

**ASPICULURIS TETRAPTERA İLE DOĞAL ENFEKTE
FARELERDE ROSMARINUS OFICINALIS L. (BİBERİYE)
VE ROSMARİNİK ASİDİN ANTİHELMİNTİK
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Buket EYLEK



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***ASPICULURIS TETRAPTERA İLE DOĞAL ENFEKTE FARELERDE
ROSMARINUS OFICINALIS L. (BİBERİYE) VE ROSMARİNİK ASİDİN
ANTİHELMİNTİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI***

Buket EYLEK
0000-0002-4431-5317

Prof. Dr. Hikmet Sami YILDIRIMHAN
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BURSA – 2021
Her Hakkı Saklıdır

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

15/03/2021

Buket EYLEK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ASPICULURIS TETRAPTERA İLE DOĞAL ENFEKTE FARELERDE *ROSMARINUS OFFICINALIS* L. (BİBERİYE) VE ROSMARİNİK ASİDİN ANTİHELMİNTİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Buket EYLEK

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hikmet Sami YILDIRIMHAN

Bu çalışmada *Rosmarinus officinalis* L. (Biberiye) bitkisinin ve bu bitkinin bir bileşeni olan Rosmarinik asidin doğal enfekte farelerde *Aspiculuris tetraptera*'ya karşı antihelmintik etkisi araştırılmıştır. *Aspiculuris tetraptera* ile doğal enfekte 90 adet Balb/c fare dışkı flotasyon yöntemi ile bakılarak tespit edilmiştir. *Rosmarinus officinalis*'in 3 dozuna bakılmıştır. Enfekte fareler 6 gruba ayrıldı. 1.Grup Biberiye bitkisinin yaprak ekstraktı 250 mg/kg, 2.grup *R. officinalis* 500 mg/kg, 3.grup *R. officinalis* 1000 mg/kg, 4.grup Rosmarinik asit, 5.grup, albendazol, 6.grup serum fizyolojik'dir. Bütün gruplar 7 gün boyunca gavajla beslenmiştir. 8.gün tüm hayvanlar ötanazi yapılarak içerdikleri parazit sayılarına bakıldı. Etkinlik yüzdesi ve p değerleri hesaplandı. Etki değerleri albendazolün %89,1399, rosmarinik asidin % -8,17, 250 mg/kg biberiye dozunun %25,44, 500 mg/kg biberiye dozunun %46,54, 1000 mg/kg biberiye dozunun %7,16'dır. Albendazol en yüksek, rosmarinik asit ise en düşük etki değerine sahiptir. P değerlerinde ise grup 2, önemli (p<0,05), grup 3, 4, 5 ve 6 da önemsiz (p>0,05) olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Antihelmintik etki, *Aspiculuris tetraptera*, Fare, Biberiye, *Rosmarinus officinalis*, Rosmarinik asit,

2015, vii + 149 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

INVESTIGATING THE ANTHELMINTIC EFFECTS OF ROSMARINUS OFFICINALIS L. AND ROSMARINIC ASID IN MICE NATURALLY INFECTED WITH ASPICULURIS TETRAPTERA

Buket EYLEK

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Hikmet Sami YILDIRIMHAN

In this study, the anthelmintic effect of Rosmarinic asid, a component of *Rosmarinus officinalis* L. (Rosemary) plant and rosemary against *Aspiculuris tetraptera* in naturally infected mice was investigated. The faeces of 90 Balb/c mice, naturally infected with *Aspiculuris tetraptera*, were determined by examining the feces by flotation method. Three doses of *R. officinalis* were examined. Infected mice were divided into 6 groups. Leaf extract of 1st group Rosemary plant 250 mg/kg, 2nd group *R. officinalis* 500 mg/kg, 3rd group *R. officinalis* 1000 mg/kg, 4th group Rosmarinic asid, 5th group albendazole, 6th group serum physiological. All groups were gavaged for 7 days. On the 8th day, all animals were euthanized and the number of parasites they contained was measured. Percentage of activity and p values were calculated. The effect values were % 89, 1399 of albendazole, % -8, 17 of Rosmarinic asid, % 25,44 of a 250 mg/kg Rosemary dose, % 46,54 of a 500 mg/kg Rosemary dose and % 7,16 of a 1000 mg/kg Rosemary dose. Albendazole has the highest effect value and Rosmarinic asid has the lowest effect value. P values were found to be significant in group 2 ($p < 0,05$), and insignificant in group 3, 4, 5, and 6 ($p > 0,05$).

Key words: Anthelmintic effect, *Aspiculuris tetraptera*, Mouse, Rosemary, Rosmarinic Asid, *Rosmarinus officinalis*

2015, vii + 149 pages.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca önerileriyle beni daima yönlendiren, ilgi ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hikmet Sami YILDIRIMHAN'a ,

Tez konum boyunca deney aşamaları boyunca ve deneysel sonuçların yorumlanmasında her zaman değerli fikir ve önerilerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bayram ŞENLİK'e,

Yüksek Lisan eğitimim boyunca bilgilerini benden hiç esirgemeyen her zaman her konuda yardımcı olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Muhlis ÖZKAN'a

Yüksek Lisans eğitimim boyunca tüm içtenliği ile ilgi ve desteğini esirgemeyen her konuda yanımda olan değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Rahşen S. KAYA'ya

Tezimde bulunan bitki materyali ve hayvanların doz belirleme aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Araş. Gör. Dr. Mehmet SARIMAHMUT'a

Bursa Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden almış olduğu hayvanların çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen değerli Hocam Sayın Vet. Hek. Faruk KÜÇÜKYILDIZ'a

Tez konumda bulunan Biberiye bitkisinin ve Rosmarinik asidin çalışılmasında bilgi birikimini ve yardımlarını benden esirgemeyen Merhum Sayın Prof. Dr. Hulusi MALYER'e sonsuz teşekkür ederim. Mekanınız cennet olsun hocam.

Yüksek Lisansım boyunca benden tüm desteğini ve yardımlarını esirgemeyen her daim yanımda olan ve beni destekleyen Beyhan ve İsmail EYLEK'e her zaman beni destekleyen ve yanımda olan arkadaşlarım Dilek VATANSEVER, Mine DURMUŞ, Zehra Nur DÜZEN, laboratuvar arkadaşım Muhammad Asad KAMRAN'a ve yardımlarını benden esirgemeyen Nurhan SÜMER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Buket EYLEK
15/03/2021

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	5
2.1. <i>Rosmarinus officinalis</i> ile ilgili yapılmış çalışmalar.....	5
2.2. Rosmarinik Asit ile ilgili yapılmış olan çalışmalar.....	9
2.3. Albendazol ile ilgili yapılmış olan çalışmalar.....	10
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	11
3.1. Materyal.....	11
3.1.1. Lamiaceae (Labiatae, Ballıbabagiller) familyasının genel özellikleri.....	11
3.1.2. <i>Rosmarinus officinalis</i> L. (Biberye).....	12
3.1.3. <i>Rosmarinus officinalis</i> 'in sistematikteki yeri.....	13
3.1.4. <i>Rosmarinus officinalis</i> 'in kimyasal bileşeni.....	13
3.1.5. Rosmarinik Asit.....	15
3.1.6. Helmintler hakkında genel bilgi.....	16
3.1.7. <i>Aspicularis tetraptera</i>	16
3.1.8. Albendazol.....	18
3.2. Yöntem.....	20
3.2.1. Bitki Materyali.....	20
3.2.2. Deney Hayvanları.....	20
3.2.3. Yüzdürme Tekniği.....	20
3.2.4. McMaster Lamında Parazit Sayımı.....	21
3.2.5. Deney grupları.....	22
3.2.6. Bitki ekstralarının uygulanması.....	22
3.2.7. Nekropsi.....	22
3.2.8. Etken maddelerin etkinlik yüzdelerinin hesaplanması.....	22
3.2.9. İstatiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. <i>A. tetraptera</i> yumurtalarının sayımı.....	24
4.2. Etken maddelerin etkinlik yüzdeleri.....	25
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	27
KAYNAKLAR.....	30
ÖZGEÇMİŞ.....	37

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
α	Alfa
β	Beta
$\mu\text{g/ml}$	Mikrogram/mililitre
μm	Mikrometre
Cl	Klor
cm	Santimetre
gr	Gram
L	Litre
mg/kg	Miligram/Kilogram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
Na	Sodyum
pH	Potansiyel hidrojen

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1. <i>R. officinalis</i> 'in (biberiye) genel görünümü.....	13
Şekil 3.2. Rosmarinik Asidin kimyasal açılımı.....	16
Şekil 3.3. <i>A. tetraptera</i>	18
Şekil 3.4. <i>A.tetraptera</i> 'nın ön kısım görüntüsü.....	18
Şekil 3.5. Albendazol açık formülü.....	19

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. <i>R. officinalis</i> bileşenleri	15
Çizelge 4.1. <i>A.tetraptera</i> ile doğal enfekte farelerde <i>R.officinalis</i> , Rosmarinik Asit, Albendazol ve Kontrol grubuna ait 7 günlük yumurta sayıları	24
Çizelge 4.2. 8.Gün sonundaki <i>R.officinalis</i> , Rosmarinik Asit, Albendazol ve Kontrol grubuna bakılarak tespit edilen <i>A.tetraptera</i> sayılarının ortalamaları	25
Çizelge 4.3. Etken maddelerin etkinlik yüzdeleri	26

1. GİRİŞ

Parazitler, bir diğer canlının içinde veya üzerinde yaşayıp zarar veren ve besinlerini bulunduğu canlıdan sağlayan organizmalardır. II. Dünya Savaşı sırasında ve sonrasında çok fazla paraziter hastalığın çıkmasından dolayı bu canlılar önem kazanmıştır. Her yıl dünyada parazit kaynaklı hastalıklardan yaklaşık iki milyar insan etkilenmektedir. Az gelişmiş olan ülkelerde daha çok rastlanmakla birlikte günümüzde turizm, toplu ulaşım ve göçlere bağlı olarak da hastalıkların yayılma hızını etkilemektedir. Parazit enfeksiyonların tanısında birçok yöntem vardır ancak en çok dışkıdan bakılarak incelemeler yapılır (Korkmaz 2006). Çeşitli hastalıklara sebep olan bu parazitlerden korunmak için tedaviye yönelik araştırmalar önem kazanmıştır. Veteriner, Tıp, Biyoloji, Parazitoloji ve Zooloji gibi alanlarda çalışmalar yapan kişiler tarafından Helmintoloji bilim dalı geliştirilmiştir (Ünlü 2005). Günümüzde çok sayıda parazit türü bulunmakta olup bunların çoğunu helmintler oluşturmaktadır (Avcıoğlu 2007). Helmintler solucan, kurtçuk olarak isimlendirilen bağırsak parazitleridir (Ünlü 2005). Özellikle bağırsak helmintleri dünya nüfusunun yarısından fazlasında görülerek insan sağlığını olumsuz etkilemektedir (Korkmaz 2006). Helmint parazitleri insanlığın ilk dönemlerinden beri doğada var olduğu ve o dönemlerden beri insan ve hayvanlarda hastalıklara sebep olmaktadır (Korkmaz 2012). Dünyada insanların 1/3'ünün helmintler ile enfekte olduğu bildirilmektedir (Rückerl 2018). Bu parazitlerin insanlara bulaşması 3 yolla olmaktadır. Bunlar; yumurtalarının bir şekilde yiyeceklere bulaşması, topraktaki yumurtalarının insanlar tarafından alınması ve toprakta kuruyan yumurtaların rüzgâr yoluyla bulaşması şeklindedir (Esatgil Ulutaş 2008). Bağırsak helmintleri çok yoğun olmadığında belirti göstermemekle birlikte bazen de sindirim sisteminde primer hastalıklara benzer bir şekilde belirti göstermektedirler. Akut pankreatik, sepsis gibi ağır hasarlara yol açmakla birlikte uzun vadede gelişme geriliği, malabsorpsiyon ve anemi görülmektedir (Gül ve Nazlıgül 2008). Ayrıca yapılan çalışmalarda helmint enfeksiyonları ile alerjik hastalıklar arasında ters bir ilişki olduğu kanısına varılmıştır. Alerjik reaksiyonlar helmintlerin gelişimini engellemektedir. Konağın immun yanıtı regülatuar T hücreleri ile baskılanmaktadır (Zeyrek-Yıldız Zeyrek 2006). Vücudumuz sürekli yabancı antijenlere maruz kalmaktadır ve bu antijenlerle savaşmanın çeşitli yöntemleri bulunmaktadır (Başkan-Bülbül 2013). Regülatuar T hücreleri otoimmün hastalıkların

önlenmesinden sorumlu hücrelerdir (Tarlan 2012). Güney Amerika’da şiddetli helmint enfeksiyonuna maruz kalan çocuklarda yapılmış olan bir çalışmada helmint enfeksiyonu olmayan çocuklara göre ev tozu akarlarının enfeksiyonu çok düşük çıkmıştır. Bu durum da yoğun helmint enfeksiyonlarının alerjik hastalıklardan koruduğu sonucunu varılmıştır (Zeyrek-Yıldız Zeyrek 2006).

