Özgün Araştırma/Original Article *Mikrobiyol Bul 2026;60(3):377-391*/doi: 10.5578/mb.202603177

Geliş Tarihi (Received): 09.01.2026 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 09.06.2026

Styrax liquidus Ekstraktlarının İn Vitro ve İn Vivo Antimalaryal Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of the In Vitro and In Vivo Antimalarial Activity of Styrax liquidus Extracts

İbrahim ÇAVUŞ[1](ID), İ. Cüneyt BALCIOĞLU[1](ID), Serkan LEVENT[2](ID), Gözde Öztürk[3](ID), Betül DEMİRCİ[3](ID), Yusuf ÖZKAY[2](ID), Hüsniye KAYALAR[4](ID), Ahmet ÖZBİLGİN[1](ID)

[1] Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa.
[1] *Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Medical Parasitology, Manisa, Türkiye.*

[2] Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir.
[2] *Anadolu University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Eskişehir, Türkiye.*

[3] Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Eskişehir.
[3] *Anadolu University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Eskişehir, Türkiye.*

[4] Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İzmir.
[4] *Ege University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, İzmir, Türkiye.*

**Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalında sunulan doktora tezinden üretilmiştir.*

***Bu çalışma, 23. Ulusal Parazitoloji Kongresi (30 Ekim–3 Kasım 2023, Antalya, Türkiye)'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.*

****Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No CBU-BAP 2022-008 ve CBU-BAP 2022-078.*

Makale Atıfı: *Çavuş İ, Balcıoğlu İC, Levent S, Öztürk G, Demirci B, Özkay Y ve ark. Styrax liquidus ekstraktlarının in vitro ve in vivo antimalaryal etkinliğinin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2026;60(3):377-391.*

ÖZ

Sıtma, dünya genelinde en yaygın ve ölümcül paraziter hastalıklardan biridir ve ilaç direncinin giderek artması yeni tedavi alternatiflerinin geliştirilmesini acil bir gereklilik haline getirmiştir. Bu çalışmada, Styrax liquidus ekstraktlarının in vitro ve in vivo antimalaryal etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Styrax liquidus'un etanol, %60 etanol, metanol, kloroform, n-bütanol, hekzan, diklorometan ve su ekstraktları maserasyon yöntemiyle hazırlanmıştır. Elde edilen ekstraktların sitotoksisite profilleri L929 hücre hattında MTT analiziyle değerlendirilmiştir. İn vitro antimalaryal aktivite, *Plasmodium falciparum* 3D7A suşu kullanılarak yüzük evresi sağkalım deneyiyle incelenmiştir. Ekstraktların antimalaryal aktivitesi değerlendirilmiş ve sonuçlara göre in vivo çalışma aşamasında kullanılacak ekstraktlar seçilmiştir. İn vivo antimalaryal etkinlik değerlendirilmesi için *Plasmodium berghei* ile enfekte Balb/c fareleri kullanılmış ve deney hayvanları metanol ekstraktı, su ekstraktı, klorokin (pozitif kontrol) ve plasebo olarak dört gruba ayrılmıştır. Deney gruplarına belirlenen dozlar oral gavaj yöntemiyle Peters'in dört günlük supresyon testi protokolüne uygun olarak uygulanmıştır. Enfeksiyon sonrası tedavi şeması sıfır, 24, 48 ve 72. saatlerde gerçekleştirilmiştir. Deney süresince hayvanların klinik seyri ve parazitemi düzeyleri Giemsa ile boyanan ince yaymalar üzerinden düzenli olarak takip edilmiştir. Ekstraktların kimyasal profilleri, bileşen tespiti ve karakterizasyonu amacıyla gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi ve sıvı kromatografisi–kütle

İletişim (Correspondence): *Dr. İbrahim Çavuş, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.* ***Tel (Phone):*** *+90 (505) 318 14 91,* ***E-posta (E-mail):*** *icvs26@yahoo.com*

spektrometrisi analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Yüzük evresi sağkalım deneyinde Styrax liquidus metanol ve su ekstraktlarının 58 µg/mL konsantrasyonda *P.falciparum* gelişimini tamamen inhibe ettiği belirlenmiştir. İn vivo modelde plasebo grubunda parazitemi beşinci günde ortaya çıkmış ve tüm hayvanlar 11. güne kadar kaybedilmiştir. Su ekstraktı uygulanan grupta parazitemi 17. günde saptanmış, hayvanlar 24–25. günlerde kaybedilmiştir. Metanol ekstraktı ile tedavi edilen grupta ise 25 günlük takip süresince parazitemi gözlenmemiş olup sağkalım klorokin grubuna benzer bulunmuştur. Ortalama sağkalım süresi metanol ve klorokin gruplarında 25 gün, su ekstraktı grubunda 24 gün, plaseboda ise 10 gün olarak hesaplanmıştır. Gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi ve sıvı kromatografisi–kütle spektrometrisi analizleri sonucunda, metanol ve su ekstraktlarında başlıca sinnamik asit türevleri, fenolik bileşikler ve yağ asidi esterleri tespit edilmiştir. Sonuç olarak, özellikle metanol ekstraktı olmak üzere Styrax liquidus'un antimalaryal açıdan umut verici bir potansiyele sahip olabileceği görülmüştür. Elde edilen bulgular, bu doğal ürünün alternatif bir tedavi adayı olarak değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Plasmodium falciparum; Plasmodium berghei; Styrax liquidus; antimalaryal etki.*

ABSTRACT

Malaria is one of the most common and fatal parasitic diseases worldwide and the increasing rate of drug resistance has made the development of new treatment alternatives an urgent necessity. The aim of this study was to evaluate the in vitro and in vivo antimalarial activities of Styrax liquidus extracts. Styrax liquidus samples were macerated to obtain extracts in ethanol, 60% ethanol, methanol, chloroform, n-butanol, hexane, dichloromethane and water. The cytotoxicity profiles of the obtained extracts were evaluated using the MTT assay on the L929 cell line. In vitro antimalarial activity was tested using the ring-stage survival assay with the *Plasmodium falciparum* 3D7A strain. The antimalarial activity of the extracts was evaluated and those to be used in the in vivo stage were selected based on these results. For in vivo antimalarial activity assessment, *Plasmodium berghei*-infected Balb/c mice were used and the experimental animals were divided into methanol extract, water extract, chloroquine (positive control) and placebo groups. The predetermined doses were administered to the experimental groups via oral gavage in accordance with Peters' four-day suppression test protocol. The treatment schedule was administered at zero, 24, 48 and 72 hours post-infection and the animals' clinical course and parasitemia levels were regularly monitored using Giemsa-stained thin smears. The chemical profiles, component identification and the characterization of the extracts were evaluated using gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS) analyses. In the ring-stage survival test, the methanol and water extracts of Styrax liquidus completely inhibited *P.falciparum* at a concentration of 58 µg/mL. In the in vivo model, parasitemia appeared on day five in the placebo group and all animals died by day 11. In the water extract group, parasitemia was detected on day 17, and the animals died on days 24–25. In contrast, no parasitemia was observed in the methanol extract group during the 25-day follow-up period and survival was similar to that of the chloroquine group. The mean survival time was calculated as 25 days for the methanol and chloroquine groups, 24 days for the water extract group and 10 days for the placebo group. According to GC-MS and LC-MS analyses, cinnamic acid derivatives, phenolic compounds and fatty acid esters were identified as the main constituents of the methanol and water extracts. In conclusion, Styrax liquidus, particularly its methanol extract, appears to have a promising antimalarial potential. The findings indicate that further comprehensive studies are needed to evaluate this natural product as a potential alternative therapeutic agent.

