

***ASPICULURIS TETRAPTERA İLE DOĞAL ENFEKTE
FARELERDE OLEA EUROPAEA L. (ZEYTİN) YAPRAK
EKSTRESİ VE FENOLİK BİLEŞENİ OLAN
OLEUROPEİN'İN ANTİHELMİNTİK ETKİSİNİN
İNCELENMESİ***

Muhammad Asad KAMRAN



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***ASPICULURIS TETRAPTERA İLE DOĞAL ENFEKTE FARELERDE OLEA
EUROPAEA L. (ZEYTİN) YAPRAK EKSTRESİ VE FENOLİK BİLEŞENİ
OLAN OLEUROPEİN'İN ANTİHELMİNTİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ***

Muhammad Asad KAMRAN
0000-0001-8270-3153

Prof. Dr. Hikmet Sami YILDIRIMHAN
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BURSA – 2021
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ASPICULURIS TETRAPTERA İLE DOĞAL ENFEKTE FARELERDE *OLEA EUROPAEA* L. (ZEYTİN) YAPRAK EKSTRESİ VE FENOLİK BİLEŞENİ OLAN OLEUROPEİN'İN ANTİHELMİNTİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Muhammad Asad KAMRAN

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hikmet Sami YILDIRIMHAN

Bu çalışmada *Olea europaea* L. (Zeytin) bitkisinin yaprak ekstresi ve fenolik bileşeni olan oleuropein'in doğal enfekte farelerde *Aspiculuris tetraptera*'ya karşı antihelmintik etkisi araştırılmıştır. *Aspiculuris tetraptera* ile doğal enfekte 91 adet Balb/c fare, fekal flotasyon yöntemi ile tespit edilmiştir. Enfekte fareler 7 gruba ayrılmış ve *ad libitum* beslenmiştir. *Olea europaea*'nin 3 ve oleuropein'in 2 farklı dozu uygulanmıştır. 1. Grup (Kontrol grubu) farelere gavaj yoluyla su verildi. 2. grup farelere 10 mg/kg Albendazol ilacı verildi. 3. grup farelere *Olea europaea* 250 mg/kg, 4. grup farelere *Olea europaea* 500 mg/kg ve 5. deneme grubu farelere *Olea europaea* 1000 mg/kg'lık dozları gavaj yoluyla uygulandı. Aynı şekilde, 6. grup farelere 5 mg/kg oleuropein ve son olarak 7. deneme grubu farelere ise 20 mg/kg oleuropein ağız yoluyla verilmiştir. Dozlar, 7 gün boyunca verilip 8. gün tüm hayvanlara nekropsi yapıldı ve stereomikroskop altında *Aspiculuris tetraptera* parazit sayılarına bakıldı. Etkinlik yüzdesi ve p değerleri Mann-Whitney U analiz programıyla hesaplandı. Albendazolün etkinlik oranı %92,43 olarak hesaplandı. *Olea europaea* 250 mg/kg dozunun %70,56, *Olea europaea* 500 mg/kg dozunun %63,18, *Olea europaea* 1000 mg/kg dozunun %92,19, oleuropein 5 mg/kg dozunun %9,27 ve oleuropein'in 20 mg/kg'lık dozunun %70,56 oranında antihelmintik etkisini gösterdiği belirlendi. Albendazol ve *Olea europaea* 1000 mg/kg dozunun en yüksek, 5 mg/kg oleuropein dozunun en düşük etki değerine sahip olduğu görülmüştür. P değerlerine bakıldığında *Olea europaea* 1000 mg/kg dozunun önemliye yakın (P=0,05), Albendazolün önemli (p<0,05) ve 1, 3, 4 6 ve 7 grupların da önemsiz (p>0,05) olduğu görüldü. *Olea europaea* ve oleuropein dozları arttıkça *Aspiculuris tetraptera*'ya karşı antihelmintik etkisinin yükseldiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: *Olea europaea*, Oleuropein, *Aspiculuris tetraptera*, Antihelmintik etki, Balb/c fare, Mann-Whitney U testi

2021, vii + 56 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

INVESTIGATING THE ANTHELMINTIC EFFECTS OF *OLEA EUROPAEA* L.
(OLIVE) LEAVES EXTRACT AND ITS PHENOLIC COMPOUND OLEUROPEIN
IN MICE NATURALLY INFECTED WITH *ASPICULURIS TETRAPTERA*

Muhammad Asad KAMRAN

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

Supervisor: Prof. Dr. Hikmet Sami YILDIRIMHAN

In this study, the anthelmintic effects of *Olea europaea* (olive) leaves extract and its major phenolic compound oleuropein have been investigated in mice naturally infected with *Aspiculuris tetraptera*. 91 Balb/c infected mice were identified by fecal flotation method and were divided into 7 groups. Infected groups were given free access to standard laboratory food and tap water. Tap water was available *ad libitum*. 3 doses of *Olea europaea* and 2 doses of oleuropein were orally administered. Group1 (control group) was provided with only tap water. 10 mg/kg dose of Albendazole was orally given to Group 2. Group 3, 4 and 5 were rendered with 250 mg/kg, 500mg/kg, and 1000 mg/kg doses of *Olea europaea* respectively. Similarly, 5 mg/kg and 20 mg/kg doses of oleuropein were given to group 6 and 7. All the groups were orally administered by gavage for 7 days during treatments. On 8th day, animals were euthanized and gastrointestinal tract was removed and examined under a stereomicroscope to count and identify the parasite presence. Drug efficacies and statistical difference between the treatments and controls were evaluated by Mann-Whitney U test. According to the results, it has been found that reference drug Albendazole (92.43%) and 1000 mg/kg dose of *Olea europaea* (92.19%) showed significant efficacies against *A. tetraptera* counts while 250 mg/kg (70.03%) and 500 mg/kg (63.18%) doses exhibited moderate effects. Similarly, 5 mg/kg dose of oleuropein showed lower efficacy (9.27%) than 20 mg/kg (70.56%). Efficacy of 10 mg/kg oleuropein was found to be in par with 250 mg/kg leaves extract of *Olea europaea*. Statistical analysis of albendazole was found to be significant ($p < 0.05$) while that of 1000 mg/kg leaf extract of *Olea europaea* was equal but not significant ($p = 0.05$) due to incurred animal deaths during the treatments. Groups 1,3,4,6 and 7 were less significant ($p > 0.05$). Anthelmintic effects of *Olea europaea* leaves extracts and oleuropein increased in a dose-dependent manner.

Key words: *Olea europaea*, Oleuropein, *Aspiculuris tetraptera*, Anthelmintic effect, Balb/c mice, Mann-Whitney U test

2021, vii + 56 pages.

TEŞEKKÜR

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

Tez konum, deney aşamaları, doz ayarı 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

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

Tezimde bulunan bitki materyali ve hayvanların doz belirleme aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen laboratuvar arkadaşım Buket EYLEK'e

Yüksek Lisansım boyunca benden tüm desteğini ve yardımlarını esirgemeyen her daim yanımda olan ve beni destekleyen aileme,

Tez konumda bulunan Zeytin bitkisinin yaprak ekstresi ve oleuropeinin çalışılmasında bilgi birikimini ve yardımlarını benden esirgemeyen Merhum Sayın Prof. Dr. Hulusi MALYER'e sonsuz teşekkür ederim.

Muhammad Asad KAMRAN
21/01/22

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	8
2.1. <i>Olea europaea</i> İle İlgili Yapılmış Çalışmalar.....	8
2.2. Oleuropein İle İlgili Yapılmış Olan Çalışmalar.....	10
2.3. Albendazol İle İlgili Yapılmış Olan Çalışmalar.....	15
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	15
3.1. Materyal.....	16
3.1.1. <i>Olea europaea</i> L. (Zeytin).....	16
3.1.2. <i>Olea europaea</i> L.'nin taksonomik hiyerarşisi.....	17
3.1.3. <i>Olea europaea</i> L.'nin kimyasal bileşenleri.....	17
3.1.4. <i>Aspicularis tetraptera</i> 'nin taksonomik özeti.....	20
3.1.5. <i>Aspicularis tetraptera</i> hakkında genel bilgi.....	20
3.1.6. <i>Aspicularis tetraptera</i> yumurtası ve erkek ve dişi bireyinin dijital görünümü.....	22
3.1.7. Albendazolun tanımı ve etki mekanizması.....	23
3.2. Yöntem.....	26
3.2.1. Bitki materyali.....	26
3.2.2. Deney hayvanları.....	26
3.2.3. Fekal flotasyon tekniği.....	26
3.2.5. <i>Olea europaea</i> ve oleuropein'in uygulanması.....	28
3.2.6. Nekropsi.....	28
3.2.7. Etkinlik yüzdelerinin hesaplanması.....	28
3.2.8. İstatiksel analizi.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Deney Grupların Oluşumu.....	29
4.2. <i>A. tetraptera</i> Yumurtalarına Göre Hayvan Grupların Oluşturulması.....	30
4.3. Etken Maddelerin Etkinlik Yüzdeleri.....	30
4.4. P Değeri.....	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	33
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
α	Alfa
β	Beta
ρ	Fenolik türevi
$\mu\text{g/ml}$	Mikrogram/mililitre
μm	Mikrometre
Cu	Bakır
cm	Santimetre
gr	Gram
L	Litre
mg/kg	Miligram/Kilogram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
Fe	Demir
pH	Potansiyel hidrojen
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
HT-29	İnsan kolorektal karsinomu
AGS	İnsan kafkas mide karsinomu
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksidaz
NCBI	National Center for Biotechnology Information
TF-1a	Eritrolösemi
LN-18	Glioblastomal hücreleri
VCAM-1	Vasküler hücre yapışma molekülü-1
MCF-7	İnsan meme adenokarsinoma
T-24	İnsan idrar kesesi karsinoma
BBCE	Sığır beyni kılcal endotel
HER-2	Meme karsinoma
UVB	Ultaviyole B
VEGF	Vasküler Epitel Büyüme Faktörü
MMP-2	Matriks metaloproteinaz-2
MMP-9	Matriks metaloproteinaz-9
MMP-12	Matriks metaloproteinaz-12
McCoy	İnsan eklem sıvısı
HT	Hidroksitirosol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil: 3.1. Oleuropeinin kimyasal yapısı	19
Şekil: 3.2. <i>A. tetraptera</i> erkek bireyin ön ve arka görüntüsü	22
Şekil: 3.3. A, B. <i>A. tetraptera</i> dişi bireyin ön görüntüsü. C. <i>A. tetraptera</i> dişi bireyin arka görüntüsü.....	22
Şekil: 3.4. <i>A. tetraptera</i> yumurtası	23
Şekil: 3.5. Albendazolun kimyasal yapısı	25

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. <i>Olea europaeae</i> 'nin taksonomisi gösterilmiştir.....	17
Çizelge 3.2. <i>Olea europaea</i> yaprağındaki kimyasal bileşenleri.....	18
Çizelge 3.3. Siyah ve Yeşil zeytinin ortalama bileşimi	19
Çizelge 3.4 Bir yemek kaşığı standart zeytinyağında bulunan bileşenleri.....	20
Çizelge 3.5. <i>Aspicularis tetraptera</i> 'nin taksonomisi	20
Çizelge 4.1. Kullanılan <i>Olea europaea</i> yaprak ekstresi, Oleuropein ve Albendazol maddelerin kontrol grubuna göre etkinlik düzeyleri (%).....	31
Çizelge 4.2. Kullanılan <i>Olea europaea</i> yaprak ekstresi, Oleuropein ve Albendazol maddelerin kontrol grubuna göre P değerleri.....	31
Çizelge 4.3 <i>Aspicularis tetraptera</i> parazit sayılarının etkinlik yüzdesi ve P değerinin karşılaştırılması	32

1. GİRİŞ

Parazitizm türler arasındaki bir simbiyotik ilişkidir. Besin ihtiyaçlarını tamamlamak, korumalı olarak gelişmek ve üreme döngüsünü devam ettirebilmek için bir canlının içinde veya üzerinde yaşayan organizmalara parazit denir. Parazitler yaşadığı konağa çoğu zaman zarar vermezler. Parazitlerin patojenitesi konakçının iç ortam koşuluna bağlıdır. Parazitler özel durumlarda tek veya başka bir parazit türü ile aynı konakçıda yaşam döngülerini sürdürebilmekteler, buna multiparazitizm denir (Vaumourin ve diğerleri, 2015). Parazitler ekosistemde bulunan çok sayıda konakçı türün popülasyonlarını düzenlemekte ve biyoçeşitliliğe önemli bir katkı sağlamaktalar. İnsanlarda; virüs, bakteri, helmint, protozoa ve mantarların 1400'den fazla patojen türü tanımlanmıştır.