Bu hastalıklara yönelik çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (Avcıoğlu 2007). Çok eskilerden beri helmintlerden kaynaklanan hastalıklar da parazit ilacı ile tedavi edilmektedir (Avcıoğlu 2007). Her ilacın etki ettiği parazit, helmint türü farklıdır. Bunun nedeni ise vücut yapısı, yaşam döngüsü, gelişiminin farklı olmasından kaynaklanmaktadır (Öztop 1996). Bu ilaçlar gerek dokulara gerekse gastrointestinal sisteme yerleşmiş erişkin ve larval helmintlerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (Korkmaz 2012). Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan parazit düşürücü ilaçlara da antihelmintik ilaç denir. İvermectin, albendazol, mebendazol, nitazoksanid yaygın olarak kullanılan ilaçlardandır (Korkmaz 2012). Ayrıca Niklozamid, Piperazin gibi birçok etki eden ilaç da bulunmaktadır. Nematodlarda çoğunlukla albendazol türevleri kullanılmakta olup özellikle *A.tetrapreta* gibi nematodlarda etkisini göstermektedir (Öztop 1996). *A. tetraptera* da farelerde görülen helmint türlerindedir (Şenlik ve ark. 2005). Çok eski yıllardan beri insan ve hayvan sağlığı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmakta ve bu çalışmalarda deney hayvanlarına ihtiyaç duyulmaktadır (Beyhan ve ark. 2010). Tıp ve biyoloji gibi çalışmaların çoğunda fare ve rat başta olmak üzere kullanılan deney hayvanlarıdır (Beyhan ve ark. 2013). *A. tetraptera* deney hayvanlarının doğal bağırsak helmintlerindedir (Şenlik ve ark. 2005).

Bu hastalıklardan korunmak için genellikle ilaçlar kullanılmakta ancak bu ilaçlar immun sistemde hasarlara, ekonomik sorunlara, ilaç kullanımının artmasına ve çevre kirliliği gibi birçok sorunlara yol açmaktadır. Ayrıca çok fazla antibiyotik ve ilaç kullanımından dolayı son zamanlarda antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar gelişmiş ve bu da enfeksiyon riskinin artmasına sebep olmuştur (Bölükbaş ve Doğanay 2007). Bu durum doğal antimikrobiyel özellik gösteren tıbbi bitkilerin kullanımında artışa neden olmuştur. Bu tıbbi bitkilerin kullanılması da yapılmış olan bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir (Çelikleş 2010). Bu nedenle bu ilaçların kullanımı günümüzde azalmaya başlamaktadır. Bunun yerine doğal yoldan tedavi alternatifleri gelişmeye başlamıştır.

Yüzyıllardır kullanılan tıbbi bitkilere karşı önem artmıştır (Malayoğlu-Basmacıoğlu 2010).

Son zamanlarda, hem ekonomik açıdan hem de kullanılan ilaçların yan etkilerini önlemek açısından tıbbi bitkilere olan önem artmıştır. Tıbbi bitkilerin yararları ve insan sağlığı açısından önemi çok eski zamanlardan beri araştırılmaktadır. Bu bitkiler hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve önem kazanmıştır. Hastalıkların tedavisinde kullanıldığı için son zamanlarda tıbbi bitkilerin önem kazanarak çaylarda, gıdalarda ve bitkisel ilaç olarak kullanımları artmıştır. Ancak bu bitkilerin etken bileşiklerinin bilinmesi ve ona göre tedavide kullanılması gerekmektedir (Gökçen-Özçay 2017).

Ülkemizde tıbbi bitki ve bu bitkilerden elde edilen uçucu yağ açısından önemli bir coğrafik konuma sahiptir. Uçucu yağlar bitkinin cinsine ve uçucu yağın bitkide bulunduğu yere göre değişiklik göstermektedir. Uçucu yağlar; bitkinin kök, gövde, yaprak, meyve ve çiçek gibi kısımlarından elde edilmektedir. Bitkilerden uçucu yağ elde edilmesi klasik ve gelişmiş ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak elde edilmektedir (Yaman ve Kuleaşan 2016). Ekstraksiyon işlemi, bir çözücü kullanılarak bu çözücünün ekstre edilecek bitki içerisinden geçmesi sağlanarak bitki içerisindeki çözünebilir maddelerin çıkartılması işlemidir (Öztekin ve Soysal). Genel olarak ekstraksiyon bir çözücü içerisinde elde edilen uçucu yağlardır (Yaylı 2013). Tıbbi ve aromatik uçucu yağ bakımından zengin bitkilerden birisi de Biberiye (*R. officinalis*)'dir. Eski dönemlerden beri gıdalarda ve hastalıkların tedavisinde kullanılan Biberiye günümüzde de eczacılık, gıda, kozmetik gibi alanlarda da kullanılmaktadır. Biberiye bitkisinin yaprak kısmından faydalanılmakta olup yaprak ekstresinden hem in vitro hem de in vivo olarak çalışmalar yapılmıştır (Cerit 2008). Yapılan çalışmalarda Biberiye ekstresinin antibakteriyel, antioksidan, antiviral ve bağışıklık sistemini güçlendirici etkilerinden bahsedilmiştir (Malayoğlu Basmacıoğlu 2010).

Biberiye yapraklarından elde edilen ekstrede, karnosol, karnosik asit, Rosmarinik asit ve rosmanol gibi bileşikler bulunmakta olup, bunların antioksidan etki gösterdikleri bildirilmektedir (Özaslan 2017). İn vitro olarak yapılmış olan çalışmalarda Rosmarinik

asidin antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antialerjik etkiler gösterirken, in vivo olarak antialerjik ve antikanserojenik etki görülmüştür (Bulduk ve Gökce 2017).

Tıbbi bitkilerden elde edilen ekstrelerin birçok etkilerinin bulunmasının yanı sıra birçok bitkinin parazit düşürücü özelliği de yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Bu etkilerinin yanında yapılan bir çalışmada Biberiye ekstresinin balıklarda antihelmintik etkisinin olduğunu da gözlemlemiştir (Zoral ve ark. 2017). Yapılan başka bir çalışmada hidatik kist hastalığına sebep olan *Echinococcus granulosus*'a karşı Biberiye ekstresinin etki gösterdiği görülmüştür (Albani ve ark. 2014). Bu nedenle artık antihelmintik ilaçlar yerine bitki ekstrelerinin kullanılması ilaçların vermiş olduğu yan etkileri ortadan kaldırarak tedavinin doğal yoldan yapılabilmesini sağlamaktadır.

Halk arasında Biberiyenin pek çok hastalığa etkisi olduğu ifade edilmektedir. Bunlar arasında parazit düşürücü özelliğinin de olduğu söylenmektedir. Bu nedenle Biberiye bitkisinin çalışılması düşünülmüştür. Biberiye ekstresinin kullanılmasının amacı bitkinin saflaştırılarak ve içerisindeki etken maddelerin çözülerek verilebilmesidir. Biberiye ekstresinin yanı sıra içerisindeki etken maddelerden hangisinin antihelmintik özellik gösterdiğini araştırmak amacıyla Biberiyenin içeriğinde bulunan birçok çalışma ve etkilerinin bulunması nedeniyle Rosmarinik asidin etkisine bakılacaktır. Bu çalışmada da Biberiye bitkisinin yaprak ekstresi ile Rosmarinik asidin antihelmintik etkisinin karşılaştırmalı olarak ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. *Rosmarinus officinalis* ile ilgili yapılmış çalışmalar

Al-Hader ve ark. (1994) tarafından yapılan çalışmada *R. officinalis*'in yapraklarından elde edilen uçucu yağın glikoz ve insülin seviyeleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda ise *R.officinalis*'in insülün seviyesini azalttığı belirtilmiştir.

Al-Sereiti ve ark. (1999), Biberiye özü trake ve bağırsaklarda bulunan düz kasları gevşeterek antitümerojenik ve kolleretik etkiye sahip olmasının yanında antispazmodik ve solunum bozukluklarında da etkili olduğunu belirtmiştir.

Lahlou ve Berrada (2003), 3 farklı kökene ait biberiye esansiyel yağlarının *Pediculus humanus capitis* bitinin sirkelerine in vitro olarak öldürücü etkisini Rabat, Errachidia, Oujda kökenli olmak üzere 3 farklı kökende esansiyel yağının etkisine bakılmıştır. Tabat kökenli kemotipin en etkili olduğu 2.olarak Errachidia ve en son da Oujda kökenli kemotipin etkili olduğu belirtilmiştir.

Cerit (2008), Biberiye *E. coli*, *Enterobacter aerogenes* ve *Pseudomonas fluorescens*'i inhibe ettiği *Lactobiacillus plantarum* gibi laktik asit üreten bakterilerin de asit oluşumunu engelleyerek antimikrobial etki göstermektedir.

Çeliksaş (2010), bu çalışmada *R. officinalis*'in antifungal etkisi araştırılmıştır. Ancak antifungal kullanım için biberiyenin uygun olmadığı belirtilmiştir.

Malayoğlu-Basmacıoğlu (2010), tarafından Biberiyenin yapraklarından elde edilen ekstrenin antioksidan etkisi ilk defa Rac ve Ostric-Matijasevic'e ithafen Yanishlieva ve ark. tarafından bildirilmiştir.

Melo ve ark. (2011), *R. officinalis*'in 1,8-Cineole, α -Pinene, Camphor, Verbenone, Camphene, Limonene, β -Myrcene, β -Caryophyllene bileşenlere sahip olduğunu belirtip 125, 250 ve 500 mg/kg dozlarındaki in vitro ve in vivo olarak lökosit göçünü azaltıcı etkisini araştırmışlardır. Sonucunda ise antiinflamatuvar etkisinin daha çok çalışmalarda var olduğunu ve lökosit göçünü inhibe ettiğini belirtmişlerdir.

Şenel (2013), bu çalışmada *R. officinalis*'in bitki ekstraktlarının *Tuta absoluta* üzerine etkisi araştırılmıştır. Yapılmış olan çalışmanın sonucunda *R. officinalis* *T.absoluta*'nın yumurta bırakmasını engellediği belirtilmiştir.

Yaylı (2013), antibakteriyel ve antifungal etkinin yanı sıra dolaşım sistemini uyarıcı, egzama ve akne tedavisinde de biberiyenin etkili olduğundan bahsetmiştir.

Albani ve ark. (2014) bu çalışmada *R.officinalis* ve birkaç bitkinin kistik ekinokokkoz üzerine etkisi in vitro olarak araştırılmıştır. Sonucunda ise *R.officinalis*'in hücre sayısında azalmaya sebep olduğu, larval büyümeyi baskıladığı, *Echinooccus granulosis* üzerinde inhibe edici özelliğinin olduğu belirtilmiştir.

Salman-Yorulmaz ve ark. (2014), *R. officinalis* ekstraktının iki noktalı kırmızı örümcek olan *Tetranychus urticae* üzerindeki etkisi araştırılmıştır. *Tetranychus urticae* sebze, meyve ve süs bitkileri üzerinde bulunan bir zararlıdır. Yumurta nimf ve ergin dönemlerindeki etkisine bakılmıştır. Sonucunda biberiye ekstraktının pestisitlere karşı alternatif olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir.

Benedec ve ark. (2015), bu çalışmada *R.officinalis* ve birçok bitkide antimikrobiyal etkisine bakılmıştır. Antimikrobiyal test sonucunda *L. monocytogenes*, *S.aureus*, *C. Albicans*'a karşı aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.

Kökçü ve ark. (2015) Biberiye'nin kullanılan kısmının yapraklarının olduğunu ayrıca hafızayı güçlendirici ve migrene karşı etkisinin olduğundan bahsetmişlerdir.

