



T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PARAZİTOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**SAMANDAĞI BİBERİNİN (*CAPSICUM ANNUUM L.*)
MEYVE VE TOHUM ETANOL EKSTRAKTININ
LEISHMANIA TROPICA'YA KARŞI ANTI-LEISHMANİAL
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ceren ÜNAL

Danışman

Prof. Dr. Gülnaz ÇULHA

HATAY-2024

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PARAZİTOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**SAMANDAĞI BİBERİNİN (*CAPSICUM ANNUUM L.*)
MEYVE VE TOHUM ETANOL EKSTRAKTININ
LEISHMANIA TROPICA'YA KARŞI ANTI-LEISHMANİAL
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ceren ÜNAL

Danışman

Prof. Dr. Gülnaz ÇULHA

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
24.YL.005 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

HATAY-2024

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PARAZİTOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**SAMANDAĞI BİBERİNİN (*CAPSICUM ANNUUM L.*)
MEYVE VE TOHUM ETANOL EKSTRAKTININ
LEISHMANIA TROPICA'YA KARŞI ANTİ-LEİSHMANİAL ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi
Ceren ÜNAL

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 19/12/ 2024 günü çevrimiçi(online) olarak yapılan
Tez savunma sınavında oy çokluğu/oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı : Prof. Dr.Gülnaz ÇULHA

Üye : Dr. Öğr. Üy. Tuğba KAYA

Üye : Doç Dr. Derya Dirim Erdoğan

Bu tez, enstitümüz Parazitoloji (Tıp) Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

...../..... /2024

Prof.Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin her aşamasında bana yol gösterip değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her fırsatta yanımda olup bana destek olan, sonsuz sevgi ve minnet borçlu olduğum sevgili Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım, Sayın Hocam Prof. Dr. Gülnaz ÇULHA'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca bilgi ve birikimlerini bana aktarıp, değerli manevi desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan Değerli Hocam Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KAYA'ya sevgilerimi ve şükranlarımı sunarım. Tezimde kullandığım bitki ekstraktlarının ekstrasyonunu sağlayan Saygıdeğer Hocam Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÖZPINAR'a sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitim hayatımın her alanında benden desteklerini, sevgisini esirgemeyen tüm başarılarımda ve hatalarımda yanımda olarak beni bu günlere getiren başta saygıdeğer dedem ve babam olmak üzere tüm aileme sevgilerimi, minnetlerimi, teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Leishmaniasis	2
2.1.1 Tarihçe.....	2
2.1.2. Taksonomi.....	4
2.1.3. Morfoloji.....	5
2.1.4 Hayat Döngüsü	6
2.1.5. Bulaşma	7
2.1.6. Klinik Şekilleri	8
2.1.6.1. Kutanöz Leishmaniasis.....	8
2.1.6.2. Visseral Leishmaniasis	9
2.1.6.3. Mukokutanöz Leishmaniasis	10
2.1.7. Epidemiyoloji.....	10
2.1.8. Vektör.....	12
2.1.9. Tanı	13
2.1.10. Tedavi	15
2.1.11. Korunma.....	17
2.1.12. <i>Leishmania</i> Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Direnç Gelişimi	18
2.2. <i>Capcium annuum L.</i>	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Samandağ biberininden Bitki Ekstraktının Hazırlanması	21

3.2. <i>Leishmania tropica</i> İzolatının in-vitro Kültürü.....	22
3.2.1. NNN (NİCOLLE-NOVY-MAC NEAL) besiyerinin hazırlanması	22
3.2.2. <i>Leishmania tropica</i> İzolatının NNN besiyerine ekimi ve Promastigotların Elde Edilmesi	23
3.3. Samandağ Biberinin Tohum ve Meyve Kısımından Elde Edilen Ekstrelerinin Antileishmanial Etkisinin Araştırılması.....	24
3.4. Samandağ Biberinin Tohum ve Meyve Kısımından Elde Edilen Ekstrelerinin Sitotoksik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	25
3.5. Antileishmanial Etkinliğin Hemositometre Yöntemi ile Değerlendirilmesi	26
3.6. Antileishmanial Etkinliğinin XTT Hücre Proliferasyon Testi ile Değerlendirilmesi	26
3.7. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) Analizi	27
3.8. İstatiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Samandağ Biberinin Antileishmanial Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	28
4.2. Samandağ Biberinin Elde Edilen Ekstrenin Sitotoksite Analizinin Değerlendirilmesi	31
4.3. GC-MS Analizi.....	31
4.4. İstatiksel Analiz.....	34
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. <i>Leishmania</i> Türlerinin Morfolojisi	6
Şekil 2. <i>Leishmania</i> parazitinin hayat döngüsü	7
Şekil 3. Dünya’da KL durumu.....	11
Şekil 4. Dünya’da VL durumu.....	11
Şekil 5. Dişi <i>Phlebotomus spp.</i>	13
Şekil 6. Kapsaisin yapısı.....	19
Şekil 7. Samandağ biberi	21
Şekil 8. Samandağ biberi tohum ve meyve kısımlarından elde edilen bitki ekstraktaları ..	21
Şekil 9. <i>Leishmania tropica</i> izolatının azot tankından çıkarılması.....	22
Şekil 10. <i>Leishmania</i> promastigotları (A: nativ, B: Giemsa boyama yöntemi ile boyanmış preparatlar)	23
Şekil 11. Samandağ biberinin tohum ve meyve kısmından elde edilen ekstraktlarının antileishmanial etkinliğinin değerlendirilmesi.....	25
Şekil 12. Plakların Spektrofotometrede Okutulması	27
Şekil 13. Meyve ve Tohum GC-MS analizi sonuçları (Toplam Antioksidan Madde, Toplam Fenolik Bileşen, Capsaicin, Dihydrocapsaicin, Toplam Flavanodiler)	33

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. <i>Leishmania tropica</i> 'nın sınıflandırılması (Raj ve ark. 2020).....	5
Çizelge 2. Meyve ekstraktının 24 ve 48. saatlerdeki canlılık yüzdesi.....	28
Çizelge 3. Meyve ekstraktının 24 ve 48. saatlerdeki antileishmanial etkinliği	29
Çizelge 4. Tohum ekstraktının 24 ve 48. saatlerdeki parazitin canlılık yüzdesi	30
Çizelge 5. Tohum ekstraktının 24 ve 48. saatlerdeki antileishmanial etkinliği	30
Çizelge 6. Samandağ biberinin Meyvesinden elde edilen Ekstraktlarında Tanımlanan Uçucu Yağ Bileşenleri ve Relatif Yoğunlukları	32
Çizelge 7. Samandağ biberinin Tohumundan elde edilen Ekstraktlarında Tanımlanan Uçucu Yağ Bileşenleri ve Relatif Yoğunlukları	33
Çizelge 8. Meyve, tohum ve ilaçsız kontrol grubu istatistiksel analiz bulguları.....	34

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

µL	Mikrolitre
AmpB	Amfoterisin B
<i>C. annuum</i>	<i>Capsicum annuum L.</i>
DAT	Direkt Aglütinasyon Testi:
DEET	N,N-dietil- meta -toluamid
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FBS	Fetal Bovine Serum
IC50	%50 inhibitör konsantrasyonu
IFAT	indirekt floresan antikor testi:
kDNA	kinetoplast DNA
KL	Kutanöz Leishmaniasis
<i>L. amazonensis</i>	<i>Leishmania amazonensis</i>
<i>L. braziliensis</i>	<i>Leishmania braziliensis</i>
<i>L. donovani</i>	<i>Leishmania donovani</i>
<i>L. guyanensis</i>	<i>Leishmania guyanensis</i>
<i>L. major</i>	<i>Leishmania major</i>
<i>L. panamensis</i>	<i>Leishmania panamensis</i>
<i>L. tropica</i>	<i>Leishmania tropica</i>
LDT	Leishmania Deri Testi
mL	Mililitre
NNN	Novy-MacNeal-Nicolle
<i>O. europaea</i>	<i>Olea europaea</i>
<i>P. neglectus</i>	<i>Phlebotomus neglectus</i>
<i>P. papatasi</i>	<i>Phlebotomus papatasi</i>
<i>P. sergenti</i>	<i>Phlebotomus sergenti</i>
<i>P. tobbi</i>	<i>Phlebotomus tobbi</i>
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKDL	Post-Kala-Azar dermal leishmaniasis

rRNA	ribozomal RNA
VL	Viseral Leishmaniasis
XTT	Hücre Proliferasyon Testi



ÖZET

Samandağı Biberinin (*Capsicum Annuum L.*) Meyve ve Tohum Etanol Ekstraktının *Leishmania Tropica*'ya Karşı Anti-Leishmanial Etkisinin Araştırılması

Leishmaniasis, ihmal edilen tropikal hastalıklar grubunda yer alan insanlarda parazitemiye neden olan vektör kaynaklı bir hastalıktır. Hatay'da Kutanöz Leishmaniasis (KL) endemiktir ve yurt dışı kaynaklı olgularda görülmektedir. Leishmaniasis tedavisinde beş değerli antimon bileşikleri, amfoterisin B, pentamidin gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Temini zor, pahalı ve çeşitli yan etkileri bulunan bu ilaçlara karşı parazitin direnç geliştirdiği bildirilmektedir. Bu nedenlerden dolayı yeni bitkisel ajanların etkinliği araştırılmaktadır ve yapılan araştırmalarla çeşitli bitki türlerinin anti-leishmanial aktivitesi olduğu saptanmıştır. Çalışmada Hatay'da yetiştirilen Samandağ biberinin (*Capsicum annuum L.*) tohum ve meyvesinden elde edilen ekstraktların *Leishmania tropica* (*L. tropica*) parazitine karşı anti-leishmanial aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada Samandağ biberinin (*Capsicum annuum L.*) tohum ve meyvesi ekstrakte edildi. *L. tropica* izolatu sıvı azottan çıkarıldı ve NNN besiyerine ekimi yapıldı. Üreme gözlenince logaritmik faza ulaşması için RPMI 1640 besiyerine alındı. Elde edilen ekstraktların, *L. tropica* üzerine anti-leishmanial etkinliği hemositometre yöntemi ve XTT testi ile değerlendirildi. Ekstraktların sitotoksik aktivite analizi ve kimyasal bileşimini tanımlamak için GC-MS analizi yapıldı.

Çalışmada elde edilen meyve ekstraktının 24. saatte 100µg/mL dozunda ve 48. saatte 100 µg/ml ve 50 µg/ml canlı parazit görülmezken; diğer dozlarda doza bağlı olarak parazit canlılık yüzdesinde artış saptandı. Tohum ekstraktının 24 saatinde 100 µg/ml ve 50 µg/ml dozlarda sırasıyla %8 ve %16 canlılık belirlenirken, 48. saatte bu dozlarda canlı parazite rastlanılmadı. Ekstraktların sitotoksik aktivitesi saptanmamıştır.

Samandağ biberinin meyve ve tohum kısımlarından elde edilen ekstraktların *L. tropica* izolatu üzerine antileishmanial aktivite gösterdiği belirlendi. İn vivo çalışmalar ile desteklenerek bu bitkinin veya içeriğinde yer alan maddelerin alternatif bir ilaç adayı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Capsicum annuum L.*, anti-leishmanial aktivite, XTT, Hatay

ABSTRACT

Investigation of The Anti-Leishmanial Effect of Fruit And Seed Ethanol Extracts of Samandağ Pepper (*Capsicum Annuum L.*) Against *Leishmania Tropica*

Leishmaniasis is a vector-borne disease causing parasitemia in humans and is classified under neglected tropical diseases. Cutaneous leishmaniasis (CL) is endemic in Hatay and is observed in cases originating from abroad. Current treatments for leishmaniasis include pentavalent antimony compounds, amphotericin B, and pentamidine. However, these drugs are difficult to obtain, expensive, and have various side effects, and resistance to them has been reported. As a result, the efficacy of new plant-based agents is being explored, and several plant species have been found to exhibit anti-leishmanial activity. This study aimed to investigate the anti-leishmanial effects of ethanol extracts from the seeds and fruits of Samandağ pepper (*Capsicum annuum L.*) grown in Hatay against *Leishmania tropica* (*L. tropica*).

In this study, the seeds and fruits of Samandağ pepper were extracted. *L. tropica* isolates were thawed from liquid nitrogen and cultured on NNN medium. Upon observing reproduction, the culture was transferred to RPMI 1640 medium to reach the logarithmic phase. The anti-leishmanial activity of the extracts was assessed using the hemocytometer method and XTT assay. GC-MS analysis was performed to determine the cytotoxic activity and chemical composition of the extracts.

The fruit extract at 100 µg/mL showed no live parasites at 24 and 48 hours, while a dose-dependent increase in parasite viability was observed at other doses. The seed extract at 100 µg/mL and 50 µg/mL showed 8% and 16% viability, respectively, at 24 hours, with no live parasites detected at these doses at 48 hours. No cytotoxic activity was observed in the extracts.

The study concluded that the fruit and seed extracts of Samandağ pepper demonstrated anti-leishmanial activity against *L. tropica*. Supported by in vivo studies, this plant and its active compounds may be considered as alternative drug candidates.

Keywords: *Capsicum annuum L.*, anti-leishmanial activity, XTT, Hatay

1. GİRİŞ

Leishmaniasis, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, halen dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve 1 milyar insan bu hastalığa yakalanma riski altındadır. Her yıl tahmini olarak 30.000 yeni visseral leishmaniasis (VL) ve 1 milyon yeni kutanöz leishmaniasis (KL) vakası ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen ve ihmal edilen tropikal hastalıklar kategorisinde yer almaktadır.

Kala-azar olarak da bilinen VL, hastalığın en şiddetli formudur ve tedavi edilmezse genellikle ölümcüldür. Bu leishmaniasis formuna öncelikle Eski Dünya'da *Leishmania donovani* (*L. donovani*) ve Yeni Dünya'da *Leishmania amazonensis* (*L. amazonensis*) neden olmaktadır. Hastalığın en yaygın formu olan KL, yavaş iyileşen cilt lezyonlarıyla ortaya çıkar ve genellikle çeşitli *Leishmania* türlerinden kaynaklanmaktadır. HIV/AIDS durumunda olduğu gibi bağışıklık baskılanması, leishmaniasisin şiddetli veya yaygın formlarının gelişmesi için önemli bir bireysel risk faktörüdür. Leishmaniasis tedavisi tarihsel olarak beş değerlikli antimon ilaçlarına dayanıyordu, ancak lipozomal amfoterisin ve miltefosin gibi daha yeni tedaviler, ilaç direncinin endişe kaynağı olduğu bölgelerde tanıtılmıştır (Dedet 2008, Abazaj ve ark. 2016, Hailu ve ark. 2016, Faiões ve ark. 2018). Yeni tedavilerin geliştirilmesine rağmen, leishmaniasis ilaç toksisitesi, parazit direnci ve mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlı sayısı ile ilgili devam eden zorluklarla birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Leishmaniasis

Leishmaniasis, enfekte dişi kum sineklerinin ısırmasıyla bulaşan *Leishmania* cinsi protozoaların neden olduğu paraziter bir hastalıktır (Dedet 2008). Bu ihmal edilen tropikal hastalık, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Feldmeier ve ark. 2014). *Leishmania* parazitinin, kum sineği vektöründeki kamçıllı promastigot formu ile memeli konağın fagositik hücrelerindeki amastigot formu arasında dönüşümlü olarak ilerleyen digenetik bir yaşam döngüsü vardır (Alemayehu ve Alemayehu 2017). Konağın bağışıklık tepkisine ve türüne bağlı olarak Visseral Leishmaniasis (VL), Kutanöz Leishmaniasis (KL) ve Mukokutanöz Leishmaniasis (MKL) olmak üzere üç ana klinik formda görülmektedir (Dedet 2008, Hailu ve ark. 2016, Alemayehu ve Alemayehu 2017). VL, hastalığın en ölümcül formudur (Dedet 2008). KL, yavaş iyileşen cilt lezyonlarıyla ortaya çıkan en yaygın formdur. MKL, burun, ağız ve gırtlak etkileyen mukozal tutulumlu bir formdur (Dedet 2008, Abazaj 2016, Hailu ve ark. 2016, Alemayehu ve Alemayehu 2017).

2.1.1 Tarihçe

Leishmania türleri tarih öncesi çağlarda iki fosil kehribarında tanımlanmıştır. İlk *Leishmania* türüne benzer fosil, Kretase Burma kehribarının içerisinde, soyu tükenmiş bir kum sineği türü olan *Palaeomyia burmitis*'in dışısının sindirim sistemi ve hortumunda 100 milyon yıl önce bulunmuştur (Poinar 2004, Poinar ve ark. 2004). *Leishmania* benzeri türler, *Paleoleishmania* adı verilen fosil cinsinde tanımlanmıştır. *Paleoleishmania proterus* olarak adlandırılan fosilde paramastigot, promastigotlar ve amastigotlar bulunmuştur ve bu da bir omurgalının kanından kum sineğinin beslenme esnasında paraziti aldığını ve amastigotların varlığını, digenetik yaşam döngüsü olduğunu düşündürmüştür. Daha sonra kan hücrelerinin bir sürüngenine ait olduğu görülmüştür (Poinar ve ark. 2004). *Paleoleishmania neotropicum* olarak tanımlanan ikinci *Leishmania* benzeri fosil, 20-30 milyon yıl önce Dominik kehribarında, soyu tükenmiş kum sineği *Lutzomyia adiketis*'in hortumunda ve bağırsaklarında amastigotlar, promastigotlar, paramastigotlar bulunmuştur

(Poinar 2008). Neotropikal kum sineklerinin bu fosil kayıtları orta Oligosen ve erken Miyosen'e kadar *Leishmania* türü parazitlere vektörlük yaptığını kanıtlamaktadır (Steverding 2017).

Leishmania cinsinin, muhtemelen Mezozoik Dönem'de (252–66 milyon yıl önce) süper kıta Pangaea'nın ayrılmasından önce evrimleştiği düşünülmektedir (Thomaz-Soccol ve ark. 1993). Farklı *Leishmania* türlerinin özgün coğrafi kökenine ilişkin tartışmalar sürmekte olup, bu konuda üç temel hipotez öne çıkmaktadır (Steverding 2017).

Palearktik Hipotezi

Lysenko (1971) tarafından öne sürülen bu hipoteze göre, *Leishmania*'nın Paleosen dönemde Palaearktik bölgesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir (Lysenko 1971, Kerr 2000). Fosil kayıtları, bu dönemde *Leishmania* ile ilişkilendirilen kum sinekleri ve murid kemirgenlerinin de Palaearktik'te evrimleştiğini göstermektedir (Lewis 1982). Bu kemirgenlerin barınakları, kum sinekleri için uygun ortam sağladığından, parazit muhtemelen Eosen'de Bering kara köprüsünden geçerek Neartik'e yayıldığı ve bu bölgedeki *Lutzomyia* kum sinekleri ise Oligosen'de evrimleşerek bu coğrafyada *Leishmania* türlerinin çoğalmasını sağladığı düşünülmektedir (Kerr 2000).

Neotropikal Hipotezi

İlk kez 1987'de Lainson ve Shaw tarafından *Leishmania*'nın Neotropikal kökenli olduğunu öne sürülmüştür (Lainson 1987). Yeni Dünya'daki *Leishmania* türlerinin daha fazla çeşitliliğe sahip olması, Neotropikal kökene işaret etmekte olduğu, ancak iklim değişikliği ve coğrafi izolasyonun bu çeşitlenmeyi hızlandırmış olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, *Leishmania*'nın Eosen sırasında tembel hayvan ve kirpi gibi konaklarla adaptasyon sağladığı ileri sürülmektedir (Lainson 1987, Croan ve ark. 1997, Noyes 1998).

