



KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KUZEY KIBRIS BİTKİLERİNDEN ELDE EDİLEN UÇUCU
YAĞLARDA *PLASMODIUM BERGHEI*'YE KARŞI *İN VİVO*
ANTİMALARYAL ETKİNLİK ARAŞTIRILMASI**

EMRAH GÜLER

DOKTORA TEZİ

TİBBİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. TAMER şANLIDAĞ

2020-LEFKOşA

YDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji programında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Tamer Şanlıdağ

(Danışman) Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye: Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer

Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Üye: Prof. Dr. H. Kaya Süer

Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye: Prof. Dr. Ahmet Özbilgin

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye: Prof. Dr. Nogay Girginkardeşler

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi

ONAY: Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

BEYAN

‘Kuzey Kıbrıs bitkilerinden elde edilen uçucu yağlarda *Plasmodium berghei*’ye karşı *in vivo* antimalaryal etkinlik araştırılması’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İsim Soyisim: Emrah Güler

Tarih: 01 Temmuz 2020

İmza:

TEŞEKKÜR

Mikrobiyoloji alanında gelişmemde ve akademik kariyerimde çok büyük bir pay sahibi olan, her zaman emeğini ve desteklerini benden esirgemeyip yardımda bulunan yüksek lisans ve doktora danışmanım Yakın Doğu Üniversitesi Rektör Yardımcısı ve Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi (DESAM) Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Tamer Şanlıdağ'a,

Gerek doktora tez çalışmalarında gerekse tüm diğer plan ve projelerde bana sağladığı destek, imkan ve olanaklardan ve her konuda aktardığı çok değerli bilgilerden dolayı eş danışmanım Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarı sorumlusu Prof. Dr. Ahmet Özbilgin'e,

Plasmodium berghei suşunun temininde Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Bankası'na ve baş asistan Uzm. İbrahim Çavuş'a,

Hücre kültürü ve sitotoksosite analizlerindeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Eda Becer'e, ve tüm bitkilerin toplanması, uçucu yağlarının çıkartılması ve analizlerinin yapılmasındaki büyük emeklerinden dolayı Dr. Azmi Hanoğlu'na,

Uçucu yağların eldesi ve analiz edilmesindeki yardımlarından dolayı Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü, Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer'e,

İstatistiksel analizlerin yapılmasındaki emeklerinden ötürü Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlker Etikan'a,

Hayvan deneylerinin gerçekleştirilmesindeki yardımlarından dolayı Yakın Doğu Üniversitesi, Deney Hayvanları Laboratuvarı sorumlusu Vet. Hek. M. Melis Temizel ve asistanı Mustafa Çukur'a,

Her alanda bana destek sağlayan, Mikrobiyoloji anabilim dalını sevdiren ve bu alanda ilerlememi sağlayan Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlusu Prof. Dr. H. Kaya Süer'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Sıtmanın Tarihçesi	4
2.1.1.Kıbrıs'ta sıtmanın tarihçesi	6
2.2.Sıtma Etkenleri	10
2.2.1. <i>Plasmodium vivax</i>	11
2.2.2. <i>Plasmodium malariae</i>	14
2.2.3. <i>Plasmodium ovale</i>	16
2.2.4. <i>Plasmodium falciparum</i>	17
2.2.5. <i>Plasmodium knowlesi</i>	20
2.2.6. <i>Plasmodium berghei</i> : Kemirgen sıtma etkeni	23
2.3. <i>Plasmodium</i> 'ların Yapısı	25
2.4.Yaşam Döngüsü ve Bulaş	26
2.4.1.Şizogoni	26
2.4.2.Sporogoni	27
2.5.Sıtma Epidemiyolojisi	28
2.6.Sıtma Vektörleri	32
2.7.Sıtmada Patogenez	33
2.8.Sıtmada Klinik Bulgular	35
2.9.Sıtmada Tanı	37
2.10.Sıtma Tedavisi	43
2.10.1.Komplike olmayan sıtma yönetimi	43

2.10.1.1.Komplike olmayan <i>P. falciparum</i> tedavisi	43
2.10.1.2.Non- <i>P. falciparum</i> sıtma tedavisi	47
2.10.2.Komplikasyonlu <i>P. falciparum</i> sıtma tedavisi	49
2.10.3.Komplikasyonlu <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. knowlesi</i> tedavisi	51
2.11.Sıtmada Korunma	51
2.12.Antimalaryal İlaç Direnci ve Tarihçesi	53
2.13.Sıtma Tedavisinde Doğal Ürünlerin Kullanımı ve Rolü	56
2.13.1. <i>Origanum dubium</i>	58
2.13.2. <i>Origanum majorana</i>	61
2.13.3. <i>Salvia fruticosa</i>	65
2.13.4. <i>Laurus nobilis</i>	68
3.GEREÇ ve YÖNTEM	71
3.1.Bitkilerin Toplanması ve Kurutulması	71
3.2.Uçucu Yağların Analizleri	71
3.3.Sitotoksosite Analizleri	72
3.4.Deney Hayvanları ve Çalışma Grupları	73
3.5. <i>Plasmodium berghei</i> Suşu	73
3.6.Farelere İnokülasyon ve Tedavi (4 gün testi)	74
3.7.Yaymaların Boyanması	74
3.8.Paraziteminin Hesaplanması	74
3.9.İstatistiksel Analizler	75
3.10.Etik Kurul Onayı	75
4.BULGULAR	76
4.1.Uçucu Yağ İçerikleri	76
4.2.Sitotoksosite Analiz Sonuçları	78
4.3.Antimalaryal Aktivite	79

4.4.İstatistiksel Analiz Sonuçları	81
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	83
6.KAYNAKLAR	88
7.EKLER	102
7.1.Poster Bildirisi	102
7.2.Makale Yayını	102
8.ÖZGEÇMİŞ	103

KISALTMALAR LİSTESİ

OD:	<i>Origanum dubium</i>
OM:	<i>Origanum majorana</i>
SF:	<i>Salvia fruticosa</i>
LN:	<i>Laurus nobilis</i>
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
DDT:	Dikloro difenil trikloroethan
BBC:	British Broadcasting Corporation/Britanya Yayın Kuruluşu
ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrome/Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
MCBÜ:	Manisa Celal Bayar Üniversitesi
YDÜ:	Yakın Doğu Üniversitesi
PCR:	Polymerase chain reaction/Polimeraz zincir reaksiyonu
AL:	Artemeter + lumefantrin
PbA:	<i>Plasmodium berghei</i> ANKA
WHO:	World Health Organization
CDC:	Centers for Disease and Control Prevention
KKTC:	Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
IL-1β:	İnterlökin 1 beta
IL-6:	İnterlökin 6
IL-8:	İnterlökin 8
TNF-α:	Tümör nekrozis faktör alfa
IL-10:	İnterlökin 10
HAT:	Hızlı antijen testleri
NAAT:	Nükleik asit amplifikasyon testleri
LAMP:	Loop mediated isothermal amplification/İlmiğe dayalı izotermal amplifikasyon testi
HRP-2:	Histidine zengin protein 2
pLDH:	<i>Plasmodium</i> laktat dehidrogenaz
rRNA:	ribozomal Ribo Nükleik Asit

DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA:	Etilendiamin tetra asetik asit
IFAT:	İndirekt floresan antikor testi
IHA:	İndirekt hemaglutinasyon testi
ELISA:	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay/Enzim bağılı immünosorbent deneyi
AKT:	Artemisinin-bazlı kombine tedavi
IV:	İntravenöz
G6PD:	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
IM:	İntramusküler
SP:	Sulfadoksin-primetamin
PfK13:	<i>P. falciparum</i> Kelch 13 proteini
AML:	İnsan akut myeloid lösemi
GC-FID:	Gaz Kromatografisi-Alev İyonlaştırma Dedektörü
GC/MS:	Gaz Kromatografisi ve Kütle Spektrometrisi
FID:	Flame ionization detector/Alev iyonlaştırma dedektörü
DMEM:	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FBS:	Fetal bovine serum/Fetal sığır serumu
MTT:	3-(4.5-dimetiltiyazol-2-yl)-2.5-difeniltetrazolyum bromit
DMSO:	Dimetilsülfoksit
KG:	Klorokin grubu
TAKG:	Tedavi almamış kontrol grubu
RPMI:	Roswell Park Memorial Institute
SPSS:	Statistical Package of the Social Sciences

TABLolar DİZİNİ	Sayfa No
Tablo 1: 1912-1921 yılları arasında Kıbrıs'taki sıtma vaka sayısının dağılımı	8
Tablo 2: Kıbrıs'ta sıtma ile mücadele dönemindeki vaka sayıları	9
Tablo 3: İnsan sıtma etkeni <i>Plasmodium</i> türlerinin sınıflandırılması	11
Tablo 4: İnsanı enfekte eden <i>Plasmodium</i> türlerinin karakteristik özellikleri	26
Tablo 5: Artemeter + lumefantrin tedavi dozları	45
Tablo 6: Sıtma hastalarına uygulanan kinin + klindamisin/doksisiklin tedavisi	46
Tablo 7: Primakin tabletin önerilen günlük tedavi dozları	48
Tablo 8: Özel gruplarda primakin tedavisi	49
Tablo 9: Komplikeasyonlu <i>P. falciparum</i> sıtmasında klinik tablo ve komplikeasyonların yönetimi	50
Tablo 10: Çalışmamızda kullanılan bitkisel materyallere ait bilgiler	71
Tablo 11: Uçucu yağların içeriğinde bulunan bileşikler	76
Tablo 12: Çalışma gruplarında günlere göre ortalama parazitemi oranları	80
Tablo 13: Gruplar arası yaşam sürelerinin one-way ANOVA testi sonuçları	82
Tablo 14: Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmada Tukey HSD sonuçları	82

ŞEKİLLER DİZİNİ	Sayfa
No	
Şekil 1: <i>Plasmodium</i> türü parazitlerin insan ve sivrisinekteki yaşam döngüsü	28
Şekil 2: Dünya genelinde sıtma epidemiyolojisi	29
Şekil 3: Yıllara göre sıtma görülme sıklığının uluslararası karşılaştırılması	30
Şekil 4: Periferik kan örneğinin alınması ile preparatların hazırlanmasında uygulanan işlem basamakları	39
Şekil 5: Sıtma hızlı tanı testlerinin işleyiş mekanizması	40
Şekil 6: Kullanımda olan bazı antimalaryal ilaçların kimyasal yapıları	56
Şekil 7: Antimalaryal bileşiklere kaynaklık eden organizmalar	57
Şekil 8: Kıbrıs adasında <i>Origanum dubium</i> türünün yayılım alanları	61
Şekil 9: Kıbrıs'ta <i>Origanum majorana</i> 'nın yetiştiği bölgeler	64
Şekil 10: Kıbrıs adasında <i>Salvia fruticosa</i> 'nın yayılım alanları	68
Şekil 11: Defne bitkisinin Kıbrıs adasındaki yayılım alanları	70
Şekil 12: OD sitotoksik aktivitesi	78
Şekil 13: LN sitotoksik aktivitesi	78
Şekil 14: OM sitotoksik aktivitesi	78
Şekil 15: SF sitotoksik aktivitesi	78
Şekil 16: Günlere göre yüzde parazitemi ortalamalarının dağılımı	79

RESİMLER DİZİNİ	Sayfa
	No
Resim 1: Sir Ronald Ross	6
Resim 2: Mehmet Aziz Bey'in gençliği	7
Resim 3: 'Büyük Kurtarıcı' Mehmet Aziz Bey	10
Resim 4: <i>Plasmodium vivax</i> genç trofozoiti	12
Resim 5: <i>Plasmodium vivax</i> gametositi	13
Resim 6: <i>Plasmodium malariae</i> yüzük formu	15
Resim 7: <i>Plasmodium ovale</i> yüzük formu	17
Resim 8: <i>Plasmodium falciparum</i> yüzük formları	19
Resim 9: <i>Plasmodium falciparum</i> gametositi	20
Resim 10: <i>Plasmodium knowlesi</i> bant ve yüzük formu	22
Resim 11: <i>Origanum dubium</i> bitkisi	59
Resim 12: <i>Origanum majorana</i> görünümü	61
Resim 13: <i>Salvia fruticosa</i> bitkisinin genel görüntüsü	65
Resim 14: Defne (<i>Laurus nobilis</i>) ağacının görünümü	69
Resim 15: TAKG 8. gün (%28 parazitemi) (x100)	80
Resim 16: LN (20 mg/kg) 8. gün (%13 parazitemi) (x100)	80
Resim 17: SF (20 mg/kg) 8. gün (%14 parazitemi) (x100)	81
Resim 18: OD (20 mg/kg) 8. gün (%7 parazitemi) (x100)	81
Resim 19: OM (20 mg/kg) 8. gün (%7.1 parazitemi) (x100)	81
Resim 20: KG (50 mg/kg) 8. gün (%0 parazitemi) (x100)	81

Kuzey Kıbrıs bitkilerinden elde edilen uçucu yağlarda *Plasmodium berghei*'ye karşı *in vivo* antimalaryal etkinlik araştırılması

Öğrencinin Adı: Emrah Güler

Danışmanı: Prof. Dr. Tamer Şanlıdağ

Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Sıtma etkeni *Plasmodium* parazitlerinin antimalaryal ilaçlara karşı geliştirdikleri direnç nedeniyle, son yıllarda yeni ve güvenilir maddelerin eldesinde bitki ekstrakt/yağları üzerindeki araştırmalar artmıştır. Çalışmamızda, Kuzey Kıbrıs'ta yetişen *Origanum dubium* (OD), *Origanum majorana* (OM), *Salvia fruticosa* (SF) ve *Laurus nobilis* (LN) bitkilerinden elde edilen uçucu yağlarda, *Plasmodium berghei*'ye karşı *in vivo* antimalaryal etkinlik araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Uçucu yağlar Clevenger Apareyi ile damıtıldı ve GC-FID (Gaz Kromatografisi-Alev İyonlaştırma Dedektörü) ve GC/MS (Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi) sistemiyle analiz edildi. Yağların sitotoksik aktiviteleri MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromit) kiti ile saptandı. Klorokin grubu (KG), tedavi almamış kontrol grubu (TAKG), OD, OM, SF ve LN olmak üzere 6 grup (her grupta 6 fare) oluşturuldu. *Plasmodium berghei* ile enfekte farelere 0, 1, 2 ve 3. günlerde etken maddeler oral yolla verildi. Son tedaviden 24 saat sonra, her iki günde bir, farelerden kan alındı. Giemsa boyalı ince yayma preparatları hazırlandı ve parazitemi yüzdeleri hesaplandı. **Bulgular:** KG, 6. gün paraziteminin ortadan kalkmasıyla yaşamlarına devam ederken, TAKG'da yer alan fareler 9. günde ex olmuştur. Parazitemi oranı, OM'de 23. gün, OD'de 21. gün, diğer gruplardakilerde ise 14. günde %35'e ulaşmış ve fareler ex olmuştur. **Sonuçlar:** Antimalaryal etki gösteren ve farelerin yaşam süresini iki katından fazla artıran, Kıbrıs endemik bitkilerinden OM ve yine aynı cinsten OD'nin, antimalaryal moleküllerin elde edilmesine kaynaklık edebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Plasmodium berghei*, uçucu yağ, *in vivo*, antimalaryal etkinlik, Kuzey Kıbrıs

**Investigation of *in vivo* antimalarial activity of essential oils extracted from
Northern Cyprus plants against *Plasmodium berghei***

ABSTRACT

Introduction: The cause of malaria-*Plasmodium* parasites, are developing resistance to antimalarial drugs. Hence, research on plant extracts and essential oils have gained great interest in recent years to obtain new and safe agents/substances. In our study, it was aimed to investigate the *in vivo* antimalarial activities of essential oils obtained from *Origanum dubium* (OD), *Origanum majorana* (OM), *Salvia fruticosa* (SF) and *Laurus nobilis* (LN) plants which grow in Northern Cyprus against *Plasmodium berghei*-the rodent malaria agent. **Material and Method:** Essential oils were distilled using a Clevenger Apparatus system and analyzed by GC-FID (Gas Chromatography-Flame Ionization Detector) and GC/MS (Gas Chromatography/Mass Spectrometry). MTT (3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) kit were used to determine the cytotoxic activities of the essential oils obtained. Total of 36 mice of 6 groups (6 mice in each group) were formed: chloroquine group (CG), untreated control group (UTCG), OD, OM, SF and LN. The essential oils were given to mice infected with *Plasmodium berghei* strain orally on 0, 1, 2 and 3th days. Blood was taken from the each mouse 24 hours after the last treatment and blood collection was continued every two days. Withdrawn blood were prepared with thin smear and stained with Giemsa. Then, parasitemia percentages in each smear were calculated. **Results:** While the mice receiving chloroquine continued their lives with the disappearance of the parasite on the 6th day, the mice in the UTCG became ex on the 9th day. Parasitemia rate reached in the OM group on the 23rd day, in the OD group on the 21st day and in the other groups on the 14th day with 35% and the mice were ex. **Discussion:** As a result, OM (14 days increase according to UTCG), which has an antimalarial effect, decreases parasitemia and increases the life span of mice more than 2 times, and OD (12 days increase according to UTCG). This indicated that these essential oils could be a source for the acquisition of a new antimalarial molecules.

Key Words: *Plasmodium berghei*, essential oil, *in vivo*, antimalarial activity, Northern Cyprus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlık tarihinin en eski enfeksiyonlarında biri olan sıtma, tarih boyunca tüm dünyanın etkilendiği önemli hastalıklardan biri olmuştur (Özbilgin ve ark., 2017). Günümüzde uluslararası seyahatlerin artması ile hastalığın endemik olduğu bölgelerden eradike edildiği bölgelere taşınabilmesi nedeniyle önemini koruyan bir enfeksiyondur. Ayrıca hastalık etkeni *Plasmodium* parazitlerinin ve vektörlerinin ilaçlara direnç geliştirmesinden dolayı büyük insan kitleleri sıtma için risk gruplarını oluşturmaktadır (Özbilgin ve ark., 2010). Afrika ve Uzak Asya gibi hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgelerde halen yılda yaklaşık 1 milyon kişi sıtma enfeksiyonundan hayatını kaybetmektedir (Özkeklikçi ve Avcıoğlu, 2019).

Etkili sıtma aşısının bulunmamasından dolayı hastalığın kontrol altına alınması ancak uygun tedavi seçenekleri ile olmaktadır. Bunun yanında, sıtma parazitlerinde zaman içinde klorokin ve en son artemisininine direnç görülmesi ile acilen yeni kemoterapötik ajanların keşfi kaçınılmaz olmuştur (da Silva ve ark., 2019).

Tarih boyunca, doğal bileşiklerin antimalaryal ilaçların üretilmesi ve geliştirilmesinde önemli bir kaynak oluşturduğu kanıtlanmıştır. *Cinchona* spp. (Rubiaceae) ağacının kabuğundan elde edilen kinin ve *Artemisia annua* L. (Asteraceae) bitkisinden elde edilen artemisinin günümüzde kullanımda olan antimalaryal ilaçlara en güzel örneklerdir (da Silva ve ark., 2019). Önüne geçilmediği takdirde ilaca dirençli sıtma sorununun ileriki yıllarda önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkacağı açıktır (Salman ve Erbaydar, 2016).

Bu çalışmada, Kuzey Kıbrıs'ta yetişen *Origanum dubium* (OD), *Origanum majorana* (OM), *Salvia fruticosa* (SF) ve *Laurus nobilis* (LN) bitkilerinden elde edilen uçucu yağların, en tehlikeli insan sıtma etkeni olan *Plasmodium falciparum*'a benzer bir klinik tablo oluşturan kemirgen sıtma etkeni *Plasmodium berghei* (*P. berghei*)'ye karşı *in vivo* antimalaryal etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Balb/c türü fareler üzerinde yapılan çalışmada, sıtmaya karşı alternatif, yeni ve güvenilir ilaç potansiyellerinin geliştirilmesi hedeflerimiz arasındadır. Araştırmamız, bu konuyla ilgili Kuzey Kıbrıs'ta yapılan ilk çalışma olma özelliğindedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sıtmanın Tarihçesi

Sıtma (malarya), *Plasmodium* türü parazitlerin neden olduğu, vektör dişi *Anopheles* sivrisinekleri tarafından insanlara bulaşan, yaşamı tehdit eden ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır. Genellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde gözlenen sıtma, nadiren anneden bebeğe, kan transfüzyonu ve organ nakli ile de bulaşabilmektedir (Mustafayev, 2019; Özcan ve ark., 2017).

Etken mikroorganizma keşfedilmeden önce, daha sıklıkla bataklık ve sulak alanlarda görülmesi nedeniyle, hastalığın geceleri bataklıklardan salınan zehirli gazların solunması ile meydana geldiği sanılmaktaydı ve geceleri evlerindeki kapı ve pencereleri kapatanlara hastalığın bulaşmayacağı düşünülmekteydi (Ecemiş, 2015). Bu sebeple, ‘Malarya’ sözcüğü, İtalyan doktor Francesco Torti tarafından, İtalyanca ‘mal’ (kötü) ve ‘aira’ (hava) kelimelerinden türetilmiş, tam olarak ‘*kötü havanın solunması*’ anlamına gelmektedir (Mustafayev, 2019). Ayrıca, insanlık tarihinin en tehlikeli salgınlarına neden olan sıtma, medeniyetlerin göç etmelerine neden olduğu için ‘*uygarlıklar batırmış bir hastalık*’ olarak da anılmaktadır (Akpınar ve Özcan, 2018; Mustafayev, 2019). Sıtma parazitleri ilk olarak 1880 yılında Charles Louis Alphonse Laveran tarafından keşfedilmiştir. Hastalığın sivrisinekler tarafından taşınıp bulaştığını ise 1897 yılında Ronald Ross bulmuştur (Cox, 2010).

Otuz milyon yıllık jeolojik kalıntılarda sivrisinek fosillerine rastlanması, insanlığın bilinen tarihten önce sıtma hastalığıyla tanıştığını düşündürmektedir. İmmün sistem ile ilgili genler üzerinde yapılan çalışmalar, sıtma hastalığının 10 bin yıl kadar önce ortaya çıktığını ve 5-6 bin yıl kadar önce de Akdeniz ülkelerinde en yaygın hastalıktan biri haline geldiğini kanıtlamaktadır (Ecemiş, 2015). Sıtma ile ilgili ilk verilere MÖ 2700’lü yıllarda Çin’de rastlanmaktadır. Mezopotamya’da MÖ 2000 yılına ait kil tabletlerinde ve MÖ 1579’da Mısır papirüslerinde de bu hastalığa dair kalıntılar bulunmuştur (Cox, 2010).

Osmanlı arşiv kayıtlarından elde edilen bilgilere göre, sıtmanın Osmanlı Devleti’nde 18. yüzyıldan itibaren bilindiği ve 19. yüzyılda ciddi ölçüde sıtmayla mücadele edildiği görülmektedir. On dokuzuncu yüzyılda Trabzon, Bursa, Edirne,

İstanbul, Aydın, Isparta, Maraş, Diyarbakır, Eskişehir, Sakarya, Düzce, Tarsus ve Denizli şehirlerinin sıtma enfeksiyonunda başı çeken bölgeler olduğu belirtilmektedir (Yavuz, 2018; Yıldız, 2014).

Sıtma, 20. yüzyılın sonlarında, Osmanlı Devleti'nin birçok ekonomik ve toplumsal sorunla uğraştığı bir dönemde, devleti zor durumda bırakan hastalıklardan birisi olmuştur. 1912 yılında bir parazitoloji öğretmeni olan İsmail Hakkı Bey, ülke nüfusunun yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünün sıtmaya maruz kaldığını vurgulamıştır. O dönemde halka kinin ilacı dağıtılarak sıtmanın bir nebze önüne geçilebilmesine rağmen, coğrafyanın büyüklüğü ve yapısı, sıtmalı hastaların tedavisinde zorlukların yaşanmasına neden olmuştur. Birinci Dünya Savaşı sırasında Osmanlı ordusunun %40', halkın ise %50'sinin sıtmaya yakalandığı tahmin edilmektedir. Bunun yanı sıra savaş süresince 451 803 asker sıtmaya yakalanmış ve bu askerlerin 23.359'u bu hastalıktan hayatını kaybetmişti (Mustafayev, 2019).

Cumhuriyetin ilk yıllarında, Antalya'daki bir gazetenin bildirisinde sıtmalı hasta oranının Antalya'nın Finike ilçesindeki köylerde %70,3, Elmalı'nın bazı köylerinde ise %62.3 olduğu iddia edilmiştir. Aynı gazete, bu bölgelerde 1920 ve 1921 yıllarında doğum sayısının sırasıyla 1299 ve 1056, sıtma enfeksiyonundan ölenlerin sayısının ise 2597 ve 2684 olduğunu yazmıştır. Ayrıca Söke, Koçarlı, Burdur, Yenipazar ve Bağarası gibi yerlerde Kızılay'ın çalışmaları sonucu sıtmalı hasta oranının %70'lere ulaştığı belirtilmiştir. Tüm bu bilgilerin ortaya konmasından sonra Sağlık Bakanlığı sıtma salgınlarını ortaya çıkartması amacıyla 1921 yılında Hıfzıssıhha Umumiye Müdürü Ekrem Hayri Bey'i Antalya'ya göndermiştir. Bir süre sonra Ekrem Hayri Bey'in hazırladığı raporda Antalya civarında yapılan fiziki muayeneler sonucu halkın %86'sında dalak büyüklüğü olduğu belirtilmekte ve ortalama nüfusu 200 000 olan Antalya'da yaklaşık 172 000 kişinin sıtmaya yakalandığı ileri sürülmekteydi (Aydın, 1998).

Türkiye'de bulaşıcı hastalıklar alanında yürütülen yoğun çalışmalar sonucu çarpıcı başarılar elde edilmiş ve sıtma ile savaşta büyük bir başarı sağlanmıştır. 2002 yılında 10 000'in üzerinde olan yerli sıtma vaka sayısı, 2010 yılında sıfıra düşürülmüştür. Ayrıca, 2010 yılı itibarı ile sıtma hastalığı Türkiye için sorun olmaktan çıkmış ve eliminasyon sürecine girilmiştir. Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ) Avrupa Bölgesi'nde Tacikistan ile birlikte sıtma mücadelesinde en başarılı ülke seçilmiştir (Akdağ, 2012).

2.1.1. Kıbrıs'ta sıtmanın tarihçesi

Kıbrıs, Akdeniz'in birçok bölgesinde olduğu gibi, yüzyıllarca sıtmadan en çok etkilenen bölgelerdendi. Kıbrıs'ta sıtma hastalığının geçmişi uzun ve trajik bir şekilde devam etmiştir. 1878 yılında Kıbrıs adası İngiliz yönetimi altına girmiş ve sıtma felaketine karşı çeşitli önlemler alınmıştır. Hem adaya gelen İngiliz üst düzey yöneticilere ve İngiliz askerlerine, hem de yerli halka sıtmadan korunmak için kinin ilacı dağıtılmıştır. Ayrıca bataklık alanlara, su emici özelliğiyle bilinen ökaliptüs ağaçları ekilmiş ve bu alanlar kurutulmuştur. 1900 yılında Larnaka kazası sağlık sorumlusu Dr. G. A. Williamson, muayene ettiği 503 hastanın 470'ine sıtma tanısı koymuştur. Sonrasında 1912'de adadaki İngiliz yüksek komiseri Sir Hamilton Goold-Adams, İngiliz Dışişleri Bakanlığı'na gönderdiği bir mektupta, sıtmanın adada çok yaygın olduğunu ve yerel hükümet tarafından alınmış olan önlemlerin yeterli olmadığını bildirerek, daha etkin önlemlerin alınması gerektiğini bildirmişti. Bunun üzerine Sir Ronald Ross ismindeki İngiliz bilim adamı, 1913 yılında Kıbrıs'a gönderildi. Sir Ronald Ross, sıtmanın *Anopheles* sivrisinekleri ile bulaştığını keşfetmiş ve 1902'de Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmıştı (Resim 1) (An, 2014).



Resim 1: Sir Ronald Ross

(<https://www.cdc.gov/malaria/about/history/ross.html>, Erişim tarihi: 26 Mart 2020)

Sir Ronald Ross, adada muayene ettiği çocukların %25’inde dalak büyümesi olduğunu tespit etmiş ve bu oranın çok yüksek olduğunu açıklamıştı. Daha sonra Kıbrıs’ın her bölgesini gezen İngiliz bilim adamı, Vuda köyünü ziyareti sırasında İngilizce bilen ve bu mesleğe ilgi duyan kişiler aradığını ifade etmişti. Bunun üzerine, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nin Bridgeport kentindeki bir meslek lisesinden mezun olup Kıbrıs’a geri dönen Mehmet Aziz ile birlikte çalışmaya başlamıştı. Çalışkanlığı ve meziyetlerinden çok memnun olan Sir Ronald Ross, sıtmaya karşı oluşturulacak olan ekipte Mehmet Aziz’in yer alması için bir ‘‘Tavsiye Mektubu’ yazmıştı. O sıralarda 20 yaşında olan Mehmet Aziz hemen (1913) sağlık hizmetlerine kabul edilmişti (Resim 2) (An, 2014).



Resim 2: Mehmet Aziz Bey’in gençliği

(<http://www.starkibris.net/index.asp?haberID=282563>, Erişim tarihi: 27 Mart 2020)

Sir Ronald Ross’un önerileri üzerine, sıtma ile mücadelede, bataklıklar kurutulmuş ve sivrisineklerin üremesini denetleyecek olan özel eğitimli ekipler oluşturulmuştu. Yapılan çalışmalar sonucunda adanın birçok bölgesindeki durum yavaş yavaş iyileşmişti. Kıbrıs’taki İngiliz Sömürge Yönetimi’nin Sağlık Hizmetleri tarafından hazırlanan raporlara göre 1912-1921 yılları arasındaki sıtma vaka sayıları Tablo 1’deki gibidir (An, 2014).

Tablo 1: 1912-1921 yılları arasında Kıbrıs adasındaki sıtma vaka sayısının dağılımı (An, 2014)

Yıl	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919	1920	1921
Vaka sayısı	10 035	7342	6622	4539	3752	2709	2414	1962	3706	4291

Mehmet Aziz Bey, gördüğü sağlık kursları yardımıyla mesleğinde hızla ilerleyerek, amirlerinin dikkatini çekmiş ve 1921 yılında Sağlık Başmüfettişliği'ne terfi etmişti. 1935 yılında Rockefeller Vakfı'nın Uluslararası Sağlık Bölümü, sıtma hastalığını araştıran tanınmış İngiliz bilim adamı Dr. Barber'i Kıbrıs'a göndermişti. Yurtdışında yapmış olduğu daha önceki araştırmalar ve eğitimleri sırasında Mehmet Aziz Bey, Dr. Barber ile tanışmıştı. Dr. Barber yaptığı araştırmalar sonucunda, bazı Kıbrıs köylerindeki çocukların %70'inin kanında sıtma paraziti rastlamıştı. Bu oran, sıtmanın endemik olduğu bilinen Afrika'nın bazı bölgelerinden bile yedi kat daha fazla idi (An, 2014).

Yurtdışındaki araştırmalar ve kampanyalara katılarak kendini geliştiren ve deneyim kazanan Mehmet Aziz Bey, Kıbrıs'taki sivrisineklerin tamamen yok edilmesinin mümkün olduğuna inanmaktaydı. Bu amaçla, Kıbrıs Sıhhiye Müfettişliği kurslarını başlattı. Sıtma konusunda yetiştirilen yeni ekiple birlikte, *Anopheles* sivrisineklerinin yayılmasını önleyen ve sıtmanın tümüyle yok edilmesini sağlayan 'Malarya Eradikasyon Projesi' nin (Nisan 1946 ile Temmuz 1949 arasında) genel koordinatörlüğünü ve yönetmenliğini üstlenmişti. Mehmet Aziz Bey'in yürüttüğü bu proje sonunda, 1948 yılı itibarı ile Kıbrıs'ta sıtma parazitlerinin taşıyıcısı olan *Anopheles* sivrisineklerinin tamamen yok edilmesi başarıyla sağlanmıştı (An, 2014).

Proje çerçevesinde Kıbrıs adası, kazalara, her kaza iki bölüme, her bölüm bölgelere ve her bölge de bloklara (toplamda 6 kaza ve 556 blok) ayrılmıştı. Oluşturulan ekipler tarafından, bu bloklardaki sivrisineklerin ürediği yerler %4-5'lik DDT (dikloro difenil trikloroethan) ile ilaçlanmıştı. Ayrıca sulak alanlar, bütün evler, büyükbaş hayvan barınakları, mağaralar, kayalıklardaki çukurlar, ağaç kovukları vb. gibi yerlerde de ilaçlamalar yapılmıştı. 1944-1948 dönemi boyunca, okul çocukları arasındaki dalak büyümesi oranı %32,4'ten %10,6'ya, kandaki parazit oranı ise

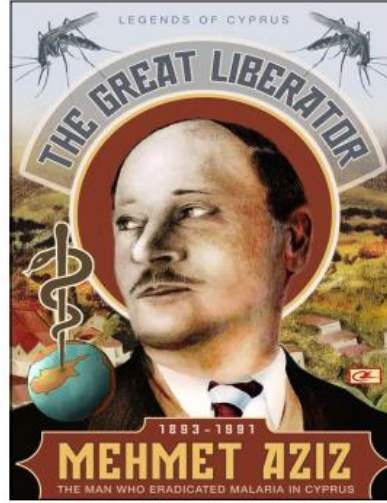
%51,9'dan %1,3'e düşmüştü. Sonuç olarak sıtma ile mücadelede etkili ve çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 2) (An, 2014).

Tablo 2: Kıbrıs'ta sıtma ile mücadele dönemindeki vaka sayıları (An, 2014)

Yıl	Vaka Sayısı
1944	7686
1945 (eradikasyon öncesi)	5908
1946 (eradikasyon dönemi)	4489
1947	1989
1948	406
1949 (Temmuz sonu)	71*

*Hiçbir hastanın yeni olgu olduğu düşünülmemektedir

Kıbrıs'ın adını, sıtmanın kökünü kurutan ilk ülke olarak tarihe geçirmiş olan Mehmet Aziz Bey, 770 Kıbrıslının ve 46 ton DDT'nin kullanıldığı sıtmayla mücadele kampanyasının başarı ile sonuçlanması üzerine, İngiliz basını bu önemli halk sağlığı olayına geniş yer vermişti. Ünlü London Times gazetesi, Manchester Guardian gazetesi ve BBC (British Broadcasting Corporation/Britanya Yayın Kuruluşu) radyosu olmak üzere birçok haber organında Mehmet Aziz Bey ve Kıbrıs'taki eradikasyon projesinden bahsedilmişti. Hatta London News Chronicle, Mehmet Aziz Bey'den 'Büyük Kurtarıcı' diye söz etmekteydi. Daha sonra 1949 yılında Cenevre'de düzenlenen DSÖ Doğu Akdeniz Bölge Komitesi Toplantısı'nda Birleşik Krallık'ın sözcülüğünü yapmıştı (Resim 3) (An, 2014).



Resim 3: ‘Büyük Kurtarıcı’ Mehmet Aziz Bey (Afrika Gazetesi, 27 Aralık 2017, sayı: 5841)

Günümüzde Kuzey Kıbrıs’ta yerli sıtma olgusu görülmemekte olup, olguların tümü ithal yani yurtdışı kaynaklıdır (<http://saglik.gov.ct.tr/İSTATİSTİKİ-BİLGİLER/BİLDİRİMİ-ZORUNLU-HASTALIKLAR>, Erişim Tarihi: 25 Mart 2020).