Keywords: *Plasmodium falciparum; Plasmodium berghei; Styrax liquidus; Antimalarial activity.*

GİRİŞ

Sıtma, *Anopheles* cinsi sivrisinekler aracılığıyla bulaşan önemli bir enfeksiyon hastalığı olup kökeni milattan önce dönemlere kadar uzanmaktadır. 20. yüzyılda dünya genelinde sıtma nedeniyle yaklaşık 150 ile 300 milyon kişinin yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir.

Günümüzde hastalık, küresel nüfusun yaklaşık %40'ının yaşadığı Sahraaltı Afrika, Asya, Güney Amerika ve diğer tropikal bölgelerde halen yaygınlığını sürdürmektedir[1].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2025 raporuna göre, 2024 yılında dünya genelinde yaklaşık 280 milyon sıtma olgusu ve 600000'den fazla sıtma kaynaklı ölüm meydana geldiği tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Türkiye'nin de içinde yer aldığı Avrupa bölgesi, 2015 yılından bu yana sıtma açısından eliminasyon statüsünü korumakta olup bu dönemde yerli sıtma olgusu bildirilmemiştir. Bununla birlikte, uluslararası seyahat ve göç hareketlerine bağlı olarak ithal olgular görülmeye devam etmektedir[2].

Son yıllarda yeni ilaçların keşfiyle sıtma tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Artemisia annua yapraklarından elde edilen artemisinin ve türevleri dihidroartemisinin, artesunat ve artemether günümüzde sıtma tedavisinin temel bileşenlerini oluşturmaktadır[3]. Ancak kısmi artemisinin direncinin ortaya çıkması ve yayılımı, artemisinin bazlı kombinasyon tedavileri (ACT)'ne karşı direnç gelişme riskini artırması nedeniyle ciddi endişelere yol açmaktadır. Kısmi artemisinin direnci Eritre, Ruanda, Uganda ve Tanzanya'da doğrulanmış; Etiyopya, Sudan, Namibya ve Zambiya'da ise şüpheli direnç bildirilmiştir. Ayrıca Güney Amerika'daki Guiana Shield bölgesinde piperakin direncinin ortaya çıkması, dihidroartemisinin–piperakin tedavisinin etkinliğini azalttığını ortaya koymuştur. Sıtmanın endemik olduğu ülkelerde piretroidlere karşı direnç yaygın olarak izlenmeye devam etmektedir. 2018–2023 döneminde izleme yapılan 64 ülkenin 55'inde piretroid direnci doğrulanmış; ayrıca izlenen 16 ülkenin beşinde neonikotinoid direnci bildirilmiştir[2].

Antimalaryal ilaçlara karşı direnç ve çapraz direnç gelişimi ile kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin azalması, sıtma olgularının klinik yönetiminde önemli engeller oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle gelişmekte olan ülkelerde, direnç sorununu etkin bir şekilde yönetebilecek, hızlı etkili ve maliyeti düşük yeni ilaç ve ilaç kombinasyonlarına yönelik gereksinim giderek artmaktadır[4,5]. Doğal veya doğal kaynaklı bileşiklere yönelik çalışmalar, yeni moleküllerin ve tedavilerin geliştirilmesinde maliyet etkin bir yaklaşım sunmaktadır. 1981 yılından bu yana onaylanan yeni terapötik ajanların %40'ından fazlasını biyolojik makromoleküller ve doğal ürünler, antiparaziter ilaçların ise yarısını bu grup oluşturmaktadır[6].

Bu çalışmada, Türkiye'de relikt endemik bir tür olan Liquidambar orientalis Mill.'in gövdesinde oluşturulan insizyonlar sonucu elde edilen ve geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılan Styrax liquidus'tan hazırlanan ekstraktların antimalaryal potansiyeli değerlendirilmiştir. Elde edilen ekstraktların etkinliği, *Plasmodium* türlerine karşı hem in vitro hem de in vivo deneysel modeller kullanılarak araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 11/01/2022 ve Karar no: 77.637.435/215).

Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

Muğla/Türkiye'nin Köyceğiz ilçesinden elde edilen Styrax liquidus örneklerinden etanol, %60 etanol, metanol, kloroform, n-bütanol, hekzan, diklorometan ve su ekstraktları oda sıcaklığında çalkalama yöntemiyle maserasyon tekniği kullanılarak hazırlandı. Elde edilen ekstraktların çözücüleri rotary evaporatörde vakum altında uzaklaştırıldı. Ekstraktlar analiz aşamasına kadar -20 °C'de saklandı.

***Plasmodium* Parazitleri**

İn vitro antimalaryal etkinlik çalışmalarında, klorokin ve pirimetamin duyarlı *Plasmodium falciparum* 3D7A suşu (MRA-151), in vivo antimalaryal ilaç etkinlik deneylerinde ise *Plasmodium berghei* suşu (MRA-405), Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazit Bankasından temin edildi.

Bitki Ekstraktlarının Sitotoksik Etkileri

Styrax liquidus'a ait etanol, %60 etanol, metanol, kloroform, n-bütanol, hekzan, diklorometan ve su ekstraktlarının sitotoksik etkileri L929 fare fibroblast hücre hattı kullanılarak değerlendirildi. Hücreler, farklı ekstrakt konsantrasyonları (10–0.07 mg/mL) ile 96 kuyucuklu kültür plaklarında 37 °C ve %5 CO_2 koşullarında 48 saat inkübe edildi. Hücre canlılığı, MTT reaktifi [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] kullanılarak yapılan kolorimetrik analiz sonrası 570 nm'de absorbans ölçülerek belirlendi.