Süper Kıta Hipotezi

Momen ve Cupolilli, *Leishmania*'nın Gondwana'nın ayrılmasıyla Mezozoik'te evrimleştiğini öne sürmüşlerdir (Momen 2000). Bu hipoteze göre, *Leishmania* alt cinsi Afrika'da, *Viannia* ise Güney Amerika'da gelişmiştir. Son veriler, *Leishmania*'nın

Gondwana kıtasında küresel bir yayılım gösterdiğini desteklemekte olup, *Endotrypanum* ve *Porcisia* gibi cinslerin de memeli konaklarla evrimleştiğini öne sürülmektedir (Shaw ve ark. 1997, Espinosa ve ark. 2016, Harkins ve ark. 2016)

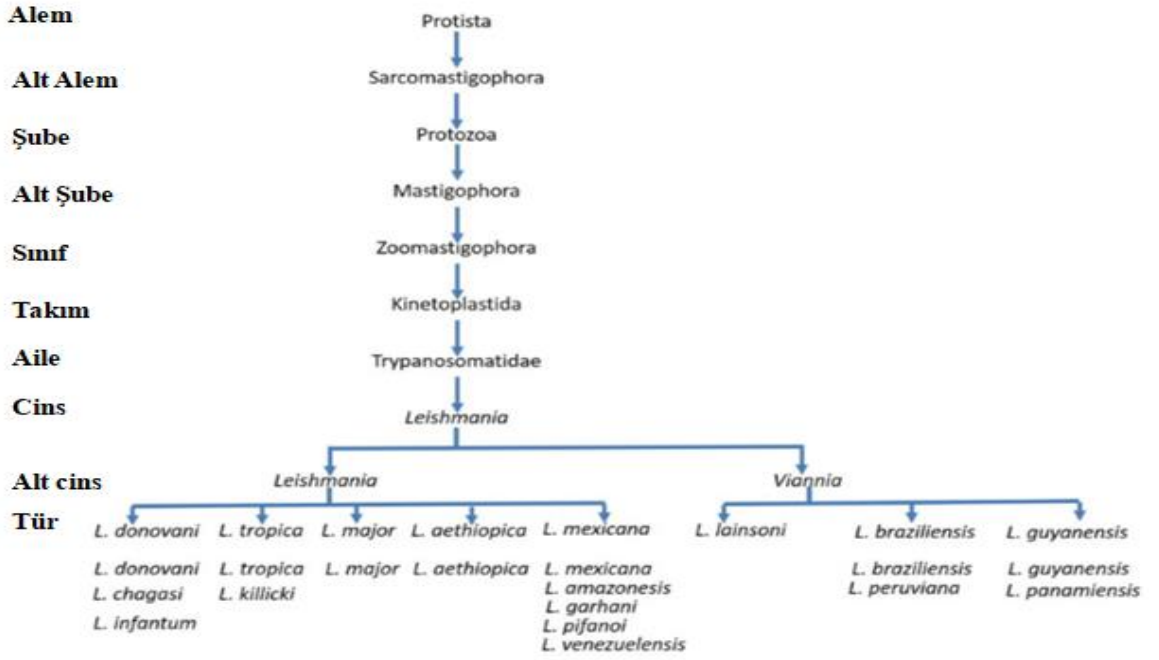
Her üç hipotez de, *Leishmania* cinsinin evrimsel tarihine farklı açılardan açıklama getirirse de, özellikle Süper Kıta Hipotezi moleküler verilerle desteklenmekte ve biyoenformatik analizlerle doğrulanmaktadır (Espinosa ve ark. 2016, Harkins ve ark. 2016).

2.1.2. Taksonomi

Leishmania parazitinin milattan önceki zamanlara kadar dayanan uzun bir geçmişi vardır. Kinetoplastida takımının Trypanosomatidae familyasındadır. Amerika’da görülen Yeni Dünya türleri ve Afrika, Asya ve Avrupa’da görülen Eski Dünya türleri olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Dawit ve ark. 2013, Alemayehu ve Alemayehu 2017). Yeni Dünya türleri arasında *Leishmania braziliensis*, *Leishmania infantum*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania peruviana*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania lainsoni*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania naiffi* bulunmaktadır (Van der Auwera ve ark. 2015). Eski Dünya türlerine ise *Leishmania tropica*, *Leishmania donovani*, *Leishmania aethiopica*, *Leishmania major* ve *Leishmania infantum* dahildir. Morfolojik olarak birbirine benzeyen *Leishmania* türlerinin sınıflandırılmasında biyolojik, klinik, epidemiyolojik ve coğrafik kriterlerden faydalanılmaktadır. *Leishmania* türlerinin ayrımının yapılabilmesi için çeşitli moleküler yöntemler, monoklonal antikorlar ve izoenzim analizleri olmak üzere farklı yöntemler kullanılmaktadır (Van der Auwera ve ark. 2015, Espinosa ve ark. 2016).

Protozoan parazitlerin bir cinsi olan *Leishmania*, karmaşık yaşam döngüsünde ve konak organizmalarla etkileşiminde önemli bir rol oynayan çeşitli morfolojik özellikleriyle bilinmektedir (Pinho ve ark. 2020).

Çizelge 1. *Leishmania tropica*'nın sınıflandırılması (Raj ve ark. 2020).



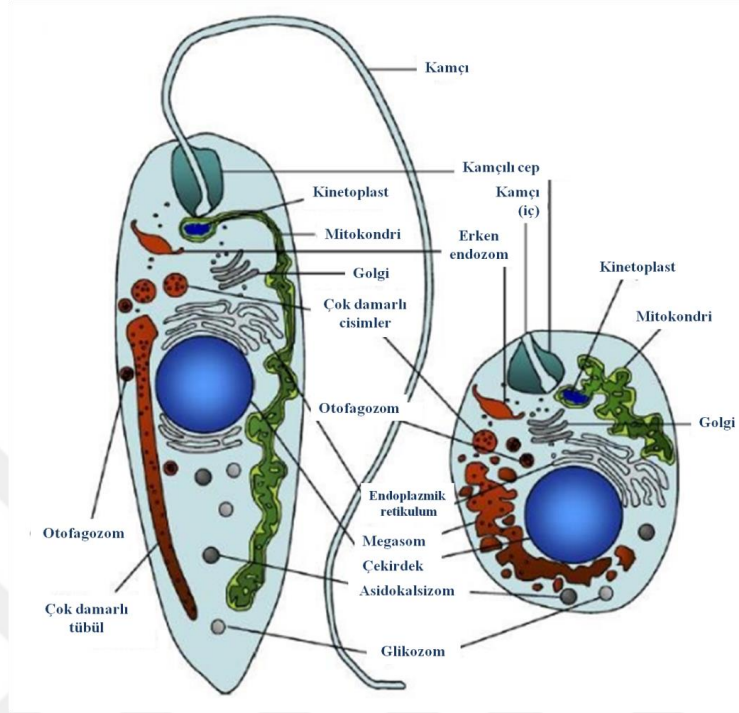
2.1.3. Morfoloji

Leishmania parazitlerinin yaşam döngüsü, memeli konaklardaki hücre içi amastigot formu ve kum sineği vektörünün bağırsağındaki hücre dışı promastigot formu olmak üzere iki temel evrimsel aşamadan oluşmaktadır (Machado ve ark. 2019). Amastigotlar, konak makrofajlarının fagolizozomunda çoğalan, küçük ve genellikle 2,5–5,0 µm arasında değişen yuvarlak veya oval yapıda hücrelerdir (Bates ve Rogers 2004, Séguin ve Descoteaux 2016). Amastigotlar, memeli konağa bulaştıktan sonra promastigotlar makrofajlar tarafından fagosite edilir, amastigotlara dönüşür ve burada çoğalmaya devam eder (Alemayehu ve Alemayehu 2017).

Promastigotlar, parazitin vektör bağırsağındaki hücre dışı aşamasında ve in-vitro kültürlerde görülen uzun, kamçılı formlar olarak karakterize edilmektedir. Bu formlar, hücrenin ön kısmından çıkan belirgin bir kamçıya sahip olup, bu yapı vektörün bağırsağında hareket ve yön bulmada önemli bir rol oynamaktadır (Séguin ve Descoteaux 2016).

Leishmania paraziti bir kinetoplast, bir nükleus ve mitokondrial deoksiribo nükleik asit (DNA)'dan oluşmaktadır (Özbel ve Özensoy 2007). *Leishmania* türleri

arasındaki farklı morfolojik özellikler, parazitin konak bağışıklık sisteminden kaçışında ve başarılı bir enfeksiyon oluşturmada rol oynar (Machado ve ark. 2019).



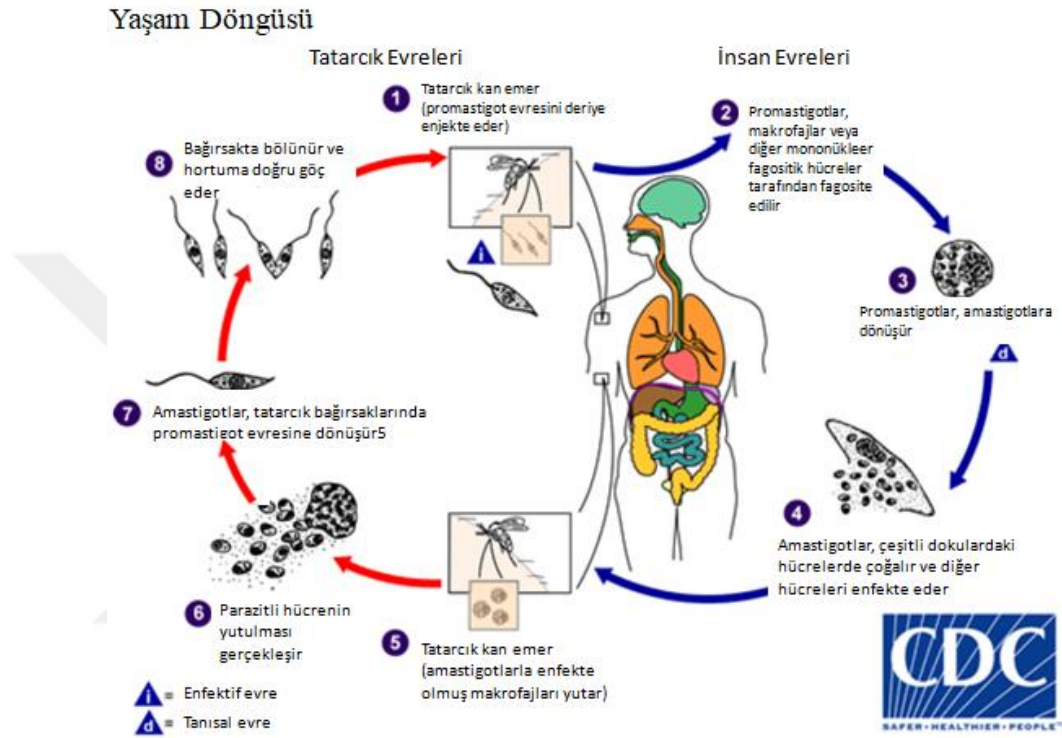
Şekil 1. *Leishmania* Türlerinin Morfolojisi (Besteiro ve ark. 2007)

2.1.4. Hayat Döngüsü

Leishmaniasis, enfekte dişi flebotomların kan emmesi sırasında insanlara bulaşan bir hastalıktır. Parazitin yaşam döngüsü, insan ve kum sineği olmak üzere iki konak arasında gerçekleşmektedir. Dişi kum sineği, enfekte bir kişiden veya hayvandan kan emerek parazitin amastigot formunu alır. Alınan amastigotlar, sineğin orta bağırsağında promastigot formuna dönüşür ve burada yaklaşık 10 gün süren bir gelişim geçirir. Promastigotlar hızla çoğalarak sineğin hortumuna göç eder ve enfekte etmeye hazır hale gelir (Sadlova ve Volf 2003).

Enfekte kum sineği, kan emme sırasında promastigotları konağın derisine enjekte eder. Promastigotlar, makrofajlar ve diğer mononükleer fagositik hücreler tarafından fagosit edilir. Bu hücrelerin içinde promastigotlar, amastigotlara dönüşür. Amastigotlar, makrofajların içinde çoğalır ve hücrelerin parçalanmasına yol açarak çevredeki diğer

hücreleri enfekte eder. Parazit bu şekilde konağın vücudunda yayılır ve klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur (Bates ve Rogers 2004). Enfekte kişiden kan emen bir diğer kum sineği, paraziti alarak döngüyü yeniden başlatır. Amastigotların türler arasında benzerliği nedeniyle, kinetoplast DNA'sının PZR ile amplifikasyonu gibi moleküler yöntemler teşhis ve tür ayrımı için kritik öneme sahiptir (CDC 2024).



Şekil 2. *Leishmania* parazitinin hayat döngüsü (CDC 2024).

2.1.5. Bulaşma

Leishmaniasis, 20'den fazla *Leishmania* türünün neden olduğu bir protozoon hastalığıdır ve 90'dan fazla kum sineği türüyle bulaşır (WHO 2024). Leishmaniasis'in bulaşması öncelikle enfekte dişi kum sineklerinin ısırmasıyla gerçekleşir ve bu sinekler, köpekler, kemirgenler veya vahşi hayvanlar gibi enfekte rezervuar konaklarla beslenerek *Leishmania* parazitlerini edinir. Nadir durumlarda leishmaniasis, kan nakli, iğne paylaşımı veya gebelik sırasında anneden çocuğa geçiş gibi diğer yollarla da bulaşabilmektedir (Dedet 2008, Alemayehu ve Alemayehu 2017)

Leishmaniasis hastalığına yakalanma risk faktörleri çok yönlüdür; çevresel, sosyo-ekonomik ve bireysel faktörlerden etkilenilebilmektedir. Ormansızlaşma, kentleşme ve iklim değişikliği gibi çeşitli çevresel risk faktörlerinin kum sineği yaşam alanlarının genişlemesine ve insanlar, vektörler ve rezervuar konaklar arasındaki temasın artmasına yol açtığı için yoksulluk içinde yaşayan kırsal nüfuslarda orantısız bir şekilde yaygındır. Özellikle HIV/AIDS veya diğer altta yatan koşullar nedeniyle oluşan bağışıklık baskılanması, hastalığın daha şiddetli visseral veya yayılmış formlarının gelişmesi için önemli bir bireysel risk faktörüdür (Dedet 2008).

2.1.6. Klinik Şekilleri

2.1.6.1. Kutanöz Leishmaniasis

KL, *Leishmania* parazitlerinin neden olduğu, deride ülseratif lezyonlarla karakterize en sık görülen leishmaniasis formudur. Vektörün ısırığı bölgede haftalar veya aylar sonra başlayan eritem, papül, nodül ve sonunda ülsera dönüşen cilt lezyonlarıyla kendini göstermektedir. Lezyonlar genellikle yüz, eller ve kollar gibi açıkta kalan bölgelerde görülmektedir. İnkübasyon süresi 2 ila 8 ay arasında değişir ve hastalığın seyri, parazit türüne ve hastanın bağışıklık durumuna göre farklılık gösterebilmektedir (Kevric ve ark. 2015, Harman 2015). Zamanla ülserli nodül veya plak hâline dönüşür ve “çivi belirtisi” olarak bilinen sert kabuk altındaki çivi benzeri çıkıntılar gözlemlenebilmektedir. KL, etken türüne göre iki klinik forma ayrılmaktadır. Yaş tip (Zoonotik KL)’e, *L. major* neden olur, hızlı ilerler ve genellikle kırsal bölgelerde görülmektedir. Lezyonlar genellikle ülsera nodüller şeklindedir. Kuru tip (Antroponotik KL)’e ise, *L. tropica* neden olur, daha uzun inkübasyon süresine sahiptir ve genellikle kentsel alanlarda görülmektedir. Lezyonlar daha kuru ve plak benzeri olabilir (Gürel ve ark. 2012, Harman 2015). *L. infantum* kaynaklı KL, Akdeniz havzasında çocuklarda VL yapabilir ve kronik lezyonlar iki yıldan uzun sürede iyileşmektedir (Harman 2015, Toz ve ark. 2009)

Tedavi edilmeden de genellikle 3 ila 18 ay içinde iyileşebilir, ancak lezyonlar kalıcı izler bırakabilir. Bu nedenle tanı konan hastaların tedavi edilmesi önemlidir. Tedavi edilmeyen vakalar, toplumda parazitin yayılmasına katkıda bulunabilir (Burza ve ark. 2018). Ayrıca, KL’nin yalnızca fiziksel değil, psikolojik etkileri de vardır. Aktif lezyonlar

ve iyileşmiş izler, depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir (Harman 2015).

2.1.6.2. Visseral Leishmaniasis

VL, diğer adıyla Kala-Azar, insanları etkileyen ciddi tropikal hastalıklardan biridir. Bu hastalık, özellikle Güney Asya, Doğu Afrika, Akdeniz çevresi ve Güney Amerika gibi bölgelerde yaygın olarak görülmektedir. VL'nin nedeni, *L. donovani* ve *L. infantum* türleridir. Hastalık, tropikal ve subtropikal bölgelerde zoonotik ya da antroponotik olarak bulaşabilir ve genellikle dişi kum sineklerinin ısırması yoluyla insana geçmektedir (Kevric ve ark. 2015, Ribeiro ve ark. 2018).

VL, özellikle bağışıklığı baskılanmış bireyler, okul öncesi çocuklar ve yetersiz beslenen kişilerde yaygın olarak görülmektedir. İnkübasyon süresi 10 gün ile 1 yıl arasında değişmekle birlikte genellikle 3-8 ay arasında belirtiler ortaya çıkmaktadır (Pace 2014). Son yıllarda, HIV ile enfekte bireylerde VL'nin görülme sıklığında artış yaşandığı bildirilmiştir (Torres-Guerrero ve ark. 2017).

Hastalık genellikle retiküloendotelial sistemi etkileyerek, splenomegali ve hepatomegali, uzun süreli ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık, anemi, lökopeni ve trombositopeni, ciltte hiperpigmentasyon, abdominal distansiyon ve lenfadenopati belirtileri ile ortaya çıkmaktadır. Ayrıca çocuklarda kronik ishal ve büyüme geriliği gibi semptomlar da görülebilmektedir (Dawit ve ark. 2013, Kevric ve ark. 2015).

VL, normositik anemi, trombositopeni, hipergamaglobülinemi ve hipoalbuminemi gibi laboratuvar bulgularıyla karakterizedir. Tedavi edilmediği durumlarda, enfeksiyon, ağır anemi ve hemorajiler sonucu ölümle sonuçlanabilmektedir (Piscopo ve Azzopardi 2006).

Post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL), VL tedavisini takiben ortaya çıkan ve ciltte hipopigmente veya eritematöz makül, papül ya da nodüllerle kendini gösteren bir tablo olarak tanımlanmaktadır. PKDL, VL'nin deri üzerindeki bir sekeli olarak tanımlanır. Bu hastalığın etkenleri, *L. donovani*, *L. infantum* ve *L. chagasi* türlerini içeren *L. donovani* kompleksine aittir. PKDL, cüzzam, sekonder sifiliz ve sarkoidoz ile karıştırılabilir; ayrıca burun, damak ve göz kapaklarında tutulumlar körlüğe neden olabilir (Ganguly ve ark. 2010).

