

SAĞLIK BİLİŞİMİ DEĞERLENDİRMELERİ

Editör: Prof.Dr. Nurhan GÜMRÜKÇÜOĞLU

Sağlık Bilişimi Değerlendirmeleri

Editör

Prof.Dr. Nurhan GÜMRÜKÇÜOĞLU

yaz
yayınları

2025

Sağlık Bilişimi Değerlendirmeleri

Editör: Prof.Dr. Nurhan GÜMRÜKÇÜOĞLU

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8508-10-9

Ekim 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Antimicrobial Agent Development Using Green Synthesis and Bioinformatics Methods	1
---	----------

Işık ÇAKMAK, Nurhan GÜMRÜKÇÜOĞLU

Sıtma ve Tedavisi: Farmakolojik ve Bitkisel Yaklaşımlar	23
--	-----------

Ayşe Banu PAK

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

ANTIMICROBIAL AGENT DEVELOPMENT USING GREEN SYNTHESIS AND BIOINFORMATICS METHODS

Işık ÇAKMAK¹

Nurhan GÜMRÜKÇÜOĞLU²

1. INTRODUCTION

Antimicrobial resistance (AMR) is a critical global health problem that arises when pathogens develop resistance to existing treatments and affects millions of people each year. According to the World Health Organization, AMR has the potential to cause 10 million deaths annually by 2050, placing significant pressure on healthcare systems and economies (WHO, 2024). The development of resistance stems from the overuse and misuse of antibiotics, widespread use of pesticides/antibiotics in agriculture, and inefficient new drug development processes (Murray et al., 2022).

Traditional drug development processes are unsustainable due to high costs, long timeframes, and environmental burden. Therefore, environmentally friendly, energy-efficient, and non-toxic waste-producing methods are gaining prominence in the development of new antimicrobial agents. Additionally, using bioinformatics and in silico modeling in drug discovery allows for pre-experimental efficacy and toxicity prediction, thus

¹ Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi, isikozdinc@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4758-4077.

² Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ngumrukcuoglu@ktu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9669-6318.

reducing unnecessary animal testing and laboratory consumption (Sliwoski et al., 2013).

Green chemistry is based on twelve fundamental principles aimed at minimizing the use and generation of harmful substances in the design of chemical products and processes (Anastas & Warner, 1998). These principles include waste prevention, the use of renewable raw materials, energy efficiency, and the use of non-toxic solvents and reagents. Today, green chemistry approaches are applied in a wide range of areas, from pharmaceutical production to agricultural chemicals (Anastas, 2022).

The integration of green chemistry and bioinformatics provides both sustainability and speed in the development of new antimicrobial agents. Data-driven solvent and reagent selection reduces the use of hazardous substances and increases process efficiency (Boobier et al., 2025; Yamaki et al., 2024). Bioinformatics-supported enzyme engineering and machine learning algorithms enable the design of biocatalysts that operate at low temperatures and in environmentally friendly conditions (Ndochinwa et al., 2024; Sheldon, 2024). Furthermore, metabolic engineering and systems biology approaches are optimizing the production of target molecules from renewable carbon sources (e.g., CO₂), aligning with the goals of a circular bioeconomy (Lee et al., 2025). In the regulatory arena, New Approach Methodologies (NAMs) offer safety data more relevant to human biology while reducing animal use, a transformation highlighted in the U.S. FDA's 2025 roadmap (U.S. FDA, 2025). Furthermore, toolkits that connect green chemistry metrics with software and Life Cycle Assessment (LCA) automation strengthen sustainability traceability from laboratory to production by digitizing decision-making processes (Derbenev, et al., 2022).

The aim of this study is to promote the use of environmentally friendly and sustainable methods in the development of new antimicrobial agents to address the growing problem of antimicrobial resistance (AMR). In this context, by integrating green chemistry principles with bioinformatics approaches, we aim to develop strategies that reduce toxicity and environmental impact, increase energy efficiency, and shorten development time in drug discovery and development processes. Figure 1 summarises the general framework of the antibacterial agent discovery process through the integrated use of green synthesis and bioinformatics approaches.

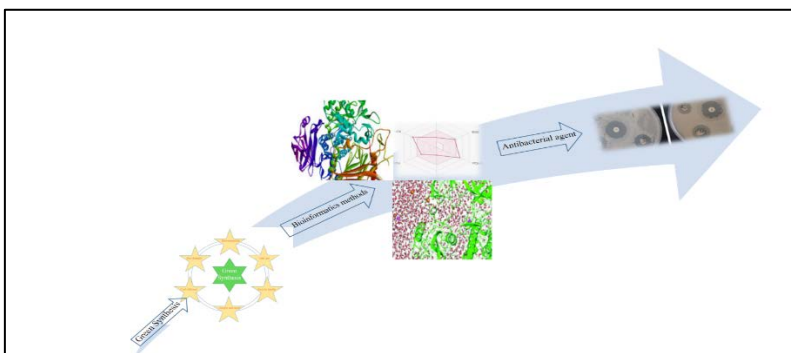


Figure 1. Graphical abstract illustrating the integrated approach of green synthesis and bioinformatics in antibacterial agent discovery

2. GREEN SYNTHESIS APPROACHES AND ANTIMICROBIAL AGENTS

2.1. Synthesis from Natural Sources

2.1.1. Metal Nanoparticle Synthesis with Plant Extracts

Plant extracts play a key role in the environmentally friendly synthesis of metal nanoparticles (NPs). This biosynthetic approach minimizes the use of toxic chemicals and enables

sustainable nanotechnology applications (Azad, Rahman, & Islam, 2023).

Plant compounds, particularly phenolic compounds, flavonoids, alkaloids, and other phytochemicals, reduce metal ions and help stabilize nanoparticles (Ali et al., 2025). Optimization of synthesis parameters—pH, temperature, extract concentration, and metal salt concentration—controls properties such as size, shape, and distribution of nanoparticles (Ali et al., 2025). For example, silver (AgNP), zinc oxide (ZnO-NP) and copper oxide (CuO-NP) nanoparticles synthesized using the *Trianthema portulacastrum* plant show antibacterial, antifungal, antioxidant and wound healing activities (Ahmed, Zhang, Farghali, Rashwan, & Eltaweil, 2024).

2.1.2. Environmentally Friendly Derivatives of Phytochemicals

Phytochemicals are central to environmentally friendly derivatization in natural green chemistry applications. These compounds are used in the synthesis of biologically active and environmentally friendly derivatives (Azad, Rahman, & Islam, 2023). Plant compounds reduce metal ions and provide stabilization on the surface of nanoparticles, increasing biocompatibility (Ali et al., 2025). Green-synthesized nanoparticles not only possess antibacterial and anti-cancer potential but also offer safer applicability in living systems due to their low toxicity (Ahmed et al., 2024).

In terms of photocatalytic materials, phytochemicals obtained from plant and agricultural waste extracts can be used as environmentally friendly precursors in the production of nanoparticles such as CuO, ZnO, CaO, and FeO (Ahmed et al., 2024).

2.2. Green Synthesized Antimicrobial Agents

Antimicrobial agents synthesized in accordance with green chemistry principles stand out for their environmentally friendly and biocompatible properties (Gul & Khan, 2023; Azad, Rahman, & Islam, 2023).

2.2.1. Schiff Bases

Schiff bases are imine derivatives obtained by the condensation of amine and carbonyl compounds. They hold an important place in pharmaceutical and biotechnological fields due to their biological activities. Schiff bases prepared by green synthesis methods offer more environmentally friendly and economical advantages over traditional methods. For example, Schiff bases can be synthesized using natural acids, green solvents such as water, and microwaves (Sharma & Kumar, 2023a; Siddiqui & Khan, 2024).

2.2.2. Hydrazones, Oxadiazoles, and Metal Complexes

Hydrazones, oxadiazoles, and their metal complexes are notable for their antimicrobial properties. In particular, complexes formed with transition metals such as Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) exhibit strong antimicrobial activity. The preparation of these compounds through green synthesis methods offers an environmentally friendly and sustainable approach (Arora, Devi, Boora, Taxak, & Rani, 2023; Sharma & Kumar, 2023b).

2.2.3. Nanoparticle Applications

Green-synthesized antimicrobial nanoparticles have significant potential in biomedical and environmental applications (Ali et al., 2025; Ahmed et al., 2024).

- Silver Nanoparticles (AgNPs): AgNPs synthesized using Curcuma longa flower extract exhibit effective antimicrobial activities against bacteria such as

Mycobacterium smegmatis, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*. The nanoparticles are approximately 5 nm in size, and their minimum inhibitory concentrations range from 39.06 µg/mL to 625 µg/mL (Jain, Singh, & Verma, 2023).

- Melamine Bayonets Coated with Silver Nanoparticles: Silver nanoparticles synthesized in situ on melamine bayonets have the potential for use in wound dressings and medical device coatings.
- Photocatalytic Applications: Silver and zinc oxide (ZnO) nanoparticles are effective in the removal of organic pollutants and water purification processes (Patel, Verma, & Singh, 2025).
- Biomedical Applications: Green synthesized nanoparticles can serve as drug carriers and exhibit both antibacterial and anticancer activities (Sharma & Kumar, 2023a).