İn vitro Antimalaryal Etkinliğin Belirlenmesi

Parazit kültürü, Trager ve Jensen yöntemine dayalı sürekli in vitro kültür sistemi kullanılarak sürdürüldü. Parazitler, O Rh (+) eritrositleri ile %5 hematokritte T25 kültür flasklarında, RPMI 1640, HEPES, L-glutamin, $NaHCO_2$, glukoz, gentamisin ve Albumax II içeren zenginleştirilmiş tam besiyeri ortamında çoğaltıldı. Kültürler, optimal parazit gelişimini sürdürebilmek amacıyla düzenli ortam değişimi ve pasajlama işlemleriyle devamlılığı sağlanacak şekilde korundu. Kültürler, %90 azot, %5 karbondioksit ve %5 oksijen içeren gaz karışımı altında 37 °C'de inkübe edildi ve günlük ortam değişimi ile devam ettirildi[7].

Kültürde parazitemi düzeyi %1'in üzerine çıktığında senkronizasyon işlemi uygulandı. Bu amaçla %5 sorbitol yöntemi kullanılarak parazitin yüzük formu dışındaki evreleri uzaklaştırıldı ve kültürde yalnız yüzük formu korundu. Senkronizasyon sonrası parazitemi %4'e ulaştığında ve yüzük formu baskın hale geldiğinde, yüzük evresi sağkalım deneyi başlatıldı[8,9].

Deney Hayvanları

Çalışmada Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 20 adet erkek Balb/C beyaz fare (25–30 g; 3–4 aylık) kullanıldı. Deney hayvanları polikarbon kafeslerde, talaş altlık üzerinde, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık fotoperiyot ve 22–24 °C sıcaklık koşullarında standart laboratuvar çevresinde barındırıldı.

İn vivo Antimalaryal Etkinlik Deneyi

Deney için %10–20 parazitemiye sahip donör fareden kardiyak ponksiyon ile elde edilen 1 mL enfekte kandan parazit süspansiyonu hazırlandı. Bu kan örneği, 0.2 mL %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltildi ve 1×10^7 parazite sahip eritrosit içerecek şekilde ayarlandıktan sonra intraperitoneal yolla deney hayvanlarına uygulandı. Enfeksiyonun ardından hayvanlar rastgele, her biri beş hayvandan oluşan dört gruba ayrıldı[10]. Antimalaryal etkinlik, Peters'in standart dört günlük supresyon testi kullanılarak gerçekleştirildi[11]. Birinci gruba metanol ekstraktı (100 mg/kg/gün), ikinci gruba su ekstraktı (100 mg/kg/gün), üçüncü gruba ilaç kontrol grubu olarak klorokin difosfat (50 mg/kg/gün) 12 ve dördüncü gruba plasebo olarak serum fizyolojik uygulandı. Enfeksiyondan iki saat sonra (0. saat) ilk dozlar enfekte farelere oral gavaj ile verildi. Ek doz uygulamaları enfeksiyon sonrası 24, 48 ve 72. saatlerde tekrarlandı. Tedavi tamamlandıktan sonra deney hayvanlarının parazitemi düzeyleri 25 gün boyunca günlük olarak takip edildi. Parazitemi ölçümü, ışık mikroskobunda hayvanların kuyruk uçlarından alınan kan örneklerinden hazırlanan ve Giemsa ile boyanan ince yayma preparatlarının incelenmesiyle gerçekleştirildi; parazitemi yüzdesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı[13]:

Parazitemi (%) = (Enfekte eritrosit sayısı / toplam eritrosit sayısı) × 100

Ortalama Sağkalım Süresinin Belirlenmesi

Deney ve kontrol gruplarındaki farelerin ortalama sağkalım süresi 25 günlük gözlem sürecinde değerlendirildi[13]. Her grupta hayatta kalan fare sayısı günlük olarak kaydedildi ve ortalama sağkalım süresi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

Ortalama sağkalım süresi (gün) = ∑ (ölüm günü × o gün ölen fare sayısı) / toplam fare sayısı

Styrax liquidus Metanol ve Su Ekstraktlarının Gaz Kromatografisi–Kütle Spektrometrisi Analizi

İn vitro yüzük evresi sağkalım deneyinde etkili bulunan Styrax liquidus metanol ve su ekstraktlarına gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi analizleri uygulandı. Analiz koşulları, literatür taraması ve ön çalışmalar doğrultusunda optimize edildi. Gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi analizleri, Shimadzu QP2010 Ultra gaz kromatografisi ve AOC-20i otomatik örnekleyiciye sahip Shimadzu kütle dedektörü (Shimadzu Technology, Kyoto, Japonya) kullanılarak gerçekleştirildi. Taşıyıcı faz olarak %5 difenil/%95 dimetil polisiloksan içeren Agilent HP-5ms kolon (30 m, 0.25 mm iç çapa sahip, 0.25 µm film kalınlığı) kullanıldı. Analiz koşulları şu şekilde ayarlandı: iyon kaynağı 70 eV elektron çarpması; enjeksiyon sıcaklığı 280 °C; taşıyıcı gaz helyum (≥%99.99 saflık); akış kontrol modu: basınç 20.0 kPa, fırın sıcaklık programı 100 °C'den başlatıldı, 10 °C/dakika hızla 320 °C'ye yükseltildi. Kalitatif kütle analizlerinde 60–500 m/z tarama aralığı kullanıldı. Elde edilen spektrumlar Shimadzu GC Solution kütüphaneleri ile karşılaştırılarak tanımlama yapıldı[14-17].

Styrax liquidus Metanol ve Su Ekstraktlarının Sıvı Kromatografisi–Kütle Spektrometrisi Analizi

İn vitro yüzük evresi sağkalım deneyinde etkili bulunan Styrax liquidus'un metanol ve su ekstraktlarına sıvı kromatografisi–kütle spektrometrisi analizleri uygulandı. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi analizleri, Shimadzu hibrit LC-MS-IT-TOF sistemi (Kyoto, Japonya) kullanılarak hem elektrosprey iyonizasyon (ESI) pozitif hem de ESI negatif iyonizasyon modlarında gerçekleştirildi ve LC/MS Solution yazılımıyla değerlendirildi. Kromatografik ayrım, durağan faz olarak kullanılan Inertsil ODS-3 kolonu (1.5 × 150 mm, 5 µm) üzerinde sağlandı; hareketli faz ise %0.1 formik asit içeren asetonitril-su karışımından (70:30, v/v) oluştu ve 0.3 mL/dak akış hızında uygulandı[18].

İstatistiksel Analiz

İn vivo antimalaryal etkinlik çalışmalarından elde edilen veriler, Sidak çoklu karşılaştırma testi kullanılarak analiz edildi. Ortalama sağkalım süreleri Kaplan–Meier sağkalım analiziyle değerlendirildi ve gruplar arası farklar Log-rank (Mantel–Cox) testiyle karşılaştırıldı.