2.2. Sıtma Etkenleri

Sıtma etkeni *Plasmodium* türü parazitler, insanların kan (eritrositler) ve doku hücreleri içinde yaşayabilen, amöboid harekete sahip, parlak ve saydam parazitlerdir. Bu parazitlerin günümüze kadar memeli, kuş ve sürüngenleri enfekte edebilen 150’den fazla türü tanımlanmıştır. İnsanlara bulaş, enfekte dişi *Anopheles* sivrisineklerinin kan emmesiyle meydana gelmektedir. İnsanda bilinen beş *Plasmodium* türü bulunmaktadır. Bunlar:

- 1- *Plasmodium vivax* (*P. vivax*)
- 2- *Plasmodium malariae* (*P. malariae*)
- 3- *Plasmodium ovale* (*P. ovale*)
- 4- *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*)
- 5- *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*)’dir (Ustaçelebi, 1999; Brooks ve ark., 2010; Özbilgin ve ark., 2016).

Bu *Plasmodium* türlerine ait taksonomik sınıflandırma Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: İnsan sıtma etkeni *Plasmodium* türlerinin sınıflandırılması (Antinori ve ark., 2012; Özbilgin ve ark., 2016)

Üst Alem	: Ökaryot
Alem	: Chromalveolata
Şube	: Apicomplexa
Sınıf	: Aconoidasida
Takım	: Haemosporida
Aile	: <i>Plasmodiidae</i>
Cins	: <i>Plasmodia</i>
Alt Cins	: <i>Plasmodium</i>
Tür	: <i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. knowlesi</i>

Her *Plasmodium* türünün meydana getirdiği hastalık tablosuna Türkçe’de ‘Sıtma’ veya ‘Malarya’ adı verilmektedir (Ustaçelebi, 1999).

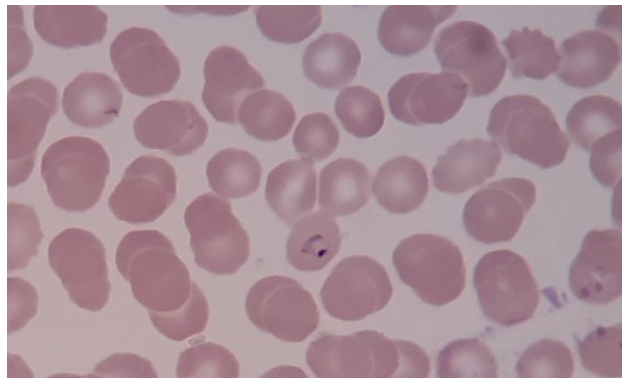
2.2.1. *Plasmodium vivax*

Dünya genelinde *P. falciparum* ve *P. vivax* sıtmaları, tüm sıtma enfeksiyonları içerisinde başı çekmektedir. *P. falciparum* diğer türlere göre daha sık sıtma kaynaklı ölümlere neden olmakta, fakat *P. vivax* enfeksiyonları daha yaygın olarak görülmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri (2,5 milyar insan) *P. vivax* sıtması için risk altında sayılmaktadır. En yüksek prevalans yaklaşık 8 milyon vaka ile Latin Amerika ve Güney Asya’da olup, 2017 yılında Amerika’da görülen tüm sıtma olgularının %74,1’inden *P. vivax* sorumlu tutulmaktadır (Menkin-Smith ve Winders, 2019; Loy ve ark., 2018). DSÖ, her yıl ortalama 3000 kişinin *P. vivax* sıtmasından hayatını kaybettiğini tahmin etmektedir (Alp Meşe ve ark., 2019).

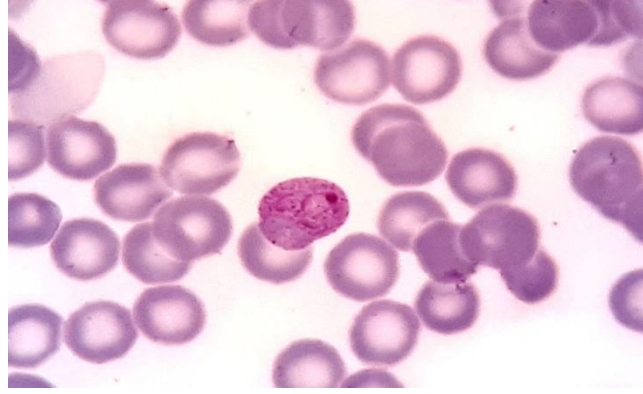
P. vivax’ın diğer türlere göre daha sık görülmesinin sebebi, *Anopheles* sivrisineklerinde daha düşük sıcaklıklarda gelişebilmesi ve daha soğuk iklimlerde yaşayabilmesidir. Afrika’da bulunan pek çok toplulukta eritrositleri enfekte etmek için *P. vivax* türünün ihtiyaç duyduğu Duffy geninin olmaması nedeniyle Afrika

kıtasında yer alan ülkelerde *P. vivax* riski oldukça düşüktür. Ayrıca dünyada Afrika dışında birçok bölgede *P. falciparum* enfeksiyonundan çok daha fazla görülmesinin diğer bir sebebi ise, *P. vivax* sıtmasının ilk enfeksiyondan aylar hatta yıllar sonra aktive olup nükslere neden olabilmesi ile dormant (latent) karaciğer evresinin (hipnozoit) bulunmasıdır. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde, *P. vivax* daha sıklıkla erken yaşlarda morbiditeye neden olurken, yetişkinlerde genellikle asemptomatik enfeksiyonlara rastlanmaktadır (Alp Meşe ve ark., 2019; Menkin-Smith ve Winders, 2019).

P. vivax sadece genç, olgunlaşmamış eritrositleri enfekte ederek seçicilik gösterir (Murray ve ark., 2016). Bu enfeksiyonlarda eritrositler normal boyutlarda olabileceği gibi 1,5-2 kat büyümüş ve şekli bozulmuş olabilmektedir. Ayrıca iyi boyanmış preparatlarda Schuffner granülleri de görülmektedir. Genç trofozoitler (yüzük-halka formu) eritrositlerin 1/3'ünü kaplar ve halka biçimindedir (Resim 4). Koyu parlak kırmızı, büyük bir kromatine sahip ve sitoplazması açık mavi, bazen amibimsidir. Olgun trofozoitler eritrosit içinde vakuollü ve düzensiz bir şekilde bulunur. Büyük kromatini ve ince sarımsı-kahverengi pigmentleri vardır. Schuffner granülleri *Plasmodium ovale*'ye göre çok daha ince görülmektedir. Şizontlarının, eritrositi tümüyle dolduran büyük, 12-24 merozoitli, sarımsı-kahverengi ve iri yapıda pigmentleri bulunmaktadır. Gametositleri ise yuvarlaktan ovale değişen, kahverengi pigmentler dağılmış durumda ve hemen hemen tamamen eritrositi doldurmuş durumdadır (Resim 5) (Korkmaz ve Ok, 2011).



Resim 4: *Plasmodium vivax* genç trofozoiti (Manisa Celal Bayar Üniversitesi (MCBÜ), Parazitoloji Laboratuvarı arşivinden)



Resim 5: *Plasmodium vivax* gametositi (MCBÜ, Parazitoloji Laboratuvarı arşivinden)

Tipik olarak *P. vivax* sıtmasında inkübasyon süresi 12-17 gündür. Fakat karaciğerde latent kalabilen hipnozoitler nedeniyle 2 yıla kadar uzayan bir sürede nöksler görülebilmektedir. Bu türde, parazitin yaşam döngüsüne bağlı olarak her 42-56 saatte ateş nöbetleri görülmektedir. Bu sebeple, ‘iyi huylu (benign) tersiyan sıtma’ adı verilmektedir; bu isim, çoğu hastanın atakları tolere edebileceği ve tedavi olmadan yıllarca yaşayabileceği gibi bir düşünceye kapılmaları nedeniyle konulmuştur. Endemik bölgelerde yaşayan çocuk ve yetişkinlerde en çok görülen diğer bir semptom ise anemidir. Parazitemiye karşı konak immün sistemin oluşturduğu yanıtın dolaylı *P. vivax*’lı olgularda Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome/ARDS) ikincil semptomlar olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bazı kaynaklarda rapor edilse de, *P. falciparum* sıtmasından farklı olarak *P. vivax* sıtmasında çoklu organ tutulumu çok daha ender olarak görülebilmektedir (Menkin-Smith ve Winders, 2019; Murray ve ark., 2016).

P. vivax enfeksiyonunun tedavisi, destek tedavi ve kemoterapi kombinasyonu şeklindedir. Yatak istirahati, ateş ve baş ağrısının azaltılması, sıvı dengesinin ayarlanması ve bazı olgularda kan transfüzyonu destek tedavisini oluşturur.

Kemoterapötik rejimler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- 1- Baskılayıcı (süpresif): Enfeksiyon ve klinik semptomlardan korunmak amacıyla uygulanır (bir tür profilaksi).

- 2- Terapötik: Eritrositik döngünün eradikasyonu amacıyla uygulanır.
- 3- Radikal tedavi: Karaciğerdeki eritrosit dışı döngünün eradikasyonu amacıyla yapılır.
- 4- Gametosidal tedavi: Eritrositlerdeki gametositleri elimine ederek, sivrisineğe geçişi engellemek için uygulanır.

Klorokin, *P. vivax*'da baskılayıcı ve terapötik amaçla seçilecek ilaçtır; ardından radikal tedavi ve gametositlerin eliminasyonu için primakin kullanılır. *P. vivax*'ın klorokine dirençli formları, Endonezya, Solomon Adaları, Yeni Gine ve Brezilya'da görülmektedir. *P. vivax* ile enfekte hastalar; meflokin+artesunat, kinin, primetamin-sülfadoksin (Fansidar) ve doksisiklini içeren diğer ilaçlarla tedavi edilebilir. Primakin, karaciğerdeki latent formlardan kaynaklanan relapslardan korunmak için özellikle tercih edilir. Antimalaryal ilaçların toksik potansiyellerinden dolayı, klinisyenlerin önerilen terapötik protokolleri dikkatli şekilde uygulamaları gerekmektedir (Murray ve ark., 2016).

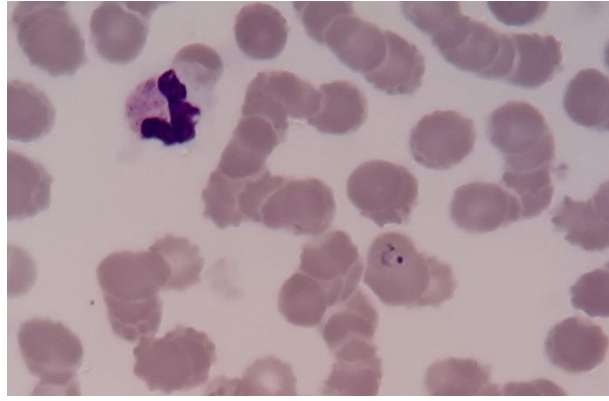
2.2.2. *Plasmodium malariae*

P. malariae, dünya genelinde *P. vivax* ve *P. falciparum* türlerine göre daha az sıklıkla görülmesine rağmen, günümüzde halen sahra altı Afrika'sı ve güney Pasifik bölgesinde yaygın olarak tespit edilmektedir. Bu bölgelerde prevalans %30'un üzerinde seyrederken, Güney Amerika, Orta Amerika, Asya ve Orta Doğu bölgesinde %2'yi geçmemektedir (Camargo-Ayala ve ark., 2016).

Enfeksiyonlar genellikle asemptomatik seyrederken, şiddetli olgulara pek rastlanmamaktadır. *P. malariae* türü, 72 saatte (3 gün) bir kuartan ateş ile karakterizedir. Karaciğerde latent kalıp nükslere neden olan bir tür değildir ve enfeksiyonlarda tipik olarak düşük parazitemi gözlenmektedir (Langford ve ark., 2015; Grande ve ark., 2019).

P. malariae, *P. vivax* ve *P. ovale*'nin aksine, nispeten daha sert hücre zarına sahip olan olgun eritrositleri enfekte etmektedir. Enfeksiyonlarda eritrositler normal ya da normalden daha küçüktür (3/4). Genç trofozoitleri eritrositin 1/4'ünü kaplar.

Dayanıklı, koyu mavi bir sitoplazması ve kırmızı renkte büyük bir kromatini vardır (Resim 6). Trofozoitlerin sitoplazması şerit şeklinde, eritrositi bir baştan diğer başa kaplamış haldedir. Bazen kaba, iri taneli, koyu kahverengi pigmentler ile birlikte bant ve/veya ‘‘sepet’’ şeklinde görülebilir. Şizontlar, koyu kahverengi, iri taneli pigmentlerin etrafında demet yapmakta ve büyük nükleuslu 6-12 merozoit içermektedirler. Merozoitler bazen de rozet biçiminde dizilim gösterebilirler. Konak hücrede bazen Ziemann granülleri görülür. *P. malariae* gametositleri ise yuvarlak oval şekilli olup, dağılmış kahverengi pigmentler içerirler ve hemen hemen eritrositi tamamen doldururlar (Murray ve ark., 2016; Korkmaz ve Ok, 2011).



Resim 6: *Plasmodium malariae* yüzük formu (MCBÜ, Parazitoloji Laboratuvarı arşivinden)

P. malariae enfeksiyonunda eritrosit içinde yüzük şeklindeki genç trofozoitlerin sitoplazmaları *P. vivax*’tan biraz daha kalın ve daha koyu boyanmış olmasıyla karakteristiktir. *P. vivax*’ın genç eritrositleri enfekte etmesine mukabil, *P. malariae* olgun eritrositleri istila etme eğilimindedir (Ustaçelebi, 1999).

P. malariae’nin inkübasyon süresi, diğer *Plasmodium* türleri arasında en uzun olanıdır; genellikle 18-40 gün sürer, ancak bazen birkaç ay veya yıla kadar uzayabilir. Erken semptomlar gribe benzer ve atakların şiddeti ortadan ciddi düzeye kadar değişkendir (Murray ve ark., 2016).

Tedavi, *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonları ile benzerdir. *P. malariae*’de latent karaciğer formları bulunmadığından, relapsı önlemek adına özel bir tedaviye

gerek yoktur. Korunma ve kontrol mekanizmaları *P. vivax* ve *P. ovale* ile aynıdır (Murray ve ark., 2016).

2.2.3. *Plasmodium ovale*

P. ovale, 1922 yılında keşfedilmiş, tersiyan sıtmaya neden olan bir *Plasmodium* türüdür. Enfekte ettiği eritrositlerin morfolojilerini ‘oval’ şekle dönüştürmesiyle karakteristiktir. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde çok ender olarak ciddi enfeksiyonlara neden olurken, bu bölgelere ilk kez seyahat edenlerde ağır semptomlar görülebilmektedir (Miller ve ark., 2015).

İnsan sıtma etkenlerinden biri olan *P. ovale*, dünyada sadece sınırlı alanlarda görülen ve düşük parazitemi ile seyreden enfeksiyonlara neden olan türdür. Morfolojik olarak *P. vivax*’a benzemekte ve genelde diğer türlerle birlikte enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Az sıklıkta Afrika’nın birçok bölgesinde (batı Afrika’da endemik), Hindistan ve Güneydoğu Asya’da görülmekle birlikte, Papua Yeni Gine ve Nijerya’nın kırsal kesimlerinde prevalans %15’i geçmektedir (Zhou ve ark., 2019; Okafor ve Finnigan, 2019).

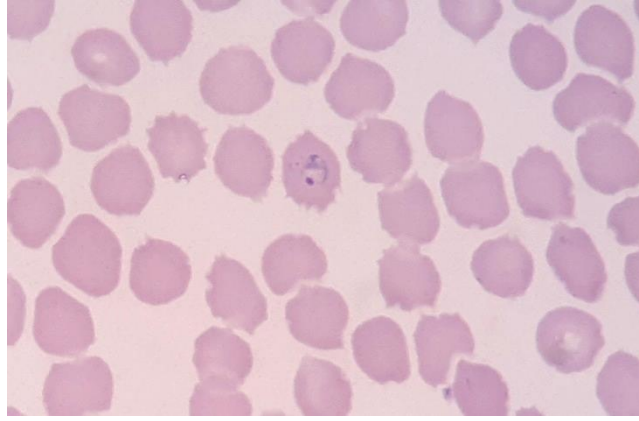
Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P. ovale* türünün, *P. ovale curtisi* ve *P. ovale wallikeri* olmak üzere iki ayrı alt türe sahip olduğu tespit edilmiştir. Henüz bu iki alttürün morfolojik farklılıkları tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, kliniklerinin ve karaciğerde latent kalma sürelerinin farklılık gösterdiği düşünülmektedir (Miller ve ark., 2015).

P. ovale, genç ve esnek eritrosit seçiciliği de dahil olmak üzere, birçok özelliği ile *P. vivax*’a benzerlik gösterir (Murray ve ark., 2016). Enfeksiyonlarda eritrositler normal veya çok az büyümüş, yuvarlak veya oval halde görülebilirler. Mikroskobide *P. vivax* ve *P. ovale* ayırımını yapmak mümkün değildir. Yalnızca *P. ovale* genç trofozoit evresinde, eritrosit içinde Schüffner taneciklerinin bulunması ile *P. vivax*’tan ayrılmaktadır. *P. ovale* genç trofozoitleri sağlam bir sitoplazmaya ve büyük kromatin taneciklerine sahiptir (Resim 7). Gametositleri ise yuvarlak oval ve hemen hemen eritrositi doldurmuştur. Pigmentleri kahverengi ve *P. vivax*’a göre daha iri tanelidir. Şizontları iri nükleusludur ve 6-14 merozoite sahiptir. Şizontların

etrafında koyu kahverengi, büyük taneli pigmentler demet yapmış halde bulunurlar (Korkmaz ve Ok, 2011; Ustaçelebi, 1999).

P. ovale enfeksiyonunun tersiyan ataklarının klinik tablosu (iyi huylu tersiyan veya ovale sıtması), *P. vivax* ile benzerlik göstermektedir. Tedavi edilmeyen enfeksiyonlar bir yıl içinde sonlanırken, *P. vivax* enfeksiyonu yıllarca sürebilir. Relaps (karaciğer kaynaklı) ve nüks (kan kaynaklı) dönemleri *P. vivax*'a benzerdir (Murray ve ark., 2016).

Latent karaciğer formlarından kaynaklanan relapslardan korunmak amacıyla primakin kullanımı da dahil, tedavi rejimleri *P. vivax* enfeksiyonlarında kullanılanlarla aynıdır (Murray ve ark., 2016).



Resim 7: *Plasmodium ovale* yüzük formu (Yakın Doğu Üniversitesi (YDÜ) Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı arşivinden)

2.2.4. *Plasmodium falciparum*

DSÖ verilerine göre 2017 yılı itibarı ile tüm sıtma olgularının Afrika kıtasında %99,7'si, Güney-Doğu Asya'da %62,8'i, Doğu Akdeniz bölgesinde %69'u ve Batı Pasifik bölgesinde %71,9'u *P. falciparum* kaynaklıdır (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>, Erişim tarihi: 28 Mart 2020). Yapılan çalışmalarda, günümüzde 2,4 milyar insanın *P. falciparum* sıtması için risk grubunu oluşturduğu belirtilmektedir. Her yıl 350-500 milyon insan *P.*

falciparum enfeksiyonuna yakalanmaktadır (Bousema ve Drakeley, 2011). Avrupa’da yapılmış bir sürveyans çalışmasına göre, seyahat ilişkili enfeksiyonlar arasında en yüksek insidans artışı *P. falciparum* enfeksiyonlarında tespit edilmiş ve seyahat ile ilişkili tüm ölümlerin %6’sından sorumlu tutulmuştur (Beşli ve ark., 2019).

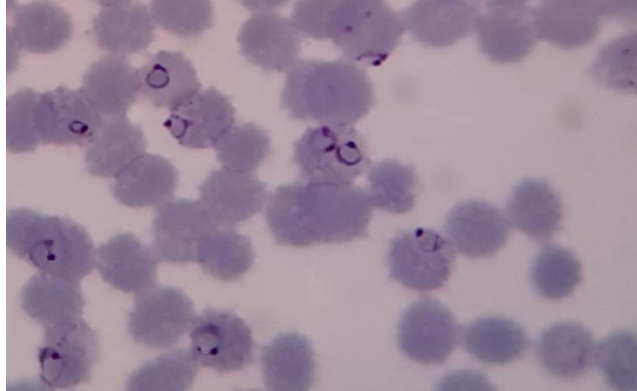
P. falciparum enfeksiyonlarında eritrositler normal büyüklüktedir. Periferik kan yaymalarında tipik olarak sadece genç trofozoit (ring-yüzük-halka formu) ve gametositler görülür. Genç trofozoitleri eritrositin 1/6’sını kaplar, kırılğan bir sitoplazması ve bir ya da iki küçük kromatin taneciği vardır. Enfekte eritrositlerde büyüme görülmez ve diğer türlere göre eritrositlerin birden fazla parazitle enfekte olmaları daha sıktır. Bazen tek bir eritrosit içerisinde 2-8 adet genç trofozoit görülebilmektedir. Nadiren yüzük formları eritrositin periferinde (aplike form) bulunabilir. *P. falciparum* gametositleri eritrositten 1,5 kat daha uzun, elipse benzer ve sosis/muz ya da hilal şeklindedir. Kromatin tek bir kitle (makrogamet) veya dağılmış (mikrogamet) şekildedir. Trofozoitleri, nadiren periferik kanda tespit edilmektedir. Olgun trofozoitlerin sitoplazmaları genç trofozoitlere göre daha yoğundur. Hafif amibimsi ve yüzük şeklinde olmaya meyilli sitoplazma içinde, nadir oranda sarı pigment görülebilir. *P. falciparum* şizontlarına periferik kanda çok nadir rastlanır. Olgun şizontların içinde 8-24 küçük merozoit, bir araya toplanmış küme halinde ve koyu renk pigment bulunur (Korkmaz ve Ok, 2011).

P. falciparum’un inkübasyon süresi 7-10 gün arasında değişmekte olup türler arasında en kısa inkübasyon süresine sahiptir. Erken dönemde görülen gribe benzer bulgulardan sonra, günlük olarak ortaya çıkan (kuotidyan) titreme, ateş, şiddetli bulantı, kusma ve ishale yol açmaktadır. Ataklar daha sonra üç günde bir (tersiyan) (36-48 saat) meydana gelir ve fulminan enfeksiyon (maling tersiyan sıtma) gelişir. Tüm *Plasmodium* türlerinin oluşturduğu sıtma enfeksiyonu ölümcül olabilmesine rağmen, *P. falciparum* sıtması tedavi edilmezse en ölümcül olanıdır. Bunun sebebi, *P. falciparum*’un her yaştaki eritrositleri enfekte edebilme kapasitesinden, dolayısıyla kandaki paraziteminin yüksek oranlarda seyretmesinden kaynaklanmaktadır (Ural ve ark., 2015). Enfeksiyonda, enfekte ve yıkılan eritrositlerin sayısının artması; toksik hücresel atıklar, eritrositlerin damar endoteline

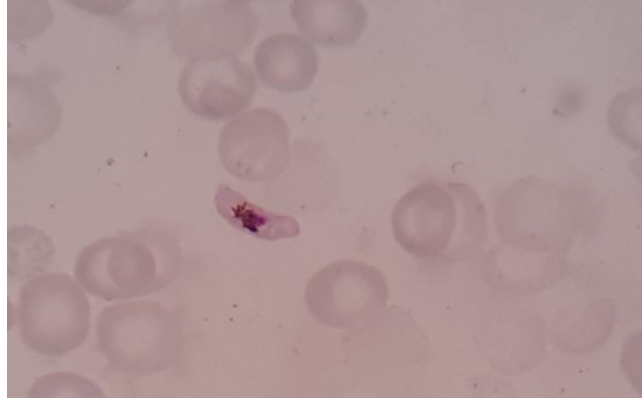
ve komşu eritrositlere yapışması ve eritrosit kitleleri, trombositler, lökositler ve sıtma pigmentlerinden oluşan yapıların kapillerin tıkanmasına neden olur. Beyin tutulumu (serebral malarya), *P. falciparum* enfeksiyonunda çok sık görülür. Hücre kitleleri ve sıtma pigmentlerinin birikmesi sonucu oluşan kapiller tıkanması ile koma ve ölümler görülebilir (Murray ve ark., 2016).

P. falciparum sıtmasında böbrek hasarı da görülebilmektedir; oluşan hastalık tablosuna ‘karasu ateşi’ adı verilir. Eritrositlerin hızlı yıkımına bağlı olarak intravasküler hemoliz sonucu hemoglobulinüri oluşur ve bu da akut böbrek yetmezliği, tübüler nekroz, nefrotik sendrom ve ölümle sonuçlanabilir. Karın ağrısı, safra kusulması, şiddetli ishal ve hızlı dehidratasyon karaciğer tutulumunda karakteristiktir (Murray ve ark., 2016).

Laboratuvar tanısında kalın ve ince kan yayma preparatlarında, bir eritrosit içinde yan yana şekilde birçok sayıda tipik *P. falciparum* halkaları aranır (Resim 8). Ayrıca hilal veya sosis şeklindeki ayırt edici gametositler de taranır (Resim 9). Sadece yüzük/halka formlarından oluşan, yüksek düzeyde parazitemi ($>10\%$), gametositler görülme bile *P. falciparum* enfeksiyonu için ayırt edicidir (Murray ve ark., 2016).



Resim 8: *Plasmodium falciparum* yüzük formları (YDÜ Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı arşivinden)



Resim 9: *Plasmodium falciparum* gametositi (MCBÜ, Parazitoloji Laboratuvarı arşivinden)

Klorokine dirençli *P. falciparum* suşları Orta Amerika ve Karayipler hariç, sıtmanın endemik olduğu tüm bölgelerde (Afrika, Güneydoğu Asya, Güney Amerika) görülmektedir. Bu nedenle klinisyenler *P. falciparum* enfeksiyonlarını doğru tedavi edebilmek amacıyla, tüm tedavi protokollerini gözden geçirmeli ve klorokin direncinin hangi bölgelerde yaygın olduğunu bilmelidirler. Klorokin direncinin olmadığı bölgelerde, *P. falciparum* hastalarına, eğer hasta oral yolla ilaç alabiliyorsa klorokin verilebilir. Tüm diğer coğrafik bölgelerdeki *P. falciparum* enfeksiyonlarında, yüksek klorokin direnç riski nedeniyle, yaşa göre değişmek üzere, artemeter-lumefantrin, atovakuon-proguanil veya oral kinin sülfat ile beraber ya tetrasiklin, doksisisiklin veya klindamisin kombinasyonları kullanılmalıdır (Murray ve ark., 2016; Budan Çalışkan ve Somer, 2018).

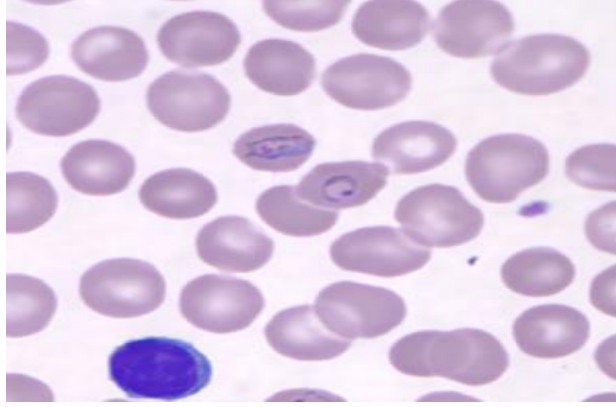
2.2.5. *Plasmodium knowlesi*

İlk insan *P. knowlesi* enfeksiyonu 1965 yılında batı Malezya'dan dönen bir Amerikalı turistte saptanmıştır (Kantele ve Jokiranta, 2011). İnsan sıtmasına neden olan dört *Plasmodium* türünün (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*) yanında, 2004 yılında Borneo adasında (Malezya) *P. knowlesi* enfeksiyonlarına çok sayıda rastlanması ve Güneydoğu Asya ülkelerinde de insan olguları ile karşılaşılması nedeniyle, *P. knowlesi*'nin insanlarda sıtmaya neden olan beşinci tür olduğu kanıtlanmıştır (Singh ve ark., 2004; Özbilgin ve ark., 2016). Bugüne kadar rapor edilen tüm olguların kaynağı Güneydoğu Asya veya o bölgedeki ülkelere

seyahat edip kendi ülkelerine dönen kişilerdir. Güneydoğu Asya’da 2004-2015 yılları arasında toplam 3413 *P. knowlesi* insan sıtması saptanmış ve bu olguların %91,5’i Borneo (Malezya)’dan bildirilmiştir (Amir ve ark., 2018). Malezya’da yüksek sayılarda tanımlanan parazit, ayrıca Tayland, Singapur, Brunei, Endonezya, Myanmar, Vietnam ve Filipinler gibi komşu ülkelerde de tespit edilmiştir (Murray ve ark., 2016).

Uzun kuyruklu makak maymunları (*Macaca fascicularis*), domuz kuyruklu makak maymunları (*Macaca nemestrina*) ve çizgili yaprak maymunları (*Presbytis melalophos*) *P. knowlesi* paraziti için doğal rezervuardır. *Anopheles hackeri*, *Anopheles latens*, *Anopheles cracens*, *Anopheles balabacensis*, *Anopheles dirus* ve *Anopheles introlatus* türü sivrisineler *P. knowlesi* türünün vektörü olarak sayılmaktadır. *P. knowlesi* sıtmasına genellikle çiftçiler, avcılar ve orman işçileri gibi ormanlık alanlarda zaman geçiren kişilerde yüksek oranda rastlanmaktadır (Singh ve ark. 2004; Özbilgin ve ark., 2016).

P. knowlesi’nin konak özgüllüğü, diğer primat sıtmalarına neden olan *Plasmodium* türlerinden daha geniştir; insanlarda ve diğer primatlarda deneysel veya doğa şartlarında enfektif olabilirler. Bu tür, *P. falciparum*’da olduğu gibi, genç ya da yaşlı eritrositleri enfekte edebilme kabiliyetindedir ve bu da paraziteminin yüksek düzeylere ulaşmasına neden olmaktadır. *P. knowlesi*’nin 24 saatlik kısa bir hayat döngüsü bulunmakta ve erken trofozoitleri *P. falciparum*’un halka formlarına, daha sonraki evreleri ise *P. malariae*’ye benzemektedir. *P. falciparum*’un aksine, *P. knowlesi* mikrodamarları bozmamakta ve *P. falciparum*’da görülen nörolojik bulgular bu tür için rapor edilmemektedir. *P. knowlesi* ile enfekte bir eritrositin şeklinde herhangi bir bozukluk görülmez ve parazitin tüm gelişme evreleri periferik kanda izlenebilir (Resim 10). Ayrıca bu tür de, *P. falciparum* ve *P. malariae* enfeksiyonlarındakine benzer şekilde karaciğerde hipnozoit oluşturmaz ve dolayısıyla karaciğer kaynaklı relapslar görülmez (Murray ve ark., 2016).



Resim 10: *Plasmodium knowlesi* bant ve yüzük formu

(<https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>, Erişim tarihi: 28 Mart 2020)

Günlük replikasyon döngüsüne sahip olması nedeniyle, *P. knowlesi* enfeksiyonlarında, yeterli ve uygun tedavi alınmaması durumunda ciddi klinik tablolarla karşılaşmaktadır (Sabbatani ve ark., 2012). Daneshvar ve ark.'larının 2006-2008 yılları arasında Malezya'daki bir hastanede toplam 152 sıtma hastasını (*P. knowlesi*: 107 hasta, *P. falciparum*: 24 hasta, *P. vivax*: 21 hasta) inceledikleri araştırmalarında, tüm klinik semptom ve laboratuvar analizlerinin *P. knowlesi* enfeksiyonu ile diğer sıtma enfeksiyonlarının benzerlik gösterdiğini bulmuşlardı (Daneshvar ve ark., 2009). Hastalarda genellikle günlük ateş ve titremelerle izlenen spesifik olmayan ferbil hastalık şeklinde tablolar görülmektedir. Sıklıkla tespit edilen diğer semptomlar baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, karın ağrısı, nefes alma güçlüğü, kasılma ve balgamlı öksürüktür. Ayrıca takipne (hızlı soluk alma), pireksi (yüksek ateş) ve taşikardi diğer yaygın görülen klinik belirtilerdi. Bunların yanında, hastaların tümünde (%100) trombositopeni ve büyük bir çoğunluğunda ise hafif düzeyde karaciğer bozuklukları tespit edilmekteydi (Kantele ve Jokiranta, 2011).

DSÖ kriterlerine göre *P. knowlesi* enfeksiyonlarının yaklaşık %7'si *P. falciparum* enfeksiyonuna benzer şekilde ciddi enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarda en sık görülen komplikasyon, metabolik etiolojiden ziyade pulmoner etiyojolojiye dayanan solunum yetmezliğidir ve ölümler, pulmoner ve hepatorenal yetmezliklerden kaynaklanmaktadır. Hastalığın şiddeti, parazitin 24 saatlik ve özgün eritrosit döngüsü ve her safhadaki eritrositleri enfekte edebilmesi sonucu gelişen

yüksek parazitemiye bağlıdır. *P. knowlesi* sıtmasında nörolojik semptomlar ender görülmektedir ve henüz serebral malarya vakası rapor edilmemiştir (Kantele ve Jokiranta, 2011; Murray ve ark., 2016).

Laboratuvar tanısında, *P. knowlesi*'nin halka formları *P. falciparum* ile benzerlik gösterir. Trofozoit, şizont ve gametosit formları ise *P. malariae*'ninkinden ışık mikroskobu ile ayırt edilemez. *P. knowlesi*'nin mikroskopik olarak ayırımında faydalı olabilecek ipuçları, eğer varsa; (1) erken trofozoitlerin ince halka formları, çift kromatin noktaları ve her eritrosit içinde iki veya üç parazitin bulunması (*P. falciparum*'a benzer şekilde); (2) kuş gözüne benzeyen trofozoitler ve/veya bant görünümündeki olgun trofozoitlerin olması (*P. malariae*'ye benzer şekilde) veya (3) ortalama merozoit sayısının daha yüksek olduğu (16/eritrosit) olgun şizontların varlığıdır (*P. malariae*'da 10-12/eritrosit). En son keşfedilen bu yeni *Plasmodium* türünün tek güvenilir tanı yöntemi *P. knowlesi*'ye özgül polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction/PCR) dur (Murray ve ark., 2016). Hızlı tanı testlerinin *P. knowlesi* enfeksiyonlarındaki duyarlılıkları çok düşüktür. *P. knowlesi*'yi *P. vivax*'tan ayırmada yetersiz kalan hızlı tanı testleri günümüzde önerilmemektedir (Barber ve ark., 2017).

P. knowlesi sıtmasının potansiyel ciddiyeti göz önüne alındığı zaman, eğer tanı sadece mikroskobiye dayanıyorsa veya *P. falciparum* ile koenfeksiyon PCR ile kesin olarak elenemiyorsa, *P. falciparum* enfeksiyonu ile aynı şekilde tedavi edilmelidir (Kantele ve Jokiranta, 2011; Murray ve ark., 2016). Fatih ve ark.'larının *ex vivo* çalışmasında, *P. knowlesi*'nin artemisinine yüksek düzeyde, klorokine değişen oranlarda ve meflokinine ise düşük düzeyde duyarlı olduğu rapor edilmiştir (Fatih ve ark., 2013). Genel yaklaşım olarak klorokin direncinin olmadığı bölgelerde ve parazitin buralardan alındığı komplikasyonsuz *P. knowlesi* enfeksiyonlarında Artemeter + lumefantrin (AL) veya klorokin (ilk trimesterdeki gebeler hariç) tablet kullanımı önerilmektedir (Alp Meşe ve ark., 2019).