2.1.6.3. Mukokutanöz Leishmaniasis

Mukokutanöz leishmaniasis (MKL), hastalığın yaşamı tehdit eden ciddi bir formudur. Bu form, özellikle Güney Amerika'da görülmekte olup, eski dünyada daha çok ithal vakalar şeklinde rapor edilmektedir. Kutanöz leishmaniasis lezyonlarının yerleşimine bağlı olarak, vakaların %5-20'sinde mukozal tutulum gözlenebilir ve en sık nazal mukozayı etkiler; diğer mukozal alanların tutulumu daha nadirdir. MKL etkeni, *L. braziliensis*, *L. guyanensis* ve *L. panamensis*'dir. Hastalığın erken dönemlerinde, burun tıkanıklığı, kanama, ses kısıklığı ve yutkunma güçlüğü gibi semptomlar görülebilmektedir. İleri safhalarda, burun boşluğunda nazal tıbbünlerin atrofisi ve septum tahribatı olabilmektedir. Enfeksiyon, bölgesel lenf bezlerinin şişmesine ve ağırlı hale gelmesine yol açabilmektedir. Bu durumlar nadir vakalarda, ağır enfeksiyonlar ve üst üste binen komplikasyonlar sonucu ölümle sonuçlanabilmektedir. Güney Amerika'da MKL "espundia" olarak bilinir ve vakaların çoğu Peru, Brezilya ve Bolivya gibi bölgelerde görülmektedir (Dawit ve ark. 2013, Kevric ve ark. 2015, Torres-Guerrero ve ark. 2017). MKL tedavi edilmediğinde, hastalığın kendiliğinden iyileşmesi beklenmez ve semptomlar tedavi gerektirmektedir (Piscopo ve Azzopardi 2006, Çabalak ve ark. 2021).

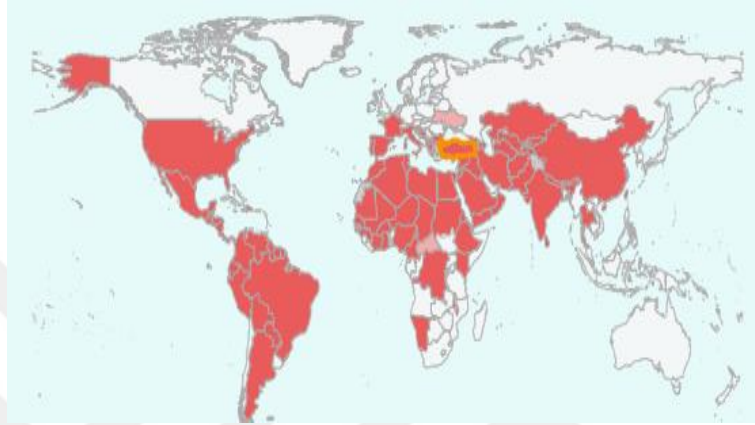
2.1.7. Epidemiyoloji

Dünyada

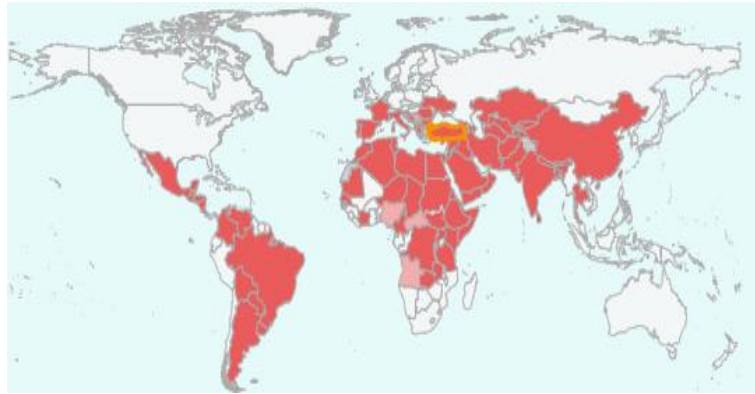
Leishmaniasis, enfekte kum sineklerinin ısırmasıyla insanlara bulaşan *Leishmania* cinsi protozoan parazitinin neden olduğu ihmal edilmiş bir tropikal hastalıktır. Leishmaniasis, özellikle tropik ve subtropik bölgelerin kırsal kesimlerinde olmak üzere dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Dedet 2008). DSÖ verilerine göre, leishmaniasis yaklaşık 1 milyar insanın risk altında olduğu ve 90'dan fazla ülkede endemik olarak görülen bir hastalıktır. Coğrafi dağılım açısından vakaların büyük çoğunluğu Hindistan, Sudan, Güney Sudan, Brezilya, Etiyopya gibi ülkelerde yoğunlaşmaktadır. (Alvar ve ark. 2012, Alemayehu ve Alemayehu 2017, DSÖ 2024).

Her yıl dünya çapında tahmini olarak 700.000 ila 1 milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Bu vakaların büyük bir kısmı KL ile ilişkilendirilmektedir. VL ise tedavi

edilmediğinde %95'e varan ölüm oranı ile ciddi bir tehdit oluşturmaktadır ve yıllık 50.000-90.000 yeni vakayla Brezilya, Doğu Afrika ve Hindistan'da yoğunlaşmıştır. MKL, mukoza zarlarının yıkımıyla burun, ağız ve boğazda hasara neden olur ve %90'ı Bolivya, Brezilya, Etiyopya ve Peru'da görülmektedir.



Şekil 3. Dünya'da KL durumu (DSÖ 2024)



Şekil 4. Dünya'da VL durumu (DSÖ 2024)

Türkiye'de

Jeopolitik konumu Asya ve Avrupa kıtaları arasında olan Türkiye, leishmaniasis epidemiyolojisinde farklı iklimsel ve ekolojik koşullara sahip bir ülkedir. VL ve KL Türkiye'nin yedi coğrafi bölgesinde görülmektedir (Ok ve ark. 2002).

Leishmaniasis, özellikle yoksulluk içinde yaşayan kırsal nüfus için önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (Hailu ve ark. 2016, Sirekbasan ve Polat 2021). Türkiye'de leishmaniasisin epidemiyolojisi, çevresel koşullar, sosyoekonomik faktörler ve rezervuar konakların varlığı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Sirekbasan ve Polat 2021). Hastalığın en şiddetli formu olan VL, ağırlıklı olarak *L. infantum*'dan kaynaklanır ve Akdeniz ile Güneydoğu Anadolu bölgelerinde öncelikli olarak bulunmaktadır (Uzun ve ark. 2018). Daha yaygın form olan KL, ağırlıklı olarak *L. tropica*'dan kaynaklanmaktadır. Özellikle Çukurova bölgesinde yüksek insidans oranları olmak üzere Türkiye genelinde de yaygın olarak bulunmaktadır (Eroğlu ve ark. 2015).

Türkiye'de leishmaniasisin epidemiyolojisi, parazit için rezervuar görevi gören ve hastalığın sürekli bulaşmasını kolaylaştıran evcil köpekler ve vahşi köpekgiller gibi çeşitli rezervuar konakların varlığı nedeniyle farklı bölgelerde değişkenlik göstermektedir (Karakuş ve ark. 2018).

2.1.8. Vektör

Subtropikal ve tropikal bölgelerde dağılım gösteren kum sinekleri (tatarcık, *Phlebotomus*, yakarca); Arthropoda şubesi, Insecta sınıfı, Diptera takımı, Nemotocera alt takımı, Phlebotomidae ailesi ve Phlebotominae alt ailesi'nde yer almaktadır. Eski Dünya'daki *Phlebotomus* cinsi ve Yeni Dünya'daki *Lutzomyia* cinsi, insan leishmaniasisinin önemli vektörlerinin çoğunu içermekte ve bu iki cins altında bulunan 98 tür, çeşitli *Leishmania* türlerine taşıyıcılık yapmaktadır (Mukhopadhyay ve ark. 2012, Alemayehu ve Alemayehu 2017, Lidani ve ark. 2017, Steverding 2017). Yapılan çalışmalara göre Türkiye'de toplam 28 farklı kum sineği türü görülmüştür (Çetin ve Özbel 2017). Türkiye'de bulaşmadan sorumlu kum sineği vektörleri arasında *Phlebotomus* cinsinden türler yer alır ve bunların en yaygın olanları *Phlebotomus sergenti* (*P. sergenti*) ve *Phlebotomus papatasi* (*P. papatasi*)'dir (Dedet, 2008; Hailu ve ark. 2016; Alemayehu ve Alemayehu, 2017, Sirekbasan ve Polat, 2021). Akdeniz Bölgesi'nde, *Phlebotomus neglectus* (*P. neglectus*)'un hastalığın potansiyel vektörü olduğu ve *Phlebotomus tobbi* (*P. tobbi*)'nin ise kanıtlanmış vektörü olduğu, bildirilmiştir (Svobodová ve ark. 2009, Karakuş ve ark. 2017, Karakuş ve ark. 2019). Hatay ilinde *P. papatasi* ve *P. sergenti* en yaygın görülen kum sineği türleridir (Yaman ve Ozbel 2004).

Kum sinekleri 2-3 mm büyüklükte, uzun bacaklı ve tüylüdür. Kum sinekleri genellikle 15,6 °C üzeri sıcaklıklara sahip alanlarda ve Mayıs ile Ekim ayları arasında, geceleri ağaç kavukları, ahırlar, mağaralar olmak üzere karanlık ve kuytu alanlarda yaşarlar (Cecilio ark. 2022). *Leishmania* parazitlerinin birincil vektörleridir ve enfekte bir insan veya hayvan konaktan beslenerek bu parazitleri edinebilirler. Hastalığın bulaşma döngüsü giderek daha fazla kentleşmiş ve antropofilik hale gelmiştir ve bu da halk sağlığı kontrol stratejileri için önemli zorluklar yaratmaktadır. *Leishmania*'nın kum sineği vektörlerindeki doğal enfeksiyon oranları, hastalığın epidemiyolojisini anlamak ve kontrol çabalarını yönlendirmek açısından çok önemlidir (Alemayehu ve Alemayehu 2017).



Şekil 5. Dişi *Phlebotomus* spp. (CDC 2024)

2.1.9. Tanı

Leishmaniasis, birincil olarak kuluçka döneminde asemptomatik olabilir veya bazı vakalarda kendiliğinden iyileşme görülebilmektedir. Ancak klinik bulgular, kesin tanıyı koymak için yetersiz kalabilir, bu yüzden laboratuvar tanısı büyük bir önem taşımaktadır. Kesin tanıyı artırmak amacıyla, çoklu tanı yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Laboratuvar tanısı, genellikle doku aspiratları veya biyopsi örneklerinde amastigotların tespitiyle yapılır. Ancak, amastigotların görülmemesi durumunda daha yüksek spesifiteye

sahip olan in vitro kültür yöntemiyle, Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) besiyerinde *Leishmania* paraziti kültürleri kullanılarak tanı konulmaktadır (Aronson ve ark. 2017).

Serolojik tanı, VL gibi durumlarda, *Leishmania* Deri Testi (LDT), Direkt Aglütinasyon Testi (DAT), İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT), Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve Western Blot testleri gibi yöntemlerle yapılmaktadır. Ancak, bu testlerin özgüllük ve duyarlılığı kullanılan teste, antijenlere ve konağın bağışıklık özelliklerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Serolojik testler, mikroskopi ve kültür ile kesin tanı konulamayan hastalarda önerilmektedir. HIV/AIDS hastaları gibi bağışıklığı baskılanmış kişilerde ise, yanlış-negatif sonuçlardan dolayı serolojik testlerin kullanımından kaçınılması gerekmektedir (Aronson ve ark. 2017).

Moleküler tanı yöntemleri arasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile periferik kan ve doku aspiratlarında *Leishmania* parazitinin DNA'sının tespiti, duyarlılığı yüksek ve hassas bir tanı yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntem, diğer testlerle kesin tanı konulmadığı durumlarda tercih edilmektedir. Ayrıca, DNA bazlı analizler ve izoenzim analizleri ile parazitin türü de tespit edilebilmektedir (Aronson ve ark. 2017).

*Leishmaniasis*in etken tanısı, çeşitli laboratuvar yöntemleriyle yapılır. Mikroskopik inceleme, KL ve VL'de farklı materyallerden alınan örneklerin Giemsa boyama yöntemiyle incelenmesiyle gerçekleştirilmektedir. Boyama sonrası, amastigotlar 100X objektifle mikroskop altında incelenir. Bu yöntem, parazitin varlığı hakkında kantitatif bilgi sağlamaktadır (Akhoundi ve ark. 2017). Amastigotlar, giemsa boyalı preparatlarda tipik olarak açık pembe stoplazma, pembe-mor renkli bir nükleus ve kinetoplastın kırmızı-mor renkte olarak görülmektedir..

In-vitro kültür yöntemleri, *Leishmania* parazitinin biyolojik özelliklerini incelemek için kullanılmaktadır. NNN besiyeri, *Leishmania* parazitinin ilk izolasyonu için yaygın olarak kullanılan ve güvenli bir yöntemdir. Kültür, zaman alıcı olmasına rağmen parazit türlerinin belirlenmesi ve moleküler çalışmalara olanak sağlamaktadır (Masmoudi ve ark. 2013). Bununla birlikte, kültür yönteminde maya ve mantar kontaminasyonu riski de mevcuttur. Bu riski azaltmak için çeşitli antimikozlar geçmişte kullanılmış olsa da, bu ilaçlar parazit üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir, bu yüzden günümüzde önerilmemektedir (Torpiano ve Pace 2015).

Leishmaniasis tanısında, hayvan modeli de önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle fareler, hamsterlar ve diğer yabani kemirgenler, köpekler ve primatlar, deneysel çalışmalar için kullanılmaktadır. Enfeksiyon, konağın bağışıklık durumu ve inokulum miktarına göre değişkenlik gösterir ve enfeksiyon, intradermal, intraperitoneal, intrasplenik gibi farklı yollarla inoküle edilebilmektedir (Bakırcı ve ark. 2015).

Serolojik testlerde, Leishmaniasis tanısında LDT, DAT, IFAT, ELISA ve rK39 hızlı tanı testi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu testler, serolojik tanıda daha az invaziv yaklaşım sağlamaktadır. Ancak her bir testin duyarlılığı ve özgüllüğü, testin uygulandığı bölgeye ve kullanılan antijenlere bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, rK39 Hızlı Tanı Testi, Nepal, Hindistan ve Brezilya gibi bölgelerde yüksek duyarlılık gösterirken, Sudan gibi bazı bölgelerde daha düşük sonuçlar verebilmektedir (Torpiano ve Pace 2015).

Moleküler tanı yöntemleri, Leishmaniasisin kesin tanısında oldukça hassas bir alternatif sunar. PZR, parazit DNA'sının tespiti için en duyarlı yöntemlerden biridir ve düşük parazit sayıları ile bile doğru sonuçlar verebilir. PZR testlerinde, kinetoplast DNA (kDNA), mini-ekzon, ribozomal RNA (rRNA) ve diğer gen bölgeleri gibi hedef bölgeler kullanılarak yüksek duyarlılıkla tanı yapılabilmektedir (Sundar ve Singh 2018).

2.1.10. Tedavi

Leishmaniasis tedavisinde, çeşitli ilaç seçenekleri bulunmakla birlikte, pentavalan antimon bileşikler hâlâ en yaygın kullanılan tedavi ajanları arasında yer almaktadır. Bu ilaçlar, amastigotlarda mononükleer biyosentezi inhibe ederek, parazitin zarını bozarak ve protein sentezinin engellenmesi yoluyla etkilerini gösterir. Ancak bu tedavi yöntemleri, ciddi yan etkilere neden olabilir (Uzun ve ark. 2018, Farhoudi ve Ghorbani 2018). Pentamidin ve amfoterisin B (AmpB), bu tedavi seçeneklerine yakından takip eden diğer ilaçlar olup, miltefosin gibi antikanser ilaçları da KL ve VL tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (Farhoudi ve Ghorbani 2018).

KL tedavisinde, sorumlu *Leishmania* türüne göre tedavi yöntemleri farklılık gösterebilir. Bu nedenle, tedavi protokollerinin belirlenmesinde hastalığın bölgesel yaygınlığı ve etken patojenler hakkında ayrıntılı bilgiye sahip olunması önemlidir.

Rezervuar konaklarda tedavi, genellikle tam iyileşme sağlamasa da, klinik semptomları hafifletebilir. Pentavalan antimonlar, tedavi için genellikle tercih edilen ilaçlardır ve allopurinol veya AmpB gibi ilaçlar tedaviye eklenebilmektedir (Uzun ve ark. 2018).

Beş değerlikli antimon bileşikleri, yaklaşık 90 yıldır leishmaniasis tedavisinde kullanılmaktadır ve halen birinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Bu bileşikler, genellikle intravenöz, intramusküler veya intralezyonel yollarla uygulanmaktadır. KL tedavisinde, DSÖ sodyum stiboglukonatın intralezyonel uygulanmasını önermektedir. Bu tedavi, 5-7 gün aralıklarla, 1-3 ml dozlarında uygulanmaktadır. VL tedavisinde ise, pentavalan antimon bileşikleri 20 mg/kg dozunda 28 gün boyunca intravenöz veya intramusküler olarak uygulanır (Piscopo ve Azzopardi, 2006; Ghorbani ve Farhoudi, 2018). Beş değerlikli antimon bileşiklerinin en büyük avantajı uygun fiyatları ve hızlı etkileridir, ancak uzun süreli kullanımları kardiyak ve renal toksisite gibi ciddi yan etkilerle ilişkilendirilebilir. Bazı bölgelerde direnç gelişmiştir, bu da tedaviye yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesini gerektirmiştir.

AmpB, leishmaniasis tedavisinde ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu güçlü antifungal ajanın oral formu etkisizdir ve intravenöz olarak uygulanması gerekmektedir. AmpB, ateş, nefrotoksisite, hipokalemi, miyokardit gibi ciddi yan etkilere yol açabilir. Bu riskleri azaltmak için lipozomal AmpB gibi lipid bazlı formülasyonlar geliştirilmiştir. Lipozomal AmpB, hem kutanöz hem de visseral leishmaniasis tedavisinde %90'a varan başarı oranları göstermektedir. Ancak, bu tedavi maliyetli olabilir (Ghorbani ve Farhoudi, 2018).

Miltefosin, leishmaniasis tedavisinde kullanılan ilk oral ilaçtır ve genellikle 28 gün boyunca günde 2,5 mg/kg dozunda uygulanır. Miltefosin, hem VL hem de CL için etkili bir tedavi seçeneğidir, ancak gastrointestinal yan etkiler en sık bildirilen komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, miltefosin pahalıdır ve tüm bölgelerde kolayca bulunamayabilir.

Paromomisin, leishmaniasis tedavisinde hem topikal hem de sistemik olarak kullanılan bir aminoglikozittir. Bu ilaç, genellikle günde iki kez dozlanarak 10-20 gün süresince uygulanır ve etkili bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

İlaç kombinasyonları, leishmaniasis tedavisinde etkinliği artırma potansiyeline sahiptir. Miltefosinin AmpB ile kombinasyonu, tedavi süresini kısaltabilir ve tedavinin maliyetini düşürebilir. Araştırmalar, miltefosin ile lipozomal AmpB'nin birleştirilmesinin tedavi süresini 28 günden 7 güne kadar indirerek tedaviye büyük bir hız kazandırabileceğini göstermektedir. Kombine tedavilerin direncin azaltılmasına ve tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Ghorbani ve Farhoudi 2018).