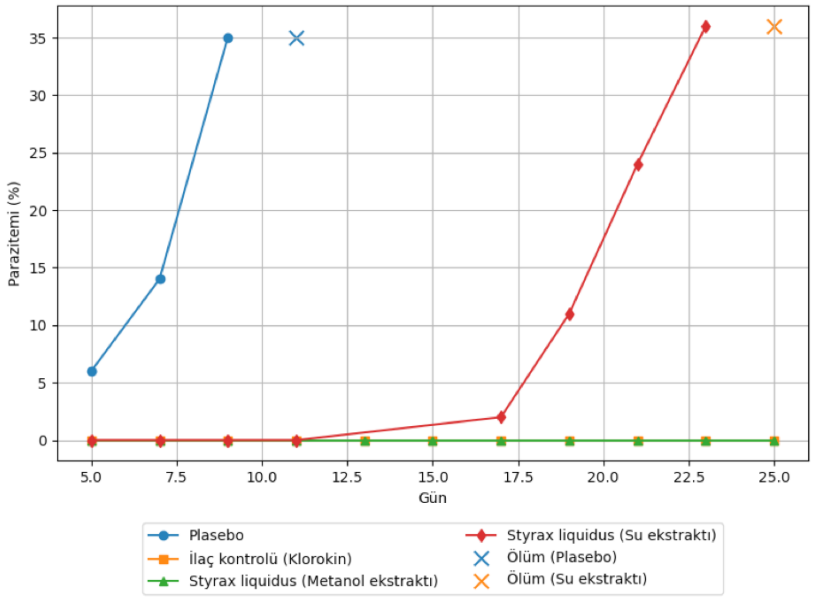
BULGULAR

Styrax liquidus'a ait etanol, %60 etanol, metanol, kloroform, n-bütanol, hekzan, diklorometan ve su ekstraktlarının L929 fare fibroblast hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri MTT analizi ile değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda, 10–0.07 mg/mL konsantrasyon aralığında uygulanan hiçbir ekstraktın hücre canlılığında anlamlı bir azalmaya neden olmadığı belirlenmiştir.

Styrax liquidus'a ait etanol, %60 etanol, metanol, kloroform, n-bütanol, hekzan, diklorometan ve su ekstraktlarının in vitro antimalaryal aktivitelerini belirlemek amacıyla yüzük evresi sağkalım deneyi uygulanmıştır. Analizler, metanol ve su ekstraktlarının 58 µg/mL konsantrasyonda paraziti tamamen baskıladığını, diğer ekstraktların ise kısmi inhibisyon sağladığını göstermiştir. Bu doğrultuda, in vivo antimalaryal etkinlik deneylerinde metanol ve su ekstraktlarının kullanılmasına karar verilmiştir.

Styrax liquidus metanol ve su ekstraktlarının in vivo antimalaryal etkinliğini belirlemek amacıyla, deney hayvanlarının kuyruk uçlarından beşinci günden itibaren iki günde bir kan örnekleri alınmış ve ince yayma preparatları hazırlanmıştır. Preparatlar Giemsa ile boyanarak mikroskobik olarak incelenmiştir.

Plasebo grubunda parazit varlığı beşinci günden itibaren saptanmış olup, tüm fareler 11. güne kadar yaşamını kaybetmiştir. İlaç uygulanan grupta ise 25 günlük takip süresince parazit gözlenmemiştir. Su ekstraktı uygulanan grupta parazitemi 17. günden itibaren saptanmış ve tüm hayvanlar 25. güne kadar kaybedilmiştir. Metanol ekstraktı uygulanan grupta ise, ilaç kontrol grubunda olduğu gibi 25 gün boyunca ince yayma preparatlarında parazit saptanmamıştır (Şekil 1).



Şekil 1. *Styrax liquidus ekstraktlarının in vivo antimalaryal etkinliği.*

Gözlem süresi boyunca birinci grup (metanol ekstraktı) ve üçüncü gruptaki (ilaç kontrolü) tüm deney hayvanları 25 gün yaşamıştır. Dördüncü grupta (plasebo) üç fare 10. günde, iki fare 11. günde ölmüştür. İkinci grupta (su ekstraktı) ise iki fare 24. günde, üç fare 25. günde kaybedilmiştir.

Deney gruplarında parazitemi ve sağkalım bulguları Tablo I'de özetlenmiştir. Dördüncü grupta parazitemi beşinci günden itibaren saptanmış, dokuzuncu günde %35'in üzerine çıkmış ve tüm hayvanlar 10–11. günlerde yaşamını kaybetmiştir. Buna karşılık, birinci grup ve üçüncü grupta 25 günlük takip süresince parazitemi saptanmamış ve tüm hayvanlar yaşamını sürdürmüştür. İkinci grupta ise parazitemi 17. günden itibaren saptanmış, ilerleyen günlerde artış göstermiş ve tüm hayvanlar 25. güne kadar kaybedilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede, dördüncü grup parazitemi düzeyleri diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p< 0.001$). Birinci grup ile üçüncü grup arasında anlamlı fark saptanmamış ($p> 0.05$), ikinci grupta ise kısmi etki gösterdiği belirlenmiştir.

Kaplan–Meier sağkalım analizine göre, birinci grup ile üçüncü grup ortalama sağkalım süresi 25 gün iken, ikinci grupta 24.6 gün ve dördüncü grupta 10.4 gün olarak hesaplanmıştır. Dördüncü grup sağkalım süresi diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p< 0.001$) (Tablo I).

Tablo I. Deney Gruplarında Parazitemi ve Sağkalım Bulguları

Grup	Uygulama	Parazitemi başlangıcı (gün)	Maksimum parazitemi	Ortalama sağkalım (gün)	Sonuç
Grup 1	Metanol ekstraktı	Saptanmadı	%0	25	Tüm hayvanlar sağ
Grup 2	Su ekstraktı	17. gün	Düşük-orta	24.6	Tüm hayvanlar kaybedildi
Grup 3	İlaç kontrol	Saptanmadı	%0	25	Tüm hayvanlar sağ
Grup 4	Plasebo	5. gün	>%35	10.4	Tüm hayvanlar kaybedildi

Gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi analizlerinde Styrax liquidus metanol ekstraktından elde edilen kromatogram sonuçları Wiley veri tabanı ile karşılaştırılmış ve ana bileşenlerin sırasıyla: %24 izotetralin, %15 sinnamil alkol, %13 sinnamik asit metil ester, %11 kumik asit, %7 6-nitrosiklohekzadekan 1.3-dion ve %5 3-fenilpropanol olduğu belirlenmiştir (Tablo II).