2.2.6. *Plasmodium berghei*: Kemirgen sıtma etkeni

Sıtma, tüm dünyada her yıl birçok insanın ölümünden sorumlu tutulmakta ve *Plasmodium* türlerinden *P. falciparum* serebral semptomlara neden olabilmektedir.

Plasmodium berghei (*P. berghei*) ile enfekte farelerdeki nörolojik semptomlar insandaki ile benzerlik göstermektedir. Kemirgen sıtmasına neden olan dört *Plasmodium* türü (*Plasmodium berghei*, *Plasmodium chabaudi*, *Plasmodium vinckei*, *Plasmodium yoelii*) tanımlanmış ve bunların insan ve diğer primatların sıtma parazitleri ile yapısal, fizyolojik ve yaşam döngüsü bakımından benzerlik gösterdiği kanıtlanmıştır (Çeber ve ark., 2005).

P. falciparum ve *P. vivax*, esas olarak insan sıtmasına neden olan iki *Plasmodium* türüdür. Bunun yanında, kemirgenlerin de kendilerine özgü sıtma etkenleri bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi farelerde akut enfeksiyon oluşturarak, yaklaşık bir haftada letal etki gösteren *Plasmodium berghei* ANKA (PbA) suşudur (Lundie ve ark., 2010).

İlk olarak 1948 yılında Vincke ve Lips, *P. berghei*'yi izole edip tanımlamışlardır. Sonrasında yine Vincke 1954'de, memeli sıtması araştırmalarında bu parazitin uygun bir model olan laboratuvar farelerinde kullanılabileceğini kanıtlamıştır (Sadun ve ark., 1965). Sıtma hastalığına neden olan parazitlerin gelişimsel biyolojisini araştırmak için *P. berghei* mükemmel bir modeldir. *İn vitro* üretim teknolojisi ile yaşam döngülerinin farklı evreleri saflaştırılabilmekte, ayrıca genom dizisi ve organizasyonu hakkında bilgi ve genetik modifikasyonları için yöntemler çalışılabilmektedir. Tüm bu özelliklerinden dolayı diğer kemirgen parazitleri içerisinde en değerlisidir (Çeber ve ark., 2005).

Deneyisel hayvan modelleri, insan hastalıklarını anlamak için kullanılan en önemli yöntemlerdir. Hastalıkların patogenezindeki kritik olan ilk adımı anlamayı, hatta yeni ilaç moleküllerinin ve aşıların geliştirilmesinde önemli rol oynar. Hastalıkların araştırılmasında, pratik ve/veya etik olarak imkansız olan insan deneylerine alternatif yöntemlerin başında hayvan deneyleri gelmektedir (Basir ve ark., 2012).

Kemirgen ve insan parazitlerinin temel biyolojileri, genom organizasyonları ve biyokimyasal oluşumları benzerlik gösterdiğinden dolayı kemirgenler üzerinde *in vivo* deneyler tercih edilmektedir. Ayrıca ilaçlara duyarlılıkları ve ilaç direncinin moleküler temelleri de benzer karakteristik özelliktedir. Aday aşıların yapı ve

foksiyonlarının hedefindeki antijenler, kemirgen ve insan parazitlerinde yakın ilişkilidir. Bu uygulamalar kemirgen sıtmasına neden olan *Plasmodium* türlerinin tüm yaşam döngüsündeki (fare ve sinekte) araştırmalar için basit ve güvenilirdir. Bunun yanında kemirgenler üzerindeki *in vivo* araştırmalarda *Plasmodium*-konak arasındaki ilişki, immünolojik çalışmalar ve ilaç testleri için de uygundur (Çeber ve ark., 2005).

2.3. *Plasmodium*'ların Yapısı

İnsanları etkileyebilen *Plasmodium* türlerinin tipik morfolojisinde sitoplazma, değişik gelişme evrelerinde düzensiz halde bulunur ve kromatin, pigment ve granüller içerir. Sıtma pigmenti, eritrositlerden kaynak alan parazitlerce metabolize edilen bir denatüre protein kompleksi olup, hematin ve hemozoin olarak bilinmektedir. Bu pigment karaciğer hücrelerindeki eritrosit dışı dönemde parazitlerde görülmez (Kocaçiftçi, 2007).

Gametositlerde, olgun trofozoitlerden daha yoğun bir sitoplazma bulunmaktadır. Ayrıca gametositlerde kromatin yoktur ve pigmentler periferde yayılmış haldedir. Türle göre periferik kanda bulunan parazit miktarı değişken olup, *P. falciparum* eritrositlerin %30-40'ını enfekte ettiği için çok fazla sayıdadır. *P. vivax* ve *P. ovale* retikülositlere eğilim gösterirken, *P. falciparum* her yaştaki eritrositleri, *P. malariae* daha çok olgun eritrositleri enfekte etmektedir (Tablo 4) (Kocaçiftçi, 2007).

Tablo 4: İnsanı enfekte eden *Plasmodium* türlerinin karakteristik özellikleri (Antinori ve ark., 2012)

Özellik	<i>P. falciparum</i>	<i>P. knowlesi</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. vivax</i>
Eritrosit öncesi dönem (gün)	5-7	8-9	14-16	9	6-8
Trofozoitin eritrositte ilk görülme süresi (gün)	9-10	9-12	15-16	10-14	11-13
Eritrositik döngü (saat)	48	24	72	50	48
Enfekte eritrositler	Hepsi	Hepsi	Olgun eritrositler	Retikülositler	Retikülositler
Parazitemi,/ul - Ortalama - Maksimum	20 000-500 000 2 000 000	600-10 000 236 000	6000 30 000	9000 30 000	20 000 100 000
Ateş nöbetleri (saat)	16-36 veya fazla	8-12	8-10	8-12	8-12
Ciddi sıtma	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Relaps	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet
Nüks	Evet (tedavi başarısızlığı)	Evet	Evet (ilk ataktan 30-50 yıl boyunca)	Hayır	Evet (tedavi başarısızlığı)

2.4. Yaşam Döngüsü ve Bulaş

Plasmodium parazitlerinin yaşam döngüsü insan (omurgalı) ve dişi sivrisinekte (omurgasız) geçer. Aseksüel dönem omurgalı konakta olup şizogoni, sporlanmış seksüel dönem ise sivrisinekte geçmekte olup sporogoni adını almaktadır (Kocaçiftçi, 2007).

2.4.1. Şizogoni

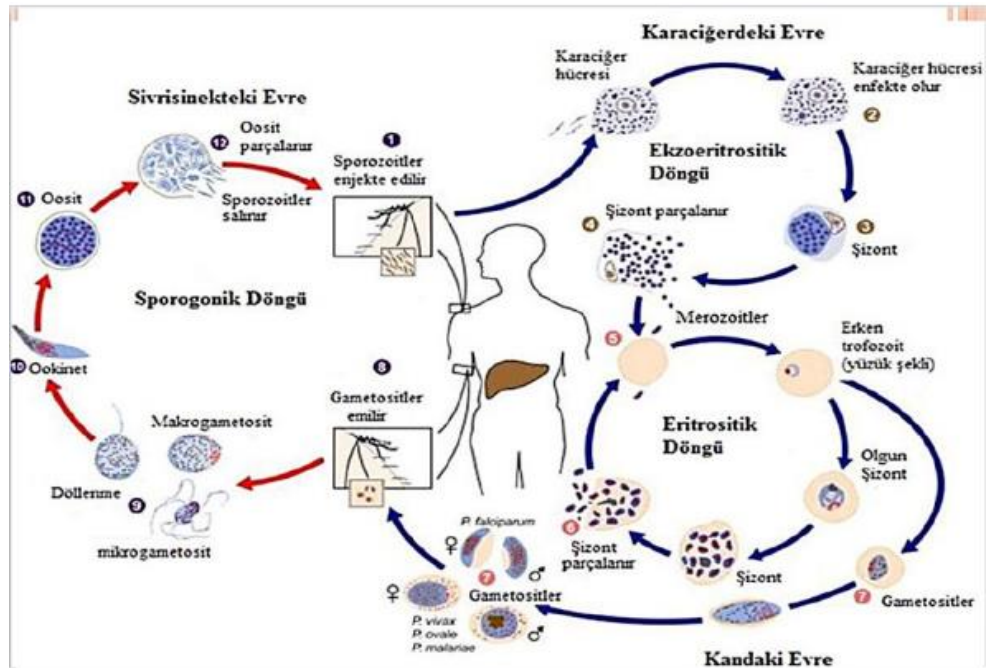
Enfekte olmuş dişi *Anopheles* sivrisineğinin tükrük bezindeki sporozoitler sineğin ısırması ve mide içeriğini aktarmasıyla insana bulaşır. Bu silindirik biçimli hareketli organizma 30 dakika içerisinde yaşam döngüsünün eritrosit dışı kısmını başlatıp karaciğer hücrelerine (hepatositler) gider. Karaciğerde hepatik şizont (doku şizontu) olarak 1-2 haftalık gelişimden sonra merozoitleri bulunduran yapılar (*P. vivax*/*P. ovale* yaklaşık 10 000 ve *P. falciparum* 30 000'den fazla merozoit) oluşur. Daha sonra bu hücreler parçalanır ve merozoitler serbest kalarak kana karışır (Kocaçiftçi, 2007; Akcan ve Kazık, 2012; Antinori ve ark., 2012).

Dolaşıma salınan merozoitlerin eritrosit içerisine entegre olması ile eritrositer (eritrosit içi) dönem başlamış olur. Eritrosit içindeki parazit aseksüel çoğalma gerçekleştirir. Eritrosit içine girdikten sonra ilk olarak halka (yüzük) şeklinde trofozoit adı verilen, ışık mikroskobunda Giemsa boyası ile kromatin kırmızıya, bunun altında yer alan vakuolü çevreleyen sitoplazmanın pembe mavimsi renge boyalı yapıları görülür. Trofozoit formları *Plasmodium* türüne bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yüzük formlarında pigment bulunmamakta, yalnızca genç trofozoit ve şizont formlarında görülebilir hale gelmektedir. Trofozoit büyüdükçe sitoplazma miktarında artış olur ve pigment geliştirmeye başlayarak, genç şizontlara dönüşür. Ardından olgun şizontlar oluşur ve bunlar da bölünerek merozoitleri meydana getirirler. Eritrositin parçalanmasıyla merozoitler serbest kalır ve merozoitler tekrar yen bir şizogonik evreyi başlatırlar. Bazı merozoitler ise, eritrosit içi dönemin sonunda dönüşerek gametositleri oluştururlar. Dişi *Anopheles* sivrisineği kan emdiği zaman bu gametositler alınırsa, sivrisinekte seksüel evre başlamış olur (Kocaçiftçi, 2007; Akcan ve Kazık, 2012).

2.4.2. Sporogoni

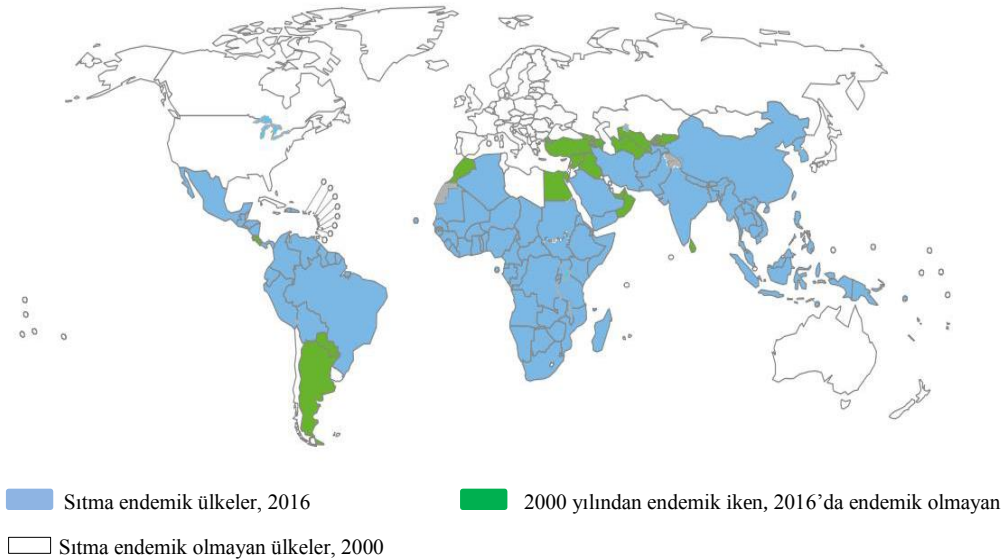
Enfekte insandan kan emen dişi sivrisinek, erkek ve dişi gametositleri alır. Sivrisineğin barsağında her bir erkek gametositten 4-8 mikrogamet ve dişi gametositten ise makrogametler meydana gelir. Mikrogametler, dişi makrogametleri dölleyerek, bağırsak duvarına yapışan ookinetlere dönüşürler. Daha sonra bu ookinetler, oositlere farklılaşarak, tekrarlayan bölünmeler sonucunda binlerce sporozoitin oluşmasına neden olurlar. Sporozoitler, sivrisineğin tükrük bezlerine yerleşerek, burada birikirler ve insana bulaş işte bu sporozoitlerle gerçekleşir (Kocaçiftçi, 2007; Akcan ve Kazık, 2012).

Sivrisinekteki gelişim fazı sadece *Plasmodium* türlerine değil, sineğe ve ortam sıcaklığına da bağlıdır. Bu süre, *P. vivax*'da 8 gün, *P. falciparum*'da ise 38 gündür. Dört türde de aseksüel çoğalma karaciğerde olur. Fakat *P. vivax* ve *P. ovale*'de az miktar parazit aseksüel çoğalma öncesi hipnozoit adı verilen bir dinlenme dönemine girerler (Kocaçiftçi, 2007). *Plasmodium* türü parazitlerin aseksüel (insanda) ve seksüel (sinekte) düngüsü Şekil 1'de gösterilmiştir.



sıtma insidansında anlamlı bir azalmanın olmadığı iddia edilmektedir (Mzenaa ve ark., 2018; World Health Organization (WHO), 2018).

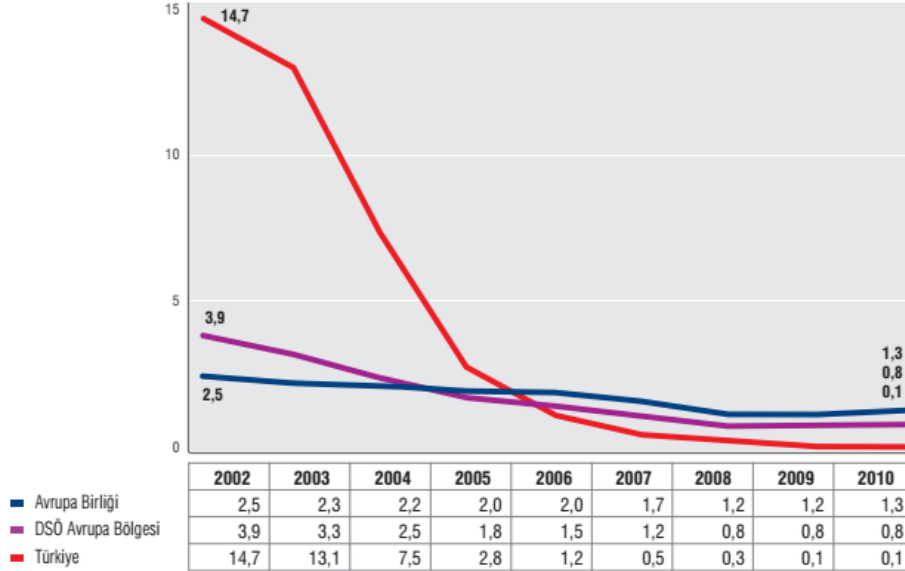
DSÖ verilerine göre 2018 yılı itibarı ile dünyada 228 milyon sıtma olgusu bildirilmiştir. Bunun yanında 2018 yılında 405 000 kişinin sıtma enfeksiyonundan hayatını kaybettiği belirlenmiştir. Ölümle sonuçlanan olguların %80-90'ı Sahra-altı Afrika ülkelerinde saptanmıştır ve bunların %77'sini ise 5 yaş altı çocukların oluşturduğu görülmüştür (<https://www.who.int/malaria/en/>, Erişim tarihi: 28 Nisan 2020). Sıtma enfeksiyonu coğrafik dağılımında ilk sırada %90'lık oranla Afrika kıtası ve %7 ile ikinci sırayı Güneydoğu Asya almaktadır (Tünger ve ark., 2018). Şekil 2'de dünya genelinde sıtma epidemiyolojisi verilmiştir.



Şekil 2: Dünya genelinde sıtma epidemiyolojisi (Alp Meşe ve ark., 2019)

Türkiye'de bulaşıcı hastalıklar alanında yürütülmüş olan yoğun çalışmalar sonucu sıtma ile savaşta çarpıcı başarılar elde edilmiştir. 2002 yılında 10 000'in üzerinde olan yerli sıtma hasta sayısı, 2010 yılında sıfıra düşmüştür (Şekil 3) (<https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/453>, Erişim tarihi: 07 Mayıs 2020). İki bin on yılı itibarı ile eliminasyon fazına geçen Türkiye'de, yerli sıtma olgusuna rastlanmamakta, bildirimler daha çok *Plasmodium falciparum*'a bağlı ithal olgular ve mültecilerle ilişkili veya eski hastalardaki *Plasmodium vivax*'a bağlı nüks olgular şeklindedir (Başaran ve ark., 2017; Cömert Aksu, 2018). Sıtma, Türkiye'de diğer ülkelere en sık import edilen enfeksiyon hastalıklarından biri sayılmakta ve her yıl

ortalama 200-250 yurtdışı kaynaklı sıtma olgusu bildirilmektedir (Alp Meşe ve ark., 2019).



Şekil 3: Yıllara göre sıtma görülme sıklığının uluslararası karşılaştırılması (<https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/453>, Erişim tarihi: 07 Mayıs 2020)

Genellikle Türkiye'ye komşu olan ülkelerde de (Irak, Suriye, Bulgaristan, Yunanistan, Rusya) sıtma enfeksiyonuna rastlanmamaktadır (yalnızca İran'da insidans 1000 kişide 0,5). Mersin ilinde yapılan bir çalışmada, olguların en sık Nijerya (insidans 1000 kişide 360,4), Somali (insidans 1000 kişide 60,2), Tanzanya (insidans 1000 kişide 144,2) ve Ekvatorya (insidans 1000 kişide 238,8) gibi sıtma insadansının yüksek olduğu ülkelerden iş veya seyahat öyküsü bulunan kişiler olduğu saptanmıştır (Cömert Aksu, 2018). Özkeklikçi ve ark.'nın 184 305 kişiyi inceledikleri çalışmalarında, 31 sıtma olgusuna rastlanmış ve pozitiflik oranı %0,017 olarak bulmuştur (Özkeklikçi ve Avcıoğlu, 2019).

Kıbrıs adası ile komşu olan ülkelere Suriye ve Yunanistan'da sıtma insidansının (1000 nüfusta) 0,0 olduğu rapor edilmiştir (Cömert Aksu, 2018). Adanın diğer komşularından Mısır ve İsrail'de de sıtma bulaşının olmadığı, CDC (Centers for Disease Control and Prevention)'nin raporunda belirtilmiştir. Yine CDC'nin de belirttiği gibi, sıtmanın en sık görüldüğü yerler olan Afrika, Okyanusya, Güney Asya ve Güney Amerika'ya seyahat edenlerin risk altında olduğu vurgulanmaktadır

(<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/yellow-fever-vaccine-and-malaria-prophylaxis-information-by-country>,

Erişim tarihi: 4 Nisan 2020; https://www.cdc.gov/malaria/travelers/risk_assessment.html, Erişim tarihi: 4 Nisan 2020).

Kıbrıs, Akdeniz'in birçok bölgesinde olduğu gibi, yüzyıllarca sıtmadan en çok etkilenen bölgelerdendi. Eski kaynaklardan elde edinilen bilgiye göre 1908 yılında kaydedilen sıtma vaka sayısı 10 746; 1909'da 7450; 1910'da 6074 ve 1911'de 7198 idi. 1878 yılında adada İngiliz yönetimi hüküm sürmeye başladıktan 1948 yılına kadar sıtma ve vektörü *Anopheles* sivrisinekleri ile mücadele edilmiş ve sonunda Kıbrıs'ta *Plasmodium* parazitlerinin taşıyıcısı olan sözkonusu *Anopheles* sivrisineğinin tümüyle yok edilmesi başarıyla sağlanmıştır (An, 2014). Günümüzde, Kuzey Kıbrıs'ta yerli sıtma olgusu görülmemekte olup, olguların tümü yurt dışı kaynaklıdır. Buna rağmen, üç İngiliz vatandaşına, 2017 yılı Ağustos ayında Kuzey Kıbrıs'ın Esentepe bölgesinde 2-3 hafta tatil yapıp ülkelerine döndükleri zaman sıtma tanısı konmuştur. Bu üç hastanın hepsinde de *P. vivax* saptanmıştı (https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Malaria-EU-revised-September-2017_0.pdf, Erişim tarihi: 07 Mayıs 2020). Bunun üzerine, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (KKTC) Sağlık Bakanlığı, sorumlu müfettişler tarafından ilgili bölgede incelemeler yapıldığı ve vektör sivrisineklere ve herhangi bir yeni sıtma olgusuna rastlanmadığı şeklinde bir açıklama yapmıştır (<https://haberkibris.com/saglik-bakanligindan-sitma-aciklamasi-2017-09-17.html>, Erişim tarihi: 26 Mart 2020). KKTC Sağlık Bakanlığı verilerine göre adada 2014-2018 yılları arasında toplam 39 yurtdışı kaynaklı (ithal, import) sıtma vakası görülmüştür. Sıtma, ülkemizde bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır (<https://saglik.gov.ct.tr/İSTATİSTİKİ-BİLGİLER/BİLDİRİMİ-ZORUNLU-HASTALIKLAR>, Erişim tarihi: 16 Mart 2020).

Ülkemize öğrenim görmek amacıyla başta Türkiye olmak üzere çok sayıda yabancı ülkeden öğrenci gelmektedir. Özellikle sıtmanın endemik olarak görüldüğü bölgelerden gelen öğrenci sayısı oldukça fazladır. Nas ve ark., Nijerya şehirlerinden Kano'da yaptıkları bir çalışmada, bir hastaneye başvuran rastgele seçilmiş ateşli 370

ayaktan hastada %84 (311/370) oranında *Plasmodium* türlerinden herhangi birine rastlamışlardı (Nas ve ark., 2017). Sam Wobo ve ark.'nın Nijerya'da yaptığı diğer bir araştırmada ise 384 hastanın 273 (%71.1)'ünde sıtma hastalığına rastlanmış ve bu 273 sıtma hastasının 94 (%34,4)'ünü 0-10 yaş arası çocuklar olduğu tespit edilmiştir (Sam Wobo ve ark., 2014). Bajoga ve ark.'nın Nijerya'nın Kaduna bölgesinde 2011-2015 yıllarını kapsayan araştırmasında 1 031 603 sıtma olgusu saptanmış ve bunların 238'i ölümle sonuçlanmıştı. Ayrıca bu 5 yıllık dönemde hastaneye başvuran ateşli hastaların %64,8'nin sıtma pozitif olduğu tespit edilmiştir (Bajoga ve ark., 2019).

2.6. Sıtma Vektörleri

Vektörler enfeksiyon hastalıklarını insandan insana veya hayvandan insana aktaran canlı organizmalardır. Bu vektörlerin çoğu beslenmek için kan emerken hastalıkları bir konaktan diğerine taşırlar. DSÖ verilerine göre tüm enfeksiyonların %17'sini vektör kaynaklı enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Ayrıca her yıl yaklaşık 700 000 kişi vektör kaynaklı enfeksiyonlardan hayatını kaybetmektedir. Sivrisinekler bilinen en iyi hastalık vektörleridir. Sıtma dışında Dang ateşi, Zika ateşi ve Batı Nil ateşi gibi bazı önemli hastalıklar da sivrisineklerin vektörlükleri ile bulaşmaktadır (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>, Erişim tarihi: 28 Mart 2020). Günümüzde tüm dünyada bilinen 182 artropod kaynaklı virüsün (Arbovirüsler) 147'si ile 30 filarya türünün taşıyıcısı olarak sivrisinekler önemli bir vektör potansiyeli oluşturmaktadırlar. Olumsuz çevre koşullarında dahi uzun süre canlı kalabilmeleri, larvalarının hemen hemen tüm sulak habitatlarda hızla üreyebilmeleri ve dünyanın tüm zoocoğrafik bölgelerinde bulunabilmeleri nedeniyle kan emici vektörler arasında hem sağlık hem de ekonomik yönden önemli bir yere sahiptirler (Muslu ve ark., 2011).

Sivrisinekler, çift kanatlı sinekler grubunda bulunup, Diptera takımındaki yaklaşık 130 aileden biri olan *Culicidae* ailesinde yer almaktadır. Dünyada *Culicidae* ailesine ait 44 cins, 145 alt cins ve 3490 alt türün var olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de günümüze kadar 50 farklı sivrisinek türü tespit edilmiştir. Bunlar arasında *Aedes*, *Ocherotatus*, *Culex*, *Culiseta*, *Uranotaenia*, *Coquillettidia*, *Orthopodomyia* ve *Anopheles* cinslerinin bulunduğu bildirilmiştir (Muslu ve ark., 2011).

Her *Anopheles* türü sıtma etkeni olan *Plasmodium* parazitlerini bulaştırmaz. Bulaşta, sivrisineğin insanı ısırma eğilimi, kan emme alışkanlığı, yaşam süresi, *Plasmodium*'ların sivrisinekte yerleşme olasılığı ve sivrisineğin etkinliği gibi faktörlerin etkisi vardır. Bu sebeple her bölgede çok sayıda *Anopheles* türü bulunmasına rağmen, yalnızca birkaç tür *Plasmodium*'lara vektörlük yapabilmektedir (Kocaçiftçi, 2007). *Anopheles maculipennis* grubu sivrisinek türlerinden özellikle üç tanesi (*Anopheles atroparvus*, *Anopheles labranchiae*, *Anopheles sacharovi*) tarihsel süreçte ve günümüzde en önemli sıtma vektörü olarak kabul edilmiştir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Doğu Akdeniz havzasında ise en önemli sıtma vektörü *Anopheles sacharovi* olup, sıtma bulaşından sorumlu ikincil türler *Anopheles superpictus*, *Anopheles maculipennis* s.s. ve *Anopheles melanoon* olarak belirtilmektedir (Akıner ve Çağlar, 2010).

Kıbrıs'ta sivrisineklerle ilgili ilk çalışmalar 1934 yılında Aziz ve 1936 yılında Barber tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalarda özellikle *Anopheles* türleri üzerinde durulmuştur. Bunun sebebi ise o dönemde sıtma hastalığının adada başlıca sağlık sorunlarından biri olmasıdır. Daha sonra sıtmayla mücadelenin başladığı 1945 yılında Dr. Soper ile birlikte çalışan Aziz, yine *Anopheles* sivrisinekleri üzerinde yoğunlaştığı araştırmalar yapmıştır. Georghiou, 1977 yılında Aziz'in çalışmalarına paralel olarak Kıbrıs adasında *Culicidae* ailesine ait 16 farklı sivrisinek türü rapor etmiştir. Sonrasında 2000 yılında Hadjivassilis'in çalışmasında 18 farklı sivrisinek türü tespit edilmiştir. Son olarak ise 2009 yılında Violaris ve ark.'larının Güney Kıbrıs'taki sivrisinek faunasını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında daha önce adada hiç tespit edilmeyen beş farklı sivrisinek türü rapor etmişlerdir. Fakat bu çalışmadaki en önemli nokta, sıtma hastalığının vektörlerinden olan *Anopheles sacharovi* sivrisineğinin, önceden adadan eradike edilmişken yeniden ortaya çıkmasıdır (Violaris ve ark., 2009).

2.7. Sıtmada Patogenez

Sıtma enfeksiyonundaki patojenik etkilerin enfekte olan veya olmayan eritrositlerin hemoliziyle ilişkili olarak parazitten salınan metabolitler ve bu antijenik materyallere konağın immünolojik yanıtına ve sıtma pigmentinin oluşumuna doğrudan bağlı olduğu düşünülmektedir (Kocaçiftçi, 2007). Hastalık oluşumunda

sporozoitler, eritrosit dışı formlar ve gametositler konağa doğrudan zarar vermezken, sadece aseksüel intraeritrositer formlar hastalığa neden olurlar. Sıtma kliniğinin ortaya çıkmasında dört ana patojenik mekanizma rol oynamaktadır:

1. Ateş ve bunun fizyolojik sonuçları,
2. Anemi,
3. Anemi ve mikro dolaşım bozuklukları sonucunda gelişen doku hipoksisi,
4. İmmünopatolojik olayların gelişmesi (Ustaçelebi, 1999).

Bilindiği gibi sıtma, enfekte dişi *Anopheles* sivrisineğinin sağlıklı bir kişiyi ısırması ve *Plasmodium* türü parazitlere ait sporozoitleri kan dolaşımına aktarması ile başlar. Sporozoitler karaciğere göç eder ve burada 7-10 gün boyunca aseksüel olarak çoğalırlar. Bu süre içerisinde hastada hiçbir semptom görülmez. Ateşin de dahil olduğu klinik semptomlar, enfekte eritrositlerin parçalanmasıyla salınan eritrosit ve parazit parçacıklarından kaynaklanmaktadır. Parazit tarafından salınan bu maddeler, sıtma pigmenti olan hemozoin ve sıtma toksini adı verilen glikofosfatidilinozittir. Sıtma toksini, periferik kan mononükleer hücrelerini aktive eder ve bu hücrelerden sitokinlerin salınımına neden olur. Proinflamatuvar (enfeksiyona sebep olabilecek nitelikte olan) ve antiinflamatuvar sitokin, kemokin, büyüme faktörü ve efektör moleküller arasındaki dengenin hastalığın şiddetinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır. İlerlemiş ciddi sıtma enfeksiyonlarında interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve tümör nekrozis faktör alfanın (TNF- α) arttığı ve interlökin 10 (IL-10): TNF- α oranının azaldığı rapor edilmiştir. Fakat sitokinlerin sıtmadaki rolü henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (Autino ve ark., 2012).

Anemi, sıtmanın genel bir komplikasyonudur. Yüksek parazitemilere bağlı olarak, şizogoni sırasında yoğun hemolizler, dolayısıyla anemi meydana gelebilir. Dalağın büyümesi ile birlikte eritrositlerin dalakta yıkıma uğraması aneminin patogeneze muhtemelen yardımcıdır. Diğer yandan aneminin otoimmün bir temele dayandığını destekleyen bulgular da vardır. Sıtmada, hemolizin yaygın olmadığı durumlarda hemoglobinüriye pek rastlanmaz. Sıtmaya bağlı masif hemoliz ve hemoglobinüri geliştiği zaman bu tabloya 'karasu humması' adı verilir. Karasu

humması, özellikle sıtmaya karşı bağışık olmayan (endemik bölgede yaşamayan) kişilerde *P. falciparum* enfeksiyonunda çok fazla parazitemiye bağlı olarak veya reenfeksiyon sırasında atipik immün yanıt şeklinde ortaya çıkabilir. Kinine karşı aşırı duyarlılık veya glukoz-6-fosfatdehidrogenaz enzim eksikliği olan hastalarda oksidan antimalaryal ilaçların alınması durumunda da aynı tablo gelişebilir. Bu tablo sıklıkla kötü beslenmiş, alkol bağımlısı kişilerde anaflaksiye benzer şekilde aniden ortaya çıkar. Hastanın ateşi 40°C'ye ulaşır ve genelde kaslar, eklemler ve kemiklerde ağrılar gözlenir. İleri derecede halsizlik, bulantı ile safralı kusmalar, hızla ilerleyen anemi ve sarılık görülür. Günümüzde karasu humması immüno-allerjik nedenlerle meydana gelen bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Periferik kanda *P. falciparum* trofozoitleri ya bulunmaz ya da çok nadirdir. Tedavide hastalara kan transfüzyonu, hemodiyaliz ve antimalaryal ilaçlar verilmezken, olguların %30'unda ölüm izlenmektedir (Ustaçelebi, 1999).

P. falciparum sıtmasında akut böbrek yetmezliği, akciğer ödemi ve beyin fonksiyon bozuklukları gibi ciddi komplikasyonlar da gözlenebilir. Kesin mekanizmaları bilinmemekle birlikte bu komplikasyonların ortak temelleri anemi ve mikro dolaşımdaki değişiklikler sonucu gelişen doku hipoksisidir. *P. falciparum* ile enfekte eritrositlerde şekil değiştirebilme yeteneğinde azalma ve endotele yapışma eğiliminde artış görülür. Sonuçta dokulara ulaşan oksijen azalır, kılcal damarların bütünlüğü bozulur ve permeabilite artabilir. Bu durumda akciğer gibi bazı organlarda hücreler arası boşluğa sıvı ve protein sızması ile akciğer ödemi oluşabilir. Ölümcül sıtma olgularında beyin korteksinin gri cevherinde parazit içeren eritrositlerle dolu konjestiyon damarlar, perivasküler ödem, hemoraji ve nadiren glial reaksiyon (sıtma granülomu) görülebilir (Ustaçelebi, 1999).

2.8. Sıtmada Klinik Bulgular

Sıtma vaka yönetimindeki en önemli nokta, klinisyen tarafından ayırıcı tanıda sıtmanın akla gelmesi ve tanının konmasıdır. İlk semptomlar non-spesifiktir ve önemsiz sistemik viral hastalıkların bulgularına benzemektedir. Sıtmadaki klinik bulgular konağın sıtma spesifik immün durumu ve enfeksiyona neden olan *Plasmodium* türüne göre değişkenlik gösterir. *P. vivax* ve *P. knowlesi*'nin de ciddi

linik tablolara neden olabilmelerine rağmen, genellikle *P. falciparum* en ağır seyreden türdür (Alp Meşe ve ark., 2019; Budan Çalışkan ve Somer, 2018).

Ateş nöbetleri sıtmanın karakteristik semptomudur. Döngüsel olarak gelen ve yaklaşık 10-12 saat süren bu nöbetlerde ciddi üşüme, titreme ataklarının ardından febril konvülziyona neden olabilen yüksek ateş ve arkasından yoğun bir terleme ile vücut ısısının normale dönmesi izlenir. Ateş sırasında görülen diğer spesifik olmayan semptomlar baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı ve artraljidir. Bunlara ek olarak karın ağrısı, kusma ve ishal de görülebilir (Alp Meşe ve ark., 2019; Budan Çalışkan ve Somer, 2018). Ateş nöbetleri *Plasmodium* türüne göre değişkenlik göstermektedir. Tipik nöbetler 48 saatte bir izleniyorsa buna ‘Tersiyen Sıtma’ adı verilir ve etken *P. vivax* veya *P. ovale*’dir. Nöbetler 72 saatte bir geliyorsa buna ‘Kuartan Sıtma’ denmekte ve etken genellikle *P. malariae* olmaktadır. Ateş nöbetleri 36-48 saat arayla ve tropikal bir bölgede görülüyorsa buna da ‘Tropikal Sıtma’ adı verilir ve *P. falciparum* etken parazit olarak kabul edilir (Kocaçiftçi, 2007).