Uçar ve ark. (2015) Biberiye'nin etkilerinden bahsetmiş ve bunların sindirim uyarıcı, idrar söktürücü, yaraları iyileştirici etkisinin yanı sıra antibakteriyel, antifungal, insektisit ve antioksidan özellik gösterdiğini belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada ise Biberiye'nin antimikrobiyal etkisini araştırmışlardır. *P.aeruginosa* üzerinde bir tek etkili olmadığı ancak *S.aureus*, *E.faecalis*, *E.coli* gibi birçok bitkide etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.

Başkaya ve ark. (2016) tarafından yapılmış olan çalışmada biberiyenin uçucu yağının bitkinin hangi organında daha fazla olduğunu araştırmışlardır. Bitkinin yaprak kısmının

uçucu yağ için en verimli olduğu ve de dönem olarak da sonbahar döneminde yapraklardaki uçucu yağ miktarının daha verimli olduğunu belirtmişlerdir. Antioksidan içeriğinin bitkinin diğer organlarına göre yine yapraklarda daha yüksek olduğunu belirtmektedirler.

Moore ve ark. (2016), *R. officinalis*'in antikanser etkisine bakılmıştır. *R. officinalis* ekstresinin in vitro olarak 0,1–500 µg/mL in vivo olarak da 1 mg/mL –3333.3 mg/kg/day olarak geniş bir doz aralığına sahip olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda ise *R. officinalis* ekstresinin antikanser özellik gösterdiğine varılmıştır.

Yılmaz ve Gökduman (2016), Biberiye yapraklarında bulunan uçucu yağ oranı ile ilgili yapmış oldukları çalışmada yapraklardaki nem oranı azaldıkça uçucu yağ oranının da azaldığını belirtmişlerdir.

Pereira ve ark. (2017) tarafından yapılmış olan bu çalışmada *R. officinalis* uçucu yağının in vitro olarak Leishmania ve Trypanosoma parazitlerine karşı etki gösterdiği açıklamıştır. Ayrıca toksisite olarak da incelenen *R.officinalis*'in düşük toksisite gösterdiği belirtilmiştir.

Rahbardar ve ark. (2017), yapmış oldukları çalışmada Biberiye'nin antiinflamatuvar etkisini araştırmışlardır. *R. officinalis*'i 14 gün boyunca 400 mg/kg sıçanlara uygulamışlardır. Yapmış oldukları deney sonucunda *R. officinalis*'in antiinflamatuvar etkiyi azalttığı yönünde bir sonuca varmışlardır.

Amaral ve ark. (2018), sıçanlarda yapmış oldukları çalışmada etanolün neden olduğu akut bağırsak hasarına karşı *R. officinalis* ekstresinin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada hayvan ve insan sağlığı korumak için kullanılabilecek alternatif bir ilaç ve besin kaynağı olabileceği belirtilmiştir. Sıçanlara oral gavaj yoluyla 500-1000 mg/kg dozunda *R. officinalis* ekstresi verilmiştir. Sonuç olarak bağırsak koruması için *R. officinalis*'in antioksidan ve inflamatuvar etkilerinin umut verici olduğundan bahsedilmiştir.

Mengiste ve ark. (2018), ise bu çalışmada *R. officinalis*'in farelerde ve tavşanlarda cilt tahrişi, akut ve subakut olarak oral yoldan toksik etkisine bakmışlardır. Farelere 28 gün boyunca gavajla biberiye uçucu yağı verilmiştir. Akut dermal ve orak toksisite için 2000 mg/kg dozda, subakut çalışmada ise gavajla 1000 mg/kg dozda verilmiş olup sonucunda ise herhangi bir ölüm görülmemiştir. Ve *R. officinalis* uçucu yağının toksik bir etkiye sahip olmadığını belirtmişlerdir.

Varadyova ve ark. (2018), *Haemonchus contortus* üzerine *R. officinalis* ve birçok bitki ekstraktının antihelmintik etkisi araştırılmıştır. Ovisidal ve larvasidal etkilerine bakılmıştır. Ancak diğer bitkilere oranla biberiyenin etkisi daha az görülmüştür. Sulu biberiye özütü LTD'de en düşük antihelmintik etki gösterdiği belirtilmiştir.

Ahamad ve ark. (2019), yaptıkları çalışmada *R. officinalis* ekstresinin hem kanser tedavisinde hem de diabetes mellitus tedavisinde etkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Kaab-Ben ve ark. (2019), yapmış oldukları çalışmada biyoçeşitlilik açısından önemli bitkileri korumak için biyolojik ajanların ve kimyasal olarak zararlı pestisitlerin etkisini azaltmak ve önlemek için *R. officinalis*'in antifungal ve herbisidal etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda *R. officinalis* uçucu yağının çevre dostu pestisit olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Yiğit ve ark. (2019), *Culex pipiens* Linnaeus üzerine bir araştırma yapmışlardır. *R. officinalis*'in *Culex pipiens* larvaları üzerindeki öldürücü etkisine bakmışlardır. *R. officinalis* ekstresini 5 gün boyunca vererek ölüm oranını tespit etmişlerdir. Ve *R. officinalis*'in ölüm oranının %90 ve üzeri olduğu belirtilmiştir.

Al-Megrin (2020), bu çalışmada ise *R. officinalis*'in sinir sistemi üzerinde bozukluğa sebep olan herpes virüsü üzerindeki etkisi araştırılmıştır. İn vitro olarak etkisine bakılmıştır. Biberiye ekstraktlarının 50 mg/ml dozunun HSV-1 ve HSV-2 virüsünün plak oluşumunu engellediğini açıklamışlardır. Ve *R. officinalis* ekstresinin herpes virüsü için terapötik ajan olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Mravcakova, D ve ark. (2020), tarafından yapılmış olan çalışmada *R. officinalis* ve birçok bitki birlikte bir bağırsak nematodu olan *Haemonchus contortus* üzerindeki

etkisini koyunlar üzerinde araştırmışlardır. Arka bağırsak florası bozuk olan hayvanlarda bitkilerin etkisine bakılmış ancak *Haemonchus contortus* nematod yüzünden bağırsak florasının bozulmadığını tespit etmişlerdir.

Xiaojlie ve ark. (2020), bu çalışmada ise 9 bitkinin yapraklarında bulunan uçucu yağ oranları karşılaştırılmıştır. *R. officinalis*'de 35 uçucu bileşen bulunmuştur. Ve en yüksek uçucu terpen konsantrasyonunun biberiye olduğunu belirtmişlerdir.

2.2. Rosmarinik Asit ile ilgili yapılmış olan çalışmalar

Al-Sereiti ve ark. (1999), Biberiye bileşenlerinden olan ve önemli etkiye sahip olan Rosmarinik asidin bronşiyal astım, peptit ülser, ateroskleroz, hepatotoksisite ve inflamatuvar hastalıklarında etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Petersen ve ark. (2003), çalışmalarında Rosmarinik asidin kimyager Scarpati ve Oriente (1958) tarafından saf bir bileşik olarak elde edildiğinden ve ayrıca kimyasal sentezinin de ilk defa Albrecht tarafından 1991'de gerçekleştirildiğinden bahsetmiştir.

De Oliveira ve ark. (2012), tarafından yapılmış olan çalışmada etanol hasarına maruz kalan Dna'nın Rosmarinik asit tarafından koruyucu bir ajan olarak kullanılması araştırılmıştır. Farelerde genotoksitesini bakılmış olan çalışma sonucunda Rosmarinik asidin hasarı önlediği ve azalttığı belirtilmiştir.

Stansbury (2014), tarafından yapılmış olan çalışmada Biberiyenin önemli bileşeni olan Rosmarinik asidin anti-inflamatuvar ve antioksidan alerjik ve astım tedavilerinde kullanılabileceği ayrıca serbest radikalleri baskıladığı da açıklanmıştır.

Moore ve ark. (2016), çalışmalarında Rosmarinik asidin antikanser etkisini araştırmışlardır. İn vitro ve in vivo çalışmalar yapılmış olup sonucunda Rosmarinik asidin antikanser etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Bulduk ve Gökce (2017), tarafından yapılmış olan çalışmada ise biberiye de bulunan Rosmarinik asit, karnozol ve karnosik asidin antioksidan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. İn vitro olarak antibakteriyel, anti-kanserojen, antiviral etkilere sahip

olduğunu, in vivo olarak da antitromboz antikanserojenik ve antialerjik etkileri olduğu belirtilmektedir.

Rahbardar ve ark. (2017), Rosmarinik asidi 14 gün boyunca 40 mg/kg dozunda sıçanlara uygulamışlardır. Sonucunda ise Rosmarinik asidin antiinflamatuvar etkiyi azalttığını belirtmişlerdir.

Çin (2018), tarafından yapılmış olan çalışmada sıçanlara bir gruba Rosmarinik asit, etanol ve serum fizyolojik, diğer bir gruba etanol ve serum fizyolojik, en son gruba ise sadece serum fizyolojik vermişlerdir. Rosmarinik asit 20 mg/kg dozunda verilmiştir. Çalışma sonucunda Rosmarinik asitin kist ve abse oluşumunu azaltmak için yararlı olabileceği belirtilmiştir.

2.3.Albendazol ile ilgili yapılmış olan çalışmalar

Öztop (1996), Albendazolün hidatik kist hastalığına sebep olan *E. granulosus*'un tedavisinde etkili olduğu ayrıca *Taenia saginata* enfeksiyonuna karşı 3 gün süreyle kullanılan 400 mg/kg dozunun etkili olacağını belirtmiştir.

Yarsan ve ark. (1999) Swiss albino farelerde albendazolün immun yanıt sistemine etkisi üzerine bir araştırma yapmışlardır. Dört grup olacak şekilde albendazolün farklı dozlarını uygulamışlardır. Albendazolün kullanımının geniş ölçekli olduğu belirtilmiştir. Özellikle de hümorale immun sistemi baskıladığı ve immun sistemi uyarak paraziter enfeksiyonları önlediğini belirtmişlerdir.

Yıldız ve Doğanay (2001) tarafından farelerde *Strobilocercus fasciolaris*'e karşı albendazolün etkisini araştırmışlardır. 15 mg/kg dozda albendazol verildikten sonra *S.fasciolaris* gelişimine koruyucu etkisinin olduğunu kist gelişimini tamamen durdurduğunu saptamışlardır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Lamiaceae (Labiatae, Ballıbabagiller) familyasının genel özellikleri

Lamiaceae familyası adını eski Latince'den ya da *Lanium* benzeri şekli'den almıştır (İpek 2018). Hemen hemen her yerde yayılış gösteren bu familya da 250 cins ve 7000 tür bulunmakta olup bunlarda 45 cins 574 türü ülkemizde görülmektedir. Akdeniz, Avustralya ve Güney Amerika'da yoğun olarak yayılış göstermektedir. Bu familyadaki üyeler genellikle bütün habitatlarda yetişmekte olup ülkemizde ise başlıca Akdeniz'de görülmektedir. Türkiye Lamiaceae familyası bakımından zengin bir bölge olup endemik türlerde Türkiye'de 3.sırada yer almaktadır bulunmaktadır. Bu endemik türler daha çok Toroslarda ve Amanoslarda görülmektedir (Vatansever 2014).

Bir ya da çok yıllık otsu bitkilerdir. Otsu gövde sahip olup dört köşeli gövdesi aromatik ve salgı tüyleri bulunur. Bu familya için karakteristik olan pul şeklinde epiderma üzerindeki salgı tüylerinde uçucu yağ bulundurlar (Öz-Aslan 2017). Gövdelerinin dört köşeli olması, yaprakların parçalı, dekusat ve çoğunlukla basit dizilişli olması, çiçeklerin zigamorf ve bilabiata olması, uçucu yağlarının salgı tüylerinde olması, salgı tüylerinin ise pul şeklinde olup sapı tek ve başının 8 hücreli olması ile diğer familyalardan ayrılırlar (Sönmez 2016).

Bu familya üyelerinin içerdikleri esansiyel yağlar, flavonoid, sekonder metabolitler, aromatik ve uçucu yağ içermelerinden dolayı parfümeri, gıda ve tıp alanlarında ekonomik öneme sahiptir. Aromatik ve uçucu yağ parfümeri ve farmakolojide elde edilen eterik yağ ise baharat olarak kullanılmaktadır (Öz-Aslan 2017). Yiyeceklerin koruyucusu olarak kullanılmaktadırlar çünkü bu familyaya ait bitkiler bazı bakterilerin ve mayaların gelişimini engellemektedir (Pişkin 2007). Son zamanlarda familyadan bazıları tıbbi amaçlı olarak kullanılmaktadır (İpek 2018). Daha çok çay ve baharat olarak kullanılan bu bitkiler halk arasında da yayımlanmıştır (Öz-Aslan 2017).