2.1.11. Korunma

Leishmaniasisten korunmak için çeşitli etkili yöntemler bulunmaktadır. Bunlar, kum sineği ısırıklarını engellemeye yönelik bireysel önlemler ve çevresel kontrol tedbirlerini içermektedir. Kum sineği ısırıkları, leishmaniasisin başlıca bulaşma yoludur. Sineklerin ısırmasını önlemek amacıyla uzun kollu giysiler ve uzun pantolonlar giymek önemlidir (Boulard 1997). Bunun yanı sıra N,N-dietil- meta -toluamid (DEET) veya pikaridin içeren böcek kovucuların kullanımı da etkilidir. Ayrıca, ilaçlı cibinlikler veya sinek kovucu ağlar gece boyunca ek koruma sağlamaktadır (Ghosh ve ark 2011).

Leishmaniasisin bulaşmasında çevresel faktörler de önemli bir rol oynamaktadır. Kum sineklerinin üremesini engellemek için çöplerin düzenli toplanması ve hayvan barınaklarının hijyeninin sağlanması gerekmektedir (Killick-Kendrick 1999). İnsektisitlerin kullanımı ise çevreyi sineklerin çoğalmasını engelleyecek şekilde temiz tutmaya yardımcı olabilir (Molyneux ve ark. 2010).

Ayrıca, bağışıklık sistemi zayıf olan bireyler, leishmaniasis gibi enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olabilir. Bu nedenle, sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve bağışıklık sistemini destekleyici vitamin ve mineraller kullanmak, vücut direncini artırmaya yardımcı olabilir (Ashford 2000).

Leishmaniasis için henüz yaygın olarak uygulanan bir aşı bulunmamaktadır. Ancak bazı bölgelerde koruyucu ilaçlar kullanılabilmektedir ve aşı araştırmaları halen devam etmektedir (Tse 2011). Leishmaniasis'ten korunmak için hem bireysel hem de toplumsal düzeyde alınacak önlemler büyük önem taşımaktadır.

2.1.12. *Leishmania* Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Direnç Gelişimi

Bazı leishmaniasis vakaları kendi kendine iyileşirken, diğerleri ölümcül organ hastalıkları ile sonuçlanabilmektedir (Rocha ve ark. 2005, Brito ve ark. 2021). Hastalık, dünya genelinde yaygın olarak görülmekte, ancak tedavisindeki en büyük zorluğun, *Leishmania* parazitlerinin bazı ilaçlara karşı geliştirdiği direnç olduğu bilinmektedir. Tedavide yaygın olarak kullanılan ilaçlar, pentavalent antimonlar, miltefosin, AmpB ve paramomisin gibi seçenekleri içermektedir. Ancak bu ilaçlara karşı gelişen direnç, tedavi sürecini zorlaştırmakta ve hastalığın yayılmasını engellemeyi güçleştirmektedir (Yasinzai ve ark. 2013).

Leishmania türlerinden özellikle *L. donovani* ve *L. major* gibi suşlar, pentavalent antimonlara karşı direnç geliştirmiştir. Antimon tedavisi uzun yıllardır yaygın olarak kullanılsa da, dünya genelinde dirençli suşlar hızla artmaktadır. Bu direnç mekanizmalarının çoğu, *Leishmania* parazitlerinin hücre duvarındaki proteinlerin aşırı ifadesi ile ilişkilidir. Bu proteinler, antimonun hücreye girmesini engelleyerek ilaç direncine neden olmaktadır.

Miltefosin, *Leishmania*'ya karşı etkili olan ilk oral ilaçtır. Ancak, bazı bölgelerde bu ilaca karşı direnç gelişmeye başlamıştır. Miltefosin direnci, parazitlerin fosfolipid metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili olabilir ve bu durum ilaç hedeflerinin etkisiz hale gelmesine yol açmaktadır (Berman ve ark. 2011). Ayrıca, bu ilacın farmakokinetik özelliklerinin yetersiz olduğu bazı hastalarda tedavi başarısızlıklarına rastlanmaktadır.

AmpB, şiddetli leishmaniasis vakalarının tedavisinde kullanılan bir başka ilaçtır. Ancak, bazı *Leishmania* türleri, bu ilaca karşı direnç geliştirebilmektedir. Dirençli suşlar, AmpB'nin hücre zarına bağlanmasını engelleyen değişiklikler göstermektedir.

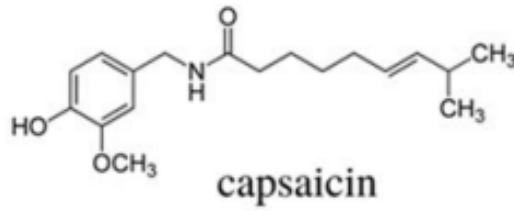
Leishmaniasis'te ilaç direncinin başlıca mekanizmaları, ilaçların hücre içine alınmasını ve hücreden çıkmasını kontrol eden mekanizmanın artan ifadesi, hedef enzimlerdeki mutasyonlar, ilaç metabolizmasındaki değişiklikler ve antioksidan savunmaların artışıdır. Bu mekanizmalar, parazitlerin hayatta kalmasına ve tedaviye karşı direnç geliştirmelerine olanak tanımaktadır (Sundar ve ark. 2008).

Direnç gelişimi, yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasını zorunlu hale getirmektedir. Bitkisel tedaviler, yeni kimyasal bileşikler ve aşı geliştirme çalışmaları hızla

ilerlemektedir. Ayrıca, ilaç direncine karşı etkili kombinasyon tedavileri ve tedavi sürelerinin kısaltılması gibi stratejiler de araştırılmaktadır. Leishmaniasise karşı ilaç direnci, tedavi başarısını sınırlayan büyük bir engel teşkil etmekte ve bu sorunun üstesinden gelebilmek için stratejik yaklaşımlar geliştirilmesi gerekmektedir (Molyneux ve ark. 2010).

2.2. *Capsicum annuum* L.

Capsicum annuum L. (*C. annuum*)'nin özellikleri ve anti-Leishmanial aktivitesi *C. annuum*, yaygın olarak dolmalık biber veya tatlı biber olarak bilinir, Orta ve Güney Amerika'ya özgü ve dünya çapında yaygın olarak yetiştirilen çok yıllık otsu bir bitkidir. Bu biberler, Scoville acılık birimleriyle ölçülen ısı seviyesiyle boyut, renk ve lezzet bakımından farklılık gösterir. Biberler, çoğu *Capsicum* türünde bulunan, ağızda yanma hissinden sorumlu lipofilik bir kimyasal olan kapsaisini ortadan kaldıran çekinik bir gen içerir (Faustino ve ark. 2007). *C. annuum*'un meyvesi, cinsin karakteristik keskinliğinden sorumlu olan kapsaisinoidler de dahil olmak üzere çeşitli ikincil metabolitler içerir. Kapsaisinoidler, en az 23 alkaloidin bir karışımıdır ve dihidrokapsaisin ve kapsaisin başlıca temsilcilerdir. Bu bileşikler tamamen meyve plasentasının içinde üretilir ve bu da *Capsicum* meyvelerinin keskinliğine katkıda bulunan temel faktördür (Arora ve ark. 2021).



Şekil 6. Kapsaisin yapısı (Çiçek ve ark. 2005)

C. annuum kapsaisinoidlere ek olarak, biberin genel lezzet tercihiyle yakından ilişkili olan glikoz ve fruktoz gibi indirgeyici şekerler de içerir. Kapsaisinoid ve şeker içeriği arasındaki denge, güneş ışığı, yağış, toprak özellikleri ve hasat zamanı gibi yetiştirme koşullarına bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir (Choi ve ark. 2022). *C. annuum* anti-leishmanial aktivitesi de dahil olmak üzere potansiyel terapötik özellikleri nedeniyle kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur. Leishmaniasis, tedavi edilmediği

takdirde önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilen, *Leishmania* cinsinin protozoan parazitlerinin neden olduğu ihmal edilmiş bir tropikal hastalıktır. *C. annuum* ile ilişkili endofitik mantarların, bitkide sönümlenme ve kök çürümesine neden olabilenler de dahil olmak üzere çeşitli mantar patojenlerine karşı güçlü antifungal aktivite gösterdiği bulunmuştur (Arora ve ark. 2021).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Samandağ Biberininden Bitki Ekstraktının Hazırlanması

Hatay'ın Samandağ ilçesinden 5 farklı satıcıdan 500 gram samandağ biberi alındı. Tohum ve meyve kısımları ayrılarak bitki ekstraktları elde edildi. Tohum ve meyve kısımları ayrılan biberler 45 °C'lik etüvde (Nüve Incubator; Ankara, Turkey) kurutuldu. Kurutulan örnekler meyve ve tohum ayrı olarak homojenize edildi. Öğütücüde öğütülerek toz haline getirildi. Toz haline gelen kuru materyalden 10 gram alındı ve 250 ml ethanol eklenerek oda ısısında 24 saat çalkalayıcıda çalkalandı. Süre sonunda etanol uzaklaştırıldı ve katı kısmın üzerine tekrar 250 ml ethanol ilave edildi. Bu ekstraksiyon işlemi dört kez tekrarlandı. Son ekstraksiyondan sonra sıvı kısımlar birleştirildi ve filtreden (Whatman, No.1) geçirildi. 40°C'de rotary evaporatörde, etanol uçurularak ekstreler hazırlandı.

Bitki ekstraktlarının hazırlanması Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Hülya Özpinar tarafından yapıldı.



Şekil 7. Samandağ biberi (*Capsicum annuum* L.)



Şekil 8. Samandağ biberi tohum ve meyve kısımlarından elde edilen bitki ekstraktları

3.2. *Leishmania tropica* İzolatının in-vitro Kültürü

Geçmiş yıllarda hastadan izole edilmiş, tiplendirilmiş, kriyoprezervasyonu yapılarak azot tankında saklanan *L. tropica* izolatu seçildi. Azot tankından *L. tropica* izolatu çıkarılarak 37 °C'lik su banyosunda hızlı bir şekilde çözündürüldü ve NNN besiyerine ekimi yapıldı.



Şekil 9. *Leishmania tropica* izolatının azot tankından çıkarılması

3.2.1. NNN (Nicolle-Novy-Mac Neal) besiyerinin hazırlanması

Katı fazın hazırlanması:

5 gr agar, 2 gr pepton, 1 gr NaCl tartıldı ve balon jöje içerisine alındı. Üzerine 200 mL distile su ilave edilerek arıştırıldı. Daha sonra 20 dakika 121 °C'de otoklavlandı. 2.3 ml gentamisin, 2.3 ml penisilin/streptomisin karışıma ilave edildi. Ticari olarak satın alınan tavşankanından 30 ml defibrinize edildi. 50 °C'ye soğutulan agarın üzerine defibrinize kan eklendi.

Steril tüpler içerisine ortalama 3 ml kadar besiyeri konuldu. Tüplere belli bir eğim verilerek katılaşmaya kadar oda ısısında tutulup ardından +4°C'de saklandı (Özbilgin ve ark. 2018).

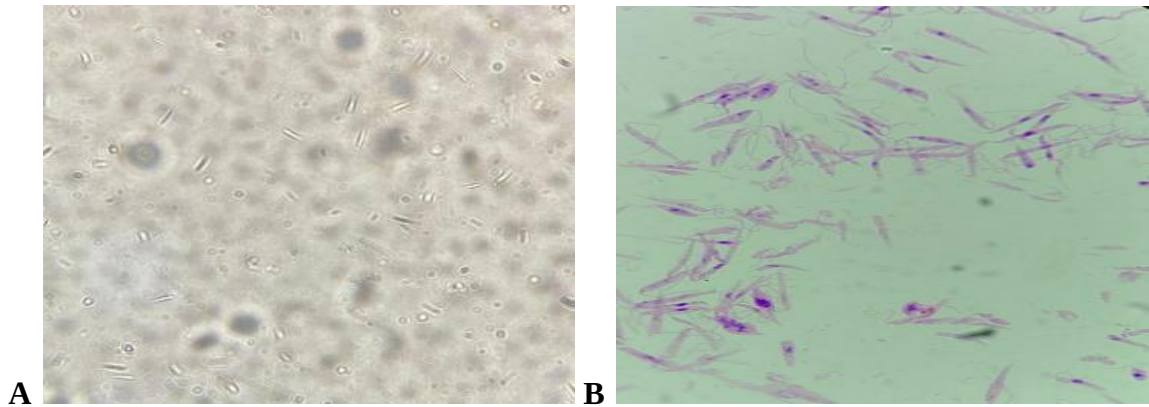
Sıvı Fazın Hazırlanması:

1. **RPMI Besiyeri Hazırlama:** RPMI besiyerine, %10 Fetal Bovine Serum (FBS) ilave edildi.
2. **Katı Faz Üzerine Sıvı Faz Eklenmesi:** Hazırlanan sıvı fazdan 1 ml, katı fazın üzerine eklendi ve besiyeri ekime hazır hale getirildi.

3.2.2. *Leishmania tropica* İzolatının NNN besiyerine ekimi ve Promastigotların

Elde Edilmesi

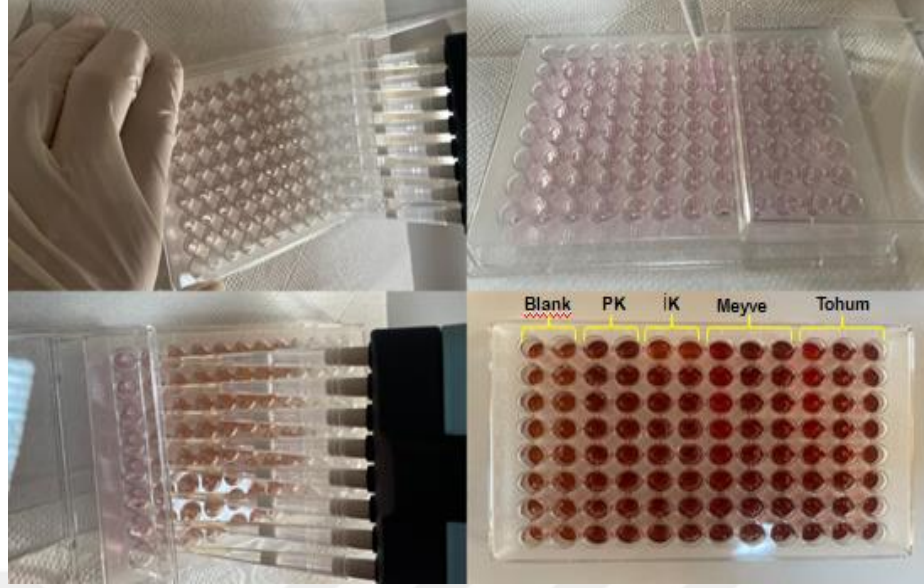
Çözdürülen *L. tropica* izolatının NNN besiyerine ekimi yapıldı ve 25 °C'de inkübe edildi. Promastigotların üreme durumunu gözlemek için gūnaşırı değeriendirildi. Besiyerinde promastigotlar üremeye başlayınca, %10 FBS içeren RPMI 1640 ilave edilen flasklara aktarıldı ve yeniden inkübasyona alındı. Flasklardaki üreme yoğunluğu düzenli aralıklarla incelendi. Thoma lamı ile sayılarak promastigot sayısı 10^7 promastigot/mL olduğunda anti-leishmanial etkisi değeriendirildi (Özbilgin ve ark. 2018).



Şekil 10. *Leishmania* promastigotları (A: nativ, B: Giemsa boyama yöntemi ile boyanmış preparatlar)

3.3. Samandağ Biberinin Tohum ve Meyve Kısımından Elde Edilen Ekstrelerinin Antileishmanial Etkisinin Araştırılması

- Düztabanlı 96 kuyucuklu hücre kültür plağındaki her bir kuyucuğa, çoklu pipet kullanılarak 100 µL stok RPMI 1640 besiyeri dağıtıldı.
- Samandağ biberinin tohum ve meyve kısmından elde edilen ekstratlar için ayrılan 3 kuyucuğa, 100 µg/mL olarak hazırlanan ekstrakt süspansiyonundan 100 µL eklendi ve bu süspansiyon, ekstrakt konsantrasyonları 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.563, 0.781 µg/mL olacak şekilde hazırlandı.
- Antileishmanial etkinliklerin değerlendirilmesi amacıyla kontrol ilacı olarak meglumin antimonat (Glucantime®, Fransa), ekstrakt dilüsyonları ile aynı konsantrasyonlarda olacak şekilde 3 kuyucuğa eklendi.
- Seyreltme işlemi, ilk kuyucuktan başlayarak her kuyucuğa 100 µL aktarımı ve son kuyucuktan 100 µL'nin çıkarılması ile gerçekleştirildi.
- Kontrol kuyucuğuna (blank) 100 µL stok RPMI 1640 besiyeri ilave edildi.
- Diğer kuyucuklara ise parazit süspansiyonundan 100 µL eklendi.
- XTT Hücre Proliferasyon Testi (Biological Industries, Kibbutz Beit-Haemek, İsrail) için ve hemositometre yöntemi için iki ayrı plak hazırlandı.
- Hemositometre yöntemi için hazırlanan plağın etrafı parafilm ile kaplandı ve plaklar 27 °C'de inkübasyona alındı.
- 27 °C'deki inkübasyonda 24 ve 48 saat sonra XTT kiti ve hemositometre yöntemi kullanılarak, ekstraktların antileishmanial etkinlikleri değerlendirildi (Özbilgin ve ark., 2018).



Şekil 11. Samandağ biberinin tohum ve meyve kısmından elde edilen ekstralarının antileishmanial etkinliğinin değerlendirilmesi

3.4. Samandağ Biberinin Tohum ve Meyve Kısımından Elde Edilen Ekstrelerinin Sitotoksik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Samandağ biberinin tohum ve meyvesinden elde edilen ekstralarının sitotoksik özelliklerinin değerlendirilmesi için örnekler alındı. Elde edilen ekstralar, 8 farklı bileşime (0.1 M, 0.1/ 2M, 0.1/ 4M, 0.1/ 8M, 0.1/ 16M, 0.1/ 32M, 0.1/ 64M, 0.1/ 128M) seyreltildikten sonra, WI-38 insan fibroblast hücre hattı kullanılarak sitotoksikite analizi yapılarak incelendi. Hücreler, 96 kuyucuklu plakalara ekildi ve yaklaşık 24 saat serum aç bırakıldı, ardından etken maddeli besiyerleri eklendi. Belirlenen süre sonunda MTT boyaları eklendi ve ölçümler alındı. Bu süreler ilacın yarılanma ömrü ve literatür verileri göz önüne alınarak belirlendi. Hücreler önce 96 kuyucuklu plaklara 100 µl'sinde 1500 hücre olacak şekilde ekildi. Konfluense ulaşan kuyucuklara etken madde verildi. 24, 48 saat sonra inkübe edildi ve maruziyet süresi dolan hücrelerin besiyeri aspire edildi. 1-2 kere HBSS ile yıkandı. 1 mg/ml olacak şekilde 200 µl MTT boyası eklendi. 1-4 saat arası beklendi ve aspire edildi. 200 ul DMSO eklendi ve ardından 490 nm'de ölçüm alındı.