P. falciparum sıtmasında genellikle enfeksiyon bulaştan sonraki ilk altı ay içinde veya ilerleyen aylarda semptom göstermektedir. *P. falciparum*’da yüksek morbidite ve mortalite görülmesinin sebebi serebral tutulumdur. Yüksek ateş sırasında deliryum ve konfüzyon görülebilir, hatta hasta hızlıca komaya girebilir. Mental durumun kötü olması, acil tedavinin gerekliliğine işaret eder. *P. falciparum* enfeksiyonunda böbrek ve solunum yetersizliği birlikteliği de mortaliteyi artıran diğer bir durumdur. Böbreklerde hipotansiyon ve hipovolemi ile seyreden sekonder dolaşım bozukluğu akut tübüler nekroza neden olabilir. Bu komplikasyon, çocuklarda da bildirilmiş olmasına rağmen, daha çok erişkinlerde rapor edilmektedir. *P. falciparum* enfeksiyonlarında görülen hiperparazitemi durumu (%5’den fazla eritrositin enfekte olması) hipotansiyon, metabolik asidoz ve hipoglisemi ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle parazitemisi yüksek olan hastalarda anemi beklenen bir sonuçtur. Ayrıca hastalarda trombositopeni de sıkça görülmektedir (Budan Çalışkan ve Somer, 2018).

Tedaviye rağmen serebral sıtmada mortalite oranı %15-20 olarak bildirilmiştir. ‘‘Exchange transfusion’’ olarak tarif edilen, sıtmalı hastaya eritrosit değişimi (eritrositoferez) uygulaması işleminin, ciddi/ağır sıtma vakalarının

tedavisinde antimalaryal ilaçlara destek olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır (Ersan ve ark., 2017).

P. vivax ve *P. ovale* sıtmalarında genellikle enfekte sivrisineğin sokmasından ilk altı ay içerisinde bulgular görülmekle birlikte, bu süre yıllara kadar uzayabilmektedir. Bu türlerde de spesifik semptomlar görülmezken, ateş, baş ağrısı ve yaygın halsizlik sıktır. Sıklıkla yanlış tanıya neden olabilen gastrointestinal rahatsızlıklar, sarılık ve solunum sistemi semptomları izlenebilmektedir. Komplikasyonsuz sıtma hastalarının fizik muayenesinde genellikle ateş dışında önemli bir bulgu görülmemektedir. Çocuklarda erişkinlere göre hepatomegali, splenomegali ve uyku hali daha fazla olmaktadır (Alp Meşe ve ark., 2019).

Spesifik olmayan semptomlar ile birlikte trombositopeni görüldüğü takdirde hasta mutlaka sıtma açısından değerlendirilmelidir. Sıtma ile trombositopeni ve kısalmış trombosit ömrünün ilişkili olduğu öngörülmektedir. Bu bağlamda, yapılan çalışmalarda endemik bölgeye seyahat öyküsü olup, ateş ve trombositopenisi bulunan hastalarda mutlaka sıtma enfeksiyonunun düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (Alp Meşe ve ark., 2019; Başaran ve ark., 2017).

2.9. Sıtmada Tanı

Sıtma kaynaklı ölümlerin çoğu tanıdaki gecikmeden kaynaklandığından, hastalığın ayırıcı tanıda akılda tutulması önemli bir adımdır (Buduneli ve Somer, 2018). Özellikle sıtmanın endemik olarak görüldüğü bölgelerde yalnızca semptomlar ile tanı konulabilmektedir. En sık görülen ateş ile birlikte üşüme, terleme, iştahsızlık, baş ağrısı, bulantı ve halsizlik semptomlarının kombinasyonlarının görülmesi tanı için yeterli olabilmektedir (Moye ve ark., 2019). İnsan kanındaki *Plasmodium* parazitlerini saptayan çeşitli tanı testleri bulunmaktadır:

- i- Işık ve floresan mikroskopisi
- ii- İmmünokromatografik hızlı antijen testleri (HAT)
- iii- Seroloji
- iv- Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)

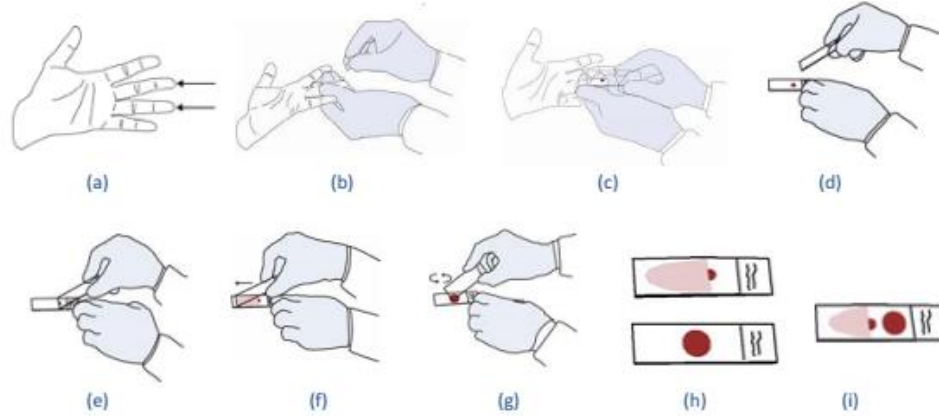
Tanıda yararlanılan bu testlerin yanında, ilmiğe dayalı izotermal amplifikasyon testi (loop mediated isothermal amplification; LAMP) ve flow sitometri de *Plasmodium* türlerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Birincil sağlık kuruluşlarında sıtma tanısını koymak için en sık kullanılan yöntemler mikroskopi ve HAT'dir (Siwal ve ark., 2018).

Duyarlı, ucuz ve kolay uygulanabilir olmasından dolayı mikroskopi, sıtma tanısı için halen altın standart olarak kabul görmektedir. Fakat deneyimli personel, zaman ve emek gerektirmesi mikroskopinin dezavantajları sayılmaktadır (Mukry ve ark., 2017). Ayrıca mikrolitrede <200 enfekte eritrosit varlığında, yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilmekte ve bu gibi durumlarda deneyimli bir uzman/teknisyenin uzun süre değerlendirme yapması gerekebilmektedir. Bu da zaman kaybına, dolayısıyla tedavide gecikmelere yol açmaktadır (Zimmerman ve Howes, 2015).

Mikroskopinin sıtma tanısındaki duyarlılığının artırılması büyük ölçüde örneğin doğru alınmasına ve doğru bir şekilde preparat hazırlanmasına bağlıdır. Mikroskobik tanı için kullanılan numune periferik kandır. Periferik kan yaymaları (ince yayma ve kalın damla), parmak ucu, venöz kan, kulak memesi ve bebeklerde topuktan alınan tam kan ile hazırlanabilir (Şekil 4). Örnek mümkünse tedaviden önce ve nöbetler arasında alınmalıdır. Her hastadan mutlaka en az iki ince yayma ve iki kalın damla preparat hazırlanmalıdır. Periferik kan alımı ve yayma hazırlamak için uyulması gereken bazı kurallar bulunmaktadır:

- Yayma yapılacak lamalar önceden alkol ile temizlenmelidir
- Yayma yapmak için asla lamel kullanılmaz
- Hastanın eli soğuk ise sıcak bir havlu ile veya ovuşturarak ısıtılır
- Yetişkinlerde elin orta veya yüzük parmağı, çocuklarda ayak başparmağı veya topuk tercih edilmelidir
- Kan alınacak bölge %70'lik alkollü gazlı bez ile temizlenmelidir, pamuk kullanılmamalıdır
- Alkol kuruduktan sonra parmağa lanset batırılır ve kanın serbest olarak çıkması sağlanır
- Yaymalar hazırlandıktan sonra havada kurutup, saf metanol ile tespit edilir

- Kalın damla preparatları minimum 30 dakika havada kurutulduktan sonra boyanır ve asla tespit edilmez (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/4-Sitma/6-Rehbler/Sitma-Saha_Rehberi.pdf, Erişim tarihi: 15 Nisan 2020)

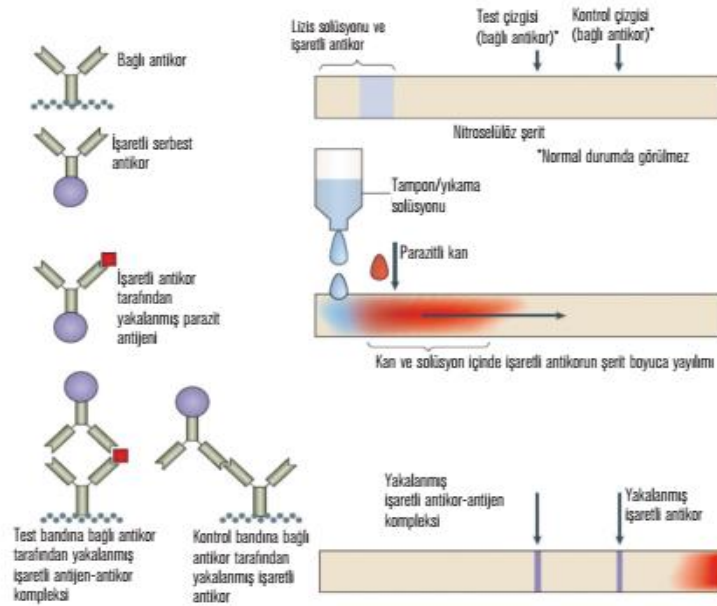


Şekil 4: Periferik kan örneğinin alınması ile preparatların hazırlanmasında uygulanan işlem basamakları. İşlemin nasıl yapılacağı a'dan g'ye yukarıdaki şekilde anlatılmıştır. Son kısımda ise hazırlanmış ince yayma (h'de üstte) ve kalın damla (h'de altta) preparatların görünümü verilmiştir. i'de ise her iki tip yaymanın tek bir lam üzerindeki modeli gösterilmiştir (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/4-Sitma/6-Rehbler/Sitma-Saha_Rehberi.pdf, Erişim tarihi: 15 Nisan 2020).

Kalın damla preparatlar ince yaymalara göre daha küçük ve yoğun bir alanda yayıldıkları için duyarlılıkları daha yüksektir. Bu sebeple de, *Plasmodium* parazitlerinin varlığının tayininde kullanılırlar. İnce yaymalar ise genellikle parazitin tür ayırımını yapmak amacıyla hazırlanır. Bu yaymalar Giemsa bazlı boyalar ile boyandıktan sonra incelenmektedir (Budan Çalışkan ve Somer, 2018). Giemsa boyalı preparatların mikroskopik inceleme raporunda eritrositler içerisinde *Plasmodium* parazitlerinin görülmesi sıtma hastalığı için 'kesin tanı' bulgusudur. Fakat preparatlarda parazitin görülmemesi sıtma olasılığını dışlamamaktadır. Klinik şüphe devam ediyorsa 8-12 saat ara ile 2-3 kez yeni örnek alıp incelenmelidir (<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik->

[hastaliklar/4-Sitma/6-Rehber/Sitma-Saha_Rehberi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/4-Sitma/6-Rehber/Sitma-Saha_Rehberi.pdf), Erişim tarihi: 15 Nisan 2020).

Özellikle *P. falciparum* sıtmasının yanlış tanı ve gecikmiş tedavide fatal seyir göstermesi, düşük parazitemi seviyelerini bile teşhis eden ve tekli veya miks enfeksiyonları ayırt edebilen immünokromatografik hızlı tanı testleri geliştirilmesine gereksinimi artırmıştır. Ayrıca mikroskopi yönteminin uygulanacağı teknik donanımın özellikle düşük gelirli bölgelerde yeterince olmaması ve tecrübeli elemanlara gereksinim gibi dezavantajlarından dolayı alternatif testlere gereksinim duyulmuştur. Bu bağlamda, 1990'lı yıllardan sonra *Plasmodium* parazitlerinin kanda dolaşan antijenlerini saptayan hızlı tanı testleri geliştirilmiştir (Şekil 5). Bu testler, 10-15 dakika gibi kısa bir sürede sonuç verecek kadar hızlı, kolay uygulanabilen, kısa bir eğitimle az tecrübe gerektiren, genellikle tek kullanımlık testlerdir (Ardıç ve Kuru, 2012). Hızlı tanı testlerinde *Plasmodium* türüne ait bant görülmesi 'olası tanı' bulgusudur ve mutlaka mikroskopi ile doğrulanmalıdır. Eğer mikroskopi negatif ise moleküler yöntemlerle tanıya devam edilmelidir (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/4-Sitma/6-Rehber/Sitma-Saha_Rehberi.pdf, Erişim tarihi: 15 Nisan 2020).



Şekil 5: Sıtma hızlı tanı testlerinin işleyiş mekanizması (Ardıç ve Kuru, 2012)

Çeşitli ticari firmalar tarafından genellikle şerit, kart, plastik kaset şeklinde hazırlanan hızlı tanı testlerindeki başlıca hedef antijenler şunlardır:

- 1- Histidine zengin protein 2 (HRP-2): *Plasmodium* türlerinin trofozoit ve genç gametositleri tarafından salınan suda çözünebilir bir proteindir. Yalnızca *P. falciparum*'un tanısında kullanılabilir.
- 2- *Plasmodium* laktat dehidrogenaz (pLDH): Parazitin hem seksüel hem de aseksüel formları tarafından üretilir. Bu amaçla kullanılan üç pLDH bulunmaktadır:
 - a- Panspesifik testler
 - b- *P. falciparum*'a özgü testler
 - c- *P. vivax*'a özgü testler
- 3- Panspesifik aldolaz: İnsanları enfekte eden *Plasmodium* türlerinin ortak antijenidir. Hiçbir türü ayırt etmeksizin tek antijen şeklinde veya *P. falciparum*'u diğerlerinden ayırt etmek için HRP-2 ile birlikte kullanılan formları bulunmaktadır (Ardıç ve Kuru, 2012).

Sıtma enfeksiyonunun tanısında en sık HRP-2 ve pLDH hızlı tanı testleri kullanılmaktadır. pLDH ile tür ayırımı yapılabilirken, HRP-2 etkin tedaviye rağmen bir aydan daha uzun süre kanda bulunabilmektedir. Fakat pLDH ve aldolaz yalnızca canlı parazitlerden salındığından, tedavi takibinde kullanılabilmektedir. Diğer yandan HRP-2, kronik sıtmada görülen düşük seviyedeki ve dalgalı seyir gösteren parazitemiyi tespit etme avantajına sahiptir (Ardıç ve Kuru, 2012).

Moleküler yöntemler parazitin saptanması yanında, *Plasmodium* tür ayırımı yapabilmesi, mutasyonları ve ilaç direncini belirleyebilmesi, 5 parazit/ul kadar oldukça düşük düzeyindeki parazitemiyi tespit edebilmesinden dolayı iyi bir tanı yöntemidir. Duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksek olan moleküler yöntemler iyi bir referans test olarak kullanılabilirken, yüksek maliyeti, zaman alması, teknik donanım ve deneyim gerektirmesi gibi nedenlerden dolayı yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca bu sebeplerden ötürü sıtma tanısında altın standart olarak tercih edilmemektedir. Ayrıca, enfeksiyondan belirli bir zaman sonrasında bile alınan örneklerde parazite ait DNA'nın saptanması, rekürrens ve ilaç direnci ile ilgili

karışıklıklara sebebiyet verebilmektedir (Ardıç ve Kuru, 2012; Budan Çalışkan ve Somer, 2018).

Son yıllarda PCR tekniği ile *Plasmodium* spp. 18S rRNA (ribozomal Ribo Nükleik Asit) genlerinin tespit edilmesi geleneksel yöntem olan mikroskopinin yavaş yavaş önüne geçmektedir (Siwal ve ark., 2018). Moleküler testler, *Plasmodium* türlerine ait DNA (Deoksiribo Nükleik Asit)'yı saptayabildiğinden 'kesin tanı' bulgusu olarak kabul görmektedir. "Standart Vaka Tanımı"nda PCR'ın yer almamasına rağmen, hem hızlı (1 gün) hem de duyarlılığı yüksek bir yöntem olması nedeniyle kesin tanı için uygun testlerdir. Moleküler yöntemlerle sıtma tanısı koyabilmek için EDTA (etilendiamin tetra asetik asit)'lı venöz kan (1-5 ml), filtre kağıdına emdirilmiş tam kan/parmak ucu kanı veya boyanmamış ince yayma/kalın damla preparatlarından yararlanılabilir (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/4-Sitma/6-Rehber/Sitma-Saha_Rehberi.pdf, Erişim tarihi: 15 Nisan 2020).

Serolojik yöntemler, özellikle eritrositik evredeki enfeksiyonlara karşı oluşan antikorları saptamak amacıyla kullanılmaktadır. Başlıca serolojik yöntemler; İndirekt floresan antikor testi (IFAT), İndirekt hemaglutinasyon testi (IHA), immünopresipitasyon ve enzim bağlı immünosorbent deneyi (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay/ELISA) dir (Ardıç ve Kuru, 2012). Sıtmanın akut tanısında serolojik yöntemlerle antikor tayininin baz alınması önerilmemektedir (Zorbozan ve ark., 2017). *Plasmodium* türleri arasındaki çapraz reaksiyonlar nedeniyle enfekte eden türün ayırt edilmesine olanak sağlamadığı için ve antikorların varlığı akut enfeksiyondan ziyade eski enfeksiyonu gösterdiği için seroloji sıtmanın klinik tanısında uygun görülmemektedir. Transfüzyon sıtmasının araştırılmasında, potansiyel donörlerin belirlenmesinde ve epidemiyolojik çalışmalarla toplumda sıtma ile karşılaşma sıklığının tespit edilmesinde serolojiden yararlanılabilir (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/4-Sitma/6-Rehber/Sitma-Saha_Rehberi.pdf, Erişim tarihi: 15 Nisan 2020).

2.10. Sıtma Tedavisi

Sıtma enfeksiyonu yönetiminde temel bileşen olan hastalığın erken teşhisi ile acil parazitolojik tanısı, etkili ilaçlarla tedavi ve gerekirse sevk, konsültasyon ve takip akıldan çıkartılmamalıdır. *P. falciparum* sıtması ile diğer türlere ait sıtma enfeksiyonlarının ayırımı tedavinin seyrinde önemli rol oynamaktadır. *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae* enfeksiyonlarında hayatı tehdit edici olağan dışı bir durum veya hastanın farklı bir enfeksiyonu yoksa genellikle ayaktan tedavi mümkün olmaktadır (Alp Meşe ve ark., 2019).

Sıtma tanısı alan hastalarda uygun tedavinin belirlenmesi çok sayıda faktöre bağlıdır. İlk olarak hastanın komplike olmamış veya ağır ve komplike olmuş sıtma kliniğinden hangisi olduğunun belirlenmesi kritiktir. Tedaviyi etkileyen diğer etkenler arasında hastalığın edinildiği bölge ve kemoproflaksinin uygulanıp uygulanmadığıdır (Buduneli ve Somer, 2018).

2.10.1. Komplike olmayan sıtma yönetimi

Hastaların çoğu birincil sağlık kuruluşlarında komplike olmayan sıtma tedavisi ile tedavi edilmektedir. Sıtma semptomları bulunup, parazitolojik testlerle (mikroskopi ve hızlı antijen testi) pozitif olan hastalara, ciddi sıtma enfeksiyonu özellikleri taşımıyorsa komplike olmayan sıtma tedavisi uygulanmalıdır. Komplike olmayan sıtmada amaç, hızlıca tedaviyi uygulayıp ciddi sıtmanın gelişmesini önlemek ve vücuttan tüm parazitleri elimine etmektir (https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2019/03/National-Guidelines-for-prevention-of-Malaria_updated-08012019-1.pdf, Erişim tarihi: 18 Nisan 2020; <https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/gmp/guidelines-for-the-treatment-of-malaria-eng.pdf>, Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).

2.10.1.1. Komplike olmayan *P. falciparum* sıtma tedavisi

Komplike olmayan ile ciddi sıtma enfeksiyonunun ayırımı yapmak tedavi için kritik bir adımdır. Komplike olmayan enfeksiyonlarda organ fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk görülmezken, kandaki parazitemi %4'ün altındadır. Komplike olmayan *P. falciparum* sıtması uygun antimalaryal ilaçlarla tedavi edilmezse hızlıca

komplike/ciddi sıtma enfeksiyonuna dönüşür (<https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/gmp/guidelines-for-the-treatment-of-malaria-eng.pdf>, Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).

Çocuk ve yetişkinlerdeki (ilk trimesterdeki gebe kadınlar hariç) komplike olmayan *P. falciparum* sıtması Artemisinin-bazlı kombine tedavi (AKT) ile tedavi edilmelidir. DSÖ önerilerine göre AKT ile tedavide klinik ve parazitolojik olarak hızlıca yanıt alınabilmekte, kür oranlarını iyileştirmekte, sıtma yayılımını azaltmakta ve antimalaryal direnç gelişimini engellemektedir. Artemisinin bazlı antimalaryal ilaçlar kandaki parazit miktarını hızlıca temizlediği (48 içerisinde yaklaşık 10 000 parazit) gibi, sivrisinekteki seksüel döngüye de etkili olduğu bilinmektedir. Komplike olmayan *P. falciparum* tedavisinde kullanılan beş farklı AKT bulunmaktadır:

- Artemeter + lumefantrin
- Artesunat + amodiakin
- Artesunat + meflokin
- Artesunat + sulfadoksin-primetamin
- Dihidroartemisinin + piperakin

Kısa süreli kürleri (3 günde 6 doz) ve iyi tolere edilebilmesinden dolayı AL avantajlı bir antimalaryal ilaç olarak görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5: Artemeter + lumefantrin tedavi dozları

Artemeter+lumefantrin (oral) 1 tablet: 20 mg artemeter ve 120 mg lumefantrin	5-<15 kg	Acilen 1 tablet, 8 saat sonra 1 tablet daha ve sonraki 2 gün içinde günde 2 kez her seferinde 1'er tablet (toplam 6 tablet)
	15-<25 kg	Acilen 2 tablet, 8 saat sonra 2 tablet daha ve sonraki 2 gün içinde günde 2 kez her seferinde 2'er tablet (toplam 12 tablet)
	25-<35 kg	Acilen 3 tablet, 8 saat sonra 3 tablet daha ve sonraki 2 gün içinde günde 2 kez her seferinde 3'er tablet (toplam 18 tablet)
	35-<65 kg	Acilen 4 tablet, 8 saat sonra 4 tablet daha ve sonraki 2 gün içinde günde 2 kez her seferinde 4'er tablet (toplam 24 tablet)
	>65* kg	>35 kg üstü için uygulanan tedavi ile aynıdır. Bu grup için yeterli bilgi bulunmamaktadır

* Yetişkin bireyler için olan tabletler 80 mg artemeter ve 480 mg lumefantrin içeren tek tablet formülasyonundadır. Acilen 1 tablet, 8 saat sonra 1 tablet daha ve sonraki 2 gün içinde günde 2 kez her seferinde 1'er tablet (toplam 6 tablet) olacak şekilde kullanılır (Güney Afrika'da yeteri kadar bulunmamaktadır). Özellikle 85 kg üzeri, tedavi başarısızlığı için risk faktörü olabilmektedir.

AL'nin iyi tolere edilebilir bir antimalaryal ilaç olmasının yanında, uyku bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, kalp çarpıntısı, abdominal ağrı, iştahsızlık, öksürük, eklem ağrısı, kas ağrısı, astım ve bitkinlik yan etkilerindendir. Hipersensitivite ender olarak rapor edilmiştir (https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2019/03/National-Guidelines-for-prevention-of-Malaria_updated-08012019-1.pdf, Erişim tarihi: 18 Nisan 2020).

AL'nin uygun olmadığı veya kontraendike (artemisinin veya lumefantrine allerji hikayesi mevcut ise) olduğu durumlarda, komplike olmayan sıtma tedavisi için, doksisiklin veya klindamisin ile birlikte kinin kullanılabilir. Beş kilogramdan az olan infantlarda AL yerine, kinin + klindamisin tedavisi önerilmektedir (https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2019/03/National-Guidelines-for-prevention-of-Malaria_updated-08012019-1.pdf, Erişim tarihi: 18 Nisan 2020; <https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/gmp/guidelines-for-the-treatment-of-malaria-eng.pdf>, Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).

Lumefantrin emiliminin yağ alımı ile artmasından dolayı, hastalara özellikle tedavinin ikinci ve üçüncü gününde AL'yi yemekten veya yağ içeren içecek (süt

gibi) içtikten hemen sonra almaları önerilmektedir. Üç yaşından küçük çocuklarda, gebelerde, obez erişkinlerde, meflokin, rifampisin ve efavirenz kullanan hastalarda ve sigara içenlerde lumefantrin etkisinin azaldığı rapor edilmiştir. Bu nedenle bu kişiler, tedavi başarısızlığı açısından takip edilmelidir (Alp Meşe ve ark., 2019).

Sahra altı Afrika'sı'ndaki komplike olmayan (oral kinin) ve ciddi (intravenöz kinin) sıtma enfeksiyonlarında 7-10 gün boyunca kinin kullanılmaktadır. Bu bölgelerde kinine dirençli sıtma enfeksiyonları nadir olarak görülürken, Güneydoğu Asya'da kinin direnci yavaş yavaş artmaktadır. Dikkat edilmesi gereken önemli bir husus olarak, oral kinin tedavisinin ardından kusma durumu gerçekleşmişse, hastaya IV (intravenöz) kinin uygulanmalıdır. Ayrıca 8 yaşından küçük çocuklarda ve gebelerde, kinin tedavisine yardımcı olarak doksisisiklin yerine klindamisin tercih edilmelidir. Sinkonizm, tinitus (kulak çınlaması), baş ağrısı, bulantı ve görme bozuklukları %70'den fazla hastada kininin yan etkisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle küçük çocuk, gebe ve yaşlı hastalarda hipoglisemi en sık görülen ciddi kinin komplikasyonudur. Ayrıca kinin tedavisi sonucunda santral sinir sistemi ve kardiyovasküler anormallikler yanında, hipersensitivite de rapor edilmiştir (<https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2019/03/National-Guidelines-for-prevention-of-Malaria-updated-08012019-1.pdf>, Erişim tarihi: 18 Nisan 2020). Sıtma hastalarına uygulanan kinin + klindamisin/doksisisiklin tedavisindeki doz miktarları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Sıtma hastalarına uygulanan kinin + klindamisin/doksisisiklin tedavisi

Kinin (oral) 1 tablet: Genellikle 300 mg kinin sülfat	7 gün boyunca 8 saate bir 10 mg doz/kg
Doksisisiklin (oral) 1 kapsül/tablet: 50 veya 100 mg doksisisiklin	Kinin ile kombinasyonu: En az 7 gün boyunca günde 2 kere 100 mg (veya 2,2 mg/kg çocuklarda) Not: Gebe ve 8 yaş altı çocuklarda önerilmemektedir
Klindamisin (oral) 1 tablet: 150 mg klindamisin	Kinin ile kombinasyonu: 7 gün boyunca günde 2 kere 10 mg mg/kg Not: Gebe ve 8 yaş altı çocuklarda kullanılabilir

2.10.1.2. Non-*P. falciparum* sıtma tedavisi

P. falciparum dışı sıtma tedavisi, semptomlara neden olan eritrositik aseksüel formların ve *P. vivax* ve *P. ovale*'de nüks enfeksiyonları engellemek için karaciğer hipnozoitlerinin yok edilmesini sağlayan tedavi seçeneklerinden oluşmaktadır. *P. falciparum* birlikteliğinin görüldüğü miks enfeksiyonlarda kan evrelerinin tedavisi için ilave bir ilaca gerek yoktur, *P. falciparum*'u tedavi etmek için kullanılacak olan ilaç tüm türlere etkili olacaktır. Fakat parazitlerin kan evrelerine etki eden sıtma ilaçları karaciğerdeki hipnozoitlere etkili olmayacağından, *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarında nüksleri önlemek adına ilave olarak primakin kullanılması önerilmektedir

(<https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/gmp/guidelines-for-the-treatment-of-malaria-eng.pdf>, Erişim tarihi: 19 Nisan 2020; Alp Meşe ve ark., 2019).

İnsan sıtmasına neden olan beş *Plasmodium* türünden yalnızca *P. falciparum*, *P. vivax* ve *P. malariae*'de antimalaryal ilaçlara direnç tespit edilmiştir. Genel yaklaşım olarak klorokin direnci olmayan bölgelerde ve parazitin buralardan alındığı import *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* enfeksiyonlarının tedavisinde AL tablet ve klorokin (ilk trimesterdeki gebeler hariç) tablet kullanımı uygun görülmektedir. İlk trimesterdeki gebeler için *P. vivax* tedavisinde kinin kullanılmalıdır (Alp Meşe ve ark., 2019).

Yapılan çalışmalarda *P. malariae*'nin artemisinin türevleri ve AKT'lere duyarlı olduğu gösterilmiştir. *P. knowlesi* ise kinin, atovakuan-prokuanil ve artemeter-lumefantrin'e duyarlıdır (Alp Meşe ve ark., 2019).

P. vivax ve *P. ovale* enfeksiyonlarından kaynaklanan nükslerin sıklığı coğrafik bölgelere göre değişmekle birlikte, genellikle %-8-80 arasında farklılık göstermektedir. Nüksleri engellemek için tedaviye mutlaka primakin eklenmelidir. Ilıman *P. vivax* enfeksiyonlarında toplam 3,5 mg baz/kg (günlük 0,25 mg/kg) 14 gün boyunca; Doğu Asya ve Okyanusya'da yaygın olan tropikal *P. vivax* enfeksiyonlarında ise toplam 7 mg baz/kg (günlük 0,5 mg/kg) 14 gün verilmelidir (Tablo 7). Primakin aç olarak alındığı zaman abdominal rahatsızlıklara neden olabildiğinden, yemeklerle birlikte veya yemekten hemen sonra alınmalıdır (<https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2019/03/National-Guidelines-for->

[prevention-of-Malaria_updated-08012019-1.pdf](#), Erişim tarihi: 18 Nisan 2020; Alp Meşe ve ark., 2019).

Tablo 7: Primakin tabletin önerilen günlük tedavi dozları

Vücut Ağırlığı (kg)	Ilıman <i>P. vivax</i> suşu enfeksiyonu		Tropikal <i>P. vivax</i> suşu enfeksiyonu	
	7.5 mg baz tablet	15 mg baz tablet	7.5 mg baz tablet	15 mg baz tablet
10 - < 25	½	¼	1	½
25 - < 50	1	½	2	1
50 - 100	2	1	4	2

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olan kişilerde primakin kullanımı hemoliz ve methemoglobinemiye neden olmaktadır. Akdeniz bölgesi, Arap Yarımadası, Güney Doğu Asya ve Afrika, G6PD enzim eksikliğinin en sık görüldüğü yerlerdir. G6PD enzim eksikliği *P. falciparum* ve *P. vivax* sıtmasına karşı az da olsa koruyucu olmakla beraber, hemolize duyarlılığı artırmaktadır. Hemolitik aneminin şiddeti primakin dozuna ve G6PD enzim varyantına bağlıdır. Primakin, vücuttan hızlı bir şekilde elimine olduğundan dolayı, ilaç kesildiği zaman hemoliz kendi kendini sınırlar. G6PD için tarama dünyanın pek çok bölgesinde yapılmamaktadır. Bu sebeple, G6PD enzim eksikliği olan kişilerde primakin 0,75 mg baz/kg dozunda haftada bir kez 8 hafta boyunca verilmelidir. Ayrıca yakın tıbbi gözetim altında, eğer gerek görülürse kan transfüzyonu yapılabilecek bir sağlık kuruluşunda primakinin verilmesi uygun olacaktır (Tablo 8) (Alp Meşe ve ark., 2019).

Tablo 8: Özel gruplarda primakin tedavisi (Alp Meşe ve ark., 2019)

Grup	Açıklama
Gebe kadınlar	Doğuma kadar sadece beklenir
6 aydan küçük yenidoğanlar	6 aydan sonra tedavi edilir
6 aydan küçük yenidoğanları emziren kadınlar	Bebek 6. ayı doldurduğu zaman anne tedavi edilir
G6PD enzim eksikliği olanlar	Tıbbi gözlem altında, primakin haftada tek doz (0,75 mg baz/kg) olarak 8 hafta verilir.
G6PD enzim eksikliği olduğu bilinen 6 aydan küçük yenidoğanları emziren kadınlar	Bebek 6. ayı doldurunca anne tedavi edilir

2.10.2. Komplikeşyonlu *P. falciparum* sıtma tedavisi

Tedavi edilmeyen ciddi sıtma enfeksiyonunun (özellikle serebral sıtma) mortalite oranı %100'e ulaşabilmektedir. Hızlı, etkili ve destekleyici tedavilerde bu oran %10-20 azaltılabilmektedir. Bu tip sıtmadaki ölüm riskini, komplikasyonları fazlalığı belirlemektedir

(<https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/gmp/guidelines-for-the-treatment-of-malaria-eng.pdf>,

Erişim tarihi: 19 Nisan 2020). Komplikeşyonlu sıtma vaka yönetiminde primer amaç hastanın ölmesini engellemektir. Hastalığın nüks etmesinin önüne geçilmesi ve oluşabilecek yan etkilerin ortadan kaldırılması ikincil hedefler arasındadır. Ciddi sıtma enfeksiyonunda ölüm sıklıkla hastaneye yatıştan sonraki ilk birkaç saat içerisinde olur; bu sebeple yüksek etkili antimalaryal ilaçların kullanımına en kısa sürede başlanması önemli bir adımdır. Ciddi sıtma vaka yönetimi; hastanın klinik değerlendirilmesini, spesifik antimalaryal tedaviyi, ilave ilaç tedavisini ve destek tedaviyi kapsamaktadır (Alp Meşe ve ark., 2019).

Ciddi sıtma enfeksiyonunun başlangıç tedavisinde acilen tam doz etkili parenteral bir antimalaryal ilaç uygulanması çok önemlidir. Şiddetli *P. falciparum* sıtması için basit ve güvenilir bir ilaç olan artesunatin (intravenöz veya intramusküler (IM) olarak verilebilir) parenteral yolla kullanımı ilk tercihtir. Artesunat kullanımı mortalite oranını ciddi oranda azaltmaktadır. Tedavi dozu 2,4 mg/kg üzerinden hesaplanır, 0., 12. ve 24. saatlerde verilir ve 24 saatte bir verilmeye devam edilir. Başlangıç

parenteral tedaviden sonra hasta oral tedavi alabilecek duruma gelmişse, sıtma tedavisini tamamlamak için hastaya tam doz AL verilmesi önerilmektedir. Eğer AL verilemiyorsa, kinin + klindamsin veya kinin + doksisisiklin veya kinin + tetrasiklin ile de tedavi tamamlanabilmektedir. Doksisisiklin, günde tek doz uygulandığı ve böbrek yetmezliğinde sorun oluşturmadığı için tetrasiklin yerine kullanılabilir. Ancak 8 yaşından küçük çocuklara ve gebelere doksisisiklin verilmesi önerilmemektedir; bu hasta gruplarına doksisisiklin yerine klindamisin tercih edilmelidir (Tablo 9) (Alp Meşe ve ark., 2019).

