Özgün Araştırma/Original Article *Mikrobiyol Bul 2026;60(4):507-518*/doi: 10.5578/mb.20260449

Geliş Tarihi (Received): 09.03.2026 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 09.07.2026

Çörek Otu Yağı ve Zencefil Ekstraktının, Enfekte Fare Modelinde *Toxoplasma gondii*'ye Karşı Primetamin-Sülfadiazin Kombinasyonu ile Etkinliği

Efficacy of *Nigella sativa* Oil and *Zingiber officinale* Extracts Against *Toxoplasma gondii* in an Infected Murine Model in Combination with Pyrimethamine-Sulfadiazine

Nevzat ÜNAL[1] (ID), Abdurrahman AKSOY[2] (ID), Murat HÖKELEK[3] (ID)

[1] Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Adana.
[1] *Adana City Training and Research Hospital, Laboratory of Medical Microbiology, Adana, Türkiye.*

[2] Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı, Samsun.
[2] *Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Samsun, Türkiye.*

[3] İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
[3] *İstanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İstanbul, Türkiye.*

**Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no. PYO.TIP.1904.10.045).*

***Bu çalışma, 12th FELASA SECAL Congress (10-13 Haziran 2013, Barselona, İspanya)'te poster bildiri olarak sunulmuştur.*

Makale Atıfı: *Ünal N, Aksoy A, Hökelek M. Çörek otu yağı ve zencefil ekstraktının, enfekte fare modelinde Toxoplasma gondii'ye karşı primetamin-sülfadiazin kombinasyonu ile etkinliği. Mikrobiyol Bul 2026;60(4):507-518.*

ÖZ

Toksoplazmozis, *Toxoplasma gondii* protozoonu tarafından oluşturulan parazitik bir enfeksiyondur. Primetamin (PYR) ve sülfadiazin (SDZ) kombinasyonu, tedavide halen ilk ve en etkili seçenektir. Bu ilaçlar, birçok hastada ciddi yan etkilere neden olmakta ve tedavide aksaklıklar yaşanmaktadır. Bu nedenle, toksoplazmozis tedavisinde etkili ve daha az yan etkisi olan tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, standart PYR+SDZ kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, immünomodülatör ajanlar *Nigella sativa* (çörek otu) yağı (NSO) veya *Zingiber officinale* (zencefil) metanolik ekstraktı (ZOME)'nın, tek başına ve PYR+SDZ ile birlikte uygulanmasının, *T.gondii* virülan RH suşu ile enfekte edilmiş fare modelinde sağkalım oranları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmada toplam 15 fare grubu, intraperitoneal yolla 10^5 *T.gondii* takizoiti ile enfekte edilerek 30 gün süreyle izlenmiştir. Çalışma enfeksiyondan 24 saat sonra başlanarak 10 gün boyunca oral yolla uygulanan tedavi rejimleri; tam-doz PYR+SDZ (12.5+200 mg/kg/gün), yarım doz PYR+SDZ (6.25+100 mg/kg/gün), NSO (1700 mg/kg/gün ve 850 mg/kg/gün), ZOME (400 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün) ile bunların çeşitli kombinasyonlarını ve tedavi uygulanmayan kontrol grubunu içermektedir. Bulgular NSO ve ZOME'nin monoterapi olarak kullanıldığında (Grup 11, 12, 13 ve 14) ölümü önlemediğini, 9–10. günlerde yüzde sıfır sağkalım gözlendiğini ve bu durumun tedavi uygulanmayan kontrol grubuna (Grup 15) benzer olduğunu göstermiştir. Standart tam doz PYR+SDZ (Grup 1) orta düzeyde koruma sağlamış olup 30. günde %33.3 sağkalım oranı ile sonuçlanmıştır. Buna karşın yarım

İletişim (Correspondence): *Uzm. Dr. Nevzat Ünal, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Adana, Türkiye.* ***Tel (Phone):*** *+90 (532) 442 61 42,* ***E-posta (E-mail):*** *drnevzatunal@gmail.com*

doz PYR+SDZ (Grup 2) etkisiz kalmış ve 20. günde yüzde sıfır sağkalım gözlenmiştir. Bitkisel ekstraktların PYR+SDZ ile birlikte uygulanması sağkalım oranlarını büyük ölçüde artırmıştır. Dikkat çekici olarak, Grup 7'de tam doz PYR+SDZ'nin ZOME (400 mg/kg/gün) ile kombinasyonu, 30. günde %88.8 ile en yüksek sağkalım oranını sağlamış olup bu oran PYR+SDZ'nin tek başına kullanımına kıyasla anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p< 0.05$). Grup 3'te tam doz PYR+SDZ'nin NSO (1700 mg/kg/gün) ile birlikte uygulanması %66.6'lık bir hayatta kalma oranıyla sonuçlanmıştır. Yarım doz PYR+SDZ ile birlikte kullanıldığında, Grup 9'da ZOME (400 mg/kg/gün) eklenmesi %55.5 sağkalım, Grup 5'te ise NSO (1700 mg/kg/gün) eklenmesi %44.4 sağkalım sağlamıştır. Grup 6'da ise yarı doz PYR+SDZ ve NSO kombinasyonuyla bile hayatta kalma oranı %44.4 olarak gerçekleşmiş olup bu da tek başına uygulanan yarı doz geleneksel tedaviye kıyasla belirgin bir iyileşme sağlamıştır ($p< 0.05$). Sonuç olarak, bu çalışma standart PYR+SDZ tedavisinin *T.gondii* enfeksiyonuna karşı etkinliğini doğrulamakta ve NSO veya ZOME ile kombine edilmesinin sağkalımı anlamlı biçimde artırdığını göstermektedir. Özellikle tam doz ZOME kombinasyonu ile elde edilen belirgin yarar, bu ajanın antioksidan ve immünomodülatör mekanizmalar aracılığıyla güçlü bir yardımcı tedavi potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir. Bitkisel ajanların azaltılmış dozda kemoterapi ile sinerjistik etki göstermeleri, ilaç toksisitesini azaltmaya yönelik klinik açıdan anlamlı bir yaklaşım sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Toxoplasma gondii; Çörek otu yağı; Zencefil; Primetamin; Sülfadiazin.*

