parasites lacking an apicoplast defines organelle function in blood-stage *Plasmodium falciparum*. *PLoS Biology*, 9(8), e1001138. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001138>

Yeisley, D. J., Arabiyat, A. S., & Hahn, M. S. (2021). Cannabidiol-Driven Alterations to Inflammatory Protein Landscape of Lipopolysaccharide-Activated Macrophages *In Vitro* May Be Mediated by Autophagy and Oxidative Stress. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 6(3), 253–263. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0109>

Yeşilkaya, A., Demirkaya, M. H., Azap, Ö., Arslan, H. (2016). Ekvator Ginesi Cumhuriyeti'nden Gelen Hastada Ateş, Bulantı, Kusma: Ebola mı? Sıtma mı? *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 69(3).

Youn, H. S., Lee, J. K., Choi, Y. J., Saitoh, S. I., Miyake, K., Hwang, D. H., & Lee, J. Y. (2008). Cinnamaldehyde suppresses toll-like receptor 4 activation mediated through the inhibition of receptor oligomerization. *Biochemical Pharmacology*, 75(2), 494–502. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.033>

Yu, C., Liu, S. L., Qi, M. H., & Zou, X. (2014). Cinnamaldehyde /chemotherapeutic agents interaction and drug-metabolizing genes in colorectal cancer. *Molecular Medicine Reports*, 9(2), 669–676. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1830>

Zhanel, G. G., Cheung, D., Adam, H., Zelenitsky, S., Golden, A., Schweizer, F., Gorityala, B., Lagacé-Wiens, P. R., Walkty, A., Gin, A. S., Hoban, D. J., & Karlowsky, J. A. (2016). Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent. *Drugs*, 76(5), 567–588. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0545-8>

Zhang, M., Wang, C., Otto, T. D., Oberstaller, J., Liao, X., Adapa, S. R., Udenze, K., Bronner, I. F., Casandra, D., Mayho, M., Brown, J., Li, S., Swanson, J., Rayner, J. C., Jiang, R., & Adams, J. H. (2018). Uncovering the essential genes of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* by saturation mutagenesis. *Science (New York, N.Y.)*, *360*(6388), eaap7847. <https://doi.org/10.1126/science.aap7847>

Zhang, M. Y., Zhang, Y., Wu, X. D., Zhang, K., Lin, P., Bian, H. J., Qin, M. M., Huang, W., Wei, D., Zhang, Z., Wu, J., Chen, R., Feng, F., Wang, B., Nan, G., Zhu, P., & Chen, Z. N. (2018). Disrupting CD147-RAP2 interaction abrogates erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Blood*, *131*(10), 1111–1121. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-802918>

Zhao, X., Smith, D. L., & Tatem, A. J. (2016). Exploring the spatiotemporal drivers of malaria elimination in Europe. *Malaria Journal*, *15*, 122. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1175-z>

Zhu, R., Liu, H., Liu, C., Wang, L., Ma, R., Chen, B., Li, L., Niu, J., Fu, M., Zhang, D., & Gao, S. (2017). Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. *Pharmacological Research*, *122*, 78–89. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.019>

Zorbozan, O., Pullukçu, H., Atalay Şahar, E., Karakavuk, M., Can, H., Tunali, V., Döşkaya, M., Turgay, N., Töz, S., & Özbilgin, A. (2017). Mikroskopide atipik görünümlü dış kaynaklı iki sıtma olgusunda hızlı test, serolojik ve moleküler yöntemlerin tanıya katkısının önemi [The importance of the contribution of rapid test, serological and molecular methods in the diagnosis of two imported malaria cases with atypical microscopy]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, *51*(4), 396–403. <https://doi.org/10.5578/mb.61822>

Zuckerman, J. N. (2008). Imported malaria in the UK. *BMJ (Clinical research ed.)*, *337*(7661), a135. <https://doi.org/10.1136/bmj.a135>

## 10. EKLER

### EK A ETİK KURUL ONAY BELGESİ

T.C. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu					
KARAR TARİH / NO	02/03/2021 / 77.637.435				
ARAŞTIRMANIN ADI	Sıtma Modelinde Cinnamaldehyde, Cannabidiol ve Eravacyline'in Etkinliğinin Araştırılması				
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN - Tıbbi Parazitoloji AD				
ARAŞTIRMA EKİBİ	Biyolog Yener ÖZEL,- Biyolog İbrahim ÇAVUŞ,- Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ				
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	YÜKSEK LİSANS - DOKTORA TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	Eğitim <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	18 / 02 / 2021 / Tarih ve 26152 sayılı; dilekçe				
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma isminin değiştirilmesi ve çalışma ekibine Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ'nün eklenmesi ile ilgili dilekçeniz incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Unvanı /Adı /Soyadı	Araştırma ile İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prof. Dr. Gökhan TEMELTAŞ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. İsmet TOPÇU Anestezi ve Reanimasyon AD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prof. Dr. Özge YILMAZ Çocuk Hastalıkları AD.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Ertuğrul TATLISUMAK Anatomi AD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Fulya OCAK – Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Kıvanç GÜNHAN (DEHAM MD)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Saim ÖZKARA Sivil Toplum Üyesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Selim ALTAN Tıp Tarihi ve Etik AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Levent ÖDEMİŞ Sivil Üye	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhüt ve Sorumluluk hususlarını dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda teşekkür ederim.					
Ercüment ÖLMEZ Başkan					

## EK B. TEZ KONUSU KABUL EVRAĞI

Evrak Tarih ve Sayısı: 14.12.2020-E.94223



T.C.  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı : 74547675-302.14.01-  
Konu : Yener ÖZEL Tez Konusu Hk.