3. BIOINFORMATICS METHODS AND ANTIMICROBIAL DRUG DEVELOPMENT

In recent years, natural antimicrobial proteins and their synthetic derivatives have become crucial for new antibiotic research (Aşkar & Kontaş Aşkar, 2017). A thorough understanding of antimicrobial resistance mechanisms provides the foundation for the development of innovative drugs that minimize resistance. DNA gyrase (GyrA/B) and topoisomerase IV (ParC/E), bacterial type II topoisomerases, are the primary targets of both commonly used antibiotics in clinical practice and new drug discovery studies (Leyn et al., 2024). The cell membrane is considered an important and promising target because it plays a critical role in bacterial survival (Breijyeh & Karaman, 2023). β -lactams are among the most widely used

antibacterial agents worldwide and include penicillins and cephalosporins; It weakens the bacterial cell wall by covalently inhibiting penicillin-binding proteins involved in peptidoglycan synthesis and exerts a bactericidal effect (Mora-Ochomogo & Lohans, 2021). The construction and function of the cell membrane are largely dependent on lipids (Rowlett et al., 2017). Bacterial Type II fatty acid biosynthesis (FASII) and related enzymes are important targets for antimicrobial agent development because they are critical for phospholipid production and cell growth. Enzymes such as FabH, FabB/FabF, and FabI, in particular, are inhibited by natural products and drugs, inhibiting bacterial growth and standing out as promising targets for resistant infections (Breijyeh & Karaman, 2023).

Another mechanism, biofilm, is a critical defense mechanism that protects bacteria within an EPS layer, allowing them to escape physical and biological stresses, immune responses, and antibiotics (Özgen & Ünlü, 2022). In one study, the interaction between the *Pseudomonas aeruginosa* YfiBNR ternary signaling complex, which plays a role in biofilm formation as an antibacterial target, and the anthocyanin peonidin molecule was investigated using molecular docking. The study demonstrated ligand-protein binding, supporting potential antimicrobial strategies for biofilm inhibition (Özgen & Ünlü, 2022).

In a different study, using *E. coli* β -ketoacyl-ACP synthase III (KAS III, PDB ID: 1HNJ) as an antibacterial target, the potential antibacterial properties of previously synthesized sulfonamide derivatives were investigated using molecular docking. The docking results showed that the derivatives could bind to the enzyme and had binding energies comparable to those of the commercial antibacterial agent triclosan (Öztürk et al., 2021).

Docking studies targeting the enoyl-ACP reductase enzyme of *M. tuberculosis* identified compounds u05, u06, and u07 as potential antimicrobials through binding to Tyr158 and NAD⁺ (Şenel et al., 2016). Similarly, sabinene from *L. nobilis* bound strongly to the MreC protein, potentially disrupting cell wall synthesis. *L. nobilis* extracts also significantly inhibited *E. coli* and *P. mirabilis*, indicating promise against antibiotic-resistant strains (Sugeçti & Sertçelik, 2024).

Computational techniques are used to examine the properties of compounds, design new derivatives, and investigate potential therapeutic applications. These methods help understand drug mechanisms of action and facilitate the discovery and optimization of precursor materials. Molecular docking and molecular dynamics simulations simulate ligand-protein interactions as part of computer-aided drug design and support lead identification at the preclinical stage; the aim is to predict the native position, conformation and stability of the compound in the target protein (Dilek et al., 2024).

In one study, molecular docking, molecular dynamics (MD) simulations, and binding free energy analysis were performed to investigate the structure-activity relationships and mechanisms of action of novel DNA gyrase B (GyrB) inhibitors. Contour maps of steric, electrostatic, and hydrogen bond donor sites revealed the inhibitors' properties. MD simulations showed that key amino acids in the active site (Ile54, Glu55, Arg83, Ala85, Val86, Thr128) are critical for inhibitor selectivity. These findings provide important guidance for the discovery and design of new GyrB inhibitors (Wang et al., 2022).

To develop new antibacterial agents against resistant bacteria, benzothiazole and N-phenylpyrolamide derivatives were coupled to DNA Gyrase B, and new molecules were generated through de novo design. The six best analogs were

selected through pharmacokinetic and binding analyses; MD simulations showed that these molecules form stable and high-affinity complexes with DNA Gyrase B. These molecules could be considered promising antibacterial agents with in vitro validation (Islam & Pillay, 2020).

In one study, novel morpholine- and piperazine-containing 4-thiazolidinone derivatives (6a-6e, 7a-7e) were designed, synthesized, and characterized using various analytical techniques. Docking studies revealed the binding affinity and key interactions of the compounds with the microbial transcriptional regulator (TcaR) protein. Derivatives 6b and 6d are potent inhibitors equivalent to ampicillin against *S. pyogenes* and *E. coli*; the piperazine compounds exhibited higher binding affinity than the morpholine-containing ones. Molecular dynamics simulations confirmed that the most promising compound, 6b, forms a stable complex with the protein. In silico ADMET analyses showed that all compounds were non-toxic and non-carcinogenic (Vaghasiya et al., 2023).

Green synthesis offers a cost-effective, eco-friendly, and sustainable alternative for compound production, with in silico ADMET predictions enhancing early-stage drug development (Wu et al., 2020). A solvent-free heating method produced antibacterial and antifungal chalcone and pyrazole derivatives with strong DNA-binding potential (TN et al., 2023). Similarly, functionalized hydrazones synthesized via a one-pot green method showed superior antimicrobial activity, with docking and ADMET analyses confirming high binding affinity and favorable pharmacokinetics (Patel et al., 2024).

Network biology and systems biology approaches play a significant role in the development of antimicrobial agents. Protein-protein interaction networks are critical for understanding biological processes and diseases. These networks represent the

interactions between proteins and are used in drug design, target identification, biomarker discovery, and the development of treatment strategies (Safari-Alighiarloo et al., 2014).

The recent prevalence of multidrug-resistant bacteria has made antimicrobial resistance a critical public health threat. To understand this resistance, it is crucial to examine the resistance mechanisms of microorganisms at the systems level. Whole genome sequencing and omics techniques such as transcriptomics, proteomics, and metabolomics provide fundamental information about the physiological processes associated with resistance (Go et al., 2024). To increase the predictive power of the obtained data, the use of mathematical and genome-wide metabolic models is necessary. Thus, omics and systems biology approaches provide a powerful framework for understanding the mechanisms of antibiotic resistance and developing new strategies (Francine, 2022).

Pathogen-host interactions (PHI) enable pathogens to initiate infection by manipulating host cells. Understanding infection mechanisms requires examining PHI networks at the systems level. Large-scale PHI data generated in the post-genomic era is being analyzed using systems biology methods and contributing to the development of new therapeutics (Durmuş et al., 2015).

Protein-protein interaction (PPI) networks are information-rich maps that help us understand how cells function. These networks in yeast and human cells exhibit a strong and flexible organization, resembling the guiding structure of the Internet. Intermediate proteins form the backbone of the network and are advantageous as drug targets. This allows drug combinations targeting lesser-known proteins to be both more effective and reduce side effects (Hase et al., 2009).

Many critical cellular functions in viruses, bacteria, and other pathogens depend on protein-protein interactions (PPIs). These interactions can occur between pathogens, between pathogens and hosts, or between host cells, all of which offer potential avenues for new anti-infective drug targets. Bacterial protein-protein interactions are linked to critical processes not found in eukaryotic cells and are important for developing new pathogen-selective targets. Disruption of these interactions can lead to bacterial growth arrest or cell death. PPIs play roles in vital functions such as bacterial division (FtsZ, SSB), transcription (RNA polymerase), and toxin-antitoxin systems. Both small molecule and peptide inhibitors have been developed and identified through screening methods (Kahan et al., 2021).

In antibacterial drug discovery, targeting conserved regions in bacterial or pathogen-host interactions is important to reduce the development of resistance. This approach allows a drug to affect multiple targets or multiple pathways (Zoraghi & Reiner, 2013).

4. GREEN SYNTHESIS AND BIOINFORMATICS INTEGRATION: CASE STUDIES *PLANT- BASED NANOPARTICLES AND BACTERIAL TARGET PROTEINS*

Plant-based nanoparticles (NPs) are nanomaterials synthesized by the reduction of biological compounds obtained from natural sources and are notable for their environmentally friendly properties (Ali et al., 2025; Ahmed, Zhang, Farghali, Rashwan, & Eltaweil, 2024). These nanoparticles are of great interest in the medical and biotechnological fields, particularly due to their antibacterial properties. The interaction of nanoparticles with bacterial target proteins is important for understanding antibacterial mechanisms (Jain, Singh, & Verma, 2023).

For example, the effectiveness of silver nanoparticles (AgNPs) against bacterial pathogens such as *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* is associated with the interaction of these nanoparticles with cell walls and membranes, inducing oxidative stress. Using bioinformatics approaches, the interactions of AgNPs with bacterial proteins and the molecular mechanisms of these interactions have been studied (Patel, Verma, & Singh, 2025). Molecular docking analyses reveal the binding potential of AgNPs to bacterial proteins and the biological effects of this binding (Sharma & Kumar, 2023a). Furthermore, studies on the interaction of nanoparticles synthesized using plant extracts with bacterial target proteins help us understand the molecular mechanisms of their antibacterial activity (Ali et al., 2025). Detailed analysis of these interactions plays an important role in the development of next-generation antibacterial agents (Ahmed et al., 2024).