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a parasitic infection caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*. The combination of pyrimethamine (PYR) and sulfadiazine (SDZ) is currently the first-line and most effective therapeutic option. These drugs cause serious side effects in many patients and lead to disruptions in treatment. Therefore, there is a need for treatment protocols that are more effective and have fewer side effects in the treatment of toxoplasmosis. This study aimed to evaluate the effects of the immunomodulatory agents *Nigella sativa* (black cumin) oil (NSO) or *Zingiber officinale* (ginger) methanolic extract (ZOME), alone and in combination with PYR+SDZ, on survival rates in a mouse model infected with the virulent RH strain of *T.gondii*, compared to the standard PYR+SDZ combination. In this study, a total of 15 mouse groups were infected intraperitoneally with 10^5 *T.gondii* tachyzoites and monitored for 30 days. The study included oral treatment regimens administered for 10 days, starting 24 hours after infection; full-dose PYR+SDZ (12.5+200 mg/kg/day), half-dose PYR+SDZ (6.25+100 mg/kg/day), NSO (1700 mg/kg/day and 850 mg/kg/day), ZOME (400 mg/kg/day and 200 mg/kg/day), various combinations thereof and an untreated control group. The findings showed that NSO and ZOME, when used as monotherapy (Groups 11, 12, 13, and 14), did not prevent death, with zero percent survival observed on days 9–10, similar to the untreated control group (Group 15). Standard full-dose PYR+SDZ (Group 1) provided moderate protection, resulting in a 33.3% survival rate on day 30. In contrast, half-dose PYR+SDZ (Group 2) was ineffective, with zero percent survival observed on day 20. The combined application of herbal extracts with PYR+SDZ significantly increased survival rates. Notably, in Group 7, the combination of full-dose PYR+SDZ with ZOME (400 mg/kg/day) resulted in the highest survival rate at day 30 (88.8%), significantly higher than that of PYR+SDZ alone ($p< 0.05$). In Group 3, the combination of full-dose PYR+SDZ with NSO (1700 mg/kg/day) resulted in a 66.6% survival rate. When used in combination with half-dose PYR+SDZ, the addition of ZOME (400 mg/kg/day) resulted in a 55.5% survival rate in Group 9, while the addition of NSO (1700 mg/kg/day) resulted in a 44.4% survival rate in Group 5. In Group 6, the survival rate was 44.4% even with the half-dose PYR+SDZ and NSO combination, which was a significant improvement compared to the half-dose conventional treatment alone ($p< 0.05$). In conclusion, this study confirms the efficacy of standard PYR+SDZ therapy against *T.gondii* infection and demonstrates that combination with NSO or ZOME significantly improves survival. The pronounced benefit, particularly with full-dose ZOME combination, supports the strong potential of this agent as an adjunct therapy through its antioxidant and immunomodulatory mechanisms. The synergistic effect of herbal agents with reduced-dose chemotherapy offers a clinically significant approach to reducing drug toxicity.

Keywords: *Toxoplasma gondii; Nigella sativa oil; Zingiber officinale; Pyrimethamine; Sulfadiazine.*

GİRİŞ

Toksoplazmozis, zorunlu hücre içi protozoon olan *Toxoplasma gondii*'nin etken olduğu, dünya nüfusunun yaklaşık %30'unun enfekte olduğu bildirilen zoonotik bir enfeksiyondur. Özellikle gebelerde düşük ve konjenital anomaliler gibi ciddi komplikasyonlara, immün sistemi baskılanmış bireylerde ise ölümcül seyredebilen ağır klinik tablolara yol açabilmektedir. *T.gondii*'nin kesin konağı kedigiller (Felidae) olmakla birlikte, insanlar, kuşlar ve diğer birçok sıcakkanlı omurgalı da ara konak olarak enfekte olur. *T.gondii* birçok organ ve dokuyu enfekte edebilmekle birlikte, özellikle beyin, miyokard ve iskelet kası gibi dokularda latent kalarak bradizoit içeren doku kistleri oluşturmaktadır. Bradizoitler başta konakçıda immünsupresyon olmak üzere, uygun koşullarda hızla çoğalan aktif form olan takizoitlere dönüşerek reaktivasyon ve sistemik yayılıma neden olabilmektedir. Günümüzde mevcut antiprotozoal ajanlar yalnızca *T.gondii*'nin takizoit formuna karşı etkili olup yan etkileri yüksektir. Ayrıca bradizoitleri içeren doku kistleri çoğu konvansiyonel tedaviye direnç göstermektedir[1]. Tedaviye ilişkin bu sınırlılık, enfeksiyonun eradike edilmesini engellemekte ve reaktivasyon için önemli bir risk oluşturmaktadır. Bu bağlamda, *Nigella sativa* (çörek otu) yağı ve *Zingiber officinale* (zencefil) ekstraktları gibi immünomodülatör ajanların, *T.gondii* enfeksiyonunda standart primetamin-sülfadiazin tedavisine ek olarak kullanıldığında etkinliği artırabileceği düşünülmektedir.

Toksoplazmozisin standart tedavisi olan primetamin (PYR) ve sülfadiazin (SDZ), belirgin yan etkiler, ilaç toksisitesi ve doku kistlerini ortadan kaldıramama gibi önemli sınırlılıklara sahiptir. Derouin ve arkadaşları[2], deneysel toksoplazmoziste PYR ve SDZ'nin sinerjistik etkinliğini göstermiştir. Bununla birlikte çalışmalar, *T.gondii* mutantlarında PYR, klindamisin, spiramisin ve azitromisin gibi ilaçlara karşı direnç geliştiğini ve atovakuon gibi daha güncel alternatiflerin enfeksiyonun eradikasyonunu sağlamada yetersiz kaldığını bildirmektedir[3].

Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemi, *T.gondii* enfeksiyonuna karşı konak savunmasında kritik bir rol oynamaktadır[4]. *T.gondii*'ye karşı çeşitli antimikrobiyal ajanların ve kimyasal bileşiklerin etkinliği kapsamlı biçimde araştırılmış olmakla birlikte, immünomodülatör ajanların in vivo etkinliğini değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır[5,6].

N.sativa yağının, antioksidan, immünomodülatör ve immünostimülatör özelliklere sahip olduğu gösterilmiş olup bu etkilerin başlıca temel biyoaktif bileşeni olan timokinon (TQ) ve diğer çeşitli fitokimyasal bileşiklerden kaynaklandığı bildirilmektedir[7,8]. Ayrıca *N.sativa*'nın anti-*Toxoplasma* etkisi in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir[9,10].

Z.officinale, Geleneksel Çin Tıbbı'nda soğuk algınlığı, bulantı, dispepsi, ishal, kas-iskelet sistemi ağrıları ve menstrüel rahatsızlıklar gibi çeşitli klinik durumların tedavisinde kullanılmaktadır[11]. Terapötik etkileri başta gingeroller ve shogaoller gibi biyoaktif bileşiklerle ilişkilendirilmekte olup bu bileşiklerin belirgin antienflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal ve gastroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmektedir[12–19]. Ayrıca *Z.officinale*'nin anti-*Toxoplasma* aktivitesi, in vitro çalışmalarda gösterilmiştir[20,21].

Bununla birlikte, immünomodülatör etkinliği bilinen NSO ve ZOME'nin *T.gondii*'nin virülan RH suşu üzerindeki etkisine ilişkin literatür oldukça sınırlı kalmaktadır. Bu doğrultuda,

toksoplazmozisi tedavi etmeye yönelik güvenli ve etkili bir ilaç veya ilaç kombinasyonunun geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmanın amacı, standart PYR+SDZ kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, immünomodülatör ajanlar NSO veya ZOME'nin, tek başına ve PYR+SDZ ile birlikte uygulanmasının *T.gondii* virülan RH suşu ile enfekte edilmiş fare modelinde sağkalım oranları üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 21.06.2010 ve Karar no: 30).

T.gondii Suşu

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Parazitoloji Referans Laboratuvarından temin edilen *T.gondii* virülan RH suşu, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvan Uygulama ve Araştırma Merkezinde erkek BALB/c farelerde (5–6 haftalık; 18–22 g) her 4–5 günde bir takizoitlerin seri intraperitoneal (IP) pasajları ile sürdürüldü. Takizoitler, farelerin peritoneal eksüdatından alınarak üç kez yıkandıktan sonra intraperitoneal enfeksiyonda kullanılmak üzere steril serum fizyolojik (SF) %0.9 NaCl, pH 7.4, (Baxter-Eczacıbaşı, Türkiye) ile 10^5 takizoit/0.1 mL konsantrasyonunda seyreltildi[6].

T.gondii İnokulumunun Hazırlanması ve Deneysel Enfeksiyon

İnokulumun hazırlanması amacıyla, daha önce *T.gondii* virülan RH suşu ile enfekte edilmiş farelerden dördüncü günde peritoneal eksüda alındı. Eksüda, 2 mL steril SF içeren bir cam tüpe aktarılarak homojenize edildi. Elde edilen süspansiyon, Thoma sayım lamı kullanılarak ışık mikroskobunda, milimetreküpte 10^3 takizoit bulunduğu belirlendikten sonra, her bir fareye insülin enjektörü ile IP yoldan 0.1 mL hacimde uygulandı. Bu işlem sonucunda her bir fare 10^5 takizoit ile enfekte edildi[6].

BALB/c Fare

Çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvan Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen erkek BALB/c fareler (5–6 haftalık; 18–22 g) kullanıldı. Fareler, ideal laboratuvar sıcaklığında (20-26 °C), Euro-standart tip 3 şeffaf polikarbonat kafeslerde barındırıldı. Deney süresince su ve yem *ad libitum* olarak verildi.

Test Edilen İlaçlar

Bu çalışmada kullanılan PYR (Fluka Analytical Vetranal, ABD), SDZ (Sigma-Aldrich, ABD) ve NSO (Bristol Botanicals, İngiltere) ticari firmalardan temin edildi. ZOME ise metanolik ekstraksiyon yöntemi kullanılarak elde edildi[22].

Farelerin Gruplandırılması ve Deney Tasarımı

Toplam 135 fare, her birinde dokuz fare bulunan 15 gruba randomize olarak ayrıldı.

Tedavi gruplarında ilaç dozları: PYR için tam doz 12.5, yarım doz 6.25 mg/kg/gün; SDZ için tam doz 200, yarım doz 100 mg/kg/gün; NSO için tam doz 1700, yarım doz 850 mg/kg/gün ve ZOME için tam doz 400, yarım doz 200 mg/kg/gün olarak belirlendi.

Grup 1'e standart etkili tedavi olarak kabul edilen tam doz PYR+SDZ uygulandı. Grup 2'ye yarım doz PYR+SDZ uygulandı. Grup 3–6'da tam veya yarım doz PYR+SDZ, tam veya yarım doz NSO ile kombine edildi. Grup 7–10'da ise aynı kombinasyonlar ZOME ile uygulandı. Grup 11–14'e NSO veya ZOME tek başına, tam veya yarım dozlarda verildi. Grup 15, tedavi uygulanmayan enfekte kontrol grubu olarak belirlendi. Deneysel çalışmalar 09.05.2011-31.07.2011 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya yeni veri, hayvan deneyi, klinik örnek veya izolat eklenmedi.

