



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



***NİGELLA SATİVA*, TİMOKİNON VE KAPSAİSİNİN *TOXOPLASMA GONDII*'YE KARŞI ETKİNLİĞİNİN PRİMETAMİN-SULFADİAZİN İLE *İN-VİVO* KARŞILAŞTIRILMASI**

Biyolog Saadet YILDIZ
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN

VAN-2021

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***NİGELLA SATİVA*, TİMOKİNON VE KAPSAİSİNİN *TOXOPLASMA*
GONDII'YE KARŞI ETKİNLİĞİNİN PRİMETAMİN-
SULFADİAZİN İLE *İN-VİVO* KARŞILAŞTIRILMASI**

Biyolog Saadet YILDIZ
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN

VAN-2021

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TDK-2021-9387 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Nigella sativa*, Timokinon ve Kapsaisin’in *Toxoplasma gondii*’ye karşı Etkinliğinin Primetamin-Sulfadiazin ile *in vivo* Karşılaştırılması” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Saadet YILDIZ

Tarih:23/12/2021

İmza

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yapan meslek ahlakı ve bilgisiyle bizlere yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini her zaman ve sabırla bizimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Hasan YILMAZ'a, eğitimim ve tez çalışmamın başlangıcından itibaren her aşamasında yakın ilgi, emek ve desteğini esirgemeyen bana öncülük eden tez danışmanın Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN'a, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ'e, Dr. Öğr. Üye. Abdurrahman EKİCİ'ye, Arş. Gör. Selahattin AYDEMİR'e, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi müdürü Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN'a ve hayvan bakıcısı Orhan ASLAN'a, laboratuvar çalışmalarım sırasındaki katkılarından dolayı bölümdeki tüm doktora ve yüksek lisans öğrencilerine,

Çalışmamın mali ayağında destek sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığına,

Beni yetiştiren aileme ve her türlü fedakârlığı ile bana destek olan hayat arkadaşşıma teşekkür ederim.

ÖZET

Yıldız S, *Nigella Sativa*, Timokinon ve Kapsaisinin *Toxoplasma gondii*'ye Karşı Etkinliğinin Primetamin-Sulfadiazin ile *in-vivo* Karşılaştırılması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji (Tıp) Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2021. Toxoplazmoz, *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu, insanların ve diğer sıcak kanlı hayvanların en yaygın paraziter enfeksiyonlarından biridir. Toxoplazmoz için mevcut standart tedavi olan PYR ve SDZ, takizoit büyümesini baskılayabilir, ancak bradizoitler üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Ayrıca hamile kadınlarda, konjenital enfeksiyonlarda, immün sistemi baskılanmış ve göz enfeksiyonu olan hastalarda çok ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, toxoplazmoz tedavisinde daha etkili ve daha az yan etkileri olan tedavi protokollerine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmada, toxoplazmozun tedavisi için *in vivo* olarak PYR-SDZ kombinasyonu ile birlikte *Nigella sativa*, timokinon ve kapsaisinin etkinliğinin değerlendirilmesi, farelerin hayatta kalma süresi ve takizoitlerin sayısının gözlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamızda 64 adet Balb/c fare 10^5 *T.gondii* takizoitleri ile intraperitoneal olarak enfekte edildi. Her biri sekiz adet hayvan içeren sekiz gruba ayrıldı. PYR-SDZ 12.5-200 mg/kg/gün, NS yağı 1000 mg/kg/gün, NS yağı 500 mg/kg/gün, TQ100 mg/kg/gün, TQ50 mg/kg/gün, KAP50 mg/kg/gün, KAP25 mg/kg/gün ve kontrol grupları oluşturuldu. 24 saat sonra kontrol grubu hariç diğer gruplara tedavi oral olarak 10 gün boyunca uygulandı. PYR-SDZ grubu hariç diğer gruplarda erken kayıplar görüldüğünden ikinci bir deney yapıldı. Bu deneyde 20 adet Balb/c fare 10^3 *T. gondii* takizoitleri ile intraperitoneal olarak enfekte edildi ve her biri dört fare içeren beş gruba ayrıldı. PYR-SDZ 12.5-200 mg/kg/gün, NS yağı 1000 mg/kg/gün, TQ100 mg/kg/gün, KAP50 mg/kg/gün ve enfeksiyon kontrol grupları oluşturuldu. Birinci deneydeki gibi tedaviler uygulandı. Deney 1'de, PYR-SDZ ve NS yağı 1000 mg/kg/gün grupları, diğer tüm gruplarla; NS yağı 500 mg/kg/gün grubu da, TQ100 mg/kg/gün, KAP50 mg/kg/gün ve KAP25 mg/kg/gün grupları ile ortalama yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark gösterdi ($p<0.05$). Deney 2'de PYR-SDZ ve kontrol grubu, diğer gruplar arasında ortalama yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark gösterdi ($p<0.05$). Her iki deneyde PYR-SDZ ilaç grubunda fareler deney sonuna kadar yaşarken (30 gün); sonrasında ise KAP50 mg/kg/gün grubunun (deney 1'de 5.625 gün, deney 2'de 7.125 gün) yaşam süresinin diğer gruplara göre yüksek olduğu görüldü. Bu çalışma TQ ve kapsaisinin *T. gondii*'ye karşı etkinliğini araştıran ilk çalışmadır. Toxoplazmoz tedavisinde PYR-SDZ ilaç grubundan sonra kapsaisin en fazla yaşam olasılığı sergilediği tespit edildi. PYR-SDZ ile bu bitkisel ekstraktların kombine kullanıldığı çalışmaların yapılması, hem ilaçların yan etkilerini azaltması hem de yaşam süresini artırma olasılığı açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kapsaisin, *Nigella sativa*, Primetamin-Sulfadiazin, Timokinon, *Toxoplasma gondii*.

ABSTRACT

Yıldız S, In-vivo Comparison of The Efficacy of *Nigella sativa*, Thymoquinone and Capsaicin against *Toxoplasma gondii* with Primetamin-Sulfadiazin, University of Van Yüzüncü Yıl, Institute of Medical Sciences, Department of Medical Parasitology, PhD Thesis, Van, 2021. Toxoplasmosis, caused by *Toxoplasma gondii*, is one of the most common parasitic infections of humans and other warm-blooded animals. Pyrimethamine and sulfadiazine, the current standard therapy for toxoplasmosis, can suppress tachyzoite growth, but have no effect on bradyzoites. It also causes very serious side effects in pregnant women, congenital infections, immunocompromised patients and patients with eye infections. Therefore, there is a need for a more effective treatment protocols with less side effects. In this study, it was aimed to evaluate the efficacy of *Nigella sativa*, thymoquinone and capsaicin in combination with PYR-SDZ for *in vivo* treatment of the toxoplasmosis, and to observe the survival time of mice and the number of tachyzoites. In our study, 64 Balb/c mice were infected intraperitoneally with 10^5 *T. gondii* tachyzoites. They were divided into eight groups, each containing eight mice. PYR-SDZ 12.5-200 mg/kg/day, NS oil 1000 mg/kg/day, NS oil 500 mg/kg/day, TQ 100 mg/kg/day, TQ 50 mg/kg/day, KAP 50 mg/kg/day, KAP 25 mg/kg/day and control groups were formed. After 24 hours, the treatment was administered orally for 10 days to the other groups except the control group. A second experiment was performed, since early losses were observed in other groups except the PYR-SDZ group. In this experiment, 20 Balb/c mice were infected intraperitoneally with 10^3 *T. gondii* tachyzoites, and they were divided into five groups, each containing four mice. PYR-SDZ 12.5-200 mg/kg/day, NS oil 1000 mg/kg/day, TQ 100 mg/kg/day, KAP 50 mg/kg/day and infection control groups were formed. The treatments were applied as in the first experiment. In experiment 1, PYR-SDZ and NS oil 1000 mg/kg/day groups with all other groups; NS oil 500 mg/kg/day group also showed a significant difference with TQ 100 mg/kg/day, KAP 50 mg/kg/day and KAP 25 mg/kg/day groups in their mean survival probability ($p < 0.05$). In experiment 2, In both experiments, mice in the PYR-SDZ drug group lived to the end of the experiment (30 days); Afterwards, the life expectancy of the KAP 50 mg/kg/day group (5,625 days in experiment 1 and 7,125 days in experiment 2) was found to be higher than the other groups. In both experiments, mice in the PYR-SDZ drug group lived to the end of the experiment (30 days); Afterwards, the life expectancy of the KAP 50 mg/kg/day group (5,625 days in experiment 1 and 7,125 days in experiment 2) was found to be higher than the other groups. This study is the first to investigate the efficacy of TQ and capsaicin against *T. gondii*. It was determined that after the PYR-SDZ drug group, capsaicin exhibited the highest probability of survival in the treatment of toxoplasmosis. It is thought that conducting studies in which PYR-SDZ and these herbal extracts are used in combination will be beneficial in terms of both reducing the side effects of drugs and increasing life expectancy.

Key Words: Capsaicin, *Nigella sativa*, Pyrimethamine-Sulfadiazine, Thymoquinone, *Toxoplasma gondii*.

İÇİNDEKİLER

KabulveOnay.....	II
EtikBeyan.....	III
Teşekkür.....	IV
Özet.....	V
Abstract.....	VI
İçindekiler.....	VII
Simgeler ve Kısaltmalar.....	IX
Şekiller Listesi.....	X
Tablolar Listesi.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. <i>Toxoplasma gondii</i>	6
2.1.1. Tarihçe.....	6
2.1.2 Sınıflandırma.....	7
2.1.3. Morfoloji.....	7
2.1.4. Hayat Döngüsü.....	9
2.1.5. Epidemiyoloji.....	11
2.1.6. Patogenez ve immunolojisi.....	12
2.1.7. Klinik.....	15
2.1.8. Tanı.....	16
2.1.9. Tedavi.....	19
2.1.10. Korunma.....	20
2.2. <i>Nigella sativa</i> Yağı.....	21
2.3. Timokinon.....	22
2.4. Kapsaisin.....	24
3. MATERYAL VE METOD.....	27
3.1. <i>Toxoplasma gondii</i> TR01 Suşu.....	27
3.2. Fareler.....	27
3.3. İlaçlar.....	28
3.4. Farelerde <i>Toxoplasma gondii</i> Takizoitlerinin Üretilmesi ve İzolasyonu.....	28

3.5. Farelerin Takizoitlerle Enfekte Edilmesi.....	29
3.6. Farelerin Gruplandırılması.....	30
3.7. İlaçların Hazırlanması.....	31
3.8. İlaçların Farelere Verilmesi.....	32
3.9. Tedavi Etkinliğinin Belirlenmesi.....	32
3.10. Yeni Bir Çalışma Yapılması.....	33
3.11. İlaçların Hazırlanması.....	33
3.12. İstatistiksel Yöntem.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Grupların Yaşam Süresi Değerlendirme Bulguları.....	35
4.2. İstatistiksel Analiz.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	56
EKLER.....	57
EK 1. Etik Kurul Raporu.....	57
EK 2. Tez Orijinallik Raporu.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DC	: Dendritik Hücre
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DT	: Sabin-Feldman Boya Testi
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ELISA	: Enzime Bağlı İmmünosorbent Testleri
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
Ig	: İmmunglobulin
I/R	: İskemi/Reperfüzyon
IFAT	: Dolaylı Floresan Antikor Testi
IFN-γ	: İnterferon Gama
IHA	: Dolaylı Hemaglutinasyon Testleri
IL-12	: İnterlökin-12
ISAGA	: İmmünosorbent Aglutinasyon Testi
KAP	: Kapsaisin
LDH	: Lakta Dehidrojenaz
LPX	: Lipid Peroksit
MAT	: Modifiye Aglutinasyon Testi
NET	: Nötrofil Hücre Dışı Tuzakları
NS	: <i>Nigella sativa</i>
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PVS	: Sistein Proteaz İnhibitörünün
PYR	: Primetamin
SDZ	: Sulfadiazin
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TQ	: Timokinon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	<i>T. gondii</i> ' nin takizoit formunun ana yapıları ve organelleri gösteren boyuna kesit görünüşü.....	9
Şekil 2.	<i>T. gondii</i> bulaşma yolları.....	10
Şekil 3.	TQ'nun kimyasal yapısı.....	22
Şekil 4.	Kapsaisin kimyasal yapısı.....	24
Şekil 5.	Çalışmada kullanılan Balb/c fareler.....	27
Şekil 6.	<i>T. gondii</i> TR01 suşu ile enfekte edilen farenin periton eksudasyndaki takizoitlerin ışık mikroskopunda görünümü.....	29
Şekil 7.	Farelerin intraperitoneal olarak enfekte edilmesi.....	30
Şekil 8.	Her biri sekiz adet fareden oluşan grup.....	31
Şekil 9.	Farelere ilaçların gavaj ile verilmesi.....	32
Şekil 10.	Deney 1, PYR-SDZ (grup 1) grubunda farklı zamanlarda takizoitlerin mikroskopik görüntüsü.....	36
Şekil 11.	Deney 1, 10^5 takizoit ile enfekte edilen gruplarda zamana göre canlı fare sayısı.....	37
Şekil 12.	Deney 2, PYR-SDZ (grup 1) grubunda farklı zamanlarda takizoitlerin mikroskopik görüntüsü.....	38
Şekil 13.	Deney 2, 10^3 takizoit ile enfekte edilen gruplarda zamana göre canlı fare sayısı.....	39

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Deney 1, 10^5 takizoit ile enfekte edilen gruplarda zamana göre canlı kalma süreleri.....	40
Tablo 2.	Deney 1, 10^5 takizoit ile enfekte edilen grupların ikili karşılaştırmaları	40
Tablo 3.	Deney 2, 10^3 takizoit ile enfekte edilen gruplarda zamana göre canlı kalma süreleri.....	41
Tablo 4.	Deney 2, 10^3 takizoit ile enfekte edilen grupların ikili karşılaştırmaları	41



1.GİRİŞ

Toxoplasma gondii (*T. gondii*), insanlar da dahil olmak üzere kuşları ve memelileri enfekte eden bir apikompleksan protozoon parazitidir (Hill ve ark., 2005). İnsanlar, az pişmiş veya çiğ et yedikten sonra takizoitler ve bradizoitlerle, kontamine toprak, yiyecek, su yoluyla kedi dışkısından etrafa yayılan ookistlerle veya takizoitlerin transplasental bulaşmasıyla doğuştan enfekte olurlar (Tenter ve ark.,2000; Moncada ve Montoya, 2012; Sepulveda-Arias ve ark., 2014). Bağışıklığı yeterli kişilerin çoğunda, *T. gondii* enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Ancak uygun tedavi uygulanmayan bağışıklığı baskılanmış ya da doğuştan enfekte hastalarda ciddi hastalıklar ortaya çıkabilir veyaölüm görülebilir (Hill ve ark., 2005; Moncada ve Montoya, 2012). Son çalışmalar, toxoplazmozun şizofreni, epilepsi ve trafik kazaları için bir risk faktörü olduğunu ve *T. gondii*'nin yüksek düzeyde virülen atipik suşlarının bağışıklığı yeterli kişilerde bile pnömoni ile sonuçlandığını göstermiştir (Leal ve ark., 2007; Palmer, 2007; Torrey ve ark., 2007; Flegr ve ark., 2009).

T. gondii, dünya çapında en başarılı parazitlerden biri olarak kabul edilir. İnsanlarda toxoplazmozun seroprevalansı, cinsiyet, yaş, bağışıklık durumu, beslenme davranışları, kültür, evde kedi besleme, nem ve coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermekte olup Amerika, Avrupa ve Asya bölgelerinde yaklaşık %30'dan Afrika kıtasında %60'ın üzerine kadar değişmektedir (Daryani ve ark., 2014; Molan ve ark., 2019). Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, enfeksiyon prevalansının kıtalar arasında değişebileceğini göstermiştir. Estonya ve Almanya'da prevalans %55 civarında (Lassen ve ark., 2016; Wilking ve ark., 2016), Çin'de %3.4'ten %17.5'e (Pan ve ark., 2017), Amerika Birleşik Devletleri'nde %11.4 civarındayken (Jones ve ark., 2018), Brezilya'da %52.6 ile %72.3 arasında değişmektedir (Costa ve ark., 2018).

Türkiye'de ise farklı kayıtlarla tüm ülkeyi temsil edebilecek güvenilir sonuçlara rastlanmamaktadır. Ülkemizde farklı bölgelerde, farklı çalışma gruplarında *T. gondii*'nin varlığının araştırıldığı çok sayıda çalışma yer almaktadır. Anti-*T. gondii* IgG pozitifliği %17.5 ile %69.5 arasında, anti-*T. gondii* IgM pozitifliği ise 0-%5.4 arasında bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre, Türkiye'de toxoplazmozun seropozitifliğinin

sıcaklık, nem, kalkınmışlık ve beslenme kültürüne göre değişebileceği gösterilmiştir (Sankur ve ark., 2015; Çınar Tanrıverdi ve ark., 2018; Yücesan ve Özkan, 2018).

Her yerde bulunmasına rağmen, birkaç farklı *T. gondii* suşu tespit edilmiştir. Tip I (yüksek derecede virülan RH suşu dahil), Tip II (ME49 ve PRU, avirulent suşlar dahil) ve Tip III (NED gibi avirulent suşlar dahil) (Howe and Sibley, 1995). Tip I en öldürücü suşlar olarak kabul edilir ve farelerde öldürücüdür. Hem in vitro hem de in vivo olarak hızlı bir şekilde yayılır ve in vitro olarak daha hızlı büyüme oranı gösterir. Konakçı organizmada yüksek parazit yükleri oluşturma yeteneğine sahiptir. *T. gondii*, Kuzey Amerika ve Avrupa'da baskın olan tip I, II ve III olmak üzere üç soydan oluşan oldukça klonal bir popülasyon yapısını korur. Bu üç klonal soy, ya genetik bir darboğazdan ya da son 10.000 yıl içinde meydana gelen seçici taramadan kaynaklanan son genişlemenin sonucudur. Her soy içinde, son kökenlerinden bu yana meydana gelen rastgele mutasyonlar dışında, tüm suşların genetik olarak aynı olduğu düşünülmektedir. *T. gondii*'nin üç klonal soyu arasındaki farklar da sınırlıdır ve çoğu lokus için nükleotid seviyesinde sadece %1 ila %2 sapma gösterirler. Bu benzerliğe rağmen, farklı klonal soylar, laboratuvar farelerinde büyüme, göç ve patogeneze gibi biyolojik özelliklerde önemli ölçüde farklılık gösterir. Tip I soyunun, yalnızca laboratuvar farelerinde akut olarak öldürücü olan *T. gondii* suşlarını içerdiği gösterilmiştir. Sınırlı seyreltme çalışmalarına dayalı olarak, tip I suşlarının öldürücü dozunun, daha fazla yetiştirilmiş farelerde tek bir organizma olduğu tahmin edilirken, tip II ve III'ün, bundan daha yüksek olan %50 öldürücü dozu vardır. Tip I suşlarının virülansının sürekli laboratuvar geçişinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu klonal genotipi ve akut virülans fenotipini paylaşan 20'den fazla doğal izolat tanımlanmıştır (Shwab ve ark., 2014; Xiao ve Yolken, 2015).

Toxoplazmoz tedavisi veya profilaksisi için önerilen ilaçlar, pirimetamin (PYR) ve sülfadiazin (SDZ) kombinasyonlarıyla sınırlıdır. Ne yazık ki, bu ilaçların ciddi yan etkileri vardır. Pirimetamin, kemik iliğinin baskılanmasına ve hematolojik toksisiteye yol açabilir (Montazeri ve ark., 2015). Bu ilaçlar toksoplazmozlu hastalarda ölümcül olabilen agranülositoz, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve hepatik nekroz gibi bazı yaygın olmayan reaksiyonlarla da ilişkilidir (McLeod ve ark., 2006). Azitromisin, klaritromisin, spiramisin, atovakuon, dapson ve kotrimoksazol

(trimetoprim-sülfametoksazol) gibi ilaçlar da klinik toxoplazmoz tedavisinde kullanılmıştır; bununla birlikte, zayıf tolere edilirler ve parazitin bradizoit formu üzerinde hiçbir etkileri yoktur (Montazeri ve ark.,2018).