Helmint kelimesi Yunancadan türemiş, “solucan” veya “kurt” anlamına gelmektedir. Bağırsak helmintlerin yumurtaları binlerce yıl önce insanların mumyalanmış dışkılarında bulunmuştur (Cox, 2002; Horteş ve diğerleri, 2006; Horteş, 2008). Helminthiyazis kaydedilen insan tarihin başlangıcından beri önemli bir hastalıktır (Faust ve diğerleri, 1970). Helmintlerin çoğu bağırsak parazitleridir. İnsan ve hayvanların bağırsak mukozası ve midelerinde kanama ve lezyonlara sebep olmaktadır. Metazoonlar büyükbaş hayvanlarının verimliliğini azaltmaktadır (Pechenik, 2010). Helmintlerin iki büyük filumu vardır; bağırsak solucanların büyük kısmını içeren, topraktan bulaşan kurtlar olarak bilinen ve filariyaz, onkoserkiyazis gibi hastalıklara neden olan nemathelmintler (filaryal veya yuvarlak kurt). Şistozom ve sistiserkoz hastalığa neden olan trematodlar ve domuz tenyası gibi tenya (cestod) türlerini içeren helmint grubu platyhelmintler olarak bilinmektedir. Dünya çapında helmintlerle enfekte olan insanların tahmini sayılarını öğrenmek için çalışma yapan Noman Stoll, 1947 yılında yayınlanan “Bu Kurtlu Dünya” adlı meşhur eserinde milyonlarca insanların helmint taşıdıklarını açıklamıştır (Stoll, 1999).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 1,5 milyar insan, topraktan bulaşan helmintlerle enfektedir. Bu enfeksiyondan çocuklar, fiziksel, bilişsel ve besinsel açıdan olumsuz etkilenmektedir. Kancalı kurtlar, bağırsaklarda kan kaybına neden olur ve kansızlığa yol açar (WHO, 1987). Tüm dünyada yaklaşık olarak 819

milyon insanın *Ascaris* (yuvarlak solucan), 464 milyon insanın *Trichuris* (kamçılıkurt) ve 438 milyon insanın kancalıkurt ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Şistosomiyaz 70 ülkede 200 milyondan fazla insanı etkilemektedir. 83 ülkede 180 milyon lenfatik filariyazis vakası olduğu vurgulanmaktadır (Hedley, 2015). 1970 yılında Çinde, gelişmekte olan ülkelerin insan toplumlarında helmintiyazısı kontrol altında tutmak için “Toplu İlaç Uygulaması” (Mass Drug Administration) başlatılmıştı (Hotez, Ottesen, Fenwick ve Molyneux, 2006). 1980 yılında, onkoserkiyaz riskin yüksek olan Afrika toplumuna ilk kamu-özel ortaklığın kuruluşu neticesinde uygulanan MDA projesi kapsamında İvermectin sağlanmıştı ve bundan sonra da bu proje dünya çapında uygulanmaya başlanmıştı (Hotez, 2008).

Antihelmintik ilaçlar tek veya etkilerini artırmak için diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır. Ancak helmintik enfeksiyonların tedavisi için daha çok çeşitli sentetik antihelmintik ilaçları tercih edilmektedir (Yadav ve Nath, 2017). Bilinen anthelmintik ilaçlar arasında piperazin hidroklorür, albendazol, mebendazol, ivermectin ve leviamisol yer almaktadır. Her bir kurt türüne göre özel anthelmintik ilaç bulunmaktadır. İlaçlar genel olarak anti-nematod, anti-cestod ve anti-trematod olarak bilinmektedirler. Piperazin, Albedazol, mebendazole, thiabendazol, pirantel, ivermectin ve dietil karbamazin olarak bilinen ilaçlar, kıl kurdu, kancalı kurt, *Askaris* ve *strongyloides*’e karşı kullanılmaktadırlar. Leviamisol, nematodlara karşı tavsiye edilen antibiyotik bir ilaçtır. Paranzikuantel, bitionol sulfoksit, oksamninin ve metrifonat anti-trematod ilaçlarıdır. Cestod olarak bilinen *Taenia*, *Echinicoccus* ve *Diphyllobothrium* türlerine karşı niklozamid en yaygın olarak kullanılmaktadır (Bahmani ve diğerleri, 2014). İvermectin yumurta öldürücü etkisine sahip değildir (Pritchett ve Johnson, 2002). Ancak kıl kurtların tedavilerinde anthelmintik ilaçların potansiyel etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. İvermectin zararlı etkilere neden olabilmektedir (Pritchett ve Johnson, 2002). Buna karşılık albendazolün devam eden çalışmalar için önemsiz veya potansiyel olarak zararlı olduğu düşünülmektedir (Barron ve diğerleri, 2000; Cray, Villar, Zaias ve Altman, 2008; Cray, Watson, Zaias ve Altman, 2013; Duan, Liu ve Booth, 2012; Gao, Dang ve Watson, 2008; Hunter ve diğerleri, 2007; Landin ve diğerleri, 2009; Vento, Swartz, Martin ve Daniels, 2008; Villar, Cray, Zaias ve Altman, 2007). Çünkü yumurta kolayca kontamine olabilir ve çevrede kalıcı olarak durabilmektedir (Lytvynets, Langrova, Lachout ve Vadlejch, 2013).

Viral ve bakteri patojenlerin ortadan kaldırılmasındaki çarpıcı ilerlemelerine rağmen oksiürid türleri olan *S. obvelata*, *A. tetraptera* ve *S. muris*'in kemirgenlerdeki yaygınlığı, yumurtaların çevredeki kalıcılığı bu parazitlere az ilgi gösterilmesinden kaynaklanmaktadır (Liang ve diğerleri, 2009; Livingston ve Riley, 2003; McInnes ve diğerleri, 2011; Pritchett-Corning, Cosentino ve Clifford, 2009; Schoondermark-Van De Ven, Philipse-Bergmann ve Van Der Logt, 2006; Clifford ve Watson, 2008). *Syphacia muris* sıçanlarda yayılış gösterirken *Aspiculuris tetraptera* ve *Syphacia obvelata*, fareleri enfekte etmektedirler (Baker, 2007). *Syphacia spp.*, yaşam döngüsünü 11-15 gün arasında tamamlamaktadır. Yumurtalar yatay olarak ağız yoluyla bulaşmaktadır. Oda koşullarında haftalarca, aylarca canlı kalan yumurtalar, anüs çevresinde ve kolonda birikmekte ve yaklaşık 6 saat içinde enfekte hale gelebilmektedirler. Yumurtalar, farelerin kendi kendini temizleme sırasında yutulmakta ve ince bağırsaklarda yumurtalardan çıkabilmekte. Larvalar daha sonra çekuma yerleşirler ve 10-11 gün içinde olgunlaşırlar. *Aspiculuris tetraptera*, çevrede son derece dayanıklı olan yumurtaların yatay olarak yutulmasıyla bulaşmaktadır. *A. tetraptera*'nın yaşam döngüsü *Syphacia obvelata*'yla kıyasla daha uzundur. Ayrıca *Syphacia*'dan farklı olarak *Aspiculuris tetraptera* yumurtaları dışkıyla dışarıya atılmakta ve anüs etrafında birikmemektedir (Baker, 2007). Kıl kurdu (Pinworms), bağışıklığı sağlam olan farelerde patojeniğe neden olmamaktadır (Baker, 2007; Taffs, 1976). Bağışıklığı zayıf olan farelerde parazit yükü genellikle fazladır (Jacobson ve Reed, 1974). Fareler yaşlandıkça kıl kurduna karşı bağışıklık kazanıp zamanla az parazit yükü taşımaktadırlar (Scott ve Gibbs, 1986). Peki, öyleyse kıl kurdu bunca tedavilere rağmen neden farelerde hayatlarını sürdürebilmektedir? Bunun üç nedeni vardır; birincisi, kafeslere yeni farelerin sürekli girişi ve aynı yerde kalmaları veya laboratuvara yeni gelen enfekte farelerinden kaynaklanan bulaşma riski. İkincisi, yumurtaların çevrede kalma dayanıklılığı. Üçüncüsü ise çevresel kontaminasyonunu uzaklaştırmak için etkili yumurta öldürücü dezenfektanın eksikliği ve tanıdaki yetersizliklerden sonuçlanan bulaşma riskleridir (Clifford ve Watson, 2008). Yukarıda bahsedilen sebeplerden dolayı kıl kurdu yumurtaları bir fareden diğer fareye rahat ve kolay bir şekilde bulaşabilmektedir.

Rheum palmatum ve *Rumex dentatus* tan (Polygonaceae) elde edilen antrakınon ve *Jatropha curcas*'tan (Euphorbiaceae) izole edilen forbolesterlerin *Oncomelania*, *Biomphalaria* ve *Bulinus* olarak tanımlanan şistozomiyaz taşıyıcı salyangozlar'a karşı yumuşakça öldürücü etkisine sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Liu ve diğerleri, 1997). Arekolin, Pelletirin, Filiksik asit, Askaridol, Aspidin ve Kurkumin gibi anthelmintik ilaç bileşenleri bitkilerden elde edilmiştir (Nasri ve diğerleri, 2014). Küçükbaş hayvanlarda bulunan helmintlerde kimyasallara karşı direnç gelişimi son zamanlarda kritik seviyeye ulaştığı belirtilmektedir (Githiori, Höglund, Waller ve Baker, 2003). Tedavi için yeni ve bitki kaynaklı ilaçlar ve ekstraların tespitine yönelinmiş ve çalışmalarda zerdeçal ekstresinden izole edilen kurkumin'in şistozomaya karşı etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca *Chenopodium* bitkisinden izole edilen askaridolun kancalıkurt enfeksiyonlarına karşı doğal antihelmintik olduğu bilinmektedir. Fakat askaridol hem mutajenik ve ve hem de toksik bir etkiye sahiptir. Aspidin ve filiksik asit içeren bir başka antihelmintik özelliği gösteren eğrelti otu, *Dryopteris filixmas* bağırsak sestodların kaslarında felç oluşumuna neden olmaktadır (Bahmani ve diğerleri, 2014). Helmintlerde felç edici özellikleri gösteren ve asetilkolin reseptörü hedefleyen diğer tıbbi bitkiler arasında *Punica granatum*'dan elde edilen pelletirin ve *Areca catechu*'dan izole edilen arikolin yer almaktadır. (Bahmani ve diğerleri, 2014) *Plantago major*'un (sinir otu) oksiürid nematodlara karşı etkili olduğu çalışmada gösterilmiştir (Türel ve diğerleri, 2008). Farelerde konaklanan *Aspiculuris tetraptera* üzerinde *Nigella sativa*, *Urtica dioica* ve *Cucurbita maxima* gibi doğal bitkilerin değişik konsantrasyonlarda antihelmintik etkilerine bakılmıştır. *Nigella sativa* bitki yağın doğal enfekte olan farelerde *A. tetraptera* üzerinde 250 µl/kg dozunun antihelmintik etkisine bakılmış olup nematod yumurtalarını düşürdüğü görülmüştür. Çalışmada iki kontrol ve iki tedavi grubu ele alınmıştır ve istatistiksel analizleri Mann-Whitney U testine göre yorumlanmıştır (Ayaz ve diğerleri, 2007). *Urtica dioica* bitkisinin 250 µl/kg dozundaki metanol ekstresinin *A. tetraptera* ile enfekte fareler üzerindeki antihelmintik etkisini araştırılmış ve bitki ekstresinin antihelmintik etkisi gösterdiği belirtilmiştir (Türel ve diğerleri, 2008). Bir başka çalışmada, *Cucurbita maxima* bitkisinin swiss albino farelerde bulunan *A. tetraptera* üzerindeki antihelmintik etkisi, kontrol grubu, ivermectin ve bitkinin sulu ve metanolik ekstralarıyla karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. *Cucurbita maxima* bitkisinin sulu ekstresinin %81,

metanolik ekstresinin %85 ve ivermectin'in %91 yüksek antiparazitik etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (Ayaz ve diğerleri, 2015). Akdeniz bölgesinde yayılış gösteren ve besinlerde yaygın olarak kullanılan zeytin ve buna bağlı varyete eski zamanlardan beri çeşitli insan hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. *Olea europaea* var. *Africana*'nın kaynatılmış kabukları tenya tedavisi için ve genellikle insanlara antihelmintik ilacı olarak uygulanmaktadır (Kokwaro, 1993; Fratkin, 1996). *Olea europaea*'nın metanol, kloroform, sulu ve petrol eteri ekstraların *Pheretima posthuma* (toprak solucanı) üzerindeki antihelmintik etkileri piperazin sitrat ilacıyla karşılaştırmalı olarak incelendiğinde zeytin ekstresinin önemli ölçüde antihelmintik etkisine sahip olduğu bildirilmiştir (Bhattacharjee, Santhosh ve Neelutpal, 2016). Geleneksel tıp'ta *Olea europaea* bitkisinin idrar söktürücü, hipotansif, yumuşatıcı, ateş düşürücü ve idrar ve mesane enfeksiyonları ve baş ağrıların tedavisinde tonik olarak kullanıldığı eski kaynaklarda bildirilmiştir (Casanovas ve diğerleri, 1997).

Dünyada en sağlıklı diyetleri arasından biri Akdeniz diyeti olarak kabul edilmektedir. Akdeniz mutfakının özelliği zeytinyağının kullanımınıdır. Akdeniz bölgesinde *Olea europaea* (Zeytin) yaprakları bir sürü geleneksel ilacın bileşenleri olarak kullanılmaktadır (Soler-Rivas, Espín ve Wichers, 2000). Genellikle zeytin yaprakların kompostoları, tarlalarda kullanılmakta veya yakılmaktadır. Zeytin yaprakların endüstriyel kullanımı eskiden hayvan yemlerin oluşturulmasıyla sınırlıydı (De Leonadis ve diğerleri, 2008). Çalışmalara göre zeytin ağacından elde edilen yaprak ve meyvelerden izole edilen antioksidan bileşenlerin etkili ve en güçlü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda zeytinyağı ve zeytin yaprakların sağlığa olumlu etkileri, içinde barındıran biyoaktif bileşenlerinden kaynaklanmaktadır (Mourtzinis, 2007). 21. Yüzyılın başlarında, zeytin ağacının yaprağı ve zeytinyağın'da sekoiridoid olarak karakterize edilen fenolik bileşeni oleuropein olarak adlandırılmıştır. Araştırmacılar, oleuropein'in zeytin ağacını hastalığa karşı direnç kazandırdığı ve böceklerden koruduğu ortaya konmuşlardır (Soler-Rivas ve diğerleri, 2000).