3.1.2. *Rosmarinus officinalis* L. (Biberiye)

Lamiaceae familyasından olan Biberiye bitkisi kuşdili, hasalbal isimleriyle de bilinmektedir (Başkaya ve ark. 2016). *Rosmarinus* Latince kökenli olup “denizin çiği” anlamına gelmektedir (Cerit 2008). Tarla, üzüm bağlarının kenarlarında, orman içinde geniş bir yayılıma sahiptir (Malayoğlu-Basmacığlu 2010). *R. officinalis*'in önemli bir özelliği de biberiye türleri arasında kültürü yapılan en önemli tür olmasıdır (Yılmaz ve Gökdoğan 2016). Mersin ve Adana da kuru Biberiye yaprağı üretilmekte olup ülkemizde ekimi ve kültürü yapılmamaktadır. Ancak yapan ülkeler mevcuttur. Bunlardan bazıları Fransa, Yunanistan, İtalya ve İspanyadır (Malayoğlu-Basmacığlu 2010).

Biberiye karakteristik olarak Akdeniz bölgesinde yetişmekte olup çok yıllık bir bitkidir. 50-100 cm boyunda, yapraklarını kışın dökmeyen, boyu 2 metreye kadar ulaşabilmektedir. Gövde dört köşeli olup ince, çok dallı ve lifsi yapıdadır. Yaprakları sürekli yeşildir. Yapraklar birbiriyle karşılıklı olup dar, şeritsi ve sert uçları ise kütür. Yaprakların alt yüzeyinde tüylü oluklar bu olukların içinde de gözenekler bulunur. Bu gözenekler bitkinin solunumunu sağlamaktadır. Bu gözenekleri koruyabilmek içinde yaprakların kenarları alt tarafa doğru kıvrıktır ve çok sayıda gri-yeşil renkli tüyler bulunmaktadır. Yapraklar diplerden çıkar üst kısımlarda da dalların ucunda kümeler halinde çiçekler bulunmaktadır. İlkbaharın başlangıcında ve kış sonunda çiçeklenmeye başlayan bitki mavi, mor, beyaz ve eflatun renklerindedir. Çiçeklerinde bulunan nektaryum ve kış aylarında çiçekli olması arılar için tozlaşmaya yardımcı olmaktadır (Vatansever 2014). *R. officinalis*'in genel görünümü aşağıda verilmiştir (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. *Rosmarinus officinalis*'in (Biberiye) genel görünümü (Vatansever 2014)

3.1.3. *Rosmarinus officinalis* 'in sistematikteki yeri

Regnum : Plantae

Divisio : Spermatophyta (Phanerogamae)

Subdivisio : Angiospermae

Classis : Dicotyledoneae

Subclassis : Gamopetalae

Ordo : Lamiales

Familia : Lamiaceae (Labiatae)

Species : *Rosmarinus officinalis* L. sp. PI.23 (1753)-Biberiye (Vatansever, 2014)

3.1.4. *Rosmarinus officinalis*'in kimyasal bileşeni

Biberiyenin içerdiği uçucu yağ miktarı diğer birçok bitkide olduğu gibi birçok etkene bağlı olarak değişmektedir. İklim, sıcaklık, çevre, bitkinin yaşına, organlarına ve gelişme dönemine göre değişiklik göstermektedir (Kaya ve Ergönül 2015). Bitkiye özgü özellikler ise yapısında bulunan uçucu yağlar, tat ve renk veren alkaloidler, karetonoidler, esansiyel yağlar, flavonoidler, sekonder metabolitler her bitkinin kendine has karakteristik özellik kazanmasını sağlar (Cerit 2008). Biberiye halk arasında da önemli bir yere sahiptir. Romatizmal ağrı ve mide ağrısı için eskiden beri kullanılmaktadır (Rahbardar ve ark. 2017).

Uçucu yağlar bitkilerin kök, gövde, yaprak, meyve gibi kısımlarından elde edilen oda sıcaklığında sıvı olup buharlaşabilen, açık sarı ya da renksiz, uçucu ve güzel kokulu kristalleşebilen karışımlardır. Bu nedenle uçucu yağ, esansiyel yağ ve eterik yağ gibi çeşitli şekilde isimlendirilirler. Uçucu yağlar bitkilerden damıtma, mekanik ve ekstraksiyon yöntemleriyle elde edilmekte olup her bitkiye göre bu yöntemler değişiklik göstermektedir (Yaylı 2013). Uçucu yağlar çeşitli bileşenlere sahip kompleks karışımlardır. İçerdikleri etken maddelerinden dolayı çeşitli biyolojik aktiviteye sahiptir (Yılmaz ve Gökdoğan 2016). Biberiye ve ekstresi hem in vitro hem de in vivo olarak çeşitli çalışmalar yapılmış olup hayvanlar üzerinde doz belirlemeleri de yapılmıştır. İn vitro olarak 0,1–500 µg/mL in vivo olarak da 1 mg/mL –3333,3 mg/kg/day olarak geniş bir doz aralığına sahip olduğunu belirtilmiştir (Moore ve ark. 2016). Antifungal, antimikrobiyal ve antioksidan etkileri bulunmaktadır. Uçucu yağların sahip oldukları bileşikler hücre zarında bulunan fosfolipit tabakasının geçirgenliğini artırarak hücre dışına çıkmasına neden olarak mikroorganizmalara etki ederler. Bitkilerin çiçek, yaprak, meyve gibi organlarında bulunabilir. Bu durum tüm organlarında da bulunabildiği gibi bitkinin ait olduğu familyaya göre de değişiklik göstermektedir. Bazı bitkilerin salgı tüylerinde bazı bitkilerin salgı ceplerinde bulunabilmektedir.

Biberiye'nin ait olduğu familyada uçucu yağlar yapraklardaki salgı tüylerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Yapraklarında bulunan uçucu yağlar kültür koşullarında ve doğal koşullarda farklılık göstermektedir. Kültür koşullarında %0,3-0,9, doğal koşullarda ise %1,0-2,5 arasındadır. Yapraklardaki uçucu yağ miktarı nem miktarına da bağlı olup nem azaldıkça uçucu yağ miktarı da azalmaktadır (Yılmaz ve Gökdoğan 2016). Ayrıca *R. officinalis* birçok bitkiden daha yüksek uçucu terpen konsantrasyonuna sahip bir bitkidir (Xiaoji ve ark. 2020). Uçucu yağındaki etken bileşikler 1,8-cineole, α -pinene, camphor, verbenone, camphene, limonene, β -Myrcene, β -Caryophyllene bulunmaktadır (Melo ve ark. 2011). Ayrıca ek olarak kafur, borneol, linalol, α -terpineol bileşenleri de bulunmaktadır (Cerit 2008). Biberiye bileşenleri tabloda verilmiştir (Çizelge 3.1.). Biberiye'nin yapraklarından ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen ekstrede Karnozik asit ve Rosmarinik asit önemli ana etken bileşenlerdir.

Çizelge 3.1. *R. officinalis* bileşenleri (Melo ve ark. 2011)

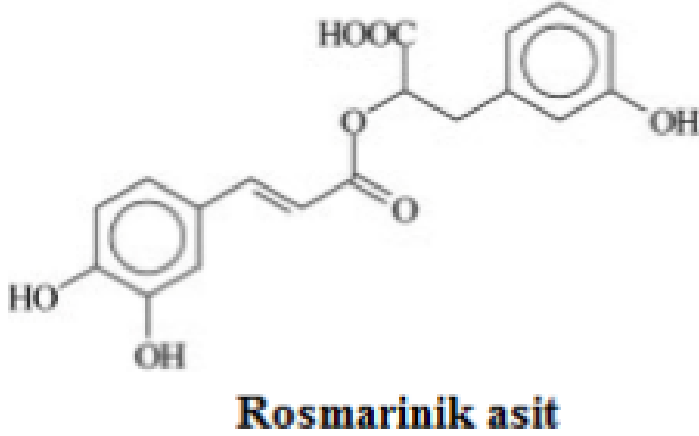
Bileşikler	Oranlar
1,8-Cineole	15,74
α -Pinene	16,58
Camphor	27,59
Verbenone	2,58
Camphene	5,19
Limonene	5,91
β -Myrcene	10,02
β -Caryophyllene	3,10

3.1.5. Rosmarinik Asit

Rosmarinik asit birçok bitkide bulunmasına karşın ilk olarak *R. officinalis*'den elde edilen bir bileşiktir (Gonçalves ve ark. 2020). Biberiye'den % 8 oranında elde edilmekte olan polifenol bir bileşiktir. Rosmarinik asit ada çayı ve biftek otunda da keşfedilmiştir (Çin 2018).

Rosmarinik asidin kimyasal yapısı 3,4-diidroksifenillaktik asit ve kafeik asit gibi fenolik asitlerin birbirlerine ester bağı ile bağlanması sonucu oluşan fenolik bir yapıdır. Rosmarinik asidin Biberiyede önemli bileşiklerden biri olduğu ve antikanser özellik gösterdiğine yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Moore ve ark. 2016). Ayrıca antioksidan, antidiyabetik ve antiinflamasyon gibi etkilere sahip olduğu için terapötik ve gıda uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Gonçalves ve ark. 2020). Rosmarinik asidin kimyasal açılımı verilmiştir (Şekil 3.2.). Kimyasal yapısı Rosmarinik asidin inflamatuvar hastalıklar, astım, hepatotoksisite, ateroskleroz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İn-vitro çalışmalarda anti-HIV-1, antioksidan, antibakteriyel, antiviral etkisini in-vivo çalışmalarda ise antitromboz, antialerjik ve antikanserojenik etki göstermiştir. Rosmarinik asit özellikle gastrointestinal sistemde ve deride etkisi göstererek emilimi yüksek bir bileşendir (Bulduk ve Gökçe 2017). Rosmarinik asit oral yoldan alındığında dolaşıma katılmaktadır. Dolaşıma kalın bağırsakta hidrolize edilerek geçmektedir ve geçtiğinde de karnosik asit ve dihidroksifenil laktik asite etki ederek metabolizmada gerçekleşen reaksiyonlara etki

etmektedir. Ayrıca bu fenolik asitler doku pH'ında iyonize ettiği belirtilmektedir (Çin 2018).



Şekil-3.2. Rosmarinik Asidin kimyasal açılımı (Vatansever 2014)

3.1.6. Helmintler hakkında genel bilgi

Bağırsak boşluğunda ya da vücut dokularında yaşarlar. Vücut yapıları değişiklik göstermekte olup boyları birkaç milimetre ile birkaç metre arasında değişmektedir. Yaşamlarını zorunlu parazit olarak sürdürürler. Vücutlarının üzerinde deri görevi üstlenen kütikula adı verilen yapı bulunur. Bu kütikula sayesinde dış ortamdan korunurlar. Yaşamlarını devam ettirebilmeleri için bir ya da daha fazla ara konağa ihtiyaç duyarlar. Bu deri üzerinde de konağa girmelerini ve besin almalarını sağlayan çengel, çekmen gibi çeşitli organları bulunmaktadır (Göçmen 2008). *A. tetraptera* da farelerde görülen helmint türlerindedir (Şenlik ve ark. 2005).

3.1.7. *Aspicularis tetraptera*

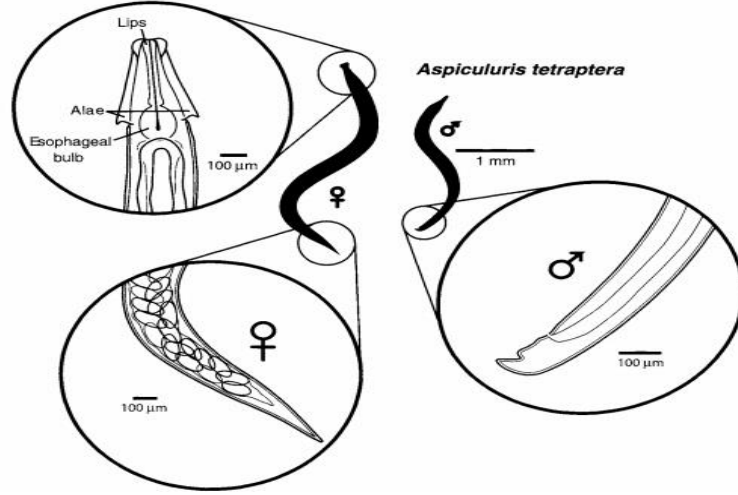
Aspicularis cinsi ilk olarak 1821'de Nitzsch tarafından sonra *Mus musculus*'da tanımlanmıştır. Ardından 1924'te Schulz tarafından yeniden tanımlanmıştır (Abdel-Gaber ve ark. 2018). Birçok *Aspicularis* türü bulunmaktadır ve bunların ayrımını da ilk kez Quentin tarafından yapılmıştır. İlk olarak servikal alae'nin arka ucunun yuvarlak ve sivri olmasına göre 2 gruba ayrılmıştır.