### SBE TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Enstitümüz 09.12.2020 tarih ve 41/11 sayılı yönetim kurulu toplantısında Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Yener ÖZEL'in 29.08.2020 tarih ve 17/10 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile "**Plasmodium Falciparum'da İn Vitro Etken Madde Taramaları**" olarak belirlenen tez konusunun, tez izleme komitesi 1. değerlendirme raporu doğrultusunda, etik kurul ile birlikte (etik kurul onayı gerekli ise) "**Sıtma Modelinde Cinnamaldehyde, Cannabidiol ve Erevacyline'in Etkinliğinin Araştırılması**" olarak değiştirilmesine **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi.

Gereğini ve bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır  
Prof. Dr. Ömer TETİK  
Enstitü Müdürü

Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Kat Uncubozköy Kampüsü Manisa  
Telefon:(0 236) 2360989 Faks:(0 236) 2382158  
E-Posta: saglik.evrak@cbu.edu.tr Elektronik Ağ: saglikbe.cbu.edu.tr

Bilgi İçin: Çiğdem Tutkun  
Uzman: Straklı İpeç



## EK C. TEZ BENZERLİK RAPORU

T.C.  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI  
BAŞKANLIĞI'NA

**SITMA MODELİNDE CINNAMALDEHYDE, CANNABIDIOL VE  
ERAVACYCLINE'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tezime ilişkin 14/02/2022 tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 4'tür.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Tarih ve İmza

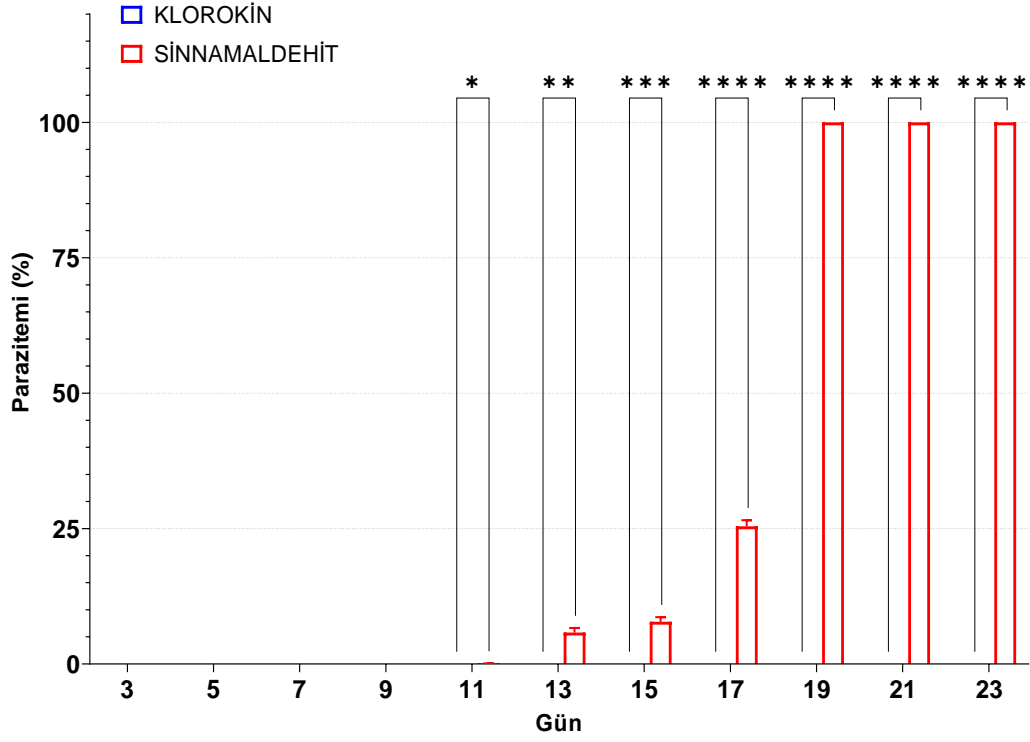
Adı Soyadı : Yener ÖZEL  
Öğrenci No : 171355001  
Anabilim Dalı : Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı  
Programı : Doktora Programı

Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN

#### Açıklamalar

- 1-Tez Çalışması Orijinallik Raporu (TÇOR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.
- 2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇOR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)
- 3-TÇOR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.
- Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.
- 4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın sürecelemesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 3 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 3 words)
- 5-İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri suraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir; aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süreç gerektirecektir.
- 6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu" formuna işlenir.
- 7- Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.
- 8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihinde tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri içeren dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekte yükümlüdür.
- 9-Turnitin Hakkında Bilgiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin.9370.tr.html>