Z.officinale Metanolik Ekstraktının Elde Edilmesi

Bir kilogram zencefil rizomu 40 °C'de etüvde 10 gün süreyle kurutuldu. Kurutulan zencefil bitki öğütücü ile toz haline getirildi. Zencefil tozundan hassas terazi ile 20 g tartılarak 1 litrelik cam balon içine aktarıldı; üzerine 400 mL metanol (Methanol, 24229, Sigma-Aldrich, ABD) eklendi ve karışım yörüngesel çalkalayıcıda 100 rpm'de 24 saat süreyle karıştırıldı. Ardından karışım Whatman No. 1 filtre kağıdı ile süzülerek rotaevaporatör balonuna aktarıldı. Evaporasyon işlemi 40 °C'de ve 250 mbar basınç altında gerçekleştirildi. İşlem sonunda 20 g kuru zencefil tozundan 2.5 g metanolik ekstrakt elde edildi. Ekstrakt dimetil sülfoksit (DMSO, Sigma-Aldrich, ABD) içinde çözülerek 500 mg/mL konsantrasyonda ZOME stok solüsyonu hazırlandı[22].

Tedavi

Enfeksiyondan 24 saat sonra, enfekte kontrol grubu dışındaki 126 fareye tedaviye başlandı. Tüm ilaçlar, farelerin gastrik kapasitesi gözetilerek toplam uygulama hacmi 0.2 mL olacak şekilde, her gün aynı saatte ve günde bir kez uygulandı. Tedaviler toplam 10 gün süre ile uygulandı[23]. Tedavi dozları, daha önce yayımlanmış çalışmalar temel alınarak her bir grup için belirlendi[6,24–26]. İlaçlar, esnek paslanmaz çelik varil tipli besleme iğnesi kullanılarak oral gavaj yöntemiyle uygulandı. Deney sonunda tüm farelere, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals doğrultusunda, kurumsal hayvan bakım ve kullanım yönergelerine uygun olarak servikal dislokasyon ile ötanazi uygulandı[27].

İstatistiksel Analiz

Enfekte edilen fareler, sağkalımın değerlendirilmesi amacıyla 30 gün boyunca günlük olarak izlendi. Sağkalım oranları 0., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. günlerde kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizi network lisanslı IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics (IBM, New York, ABD) v20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım eğrileri Kaplan–Meier yöntemi ile oluşturularak, gruplar arasındaki farklılıklar log-rank testi ile değerlendirildi. $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Enfeksiyon sonrası 30 günlük izlem süresinde sağkalım sonuçları 15 deney grubunda değerlendirilmiştir. Tedavi uygulanmayan kontrol grubunda (Grup 15) tüm fareler dokuzuncu güne kadar kaybedilmiş olup sağkalım oranı yüzde sıfır olarak bulunmuştur. Benzer mortalite oranları Grup 2, 11, 12, 13 ve 14'te de gözlenmiştir. En yüksek sağkalım

Tablo I. *Gruplar Arasındaki Hayatta Kalma Olasılığı Oranlarının Log-Rank Testi ile Karşılaştırılması*

Grup [ilaç (doz, mg/kg/gün)]	**p-değeri**
Grup 1 [PYR (12.5)+SDZ (200)] ve Grup 2 [PYR (6.25)+SDZ (100)]	<**0.05**
Grup 1 [PYR (12.5)+SDZ (200)] ve Grup 3 [PYR (12.5)+SDZ (200)]+NSO (1700))	>0.05
Grup 1 (PYR [12.5)+SDZ (200)] ve Grup 4 [PYR (12.5)+SDZ (200)+NSO (850)]	>0.05
Grup 1 [PYR (12.5)+SDZ (200)] ve Grup 8 [PYR (12.5)+SDZ (200)+ZOME (200)]	>0.05
Grup 1 [PYR (12.5)+SDZ (200)] ve Grup 7 [PYR (12.5)+SDZ (200)+ZOME (400)]	<**0.05**
Grup 2 [PYR (6.25)+SDZ (100)] ve Grup 5 [PYR (6.25)+SDZ (100)+NSO (1700)]	<**0.05**
Grup 2 [PYR (6.25)+SDZ (100)] ve Grup 6 [PYR (6.25)+SDZ (100)+NSO (850)]	<**0.05**
Grup 2 [PYR (6.25)+SDZ (100)] ve Grup 9 [PYR (6.25)+SDZ (100)+ZOME (400)]	<**0.05**
Grup 2 [PYR (6.25)+SDZ (100)] ve Grup 10 [PYR (6.25)+SDZ (100)+ZOME (200)]	<**0.05**
Grup (11,12,13,14 ve kontrol); NSO (1700), NSO (850), ZOME (400), ZOME (200)	>0.05

kg: Kilogram, mg: Miligram, NSO: *N.sativa* yağı, p: İstatistiksel anlamlılık, PYR: Primetamin, SDZ: Sülfadiazin, ZOME: *Z.officinale* metanolik ekstrakt.

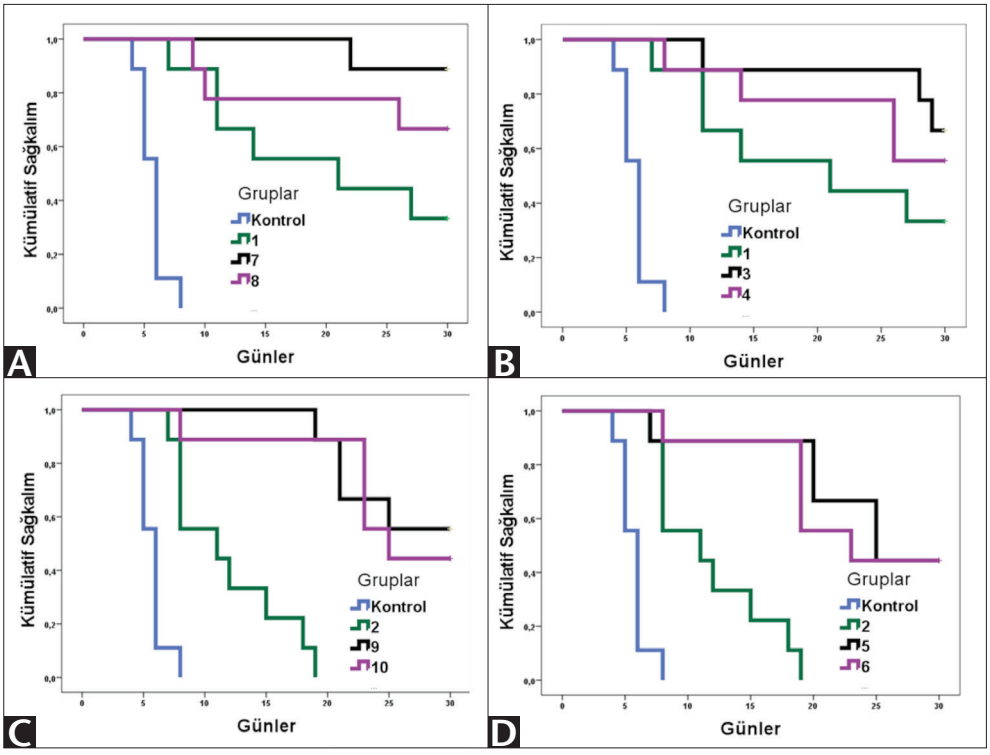
oranı, 30 gün sonunda %88.8 ile PYR 12.5 + SDZ 200 + ZOME 400 mg/kg/gün kombinasyonu uygulanan Grup 7'de saptanmış olup bunu sırasıyla Grup 3 ve 8 (%66.6), Grup 4 ve 9 (%55.5) ile Grup 5, 6 ve 10 (%44.4) izlemiştir. Tam doz PYR+SDZ uygulanan Grup 1'de ise sağkalım oranı %33.3 olarak bulunmuştur.