A. tetraptera nematodlardan Oxyuroid ailesine aittir (Mahdy 2017). Oxyuroid ailesinde de yaygın olarak görülen *A. tetraptera M. musculus*'un çekum ve kolonunda bulunmaktadır (Abdel-Gaber ve ark. 2018). Vücutlarının ön tarafında bulunan dört parçalı kısımla ayırt edilmektedirler (Otto ve ark. 2015). 2 belirsiz labial papilla üç de gelişmiş dudak bulunmakla birlikte yalnızca üst dudak mevcuttur. Belirgin bir servikal alae gerisinde oval şekilli soğanlı bir özofagal ampul bulunur. Alae bütün vücut boyunca uzanmaktadır. Yemek borusu ön ve arka olmak üzere 2 ayrı kısımdan oluşmaktadır. Ön kısım uzun, silindirik ve kaslı arka kısım ise çıkıntılı bir kütikül ile sarılıdır. Uzun bir bağırsağa açılmakla birlikte dişilerde anal bir açıklık ile erkeklerde ise kloakal bir açıklık ile dışa açılmaktadır (Khalil ve ark. 2014). Doğrudan bir yaşam döngüsüne sahiptir. 21 ile 35 günlük dönemler arasında yutulan yumurtalar enfeksiyona neden olmaktadır (Omer ve ark. 2020). *A. tetraptera* çoğunlukla kalın bağırsağa yerleşmekte olup gelişim bozukluğu ve zayıflık gibi belirtiler göstermektedir (Beyhan ve ark. 2010). Enfeksiyonlarının belirlenmesi dışkı flotasyon yöntemi ile yapılmaktadır (Gürler ve Bakan 2016).

Erkek bireyler 2-4 mm uzunluğundadır. 120-190 µm genişliğindedir (Hsu 1979). Kısa konik bir kuyruğa sahip olup 117-169 µm uzunluğundadır. Spikül ve gubernakulumu sahip değildir. Dişi *A. tetraptera* 'lar 3-4 mm uzunluğundadır. 215-275 µm genişliğine sahiptir (Hsu 1979). Kuyruk ise 445-605 µm uzunluğundadır (Burr ve ark. 2012). Kuyruk kütikulası enine çizgilerden oluşur. Lateral alae sadece dişilerde görülür. Vulva posterior konumlu olarak bulunmaktadır. Bağırsağın proksimal kısmında önde birbirine paralel 2 yumurtalığa sahiptir (Khalil ve ark. 2014).

Dişi bireyler geceleri yumurta bırakırlar. Yumurtaları yaklaşık olarak 89-93 × 36-42 µm çapında olup bilateral simetridirler (Otto ve ark. 2015). Serbest bırakıldıkları zaman morula safhasındadır. Günlük 17 yumurta bırakmaktadırlar. 5 ile 8. günden sonra bulaşıcı özellik göstermektedir (Pritchett 2007, 1980). Yumurtaları dışarıda oldukça kalıcı olup doğrudan bulaşır. Yumurtalar dışkıyla geçer ve anüs etrafında birikmez bu nedenle selofan bant yöntemi *A. tetraptera* yumurtaları için uygun değildir (Kohn ve Clifford 2002). Larvalar ilk evrede bir hafta kadar kolonda submukozasında bulunur. Larva döneminin 3.evresinde kolonun lümenine gelerek yetişkin hale gelmektedirler (Omer ve ark. 2020). Yetişkin olan *A. tetraptera* 'lar kolonda bulunmaktadır.

A. tetraptera'nın genel görünümü (Şekil 3.3.) ve mikroskofta çekilmiş görüntüsü verilmiştir (Şekil 3.4.)



Şekil 3.3. *A. tetraptera* (Pritchett, 2007, 1980)



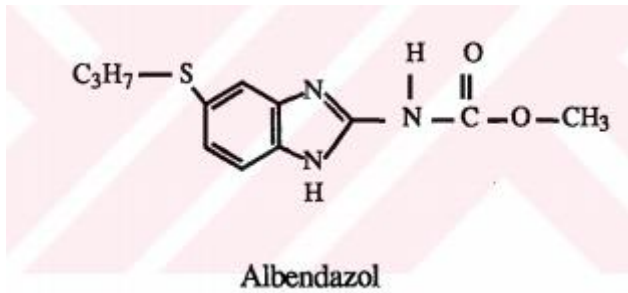
Şekil 3.4. *Aspicularis tetraptera* 'nın ön kısım görüntüsü

3.1.8. Albendazol

Helmintlerin gastrointestinal sistemden ve dokulardan sağlayan ilaçlara antihelmintik ilaç denir. Birçok ilaç kullanılmaktadır bunlardan bir tanesi Albendazoldür (Korkmaz 2012). Albendazolün kimyasal açılımı verilmiştir (Şekil 3.5.). Albendazol 1975 yılında Gyurik ve Theoderides tarafından hazırlanmıştır ancak kullanılmaya başlanması 1981

yılında olup Wiliams, Stevensen, Pene ve arkadaşları tarafından inceledikten sonra elde edilen bulgular 1982 yılında yayınlanmıştır. Absorbsiyonu yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir. Albendazolün 2 ara ürünü sülfoksit ve sülfondur. Albendazol vücuda alındıktan sonra karaciğerde sülfoksite dönüşür ardından karaciğerden safraya ordan ince bağırsağa, bağırsakta tekrar emilip karaciğere tekrar geri dönmesine ve böylece etki süresinin de uzamasına neden olmaktadır. Helmintler karbonhidratları enerji kaynağı olarak kullanmaktadırlar. Albendazol hem erişkin bireylerde hem de larvalarda glukoz alınımasını engeller glukoz alamadığında var olan glikojen depoları biter, bu durumda ATP üretimi azalır ve sonunda parazitleri etkisiz hale getirerek ölmesine neden olur (Öztop 1996). Albendazolün yapılan çalışmalarda hidatik kist hastalığında en çok yararlanan ilaç olduğu ve parazit enfeksiyonlarını uyararak etki gösterdiğini açıklamışlardır (Yarsan ve ark. 1999).

Albendazol, benzimidazol türevidir (Öztop 1996). Benzimidazol türevleri olan ilaçlar gastrointestinal nematodlarına karşı güçlü bir aktiviteye sahiptir. Diğer ilaçlarla kıyaslandığında daha iyi etki gösterdiği ve yan etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Wakelin 2000). Benzimidazol grubu mikrotübül oluşumunu engeller. Hücre bölünmesi için mikrotübül oluşumu gereklidir. Bu nedenle bu grup ilaçlarda mikrotübül oluşumunu engelleyerek yetişkin ve larval bireylerin oluşumunu engellemektedir (Pritchett 2007, 1980).



Şekil 3.5. Albendazol Açık Formülü (Öztop 1996)

3.2. Yöntem

3.2.1. Bitki Materyali

R. officinalis L. bitkisi Kale Naturel Bitkisel Ürün Gıda Kozm. ve Tarım Ürünleri LTD. ŞTİ. adlı firmadan, Rosmarinik asit ise Eskişehir Anadolu Üniversitesi farmakoloji bölümünden temin edilmiştir.

3.2.2. Deney Hayvanları

Bu çalışmada kullanılan fareler Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce yapılacak araştırma Uludağ Üniversitesi deney hayvanları etik kurulu tarafından 2019 – 09 / 02 kararıyla onaylanmıştır. 90 Balb/c fareler kullanılmış olup 25-30 gr. ağırlığındadırlar. Kullanılmış olan farelerin 47 tanesi dişi 43 tanesi ise erkek bireyden oluşur. Fareler 20-22°C sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık-karanlık olacak şekilde pelet gıda ve su içeren standart kafeslerde bulunmaktadır (Ayaz ve ark. 2015).

3.2.3. Yüzdürme Tekniği

Helmintler konaklarının çeşitli organ ve vücut bölgelerinde bulunmakta olup farklı yaşam çemberine ve farklı büyüklüklere sahip canlılardır. Bu helmintleri teşhis etmek amacıyla çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemlerin amacı parazitin kendisinin, larvasının ya da yumurtasının teşhis edilmesi esasına dayanmaktadır. Son zamanlarda serolojik ve moleküler biyolojik testler geliştirilmiştir ancak eski ve klasik yöntemler yaygın olarak hala kullanılmaktadır.

Bu yöntemde amaç yumurtaların özgül ağırlığından daha fazla olan sıvılar kullanarak yumurtaları sıvı yüzeyinde yüzdürmektir. Parazit yumurtalarını incelemek amacıyla kullanılan bu sıvılara flotasyon sıvısı adı verilmektedir. Bu sıvılar parazit yumurta ve larvalarının sıvı yüzeyinde yüzmesini sağlar. Böylece özgül ağırlığı sıvıdan daha fazla olan dışkı partikülleri dibe çökerken yumurtaların özgül ağırlığı sıvıdan daha az olduğu için sıvı yüzeyinde kalır. Ancak sıvının özül ağırlığı bu aşamada önemlidir. Eğer sıvının özgül ağırlığı fazla ise plazmoliz ve ozmoz oluşumuna, az ise parazit yumurtalarının sıvı yüzeyinde yüzememesine sebep olur. Çeşitli flotasyon sıvıları bulunmakta olup

bunlardan en yaygını doymuş tuzlu sudur. Doymuş tuzlu su (NaCl) sıvısı 1 L. kaynayan su içerisine 450 gr. sofr tuzunun içerisine eklenmesiyle hazırlanır. Dipte tortu kalmayak hale gelinceye kadar çözelti karıştırılır. Daha sonra soğumaya bırakılır ve flotasyon sıvısı kullanılır. Özgül ağırlığı 1.20 olan bir sıvıdır, ve çoğunlukla nematod yumurtalarının sayımında kullanılmak için uygundur.

A. tetraptera ile doğal enfekte farelerin seçimi yapılırken kullanılan yöntem flotasyon yöntemi kullanılan yüzdürme sıvısı ise doymuş tuzlu su flotasyon sıvısıdır. Bu yöntemde her gün Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde bulunan farelerden bir miktar dışkı alınarak dışkı kabına konuldu. Dışkıları alınan örnekler bir miktar tuzlu su içerisinde ezilecek hale gelene kadar bekletilir. Daha sonra bir baget yardımıyla homojen bir karışım elde edene kadar ezilir. Ezildikten sonra bir kaba süzülür. Süzüldükten sonra süzülen kabın üst kısmına kadar dolacak şekilde tuzlu su ile doldurulur. Üzerine yüzeyde kalacak şekilde lamel bırakılır ve 20 dakika beklenilir. Sonra lameller bir pens yardımı ile alınarak lam üzerine yerleştirildi ve ışık mikroskopunda incelendi. *A. tetraptera* yumurtası olanlar deneyde kullanılmak üzere ayrıldı. İstenilen sayıda fare elde ettikten sonra deney grupları oluşturuldu (Tınar ve ark. 2006).

3.2.4. McMaster Lamında Parazit Sayımı

McMaster yöntemi standart bir method olup sıklıkla kullanılmaktadır. Avustralya'da geliştirilen bu yöntem flotasyon sıvısının içinde seyreltilmiş olan dışkının belirli bir hacminin incelemesidir. McMaster lamı cam ya da plastik üst üste 2 lamdan oluşmaktadır. Lam üzerinde ayrı ayrı 2 kare, bu kareler üzerinde ise işaretli alan bulunmaktadır. Bu karelerin derinliği 0.15 cm, kenarı 1 cm hacmi ise 0.15 ml'dir. Seçilmiş olan enfekte farelerin gruplandırılmasında McMaster yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde 1 grupta bulunan farelerden 1 gr. dışkı tartılarak alınır. Alınan dışkı tuzlu su içerisinde alınarak dışkıların ezilecek kıvama gelmesi beklenir. Daha sonra bir baget yardımıyla ezilir. 1 gr. dışkı 15 ml flotasyon sıvısı içerisinde homojen hale getirilir bu nedenle ezilen dışkı 15 ml olacak şekilde mezüre süzülür. Pipetle karışım karıştırıldıktan sonra McMaster lamının 2 gözüne de doldurulur ve mikroskopta incelenir (Tınar ve ark. 2006).