Oleuropein, *Oleaceas*, *Gentianales* ve *Cornales* gibi bitkilerde yoğun olarak bulunan ve sekoiridoid denilen kumarin benzeri özel bileşen grubuna aittir. İridoid ve sekoiridoidler çeşitli indol alkaloidlerin öncüleri olarak terpenlerin ikincil metabolizmasında üretilen glikozid'a bağlı bileşiklerdir. Zeytinyağın, kardiyovasküler hastalığa ve meme kanser

riskine karşı önemli koruma sağladığı çalışmalarda belirlenmiştir (Omar, 2010). Zeytinin faydalı etkisi ve eşsiz tadına sahip olması yağ asit yapısı ve küçük bileşenlere bağlıdır. Oleuropein'in *Olea europaea* ağacında yüksek miktarda bulunmakta olup ağacı çeşitli bitki patojenlerine karşı antibakteriyel etkisi gösterdiği ve aynı zamanda fitoaleksinin öncülü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Lo Scalzo ve diğerleri, 1994). Oleuropein'in antioksidan, anti-enflamatuar, anti-aterojenik, antikanser, antimikrobiyal, antiviral, cilt koruyucu, yaşlanma karşıtı, sinir koruyucu ve diüretik gibi sağlığa yararlı etkilere sahip olduğu ispatlanmıştır (Omar, 2010).

Türkiye'de, zeytin yapraklarından hazırlanan %5' lik infüzyon, aperitif, antidiyabet, diüretik, antipiretik ve yara iyileşmesinde kullanılmaktadır (Baytop, 1999). *Olea europaea* yaprakları aynı zamanda kan şekeri, yüksek tansiyonu ve kolesterolü düşürmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca zeytin meyveleri ve çekirdekleri romatizma tedavisinde, ağrı ve şişliklerin giderilmesinde, laksatif ve safra söktürücü, yumuşatıcı ve yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır (Tuzlacı, 2001; Baytop, 1999). Havuç, lahana, kabak ve fasulye gibi diğer fermente ürünlerin aksine sofralık zeytin, düşük şeker oranı (%2-5) ve yüksek yağ (%20-35) içeriğine sahiptir. Zeytin meyvesine acı tat veren ve yapraklarında en fazla miktarda bulunan oleuropein'dir (Sakouhi ve diğerleri, 2008). Oleuropein'in neden olduğu yüksek acı tadı, taze zeytinlerin tüketilmesini zorlaştırmaktadır. Taze zeytin'in yenilebilir olması ve sofrada kullanılması için kürlenme ve fermente gibi işlemlerden geçirilmesi gerekmektedir. Lye tedavisi yöntemiyle oleuropein'in hidroksitirosol (HT), elenolik asit glikozit ve oleuropein aglikona dönüştürülmesiyle zeytinin acı tadı giderilmektedir (Guo ve diğerleri, 2018).

Zengin yağ içeriğine sahip olması yanı sıra zeytin; kalsiyum, demir, potasyum ve sodyum gibi mineraller ve vitamin E ve K içermektedir. Zeytin, vitamin E'nin en önemli kaynağıdır. Zeytinlerde ana tokoferol olan α -tip tokoferol, tüm tokoferoller arasında en yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir (Beltran ve diğerleri, 2010). Tokoferoller (Vitamin E), hücrel membran ve lipoproteinlerin lipid peroksidasyonunu inhibe ederek antioksidan etkisini göstermektedirler. E vitamini; yaşlanma, dejeneratif hastalıklar ve kanser gelişmesini azaltmaktadır (Piroddi ve diğerleri, 2016). Zeytin yaprağı, bir sürü fenolik bileşikler barındırdığı, kafein içermediği, toksik olmadığı ve sağlığa çeşitli yararlı etkilere sahip olduğu için yeşil çay yerinde rahat kullanılabilir.

Yalnız zeytin yaprağı kan basıncı ve kolesterolü düşürdüğü için düşük kan basıncı ve kolesterolü kişilerin aşırı kullanılmamaları gerekir. Zeytin yaprağından faydalanabilmek için günde 3 bardak, açık kehribar renkte ve 3 ile 5 dakika demlenip tüketilmelidir. Stresli ve hasta kişilerin günde 5 bardak, daha koyu renkte, 10-15 dakika demlenip acı çayı şeklinde içilmesi tavsiye edilebilir. Ortalama 60 kiloluk sağlıklı bireyin günde 2 defa 5 dakika demlenip açık 4g zeytin yaprağı çayından tüketilmesi uygundur. Hasta kişilerin 6g zeytin yaprağı çayı, 10 gün boyunca günde 3 defa, 10-15 dakika demlenip acı çay şeklinde kullanılmalıdır. Zeytin yaprağı çayı, yeşil çay'a göre dört kat vitamin C içerdiği için daha fazla antioksidan etkisine sahiptir.

Akdeniz bölgesi ve zeytin tüketimi'nin yüksek olduğu ülkelerde kalp hastalıkları çok az rastlanmaktadır. Zeytin yaprak ekstresi ve oleuropein'in antidiyabet, diüretik, antipiretik, antikanser, antioksidan, tansiyon ve kolesterol düşürücü, çeşitli bağırsak parazit düşürücü etkilerine sahip olmaları yanı sıra vitamin E ve K içermeleri ve yüksek miktarda kullanılması sonucu toksisite'ye neden olmamaları gibi sağlığa olan çeşitli yararlı etkilerine sahiptirler. Bahsedilen özellikler, zeytin ve türevlerini diğer bitkilerden farklı kılmaktadır. Bu nedenle, zeytin yaprak ekstresi ve oleuropein'in farelerin bağırsağında yaşayan *Aspicularis tetraptera* üzerindeki antihelmintik etkisi özgün bir çalışma olup daha önce bu konu üzerinde araştırma yapılmamıştır. Çalışmamız, helmint enfeksiyon tedavisinde tıbbi bitkilerin kullanımının önemini vurgulamaktadır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. *Olea europaea* ile İlgili Yapılmış Çalışmalar

Kiritaksis'in (1998) çalışmasında, lipit ve yağın, zeytin meyvesinin ana bileşeni olduğu, *Olea europaea* meyvesi triasilgliseroller ve az miktarda yağ asit, gliserol, pigment, aroma bileşikler ve steroller gibi çeşitli bioaktif maddeleri içerdiği bildirilmiştir. *Olea europaea*'dan elde edilen yağın, oleik asit açısından zengin olduğunu söylenmiştir. Oleik asit, tekli doymamış yağ asididir ve yararlı fizyolojik etkilerine sahip olduğu da açıklanmıştır.

Benavente-Garcia ve diğerler'in (2000), tarihte *Olea europaea* yaprakları halk ilacı olarak ateş ve sıtma gibi hastalıkların tedavisi için kullanıldığını söylemişlerdir.

Soler-Rivas, Espin ve Wichers'in (2000), bilim adamların *Olea europaea* polifenollerini geniş ölçüde araştırdıkları söylemişlerdir. Aynı zamanda *in vitro* çalışmalarında *Olea europaea*'nın içinde bulunduğu oleuropein ve hidroliz ürünlerinin bakteriler (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritis*, *Bacillus cereus*, *Escherishia coli*), mantarlar, virüsler ve parazitik protozoonlar gibi geniş spektrumlu patojenik mikroorganizmaların büyüme ve gelişmelerini inhibe ettiğini fakat maya'ya karşı etkisiz olduğu ispatlamışlardır.

Juan, Wenzel, Daniel ve Planas, (2008), eritrodiol'un *Olea europaea*'da bulunan pentasiklik triterpenik asitlerin öncülü olduğunu söylemişlerdir. Çalışmada, eritrodiolun insan kolorektal karsinoma HT-29 hücre hatlarında anti-kanser etkilerine bakıldığında *Olea europaea*'nın sitotoksik etkisi yaratmadan tümör hücrelerin büyümesini inhibe ettiği belirlemişlerdir.

Chandak, Devdhe ve Changediya'nın (2009) tarafından yapılan çalışmalarında, ayurvedayla kıyasla *Olea europaea*'nın cüzzam, dizanteri, vajinal ve rahim rahatsızlıkları, ihtaplanma, yanma hissi, yorgunluk, astım ve lökoderma gibi farklı hastalıkların tedavisinde kullanıldığını ortaya koymuşlardır. *Olea europaea*'nın sulu ekstresinin keçi trake zincirinin histamin kaynaklı doza bağlı kasılması ve kobay ileum preprasyonun önemli ölçüde inhibe ettiğini de söylemişlerdir.

Daccache ve diğeri'nin (2011), yaptığı çalışmalarında alzheimer hastalığında ve ilgili tauopatilerde, lifli düğümler içinde tau birikmesi sonucunda internöronal ve glial lezyonlara neden olabildiğini belirlemişlerdir. Tau izoformları, esas olarak merkezi sinir sistemin nöronlarında eksprese edilen bir mikrotübül ilişkili protein ailesi olduğu söylemişlerdir. Bu çalışmada, metilen maviiyle kıyasla *Olea europaea* ve türevi olan oleuropein, hidroksitirozol ve oleuropein aglikon'un lifli düğümlerinde tau birikmesinin önemli ölçüde engelledikleri gözlemlenmiştir.

Kountouri, Kaliora, Koumbi ve Andrikopoulos (2009), yaptıkları çalışmalarda fenolik bileşikler açısından zengin olan *Olea europaea*'nin metanol ekstresinin hücre proliferasyonunu sınırlandırarak, apoptozisi indükleyerek ve AGS hücrelerinde enflamasyonu baskılayarak mide kanserine karşı önleyici etkisi sergilediği göstermişlerdir.

Visioli ve diğeri (2009), *Olea europaea* ve fenolik bileşenlerinin kan plazma glutatyon konsantrasyonunu artırdığı göstermişlerdir. Çalışma sonucunda glutatyon'un artması *Olea europaea*'nin önemli antioksidan etkisine bağlı olduğu ortaya sunmuşlardır.

Zhu ve diğeri'nin (2010), tarafından yapılan çalışmalarda *Olea europaea*'nin önemli fenolik türevi olan hidroksitirozolün, faz II detoksifiye edici enzimlerini indükleyerek ve mitokondrial biyogenezini artırarak retina pigment epitel hücre dejenerasyonunu önlediği gösterilmiştir.

Guexa ve diğeri (2018), Winstar sıçanlarda *Olea europaea*'nin etanol ekstresinin biyokimyasal, histopatolojik ve hematolojik parametrelerine bakılarak akut ve subakut oral toksisitesini incelemişlerdir. Akut toksisitesini değerlendirmek için dişi ve erkek sıçanlara tek 2000 mg/kg'lık doz verilmiştir. Subakut toksisitesini incelemek için 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg olmak üzere erkek ve dişi sıçanlara 28 gün boyunca üç farklı doz uygulamışlardır ve deney sonunda hayvanların biyokimyasal, histopatolojik ve hematolojik parametreler incelendiğinde *Olea europaea*'nin akut ve subakut toksisitesi yaratmadığı belirlemişlerdir.

Bhattacharjee, Santhosh ve Neelutpal (2016), *Olea europaea*'nın metanol, kloroform, sulu ve petrol eteri ekstraların *Pheretima posthuma* (toprak solucanı) üzerindeki anthelmintik etkileri piperazin sitrat ilacıyla karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır. Çalışma sonucunda *Olea europaea* ekstresinin önemli ölçüde antihelmintik etkileri gösterdiği ve daha detaylı çalışmaya gerek duyulduğu bildirmişlerdir.

2.2. Oleuropein ile İlgili Yapılmış Olan Çalışmalar

Rozes ve Peres (1996); Federici ve Bonghi (1983), *İn vitro* çalışmalarında bakteri, mantar, virüs ve parazitik protozoonlar gibi patojenik mikro-organizmalara karşı doğal ve ısıtılmış işlemi görmüş oleuropein'in bakterisidal ve bakteriyostatik etkisinin yüksek olduğu bulmuşlardır.

Walter, Flemming ve Etchells'in (1973); Tranter, Tassou ve Nychas'ın (1993); Tassou ve Nychas'ın (1994), tarafından yapılan çalışmalarda oleuropein ve hidroliz ürünlerinin *Staphylococcus aureus*'un büyümesini ve enterotoksin B üretimini inhibe ettiği göstermişlerdir.

Tassou ve Nychas'ın (1995); Tassou, Nychas ve Board'un (1991), yaptıkları başka çalışmalarda, oleuropein'in *Salmonella enteritidis*'in büyümesi ve gelişmesini inhibe ettiği ve *Bacillus cereus* T sporların çimlenmesi ve büyümesini durduğu üstelik *Aspergillus parasiticus*'un büyümesi ve spor oluşmasını geciktirdiği görülmüştür.

Gourama ve Bullerman'ın (1987), yaptığı çalışmada aflatoksin üretiminin 6 mg ml⁻¹ oleuropein varlığında azaldığını görmüşlerdir.

Materassi, Miclaus ve Pelagatti (1975), mayaların içinde bulunan β- glukosidaz enzimin oleuropein üzerine özel olarak aktifliği gösterdiği için oleuropein'in bazı mayaların ayırımında taksonomik işaretleyici olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir.

Aziz, Farag, Mousa ve Abo Zaid'in (1998), yaptıkları çalışmada 0,4 mg ml⁻¹ oleuropein ve p-hidroksibenzoik, vanilik ve p-kumarik asitlerin *Escherichia coli*, *Klebsiella*

pneumoniae ve *B. cereus* bakterilerin büyümelerinin tamamını inhibe ettiği belirlenmiştir.