Tablo 9: Komplikeşyonlu *P. falciparum* sıtmasında klinik tablo ve komplikeşyonların yönetimi

Klinik tablo veya komplikeşyon	Klinik yönetimi
Koma (serebral sıtma)	Hava yolu açık tutulur, hasta yan yatırılır, diğler tedavi edilebilir etmenler (hipoglisemi, bakteriyel menenjit gibi) dışlanır, zarar verebilecek kortikosteroit, heparin ve adrenalin gibi yan tedavilerden kaçınılır, gerekirse hasta entübe edilir.
Hiperpreksi	Soğuk uygulanır ve parasetamol (ateş düşürücü) verilir
Konvülsiyonlar	Hava yolu açık tutulur, IV veya rektal diazepam, lorazepam, midazolam veya IM paraldehit ile derhal tedavi yapılır ve kan glukozu kontrol edilir.
Hiperglisemi	Kan glukozu kontrol edilir, hipoglisemi düzeltilir veya glukoz içeren infüzyon ile devamlılığı sağlanır. Müdahale için glukoz eşik değeri 5 yaşından küçük çocuklar için <3 mmol/L (54 mg/dL) ve erişkinler için <2,2 mmol/L (40 mg/dL)'dir.
Ağır anemi	Eritrosit süspansiyonu verilir.
Akut akciğler ödemi	Hasta 45°'lik açı ile oturtulur, oksijen ve diüretik verilir, IV sıvı kesilir, entübe edilir, hayatı tehdit eden hipoksemide ekspirasyon sonu pozitif basınç veya sürekli pozitif veya devamlı pozitif hava yolu basıncı ilave edilir.
Akut böbrek hasarı	Pre-renal etmenler dışlanır, sıvı dengesi ve ürener sodyum kontrol edilir; böbrek yetmezliği gelişmişse hemofiltrasyon veya hemodiyaliz yoksa periton diyalizi yapılır.
Spontan kanama ve koagülopati	Eritrosit süspansiyonu verilir (varsa kriyopresipitat, taze donmuş plazma ve trombosit) ve K vitamini ilave edilir.

Metabolik asidoz	Hipoglisemi, hipovolemi ve sepsis dışlanır veya tedavi edilir. Şiddetli ise tedaviye hemofiltrasyon veya hemodiyaliz eklenir.
Şok	Sepsisten şüphelenilir, kültür için kan alınması önerilir, parenteral geniş spektrumlu antibiyotik verilir ve hemodinamik sıkıntılar düzeltilir.

2.10.3. Komplikeşyonlu *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* tedavisi

Ciddi *P. knowlesi* sıtma enfeksiyonu aşığıdakiler hariç *P. falciparum* sıtması ile aynıdır:

- *P. knowlesi* hiperparazitemisi: parazit yoğunluğu >100 000/uL
- Sarılık ve parazit yoğunluğu >20 000/uL

Normalde *P. vivax* enfeksiyonlarında mortalite oranı düşüktür fakat yine de ilerleyici anemiye neden olmasından dolayı güçten düşüren ateşli bir hastalık sayılmaktadır. *P. vivax*, nadiren *P. falciparum* sıtması gibi ciddi enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Ciddi *P. vivax* sıtmasının acil etkili tedavisi ve vaka yönetimi *P. falciparum* sıtmasındakiyle aynıdır. Parenteral artesunat uygulamasının ardından tam doz AKT önerilmektedir. Hasta *P. falciparum* sıtmasından farklı olarak tedavi sonrası primakin verilmelidir. Şiddetli *P. knowlesi* enfeksiyonları artesunat tedavisi ile yüksek oranda tedavi edilebilmektedir (Alp Meşe ve ark., 2019).

2.11. Sıtmada Korunma

Günümüzde sıtmaya karşı ticari olarak kullanımda olan herhangi bir aşı bulunmamakta ve bu bağlamda çalışmalar ummalı bir şekilde devam etmektedir. Sıtma hastalarının tedavisinde kullanılabilen bazı antimalaryal ilaçlar bulunmaktadır. Ayrıca birçok ilaç, endemik bölgelere seyahat edenlere korunma amacıyla verilmektedir (Pan ve ark., 2018).

Sıtmanın endemik olarak görüldüğü bölgelere seyahat eden kişiler sıtmaya karşı bağışık olmadıklarından dolayı büyük risk altındadırlar. Bu kişiler kemoprofilaksi ve böcek kovucular gibi bazı kişisel önlemlerle sıtma bulaşının önüne geçebilmektedir. Sıtma, seyahat hastalıkları içerisinde en önemlilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Endemik bölgelere seyahat edenlerde görülen ateşli hastalıkların başında sıtma yer almaktadır. Bu sebeple, endemik bölgelerden dönenlerde ilk 3 ay içerisinde ateşin izlenmesi durumunda sıtma enfeksiyonu mutlaka akla gelmelidir

(Budun Çalışkan ve Somer, 2018; Karakavuk ve ark., 2018). Örneğin yapılan bir araştırmada, seyahatten geri dönen 24 920 hastanın 6957'sinde ateş gözlenirken, bunların da %21'ine sıtma tanısı konmuştur (Wilson ve ark., 2007).

Antimalaryal ilaç direnci görülmeyen bölgelerde klorokin profilakside tercih edilebilir. *P. vivax*'ın baskın olarak görüldüğü bölgelerde primakin kullanılmalıdır. Klorokin dışındaki antimalaryal ilaç direncinin olmadığı bölgelere seyahat eden kişiler için atovakuan-proguanil, doksisiklin ve meflokin profilakside eşit etkinlikte olan alternatiflerdir. Atovakuan-proguanil, hepatik sıtma fazının erken dönemi etkili olduğundan dolayı, kişiler sıtmanın endemik olduğu yerden döndükten sonraki 7 gün boyunca bu ilacı almalıdır (Budun Çalışkan ve Somer, 2018).

Kemoprofilaksinin %100 koruyuculuğu olmamasından dolayı, sivrisineklerden kaçınmanın ve bariyer korunma yöntemlerinin gerekliliği ve önemi de unutulmamalıdır. Kontrollü ve havalandırılmalı alanlarda kalarak, koruyucu kıyafetler giyerek, insektisit emdirilmiş yatak koruyucu ve örtüleri kullanarak, sinek kovucular sıkarak, özellikle gün batımından gün doğumuna kadar olan sürede beslenen *Anopheles* sivrisinekleri ile temas olasılığı azaltılabilmektedir (Budun Çalışkan ve Somer, 2018).

Hamilelik, hem kısmi bağışıklığı olan hem de hiç bağışıklığı olmayan kadınlarda, enfeksiyonun komplikasyon riskini arttıran bir faktördür. Sıtma, hamilelikte çok daha ağır seyredebilir, erken doğum olabilir ya da gebelik sonlanabilir. Hamile kadınlar çok mecbur kalmadıkça endemik bölgelere seyahat etmemelidirler. Eğer seyahat zorunluluğu bulunuyorsa, klorokin veya meflokin profilaksisi hamile kadınlar için uygundur. Doksisiklin ve atovakuan-proguanil profilaksisi hamilelik esnasında önerilmemektedir (Budun Çalışkan ve Somer, 2018).

Başlıca sıtma enfeksiyonundan korunma yolları ve dikkat edilmesi gerekenler şu şekilde özetlenebilir:

- Dişi *Anopheles* sivrisineğinden korunmak, sıtma enfeksiyonundan korunmada ilk bariyerdir.
- Sivrisinekten korunmak için repellentler ve permetrinli cibinlikler kullanılmalıdır.
- Uygun kıyafetler giyilmeli ve oda güvenliği sentetik piretroitler ile sağlanmalıdır.

- Yüksek riskli bölgelerde geceleri dışarı çıkmaktan kaçınılmalıdır.
- Açık alanlarda uyumaktan kaçınılmalı ve çadırda kalınacak ise böcek kovucu spreyler kullanılmalıdır.
- Endemik bölgeye ziyaret öncesi mutlaka kemoprofilaksi alınmalıdır.
- Klorokin direncinin görülmediği bölgelerde klorokin kullanılabilir.
- Klorokin direnci bulunan bölgelerde ise atovakuan-proguanil, doksisisiklin veya meflokin önerilmektedir.
- *P. vivax* ve *P. ovale* hipnozoitlerine karşı primakin kullanılmalıdır (Karakavuk ve ark., 2018).

Sıtma kemoprofilaksisi uygulanmadan önce seyahat edilecek ülkenin sıtma durumunun bilinmesi önemlidir. Kullanılacak ilaç seyahat öncesinde başlanmalı ve seyahatten 1 hafta sonra bırakılmalıdır. Seyahat öncesinde ilgili bir sağlık kuruluşuna başvuru yapılmalıdır (Karakavuk ve ark., 2018).

2.12. Antimalaryal İlaç Direnci ve Tarihçesi

Plasmodium türü parazitlerin antimalaryal ilaçlara karşı gösterdikleri ilaç direnci, bugün sıtma kontrolünün karşılaştığı en büyük zorluklardan biridir. İlaç direnci, dünyanın bazı bölgelerinde yeni salgınların görülmesinde ve salgın şiddetinde önemli rol oynamaktadır. Nüfus hareketleri ve uluslararası seyahatler, önceden ilaç direncinin görülmediği bölgelere dirençli parazitlerin ulaşmasına yol açmaktadır. Bu bağlamda, antimalaryal ilaç direnci, sıtmanın yeni bölgelere yayılmasında ve elimine edilen yerlerde yeniden ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (Salman ve Erbaydar, 2016; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44449/9789241500470_eng.pdf, Erişim tarihi: 22 Nisan 2020). Sivrisineklerin insektisitlere karşı geliştirdikleri direnç, kentleşme, imar projeleri, popülasyon göçleri, ekonomik zorluklar ve diğer etkenler ile sıtmanın kontrol ve elimine edilememesine etkiye bulunan faktörlerdendir (Shah ve ark., 2011).

Yeni kullanıma girmiş bir antimalaryal ilaca karşı, özellikle bu ilaç tek başına kullanıldığı zaman, genellikle hızlı bir şekilde spontan mutasyon yoluyla ilaç direnci gelişir. Parazitte meydana gelen tek bir nokta mutasyonu bile bazı ilaçlara karşı

direnç gelişmesine yeterli olabilmektedir. İlacın baskılaması sonucu, duyarlı parazitler ortadan kalkarken dirençli parazitler yaşamlarını sürdürebilirler. Spesifik ilaç baskısı kaldırıldıktan uzun süre sonra dahi parazitin direnci stabil olarak sürebilmektedir; böylece direnç kalıcı bir hal alıp parazit popülasyonunda yerleşmektedir (Salman ve Erbaydar, 2016).

Fransız bilim adamları (Pelletier ve Caventou), 1820 yılında ilk antimalaryal ilaç olan kinini keşfetmişlerdi. Kinin, aslen *Cinchona* türlerine (*Rubiaceae*) ait bitkilerin kabuğundan elde edilmektedir. *Cinchona* bitkileri, Güney Amerika'da yaşayan Peru'lu kıızılderililer tarafından geleneksel tıpta uzun yıllardan beri kullanılmaktaydı ve 1700 yılında bu geleneklerini Avrupa'ya taşımışlardı (Pan ve ark., 2018). İlk olarak 1907 yılında Brezilya'da *Plasmodium* türlerinin kinine direnç geliştirdiği rapor edilmiştir. Bunun üzerine 1909 yılında Amazonlar'dan Hamburg'a dönen Alman tren yolu işçilerinde farklı bir sıtma formu gözlenmiştir. Tren yolunun yapımında çalışan 700 Avrupalının yarısından fazlası 6 ay içerisinde hayatını kaybetmişti. Bu sebeple, bu tren yolu 'şeytanın rayı' olarak anılmaktadır. İşte bu hayatta kalıp Hamburg'a ulaşan 63 kişide kinin ilacının sıtma tedavisine yanıt vermediği belirtilmiştir. Dolayısıyla bu kişiler kinin dirençli *Plasmodium* türlerini Brezilya'dan Avrupa'ya taşımışlardı. Sonrasında 1914 yılında başlayan 1. Dünya Savaşı'nda savaşan Almanlarda da aynı semptomlara rastlanmıştır (Da Silva ve Benchimol, 2014). Günümüzde halen komplike olmayan ve duyarlı olguların sıtma tedavisinde, klorokin direnci bulunmuyorsa kinin sülfat kullanılmaktadır (Şengöz İnan ve ark., 2010).

Klorokin ve türevi 4-aminokinolin 1940 yılında keşfedilmiş ve günümüzde yaygın olarak kullanılan antimalaryal ilaçlardır (Pan ve ark., 2018). İlk kez Güneydoğu Asya'da 1960'lı yılların başında klorokin direncine rastlanmıştır (Vinayak ve ark., 2010). Daha sonra Seghal ve ark.'ları tarafından 1973 yılında Hindistan'ın Assam eyaletinde klorokin dirençli *P. falciparum* suşu rapor edilmiştir (Shah ve ark., 2011). Klorokin dirençli *P. falciparum* Afrika kıtasında (Kenya) 1979 yılında tespit edilmiştir. Birkaç yıl sonra ise Afrika'nın birçok ülkesinde, Güney Amerika, Asya ve Okyanusya'da dirençli suşlar saptanmıştır. Klorokin, ucuz, kolay erişilebilir ve alternatif bir ilaç olmasından dolayı, direnç görülmesine rağmen, Afrika kıtası için halen önemli bir ilaçtır. Afrika kıtasında klorokin direncinin

yayılmasından sonra bazı ülkeler ilk tercih olarak sulfadoksin-primetamine (SP) geçmişlerdi. (D'Alessandro ve Buttiens, 2001). Klorokin direnci, parazitin ilacı hücre dışına atma kapasitesindeki artış ile ilişkilidir (Salman ve Erbaydar, 2016).

P. falciparum'da SP direci ilk kez 1970'li yılların sonunda görülmüştür. SP kombinasyonu halen günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sinerjik etkisinin iyi olması ve tek olarak kullanılan diğer antimalaryal ilaçlardan daha etkili olmasından dolayı, özellikle klorokin dirençli *P. falciparum* sıtmasında tercih edilen bir ilaçtır. Ayrıca SP, DSÖ'nün Sahra-altı Afrikası'ndaki hamilelerin sıtmadan korunmasında önerdiği tek ilaç olma özelliği taşımaktadır (Vinayak ve ark., 2010).

Artemisia annua bitkisinden elde edilen artemisinin ve türevleri (dihidroartemisinin, artesunat ve artemeter), sıtmalı hasta kanından *Plasmodium* parazitlerini hızlıca yok etme özelliğinden dolayı güçlü antimalaryal ilaçlar olarak karşımıza çıkmaktadır. DSÖ'nün de önerdiği gibi komplike olmayan *P. falciparum* ve klorokin dirençli *P. vivax* tedavilerinde AKT önerilmektedir. AKT'de, artemisinin türevleri partner bir ilaç (lumefantrin, amodiakin, piperakin, meflokin veya sulfadoksin-primetamin) ile birlikte kullanılır. Artemisinin bileşikleri tedavinin ilk 3 gününde parazit miktarını azaltırken (insandaki yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat), partner ilacın görevi ise kalan parazitleri elimine etmektir (yarılanma ömrü uzun) (kür) (https://www.who.int/malaria/media/artemisinin_resistance_qa/en/, Erişim tarihi: 13 Nisan 2020; Feng ve ark., 2019).

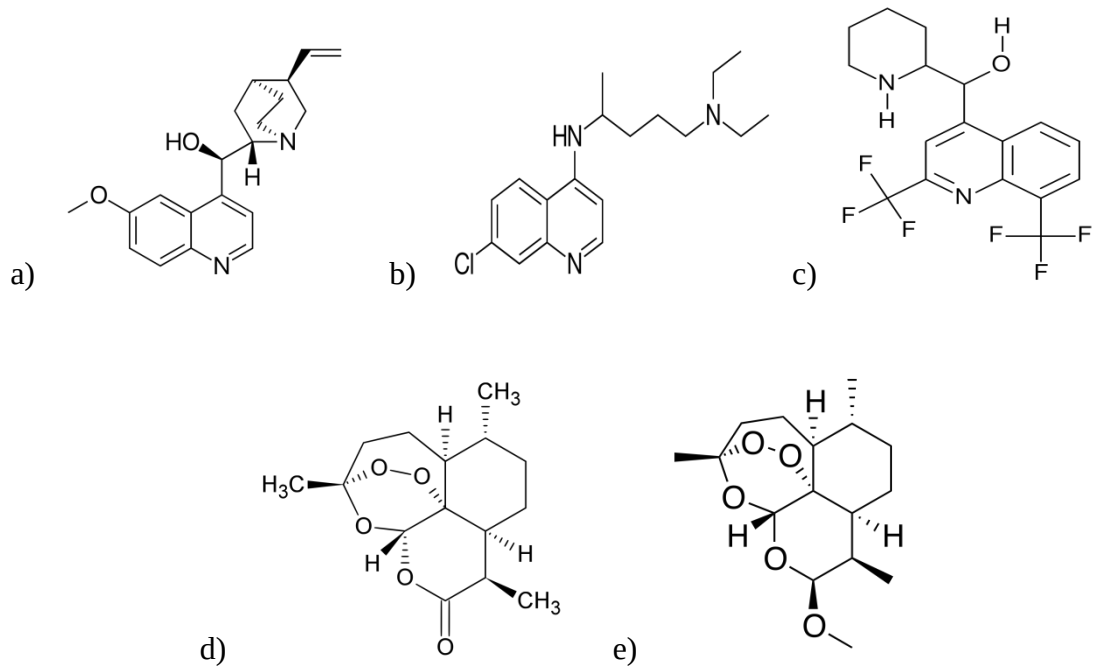
Artemisinin direnci, tipik olarak AKT sırasında kandaki sıtma parazitlerinin temizlenmesindeki etkinliğin azalması ile karakterizedir. Sonuç olarak, artemisinin dirençli *Plasmodium* türleri için, artemisinin bileşiklerinin 3 gün içerisinde tüm parazitlerin elimine edilmesindeki etkinliği azalmıştır (https://www.who.int/malaria/media/artemisinin_resistance_qa/en/, Erişim tarihi: 13 Nisan 2020).

DSÖ tarafından komplike olmayan *P. falciparum* tedavisinde AKT'nin ilk basamak tedavisi olarak kabul görülmesinden yalnızca bir yıl sonra Tayland-Kamboçya sınırında standart AKT'ye rağmen parazit eliminasyonunda zayıflama görülmüş bir olgu tespit edilmiştir. Bu günden sonra, AKT dirençli sıtma olguları Güneydoğu Asya, Çin, Ekvator Ginesi ve Uganda'da da saptanmaya başlanmıştır. Birçok araştırmada, AKT direncinin *P. falciparum*'daki Kelch 13 (PfK13) proteinini

kodlayan gendeki nokta mutasyonlarından kaynaklandığı kanıtlanmıştır (Feng ve ark., 2019).

2.13. Sıtma Tedavisinde Doğal Ürünlerin Kullanımı ve Rolü

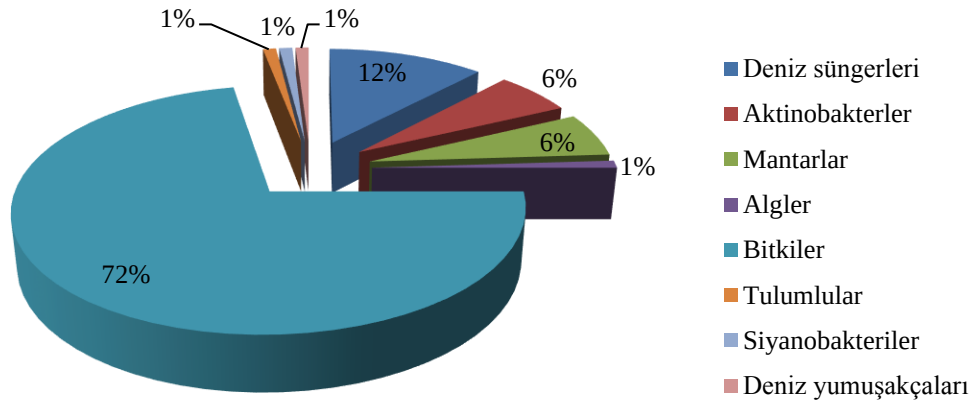
Sıtma, dünyanın birçok bölgesinde tahrip edici özellik gösteren, son derece tehlikeli bir parazitik enfeksiyon hastalığıdır. DSÖ, yaklaşık 3,3 milyar kişinin sıtmanın riskli görüldüğü bölgelerde yaşadığını bildirmektedir. Günümüze kadar geçen zamanda hastalık kinin, klorokin, amodiakin, meflokin ve artemisinin türevleri ile tedavi edilmiştir (Şekil 6). Fakat, maalesef tüm bu antimalaryal ilaçlara karşı *Plasmodium* türlerinin direnç geliştirdiği rapor edilmiştir (Uzor, 2020). Direncin artması, dünya genelinde sıtma enfeksiyonunun kontrol altına alınması ve elimine edilmesini engellemektedir. Bu sebeple, güvenli ve etkili alternatif antimalaryal ilaçlara acilen ihtiyaç duyulmaktadır (Widyawaruyanti ve ark., 2020).



a)Kinin, b)Klorokin, c)Meflokin, d)Artemisinin, e)Artemether

Şekil 6: Kullanımda olan bazı antimalaryal ilaçların kimyasal yapıları (Uzor, 2020)

Sıtma kemoterapisi ile doğal ürünlerin güçlü tarihsel bir bağlantısı bulunmaktadır. Birçok başarılı antimalaryal ajan orijinalinde bitki metabolitleridirler. Yapısal özellikleri açısından doğal ürünler sentetik bileşiklere göre avantajlı durumdadır. Son yıllarda araştırmacılar, potansiyeli olan doğal ürünler ile parazitlerdeki hedef bölgeleri seçerek çalışmalar yapmaktadır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda tıbbi bitkilerin sıtma tedavisinde uygulanabilecek yüksek potansiyelli ürünler olduğu rapor edilmiştir. Antimalaryal doğal ürünler genel olarak yedi sınıfa ayrılmaktadır: endoperoksitler, alkaloitler, terpenler, polifenoller, kinonlar ve poliketitler, makrosiklikler ve siklik fosfotriesterler. Bunların içinden en etkin antimalaryal bileşiğin alkaloitler olduğu ileri sürülmektedir. Birçok alkaloit farklı bitkilerden izole edilmekte ve yapılan çalışmalarda bunların yüksek düzeyde antimalaryal potansiyeli olabileceği gösterilmektedir. Bitkisel ürünler de dahil olmak üzere diğer bileşiklerden elde edilen antimalaryal bileşikler Şekil 7’de gösterilmiştir (Tajuddeen ve Van Heerden, 2019; Uzor, 2020).



Şekil 7: Antimalaryal bileşiklere kaynaklık eden organizmalar (Tajuddeen ve Van Heerden, 2019)

Direnç gelişimine bağlı olarak yıllar içinde sıtma parazitlerine karşı farklı tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Bunun önüne geçebilmek adına doğal kaynaklardan (özellikle tıbbi bitkiler) elde edilen yeni antimalaryal kemoterapötik ajanların keşfi şart olmuştur. Bu sebeple, başlayan bitkisel kaynaklı arayışlar sonucu şu an kullanımda olan kinin ve artemisinin keşfedilmiştir (Uzor, 2020).

Dünya nüfusunun %75'ten fazlası çeşitli enfeksiyonların tedavisinde tıbbi bitkileri kullanmakta ve bilindiği gibi yüzlerce ilaç, bu bitkilerden elde edilmektedir. Tıbbi özelliği bulunan bazı bitkilerin, antioksidant aktivitelerinin yanında Alzheimer, kanser, damar sertleşmesi (aterosklerosis), serebrovasküler, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklara da iyi geldiği saptanmıştır. Sıtma tedavisinde de geleneksel ilaçların kullanımı özellikle sıtmanın endemik olduğu bölgelerde yaygındır. Bitkilerden elde edilen maddelerin, ileride yapılacak olan antimalaryal ilaç çalışmalarında potansiyeli yüksek bir kaynak oluşturabileceği düşünülmektedir. Yıllarca, bitkilerin veya bitkilerden elde edilen ekstraktların/yağların çeşitli enfeksiyonların tedavisinde etkili bir kaynak oluşturduğu bilinmektedir. Sıtma enfeksiyonu ise halen tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olarak devam etmekte ve antimalaryal ilaçlara karşı *Plasmodium* parazitlerinin geliştirdiği direnç sorunundan dolayı yeni ve etkili ilaçların keşif çalışmaları hummalı bir şekilde sürmektedir (Dame ve ark., 2013; Mulisa ve ark., 2018; Larayetan ve ark., 2019). Sonuç olarak, günümüzde var olan hemen hemen tüm antimalaryal ilaçlara karşı belirli bir düzeyde direncin geliştiği görülmüş ve önüne geçilmediği takdirde ilaca dirençli sıtma sorununun ileriki yıllarda giderek artan bir halk sağlığı problemi olarak varlığını sürdürecektir (Salman ve Erbaydar, 2016).

2.13.1. *Origanum dubium*

Origanum (kekik) bitkilerinin 42 farklı türü bulunmaktadır. Akdeniz havzası, Avrupa ve Asya'da yayılım gösteren bu bitkilerin, yaklaşık %75'i Doğu Akdeniz bölgesinde yetişmektedir. Türlerden biri olan *Origanum dubium*, Akdeniz havzasında bulunan ülkelerde görülmekle birlikte özellikle Kıbrıs, Yunanistan ve Türkiye'nin güneyinde yetişmektedir (Resim 11) (Karioti ve ark., 2006; Chishti ve ark., 2013). Kekik, Türkiye için ekonomik önemi olan bitkilerinden olup, özellikle Ege ve Akdeniz bölgelerinde yayılım göstermektedir (Turgut ve ark., 2016).



Resim 11: *Origanum dubium* bitkisi (http://www.flora-of-cyprus.eu/cdm_dataportal/taxon/99c89a12-170b-4afe-a616-a406e2219735, Erişim tarihi: 07 Mayıs 2020)

Origanum türlerinin uçucu yağ içerikleri oldukça çeşitlilik gösterir. Ana bileşen olarak karvakrol ve/veya timol içerirken γ -terpinen ve *p*-simen bileşenlerine de yüksek oranlarda rastlanmaktadır (Uçar ve ark., 2015). Kıbrıs şehirlerinden Baf'ta, yılın iki farklı döneminde elde edilen kekik yağında major komponent olarak %71,3 (çiçekli dönem) ve %69,5 (olgun dönem) oranında karvakrol bulunmuştur. *p*-simen (sırasıyla %5,1, %4,5), γ -terpinen (sırasıyla %3,6, %3,1) ve *trans*-sabinenhidrat (sırasıyla %3,2, %2,5) en yüksek oranda bulunan diğerk bileşenlerdir (Karioti ve ark., 2006). Turgut ve ark.'nın Antalya'da yaptıkları çalışmada tüm *Origanum* genotiplerindeki karvakrol düzeyi %73,8-88,2 arasında bulunmuştur (Turgut ve ark., 2016). İçerisinde yüksek oranda bulunan karvakrol sayesinde antikarsinojenik, antioksidan, fungisidal, insektisidal ve antimikrobiyal özellik göstermektedir. On farklı *Origanum dubium* klonunu inceleyen Turgut ve ark.'nın çalışmasında %81,9 ile %91,0 oranında karvakrol düzeyi tanımlanmıştır. Karvakrol, *p*-simen ve timol gibi *Origanum* türlerinde dominant bulunan maddelerin seviyesi, bitkinin yetiştiğı bölgedeki aylık sıcaklığa ve maruz kaldığı güneş ışığına bağılı olarak değışkenlik göstermektedir. Dolayısıyla Akdeniz havzasında yetişen türlerdeki dominant maddeler, diğerk bölgelere kıyasla daha yüksek miktarlarda tespit edilmiştir (Turgut ve ark., 2017; Karioti ve ark., 2006).

Kekik türlerinin antimikrobiyal etkinlikleri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Farklı kekik türleri, ihtiva ettikleri karvakrol seviyelerine göre farklı derecelerde antimikrobiyal ve antifungal etki göstermektedir. Karadağlıoğlu ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, ağız kavitesinde biyofilm oluşturan ve karyojenik bir bakteri kabul edilen *Streptococcus mutans* üzerine *Origanum dubium* uçucu yağının antibakteriyel etkisinin olduğu rapor edilmiştir (Karadağlıoğlu ve ark., 2019). Kıbrıs'ta yetişen *Origanum dubium* türü, diğer bölgelere kıyasla ilginç olarak yüksek miktarlarda antimikrobiyal ve antiseptik etkisi olduğu bilinen karvakrol içermektedir. Bu bitkinin uçucu yağı nispeten güvenilir bir madde kabul edilmektedir. Düşük akut toksisite ve zayıf genotoksik potansiyele sahip bir yağ olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Karioti ve ark., 2006).

Bazı kekik türlerinden elde edilen uçucu yağların antiprotozoal etki gösterdiği bilinmektedir. *Origanum vulgare* türünün *Trypanasoma cruzi* ve bazı intestinal parazitler üzerine antiparazitik etkili olduğu gösterilmiştir (Monzote ve ark., 2012). Ayrıca yapılan bir araştırmada *in vivo* oral yolla uygulanan *Origanum vulgare*'nin *Blastocystis hominis*, *Entamoeba hartmanni* ve *Endolimax nana* üzerine anlamlı derecede etkili olduğu tespit edilmiştir (Force ve ark., 2000).

Kıbrıs'ta *Origanum dubium* türü yaklaşık olarak 600-1225 metre irtifada yetişmekte ve genelde adanın güneyinde yayılım göstermektedir. Ayrıca bu kekik türü, kuzeyde Beşparmak dağlarının denize bakan yamaçlarında (Girne bölgesinde) da yetişmektedir (Şekil 8) (http://www.flora-of-cyprus.eu/cdm_dataportal/taxon/99c89a12-170b-4afe-a616-a406e2219735, Erişim tarihi: 07 Mayıs 2020).



Şekil 8: Kıbrıs adasında *Origanum dubium* türünün yayılım alanları (Bölge 1: Baf; Bölge 2: Güney Lefkoşa; Bölge 3: Limasol; Bölge 7: Girne) (http://www.flora-of-cyprus.eu/cdm_dataportal/taxon/99c89a12-170b-4afe-a616-a406e2219735, Erişim tarihi: 07 Mayıs 2020)

2.13.2. *Origanum majorana*

Çok dallı, çalı şeklinde ve 50-100 cm boyunda bir bitkidir. Yaşlı dallar odunsu ve neredeyse yuvarlak, kabuk ince yeşilimsi-kahve, genç saplar ise keskin dörtköşeli, gri, kıvrımlı ve tüylüdür. Yapraklar dikdörtgen, obovat, alt kısmı yuvarlak, 2-22 mm uzunluğunda, 2-15 mm genişliğinde, saplar belirgin, yaprak sapı ince, genellikle 8 mm den daha az uzunlukta, lamina ince, sıkışmış, kıvrımlı tüylü, nadiren yeşilimsi ve neredeyse tüysüz, uç kısmı halka şeklinde veya subakut, taban kısmı geniş veya kama şeklinde, veya halka, bazen de kalp şeklindedir (Resim 12) (Hanoğlu, 2014).



Resim 12: *Origanum majorana* görünümü (Hanoğlu, 2014)

Mayıs ve Ağustos aylarında çiçeklenen bu türün, içermiş olduğu yağların kompozisyonu üzerine birçok araştırma yapılmış ve yapıları aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca *Origanum majorana* türünde uçucu yağ dışında başka maddelerin de bulunduğu tespit edilmiştir. Flavonoit glikozitler (luteolin-7-diglikozit, apigenin-7-glikozit ve diosmetin-7-glikuronit), parafin (n-triakontan) ve β -sitosterol gibi steroidlerin yanı sıra, triterpenik yapıda maddeler (oleanolik ve ursolik asit), rosmarinik asit, kafeik asit, labiatik asit, protein (yaklaşık %13), vitaminler (özellikle A ve C) ve tanenler gibi maddeleri ihtiva etmektedir. Fakat bu bileşikler bitkide çiçeklenme dönemi veya toplanma zamanına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Gürhan, 2014).

Kurutulmuş yapraklarında yaklaşık olarak %0,5-3,5 uçucu yağ bulunan *Origanum majorana* türü, içerisinde bulunan fenolik asit ve flavonoitler sayesinde çok güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir. Halk arasında geleneksel olarak astım, hazımsızlık, baş ağrısı ve romatizmaya iyi geldiğine inanılmaktadır. Hatta İran’da bu bitki yağı, anti-koagulan olarak alternatif tıpta kullanılmaktadır. Ayrıca fungusit ve insektisit etkilerinden dolayı farmasötikal ve endüstriyel ürünler arasında yer aldığı bilinmektedir (Bağcı ve ark., 2017). Literatürdeki bilgiye göre 30 yılı aşkın bir süredir *Origanum majorana* türü Avrupa’da bazı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Örneğin mide ve bağırsaklarda meydana gelen şişkinlik ve gaz oluşumunun önüne geçmek için çayının içilmesi suretiyle etki göstermektedir. Burun deliği çevresindeki cilt tahrişleri için de ekstraktı belli miktarlarda lokal olarak sürülebilmektedir (https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-origanum-majorana-l-herba_en.pdf, Erişim tarihi: 28 Mart 2020). *In vivo* olarak yapılan bir çalışmada, etanol ekstraktının oral yolla (250 ve 500 mg/kg) sıçanlara verildiği zaman, ülser oluşumunu, dolayısıyla bazal gastrik sekresyon ve asit salınımını engellediği kanıtlanmıştır. Bu çalışmalar sonucu histopatolojik açıdan potansiyel bir ülser koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (Al-Howiriny ve ark., 2009).

Bağcı ve ark.’nın çalışmasında, ana maddesinin karvakrol olduğunu fakat taze ve kuru *Origanum majorana*’daki bileşiklerin farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. İki farklı *Origanum majorana* kekiği kullanılan çalışmada, kurutulmuş bitkilerden

%80,3 ve %83,5, tazelerinden ise %56,4 ve %69,5 oranlarında karvakrol izole edilmiştir. Bu veriler üzerine kurutma işleminin bu türdeki karvakrol üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen ikinci dominant bileşik olan linalool için aynı durum söz konusu olmayıp, taze bitkide daha yüksek oranlarda linalool bulunduğu saptanmıştır (Bağci ve ark., 2017). Türkiye florasında *Origanum dubium* türü *Origanum majorana*'nın sinonimi olarak kabul edildiği için, uçucu yağ literatüründe büyük ölçüde kirlenme meydana gelmiştir. *Origanum dubium* hem uçucu yağ verimi hem de karvakrol oranı yönünden zengin bir bitkidir ve Alanya'da beyaz kekik adıyla bilinmektedir. Türkiye florasında *Origanum majorana* bulunmamaktadır. Mercanköşk adıyla bilinen bu tür, bahçe kültürlerinde yer almaktadır. *Origanum majorana* en çok %1 oranında karvakrol içermektedir. 2013 yılında Lukas ve ark., genetik çalışmalarla *Origanum majorana*'nın *Origanum dubium*'dan ayrı olduğunu ispatlamıştır. (Lukas ve ark., 2013). Kuzey Kıbrıs'ın Avtepe (Karpaz), Alevkayası (Lefkoşa) ve Kozanköy (Girne) bölgeleri olmak üzere üç farklı lokasyondan toplanan *Origanum majorana* bitkisinde majör bileşik α -terpineol (sırasıyla %23,9, %56,1, %20) tespit edilmiştir. Bu bitkilerden Avtepe bölgesinde toplananda %18,1 terpinen-4-ol ve %16,7 *cis*-sabinen hidrat, Kozanköy bölgesinde toplananda ise %18,8 *cis*-sabinen hidrat ve %14,5 terpinen-4-ol diğer majör bileşenlerdi. Alevkayası bölgesinde toplanan *Origanum majorana* türünde ise α -terpineole ek olarak %13,1 borneol ve %10,9 (Z)-9-metil oktadekanoat bulunduğu görülmüştür (Hanoğlu, 2014).