3.5. Antileishmanial Etkinliğin Hemositometre Yöntemi ile Değerlendirilmesi

- Neubauer Thoma laminının her iki tarafında yer alan çıkıntılar hafifçe nemlendirildi ve lamel, bu çıkıntıların üzerine gelecek şekilde yerleştirildi. Her iki başparmakla hafif bir basınç uygulanarak, konsantrik Newton halkaları oluşacak şekilde lamel sabitlendi.
- Daha sonra, 27 °C'deki etüvde inkübe edilmiş plak çıkarıldı ve her bir örnekten birer damla alınarak ve aynı oranda tripan blue ile karıştırılarak, lam ve lamel arasındaki sayım alanlarına damlatıldı.
- Işık mikroskopunda *Leishmania* promastigotlarının sayımı için 40X büyütme ile karedeki hücreler değerlendirildi.
- Toplam promastigot sayısını belirlemek amacıyla, Thoma laminının dört köşesinde ve orta alanda yer alan karelerdeki promastigotlar sayıldı, ardından bu sayı 10.000 ile çarpıldı ve sayım yapılan kare sayısına bölünerek mL'deki toplam promastigot sayısı hesaplandı (Ozbilgin ve ark. 2018).

3.6. Antileishmanial Etkinliğinin XTT Hücre Proliferasyon Testi ile Değerlendirilmesi

Çalışmada Biological Industries kiti kullanılarak Antileishmanial etkinlik değerlendirildi.

XTT Hücre Proliferasyon Testi:

- Kit içerisinde yer alan aktivasyon solüsyonundan 0.1 mL ve XTT reaktif solüsyonundan 5 mL alındı ve ayrı bir tüpte karıştırılarak, XTT çözeltisi çalışma için hazırlandı.
- XTT çözeltisi hazırlandıktan sonra, düztabanlı 96 kuyucuklu hücre kültür plağı alınmış ve daha önce inkübasyona yerleştirilen plak etüvden çıkarılarak, her bir kuyucuktan 100 µL örnek alınarak yeni bir plağa çalışma düzenine uygun şekilde aktarıldı.
- Hazırlanan XTT çözeltisinden her bir kuyucuğa 50 µL eklendi, ardından plağın kapağı kapatılarak 27 °C'de 4 saat boyunca inkübatörde inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon süresinin tamamlanmasının ardından, plak spektrofotometre cihazı kullanılarak 450 nm dalga boyunda okundu ve elde edilen absorbans değerleri hesaplanarak ekstraktların antileishmanial aktiviteleri değerlendirildi.

Canlılık oranları aşağıdaki formüle göre yapıldı:

$$\text{Canlılık yüzdesi (\%)} = \frac{\text{Çalışma örneği absorbansı} - \text{Blank absorbansı}}{\text{Kontrol örneği absorbansı} - \text{Blank absorbansı}} \times 100$$



Şekil 12. Plakların Spektrofotometrede Okutulması

3.7. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) analizi

Bitki ekstraktlarının kimyasal bileşimini detaylı bir şekilde tanımlamak amacıyla GC-MS analizi yapıldı. GC-MS analizi hizmet alımı şeklinde firmadan yaptırıldı.

3.8. İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler farklı gruplar arasındaki farkları değerlendirmek amacıyla istatistiksel analizler kullanılarak belirlendi. Sonuçlar Sidak multiple comparison testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada Hatay'ın Samandağ ilçesinden alınan samandağ biberinin meyve ve tohum kısımlarından elde edilen ekstratlarının hemositometre ve XTT yöntemi ile antileishmanial aktiviteleri, sitotoksite analizi ve GC-MS analizi ile kimyasal bileşimi değerlendirildi.

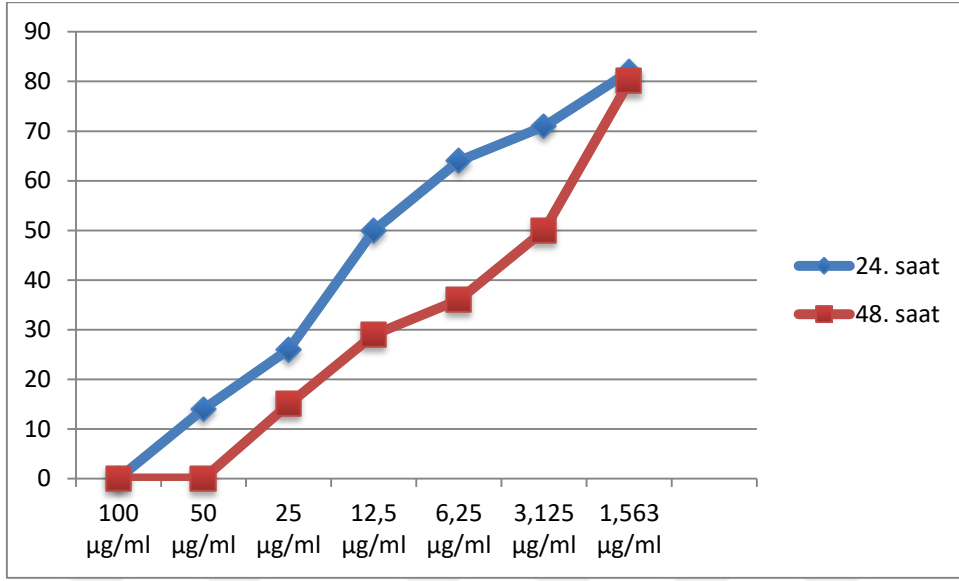
4.1. Samandağ Biberinin Antileishmanial Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen meyve ekstraktının 24. saatte 100µg/mL dozunda ve 48. saatte 100 µg/ml ve 50 µg/ml canlılık görülmezken; diğer dozlarda doza bağlı olarak parazit canlılık yüzdesinde artış saptandı. Tohum ekstraktının 24 saatinde 100 µg/ml ve 50 µg/ml dozlarda sırasıyla %8 ve %16 canlılık belirlenirken, 48. saatte bu dozlarda canlılığa rastlanılmadı. (Çizelge 3,4,5,6).

Çizelge 2. Meyve ekstraktının 24 ve 48. saatlerdeki canlılık yüzdesi

Konsantrasyon (µg/ml)	24. Saat	48. Saat
100	% 0	% 0
50	% 14	% 0
25	% 26	% 15
12,5	% 50	% 29
6,25	% 64	% 36
3,125	% 71	% 50
1,563	% 82	% 80

Çizelge 3. Meyve ekstraktının 24 ve 48. saatlerdeki antileishmanial etkinliği



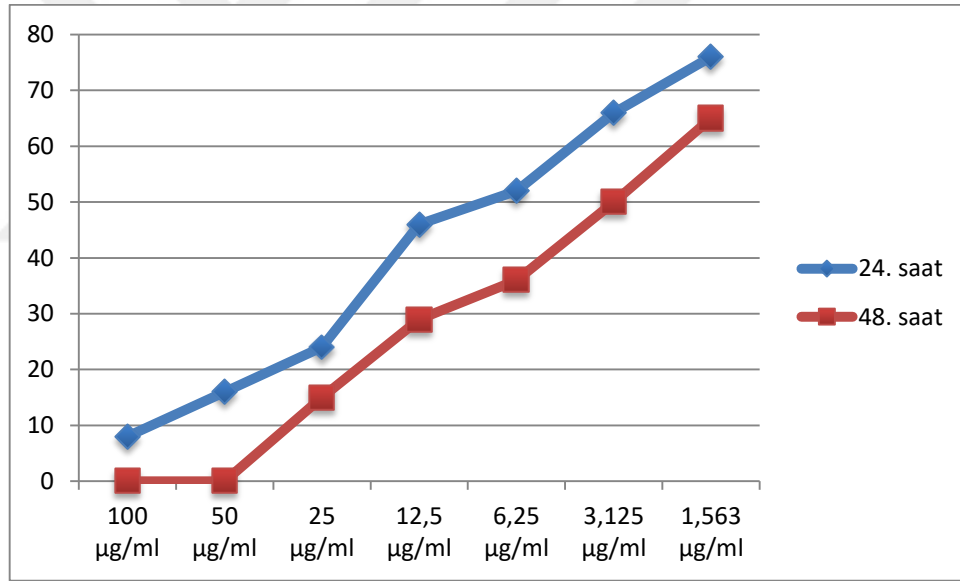
24 saat inkübasyon sonrası Samandağ biberinin meyve ekstraktının 100,000 µg/ ml konsantrasyonlarında orta yoğunlukta, hepsi hareketsiz parazitler gözlemlendi. 50,000 µg/ ml ve 25,000 µg/ ml konsantrasyonlarında orta yoğunlukta, az hareketli parazitler gözlemlendi. 12,500 µg/ ml, 6,250 µg/ ml konsantrasyonlarında orta yoğunlukta, hareketli parazitler gözlemlendi. 3,125 µg/ ml, 1,563 µg/ ml konsantrasyonlarında orta yoğunlukta çok hareketli parazitler gözlemlendi.

48 saat inkübasyon sonrası Samandağ biberinin meyve ekstraktının 100,000 µg/ ml ve 50,000 µg/ ml konsantrasyonlarda orta yoğunlukta, hepsi hareketsiz parazitler gözlemlendi. 25,000 µg/ ml, 12,500 µg/ ml ve 6,250 µg/ ml konsantrasyonlarda orta yoğunlukta, az hareketli parazitler gözlemlendi. 3,125 µg/ ml konsantrasyonlarda orta yoğunlukta, hareketli parazitler gözlemlendi. 1,563 µg/ ml konsantrasyonlarda orta yoğunlukta çok hareketli parazitler gözlemlendi.

Çizelge 4. Tohum ekstraktının 24 ve 48. saatlerdeki parazitin canlılık yüzdesi

Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	24. Saat (%)	48. Saat (%)
100	8	0
50	16	0
2	24	1
12,5	46	29
6,25	52	36
3.125	66	50
1,56	76	65

Çizelge 5. Tohum ekstraktının 24 ve 48. saatlerdeki antileishmanial etkinliği



24 saat inkübasyon sonrası Samandağ biberinin tohum ekstraktının 100,000 $\mu\text{g/ ml}$, 50,000 $\mu\text{g/ ml}$, 25,000 $\mu\text{g/ ml}$ konsantrasyonlarında orta yoğunlukta, az hareketli parazitler gözlemlendi. 12,500 $\mu\text{g/ ml}$ ve 6,250 $\mu\text{g/ ml}$ konsantrasyonlarında orta yoğunlukta, orta hareketli parazitler gözlemlendi. 3,125 $\mu\text{g/ ml}$ konsantrasyonlarında orta yoğunlukta, hareketli parazitler gözlemlendi. 1,563 $\mu\text{g/ ml}$ konsantrasyonlarında orta yoğunlukta çok hareketli parazitler gözlemlendi.

48 saat inkübasyon sonrası Samandağ biberinin tohum ekstraktının 100,000 µg/ ml, 50,000 µg/ ml konsantrasyonlarda orta yoğunlukta, hepsi hareketsiz parazitler gözlemlendi. 25,000 µg/ ml, 12,500 µg/ ml ve 6,250 µg/ ml konsantrasyonlarda orta yoğunlukta, az hareketli parazitler gözlemlendi. 3,125 µg/ ml ve 1,563 µg/ ml konsantrasyonlarda orta yoğunlukta çok hareketli parazitler gözlemlendi.

4.2. Samandağ Biberinin elde edilen ekstrenin sitotoksite analizinin değerlendirilmesi

Samandağ biberinin meyve ve tohum kısımlarından hazırlanan ekstraktlardan 0,1 M'dan başlanarak yapılan 8 seri sulandırmasında 24. ve 48. saatlerde sitotoksik aktivite saptanmamıştır.

4.3. GC-MS analizi

Samandağ biberinin (*Capsicum annuum L.*) tohum ve meyve etanol ekstraktları, GC-MS yöntemiyle analiz edildi. Meyve ekstraktı hem uçucu bileşikler hem de yağ asitleri açısından zengin bir kimyasal kompozisyona sahiptir. En yüksek oranda bulunan bileşen, %18,26 ile Hexadecanoic acid (palmitik asit) olup, biberdeki toplam bileşimin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Ayrıca, %17,00 oranında bulunan 3-Carene, biberin koku profiline katkıda bulunan ana uçucu bileşiklerden biridir. %16,25 oranında yer alan 2-Propenoic acid, 1,7,7-trimethylbicyclo (2.2.1) da önemli bir bileşen olarak öne çıkmaktadır. Orta düzeyde yoğunluğa sahip diğer bileşenler arasında %12,32 ile Isoborneol ve %6,24 ile Terpinene <gamma-> bulunmaktadır. Bu bileşenler, biberin aromatik özelliklerini güçlendiren uçucu bileşiklerdir. Daha düşük oranlarda yer alan Hydratropaldehyde <dimethyl-> acetal (%3,85), Tetracosane (%3,80) ve Camphene (%3,54) ise kompozisyonun kimyasal çeşitliliğini artıran diğer maddelerdir. Daha az yoğunlukta bulunan Valeraldehyde (%0,98) ve Octadecane (%2,86) gibi bileşikler, biberin genel kimyasal yapısına küçük katkılarda bulunurlar. Limonene (%2,58) gibi bileşikler ise uçucu özelliklere sahip olup biberin karakteristik kokusuna etkili olabilir (Çizelge 6).

Tohum ekstraktının analizi sonucunda, hem yağ asitleri hem de uçucu bileşiklerden oluşan zengin bir kimyasal yapı gözlemlenmiştir. En yüksek oranda bulunan bileşen,

toplamın yaklaşık %23,26'sını oluşturan Hexadecanoic acid olarak belirlenmiştir. Bu bileşiği, %19,31 oranıyla Palmitic acid ve %17,74 oranıyla Linolaic acid takip etmektedir. Bu yağ asitleri, çekirdeğin önemli bir enerji ve besin kaynağı olabileceğini göstermektedir. Orta düzeyde yoğunluğa sahip bileşenler arasında %14,88 ile 3-Carene, %3,24 ile Terpinene <gamma>, %2,65 ile Limonene öne çıkmaktadır. Bu bileşenler, çekirdeğin aroma ve koku özelliklerine katkıda bulunan monoterpen yapısındaki uçucu maddelerdir. Daha düşük konsantrasyonlarda bulunan Valeraldehyde (%1,37), Hexadecane (%1,55) ve Octadecane (%1,86) gibi bileşenler ise çekirdek bileşiminde az yer kaplamalarına rağmen kimyasal çeşitliliği artırmaktadır (Çizelge 7).

Verilere göre, meyve ve tohum örneklerinin biyokimyasal içerikleri arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Meyve, antioksidan maddeler ve fenolik bileşikler bakımından tohumdan çok daha yüksek değerlere sahiptir. Capsaicin ve dihydrocapsaicin seviyeleri her iki örnekte de benzer olsa da, meyve biraz daha yüksek değerlere sahiptir. Flavonoid içerikleri ise tohumda, meyveden belirgin şekilde daha yüksektir (Şekil 13).

Çizelge 6. Samandağ biberinin Meyvesinden elde edilen Ekstraktlarında Tanımlanan Uçucu Yağ Bileşenleri ve Relatif Yoğunlukları

MEYVE			
	ADI	RT	%
1	Valeraldehyde	2,65	0,98
2	Hydratropaldehyde <dimethyl-> acetal	3,14	3,85
3	3-Carene	5,22	17,00
4	Hexadecane	11,58	3,55
5	Octadecane	13,68	2,86
6	Camphene	13,92	3,54
7	Hexadecanoic acid	14,02	18,26
8	Limonene	15,93	2,58
9	Terpinene <gamma>	16,18	6,24
10	2-Propenoic acid, 1,7,7-trimethylbicyclo (2.2.1)	17,42	3,28
11	9,12-Octadecadienal	20,39	3,70
12	Tetracosane	22,18	3,80
13	Isoborneol	25,84	12,32
14	2-Propenoic acid, 1,7,7-trimethylbicyclo (2.2.1)	26,32	16,25

Çizelge 7. Samandağ biberinin Tohumundan elde edilen Ekstraktlarında Tanımlanan Uçucu Yağ Bileşenleri ve Relatif Yoğunlukları

	TOHUM		
	ADI	RT	%
1	Valeraldehyde	2,65	1,37
2	Butyraldehyde <2-methyl->	2,76	2,55
3	Acetamide, 2,2,2-trifluoro-N-methyl-	3,14	2,25
5	Capronaldehyde	5,19	0,56
6	3-Carene	5,22	14,88
7	Hexadecane	11,58	1,55
8	Octadecane	13,68	1,86
9	Hexadecanoic acid	14,02	23,26
10	Lavandulyl acetate	15,63	0,55
11	Limonene	15,93	2,65
12	Terpinene <gamma->	16,18	3,24
13	2-Propenoic acid, 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1	17,42	3,28
14	9,12-Octadecadienal	20,39	2,4
15	Tetracosane	22,18	2,2
18	Palmitic Acid	24,39	19,31
19	Linolaic Acid	25,05	17,74

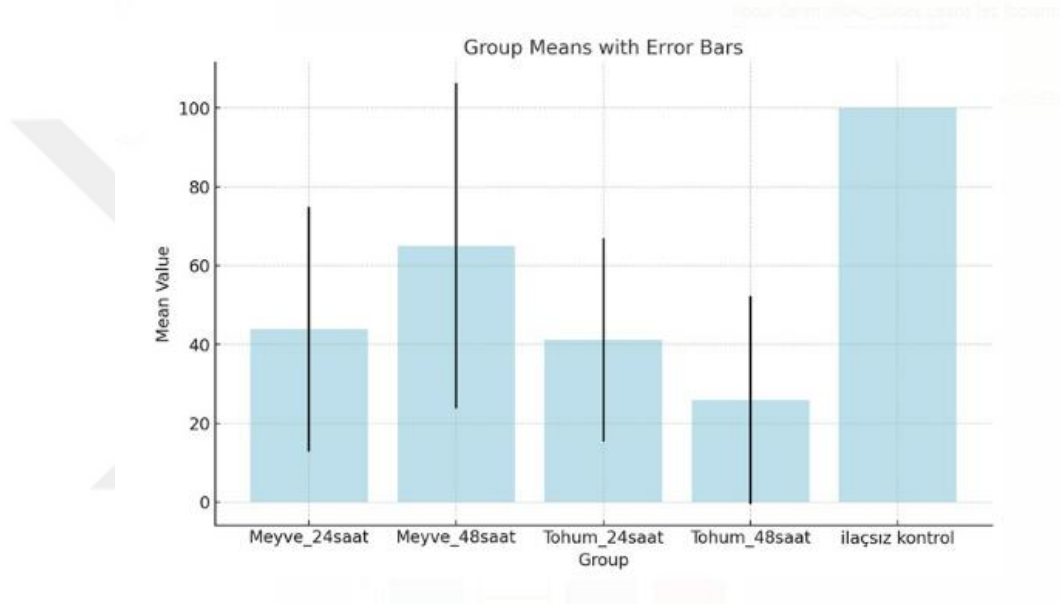
Şekil 13. Meyve ve Tohum GC-MS analizi sonuçları (Toplam Antioksidan Madde, Toplam Fenolik Bileşen, Capsaicin, Dihydrocapsaicin, Toplam Flavanodiler)

Örnek Adı	Toplam Antioksidan Madde
Meyve	28.337,37
Tohum	6.992,94
Örnek Adı	Toplam Fenolik Bileşen
Meyve	16.348,82
Tohum	3.322,66
Örnek Adı	Capsaicin (ppm)
Meyve	119,4
Tohum	119,1
Örnek Adı	Dihydrocapsaicin (ppm)
Meyve	39,15
Tohum	26,85
Örnek Adı	Toplam Flavanodiler
Meyve	142,33
Tohum	447,33

4.4. İstatiksel Analiz

Yapılan istatistiksel analizler, farklı gruplar arasındaki farkları değerlendirmek amacıyla Sidak multiple comparison testi kullanılarak incelenmiştir. Analiz sonucunda 24. saatteki meyve, 24 ve 48. saatteki tohum, ilaçsız kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur. İlaçsız kontrole göre en fazla anlamlı fark, 48. saatteki tohum arasında bulunmuştur ($p < 0.05$).