Hirschman (1972), Oleuropein'in, bağışıklık sisteminin patojenik mikroorganizmalarına karşı olan immün yanıtının sonucunda fagositozu tetiklediği ortaya koymuştur.

Venkatasubbaiah ve Chilton (1990), Oleuropein ve türevlerin haşere itici olduğu ve zeytin sineğin yumurta dağıtma stratejisine karşı güçlü bir kemotaktik itme özelliğine sahip olduğu göstermişlerdir.

Parfitt ve diğerleri'nin (1994), Napoli ve Bristol toplumlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki grubun serum kolesterolün aynı seviyesine olmasına rağmen Akdeniz bölgesinde yaşayan grubunun zeytinyağı ve taze domates tükettiklerinden dolayı plazma lipid peroksidasyon endekslerinin daha az olduğunu ıspatlamışlardır.

Hertog ve diğerleri'nin (1993), tarafından yapılan çalışmada zeytinyağın yüksek miktarda kullanıldığı toplumlarda koroner kalp hastalığı endeksinin düşük olduğunu söylemişlerdir.

Saenz, Garcia, Ahumada and Ruiz'in (1998), yaptıkları *in vitro* çalışmalarında oleuropein ve tirosole'un, McCoy hücrelerinde sitotoksik etkisi göstererek tümörlere karşı yüksek potansiyel'e sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Visioli, Galli, Galli ve Caruso'nun (2002); Visioli, Bogani ve Galli'nin (2006), yaptıkları çalışmalarda oleuropein'in bakır sülfat kaynaklı düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonunu etkili ve doza bağlı olarak inhibe ettiğini söylemişlerdir.

De La Puerta ve diğerleri'nin (2001), yaptığı çalışmada, oleuropein'in hem nitrik oksit uzaklaştırma hem de hücrelerde indüklenebilir nitrik oksidaz (iNOS) ifadesini artırma özelliğine sahip olduğunu belirlenmiştir.

Visioli, Galli, Galli ve Caruso'nun (2002), gerçekleştikleri bir diğer çalışmada, oleuropein'in iltihap yerinde nötrofil miyeloperoksidaz tarafında *in vivo* olarak üretilen ve enzim gibi diğer proteinlerin hasara neden olan hipokloröz asite karşı süpürücü etkisine sahip olduğu ıspatlamışlardır.

Coni ve diğeri (2000), Laboratuvar tavşanları üzerine zeytinyağı ve oleuropein içeren özel diyetle çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda diyete oleuropein'in eklenmesiyle LDL'nin oksidasyona karşı yüksek direnç gösterebildiği ve aynı zamanda toplam serbest ve esterlenmiş kolesterolün plazmadaki seviyesini önemli ölçüde düşürebildiğini kanıtlamışlardır.

De la Puerta, Guttierrez ve Hoult'un (1999), yaptıkları çalışmada oleuropein ve türevleri'nin lökositlerde anti-eikozanoid ve anti-oksidan etkisine neden olduğu bildirmişlerdir.

Visioli, Bellosta ve Galli (1998), Oleuropein'in lipopolisakkarit ile karşı karşıya kalan makrofajlar'da nitrik oksit sentetaz enzimini indükleyerek nitrik oksit oluşumuyla makrofaj hücrelerin işlevsel aktivitelerini artırdığını yaptıkları çalışmalarda göstermişlerdir.

De la Puerta, Guttierrez ve Hoult'un (1999) yaptıkları bir diğeri çalışmada, oleuropein'in lipoksijenaz aktivitesi ve lökotrin B4 üretimini inhibe ederek anti-enflamatuvar etkisini gösterdiği ortaya koymuşlardır.

Visioli ve Gali (2001), gerçekleştikleri çalışmada, oleuropein'in anti-arterojenik etkisini gösterdiği bildirmişlerdir.

Carluccio ve diğeri (2003), oleuropein'in monositoid hücrelerin tarafından uyarılmış endotel hücrelerin yanı sıra vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) mRNA ve protein'e olan yapışma özelliklerini azalttığını kanıtlamışlardır.

Manna ve diğeri'n (2004), yaptıkları çalışmada, ateroskleroz patojenide önemli rolü olan oksitlenmiş glutatyon'un oleuropein ile muamele edilmiş iskemik kalplerde azaldığı ve membran lipit peroksidasyonu'nun önlendiğini söylemişlerdir.

Hamdi ve Castellon (2005), Oleuropein'in yumuşak doku sarkomlu swiss albino farelerde, LN-18 glioblastomal hücreleri, TF-1a (eritrolösemi) ve ileri derece insan

tümörlerinden elde edilen tümör hücre hatlarında büyüme ve gelişmeyi inhibe ettiğini kanıtlamışlardır.

Menendez ve diğerleri'n (2007), yaptıkları çalışmada oleuropein aglikon'un meme kanser hücresi canlılığın azaltmasında en güçlü fenolik bileşeni olduğu göstermişlerdir.

Menendez ve diğerleri (2008), Çalışmalarda deasetoksi oleuropein aglikon, ligstrosit aglikon ve oleuropein aglikon gibi sekoiritoidlerin, aşırı ifade gösteren HER-2 meme karsinomaların'da yüksek derecede apoptotik hücre ölümünü tetikleyerek güçlü tümör öldürücü etkilerine sahip olduklarını ortaya koymuşlardır.

Han, Talorete, Yamada ve Isoda'nın (2009), tarafından yapılan çalışmada, 200 lg/mL'lik oleuropein'in hücre proliferasyonu'nu inhibe ederek ve hücre ölümünü tetikleyerek MCF-7 hücrelerin sayılarını azalttığını belirlemiştir.

Goulas ve diğerleri (2009), çalışmada oleuropein'in mikro molar konsantrasyonlarda MCF-7 (İnsan meme adenokarsinoma), T-24 (İnsan idrar kesesi karsinoma) ve BBCE (Sığır beyni kılcal endotel) hücre hatlarında hücre proloferasyonu'nu inhibe ettiğini kanıtlamışlardır.

Bisignano ve diğerleri'n (1999); Aziz ve diğerleri'n (1998); Fleming ve diğerleri'n (1973); Furneri ve diğerleri'n (2002), tarafından yapılan çalışmalarda oleuropein'in, gram-pozitif bakteriler, gram-negatif bakteriler ve mikoplasmalara karşı önemli ölçüde anti-mikrobiyal etkisini gösterdiği bildirmişlerdir.

Fredrickson ve S grubu (2000), ABD Patenti'nde oleuropein'in herpes mononükleoz, hepatit virüsü, rotavirüs, sığır rinovirüsü, köpek parvovirüsü ve kedi lösemi virüsüne karşı güçlü antiviral etkisine sahip olduğu iddia etmişlerdir.

Walker'ın (1996), yaptığı çalışmada zeytin yaprağı ekstresinin HIV-RT inhibitörü olan 3TC aktivitesini artırdığına dair bir anektod raporun olduğu ortaya koymuştur.

Ancora, Roma ve Vettor (2004), çalışmalarda zeytinyağın fenolik bileşenlerin özellikle oleuropein'in doğrudan cilt üzerine antioksidan etkisine sahip olduğu ve cilt seviyesinde serbest radikal süpürücü olarak görev yaptığını göstermişlerdir.

Kimura ve Sumiyoshi'nin (2009), yaptıkları çalışmada oleuropein'in, COX-2 seviyesini düşürmesiyle VEGF, MMP-2, MMP-9 ve MMP-12 ekspresyonu'nu inhibe ettiği. Dolayısıyla UVB kaynaklı cilt hasarı, karsinogenez ve tümörün büyümesini engellediğini öne sunmuşlardır.

Katsiki ve diğerleri (2007), çalışmalarda oleuropein'in diğer bilinen kimyasal aktivatörlerine kıyasla proteozom aktivitesini *in vitro* olarak önemli ölçüde yükselttiği ve dolayısıyla yaşlanmayı geciktirdiği göstermişlerdir. Ayrıca, İnsan embriyonik fibroblast kök hücrelerin oleuropein ile sürekli muamele edilmesi sonucunda hücre içi reaktif oksijen türlerin (ROS) seviyelerinde azalma görmüşlerdir.

Moosmann ve Behl'in (1999); German ve Walzem'in (2000), yaptıkları *in vitro* ve epidemiyolojik çalışmalarında, doğal olarak ekstre edilen polifenollerin bunama gibi yaşa bağlı insidansı ve nörolojik hasarları üzerinde olumlu etkisi gösterdiklerini öne sunmuşlardır.

Petkov ve Manolov (1978), çalışmada oleuropein'in Alzheimer hastalığından kaynaklanan A β 'nin birikmesini engellediği hatta bazı durumlarda önlediğini bildirmişlerdir.

Petkov ve Manolov'un (1978); Petroni ve diğerleri'n (1995); Ribeiro ve diğerleri'n (1986); Khayyal ve diğerleri'n (2002); Visioli, Montedoro ve Galli'nin (1995); Visioli, Bellosta ve Galli'nin (1998), yaptıkları çalışmalarda oleuropein'in vazodilatör, anti-trombosit agregasyonu, hipotansif, anti-romatizmal, diüretik ve ateş düşürücü gibi çeşitli farmakolojik aktivitelerine sahip olduğu belirlemişlerdir.

Andrikopoulos, Kaliora, Assimopoulou ve Papageorgiou'nun (2002); De la Puerta, Guttierrez ve Hoult'un (1999), gerçekleştikleri araştırmalarında oleuropein'in serbest radikallerin oluşumunu tetikleyen bakır (Cu) ve demir (Fe) gibi metallerin şelatlarını oluşturarak serbest radikallerin oluşumunu önlediği ve lipoksigenaz gibi enflamatuvar enzim aktivitesini inhibe ettiğini sonuca varmışlardır.

Gonzalez ve diğerleri (1992), çalışmalarda oleuropein'in diyabetik sıçanlarda anti-hiperglisemik etkisine neden olduğu söylemişlerdir.

Al-Azzawie ve Alhamdani'in (2006), yaptıkları çalışmalarda oleuropein'in diyabet sonucunda oluşan hiperglisemi ve oksidatif stresini inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır.

Puel ve diğerleri'n (2006), gerçekleştikleri çalışmada, 4 gruba ayrılan 52 sıçan'a 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 15 mg/kg olmak üzere dört farklı oleuropein dozu, yüz gün boyunca uygulamışlardır. Çalışma sonunda 5 mg/kg doz hariç diğer bütün dozların sıçanlarda kemik kaybını azalttıklarını ve enflamatuvar biyobelirtçilerini geliştirdiklerini belirlemişlerdir.

2.3. Albendazol İle İlgili Yapılmış Olan Çalışmalar

Borgers ve de Nollin'in (1975), yaptıkları çalışmalarda, albendazolün (Benzimidazol) *C. elegans*'a karşı olan antihelminik etkisini, β tübülün ile seçici etkileşim yaparak nematodun sitoiskeletini tahrip ettiğini belirtmişlerdir.

Driscoll ve diğerleri (1989), Albendazolün (Benzimidazol) *C. elegans* içindeki bütünleşmiş mikrotübüllerin işlemlerini bozarak nematod hareketliliğini değiştirdiği ve ayrıca üreme ve oositler üzerinde zararlı etkilere neden olduğu çalışmalarında ortaya koymuşlardır. Üstelik *C. elegans*'ın benzimidazol'a karşı olan duyarlılığını β -tübülün'i kodlayan *ben-1* geni tarafından sağlandığı sonuca varmışlardır.

Öztop'un (1996), tarafından yapılan çalışmada albendazolün hidatik kist hastalığına neden olan *E. granulosus*'un tedavisinde ve *Taenia saginata* enfeksiyonun'a karşı 3 gün süreyle kullanılan 400 mg/kg dozu'nun etkili olduğu belirtilmiştir.

Yarsan, Tanyüksel, Babür ve Kutlu (1999), albendazolün swiss albino farelerin bağışıklık sistemleri üzerindeki etkisine bakmışlardır ve bu nedenle albendazolün farklı dozları uygulamışlardır. Çalışma sonucunda albendazolün hümorale immün sistemini baskılayarak helmint enfeksiyonları önlediğini belirtmişlerdir.

Yıldız ve Doğanay'ın (2001), tarafından yapılan çalışmada, farelerde albendazolün *Strobilocercus fasciolaris*'e karşı etkisini araştırılmıştır. Albendazolün 15 mg/kg'lık dozun, *S.fasciolaris* gelişimine koruyucu etkisine neden olduğunu dolayısıyla kist gelişimini tamamen durduğunu görülmüştür.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. *Olea europaea L.* (Zeytin)

Olea europaea'nın boyu 10-15 m arasındadır. Geniş taç ve genellikle boğumlu gövdesine sahiptir. Dalları dikensizdir. Yaprakların üst kısmı yeşil ve alt kısmı gümüş gri renkte olup şekilleri sapsız, lanseolat veya obovattır. Çiçekler beyaz renkli ve kokulu olup yapraklara göre daha kısa ve panikula durumundadır. Çiçekler 3-4 mm boyuna sahiptirler. Zeytin meyvesi genelde olgunken siyah veya kahverengimsi yeşil drupadır. Bitki mayıs ayında çiçeklerini açmaktadır (Yaltırık, 1978). "Fakir toprağın zengin ağacı" olarak bilinen zeytin, iklim koşullarına göre uyum sağlama yeteneğine sahiptir. *Olea europaea*, toprağın yapısına göre köklerinin salamaktadır ve yavaş büyümektedir. Zeytin ağacın büyümesi 15-20 yıl olmakla birlikte 35-150 yaş arasında olgunluk ve verimlilik dönemini geçirmektedir. Zeytin ağacı 2.000 yıl kadar yaşayabilen uzun ömürlü bir ağaçtır (Uysal, 2006).