Şimdiye kadar, *Artemisia annua*, *Zingiber officinale*, *Sophora flavescens*, *Aiton*, *Eurycoma longifolia*, *Nigella sativa* gibi çeşitli şifalı bitkilerin özleri araştırılmış ve *T. gondii*'ye karşı etkili oldukları gösterilmiştir. *T. gondii*'nin RH suşuna karşı çok sayıda aşı çalışmaları yapılmış olmasına rağmen, hastalığın yayılmasını önleyecek bir aşı henüz mevcut değildir ve kronik enfeksiyonun iyileşmesi için uygun bir tedavi yoktur. Düşük toksisiteye sahip yeni ve güvenli, etkili bir ilacın araştırılması ve geliştirilmesi acil ve hayati görünmektedir. Ayrıca immün yetmezliği olan kişilerin varlığı nedeniyle, gebeler ve *T. gondii*'ye duyarlı organ nakli hastaları için, gelecekte yapılacak çalışmaların, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik şifalı otlar kullanılacaktır (Sharif ve ark., 2016; Cheraghipour ve ark., 2021).

Nigella sativa (NS, çörek otu) tohumu, yüzyıllardır dünya çapında farklı medeniyetlerde çeşitli hayvan ve insan rahatsızlıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Şimdiye kadar çok sayıda çalışma, bakteri, mantar, parazit ve viral enfeksiyonlara bağlı çeşitli bulaşıcı hastalıkların yanı sıra, çörek otu tohumunun ve ana aktif bileşeni olan timokinonun, nörolojik ve zihinsel hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar, kanser, diyabet, enflamatuar durumlar ve kısırlık gibi farklı kronik hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı tıbbi olarak çok etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu değerli tohumun güçlü antioksidan özelliği, minimum yan etki ile besin takviyesi olarak potansiyel rolü açısından son zamanlarda artan bir ilgi görmüştür. Farklı konvansiyonel kemoterapötik ajanlarla birleştirildiğinde, optimize edilmiş etkinlik ve en az veya hiç toksik etki göstermeden kullanılan ilaçların dozajının azaltılmasıyla sonuçlanan etkilerini sinerjize eder (Yimer ve ark., 2019).

Timokinon (TQ), çörek otu yağının uçucu (%54) biyoaktif bileşenidir ve ilk olarak El-Dakhakhany (1963) tarafından ekstrakte edilmiştir. TQ'nun hem in vitro hem de in vivo olarak anti-inflamatuar, anti-oksidan ve anti-neoplastik etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Oksidatif stres ve enflamatuar bozukluklar, artık yaygın olarak karsinogenik malign transformasyonun ana patogenetik faktörleri olarak bilinmektedir. Birkaç çalışma, pro ve anti-inflamatuar mediatörlerin seviyelerini modüle ederek çörek

otu ve TQ'nun bağımsızlık sistemi üzerindeki etkisine işaret etmektedir. TQ'nun ayrıca hücrelerde inflamasyonu ve oksidatif stresi inhibe ettiği de gösterilmiştir (Gali-Muhtasib ve ark.,2006).

Kapsaisin, biberlere karakteristik keskin aromayı verir ve bu kimyasalların bitki tarafından otçullara ve mantarlara karşı doğal bir savunma olarak üretildiğine inanılır. Kapsaisinin insan vücudu üzerindeki etkileri bir yüzyıldan fazla bir süredir incelenmiştir. Cilt tarafından hızla emilen, kokusuz, yağda çözünen bir bileşiktir. Kapsaisinin, üzerinde Geçici Potansiyel Reseptör Varyantı (alt aile V), tip 1 (TRPV1) ağırlıklı olarak yer aldığı küçük lif nosiseptör nöronlarında P maddesini tüketerek analjezi ürettiği düşünülmektedir (Hayman ve Kam 2008).

Kapsaisin, cilt tahrişine neden olabilmesine rağmen, farklı nöropatik ağrı durumlarının giderilmesini amaçlayan topikal tedavilere dahil edilmiştir. Kapsaisin ve analogları, post-herpetik nevralji, kas-iskelet ağrısı, diyabetik nöropati, osteoartrit ve romatoid artrit gibi kronik ağrı sendromlarını tedavi etmek için topikal kremler ve yamalarda kullanılmıştır. Ayrıca döküntü, sedef hastalığı, mastektomi ve mesane bozukluklarından kaynaklanan ağrıları tedavi etmek için uygulanmıştır. Ters etkiler (yanma, batma ve eritem) normalde uygulama bölgesiyle sınırlıdır, ancak kremin solunmasından kaynaklanan solunum tahrişleri ve ara sıra sistemik etkiler rapor edilmiştir. Ağrının giderilmesindeki gerçek etkinliği, az sayıda katılımcı ve çalışmalarda kullanılan çeşitli ağrı tanımları nedeniyle hala biraz şüphelidir. Bununla birlikte, tek başına veya diğer tedavilerle birlikte uygulandığında, diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda ağrının giderilmesi için görünüşte iyi bir alternatiftir (Tsfaye, 2009; Backonja ve ark., 2010).

Kapsaisinin gastrointestinal sistemdeki olası koruyucu rolüne ilişkin araştırmalar da yapılmıştır. Bunlar tartışmalı sonuçlar üretmiştir ve etkili dozajları daha iyi tanımlamak için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermiştir (Reyes-Escogido, 2011).

Bu çalışmada; toxoplazmozun tedavisi için daha az toksik yan etkisi olan alternatif ilaçlara duyulan ihtiyacı göz önünde bulundurarak, akut toxoplazmozun murin modelinde Primetamin-Sulfadiazinin ilaç kombinasyonu ile birlikte *Nigella sativa* yağı,

timokinon ve kapsaisin'in etkinliğinin değerlendirilmesi, farelerin hayatta kalma sũresi, canlılık ve takizoitlerin sayısının gũzlenmesi amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Toxoplasma gondii*

2.1.1 Tarihçe

Bu protozoon parazit ilk olarak 1908'de keşfedildi ve bir yıl sonra isimlendirildi. Tunus'taki araştırmacılar Pasteur Enstitüsü'nde Charles Nicolle'ün laboratuvarında leishmaniasis araştırması için kullanılan, hamster benzeri bir kemirgen olan *Ctenodactylus gundi*'nin dokularında bir protozoon buldular. Nicolle önce parazitin bir piroplazma olduğunu ancak kısa süre sonra yeni bir organizma keşfettiğini fark etti ve ona *Toxoplasma gondii* adını verdi (Dubey, 2008). *T. gondii*'nin patojenik potansiyeli, 1920'lerde ve 1930'larda, hidrosefali, retinokoroidit ve ensefalit gibi klasik semptomlar üçlüsü ile başvuran konjenital olarak enfekte çocuklarda fark edildi (Innes, 2010). Ayrıca, yaklaşık aynı zamanlarda *T. gondii* parazitlerinin şiddetli göz içi iltihabı ile ilişkili olduğu bulundu. 1930'lardan sonraki yıllar boyunca, *T. gondii* benzeri organizmalar diğer birçok konakçıda, özellikle kuş türlerinde bulundu (Dubey, 2002). Ancak canlı *T. gondii* ilk olarak 1937'de Sabin ve Olitsky tarafından izole edildi ve insan izolatu ile aynı olduğu kanıtlandı. *T. gondii*'ye karşı korumanın, doğuştan gelen ve spesifik bağışıklığı içeren karmaşık olduğu ortaya çıktı. 1940'larda hümmoral antikorların hücre dışı takizoitleri öldürdüğü, ancak hücre içi takizoitleri öldürmediği bulundu. 1948'de Sabin ve Feldman tarafından metilen mavisi boya testinin tanıtılması, insanlarda seroepidemiolojik çalışmaların yanı sıra *T. gondii*'nin birçok alanda geniş bir dağılımı ve yüksek prevalansı için kanıt sağlayan çok çeşitli hayvan türlerini tanımlamıştır (Tenter ve ark., 2000). Son 50 yıl içinde koruyucu bağışıklığın büyük ölçüde immün lenfoid hücreler tarafından yönlendirildiği bulunmuştur (Dubey, 2008). 1980'lerde ve 1990'larda çeşitli yöntemler geliştirilerek insanlardan ve hayvanlardan alınan *T. gondii* izolatları arasında genetik farklılıkların olduğu kanıtlanmıştır (Dubey, 2008). Yakın zamana kadar, *T. gondii* çok az genetik değişkenliğe (popülasyonlarda var olan genetik materyal açısından tüm farklılıklar) sahip, kendi genetik materyalinin aynısını taşıyan bir parazit olarak kabul edilmiştir. Leymann ve ark. (2006), dünya çapında bir konakçıdan (serbest gezen tavuk) ve bir laboratuvardan elde edilen ve coğrafi olarak bulunan 275'ten fazla *T. gondii* izolatu arasında genetik değişkenliğin ilk

derinlemesine çalışmasını yapmışlar. Bazı izolatların Brezilya ile sınırlı olduğu, diğerlerinin ise dünya çapında dağıldığı coğrafi farklılıkları bulmuş ve fenotipik olarak, Brezilya'dan asemptomatik tavuklardan elde edilen *T. gondii* izolatlarının fare virölansı olduğunu saptamışlar. Dolayısıyla *T. gondii*'nin patojenik olmayan hiçbir suşu yoktur ve farelerde virölansın insanlarda ve çiftlik hayvanlarında hastalıkla ilgili klinik bir ilgisi olmayabilir (Dubey, 2008).

2.1.2 Sınıflandırma

Toxoplasma gondii'nin sistematikteki yeri aşağıda belirtilmiştir.

Alem: Protista

Alt Alem: Protozoa

Şube: Apicomplexa

Sınıf: Coccidia

Takım: Eucoccidioridia

Aile: Sarcocystidae

Cins: *Toxoplasma*

Tür: *Toxoplasma gondii*

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>).

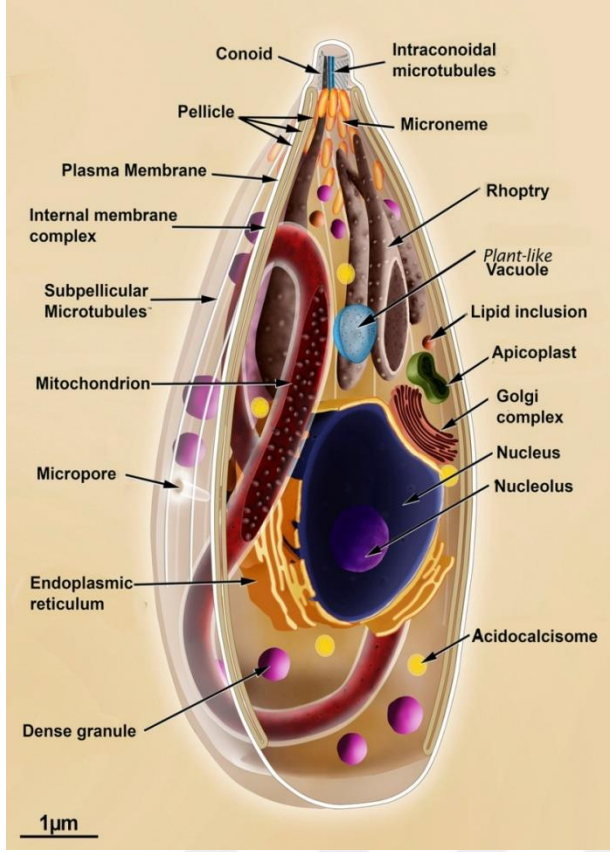
2.1.3. Morfoloji

T. gondii, konakçı hücrelerde yaşayarak hayatta kalan tek hücreli zorunlu bir hücre içi protozoon parazitidir. *T. gondii* yukarıda belirtildiği gibi apicomplexa şubesindendir. Tüm apicomplexa üyeleri, hücrenin bir ucunda (apikal uç) konakçı hücre istilası için kullanılan benzersiz organellere sahiptir. Bazı Apicomplexa, örneğin *T. gondii* ve Plasmodium türleri ayrıca bir apikoplasta sahiptir. Bu apikoplast, yağ asidi sentezi gibi belirli metabolik işlevlere adanmış benzersiz bir alg türevi organel olarak adlandırılır (Kochanowsky ve Koshy, 2018). *T. gondii*'nin üç enfektif aşaması vardır: Hızla bölünen istilacı bir takizoit, doku kistlerinde yavaşça bölünen bir bradizoit ve bir ookist içinde korunan çevresel bir aşama olan sporozoit. Bu enfektif aşamalar, sivri apikal uca ve yuvarlak arka uca sahip, yaklaşık 5 µm uzunluğunda ve 2 µm genişliğinde hilal şeklindeki hücrelerdir. Hücrenin yapısal bütünlüğü ve hareketliliği ile ilgili bir

hücre iskeleti ile yakından ilişkili, pelikül adı verilen karmaşık bir zar ile sınırlıdır. Bir çekirdeğe, bir mitokondriye, bir golgi kompleksine, ribozomlara, bir endoplazmik retikuluma ve birçok zara bağlı plastid benzeri organelle sahiptirler. Üç enfektif form konoid, mikronemler ve roptriler gibi yapıların ve organellerin bulunduğu tipik bir apikal kompleks sergiler. Bu iç kompleks, konoidin bulunduğu en apikal bölgede ve hücrenin en arka kısmında yoktur. Konakçı hücrelerin enfeksiyon sürecini başlatmak için kullanılır (Şekil 1) (Robert- Gangneus ve Darde, 2012; Attias ve ark., 2020).

Takizoitlerin yavaş bölünen bir evreye dönüşmesiyle bradizoitler yani doku kistleri oluşur. Bu kistler beyin hücrelerinde az ya da çok sferoiddir veya kas hücrelerinde uzar. Boyutları, sadece iki bradizoit içeren genç kistler için 10 μm 'den, yüzlerce veya binlerce yoğun şekilde paketlenmiş bradizoit içeren daha yaşlı olanlar için 100 μm 'ye kadar değişir. Kist duvarı, çok sayıda invajinasyon sunan sınırlayıcı bir zardan ve alttaki elektrondan yoğun granüler materyal tabakasından oluşur (Ferguson, 2004).

Sporozoitler olgun ookistlerde bulunur. Olgunlaşmamış ookist eliptik bir şekil gösterir (12-13 μm) ve iç kısmında tek bir sporoblast içerir. Ookistler kedinin dışkıyla serbest bırakıldıktan sonra, havalandırılan ortam olgunlaşmayı yani sporlaşmayı tetikler. Sporlanma üzerine, ookist iki sporokiste (her biri 6-8 μm) bölünür. İnce ve elektron yoğun bir katman ve bir iç elektron saydam katman ile iki dış zar ookist duvarını oluşturur. Sonraki ookist olgunlaşmasından sonra, her sporokist dört sporozoit içerir. Sporlu ookistler çevresel koşullara karşı oldukça dirençlidir ve suda veya kuru koşullarda birkaç ay boyunca canlı kalır (Mai ve ark., 2009).



Şekil 1. *T. gondii*'nin takizoit formunun ana yapıları ve organelleri gösteren boyuna kesit görünüşü (Attias ve ark., 2020).

2.1.4. Hayat döngüsü

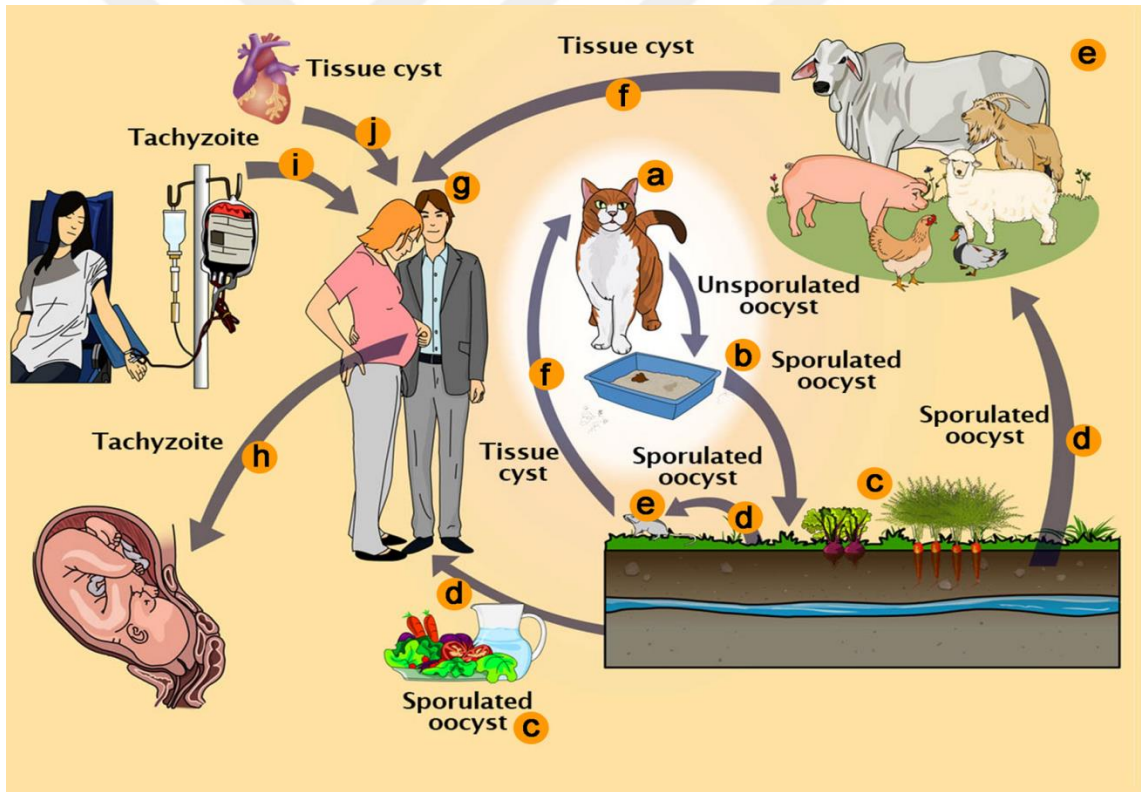
T. gondii'nin karada ve suda yaşayan memelileri ve kuşları içeren konakçıları enfekte ettiği iyi bilinmektedir. Bu hayvanlar ara konak olarak kabul edilir, çünkü içlerinde sadece aseksüel aşamalar meydana gelir. Seksüel aşamalar sadece evcil kedi de dahil olmak üzere Felidae familyasının üyelerinde görülür. Bu nedenle, kesin konakçı olarak kabul edilirler. Ancak son zamanlarda fare bağırsağında murin-delta-6-desaturaz aktivitesinin inhibisyonu ve farelerin diyetine linoleik asit eklenmesinin farelerin bağırsak hücrelerinde *T. gondii*'nin seksüel çoğalmasına izin verdiği bildirilmiştir (Attias ve ark., 2020). *T. gondii*'nin, hücreleri enfekte eden evreleri şunlardır:

Takizoit (akut enfeksiyonlarda karakteristik olarak bulunan bir hızlı çoğalma şekli);

Bradizoit (kronik enfeksiyonun karakteristiği olan ve doku kistlerinden kaynaklanan yavaş çoğalma şekli);

Ookist (seksüel üreme sırasında yalnızca son konakta üretilen ve kedi dışkısı yoluyla ookistlerle salınan sporozoit şekli) (Attias ve ark., 2020).

Ara konaklar, canlı ookistlerle kontamine olmuş su, sebze ve meyvelerin yenmesi, canlı doku kistleri, anneden plasenta yoluyla konjenital geçiş, kan transfüzyonu, organların kist veya kistler içerebileceği organ nakli yolu ile enfekte olabilirler. Kesin konaklar, yani kedigiller, etoburluk (hem memeliler hem de kuşlar) veya sporlu ookistlerin yutulması ile enfekte olabilir. Pastörize edilmemiş süt veya süt ürünlerinin tüketilmesi yaygın olmasa da potansiyel bir bulaşma kaynağıdır (Şekil 2) (Attias ve ark., 2020).