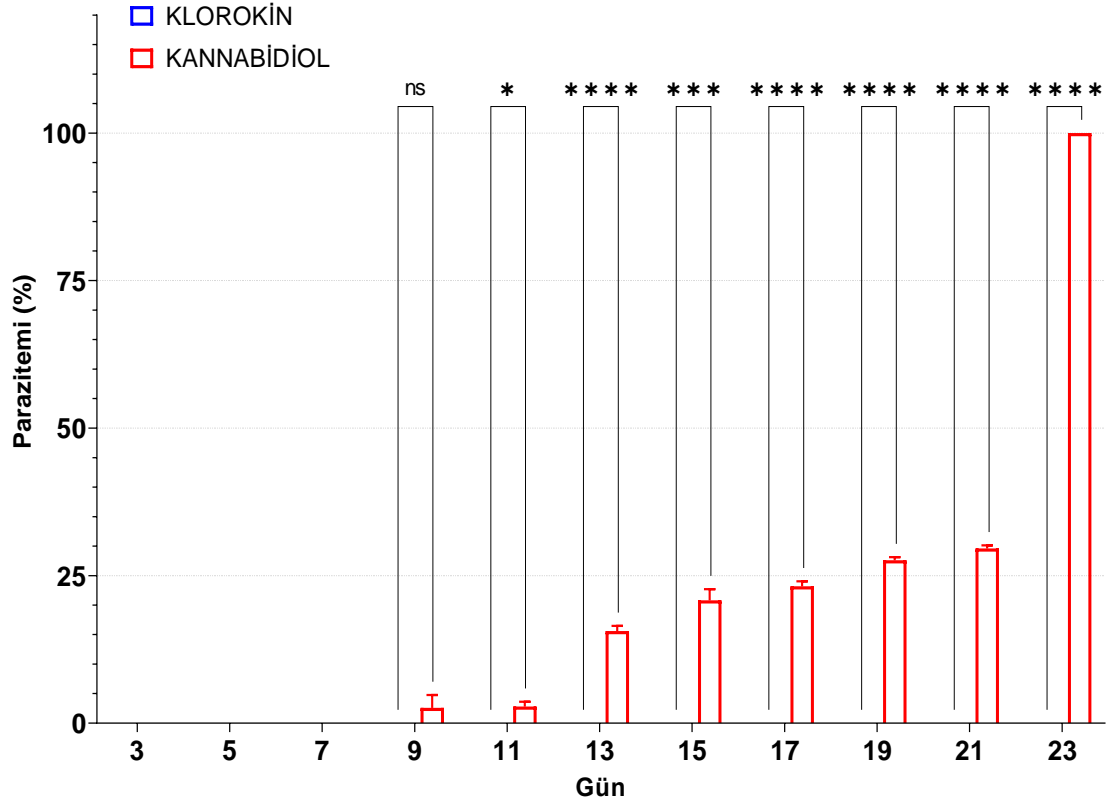
## EK D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VERİLERİ



**Grafik 10.1** CQG-CIN gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.1** CQG-CIN gruplarının istatistiksel verileri

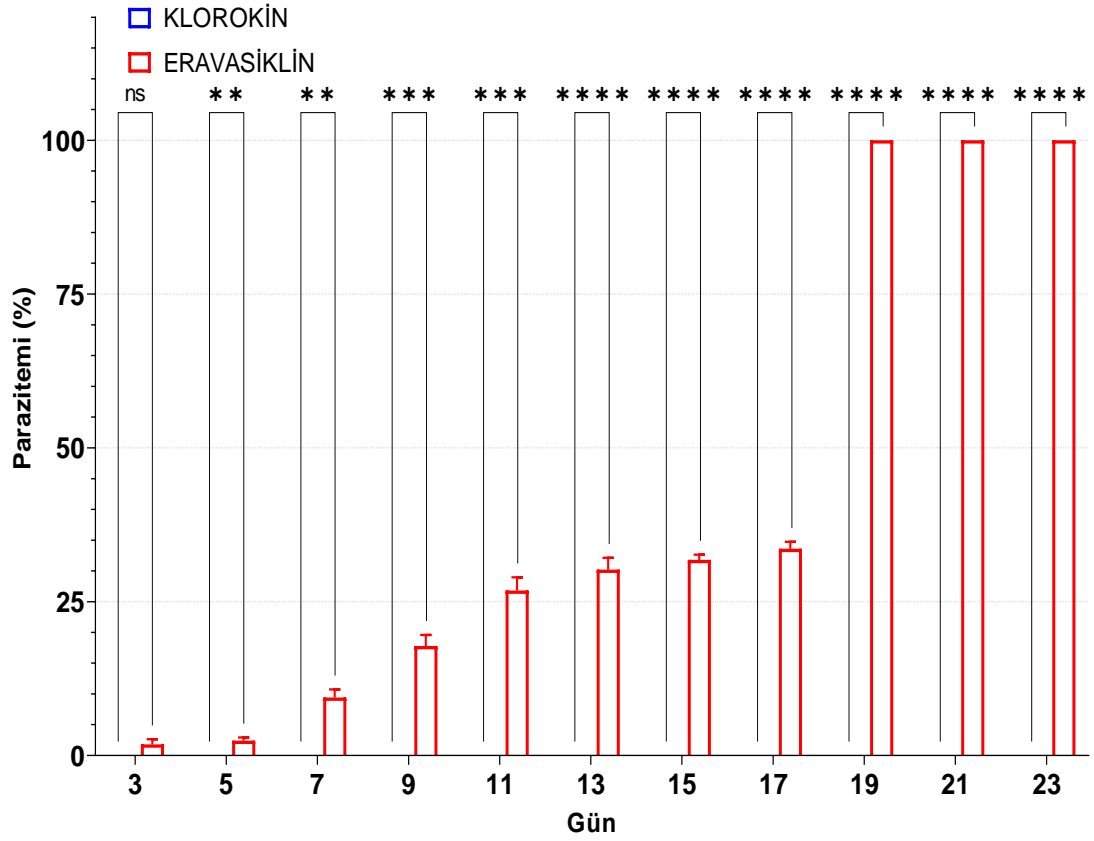
Šidák's multiple comparisons test	Mean Diff	95,00% CI of diff	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Klorokin-Sınnamaldehit</b>					
3	0,000				
5	0,000				
7	0,000				
9	0,000				
11	-0,07000	-0,1399 to -6,771e-005	Yes	*	0,0498
13	-5,800	-7,936 to -3,664	Yes	**	0,0011
15	-7,800	-9,936 to -5,664	Yes	***	0,0003
17	-25,40	-28,31 to -22,49	Yes	****	<0,0001
19	-100,0		Yes	****	<0,0001
21	-100,0		Yes	****	<0,0001
23	-100,0		Yes	****	<0,0001



**Grafik 10.2** CQG-CBD gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.2** CQG-CBD gruplarının istatistiksel verileri