Besin kaynaklı enfeksiyonlar dünya genelinde sık görülen hastalılar arasındadır. Birçok bakteri yemekleri kontamine edebilmekte ve insanlarda besin zehirlenmelerine neden olabilmektedir. Bazı bitkisel yağlar ise besinlere hem aromatik lezzet katmakta hem de antibakteriyel özelliklerinden dolayı besin kaynaklı enfeksiyonları engelleyebilmektedirler. Bu bağlamda Omara ve ark.'nın çalışmasında, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli* ve *Citrobacter* spp. bakterilerine *Origanum majorana* bitkisinden elde edilen uçucu yağın antibakteriyel etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda en yüksek *Salmonella* spp.'ye olmak üzere tüm gram negatif ve gram pozitif bakterilere *Origanum majorana* uçucu yağının etkili olduğu bulunmuştur (Omara ve ark., 2014). Yapılan diğer bir çalışmada genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten

Escherichia coli ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının yüksek oranda *Origanum majorana*'ya duyarlı olduğu tespit edilmiştir (Abdel-Massih ve ark., 2010).

Blastocystis spp., insan gastrointestinal sisteminde en sık enfeksiyona neden olan barsak parazitlerindendir. Tedavide en çok kullanılan metronidazolün istenmeyen yan etkileri bulunmakta ve tedavide başarısızlıkların görüldüğü rapor edilmektedir (Meabed ve ark., 2018). Tıbbi bitkilerin yüksek aktivite, düşük toksisite, ucuz ve güvenilir olmasından dolayı *Blastocystis* spp. tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Abdel-Hafeez ve ark., 2015). Meabed ve ark.'nın çalışmasında, 400 ug/ml *Origanum majorana* ekstratının 48 ve 78 saat sonraki *in vitro* sonuçlarında anti-*Blastocystis* aktivitesine kontrol ilaç grubu kadar etkili olduğu rapor edilmiştir (Meabed ve ark., 2018).

Origanum majorana türü, Kıbrıs adasının hem kuzey hem de güney kesimlerinde yetişmektedir. Sıfır-925 metre yüksekliklerde yayılım gösteren bu tür, Kıbrıs adası için endemik tür olarak kabul edilmektedir (Şekil 9) (http://www.flora-of-cyprus.eu/cdm_dataportal/taxon/65763cae-ae3c-4a5b-998c-a8d610c0341e, Erişim tarihi: 01 Nisan 2020).



Şekil 9: Kıbrıs'ta *Origanum majorana*'nın yetiştiği bölgeler (Bölge 1: Baf; Bölge 2: Güney Lefkoşa; Bölge 3: Limasol; Bölge 7: Girne; Bölge 8: İskele/Karpaz) (http://www.flora-of-cyprus.eu/cdm_dataportal/taxon/65763cae-ae3c-4a5b-998c-a8d610c0341e, Erişim tarihi: 01 Nisan 2020)

2.13.3. *Salvia fruticosa*

Yaklaşık 120 cm uzunluğa erişebilen, aromatik çalı şelindeki bitkilerdir. Yapraklar oval, bazen dikdörtgen 10-50 x 7-25 mm boyunda, gri-yeşil renkli ve tüylüdür. *Salvia fruticosa*, Şubat-Temmuz ayları arasında çiçeklenme göstermektedir ve çiçeğin taç kısmı mor, pembe veya beyaz renktedir (Resim 13) (Hacıoğulları, 2017).



Resim 13: *Salvia fruticosa* bitkisinin genel görüntüsü (http://www.flora-of-cyprus.eu/cdm_dataportal/taxon/547ea137-556d-4169-b727-32bef3aa6ea1, Erişim tarihi: 20 Mart 2020)

Salvia türleri özellikle Kuzey Yarımküre'nin Akdeniz bölgesinde yayılım gösteren *Lamiaceae* (Ballıbabagiller) familyasına aittir. Dünya genelinde 1000'e yakın türü bulunmakla birlikte, Türkiye'de 97 tür, 4 alttür ve 8 varyeteye ait toplam 109 takson bulunmaktadır. Bu türlerden 51 tanesi Türkiye için endemik (endemizm oranı: %52,5) kabul edilmektedir (Akıcı, 2018; Karık ve Sağlam, 2017). Avrupa kıtasında 36, İran'da 70 ve eski Sovyetler Birliği sınırları içerisinde ise 75 türü bilinmektedir (İpek ve Gürbüz, 2010).

Türkçede adaçayı olarak bilinen, genelde hoş kokulu bitkilerin yer aldığı *Salvia* türleri uçucu ve aromatik yağ içermelerinden dolayı farmakoloji ve parfümeri sanayinde önemli sayılmaktadır. *Salvia fruticosa*, *Salvia cryptantha*, *Salvia multicaulis*, *Salvia sclarea* ve *Salvia tomentosa* türleri ticari önem taşımakta ve

Türkiye’de ihracatları yapılmaktadır. İhracatın büyük çoğunluğunu ise *Salvia fruticosa* oluşturmaktadır (İpek ve Gürbüz, 2010).

Tüm dünya genelinde *Salvia* türleri eski çağlardan günümüze kadar çeşitli hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarla, bu bitkilerden elde edilen uçucu yağ ve ekstraktların antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik, antitümör, antiinflamatuvar ve antikolinesteraz aktivitesi olduğu kanıtlanmıştır. Son yıllarda, kullanımda olan sentetik ilaçların belirlenen yan etkilerinden dolayı, gıda, farmasötik ve kozmetik alanında etkili ve toksik olmayan doğal ürünlerin geliştirilmesi önem kazanmıştır. *Salvia* türlerinin de içinde bulunduğu birçok bitki türü, uzun yıllardır hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve doğal ilaçların geliştirilmesinde potansiyel ürünler olarak kabul edilmektedir (Duletic-Lausevic ve ark., 2018).

Şifalı bitkiler olarak bilinen *Salvia* türleri, sindirim, dolaşım ve solunum sisteminde görülen çeşitli deri, kan ve enfeksiyöz rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı türlerin ise hipoglisemik etkisi olmasının yanı sıra, inflamasyon, hepatit ve tüberküloza da etili olduğu ileri sürülmektedir. Diğer yandan, *Salvia* uçucu yağlarının bakteriyel kaynaklı gıda zehirlenmelerine ve mayalara iyi derecede etkili olduğu gösterilmiştir (Cvetkovikj ve ark., 2015).

Yapılan çalışmalarda *Salvia fruticosa* uçucu yağında predominant bileşenin 1.8-sineol (%52,8) olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında kamfor (%5,8), α -pinen (%5,8), β -pinen (%4,5), mirsen (%3,8) ve kamfen (%3,1) bileşenleri olmak üzere %1’in üzerinde toplam 15 komponent belirlenmiştir. İçerisindeki 1.8-sineol, kamfor (kafur), α -pinen, β -pinen ve kamfen bileşenlerinin tıbbi açıdan önemli olduğu kanıtlanmıştır (Aşkun ve ark., 2010; Fu ve ark., 2013). Türkiye’de bulunan adaçayı türlerindeki bileşenlerin örneklere göre değişim gösterdiği anlaşılmış ve 1.8-sineol oranının %23,2-37,3 arasında değiştiği görülmüştür (Karık ve Sağlam, 2017). Yapılan araştırmalarda 1.8-sineol içeren bitki yağlarının antiparazitik etkisi olduğu tespit edilmiş, hatta *in vitro* ortamda iki farklı (klorokin-dirençli ve klorokin-duyarlı) *P. falciparum* suşunun üremesini inhibe ettiği görülmüştür (Su ve ark., 2008).

Adaçayı yağlarının antibakteriyel etkileri de bilinmektedir. Disk difüzyon yöntemiyle *Staphylococcus aureus*'a karşı bakterisidal aktivitesinin olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. *Salvia fruticosa* ekstraktlarının, *Staphylococcus aureus* dışında altı gram-negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas tolasii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*) ve dört gram-pozitif (*Bacillus cereus*, *Micrococcus flavus*, *Sarcina lutea*, *Listeria monocytogenes*) bakteriye de yüksek düzeyde etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca antiviral aktivite olarak %0,2 oranında kullanıldığında *Herpes simplex 1* virüsünün %80'ini 30 dakika içerisinde inaktive ettiği saptanmıştır (https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-salvia-fruticosa-mill-folium_en.pdf, Erişim tarihi: 22 Mart 2020; Duletic-Lausevic ve ark., 2018).

Candida spp. türlerine antifungal etki göstermeyen adaçayı ekstraktları, yalnızca *Aspergillus glaucus*'un üremesini engellemektedir. Alkolik ve su bazlı ekstraktları ise güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. *Salvia fruticosa*'nın sadece etanol ekstratlarının sitotoksik aktivitesi olduğu tespit edilmiştir (Duletic-Lausevic ve ark., 2018).

Kıbrıs adasında *Salvia fruticosa* deniz seviyesinden 1500 m'ye kadar adanın her bölgesinde yayılım gösterebilen ve yıllar boyunca geleneksel tıpta yaygın şekilde kullanılan bir bitkidir (Şekil 10) (Perfumi ve ark., 1991; https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-salvia-fruticosa-mill-folium_en.pdf, Erişim tarihi: 22 Mart 2020).



Şekil 10: Kıbrıs adasında *Salvia fruticosa*'nın yayılım alanları (Bölge 1: Baf; Bölge 2: Güney Lefkoşa; Bölge 3: Limasol; Bölge 4: Larnaka; Bölge 5: Kuzey Lefkoşa ve Gazimagosa; Bölge 6: Kuzey Lefkoşa ve Girne; Bölge 7: Girne; Bölge 8: İskele/Karpaz) (https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-salvia-fruticosa-mill-folium_en.pdf, Erişim tarihi: 22 Mart 2020)

2.13.4. *Laurus nobilis*

Laurus nobilis (Akdeniz defnesi)'in esas vatanı Anadolu ve Balkan ülkeleri olmakla birlikte, antik çağda Akdeniz'in kıyılarına götürülmüştür. Günümüzde ise Akdeniz havzasının karakteristik bitkilerinden biridir (Karaoğlu ve ark., 2012).

Defnegiller (*Laureaceae*) ailesinin 40 cinsinden biri olan *Laurus* cinsinin en önemli türlerinden biri Akdeniz defnesidir. Bu tür Akdeniz bölgesi başta olmak üzere, Ege ve Karadeniz bölgelerinin sahil kesimlerinde yetişmektedir. Türkiye başta olmak üzere, Cezayir, Belçika, Fransa, Yunanistan, Meksika, Fas, Portekiz, İspanya ve Kanarya Adaları gibi ülkelerin yanı sıra, Arnavutluk, Romanya, Libya'nın doğu kıyıları, Suriye'nin batısı ve Kırım olmak üzere tüm batı Akdeniz havzasında yayılış göstermektedir. Boyu 5-10 metre arasında değişen, her mevsim yeşil ve dalları gövdesi ile daima dar açı yapan, ticari açıdan çok önemli küçük bir ağaçtır (Karaoğlu ve ark., 2012; Karık ve ark., 2015). Yaprakları 2-8 cm uzunluğunda ve 3-4 cm genişliğinde, deriye benzer, koyu yeşil ve eliptik-mızrak şekillidir (Resim 14) (Yalçın ve ark., 2007). Kıbrıs adasında defnenin doğal olarak yetiştiği bölgeler Şekil 11'da görülmektedir.



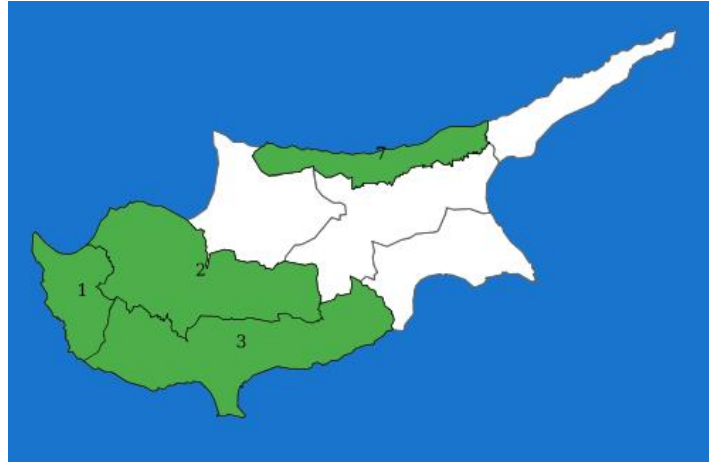
Resim 14: Defne (*Laurus nobilis*) ağacının görünümü (http://www.flora-of-cyprus.eu/cdm_dataportal/taxon/a6f45f6f-5167-4c26-b086-e84b2bed5d30, Erişim tarihi: 23 Mart 2020)

Defne yaprakları baharat olarak tüketilmesinin yanından uçucu yağ üretiminde de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu uçucu yağlar melanom inhibisyonunda, eklem ve kas ağrılarının giderilmesinde, kozmetik ürünlerde koruyucu olarak, sindirim sistemi ve cilt sorunlarının giderilmesinde, aromaterapide ve böcek kovucu olarak görev yapmaktadır (Gölükçü ve ark., 2018).

Defne yapraklarından elde edilen uçucu yağın temel bileşenleri 1.8 sineol, linalol ve α -terpinil asetatıdır. Ayrıca α -pinen, β -pinen, mirsen, limonen, metil kavikol, α -terpineol, geranil asetat, öjenol ve kavikol gibi aktif bileşenlere sahiptir. Tüm bu bileşenlerin antimikrobiyal, antioksidan, antikanser ve sindirim ve bağışıklığı düzenleyici etkisi olduğu rapor edilmiştir (Sırıken ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada *Laurus nobilis* bitkisinin uçucu yağında majör komponent olarak %40,9 oranında 1.8-sineol bulunmuştur. Saptanan diğer monoterpen bileşenler ise %5,8 α -pinen, %4,6 β -pinen, %6,9 sabinen, %2,1 limonen, %1,3 linalol ve %5,9 α -terpinil asetatıdır (Al-Kalaldeh ve ark., 2010).

El-Sawi ve ark.'larının çalışmasında, *Laurus nobilis* uçucu yağının gram-pozitif bakterilerden *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus*'a yüksek düzeyde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bunun yanında

Candida albicans'a da etkili görülen bu uçucu yağın, *Escherichia coli* bakterisine herhangi bir antimikrobiyal etkinliğinin olmadığı saptanmıştır (El-Sawi ve ark., 2009). İnsan akut myeloid lösemi (AML)'de hücre çoğalmasını güçlü derecede inhibe edici ve apoptozizi engelleyici özellikleri bulunmaktadır. Ayrıca Uchiyama ve ark.'ları etanol ile hazırlanmış defne yaprağı ekstraktlarının kan parazitlerinden *Trypanosoma cruzi* epimastigotlarına karşı anti-Tripanosomal etkinliğini kanıtlamıştır (Barla ve ark., 2007; Uchiyama ve ark., 2002).



Şekil 11: Defne bitkisinin Kıbrıs adasındaki yayılım alanları (Bölge 1: Baf; Bölge 2: Güney Lefkoşa; Bölge 3: Limasol; Bölge 7: Girne) (http://www.flora-of-cyprus.eu/cdm_dataportal/taxon/a6f45f6f-5167-4c26-b086-e84b2bed5d30, Erişim tarihi: 23 Mart 2020)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Bitkilerin Toplanması ve Kurutulması

Çalışmamızda kullanılan tüm bitkiler, YDÜ Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik-Farmakognozi Anabilim Dalı tarafından Kuzey Kıbrıs'ın çeşitli bölgelerinden toplandı (Tablo 10), tür tanımlaması yapıldı ve YDÜ Herbaryum Merkezi'nde (OM no: NEUN 6895, OD no: NEUN 6896, SF no: NEUN 6897, LN no: NEUN 6898) saklandı. Karanlık ortamda kurutulan bitkiler, yağ verimini artırmak amacıyla steril makas ile küçük parçalara bölündü. Kuru materyaller Clevenger Apareyi kullanılarak distilasyona tabii tutuldu ve 3 saatlik distilasyon sonrasında bitkilere ait uçucu yağlar elde edildi. Daha sonra kuru baz üzerinden verim hesabı yapıp piknometre yardımıyla yağların özkütleleri hesaplandı. Tüm uçucu yağlar +4°C'de, kullanılacağı zamana kadar muhafaza edildi.

Tablo 10: Çalışmamızda kullanılan bitkisel materyallere ait bilgiler

Adı	Türkçe Adı	Toplanan Kısım	Toplanan Bölge
<i>Origanum majorana</i> L. var. <i>tenuifolium</i> Weston*	Mercanköşk	Toprak üstü kısımları	St. Hilarion Kalesi/Girne
<i>Origanum dubium</i> Boiss.	Kekik	Toprak üstü kısımları	Yeşilirmak/Lefke
<i>Salvia fruticosa</i> Mill.	Adaçayı	Toprak üstü kısımları	Zeytinlik/Girne
<i>Laurus nobilis</i> L.	Defne	Yaprak	Bostancı/Güzelyurt

*Endemik tür

3.2. Uçucu Yağların Analizleri

Gaz Kromatografisi-Alev İyonlaştırma Dedektörü (GC-FID) ve Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GC/MS) analizleri Agilent 5975 GC-MSD sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Innowax FSC kolonunda (60m x 0.25m film kalınlığı) taşıyıcı gaz olarak helyum gazı (0,8 ml/dak) kullanıldı. GC fırın sıcaklığı,

10 dakika boyunca 60°C'de tutuldu ve her dakikada 1°C artacak şekilde 220°C'ye programlandı. Bölünme oranı 40:1 ve enjektör sıcaklığı 250°C olarak ayarlandı. Kütle aralığı m/z 35 ile 450 idi ve kütle spektrumları 70 eV'de kaydedildi.

GC analizi, Agilent 6890N GC sistemi kullanılarak yapıldı. Alev iyonlaştırma dedektörünün (flame ionization detector/FID) sıcaklığı 300°C olarak ayarlandı. GC/MS ile aynı elüsyon sırasını elde etmek için, aynı kolonun bir kopyasına aynı koşullarda eş zamanlı olarak otomatik enjeksiyon yapıldı. Ayrılan bileşiklerin yüzdesi FID kromatogramlarından hesaplandı.

3.3. Sitotoksikite Analizleri

Elde edilen uçucu yağların sitotoksik aktivitelerini saptamak için L929 fare fibroblast hücre hattı (Amerikan Type Culture Collection, ABD) kullanıldı. L929 hücreleri DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) (Biological Industries, 01-050-1A) besiyerinde % 10 ısı ile inaktive edilmiş fetal sığır serumu (fetal bovine serum, FBS) (Capricorn Scientific, FBS-11B), %1 penisilin-streptomisin (Biochrom, A2213) ve %1 glutamin (EMD Millipore, K0282) eklenerek 37°C'de, 5% CO₂'li ortamda çoğaltıldı. Besiyerinde çoğaltılan hücreler ile uçucu yağlar muamele edildi ve MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromit) kiti (Glenham Code, GT3156) kullanılarak sitotoksik aktiviteleri belirlendi.

MTT, canlı hücreler tarafından indirgenen mor formazan bir ürün olan 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5 difeniltetrazolyum bromitin redüksiyonunun kolorimetrik ölçümüne dayanır. OD, OM, SF ve LN uçucu yağları, dimetilsülfoksit (DMSO, Sigma-Aldrich) kullanılarak 100 mg/ml olacak şekilde hazırlandı ve beş farklı (5 µg/ml, 10 µg/ml, 25 µg/ml, 50 µg/ml and 100 µg/ml) konsantrasyondaki kültür ortamında seyreltildi. L929 fare fibroblast hücreleri, 96 kuyucuklu kültür kaplarına her bir kuyucukta 100 µl (5x10³/ml hücre yoğunluğu) gelecek şekilde ekildi. Kör, hücre ve ekstrakt içermemekte iken negatif kontrolde sadece ekilmiş hücreler bulunmaktaydı. OD, OM, SF ve LN dilüsyonları hücre hattı içerisinde 24-48 saat inkübasyonda bırakıldı. Ardından MTT çözeltisi 37°C'ye ısıtıldı ve daha sonra her bir kuyucuğa 10 µl gelecek şekilde eklendi. Dört saat 37°C'de, %5 CO₂'li ortamda inkübe edildikten sonra, formazan tuzlarını çözmek için 50 µl DMSO eklendi.

Absorbans, spektrofotometre (Versa Max, Molecular Device, Sunnyvale, ABD) ile 540 nm'de ölçüldü. Tüm deneyler her ekstrakt için 3 kez tekrarlanarak gerçekleştirildi.

3.4. Deney Hayvanları ve Çalışma Grupları

Her biri 8-12 haftalık, yaklaşık 20-25 gram ağırlığında olan dişi Balb/c türü fareler kullanıldı. Tüm gruplardaki fareler standart hayvan yemi ile beslenip, içme suyu olarak temiz çeşme suyu kullanıldı (Özbilgin ve ark., 2017). Fareler, YDÜ Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde bulunmaktaydı ve ve tüm deney süresince hayvan haklarına sadık kalınarak çalışmalar yapıldı.

Çalışmamızda, her grupta 6'şar fare olacak şekilde, sıtma referans grubu olan klorokin (Sigma, Saint Louis, MO 63103, ABD) grubu (KG) (50 mg/kg) (Özbilgin ve ark., 2017), tedavi almamış kontrol grubu (TAKG), *Origanum dubium* (OD) (100 ug/ml=20 mg/kg), *Origanum majorana* (OM) (100 ug/ml=20 mg/kg), *Salvia fruticosa* (SF) (100 ug/ml=20 mg/kg) ve *Laurus nobilis* (LN) (100 ug/ml=20 mg/kg) olmak üzere 6 grup oluşturuldu ve toplamda 36 fare ile çalışıldı.

3.5. *Plasmodium berghei* Suşu

Çalışmamızın hayvan deneyleri kısmında, fareleri enfekte etmek amacıyla MR4-ATCC (Amerikan Type Culture Collection, Virjinya, ABD) firmasından elde edilen MRA-311 *Plasmodium berghei* suşu kullanıldı. *P. berghei* suşu, MCBÜ, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarı'nda farelere 10 günde bir intravenöz pasajlar yapılarak canlılığı devam ettirildi ve dereceli dondurma yöntemiyle kriyoprezervasyonu yapılarak sıvı azot tankında saklandı. Daha sonra uygun koşullar altında üniversitemiz hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda -80°C'de muhafaza edildi. *P. berghei* ile enfekte eritrosit süspansiyonu 37°C'lik su banyosunda 10 dakika çözüldükten sonra, 2 tane fareye, 0,2 ml miktarında intraperitoneal bölgeden verildi. Her 2 günde bir, bu farelerin kuyruk ucundan kan alınarak, Giemsa ile boyalı preperatlar hazırlandı ve her aşamada parazitemi izlenip, kayıt altına alındı. Farelerdeki parazitemi oranı %30-35'e ulaştığı zaman ise farelere ötenazi uygulanarak, kalplerinden kan örnekleri alındı.

3.6. Farelere İnokülasyon ve Tedavi (4 gün testi)

Parazitemisi istenilen seviyeye ulaşan iki fareden birinin kalbinden yaklaşık 0,1 ml kan alınıp, 9,9 ml RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 besiyeri (Biological Industries, Israel) (toplam hacim 10 ml) içerisinde homojen bir şekilde karışım sağlandı. Çalışma gruplarında bulunan her fareye, hazırlanan *P. berghei*'li eritrosit süspansiyonundan 0,2 ml (2×10^7) periton bölgesinden enjekte edildi. Enfeksiyondan 3 saat sonra ilk tedavi dozları (0. gün) tüm farelere intragastrik gavaj yöntemiyle oral yolla verildi. Daha sonra aynı miktarda tedavi 24 (1. gün), 48 (2. gün) ve 72. (3. gün) saatlerde (toplamda 4 doz) tekrarlandı. Son tedaviden 24 saat sonra tüm farelerin kuruk ucundan kan alınıp, ince damla kan yaymaları hazırlandı. Kan alımına, fareler ex olana kadar her 2 günde bir olacak şekilde devam edildi (Özbilgin ve ark., 2017).

3.7. Yaymaların Boyanması

Yaymalar kuru sıcak havada kurutulduktan sonra, 3 dakika metanolde bekletildi. Daha sonra metanolün fazlası dökülüp, su ile yıkama yapmadan direk olarak kurumaya bırakıldı. Tamamen kuruyan yaymalar, 10 ml distile suya 10 damla Giemsa ana boyası (1 ml distile su için 1 damla Giemsa oranına göre) eklenerek hazırlanmış Giemsa solüsyonu ile 45 dakika muamele edildikten sonra su ile yıkanıp kurutuldu (Korkmaz ve Ok, 2011) ve 100x objektifte immersiyon yağı kullanılarak incelendi. İncelenen kan yaymalarındaki parazitemi yüzdeleri hesaplandı ve kayıt altına alındı.

3.8. Paraziteminin Hesaplanması

Farelerdeki parazitemi hesaplanmasında; her bir alanda 100 enfekte eritrosit sayılıp yüzdeleri alınarak, toplandı. Elde edilen değer 10 sahanın ortalamasını almak için 10'a bölünüp, farelerdeki ortalama parazitemi yüzdesi belirlendi¹⁶.

$$\% \text{ Parazitemi: } (\text{Enfekte eritrosit sayısı} / \text{Toplam eritrosit sayısı}) \times 100$$

3.9. İstatistiksel Analizler

Verilerin tüm istatistiksel analizlerinde SPSS (Statistical Package of the Social Sciences) Demo Ver 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. İlk olarak her bir gruba dahil verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarını belirlemek amacıyla ‘Kolmogorov-Smirnov’ testi uygulandı. Kolmogorov-Smirnov testine göre eğer veriler normal dağılıma uyuyorsa $p>0,05$, uymuyorsa $p<0,05$ olmalıdır. Tüm gruplarda bulunan farelerin yaşam süreleri arasındaki anlamlılığı belirlemek amacıyla ise ‘Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA)’ testi yapıldı. Gruplar arasındaki ikişerli farkları görmek için ise Dunnett ve Tukey HSD testlerine başvuruldu. Tüm testlerdeki $p<0,05$ düzeyindeki sonuçlar anlamlı kabul edildi.

2.10. Etik Kurul Onayı

YDÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından düzenlenen 27.03.2019 tarihli toplantısında (Toplantı no: 2019/03, Proje başvuru no: 69) etik kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

4.1. Uçucu Yağ İçerikleri

Çalışmamızda kullanılan uçucu yağların majör bileşikleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Uçucu yağların içeriğinde bulunan bileşikler

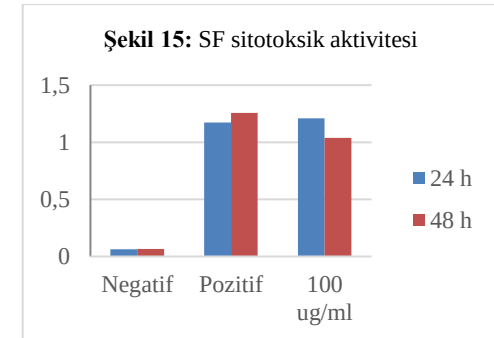
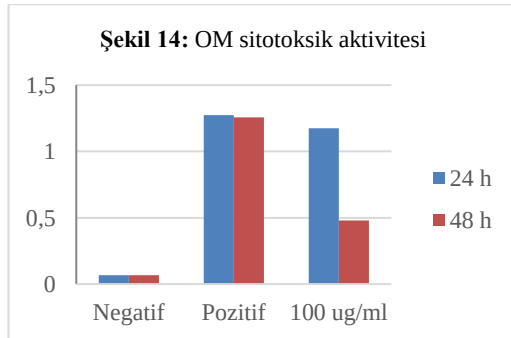
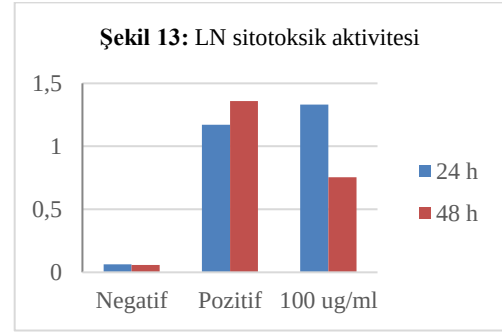
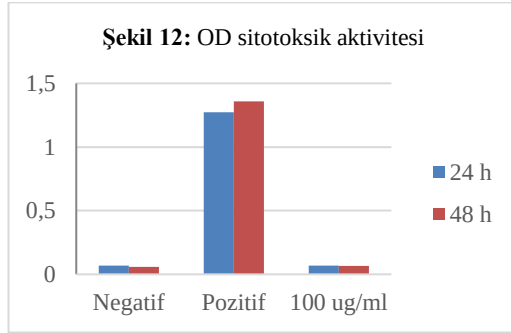
Bileşik	OM (%)	LN (%)	OD (%)	SF (%)
Trisiklen	-	-	-	0,3
Metil 2-metil-bütirat	-	-	0,1	-
α -Pinen	0,6	4,1	0,6	6,6
α -Tuyen	0,7	0,2	0,4	0,5
Kamfen	0,3	-	0,2	8,8
β -Pinen	es	3,7	-	5,8
Sabinen	5,2	6,7	-	-
Mirsen	1,9	0,3	1,9	2,6
α -felandrene	0,3	-	es	-
α -Terpinen	5,7	0,3	-	0,1
Dehidro-1.8-sineol	-	0,3	-	-
Limonen	1,9	1,3	-	2,1
1.8-Sineol	-	57,2	-	43,9
β -felandrene	1,9	-	-	-
γ -Terpinen	9,5	0,9	-	0,4
<i>p</i> -Simen	2,5	1,1	5,0	1,0
Terpinolen	2,2	0,2	0,2	-
β -Tuyon	-	-	-	0,7
1-Okten-3-ol	-	-	-	0,2
<i>trans</i> -Sabinen hidrat	4,3	0,3	0,3	0,2
α -Ylangene	-	-	-	0,1
Kafur	-	-	-	14,0
Linalol	1,9	1,7	0,2	0,8
<i>cis</i> -Sabinen hidrat	29,1	0,4	0,2	es

<i>trans-p</i> -Ment-2-en-1-ol	1,2	0,2	0,1	-
Bornil asetat	1,5	0,1	-	0,7
Terpinen-4-ol	19,6	4,3	0,8	0,5
β -Karyofilen	0,7	-	0,3	2,0
Karvakrol metil eter	-	-	0,1	-
Aromadendren	-	-	-	0,3
4-Terpinenil asetat	-	0,6	-	-
<i>cis-p</i> -Ment-2-en-1-ol	0,8	0,2	-	-
Myrtenal	-	0,2	-	-
<i>trans</i> -Pinocarveol	-	0,1	-	-
δ -Terpineol	-	0,6	-	0,3
<i>trans</i> -Piperitol	0,2	-	-	-
γ -Muurolene	-	-	-	0,2
α -Terpineol	5,8	-	0,8	-
α -Terpinil asetat	-	9,4	-	-
Borneol	1,1	-	0,5	5,0
Karvon	-	-	0,2	-
Bicyclogermacrene	0,5	-	-	1,1
<i>cis</i> -Piperitol	0,4	-	-	-
Geranil asetat	-	0,2	-	-
δ -Kadinen	-	-	-	0,3
γ -Kadinen	-	-	-	0,1
Mirtenol	-	-	-	0,3
<i>cis-p</i> -Menta-1(7),8-dien-2-ol	-	0,1	-	-
Karyofilen oksit	-	-	-	1,0
Spatulenol	0,2	0,1	-	-
Timol	-	-	0,5	-
Karvakrol	-	-	81,8	-
Toplam	100,0	94,8	94,2	99,9

es: Eser (<0.1%)

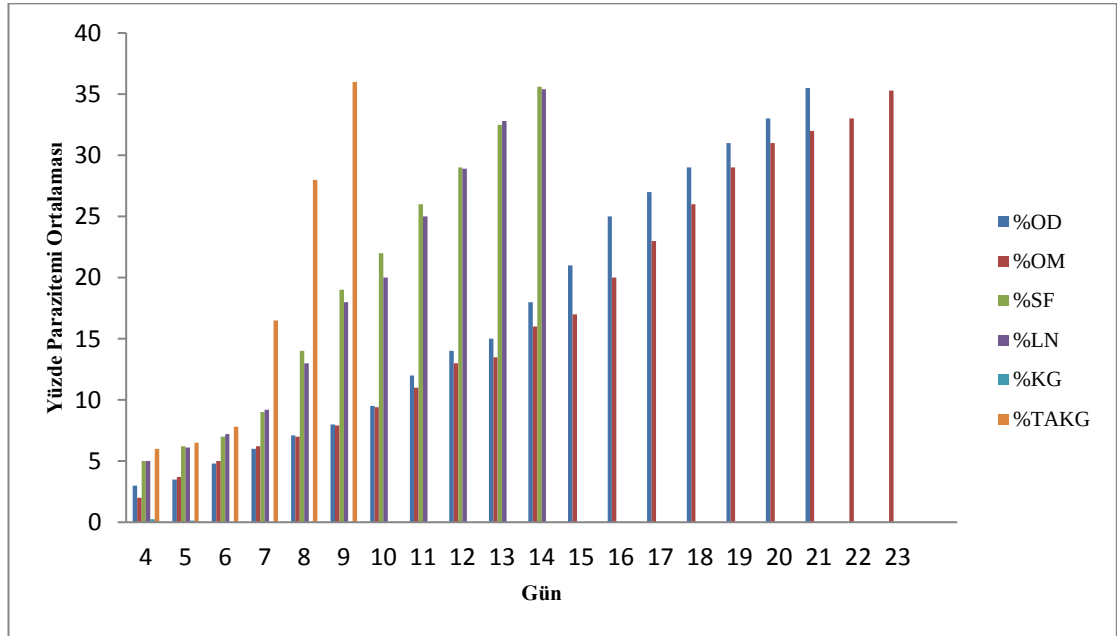
4.2. Sitotoksikite Analiz Sonuçları

L929 fare fibroblast hattı, hücre kültüründe farklı konsantrasyonlardaki OD, OM, SF ve LN uçucu yağları ile 24 ve 48 saatlik sürelerde inkübe edilmiştir. Bu konsantrasyonlar sırası ile 5, 10, 25, 50 ve 100 µg/ml'dir. MTT sonuçlarına göre genel olarak, L929 fare fibroblast hücrelerinde yağ konsantrasyonlarının dozu yükseldikçe doza bağlı olarak hücre canlılığının azaldığı görülmüştür. OD yağı ile 24 ve 48 saat inkübe edilmiş L929 fare fibroblast hücrelerinde hücre canlılığının özellikle yüksek dozlarda (25-100 µg/ml) çok az olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, OM uçucu yağı ile inkübe edilen hücrelerin, özellikle 100 µg/ml dozunda ve 48 saat inkübasyon sonunda yaklaşık yarısının (%50) canlılığını kaybettiği görülmüş, düşük dozlarda ise hücre canlılığı stabil kalmıştır. LN uçucu yağının ise tüm dozlardaki 24 saatlik inkübasyonlarında hücre canlılıklarında anlamlı bir azalma izlenmezken, 48 saat inkübasyon sonunda hücre canlılığı yaklaşık %50 azalmıştır. Hücre kültüründe, SF uçucu yağının hücre canlılığına olumsuz etki göstermediği tespit edilmiştir. Bitki yağlarının 100 µg/ml'deki sitotoksik aktivite sonuçları Şekil 12, 13, 14 ve 15'de görülmektedir.