5. CHALLENGES AND FUTURE PERSPECTIVES

5.1. Standardization Issues in Green Synthesis

Green synthesis methods, despite being environmentally friendly and sustainable, present certain technical and practical challenges. Especially in biosynthetic methods using natural resources, the extract's component profile, plant species, seasonality, and geographical conditions can directly affect nanoparticle properties (Ali et al., 2025; Ahmed et al., 2024). This leads to inconsistencies in the size, shape, and distribution of synthesized nanoparticles, making reproducibility of results difficult (Patel, Verma, & Singh, 2025).

Furthermore, the lack of standardized production protocols poses a serious obstacle when transferring laboratory-scale optimized parameters to industrial production (Azad, Rahman, & Islam, 2023). Therefore, standardization of plant

extract preparation, metal salt concentration, and synthesis conditions is critical to the reliability and applicability of green synthesis methods (Sharma & Kumar, 2023a).

In the future, bioinformatics and AI-assisted optimization approaches could help make synthesis processes more consistent and reproducible (Jain, Singh, & Verma, 2023). Furthermore, multicenter studies and international standard protocols could ensure the safe use of green-synthesized nanoparticles in pharmaceutical and biomedical applications.

5.2. Accuracy and Validity of Bioinformatics Data

Bioinformatics is a critical tool for understanding the antibacterial activities of green-synthesized nanoparticles and their interactions with molecular targets (Patel, Verma, & Singh, 2025). However, inconsistencies and incomplete information in databases and modeling methods can limit the accuracy and validity of results (Sharma & Kumar, 2023a). Up-to-date and high-quality protein and ligand data used in molecular docking and simulation studies is crucial for the reliability of the predictions obtained (Jain, Singh, & Verma, 2023).

5.3. Integration of Artificial Intelligence and Machine Learning

Artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) hold great potential for accelerating green synthesis and bioinformatics studies (Ahmed et al., 2024). For example, AI algorithms can model the relationships between nanoparticle size, shape, and biological activity and optimize synthesis parameters (Ali et al., 2025). Machine learning provides reliable predictions for toxicity predictions and target protein interactions by extracting meaningful patterns from large bioinformatics datasets (Patel et al., 2025).

5.4. Sustainable Drug Development Strategies

The integration of green synthesis and bioinformatics forms the basis of sustainable drug development strategies (Azad, Rahman, & Islam, 2023). This approach accelerates the discovery of biocompatible and environmentally friendly drug candidates while reducing the use of toxic chemicals (Sharma & Kumar, 2023b). Furthermore, bioinformatics and AI-assisted optimization minimizes resource usage, enabling cost-effective and environmentally sustainable drug production (Ahmed et al., 2024).

6. CONCLUSION

Antimicrobial resistance (AMR) is a critical problem that poses a serious threat to public health, agriculture, and industry on a global scale and requires multifaceted strategies to address it. This study demonstrates the potential offered by integrating green synthesis approaches and bioinformatics methods in the development of new antimicrobial agents. Green chemistry principles enable environmentally friendly production processes by minimizing the use of toxic chemicals and waste generation, while bioinformatics techniques and in silico modeling allow for the pre-experimental prediction of the efficacy and safety profiles of candidate compounds.

Green-synthesized compounds, such as plant-based metal nanoparticles, Schiff bases, and metal complexes, are both biocompatible and have high antimicrobial activity potential. Molecular docking, molecular dynamics simulations, and ADMET analyses enable detailed evaluation of the interactions and pharmacokinetic properties of these compounds with target proteins, accelerating the drug development process.

However, challenges remain in green synthesis methods, including a lack of standardization, the accuracy of bioinformatics data, and adaptability to industrial scale. In the future, multi-center international protocols, along with AI and machine learning-based optimization approaches, will contribute to overcoming these challenges.

In conclusion, the integration of green synthesis and bioinformatics provides a cost-effective and scientifically sound framework that minimizes environmental impacts, paving the way for a sustainable solution to combat antimicrobial resistance.

REFERENCES

- Ahmed, I., Zhang, Y., Farghali, M., Rashwan, A. K., & Eltaweil, A. S. (2024). *Synthesis of green nanoparticles for energy, biomedical, environmental, agricultural, and food applications: A review*. *Environmental Chemistry Letters*. <https://doi.org/10.1007/s10311-024-01579-2>
- Ali, P. O., Yousif, E., Isoje, E., Igbuku, U. A., Ismael, S. A., Essaghah, A., Ahmed, D. S., Ozsahin, D. U., Umar, H., & Alamiery, A. A. (2025). Green biosynthesis of metal nanoparticles using plant extracts. *SpringerLink*. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12668-025-01883-w>
- Anastas, P. T., & Eghbali, N. (2010). Green chemistry: Principles and practice. *Chemical Reviews*, 39, 301–312.
- Anastas, P. T., & Warner, J. C. (1998). *Green chemistry: Theory and practice*. Oxford University Press.
- Arora, T., Devi, J., Boora, A., Taxak, B., & Rani, S. (2023). Synthesis and characterization of hydrazones and their transition metal complexes: Antimicrobial, antituberculosis and antioxidant activity. *Research on Chemical Intermediates*, 49(8), 4819–4843. <https://doi.org/10.1007/s11164-023-05116-1>
- Aşkar, Ş., & Kondaş Aşkar, T. (2017). ANTİMİKROBİYEL PROTEİNLER VE BAĞIŞIKLIKTAKİ ÖNEMİ. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(2), 82-86.
- Azad, M. A. K., Rahman, M. M., & Islam, M. S. (2023). Factors influencing the green synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. *Pharmaceutical Fronts*, 5(3), e118. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1774289>
- Azad, M. A., Rahman, M. A., & Islam, S. M. (2023). Green synthesis of nanoparticles using plant extracts:

- Challenges, strategies and future perspectives. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 20, 100809.
<https://doi.org/10.1016/j.enmm.2023.100809>
- Boobier, S., et al. (2025). Interactive knowledge-based kernel PCA for solvent selection. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 13(11),4349-4368.
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2023). Design and synthesis of novel antimicrobial agents. *Antibiotics*, 12(3), 628.
- Derbenev, I. N., et al. (2022). Software tools for green and sustainable chemistry. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*.
- Dilek, Ö., Tilki, T., & Atay, Ç. K. Indole-Bearing Azo Compounds: Molecular Docking and in silico ADMET Analysis. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 52(2), 129-138.
- Durmuş, S., Çakır, T., Özgür, A., & Guthke, R. (2015). A review on computational systems biology of pathogen-host interactions. *Frontiers in microbiology*, 6, 235.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00235>
- Francine P. (2022). Systems Biology: New Insight into Antibiotic Resistance. *Microorganisms*, 10(12), 2362.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms10122362>
- Go, D., Yeon, G. H., Park, S. J., Lee, Y., Koh, H. G., Koo, H., Kim, K. H., Jin, Y. S., Sung, B. H., & Kim, J. (2024). Integration of metabolomics and other omics: from microbes to microbiome. *Applied microbiology and biotechnology*, 108(1), 538.
<https://doi.org/10.1007/s00253-024-13384-z>
- Gul, A., & Khan, M. A. (2023). *A review on various green methods for synthesis of Schiff base ligands and their*

metal complexes. Science Progress, 106(3), 003685042311019.

<https://doi.org/10.1177/003685042311019>

Hase, T., Tanaka, H., Suzuki, Y., Nakagawa, S., & Kitano, H. (2009). Structure of protein interaction networks and their implications on drug design. *PLoS computational biology*, 5(10), e1000550.

Islam, M. A., & Pillay, T. S. (2020). Identification of promising anti-DNA gyrase antibacterial compounds using de novo design, molecular docking and molecular dynamics studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38(6), 1798-1809.

Jain, R., Singh, R., & Verma, P. (2023). Green synthesis of silver nanoparticles using *Curcuma longa* flower extract and their antimicrobial activity. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/2304.04777>

Kahan, R., Worm, D. J., de Castro, G. V., Ng, S., & Barnard, A. (2021). Modulators of protein-protein interactions as antimicrobial agents. *RSC Chemical Biology*, 2(2), 387-409.

Lee, J., et al. (2025). Metabolic engineering of microorganisms for carbon fixation and utilization. *Biotechnology Advances*.

Leyn, S.A., Kent, J.E., Zlamal, J.E. et al. Two classes of DNA gyrase inhibitors elicit distinct evolutionary trajectories toward resistance in gram-negative pathogens. *npj Antimicrob Resist* 2, 5 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00021-y>

Markus, B., et al. (2023). Accelerating biocatalysis discovery with machine learning. *ACS Catalysis*.