Şekil 2. *T. gondii* bulaşma yolları. a) Son konak (kedi), b) Kedi dışkısında sporlanmış ookistler, c) Sporlu ookistlerle kontamine olmuş yiyecekler, d) Ookistler, ara konaklar tarafından su veya çiğ sebzeler yoluyla alınabilir, e) Ara konaklar (örneğin sığır, koyun, kümes hayvanları ve domuz), f) Pişmemiş ette doku kistlerinin yenmesi, g) Ara konaklar (insanlar), h) Plasenta yoluyla fetüse bulaşan takizoitler, i) Kan nakli ve j) Organ nakli ile bulaşma (Attias ve ark., 2020).

2.1.5. Epidemiyolojisi

İnsanlarda enfeksiyon genellikle az pişmiş ette bulunan doku kistlerinin yenmesiyle gerçekleşir. *T. gondii* enfeksiyonu koyun, domuz ve tavşanlar da dahil olmak üzere yiyecek için kullanılan birçok hayvanda yaygındır. Sığırlarda, atlarda ve mandalarda enfeksiyon, koyun veya domuzlardaki enfeksiyondan daha az yaygındır. *T. gondii*, gıda hayvanlarında doku kistlerinde yıllarca hayatta kalabilir (Hill ve Dubey, 2002).

Genel olarak dünya nüfusunun insanlarda yaklaşık %25 ile %30'unun Toxoplazma ile enfekte olduğu varsayılmaktadır. Aslında, prevalanslar ülkeler arasında (%10-%80) ve genellikle belirli bir ülke içinde veya aynı bölgedeki farklı topluluklar arasında büyük farklılıklar gösterir. Kuzey Amerika'da, Güney Doğu Asya'da, Kuzey Avrupa'da ve Afrika'nın Sahel ülkelerinde düşük seroprevalans (%10-30) gözlenmiştir. Orta ve Güney Avrupa ülkelerinde orta dereceli prevalanslar (%30 ila %50) bulunmuştur ve Latin Amerika ve tropikal Afrika ülkelerinde yüksek prevalanslar bulunmuştur (Robert- Gangneus ve Darde, 2012).

Ara konaklarda da birçok faktör seroprevalansı etkileyebilir. Ookistlerin ortamdaki yaşamlarını etkileyen iklim faktörleri ve dolayısıyla et üreten hayvanlarda enfeksiyon oranları önemli rol oynamaktadır. Nemli ve sıcak iklime sahip tropik ülkelerde klasik olarak daha yüksek prevalanslar gözlenir. Kurak ülkeler veya daha soğuk ülkeler için daha düşük prevalanslar bulunur, ancak antropojenik faktörler, beslenme alışkanlıkları; çiğ veya pişmemiş domuz, kuzu, koyun, sığır eti, veya kıyma ürünleri yemek, çiğ veya yıkanmamış sebze veya meyve yemek, kedi sahibi olmak, Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada dışına seyahat, kötü el hijyenine sahip olmak, mutfak bıçaklarını seyrek olarak yıkama, kedi kumu kutusunu temizleme, toprakla temas, toprakla ilgili mesleklerde çalışma öyküsü, ekonomik, sosyal veya kültürel alışkanlıklar; su kalitesive sanitasyon kapsamı dahil olmak üzere insan seroprevalansındaki varyasyonların büyük bir bölümünü açıklar. Seroprevalans yaşla birlikte artar, ancak yaşa bağlı olarak enfeksiyon kapma oranı ülkeye ve sosyoekonomik düzeye göre değişir. Yetersiz hijyen koşulları altında yaşayan popülasyonlarda çocuklukta maksimuma yakın seroprevalansa, muhtemelen ookist yutulmasıyla

toprakveya su kaynaklı kontaminasyona bağlı olarak ulaşılabilir (Ertuğ ve ark.,2005; Jones ve Dubey, 2010).

T. gondii, Kuzey Amerika ve Avrupa'da Tip I, II ve III olarak adlandırılan üç baskın soy ile klonal bir popölasyon yapısına sahiptir (Grigg ve ark., 2001). Tip I, II ve III suşları, fare modellerinde farklı virölans fenotiplerine sahiptir; Tip I suşlar en öldürücü ve Tip II ve Tip III avirülettir (Mordue ve ark., 2001). Kuzey Amerika ve Avrupa'da, hem konjenital vakalarda hem de AIDS'li hastalarda insan enfeksiyonlarının çoğuna Tip II suşlar neden olur (Ajzenberg ve ark., 2002).

2.1.6. Patogenez ve immunolojisi

Apicomplexa şubesinin üyeleri, patogenez sırasında apikal uçlarında yer alan çok çeşitli enzimleri salgılar. Son araştırmalar, endozomal bağlama komplekslerinden bazılarının (CORVET/HOPS kompleksleri), *T. gondii*'de salgılayıcı organellerin biyogenezisi için hayati olduğunu açıklamıştır (Morlon-Guyot ve ark., 2018). *T. gondii*, konakçı hücrelere sızmak ve mikronemler, roptriler ve dens granüller dahil olmak üzere konakçı proteinlerin ekspresyonunu düzenlemek için geniş bir protein spektrumu salgılar (Hakimi ve ark., 2017).

T. gondii ile enfeksiyonun başlıca kategorileri şunlardır: 1) bağışıklığı yeterli hastalar tarafından edinilenler, 2) hamilelik sırasında edinilenler, 3) doğuştan edinilenler, 4) immün yetmezlikli hastalarda edinilmiş veya yeniden aktive edilmiş ve 5) oküler enfeksiyonlar. Ek olarak, son veriler, gizli enfeksiyonun bazı bağışıklığı yeterli kişilerde nöropsikiyatrik hastalığa yol ağabileceğini düşündürmektedir (Halonen ve Weiss, 2013).

Akut enfeksiyon, genel olarak, konağı yeni bir semptomatik enfeksiyondan korur. Bağışıklığı yeterli konakçılarda kronik enfeksiyon tipik olarak asemptomatiktir. Buna karşılık, kronik olarak AIDS hastaları gibi bağışıklık yetmezliği olan enfekte bireylerde, beyinde veya diğer bölgelerde gizli enfeksiyonun yeniden aktivasyonu meydana gelebilir. Beyindeki reaktivasyonda bradizoitler aktif olarak replike olan takizoitlere dönüşür ve bu da yaşamı tehdit edebilen nekrotizan ensefalite neden olur (Halonen ve Weiss, 2013).

Bradizoitler, *T. gondii*'nin neden olduğu patogeneizde merkezi bir gelişim aşamasını temsil eder. Birincisi, bu yavaş büyüyen kalıcı parazitler, bağışıklığı baskılanmış bireylerde akut toksoplazmoza yol açacak şekilde yeniden aktive olabilir. Ancak, insan popülasyonunun yaklaşık üçte birinin beyinde yaşayan bir patojen ile asemptomatik olarak enfekte olma ihtimali, bununla birlikte, bağışıklık sistemi yeterli kişilerde bile ciddi nörolojik bozukluklara neden olma potansiyeline sahip olduğu için, özellikle tehlikelidir. Ayrıca, nöronal kistlerde bulunan bradizoitler, hem konakçı immün tepkisine hem de mevcut terapötiklere büyük ölçüde dirençlidir (Cerutti ve ark., 2020).

Toxoplazmoz, gebelik sırasında primo-enfekte olan seronegatif gebe kadınlarda potansiyel olarak tehlikeli olabilir, çünkü konjenital toksoplazmoz ile sonuçlanabilen parazitin transplasental geçişine yol açabilir. Bununla birlikte, konjenital toxoplazmoz riski, birincil enfeksiyonun kazanıldığı trimestere göre değişir. Gebeliğin son evrelerinde plasental irrigasyon arttıkça bulaşma oranı daha yüksektir ve fetüs ile daha fazla temas alanı sağlar. Öte yandan, fetal immünolojik immatürite nedeniyle enfeksiyonun şiddeti hamileliğin erken evrelerinde daha fazladır. İlk üç aylık dönemde kürtaj, ölü doğum veya erken doğum riski daha yüksektir. İkinci trimesterde düşük yapma riski azalır, ancak daha ağır vakalarda parazitin beyin ve oküler tropizmine göre hidrosefali, koryoretinit ve serebral kalsifikasyon oluşabilir. Son trimesterde, yenidoğanda şiddetli klinik belirtiler daha düşük risk altında olsa da, konjenital enfeksiyon olasılığı artmıştır (Kieffer ve Wallon, 2013; Borges ve ark., 2019; Ahmed ve ark., 2020).

Serebral tropizmle ilgili olarak, son veriler doğuştan enfeksiyon ile yaşamın ilerleyen dönemlerinde alzheimer hastalığı, depresyon, şizofreni, bipolar hastalık ve hatta intihar eğilimleri gibi nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların gelişimi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Silva ve ark., 2021).

Oral olarak vücuda giren *T. gondii* bağırsakları çevreleyen dokuda enfeksiyon oluşturur. Parazit daha sonra kan dolaşımı yoluyla yayılır ve kalp ve beyin de dahil olmak üzere birçok farklı organda kronik enfeksiyon oluşturmak için çeşitli biyolojik engelleri aşar. Nötrofiller, *T. gondii* enfeksiyon bölgelerine hızla toplanır. Nötrofiller, bir antimikrobiyal efektör mekanizmalar cephaneliğine sahip olsalar da dikkat çekici bir

şekilde, *T. gondii* nötrofillerde hayatta kalabilir ve çoğalabilir. İnce bağırsaktaki nötrofiller ve lenf düğümleri çoğalan parazitleri içerir. Nötrofiller, *T. gondii*'ye yanıt olarak interlökin-12 (IL-12), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) ve nötrofil hücre dışı tuzaklarını (NET) üretir ve dendritik hücre (DC) aktivasyonuna katkıda bulunur (Lima ve ark., 2018).

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, nötrofiller, DC'ler ve monositler tarafından IL-12 üretimi ile enfeksiyona ilk yanıt veren sistemdir. Monositler, enfekte hücrelerden salgılanan Alarmin S100A11 aracılığıyla *T. gondii* enfeksiyonunu algılar, bu da kemokin (CC motifi) ligand 2'nin (CCL2) üretimi ile sonuçlanır. *T. gondii* enfeksiyonuna karşı insan hücresel yanıtı, hücre tipine ve *T. gondii*'nin enfekte edici suşuna büyük ölçüde bağlıdır. İlginç bir şekilde, *T. gondii* enfeksiyonunu kontrol eden başlıca sitokin IFN- γ olmasına rağmen, diğer sitokinler de dahil edilmiştir. Örneğin, beyin mikrogliyal hücreleri, TNF- α ve IL-6 üreterek *T. gondii* büyümesini kontrol eder. TNF- α 'nın, IFN- γ reseptör 1 (IFNGR1) eksikliği olan hastalarda, IFN- γ yanıtınsızlığının eksikliğini kısmen telafi ederek, *T. gondii*'yi öldürmeye aracılık ettiği öne sürülmüştür. Ayrıca, *T. gondii*'nin kendi otofajisiyle savaşmak için epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) aktive ettiği uyarısı ile insan makrofajlarında farklılaşma kümesi (CD)40 ile indüklenen parazitofor vakuollerin otofajisi yoluyla *T. gondii*'nin IFN- γ 'den bağımsız kontrolü bildirilmiştir. Birkaç farklı konak yanıt yolunun *T. gondii* enfeksiyonunu kontrol etmek için uyum içinde hareket etmesi muhtemeldir (Fisch ve ark., 2019).

Konak, enfekte dokuda hücre ölümü ve sitokin üretimi ile *T. gondii* enfeksiyonuna yanıt verirken, bazı parazitler birincil enfeksiyon bölgesini terk eder ve vücutta yayılır. Adaptif immün yanıtın baskısı altında, *T. gondii* bradizoit aşamasına dönüşür ve konakçının ölümüne kadar hayatta kalan doku kistleri oluşturur. *T. gondii*'nin beyin ve gözün bağışıklık açısından ayrıcalıklı bölgelerine göç ettiğine ve ayrıca enfekte bir kadının plasentasını geçtiğine ve konjenital olarak fetüse bulaştığına bilinmektedir. Primer enfeksiyonlarda bu, düşük veya hidrosefali ve retinokoroidit gibi fetal anormalliklerle sonuçlanabilir (Harker ve ark., 2015).

2.1.7. Klinik

Toxoplazma enfeksiyonu ile ilişkili klinik belirtiler çok çeşitlidir ve miyokardit, oküler toxoplazmoz (retinokoroidit, koroidit), ensefalit ve hidrosefaliden akıl hastalıklarına kadar uzanır. Belli bazı bölgedeki oranlar büyük farklılıklar gösterse de, küresel ölçekte insan nüfusunun üçte biri *T. gondii* ile enfektidir. Toxoplazmaya bağlı klinik hastalık yaygın değildir, çünkü klinik belirtilerle sonuçlanan doku yıkımından ağırlıklı olarak hızlı çoğalan takizoit aşaması sorumludur ve bu aşama tipik olarak konakçı immün yanıtı tarafından iyi kontrol edilir. Bradizoit enfeksiyonu gizlidir ve açık bir klinik hastalık oluşturmaz (Blader ve ark., 2015). Sağlam ve bağışıklık sistemi iyi gelişmiş insanlarda, *T. gondii* enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunun asemptomatik olduğu veya hastalık sırasında hafif grip benzeri bir hastalık ürettiği düşünülmektedir. Akut enfeksiyon *T. gondii*'nin neden olduğu çoğu semptomatik hastalık, parazitin beyin için tropizmi ve beyindeki kalıcılığı ile ilgilidir ve öncelikle doğmamış fetüsler veya AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu) hastaları gibi bağışıklığı yetersiz bireylerde ortaya çıkar. Bağışıklık sistemi bozulmamış kişilerde, *T. gondii*, nadir durumlarda, mononükleoz benzeri bir hastalığa veya gelişimsel olarak beyin bir çıkışı olan retina enfeksiyonuna neden olabilir (Kochanowsky ve Koshy, 2018).

T. gondii'nin anneden çocuğa bulaşması, döllenmeden hemen önce, hamilelik sırasında veya hamilelikle ilişkili immünosupresyonun bir sonucu olarak parazit reaktivasyonu veya yeniden enfeksiyon vakalarında sporadik olarak enfekte olduğunda ortaya çıkabilir. Cenin enfeksiyonu sırasında ilk üç aylık dönem gebeliğin düşük yapma gibi ciddi komplikasyonları ile hidrosefali, mikrosefli, beyin kireçlenme, kalp-damar anormallikleri, retinokoroiditi ve farklı nörolojik bozukluklara sebep olabilir. Sağlıklı yenidoğanlarda daha az ciddi enfeksiyon meydana gelir, ancak görme veya işitme bozukluğu, zeka geriliği, kas felci ve organomegali gibi toxoplazmoz semptomları genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Kronik toxoplazmoz bile konakçı için masum değildir. Parazitin beyinde uzun süre kalması davranış değişiklikleri ile ilişkilidir ve şizofreni, alzheimer hastalığı vb. gibi sayısız rahatsızlıktan sorumlu olabilir (Petersen, 2007; Flegr ve ark., 2014).

Çoğu konakta, *T. gondii* iskelet kası, kalp kası veya beyni, omuriliği ve retinayı içeren merkezi sinir sistemi gibi dokularda yaşam boyu süren gizli bir enfeksiyon

oluşturur (Mendez ve Koshy, 2017). *T. gondii* muhtemelen beyne damar sistemi yoluyla girmektedir. Beyin kılcal endotel hücreleri sıkı bağlantılar ile birleştiğinden, *T. gondii*'nin bu sözde kan-beyin bariyerini geçmek için bir mekanizmaya sahip olması gerekir. Nasıl olduğunu açıklamak için üç mekanizma önerilmektedir: paraselüler giriş, transselüler giriş, veya enfekte bir bağışıklık hücresi yoluyla giriş. *T. gondii*, hem nöronlar hem de glia (nöronal olmayan beyin hücreleri) dahil olmak üzere herhangi bir çekirdekli hücreyi in vitro olarak enfekte etme yeteneğine sahip olsa da, son veriler, *T. gondii*'nin in vivo enfeksiyon sırasında öncelikle nöronlarda enfekte olduğunu ve kalıcı olduğunu göstermektedir. *T. gondii*'nin nöronlarla tercihli etkileşimini hangi faktörlerin yönlendirdiği şu anda bilinmemektedir (Kochanowsky ve Koshy, 2018).

2.1.8. Tanı

Tanı, biyolojik, serolojik, histolojik ve moleküler yöntemlerle konur. Toxoplazmozun klinik belirtileri spesifik değildir ve kesin tanı için yeterince karakteristik değildir. Toxoplazmoz aslında diğer birçok bulaşıcı hastalığı taklit eder. Hastalarda *T. gondii* antikorunun saptanması tanıya yardımcı olabilir (Hill ve ark., 2005). *T. gondii* enfeksiyonu serolojik yöntemlerle dolaylı olarak ve doğrudan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), hibridizasyon, izolasyon ve histoloji ile teşhis edilebilir. İmmün yetmezliği olan hastalarda dolaylı serolojik yöntemler yaygın olarak kullanılırken, immün sistemi baskılanmış kişilerde kesin tanı çoğunlukla parazitin doğrudan tespiti ile yapılır (Korkmaz ve Ok, 2011).

Direk tanı yöntemleri

T. gondii'nin takizoit, bradizoit ve ookist gibi hayat dönemlerinden birinin dışkı, su, çevre ve doku örneklerinde tespiti geleneksel olarak mikroskop incelemesine dayanmaktadır. Ancak, tek başına ışık mikroskobuna dayalı tanımlama hassasiyeti az ve güvenilmezdir. Dışkı, su ve ortamdaki ookistler, inceleme için filtrasyon veya santrifüjleme ile büyük hacimli numunelerden zenginleştirilebilir. Vücudun çeşitli yerlerinden alınan sıvıdan veya doku kistlerinden yapılan yaymalar giemsa ve hematoksilen-eosin ile boyanabilir, bu da parazitleri konakçı hücrelerden ayırt etmeye yardımcı olur (Liuve ark., 2015). *T. gondii*'ye ait şüpheli görülen numune deney hayvanlarına periton veya baş kısmından enjekte edilmesinin ardından, hayvanlar 3-7

gün bekletildikten sonra peritondan ya da beyin dokusundan alınan eksudaların mikroskop eşliğinde incelenip parazitin varlığı tespit edilebilmektedir (Miman ve Saygı, 2018).