4.3. Antimalaryal Aktivite

Farelerin 4. gün yapılan değerlendirmelerinde, OD grubunda %2, OM grubunda %3, klorokin kontrol grubunda %0,25, TAKG'nda %6 ve diğer bitki yağlarının (SF ve LN) verildiği gruplarda ise %5 ortalama parazitemi yüzdeleri saptanmıştır. Klorokin alan fareler 6. gün paraziteminin ortadan kalkmasıyla yaşamlarına devam ederken, TAKG'nda yer alan fareler 9. günde ex olmuştur. Parazitemi oranı, OM grubundaki farelerde 23. gün, OD grubundaki farelerde 21. gün, diğer gruplardakilerde ise 14. günde %35'e ulaşmış ve fareler ex olmuşlardır (Grafik 7). TAKG'na göre, OM ve OD grubunda bulunan farelerin yaşam sürelerinde sırasıyla 14 ve 12 gün, SF ve LN'nin her ikisinde ise 5'şer gün artış olduğu görülmüştür (Tablo 12). Tüm gruplarda yer alan farelerin 8. günde hazırlanmış Giemsa boyalı preparatlarından çekilmiş görüntüleri Resim 15, 16, 17, 18, 19 ve 20'de gösterilmiştir. Çalışmamız süresince kullanılan farelerin hiçbirinde sıtma dışı herhangi bir nedenden dolayı ölüm görülmemiş ve tüm farelerde başarılı bir şekilde enfeksiyon oluşturulmuştur.

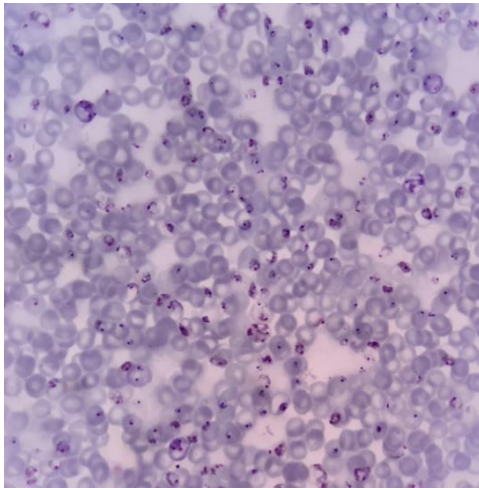


Şekil 16: Günlere göre yüzde parazitemi ortalamalarının dağılımı

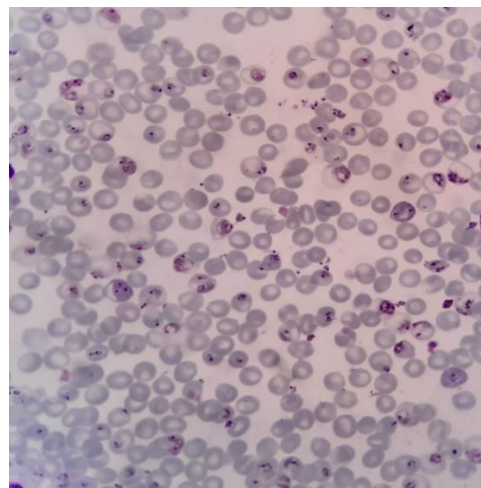
Tablo 12: Çalışma gruplarında günlere göre ortalama parazitemi oranları

Gün	OM (%)	OD (%)	SF (%)	LN (%)	TAKG (%)	KG (%)
4.	2	3	5	5	6	0,25
6.	5	4,8	7	7,2	7,8	0
8.	7	7,1	14	13	28	0
9.	7,9	8	19	18	36*	0
10.	9,4	9,5	22	20	-	0
12.	13	14	29	28,9	-	0
13.	13,5	15	32,5	32,8	-	0
14.	16	18	35,6*	35,4*	-	0
16.	20	25	-	-	-	0
18.	26	29	-	-	-	0
20.	31	33	-	-	-	0
21.	32	35,5*	-	-	-	0
22.	34,5	-	-	-	-	0
23.	35,3*	-	-	-	-	0

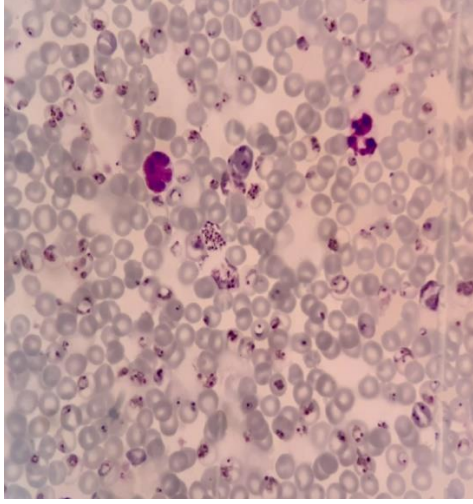
*Ex



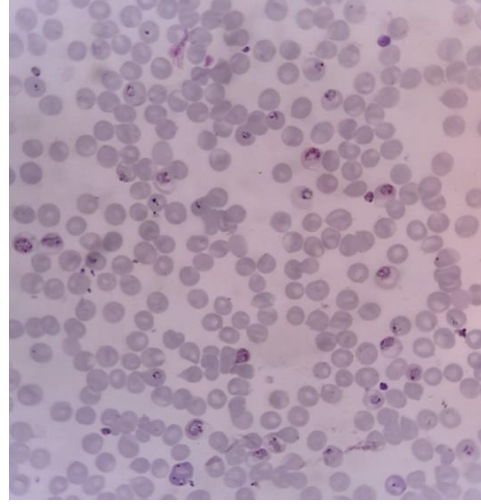
Resim 15: TAKG 8. gün (%28 parazitemi) (x100)



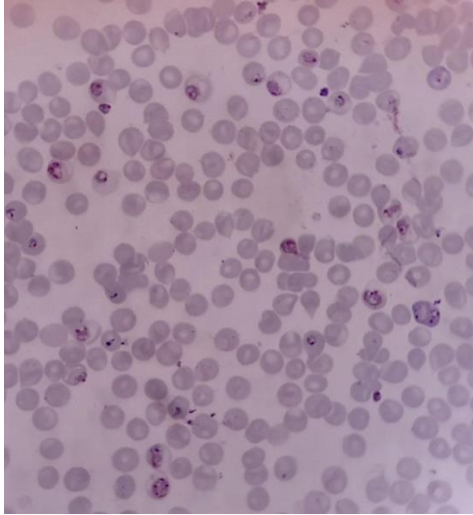
Resim 16: LN (20 mg/kg) 8. gün (%13 parazitemi) (x100)



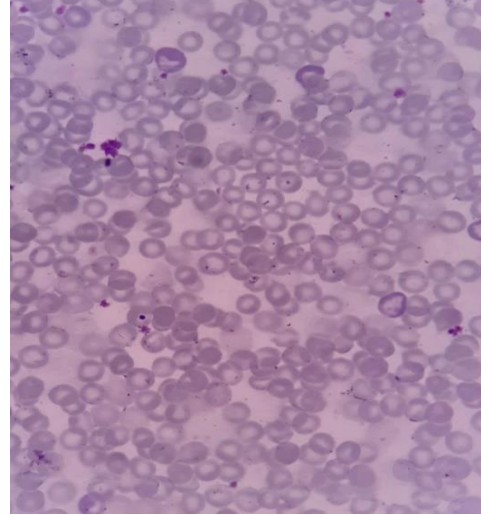
Resim 17: SF (20 mg/kg) 8. gün (%14 parazitemi) (x100)



Resim 18: OD (20 mg/kg) 8. gün (%7 parazitemi) (x100)



Resim 19: OM (20 mg/kg) 8. gün (%7.1 parazitemi) (x100)



Resim 20: KG (50 mg/kg) 8. gün (%0 parazitemi) (x100)

4.4. İstatistiksel Analiz Sonuçları

Çalışmamızda, her bir gruptaki farelere ait yaşam sürelerine dair verilerin normal dağılıma uyduğu görülmüştür. Buna göre, Kolmogorov-Smirnov testi sonucundaki p değerleri OM, OD, SF, LN ve TAKG’nda sırasıyla $p=0,792$, $p=0,991$, $p=0,748$, $p=0,612$ ve $p=0,988$ ’dir. Tüm gruplardaki yaşam süreleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (önemli) bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13: Gruplar arası yaşam sürelerinin one-way ANOVA testi sonuçları

Grup	n	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	Minimum Yaşam Süresi	Maksimum Yaşam Süresi	F	p
OM	6	22,50	2,074	21	26	54,744	<0,001
OD	6	21,17	2,787	17	24		
SF	6	13,83	1,169	13	16		
LN	6	14,17	1,329	13	16		
TAKG	6	9,50	1,049	8	11		
Toplam	30	16,23	5,237	8	26		

OD: *Origanum dubium*; OM: *Origanum majorana*; SF: *Salvia fruticosa*; LN: *Laurus nobilis*; TAKG: Tedavi almamış kontrol grubu

Yaşam sürelerine ilişkin farkın önemli bulunması ve gruplardan birisinin kontrol grubu (TAKG) olmasından dolayı, grupların kontrol grubuna göre karşılaştırmalarında ‘Post Hoc’ testlerinden ‘Dunnett’ testi kullanılmıştır. Buna göre;

- OM ile TAKG arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,0001$).
- OD ile TAKG arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,0001$).
- SF ile TAKG arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,001$).
- LN ile TAKG arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,001$).

Çalışma gruplarındaki ortalama yaşam sürelerinin (kontrol grubu dışında) birbirleri arasındaki farkının anlamlılık düzeyini tespit etmek amacıyla Tukey HSD testi kullanılmıştır. OM-OD ile SF-LN hariç, diğer gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Test sonuçları Tablo 14’de verilmektedir.

Tablo 14: Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmada Tukey HSD sonuçları

Gruplar	p	Gruplar	p
OM-OD	0,706	OD-SF	<0,0001*
OM-SF	<0,0001*	OD-LN	<0,0001*
OM-LN	<0,0001*	SF-LN	0,998

*Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda, ülkemizde yetişen bazı bitkilerin antimalaryal aktiviteye sahip olup olmadıkları araştırılmıştır. Bitkisel ürünlerin, genellikle sentetik olanlara göre daha az toksik ve daha az yan etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Giderek artan sayıda insan, bitkilerden elde edilen ilaçlar ile alternatif tedaviyi kullanmaktadır. Örneğin Çin’de birkaç yüzyıldır geleneksel tıp, klinik alanda yer bulmaktadır (Toma ve ark., 2015). Konvansiyonel ilaçların artan yan etkileri ve sıtma parazitlerinin geliştirdiği ilaç direnci global bir sorun oluşturmakta ve bu sebeple antimalaryal ajanların araştırılması önem kazanmaktadır. Yapı ve biyolojik aktivitelerinden dolayı antimalaryal kemoterapide tıbbi bitkilerin büyük katkısı olduğu bilinmektedir (Mzena ve ark., 2018). Bu sebeple, *P. berghei* ile enfekte fareler üzerinde yeni ve alternatif etken madde taramaları yapıldığı rapor edilmektedir (Toma ve ark., 2015).

Çalışmamızda kullanılan *Origanum dubium* türü kekik yağının *P. berghei* paraziti üzerine etkili bir uçucu yağ olduğu görülmüştür. Buna rağmen, tüm çalışma gruplarımız arasında farelerin yaşam sürelerini 2 katından fazla (TAKG’na göre 12 gün) artıran bu kekik türünün, fare fibroblast hücreleri için toksik özellikte olduğu saptanmıştır. Bu kekik yağında majör komponent olan karvakrolün (%81,8) antimalaryal etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kekik türlerinin yüksek oranlarda karvakrol içerdiği bilinmektedir. On farklı *Origanum dubium* klonunu inceleyen Turgut ve ark.’nın çalışmasında %81,9 ile %91,0 oranları arasında karvakrol düzeyi tanımlanmıştır (Turgut ve ark., 2017). Güney Kıbrıs bölgesinde yılın iki farklı döneminde toplanan *Origanum dubium* bitkisinden, çalışmamıza benzer şekilde %71,3 ve %69,5 oranlarında majör bileşik olarak karvakrol elde edilmiştir. Norazsida ve ark.’nın çalışmasında, karvakrolce zengin (%85,1) *Plectranthus amboinicus* bitkisinden elde edilen uçucu yağın *P. berghei* tedavisinde profilaktik ajan olarak kullanılabileceği saptanmıştır. Yine aynı araştırmada *Plectranthus amboinicus* bitkisinin kemirgen sıtma enfeksiyonunu tedavi edebilecek potansiyel bir doğal ürün olduğu ileri sürülmüştür (Karioti ve ark., 2006; Norazsida ve ark., 2017). El Babili ve ark.’nın çalışmasında ise farklı bir kekik türünün (*Origanum compactum*) anti-*Plasmodium falciparum* etkisi *in vitro* ortamda araştırılmıştır. İki farklı klorokine dirençli *Plasmodium falciparum*’un kullanıldığı

çalışmada, kekikten elde edilen uçucu yağın ve etil asetat ekstraktının antimalaryal aktivitesi olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, antimalaryal etkisi denenilen kekik türünde, majör komponent olarak sırasıyla karvakrol (%36,5), timol (%29,7) ve *p*-simen (%24,3) bulunmuştur (El Babili ve ark., 2011). Ayrıca Türkiye’de yetişen bir kekik türü olan *Origanum onites* ve bu türün ana komponentleri karvakrol ve timolün, *Plasmodium falciparum* da dahil olmak üzere antiprotozoal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Baser, 2008).

Terpinen-4-ol ve *cis*-Sabinen hidrat, çalışmamızda kullanılan *Origanum majorana* bitkisinden majör bileşik olarak izole edilen monoterpenlerdendir (Bina ve Rahimi, 2017). Ramos ve ark.’nın antibakteriyel etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, bu kekik türünde ana komponent olarak %30,2 oranında *cis*-Sabinen hidrat ve %28,8 oranında terpinen-4-ol bulmuşlardır (Ramos ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda, Ramos ve ark.’nın araştırmasına göre biraz daha düşük majör bileşik oranları elde edilmiştir. Buna rağmen, Türkiye’de yetişen *Origanum majorana* türünde ise tamamen farklı bir durum söz konusudur. Bağci ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada, ana madde olarak karvakrol bulunmuş fakat taze ve kuru kekikteki bileşik oranlarının farklılık gösterdiğini tespit edilmiştir. İki farklı *Origanum majorana* kekiği kullanılan çalışmada, kurutulmuş bitkilerden %80,3 ve %83,5, tazelerinden ise %56,4 ve %69,5 oranlarında karvakrol saptanmıştır (Bağci ve ark., 2017). Bu durumun, Türkiye florasında *Origanum majorana*’nın *Origanum dubium*’un sinonimi kabul edilmesinden kaynaklandığı daha önce belirtilmişti (Bk. sayfa 55) (Lukas ve ark., 2013). Küba, Brezilya, Macaristan ve Tunus’ta ise major komponentlerin terpinen-4-ol, γ -terpinen ve linalol olduğu rapor edilmiştir (Ramos ve ark., 2011).

Origanum majorana ve *Origanum vulgare* türlerinin antimalaryal aktivitesini inceleyen Hussain ve ark.’nın çalışmasında, yalnızca *Origanum vulgare* yağının antimalaryal etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, *Origanum majorana* majör bileşenlerinin %20,9 terpinen-4-ol, %15,7 linalol ve %13,4 limonen; *Origanum vulgare* majör bileşenlerinin ise %21,6 timol, %18,8 karvakrol ve %13,5 *o*-simen olduğu bulunmuştur (Hussain ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda, *Origanum majorana* kekiğinden elde edilen uçucu yağın, *P. berghei*’ye karşı en etkili (yaşam sürelerini TAKG’na göre 14 gün artırdı) madde olduğu görülmüştür.

Origanum dubium ile karşılaştırıldığında *Origanum majorana* yağının fare fibroblast hücrelerine sitotoksik etkisinin olmadığı ve güvenilir bir doğal ürün olduğu tespit edilmiştir. Buna paralel olarak, akut toksisite testi yapılan farelerde de bu kekik türünün toksik etki yaratmadığı vurgulanmıştır (Bina ve Rahimi, 2017).

Laurus nobilis (defne)'in esas yayılış alanı Akdeniz havzası ve Anadolu'dur. Bu bölgeler dışında Avrupa ve Amerika kıtalarında defne bitkisi yetiştiriciliği yapılmaktadır. Başta Türkiye olmak üzere tüm Batı Akdeniz havzasında yetişen defne uçucu yağında majör bileşik olarak 1.8-sineol bulunmaktadır. Karık ve ark.'nın çalışmasında, Türkiye'nin Akdeniz, Ege, Marmara ve Karadeniz bölgelerinden toplanan 100 farklı defne bitkisinden elde edilen uçucu yağlarda %31,9-67,6 oranında 1.8-sineol tespit edilmiştir (Karık ve ark., 2015; Caputo ve ark., 2017). Türkiye'nin Aydın ilinden toplanan *Laurus nobilis* yaprağında ana bileşik olarak %28,5 oranında kamfen bulunmuş, fakat İzmir'in Çiğli ilçesinde toplanan yapraklarda ise ana komponentin %34,1 oranında 1.8-sineol olduğu rapor edilmiştir (Sevindik ve ark., 2019). İran'da yapılan diğer bir araştırmada, defnenin vejetatif, tomurcuk, çiçek ve tohum dönemlerinde ana bileşik olarak %31,4-35,7 oranlarında 1.8-sineol elde edilmiştir (Verdian-rizi ve Hadjiakhoondi, 2008). Bizim çalışmamızda da, *Laurus nobilis* uçucu yağındaki majör komponent olan 1.8-sineol, literatürle benzer oranlarda bulunmuştur (%57.2).

Literatürde *Laurus nobilis* bitkisiyle ilgili antimalaryal etkinlik denemelerine rastlanmamıştır. Fakat Uchiyama ve ark., etanol ile hazırlanmış defne yaprağı ekstraktlarının kan parazitlerinden *Trypanosoma cruzi* epimastigotlarına karşı anti-Tripanosomal etkinliğini kanıtlamıştır (Uchiyama ve ark., 2002). *Laurus nobilis*'in antiparazitik aktivitesini inceleyen diğer bir araştırmada, bitki yapraklarıyla hazırlanan ekstraktların özellikle *Cryptococcus neoformans* ve *Leishmania donovani* promastigot ve amastigotlarına karşı yüksek derecede etkili olduğu bulunmuş, bunun yanında kan parazitlerinden biri olan *Trypanosoma brucei*'ye karşı da etkisinin olduğu görülmüştür (Dharmaratne ve ark., 2015).

Salvia türleri özellikle Kuzey Yarımküre'nin Akdeniz bölgesinde yayılım göstermektedir (Akıcı, 2018). Türkçede adaçayı olarak bilinen, genelde hoş kokulu bitkilerin yer aldığı *Salvia* türleri uçucu yağ içermelerinden dolayı farmakoloji ve

parfümeri sanayinde önemli sayılmaktadır (İpek ve Gürbüz, 2010). Yapılan çalışmalarda *Salvia fruticosa* uçucu yağında predominant bileşenin 1.8-sineol (%52,8) olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında kafur (%5,8), α -pinen (%5,8), β -pinen (%4,5), mirsen (%3,8) ve kamfen (%3,1) bileşenleri olmak üzere %1'in üzerinde toplam 15 komponent belirlenmiştir. İçerisindeki 1.8-sineol, kafur, α -pinen, β -pinen ve kamfen bileşenlerinin tıbbi açıdan önemli olduğu kanıtlanmıştır (Aşkun ve ark., 2010; Fu ve ark., 2013). Türkiye'deki adaçayı türlerindeki bileşenlerin örneklerle göre değişim gösterdiği anlaşılmış ve 1.8-sineol oranının %23,2-37,3 arasında değiştiği görülmüştür (Karık ve Sağlam, 2017).

Yapılan araştırmalarda 1.8-sineol içeren bitki yağlarının antiparazitik etkisi olduğu tespit edilmiş, hatta *in vitro* ortamda iki farklı (klorokin-dirençli ve klorokin-duyarlı) *Plasmodium falciparum* suşunun üremesini inhibe ettiği görülmüştür. Ayrıca bu inhibisyonun, parazitin erken trofozoit dönemini etkilediği tespit edilmiştir (Su ve ark., 2008). Kamatou ve ark.'nın çalışmasında ise, *Salvia* türlerinin antimalaryal aktiviteye sahip olduğu vurgulanmış ve özellikle *Salvia radula* türünün *Plasmodium falciparum*'a karşı en etkili tür olduğu saptanmıştır (Kamatou ve ark., 2008).

Çalışmamızda, *Laurus nobilis* ve *Salvia fruticosa* uçucu yağının *P. berghei* ile enfekte farelerin yaşam sürelerinde, *Origanum majorana* ve *Origanum dubium*'a göre daha az oranda anlamlı bir artışa (TAKG'na göre 5 gün) neden olduğu görülmüştür. Sayısız biyolojik aktiviteye sahip olan bu bitkilerin, fare fibroblast hücrelerine sitotoksik etkisinin bulunmadığı ve *in vivo* çalışmamızda az da olsa antimalaryal etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamız, Kuzey Kıbrıs'ta bitki yağlarında antimalaryal etkinlik araştırılması alanında yapılmış ilk çalışma olma özelliğindedir. Antimalaryal etki gösteren, parazitemiyi düşürerek farelerin yaşam süresini 2 katından fazla artıran, Kıbrıs endemik bitkilerinden *Origanum majorana* (TAKG'na göre 14 gün artış), ve yine aynı cinsten *Origanum dubium* (TAKG'na göre 12 gün artış)'un, antimalaryal moleküllerin elde edilmesine kaynaklık edebileceği görülmüştür. Bunun yanında *Laurus nobilis* ve *Salvia fruticosa* uçucu yağlarının da *P. berghei*'ye karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Aktivite gözlenen bitkilerin profilaktik amaçlı kullanılması olasılığı da yüksektir. İleri çalışmalar ile antimalaryal etkisi saptanacak Kuzey Kıbrıs

bitkilerinin kültüre alınması, aktiviteden sorumlu maddelerin hücre süspansiyonunun yapılması, doku kültürü teknikleri ile laboratuvar Şartlarında daha yüksek miktarlarda üretilmesi ve aktivite mekanizmalarının belirlendiği takdirde enzimlerle selektif olarak etkileŐime girebilecek olan moleküllerin tasarlanması yapılabilir. Elde edilecek bu aktif bileşenler ilaĉ sanayinde de kullanılarak yeni ilaĉ molekül modellerinin keŐfinde rol oynayabilecektir. Ayrıca hem ülke ekonomisine hem de dünya sağlığına katkı sağlayabileceği kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

Abdel-Hafeez EH, Ahmad AK, Abdelgelil NH, Abdellatif MZM, Kamal AM, Mohamed RM. *In vitro* Effect of Some Egyptian Herbal Extracts Against *Blastocystis hominis*. Journal of the Egyptian Society of Parasitology. 2015;45(1):93-100.

Abdel-Massih R, Abdou E, Baydoun E, Daoud Z. Antibacterial Activity of the Extracts Obtained from *Rosmarinus officinalis*, *Origanum majorana*, and *Trigonella foenum-graecum* on Highly Drug-Resistant Gram Negative Bacilli. Journal of Botany. 2010;464087.

Akcan AB, Kazık M. Konjenital Sıtma. Van Tıp Dergisi. 2012;19(1):46-50.

Akdağ R. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı Değerlendirme Raporu (2003-2011). Aralık 2012.

AKICI N. Bazı *Salvia* Türlerinin Biyokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2018, Balıkesir (Prof. Dr. Mehmet Doğan).

Akiner MM, Çağlar SS. Birecik, Beyşehir ve Çankırı Bölgelerinde *Anopheles maculipennis* Grup Türlerinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Kullanarak Araştırılması. Türkiye Parazitoloj Derg. 2010;34(1):50-54.

Akpınar A, Özcan M. Türkiye’de Sıtma Mücadelesinin Önemli Tanığı: Milaslı İsmail Hakkı ve ‘Sıtma Hakkında Kimler Neler Biliyor’ Risalesi. Konuralp Tıp Dergisi. 2018;10(2):235-243.

Al-Howiriny T, Alsheikh A, Alqasoumi S, Al-Yahya M, ElTahir K, Rafatullah S. Protective Effect of *Origanum majorana* L. ‘Marjoram’ on Various Models of Gastric Mucosal Injury in Rats. The American Journal of Chinese Medicine. 2009;37(3):531-545.

Al-Kalaldeh JZ, Abu-Dahab R, Afifi FU. Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells. Nutrition Research. 2010;30:271-278.

Alp Meşe E, Kara F, Topluoğlu S. Sıtma Vaka Yönetim Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı, Ankara, 2019.

Amir A, Cheong FW, de Silva JR, Liew JWK, Lau YL. *Plasmodium knowlesi* malaria: current research perspectives. Infection and Drug Resistance. 2018;11:1145-1155.

An A. Tıp Alanındaki İlk Kıbrıslı Türkler. Işık Kitapevi, Kıbrıs Türk Tabipleri Birliği Yayını. 2014.

Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M. Biology of Human Malaria Plasmodia Including *Plasmodium knowlesi*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012;4(1):e2012013.

Ardıç N, Kuru Ö. Sıtmada Hızlı Tanı Testleri. Nobel Med. 2012;8(2):10-15.

Aşkun T, Başer KHC, Tümen G, Kürkcüoğlu M. Characterization of essential oils of some *Salvia* species and their antimycobacterial activities. Turk J Biol. 2010;34(1):89-95.

Autino B, Corbett Y, Castelli F, Taramelli D. Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2012;4(1):e2012061.

Aydın E. Türk Tabipler Birliği, Türkiye’de Sıtma Savaşı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deontoloji (Tıbbi Etik)-Tıp Tarihi Anabilim Dalı. Aralık 1998.

Bağcı Y, Kan Y, Doğu S, Çelik SA. The Essential Oil Compositions of *Origanum majorana* L. Cultivated in Konya and Collected from Mersin-Turkey. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2017;51(3):463-469.

Bajoga UA, Balarabe HS, Olufemi AA, Dalhat MM, Sule IB, Ibrahim MS et al. Trend of malaria cases in Kaduna State using routine surveillance data, 2011-2015. The Pan African Medical Journal. 2019;32(1):8.

- Barber BE, Grigg MJ, William T, Yeo TW, Anstey NM. The Treatment of *Plasmodium knowlesi* Malaria. Trends Parasitol. 2017;33(3):242-253.
- Barla A, Topçu G, Öksüz S, Tümen G, Kingston DGI. Identification of cytotoxic sesquiterpenes from *Laurus nobilis* L.. Food Chemistry. 2007;104:1478-1484.
- Baser KHC. Biological and Pharmacological Activities of Carvacrol and Carvacrol Bearing Essential Oils. Current Pharmaceutical Desing. 2008;14(29):3106-3120.
- Basir R, Rahiman SSF, Hasballah K, Chong WC, Talib H, Yam MF et al. *Plasmodium berghei* ANKA Infection in ICR Mice as a Model of Cerebral Malaria. Iranian J Parasitol. 2012;7(4):62-74.
- Başaran S, Şimşek-Yavuz S, Çağatay A, Öncül O, Özsüt O, Eraksoy H. Yurtdışı Kaynaklı *Plasmodium falciparum*'a Bağlı Sıtma: Küresel Bir Sorun. Klimik Derg. 2017;30(3):120-125.
- Beşli Y, Bengür FB, Akyar I, Kurt Ö. Bir Merkez Laboratuvarında Onbeş Yıllık Sürede İstanbul Bölgesinde Saptanan Sıtma Olgularının Değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg. 2019;43(2):65-69.
- Bina F, Rahimi R. Sweet Marjoram: A Review of Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Biological Activities. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine. 2017;22(1):175-185.
- Bousema T, Drakeley C. Epidemiology and Infectivity of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* Gametocytes in Relation to Malaria Control Elimination. Clin Microbiol Rev. 2011;24(2):377-410.
- Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. Jawets, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology. Çeviren: Yenen OŞ. Jawets, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji. 24. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2010.
- Budan Çalışkan B, Somer A. Sıtma (Malarya) ve Tedavisi. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2018;10(6):35-40.

- Camargo-Ayala PA, Cubides JR, Nino CH, Camargo M, Rodriguez-Celis CA, Quinones T et al. High *Plasmodium malariae* Prevalence in an Endemic Area of the Colombian Amazon Region. PLoS ONE. 11(7):e0159968: 1-17.
- Caputo L, Nazzaro F, Souza LF, Aliberti L, De Martino L, Fratianni F, et al. *Laurus nobilis*: Composition of Essential Oil and Its Biological Activities. Molecules. 2017;22,930:1-11.
- Chishti S, Kaloo ZA, Sultan P. Medicinal importance of genus *Origanum*: A review. Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy. 2013;5(10):170-177.
- Cotter C, Strurrock HJW, Hsiang MS, Liu J, Phillips AA, Hwang J et al. The changing epidemiology of malaria elimination: new strategies for new challenges. Lancet. 2013;382:900-911.
- Cox FEG. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. Parasites & Vectors. 2010;3(1):5.
- Cömert Aksu M. Mersin ilinde 2012 ile 2017 yılları arasındaki sıtma vakalarının değerlendirilmesi. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg. 2018;11(3):258-266.
- Cvetkovikj I, Stefkov G, Karapandzova M, Kulevanova S. Essential oil composition of *Salvia fruticosa* Mill. populations from Balkan Peninsula. Macedonian Pharmaceutical Bulletin. 2015;61(1):19-26.
- Çeber K, Soran AF, Özardalı İ. *Plasmodium berghei* ANKA suşunun BALB/c Farelerde Kültürü ve Deneysel Serebral Sıtmanın Araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2005;29(3):154-156.
- D'Alessandro U, Buttiens H. History and importance of antimalarial drug resistance. Tropical Medicine and International Health. 2001;6(11):845-848.
- Da Silva NC, Gonçalves SF, de Araujo LS, Kasper AAM, da Fonseca AL, Sartoratto A et al. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of the volatile oil of *Cyperus articulatus* (Cyperaceae). Acta Amazonica. 2019;49(4):334-342.

Da Silva AFC, Benchimol JL. Malaria and Quinine Resistance: A Medical and Scientific Issue between Brazil and Germany (1907-19). *Med Hist.* 2014;58(1):1-26.

Dame ZT, Petros B, Mekonnen Y. Evaluation of anti-*Plasmodium berghei* activity of crude and column fractions of extracts from *Withania somnifera*. *Turk J Biol.* 2013;37:147-150.

Daneshvar C, Davis TME, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, Zakaria SK, Divis PCS et al. Clinical and Laboratory Features of Human *Plasmodium knowlesi* Infection. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):852-860.

Dharmaratne HRW, Jain S, Tekwani BL, Jacob MR, Dhammika Nanayakkara NP. Antifungal and antiparasitic activities of *Laurus nobilis* (bay leaves). *Planta Med.* 2015;81:PK17.

Duletic-Lausevic S, Aradski AA, Savikin K, Knezevic A, Milutinovic M, Stevic T et al. Composition and biological activities of Libyan *Salvia fruticosa* Mill. and *S. lanigera* Poir. extracts. *South African Journal of Botany.* 2018;117:101-109.

ECEMİŞ S. Sıtma hastalığı ve bu hastalığın tedavi ve profilaksisinde etkili bileşikleri. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Lisans Araştırma Projesi, 2015, Ankara (Danışman: Mehmet Alp).

El Babili F, Bouajila J, Souchard JP, Bertrand C, Bellvert F, Fouraste I, et al. Oregano: Chemical Analysis and Evaluation of Its Antimalarial, Antioxidant, and Cytotoxic Activities. *Journal of Food Science.* 2011;76(3):512-518.

El-Sawi SA, Ibrahim ME, Ali AM. *In Vitro* Cytotoxic, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Essential Oil of Leaves of *Laurus nobilis* L. Grown in Egypt and its Chemical Composition. *Medical and Aromatic Plant Science and Biotechnology.* 2009;3(Special Issue 1):16-23.

Ersan G, Köse I, Liv F, Gireniz Tatar B, Köse Ş. Eritrosit Değişimi Uygulanan Serebral Sıtma Olgusu. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2017;41:123-125.

Fatih FA, Staines HM, Siner A, Ahmed MA, Woon LC, Pasini EM et al. Susceptibility of human *Plasmodium knowlesi* infections to anti-malarials. *Malaria Journal*. 2013;12:425:1-7.

Feng LU, Xin-Long HE, Culleton R, Jun CAO. A brief history of artemisinin: Modes of action and mechanisms of resistance. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2019;17(5):331-336.

Force M, Sparks WS, Ronzio RA. Inhibition of Enteric Parasites by Emulsified Oil of Oregano *in vivo*. *Phytother Res*. 2000;14:213-214.

Fu Z, Wang H, Hu X, Sun Z, Han C. The Pharmacological Properties of *Salvia* Essential Oils. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013;3(7):122-127.

Gölükçü M, Tokgöz H, Turgut DY. Defne (*Laurus nobilis*) Uçucu Yağ Bileşimi Üzerine Distilasyon Süresinin Etkisi. *Food and Health*. 2018;4(1):37-42.

Grande R, Antinori S, Meroni L, Menegon M, Severini C. A case of *Plasmodium malariae* recurrence: recrudescence or reinfection? *Malar J*. 2019;18:169:1-9.

GÜRHAN İ. Türkiye’de Yetişen *Origanum* L. (*Labiatae*) Cinsi Üzerinde Farmasötik Botanik Araştırmalar. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014, Malatya (Danışman: Yard. Doç. Dr. Narin Sadıkoğlu).

HACIOĞULLARI İ. *Salvia* species of Cyprus and Spatial Distribution Analysis of *Salvia veneris* Hedge Endemic to Northern Cyprus. Near East University Graduate School of Applied Sciences, Degree of Master of Science, 2017, Nicosia (Prof. Dr. Nadire Cavus).

HANOĞLU A. K.K.T.C.’de Doğal Olarak Yetişen Farklı Lokasyonlardan Toplanan *Origanum majorana* L., *Origanum syriacum* L. ve *Thymus capitatus* L. Türlerinin Uçucu Yağ Bileşimi. Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, 2014, Lefkoşa (Danışman: Yard. Doç. Dr. Dudu Özkum).

Hussain AI, Anwar F, Rasheed S, Nigam PS, Janneh O, Sarker SD. Composition, antioxidant and chemotherapeutic properties of the essential oils from two *Origanum*

species growing in Pakistan. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2011;21(6):943-952.

İpek A, Gürbüz B. Türkiye Florasında Bulunan *Salvia* Türleri ve Tehlike Durumları. Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi. 2010;19(1-2):30-35.

Kamatou GPP, Van Zyl RL, Davids H, Van Heerden FR, Lourens ACU, Viljoen AM. Antimalarial and anticancer activities of selected South African *Salvia* species and isolated compounds from *S. radula*. South African Journal of Botany. 2008;74:238-243.

Kantele A, Jokiranta TS. Review of Cases With the Emerging Fifth Human Malaria Parasite, *Plasmodium knowlesi*. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(11):1356-1362.

Karadağlıoğlu Öİ, Ulusoy N, Başer KHC, Hanoğlu A, Şık İ. Antibacterial Activities of Herbal Toothpastes Combined with Essential Oils against *Streptococcus mutans*. Pathogens. 2019;8(1):20.

Karakavuk M, Aykur M, Ünver A, Döşkaya M. Afrika Kıtasına Seyahat Edenlere Bulaşabilecek Paraziter Hastalıklar. Türkiye Parazitol Derg. 2018;42:154-160.

Karaoğlu E, Ertuş M, Altuntaş E, Alma MH. Karadeniz ve Akdeniz Bölgesinde Yetişen Defne (*Laurus nobilis*)'nin Kimyasal İçeriği. KSÜ Mühendislik Bil Der. 2012;(Özel sayı):74-77.

Karık Ü, Çiçek F, Oğur E, Tutar M, Ayas F. Türkiye Defne (*Laurus nobilis* L.) Populasyonlarının Uçucu Yağ Bileşenleri. ANADOLU J of AARI. 2015;25(1):1-16.

Karık Ü, Sağlam AC. Tekirdağ Ekolojik Koşullarında Anadolu Adaçayı (*Salvia fruticosa* Mill.) Popülasyonlarının Verim ve Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi. Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi. 2017;26(2):203-215.