- Mora-Ochomogo, M., & Lohans, C. T. (2021). β -Lactam antibiotic targets and resistance mechanisms: from covalent inhibitors to substrates. *RSC medicinal chemistry*, 12(10), 1623–1639. <https://doi.org/10.1039/d1md00200g>
- Murray, C. J. L., et al. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655.
- Ndochinwa, O. G., et al. (2024). Current status and emerging frontiers in enzyme engineering. *Frontiers in Molecular Biosciences*.
- Özgen, A., & Ünlü, N. (2022). Moleküler kenetleme (docking) yöntemi ile bakteriyel bir sinyal kompleksi ve peonidin molekülü etkileşiminin incelenmesi. *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 34(2), 201-206.
- Öztürk, H., Yorulmaz, N., Durgun, M., İrak, Z. T., & Sarpün, İ. H. (2021). Determination of Antibacterial Properties of Some Sulfonamide Compounds by Molecular Docking. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 16(2), 458-467.
- Patel, D.K., Chaudhary, K.N., Joshi, C.K. et al. Green Synthesis, Spectral Characterization, In Silico and In Vitro Antimicrobial Investigations, and ADMET Profiling of Functionalized Hydrazone Derivatives. *Russ J Org Chem* 60 (Suppl 1), S213–S222 (2024). <https://doi.org/10.1134/S1070428024130256>
- Patel, S., Verma, N., & Singh, S. (2025). *Photocatalytic applications of green-synthesized metal nanoparticles in environmental remediation*. Springer Environmental Chemistry.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s44174-025-00295-4>

- Rajak, K. K., Pahilani, P., Patel, H., Kikani, B., Desai, R., & Kumar, H. (2023). Green synthesis of silver nanoparticles using Curcuma longa flower extract and antibacterial activity. *arXiv preprint arXiv:2304.04777*.
- Rowlett, V. W., Mallampalli, V. K. P. S., Karlstaedt, A., Dowhan, W., Taegtmeier, H., Margolin, W., & Vitrac, H. (2017). Impact of Membrane Phospholipid Alterations in Escherichia coli on Cellular Function and Bacterial Stress Adaptation. *Journal of bacteriology*, 199(13), e00849-16. <https://doi.org/10.1128/JB.00849-16>
- Safari-Alighiarloo, N., Taghizadeh, M., Rezaei-Tavirani, M., Goliaei, B., & Peyvandi, A. A. (2014). Protein-protein interaction networks (PPI) and complex diseases. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 7(1), 17–31.
- Sharma, A., & Kumar, A. (2023a). Green synthesis, characterization, antimicrobial and anticancer activities of Schiff base metal complexes: A review. *Journal of Molecular Structure*, 1300, 131–145. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.131145>
- Sharma, A., & Kumar, A. (2023b). *Green chemistry approach: Synthesis, characterization and antimicrobial activity of Schiff base metal complexes*. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 20(8), 2773–2785. <https://doi.org/10.1007/s40010-012-0045-5>
- Sheldon, R. A. (2024). *Green chemistry and biocatalysis: Engineering a sustainable future*. *Catalysis Today*, 431, Article 114571.

- Siddiqui, M. A., & Khan, M. A. (2024). *Green synthesis methods of Schiff base compounds: A review*. International Journal of Green Chemistry, 8(6), 30–45. <https://doi.org/10.1515/gps-2012-0043>
- Singh, R., & Singh, S. (2023). *Green synthesis, characterization, and potential antibacterial applications of bioactive Schiff base metal complexes*. Materials Science and Engineering: C, 135, 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2022.112123>
- Sliwoski G, Kothiwale S, Meiler J, Lowe EW Jr. Computational methods in drug discovery. Pharmacol Rev. 2013 Dec 31;66(1):334-95. doi: 10.1124/pr.112.007336.
- Sugeçti, S., & Sertçelik, M. (2024). Laurus nobilis L. Ekstraktlarının Bazı Patojen Bakteriler Üzerindeki Antibakteriyel Etkileri ve Bileşenlerinin MreC Proteini ile Etkileşimlerinin Moleküler Kenetlenme Yöntemi ile Değerlendirilmesi. Caucasian Journal of Science, 11(2), 95-104.
- Şenel, U., Ertan-bolelli, T., Bolelli, K., & Yıldız, İ. (2016). Docking Studies On Enoyl-Acyl Carrier Protein (Acp) Reductase Enzyme Inhibitors. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 40(1), 25-35.
- TN, M. M., Snigdha, K., Asiri, A. M., Sobahi, T. R., & Asad, M. (2023). Green synthesis of chromonyl chalcone and pyrazoline as potential antimicrobial agents–DFT, molecular docking and antimicrobial studies. *Journal of Molecular Structure*, 1271, 133993.
- U.S. Food and Drug Administration. (2025, April 10). *Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies*.
- Vaghasiya, M. D., Mendapara, J. V., Vaghasiya, S. P., Rajani, D. P., Ahmad, I., Patel, H., & Kumari, P. (2023).

- Identification of novel 4-thiazolidinones as new TcaR inhibitors: Design, synthesis, molecular docking, MD simulation, ADMET and in vitro antibacterial evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1294, 136308.
- Wang, F., Yang, W., & Zhou, B. (2022). Studies on the antibacterial activities and molecular mechanism of GyrB inhibitors by 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics simulation. *Arabian Journal of Chemistry*, 15.
- WHO. (2024). *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2024*. World Health Organization.
- Wu, F., Zhou, Y., Li, L., Shen, X., Chen, G., Wang, X., Liang, X., Tan, M., & Huang, Z. (2020). Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development. *Frontiers in chemistry*, 8, 726. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00726>
- Yamaki, T., et al. (2024). Solvent selection based on a conceptual process design. *Green Chemistry*.
- Zoraghi, R., & Reiner, N. E. (2013). Protein interaction networks as starting points to identify novel antimicrobial drug targets. *Current opinion in microbiology*, 16(5), 566-572.

SITMA VE TEDAVİSİ: FARMAKOLOJİK VE BİTKİSEL YAKLAŞIMLAR

Ayşe Banu PAK¹

1. GİRİŞ

1.1. Hastalık Bilgisi

Sıtma (malarya), başta tropikal ve subtropikal kuşaklarda; özellikle Akdeniz dışı Afrika, Güney Asya ve Latin Amerika'nın bazı bölgelerinde görülen, her yıl binlerce ölüme yol açan önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur (Al-Awadhi ve ark., 2021; Alghamdi ve ark., 2024). Etkeni Plasmodium cinsi protozoon parazitler olan bu hastalık, insanlık tarihinin en eski ve en yaygın bulaşıcı hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir. Bulaşması, başlıca Anopheles cinsi dişi sivrisineklerin kan emme sırasında paraziti insana aktarmasıyla gerçekleşir; klinik olarak ise akut ateşle seyreden bir enfeksiyon tablosu ile karakterizedir.

“Sıtma” terimi, Plasmodium parazitlerini bulaştıran Anopheles sivrisineklerinin üreme alanları olan bataklık ve bataklıkların etrafındaki kötü hava ile olan ilişkisi nedeniyle İtalyanca “mal'aria” kelimesinden “kötü hava” olarak tercüme edilmektedir (Duffy ve ark., 2024). Ancak modern mikrobiyoloji ve epidemiyoloji çalışmaları, hastalığın etkeninin Plasmodium cinsi protozoon parazitler olduğunu ve bulaşın başlıca enfekte Anopheles dişi sivrisineklerinin insanı sokmasıyla gerçekleştiğini ortaya koyarak gerçek etiyojolojiyi açıklığa kavuşturmuştur.

¹ Öğretim Görevlisi Doktor, Trabzon Üniversitesi, aysebanu.pk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9490-3504.

Sıtma, ekolojik olarak sivrisinek vektörlerinin yoğun olarak üreyebildiği, ekonomik büyümenin kısıtlandığı ve sağlık altyapısının zayıf olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yaygın bir etki göstermektedir (Sachs & Malaney, 2002). Bu eşzamanlı ekolojik ve sosyoekonomik belirleyiciler nedeniyle hastalık, söz konusu bölgelerde yalnızca ağır klinik sonuçlara değil, aynı zamanda iş gücü kaybı, üretkenlik azalması ve sağlık hizmeti maliyetlerinin artışı vb. etkilerden ekonomik bir yük oluşturmaktadır (Anwar, 2024). Bunun yanında sağlık alt yapısının eksikliği ve iklim faktörleri hastalığa olan yatkınlığı artırmaktadır.

Sıtma'ya yönelik doğru ve hızlı tedavi yapılamadığında, hastalığın ölümcül olabileceği bilinmektedir (Duffy ve ark., 2024). 2000–2015 döneminde küresel ölçekte önemli ilerlemeler sağlanmış; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre yıllık sıtma ölümleri 2000'de yaklaşık 839–864 bin düzeylerinden 2015'te ~438–586 bin aralığına gerilemiştir (Duffy ve ark., 2024). Dünya çapında, sıtma 2019'daki 232 milyon vaka göstermiş 2022 yılında ise artış ile 249 milyon vaka görülmüştür. Yıllık insan ölümlerinin sıtmaya bağlı olduğu oran 2000-2019 döneminde istikrarlı bir şekilde azalırken, bu azalan eğilim 2020-2022 döneminde yaşanan Covid-19 pandemisi dönemi ile birlikte tersine dönmüştür (Dünya Sıtma Raporu 2023, Dünya Sağlık Örgütü, WHO) (Daniyan ve ark., 2024) ve 2020'de bu oran 631.000'e yükselmiştir. Ancak 2022 yılında hastalıktan ölenlerin sayısı 608.000'e düşmüştür (Duffy ve ark., 2024).