İndirek tanı yöntemleri

Toxoplazmoz tanısı için immünolojik yöntemler tercih edilen ve en yaygın tanı yöntemi olmuştur. Bu yöntemler, *T. gondii* yüzey antijenlerinin, konakçı *T. gondii*'ye özgü immünoglobulinler tarafından tanınmasına dayanmaktadır. Farklı immünolojik yöntemler genellikle enfeksiyondan sonra zamanla benzersiz yükselme ve düşme paternlerine sahip olan farklı antikorları (IgA, IgM, IgG ve IgE) ölçer. Sabin Feldman boya testi (SFDT), dolaylı floresan antikor testi (IFAT), lateks aglütinasyon testi (LAT), dolaylı hemagglütinasyon testi (IHA), enzim bağlantılı immünosorbent testleri (ELISA) modifiye aglütinasyon testi (MAT), western blot (WB) ve IgG avidite gibi birçok immünolojik test yöntemi farklı hastalarda *T. gondii* enfeksiyonunun tespiti için kullanılmaktadır. IgM antikorları, enfeksiyondan sonra IgG antikorlarından daha erken ortaya çıkar ve iyileşmeden sonra IgG antikorlarından daha hızlı kaybolur. Dolayısıyla IgM antikorlarının tespiti tek başına akut enfeksiyonun oluşması için yetersizdir. IgM antikorunun ölçümü için en yaygın olarak kullanılan testler IgM-ELISA, IFA testi ve immünosorbent aglütinasyon testidir. Bazı IgM-IFA testlerinde romatoid faktör ve antinükleer antikorlara bağlı yanlış pozitif sonuçlar çıkabilir. Fakat yaygın olarak kullanılan IgM-ELISA testlerinde yanlış sonuçlar saptanmaz. IgM antikorlarını ölçmek için ticari test kitlerinin geniş dağılımına rağmen, bu testler genellikle düşük özgüllüğe sahiptir ve bildirilen sonuçlar sıklıkla yanlış yorumlanır). IgA antikorları, IgM'den daha önce üretilen ve birkaç ay sürebilen akut enfeksiyonun bir belirteci olarak kabul edilir. IgE'nin daha kısa periyodu, mevcut enfeksiyonun daha büyük bir göstergesi olabilir. IgG antikorlarının varlığı, enfeksiyonun meydana geldiğini düşündürür, ancak enfeksiyonun zamanlaması hakkında herhangi bir bilgi sağlamaz (Montoya, 2002; Liuve ark., 2015). Bunun için IgG avidite testi, akut ve kronik *T. gondii* enfeksiyonlarını ayırt etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. *T. gondii* antijeninin spesifik antikorlara karşı aviditesi, enfeksiyon seyri sırasında değişebilir. Enfeksiyonun erken evresinde avidite değerleri düşüktür ve enfeksiyon süresiyle birlikte artar (Beder ve Taşbent, 2020).

IgA antikorları, akut olarak enfekte olmuş yetişkinlerin ve konjenital olarak enfekte olmuş bebeklerin serumlarında ELISA veya ISAGA (immunosorbent agglutination testi) kullanılarak saptanabilir. Parazite karşı IgM antikorları için geçerli olduğu gibi, IgA antikorları aylarca veya bir yıldan fazla sürebilir. Bu nedenle, yetişkinlerde akut enfeksiyon teşhisi için çok az ek yardım sağlarlar. Buna karşılık, konjenital toksoplazmoz teşhisi için IgA tahlillerinin IgM tahlillerine göre artan duyarlılığı, fetüs ve yenidoğanda enfeksiyonun teşhisinde bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Konjenital toxoplazmoz ve negatif IgM antikorları olan bir dizi yenidoğanda, IgA ve IgG antikorlarının varlığı ile serolojik tanı konulmuştur (Montoya, 2002).

Akut olarak enfekte olmuş gebelerin konjenital olarak enfekte olan bebeklerinde en sık rastlanılan lezyon korioretinittir. Bu bebeklerin serumlarındaki IgE antikorları ELISA ile saptanabilir. IgA antikorlarının seropozitiflik süresi IgM ve IgA antikorları ile kıyaslandığında süresi daha kısadır. Dolayısıyla yakın zamanda edinilen enfeksiyonları tanımlamak için yararlı bulunmuştur. Kısa IgE periyodu, mevcut enfeksiyonun bilgisini bu nedenle daha iyi vermektedir. IgE antikorları diğer serolojik testlerle birlikte kullanıldığında akut enfekte erişkinlerin, konjenital enfekte bebeklerin, ve konjenital korioretinitli çocukların tanısına katkıda bulunmaktadır (Montoya, 2002).

Histolojik tanı

Doku kesitlerinde veya vücut sıvısı yaymalarında örneğin, BOS (Beyin Omurilik Sıvısı), amniyotik veya BAL (Bronkoalveoler Lavaj) sıvılarında takizoitlerin görülmesi akut enfeksiyon tanısını koyar. Geleneksel olarak boyanmış doku kesitlerinde takizoitleri göstermek genellikle zordur. *T. gondii*'ye karşı antiserum kullanan immünoperoksidaz tekniğinin hem duyarlı hem de spesifik olduğu kanıtlanmıştır: AIDS hastalarının merkezi sinir sisteminde parazitin varlığını göstermek için başarıyla kullanılmıştır. İmmünoperoksidaz yöntemi, formalinle sabitlenmiş parafine gömülü doku kesitlerine uygulanabilir. Hızlı, teknik olarak basit ve az kullanılan bir yöntem, *T. gondii*'nin tespiti. Santrifüjlenmiş BOS tortusu veya beyin aspiratının lekeli slaytlarında veya biyopsi dokusunun yaymalarında hava ile kurutulmuş, Wright-Giemsa boyası uygulanmış preparatlarda inflamatuvar nekrotik lezyonun yakınındaki çoklu doku

kistleri muhtemelen akut enfeksiyon tanısını veya latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonunu belirler (Montoya, 2002).

Moleküler tanı

Bir diğer geleneksel tanı yöntemi PZR'dir. PZR, kısa sürede çok küçük miktarlardaki başlangıç materyalinden DNA (Deoksiribo Nükleik Asit)'nin spesifik amplifikasyonuna izin veren etkili bir in vitro enzimatik amplifikasyon yöntemidir. Daha hassas ve kapalı bir sistem olan Real-time PZR, düşük hedef DNA konsantrasyonlarını tespit edebilir ve spesifik şablon DNA'nın başlangıç kopyalarını ölçebilir. Amplifikasyon ürünü, probler veya ara boyalar kullanılarak her döngü sırasında ölçülür ve bilinen bir konsantrasyon standardı ile nicelendirilebilir. Gerçek zamanlı PZR vücut sıvılarında ve dokularında *T. gondii* DNA'sının saptanması için PZR amplifikasyonu doğuştan, oküler, serebral ve yayılmış toksoplazmoz teşhisinde başarıyla kullanılmıştır. PZR, erken teşhisin yapılmasını sağlayarak intrauterin *T. gondii* enfeksiyonunun teşhisinde devrim yaratmış ve böylece fetüs üzerinde daha invaziv prosedürlerin kullanılmasını önlemiştir. PZR, özellikle AIDS ve kan hastalarında, beyin dokusu, BOS, sürüntü sıvıları, BAL sıvısında *T. gondii* DNA'sının saptanmasını sağlamıştır (Montoya, 2002; Kompalic-Cristo, 2007).

2.1.9. Tedavi

Toxoplasmosisin tedavisi ve hastalığın takibi immünkompetan ve immünsupresif bireylerde farklılık göstermektedir. Asemptomatik bireylerde tedavi gerekmez. Eğer tedavi gerekli ise PYR+SDZ+folinik asit kombinasyonu kullanılır. İmmün sistemi normal gebelerde serolojik testlerin pozitifliği doğrultusunda hemen spiramisin tedavisine başlanmalıdır. Bazı ülkelerde spiramisin tek başına tüm gebelik boyunca kullanılır. Bazı ülkelerde ise 17. haftada, dört haftalık PYR+SDZ kullanılır. Kemik iliği supresyonunu azaltmak için tedaviye folinik asit eklenir (McCabe, 2001; Özcel, 2007; Miman ve Saygı, 2018).

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde de PYR+SDZ+folinik asit kombinasyonu tercih edilir. SDZ'e aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalarda, alternatif bir tedavi olarak PYR ile klindamisin kombinasyonu kullanılabilir. Parazit protein sentezini

bozabilen bu linkozamid antibiyotik, beyin omurilik sıvısına zayıf bir şekilde nüfuz eder, ancak gastrointestinal sistemden iyi emilir. Bu etkili bir terapi şeklidir, ancak klindamisin daha az veya daha ciddi yan etkilere neden olabilir. PYR diğer tedavi rejimlerinden biri ile bir kombinasyonu içerir. Klaritromisin, roksitromisin veya protein sentezini inhibe ettiğine inanılan azitromisin dokularda yüksek konsantrasyona ulaşabilir, ancak bu antibiyotiklerden herhangi birinin uygulanması çok sayıda yan etkiye yol açabilir (Rajapakse, 2013).

AIDS'li hastalarda PYR+SDZ yerine trimetoprim-sulfametoksazol kullanılabilir. Ayrıca akut toxoplazmik ensefalit tedavisinde PRY-SDZ yerine atovaquon da kullanılabilir (Miman ve Saygı, 2018; Özcel, 2007).

2.1.10. Korunma

Çok sayıda farklı konakçıda *T. gondii* enfeksiyonunun yaygın doğası, bu parazitle yüksek düzeyde çevresel kontaminasyonun göstergesidir. Ookistler nemli toprakta veya kumda 12-18 ay yaşayabilir ve ookistlerin sert bir dış kabuğu olduğundan, birçok dezenfektana karşı da dirençlidirler (İnnes, 2010). *T. gondii*'nin insanlara bulaşmasını önlemek için etle uğraşan kişilerin diğer işlere başlamadan önce elleri sabun ve su ile iyice yıkanmalıdır. Pişmemiş etle temas eden tüm kesme tahtaları, lavabo kapakları, bıçaklar ve diğer malzemeler de sabun ve su ile yıkanmalıdır. Etteki *T. gondii*'nin evreleri sabun ve su ile temas ederek öldürüldüğü için yıkama etkilidir (Hill ve Dubey, 2002). Etteki *T. gondii* organizmaları aşırı ısıya veya soğuğa maruz bırakılarak öldürülebilir. Bu, etin 67 °C'ye ısıtılması veya -13 °C'ye soğutulması ile mümkündür. Doku kistlerindeki Toxoplasma 0,5 kilorad gama ışınımına maruz bırakılarak öldürülebilir. Herhangi bir hayvanın eti tüketilmeden önce 67 °C'ye kadar pişirilmeli, pişirirken veya baharatlarken etin tadına bakmaktan kaçınılmalıdır (Hill ve Dubey, 2002).

Özellikle hamile kadınlar kedi, toprak ve çiğ et ile temastan kaçınılmalıdır. Evcil kediler sadece kuru, konserve veya pişmiş yiyeceklerle beslenmelidir. Kedi kumu her gün boşaltılmalıdır ve bu iş hamile kadınların yapmaması gereken bir görevdir. Bahçıvanlık yaparken eldiven giyilmelidir. Sebzelerin kedi dışkısı ile kontamine olabileceği şüphesiyle yemeden önce iyice yıkanmalıdır. Anne adayları toxoplazmozun

tehlikelerinin farkında olmalıdır. Şu anda insanlarda toxoplazmozü önleyecek bir aşı bulunmamaktadır (Hill ve Dubey, 2002).

2.2.Nigella sativa Yağı

Nigella sativa (NS, çörek otu) Ranunculaceae (Düğün çiçeğigiller) ailesine ait geniş bir tıbbi kullanım alanına sahip tek yıllık bir bitkidir. Çörek otu tohumları tüm dünyada halk (bitkisel) tıbbında bir takım hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için kullanılmaktadır. NS Hindistan, Suriye, Lübnan, İsrail ve Güney Avrupa'nın yanı sıra Bangladeş, Türkiye, Orta Doğu ve Akdeniz havzasında da yetiştirilmektedir (Datta ve ark., 2012).

Ülkemiz iklim koşullarının elverişliliği sebebiyle Konya, Afyonkarahisar, Burdur, Isparta, Kütahya ve Çukurova bölgeleri başta olmak üzere hemen hemen her yörede tarımı yapılabilmektedir. Tohumların kalsiyum, potasyum, fosfor, demir, magnezyum, selenyum, çinko mineralleri ve A, C vitaminleri ile B grubu vitaminlerince de zengin olduğu gösterilmiştir. Sabit yağ esas olarak araşidonik, eikosadienoik, linoleik ve linolenik asit içeren doymamış yağ asidinden oluşur. Yağda bulunan doymuş yağ asidi palmitik, stearik ve miristik asittir. Ayrıca nigellon, karvakrol, p-simen, alfa ve beta pinen, d-limonen, timokinon, ditimokinon, timohidrokinon ve timol gibi uçucu yağ asitleri de içeriğinde bulunur (Hajhashemi ve ark., 2004; Aslan, 2019).

Yapılan binlerce çalışma, çörek otu tohumu ve biyoaktif bileşenlerinin antioksidan, antidiyabetik, antibakteriyel, antikanserojenik, analjezik, antifungal, antitümoral, antikonvülsan, antienflamatuar, antiülserojenik, hipoglisemik, immünomodülatör, spazmolitik, bronkodilatör, hepatoprotektif, antihipertansif ve renal koruyuculuk gibi etkilerini rapor etmektedir (Ramadan, 2006).

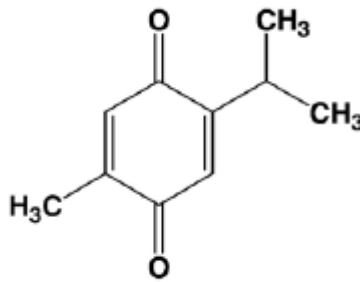
NS yağı güçlü bir bağışıklık uyarıcı etkiye sahiptir; IFN-y seviyelerini artırır ve kansere ve bulaşıcı hastalıklara karşı adaptif T hücresi tedavisi için in vitro T hücrelerini güçlendirir (Keyhanmanesh, 2010). NS yağının hidatik kist, Toxocara ve *Hymenolepes nana* gibi birçok helmintik enfeksiyona karşı etkinliği bildirilmiştir. Ayrıca şistozomiyazise karşı denenmiş ve hızlı hepatoprotektif özellikleri kanıtlanmıştır. Protozoa ile ilgili olarak, leishmanicidal ajan ve *Cryptosporidium parvum* ve

Blastocystis hominis tedavisinde başarılı olmuştur. Sıtmanın deneysel tedavisinde de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Mady ve ark., 2016).

NS sabit yağının akut toksisitesinin LD₅₀ değerleri farelerde oral ve intraperitoneal olarak uygulanan tek dozlarla sırasıyla 28.8 ml/kg ve 2.06 ml/kg, kronik toksisite ise, günlük olarak 2 ml/kg oral dozla 12 hafta boyunca tedavi edilen sıçanlarda gözlenmiştir. NS yağının düşük toksisitesi temel hepatik enzim stabilitesi ve organ bütünlüğü ile kanıtlanmıştır. Buna göre NS sabit yağının terapötik dozları için geniş bir güvenlik marjı önerilmiş, ancak hemoglobin metabolizmasındaki değişiklikler ve lökosit ve trombosit sayısında düşüş göz önünde bulundurulmalıdır (Zaoui ve ark., 2002).

2.3. Timokinon

Sabit yağda da bulunan uçucu yağın en bol bileşeni olan timokinon (TQ) (C₁₀H₁₂O₂, 2-izopropil-5-metil-1, 4-benzokinon), NS tohumlarının biyolojik olarak aktif bileşiğidir (Şekil 3) NS uçucu yağında % 18.4-24 oranında bulunur (Ali ve Blunden, 2003; Pari ve Sankaranarayanan 2009). Biyoaktif bir bileşen olarak TQ birçok şifalı bitkide bulunur. Ranunculaceae'nin yanı sıra, bu bileşiğin varlığı, Monarda gibi Lamiaceae familyasının birkaç cinsinde ve Juniperus gibi Cupressaceae familyasında doğrulanmıştır (Taborsky ve ark., 2012).



Şekil 3. TQ'nun kimyasal yapısı (Uddin ve Nuri, 2021).

TQ'nun antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör, antihistaminik, antimikrobiyal ve anti-tümör etkileri gibi olmak üzere birçok farmakolojik etkisi araştırılmıştır. Ayrıca gastroprotektif, hepatoprotektif, nefroprotektif ve nöroprotektif,

gibi koruyucu aktivitelere de sahiptir. TQ'nun kardiyovasküler bozukluklar, diyabet, üreme bozuklukları ve solunum rahatsızlıklarının yanı sıra kemik komplikasyonlarının fibrozis tedavisinde de olumlu etkileri gösterilmiştir. Çok sayıda yapılan araştırmalarda, TQ'nun yan etkilerinin ve toksisitesininaz olduğu gösterilmektedir (Darakhshan ve ark., 2015; Pari ve Sankaranarayanan 2009).

TQ'nun intravenöz (iv), intraperitoneal (ip), akut ve kronik olarak oral uygulamayı içerençeşitli yolları vardır. Bir dizi çalışma, herhangi bir toksik veya ölümcül etki bildirilmeden 10-100 mg/kg vücut ağırlığı aralığında oral TQ dozu uygulamıştır (Darakhshan ve ark., 2015). İntraperitoneal enjeksiyon için maksimum tolere edilen doz, erkek ratlarda 22.5 mg/kg ve dişi ratlarda 15 mg/kg iken, oral yoldan alım için hem erkek hem de dişi ratlarda 250 mg/kg olmuştur (Abukhader, 2012).

TQ'nun İP olarak farelere verildiğinde LD₅₀ değeri 104.7 mg/kg (89.7-119.7 mg/kg, %95 güvenilirlik), oral olarakverildiğinde ise LD₅₀ değeri 870.9 mg/kg (647.1-1094.8 mg/kg, %95 güvenilirlik) belirlenmiştir. Ratlarda ise İP enjeksiyondan sonraki LD₅₀ değeri 57.5 mg/kg (45.6-69.4 mg/kg, %95 güvenilirlikle), oral verildiğinde LD₅₀değeri 794.3 mg/kg (469.8- 1118.8 mg/kg, %95 güvenilirlikle) olarak tespit edilmiştir. Bu LD₅₀ değerlerinin, TQ'nun antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser etkileri için kullanılan İP miktarlarından 10-15 kez, oral miktarlarından ise 100-150 kez daha büyük olduğu belirlenmiştir. Bu sonuca göre, TQ'nun fare ve ratlara özellikle oral olarak verildiğinde oldukça güvenli bir bileşik olduğu vurgulanmaktadır (Al-Ali ve ark., 2008).

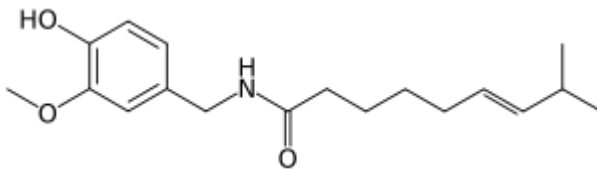
NS yağı ve TQ mide mukozası ve mide lezyonları üzerindeki antioksidan etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır. NS yağı (2.5 ve 5 ml/kg,) ve TQ (5, 20, 50 ve 100 mg/kg,) oral olarak verilmiştir. İskemi/reperfüzyon (I/R) 'nin lipid peroksit (LPX) ve laktadehidrojenaz (LDH) düzeylerini yükseltirken, indirgenmiş glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerini azalttığını göstermiştir. Bu biyokimyasal değişikliklere, her iki tedaviyle de azaltılan mide lezyonlarının oluşumunda bir artış eşlik ettiğini vurgulamışlar. NS yağı, LDH, GSH ve SOD seviyesini normalleştirmiş. Bununla birlikte, LPX'i eski haline getirme etkisi, reperfüzyondan sadece 24 saat sonra görülmüştür. Ayrıca, yukarıda belirtilen parametreler TQ tarafından neredeyse eski haline getirilmiş. Öte yandan, yüksek

dozlarda TQ (50 ve 100 mg/kg), I/R'dan bir saat sonra GSH içeriğini anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Sonuçlara göre hem NS yağı hem de TQ'nun mide mukozasının korunmasıyla ilişkili olabilecek gastrik hasarlar karşısı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Salem, 2005).

2.4. Kapsaisin

Solanaceae familyasının Capsicum cinsinden olan acı kırmızı biber (Capsicum annuum) anavatanı Güney Amerika olup hehen hemen dünyanın her tarafına yayılmıştır. Kırmızı biber benzer yapılara biyolojik özelliklere sahip olan pek çok bileşiği içerir. Bunlar dihidrokapsaisin (%22), nordihidrocapsaisin (%7), homokapsaisin (%1), homodihidrocapsaisin (%1) ve kapsaisin (%69)'i de içeren, kapsaisinoidler olarak sınıflandırılmıştır. Kapsaisin en yaygın ve en güçlü olanıdır. Kapsaisin, zamana, pişirmeye veya donmaya rağmen orijinal gücünü korur. Kapsaisin, derideki, özellikle mukoza zarlarındaki kemoreseptör sinir uçlarını uyaran kimyasal bir bileşiktir. Kapsaisin, insanlar da dahil olmak üzere memeliler için tahriş edicidir ve temas herhangi bir dokuda yanma hissi yaratır (Şener ve Şahin, 2010).