3.2.5. Deney grupları

Hazırlanmış olan bitki ekstraları verilmeden önce Balb/c fareler arasında parazitli olanlar ayrıldı. Dışkıları alınacak olan fareler tekli olarak temiz kafeslere alındı. Bir gün beklemeden sonra pens yardımı ile dışkıları toplandı (Şenlik ve ark. 2005). Alınmış olan örnekler laboratuvara getirilerek doymuş tuzlu su flotasyon sıvısında incelendi. Deney grupları oluşturulurken McMaster lamında *A. tetraptera* yumurtaları sayılarak gruplar oluşturuldu (Tinar ve ark. 2006). Deney 6 gruptan oluşmaktadır. 1. gruba *R. officinalis* yaprak ekstresi 250 mg/kg, 2. gruba *R. officinalis* ekstresi 500 mg/kg, 3. gruba *R. officinalis* ekstresi 1000 mg/kg, 4. gruba Rosmarinik asit ekstresi 5 mg/kg, 5 gruba albendezol 10 mg/kg dozunda, 6. gruba ise %0,9 serum fizyolojik verilmiştir (Mahdy ve ark. 2017).

3.2.6. Bitki ekstralarının uygulanması

R. officinalis ve Rosmarinik asit % 0,9 NaCl saline içerisinde çözüldü (Fetoni ve ark. 2018). Çözüldükten sonra verilecek dozlarda hazırlandıktan sonra 7 gün boyunca farelere verildi. Bitki ekstraları hayvanlara gavajla verildi (Ayaz ve ark. 2015).

3.2.7. Nekropsi

Yedi gün bitki ekstraları ve ilaçlar verildikten sonra 8.gün ötonazi yapıldı. Dissekte edilen hayvanın bağırsakları açılarak *A. tetraptera*'lar stereoskopik mikroskopta incelenerek şişelere ayrıldı (Mahdy ve ark. 2017).

3.2.8. Etken Maddelerin Etkinlik Yüzdelerinin Hesaplanması

Antihelmintik etkinlik oranının yüzdesi aşağıdaki formüle göre belirlenmiştir (Burgu ve Karaer 2005).

$$\%Etki = \frac{\text{Kontrol grubu ort. parazit sayısı} - \text{Sağaltım grubu ort. parazit sayısı}}{\text{Kontrol grubunun ort. parazit sayısı}} \times 100$$

3.2.9. İstatiksel Analiz

Yumurta sayıları ve otopsideki bağırsak parazit sayılarına bakılarak gruplar arasındaki farklılık Mann–Whitney testi ile % 5 confidence aralığında kontrol edilmiştir. Analizler Minitab: 17.1.0 istatistik programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. *A. tetraptera* yumurtalarının sayımı

A. tetraptera yumurtaları McMaster yöntemi ile sayıldı. Aşağıdaki tabloda yumurta sayıları verilmiştir (Çizelge 4.2.)

Çizelge 4.1. *A. tetraptera* ile doğal enfekte farelerde *R.officinalis*, Rosmarinik Asit, Albendazol ve Kontrol grubuna ait 7 günlük yumurta sayıları

	0.Gün	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün
Biberiye 250 mg/kg	900	1500	1350	2150	400	800	1200	1100
Biberiye 500 mg/kg	900	950	1400	2450	900	1300	1850	2400
Biberiye 1000 mg/kg	200	1350	2100	2400	650	1500	1200	1050
Rosmarinik Asit	300	400	400	500	400	450	50	500
Albendazol	250	400	500	350	450	300	500	50
Kontrol Grubu	1050	650	400	750	1950	900	650	2950

Yumurta sayılarına bakıldığında *R. officinalis* 250 mg/kg dozunda en yüksek artış 3. gün 2150, en düşük ise 4.gün görülmüştür. 0. güne göre 1. günde de bir artış olup 4. ve 5. günlerde azalma gözlenmiştir ancak 6. ve 7. günlerde tekrar bir artış olmuştur. *R. officinalis* 500 mg/kg dozunda en yüksek artış 3. ve en son gün, en düşük ise 0. ve 4. günlerde görülmüştür. 4. gün bir azalma görülmüş ancak diğer günlerde yumurta sayısı tekrar artmıştır. *R. officinalis* 1000 mg/kg dozunda en düşük 0. gün, en yüksek ise 3.gündür. 3. güne kadar bir artış gözlenmiş olup 3. günden sonra azalma olmuştur. Rosmarinik asitte yumurta sayıları birbirine çok yakındır. En yüksek 3. ve 7. Günlerde en düşük ise 6.gündür. Albendazol de 7. günde yumurta sayısında azalma görülmüştür. Diğer günlerdeki yumurta sayıları birbirine yakındır ancak en yüksek etki 2. günde olmuştur. Kontrol grubunda ise 7.gündeki yumurta sayısı diğer tüm etkiler yumurta

sayıları içinde en yüksektir. 4. günde de oldukça yüksektir. En düşük etki ise 2. günde görülmüştür.

Biberiye yaprak ekstresi 7 gün boyunca verildi. 7. Günün sonunda *R. officinalis* yaprak ekstresinin 250 mg/kg'lık dozunda 11, *R. officinalis* 500 mg/kg'lık dozunda 9, *R. officinalis* 1000 mg/kg'lık dozunda 8, Rosmarinik asit 5 mg/kg dozunda 13, Albendazol'de 15, kontrol grubunda ise 13 birey vardır. 0. günden itibaren farelerin içerdikleri *A. tetraptera* yumurta sayılarına bakıldı ve not edildi. Daha sonra ortalamaları alındı. Aşağıdaki tabloda yumurta sayılarının ortalamaları verilmiştir (Çizelge 4.3.). Grup 1'de 185, grup 2'de 133, grup 3'de 231, grup 4'de 270, grup 5'de 27, grup 6'da ise 250'dir.

Çizelge 4.2. 8.Gün sonundaki *R. officinalis*, Rosmarinik Asit, Albendazol ve Kontrol grubuna bakılarak tespit edilen *A.tetraptera* sayılarının ortalamaları

	8.gün sonundaki <i>A.tetraptera</i> sayılarının ortalamaları
<i>Rosmarinus officinalis</i> 250 mg/kg (Grup 1)	185
<i>Rosmarinus officinalis</i> 500 mg/kg (Grup 2)	133
<i>Rosmarinus officinalis</i> 1000 mg/kg (Grup 3)	231
Rosmarinik Asit (Grup 4)	270
Albendazol (Grup 5)	27
Kontrol Grubu (Grup 6)	250

4.2. Etken Maddelerin Etkinlik Yüzdeleri

A. tetraptera ortalamalarına bakıldıktan sonra Etki oranı ve p değerleri Minitab 17.1.0 istatistik programında hesaplandı (Çizelge 4.4.). Etki değerlerine bakıldığında Albendazol % 89, Rosmarinik asit % -8, *R. officinalis* 250 mg/kg'lık dozunun % 25, *R. officinalis* 500 mg/kg'lık dozunun % 46, *R. officinalis* 1000 mg/kg'lık dozunun ise % 7'dir. P değerlerine bakıldığına ise albendazol 0,0144, Rosmarinik asit 0,4601, *R. officinalis* 250 mg/kg'lık dozunun 0,3246, *R. officinalis* 500 mg/kg'lık dozunun 1,0000, *R. officinalis* 1000 mg/kg'lık dozunun ise 0,5635dir. Etki oranlarına bakıldığında en yüksek değer albendazol de görülürken, en düşük değer Rosmarinik asitedir. P değerlerinde ise en yüksek değer *R. officinalis* 500 mg/kg dozunda görülürken, en düşük değer albendazol de görülmüştür.

Çizelge 4.3. Etken maddelerin etkinlik yüzdeleri

Grup	Etki Oranı	P Değeri
Kontrol grubu	-	-
Albendazol	%89,1399	0,0144
Rosmarinik Asit	%-8,17	0,4601
<i>Rosmarinus officinalis</i> 250mg/kg	%25,44	0,3246
<i>Rosmarinus officinalis</i> 500mg/kg	%46,54	1,0000
<i>Rosmarinus officinalis</i> 1000mg/kg	%7,16	0,5635

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde teşhis edilmiş olan çokça parazit türü bilinmektedir. Bunlardan büyük bir kısmını helmintler oluşturmaktadır (Avcıoğlu 2007). Helmintler, bilateral simetrlili gelişmiş organ ve dokulara sahip çok hücreli kompleks canlılardır (Korkmaz 2012). Helmintler insan ve hayvanların vücutlarında yaşayarak çeşitli hastalıklara sebep olurlar (Göçmen 2008). İnsan ve hayvan sağlığı ile ilgili yapılan araştırmalarda model olarak deney hayvanları kullanılmaktadır. Bu deney hayvanlarını da kendilerine özgü helmint içerirler (Şenlik ve ark. 2005). Bu helmint enfeksiyonlarına karşı çeşitli antihelmintik ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar hem insan sağlığına hem de hayvan sağlığına ayrıca ekonomiye de olumsuz etkileri vardır (Bölükbaş ve Doğanay 2007). Bu nedenle günümüzde artık bu ilaçlar yerine alternatif yöntem olarak tıbbi ve aromatik bitkiler kullanılmaya başlanmıştır (Malayoğlu-Basmacıoğlu 2010).

Son yıllarda tıbbi bitkilere olan önem oldukça artmıştır. Tıbbi bitkiler alternatif tıpta da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bitkiler arasında *R. officinalis* (Biberiye) de günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok etkisi bulunan biberiyenin antioksidan ve antiinflamatuvar açısından güçlü bir etkiye sahiptir (Gelen ve ark. 2017). Bunun yanında antibakteriyel, antiviral, antiosidan, bağışıklık sistemini güçlendirici sindirim sistemi, dolaşım sistemi ve romatizmal hastalıklarda kullanımı yaygındır. Yapılmış olan çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular, *R. officinalis* (Biberiye)'in antimotik ve antioksidan etkisini olduğunu ayrıca laboratuvar ortamlarında elde edilen uçucu yağların ticari olarak satılan hazır hallerinden daha yüksek etki gösterdiğini belirtmiştir (Öz-Aslan 2017). Başka bir çalışmada Streptokokzis tedavisi için kurutulmuş biberiye yapraklarını kullanmışlardır. Biberiye yapraklarının Streptokokzis enfeksiyonunu önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir (Zilberg ve ark. 2010). *Pediculus humanus capitis*'e karşı da Biberiye'nin öldürücü etkisinin olduğu belirtilmiştir (Lahlou ve Berrada 2003). Ayrıca *R. officinalis*'in *Echinooccus granulosis* üzerinde inhibe edici özelliğinin olduğu, hücre sayısında azalmaya sebep olduğu ve larval büyümeyi baskıladığı belirtilmiştir (Albani ve ark. 2014). *R. officinalis* uçucu yağının in vitro olarak Leishmania ve Trypanosoma parazitlerine karşı da etki gösterdiğini açıklamışlardır (Pereira ve ark. 2017). *Haemonchus contortus* üzerine *R.*

officinalis ekstraktının antihelmintik etkisi araştırılmış olup ovisidal ve larvasidal etkilerine bakılmıştır. Ancak diğer bitkilere oranla biberiyenin etkisi daha az görülmüştür (Varadyova ve ark. 2018). Bir Monogenea olan *Dactylogyrus minutus*'a karşı yapılmış olan bir çalışmada ise Biberiye özütü verilmiştir. Hem in vitro hem de in vivo olarak balıklarda çalışılmıştır. Sonuç olarak Biberiyenin parazit düşürücü etkisinin olduğunu antihelmintik etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca Biberiyenin antioksidan, antienflamatuar, antibakteriyel, antidiabetik ve antikanser etkiye sahip olduğu Baratta ve ark. (1998) tarafından gösterilmiştir (Zoral ve ark. 2017). Uçucu yağlar ve fenolik bileşikler açısından zengindir. Camphor, β -pinene, α -pinene, verbenone, 1,8-cineole, rosmarinik asit, karnosik asit gibi önemli bileşikleri bulunmaktadır.