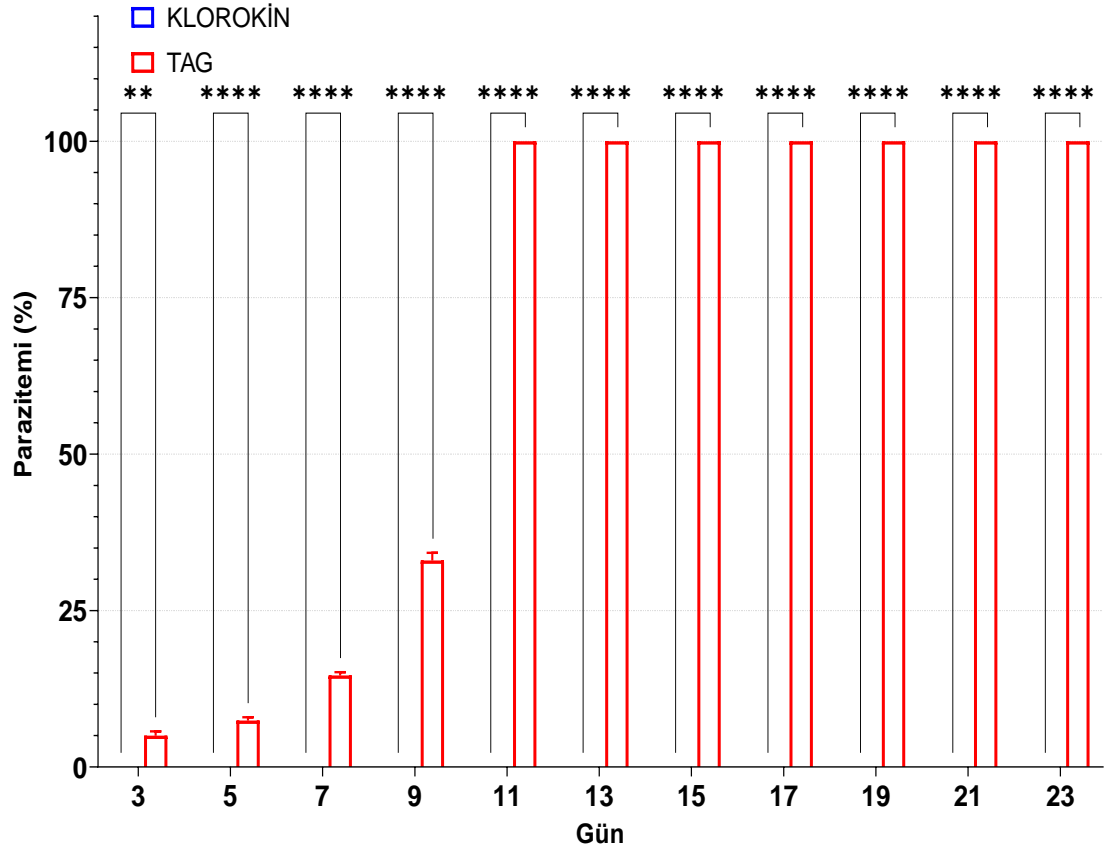
Šidák's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Klorokin-Kannabidiol</b>					
3	0,000				
5	0,000				
7	0,000				
9	-2,600	-8,195 to 2,995	No	ns	0,4742
11	-2,800	-4,936 to -0,6635	Yes	*	0,0186
13	-15,60	-17,88 to -13,32	Yes	****	<0,0001
15	-20,80	-25,71 to -15,89	Yes	****	0,0002
17	-23,20	-25,34 to -21,06	Yes	****	<0,0001
19	-27,60	-29,00 to -26,20	Yes	****	<0,0001
21	-29,60	-31,00 to -28,20	Yes	****	<0,0001
23	-100,0		Yes	****	<0,0001



**Grafik 10.3** CQG-ERA gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.3** CQG-ERA gruplarının istatistiksel verileri

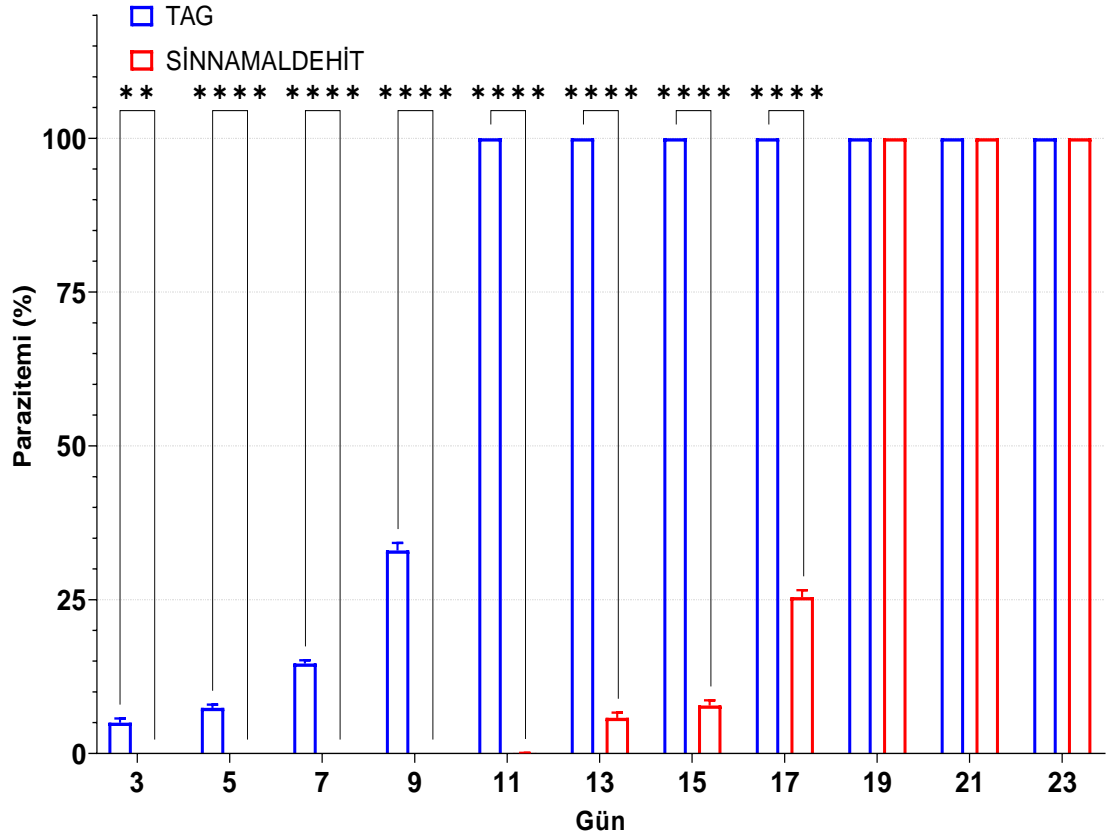
Šídák's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Klorokin-Eravasiklin</b>					
3	-1,800	-3,936 to 0,3365	No	ns	0,0904
5	-2,400	-3,799 to -1,001	Yes	**	0,0067
7	-9,400	-12,83 to -5,974	Yes	**	0,0011
9	-17,80	-22,37 to -13,23	Yes	***	0,0003
11	-26,80	-32,34 to -21,26	Yes	***	0,0001
13	-30,20	-35,11 to -25,29	Yes	****	<0,0001
15	-31,80	-33,94 to -29,66	Yes	****	<0,0001
17	-33,60	-36,51 to -30,69	Yes	****	<0,0001
19	-100,0		Yes	****	<0,0001
21	-100,0		Yes	****	<0,0001
23	-100,0		Yes	****	<0,0001