Türkiye florasında tek *Olea* türü ve bu türün iki varyetisi kayıt altındadır. Bunlar: *Olea europaea L. var. europaea* Zhukovsky ve *Olea europaea L. var. europaea sylvestris* (Miller) Lehr'dır. *Olea europaea L. var. europaea* bildiğimiz zeytindir. 4 cm'den uzun ve lanseolat yapraklara ve 35 mm boyunda büyük meyvelerine sahiptir (Thomson Healthcare, 2007). *Olea europaea L. var. europaea sylvestris*; Yapraklar obovattır ve boyu 4cmden kısadır. Meyvesi küçük ve 15 mm boyundadır. 7-8 g'lık *Olea europaea* yaprağı 150 ml suyla demlenerek infüzyon şeklinde hazırlanıp günde 4-5 kez içilmekte ve ekstresi de günde 580 mg kapsül veya 150 mg tablet şeklinde bağışıklık sistemi ve sağlığı korumak için insanlar tarafından tüketilmektedir (Thomson Healthcare, 2007; Kartal, 2011). Zeytinyağı ve zeytin yapraklarında bulunan fenolik bileşikler oksidatif stres ve foto-oksidatif strese karşı antioksidan özelliğine sahip olduğu için cilt koruyucu olarak dermokozmetik ürünlerinde kullanılmaktadır (Chatzopoulou, Kintziou ve Plessas, 2008; Kartal, 2011). Zeytin yaprakları kozmetik ve ilaç sektöründe, meyvesi gıda ve yağ sanayinde ve çekirdeği kışık yakacak parça olarak kullanılmaktadır. Türkiyede üretilen tane zeytinin yaklaşık %65-70'i yağ oluşumuna ve %30-35'i sofralığa işlenmektedir (TUİK, 2011). Türkiye ve Akdeniz bölgesinde zeytin taze olarak

tüketilen ender bir üründür. Yeşil ve siyah olgunluktaki zeytin aşırı acı tatta olup işleme ile bu acılığın azaltılması gerekmektedir (Uylaşer ve Şahin, 2004).

3.1.2. *Olea europaea L.*'nin taksonomik hiyerarşisi

Çizelge 3.1. *Olea europaea*'nin taksonomisi gösterilmiştir (Anonim, 2009)

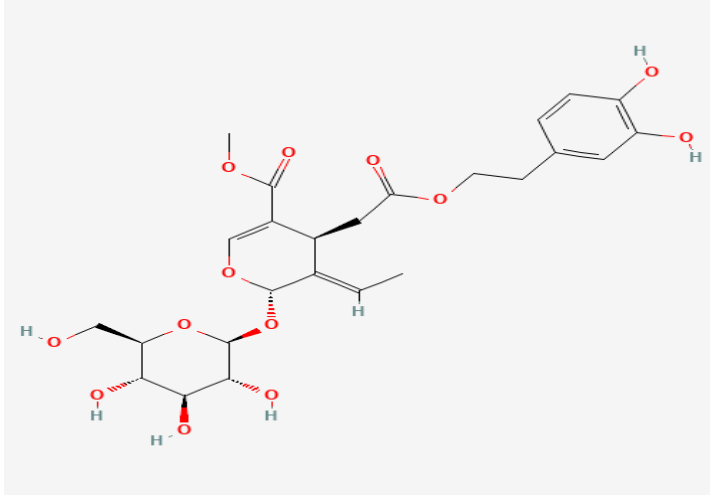
<i>Olea europaea L.</i>	
Domain	Eukaryota
Regnum	Plantae
Divisio	Spermatophyta
Subdivisio	Angiospermae
Classis	Dicotyledoneae
Ordo:	Oleales
Familya	Oleaceae
Genus	Olea
Species	<i>Olea europaea</i> subsp. <i>europaea</i>

3.1.3. *Olea europaea L.*'nin kimyasal bileşenleri

Akdeniz bölgesinde yoğun olarak yayılış göstermektedir (Yaltırık, 1978). *Olea europaea* bitkisinin oleuropein, oleozit -7,11-dimetiler, ligustrozit, oleurozit ve kornozit gibi iridoitler. 2 (3,4-dihidroksifenil) türevi ve digalaktozil, diaçilgliserol türevi glikozitler. Tirozol, dihidroksitirozol, oleanolik asit, ursolik asit, maslinik asit, eritrodiol ve triterpenler. Apigenin, apigenin-7-O-glukozit, luteolin-4'-O-glukozit, luteolin-7-O-glukozit gibi bileşiklerin taşıdığı belirlenmiştir (Talhaoui ve diğerleri, 2015). *Olea europaea* yağı ve ekstresi ticari olarak önem taşımaktadır. *Olea europaea* yaprağında bulunan önemli fenolik bileşenleri çizelgede gösterilmiştir (Talhaoui ve diğerleri, 2015). *Olea europaea*'nin kimyasal bileşikleri tabloda (Çizelge 3.2) verilmiştir. Zeytin yaprağın yoğun olarak bulunan oleuropein'in kimyasal yapısı verilmiştir (Şekil 3.1). Siyah ve yeşil zeytinde bulunan bileşenleri (Çizelge 3.3) ve bir yemek kaşığı zeytin yağındaki bileşenler tabloda (Çizelge 3.4) gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. *Olea europaea* yaprağındaki kimyasal bileşenleri (Talhaoui ve diğerleri, 2015)

<i>Olea europaea</i> yaprağındaki fenolik bileşenleri
Sekoiridoitler
Oleuropein Ligstrosit aglikon Oleuropein aglikon
Flavonoitler
Flavonoller: Kuersetin İzorhamnetin Rutin
Flavanoller: Katekin Gallokatekin
Basit Fenoller
Feniletanoitler: Tirosol Hidroksitirosol
Hidroksibenzoik asitler: p- Hidroksibenzoik asit Gallik asit
Hidroksisinnamik asitler: p-Kumarik asit Kaffeik asit Ferulik asit



Şekil: 3.1. Oleuropeinin kimyasal yapısı (“NCBI Oleuropein”, 2021)

Çizelge 3.3. Siyah ve Yeşil zeytinin ortalama bileşimi (Barell, 2019)

	Olgun veya Konserve siyah zeytin (100g)	Konserve veya Şişelenmiş yeşil zeytin (100g)
Enerji (Kalori)	116	145
Yağ (g)	10,90	15,32
Karbohidrat (g)	6,04	3,84
Protein (g)	0,84	1,03
Lif (g)	1,60	3,30
Mineraller		
Kalsiyum (mg)	88	52
Demir (mg)	6,28	0,49
Magnezyum (mg)	4	11
Potasyum (mg)	8	42
Sodyum (mg)	735	1.556
Vitaminler		
Vitamin C (mg)	0,90	-
Vitamin A (µg)	17	20
Vitamin E (mg)	1,65	3,81
Vitamin K (µg)	1,4	1,4

Çizelge 3.4. Bir yemek kaşığı standart zeytinyağında bulunan bileşenleri (Barell, 2019)

1 yemek kaşığı zeytinyağı	
Enerji (Kalori)	119
Yağ (g)	13,5
Demir (mg)	0,08
Vitamin E (mg)	1,94
Vitamin K (µg)	8,13

3.1.4. *Aspiculuris tetraptera*'nın taksonomik özeti

Çizelge 3.5. *Aspiculuris tetraptera*'nın taksonomisi ("GBIF", 2021)

<i>Aspiculuris tetraptera</i>	
Kingdom	Animalia
Regnum	Nematoda
Classis	Secernentea
Ordo	Ascaridida
Familya	Oxyuroidea
Genus	Aspiculuris
Species	<i>Aspiculuris tetraptera</i>

3.1.5. *Aspiculuris tetraptera* hakkında genel bilgi

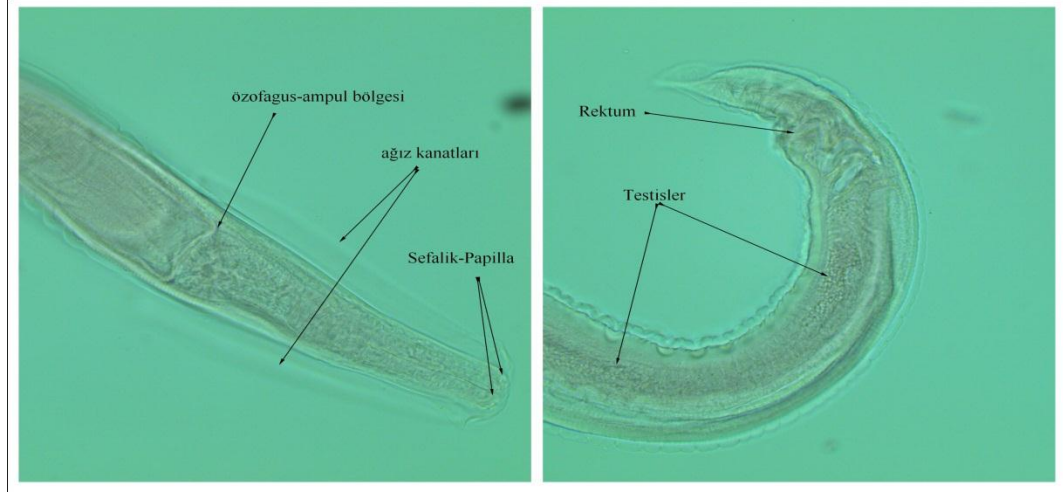
Nematodlar, endotermal laboratuvar hayvanların en geniş helmint grubunu oluşturmaktadırlar (Flynn, 1973). Bunu içinde en önemli grup bağırsak nematodları olarak bilinen Oxyuridae familyası ve Oxyurida ordo'ya ait olan kıl kurtları veya Oxyuridler (oksiürler)'dir (Jueco ve Zabala, 1990; Stojcevic, Mihaljevic ve Marculic, 2004). *Aspiculuris* cinsi Nitzsch (1821) tarafından tanıtılmış ve daha sonar Schulz (1924) tarafından *Mus musculus* cinisinden yeniden tanımlanmıştır (Abdel-Gaber ve diğerleri, 2018). Üç dudak varlığı, bukkal kapsülün olmayışı ve posterior ucunda iyi gelişmiş tek ampullü yemek borusuyla karakterize edilen orta veya küçük solucanlardır (Malsawmtluangi ve Tandon, 2009). Kemirgen kıl kurtların bazıları konak özgülüğünü

göstermekteiler ancak bir kısmı tür engellerini aşamaktalar yani gelişmelerini tamamlayabilmek için birden fazla konağa ihtiyaç duymamaktadırlar. Genellikle *Syphacia obvelata* ve *Aspiculuris tetraptera*; fare kıl kurdu, *Syphacia muris*; sıçan kıl kurdu, *Syphacia mesocricetus*; hamster kıl kurdu ve *Denstomella translucida*; gerbil kıl kurdu olarak bilinmektedir (Jerzy, 1975; Baker, 1998; Percy ve Barthold, 1993). *Aspiculuris* cins türleri Muroidea parazitleri olarak karakterize edilmektedir (Hugot, 1988; Inglis, Harris ve Lewis, 1990; Behnke ve diğerleri, 2001).

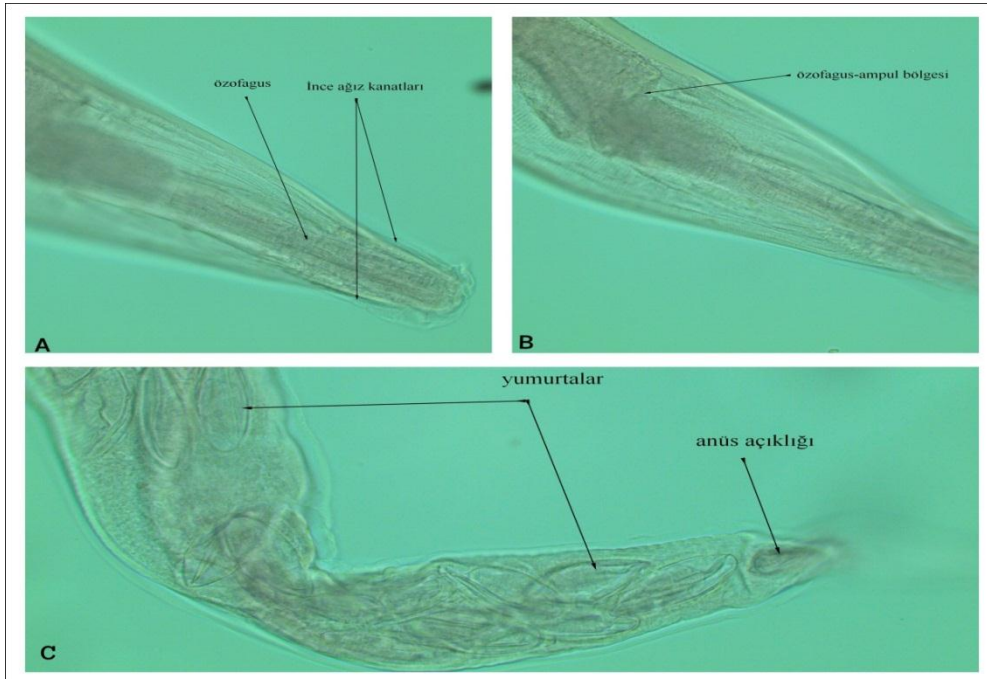
Çalışmalarda, *A. tetraptera*'nın *Mus musculus*'u doğal olarak enfekte ettiği belirlenmiştir. *Aspiculuris tetraptera*'nın erkek farelerde bireysel yaygınlığı %80 ve dişilerde ise %52 olarak tanımlanmıştır (Klimpel, Förster ve Günter, 2007; Kataranovski ve diğerleri, 2008). Geçmişteki laboratuvar çalışmalarına göre dişi *M. musculus*'un erkek ve yaşlı farelerle kıyasla enfeksiyona karşı daha dirençli olduğu saptanmıştır (Roman, 1951; Behnke, 1975). Çalışmalarda mevcut türün tanımı önceki raporlarla uyumlu olduğu ortaya çıkmıştır. *Aspiculuris tetraptera*, sefalik plaka üzerinde uzanan dört farklı sefalik papilla ve az gelişmiş iki sapsız labial papillayı taşıyan, üç küçük ilkel dudağına sahiptir (Schulz, 1924; Yamaguti, 1935; Ashour, 1980, Pinto ve diğerleri, 1994). Eş zamanlı enfeksiyonlarda *Aspiculuris tetraptera* parazitleri, ömürleri uzun olduğundan konakçıda yüksek miktarda birikebilmektedirler (Scott ve Gibbs, 1988). *Aspiculuris tetraptera* dişi bireyleri genellikle gece yumurtlamakta ve günlük ortalama 17 yumurta bırakmaktadırlar. Yumurtalar pis yüzeylerden veya dışkılarından doğrudun bulaşmaktadırlar (Otto, Franklin ve Clifford, 2015; Pritchett, 2007). *A. tetraptera* larvaları ilk safhada yaklaşık bir hafta boyunca kolon submukozasında bulunmakla olup 3. safhada kolonun lümenine gelerek gelişmelerini tamamlayarak olgunlaşmaktadırlar (Omer ve diğerleri, 2020). *A. tetraptera* yetişkin bireyleri bağırsaklarda bulunmaktadırlar.