Çizelge 8. Meyve, tohum ve ilaçsız kontrol grubu istatistiksel analiz bulguları



5. TARTIŞMA

Tropikal ve subtropikal bölgelerde olduğu gibi ülkemizde de leishmaniasis önemini koruyan halk sağlığı sorunlarından biridir (Nardella ve ark. 2018). Ülkemiz coğrafik konumu, iklimsel özellikleri, sosyo-kültürel olumsuzlukları, altyapı yetersizliği ve göç gibi birçok faktörden dolayı paraziter hastalıkların görülmesi açısından uygundur. Çevresel ve iklimsel etmenler, leishmaniasis vektörü tatarcıkların yaşamlarını olumlu etkileyerek popülasyonlarının artmasına ve bununla birlikte daha fazla insanın bu hastalıkla enfekte olmasına neden olmaktadır. Seyahatlerin artması ve kolaylaşması da olgu sayısında artışa neden olmaktadır (Sharlow ve ark. 2009, Kumar ve ark. 2019).

Leishmaniasis, ülkemiz için önemli paraziter hastalıklardan birisidir. Tedavisinde ve kontrolünde çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır (Alkan 2003, Uzun ve Buzgan 2005). Son yıllarda yapılan araştırmalara göre tedavi için kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi ve bu dirence bağlı olarak kullanılan doz miktarının yükselmesi, uzun tedavi süresi, yüksek maliyet, ilaçların toksik yan etkileri ve hastalığa karşı henüz etkin bir aşının olmaması dünya genelinde leishmaniasise karşı duyulan endişeyi arttırmaktadır (Nardella ve ark. 2018, Bansal ve ark. 2019, Ghodsian ve ark. 2020, Ülger ve ark. 2021). Bu durum araştırmacıları potansiyel tedavi seçenekleri olarak bitki kaynaklı bileşikler gibi alternatif kaynakları keşfetmeye yöneltmiştir (Olmo ve ark. 2002, Saravanan ve ark. 2014).

Dünya çapında yaklaşık olarak 250.000 bitki türünün yalnızca az bir oranı tıbbi çalışmalarda kullanılmaktadır (Siqueira-Neto ve ark. 2010). Sentetik ilaçlarla karşılaştırıldığında, bitki kaynaklı ajanlar genellikle daha az maliyetli, daha düşük toksisite profilleri göstermektedir bu da onları yeni antileishmanial ajanlar için çekici bir araştırma alanı haline getirmektedir. (Olmo ve ark. 2002, Granato ve ark. 2018). Bitki özütlerinin leishmaniasis tedavisi amacıyla kullanımı ile ilgili yapılmış çeşitli araştırmalar mevcuttur ve bu araştırmalarda bitkilerin anti-leishmanial aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Rocha ve ark. 2005).

Aloe vera ve *Tamarix aphylla* bitkilerinin metanolik özütleri, *L. tropica* promastigotları üzerinde in vitro koşullarda incelenmiştir. Araştırmada, 25-100 µg/ml arasında değişen konsantrasyonlar kullanılarak özütlerin antipromastigot etkinliği değerlendirilmiştir. Özellikle *Tamarix aphylla*'nın, en düşük konsantrasyon dışında tüm

seviyelerde parazit hareketliliğini belirgin şekilde baskıladığı ve yüksek antipromastigot aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar, *Leishmania*'ya karşı bitkisel kaynaklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından umut verici bir potansiyel sunmaktadır (Iqbal ve ark. 2012). *Thymus capitellatus* Hoffmanns. ve *Link* bitkisinin hava kısımlarından elde edilen uçucu yağlar ve bu yağların ana bileşenleri olan 1,8-sineol ile borneol, *Leishmania infantum*, *L. tropica* ve *L. major* promastigotları üzerinde in vitro olarak test edilmiştir. Deneylerde kullanılan konsantrasyon aralığı 10-400 µg/ml arasında değişmiş ve IC50 değerleri 35-62 µg/ml olarak belirlenmiştir. Çalışma, bu bileşiklerin apoptozu indükleyerek leishmanisidal aktivite gösterdiğini ve bunu, belirgin bir sitotoksik etki yaratmadan başardığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, *Thymus capitellatus*'un biyolojik bileşiklerinin potansiyel terapötik olarak kullanımına işaret etmektedir (Machado ve ark. 2014). Zeytin ağacının (*Olea europaea*) beş farklı çeşidinden elde edilen etanol, metanol ve bu iki çözücünün karışımından oluşan özütler, *L. donovani*, *L. amazonensis*, *L. tropica* ve *L. major* promastigotları üzerinde in vitro koşullarda test edilmiştir. IC50 değerleri, *L. donovani* için 2,130-71,570 µg/ml, *L. tropica* ve *L. major* için sırasıyla 17,622-48,94 µg/ml ve 14,661-58,95 µg/ml, *L. amazonensis* için ise 2,94-16,95 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Özütlerin tamamı kayda değer leishmanisidal etkiler sergilerken, *Limouni* çeşidi, sahip olduğu yüksek fenolik içerik sayesinde en güçlü biyolojik aktiviteyi göstermiştir. Ayrıca test edilen türler arasında, en hassas türün *L. amazonensis* olduğu gözlemlenmiştir (Sifaoui ve diğerleri, 2014). Çalışma da XTT yöntemi kullanılarak samandağ biberi meyve ekstraktının farklı seyreltmelerinde, 24 saatte 100,000 µg/ml, 50,000 µg/ml konsantrasyonlarında parazitler hareketsizken, 25,000 µg/ml, 12,500 µg/ml, 6,250 µg/ml konsantrasyonlarında az hareketli, 3,125 µg/ml, 1,563 µg/ml konsantrasyonlarında çok hareketli parazitler gözlemlenmiştir. 48 saatlik inkübasyonun ardından benzer bir etki görülmüş; yüksek konsantrasyonlarda hareketsiz, orta konsantrasyonlarda az hareketli, düşük konsantrasyonlarda ise hareketli parazitler tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, yoğun konsantrasyonlarda anti-leishmanial etkisinin olduğunu belirlemiştir. Samandağ biberi tohumu ekstraktının farklı yoğunluklarında yapılan inkübasyon deneylerinde, 24 saat sonunda 100,000 µg/ml, 50,000 µg/ml ve 25,000 µg/ml konsantrasyonlarında parazitlerin orta yoğunlukta ve az hareketli olduğu gözlemlenmiştir. 12.500 µg/ml ve 6.250 µg/ml konsantrasyonlarında ise orta yoğunlukta, orta hareketli parazitler tespit edilmiştir. 3,125 µg/ml kalınlığında ise orta dağılımda hareketli parazitler,

1,563 µg/ml kalınlığında ise çok hareketli parazitler gözlemlenmiştir. 48 saatlik inkübasyon sonrasında ise 100.000 µg/ml ve 50.000 µg/ml'lik oluşumlarda parazitler orta yoğunlukta ve hareketsiz olarak, 25,000 µg/ml, 12,500 µg/ml ve 6,250 µg/ml konsantrasyonlarında az hareketli parazitler, 3,125 µg/ml ve 1,563 µg/ml konsantrasyonlarında ise çok hareketli parazitler gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, Samandağ biberi tohum ekstraktının parazitler üzerindeki yoğunluğuna bağlı olarak farklı hareketlilik etkilerinin olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Ülkemizde de farklı bitkiler kullanılarak yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. *L. tropica* promastigotları üzerine anti-leishmanial etkinliğinin araştırılması üzerine çeşitli bitki ekstrelerinin etkinlikleri araştırılmıştır. Özbilgin ve ark. 2020 yılında *O. europaea* bitkisinin meyve ve yapraklarının su, sulu etanol ve kloroform ekstreleri'nin *L. tropica*'ya karşı anti-leishmanial etkisi araştırmışlardır. Ekstrelerin sitotoksitesini WST-8 yöntemi kullanılarak değerlendirmişlerdir. Yapılan araştırmada yaprak-su ekstresi IC50 değerinin 6.77 mg/kg, yaprak-su-etanol ekstresi IC50 değerinin 2.45 mg/kg, yaprak- kloroform ekstresi IC50 değerinin 6.50 mg/ kg, meyve-su-etanol ekstresi IC50 değerinin 4.16 mg/kg saptanmış ve istatistiksel olarak anti-leishmanial etkisi değerlendirildiğinde anlamsız olduğunu belirlemişlerdir. Meyve-kloroform ekstresi IC50 değeri 0.23 mg/kg olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anti-leishmanial etkisinin anlamlı olduğunu saptamışlardır. Çalışmada *Olea europaea*'nın meyve kloroform ekstresinin anti-leishmanial etkinliğinin saptanmasının ümit verici bir sonuç olduğunu vurgulamışlardır (Özbilgin ve ark. 2020). Ülger ve ark. 2021 yılında *A. vera* (L.) Burm. f. ve *Hypericum perforatum* L. yapraklarından elde edilen bitki özütlerinin, in vitro olarak anti-leishmanial etkisini mikrodilüsyon yöntemi kullanarak ekstaktların 25 ila 0.01 mg/mL aralığında azalan konsantrasyonlarını +4 C°'de inkübe edilerek *L. tropica* promastigotları üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Hemositometre yöntemiyle *A. vera* (L.) Burm. f.'nin 25, 12.5 ve 6.25 mg/mL konsantrasyonlarında parazitlere karşı öldürücü aktivite gösterdiğini, parazitin canlılığını %95,3- %2,8 aralığında azalttığını ve 3,12- 0,01 mg/mL konsantrasyon aralıklarında orta ve yüksek düzeyde anti-leishmanial aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir. *H. perforatum* L.'un ise 25 ila 1.56 mg/mL konsantrasyonlarda etkili olduğu, parazit canlılığını %98,6 - %3,9 aralığında azalttığı, 0,78 - 0,01 mg/mL konsantrasyon aralıklarında orta ve yüksek düzeyde anti-leishmanial aktivite gösterdiğini saptamışlardır. *A. vera* (L.) Burm. f'nin ve *H. perforatum* L.'nin ekstraktlarıyla, *L. tropica* promastigotları

üzerinde %100 büyüme inhibisyonu görüldüğünü; *A. vera* (L.) Burm. f'nin IC50'si 1.91 mg/mL ve *H. perforatum* L.'nin IC50'si 0.23 mg/mL olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmada iki farklı bitki yaprak özütlerinin antiparaziter etkinliği olduğu ve bitkisel anti-leishmanial ajanların belirlenebilmesi için yapılan in vivo araştırmalara katkı sağladığı ve bu çalışmaların desteklenmesi gerekliliğini bildirmişlerdir (Ülger ve ark. 2021). Yıldırım ve ark *Cynara scolymus*'ın reseptakulum, brakte yaprağı ve gövde yaprağı kısımlarından elde edilen bitki ekstratlarının *L. tropica* üzerinde Hemositometri ve CellTiter-glo yöntemleri ile anti-leishmanial etkinliklerini ve MTT yöntemi ile sitotoksik aktiviteleri incelemişlerdir. Gövde yaprağından su, sulu etanol ve etanol ekstratları, brakte yaprağından su, sulu etanol ve etanol ekstratları, reseptakulumdan su, sulu etanol ve etanol ekstratlarının IC50 değerlerini sıralı olarak 0.24 mg/mL, 0.21 mg/mL ve 0.08 mg/mL, 3.45 mg/mL, 1.46 mg/mL ve 0.58 mg/mL, 2.45 mg/mL, 1.52 mg/mL, 1.66 mg/mL olarak saptamışlardır. İlaçsız kontrol grupları ile kıyaslandığında, gövde yaprağı sulu etanol ekstratlarının (SI: 7.98) en yüksek oranda seçicilik indeksi (SI) değerine sahip olduğu, gövde yaprağı etanol ekstratlarının (SI: 4.96) ve gövde yaprağı su ekstratlarının (SI: 2.71) anti-leishmanial aktivitelerinin olduğu belirlemişlerdir (Yıldırım ve ark. 2021). Özpınar ve ark. 2024 yılında *Hypericum thymbrifolium*, *Eryngium creticum* ve *Hypericum scabrum* bitkilerinin ekstraktlarını, *L. infantum/donovani*, *L. tropica* ve *L. major* üzerine etkilerini XTT yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Bu araştırmanın sonucunda 7 suşun 4'ünde 50 µg/mL ve altında Glucantime® karşı dirençli olduğu ve 100 µg/mL ve üzerindeki bitki ekstraktlarıyla, tedavi edilen *Leishmania* suşlarının cansız olduğunu saptamışlardır. Kullanılan bitki özlerinin, WI-38 insan fibroblast hücre hattı üzerinde, sitotoksik bir etkisinin olmadığı değerlendirilmiştir. GC-MS analizi ile Germacrene-D, trans-Geranylgeraniol, Pyridine, Maleimides ve Thiophene gibi anti-parazitik etkiler ve biyolojik aktiviteler gösteren farklı aktif maddeler tanımlamışlardır (Özpınar ve ark. 2024). Çalışmada, meyve ekstraktının 24. dakikada 100 µg/ml dozunda, 48. dakikada ise 100 µg/ml ve 50 µg/ml dozlarında canlılık gözlemlenmemiştir. Diğer dozlarda ise parazitin canlılık oranı dozla paralel olarak artış göstermiştir. Tohum ekstraktı 24. saatte 100 µg/ml ve 50 µg/ml dozlarında sırasıyla %8 ve %16 canlılık göstermiş, ancak 48. saatte bu dozlarda canlılık saptanmamıştır. Ayrıca 24 ve 48 saatlerde meyve ve tohum ekstraktının seyreltmelerinde sitotoksik aktivite belirlenmemiştir.

Capcicum cinsi acı ve tatlı biber türlerini içeren rengi boyutu ve şekli birbirleri arasında farklılık gösteren, besin değeri yüksek dünya genelinde önemli bir yeri olan sebze türüdür geniş bir biber çeşitliliğini barındırmakta olup yaklaşık 31 türe sahiptir (Kouassi ve ark. 2012; Batiha ve ark. 2020). Bu cinsin acı biberlerinden elde edilen kapsaisinoidler ilaç, kozmetik ve gıda alanlarında kullanılmaktadır (Dias ve ark. 2013). Yapılan çalışmalar, kapsaisinoidlerin içeriğinde bulunan özellikle kapsaisin bileşiğinin, potansiyel antikanser, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteleri olduğunu ve çeşitli biyolojik etkiler taşıdığını ortaya koymuştur (Mgbeahuruike ve ark. 2017, Nadi ve ark. 2020, Thào ve ark. 2021). Antibakteriyel ve antifungal etkisi bulunan tiyonin de *C. annuum* meyvelerinde tanımlanmıştır (Taveira ve ark. 2014). *C. annuum*'un içeriğinde flavonoidler bulunmaktadır. Flavonoid içerikli çeşitli bitki türlerinin anti-leishmanial ve antiparaziter aktivitelere sahiptir. (H. A. Peniche-Pavía, ve ark 2016; H. S. D. Chouna ve ark 2021). *C. annuum*, hem tıbbi hem de mutfak alanlarında çeşitli kullanım olanaklarına sahiptir (Maji ve ark. 2016). Geleneksel tıpta, boğaz ağrısı, romatizma, yara iyileşmesi, öksürük, diş ağrısı ve paraziter enfeksiyonların tedavisinde, antiseptik, tahriş giderici, iştah açıcı, antioksidan ve bağışıklık düzenleyici özellikleriyle öne çıkmıştır (Barceloux ve ark. 2009, Kim ve ark. 2014, Maji ve ark. 2016, Sanati ve ark. 2018).

Capsicum cinsine ait biber bitkileri, keskin kapsaisinoidler ve çeşitli flavonoidler de dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif bileşikleriyle bilinir. Bu bileşikler, özellikle potansiyel terapötik uygulamaları için kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur. Biberlerin karakteristik ısısından veya keskinliğinden sorumlu olan alkaloid kapsaisin, potansiyel anti-leishmanial özelliklerini araştıran çeşitli çalışmaların odak noktası olmuştur. Kapsaisinin, parazitin zar bütünlüğünü bozma ve oksidatif stresi indükleme yeteneği yoluyla çeşitli *Leishmania* türlerine karşı inhibe edici etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Lucca ve ark. 2002, Vinayaka ve ark. 2010). Kapsaisine ek olarak, dihidrokapsaisin gibi diğer kapsaisinoid bileşikleri de anti-leishmanial aktiviteleri için araştırılmıştır. Kapsaisine yapısal olarak benzeyen dihidrokapsaisin, bazı çalışmalarda benzer veya hatta daha üstün anti-leishmanial etki göstermiştir (Vinayaka ve ark. 2010). Biberlerde bulunan flavonoid bileşikleri de potansiyel anti-leishmanial etkileri nedeniyle dikkat çekmiştir. Flavonoidler, antioksidan, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal özellikleriyle bilinen çeşitli bir bitki kaynaklı polifenolik bileşik grubudur. Biberlerde bulunan biyoaktif bileşikler, anti-leishmanial özelliklerine ek olarak, çok çeşitli başka faydalı etkiler de göstermiştir.

Biberlerdeki flavonoidler nöroprotektif özellikler ile de ilişkilendirilmiştir (Mgbeahuruike ve diğerleri, 2017, Thảo ve diğerleri, 2021).

Ayrıca, *C. annuum*'un antibakteriyel ve kanser karşıtı etkiler gösterebileceği de rapor edilmiştir (Sanati ve ark. 2018). Bir laboratuvar çalışmasında, *C. annuum* yaprak özütlerinin *Schistosoma mansoni* cercaria'larını 15 dakika içinde öldürdüğü gözlemlenmiş ve bu etkilerin suda çözünen doymamış moleküllerden kaynaklandığı belirlenmiştir (Frischkorn ve ark 1978). Yakhchali ve ark 2013 yılında, laboratuvar koşulları altında KL üzerine *Capsicum spp.* tohumları, *Ricinus communis* yağı, *Nerium oleander* yaprağı, ve badem bileşiğinin etkilerini fareler üzerinde kutanöz lezyonlardaki etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda bitkisel bileşiğin promastigotların büyümesini engellediği; kutanöz lezyonun ilerlemesi ve parazitin yayılması üzerinde önleyici etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu bitkisel bileşiğin diğer farmakolojik yönleri ile ilgili daha fazla çalışma gerektiğini vurgulamışlardır (Yakhchali ve ark 2013). Çalışmada Samandağ biberinin (*Capsicum annuum L.*) tohum ve meyve etanol ekstraktları, GC-MS analiziyle ayrıntılı olarak detaylandırıldı. Meyve ekstraktı, içerik yapıları ve yağ asitleri açısından zengin bir bileşim barındırmaktadır. Meyve ekstraktında en yüksek oranda bulunan organik %18,26 ile palmitik asit (Heksadekanoik asit) olup, bu organik biberin toplam bileşiminde büyük bir yer tutmaktadır. Bunun dışında 3-Carene (%17,00), 2-Propenoic acid (%16,25) ve Isoborneol (%12,32) gibi bileşenler önemli yer tutmaktadır. Ayrıca %6,24 oranında Terpinen, %3,85 oranında Hydratropaldehide ve daha düşük oranlarda Camphene ve Tetracosane gibi bileşenler barındırmaktadır. Tohum ekstraktı analizinde ise, en yüksek oranlı Hexadecanoic acid (%23,26) görülmektedir. Tohumda ayrıca %19,31 oranında palmitik asit ve %17,74 oranında linoleik asit gibi yağ asitleri de mevcuttur, bu da tohumun enerji ve besin kaynağı olabileceğini göstermektedir. Orta düzeyde yoğunluğa sahip olan ürünler arasında %14,88 oranında 3-Carene, %3,24 oranında Terpinene ve %2,65 oranında Limonene bulunmaktadır. Daha düşük oranda bulunan Valeraldehit (%1,37), Heksadekan (%1,55) ve Oktadekan (%1,86) gibi moleküller ise çekirdek bileşimindeki artış desenleridir. Bu bulgular, Samandağ ekstra biberinin hem meyve hem de tohumlarının, kimyasal bileşim açısından oldukça zengin ve işlevsel yapıya sahip olduğu yönündeydi.