Sıtma, Anopheles sivrisineklerinin ısırıkları ile bulaşan bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu hastalık, özellikle erken dönemde ateş, titreme, terleme, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı ve kusma ile karakterizedir bir hastalıktır (Rénia & Goh, 2016). Viral veya bakteriyel enfeksiyonların aksine, klinik sıtmanın ana belirtisi türlere göre değişen tekrarlayan ateştir. İlk sıtma vakası genellikle grip benzeri semptomlar ile belirsizdir ve bu durum, yanlış

tanılara veya tedavi gecikmelerine yol açabilmektedir (Duffy ve ark., 2024).

Hastalığın boyutuna bağlı olarak tedavisinde antimalaryal ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak sıtma, önceden var olan bağışıklık ve erişilebilir tedavilere rağmen belirtilerini hala sürdürebilmektedir. Bu durumun nedeni kullanılan ilaçlara zaman içerisinde vücudun direnç göstermesi yer almaktadır. Dolayısıyla sıtma kontrolü giderek zorlaşan bir hastalık olmaktadır. Sıtma kontrol çabaları, *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) ve *Plasmodium vivax* (*P. Vivax*)'ta gelişen antimalaryal ilaç direncinin yanı sıra, giderek yaygınlaşan böcek ilacına dirençli *Anopheles* popülasyonları tarafından da ciddi biçimde tehdit edilmektedir. Ayrıca 2023 Dünya Sıtma Raporu, iklim değişikliğinin sıtma kontrolü üzerindeki etkisini vurgulamaktadır (WHO, 2023).

Sivrisinek kontrol önlemlerinin, kemoprevansiyonun ve vaka yönetiminin yaygın olarak kullanılmasına rağmen, son yıllarda sıtma ölüm oranını azaltmada çok az ilerleme kaydedilmiştir (Kayentao ve ark., 2024). Bu durum, sıtma önleyici ilaçlara ve böcek ilaçlarına karşı direncin artmasıyla daha da kötüleşebilir (Kayentao ve ark., 2024; Hancock ve ark., 2020). Bu kapsamda, sıtma ölüm oranını azaltmak için yeni müdahalelerin geliştirilmesi ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, entegre bioinformatik yaklaşımlar alternatif antimalaryal adayların tanımlanmasına ve mevcut tedavilerin rasyonel biçimde yeniden konumlandırılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca sıtma kaynaklı mortalitenin azaltılabilmesi için yenilikçi müdahalelerin geliştirilmesi ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2. Sıtma Parazit Türleri

Bilinen 120'den fazla *Plasmodium* türü vardır ancak bunlardan yalnızca beşi insanlarda sıtmaya neden olduğu bilinmektedir (Alghamdi ve ark., 2024). *P. Falciparum*, *P. Vivax*,

Plasmodium Knowlesi, *Plasmodium Ovale*, *Plasmodium Malariae* olmak üzere beş tür, hastalığa neden olmaktadır (Daniyan ve ark., 2024) (Tablo 1). Bunlar arasında en büyük tehdidi yüksek mortaliteyle ilişkili *P. falciparum* ve geniş coğrafi yayılım gösteren *P. vivax* olmak üzere ilk ikisi oluşturmaktadır.

Tablo 1. Plasmodium türleri ve klinik özellikleri

Parazit Türü	Klinik Özellikler/Bilgi
<i>Plasmodium falciparum</i>	En şiddetli sıtma türüne neden olmaktadır ve komplikasyon riski yüksektir.
<i>Plasmodium vivax</i>	Daha hafif seyirlidir, relaps (nüks) eğilimi vardır.
<i>Plasmodium ovale</i>	Endemik bölgelerde sınırlı yayılım göstermektedir ve relaps yapabilir.
<i>Plasmodium malariae</i>	Kronik enfeksiyonlara yol açabilir, daha uzun inkübasyon süresi vardır.
<i>Plasmodium knowlesi</i>	Maymun kaynaklı zoonotik enfeksiyon; Güneydoğu Asya'da görülür.

Sıtma vakaların ve ölümlerin çoğu *P.falciparum*'dan kaynaklanmaktadır (Duffy ve ark., 2024). Bu tür, dünya çapında sıtmaya bağlı tüm ölümlerin %90'ından fazlasından sorumludur (Alghamdi ve ark., 2024) ve Afrika kıtasında en yaygın olan parazit türüdür. Bu parazit tedavi edilmediğinde 24 saat içerisinde ağır hastalığa veya ölüme ilerleyebilmektedir. *P. falciparum*, her yıl sıtmadan kaynaklanan 600.000'den fazla ölüme neden olmaktadır; bu ölümlerin çoğu Afrika'daki çocuklarda görülmektedir (Kayentao ve ark., 2024). Alternatif ilaç geliştirme çalışmaları, bu türün biyolojik özellikleri temel alınarak sürdürülebilir olduğu düşünülmektedir.

P. vivax, en geniş coğrafi alana sahiptir (Duffy ve ark., 2024). *P. vivax* genellikle komplikasyonsuz sıtma ile ilişkilendirilse de, ciddi hastalıklara da yol açabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Alghamdi ve ark., 2024; Kotepui ve ark., 2020). *P. vivax*, 2020 yılında Afrika dışındaki endemik bölgelerdeki sıtma vakalarının %18-72'sini oluşturmuştur (WHO, 2023).

Güneydoğu Asya'da sıtmanın başlıca nedeni olarak ifade edilen ve primatlardan insanlara bulaşan zoonotik bir parazit olan *P. knowlesi* ise şiddetli sıtmaya neden olmaktadır (Alghamdi ve ark., 2024; Naik, 2020). Ancak *P. knowlesi*'nin patobiyolojisinde önemli bilgi boşlukları vardır (Daniyan ve ark., 2024). Entegre biyoinformatik çalışmalar sayesinde bu boşlukların giderilebileceği öngörülmektedir.

Diğer parazit türleri içerisinde yer alan *P. malariae* ve *P. ovale* genellikle komplikasyonsuz sıtmaya neden olmaktadır (Alghamdi ve ark., 2024). Bunların ikisi ise tropik bölgelerde bulunmaktadır ve nadir olarak klinik sıtmaya neden olmaktadır (Duffy ve ark., 2024). *P. ovale*, 1922'de tanımlanan, yalnızca insanlara özgü sıtma parazitlerinin sonuncusu olarak bilinmektedir (Snounou ve ark., 2024). *P. ovale*, *P. vivax*'a oldukça benzerdir ve bazen onunla karıştırılır (Snounou ve ark., 2024). *P. ovale*'nin epidemiyolojisi veya biyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir, bu da onu tartışmasız olarak insanların parazitlerinin en az araştırılmış olanı yapmaktadır (Snounou ve ark., 2024). *P. malariae* sıklıkla iyi huylu bir sıtma paraziti olarak rapor edilmektedir, ancak ilk maruziyetten uzun bir süre sonra tekrarlayabilen kronik enfeksiyonlara neden olmaktadır (Oriero ve ark., 2021).

Parazitlerin çeşitli ilaçlara karşı direnç geliştirmeye devam etme kapasitesi, yeni ilaç hedeflerinin tanımlanmasını, ilaç direncinin belirleyicilerinin ve ilaç duyarlılığını değiştirdikleri mekanizmaların ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını ve parazitlerin hücre fizyolojisi hakkında daha fazla bilgi sahip olmayı gerektirmektedir (Martin, 2020).

2. SITMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Sıtma önemli bir enfeksiyon hastalığıdır ve uygun müdahale için hızlı ve doğru bir teşhis gereklidir (Loddo ve ark., 2019). Hastalık erken tanı ve uygun tedavi seçeneği ile tedavi edilebilir bir hastalıktır (Grignaffini ve ark., 2024). Hastalık günümüzde hala gelişmekte olan ülkelerde önemli halk sağlığı sorunudur. Hastalığın tedavisine yönelik geliştirilmiş ve kullanılan antimalaryal ilaçlar mevcuttur. Fakat bu ilaçlara zaman içerisinde direnç oluşmaktadır. Sıtmada ilaç direnci, Plasmodium parazit suşlarının önerilen terapötik dozlarda, hatta daha yüksek konsantrasyonlarda uygulanan antimalaryal ajanlara maruz kalmalarına rağmen yaşamlarını sürdürebilme ve çoğalma kapasitesine sahip olmaları şeklinde tanımlanmaktadır (Song ve ark., 2024). Bu direnç, sıklıkla kullanılan antimalaryal ilaçların yaygın ve yoğun kullanımı sonucunda gelişmekte olup, hastalığın ağır seyreden formlarında tedaviye karşı direnç ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Song ve ark., 2024). İlaçlara zaman içerisinde direnç gelişmesi kaçınılmaz bir durum olarak görülmektedir.