Tam doz PYR+SDZ uygulanan Grup 1, yarım doz tedavi uygulanan Grup 2'ye kıyasla sağkalımı anlamlı düzeyde artırmıştır ($p< 0.05$). Yarım doz PYR+SDZ tedavisine NSO veya ZOME eklenmesi (Grup 5, 6, 9 ve 10), sağkalım oranlarında anlamlı bir artış sağlamıştır ($p< 0.05$). Buna karşılık, tam doz PYR+SDZ tedavisine NSO veya ZOME ilavesi yapılan gruplarda (Grup 3, 4 ve 8) standart tam doz tedaviye kıyasla ilave bir yarar gözlenmemiştir ($p> 0.05$). Tüm tedavi rejimleri arasında, tam doz ZOME kombinasyonu uygulanan Grup 7, standart tedaviye göre en belirgin sağkalım artışını göstermiştir ($p< 0.05$). Tek başına uygulanan bitkisel tedaviler (Grup 11–14) ise kontrol grubuna kıyasla sağkalımı anlamlı düzeyde artırmamıştır ($p> 0.05$).

Genel olarak, tam doz PYR+SDZ tedavisi yarım doz tedaviye kıyasla daha yüksek etkinlik göstermiş olup tedaviye ZOME eklenmesi, özellikle tam dozda uygulandığında, etkinlikte anlamlı bir artış ile ilişkili bulunurken, NSO'nun potansiyel artırıcı etkisi yalnızca düşük doz PYR+SDZ kombinasyonlarında gözlenmiştir.

Otuz günlük izlem süresi boyunca PYR, SDZ, ZOME ve NSO'nun farklı kombinasyonları ile tedavi edilen farelere ait sağkalım oranlarının karşılaştırmalı analizi Tablo I'de sunulmuştur.

Enfeksiyonun ardından 30 günlük izlem süresi boyunca farelere ait kümülatif sağkalım eğrileri Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. *Enfeksiyon sonrası 30 günlük izlem süresi boyunca, gruplarda farelerin kümülatif sağkalım oranı. (A-D), Kontrol; enfekte tedavi edilmemiş grup, Grup 1; tam-doz PYR+SDZ, Grup 2; yarım-doz PYR+SDZ, Grup 3; tam-doz PYR+SDZ+tam-doz NSO (1700mg/kg/gün), Grup 4; tam-doz PYR+SDZ+yarım-doz NSO (850mg/kg/gün), Grup 5; yarım-doz PYR+SDZ+tam-doz NSO (1700mg/kg/gün), Grup 6; yarım-doz PYR+SDZ+yarım-doz NSO (850mg/kg/gün), Grup 7; tam-doz PYR+SDZ+tam-doz ZOME (400mg/kg/gün), Grup 8; tam-doz PYR+SDZ+yarım-doz ZOME (200mg/kg/gün), Grup 9; yarım-doz PYR+SDZ+tam-doz ZOME (400mg/kg/gün), Grup 10; yarım-doz PYR+SDZ+yarım-doz ZOME (200mg/kg/gün).*

TARTIŞMA

Toksoplazmozis tedavisi halen güçlükler içermektedir. Mevcut tedavi protokolleri hastalar tarafından iyi tolere edilememekte, bunun yanı sıra parazitin latent enfeksiyon evresine karşı etkinlikleri yetersiz kalmakta ve sonuçlar tatmin edici düzeyde bulunmamaktadır. Takizoitlerin yanı sıra doku kistleri içinde bulunan bradizoitlere karşı da etkili, yan etkileri daha az ve iyi tolere edilen tedavi rejimlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak bu alanda mevcut bilgi birikimi sınırlı olup immünomodülatör ajanların kullanımını ele alan çalışmalar oldukça azdır.

Çalışmada elde edilen bulgular, özellikle yüksek dozlarda ve belirli kombinasyonlarda NSO (%66.6) ve ZOME (%88.8) uygulamalarının enfekte farelerde sağkalım oranını belirgin düzeyde artırdığını ortaya koymaktadır. Bu veriler, tıbbi bitki kaynaklı ekstrelerin toksoplazmozis tedavisinde tamamlayıcı veya alternatif yaklaşımlar olarak değerlendirilebileceğini düşündürmekte ve hem akut hem de kronik enfeksiyon evrelerine yönelik doğal antiparaziter ajanların daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğini işaret etmektedir.