**Grafik 10.4** CQG-TAG gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.4** CQG-TAG gruplarının istatistiksel verileri

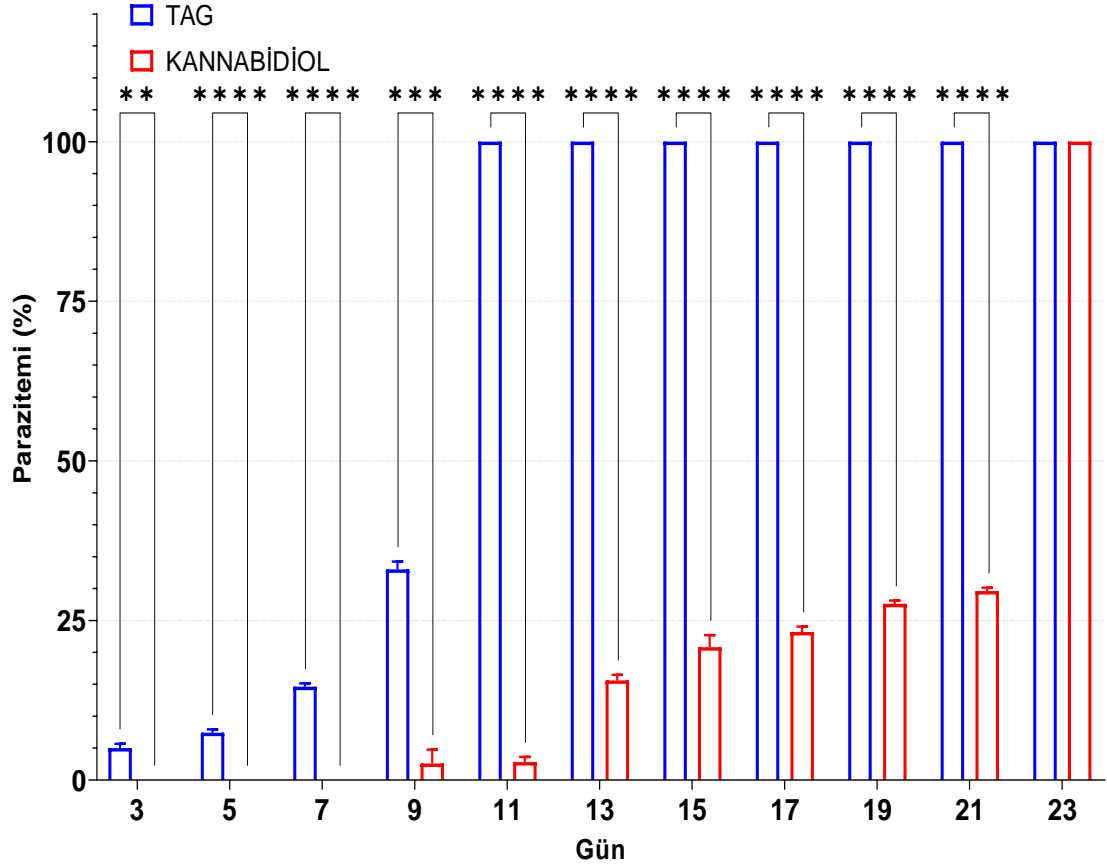
Šidák's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Klorokin-TAG</b>					
3	-5,000	-6,806 to -3,194	Yes	**	0,0010
5	-7,400	-8,799 to -6,001	Yes	****	<0,0001
7	-14,60	-16,00 to -13,20	Yes	****	<0,0001
9	-33,00	-36,13 to -29,87	Yes	****	<0,0001
11	-100,0		Yes	****	<0,0001
13	-100,0		Yes	****	<0,0001
15	-100,0		Yes	****	<0,0001
17	-100,0		Yes	****	<0,0001
19	-100,0		Yes	****	<0,0001
21	-100,0		Yes	****	<0,0001
23	-100,0		Yes	****	<0,0001



**Grafik 10.5** CIN-TAG gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.5** CIN-TAG gruplarının istatistiksel verileri