Bu başlık altında “*Malaria*” ve “*Plasmodium falciparum*” tedavisinde kullanılan ilaçlar biyoinformatik ve kimyasal bilgi veritabanı olan DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) aracılığıyla belirlenmiştir. Bu veritabanı 500.000'den fazla ilaç ve ilaç ürününü aramaya imkan sağlanmaktadır (Erişim Tarihi 12 Eylül 2025). Ayrıca bu veritabanında FDA (U.S. Food and Drug Administration- Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış, deneysel ilaçlar ve klinikte kullanılan ilaç bilgileri de yer almaktadır. Halihazırda klinik uygulamada kullanılan ilaçlara ilişkin ayrıntılı bilgilere DrugBank veritabanı aracılığıyla erişilebilmektedir.

Sıtma ile ilişkili hastalıkların belirlenmesi süreci belirli adımlar izlenerek gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada DrugBank

veritabanında “Malaria” anahtar kelimesi kullanılarak arama yapılmış ve arama sonucunda anahtar kelime ile uyumlu 54 (<https://go.drugbank.com/unearth/q?searcher=drugs&query=Malaria&button=>) adet ilaç ismi belirlenmiştir. Bu ilaçlar içerisinde onaylanan (Approved), araştırma aşamasından (Investigational), veteriner onaylı (Vet approved), geri çekilen (Withdrawn) ve deneysel (Experimental) olan ilaçlar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmada belirlenen toplam 54 tane ilaç içerisinde sadece onaylanan ilaç isimlerine yer verilmiştir. Bu kapsamda DrugBank veritabanında gerçekleştirilen arama sonucunda sıtma tedavisi ile ilişkili olarak tanımlanan ilaçlar Tablo 2’de sunulmuştur (Erişim Tarihi: 12 Eylül 2025). Tabloda belirlenen ilaçlar, sıtma tedavisine yönelik alternatif farmasötik ajanların geliştirilmesinde yol gösterici olarak kullanılabilir.

Tablo 2. DrugBank’ta “malaria” anahtar kelimesiyle ilişkili onaylı ilaçlar

İlaç İsmi	İlaç İsmi
1. Acetarsol (Asetarsol)	2. Hydralazine (Hidralazin)
3. Acetyl Sulfisoxazole (Asetil Sülfisoksazol)	4. Hydroxychloroquine (Hidroksiklorokin)
5. Artemether (Artemether)	6. Lumefantrine (Lumefantrin)
7. Artemotil (Artemotil)	8. Lumefantrine Co-Artemether (Lumefantrin Ko-Artemether)
9. Artesimol (Artesimol)	10. Mefloquine (Meflokin)
11. Artesunate (Artesunat)	12. Methylene Blue (Metilen Mavisi)
13. Azithromycin (Azitromisin)	14. Midazolam (Midazolam)
15. Chloroquine (Klorokin)	16. Primaquine (Primakin)
17. Ciprofloxacin (Siprofloksasin)	18. Proguanil (Proguanil)
19. Clindamycin (Klindamisin)	20. Pyrimethamine (Pirimetamin)
21. Clotrimazole (Klotrimazol)	22. Quinidine (Kinidin)
23. Dapsone (Dapson)	24. Quinine (Kinin)
25. Demeclocycline (Demeclosiklin)	26. Sulfadoxine (Sülfadoksin)
27. Diethyltoluamide (Dietiltoluamid)	28. Sulfametopyrazine (Sülfametopirazin)
29. Doxycycline (Doksisiklin)	30. Sulfisoxazole (Sülfizoksazol)
31. Halofantrine (Halofantrin)	32. Tafenoquine (Tafenokin)

En ağır klinik tabloya ve yüksek ilaç direncine sahip *P. falciparum* türüne özgü tedavi seçenekleri ve kullanılan ilaçların belirlenmesinde benzer şekilde DrugBank veritabanı taranmış ve

“Plasmodium falciparum” anahtar kelimesi kullanılarak arama yapılmıştır. Arama sonucunda 26 adet ilişkili olan ilaç (<https://go.drugbank.com/unearth/q?searcher=drugs&query=Plasmodium+falciparum&button> belirlenmiştir. Bu belirlen ilaçlar içerisinde yer alan onaylanmış ve araştırma aşamasında olan ilaçlar Tablo 3’te sunulmuştur (DrugBank – Erişim 12 Eylül 2025).

Tablo 3. P. falciparum anahtar kelimesi için DrugBank veritabanında yer alan ilaçlar

İlaç İsmi	İlaç İsmi
1. Acetyl sulfisoxazole (Asetil sülfizoksazol)	2. Mefloquine (Meflokin)
3. Artemether (Artemether)	4. Piperaquine (Piperakin)
5. Artemisinin (Artemisinin)	6. Primaquine (Primakin)
7. Artemisone (Artemizon)	8. Proguanil (Proguanil)
9. Artesimol (Artesimol)	10. Pyrimethamine (Pirimetamin)
11. Atovaquone (Atovakuon)	12. Quercetin (Kuersetin)
13. Cipargamin (Sipargamin)	14. Quinine (Kinin)
15. Ganaplacide (Ganaplasid)	16. Sulfadoxine (Sülfadoksin)
17. Halofantrine (Halofantrin)	18. Tafenoquine (Tafenokin)
19. Hydroxychloroquine (Hidroksiklorokin)	20. Temefos (Temefos)
21. Lumefantrine (Lumefantrin)	22. Voacamine (Voakamin)
23. Lumefantrine co-artemether (Lumefantrin ko-artemeter)	

2.1. Meflokin (Mefloquine) İlacına Yönelik Bilgiler

Meflokin (Mefloquine), sıtma tedavisinde ve korunmasında yaygın olarak kullanılan sentetik bir antimalaryal ajandır. DrugBank veritabanından sağlanan bilgiler doğrultusunda Meflokin, DrugBank Erişim Numarası: DB00358 (<https://go.drugbank.com/drugs/DB00358>)’dir. Mefloquine, P. falciparum ve P. vivax’ın neden olduğu sıtmanın profilaksi/profilaksi (hastalıktan koruma yöntemi) ve tedavisinde kullanılan bir antimalaryal ajandır (Drugbank, 2024). İlaç ilk olarak 1963’ten 1976’ya kadar bir sıtma ilacı keşif programı sırasında Walter Reed Ordu Araştırma Enstitüsü (WRAIR) tarafından keşfedilmiştir. 1989 yılında FDA tarafından

onaylanmıştır ve ilk olarak Hoffman Larocche tarafından pazarlanmıştır. Bu ilaç, nörotoksik etkilere ilişkin endişeler nedeniyle yaygın tartışmalara konu olmuştur; ürün bilgileri potansiyel ciddi nöropsikiyatrik etkiler konusunda uyardır. İlacın kullanılan sinonim isimleri; Mefloquin, Mefloquina, Méfloquine, Mefloquine, Mefloquinum'dır. Mefloquine, sıtmayı önleyen ve tedavi eden, kanda şizontisit görevi gören bir sıtma önleyici ilaçtır. Meflokinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Biyoinformatik analizler, biyolojik süreçlerin ve moleküler etki mekanizmalarının kapsamlı biçimde aydınlatılmasına olanak sağlayabilmektedir. Bazı çalışmalar, meflokinin özellikle *P. falciparum*'un 80S ribozomunu hedef alarak protein sentezini inhibe ettiğini ve müteakip şizontisidal etkilere neden olduğunu ileri sürmektedir. Meflokin, gastrointestinal sistemden kolayca emilerek; gıda, emilimi artırır ve buna bağlı olarak biyoyararlanımı %40 artırmaktadır. Meflokin, karaciğerde CYP3A4 enzimi tarafından yoğun bir şekilde metabolize edilmektedir.

İlaç tasarımına yönelik yeni ilaç adayı moleküllerinin ve yeni alternatiflerin belirlenmesinde RCSB PDB (Protein Data Bank- Protein Veri Bankası) (<https://www.rcsb.org/>) ve UniProt (<https://www.uniprot.org/>) veritabanı kullanılarak hedef protein/ler belirlenmektedir. Hedef proteinlerin tanımlanması, bu proteinlere ilişkin yapısal bilgilerin elde edilmesi ve potansiyel ilaç moleküllerinin hedef proteinle olası bağlanma biçimlerinin ve etkileşimlerinin incelenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) veritabanı, proteine ait yapısal bilgileri araştırmacılara sunarak, ilaçların hedef proteine bağlanma potansiyelini modellemeye imkân tanımaktadır. Bu veritabanında, deneysel olarak elde edilen yapılar (Structures from the PDB), AlphaFold DB tarafından sağlanan tahmini yapılar ve Hesaplanmış Yapı Modelleri (Computed Structure Models, CSM) yer almaktadır. Bu yapıların

sayısı, yeni yapılar tanımlandıkça düzenli olarak güncellenmektedir. Örneğin Aralık 2024 yılında bu veritabanında, deneysel olarak 3 boyutlu (3B) yapıları belirlenmiş 228,227 tane Yapı (228,227 Structures from the PDB) ve AlphaFold DB ve ModelArchive'den Hesaplanmış Yapı Modelleri (CSM) olarak 1,068,577 tane Computed Structure Models (CSM)) bulunmaktadır (erişim tarihi: 07 Aralık 2024). Günümüzde ise bu veritabanında, deneysel yöntemlerle üç boyutlu (3B) yapıları belirlenmiş toplam 242.066 protein yapısı (Structures from the PDB) ve ModelArchive kaynaklarından elde edilen 1.068.577 hesaplanmış yapı modeli (Computed Structure Models, CSM) bulunmaktadır (erişim tarihi: 12 Eylül 2025) (Şekil 1).