Bu çalışma, NSO ve ZOME gibi immünomodülatör doğal ürünlerin *T.gondii* üzerine in vivo etkinliği konusunda sınırlı olan literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Özellikle bu ajanların hem standart hem de düşük doz kemoterapi protokolleri ile kombinasyon halinde kullanımına dair verileri genişletmektedir. Önceki çalışmalar, NSO veya zencefilin tek başına antiparaziter etkilerini göstermiş olsa da elde ettiğimiz bulgular ayrıca bu ajanların konvansiyonel tedavi protokollerine entegre edilme potansiyelini göstermektedir[9,20,28-30]. Her iki ajan da PYR ve SDZ ile birlikte kullanıldığında, özellikle tam doz rejimlerinde sağkalım oranlarını artırmıştır. Daha önceki toksoplazmozis modellerinde enrofloksasin, roksitromisin, spiramisin, azitromisin, trovafloksasin, gatifloksasin, klaritromisin ve atovakon gibi çeşitli bileşikler, tek başına veya standart anti-*Toxoplasma* ilaçları ile kombinasyon halinde test edilmiştir[20,24]. Bu çalışmalar, kombinasyon tedavilerinin yalnızca sinerjistik etki göstermekle kalmayıp, aynı zamanda konak sağkalımını da anlamlı şekilde uzattığını tutarlı biçimde göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar da bunu desteklemekte ve NSO ve ZOME gibi bitki kökenli ajanların mevcut tedavilerin etkinliğini artırabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, düşük doz rejimlerinde elde edilen daha olumlu sonuçlar, terapötik etkinliğin korunurken ilaç kaynaklı toksisiteyi azaltma potansiyelini işaret etmektedir. Bu çift yönlü yarar, bu tür kombinasyon tedavi stratejilerine yönelik daha kapsamlı preklinik ve klinik araştırmaların yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

NSO'nun kombinasyon tedavisi üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, yarım doz PYR+SDZ tedavisine yarım veya tam doz NSO eklenmesinin sağkalımı anlamlı düzeyde artırdığının (%44, $p< 0.05$) saptanması, NSO'nun standart düşük doz tedaviye kıyasla düşük dozlarda dahi etkili olduğunu göstermektedir. Bu etkinliğin NSO'nun immünomodülatör aktivitesi ve doz azaltımıyla ilaç yan etkilerinin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, tam doz PYR+SDZ tedavisine yarım veya tam doz NSO eklenmesi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamıştır ($p> 0.05$). Bu durum, NSO'nun, zaten yüksek etkinlik gösteren tam doz standart tedaviye anlamlı bir ek yarar sağlamadığını düşündürmektedir; muhtemelen bu kombinasyonda sağkalım üzerinde daha fazla geliştirme alanı bulunmamasından kaynaklanmaktadır.

NSO'nun tam ve yarım doz kombinasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır; bu durum, yarım doz NSO'nun tam doz kadar etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, NSO'nun özellikle düşük doz standart tedavi ile kombinasyon halinde anlamlı bir yarar sağlayabileceğini göstermektedir. NSO'nun antioksidan ve organ koruyucu etkileri, *T.gondii* enfeksiyonu sırasında oksidatif stresin ve organ hasarının azalmasına katkıda bulunarak standart tedavinin etkinliğini desteklemiş olabilir. NSO'nun yüksek LD50 değerleri ile düşük akut ve kronik toksisiteye sahip olduğu rapor edilmiştir, bu da NSO'nun tedavide güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir[25].

ZOME ile yapılan kombinasyonlarda ise özellikle tam doz uygulamaları sağkalım oranlarını belirgin şekilde artırmış ve PYR+SDZ etkinliğini güçlendirmiştir. Choi ve arkadaşları[20], *Z.officinale* ekstrelerinin (EC50= 0.18 mg/mL) in vitro olarak *T.gondii* RH suşu üzerinde anlamlı antiparaziter etkinlik gösterdiğini ve yüksek seçici toksisiteye sahip olduğunu (seçicilik= 10.1) rapor etmiştir. Başka bir çalışmada, Choi ve arkadaşları[21], *Z.officinale*'nin in vitro ve in vivo anti-*Toxoplasma* etkilerini araştırmış; ekstrelerin, enfekte konak hücrelerde

apoptotik proteinlerin inaktivasyonu yoluyla *T.gondii*'yi doğrudan inhibe ederek antiparaziter etki gösterdiğini; ayrıca in vivo ortamda enflamatuvar yanıtı modüle ederek, koruyucu immün yanıtı bozmadan antiparaziter etki gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgular, bitki kökenli immünomodülatör ajanların hem tam hem de düşük doz klasik tedavi rejimlerinde tamamlayıcı rol oynayabileceğini, tedavi etkinliğini artırırken toksisiteyi azaltabileceğini göstermektedir.

Kady ve arkadaşlarının çalışmasında[30] RH suşu ile oluşturulan akut toksoplazmozis fare modelinde zencefil ekstraktı uygulamasının paraziter yükü anlamlı şekilde azalttığı, sağkalımı uzattığı ve karaciğer, beyin ile dalak dokularındaki histopatolojik bulguları iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu etkinin zencefilin güçlü antioksidan kapasitesine bağlı olarak inflamasyon ve hücre ölümü gibi temel patolojik süreçlerin baskılanmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Literatürde, toksoplazmoziste zencefilin etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır.