3.1.6. *Aspicularis tetraptera* yumurtası ve erkek ve dişi bireyinin dijital görünümü

Aspicularis tetraptera erkek ve dişi bireylerin dijital görünümü laboratuvarında kameram yazılımıyla çekilmiştir.



Şekil: 3.2. *A. tetraptera* erkek bireyin ön ve arka görüntüsü



Şekil: 3.3. A, B. *A. tetraptera* dişi bireyin ön görüntüsü. C. *A. tetraptera* dişi bireyin arka görüntüsü



Şekil: 3.4. *A. tetraptera* yumurtası

3.1.7. Albendazolun tanımı ve etki mekanizması

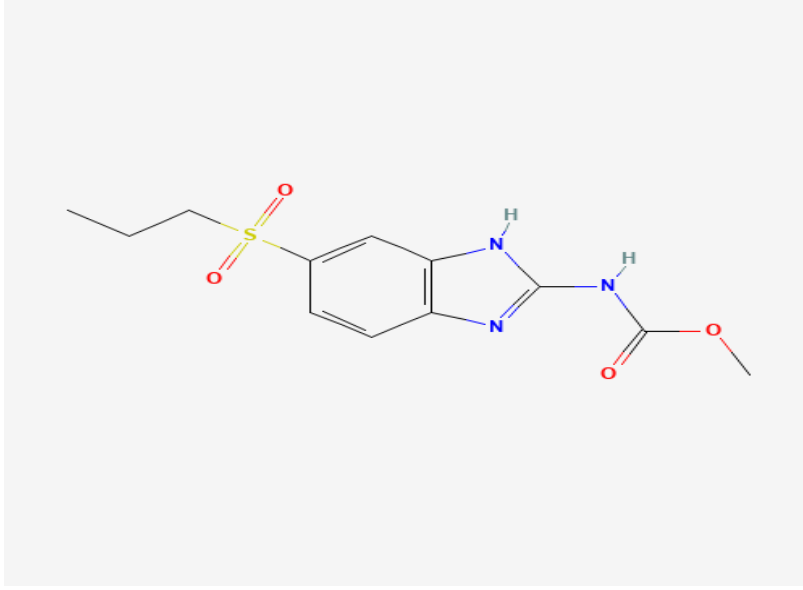
1975 yılında, Gyurik ve Theoderides tarafından hazırlanan albendazol, 1981 yılında kullanılmaya başlamıştır. Benzimidazol türevi olan albendazol ile ilgili bulgular 1982 yılında, Williams, Pene, Stevensen ve ekipleri tarafından inceledikten sonra yayınlanmıştır (Öztop, 1996).

Albendazol, düşük maliyet, yüksek etkisiz ve az yan etkisine sahip olduğu için dünya çapında bağırsak nematod, bazı trematod ve cestodlara karşı kullanılan en etkili sentetik ilaçlardan biridir. Albendazol, köpek tenyası'nın (*Echinococcus granulosus*) larva formundan kaynaklanan karaciğer, akciğer ve peritonyum hidatik kist hastalığı gibi çeşitli hastalıkların uzaklaştırılması için anthelmintik ilaç olarak kullanılmaktadır (Henriquez-Camacho ve diğerleri, 2016). Albendazol, domuz tenyasının (*Taenia solium*) larva formlarıyla enfeksiyon olması sonucunda ortaya çıkan parankimal nörosistiserkoz kaynaklı ikincil lezyonların ve *Enterobius vermicularis* gibi insanlarda gelişen kıl kurtlarından kaynaklanan hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Albendazol; *Trichuris trichiuria*, *Ascaris lumbricoides*, *Giardia duodenalis*, *Trichinella spiralis*, *Ancylostoma sp*, *Necator sp* ve *Strongyloides stercoralis* gibi helmintlerin neden oldukları enfeksiyonlara karşı yüksek anthelmintik etkisine sahiptir (Henriquez-Camacho ve diğerleri, 2016). Çalışmalara göre albendazolun tümör ve parazitik

hücrelerine yüksek toksisitesine sahip olduğu ve normal hücrelere sınırlı toksisite yarattığı belirlenmiştir (Movahedi, Li, Gu ve Xu, 2017).

Albendazolun aktif bir metaboliti olan Albendazol sülfoksit, bağırsak helmintler ve larvaların bağırsak ve tegmental (orta beyin) hücrelerinde sitoplazmik mikrotübüllerin seçici bozulmasına neden olmaktadır. Albendazol sülfoksit, helmint mikrotübülün alt birimi olan β -tübüline bağlanıp mikrotübül polimerizasyonunu inhibe etmektedir (Venkatesan, 1998). Mikrotübüller; Hayvan, bitki, mantar ve bazı bakteri hücrelerine bulunmaktadır (Stryer, 1995). Nematodlarda, β -tübülün izotip I ve izotip II olarak iki izotipe sahiptir. Bu izotiplerin genleri de birbirleriyle farklı olduğu saptanmıştır (Guenette, Pritchard, Klein ve Matlashewski, 1991; Guenette, Pritchard ve Matlashewski, 1992; Lubega, Klein, Geary ve Prichard, 1994). Her izotip'e özgü alelleri vardır; İzotip I için altı ve izotip II için on iki. Bulunan her iki izotiplerin nematodlarda farklı veya aynı işlevi yürüttüğü henüz belirlenmemiştir. β -tübülün izotiplerinde bulunan alellerin kaybından dolayı nematodların benzimidazollara karşı direnç gösterdikleri çalışmalarda kanıtlanmıştır (Roos, Kwa ve Grant, 1995). Nematodların anthelmintik ilaçlarına karşı direnç kazanmaları β -tübülünün İzotip I geninde birkaç alel ve izotip II geninde bütün alellerin ortadan yok olmasından kaynaklanmaktadır. Örneğin *Haemonchus contortus* nematodun benzimidazol'a karşı direnç göstermesi β -tübülün yapısında tek alel 200'ün varlığından kaynaklandığı belirlenmiştir (Martin, 1997).

Helmintler, karbohidratı enerji olarak kullanmaktadırlar. Albendazol, glikoz kullanımını azaltıp helmintlerin glikojen depolarını düşürmektedir. Albendazol, yüksek konsantrasyonlarda malat dehidrojenaz gibi önemli enzimlerin aktivitelerini inhibe ederek Krebs döngüsü gibi parazitik metabolik yollarını inhibe etmektedir. Böylece ATP üretiminde bir azalma meydana gelmektedir, bu da parazit'te enerji tükenmesine neden olup helmintin hareketsiz kalmasına ve ardından ölümünü tetiklemektedir (Venkatesan, 1998). Albendazolun kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil: 3.5. Albendazolun kimyasal yapısı (“NCBI Albendazol”, 2021)

3.2. Yöntem

3.2.1. Bitki materyali

Olea europaea L. bitki yaprak ekstresi Kale Naturel Bitkisel Ürün Gıda Kozm. ve Tarım Ürünleri LTD. ŞTİ. adlı firma , % 98,0 HPLC saflığında Oleuropein ise Gül Laboratuvar Cihazları ve Kim. Maddeleri ve Bilim-med Bilimsel Ürünler Med. Kır. Tur. San. Tic. LTD. ŞTİ adlı şirketlerden temin edilmiştir.

3.2.2. Deney hayvanları

Çalışmada kullanılan fareler Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için Uludağ Üniversitesi deney hayvanları etik kurulu tarafından 2020 – 05 / 02 kararıyla onaylanmıştır. 25-30 gr. ağırlığında 91 Balb/c fareler deneyi için kullanılmıştır. Kullanılmış farelerin 36 tanesi dişi, 55 tanesi ise erkek bireyden oluşmuştur. Fareler, 20-22°C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık-karanlık olacak şekilde ve nispi nemi %60-70 olan standart kafeslerde *ad libitum* beslenmişlerdir (Ayaz ve diğerleri, 2015).

3.2.3. Fekal flotasyon tekniği

Dışkı yüzdürme, iç parazitleri veya solucanları teşhis etmek için kullanılan rutin bir veterinerlik testidir. Bu test, konakçının içinde yaşayan ve yumurtalarını konağın dışkısına dökerek dışarıya atan olgun helmintlerin yumurtalarını tespit etmek için kullanılmaktadır. Parazitlerin çoğu bağırsakta yaşamaktalar, ancak birkaçı vücudun başka organlarda yerleşebilmekteler (Ruotsalo, 2021).

Fekal flotasyon yönteminde, yumurtaların özgül ağırlığından daha fazla olan sıvılar kullanılarak yumurtaların sıvı yüzeyinde yüzdürmeleridir. Helmint yumurtalarını incelemek amacıyla kullanılan flotasyon sıvıları, parazit yumurtaları ve larvalarının sıvı yüzeyinde yüzmesini sağlamaktadırlar. Dolayısıyla özgül ağırlığı sıvıdan daha fazla olan dışkı parçacıkları dibe çökerken özgül ağırlığı düşük olan yumurtaları sıvı yüzeyinde yüzebilmektedirler. Bu yöntemde kullanılan sıvının özgül ağırlığı önem taşımaktadır. Sıvının özgül ağırlığı yüksek olduğu durumda plazmoliz ve ozmoz oluşumuna, az ise

parazit yumurtalarının sıvı yüzeyinde yüzememesine neden olabilmektedir. Bu amaç için çeşitli flotasyon sıvıları bulunmaktadır. Flotasyon sıvıları arasında en yaygın olarak kullanılan ve özgül ağırlığı 1,20 olan sıvı, doymuş tuzlu sudur. Doymuş tuzlu su (NaCl) sıvısı 1L. kaynayan su içerisine 450 gr. sofr tuzunun içerisine eklenmesiyle hazırlanmaktadır. Çözelti doymuş hale gelen kadar karıştırılmaktadır. Çözelti soğuduktan sonra flotasyon sıvısı olarak kullanılmaktadır.

A. *tetraptera* ile doğal enfekte fareleri ayırt edilirken fekal flotasyon yöntemi kullanılmakta olup yüzdürme sıvısı ise doymuş tuzlu su olarak tercih edilmektedir. Yöntem gereğince, her gün istenilen enfekte fare sayısına ulaşana kadar Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde ve standart kafeslerde bulunan farelerden bir miktar dışkı toplayarak özel dışkı kabına konuldu. Dışkısı toplanacak olan fareler tekli olarak temiz kafeslere konuldu ve pens yardımı ile dışkılar toplandı (Şenlik, Diker ve Küçük yıldız, 2005). Alınan dışkı örnekleri tuzlu su içerisinde yumuşak hale gelene kadar bekletildi. Daha sonra bir baget yardımıyla homojen bir karışım elde edene kadar ezildi. Ezildikten sonra dışkı /tuzlu homojen karışımı süzme işleminden geçildi ve temiz bir kaba aktarıldı. Sonra kabın üst sınırına kadar dolacak şekilde doymuş tuzlu su ilave edildi. Üzerine yüzeyde kalacak şekilde lamel bırakıldı ve 20 dakika beklenildi. Sonra lameller bir pens yardımı ile alınarak lam üzerine yerleştirildi ve ışık mikroskopun altında yumurta açısından incelendi. *Aspicularis tetraptera* yumurtası ile enfekte olan fareler deneyde kullanılmak üzere ayrıldı. İstenilen sayıda fare elde ettikten sonra deney grupları oluşturuldu (Tınar ve diğerleri, 2006).

Kullanılan deney hayvanları, fekal flotasyonu yöntemiyle gözlemlenen A. *tetraptera* yumurta sayılarına göre 7 gruba eşit yumurta sayısı olacak şekilde ayrılmıştır. Konumuzun hedefi A. *tetraptera* olduğu için ona önem verilmiştir fakat fekal flotasyon incelemesi esnasında rastlanmayan *Syphacia obvelata* yumurtaları, nekropside olgunlaşmış birey şeklinde ortaya çıkmıştır.