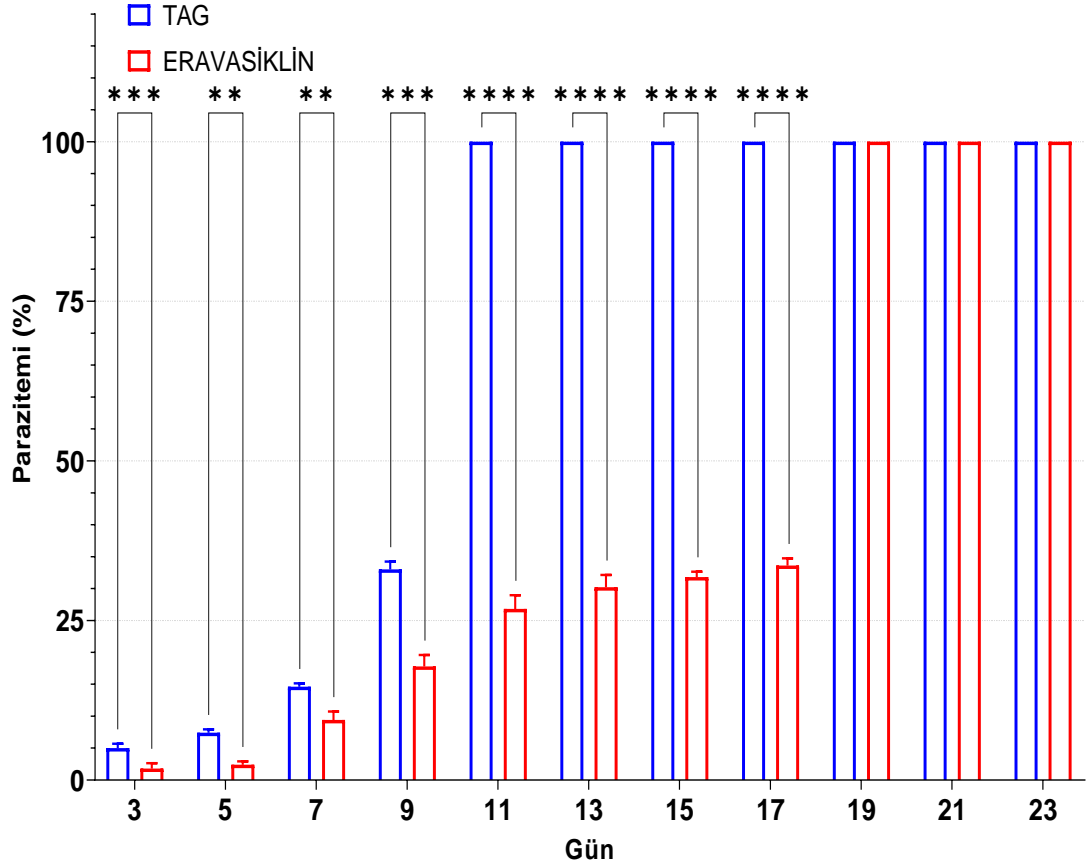
Šidák's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Sinnamaldehyt-TAG</b>					
3	5,000	3,194 to 6,806	Yes	**	0,0010
5	7,400	6,001 to 8,799	Yes	****	<0,0001
7	14,60	13,20 to 16,00	Yes	****	<0,0001
9	33,00	29,87 to 36,13	Yes	****	<0,0001
11	99,93	99,86 to 100,0	Yes	****	<0,0001
13	94,20	92,06 to 96,34	Yes	****	<0,0001
15	92,20	90,06 to 94,34	Yes	****	<0,0001
17	74,60	71,69 to 77,51	Yes	****	<0,0001
19	0,000				
21	0,000				
23	0,000				



**Grafik 10.6** CBD-TAG gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.6** CBD-TAG gruplarının istatistiksel verileri

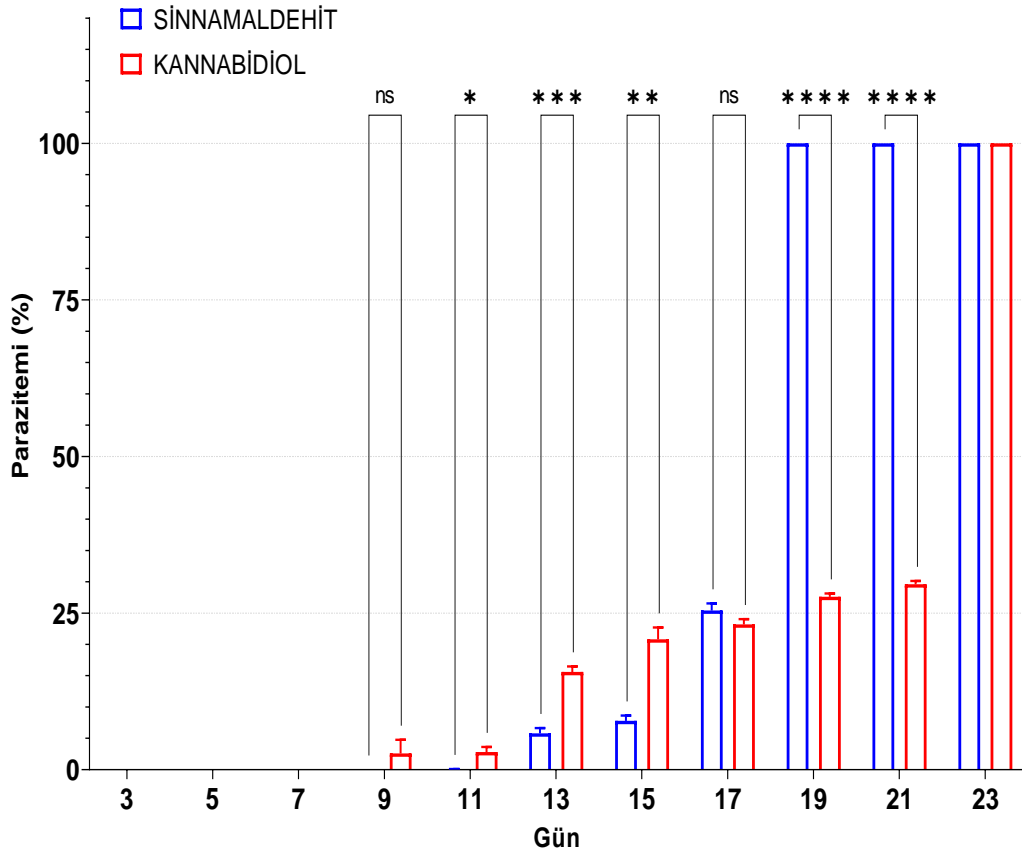
Šidák's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Kannabidiol-TAG</b>					
3	5,000	3,194 to 6,806	Yes	**	0,0010
5	7,400	6,001 to 8,799	Yes	****	<0,0001
7	14,60	13,20 to 16,00	Yes	****	<0,0001
9	30,40	23,99 to 36,81	Yes	***	0,0001
11	97,20	95,06 to 99,34	Yes	****	<0,0001
13	84,40	82,12 to 86,68	Yes	****	<0,0001
15	79,20	74,29 to 84,11	Yes	****	<0,0001
17	76,80	74,66 to 78,94	Yes	****	<0,0001
19	72,40	71,00 to 73,80	Yes	****	<0,0001
21	70,40	69,00 to 71,80	Yes	****	<0,0001
23	0,000				