Rosmarinik asit biberiyede bulunan önemli bir bileşiktir ve yapılan çalışmalarda antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antitümör, antialerjik gibi birçok etkisi bulunmaktadır (Vatansever 2014).

Hem son zamanlarda tıbbi bitkilere olan önemin ve kullanımının artması hem de yapılan çalışmalarda Biberiye yaprak ekstresinin çeşitli etkileri vardır. Yapılan çalışmalara bakıldığında *Dactylogyrus minutus* üzerinde antihelmintik etkiye sahip olan *R. officinalis*'in (Biberiye), çalışmalarının çok fazla olmadığı görülmüştür (Zoral ve ark. 2017). Farklı bitkiler de yapılmış olan çalışmalarda ise antihelmintik etki gösterdiği ve gastrointestinal parazit enfeksiyonlarını iyileştirici etkisinin olduğu görülmüştür. *Nigella sativa*, *Cucurbita maxima*, *Urtica dioica* ve *Artemisia absinthium* üzerinde çalışılmıştır. Bu bitkilerin *A. tetraoptera* yumurtalarını düşürdüğü belirtilmiştir. *Nigella sativa* yağının farelerde *A. tetraoptera* üzerinde 250 μ l/kg dozundaki antihelmintik etkisine bakılmış olup parazit yumurtalarını azalttığı görülmüştür. 2 kontrol 2 tedavi grubu da çalışılmış olup sonuçlar Mann-Whitney U testine göre yorumlanmıştır (Ayaz ve ark. 2007). *Cucurbita maxima* bitkisinin *A. tetraoptera* üzerindeki antihelmintik etkisine de bakılmış, Swiss albino farelerde selofan bant ve santrifüj flotasyon yöntemi kullanılarak *A. tetraoptera* yumurtaları tespit edilmiştir. Kontrol grubu, ivermectin, ve *Cucurbita maxima*'nin sulu ve matanolik ekstraktı 7 gün boyunca verilmiş olup *Cucurbita maxima*'nın yüksek antihelmintik etkiye sahip olduğu görülmüştür (Ayaz ve ark. 2015). *Urtica dioica* bitkisinin metanol ekstraktının 250 μ l/kg dozunda doğal enfekte fareler üzerinde çalışılmış olup bitki yapraklarının antihelmintik etki gösterdiği

belirtilmiştir (Turel ve ark. 2008). *Artemisia absinthium* antihelmintik bir bitkidir ancak *Syphacia obvelata* üzerinde antihelmintik etkisine bakılmıştır (Youssefi ve ark. 2012). Çalışılmış olan bu farklı bitkilerde farklı dozlar ve farklı ekstraktlar verilmiştir. Ancak kullanılan yumurta sayma yöntemleri ve sonuçların yorumlanmasında kullanılan testler benzer olup hepsinin ortak özelliği antihelmintik özelliklerinin araştırılmış olmasıdır. Bu nedenle çalışmamızda Biberiyenin hem etnobotanik yönden zengin olması hem de antihelmintik çalışmaların çok fazla çalışma olmaması nedeniyle *R. officinalis* bitkisiyle çalışılmıştır.

Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak hem *R. officinalis* hem de Rosmarinik asit ekstresine bakılmış olup karşılaştırmalı olarak sonuçlar incelenmiştir. *R. officinalis* yaprak ekstresinin 250, 500 ve 1000 mg/kg'lık dozları ayrıca 5 mg/kg'da Rosmarinik asit Balb/c farelere verilmiştir. Bu dozlar hem yapılmış olan çalışmalardan ve *R. officinalis*'in letal doz aralığından hem de kullanılmış olan Balb/c farelere uygun olarak verilmiştir. Bir gruba Albendazol verilmiştir. Bir grup da kontrol grubudur. Çıkan *A. tetraptera* sayılarına bakılmış ortalamaları alınmış etki ve p değerlerine bakılmıştır. Ortalamalar alındığında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Albendazolün en yüksek oranda *A. tetraptera* bireylerini düşürdüğü görülmüştür. *R. officinalis* ve Rosmarinik asit ekstreleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise *R. officinalis* 500 mg/kg olan dozun 250 ve 1000 mg/kg olan dozlara kıyasla daha etkili olduğu Rosmarinik asitteki *A. tetraptera* bireylerinin ise *R. officinalis* dozlarına kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür (Çizelge 4.4.). Albendazol verilen grubun önemli ($p < 0.05$), Rosmarinik asit ve *R. officinalis*'in 3 dozunun da önemsiz ($p > 0.05$) olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak en yüksek etki oranı Albendazolün, en düşük ise Rosmarinik asit olduğu görülmüştür. *R. officinalis* bitkisinin 250, 500 ve 1000 mg/kg dozları ile Rosmarinik asidin 5 mg/kg dozlarının etkisine bakılmıştır. Ancak ileride yapılacak olan çalışmalarda bu ekstrelerin hem farklı dozları, hem de farklı etken bileşiklerine bakılarak etkisi araştırılmalıdır. Ayrıca bitki ekstresi elde etmek için kullanılan ekstraksiyon yöntemleri farklı olup hem bitkiye göre hem de kullanılan çözücüye göre değişiklik göstermektedir. Bu durumda da ekstrelerin etkisi değişebilecektir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Gaber, R., Quraishy, S.A., Abdel-Ghaffar, F., Morsy, K., Saleh, R., Mehlhorn, H. 2018.** Morphological re-description and 18 s rdna sequence confirmation of the pinworm *A. tetraptera* (nematoda, heteroxynematidae) infecting the laboratory mice *Mus musculus*. *Journal of Nematology*, 026.
- Ahamad, J., Uthirapathy, S. Ameen, M.Sh.M., Anwer, E.T. 2019.** Essential oil composition and antidiabetic, anticancer, activity of *Rosmarinus officinalis* L. leaves from Erbil (Iraq). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 22(6): 1544-1553.
- Albani, C.M., Denegri, G.M., Elissondo, M.C. 2014.** Effect of different terpene-containing essential oils on the proliferation of *Echinococcus granulosus* larval cells. *Hindawi Publishing Corporation*, 7.
- Al-Hader, A.A., Hasan Z.A., Aqel, M.B. 1994.** Hyperglycemic and insülin release inhibitory effects of *Rosmarinus officinalis*. *Science Direct* 43(3): 217-221.
- Al-Megrin, WA., ElSadhan, N.A., Metwally, D.M., Al-Talhi, R.A., El-Khadragy, M.F., Abdel-Hafez, L.J.M. 2020.** Potential antiviral agents of *Rosmarinus officinalis* extract against herpes viruses 1 and 2. *Bioscience Reports*, 40.
- Al-Sereiti, M.R., Abu-Amer, K.M., Sen, P. 1999.** Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian J. Exp. Biol*, 37(2): 124-30.
- Amaral, G.P., Dobrachinski, F., Carvalho, N.R., Barcelos, R.P., Silva, M.H., Lima-Portella, R., Fachineto, R., Soares, F.A.A., Lugokenski, T.H., Dias, G.R.M. 2018.** Multiple mechanistic action of *Rosmarinus officinalis* L. extract against ethanol effects in an acute model of intestinal damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98: 454-459.
- Avciöglu, H. 2007.** Üriner sistem helmintleri ve Türkiye’ de yaygınlığı. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg*, 2(2): 44-49.
- Ayaz, E., Yılmaz, H., Ozbek, H., Tas, Z., Orunc, O. 2007.** The effect of *Nigella sativa* oil against *Aspiculuris tetraptera* and *Hymenolepis nana* in naturally infected mice. *Saudi Med J*, 28(11): 1654-1657.
- Ayaz, E., Gökbulut, C., Coşkun, H., Türker, A., Özsoy,Ş., Ceylan, K. 2015.** Evaluation of the anthelmintic activity of pumpkin seeds (*Cucurbita maxima*) in mice naturally infected with *Aspiculuris tetraptera*. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 7(9): 189-193.
- Başkan-Bülbül, E. 2013.** T hücre immunitesi. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi*, 47(1): 18-23.

Başkaya, Ş., Bahadırılı, N.P., Ayanoğlu, F. 2016. Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) bitkisinin uçucu yağ oranı, uçucu yağ bileşenleri ve antioksidan içeriğinde morfojenetik ve ontogenetik varyabilite. *Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 21(1): 12-20.

Benedec, D., Hanganu, D., Oniga, H., Tiperciue, B., Vlase, L., Olah, N.K., Raita, O., Bischin, C., Silaghi-Dumitrescu, R. 2015. Assessment of Rosmarinic acid content in six Lamiaceae species extracts and their antioxidant and antimicrobial potential. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 28(6): 2297-2303.

Beyhan, Y.E., Gürler, A.T., Bölükbaş, C.S., Açıcı, M., Umur, Ş. 2010. Bazı laboratuvar hayvanlarında nekropsi ve dışkı bakışı ile saptanan helmintler. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 34(2): 98–101.

Beyhan, Y.E., Özkan-Taylan, A., İde, T. 2013. Laboratuvar fare, sıçan ve kobaylarında dışkı bakışı ile helmintlerin araştırılması. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*, 24: 33-36.

Bölükbaş, C.S., Doğanay, A. 2007. Helmint enfeksiyonlarında alternatif kontrol yaklaşımları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 31(4): 322-326.

Bulduk, İ., Gökce, S. 2017. Yüzey yanıt metodolojisi ile biberiye yapraklarından rosmarinik asit ekstraksiyonunun optimizasyonu. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 5: 441-454.

Burgu, A., Karaer, Z. 2005. Parazit Hastalıklarında Tedavi. Türkiye Parazitoloji Derneği, İzmir.

Burr, H.N., Paluch, L.R., Roble, G.S., Lipman, N.S. 2012. Parasitic diseases: The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents, Editors: Suckow, M.A., Stevens, K.A., Wilson, R.P., Elsevier Inc., New York, NY, USA, pp: 839-863.

Cerit, L.S. 2008. Bazı baharat uçucu yağlarının antimikrobiyal özellikleri. *Yüksek Lisans Tezi*, PÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Denizli.

Çelikleş, M. 2010. Farklı bitki ekstraktlarının *Aspergillus parasiticus* gelişimine etkisinin araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi*, NKÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Tekirdağ.

Çin, B. 2018. Sıçanlarda yağ grefti modelinde Rosmarinik asit'in antioksidan etkisi ve adipoz greft survisine etkisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul.

De-Oliveira, N.C.D., Sarmiento, M.S., Nunes, E.A., Porto, C.M., Pereira, P., Picada, J.N., Ferraz, A.B.F., Da-Silva, J., Marroni, N.P., Rosa, D.P., Bona, S.R., Rodrigues, G., Thiesen, F.V. 2012. Rosmarinic acid as a protective agent against genotoxicity of ethanol in mice. *Elsevier Ltd.*, 50: 1208-1214.

Esatgil-Ulutaş, M. 2008. Türkiye'de hidatidozis (ekinokokkozis) sorunu. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 34 (2): 33-48.

Fetoni, A.R., Eramo, S.L.M., Pino, A.D., Rolesi, R., Paciello, F., Grassi, C., Troiani, D., Paludetti, G. 2018. The Antioxidant Effect of Rosmarinic Acid by Different Delivery Routes in the Animal Model of Noise-Induced Hearing Loss. *Otology & Neurotology, Inc.*, 39:378–386.

Gonçalves, S., Mansinhos, I., Romano, A. 2020. Aromatic herbs: A source of compounds with antioxidant and neuroprotective effects,: Oxidative stress and dietary antioxidants in neurological diseases, Editors: Martin, C.R., Preedy, V.R., Academic Press, pp: 155-173.

Gelen, V., Çelebi, F., Şengül, E., Çmar, A. 2017. The effect of *Rosmarinus officinalis* L. aqueous extract on gastric acid secretion in isolated rats stomach. *Ven Vet J.*, 28(2): 95-99.

Göçmen, B. 2008. Genel Parazitoloji. Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kitaplar Serisi No: 168, İzmir, 338 s.

Gökçen-Özçay, P. 2017. *Rosmarinus officinalis* L. bitkisi üzerinde fitoterapötik araştırmalar. *Yüksek Lisans Tezi*, GÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara.

Gül, C., Nazlıgül, Y. 2008. Helmint enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. *Dirim Tıp Gazetesi*, 83: 40-48.