Kapsaisin moleküler formülü $C_{18}H_{27}NO_3$ (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamid) ve keskinlik esas olarak benzen halkası tarafından belirlenir ve asıl zinciri tarafından değiştirilir. Molekül ağırlığı: 305.41 g'dır. Kristalli, lipofilik, kokusuz ve renksiz bir tozdur. Erime derecesi 57-66 °C arasındadır. Alkol, kloroform ve benzende çözünür, karbon disülfitte az çözünür ve soğuk çözünmez (25°C'de 10.3 mg/L). Bekletme, dondurma ve pişirmeye rağmen gerçek yapısını korur (Şekil 4) (Reyes-Escogido ve ark., 2011; Fattori ve ark., 2016).



Şekil 4. Kapsaisinin kimyasal yapısı (Reyes-Escogido ve ark., 2011).

Farmakolojik önemi olan kapsaisinin biyolojik etkilerinin birçoğu kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Termojenik, gastrointestinal sistem üzerine, kardiyoprotektör,

antilitojenik, antiinflamatuvar ve ağrı giderici gibi etkileri vardır. Kapsaisinin farmakolojik etkilerine nöropeptid P maddesi, serotonin, somatostatin ve kalsiton geni ile ilgili peptidin katılımı kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Kapsaisinin tropik uygulamasının artrit, ameliyat sonrası nevralji, diyabetik nöropati, sedef hastalığı vs.'de ağrıyı hafiflettiği kanıtlanmıştır. Kapsaisin özellikle mide ülserlerinin önlenmesine ve iyileşmesine yardımcı olan mide mukozal kan akışını uyarır. Kapsaisinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri, bir dizi in vitro ve in vivo çalışmada belirlenmiştir. Kolesterol safra taşı hastalığının önlenmesi ve hiperkolesterolemi koşulları altında eritrositlerin yapısal bütünlüğünün korunması gibi başka etkileri de vardır (Fattori ve ark., 2016; Srinivasan, 2016).

Kapsaisinin deriden topikal olarak etkili bir şekilde emildiği bilinmektedir. Üç farklı araçta (%70 izopropil alkol; mineral yağ ve %20 alkolde propilen glikol) topikal olarak %3 kapsaisin solüsyonu uygulanan 12 denek üzerinde yapılan bir çalışmada, kapsaisinin hızla emildiği ve maksimum konsantrasyonahızla ulaştığı gösterilmiştir. Topikal olarak uygulanır. Kapsaisinin yarı ömrü yaklaşık 24 saattir (Pershing ve ark., 2004).

Oral uygulama ile hayvanlarda dokularda kapsaisin dağılımı, eliminasyonu ve diğer aktif prensipler üzerine yapılan kapsamlı bir çalışmada, oral yoldan uygulanan kapsaisinin yaklaşık %94'ü emilmiş ve uygulamadan bir saat sonra kandaki maksimum konsantrasyona ulaşılmıştır. Uygulanan kapsaisinin kanda, karaciğerde, böbrekte ve bağırsakta maksimum %24.4'lük dağılımı bir saat içinde görülmüş ve dört gün sonra saptanana kadar belirgin bir şekilde azalmıştır (Suresh ve Srinivasan, 2010).

Kapsaisin, cilt tahrişine neden olabilmesine rağmen, farklı nöropatik ağrı durumlarının giderilmesini amaçlayan topikal tedavilere dahil edilmiştir. Kapsaisin ve analogları, post-herpetik nevralji, kas-iskelet ağrısı, diyabetik nöropati, osteoartrit ve romatoid artrit gibi kronik ağrı sendromlarını tedavi etmek için topikal kremler ve yamalarda kullanılmıştır. Ayrıca döküntü, sedef hastalığı, mastektomi ve mesane bozukluklarından kaynaklanan ağrıları tedavi etmek için de uygulanmıştır. Ters etkiler (yanma, batma ve eritem) normalde uygulama bölgesiyle sınırlıdır, ancak kremin solunmasından kaynaklanan solunum tahrişleri ve ara sıra sistemik etkiler rapor edilmiştir. Ağrının giderilmesindeki gerçek etkinliği, az sayıda katılımcı ve çalışmalarda

kullanılan çeşitli ağrı tanımları nedeniyle hala biraz şüphelidir. Bununla birlikte, tek başına veya diğer tedavilerle birlikte uygulandığında, diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda ağrının giderilmesi için görünüşte iyi bir alternatiftir (Reyes-Escogido ve ark., 2011).

Anestezi uygulanmış erkek İsviçre albino fareleri (25-35 g) için intratrakeal olarak (trakeal lümene; doz hacmi = 0.5 ml / kg) DMSO'da çözünmüş kapsaisinin ortalama LD₅₀ değeri 1.50 mg /kg bildirilmiştir. 16.7 ml / kg'lık bir doz hacminde farelere mide tüpü ile uygulanan kapsaisinin (etanol, Tween 80 ve salin içinde) LD₅₀ aralığını 60-70 mg/kg, DMSO (Dimetil Sülfoksit) içinde kapsaisinin LD₅₀ değerini 190 mg/kg olarak rapor etmişlerdir (Glinsukon ve ark., 1980).

Kemirgenlerle yapılan akut toksisite çalışmalarında, fareler ve sıçanlar 96, 116, 139, 167 ve 200 mg/kg'lık tek oral dozlar almıştır. Farelerin %60'ından fazlası, dozlardan 4-26 dakika sonra en yüksek üç tedavi konsantrasyonunda ölmüşler. Erkek farelerde kapsaisinin oral olarak alımından sonra LD₅₀ değeri, dişi farelerde 97.4 mg/kg, erkek farelerde 118.8 mg/kg, dişi sıçanlarda LD₅₀ değeri 148.1 mg/kg, erkeklerde 161.2 mg/kg saptanmıştır. Doz uygulamasından sonra hayvanlarda tükürük salgısı, siyanoz, şaşırtıcı yürüyüş, bradipne ve deride eritem görülmüştür. Bazı ölü hayvanlarda gastrik fundus kanaması gözlenmesi dışında, organların çoğu hem ölü hem de hayatta kalan hayvanlarda normal görülmüştür (Saito ve Yamamoto, 1996).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. *Toxoplasma gondii* TR01 Suşu

Çalışmada Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Parazitoloji Laboratuvarı ulusal tip kültür koleksiyonu parazit suşlarından temin edilen standart TR01 suşu takizoitleri kullanıldı.

3.2. Fareler

Bu çalışmaya, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 03.12.2020 tarih ve 2020/11-16 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra deney hayvanları ünitesinde başlandı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan, 18-22 gr. ağırlığında ve 6-8 haftalık dişi Balb/c fareler kullanıldı. Fareler, araştırma laboratuvarı şartlarına uygun 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda ve 18-24°C ısıda, eurostandart tip 3 şeffaf polikarbon kafeslerde, hazır satın alınan yemler ile beslenerek ve su ihtiyaçları sağlanarak barındırıldı (Şekil 5).



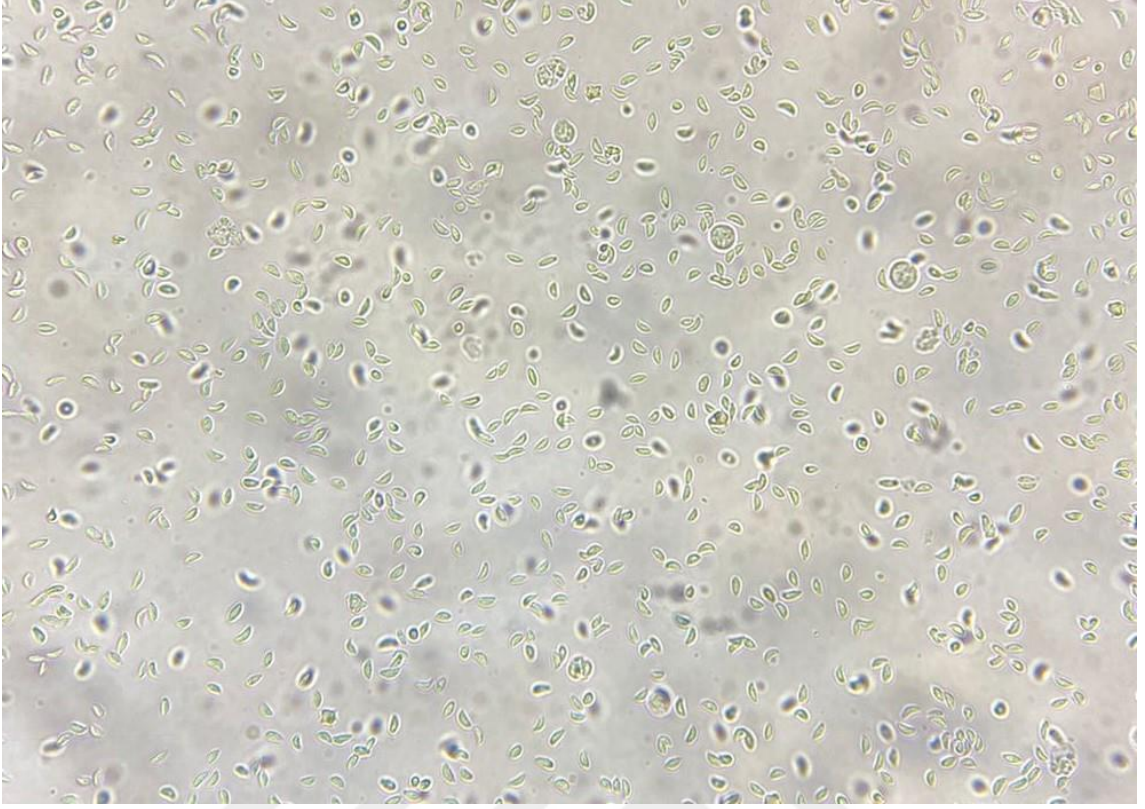
Şekil 5. Çalışmada kullanılan Balb/c fareler.

3.3. İlaçlar

Çalışmada Sulfadiazin (Sulfadiazine, Santa Cruz Biotechnology, U.S.A.), Primetamin (Pyrimethamine, Santa Cruz Biotechnology, U.S.A.), *Nigella sativa* yağı (Çörek otu yağı, Origo, Türkiye), Timokinon (Thymoquinone, Santa Cruz Biotechnology, U.S.A.), ve Kapsaisin (Capsaicin, Santa Cruz Biotechnology, U.S.A.) kullanıldı.

3.4. Farelerde *T. gondii* Takizoitlerinin Üretilmesi ve İzolasyonu

T. gondii TR01 suşu, Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Parazitoloji Laboratuvarından inoküle edilmiş fareden temin edildi. TR01 suşunun devamlılığı, her üç-dört günde bir Balb/c farelere İP olarak pasajlanarak sürdürüldü. Farenin peritonundan alınan eksudasteril serum fizyolojik (SF) (pH: 7,0) (Baxter-Eczacıbaşı, Türkiye) ile seyreltilip thoma lamında sayıldı. 5×10^5 takizoit/ml içeren takizoit süspansiyonu hazırlandı. Bu takizoit süspansiyonundan İP olarak 0,2 ml farelere verildikten 72 saat sonra periton eksudası alındı ve 2 ml SF ile süspanse edildi. Işık mikroskopunda 40'lık objektifte, takizoitlerin varlığı incelenerek değerlendirildi. Takizoit sayısına göre yeterli miktarda SF ile sulandırılıp $100 \mu\text{l}$ 'de 10^5 takizoit olacak şekilde bir cc'lik insülin enjektörüne çekildi (Şekil 6).



Şekil6. *T. gondii* TR01 suşu ile enfekte edilen farenin periton eksudasyndaki takizoitlerin ışık mikroskobunda görünümü (x400).

3.5. Farelerin Takizoitlerle Enfekte Edilmesi

Fareler takizoitlerle enfekte edilmeden önce enjeksiyon bölgesi kontaminasyon olasılığına karşı etil alkol ile temizlendi. İçinde SF ile karışık takizoit süspansiyonu bulunan insülin enjektöründen her fareye 0,1 cc. (100 µl) olmak üzere İP olarak enjekte edildi (Şekil 7). Böylece her fare 10^5 (100.000) *T.gondii* takizoiti ile enfekte edildi ve gruplandırılarak kafeslere konuldu.



Şekil 7. Farelerin intraperitoneal olarak enfekte edilmesi.

3.6. Farelerin Gruplandırılması

Deney 1

Çalışmada kullanılan toplam 64 adet dişi Balb/c fareler her biri sekiz adet hayvan içeren sekiz gruba ayrıldı (n=8) (Şekil 8). Bu sekiz grup şu şekilde oluşturuldu.

Grup1: PYR (12,5 mg/kg/gün)-SDZ (200 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 2: Tam doz *Nigella sativayağı* (1000 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 3: Yarı doz *Nigella sativayağı* (500 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 4: Tam doz timokinon (100 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 5: Yarı doz timokinon (50 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 6: Tam doz kapsaisin (50 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 7: Yarı doz kapsaisin (25 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 8: Tedavi edilmeyen kontrol grubu



Şekil 8. Her biri sekiz adet fareden oluşan grup.

3.7. İlaçların Hazırlanması

İlaç dozları fareler için ağırlıklarına göre hesaplandı ve günlük olarak hazırlandı. Orjinal molekül olarak temin edilen PYR ve SDZ her bir fare için sırasıyla 12.5 mg/kg/gün, 200 mg/kg/gün olarak hesaplanan miktarda hassas terazide tartıldıktan sonra cam tüpe aktarıldı. Üzerine 200 µl olacak şekilde DMSO(SERVA Elektrophoresis GmbH, Almanya) ilave edildi ve beş dakika vortekslenerek karıştırıldı (Sina ve ark., 2021).

NS yağı her bir fare için tam doz (1000 mg/kg/gün) ve yarı doz (500 mg/kg/gün) olarak hesaplanan miktarda ölçüldü. Üzerine 200 µl olacak şekilde zeytinyağı ilave edildi ve beş dakika vortekslenerek homojen bir şekilde karıştırıldı.

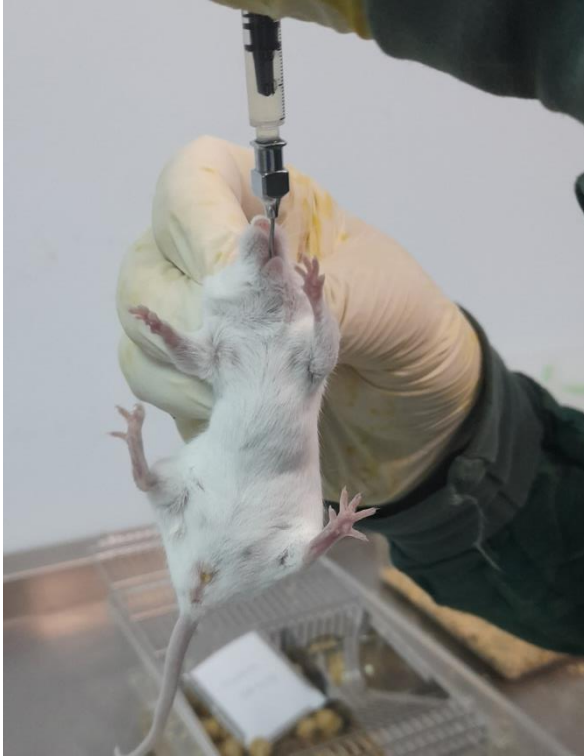
Orjinal molekül olarak temin edilen TQ her bir fare için tam doz (100 mg/kg/gün) ve yarı doz (50 mg/kg/gün) olarak hesaplanan miktarda hassas terazide tartıldıktan sonra cam tüpe aktarıldı. Üzerine 45 °C sıcaklıkta SF eklendi ve beş dakika vortekslenerek çözüldü.

Orjinal molekül olarak temin edilen KAP her bir fare için tam doz (50 mg/kg/gün) ve yarı doz (25 mg/kg/gün) hesaplanan miktarda hassas terazide tartıldıktan

sonra cam tüpe aktarıldı. Üzerine 45 °C sıcaklıkta SF eklendi ve beş dakika vortekslenerek çözüldü.

3.8. İlaçların Farelere Verilmesi

T.gondii takizoitleri farelere İP olarak 10^5 (100.000) miktarında verilerek enfekte edildikten 24 saat sonra tedaviye başlandı. İlaçlar farelerin gastrik kapasitesine uygun olarak, 0.2 ml (200 µl) son hacimde ve her gün aynı saatte verilerek tedaviye 10 gün devam edildi (Şekil 9). Literatürdeki benzer çalışmalara göre tedavi dozları gruplara göre belirlendi, oral yoldan gavaj (F.S.T, Barrel tip) kullanılarak tek doz şeklinde farelere verildi (Montazeri ve ark., 2015; Köksal ve ark., 2016; Sina ve ark., 2021).



Şekil 9. Farelere ilaçların gavaj ile verilmesi.

3.9. Tedavi Etkinliğinin Belirlenmesi

İP olarak 10^5 *T.gondii* takizoiti enfekte edilen fareler 30 gün boyunca her gün gözlemlenerek yaşam süreleri 0, 5, 10, 15, 20, 25 ve 30. günlerde değerlendirildi.

3.10. Yeni Bir Çalışma Yapılması

Yukarda yapmış olduğumuz çalışma planladığımız zamana kadar uzayamadığı için elimizde kalan farelerden ayrı bir çalışma daha yapıldı. Bu çalışmada ise enfeksiyon dozu 100 kat seyreltilerek 10^3 *T. gondii* takizoiti ile İP olarak enfekte edilen, 24 saat sonra tedaviye başlanan 20 adet dişi Balb/c fare kullanıldı. Her biri dört adet fare olmak üzere beş grup oluşturuldu (n=4).

Deney 2

Grup 1: PYR (12,5 mg/kg/gün)-SDZ (200 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 2: Tam doz *Nigella sativa* yağı (1000 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 3: Tam doz timokinon (100 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 4: Tam doz kapsaisin (50 mg/kg/gün) verilen tedavi grubu

Grup 5: Tedavi edilmeyen kontrol grubu

3.11. İlaçların Hazırlanması

İlaç dozları fareler için ağırlıklarına göre hesaplandı ve günlük olarak hazırlandı. Orjinal molekül olarak temin edilen PYR ve SDZ her bir fare için sırasıyla 12.5 mg/kg/gün, 200 mg/kg/gün olarak hesaplanan miktarda hassas terazide tartıldıktan sonra cam tüpe aktarıldı. Üzerine 200 µl olacak şekilde DMSO ilave edildi ve beş dakika vorteksenerek karıştırıldı (Sina ve ark., 2021).

NS yağı her bir fare için tam doz 1000 mg/kg/gün olarak hesaplanan miktarda ölçüldü. Üzerine 200 µl olacak şekilde zeytinyağı ilave edildi ve beş dakika vorteksenerek homojen bir şekilde karıştırıldı.

Orjinal molekül olarak temin edilen TQ her bir fare için tam doz 100 mg/kg/gün olarak hesaplanan miktarda hassas terazide tartıldıktan sonra cam tüpe aktarıldı. Üzerine 45 °C sıcaklıkta SF eklendi ve beş dakika vorteksenerek çözüldü.

Orjinal molekül olarak temin edilen KAP her bir fare için tam doz 50 mg/kg/gün hesaplanan miktarda hassas terazide tartıldıktan sonra cam tüpe aktarıldı. Üzerine 45 °C sıcaklıkta SF eklendi ve beş dakika vorteksenerek çözüldü.