**Grafik 10.7** ERA-TAG gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.7** ERA-TAG gruplarının istatistiksel verileri

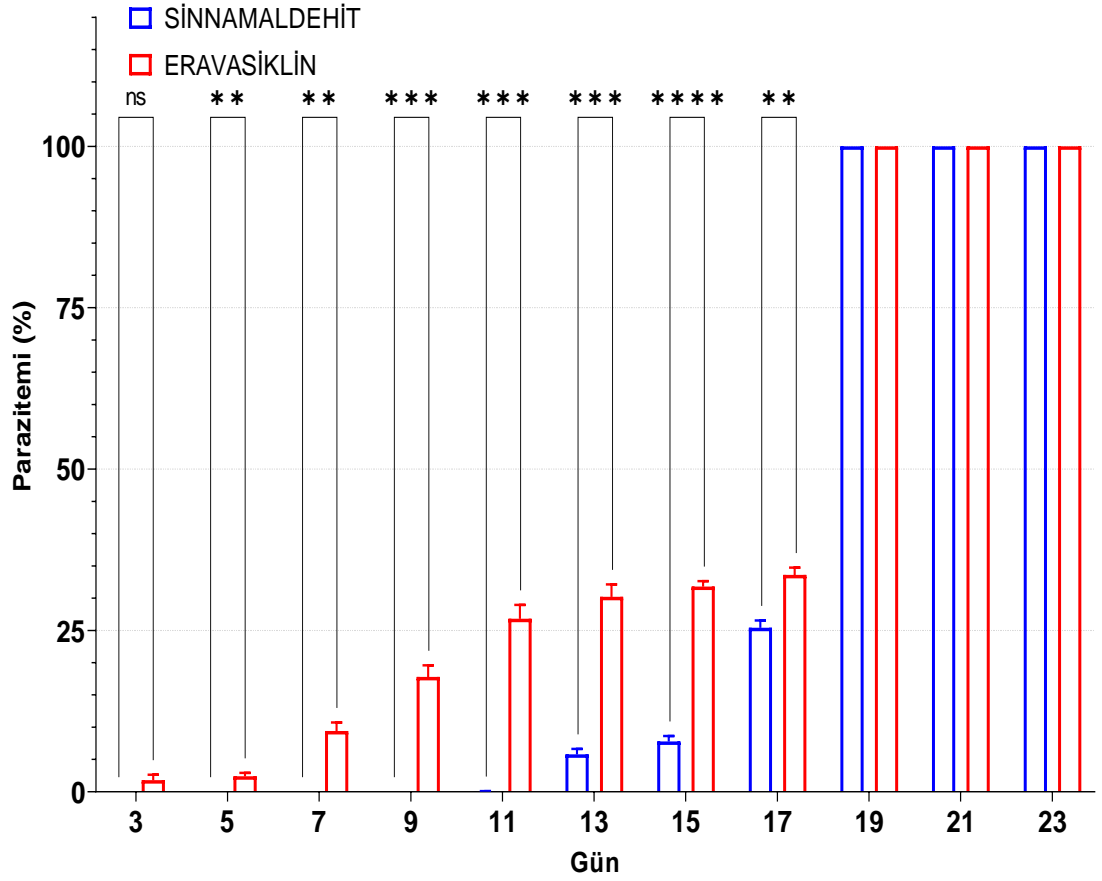
Šidák's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Eravasiklin-TAG</b>					
3	3,200	2,058 to 4,342	Yes	***	0,0010
5	5,000	3,194 to 6,806	Yes	**	0,0010
7	5,200	1,871 to 8,529	Yes	**	0,0096
9	15,20	10,63 to 19,77	Yes	***	0,0005
11	73,20	67,66 to 78,74	Yes	****	<0,0001
13	69,80	64,89 to 74,71	Yes	****	<0,0001
15	68,20	66,06 to 70,34	Yes	****	<0,0001
17	66,40	63,49 to 69,31	Yes	****	<0,0001
19	0,000				
21	0,000				
23	0,000				



**Grafik 10.8** CIN-CBD gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.8** CIN-CBD gruplarının istatistiksel verileri