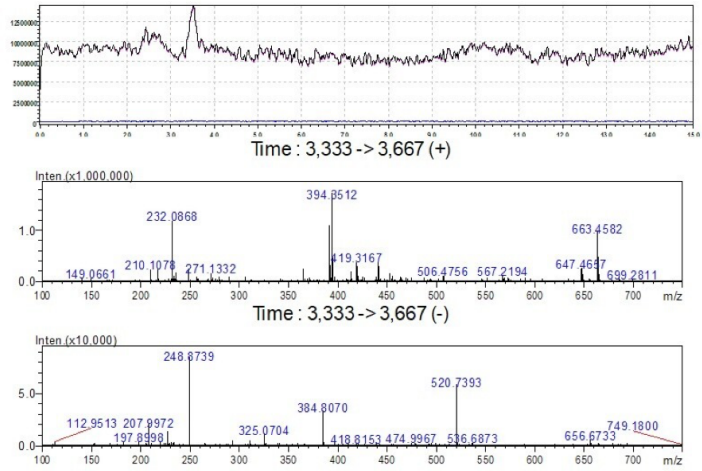
Tablo II. Styrax liquidus Metanol Ekstraktına Ait Gaz Kromatografisi–Kütle Spektrometrisi Analizi

Bileşik	Alan	Yüzde (%)	Alıkonma zamanı (dk)
Metil vinil sülfon	121388953	1.019934	2.072
Karbonik asit dipropil ester	15516849	0.130376	2.213
Trimetil borat	193754366	1.627963	2.376
Propenilbenzen	316085724	2.655816	4.866
3-fenilpropanol	686551560	5.768544	7.532
Sinnamaldehit	135690021	1.140095	8.187
Sinnamil alkol	1808183231	15.19272	8.661
Sinnamik asit metil ester	1605577332	13.49038	9.804
Metil palmitat	154023229	1.294134	16.260
3-metilstiren	147565355	1.239874	16.551
Metil linoleat	645763222	5.425832	18.041
Allibenzen	131150694	1.101954	18.472
3 fenilpropil propil eter	77385444	0.650208	18.848
2- fenilpropen	308273245	2.590174	19.032
1 penten 3 metil 2 fenil	270699066	2.274468	19.738
Kumik asit	1409064271	11.83924	20.330
İzotetralin	2892771943	24.30565	21.335
Sinnamil sinnamat	113579917	0.954321	20.516
6 nitrosiklohekzadekan 1.3-dion	868620122	7.29832	44.700
Toplam	11901644544		

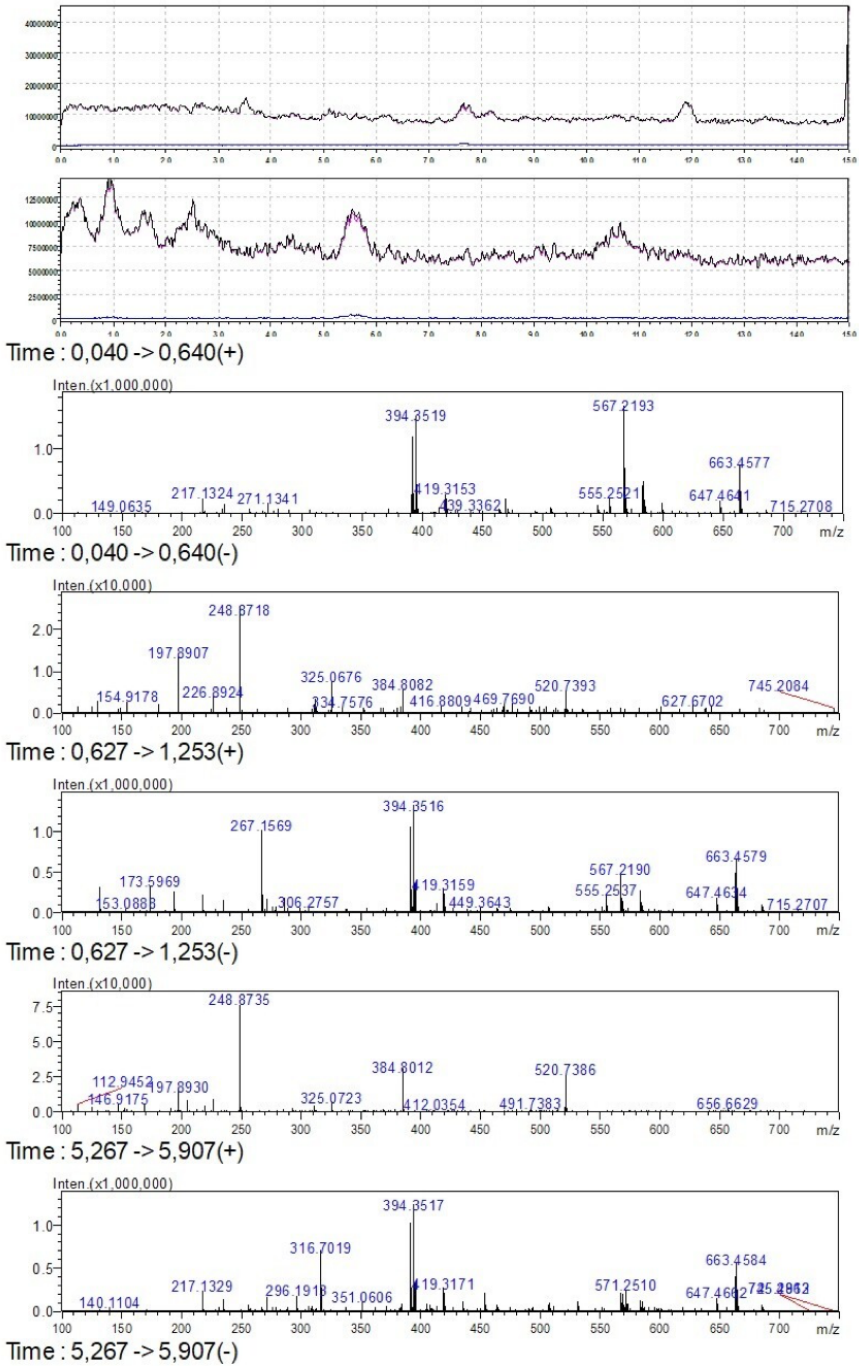
Su ekstraktına ait gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi sonuçları Wiley veri tabanı ile eşleştirilmiş ve ana bileşenlerin sırasıyla: %21 metil sinnamat, %17 sinnamil alkol, %15 metil linoleat, %13 metil vinil sülfon, %9 metil oleat, %7 benzenpropanol ve %6 metil palmitat olduğu belirlenmiştir (Tablo III).