Şekil 1. PDB veritabanında veri bilgileri (erişim tarihi: 12 Eylül 2025).

Bu çalışmada RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) sayfasında “Mefloquine” anahtar kelimesi ile arama yapılmış ve sorgu ifadesi 24 adet moleküler yapı (This query matches 33 Structures) ile eşleşmiştir (erişim tarihi: 12 Eylül 2025). Elde edilen sonuçlarda, kaynak organizmanın bilimsel adı ve deneysel yöntemi sırasıyla “Homo Sapiens” ve “X-RAY DIFFRACTION” seçilerek özelleştirilmiştir ve 1 adet uyumlu yapı (PDB Kimliği: 7SQM, <https://www.rcsb.org/structure/7SQM>) ile eşleşmiştir. Bu yapı, söz konusu ilaca yönelik alternatif moleküllerin belirlenmesinde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilebilir. İlgili protein yapısına ait bazı temel özellikler Tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4. 7SQM proteine ait bazı deneysel veriler (<https://www.rcsb.org/structure/7SQM>)

Sınıflandırma	Açıklama
Sınıflandırma/Classification	Antiviral Protein
Organizma(lar)/Organism(s)	Homo sapiens
İfade Sistemi/Expression System	Escherichia coli 'BL21-Gold(DE3)pLysS AG
Mutasyon(lar)/Mutation(s)	No
Yöntem/Method	X-Ray Diffraction
Çözünürlük/Resolution	1.78 Å
R-Değeri Serbest/R-Value Free	0.205
R-Değeri Çalışma/R-Value Work	0.173
R-Değeri Gözlenen/R-Value Observed	0.175

Bu protein yapısı, insan kökenli bir antiviral proteindir ve E. coli hücrelerinde üretilerek X-ışını kristalografisi ile 1.78 Å gibi yüksek çözünürlükte çözümlenmiştir. Elde edilen R-değerleri, yapının doğru modellendiğini göstermektedir. Dolayısıyla, protein-ilâç etkileşimleri veya biyoinformatik analizler için güvenilir bir yapısal model olarak kullanılabilir olduğu düşünülmektedir.

2.2. Artesunat (Artesunate) İlacına Yönelik Bilgiler

Artesunat (Artesunate), Dünya Sağlık Örgütü tarafından özellikle *P. falciparum* kaynaklı ağır sıtma vakalarının tedavisinde önerilen en önemli artemisinin türevi ilâçlardan biridir. DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) veritabanından sağlanan bilgiler doğrultusunda Artesunate, DrugBank Erişim Numarası: DB00358 (<https://go.drugbank.com/drugs/DB09274>)'dir. Artesunat, şiddetli sıtmanın başlangıç tedavisinde önerilen bir artemisinin türevidir. Artesunate şiddetli sıtmanın başlangıç tedavisinde kullanılmaktadır. DSÖ, şiddetli sıtma için birinci basamak tedavi olarak artesunatu önermektedir. Artesunate, artemisinin daha hidrofilik bir türevine olan ihtiyaçtan geliştirilmiştir.

Bu çalışma kapsamında RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) sayfasında “Artesunate” anahtar kelimesi

ile arama yapılmış ve sorgu ifadesi 20 yapı (this query matches 20 Structures) ile eşleşmiştir (erişim tarihi: 12 Eylül 2025). Sonrasında arama kaynak organizmanın bilimsel adı ve deneysel yöntem olarak sırasıyla “Homo Sapiens” ve “X-RAY DIFFRACTION” seçilerek özelleştirilerek filtreleme yapılmıştır ve sorgu ifadesi ile uyumlu üç tane yapı (PDB Kimlikleri; 3LMY (<https://www.rcsb.org/structure/3LMY>), 2AOU (<https://www.rcsb.org/structure/2AOU>), 7SQM (<https://www.rcsb.org/structure/7SQM>) ile eşleşmiştir. Bu yapılar, alternatif ilaç adaylarının tasarımında hedef reseptörler olarak kullanılabilir. Söz konusu proteinlerin yapısal özellikleri Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. 3LMY, 2AOU, 7SQM proteinlerine ait bazı deneysel veriler

Sınıflandırma	PDB ID		
	3LMY	2AOU	7SQM
Sınıflandırma/Classification:	HYDROLASE	TRANSFERASE	ANTIVIRAL PROTEIN
Organizma(lar)/Organism(s):	Homo sapiens	Homo sapiens	Homo sapiens
İfade Sistemi/Expression System:	No	Escherichia coli	Escherichia coli 'BL21-Gold(DE3)pLysS AG
Mutasyon(lar)/Mutation(s):	No	Yes	No
Yöntem/Method:	X-RAY DIFFRACTION	X-RAY DIFFRACTION	X-RAY DIFFRACTION
Çözünürlük/Resolution:	2.80 Å	2.30 Å	1.78 Å
R-Değeri Serbest/R-Value Free:	0.252	0.258	0.205
R-Değeri Çalışma/R-Value Work:	0.194	0.207	0.173
R-Değeri Gözlenen/R-Value Observed:	0.197	0.213	0.175

Meflokin ve Artesunat ilacına yönelik Protein Kimliği 7SQM olan protein her iki ilaç için benzer protein olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar, artesunat-meflokinin çoklu ilaca dirençli falciparum sıtmasını tedavi etmede etkili olduğunu göstermiştir (Alghamdi ve ark., 2024).

3. MALARİA VE PLASMODİUM FALCİPARUM İLE İLİŞKİLİ BİTKİLER

Malaria, tropikal ve subtropikal bölgelerde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan en önemli enfeksiyon hastalıklarından biridir. Hastalığın en ölümcül etkeni, insanlarda şiddetli klinik tablolarla seyreden *P. falciparum* türüdür. Günümüzde ilaç direncinin giderek artması, yeni ve etkili tedavi seçeneklerinin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda, geleneksel tıpta uzun süredir çeşitli hastalıkların ve rahatsızlıkların tedavisinden kullanılan bitkiler ve bunlardan elde edilen biyolojik aktif bileşikler, antimalaryal ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir potansiyel sunmaktadır. Bitki metabolitleri sıtma enfeksiyonlarının ilerlemesini engelleyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda birçok bitkinin antimalaryal aktivitelerini göstermiştir.

DLAD4U - Disease List Automatically Derived For You (<http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php>) kullanılarak bitkilerin ilişkili olduğu hastalıklar belirlemektedir. Bu veritabanı aynı zamanda kimyasalların ve genlerinde hangi hastalıklar ile ilişkili olduğunu belirlemek için de kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamında sorgu ifadesine bitkilerin bilimsel tür isimleri yazılmıştır. DLAD4U, işlevini yerine getirebilmek için Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'nin (NCBI) Pubmed verilerine güvenmektedir (DLAD4U, 2024).

Bu çalışma kapsamında alanyazın taraması sonucunda, malaria (Abdillah ve ark., 2014; Habibi ve ark., 2022; Kadhila, 2019; NoÃ ve ark., 2020; Tepa ve ark., 2022) ile ilişkili olan bitkiler belirlenmiştir. Ardından, söz konusu bitkilerle ilişkili hastalıkların belirlenmesi amacıyla DLAD4U veritabanı kullanılarak arama yapılmıştır. Arama sonucunda “Malaria” ve “Plasmodium Falciparum” ile ilişkili olan bitkiler belirlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. DLAD4U ile “Malaria” ve “Malaria, Falciparum” ile ilişkisi ortak ilişkili olan bitkiler

Familya	Bilimsel Tür isimleri	DLAD4U link
Acanthaceae	Andrographis paniculata (Acı Kralı veya Kalmegh)	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/taf43eb5ove62h3nc1ba65p3d7/taf43eb5ove62h3nc1ba65p3d7_index.html
Amaryllidaceae	Allium sativum L. (Sarımsak)	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/ki9sutujgpn6suf14mqm3j02h3/ki9sutujgpn6suf14mqm3j02h3_index.html
Asteraceae	Acanthospermum hispidum DC	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/0bngc80h7vucsn4j4sefs4v8a6/0bngc80h7vucsn4j4sefs4v8a6_index.html
Clusiaceae	Garcinia mangostana	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/jnf25pvfkipf5neos36fj15b1g2/jnf25pvfkipf5neos36fj15b1g2_index.html
Combretaceae	Guiera senegalensis	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/01vmo5rolo09smmls4amabqah4/01vmo5rolo09smmls4amabqah4_index.html
Combretaceae	Terminalia macroptera	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/103i2ofgqtvvdkun9s78hbq8t5/103i2ofgqtvvdkun9s78hbq8t5_index.html
Fabaceae	Cassia siamea	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/67lvco9gpm5lre0j5uo8foslo5/67lvco9gpm5lre0j5uo8foslo5_index.html
Lamiaceae	Ocimum basilicum (fesleğen)	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/gbffdabphsgfsqa1goefmfp111/gbffdabphsgfsqa1goefmfp111_index.html
Lamiaceae	Ocimum canum	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/u170ibcacaad07bqb9m63n155/u170ibcacaad07bqb9m63n155_index.html
Leguminosae	Tamarindus indica	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/i2sdc0cd3jklqkccq43sq62e63/i2sdc0cd3jklqkccq43sq62e63_index.html
Menispermaceae	Tinospora crispa	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/mgr2lg9162k3reumqj2ii60920/mgr2lg9162k3reumqj2ii60920_index.html
Myrtaceae	Psidium guajava	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/03mqm2qumer99muqee9o6qtfh2/03mqm2qumer99muqee9o6qtfh2_index.html
Pittosporaceae	P. falciparum strain	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/sdmqs2m6iljqlrljcmc7p2kb6/sdmqs2m6iljqlrljcmc7p2kb6_index.html
Poaceae	Cymbopogon citratus	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/p644oeg0tqta052ql9r210ook6/p644oeg0tqta052ql9r210ook6_index.html
Rubiaceae	Crossopteryx febrifuga	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/r3t8dbhjbe1e126puogk7a57c5/r3t8dbhjbe1e126puogk7a57c5_index.html
Rutaceae	Citrus sinensis (portakal)	http://dlad4u.zhang-lab.org/outputs/phteluvoponrf4appq4ocfo617/phteluvoponrf4appq4ocfo617_index.html