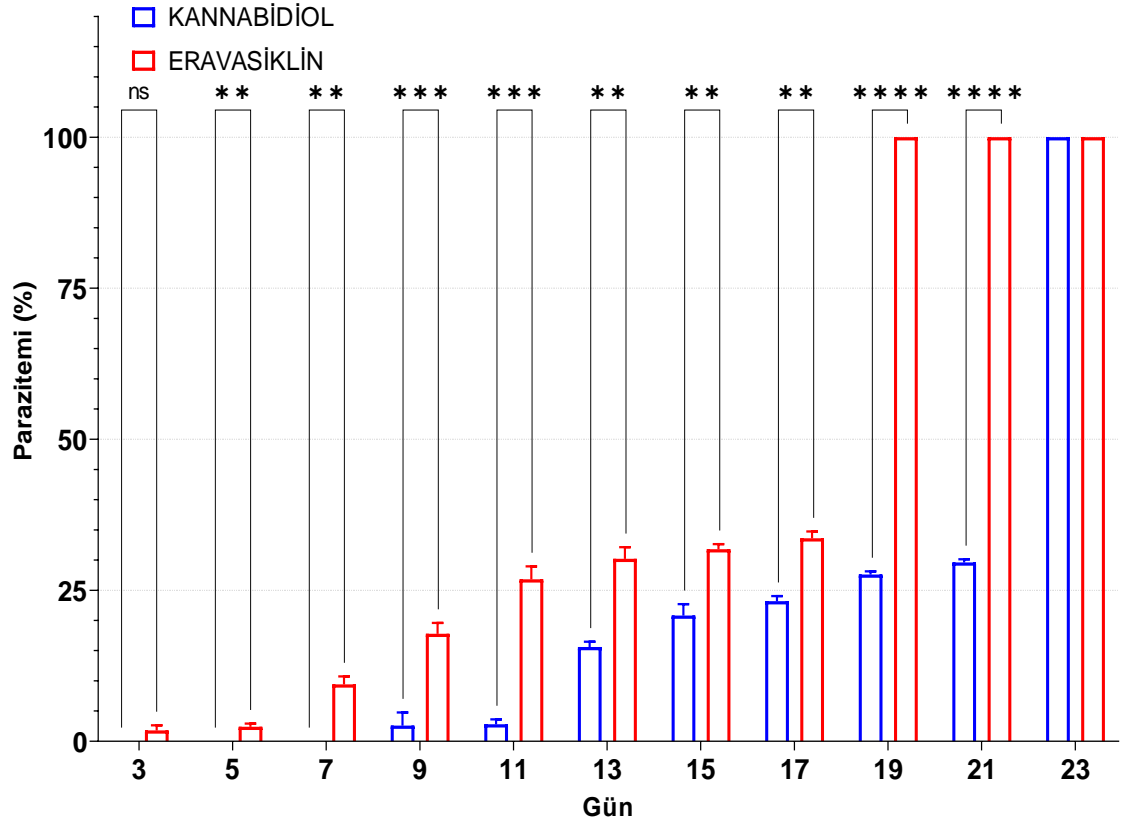
Šídák's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Sinnamaldehyt-Kannabidiol</b>					
3	0,000				
5	0,000				
7	0,000				
9	-2,600	-8,195 to 2,995	No	ns	0,4742
11	-2,730	-4,852 to -0,6077	Yes	*	0,0199
13	-9,800	-13,13 to -6,471	Yes	***	0,0008
15	-13,00	-18,11 to -7,893	Yes	**	0,0014
17	2,200	-2,368 to 6,768	No	ns	0,4402
19	72,40	71,00 to 73,80	Yes	****	<0,0001
21	70,40	69,00 to 71,80	Yes	****	<0,0001
23	0,000				



**Grafik 10.9** CIN-ERA gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.9** CIN-ERA gruplarının istatistiksel verileri

Šidák's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Sinnamaldehyt-Eravasiklin</b>					
3	-1,800	-3,936 to 0,3365	No	ns	0,0904
5	-2,400	-3,799 to -1,001	Yes	**	0,0067
7	-9,400	-12,83 to -5,974	Yes	**	0,0011
9	-17,80	-22,37 to -13,23	Yes	***	0,0003
11	-26,73	-32,23 to -21,23	Yes	***	0,0001
13	-24,40	-30,28 to -18,52	Yes	***	0,0002
15	-24,00	-26,55 to -21,45	Yes	****	<0,0001
17	-8,200	-12,40 to -4,004	Yes	**	0,0040
19	0,000				
21	0,000				
23	0,000				



**Grafik 10.10** CBD-ERA gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 10.10** CBD-ERA gruplarının istatistiksel verileri

Šídák's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
<b>Kannabidiol-Eravasiklin</b>					
3	-1,800	-3,936 to 0,3365	No	ns	0,0904
5	-2,400	-3,799 to -1,001	Yes	**	0,0067
7	-9,400	-12,83 to -5,974	Yes	**	0,0011
9	-15,20	-19,77 to -10,63	Yes	***	0,0005
11	-24,00	-30,51 to -17,49	Yes	***	0,0003
13	-14,60	-20,48 to -8,721	Yes	**	0,0016
15	-11,00	-16,42 to -5,583	Yes	**	0,0035
17	-10,40	-15,04 to -5,761	Yes	**	0,0024
19	-72,40	-73,80 to -71,00	Yes	****	<0,0001
21	-70,40	-71,80 to -69,00	Yes	****	<0,0001
23	0,000				

## 11. ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	YENER	<b>Soyadı</b>	ÖZEL
------------	-------	---------------	------

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Yüksek Lisans</b>	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	2018
<b>Lisans</b>	Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2007

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Biyolog	Polar Farma Medikal	2008-2012
Biyolog	Uzman Tıp Laboratuvarı	2012-2014
Biyolog	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı	2014-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu #
--------------------------

YDS/ e-YDS	ÜDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
56,25									

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	67,44	70,63	69,73

Program	Kullanma becerisi
Mikrosoft Office	İyi