Gürler, A.T., Bakan, N. 2016. Türkiye’de laboratuvar hayvanlarında görülen helmintler. *Türkiye Klinikleri J Lab Anim*, 1(1): 41-8.

Hsu, C.K. 1979. Parasitic Diseases: The laboratory rat, Acedemic Press, Inc., pp: 307-328.

İpek, H.O. 2018. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi herbaryum’undaki (ank) *salvia* (lamiaceae) cinsinin revizyonu. *Yüksek Lisans Tezi*, AÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Kaab-Ben, S.B., Hanafi M., Berhal, C., De-Clerck, C., Jijakli, H., Ksouri R., Rebey, I.B., Fauconnier, M.L. 2019. *Rosmarinus officinalis* essential oil as an effective antifungal and herbicidal agent. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 17(2): 1006-9.

Kaya, D., Ergönül-Günç, P. 2015. Uçucu yağları elde etme yöntemleri. *Gıda*, 40.

Khalil, A. I., Lashein, G.H., Morsy, G.H., Abd El- Mottaleb, D.I. 2014. Oxyurids of wild and laboratory rodents from egypt. *Life Science Journal*, 11(3).

Kohn, D.F., Clifford, C.B. 2002. Biology and diseases of rats: Laboratory animal medicine, Elsevier Science, USA, pp: 121-158.

Korkmaz, M. 2006. Barsak helmintleri. *Ankem Derg.*, 20(2): 170-176.

Korkmaz, M. 2012. Helmintlere karşı kullanılan yeni ilaçlar. *Ankem dergisi*, 26(2): 121-126.

Kökçü, B., Uysal, İ., Esen, O. 2015. Medicinal plants sold in Çanakkale/Turkey city center herbalists. *Biological Diversity and Conservation*, 8(3): 80-91.

Lahlou, M., Berrada, R. 2003. Composition and niticidal activity of essential oils of three chemotypes of *Rosmarinus officinalis* L. acclimatized in Morocco. *Flavour and Fragrance Journal*, 18(2): 124-127.

Mahdy, O.A., Attia, M.M., Khattab, M.S., Saleh, N.M.K. 2017. In vivo effect of *Carica papaya* seeds extract on *Aspiculuris tetraptera* in mice (*Mus musculus*) colonies. *Wulfenia Journal*, 24(8): 149-164.

Malayoğlu-Basmacıoğlu, H. 2010. Biberiyenin (*Rosmarinus officinalis* L.) antioksidan etkisi. *Hayvansal Üretim*, 51(2): 59-67.

Melo, G.A.N., Grespan, R., Fonseca, J.P., Farinha, T.O., Bersani-Amado, C.A., Cuman, R.K.N., Silva, E.L., Romero, A.L. 2011. *Rosmarinus officinalis* L. essential oil inhibits in vivo and in vitro leukocyte migration. *Journal of Medicinal Food*, 14(9): 944-949.

Mengiste, B., Dires, K., Lulekal, E., Arayaselassie, M., Zenebe, T., Feleke, G., Makonnen, E., Mekonnen, A. 2018. Acute skin irritation, acute and sub-acute oral toxicity studies of *Rosmarinus officinalis* essential oils in mice and rabbit. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 12(26): 389-396.

Minitab 2013. 17.1.0. State collage, Pennsylvania, USA.

Moore, J., Yousef, M., Tsiani, E. 2016. Anticancer effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* l.) extract and rosemary extract polyphenols. *Nutrients*, 8:731.

Mravcakova, D., Kisidayova, S., Kopcakova, A., Pristas, P., Pisarcikova, J., Bryszak, M., Cieslak, A., Varady, M., Varadyova, Z. 2020. Can the foregut nematode *Haemonchus contortus* and medicinal plants influence the fecal microbial community of the experimentally infected lambs?. *Plos One*, 15(6).

Omer, S.A., Alghamdi, J.M., Alrajeh, A.H., Aldamigh, M., Mohammed, O.B. 2020. Morphological and molecular characterization of *Aspiculuris tetraptera* (nematoda: Heteroxyneematidae) from *Mus musculus* (rodentia: Muridae) in Saudi Arabia. *Bioscience Reports*, 40.

Otto, G.M., Franklin, C.L., Clifford, C.B. 2015. Biology and diseases of rats: Laboratory animal medicine, Editor: Dennis Kohn, Elsevier Inc, San Diego, CA, USA pp: 151-196.

Öz-Aslan, M.N. 2017. Balıkesir yöresinde doğal olarak yetişen biberiye ve fesleğen bitkilerine ait uçucu yağların antioksidan ve antimikotik özelliklerinin belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, NKÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarımsal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ.

Öztekin, S., Soysal, Y. Tıbbi ve aromatik bitkilerde ekstraksiyon yöntemleri. Tarımsal Mekanizasyon 18. Ulusal Kongresi, Tekirdağ.

Öztop, A.Y. 1996. *Taenia saginata* laktat dehidrogenaz ve malat dehidrogenaz enzim aktivitelerine bazı antihelmintiklerin in vitro etkileri. *Doktora Tezi*, CÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas.

Pereira, P.S., Oliveira-Tintino, C.D.M., Silva, T.G., Maia, A.J., Tintino, S.R., Raulino, I.S.S., Vega, M.C., Rolón, M., Coronel, C., Barros, L.M., Duarte, A.E., Menezes, I.R.A., Coutinho, H.D.M. 2017. Trypanocide, antileishmania and cytotoxic activities of the essential oil from *Rosmarinus officinalis* L in vitro. *Industrial Crops & Products*, 109: 724-729.

Petersen, M., SJ-Simmonds, M. 2003. Rosmarinic Asid. *Phytochemistry*, 62: 121-125.
Pişkin, Ç. 2007. Lamiaceae familyasına mensup bazı baharat bitkilerinin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, SÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Konya.

Pritchett, K.R. 2007, 1980. Helminth parasites of laboratory mice: The mouse in biomedica, Editor: Williams, S., Dr. White, W. Elsevier Inc., pp: 552-561.

Rahbardar, M.G., Amin, B., Mehri, S., Mirnajafi-Zadeh, S.J., Hosseinzadeh, H. 2017. Anti-inflammatory effects of ethanolic extract of *Rosmarinus officinalis* L. and rosmarinic acid in a rat model of neuropathic pain. *Science Direct*, 86: 441-449.

Rückerl, D. 2018. Characterizing the activation, proliferation and ontogeny of murine macrophages in parasitic helminth infections: Macrophages, Editor: Rousselet, G., Methods in Molecular Biology, cilt 1784. Humana Press, New York, NY., pp: 225-241.

Salman-Yorulmaz, S., Sarıtaş, S., Ay, R., Kara, N. 2014. Acaricidal and ovicidal effects of sage (*Salvia officinalis* L.) and rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) (Lamiaceae) extracts on *Tetranychus urticae* Koch (Acari: Tetranychidae). *Tarım Bilimleri Dergisi*, 20: 358-367.

Şenel, M. 2013. Bazı bitkisel ekstraktların *Tuta absoluta* (Meyrick, 1917) (Lepidoptera: Gelechiidae)'nin farklı biyolojik dönemlerine etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, AMÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Bitki Koruma Anabilim Dalı, Aydın.

Şenlik, B., Diker, A.İ., Küçükyıldız, F. 2005. Bazı laboratuvar hayvanlarında dışkı muayenesi ile saptanan helmintler. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 29(2): 123-125.

Sönmez, E. 2016. *Ajuga reptans* Briq.ve *Ajuga reptans* P.H.Davis (Lamiaceae) türleri üzerine farmasötik botanik yönünden araştırmalar. *Yüksek Lisans Tezi*, AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Eskişehir.

Stansbury, J. 2014. Rosmarinic Acid as a novel agent in the treatment of allergies and asthma. *Journal of Restorative Medicine*, 3: 121.

Tarlan, B. 2012. Retinoblastomda T regülatur hücre infiltrasyonunun klinik ve histopatolojik bulgular üzerine etkiler. *Uzmanlık Tezi*, HÜ Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Tınar, R., Umur, Ş., Köroğlu, E., Güçlü, F., Ayaz, E., Şenlik, B., Muz, M.N. 2006. Teşhis yöntemleri: Helmitoloji, Editör: Tınar, R., Nobel Akdemik Yayıncılık, s. 463-533.

Turel, I., Oto, G., Ayaz, E., Yılmaz, O., Mercan, U. 2008. Anthelmintic activity of *Urtica dioica* l. in mice naturally infected with *Aspiculuris tetraptera*. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 7(12): 1628-1630.

Uçar, E., Köse-Odabaş, E., Özyiğit, Y., Turgut, K. 2015. Bazı tıbbi ve aromatik bitkilerde esansiyel yağların antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 10(2): 118-124.

Ünlü, H. 2005. Aydın yöresinde sokak köpeklerinde dışkı bakısına göre saptanan mide barsak helmintleri. *Yüksek Lisans Tezi*, AMÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Varadyova, Z., Pisarcıkova, J., Mravcakova, D., Kisidayova, S., Babjak, M., Königova, A., Varady, M., Hodges, A., Vadlejch, J. 2018. Ovicidal and larvicidal activity of extracts from medicinal-plants against *Haemonchus contortus*. *Experimental Parasitology*, 195: 71-77.

Vatansever, B. 2014. Prostat ve akciğer kanseri hücre hatlarında *Rosmarinus officinalis* l. (Biberiye) ekstresinin sitotoksik etkilerinin araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi*, UÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

Wakelin, D. 2000. Helminths. *Curr Opin Infect Dis*, 13: 465-469.

Xiaojie, Z., Xiang-Yu, Z., Hang, F., Lei, Y., Xi-Feng, G. 2020. Comparative analysis on volatile terpenoids in nine aromatic plants of Lamiaceae. *Bulletin of Botanical Research*, 40(5): 696-705.

Yaman, T., Kuleaşan, Ş. 2016. Uçucu yağ elde etmede gelişmiş ekstraksiyon yöntemleri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1: 78-83.

Yarsan, E., Tanyüksel, M., Babür, C., Kutlu, İ. 1999. Albendazol'un hümmoral ve hüccresel immün yanıt üzerene etkilerinin değęerlendirilmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 56(2): 67-74.

Yaylı, N. 2013. Uçucu yağlar ve tıbbi kullanımları. 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Kimyagerler Derneği, Antalya.

Yıldız, K., Doğanay, A. 2001. Deneysel enfekte beyaz farelerde *Strobilocercus fasciolaris*'e albendazol ve praziquantel'in etkisi. *Turk J Vet Anim Sci*, 25: 287-294.

Yılmaz, D., Gökduman, M.E. 2016. Biberiye (*Rosmarinus Officinalis*) bitkisinin fiziko-mekanik özelliklerine nem içeriğinin etkisi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 33(1): 92-98.

Yiğit, Ş., Saruhan, İ., Akça, İ. 2019. Farklı bitki ekstraktlarının *Culex pipiens* Linnaeus, 1758 (diptera: culicidae) larvalarına karşı öldürücü etkilerinin belirlenmesi. *Turkish Journal of Weed Science*, 22(2): 169-174.

Youssefi, M.R., Abuhosseini Tabari, M., Sadeghi Hashjin, G., Kouhi, M.K. 2012. Antiparasitic efficacy of worm wood (*Artemisia absinthium*) alcoholic extract on *Syphacia obvolata*. *Iranian Journal of Veterinary Medicine*, 6(1): 47-50.

Zeyrek-Yıldız, F., Zeyrek, C.D. 2006. Alerjik hastalıklar ve parazitöz. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 30(2), 135-140.

Zilberg, D., Tal, A., Golan-Goldhirsh, A., Froyman, N., Abutbul, S., Dudai, N. 2010. Dried leaves of *Rosmarinus officinalis* as a treatment for streptococcosis in tilapia. *Journal of Fish Diseases*, 33: 361-369.

Zoral, M.A., Futami, K., Endo, M., Maita, M., Katagiri, T. 2017. Anthelmintic activity of *Rosmarinus officinalis* against *Dactylogyrus minutus* (Monogenea) infections in *Cyprinus carpio*. *Veterinary Parasitology*, 247: 1-6.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Buket EYLEK
Doğum Yeri ve Tarihi : Bursa /13.06.1991
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu
Lise : Çelebi Mehmet Lisesi
Lisans : Bursa Uludağ Üniversitesi
Yüksek Lisans :Bursa Uludağ Üniversitesi

Çalıştığı Kurum/Kurumlar : -

İletişim (e-posta) : buketrd.88@hotmail.com

Yayınları :