Tablodaki bitkiler, biyoinformatik ve in silico yöntemlerle incelenerek hastalıklara yönelik bitki kaynaklı yeni ilaç adaylarının keşfine katkı sağlayabilir. Öncelikle bitkisel bileşiklerin belirlenmesi ve kenetlenme analizi gibi yöntemlerle potansiyel etkileşimler değerlendirilebilir; doğal bileşiklerin biyolojik çeşitliliği ve yapısal özgünlüğü, yeni ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir başlangıç noktası sunmaktadır.

Bitkiler, alkaloid, flavonoid, fenol, kinon, tanen ve terpenoid gibi biyoaktif moleküller içerir ve bu bileşikler çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Sheoran ve ark., 2019). Bitkisel tedavilerin avantajları; düşük maliyet, yüksek etkinlik, iyi tolerans, az yan etki, hazır kullanılabilirlik ve çevre dostu olmaktır (Atmakuri & Dathi, 2010). Bilimsel ve teknolojik ilerlemeler, bitkisel kaynaklı ilaç tasarımı popüler hâle getirmiş; in silico yaklaşımlar ise ilaç geliştirme süreçlerinde başarısızlık oranlarını azaltmaktadır.”

Özet olarak sıtma, dişi Anopheles sivrisinekleri tarafından insanlara bulaştırılan Plasmodium parazitenin kaynaklanmaktadır (Naik, 2020). Sıtma, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve sabit bir ölüm oranına sahip bir hastalıktır (Grignaffini ve ark., 2024). Sıtmanın erken teşhisi ve tanısı, hasta için en iyi tedaviyi belirlemek ve sağ kalma oranını artırmak için esastır (Grignaffini ve ark., 2024). Bu çalışma kapsamında, sıtma hastalığı ve hastalığa neden olan parazitler hakkında kısa bilgiler sunulmuştur. Sıtma tedavisinde kullanılan ve DrugBank veritabanında kayıtlı ilaçlar arasında FDA tarafından onaylanmış ajanlara özellikle değinilmiş ve Meflokin ile Artesunat hakkında özet bilgiler verilmiştir. Ayrıca, hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkisel kaynaklı ilaçlar ele alınmıştır. DLAD4U aracı kullanılarak “Malaria” ve “Malaria, Falciparum” terimleri taranmış ve hastalık ile ilişkili ortak bazı bitkiler belirlenmiştir. Belirlenen bu bitkiler, sıtma hastalığına yönelik yeni ilaç veya aşı geliştirme çalışmalarında potansiyel kaynaklar olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdillah, S., Tambunan, R. M., Sinaga, Y. M., & Farida, Y. (2014). Ethno-botanical survey of plants used in the traditional treatment of malaria in Sei Kepayang, Asahan of North Sumatera. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7, S104–S107.
- Al-Awadhi, M., Ahmad, S., & Iqbal, J. (2021). Current status and the epidemiology of malaria in the Middle East Region and beyond. *Microorganisms*, 9(2), 338.
- Alghamdi, J. M., Al-Qahtani, A. A., Alhamlan, F. S., & Al-Qahtani, A. A. (2024). Recent Advances in the Treatment of Malaria. *Pharmaceutics*, 16(11), 1416.
- Anwar, M. (2024). Introduction: An Overview of Malaria and Plasmodium. *Drug Targets for Plasmodium Falciparum: Historic to Future Perspectives*, 1–17.
- Atmakuri, L. R., & Dathi, S. (2010). Current trends in herbal medicines. *J Pharm Res*, 3(1), 109–113.
- Daniyan, M. O., Singh, H., & Blatch, G. L. (2024). The J Domain Proteins of Plasmodium knowlesi, a Zoonotic Malaria Parasite of Humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12302.
- Duffy, P. E., Gorres, J. P., Healy, S. A., & Fried, M. (2024). Malaria vaccines: a new era of prevention and control. *Nature Reviews Microbiology*, 1–17.
- Grignaffini, F., Simeoni, P., Alisi, A., & Frezza, F. (2024). Computer-Aided Diagnosis Systems for Automatic Malaria Parasite Detection and Classification: A Systematic Review. *Electronics*, 13(16), 3174.

- Habibi, P., Shi, Y., Fatima Grossi-de-Sa, M., & Khan, I. (2022). Plants as sources of natural and recombinant antimalaria agents. *Molecular Biotechnology*, 64(11), 1177–1197.
- Hancock, P. A., Hendriks, C. J. M., Tangena, J.-A., Gibson, H., Hemingway, J., Coleman, M., Gething, P. W., Cameron, E., Bhatt, S., & Moyes, C. L. (2020). Mapping trends in insecticide resistance phenotypes in African malaria vectors. *PLoS Biology*, 18(6), e3000633.
- Kadhila, N. P. (2019). Evaluation of indigenous Namibian mushrooms and plants for antimalarial properties. University of Namibia.
- Kayentao, K., Ongoiba, A., Preston, A. C., Healy, S. A., Hu, Z., Skinner, J., Doumbo, S., Wang, J., Cisse, H., & Doumtabe, D. (2024). Subcutaneous administration of a monoclonal antibody to prevent malaria. *New England Journal of Medicine*, 390(17), 1549–1559.
- Kotepui, M., Kotepui, K. U., Milanez, G. D. J., & Masangkay, F. R. (2020). Prevalence and risk factors related to poor outcome of patients with severe *Plasmodium vivax* infection: A systematic review, meta-analysis, and analysis of case reports. *BMC Infectious Diseases*, 20, 1–14.
- Loddo, A., Di Ruberto, C., Kocher, M., & Prod'Hom, G. (2019). MP-IDB: the malaria parasite image database for image processing and analysis. *Processing and Analysis of Biomedical Information: First International SIPAIM Workshop, SaMBa 2018, Held in Conjunction with MICCAI 2018, Granada, Spain, September 20, 2018, Revised Selected Papers 1*, 57–65.
- Martin, R. E. (2020). The transportome of the malaria parasite. *Biological Reviews*, 95(2), 305–332.

- Naik, D. G. (2020). Plasmodium knowlesi-mediated zoonotic malaria: A challenge for elimination. *Tropical Parasitology*, 10(1), 3–6.
- NoË, J., Diarra, N., Donatien, K., Tounkara, H., Dembele, F., Coulibaly, M., & Traore, N. (2020). Medicinal plants used against malaria by traditional therapists in malaria endemic areas of the Sgou region, Mali. *Journal of Medicinal Plants Research*, 14(9), 480–487.
- Oriero, E. C., Amenga-Etego, L., Ishengoma, D. S., & Amambua-Ngwa, A. (2021). Plasmodium malariae, current knowledge and future research opportunities on a neglected malaria parasite species. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(1), 44–56.
- Rénia, L., & Goh, Y. S. (2016). Malaria parasites: the great escape. *Frontiers in Immunology*, 7, 463.
- Sachs, J., & Malaney, P. (2002). The economic and social burden of malaria. *Nature*, 415(6872), 680–685.
- Sheoran, S., Nidhi, P., Kumar, V., Singh, G., Lal, U. R., Sourirajan, A., & Dev, K. (2019). Altitudinal variation in gallic acid content in fruits of Phyllanthus emblica L. and its correlation with antioxidant and antimicrobial activity. *Vegetos*, 32(3), 387–396.
- Snounou, G., Sharp, P. M., & Culleton, R. (2024). The two parasite species formerly known as Plasmodium ovale. *Trends in Parasitology*.
- Song, T., Wang, Y., Li, Y., & Fan, G. (2024). A Mathematical Analysis of Competitive Dynamics and Aggressive Treatment in the Evolution of Drug Resistance in Malaria Parasites. *Mathematics*, 12(10), 1595.
- Tepa, A. G. N., Ambassa, P., Ayong, L. S., Biapa Nya, P. C., & Pieme, C. A. (2022). The Antiplasmodial Potential of

Medicinal Plants Used in the Cameroonian Pharmacopoeia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022(1), 4661753.

SAĞLIK BİLİŞİMİ DEĞERLENDİRMELERİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com