Sunulan çalışmada kombinasyon tedavisinde ZOME'nin etkisi değerlendirildiğinde, tam doz ZOME eklenmesinin sağkalımı anlamlı derecede artırdığı (%88.8; $p< 0.05$) görülmüştür. Bu bulgu, zencefil ekstraktının *T.gondii* enfeksiyonuna karşı güçlü bir terapötik potansiyele sahip olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, ZOME'nin deneysel *T.gondii* enfeksiyon modellerinde belirgin antiparaziter aktivite gösterdiğini ve literatürde bildirilen bulgularla uyumlu olduğunu ortaya koyarak bu alandaki sınırlı bilgi birikimine önemli bir katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda ayrıca, yarım doz PYR+SDZ tedavisine NSO veya ZOME eklenmesinin sağkalım oranlarını artırdığı gözlenmiş, bu yaklaşımın daha düşük yan etki riski ile etkili bir terapötik strateji sunabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada kullanılan bitkisel ekstraktların tek başına uygulandığında etkili olmadığı saptanmıştır. Bu durum, Choi ve arkadaşlarının *Z.officinale* ekstraktının *T.gondii* RH suşuna karşı in vitro antiparaziter aktivite gösterdiğini bildirdiği bazı çalışmalarla kısmen çelişmektedir[20,21]. Ancak bu farklılığın in vitro deney koşulları ile karmaşık in vivo ortam arasındaki biyolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, bitkisel ekstraktların doğrudan antiparaziter etkilerinin, canlı bir konakta enfeksiyonun ilerlemesini tek başına durdurmak için yetersiz kalabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada, güncel olarak kullanılan etkili kemoterapötik ajanların immünostimülatör özelliklere sahip doğal bileşiklerle kombine edilmesinin konak bağışıklık yanıtını güçlendirerek *T.gondii*'ye karşı tedavi etkinliğini artırabileceği hipotezi test edilmiştir. Bu tür kombinasyon yaklaşımlarının, özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde, yaşlı hastalarda, kronik hastalığı bulunanlarda veya hafif immünosupresyonu olan bireylerde enfeksiyonun kontrol altına alınmasında önemli bir avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın temel amaçlarından biri, standart tedavilerde görülen yan etkileri düşük doz kombinasyon rejimleriyle azaltırken, aynı zamanda enfeksiyona karşı daha etkili ve dengeli bir bağışıklık yanıtının oluşturulmasını sağlamaktır. Bu bağlamda, immünomodülatör etkilere sahip doğal ürünlerin standart tedavilere yardımcı ajanlar olarak kullanılması, gelecekte toksoplazmoz tedavisi için umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir.

Ancak çalışma, akut toksoplazmoz bağlamında, ileri düzeyde virülan RH suşuna karşı kısa süreli tedavi deneyleri için tutarlı sonuçlar sunmasına rağmen, bu sonuçların kronik enfeksiyona karşı uzun süreli tedaviler, bradizoitler ve parazit yükü gibi parametreler için yorumlanması uygun olmayabilir, bu yönde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma standart PYR+SDZ tedavisinin *T.gondii* enfeksiyonuna karşı etkinliğini doğrulamakta ve NSO veya ZOME ile birlikte uygulanmasının tedavi sonuçlarını anlamlı şekilde iyileştirdiğini göstermektedir. Özellikle tam doz ZOME ile elde edilen yüksek sağkalım oranları, bu ajanın antioksidan ve immünomodülatör etkiler yoluyla güçlü bir yardımcı tedavi potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir. NSO ve ZOME'nin tek başına koruyucu etki göstermemesine karşın, azaltılmış doz PYR+SDZ ile kombinasyonlarının sağkalımı artırması, daha düşük yan etki riskiyle sinerjistik bir etki sağladığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, doğal immünomodülatör ajanların klasik tedavilere yardımcı olarak kullanımının toksoplazmoz tedavisinde umut verici bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Elde edilen bulgular deneysel bir fare modeline dayanmaktadır ve insan toksoplazmozunun tüm klinik ve immünolojik yönlerini birebir yansıtmayabilir. Ayrıca, kullanılan bitkisel ekstraktların fitokimyasal standardizasyonu ile bu ajanların standart kemoterapötiklerle olası farmakokinetik etkileşimleri bu çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir. Ek olarak, Abreu Costa, Lucas ve arkadaşlarının çalışmalarında[31] bahsedilen DMSO'nun immün sistem üzerinde modülasyon gösterebileceği etkisinin incelenmemiş olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bu faktörler, sonuçların klinik uygulamalara doğrudan genellenmesini sınırlamakta olup ileri düzey preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Gelecekte çalışmalar, *N.sativa* ve *Z.officinale*'nin etki mekanizmalarının moleküler düzeyde aydınlatılmasına, sorumlu aktif bileşenlerin tanımlanmasına, uzun dönem güvenilirliklerinin ve etkinliklerinin değerlendirilmesine odaklanmalıdır. Ayrıca, bu doğal ajanların insan toksoplazmozunun tedavisindeki potansiyel rollerinin ortaya konulabilmesi için ileri düzey preklinik ve klinik çalışmaların gerçekleştirilmesine ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 21.06.2010 ve Karar no: 30).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Dubey JP. Outbreaks of clinical toxoplasmosis in humans: five decades of personal experience, perspectives and lessons learned. Parasit Vectors 2021; 14(1): 263. https://doi.org/10.1186/s13071-021-04769-4
2. Derouin F, Almadany R, Chau F, Rouveix B, Pocidalo JJ. Synergistic activity of azithromycin and pyrimethamine or sulfadiazine in acute experimental toxoplasmosis. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36(5): 997-1001. https://doi.org/10.1128/AAC.36.5.997