T.gondii takizoitleri farelere İP olarak 10^3 (1000) miktarında verilerek enfekte edildikten 24 saat sonra tedaviye başlandı. İlaçlar farelerin gastrik kapasitesine uygun olarak, 0.2 ml son hacimde ve her gün aynı saatte verilerek tedaviye 10 gün devam edildi. Literatürdeki benzer çalışmalara göre tedavi dozları gruplara göre belirlendi, oral yoldan gavaj kullanılarak tek doz şeklinde farelere verildi (Ferreira ve ark., 2006; Martins-Duarte ve ark., 2013; Montazeri ve ark., 2015). Fareler enfekte edildikten sonra 30 gün gözlemlenerek yaşam süreleri değerlendirildi.

3.12. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirilirken, istatistiksel analizleri yapmak için, SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Çalışmada sonuçlar değerlendirilirken %95'lik güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi dikkate alındı. Kaplan-Meier yaşam analizi ile yaşam olasılıkları hesaplandı. Gruplar arası yaşam olasılıkları Log Rank testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Yaşam Süresi Değerlendirme Bulguları

Deney1 ve deney 2'deki grupların yaşam süreleri 30 gün boyunca gözlemlendi.

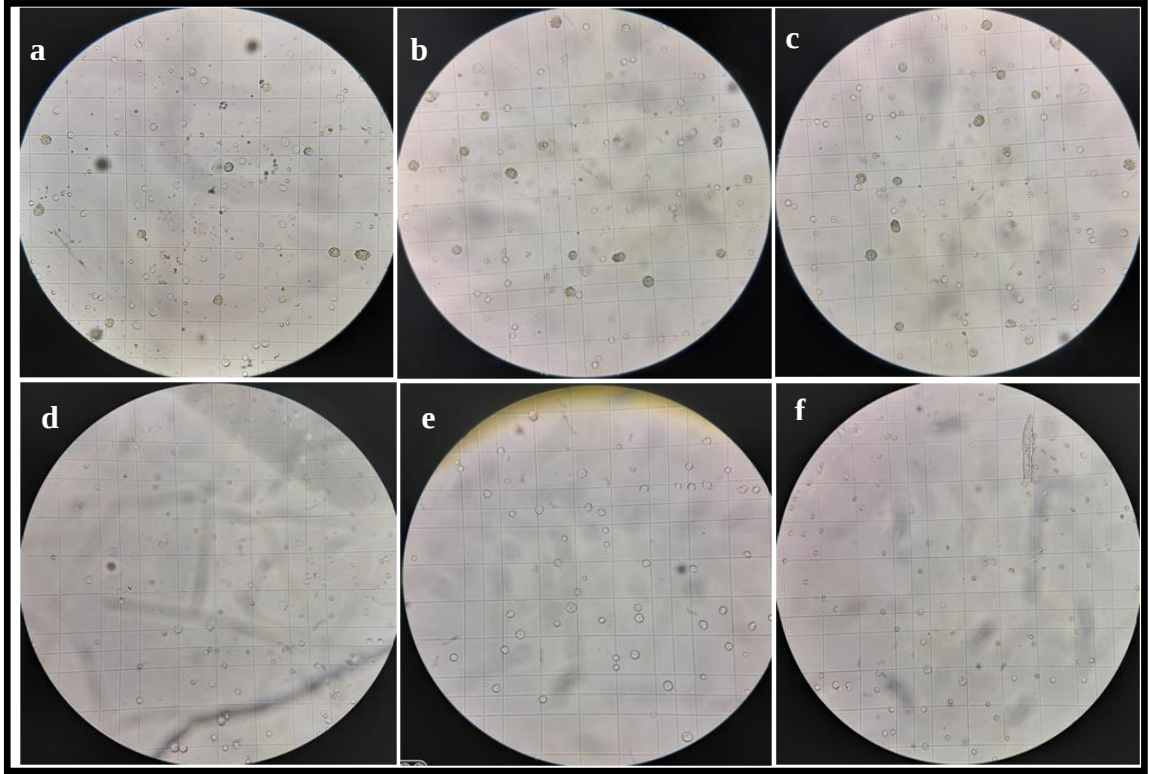
Deney 1

10^5 *T.gondii* takizoiti ile İP olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 12.5 mg/kg/gün-SDZ 200/mg/kg/gün kombinasyonu ile başlanan ve toplam 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 1) ilk fare 25. günde öldü. Diğer yedi fare 30. güne kadar yaşadı. Tedavinin 5, 10, 15, 20, 25 ve 30. gününde rastgele birer adet fare seçildi. İP olarak ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) kokteyli ile anestezi altına alındılar. Peritonlarına bir ml SF verildi. Eksudalarından alınan sıvı thoma lamında takizoit varlığı açısından incelendi. Tedavinin 5. günü peritonu açılan farenin eksudasında thoma lamının orta büyüklükteki her bir karesinde yaklaşık 3-5 adet takizoit sayıldı. Gerekli hesaplamalar yapıldı. Ortalama 1 mm³ periton eksudasında 1000 takizoit sayıldı. 10. günden sonra PYR-SDZ grubundaki farelerde periton eksudalarında takizoit gözlenmedi (Şekil 10).

NS yağı 1000 mg/kg/gün ile oral gavaj olarak verilen grupta (Grup 2) bütün farelerin 5. günde yaşamları sona erdi.

NS yağı 500 mg/kg/gün ile olarak verilen grupta (Grup 3) bir farenin 4. gün, kalan farelerin 5. günde yaşamları sona erdi.

TQ100 mg/kg/gün ile başlanan ve toplam 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 4) dört farenin 5. günde, kalan farelerin 6. günde yaşamları sona erdi.



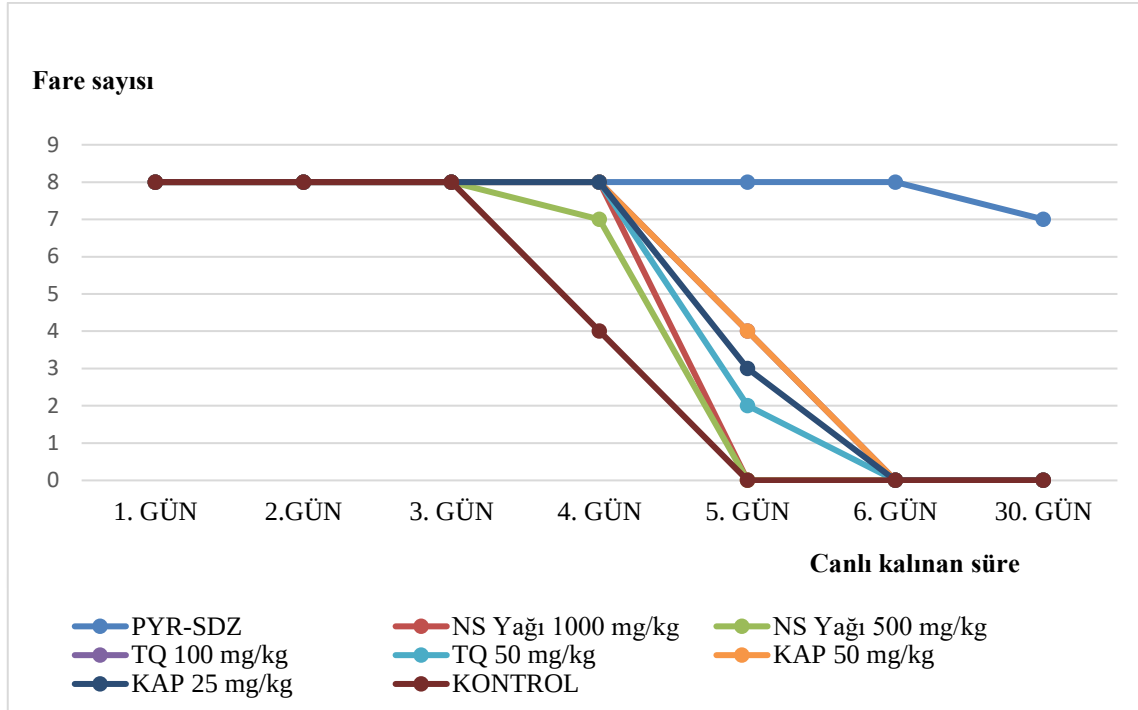
Şekil 10. Deney 1, PYR-SDZ (grup 1) grubunda mikroskopik görüntü (x400).a) 5. gün, b) 10. gün, c) 15. gün, d) 20. gün, e) 25. gün, f) 30. gün.

TQ50 mg/kg/gün ile başlanan ve toplam 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 5) altı farenin 5. günde, kalan farelerin 6. günde yaşamları sona erdi.

KAP50 mg/kg/gün ile başlanan ve toplam 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 6) dört farenin 5. günde, kalan farelerin 6. günde yaşamları sona erdi.

KAP25 mg/kg/gün ile başlanan ve toplam 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 7) beş farenin 5. günde, kalan farelerin 6. günde yaşamları sona erdi.

Tedavi uygulanmayan kontrol grubunda (Grup 8) 3. gün tüylerde hafif kabarmalar oluştu. 4. gün tüylerindeki kabarıklıklar yaygın hale geldi ve iki farenin 4. günde, kalan farelerin 5. günde yaşamları sona erdi (Şekil 11).

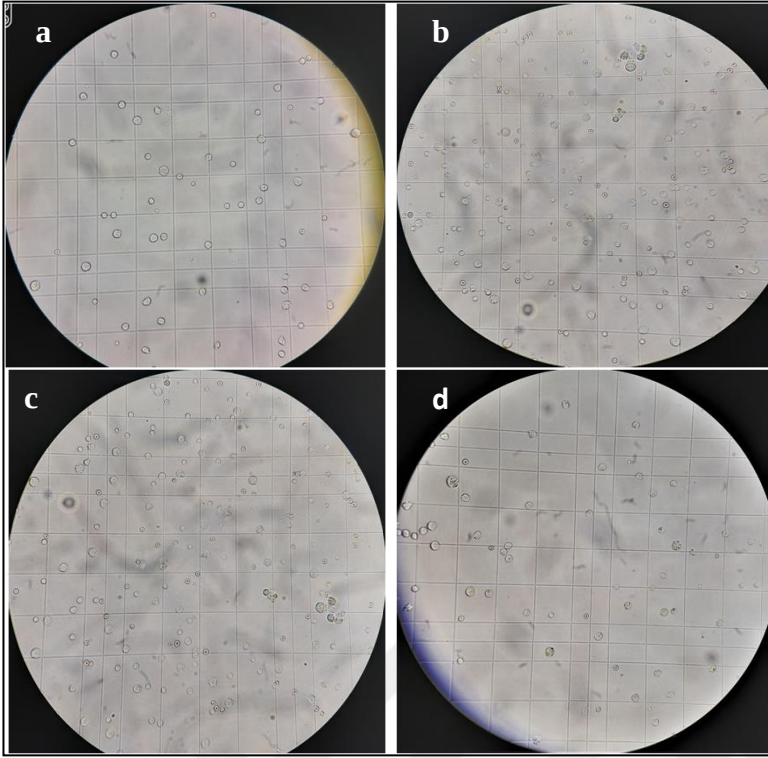


Deney 2

10³ *T.gondii* takizoiti ile İP olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 12.5 mg/kg/gün-SDZ 200/mg/kg/gün kombinasyonu ile başlanan ve toplam 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 1) tedavinin 15, 20, 25 ve 30. gününde birer adet fare rastgele seçildi. İP olarak ketamin ve ksilazin ile anestezi altına alındı. Fare peritonuna bir ml SF verildi. Eksudadan alınan sıvı thoma lamında takizoit varlığı açısından incelendi. Tedavinin 15.gününden sonra periton eksudalarında takizoit gözlenmedi (Şekil 12).

NS1000 mg/kg/gün ile başlanan ve toplam 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 2) iki farenin 6. günde, kalan iki farenin de 7. günde yaşamları sona erdi.

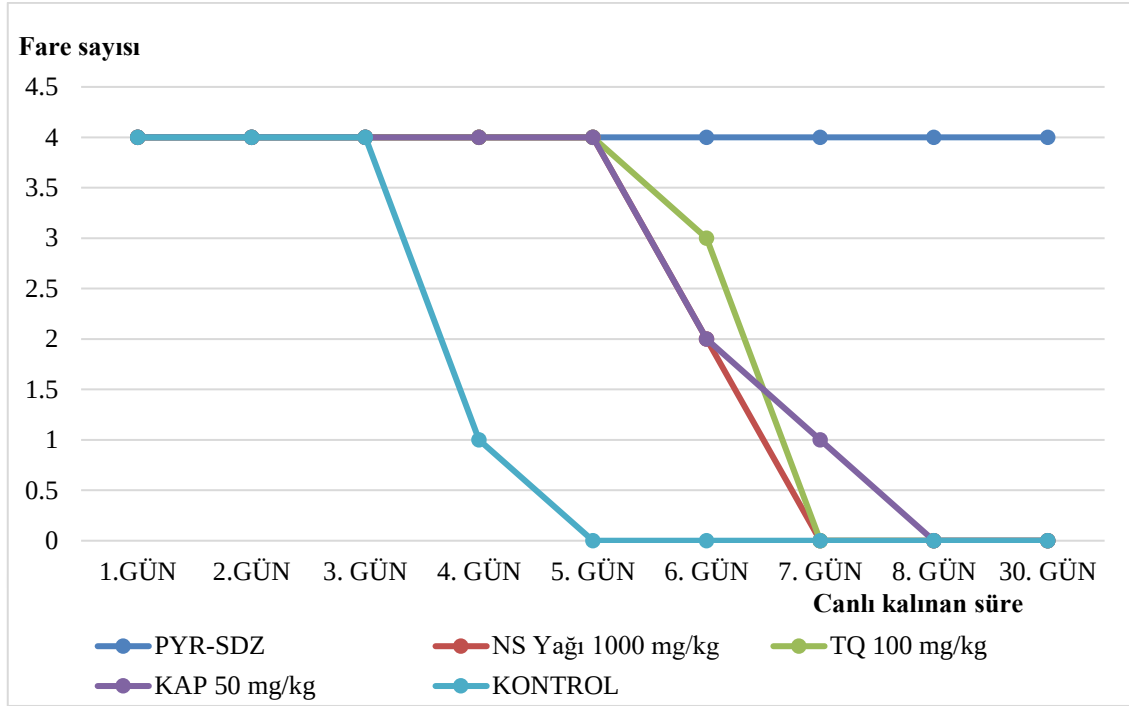
TQ100 mg/kg/gün ile başlanan ve toplam 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 3) bir farenin 6. günde, kalan üç farenin de 7. günde yaşamları sona erdi.



Şekil 12. Deney 2, PYR-SDZ (grup 1) grubunda mikroskopik görüntü (x400).a) 15. gün, b) 20. gün, c) 25. gün, d) 30. gün.

KAP50 mg/kg/gün ile başlanan ve toplam 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 4) iki farenin 6. günde, bir farenin 7. günde, bir farenin de 8. günde yaşamları sona erdi.

Tedavi uygulanmayan kontrol grubunda (Grup 5) 3. gün tüylerde hafif kabarmalar oluştu. Üç farenin 4. gün, kalan bir farenin de 5. gün yaşamı sona erdi (Şekil 13).



Şekil 13. Deney 2, 10^3 takizoit ile enfekte edilen gruplarda zamana göre canlı fare sayısı.

4.2. İstatistiksel Analiz

SPSS 15.0 for Windows programı ile kaydedilen veriler, Kaplan-Meier yaşam analizi ile ortalama yaşam süreleri açısından değerlendirildi. Her iki deneyde gruplar arası yaşam süreleri Log Rank testi ile karşılaştırıldı (Tablo 1, Tablo 3)

Deney 1’de canlı kalma sürelerine göre en uzun PYR-SDZ grubu (30 gün), sonra KAP50 mg/kg/gün ile TQ100 mg/kg/gün (5.625 gün) grubu, en kısa NS 1000 mg/kg/gün grubu (4 gün) yaşadı (Tablo 1).

Deney 1’de, PYR-SDZ ve NS1000 mg/kg/gün grupları ile diğer tüm gruplar; NS500 mg/kg/gün grubu ile TQ100 mg/kg/gün, KAP50 mg/kg/gün ve KAP25 mg/kg/gün grupları arasında ortalama yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$). Sadece kontrol grubu ile NS500 mg/kg/gün grubu arasında ortalama yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmadı ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında en anlamlı PYR-SDZ mg/kg/gün ($p < 0.001$) iken, bunu sırasıyla KAP50 mg/kg/gün ($p < 0.003$) ve KAP25mg/kg/gün ($p < 0.006$) ile TQ100 ($p < 0.006$) izledi(Tablo 2).

Tablo 1. Deney 1, 10^5 takizoit ile enfekte edilen gruplarda zamana göre canlı kalma süreleri.

	Ort. Tahmin	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	ÜstSınır
PYR-SZD	30,000	0,000	30,000	30,000
NS1000	4,000	0,000	4,000	4,000
NS500	4,875	0,125	4,630	5,120
TQ100	5,625	0,189	5,130	5,870
TQ50	5,250	0,164	4,929	5,571
KAP50	5,625	0,189	5,130	5,870
KAP25	5,500	0,183	5,266	5,984
KONTROL	4,500	0,189	4,130	4,870
TÜMÜ	8,156	1,045	6,109	10,204

Tablo 2. Deney 1, 10^5 takizoit ile enfekte edilen grupların ikili karşılaştırmaları.

İkili Karşılaştırmalar							
	NS1000	NS500	TQ100	TQ50	KAP50	KAP25	Kontrol
PYR_SZD	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
NS1000		0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,025
NS500	0,001		0,020	0,089	0,020	0,008	0,117
TQ100	<0,001	0,020		0,317	1,000	0,626	0,006
TQ50	<0,001	0,089	0,317		0,317	0,143	0,015
KAP50	<0,001	0,020	1,000	0,317		0,626	0,003
KAP25	<0,001	0,008	0,626	0,143	0,626		0,006
Kontrol	0,025	0,117	0,006	0,015	0,006	0,003	

Deney 2’de canlı kalma sürelerine göre en uzun PYR-SDZ mg/kg/gün (30 gün), sonra KAP50 mg/kg/gün (7.125 gün), en kısa ise kontrol grubu (5 gün) yaşadı (Tablo 3).

Deney 2’de PYR-SDZ mg/kg/gün ve kontrol grubu ile tüm gruplar arasında ortalama yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). NS1000 mg/kg/gün, TQ100 mg/kg/gün ve KAP50 mg/kg/gün gruplarının birbirleri arasında ortalama yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 3. Deney 2, 10^3 takizoit ile enfekte edilen gruplarda zamana göre canlı kalma süreleri.

	Tahmin	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
PYR-SZD	30.000	0.000	30.000	30.000
NS1000	6.750	0.265	6.230	7.270
TQ100	7.000	0.000	7.000	7.000
KAP50	7.125	0.513	6.119	8.131
Kontrol	5.000	0.000	5.000	5.000
Tümü	12.809	2.755	7.409	18.208

Tablo 4. Deney 2, 10^3 takizoit ile enfekte edilen grupların ikili karşılaştırmaları.

İkili Karşılaştırmalar					
	PYR-SZD	NS1000	TQ100	KAP50	KONTROL
NS1000	0,018		0,317	0,544	0,014
TQ100	0,014	0,317		0,886	0,014
KAP50	0,013	0,544	0,886		0,014
KONTROL	0,014	0,014	0,014	0,014	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyanın farklı bölgelerindeki yerel bitkilerden elde edilen bitki özleri kullanılarak *T. gondii*'nin çeşitli suşları üzerinde mevcut terapötik çalışmalar bulunmaktadır. Toxoplasma paraziti çok çeşitli inhibitörlere karşı dirençlidir ve uzun süreli ilaç kullanımı *T. gondii* ve diğer parazitlerde ilaç direncine neden olur. Ayrıca kimyasal ilaçların maliyetinin yüksek olması ve bu ilaçlara erişimin daha az olması özellikle yoksul ülkelerde yerel şifalı bitkilerin tedavi amaçlı kullanımını arttırmaktadır. İlaç endüstrileri deparaziter hastalıklara karşı doğal ürün bazlı ilaçları geliştirmek için alternatif çareler aramaktadır. Son yıllarda, potansiyel anti-paraziter özelliklerini saptamak için çeşitli şifalı otlar araştırılmıştır. Mevcut şifalı otların kullanılması, yeni şifalı otların araştırılması ve bu ilaçların anti-Toxoplasma etkilerinin daha fazla üretilmesi ve değerlendirilmesi için sürekli araştırmalar yapılmaktadır (Sharif ve ark., 2016; Cheraghipour ve ark., 2021).