Karioti A, Vrahimi-Hadjilouca T, Droushiotis D, Rancic A, Hadjipavlou-Litina D, Skaltsa H. Analysis of the Essential Oil of *Origanum dubium* Growing Wild in Cyprus. Investigation of its Antioxidant Capacity and Antimicrobial Activity. Planta Med. 2006;72:1330-1334.

KOCAÇİFTÇİ İ. *Plasmodium vivax*'ın Tanısında Kalın Damla ile İmmünokromatografik Yöntemin Karşılaştırılması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2007, Adana (Danışman: Doç. Dr. Soner Koltaş).

Korkmaz M, Ok ÜZ. Parazitolojide Laboratuvar, Yöntem-Yorum-Akreditasyon. Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın no: 23, İzmir; 2011.

Langford S, Douglas NM, Lampah DA, Simpson JA, Kenangalem E, Sugiarto P et al. *Plasmodium malariae* Infection Associated with a High Burden of Anemia: A Hospital-Based Surveillance Study. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(12):e0004195:1-16.

Larayetan R, Ololade ZS, Ogunmola OO, Ladokun A. Phytochemical Constituents, Antioxidant, Cytotoxicity, Antimicrobial, Antitrypanosomal, and Antimalarial Potentials of the Crude Extracts of *Callistemon citrinus*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019;5410923.

Loy DE, Plenderleith LJ, Sundararaman SA, Liu W, Gruszczyk J, Chen YJ et al. Evolutionary history of human *Plasmodium vivax* revealed by genome-wide analyses of related ape parasites. PNAS. 2018;115(36): 8450-8459.

Lukas B, Samuel R, Mader E, Başer KHC, Duman H, Novak J. Complex evolutionary relationships in *Origanum* section *Majorana* (Lamiaceae). Botanical Journal of the Linnean Society 2013;171:667-686.

Lundie RJ, Young LJ, Davey GM, Villadangos JA, Carbone FR, Heath WR et al. Blood-stage *Plasmodium berghei* infection leads to short-lived parasite-associated antigen presentation by dendritic cells. Eur J Immunol. 2010; 40: 1674-1681.

Meabed EMH, El-Sayed NM, Abou-Sreya AIB, Roby MHH. Chemical analysis of aqueous extracts of *Origanum majorana* and *Foeniculum vulgare* and their efficacy on *Blastocystis spp.* cysts. Phytomedicine. 2018;43:158-163.

Menkin-Smith L, Winders WT. Malaria (*Plasmodium vivax*). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2019.

- Miller RH, Obuya CO, Wanja EW, Ogutu B, Waitumbi J, Luckhart S et al. Characterization of *Plasmodium ovale curtisi* and *P. ovale wallikeri* in Western Kenya Utilizing a Novel Species-specific Real-time PCR Assay. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(1):e0003469.
- Monzote L, Alarcon O, Setzer WN. Antiprotozoal Activity of Essential Oils. Agric Conspec Sci. 2012;77(4):167-175.
- Moyeh MN, Ali IM, Njimoh DL, Nji AM, Netongo PM, Evehe MS et al. Comparison of the Accuracy of Four Malaria Diagnostic Methods in a High Transmission Setting in Coastal Cameroon. Journal of Parasitology Research. 2019;1:1417967.
- Mukry SN, Saud M, Sufaida G, Shaikh K, Naz A, Shamsi TS. Laboratory Diagnosis of Malaria: Comparison of Manual and Automated Diagnostic Tests. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2017;2017:9286392.
- Mulisa E, Girma B, Tesema S, Yohannes M, Zemene E, Amelo W. Evaluation of In vivo Antimalarial Activity of leaves of *Moringa oleifera* against *Plasmodium berghei* in Mice. Jundishapur J Nat Pharm Prod. 2018;13(1):e60426.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. Çeviren: Us AD, Başustaoglu A. Tıbbi Mikrobiyoloji. 7. Baskı, Pelikan Kitapevi, Ankara; 2016.
- Muslu H, Kurt Ö, Özbilgin A. Manisa İl ve İlçelerinde Saptanan Sivrisinek Türlerinin (Diptera: Culicidae) Yaşam Alanları ve Mevsimsel Değişikliklere Göre Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Derg. 2011;35:100-104.
- Mustafayev S. Cumhuriyet Döneminde Sıtma İle Mücadele ve Yasal Düzenlemeler (1923-1946). Akademik Tarih ve Düşünce Dergisi. 2019;6(2):1112-1137.
- Mzena T, Swai H, Chacha M. Antimalarial activity of *Cucumis metuliferus* and *Lippia kituiensis* against *Plasmodium berghei* infection in mice. Research and Reports in Tropical Medicine. 2018;9:81-88.

Nas FS, Yahaya A, Ali M. Prevalence of Malaria with Respect to Age, Gender and Socio-Economic Status of Fever Related Patients in Kano City, Nigeria. Greener Journal of Epidemiology of Public Health. 2017;5(5):44-49.

Norazsida R, Pakeer O, Taher M. The Antimalarial Properties Of Essential Oils Of The Leaves Of Malasian *Plectranthus Amboinicus* (Lour) Spreng In Mice Infected With *Plasmodium Berghei*. International Medical Journal Malasia. 2017;16(1):67-74.

Okafor CN, Finnigan NA. Malaria (*Plasmodium ovale*). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2019.

Omara ST, Abd El-Moez SI, Mohamed AM. Antibacterial Effect of *Origanum majorana* L. (Marjoram) and *Rosmarinus officinalis* L. (Rosemary) Essential Oils on Food Borne Pathogens Isolated from Raw Minced Meat in Egypt. Global Veterinaria. 2014;13(6):1056-1064.

Özbilgin A, Çavuş İ, Nuraydın A, Kaya T. Sıtmada Etken Madde Taramalarında *in vivo* ve *in vitro* Modeller: Pilot Çalışma. Türkiye Parazitoloj Derg. 2017;41:156-163.

Özbilgin A, Çavuş İ, Yıldırım A, Gündüz C. Türkiye’deki İlk Maymun Sıtması: Bir *Plasmodium knowlesi* Olgusu. Mikrobiyol Bul. 2016;50(3):484-490.

Özbilgin A, Östan İ, Tabak T, Aşar K. Sıtma Modeli Etkenleri ile Kriyoprezervasyon Çalışmaları ve Kriyobanka Oluşturulması. Türkiye Parazitoloj Derg. 2010;34:146-151.

Özcan M, Akpınar A, Çitil BE. On Dokuzuncu Yüzyıl Sonu Yirminci Yüzyıl Başında Sıtmayla Mücadele Çalışmaları: Muğla Örneği Sıtmayla Mücadele. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2017;4(3):7-12.

Özkeklikçi A, Avcıoğlu F. Gaziantep’te 2005-2015 Yılları Arasında Sıtma Epidemiyolojisi. Türkiye Parazitoloj Derg. 2019;43(3):102-105.

Pan WH, Xu XY, Shi N, Tsang SW, Zhang HJ. Antimalarial Activity of Plant Metabolites. Int J Mol Sci. 2018;19(5):E1382.

Perfumi M, Arnold N, Tacconi R. Hypoglycemic activity of *Salvia fruticosa* Mill. from Cyprus. Journal of Ethnopharmacology. 1991;34:135-140.

- Ramos S, Rojas LB, Lucena ME, Meccia G, Usubillaga A. Chemical Composition and Antibacterial Activity of *Origanum majorana* L. Essential Oil from the Venezuelan Andes. *Journal of Essential Oil Research*. 2011;23(5):45-49.
- Sabbatani S, Fiorino S, Manfredi R. *Plasmodium knowlesi*: from Malaysia, a novel health care threat. *Le Infezioni in Medicina*. 2012;20(1):5-11.
- Sadun EH, Williams JS, Meroney FC, Hutt G. Pathophysiology of *Plasmodium berghei* Infection in Mice. *Experimental Parasitology*. 1965; 17: 277-286.
- Salman Ö, Erbaydar T. İlaç dirençli sıtma. *TAF Prev Med Bull*. 2016;15(4):368-375.
- Sam Wobo SA, Adekunle NO, Adekele MA, Dedeke GA, Oke OA, Abimbola WA et al. Epidemiological Factors in Prevalence of Malaria Parasites in Primary Health Facilities Attendees, Ogun State, Nigeria. *Malar Chemoth Cont Elimination*. 2014;3(1):1000111.
- Sevindik E, Aydin S, Apaydin E, Okan K, Efe F. Antibacterial and Antifungal Activities of Essentials Oils from *Laurus nobilis* L. Flowers and Leaves Grown in the West Anatolian Area. *Fresenius Environmental Bulletin*. 2019;28(9):6555-6559.
- Shah NK, Dhillon GPS, Dash AP, Arora U, Meshnick SR, Valecha N. Antimalarial drug resistance of *Plasmodium falciparum* in India: changes over time and space. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(1):57-64.
- Sırıken B, Yavuz C, Güler A. Antibacterial Activity of *Laurus nobilis*: A review of literature. *Medical Science and Discovery*. 2018;5(11):374-379.
- Singh B, Sung LK, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet*. 2004;363:1017-1024.
- Siwal N, Singh US, Dash M, Kar S, Rani S, Rawal C. Malaria diagnosis by PCR revealed differential distribution of mono and mixed species infections by *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in India. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0193046.

Su V, King D, Woodrow I, McFadden G, Gleadow R. *Plasmodium falciparum* growth is arrested by monoterpenes from eucalyptus oil. *Flavour and Fragr J.*2008;23:315-318.

Şengöz İnan A, Erdem İ, Öztürk Engin D, Hitit G, Ceran N, Şenbayrak S et al. Sıtma: 40 Olgunun Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2010;34(3):147-151.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Sıtma Vaka Yönetimi Rehberi. 2019, Ankara.

Tajuddeen N, Van Heerden FR. Antiplasmodial natural products: an update. *Malar J.* 2019;18:404.

Toma A, Deyno S, Fikru A, Eyado A, Beale A. *In vivo* antiplasmodial and toxicological effect of crude ethanol extract of *Echinops kebericho* traditionally used in treatment of malaria in Ethiopia. *Malaria Journal.* 2015;14:196.

Turgut K, Özyiğit Y, Tütüncü B, Uçar Sözman E. Argonomic and chemical performance of selected *Origanum dubium* Boiss. clones for industrial use. *Turk J Agric For.* 2017;41:272-277.

Turgut K, Tutuncu B, Ozyigit Y, Ucar E. Clone Selection for High Quality Types of Oregano (*Origanum dubium* Boiss.). *BREEDMAP 6.* 2016;p24.

Tünger Ö, Çakmak A, Özbilgin A, Tunalı V, Çetin ÇB. Türkiye’de İmport Sıtma: *Plasmodium falciparum* / *Plasmodium vivax* Miks Enfeksiyonunda Tanının Tedavideki Önemi. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 42: 164-167.

Uchiyama N, Matsunaga K, Kiuchi F, Honda G, Tsubouchi A, Nakajima-Shimada J et al. Trypanocidal Terpenoids from *Laurus nobilis* L.. *Chem Pharm Bull.* 2002;50(11):1514-1516.

Uçar E, Odabaş Köse E, Özyiğit Y, Turgut K. Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitkilerde Esansiyel Yağların Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi.* 2015;10(2):118-124.

Ural S, Aslan S, Kaptan F, El S, Sezak N, Demirdal T. Artemeter/Lumefantrine Tedavi Edilen Kamerun Kaynaklı Bir *Plasmodium falciparum* Sıtması Olgusu. Klimik Dergisi. 2015;28(1):35-37.

Ustaçelebi Ő. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Gneő Kitapevi, Ankara, 1999.

Uzor PF. Alkaloids from Plants with Antimalarial Activity: A Review of Recent Studies. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020;8749083.

Verdian-rizi M, Hadjiakhoondi A. Essential Oil Composition of *Laurus nobilis* L. of Different Growth Stages Growing in Iran. Zeitschrift fr Naturforschung C. 2008;63(11-12):785-788.

Vinayak S, Alam MT, Mixson-Hayden T, McCollum AM, Sem R, Shah NK et al. Origin and Evolution of Sulfadoxine Resistant *Plasmodium falciparum*. PLoS Pathog. 2010;6(3):e1000830.

Violaris M, Vasquez MI, Samanidou A, Wirth MC, Hadjivassilis A. The Mosquito Fauna of the Republic of Cyprus: A Revised List. Journal of the American Mosquito Control Association. 2009;25(2):199-202.

Widyawaruyanti A, Harwiningtias N, Tumewu L, Hafid AF, Soetjipto. Effect of Formulated *Artocarpus champeden* Extract on Parasite Growth and Immune Response of *Plasmodium berghei*-Infected Mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020;4678634.

Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, Sonnenburg FV. Fever in Returned Travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. Clinical Infectious Diseases. 2007;44:1560-1568.

World Health Organization. World Malaria Report 2018.

Yalçın H, Akın M, Őanda MA, akır A. Gas Chromatography/Mass Spectrometry Analysis of *Laurus nobilis* Essential Oil Composition of Northern Cyprus. J Med Food. 2007;10(4):715-719.

Yavuz E. Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletinin 1924 Yılı Sıtma İle Mücadele Raporu-Sıtma ve Batakılık Haritası. Journal of Social and Humanities Sciences Research. 2018;5(19):639-653.

YILDIZ F. 19. Yüzyılda Anadolu'da Salgın Hastalıklar (Veba, Kolera, Çiçek, Sıtma) ve Salgın Hastalıklarla Mücadele Yöntemleri. Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014, Denizli (Danışman: Prof. Dr. Mehmet Yaşar Ertaş).

Zhou R, Li S, Zhao Y, Yang C, Liu Y, Qian D et al. Characterization of *Plasmodium ovale* spp. imported from Africa to Henan Province, China. Scientific Reports. 2019;9:2191:1-8.

Zimmerman PA, Howes RE. Malaria diagnosis for malaria elimination. Curr Opin Infect Dis. 2015;28(5):446-454.

7. EKLER

7.1. Poster Bildirisi

Çalışmamız, 28 Eylül-3 Ekim 2019 tarihleri arasında Türkiye Parazitoloji Derneği tarafından düzenlenen 21. Parazitoloji Kongresi'nde poster bildirisi (P71) olarak sunulmuştur.

7.2. Makale Yayını

Doktora tez konusu ile ilgili çalışmamız, SCIE (Science Citation Index Expanded) kriterlerinde olan ve SCOPUS'ta taranan Mikrobiyoloji Bülteni isimli dergide yayımlanmak üzere kabul edilmiştir.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Emrah	Soyadı	Güler
Doğum Yeri	Lefkoşa	Doğum Tarihi	20.09.1984
Uyruğu	KKTC	İş Tel	0392 675 10 00
E-mail	emrah.guler@neu.edu.tr	Cep Tel	0533 860 49 88

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Yakın Doğu Üniversitesi	2020
Yüksek Lisans	Yakın Doğu Üniversitesi	2015
Lisans	Ankara Üniversitesi	2007
Lise	Girne 19 Mayıs Türk Maarif Koleji	2001

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Stajyer	Girne Dr. Akçiçek Hastanesi	2003 (3 ay)
Biyolog	Lame Tıbbi Tahlil Laboratuvarı	2007-2010 (2 yıl)
Tıbbi Mikrobiyoloj	Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi	2010-halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	8	7	6

Yabancı Dil Sınav Notu#								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
		6						

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Word	Çok iyi
Excel	Çok iyi
SPSS	İyi

*Çok iyi, İyi, Orta, Zayıf olarak değerlendiriniz.

EK: Diğer bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)

Yayınlar

1. HK. Süer, M. Güvenir, **E. Güler**, H. Diktaş. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesine Başvuran Kan Donörlerinde HbsAg, Anti HCV, ANTİ HIV ve RPR Sonuçlarının Değerlendirilmesi. KLİMİK Dergisi 2012;25 (3):99-102.
2. L. Cantaş, K. Süer, **E. Güler**, T. İmir. High emergence of ESBL-producing *E.coli* cystitis: Time to get smarter in Cyprus. Frontiers in Microbiology 2016;6:1446.
3. A. Arıkan, T. Şanlıdağ, K. Süer, M. Sayan, S. Akçalı, **E. Güler**. Kuzey Kıbrıs'ta hepatit B virüsünün moleküler epidemiyolojisi. Mikrobiyoloji Bül. 2016;50(1):86-93.
4. T. Şanlıdağ, S. Akçalı, T. Ecemiş, K. Süer, P. Erbay Dünder, A. Arıkan, M. Güvenir, **E. Güler**. Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonunun tanısında Anti-HCV düzeyi (S/Co) ile HCV RNA arasındaki korelasyonun araştırılması. Mikrobiyoloji Bül. 2016;50(3):508-510.
5. Cakir N., Süer K., Özcem SB., **Güler E.**, Etikan I. Phenotypic Characterization of Non-Beta Lactam Multidrug Resistance in Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producer and Non-Producer Enterobacteriaceae. Journal of Infectious Diseases and Treatment 2018;4,1:1.
6. Özdoğan M., Güvenir M., **Güler E.**, Aykaç A., Sayan M., Şanlıdağ T., Süer K. Prevalence of Brucellosis in the Turkish Republic of Northern Cyprus. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2018;7:21.
7. **Güler E.**, Süer K., Arıkan A., Güvenir M., Şanlıdağ T. Kuzey Kıbrıs'ta Hepatit B Virüsü, Hepatit C Virüsü ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Seroprevalansı. Bakırköy Tıp Dergisi 2018; 14: 332-338.
8. Güvenir M., **Güler E.**, Aykaç A., Süer K. Investigation of Rapid Identification of Metisillin Resistance of *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Blood Culture Bottles at Three Different Pre-Incubation Periods. Cyprus J

Med Sci 2018;3(1):1-3.

9. Sümengen Özdenefe M., Muhammed A., Süer K., **Güler E.**, Aysun H., Takcı M. Determination of Antimicrobial Activity of *Corchorus olitorius* Leaf Extracts. Cyprus J Med Sci 2018;3(3):159-163.
10. Güvenir M., **Güler E.**, Oygur D., Behlül A., Süer K. Evaluating the Prevalence of HBV, HCV, and HIV in Hemodialysis Patients in North Cyprus. Hepat Mon 2019;19(1):e84699.
11. Ruh E., Zakka J., Hoti K., Ferkat A., **Güler E.**, Gazi U., Erdogmus Z., Süer K. Extended-spectrum β -lactamase, plasmid-mediated AmpC β -lactamase, fluoroquinolone resistance, and decreased susceptibility to carbapenems in Enterobacteriaceae: fecal carriage rates and associated risk factors in the community of Northern Cyprus. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2019;8(98):1-10.
12. Kaya U., Güvenir M., Balcı Okcanoğlu T., **Güler E.**, Aykaç A. Basic First Aid Knowledge Levels of Students of the Vocational School of Health Services. Cyprus J Med Sci 2019;4(3):173-176.
13. Güvenir M., **Güler E.**, Süer K. Kuzey Kıbrıs'taki bir Üniversite Hastanesi Yoğun Bakım Biriminde *Acinetobacter baumannii* complex Etkenli Hastane Enfeksiyonlarında Karbapenem Direnci: 3 Yıllık İzlem. Turk J Intensive Care 2019;10.4274/tybd.galenos.2019.72324 (Kabul edilmiş makale)
14. Ullah N., **Güler E.**, Güvenir M., Arıkan A., Süer K. Isolation, Identification, and Antibiotic Susceptibility Patterns of *Pseudomonas aeruginosa* Strains from Various Clinical Samples in a University Hospital in Northern Cyprus. Cyprus J Med Sci 2019;4(3):225-228.
15. **Güler E.**, Baddal B., Güvenir M., Süer K. Epidemiological Surveillance of Rotavirus and Adenovirus among Patients with Acute Gastroenteritis: A Single-Center Experience in Northern Cyprus. Cyprus J Med Sci 2019;4(3):229-234.
16. Ahmad H., Güvenir M., **Güler E.**, Arıkan A., Süer K. Antibiotic resistance rate of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a university

affiliated hospital in North Cyprus. Bangladesh Journal of Medical Sciences 2019 (Kabul edilmiş makale).

17. **Güler E.**, Süer K., Güvenir M., Baddal B., Dalkan C. Bir Üniversite Hastanesinde Akut Tonsillofarenjit Ön Tanısı Almış Hastalarda A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok Sıklığının ve Streptokok Hızlı Antijen Testi Etkinliğinin Araştırılması. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2019;8:38. 10.4274/mjima.galenos.2019.2019.38
18. Ünal Evren E., Evren H., **Güler E.**, Süer K. Hepatitis B vaccination coverage among health workers in a University Hospital in Northern Cyprus. Cyprus J Med Sci 2020;5(1):xx (Kabul edilmiş makale).
19. Ahmad H., Güvenir M., **Güler E.**, Arian A., Süer K. Antibiotic resistance rate of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a university affiliated hospital in North Cyprus. Bangladesh Journal of Medical Sciences 2019; (Kabul edilmiş makale).
20. Güvenir M, **Güler E.**, Süer K. Do Seasonal Changes and Climate Effect the Prevalence of Antibiotic Resistance of Acinetobacter calcoaceticus-baumannii Complex?. Polish Journal of Environmental Studies 2020 (Kabul edilmiş makale).
21. **Güler E.**, Özbilgin A, İbrahim Ç, Şanlıdağ T, Süer K. Kuzey Kıbrıs'ta 2016-2019 Yılları Arasındaki İmpor Sıtma Olgularının Değerlendirilmesi: İlk Veriler. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2020; (Kabul edilmiş makale).
22. **Güler E.**, Özbilgin A, Becer E, Hanoğlu A, Şanlıdağ T. Kıbrıs Endemik Bitkisi *Origanum majorana*: Sıtma Tedavisinde Yeni Bir Alternatif Doğal Ürün Olabilir mi?. Mikrobiyoloji Bülteni 2020; (Kabul edilmiş makale).

Olgu Sunumu

1. **Güler E.**, Güvenir M, Süer K, Oygur DD, Kılıç S, Çakır N. A Rare Urinary Tract Infection Agent in a Dialysis Patients: *Brevundimonas diminuta*. FLORA 2020 (Kabul edilmiş makale).

Bildiriler

1. K.H. Süer, M. Güvenir, A. Arıkan, **E. Güler**, T. Güler. Prevalance and Antimicrobial Pattern of Urinary Tract Pathogens in North Cyprus. 22nd.ECCMID 31 March-3 April 2012 London, England.
2. K. Süer, M. Güvenir, **E. Güler**, H.D. Diktaş, U.Y. Yakut. Prevalance of hepatitis C virus, hepatitis B virus, hunman immunodeficiency virus and syphilis in North Cyprus blood donors: The hospital based study. 32nd International Congress of the ISBT 7-12 July,2012 Cancun, Mexico.
3. K. Süer, M. Güvenir, **E. Güler**, H. Diktaş, S. Yılmaz. Yakın Doğu Üniversitesi/K.K.T.C. Kan Bankası Müdürlüğü'nün 2010-2012 yılı immünohematoloji laboratuvarı faaliyet raporu. KMTT 2012;251.
4. K. Süer, M. Güvenir, **E. Güler**, H. Diktaş, S. Yılmaz. Yakın Doğu Üniversitesi/K.K.T.C.'de kan bağışçılarında iki yıllık tarama testi sonuçlarının değerlendirilmesi. KMTT 2012; 254.
5. K. Süer, M. Güvenir, **E. Güler**, H. Diktaş, S. Yılmaz. Yakın Doğu Üniversitesi/K.K.T.C.'de kan bağışçılarında ret nedenleri. KMTT 2012; 282.
6. A. Arıkan, T. Şanlıdağ, K. Süer, M. Sayan, S. Akçalı, **E. Güler**. Kuzey Kıbrıs'ta hepatit B virüsünün genotip/subgenotip dağılımı. 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 2013; 373.
7. A. Arıkan, M. Güvenir, K. Süer, **E. Güler**, H. Diktaş. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde (K.K.T.C.) gram pozitif bakterilerdeki quinopristin-dalfoprstin direncinin araştırılması. KLİMİK 2013; 191.
8. K. Süer, H. Diktaş, M. Güvenir, A. Arıkan, **E. Güler**. K.K.T.C.'de bir üniversite hastanesinde ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç sonuçları. KLİMİK 2013; 234.
9. M. Güvenir, A. Arıkan, **E. Güler**, H. Diktaş, K. Süer. K.K.T.C.'de son bir yıl içerisindeki kan kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. KLİMİK 2013; 268.
10. K. Süer, H. Diktaş, A. Arıkan, M. Güvenir, **E. Güler**. K.K.T.C.'de bir

üniversite hastanesinde yatan hasta idrar kültürlerinden izole edilen bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç sonuçları. KLİMİK 2013; 233.

11. A. Arıkan, T. Şanlıdağ, K. Süer, M. Sayan, S. Akçalı, **E. Güler**. Kuzey Kıbrıs'taki HBsAg pozitif olguların virolojik, serolojik ve moleküler karakterizasyonu. KMTT 2013; 166.
12. A. Arıkan, T. Sanlidag, K. Suer, S. Akcalı, **E. Güler**. Molecular epidemiology of HBV strains isolated from treatment naïve hepatitis B patients in Northern Cyprus. ESCMID 10-13 Mayıs 2014 Barcelona, Spain.
13. A. Aykaç, M. Güvenir, K. Süer, **E. Güler**. The time detection of MRSA in 3 differentpre-incubation period in the blood culture bottles. Clin Chem Lab Med 2014; 52:1760.
14. **E. Güler**, K. Süer, A. Arıkan, M. Güvenir, M. Uncu, T. Şanlıdağ. Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu tanısında sinyal eşik değerinin önemi. Enfeksiyon Dünyası Çalıştayı 2014; 51.
15. K. Süer, M. Güvenir, **E. Güler**, A. Arıkan, T. Şanlıdağ. Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi çalışanlarının hepatit B immünizasyonu açısından değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dünyası Çalıştayı 2014; 75.
16. A. Arıkan, **E. Güler**, M. Güvenir, D. Baytaş, S. Susever, K. Süer. İntravasküler kateter enfeksiyonları ve önlem. Enfeksiyon Dünyası Çalıştayı 2014; 146.
17. **E. Güler**, M. Güvenir, A. Arıkan, D. Baytaş, K. Süer. Hastane enfeksiyonları surveyansı; Kuzey Kıbrıs Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi deneyimi. Enfeksiyon Dünyası Çalıştayı 2014; 149.
18. **E. Güler**, M. Güvenir, A. Arıkan, M. Uncu, A. Aykaç, K. Süer. K.K.T.C.'deki HBV, HCV ve HIV seroprevalansının 3 yıllık değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dünyası Çalıştayı 2014; 182.
19. M. Sayan, K. Süer, M. Güvenir, **E. Güler**, A. Arıkan, T. Şanlıdağ. Molecular epidemiology of HIV-1 in North Cyprus. MBD 2015;156.

20. A. Arıkan, T. Şanlıdağ, K. Süer, M. Sayan, S. Akçalı, **E. Güler**. K.K.T.C.'de hepatit B virüsü ile enfekte hastalarda tipik HBsAg kaçış mutasyonları. KLİMUD 2015;358.
21. S. Susever, **E. Güler**, S.Ş. Dönmez, T. Şanlıdağ. Cep telefonları mikroorganizmalar için bir rezervuar olabilir mi?. KLİMUD 2015;357.
22. T. Adalı, K. Süer, C.W. Nwekwo, **E. Güler**, M.S. Özdenefe. Antimicrobial activity of silk fibroin microparticles. IBMEC 2015;92.
23. A. Arıkan, **E. Güler**, M. Güvenir, K. Süer. Bir yıllık süre zarfında K.K.T.C.'deki klinik örneklerden izole edilen stafilokokların dağılımı. KLİMİK dergisi 2015;328.
24. **E. Güler**, T. Şanlıdağ, K. Süer, M. Güvenir, A. Arıkan. Kuzey Kıbrıs' ta HBV, HCV ve HIV seroprevalansı: 4 yıllık YDÜ deneyimi. KLİMİK dergisi 2016;341.
25. H. Ahmad, A. Arıkan, M. Güvenir, **E. Güler**, K. Süer. Hastanemizde MRSA'nın dağılımı ve antibiyotik duyarlılık sonuçları. KLİMİK dergisi 2016;482.
26. N. Ullah, A. Arıkan, M. Güvenir, **E. Güler**, K. Süer. Hastanemizde Pseudomonas aeruginosa' nın dağılımı ve antibiyotik duyarlılık sonuçları. KLİMİK dergisi 2016;481.
27. S. Susever, F. Hacet, **E. Güler**, H.K. Süer, Y. Beyhan. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Toplu Beslenme Hizmeti Veren Hastanelerin Kurum Mutfaklarında Çalışan Personelin Hijyen ve Sanitasyon Yönünden Değerlendirilmesi. 1. Ulusal İnsan Mikrobiyotası ve Sağlığımıza Etkileri Kongresi 2016; PS-011.
28. T. Adalı, P.C. Pwavodi, **E. Güler**, K. Süer. Antimicrobial Activity of Chitosan Silk Fibroin Micro-Fibers. European Biotechnology Congress 2017; PP-25-SC-001.
29. M. Güvenir, **E. Güler**, A. Aytaç, T. Şanlıdağ, K. Süer. Beta Talasemi Majorlü Hastalarda Hepatit B, Hepatit C ve HIV Sıklığının Araştırılması. 2. Ulusal Viroloji Günleri 2018; P-41.

30. B. Kesanlı, Y. Mülazım, K. Süer, **E. Güler**. Synthesis and characterization of some new 6-substituted benzoxazolinone derivatives. IBMEC, Second International Biomedical Engineering Congress, 2018, P-135.
31. P.P. Coston, T. Adalı, K. Süer, **E. Güler**. Antimicrobial activity of chitosan coated braided silk fibroin micro-fibers. IBMEC, Second International Biomedical Engineering Congress, 2018, P-133.
32. A. Muhammed, M. Sumengen Ozdenefe, K. Süer, **E. Güler**, H.A. Mercimek Takcı. Antimicrobial activity of *Corchorus olitorius* leaf extracts. IBMEC, Second International Biomedical Engineering Congress, 2018, P-111.
33. H.K. Bako, K. Süer, **E. Güler**, P. Adun. Microbial assessment of ready-to-use food for the rehabilitation of malnourished children. IBMEC, Second International Biomedical Engineering Congress, 2018, P-32.
34. N. Çakır, K. Süer, S. Özdemir, **E. Güler**, İ. Etikan. Enterobacteriaceae’lerde GSBL Salınımı ile Beta-laktam Dışı Antibiyotiklere Çoklu Direnç Arasındaki İlişki. EKMUD 2018, P:197-198.
35. M. Güvenir, **E. Güler**, A. Aykaç, C. Dalkan, K. Süer. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti’nde Yaşayan Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Dirençlerinin 2 Yıllık Değerlendirilmesi. 54. Türk Pediatri Kongresi 2018, P-361.
36. **E. Güler**, H.K. Süer, M. Güvenir Olgı, C. Dalkan. Akut Streptokokal Tonsillofarenjit Prevalansının Belirlenmesi ve Hastalığın Tanısında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması. 54. Türk Pediatri Kongresi 2018, S-016.
37. **E. Güler**, M. Güvenir, K. Süer, T. Şanlıdağ, A. Arıkan. Kuzey Kıbrıs’taki 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Gastroenteriti Sıklığının Araştırılması. 38. TMC 2018, SS-204.
38. M. Güvenir, **E. Güler**, K. Süer. External *Plasmodium falciparum* Malaria in The North Cyprus: Current Approach. 38. TMC 2018, SS-240.
39. M. Güvenir, **E. Güler**, A. Arıkan, T. Şanlıdağ, K. Süer. Klinik Örneklerden İzole Edilen ‘*Stenotrophomonas maltophilia*’ Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. 38. TMC 2018, PS-063.

40. **E. Güler**, M. Güvenir, A. Arıkan, K. Süer. Bir Üniversite Hastanesinde Toxoplazma IgG/IgM ve IgG Avidite Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi. 38. TMC 2018, PS-196.
41. S. Susever, F. Hacet, K. Süer, **E. Güler**. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Hastanelerinin Kurum Mutfaklarında Eğitim Öncesi ve Sonrası El ve Burun Örneklerinin Mikrobiyolojik Açıdan İncelenmesi. 38. TMC 2018, PS-213.
42. **E. Güler**, M. Güvenir, A. Arıkan, T. Şanlıdağ, M. Sayan, E. Yayıcı, K. Süer. Kuzey Kıbrıs'taki Gebelerde Yalancı Anti-HIV Pozitifliklerinin Değerlendirilmesi. 38. TMC 2018, PS-247.
43. A. Arıkan, **E. Güler**, M. Güvenir, K. Süer. Kuzey Kıbrıs'ta Parvovirüs B19 Antikorlarının Değerlendirilmesi. 38. TMC 2018, PS-248.
44. U. Kaya, M. Güvenir, T. Balcı Okcanoğlu, **E. Güler**, B. Karanlık, A. Aykaç. Basic First Aid Education Levels of Students in Vocational School of Health Services. Turkish Journal of Biochemistry, 2018, PP-046.
45. **E. Güler**, A. Özbilgin, E. Becer, A. Hanoğlu, T. Şanlıdağ. Kuzey Kıbrıs Bitkilerinden Elde Edilen Uçucu Yağlarda *Plasmodium berghei*'ye karşı *in vivo* Antimalaryal Etkinlik Araştırılması: Pilot Çalışma. 21. Parazitoloji Kongresi 2019, P71.
46. **E. Güler**, M. Abobakr, A. Arıkan, K. Süer, T. Şanlıdağ. Gebelik ile İlişkili Anti-HIV ELISA Testinde Saptanan Pozitiflikler ve Kuzey Kıbrıs'ta Gebelerde HIV-1 Görülme Sıklığının Araştırılması. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 2019, S12.
47. **E. Güler**, M. Güvenir, K. Süer. Mevsimler Değişiklikler *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Antibiyotik Direnç Profilini Etkiler mi? 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 2019, P24.
48. U. Hürdoğanoglu, M. Güvenir, **E. Güler**, K. Süer. Hepatit B'nin Tanısında Kullanılan S/Co ve IU/mL Değerlerinin Karşılaştırılması. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 2019, P236.
49. H. Evren, E. Ünal Evren, **E. Güler**, K. Süer. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'ndeki Bir Üniversite Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarının

Hepatit B'ye Karşı Aşılanma Düzeyi. 3. Güney Anadolu Enfeksiyon Kongresi 2019, PP-04.

50. M. Güvenir, **E. Güler**, C. Dalkan, K. Süer. Bir Üniversite Hastanesinde Yenidoğan Yoğun Bakım Hastane İnfeksiyonları. 63. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 2019, PS-193.

Ödüller

1. A. Arıkan, T. Şanlıdağ, K. Süer, M. Sayan, S. Akçalı, **E. Güler**. Kuzey Kıbrıs'taki HBsAg pozitif olguların virolojik, serolojik ve moleküler karakterizasyonu. KMTT 2013; 166 (Dr. Nilgün Acar Teşvik Ödülleri Sözel Sunumlar İkincilik Ödülü).
2. N. Çakır, K. Süer, S. Özcecm, **E. Güler**, İ. Etikan. *Enterobacteriaceae*'lerde GSBL Salınımı ile Beta-laktam Dışı Antibiyotiklere Çoklu Direnç Arasındaki İlişki. EKMUD 2018 (Poster Bildiri İkincilik Ödülü).
3. Yakın Doğu Üniversitesi, Genç Araştırmacı Özendirme Birincilik Ödülü (2018 yılı içerisindeki yayın performans değerlendirmesi sonucu), 2019.