3.2.5. *Olea europaea* ve oleuropein'in uygulanması

Çalışmalarda *Olea europaea* ekstresi ve oleuropein'in suda rahat çözündüğü belirlenmiştir (Clewell ve diğerleri, 2016; Guexa ve diğerleri, 2018; Puel ve diğerleri, 2006; Bhattacharjee, Santhosh ve Neelutpal, 2016; Hamdi ve Castellon, 2005; Helen, 2011). Dolayısıyla biz de bu çalışmaları göz önünde bulundurarak zeytin yaprak ekstresi ve oleuropein'i suda çözdük. Hazırlanan dozları farelere gavajla oral youluyla 7 gün boyunca verildi (Ayaz ve diğerleri, 2015).

3.2.6. Nekropsi

Çalışmanın 8. Gününde tüm fareler ötonazi edildi. Hayvanlar dissekte edildi ve bağırsakları açılarak stereomikroskop altında *A. tetraptera* açısından sayımlar yapıldı ve özel şişelere koruma altına alındı (Mahdy, Attia, Khattab ve Saleh, 2017).

3.2.7. Etkinlik yüzdelerinin hesaplanması

Dozların etkinlik oranının yüzdesi aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. (Burgu ve Karaer, 2005).

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

3.2.8. İstatiksel analizi

Nekropside elde edilen parazit sayısının normal dağılım göstermediği dikkate alınarak, her kategorideki farklılıkların önemi parametrik olmayan Mann-Whitney U iki yönlü testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, $P < 0.05$ 'te istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm veriler, Minitab (V-15) yazılım paketi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Deney Gruplarının Oluşumu

Çalışmada fekal flotasyon sonucu enfekte açısında pozitif çıkan fareler 13 hayvan olmak üzere biri kontrol, biri pozitif kontrol ve beşi de deneme grubu olmak üzere rastgele olarak yedi gruba ayrıldı. Toplamda 91 enfekte fare deney için kullanıldı. Verilen zeytin yaprak ekstrelerinde %13 oranında oleuropein içermektedir. Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu;

Kontrol Grupları

Grup 1(G₁) = I. Kontrol Grubu; *A.tetraptera* (+) – 13 fareye 7 gün boyunca Musluk suyu (ağırlıklarına göre) gavaj yoluyla verildi.

Grup 2(G₂) = Pozitif Kontrol Grubu (II. Kontrol Grubu); *A.tetraptera* (+) – 13 fareye 7 gün boyunca Albendazol 10 mg/kg (ağırlıklarına göre) verildi.

Deneme Grupları

Grup 3(G₃) = I. Deneme Grubu; *A.tetraptera* (+) - 13 fareye 7 gün boyunca 250 mg/kg (ağırlıklarına göre) Zeytin yaprak ekstresi verildi.

Grup 4(G₄) = II. Deneme Grubu; *A.tetraptera* (+) - 13 fareye 500 mg/kg (ağırlıklarına göre) Zeytin yaprak ekstresi verildi.

Grup 5(G₅) = III. Deneme Grubu; *A.tetraptera* (+) - 13 fareye de 1000 mg/kg (ağırlıklarına göre) dozunda Zeytin yaprak ekstresi verildi.

Grup 6(G₆) = IV. Deneme Grubu; *A.tetraptera* (+) - 13 fareye 7 gün boyunca 5 mg/kg (ağırlıklarına göre) %98,0 Oleuropein verildi

Grup 7(G₇) = V. Deneme Grubu; *A.tetraptera* (+) - 13 fareye 7 gün boyunca 20 mg/kg (ağırlıklarına göre) %98,0 Oleuropein verildi

Her grubta 13 fare ile çalışılmış fakat deney sırasında G1 grubundan 2, G3 grubundan 2, G4 grubundan 7, G5 grubundan 7 ve son olarak G7 grubundan 2 hayvan ölmüştür. Bu nedenle ölen hayvan deneylere dahil edilmemiştir.

4.2. A. tetraptera Yumurtalarına Göre Hayvan Grupların Oluşturulması

Fekal flotasyon analizi sonucu gözlemlenen *A. tetraptera* yumurtalarına göre mümkün mertebede yumurta sayıları eşit olacak şekilde hayvan grupları oluşturulmuştur.

4.3. Etken Maddelerin Etkinlik Yüzdeleri

Aspiculuris tetraptera

Nekropsi sonucunda ortaya çıkan *A. tetraptera* parazit sayılarının etki oranı (Çizelge 4.1) ve p değerleri (Çizelge 4.2) kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak, Minitab 17.1.0 istatistik programında hesaplandı ve tabloda (Çizelge 4.3) gösterilmiştir. Etki değerlerine bakıldığı zaman, albendazolun 10 mg/kg'lık dozunun %92,42, *Olea europaea* yaprak ekstresinin 250 mg/kg'lık dozunun %70,03, 500 mg/kg'lık dozunun %63,18 ve 1000 mg/kg'lık dozunun % 92,19 antihelmintik etkisine neden olduğu görülmüştür. Ayrıca *Olea europaea* yapraklarında en fazla miktarda bulunan oleuropein'in en düşük 5 mg/kg'lık dozunun %9,27 ve 20 mg/kg'lık dozunun *A. tetraptera* parazitlerine karşı %70,56 antihelmintik etkisine sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Farklı dozlarda kullanılan etken maddelerin etkinlik yüzdeleri (%) kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir (Çizelge 4.1).

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

Çizelge 4.1. Kullanılan *Olea europaea* yaprak ekstresi, Oleuropein ve Albendazol maddelerin kontrol grubuna göre etkinlik düzeyleri (%) (Minitab Inc, 2007)

Kontrol Grupları	Etkinlik oranı (%)						
	Parazit Türü	Oleuropein 5mg/kg	Oleuropein 20 mg/kg	<i>Olea europaea</i> 250 mg/kg	<i>Olea europaea</i> 500 mg/kg	<i>Olea europaea</i> 1000 mg/kg	Albendazol 10 mg/kg
Su (Kontrol grubuna göre)	<i>A. tetraptera</i>	9,27	70,56	70,03	63,18	92,19	92,43

4.4. P Değeri

Aspiculuris tetraptera

Olea europaea yaprak ekstresinin en yüksek p değeri 1000 mg/kg dozunda (0,0569) ve albendazolun 10 mg/kg dozunda (0,0086) görülürken zeytin yaprak ekstresinin en düşük p değeri oleuropein'in 5mg/kg dozunda bulunmuştur (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Kullanılan *Olea europaea* yaprak ekstresi, Oleuropein ve Albendazol maddelerin kontrol grubuna göre P değerleri (Minitab Inc, 2007)

Kontrol grupları	P değerleri						
	Parazit türü	Oleuropein 5 mg/kg	Oleuropein 20 mg/kg	<i>Olea europaea</i> 250 mg/kg	<i>Olea europaea</i> 500 mg/kg	<i>Olea europaea</i> 1000 mg/kg	Albendazol 10 mg/kg
Su	<i>A. tetraptera</i>	P:0,7564	P:0,1696	P:0,0667	P:0,7447	P:0,0569	P:0,0086

Çizelge 4.3. *Aspicularis tetraptera* paraziti sayılarının etkinlik yüzdesi ve P değerinin karşılaştırılması

Grup	Etkinlik Yüzdesi	P Değeri
Su (Kontrol grubu)	-	-
Albendazol (10 mg/kg)	92,43	P:0,0086
<i>Olea europaea</i> 250 mg/kg	70,03	P:0,0667
<i>Olea europaea</i> 500 mg/kg	63,18	P:0,7447
<i>Olea europaea</i> 1000 mg/kg	92,19	P:0,0569
Oleuropein 5 mg/kg	9,27	P:0,7564
Oleuropein 20 mg/kg	70,56	P:0,1696

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Parazitik nematodlar insan ve hayvanlarda önemli hastalıklara ve büyümelerine engel olup hem sağlık açısından hem de ekonomik bakımından çeşitli kayıplara neden olabilmektedirler (Prichard, 1994). Nematodların çok çeşitli ekolojik nişlerinde yaşama ve gelişme yeteneği olması onları dünyada en bol ve başarılı metazoa grubu yapmaktadır. Nematodların besin ağları ve besin dönüşümündeki önemli katkılara rağmen bilimsel literatürü, bu metazoaların daha çok zararlı ve olumsuz etkilere sahip olduğunu bildirmektedir (Stoll, 1947; Walsh, 1984; Coombs ve Crompton, 1991; Chan, Medley, Jamison ve Bundy, 1994; Hotez, Ottesen, Fenwick ve Molyneux, 2008; Brooker, 2010).

Farelerde en yaygın bulunan parazitler kıl kurtlarıdır (Hoag, 1961). Kıl kurtları; sahip olduğu biyolojik özellikleri, kısa embriyonik dönemi ve otoenfeksiyon sıklığı nedeniyle aşırı üretken nematod grubu olarak sayılmaktadırlar. Laboratuvar farelerinde bulunan kıl kurtları arasında *Aspicularis tetraptera* ve *Syphacia obvelata* yer almaktadır. Farelerde bulunan bu nematodların genellikle patojenik olmadığı ve enfeksiyonların semptomsuz olduğu bilinmektedir. Kıl kurdu yüklerinin, bağırsak tıkanıklığı ve invajinasyonu, mukoid enterit, bağırsak duvarların katmanlarında nekroz ve rektal prolapsus gibi çeşitli hastalıklara yol açtığı değişik çalışmalarda bildirilmiştir (Hoag, 1961; Hoag ve diğerleri, 1966; Harwell ve Boyd, 1968; Jacobson ve Reed, 1974; Kumar, Gupta, Han ve Barillas-Mury, 2004). Çalışmalara göre erkek farelerde *A. tetraptera* sayısı dişi farelere göre daha fazla olduğu (Behnke, 1976) ve parazit sayılarının fare suşuna göre değişebildiğini bildirmişlerdir (Derothe ve diğerleri, 1997). Farelerde bulunan *A. tetraptera* ve *S. obvelata* her ne kadar birbirine morfolojik olarak benzerlerse de her iki türü hayat döngüsü, konakçıda bulaştığı yer, yumurtlarını bıraktığı yer ve çoğalma açısından birbirinden farklılık gösterebilmekteler.

Kıl kurdu için yaygın olarak kullanılan anthelmintik ilacı olan albendazol, nematod bağırsak hücrelerinin mikrotübüllerini bozmasına neden olup glikoz alınıminin azalmasına yol açtığı görülmüştür (Van den Bossche, 1972; Van Den Bossche, Roshette ve Horig, 1982). Kıl kurtların tedavisi için albendazol ilaçlı yem, hem yumurta ve larva öldürücü hem de yetişkin öldürücü özelliklerine sahip olduğundan kullanılan en yaygın terapötiktir. Albendazol, nematodların bağırsak hücrelerinin sitoplazmik

mikrotübüllerin kaybını indüklemektedir. Bu da salgı veziküllerin taşınmasına engel olması, glikoz alınıminin azalması ve depolanmış glikojen kullanımının artmasına neden olabilmektedir (Borgers ve diğerleri, 1975; Van den Bossche ve De Noliin, 1973). Albendazolun, β -tübülün yapısında yer alan $[H^3]$ kolşisin bağlanma yeri üzerinde yüksek rekabet gösterdiği ve parazitteki β -tübülün yapısını değiştirdiği ortaya konmuştur (Lagey, 1990; Sangster, Pritchard ve Lacey, 1985). Mikrotübüller, hücre bölünmesi sırasında kromozomların hareket etmeleri, hücreye iskelet yapısı sağlaması ve enerji metabolitleri ve ekzositoz gibi hücre içi parçacıkların akımını düzende tutmasında önemli rol oynamaktadır.

Zeytin yaprağı, içerdiği iki sekoiridoid bileşeni olan oleuropein ve oleoresin'in aktif mekanizmalarını anlayabilmek için çalışmalar eskiden beri yürütülmektedir. Çalışmalarda, *Olea europaea*'da bulunan acı glikozit oleuropein'in hipotansif, koroner genişletme, antiaritmik ve yüksek antioksidan etkisine sahip olduğu bildirilmiştir (Cherif ve diğerleri, 1996; Cortesi, Mosconi ve Fedeli, 1985). *Olea europaea* var. *Africana*'nın *H. contortus* yumurtasıyla enfekte olan koyunlar üzerindeki anthelmintik etkisi, ivermectin, levamisol ve albendazol gibi sentetik ilaçla karşılaştırmalı olarak bakıldığında *Olea europaea*'nın, *H. contortus* yumurtalarını önemli ölçüde düşürmediğini bildirilmiştir (Githiori, Höglund, Waller ve Baker, 2004). Bir başka çalışmada *Satureja khuzestanica* yaprakların hidroalkolik ekstreleri ve *Olea europaea*'nın sulu ekstrelerin *Echinococcus granulosus* (hidatik kist) protoskolikleri üzerindeki *in vitro* skolisidal etkilerine bakılmıştır. Sonuç olarak zeytin yaprak ekstrelerin %0,1 ve %0,01 konsantrasyonların, 120 dakikada skolisidal etkisi gösterirken *Satureja khuzestanica* ekstresinin %0,1 konsantrasyonun 30, 60 ve 120 dakikada *Olea europaea*'ya göre daha yüksek anthelmintik etkisine sahip olduğunu görülmüştür (Zibaei ve diğerleri, 2012).