Çalışmamızda Hatay ilinden izole edilmiş KL etkeni *L. tropica* üzerine *C. annuum*'un anti-leishmanial aktivitesi araştırılmış ve meyve ekstraktının 24. saatinde

100µg/mL dozunda, 48. saatte 100 µg/ml ve 50 µg/ml dozlarında canlılık görülmemiştir. Tohum ekstraktının 48. saatte 100 µg/ml ve 50 µg/ml dozlarında canlılık saptanmamıştır. Samandağ biberinin meyve ve tohum kısımlarından hazırlanan ekstraktlardan 0,1 M dan başlanarak yapılan 8 seri sulandırmasında 24. ve 48. saatlerde sitotoksik aktivite saptanmamıştır. Samandağ biberinin tohum ve meyve etanol ekstraktları GC-MS yöntemiyle analiz edilmiş ve Meyve ekstraktında %18,26 ile Hexadecanoic acid, %17,00 oranında bulunan 3-Carene, %16,25 oranında yer alan 2-Propenoic acid, 1,7,7-trimethylbicyclo (2.2.1) gibi çeşitli bileşenler bulunmuştur. Tohum ekstraktında, %23,26'sını oluşturan Hexadecanoic acid, %19,31 oranıyla Palmitic acid ve %17,74 oranıyla Linolaic acid gibi bileşenler bulunmaktadır. Elde edilen verilere göre Samandağ biberinin meyve ve tohum ekstraktlarının anti-leishmanial aktivitesinin bulunduğu ve ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ

1. Samandağ biberi özütü, *Leishmania* parazitlerine karşı umut vaat eden bir antiparazitik potansiyele sahiptir. Özütlerin sitotoksik etkisinin olmaması ilerleyen çalışmalarda farmakolojik olarak geliştirilmesi için güçlü bir temel sunmaktadır. Gelecekteki araştırmalarda, özütlerin biyokimyasal bileşenlerinin ayrıştırılması ve mekanizmalarının detaylı şekilde incelenmesi önerilmektedir.
2. Samandağ biberi özütünde bulunan aktif bileşenlerin (kapsaisin, flavonoidler, fenolik asitler vb.) izolasyonu ve kimyasal yapılarının detaylı analizi yapılmalıdır. Özellikle hangi moleküllerin antiparazitik etkiden sorumlu olduğunu anlamak için hedefe yönelik biyokimyasal ve biyofiziksel çalışmalar gerçekleştirilmelidir.
3. Samandağ biberi özütünün mevcut anti-leishmanial ilaçlarla kombinasyon etkileri incelenmelidir. Bu, sinerjik etkilerin ortaya çıkarılması ve doz azaltımına olanak sağlayabilir.
4. Çalışmanın diğer *Leishmania* türlerini kapsayacak şekilde genişletilmesi, özütün genel antiparazitik potansiyelini değerlendirmek için gereklidir. Samandağ biberi, Leishmaniasis tedavisinde doğal ve etkili bir alternatif olarak değerlendirilebilir.
5. Çalışmalar ve bu çalışmadan elde edilen veriler, bu özütün görülen etkinliği ile dikkat çekmektedir. Ancak özütün biyokimyasal ve farmakolojik özelliklerini tam olarak anlamak, etkinliğini artırmak ve klinik kullanıma sunmak için ileri düzeyde multidisipliner araştırmalar gereklidir.
6. Sonuç olarak, mevcut çalışma Samandağ biberinden elde edilen bitki özlerinin umut verici anti-leishmanial ajan kaynakları olarak potansiyelini vurgulayarak, leishmaniasis için etkili ve güvenli tedaviler arayışında bitki kaynaklı bileşiklerin sürekli araştırılmasının değerini vurgulamaktadır.
7. Biber türevi bileşiklerin anti-leishmanial potansiyeli, bu ihmal edilmiş tropikal hastalık için alternatif tedavi seçenekleri sunabileceğinden özellikle ilgi çekicidir. Bu doğal bileşiklerin terapötik faydalarından tam olarak yararlanmak ve potansiyel olarak yeni anti-leishmanial tedaviler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Abazaj E, Deliu E, Kondakçiu M, Sulçebe G, Petri O.** Prevalence of visceral leishmaniasis in hospitalized patients as an increasing public health problem. *Journal of Microbiology & Experimentation* 2016; 3(3): 00092.
2. **Alam M, Rizvi T, Qureshi H, et al.** Clinical and molecular characteristics of *Leishmania* spp. infections in Pakistan. *Journal of Infection in Developing Countries* 2021; 15(1): 12-20.
3. **Alemayehu B, Alemayehu M.** Leishmaniasis: a review on parasite, vector and reservoir host. *Health Science Journal* 2017; 11(4): 1.
4. **Alkan MA.** Paraziter enfeksiyonlar: Gündemdeki patojenler. Ulusoy S (ed.) ‘Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar’ den, Ankara, Bilimsel Tıp, 2003: 45.
5. **Alvar J, Vélez ID, Bern C, et al.** Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLOS ONE* 2012.
6. **Aronson N.** Cutaneous leishmaniasis: Clinical manifestations and diagnosis. *Revista Up To Date USA*, 2017.
7. **Arora H, Sharma A, Sharma S, Haron FF, Gafur A, Sayyed RZ, & Datta R.** Pythium Damping-Off and Root Rot of *Capsicum annuum* L.: Impacts, Diagnosis, and Management. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 9(4), 823-823. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040823>, 2021.
8. **Ashford RW.** The epidemiology of leishmaniasis in the world. *Acta Tropica* 2000.
9. **Bakirci S, Bilgiç HB, Köse O, Aksulu A, Hacilarlioglu S, Karagenç T, et al.** Gerbils, as experimental animals (*Meriones unguiculatus*): is a good role model for *Leishmania major*?. *Türkiye Parazitolojii Dergisi* 2015; 39(3): 212.
10. **Bansal R, Sen SS, Muthuswami R, Madhubala R.** A plant like cytochrome P450 subfamily CYP710C1 gene in *Leishmania donovani* encodes sterol C-22 desaturase and its over-expression leads to resistance to amphotericin b. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(4): e0007260. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007260>
11. **Bates PA, Rogers ME.** New insights into the developmental biology and transmission mechanisms of *Leishmania*. *Current Molecular Medicine* 2004; 4: 601-609.
12. **Batiha GE, Alqahtani A, Ojo OA, Shaheen HM, Wasef L, Elzeiny M, Ismail M, Shalaby M, Murata T, Zaragoza-Bastida A, et al.** Biological properties, bioactive constituents, and pharmacokinetics of some *Capsicum* spp. and capsaicinoids. *IJMS* 2020; 21(15): 5179.
13. **Berman JD, et al.** Miltefosin for the treatment of leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases* 2011.
14. **Besteiro S, Williams RAM, Coombs GH, Mottram JC.** Protein turnover and differentiation in *Leishmania*. *International Journal for Parasitology* 2007; 37(10): 1063–1075.
15. **Boulard A.** Preventive measures for cutaneous leishmaniasis: A global review. *Parasitology Today* 1997.
16. **Brito LM, Alves MMDM, Souza AC, Carvalho TPD, Campos JHF, Monção NBN, Citó AMDGL, Arcanjo DDR, Carvalho FADA.** Mimoso caesalpinifolia kök kabuklarının ve ana bileşeni betulinik asidin *Leishmania amazonensis*'e karşı seçici in vitro anti-leishmanial aktivitesi. *Elsevier BV* 2021; 140: 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.03.028>
17. **Burza S, Croft SL, Olliaro PL.** Leishmaniasis. *The Lancet* 2018; 392(10151): 951–970. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31295-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31295-X)
18. **Cañavate C, Montalvo A, Martínez M, et al.** *Leishmania* infection in the Mediterranean basin: A review of transmission and epidemiology. *Veterinary Parasitology* 2012; 186: 131–137.
19. **Cantacessi C, Beverley SM, Maillard C, et al.** *Leishmania* genomics and proteomics: current advances and future prospects. *Trends in Parasitology* 2005; 21(6): 305-311.
20. **Cecílio, P., Cordeiro-da-Silva, A., & Oliveira, F. (2022).** Sand flies: Basic information on the vectors of leishmaniasis and their interactions with *Leishmania* parasites. *Communications biology*, 5(1), 305.
21. **Cevik D, Elmas M.** Leishmaniasis in Turkey: A review. *Journal of Turkish Society of Parasitology* 2016; 40(4): 366-373.
22. **Cissé P, Lemoine O, Etard JF.** Leishmaniasis in West Africa: Epidemiology, diagnosis and therapeutic management. *Medical Research Archives* 2020; 8(4): 1-16.
23. **Clark J, Fadlallah M, Chavarria A, et al.** Biology and pathogenesis of *Leishmania* species. *Microbiology and Immunology* 2017; 61(9): 273-285.

24. **Cohen S, Leland A, Duval R, et al.** Evaluation of a new topical treatment for cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* in Syria. *Journal of Clinical Investigation* 2015; 125(6): 1940–1948.
25. **Coombs GH, Macleod A, Nicklin MJH.** Trypanosomatid drug targets and the development of new therapies. *Trends in Parasitology* 2003; 19(1): 45–49.
26. **Çiçek, H., Yılmaz, N., Çelik, A., Ceylan, N. Ö., & Meram, İ. (2005).** Kapsaisin (kırmızı biber) insan sağlığı üzerine etkileri. *Anadolu Tıp Dergisi*, 31.
27. **D’oliveira R, Baus F, Gurgel J, et al.** Risk of transmission of visceral leishmaniasis in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2019; 61(4): 202–209. <https://doi.org/10.1590/s1678-99462019610409>
28. **Dantas-Torres F, Lima-Junior R, Oliveira F, et al.** Leishmaniasis and its vector in Brazil: A review of the species involved, epidemiology, and control strategies. *Parasitology Research* 2012; 110(2): 741–746.
29. **David C, Melby P.** Leishmaniasis: Clinical aspects of visceral, cutaneous, and mucocutaneous leishmaniasis. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39(10): 3004–3013.
30. **Dookeran R, Moore S, Oliveira J, et al.** Genetic diversity of *Leishmania* species in the Americas. *Infectious Disease Reports* 2014; 6(3): 30–34.
31. **Dooley D, Gustafson G, Kelly B, et al.** Leishmania cutaneous and visceral leishmaniasis in southern Texas. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(2): 125–133.
32. **Dubey JP, et al.** Recent advances in Leishmaniasis treatment and diagnostics. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2020; 5(4): 127.
33. **Dye C, Windy M.** New insights into the epidemiology of leishmaniasis: Understanding host-vector-parasite relationships. *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13(2): 175–183.
34. **El-Sayed NM, Myler PJ, Bartholomeu DC, et al.** The genome sequence of *Leishmania major*, the causative agent of leishmaniasis. *Science* 2005; 309(5733): 436–442. <https://doi.org/10.1126/science.1112680>
35. **Faria JC, Sequeira T, Sousa AL, et al.** Epidemiology of Leishmaniasis in the Mediterranean: A systematic review. *Parasitology Research* 2014; 113(5): 1779–1785.
36. **Fernández-Moreno T, Rivas J, López-Vélez R.** Antileishmanial drug resistance: An overview and the search for novel treatments. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11: 1546.
37. **Ferreira JM, Lira R, Andrade AS, et al.** Treatment of cutaneous leishmaniasis: A review of current therapeutic options. *The Journal of Dermatology* 2017; 44(1): 5–12.
38. **Galgamuwa L, Dissanayake DM, Wijesundara R, et al.** Molecular epidemiology of *Leishmania* species in Sri Lanka: A review of transmission and risk factors. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2020; 5(4): 151.
39. **Ghosh A, Dube A, Saha B.** *Leishmania donovani* and cutaneous leishmaniasis: Immunology and diagnosis. *Immunological Reviews* 2011; 240(1): 40–57.
40. **Gomes M, D’Oliveira A, Silva J.** Leishmaniasis in the endemic areas of Brazil: Emerging threats and changing paradigms. *Trends in Parasitology* 2021; 37(9): 850–860.
41. **Granato, J. da T., Santos, J. A. dos, Calixto, S. L., Silva, N. P. da, Martins, J. S., Silva, A. D. da, & Coimbra, E. S. (2018).** Novel steroid derivatives: synthesis, anti-leishmanial activity, mechanism of action, and in silico physicochemical and pharmacokinetics studies. In J. da T. Granato, J. A. dos Santos, S. L. Calixto, N. P. da Silva, J. S. Martins, A. D. da Silva, & E. S. Coimbra, *Biomedicine & Pharmacotherapy* (Vol. 106, p. 1082). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.056>
42. **Grimaldi G, Tesh RB.** Leishmaniasis in the New World: Current concepts and prospects for the future. *Clinical Microbiology Reviews* 1993; 6(1): 114–126.
43. **Guedes D, Ribeiro A, Silva M, et al.** Advances in the diagnosis and treatment of leishmaniasis in resource-poor settings. *Journal of Tropical Medicine* 2018; 2018: 1–14.
44. **Habib M, Hussein M, Abd El-Tawab H.** Overview of the current status of visceral leishmaniasis in Egypt: Epidemiology and control strategies. *Parasite Epidemiology and Control* 2015; 8: 1–12.
45. **Hasker E, Verelst L, Khamesipour A, et al.** Cutaneous leishmaniasis: Treatment and control challenges. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2015; 28(5): 456–464.
46. **Heise M, Stedman T, Ramsay D, et al.** Anti-leishmanial drug development and the search for novel therapies. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2017; 30(4): 302–308.
47. **Hossain M, Ahmed S, Rahman M, et al.** Cutaneous leishmaniasis in Bangladesh: Epidemiological review and challenges in diagnosis and management. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2020; 5(4): 129.
48. **Hotez PJ, Dumonteil E, Hagan J, et al.** Neglected tropical diseases in the Americas: An overview. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2020; 14(5): e0008282.

49. **Hsu E, Ozdemir E, Bouklouze A.** The impact of climate change on the epidemiology of leishmaniasis in endemic regions. *Environmental Health Perspectives* 2020; 128(5): 057007.
50. **Im MJ, Choi Y, Lee S, et al.** *Leishmania* species and transmission ecology: A molecular epidemiological approach in South Korea. *Infectious Diseases of Poverty* 2019; 8(1): 1-7.
51. **Iqbal H.** Aloe vera ve Tamarix aphylla'nın kutanöz leishmaniasis'e karşı karşılaştırmalı etkinliği. *Uluslararası Temel Tıp Bilimleri ve Eczacılık Dergisi (IJBMS)* , 2012; 2(2).
52. **Joshi S, Kumar V, Lal S, et al.** Status of cutaneous leishmaniasis in India: Molecular epidemiology and immunological insights. *Acta Tropica* 2021; 211: 105606.
53. **Kaplan G, Pelfrey J, Baum J.** Leishmaniasis and its immunopathogenesis: New insights and therapeutic directions. *Microorganisms* 2018; 6(3): 89.
54. **Kato H, Tsuboi T, Okubo H, et al.** The global epidemiology and control of leishmaniasis in the context of socio-economic development. *Tropical Medicine and Health* 2017; 45(3): 79-88.
55. **Kaul R, Kumar A, Singh R, et al.** Evolution of *Leishmania* species in India and its correlation with climate variability: A systemic review. *Parasites and Vectors* 2020; 13(1): 460.
56. **Kaur S, Ghosh P, Kumar V, et al.** Advances in the diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis: A review of current methods and future directions. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2020; 5(3): 110.
57. **Khan A, Nawaz M, Sultan S, et al.** Epidemiology and clinical features of leishmaniasis in northern Pakistan: A comprehensive study. *Parasites & Vectors* 2020; 13(1): 171.
58. **Killick-Kendrick R.** Leishmaniasis: Current status and challenges. *Parasitology Today* 2000; 16(4): 117-122.
59. **Kline KE, Gable JM, Gonzalez B, et al.** Immunotherapy for leishmaniasis: A review of the latest developments. *Frontiers in Immunology* 2021; 12: 636289.
60. **Korkmaz F, Alkan M, Arslan M, et al.** Leishmaniasis in Turkey: Epidemiological features, molecular characterization, and public health concerns. *Parasites & Vectors* 2020; 13(1): 169.
61. **Kumar V, Bhandari V, Rath B, et al.** Understanding the genetic diversity of *Leishmania* species and its implications for leishmaniasis treatment. *Journal of Tropical Medicine* 2022; 2022: 1343052.
62. **Kumar, G. A., Karmakar, J., Mandal, C., & Chattopadhyay, A. (2019).** *Leishmania donovani* Internalizes into Host Cells via Caveolin-mediated Endocytosis. In G. A. Kumar, J. Karmakar, C. Mandal, & A. Chattopadhyay, Scientific Reports (Vol. 9, Issue 1). Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49007-1>
63. **Lachaud L, Moreno J, Pratlong F, et al.** Epidemiology and diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Europe: A review of the current situation. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2020; 5(2): 68.
64. **Lestari F, Usman T, Kurniawan R, et al.** Epidemiology of *Leishmania* infection in Indonesia: A molecular and ecological perspective. *Infectious Disease Reports* 2020; 12(3): 792.
65. **Lima J, Costa D, Souza D, et al.** A global perspective on the control of *Leishmania* infections. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2018; 12(11): e0007027.
66. **Lopes U, O'Loughlin M, Moser D, et al.** *Leishmania* genomics and evolutionary insights: Implications for treatment strategies. *BMC Genomics* 2020; 21(1): 767.
67. **Lopez-Velez R, Chicharro C, Garcia E, et al.** Leishmaniasis in travelers: Epidemiological and diagnostic challenges. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2019; 29: 13-21.
68. **Lucca, A. J. D., Bland, J. M., Vigo, C. B., Cushion, M. T., Selitrennikoff, C. P., Peter, J., & Walsh, T. J. (2002).** CAY-1, a fungicidal saponin from *Capsicum* sp. fruit. In A. J. D. Lucca, J. M. Bland, C. B. Vigo, M. T. Cushion, C. P. Selitrennikoff, J. Peter, & T. J. Walsh, *Medical Mycology* (Vol. 40, Issue 2, p. 131). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1080/mmy.40.2.131.137>
69. **Ma Y, Wen G, Zhang Y, et al.** Molecular diagnostics and epidemiology of cutaneous leishmaniasis in China. *Parasites & Vectors* 2019; 12(1): 102.
70. **Machado M, Dinis AM, Santos-Rosa M, Alves V, Salgueiro L, Cavaleiro C, Sousa MC.** Thymus capitellatus uçucu ekstraktının, 1,8-sineol ve borneolün *Leishmania* türlerine karşı aktivitesi. *Veteriner Parazitoloji* , 20
71. **Mahdy M, Al-Qurashi S, Al-Khalifa M.** Molecular characterization and epidemiology of *Leishmania* in Saudi Arabia. *Journal of Parasitology Research* 2020; 2020: 9467078.
72. **Mahmoudvand H, Ayatollahi Mousavi SA, Sepahvand A, Sharififar F, Ezatpour B, Gorohi F, Saedi Dezaki E, Jahanbakhsh S.** Antifungal, Antileishmanial, And Cytotoxicity Activities Of Various Extracts Of *Berberis Vulgaris* (Berberidaceae) And Its Active Principle Berberine . *ISRN Pharmacol.* 2014;2014:1–6.
73. **Malnutrition and immune dysfunction in leishmaniasis: A review of the global impact.** *Journal of Immunology Research* 2021; 2021: 9851046.