Tablo III. Styrax liquidus Su Ekstraktına Ait Gaz Kromatografisi–Kütle Spektrometrisi Analizi			
Bileşik	**Alan**	**Yüzde (%)**	**Alıkonma zamanı (dk)**
Metil vinil sülfon	72047938	13.91627	2.081
Dipropil karbonat	5975893	1.154261	2.226
Trimethil borat	11547863	2.230503	2.371
Benzen propanol	37687308	7.279413	7.526
Sinnamil alkol	91020395	17.58085	8.622
Metil sinnamat	109030845	21.05962	9.756
Sinnamaldehit	2873195	0.554966	8.197
Metil laurat	2152412	0.415745	11.517
Heksadekametilsiklooktasiloksan	2122666	0.409999	13.290
Oktadekametilsiklononasiloksan	2860229	0.552462	15.153
Metil palmitat	31245563	6.035171	16.257
Metil linoleat	79361609	15.32892	18.040
Metil oleat	49264472	9.515575	18.075
Metil stearat	8990962	1.73663	18.302
İzopropenilbenzen	11543218	2.229606	20.294
Toplam	517724568		

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi analizlerinin ardından elde edilen kütle spektrumları literatür taraması doğrultusunda değerlendirilmiş ve parçalanma paternleri incelenerek bornil sinnamat, delta-kadinen, bütül-3-fenil-2-enoat, hidroksisinnamik asit-3-fenil propiyonat, etil oleat ve etil linoleat bileşenlerinin metanol ve su ekstraktlarında bulunduğu belirlenmiştir (Şekil 2, 3).



Şekil 2. *Styrax liquidus su ekstraktına ait sıvı kromatografisi–kütle spektrometrisi analizi sonucunda elde edilen kütle spektrumları.*



Şekil 3. *Styrax liquidus metanol ekstraktına ait sıvı kromatografisi–kütle spektrometrisi analizi sonucunda elde edilen kütle spektrumları.*

TARTIŞMA

Türkiye geçmişte sıtmanın endemik görüldüğü ülkelerden biri olmasına rağmen, 2010 sonrası dönemde yürütülen etkili kontrol stratejileri ile yerli vaka sayılarında belirgin bir azalma sağlanmıştır. Ancak *Anopheles sacharovi* ve *A.superpictus* gibi vektör türlerinin farklı bölgelerde varlığını sürdürmesi, iklim değişikliği, artan göç ve uluslararası seyahat gibi faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde yerli bulaşın yeniden ortaya çıkma riskini gündemde tutmaktadır[3,19]. Kayseri'de bildirilen *P.falciparum* / *Plasmodium vivax* miks enfeksiyonu ile Manisa'da tespit edilen yerli *P.vivax* olgusu bu riski desteklemektedir[20–22]. Ayrıca Şahin ve arkadaşları tarafından yürütülen retrospektif çalışmada[23] 2012–2023 yılları arasında uluslararası seyahat öyküsü bulunmayan toplam dokuz sıtma olgusu bildirilmiş; bunların sekizi *P.vivax*, biri *P.falciparum* olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, eradikasyon sonrası dönemde dahi sıtmanın yeniden ortaya çıkma potansiyelinin göz ardı edilemeyeceğini ve yeni antimalaryal ajanların araştırılmasının son derece önemli olduğunu göstermektedir.

Son on yılda ortaya çıkan parsiyel artemisinin direnci, sıtma kontrolünü tehdit eden ciddi bir sorun haline gelmiş ve düşük maliyetli, etkili yeni tedavi alternatiflerine duyulan ihtiyacı daha da artırmıştır. Doğal ürünlere yönelik çalışmalar, yeni ilaç ve etken molekül keşfinde maliyet-etkin bir yaklaşım sunmaktadır. 1981 yılından bu yana onaylanan ilaçların %40'ından fazlasını ve antiparaziter ilaçların yaklaşık yarısını doğal ürünler ve biyolojik makromoleküller oluşturmaktadır[8].

Styrax liquidus geleneksel tıpta antiinflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal ve yara iyileştirici etkileriyle bilinmektedir[24-26]. Fenolik bileşikler bakımından zengin kimyasal içeriği, bu bitkiyi farmakolojik açıdan değerli bir doğal kaynak haline getirmektedir. Buna karşın, mevcut literatürde Styrax liquidus'un *Plasmodium* türlerine karşı antimalaryal etkinliğini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum, söz konusu bitkinin antimalaryal potansiyeline yönelik önemli bir bilgi eksikliğine işaret etmekte ve çalışmamızın özgünlüğünü ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, Türkiye'de relikt endemik bir tür olan *Liquidambar orientalis*'ten elde edilen Styrax liquidus ekstraktlarının antimalaryal etkinliği araştırılmıştır. Hazırlanan ekstraktlar, *Plasmodium*'un eritrositer yüzük evresine özgü yüzük evresi sağkalım deneyi ile in vitro olarak değerlendirilmiştir[12,13]. Elde edilen bulgular, metanol ve su ekstraktlarının daha belirgin antimalaryal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, özellikle hidrofilik fraksiyonların antimalaryal potansiyel taşıyabileceğini düşündürmüş ve bu ekstraktların in vivo deneylerde seçilmesine temel oluşturmuştur.

İn vivo değerlendirmelerde de benzer şekilde, metanol ekstraktının ilaç kontrol grubuna yakın düzeyde güçlü bir antimalaryal etki gösterdiği, su ekstraktının ise sınırlı ve geciktirici bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, Styrax liquidus'un özellikle metanol ekstraktının dikkate değer bir antimalaryal potansiyel taşıdığını göstermektedir.

Rodent sıtma modeli olan *P.berghei* ile deneysel çalışmalar 1950'li yıllardan beri sürdürülmekte olup, bu parazit memelilerde sıtmayı başarıyla taklit eden en uygun laboratuvar modeli olarak kabul edilmektedir. Şizogoni ve sporogoni evrelerinin yanı sıra patolojik, fizyolojik, kemoterapötik ve immünolojik araştırmalarda geniş kullanım alanına sahiptir[27-29]. McCutchan ve arkadaşları[30], *Plasmodium* türlerinin DNA yapısını incelemiş ve *P.falciparum*'un DNA yapısının rodent *Plasmodium* türlerine daha yakın olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle çalışmamızda in vivo model olarak *P.berghei*'nin tercih edilmesi bilimsel açıdan uygun görülmüştür.

Sıvı kromatografisi–kütle spektrometrisi analizleri sonucunda metanol ve su ekstraktlarında antimalaryal aktivite ile ilişkili olabilecek çeşitli fenolik bileşikler ve sinnamik asit türevleri tanımlanmıştır. Özellikle bornil sinnamat, hidroksisinnamik asit-3-fenilpropiyonat, etil oleat ve etil linoleat gibi bileşiklerin varlığı Styrax liquidus'un biyolojik etkinliğini desteklemektedir. Literatürde sinnamik asit türevlerinin laktat taşınmasını bloke ederek *Plasmodium*'un eritrositik gelişimini engellediği ve konak hücre zarında oluşturulan yeni geçirgenlik yollarını inhibe ederek besin alımını kısıtladığı bildirilmiştir[31,32]. Sıvı kromatografisi–kütle spektrometrisi analizlerinde bu bileşiklerin yoğun olarak saptanması, gözlenen antimalaryal aktiviteyi kimyasal içerik açısından desteklemektedir.

Gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi sonuçları, metanol ve su ekstraktlarında yüksek oranda sinnamik asit türevleri, fenilpropanoidler ve çeşitli yağ asidi esterlerinin bulunduğunu da göstermiştir. Metanol ekstraktında başlıca %24 izotetralin, %15 sinnamil alkol, %13 sinnamik asit metil ester ve %11 kumik asit; su ekstraktında ise %21 metil sinnamat, %17 sinnamil alkol, %15 metil linoleat ve %9 metil oleat baskın bileşenler olarak belirlenmiştir. Literatürde Styrax liquidus'un temel bileşenlerinin stiren, sinnamil alkol ve (E)-metil sinnamat olduğu ve bu bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidan özellikler taşıdığı bildirilmiştir[16,26]. Ayrıca isotetralin türevlerinin antimikrobiyal ve antitüberküloz etki gösterdiği[33], metil linoleat ve benzeri yağ asitlerinin ise *Plasmodium*'un yağ asidi sentez yollarını inhibe ederek antimalaryal etki oluşturduğu bildirilmiştir[19,34].

Çalışmamızda yüksek oranlarda tespit edilen sinnamik asit ve türevleri, antimalaryal aktivitenin temel belirleyicileri olarak değerlendirilmektedir. Sinnamik asit, doğal olarak bulunan aromatik bir karboksilik asit olup antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikanser ve nöroprotektif etkilere sahiptir[35,36]. *Plasmodium*'a karşı etkisi, eritrositik gelişim evresinde laktat taşıyıcılarının inhibisyonu ile enerji metabolizmasının bozulması ve trofozoit gelişiminin durmasıyla ilişkilidir. Ayrıca sinnamik asit ve konjugatlarının parazitin konak zarında oluşturduğu yeni geçirgenlik yollarını bloke ederek besin alımını engellediği bildirilmiştir[30].

Bununla birlikte, sinnamik asit türevleri dışında, metanol ve su ekstraktlarında bulunan diğer bileşiklerin de antimalaryal etkinliğe katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle metanol ekstraktının %24'ünü oluşturan izotetralin türevlerinin antimikrobiyal, antifungal ve antitüberküloz etkilere sahip olduğu bildirilmektedir[33]. Benzer şekilde,

metil linoleat ve metil oleat gibi yağ asidi esterlerinin yağ asidi biyosentez yollarını inhibe ederek *Plasmodium* gelişimini engellediği belirtilmiştir[19]. Bu çok bileşenli yapı, Styrax liquidus'un antimalaryal aktivitesinin tek bir moleküle bağlı olmayıp birden fazla biyoaktif bileşiğin sinerjik etkisiyle ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma ilk kez Styrax liquidus metanol ve su ekstraktlarının in vitro ortamda *P.falciparum* 3D7 suşunu tamamen baskıladığını ve in vivo koşullarda *P.berghei* parazitemisini engellediğini göstermiştir. Bulgular, özellikle sinnamik asit türevleri olmak üzere fenilpropanoidler ve yağ asidi esterlerinin bu aktivitenin temelinde yer aldığını işaret etmektedir. Metanol ekstraktının referans ilaç klorokin ile karşılaştırılabilir düzeyde etkili olması, bu bitkinin farmakolojik potansiyelini vurgulamaktadır. Bu bağlamda, Styrax liquidus'un biyoaktif bileşenlerinin izolasyonu ve saflaştırılması ile etki mekanizmalarının ayrıntılı şekilde incelenmesi, yeni fitofarmasötik antimalaryal ajanların geliştirilmesine ve *Plasmodium* türlerine karşı alternatif tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına bilimsel temel sağlayacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 11/01/2022 ve Karar no: 77.637.435/215).

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: CBU-BAP 2022-008 ve CBU-BAP 2022-078).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Carter R, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. Clin Microbiol Rev 2002;15(4):564-94. https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.564-594.2002
2. World Health Organization (WHO). World malaria report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. Erişim adresi: https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2025 (Erişim tarihi: 03.02.2026).
3. World Health Organization (WHO). WHO guidelines for malaria, 30 November 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Erişim adresi: https://iris.who.int/items/c1294978-c537-4589-8e62-dcce11ebd3b7 (Erişim tarihi: 03.02.2026).
4. Capela R, Moreira R, Lopes F. An overview of drug resistance in protozoal diseases. Int J Mol Sci 2019;20(22):5748. https://doi.org/10.3390/ijms20225748
5. Nsanzabana C. Resistance to artemisinin combination therapies (ACTs): Do not forget the partner drug! Trop Med Infect Dis 2019;4(1):26. https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010026
6. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. J Nat Prod 2020;83(3):770-803. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285
7. Trager W, Jensen JB. Human malaria parasites in continuous culture. Science 1976;193(4254):673-5. https://doi.org/10.1126/science.781840