Şimdiye kadar, çeşitli şifalı bitkilerin özleri, örneğin *Artemisia annua*, *Zingiber officinale*, *Sophora favescent* aiton ve *Eurycoma longifolia*, *Myrrh*, *Piper nigrum*, *Capsicum frutescent*, *Curcuma longa*, *Azadirachta indica* ve *Melia azedarach* ve *Nigella sativa* araştırılmış ve *T. gondii*'ye karşı etkili oldukları gösterilmiştir (Eraky ve ark., 2016; Cheraghipour ve ark., 2021).

Toxoplazmoz tedavisi veya profilaksisi için önerilen ilaçlar, PYR ile SDZ, sülfametoksazol ile trimetoprim kombinasyonları ve ayrıca spiramisinidir. İkinci basamak tedavi ilaçları atovakinon epiroprim, azitromisin ve klaritromisinden oluşur. Bütün bu ilaçlar toksoplazmozunu etkili bir şekilde iyileştirebilse de hastaların %80 kadarında uzun süreli bir tedavi olmaksızın enfeksiyon nüksedebilir ve yaklaşık %40'ı ciddi toksik yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakabilir. Bununla birlikte bu ilaçlar zayıf bir şekilde tolere edilirler ve parazitin bradizoit formu üzerinde hiçbir etkileri yoktur (Montazeri ve ark., 2015; Neville ve ark., 2015).

Köksal ve ark. (2016), 10⁵ *T. gondii* takizoiti ile enfekte ettikleri dişi Balb/c farelerde, tam doz PYR-SDZ ile levamizol ve ekinezia kombinasyonunun etkilerini çalışmışlardır. Fareleri enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başlamışlar. Tam doz PYR-SDZ ve levamizol kombinasyonunun sağkalım oranında istatistiksel olarak

anlamlı bir artışla %33.3'ten %88.9'a; benzer şekilde yarı doz PYR-SDZ ile levamizol kombinasyonu sağkalım oranını %0'dan %44.4'e yükselttiğini gözlemlemişler. Ekinezya içeren kombinasyonlarla tedavi edilen gruplarda da sağkalım oranı artmıştır. PYR+SDZ+levamizol içeren üçlü kombinasyonlarda, *T. gondii*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini vurgulamışlardır.

10^3 *T. gondii* RH suşu takizoiti ile akut toksoplazmoz oluşturulan dişi farelere flukonazolün mevcut tedavi ile kombinasyonunu üzerine çalışılmıştır. Farklı deney grupları, PYR-SDZ ile flukonazol ve PYR ile flukonazol kombinasyonları ile tedavi edilmiştir. Flukonazolün, PYR-SDZ ile ve PYR ile kombinasyonları *in vivo* olarak *T. gondii*'ye karşı oldukça etkili olduğunu gözlemlenmiştir. Bu kombinasyonların tedavi içermeyen gruplara göre farelerin ölüm oranını önemli ölçüde azalttığını saptanmıştır (Martins-Duarte ve ark., 2013).

Propranololün anti-*T. gondii* etkinliğinin *in vivo* olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmiştir. Dişi Balb/c fareleri 10^3 *T. gondii* takizoiti ile enfekte edilmiş. Tedavi öncesi Propranol 2 mg/kg/gün ve 3 mg/kg/gün ile PYR 50 mg/kg/gün tek başlarına ve kombine olarak kullandıklarında takizoitlerin çoğalmasını farklı oranlarda engellediğini saptanmıştır. Propranol 2 mg/kg/gün %37, 3 mg/kg/gün %39, PYR 50 mg/kg/gün %41, kombine propranol 2 mg/kg/gün ile PYR 50 mg/kg/gün %86, kombine propranol 3 mg/kg/gün ile PYR 50 mg/kg/gün %98 oranında inhibe etmiştir. Tedavi sonrası ise Propranol 2 mg/kg/gün %75, 3 mg/kg/gün %51, PYR 50 mg/kg/gün %99.9, kombine propranol 2 mg/kg/gün ile PYR 50 mg/kg/gün %99.9, kombine propranol 3 mg/kg/gün ile PYR 50 mg/kg/gün %99.9 oranında inhibe ettiğini saptanmıştır (Montazeri ve ark., 2015).

İlk kez, akut ve kronik deneysel toxoplazmozda miltefosinin *T. gondii*'ye karşı etkinliği araştırılmıştır. *T. gondii* RH suşu 2500 takizoit, akut enfeksiyon için albino farelere İP olarak enjekte edilmiştir. Kronik enfeksiyonu için fareler, *T. gondii* Me49 suşu içeren beyin süspansiyonu sondalarla oral yoldan 10 kist/fare verilmiştir. Akut enfeksiyon için beş gün, kronik enfeksiyon için 15 gün tedavi uygulanmıştır. Akut olarak enfekte olmuş farelere enfeksiyondan sonra miltefosin (20 mg/kg) ve SDZ (200 mg/kg) ayrı ayrı gruplara art arda beş gün boyunca oral yoldan uygulanmıştır. Miltefosin ile tedavi edilen grup, enfekte olmuş tedavi edilmeyen kontrol ile

karşılaştırıldığında hayatta kalma oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuş ve tüm fareler enfeksiyondan sonraki yedinci güne kadar ölmüşlerdir. Öte yandan, SDZ ile tedavi edilen fareler, enfeksiyondan sonraki yedinci günde %90 olan hayatta kalma oranında önemli bir artış göstermiştir. Kronik enfeksiyonda ise enfekte olmuş tedavi edilmemiş kontrol için hayatta kalma oranı %85 bulunmuştur. Bu arada, SDZ ve miltefosin ile tedavi edilen gruplar, ölüm oranında sırasıyla %10 ve %5'lik bir azalmaya neden olmuştur. Deneysel olarak, akut toxoplazmozda miltefosinin *T. gondii* takizoitlerine karşı anti-parazitik aktiviteye sahip olduğuna dair bir kanıt yoktur. Ancak kronik toxoplazmozda parazitin kist evresine karşı etkinliği göz ardı edilememiştir (Eissa ve ark., 2015).

Farelerde nitrofurantoinin primetaminle etkinliğini karşılaştırıldığı bir çalışmada, 10^5 *T. gondii* takizoiti ile fareler enfekte edilmiştir. Kontrol grubu, pirimetamin ve üç ayrı doz halinde nitrofurantoin ile tedavi edilen farelerde doza bağlı etkiler incelenmiştir. Farelere Primetamin 20 mg/kg, nitrofurantoinin 20mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dört gün boyunca oral gavajla verilmiştir. Dördüncü günün sonunda fareler sakrifiye edilerek periton boşluğundaki takizoitler sayılmıştır. Periton boşluğu içinde *T. gondii* takizoit sayısı kontrol, pirimetamin ve nitrofurantoin ile tedavi edilen gruplarda sırasıyla 105.7, 22.9, 104.8, 94.5, ve 58.5 ($\times 10^6$) olarak tespit edilmiştir. Bu değerler *T. gondii*'nin kontrol grubu ile kıyaslandığında primetaminin 20 mg/kg inhibisyon oranı %78.3, nitrofurantoinin 100 mg/kg inhibisyon oranı %44.7 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar nitrofurantoinin fare periton boşluklarında iyi bir anti-*T. gondii* etkisi ürettiğini ortaya koymuştur (Yoe ve ark., 2016). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada 10^5 *T.gondii* takizoiti ile enfekte edilen kombine PYR-SDZ grubunda tedavinin 5. günü bir mm^3 fare peritoneksudasında ortalama 1000 takizoit tespit edilmiştir.

Bugüne kadar yapılan birçok *in vivo* çalışmada *T. gondii* 'ye karşı dahil çok sayıda şifalı bitkisel özlerin etkinliği değerlendirilmiştir. Ancak NS yağının ana biyoaktif bileşeni olan TQ ve acı biberin etken maddesi olan kapsaisinin *T. gondii*'ye karşı etkinliğini değerlendirmeye yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır. NS yağı ve TQ'u beraber kullanmamızın amacı hangisinin daha etkili olduğunu araştırmaktır.

Çörek otu olarak bilinen Ranunculaceae familyasından NS anti-inflamatuar, anti-parazitik, antimikrobiyal ve dezenfektan etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bu bitkinin antiparaziter ve antikoksidial etkilerinden de bahsedilmiştir. Bu bitki ayrıca bağışıklık sistemini uyarmakta, interlökin üretimini artırır ve hücrel bağışıklık tepkisini güçlendirmektedir. Araştırmacılar, *T. gondii*'nin Me49 (kist şekilli) suşu ile İsviçre albino farelerinin enfeksiyonuna karşı NS yağının rolünden bahsetmişlerdir. Yapılan araştırma, kontrol farelerine kıyasla NS yağı ile, enfekte olmuş farelerin hayatta kalma oranını arttırdığını ve beyin kistlerinin sayısını azalttığını göstermiştir. NS yağı ile tedavi edilen İsviçre albino farelerinde hafif bir menenjit ve ensefalit görülebileceğini saptamışlardır (Rayan ve ark., 2011).

Mady ve ark. (2016), 3.5×10^3 takizoit ile enfekte ettikleri Swiss albino cinsi farelere klindamisin ve PYRkombinasyonuna kıyasla, NS yağın tek başına ve PYR ile birlikte vererek terapötik etkilerini değerlendirmişlerdir. Buna göre NS yağının tek başına *T. gondii* RH suşu ile enfekte olmuş farelerin hayatta kalma oranı, parazit yükü ve histolojisi üzerinde doğrudan hiçbir etkisinin olmadığını saptamışlar. Buna karşın kombine tedavi gören farelerin (PYR-NS yağı veya klindamisin-NS yağı), hayatta kalma oranı önemli ölçüde artmış ve hem karaciğerde hem de dalakta parazit yoğunluğu ve patolojik hareketi azalmıştır. Ayrıca IFN- γ seviyesindeki önemli artış ile hücrel bağışıklığın uyarıldığını tespit etmişlerdir.

Ünal ve ark. (2012), in vivo olarak *T. gondii*'ye karşı PYR-SDZ ve *Nigella sativa* yağın ayrı ayrı ve kombini bir şekilde farklı dozlarda 30 gün kullanarak gözlemlemişlerdir. Yarı doz PYR-SDZ (6.25-100 mg/kg/gün) ile tedavi uygulanan farelerde yaşam oranı %0, tam doz PYR-SDZ (12.5-200 mg/kg/gün) ile tedavi uygulanan farelerde yaşam yüzdesi %33.3, yarı doz *Nigella sativa* yağı (850 mg/kg/gün) ile tedavi uygulanan farelerde %0, tam doz *Nigella sativa* yağı (1700 mg/kg/gün) %0 iken, kombine yarı doz PYR-SDZ (6.25-100 mg/kg/gün) ve yarı doz *Nigella sativa* yağı (850 mg/kg/gün) birlikte tedavi uygulanan farelerde yaşam yüzdesini %0'dan %44.4'e, kombine tam doz PYR-SDZ (12.5-200 mg/kg/gün) ve tam doz *Nigella sativa* yağı (1700 mg/kg/gün) ile birlikte tedavi uygulanan farelerde yaşam yüzdesini %33.3'ten %66.6'ya yükseldiğini tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız her iki deneyde de PYR-SDZ ilaç grubu en fazla yaşam olasılığı gösterdi (30 gün).

NS yağının etkinliği bazı parazitlerde araştırılmıştır. *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*) ile enfekte farelerde NS yağı tek başına ve prazikuantel (PZQ) ile kombinasyon halinde iki doz (2.5 ve 5 ml/kg, iki hafta boyunca ağızdan) verilmiştir. NS yağı tek başına verildiğinde karaciğerdeki *S. mansoni* solucanlarının sayısını hem karaciğerde hem de bağırsakta biriken toplam yumurta sayısını ve granülom çaplarını belirgin şekilde azaltmıştır. NS yağı, PZQ ile kombinasyon halinde uygulandığında, en belirgin etki, ölü yumurta sayısında tek başına PZQ tarafından üretilene göre daha fazla azalma olmuştur (Mahmoud ve ark., 2002). *S. mansoni* ile enfekte farelerin kemik iliği ve dalak hücrelerinin karyotipi, ana kromozomal anormalliklerin, kontrol seviyesine kıyasla, kromozom 2, 6 ve bazı 13 ve 14 kromozomlarında boşluklar, fragmanlar ve delesyonlar olduğunu göstermiştir. NS yağı veya TQ ile tedavi edilen grupta kromozomal anormalliklerin delesyon ve tetraploidi insidansı yüzdesinde düşüş gözlenmiştir. Böylece NS'nın *S. mansoni*'ye karşı terapötik etkilerinin olduğunu gözlemlemişler (Aboul, 2002). Akhtar ve Riffat' a atfen, Forouzanfar ve ark. (2014), cestod solucanları ile doğal olarak enfekte olan çocuklarda NS tohumlarının etkilerini araştırmışlardır. Test edilen dozlarda yan etki olmaksızın 40 mg/kg NS etanolik ekstraktının tek bir oral uygulaması ile fekal yumurta yüzdesini azalttığını belirtmişlerdir. Zaki ve El Amir (2018), bağışıklığı baskılanmış farelerde kriptosporidiyoz tedavisinde tek başına veya NS yağı ile birlikte bir sistein proteaz inhibitörünün (PVS) etkinliğini değerlendirmişlerdir. *Cryptosporidium* ookistlerini (10^4 ookist) farelere enjekte etmişler, PVS (50 mg/kg/gün ve 100 mg/kg/gün) tek başına ve NS yağı ile birlikte tedaviye başlamışlardır. NS ile birlikte 100 mg/kg PVS ile tedavi edilen fareler, en yüksek iyileşme göstermiştir. *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonunun tedavisinde NS sulu ekstraktının parazit büyümesi üzerinde en düşük etkiye sahip olsa da trofozoitlerin hareketliliğini önemli ölçüde inhibe ettiği görülmüştür.

TQ'un *T. gondii*'ye karşı etkinliğini belirleyen bir çalışma henüz mevcut değildir. Fakat başka parazitler üzerine denemeler mevcuttur. TQ, in vitro duyarlılık testleri kullanılarak *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*) ve *Giardia lamblia* (*G. lamblia*)'ya karşı test edilmiş ve ardından standart hesaplamalar kullanılarak parazitlerin ölüm oranı hesaplanmıştır. Bileşik ayrıca her iki parazit üzerinde 48 ve 72 saat boyunca test edilmiş, TQ'nun *G. lamblia*'ya kıyasla *E. histolytica* üzerinde daha güçlü olduğu kanıtlanmıştır (Sheikh ve ark., 2015). TQ, *Fasciola gigantica*'da in vitro olarak

kullanılmış, solucan hareketliliğini engellediği ve tegumental yüzeyi ciddi şekilde bozduğu sonucuna varılmıştır (Ullah ve ark., 2017). TQ, *Encephalitozoon intestinalis* (*E. intestinalis*)'e karşı anti-mikrosporidyal etkisi, çeşitli konsantrasyonlarda kullanılarak değerlendirilmiş, parazitinyaşam döngüsü üzerindeki inhibitör etkilerini değerlendirmek için gerçek zamanlı PCR kullanılmış ve kontrole kıyasla spor yoğunluğunu azalttığı gözlenmiştir (Çetinkaya ve ark., 2020).

Literatür taramasında kapsaisinin diğer bazı parazitlere karşı etkilerine rastlanılsa da *Toxoplasma* üzerinde çalışmalara rastlanamamıştır. Bu bileşiğin tripanosomatid parazitler üzerindeki etkisi hakkında bazı bilgiler bulunmaktadır. Kapsaisin, birçok organizmada solunum zincirinin kompleks I'inin spesifik bir inhibitörüdür ve *Trypanosoma brucei*'de ve *Leishmania donovani*'de hücresel solunumu incelemek için bir araç olarak kullanılmıştır (Bera ve ark., 2005). Kapsaisin, meglumin antimoniat ile kombinasyon halinde *Leishmania infantum*'a karşı değerlendirilerek orta düzeyde bir antiparazitik etki elde edilmiştir. Kapsaisin, nanomolar konsantrasyonlarda aktif olduğu için güçlü ve seçici bir anti-*Trypanosoma cruzi* ajanı olarak kabul edilmektedir ve şu an Chagas hastalığını tedavi etmek için kullanılan ilaç olan benznidazolden 57 kat daha güçlüdür (Valera-Vera ve ark., 2020). Kapsaisinin bu özelliklerinin yanı sıra, ağrı kesici, obezite, kardiyovasküler ve gastrointestinal durumlar, çeşitli kanserler, nörojenik mesane ve dermatolojik hastalıklarda yararlı bir rolü olduğu bildirilmiştir (Sharma ve ark., 2018). Yirmi dokuz çeşit *Capsicum* biber ekstraktının kapsaisin içeriği ölçülmüş ve farklı konsantrasyonlarında bakterisidal ve antifungal etkileritepit edilmiştir (Omolo ve ark., 2018). Son araştırmalar, kapsaisinin iki ucu keskin bir kılıç olduğunu göstermektedir. Düşük konsantrasyonlarda potansiyel biyolojik aktivitelere sahiptir, ancak yüksek konsantrasyonlarda olumsuz etkiler üretme eğilimindedir. Gastrointestinal sistem en büyük iç organ sistemidir ve her türlü gıda girer. Aşırı miktarda kapsaisinin girmesi mide ekşimesine, gastrointestinal ağrı ve ishale neden olabileceğini göstermiştir (Hammer ve Vogelsang, 2007; van Avesaat ve ark., 2016).

Çalışmamızda iki ayrı deney grubu oluşturuldu. Birinci deney grubundaki fareler 10^5 , ikinci deney grubundaki fareler 10^3 *T. gondii* takizoiti enfekte edildi. Deney grubundaki farelere kombine PYR-SDZ, NS yağı, TQ ve kapsaisin verildi. PYR-SDZ

grubundaki fareler 30 gün boyunca yaşadı. Bu gruptaki farelerden 5, 10, 15, 20, 25 ve 30. günde rastgele birer adet farenin periton eksudalarında 5. günden itibaren takizoit sayısı giderek azaldı ve 15. günden itibaren takizoitler gözlenmedi. Birinci grupta, kontrol grubundaki fareler dördüncü günün sonunda, NS yağı, TQ ve kapsaisin grubundakilerin ise altıncı günde yaşamları son buldu. PYR-SDZ ve NS yağı (1000 mg/kg/gün) diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İkinci deney grubundaki kontrol grubunda dördüncü günün sonunda, NS yağı ve TQ grupları yedinci günde, kapsaisin grubu sekizinci günde yaşamları son buldu. Her iki deney grubunda PYR-SDZ ilaç grubu sonuna kadar (30 gün); birinci ve ikinci deneyde de en fazla KAP 50 mg/kg/gün (sırasıyla 5.625 ve 7.125 gün); yaşam gözlendi.