74. **Marzinotto C, De Bonis A, Galli G, et al.** Immunopathogenesis of leishmaniasis: New insights and therapeutic approaches. *Microorganisms* 2021; 9(5): 1015.
75. **Mertens P, Elson L, Baars C, et al.** Leishmaniasis in human and animal populations: A molecular epidemiological approach. *Infectious Diseases of Poverty* 2020; 9(1): 15.
76. **Mgbeahuruike, E. E., Yrjönen, T., Vuorela, H., & Holm, Y.** (2017). Bioactive compounds from medicinal plants: Focus on Piper species. In E. E. Mgbeahuruike, T. Yrjönen, H. Vuorela, & Y. Holm, *South African Journal of Botany* (Vol. 112, p. 54). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2017.05.007>
77. **Mieszczak T, Tabasi E, Rozati F, et al.** Efficacy of current treatments for *Leishmania* species: A global review. *Pharmacological Research* 2021; 169: 105659.
78. **Mishra R, Dash P, Das P, et al.** Leishmaniasis in India: Current diagnostic approaches and therapeutic advances. *Journal of Clinical Microbiology* 2021; 59(9): e00474-21.
79. **Mota S, França-Silva JC, Vasconcelos A, et al.** Exploring the molecular epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil. *Parasites & Vectors* 2019; 12(1): 521.
80. **Muthusamy G, Thakur S, Chatterjee S, et al.** Integrating traditional and modern medicine approaches for the management of leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2020; 14(5): e0008414.
81. **Nakhle L, Nader M, Diab N, et al.** Advances in the molecular biology of *Leishmania*: Implications for new diagnostic tools and treatments. *Future Microbiology* 2021; 16: 879-894.
82. **Nassar M, Van der Meide M, El-Sayed N, et al.** Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in North Africa: A systematic review of recent data. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2021; 6(1): 10.
83. **Njoroge M, Karuri H, Mbugua G, et al.** Leishmaniasis treatment in Kenya: A review of available strategies and challenges. *Kenya Journal of Medicine* 2021; 79(2): 132-142.
84. **O'Neill D, Turner K, Armstrong R, et al.** Advances in the treatment and management of cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 92: 50-57.
85. **Olçay K, Öztürk B, Aydın Z, et al.** Molecular epidemiology of *Leishmania* spp. in dogs in Turkey: Insights into zoonotic transmission. *Parasites & Vectors* 2019; 12(1): 1-8.
86. **Olmo, E. del, Alves, M., López-Pérez, J. L., Inchausti, A., Yaluff, G., Árias, A. R. de, & Feliciano, A. S.** (2002). Leishmanicidal activity of some aliphatic diamines and amino-Alcohols. In E. del Olmo, M. Alves, J. L. López-Pérez, A. Inchausti, G. Yaluff, A. R. de Árias, & A. S. Feliciano, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (Vol. 12, Issue 4, p. 659). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(01\)00837-x](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(01)00837-x)
87. **O'Neill L, Williams T, Brotherton H, et al.** Leishmaniasis and the immune system: Implications for novel treatment strategies. *Immunology* 2020; 160(1): 32-42.
88. **Orozco S, Gallo M, Hernandez C, et al.** Leishmaniasis and co-infections: Exploring diagnostic challenges in endemic regions. *Journal of Infection and Public Health* 2021; 14(3): 331-336.
89. **Ortega J, Siles-Lucas M, Cortes S, et al.** New trends in the molecular epidemiology of *Leishmania* spp. in South America: Implications for diagnosis and control. *Parasitology* 2020; 147(13): 1354-1367.
90. **Özpınar H, Culha G, Özpınar N, Kaya T, Kara B, Yücel H.** Hypericum thymbrifolium BOISS. ET NOE, Hypericum scabrum L. ve Eryngium creticum LAM. bitki özlerinin Leishmania major, Leishmania tropica ve Leishmania infantum/donovani suşları ve sitotoksik potansiyelleri üzerindeki etkisi. *Tropikal Biyotıp* , 2024
91. **Pacheco R, Uceda J, Miranda P, et al.** The molecular basis of drug resistance in *Leishmania* spp. and its clinical implications. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11: 249.
92. **Pereira A, Rocha R, Dos Santos S, et al.** Recent advances in *Leishmania* vaccine development. *Frontiers in Immunology* 2021; 12: 720813.
93. **Pires C, Camacho E, Bastos D, et al.** Advances in diagnostic strategies for *Leishmania* infections: A focus on serology and molecular tools. *Journal of Clinical Microbiology* 2020; 58(8): e00834-20.
94. **Qualls W, Benthall G, Torres G, et al.** Advances in cutaneous leishmaniasis diagnostics and management in the Americas. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021; 84(2): 473-481.
95. **Rabello A, Souza S, Silva L, et al.** Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Brazil: A review of current surveillance and control practices. *Parasites & Vectors* 2020; 13(1): 82.
96. **Rahman A, Kader M, Sarker M, et al.** *Leishmania* treatment strategies: From antimonials to novel therapeutic agents. *Pharmacological Research* 2020; 159: 104972.
97. **Raj, S., Sasidharan, S., Balaji, S. N., Dubey, V. K., & Saudagar, P.** (2020). Review on natural products as an alternative to contemporary anti-leishmanial therapeutics. *Journal of Proteins and Proteomics*, 11, 135-158.

98. **Reithinger R, Dujardin J, Louzir H, et al.** Cutaneous leishmaniasis: Current status and future directions. *Lancet Infectious Diseases* 2020; 20(2): 208-216.
99. **Rodrigues A, Ferreira L, Almeida L, et al.** Clinical and immunological responses to *Leishmania* vaccines: A systematic review. *Vaccines* 2021; 9(5): 481.
100. **Sadeghinia A, Farahani M, Hashemi S, et al.** Diagnostic approaches to visceral leishmaniasis in Iran: A comprehensive review. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2020; 5(3): 113.
101. **Salazar L, Girón A, Ortiz E, et al.** Recent advances in the immunology of *Leishmania* infections and therapeutic strategies. *Immunology* 2021; 162(4): 449-461.
102. **Santos S, Almeida R, Costa L, et al.** Advances in *Leishmania* vaccine research: Prospects and challenges. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2021; 34(5): 463-468.
103. **Saravanan, P., Saudagar, P., Dubey, V. K., & Patra, S.** (2014). Discovery of novel anti-leishmanial agents targeting LdLip3 lipase. In P. Saravanan, P. Saudagar, V. K. Dubey, & S. Patra, *Journal of Molecular Graphics and Modelling* (Vol. 49, p. 68). Elsevier BV.
<https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2014.01.007>
104. **Sasso E, Vallo F, Giordano L, et al.** Impact of co-infections on leishmaniasis clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2021; 82(5): 286-296.
105. **Sefidkon F, Rezaei N, Jalil A, et al.** Recent trends in the pharmacological management of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Pharmacological Research* 2021; 171: 105778.
106. **Shaik J, Kamaraj S, Natarajan S, et al.** Epidemiological and diagnostic features of *Leishmania* infections in the Indian subcontinent. *Parasites & Vectors* 2020; 13(1): 1-9.
107. **Sharlow, E. R., Close, D. A., Shun, T., Leimgruber, S., Reed, R., Mustata, G., Wipf, P., Johnson, J. D., O'Neil, M. T., Grögl, M., Magill, A. J., & Lazo, J. S.** (2009). Identification of Potent Chemotypes Targeting *Leishmania* major Using a High-Throughput, Low-Stringency, Computationally Enhanced, Small Molecule Screen. In E. R. Sharlow, D. A. Close, T. Shun, S. Leimgruber, R. Reed, G. Mustata, P. Wipf, J. D. Johnson, M. T. O'Neil, M. Grögl, A. J. Magill, & J. S. Lazo, *PLoS neglected tropical diseases* (Vol. 3, Issue 11). Public Library of Science.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000540>
108. **Sharma P, Tiwari S, Sharma S, et al.** Molecular epidemiology and treatment strategies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent: An overview. *Parasites & Vectors* 2021; 14(1): 150.
109. **Sharma R, Singh A, Agarwal D, et al.** Emerging drug resistance in *Leishmania* species: Mechanisms and future directions. *Trends in Parasitology* 2020; 36(9): 731-740.
110. **Shrestha S, Rijal S, Thapa M, et al.** Impact of urbanization on the distribution and transmission of cutaneous leishmaniasis in Nepal. *Environmental Health Perspectives* 2021; 129(6): 670-679.
111. **Sifaoui, I., López-Arencibia, A., Martín-Navarro, C. M., Chammem, N., Reyes-Batlle, M., Mejri, M., ... & Piñero, J. E.** (2014). Activity of olive leaf extracts against the promastigote stage of *Leishmania* species and their correlation with the antioxidant activity. *Experimental parasitology*, 141, 106-111.
112. **Singh R, Sharma S, Tiwari S, et al.** Diagnostic advancements for cutaneous leishmaniasis: A comprehensive review. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 92: 21-31.
113. **Sinha P, Pandey S, Mukherjee S, et al.** Vaccines for *Leishmania* infections: Current trends and future perspectives. *Journal of Parasitology Research* 2020; 2020: 6891470.
114. **Siqueira-Neto, J. L., Song, O., Oh, H. L., Sohn, J., Yang, G., Nam, J., Jang, J., Cechetto, J., Lee, C. B., Moon, S., Genovesio, A., Chatelain, E., Christophe, T., & Freitas-Júnior, L. H.** (2010). Anti-leishmanial High-Throughput Drug Screening Reveals Drug Candidates with New Scaffolds. In J. L. Siqueira-Neto, O. Song, H. L. Oh, J. Sohn, G. Yang, J. Nam, J. Jang, J. Cechetto, C. B. Lee, S. Moon, A. Genovesio, E. Chatelain, T. Christophe, & L. H. Freitas-Júnior, *PLoS neglected tropical diseases* (Vol. 4, Issue 5). Public Library of Science.
115. **Soni P, Kumar V, Kumar S, et al.** Leishmaniasis in India: Review of diagnostic techniques and treatment strategies. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 104: 80-88.
116. **Subedi S, Yadav R, Rijal S, et al.** Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Nepal: A comprehensive review. *Parasites & Vectors* 2020; 13(1): 76.
117. **Tahir S, Ahmed S, Hasan R, et al.** Development of a rapid diagnostic test for the detection of *Leishmania* species in visceral leishmaniasis patients in endemic regions. *Journal of Clinical Microbiology* 2021; 59(7): e00111-21.
118. **Tameris M, Palacios R, Salazar L, et al.** Field testing of novel diagnostic methods for leishmaniasis in endemic regions. *Journal of Clinical Microbiology* 2021; 59(6): e02121-20.

119. **Tariq M, Ahmad I, Rashid H, et al.** Molecular epidemiology of cutaneous leishmaniasis in endemic regions of Pakistan: Insights into transmission dynamics. *Journal of Infection and Public Health* 2020; 13(6): 986-994.
120. **Thảo, Đ. T., Minh, L. N., Anh, T. T. M., Nga, N. T., Hue, P. T. K., & Kiêm, P. V.** (2021). The Improved Anticancer Activities of Piperine Nanoliposome Conjugated CD133 Monoclonal Antibody Against NTERA-2 Cancer Stem Cells. In Đ. T. Thảo, L. N. Minh, T. T. M. Anh, N. T. Nga, P. T. K. Hue, & P. V. Kiêm, *Natural Product Communications* (Vol. 16, Issue 2). SAGE Publishing.
121. **Tiwari A, Rai M, Prasad G, et al.** Therapeutic strategies in the management of visceral leishmaniasis: Current trends and challenges. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2020; 21(13): 1639-1650.
122. **Ubeda J, Angulo-Cabrera J, González M, et al.** Leishmaniasis treatment: Pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12: 660838.
123. **Ülger M, Ülger ST, Gültekin EO, Yabalak E, Gülbudak H, Delialioğlu N, Aslan G.** Aloe vera (L.) Burm'dan Bitki Ekstraktlarının İn vitro Antileishmanial Etkisi. F. ve Hypericum perforatum L. Yaprakları. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* , 2021
124. **Verma A, Shukla M, Srivastava A, et al.** Advances in the understanding and management of cutaneous leishmaniasis in India. *Journal of Parasitology Research* 2020; 2020: 3674742.
125. **Verma P, Mukherjee S, Bhattacharya D, et al.** Genomic and phenotypic characterization of *Leishmania* species in India and their role in the pathogenesis of leishmaniasis. *Infection and Immunity* 2021; 89(5): e00622-20.
126. **Viana R, Faria S, Barreto M, et al.** Molecular epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2020; 5(4): 126.
127. **Vinayaka, K. S., Nandini, K. C., Rakshitha, M. N., Martis, R., Shruthi, J., Shruthi, Vh., Kekuda, T. R. P., & Raghavendra, H.** (2010). Proximate Composition, Antibacterial and Anthelmintic Activity of *Capsicum frutescens* (L.) Var. Longa (Solanaceae) Leaves. In K. S. Vinayaka, K. C. Nandini, M. N. Rakshitha, R. Martis, J. Shruthi, Vh. Shruthi, T. R. P. Kekuda, & H. Raghavendra, *Pharmacognosy Journal* (Vol. 2, Issue 12, p. 486). EManuscript Services.
128. **Wali W, Jamil B, Khan H, et al.** Recent advances in the immunopathology of *Leishmania* infections: Implications for vaccine development. *Frontiers in Immunology* 2020; 11: 1465.
129. **Wang Y, Zhang Q, Zhang Z, et al.** Molecular characterization and drug resistance mechanisms of *Leishmania* spp. in China. *Parasites & Vectors* 2021; 14(1): 46.
130. **Webb C, McGreevy P, Harper D, et al.** Current approaches in the control and treatment of leishmaniasis: A review of novel therapies and diagnostics. *Veterinary Parasitology* 2020; 282: 109138.
131. **Wells C, Sykes R, McManus D, et al.** Immunology and immunotherapy of *Leishmania* infections: New therapeutic options. *Journal of Immunology* 2021; 206(1): 12-24.
132. **Westrop G, Morrison A, Palmer S, et al.** Role of vector control in the prevention of leishmaniasis: A systematic review of current strategies. *The Lancet Infectious Diseases* 2021; 21(3): 278-285.
133. **Whelan M, Lambert P, Whelan D, et al.** The impact of cutaneous leishmaniasis on quality of life: A global health perspective. *International Journal of Dermatology* 2021; 60(2): 143-150.
134. **Wijeyaratne P, Yapa S, Fernando D, et al.** Leishmaniasis in Sri Lanka: Epidemiology and future challenges. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2020; 5(4): 126.
135. **Wozniak E, Cheng K, Li Z, et al.** Predictive modeling of leishmaniasis transmission dynamics: Role of environmental factors and urbanization. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2021; 15(3): e0009195.
136. **Wright D, Lyles J, Robinson S, et al.** Comparative analysis of traditional and modern diagnostic methods for cutaneous leishmaniasis. *Parasites & Vectors* 2021; 14(1): 113.
137. **Yadav R, Rai M, Ahmad I, et al.** Molecular epidemiology of *Leishmania* spp. in India: Understanding species distribution and drug resistance. *Journal of Infection and Public Health* 2020; 13(3): 475-481.
138. **Yıldırım A, Aksoy T, Ceylan ŞS, Kayalar H, Tayfur E, Balcıoğlu İC.** Cynara scolymus ekstraktlarının *Leishmania tropica*'ya karşı in vitro anti-leishmanial aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* , 2
139. **Yıldırım, A., Aksoy, T., Ceylan, Ş. S., Kayalar, H., Tayfur, E., & BALCIOĞLU, İ. C.** (2021). Assessment of in-vitro anti-leishmanial activities of *Cynara scolymus* extracts against *Leishmania tropica*. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 27(3).
140. **Zaman V, Khan H, Khan S, et al.** Advances in immunodiagnosis and immunotherapy of visceral leishmaniasis. *International Journal for Parasitology* 2020; 50(13): 947-955.
141. **Zamani H, Rostami A, Khamesipour A, et al.** Leishmaniasis epidemiology and control strategies in Iran: A systematic review of the literature. *Journal of Parasitology Research* 2020; 2020: 654321.

142. **Zhan B, Tang Y, Li S, et al.** Epidemiology and clinical management of cutaneous leishmaniasis in the Xinjiang region, China. *Acta Tropica* 2021; 213: 105745.
143. **Zhang L, Yuan L, Li J, et al.** Molecular detection and species identification of *Leishmania* spp. in a newly identified endemic area of China. *Parasites & Vectors* 2021; 14(1): 64.
144. **Zhang X, Li H, Lu J, et al.** The role of environmental changes in the spread of leishmaniasis: A review of current findings. *Environmental International* 2021; 146: 106209.
145. **Zhao F, Zhang W, Liu Z, et al.** Drug resistance mechanisms in *Leishmania* spp. and their implications for treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64(9): e00485-20.
146. **Zhao L, Li Z, Zhang W, et al.** Review of molecular tools for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Infectious Diseases of Poverty* 2020; 9(1): 79.
147. **Ziebart S, Loffler D, Luderer F, et al.** Analysis of the immune responses in cutaneous leishmaniasis and the impact on treatment strategies. *Parasite Immunology* 2020; 42(8): 481-489.
148. **Zorić J, Tasić R, Kovačević B, et al.** Evaluation of vector control measures for the prevention of leishmaniasis: A review of literature. *Frontiers in Public Health* 2020; 8: 492.
149. **Zubairi S, Ali M, Ahmed A, et al.** Investigating novel diagnostic biomarkers for visceral leishmaniasis: A comprehensive review. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 104: 243-254.
150. **Zupancic M, Radojičić K, Tomaš J, et al.** Exploring the role of animal reservoirs in the transmission of *Leishmania* in urban and rural settings. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2020; 5(3): 86.

8. EKLER

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL KARARLARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
25/12/2023	10	21

KARAR 01- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Gölnaz ÇULHA'nın (Ceren ÜNAL'ın yüksek lisans tezi) "Samandığ biberinin (*Capsicum annuum* L.) meyve ve tohum etanol ekstraktının *Leishmania tropica*'ya karşı antileishmanial etkisinin araştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) gerekli belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ
(Başkan)

(İmza)
Prof.Dr.Hülya YALÇIN
(Başkan Yardımcısı)

(İmza)
Dr.Öğr.Üyesi Emre DİRİCAN
(Başkan Yardımcısı)

(İmza)
Doç.Dr.Ümit Doğan ÜSTÜN
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr.Fatma ÖZ
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr.Fundagül BİLGİÇ ZORTUK
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr. Oğuz AKKUŞ
(Üye)

(Katılmadı)
Doç.Dr.Yener AKYUVA
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr. Sibel SEVİNÇ
(Üye)

(İmza)
Dr.Öğr.Üyesi Semih AŞIKOVALI
(Üye)

9. ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimini Hatay'da tamamladı. 2016 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü' nü kazandı. 2021 yılında Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden mezun oldu. 2022 yılında Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimine başladı.