8. Witkowski B, Amaratunga C, Khim N, Sreng S, Chim P, Kim S, et al. Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria in Cambodia: In-vitro and ex-vivo drug-response studies. Lancet Infect Dis 2013;13(12):1043-9. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70252-4
9. Witkowski B, Menard D, Amaratunga C, Fairhurst RM. Ring-stage survival assays (RSA) to evaluate the in-vitro and ex-vivo susceptibility of Plasmodium falciparum to artemisinins. Procedure RSAv1. Phnom Penh: Institute Pasteur du Cambodge; 2014. Erişim adresi: https://www.iddo.org/sites/default/files/publication/2023-09/INV10-Standard-Operating-Procedure-Ring-Stage-Survival-Assays-v1.2.pdf (Erişim tarihi: 20.12.2025).
10. Ryg-Cornejo V, Ioannidis LJ, Hansen DS. Isolation and analysis of brain-sequestered leukocytes from Plasmodium berghei ANKA-infected mice. J Vis Exp 2013;(71):50112. https://doi.org/10.3791/50112-v
11. Peters W, Robinson BL. The chemotherapy of rodent malaria. XLVII. Studies on pyronaridine and other Mannich base antimalarials. Ann Trop Med Parasitol 1992;86(5):455-65. https://doi.org/10.1080/00034983.1992.11812694
12. Ch'ng JH, Lee YQ, Gun SY, Chia WN, Chang ZW, Wong LK, et al. Validation of a chloroquine-induced cell death mechanism for clinical use against malaria. Cell Death Dis 2014;5(6):e1305. https://doi.org/10.1038/cddis.2014.265
13. Hailesilase GG, Rajeshwar Y, Hailu GS, Sibhat GG, Bitew H. In vivo antimalarial evaluation of crude extract, solvent fractions, and TLC-isolated compounds from Olea europaea Linn subsp. cuspidata (Oleaceae). Evid Based Complement Alternat Med 2020;2020:6731485. https://doi.org/10.1155/2020/6731485
14. Fernandez X, Lizzani-Cuvelier L, Loiseau AM, Perichet C, Delbecque C, Arnaudo JF. Chemical composition of the essential oils from Turkish and Honduras Styrax. Flavour Fragr J 2005;20:70-3. https://doi.org/10.1002/ffj.1370
15. Hovaneissian M, Archier P, Mathe C, Culioli G, Vieillescazes C. Analytical investigation of styrax and benzoin balsams by HPLC-PAD-fluorimetry and GC-MS. Phytochem Anal 2008;19(4):301-10. https://doi.org/10.1002/pca.1048
16. Gurbuz I, Yesilada E, Demirci B, Sezik E, Demirci F, Baser KH. Characterization of volatiles and anti-ulcerogenic effect of Turkish sweetgum balsam (Styrax liquidus). J Ethnopharmacol 2013;148(1):332-6. https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.071
17. Charehsaz M, Reis R, Helvacioglu S, Sipahi H, Guzelmeric E, Acar ET, et al. Safety evaluation of Styrax liquidus from the viewpoint of genotoxicity and mutagenicity. J Ethnopharmacol 2016;194:506-12. https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.037
18. Wang L, Guan XQ, He RJ, Huo PC, Qin WW, Cui LT, et al. Discovery and characterization of pentacyclic triterpenoid acids in Styrax as potent and reversible pancreatic lipase inhibitors. J Funct Foods 2020;74:104159. https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104159
19. Kumaratilake LM, Robinson BS, Ferrante A, Poulos A. Antimalarial properties of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids: In vitro effects on Plasmodium falciparum and in vivo effects on P. berghei. J Clin Invest 1992;89(3):961-7. https://doi.org/10.1172/JCI115678
20. Gülen H, Türedi Yıldırım A, Çavuş İ, Türkmen H, Özbilgin A. Lösemi ön tanılı yerli sıtma olgusu. Mikrobiyol Bul 2023;57(4):698-706. https://doi.org/10.5578/mb.20239958
21. Türe Z, Yıldız O, Yaman O, Kalın Ünüvar G, Aygen B. Kayseri ilinde görülen yerli sıtma olguları. Mikrobiyol Bul 2023;57(2):307-16. https://doi.org/10.5578/mb.20239922
22. Erdoğan E, Yürük M, Sivcan E, Sallanbaş M, Yaman O. Sıtma hastalarından elde edilen Plasmodium spp. izolatlarındaki moleküler farklılıkların araştırılması. Mikrobiyol Bul 2025;59(1):90-101. https://doi.org/10.5578/mb.202501124
23. Şahin ÖE, Kalay Z, Sarı ND, Batırel A, Ersöz G, Ertem GT, et al. Malaria in Turkey: A comprehensive analysis of diagnosis, treatment, and the impact of COVID-19, ten years after malaria elimination (2012-2023). Travel Med Infect Dis 2025;64:102819. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2025.102819
24. Büyükkılıç B. Sığala (Liquidambar orientalis Miller) uçucu bileşenlerinin kimyası ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi (Tez No. 353876) [Yüksek lisans tezi]. Eskişehir: Anadolu University; 2013. Erişim adresi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/
25. Saraç N, Şen B. Antioxidant, mutagenic, antimutagenic activities, and phenolic compounds of Liquidambar orientalis Mill. var. orientalis. Ind Crops Prod 2014;53:60-4. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.12.015

26. Büyükkılıç Altınbaşak B, Issa G, Zengin Kurt B, Demirci B. Biological activities and chemical composition of Turkish sweetgum balsam (Styrax liquidus) essential oil. Bezmialem Science 2022;10(6):709-15. https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2022.30602
27. Kreier JP, Ristic M. Detection of a Plasmodium berghei-antibody complex formed in vivo. Am J Trop Med Hyg 1964;13(1):6-10. https://doi.org/10.4269/ajtmh.1964.13.6
28. Jacobs RL. Selection of strains of Plasmodium berghei resistant to quinine, chloroquine, and pyrimethamine. J Parasitol 1965;51(3):481-2. https://doi.org/10.2307/3275975
29. Gwadz RW. Animal models for malaria research. In: Strickland GT, Hunter KW Jr, editors. Immunoparasitology: Principles and methods in malaria and schistosomiasis research. New York: Praeger; 1982;3-13.
30. McCutchan TF, Dame JB, Miller LH, Barnwell J. Evolutionary relatedness of Plasmodium species as determined by the structure of DNA. Science 1984;225(4664):808-11. https://doi.org/10.1126/science.6382604
31. Kanaani J, Ginsburg H. Effects of cinnamic acid derivatives on in vitro growth of Plasmodium falciparum and on the permeability of the membrane of malaria-infected erythrocytes. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(5):1102-8. https://doi.org/10.1128/AAC.36.5.1102
32. Perkovic I, Raic-Malic S, Fontinha D, Prudêncio M, Pessanha de Carvalho L, Held J, et al. Harmicines - harmine and cinnamic acid hybrids as novel antiplasmodial hits. Eur J Med Chem 2020;187:111927. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111927
33. Sutherland HS, Lu GL, Tong AST, Conole D, Franzblau SG, Upton AM, et al. Synthesis and structure-activity relationships for a new class of tetrahydronaphthalene amide inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. Eur J Med Chem 2022;229:114059. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114059
34. Carballeira NM. New advances in fatty acids as antimalarial, antimycobacterial and antifungal agents. Prog Lipid Res 2008;47(1):50-61. https://doi.org/10.1016/j.plipres.2007.10.002
35. Rodrigues MP, Tomaz DC, Ângelo de Souza L, Onofre TS, Aquiles de Menezes W, Almeida-Silva J, et al. Synthesis of cinnamic acid derivatives and leishmanicidal activity against Leishmania braziliensis. Eur J Med Chem 2019;183:111688. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111688
36. Ruwizhi N, Aderibigbe BA. Cinnamic acid derivatives and their biological efficacy. Int J Mol Sci 2020;21(16):5712. https://doi.org/10.3390/ijms21165712

Bu eser CC BY-NC Atıf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.
©Telif Hakkı 2026 Mikrobiyoloji Bülteni'ne aittir. Makale metnine www.mikrobiyolbul.org web sayfasından ulaşılabilir.