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışma TQ ve kapsaisinin *T. gondii*'ye karşı etkinliğini araştıran ilk çalışmadır. *Toxoplasma gondii* ile bağışıklık sistemi zayıflatılmış farelerde PYR-SDZ ilaç grubundan sonra kapsaisin ve daha sonra timokinon en fazla yaşam olasılığı sergilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda bitkisel ekstraktları ayrı ayrı ve farklı dozlarda kullanarak etkinliklerini araştırdık. PYR-SDZ ile bu bitkisel ekstraktların kombine kullanıldığı çalışmaların yapılması, hem ilaçların yan etkilerini azaltması hem de yaşam süresini artırma olasılığı açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Aboul-Ela EI. Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutat Res.* 2002;516:11-7.
- Abukhader MM. The effect of route of administration in thymoquinone toxicity in male and female rats. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74:195-200.
- Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. *Eur J Obs. Gynecol Reprod Biol.* 2020; 255: 44-50.
- Ajzenberg D, Cogne N, Paris L, Bessieres MH, Thulliez P, Filisetti D, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis.* 2002;186:684-9.
- Al-Alı A, Alkhawajah AA, Randhawa MA, Shaikh NA. Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008;20(2):25-7.
- Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa* *Phytother Res.* 2003; 17:299-305.
- Aslan R. Siyah reçete çörek otu. *Ayrıntı Dergisi.* 2019;7(80):49-55.
- Attias M, Teixeira DE, Benchimol M, Vommaro RC, Crepaldi PH, Souza WD. The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. *Parasit Vectors.* 2020;13:588.
- Backonja, MM, Malan TP, Vanhove GF, Tobias JK. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med.* 2010;11:600-8.
- Beder D, Taşbent FE. Genel özellikleri ve laboratuvar tanısı ile *Toxoplasma gondii* enfeksiyonları. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2020;44(2):94-101.
- Blader IJ, Coleman BL, Chen CT, Gubbels MJ. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 years later. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:463-85.
- Borges M, Magalhaes Silva T, Brito C, Teixeira N, Roberts CW. How does toxoplasmosis affect the maternal-foetal immune interface and pregnancy? *Parasite Immunol.* 2019; 41:e12606.
- Cerutti A, Blanchard N, Besteiro S. The Bradyzoite: A key developmental stage for the persistence and pathogenesis of toxoplasmosis. *Pathogens.* 2020;9(3):234;
- Cetinkaya U, Sezer G, Charyyeva A. Anti-microsporidial effect of thymoquinone on *Encephalitozoon intestinalis* infection in vitro. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2020;10:42-6.
- Cheraghipour K, Masoori L, Ezzatpour B, Roozbehani M, Sheikhian A, Malekara V, et al. The experimental role of medicinal plants in treatment of *Toxoplasma gondii* infection: A systematic review. *Acta Parasitol.* 2021;66:303-28.
- Costa GB, Oliveira MC, Gadelha SR, Albuquerque GR, Teixeira M, Raiol MRS, et al. Infectious diseases during pregnancy in Brazil: Seroprevalence and risk factors. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(8):657-65.

- Çınar Tanrıverdi E, Göktuğ BK, Alay H, Özkurt Z. Erzurum Nenehatun Doğum Hastanesine 2013-2017 yılları arasında başvuran ilk trimester gebelerde, anti-*Toxoplasma gondii* antikör sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türkiye Parazitoloj. 2018;42:101-5
- Darakhshan S, Bidmeshki Pour A, Hosseinzadeh Colagar A, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. Pharmacol Res. 2015;95(96):138-58.
- Daryani A, Sarvi S, Aarabi M, Mizani A, Ahmadpour E, Shokri A, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in the Iranian general population: A systematic review and meta-analysis. Acta Trop. 2014;137:185-94.
- Datta AK, Saha A, Bhattacharya A, Mandal A, Paul R, Sengupta S. Black cumin (*Nigella sativa* L.) A review. J Plant Dev Sci. 2012;4(1):1-43.
- Dubey JP. A review of toxoplasmosis in wild birds. Vet Parasitol. 2002;106:121-53.
- Dubey JP. The history of *Toxoplasma gondii*-The first 100 years. J Eukaryot Microbiol. 2008;55(6):467-75.
- Eissa MM, Barakat AM, Amer EI, Younis LK. Could miltefosine be used as a therapy for toxoplasmosis? Exp Parasitol. 2015;157:12-22.
- Eraky MA, El-Fakahany AF, El-Sayed NM, Abou-Ouf EAR, Yaseen DI. Effects of *Thymus vulgaris* ethanolic extract on chronic toxoplasmosis in a mouse model. Parasitol Res. 2016;115:2863-71.
- Ertuğ S, Okyay P, Turkmen M, Yuksel H. Seroprevalence and risk factors for *Toxoplasma* infection among pregnant women in Aydin province, Turkey. BMC Public Health. 2005;5:66.
- Fattori V, Hohmann MSN, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses. Molecules. 2016;21(7):844.
- Ferguson DJ. Use of molecular and ultrastructural markers to evaluate stage conversion of *Toxoplasma gondii* in both the intermediate and definitive host. Int. J. Parasitol. 2004;34:347-60.
- Ferreira RA, Oliveira AB, Ribeiro MF, Tafuri WL, Vitor, RW. *Toxoplasma gondii*: *in vitro* and *in vivo* activities of the hydroxynaphthoquinone 2-hydroxy-3-(1'-propen-3-phenyl)-1, 4-naphthoquinone alone or combined with sulfadiazine. Exp Parasitol. 2006;113:125-9.
- Fisch D, Clough B, Frickel EM. Human immunity to *Toxoplasma gondii*. PLoS Pathog. 2019;15(12):e1008097.
- Flegr J, Klose J, Novotna M, Berenreitterova M, Havlicek J. Increased incidence of traffic accidents in *Toxoplasma*-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. BMC Infect Dis. 2009;9:72.
- Flegr J, Prandota J, Sovickova M, Israili ZH. Toxoplasmosis: A global threat, correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. PLoS One. 2014;9:e90203.

- Forouzanfar F, Fazly Bazzaz BS, Hosseinzadeh H. Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects. *Iran J Basic Med Sci* 2014;17:929-38.
- Gali-Muhtasib H, Roessner A, Schneider-Stock R. Thymoquinone: A promising anti-cancer drug from natural sources. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38:1249-53.
- Glinsukon T, Stitmunnaithum V, Toskulkao C, Buranawuti T, Tangkrisanavinont V. Acute toxicity of capsaicin in several animal species. *Toxicon*. 1980;18:215-20.
- Grigg ME, Ganatra J, Boothroyd JC, Margolis TP. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2001;184(5):633-39.
- Hajhashemi V, Ghannadi A, Jafarabadi H. Black cumin seed essential oil as a potential analgesic and antiinflammatory. *Phytother Res*. 2004;18(3):195-9.
- Hakimi MA, Olias P, Sibley LD. Effectors targeting host signaling and transcription. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:615-45.
- Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;114(3):125-45.
- Hammer J, Vogelsang H. Characterization of sensations induced by capsaicin in the upper gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(4):279-87.
- Harker KS, Ueno N, Lodoen MB. *Toxoplasma gondii* dissemination: a parasite's journey through the infected host. *Parasite Immunol*. 2015;37(3):141-9.
- Hayman M, Kam PCA. Capsaicin: A review of its pharmacology and clinical applications. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2008;19:338-43.
- Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(10):634-40.
- Hill DE, Chirukandoth S, Dubey JP. Biology and epidemiology of *Toxoplasma gondii* in man and animals. 2005;6(1):41-61.
- Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis*. 1995;172:1561-66.
- Innes EA. A brief history and overview of *Toxoplasma gondii*. *Zoonoses Public Health*. 2010;57:1-7.
- Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis-recent developments. *Exp Parasitol*. 2010;124:10-25.
- Jones JL, Kruszon-Moran D, Elder S, Rivera HN, Press C, Montoya JG, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 2011-2014. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(2):551-57.
- Keyhanmanesh R, Boskabady MH, Khamneh S, Doostar Y. Effect of thymoquinone on the lung pathology and cytokine levels of ovalbumin-sensitized guinea pigs. *Pharmacol Rep*. 2010;62:910-6.
- Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1099-101.
- Kochanowsky JA, Koshy AA. *Toxoplasma gondii*. *Curr Biol*. 2018;28:770-1.

- Kompalic-Cristo A, Frotta C, Suarez-Mutis M, Fernandes O, Britto C. Evaluation of a real-time PCR assay based on the repetitive B1 gene for the detection of *Toxoplasma gondii* in human peripheral blood. *Parasitol Res.* 2007;101:619-25.
- Korkmaz M, Ok ÜZ. *Toxoplasmosis*. Parazitolojide Laboratuvar. İzmir: Meta Basım; 2011.
- Köksal ZŞ, Yanik K, Bilgin K, Yılmaz EM, Hokelek M. In vivo efficacy of drugs acting on *Toxoplasma gondii* combined with immunomodulators. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69:113-7.
- Lassen B, Janson M, Viltrop A, Neare K, Hütt P, Golovljova I, et al. Serological evidence of exposure to globally relevant zoonotic parasites in the Estonian population. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164142.
- Leal FE, Cavazzana CL, Franco de Andrade H. Jr., Galisteo A, Jr., Silva de Mendonca J, Kallas EG. *Toxoplasma gondii* pneumonia in immunocompetent subjects: Case report and review. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):62-6.
- Lehmann T, Marcet PL, Graham DH, Dahl ER, Dubey JP. Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:11423-28.
- Lima TS, Gov L, Lodoen MB. Evasion of human neutrophil-mediated host defense during *Toxoplasma gondii* Infection. *mBio.* 2018;9:e02027-17.
- Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasit vectors.* 2015;8:292.
- Mady RF, El-Hadidy W, Elachy S. Effect of *Nigella sativa* oil on experimental toxoplasmosis. *Parasitol Res.* 2016;115:379-90.
- Mahmoud MR, El-Abhar HS, Saleh S. The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacol.* 2002;79:1-11.
- Mai K, Sharman PA, Walker RA, Katrib M, Souza DD, McConville MJ, et al. Oocyst wall formation and composition in coccidian parasites. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104:281-89.
- Martins-Duarte ES, de Souza W, Vommaro RC. *Toxoplasma gondii*: the effect of fluconazole combined with sulfadiazine and pyrimethamine against acute toxoplasmosis in murine model. *Exp Parasitol.* 2013;133:294-9.
- McCabe RE. Antitoxoplasma chemotherapy, p 319-59. In Joynson DHM, Wreghitt TG (ed). *Toxoplasmosis: a comprehensive clinical guide*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2001.
- McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roize N, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: the national collaborative Chicago-based, congenital toxoplasmosis study. *Clin. Infect. Dis.* 2006;42:1383-94.
- Mendez OA, Koshy AA. *Toxoplasma gondii*: entry, association, and physiological influence on the central nervous system. *PLoS Path.* 2012;13:e1006351.
- Miman Ö, Saygı G. *Temel Tıbbi Parazitoloji*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2018.

- Molan A, Nosaka K, Wang W, Hunter M. Global status of *Toxoplasma gondii* infection: Systematic review and prevalence snapshots. *Trop Biomed*. 2019;36: 898-925.
- Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10:815-28.
- Montazeri M, Daryani A, Ebrahimzadeh M, Ahmadpour E, Sharif M, Sarvi S. Effect of propranolol alone and in combination with pyrimethamine on acute murine toxoplasmosis. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8:e22572.
- Montazeri M, Mehrzadi S, Sharif M, Sarvi S, Shahdin S, Daryani A. Activities of anti-*Toxoplasma* drugs and compounds against tissue cysts in the last three decades (1987 to 2017), a systematic review. *Parasitol Res*. 2018;117:3045-57.
- Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002;185(1):7382.
- Mordue DG, Monroy F, La Regina M, Dinarello CA, Sibley LD. Acute toxoplasmosis leads to lethal overproduction of Th1 cytokines. *J Immunol*. 2001;167:4574-84.
- Morlon-Guyot J, El Hajj H, Martin K, Fois A, Carrillo A, Berry L, et al. A proteomic analysis unravels novel CORVET and HOPS proteins involved in *Toxoplasma gondii* secretory organelles biogenesis. *Cell Microbiol*. 2018;20:e12870.
- Neville AJ, Zach SJ, Wang X, Larson JJ, Judge AK, Davis LA, et al. Clinically available medicines demonstrating anti-*Toxoplasma* activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7161-9.
- Omolo MA, Wong ZZ, Borh2 WG, Hedblom GA, Dev K, Baumler DJ. Comparative analysis of capsaicin in twenty nine varieties of unexplored *Capsicum* and its antimicrobial activity against bacterial and fungal pathogens. *J Med Plant Res*. 2018;12(29):544-56.
- Özcel MA. Tıbbi Parazit Hastalıkları. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları. No:22; 2007.
- Palmer BS. Meta-analysis of three case controlled studies and an ecological study into the link between cryptogenic epilepsy and chronic toxoplasmosis infection. *Seizure*. 2007;16(8):657–63.
- Pan M, Lyu C, Zhao J, Shen B. Sixty years (1957–2017) of research on toxoplasmosis in China-an overview. *Front. Microbiol*. 2017;8:1825.
- Pari L, Sankaranarayanan C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rat. *Life Sci*. 2009;85(23-26):830-4.
- Pershing LK, Reilly CA, Corlett JL, Crouch DJ. Effects of vehicle on the uptake and elimination kinetics of capsaicinoids in human skin *in vivo*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;200:73-81.
- Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12:214-23.
- Rajapakse S, Shivanthan MC, Samaranyake N, Rodrigo C, Fernando SD. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathog Glob Health*. 2013;107:162-9.

- Ramadan MF. Nutritional value, functional properties and nutraceutical applications of black cumin (*Nigella sativa* L.): an overview. *Int J Food Sci Technol*. 2007;42:1208-18.
- Rayan H, Wagih H, Atwa M. Efficacy of black seed oil from *Nigella sativa* against murine infection with cysts of Me49 strain of *Toxoplasma gondii*. *PUJ*. 2011;4(2):165-176.
- Reyes-Escogido ML, Gonzalez-Mondragon EG, Vazquez-Tzompantzi E. Chemical and Pharmacological Aspects of Capsaicin. *Molecules*. 2011;16:1253-70.
- Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:264-96.
- Saito A, Yamamoto M. Acute oral toxicity of capsaicin in mice and rats. *J Toxicol Sci*. 1996;21:195-200.
- Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol*. 2005;5:1749-70.
- Sankur F, Ayturan Ş, Malatyali E, Çitil BE, Ertabaklar H, Ertuğ S. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2012-2013 yılları arasında çalışılan *Toxoplasma* serolojik test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg*. 2015;39:179-84.
- Sepulveda-Arias JC, Gomez-Marin JE, Bobic B, Naranjo-Galvis CA, Djurkovic-Djakovic O. Toxoplasmosis as a travel risk. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12:592-601.
- Sharif M, Sarvi S, Pagheh AS, Asfaram S, Rahimi MT, Mehrzadi S, et al. The efficacy of herbal medicines against *Toxoplasma gondii* during the last 3 decades: a systematic review. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(12):1237-48.
- Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol*. 2013;720:55-62.
- Sheikh BY, Taha MME, Koko WS, Abdelwahab SI. Antimicrobial effects of thymoquinone on *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*. *Phcog J*. 2015;8(2):168-70.
- Shwab EK, Zhu XQ, Majumdar D, Pena HF, Gennari SM, Dubey JP, et al. Geographical patterns of *Toxoplasma gondii* genetic diversity revealed by multilocus PCR- RFLP genotyping. *Parasitology*. 2014;141:453-61.
- Silva Md, Teixeira C, Gomes P, Borges M. Promising Drug Targets and Compounds with Anti-*Toxoplasma gondii* Activity. *Microorganisms* 2021;9:1960.
- Sina S, Mohammad JM, Reza S, Anita M, Soudabeh E, Hadi M. Determination of parasitic burden in the brain tissue of infected mice in acute toxoplasmosis after treatment by fuconazole combined with sulfadiazine and pyrimethamine. *Eur J Med Res*. 2021;26:65.
- Srinivasan K. Biological activities of red pepper (*Capsicum annum*) and its pungent principle capsaicin: A review. *Crit Rev Fd Sci Nutr*. 2016;56:1488.
- Suresh D, Srinivasan K. Tissue distribution and elimination of capsaicin, piperine and curcumin following oral intake in rats. *Indian J Med Res*. 2010;131:682-91.

- Şener E, Şahin S. Kapsaisin: Farmakokinetik, toksikolojik ve farmakolojik özellikleri. HUIPHARM. 2010;29(2):149-63.
- Taborsky J, Kunt M, Kloucek P, Lachman J, Zeleny V, Kokoska L. Identification of potential sources of thymoquinone and related compounds in Asteraceae, Cupressaceae, Lamiaceae, and Ranunculaceae families. Cent Eur J Chem. 2012;10(6):1899-906.
- Tenter AM, Heckerroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. Int J Parasitol. 2000;30:1217-58.
- Tesfaye S. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. Curr Opin Support Palliat Care. 2009;3:136-43.
- Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: A meta-analysis. Schizophr Bull. 2007;33:729-36.
- Uddin S, Nuri ZN. Therapeutic use of *Nigella sativa*: A review. IJHFS. 2021;3(1):06-12
- Ullah R, Rehman A, Zafeer MF, Rehman L, Khan YA, Khan MAH, et al. Anthelmintic potential of thymoquinone and curcumin on *Fasciola gigantica*. PLoS ONE. 2017;12(2):e0171267.
- Ünal N. Bitkisel ekstraktların (*Nigella sativa*, *Zingiber officinale*) tek başına ve primetamin-sülfadiazin ile birlikte kullanımının *Toxoplasma gondii*'ye karşı in vivo etkisi. [Tıpta uzmanlık tezi]. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2012.
- Valera-Vera EA, Reigada C, Saye M, Digirolamo FA, Galceran F, Miranda MR. Effect of capsaicin on the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. FEMS Microbiology Letters. 2020; 367: 23.
- van Avesaat M, Troost FJ, Westerterp-Plantenga MS, Helyes Z, Le Roux CW, Dekker J. Capsaicin-induced satiety is associated with gastrointestinal distress but not with the release of satiety hormones. Am J Clin Nutr. 2016;103(2):305-13.
- Wiling H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. Sci Rep. 2016;6:22551.
- Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. Acta Physiol. 2015;213: 828-45.
- Yeo SJ, Jin C, Kim S, Park H. Nitrofurantoinin deneysel toksoplazmoz üzerindeki in vitro ve in vivo etkileri. Kore J Parazit. 2016;54:155.
- Yimer EM, Tuem KB, Karim A, Ur-Rehman N, Anwar F. *Nigella sativa* L. (Black Cumin): A promising natural remedy for wide range of illnesses. Evid Based Complement Alternat Med. 2019;1528635:16 pages.
- Yücesan B, Özkan Ö. Suda *Toxoplasma gondii* analizi ve yeni bir yaklaşım: İlmiğe dayalı izotermal amplifikasyon tekniği. Eurasian JHS. 2018;1(1):30-7.
- Zaki WM, El-Amir YO. Therapeutic efficacy of a cysteine proteases inhibitor (phenyl vinyl sulfone) either alone or combined with *nigella sativa* on experimental cryptosporidiosis. J Egypt Soc Parasitol. 2018;48(1):165-74.
- Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. Phytomedicine. 2002;9:69-74.



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 –TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	<i>NİGELLA SATİVA</i>, TİMOKİNON VE KAPSAİSİNİN <i>TOXOPLASMA GONDII</i>'YE KARŞI ETKİNLİĞİNİN PRİMETAMİN-SULFADİAZİN İLE <i>İN-VİVO</i> KARŞILAŞTIRILMASI.			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
11	5	41	1	70
İntihal taraması yapılan program		Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %	
		25 /01/ 2021	%11	
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Teşekkür hariç, - Kaynakça hariç, - İçindekiler hariç, - Alıntılar hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihali içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. Saadet YILDIZ				
Öğrencinin Adı Soyadı	Saadet YILDIZ			
Anabilim Dalı	Tıbbi Parazitoloji AD			
Öğrenci No	17930002002			
Programı	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora			

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç Dr. Yunus Emre BEYHAN (Unvan, Ad Soyad, İmza)	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)
--	---