3. Montazeri M, Mehrzadi S, Sharif M, Sarvi S, Tanzifi A, Aghayan SA, et al. Drug resistance in *Toxoplasma gondii*. Front Microbiol 2018; 9: 2587 https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02587
4. Sasai M, Pradipta A, Yamamoto M. Host immune responses to *Toxoplasma gondii*. Int Immunol 2018; 30(3): 113-9. https://doi.org/10.1093/intimm/dxy004
5. Rodriguez JB, Szajnman SH. An updated review of chemical compounds with anti-*Toxoplasma gondii* activity. Eur J Med Chem 2023; 262: 115885. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115885
6. Köksal ZŞ, Yanik K, Bilgin K, Yılmaz EM, Hokelek M. In vivo efficacy of drugs against *Toxoplasma gondii* combined with immunomodulators. Jpn J Infect Dis 2016; 69(2): 113-7. https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.023
7. Chen Y, Luo W, Wu Y. Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity and the underlying mechanism. Toxicol Appl Pharmacol 2025; 495: 117179. https://doi.org/10.1016/j.taap.2024.117179
8. Ciesielska-Figlon K, Wojciechowicz K, Wardowska A, Lisowska KA. The Immunomodulatory effect of *Nigella sativa*. Antioxidants 2023; 12(7): 1340. https://doi.org/10.3390/antiox12071340
9. Mady RF, El-Hadidy W, Elachy S. Effect of *Nigella sativa* oil on experimental toxoplasmosis. Parasitol Res 2016; 115(1): 379-90. https://doi.org/10.1007/s00436-015-4759-6
10. Düzgün B. in vitro comparison of various vegetable extractives (*Zingiber officinale*, urtica dioica, *nigella sativa*) with pyrimethamine-sulfadiazine on *Toxoplasma gondii*. Ondokuz Mayıs University 2012; Erişim adresi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp11.
11. Gupta J, Sharma B, Sorout R, Singh RG, Ittishree, Sharma MC. Ginger (*Zingiber officinale*) in traditional Chinese medicine: A comprehensive review of its anti-inflammatory properties and clinical applications. Pharmacol Res - Mod Chin Med 2025; 14: 100561. https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2024.100561
12. Semwal RB, Semwal DK, Combrinck S, Viljoen AM. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. Phytochemistry 2015; 117: 554-68. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.07.012
13. Yuandani, Jantan I, Haque MdA, Rohani AS, Nugraha SE, Salim E, et al. Immunomodulatory effects and mechanisms of the extracts and secondary compounds of Zingiber and Alpinia species: a review. Front Pharmacol 2023; 14. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1222195
14. Shahrajabian MH, Sun W, Cheng Q. Clinical aspects and health benefits of ginger (*Zingiber officinale*) in both traditional Chinese medicine and modern industry. Acta Agric Scand Sect B - Soil Plant Sci 2019; 69(6): 546-56. https://doi.org/10.1080/09064710.2019.1606930
15. Bischoff-Kont I, Fürst R. Benefits of ginger and its constituent 6-shogaol in inhibiting inflammatory processes. Pharmaceuticals 2021; 14(6): 571 https://doi.org/10.3390/ph14060571
16. Attallah KA, El-Dessouki AM, Abd-Elmawla MA, Ghaiad HR, Abo-Elghiet F, Mustafa AM, et al. The therapeutic potential of naturally occurring 6-shogaol: an updated comprehensive review. Inflammopharmacology 2025: 1-24. https://doi.org/10.1007/s10787-025-01812-z
17. Zhang C, Rao A, Chen C, Li Y, Tan X, Long J, et al. Pharmacological activity and clinical application analysis of traditional Chinese medicine ginger from the perspective of one source and multiple substances. Chin Med 2024; 19(1): 1-19. https://doi.org/10.1186/s13020-024-00969-z
18. Harun NH, Mohamad MF. *Zingiber officinale* (ginger): A systematic review and meta-analysis on antimicrobial activities. J Appl Pharm Sci 2023; 13(3): 1-11. https://doi.org/10.7324/JAPS.2023.8330
19. Ayustaningwarno F, Anjani G, Ayu AM, Fogliano V. A critical review of Ginger's (*Zingiber officinale*) antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory activities. Front Nutr 2024; 11: 1364836. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1364836
20. Choi KM, Gang J, Yun J. Anti-*Toxoplasma gondii* RH strain activity of herbal extracts used in traditional medicine. Int J Antimicrob Agents 2008; 32(4): 360-2. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.04.012
21. Choi W, Jiang M, Chu J. Antiparasitic effects of *Zingiber officinale* (Ginger) extract against *Toxoplasma gondii*. J Appl Biomed 2013; 11(1): 15-26. https://doi.org/10.2478/v10136-012-0014-y
22. Kursat M, Erecevit P. The Antimicrobial Activities of Methanolic Extracts of Some Lamiaceae Members Collected from Turkey. Turk J Sci Technol 2009; 4(1): 81-5.23.

23. McConnell EL, Basit AW, Murdan S. Measurements of rat and mouse gastrointestinal pH, fluid and lymphoid tissue, and implications for in-vivo experiments. J Pharm Pharmacol 2008; 60(1): 63-70. https://doi.org/10.1211/jpp.60.1.0008
24. Romand S, Pudney M, Derouin F. In vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone atovaquone alone or combined with pyrimethamine, sulfadiazine, clarithromycin, or minocycline against *Toxoplasma gondii*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37(11): 2371-8. https://doi.org/10.1128/AAC.37.11.2371
25. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. Phytomedicine 2002; 9(1): 69-74. https://doi.org/10.1078/0944-7113-00084
26. Haq A, Lobo PI, Al-Tufail M, Rama NR, Al-Sedairy ST. Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion exchange chromatography. Int J Immunopharmacol 1999; 21: 283-95. https://doi.org/10.1016/S0192-0561(99)00010-7
27. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press 2011.28.
28. Mohammad OS, El Naggar HM, Abdelmaksoud HF, Barakat AM, Abdelhameed RM, Shehata MAS. The effect of *Nigella sativa* oil and wheat germ oil-loaded metal organic frameworks on chronic murine toxoplasmosis. Acta Trop 2023; 239: 106823. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106823
29. El-kady AM, S. Hassan A, Mohamed K, Alfaifi MS, Elshazly H, Alamri ZZ, et al. Zinc oxide nanoparticles produced by *Zingiber officinale* ameliorates acute toxoplasmosis-induced pathological and biochemical alterations and reduced parasite burden in mice model. Rostami A, editor. PLoS Negl Trop Dis 2023; 17(7): e0011447. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011447
30. El-kady AM, Elshazly H, Alsulami MN, Albohiri HH, Alshehri EA, Alfaifi MS, et al. *Zingiber officinale* ameliorates acute toxoplasmosis-induced pathology in mice. Acta Parasitol 2024; 69(4): 1785-800. https://doi.org/10.1007/s11686-024-00884-1
31. De Abreu Costa L, Henrique Fernandes Ottoni M, Dos Santos M, Meireles A, Gomes De Almeida V, De Fátima Pereira W, et al. Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Decreases Cell Proliferation and TNF-α, IFN-γ, and IL-2 Cytokines Production in Cultures of Peripheral Blood Lymphocytes. Molecules 2017; 22(11): 1789. https://doi.org/10.3390/molecules22111789

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.