Oleuropein (OLE) sekoiridoid ailesine ait zeytin'e acı tat veren ve *Oleaceae* bitkilerinde bulunan en önemli bir biyoaktif bileşiktir. Çalışmalara göre oleuropein ve birkaç türevlerin antioksidan, anti-enflamatuvar, antikanser ve yaşa-bağlı olan hastalıkları uzaklaştırıcı gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahip olduğunu gösterilmiştir (Omar, 2010; Menendez ve diğerleri, 2013; Rigacci, 2015). Çalışmada, oleuropein takviyeli gıdaların yaşlı fareleri oksidatif stresinden koruduğu görülmüştür (Maryam, Fereshteh

ve Mansooreh, 2014). Bir başka çalışmada oleuropein'in 30 mg/kg'lık dozunun farelerde arsenik-kaynaklı oksidatif hasarını düşürdüğü gözlemlenmiştir (Metin ve diğerleri, 2016). Oleuropein'in *Caenorhabditis elegans*'in %22,29 oranında ömrünü uzattığı ve solucanların ölümcül ısı şoku ve oksidatif strese karşı hayatta kalma oranının önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda oleuropein'in İnsülin/IGF1 ve SKN-1/Nrf2 sinyal yollarıyla *Caenorhabditis elegans*'in strese karşı daha dayanıklı hale getirdiği ve hayatta kalma oranını artırdığı ortaya çıkmıştır (Feng ve diğerleri, 2021).

Genellikle, *Olea europaea*'dan elde edilen sekoiridoidler esas olarak glikozillenmiş formlarda bulunmaktadır (Oleuropein ve Ligstrosit). Bu nedenle, oral uygulamasından sonra, tükürükte var olan enzimlerin tarafından başlatılan hidroliz işlemi, midede sindirim enzimleri ve β -glikosidazlar tarafından devam ettirilmektedir. Değişime uğramayan formlar ince bağırsak veya kolonda emilir ve burada hidrolize edilmektedir (Francisco ve diğerleri, 2019). Bu hidroliz işlemi sonucu türetilmiş aglikon formları oluşmaktadır. Aynı zamanda, aglikonlar ince bağırsak ve kolonda emilebilmektedir. Metabolitler, kan dolaşımına katıldıktan sonra idrar yoluyla dışarıya atılabilmektedir (D'Archivio ve diğerleri, 2010). Oleuropein ile ilgili olarak bazı yazarlar, bu maddenin ince bağırsak veya kolonda emilebileceğini öne sürmektedirler. Bazı yazarlar, oleuropein'in sağlıklı genç erişkinlerin ince bağırsaklarında emildiği ve sindirim esnasında midede değişmeden ve aynı zamanda kararlı ve bozulmadan kaldığını bildirmektedirler (Kendal ve diğerleri, 2012). Bazı çalışmalar, midede oleuropein'in metaboliti olan hidroksitirosol'un seviyesi yüksek olmasından dolayı oleuropein'in midede değişmeden kaldığını öne sürmüşlerdir (Karković ve diğerleri, 2019). Aksine bazı çalışmalar, oleuropein'in kolon'da emildiği ve farelerin bağırsak segmentlerinde bağırsak mikrobiyotası tarafından indirilmesi sonucunda hidroksitirosol üretimini yükseltip biyolojik aktivitesine neden olduğunu bildirmişlerdir (Corona ve diğerleri, 2006). Oleuropein suda çözündüğünde (Hidroliz) oleuropein aglikon ve D-glikoz'a ayrışmaktadır ("NCBI Oleuropein", 2021). D-glikoz insan, fare, *Escherichia coli* ve *Saccharomyces cerevisiae* metabolitidir ("NCBI D-Glucose", 2021).

Olea europaea yaprak ekstresi ve oleuropein'in *Aspicularis tetraptera* üzerindeki anthelmintik etkisinin *in vivo* olarak araştırılması özgün ve farklı bir çalışmanın

altyapısını oluşturmaktadır. Bu çalışma, zeytin yaprağı ekstresinin üç farklı dozu ve %98> saflıktaki oleuropein'in iki farklı dozunun albendazolun tek dozu ve kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Kullanılan *Olea europaea* yaprak ekstresinde oleuropein oranı %13 arasındadır. Bu dozlar hem *Olea europaea* ve oleuropein'in yapılmış olan çalışmalardan ve letal doz aralığından hem de kullanılmış olan Balb/c farelere uygun olarak verilmiştir. Zeytin bitkisinin diğer bitkilerden farklı olan özelliği, çok yüksek dozlarda bile toksisite'ye neden olmamasıdır. *A. tetraptera* parazit sayılarının ortalamasını alıp etki oranı ve p değerine bakılmıştır. Karşılaştırmalar sonucunda, Albendazolun %92,43 oranında *A. tetraptera* sayılarını düşürdüğü görülmüştür. *Olea europaea*'nın 1000 mg/kg olan dozunun %92,19 oranında *A. tetraptera* sayılarını azalttığı ve albendazolla yakın etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. Genel olarak *Olea europaea* yaprak ekstresinin dozları arttıkça *A. tetraptera* sayılarında azalma görülmüştür. Sadece 500 mg/kg'lık dozunun etkisi (%63,18), 250 mg/kg'lık dozun etkisine (%70,03) göre düşük çıkmıştır. Antihelmintik etkisinin arada düşmesi, deney esnasında farelerin ölümünden dolayı deneye dahil edilmemelerinden kaynaklanmaktadır. Oleuropein dozlarında fare sayısı sabit olduğundan dolayı dozlar arttıkça anthelmintik etkisinde yükseliş görülmüştür. Oleuropein'in 5 mg/kg'lık dozu, %9,27 oranında *A. tetraptera* sayısını düşürürken 20 mg/kg'lık dozunda bu oranın %70,56' ya çıktığı hesaplanmıştır. Bu nedenle, *Olea europaea*'nın 250 mg/kg'lık dozunun anthelmintik etkisi oleuropein'in 20 mg/kg'lık dozuna yakın çıkmıştır. Albendazol verilen grubun önemli ($p<0.05$), *Olea europaea* yaprak ekstresinin 1000 mg/kg verilen dozun önemli'ye yakın ($P=0.057$) ve geri kalan 250 mg/kg, 500 mg/kg, 5mg/kg oleuropein ve 20mg/kg oleuropein dozların önemsiz olduğu ($p>0.05$) belirlenmiştir. Zeytin yaprak ekstresinin 1000 mg/kg'lık dozu albendazolla aynı etkine oranına sahipken p değerinin albendazolla aynı olmaması fare sayılarının düşmesi ve çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklanmaktadır.

Aspiculuris tetraptera ile doğal enfekte farelerde *Rosmarinus officinalis* (biberiye) bitkisinin antihelmintik etkisi, albendazolun 10 mg/kg'lık dozuyla karşılaştırmalı olarak yapılan *in vivo* çalışmada albendazolun %89,14 etkinlik oranına sahip olduğu belirlenmiştir. Fakat *Rosmarinus officinalis*'in 250 mg/kg (%25,44), 500 mg/kg (%46,54) ve 1000 mg/kg (%7,16) ve rosmarinik asidin 5 mg/kg (%-8,17) dozunun antihelmintik etkisinin anlamsız olduğu ortaya çıkmıştır (Eylek, 2021). Bir diğer

çalışmada, *Coriandrum sativum* (kişniş) otunun ham ekstrelerin albendazolla karşılaştırmalı olarak *H. contortus*'a karşı *in vivo* ve *in vitro* etkisini araştırılmıştır. Çalışma sonucunda albendazolun *H. contortus*'a karşı olan *in vitro* ve *in vivo* etkinlik oranının %100 olduğu ortaya konmuştur (Eguale, 2007). Diğer çalışmada, *Imperata cylindrica* (Kogon otu) otunun yer altı parçaların *Raillietina tetragona* (Tenya) ve *Ascaridia galli* (Yuvarlak kurt)'a karşı antihelmintik etkisi albendazolla karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Çalışma sonucunda Albendazolun 20 mg /kg'lık dozunun %95 etkisine neden olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda *Imperata cylindrica* bitkisinin anthelmintik etkisinin doza bağlı olarak arttığı fakat albendazolla kıyasla az olduğu belirlenmiştir (Lalthanpuui, 2020). Çalışmada, *Marrubium vulgare* (Karaderme) yapraklarının sulu ve etanolik ekstraktlarının sığır sindirim strongilozuna karşı *in vitro* antihelmintik etkisine bakılmıştır ve çalışma sonucundan albendazolun 20 mg/kg dozunun %100 parazit düşürücü ve *Marrubium vulgare*'nin sulu ve etanolik ekstratın 50 mg/kg dozunun etkinliği %45,8 ve %51 olduğu belirlenmiştir (Moussouni, 2018). Yukarıdaki çalışmalara göre, albendazolun bitkisel ekstreleriyle kıyasla daha fazla antihelmintik etkisine sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Yapılan çalışmaları göz önüne alındığında kullandığımız *Olea europaea* yaprak ekstresinin 1000 mg/kg'lık (%92,19) dozunun antihelmintik etkisi albendazol'a (%92,43) yakın olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla bu sonuçlardan yola çıkarak zeytin yaprak ekstresinin, literatürde kullanılan bitkilere göre daha fazla antihelmintik etkisine sahip olduğu ve yüksek dozlarda toksik etkisi yaratmadan rahat kullanılabileceğini görülmüştür. Farede bulunan *A. tetraptera* ve insanda yaşam döngüsünü sürdüren *Enterobius vermicularis*, oxyuridae familyasına ait nematod türleri oldukları için birbirlerine benzemektedirler. Dolayısıyla insanların 4g *Olea europaea* zeytin yapraklarını suda demletip çay şeklinde günde 3 defa, 15 gün devamlı içilmeleri sonucunda *E. vermicularis* parazitlerden kurtulacaklardır.

Çalışmaları göz önünde bulundurarak *A. tetraptera* sayıların düşmesi oleuropein'in kolonda emildiği ve hidrolize uğradığından kaynaklandığını söyleyebiliriz. *A. tetraptera* kolon'da hem glikoz yetersizliğinden hemde oleuropein'in kolonda daha çok emildiği ve etkisini gösterdiğinden dolayı sayılarında azalma görüldüğü düşünülmektedir. Bitkilerde bulunan alkaloidler, polifenoller ve terpenler gibi çeşitli bileşikler bitkinin

anthelmintik etkisinden sorumlu olabilmektedir. Özellikle polifenolik bileşiklerin anthelmintik etkisini sergilediği bilinmektedir (Bate-Smith, 1962). Dolayısıyla zeytin yaprak ekstresi içinde bulunan oleuropein'in yanı sıra farklı fenol grubun *A. tetraptera* sayısının düşürmesinde rol oynayabildiği de düşünülebilir.

Sonuç olarak *Olea europaea* yaprak ekstresi'nin 1000 mg/kg dozu'nun *Aspicularis tetraptera* üzerindeki antihelmintik etkisi albendazolun 10 mg/kg dozun'a yakın çıktığı görülmüştür. Oleuropein'in 20 mg/kg dozu'nun antihelmintik etkisi *Olea europaea*'nın 250 mg/kg dozuna yakın olduğu belirlenmiştir. Oleuropein dozları arttıkça *A. tetraptera* üzerindeki antihelmintik etkisinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Aynı yükseliş zeytin yaprak ekstresinin 250 mg/kg ve 1000 mg/kg dozunda görülmüştür fakat 500 mg/kg doz grubunda her iki doz grubuna göre azaldığı belirlenmiştir. *Olea europaea* yüksek dozlarda bile toksisite'ye neden olmadığı için ileriki çalışmalarda daha yüksek dozlarla uygulanabilir. Beklentilerimiz ve literatür taramasına göre *Olea europaea*'nın antihelmintik etkisinin doz arttıkça yükseleceğini tahmin edildi. Zeytin yaprak ekstresinin 500 mg/kg'lık dozunda etkinlik oranının fare ölümlerine bağlı olarak arada düşmesi, gavajın fare nefes borusuna kaçırılması nedeniyle yaprak ekstreleri ve oleuropein dozlarının hayvan akciğerinde birikmesi sonucu farelerin solunumunu zorlaştırılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü oleuropein dozlarına bakıldığı zaman antihelmintik etkisinin doza bağlı olarak yükseldiği görülmüştür. Oleuropein'in uygulandığı fare gruplarında ölümler az gerçekleştiği halde beklediğimiz gibi sonuçları elde etmiş olduk.

KAYNAKLAR

- Abdel-Gaber, R., Abdel-Ghaffar, F., Al Quraishy, S., Morsy, K., Saleh, R., & Mehlhorn, H. (2018). Morphological Re-Description and 18 S rDNA Sequence Confirmation of the Pinworm *Aspiculuris tetraptera* (Nematoda, Heteroxynematidae) Infecting the Laboratory Mice *Mus musculus*. *Journal of nematology*, 50(2), 117–132. <https://doi.org/10.21307/jofnem-2018-026>
- Al-Azzawie, HF., Alhamdani, MS. (2006). Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci*, 78, 1371–1377.
- Ancora, C., Roma, C., Vettor, M. (2004). *Evaluation of cosmetic efficacy of oleuropein*. Symposium on the New Frontiers of Dermo-cosmetology: Efficacy, Stability and Safety. Rome, Italy,
- Andrikopoulos, N. K., Kaliora, A. C., Assimopoulou, A. N., & Papageorgiou, V. P. (2002). Inhibitory activity of minor polyphenolic and nonpolyphenolic constituents of olive oil against in vitro low-density lipoprotein oxidation. *Journal of medicinal food*, 5(1), 1–7. <https://doi.org/10.1089/109662002753723160>
- Anonim. (2009). Erişim adresi: <https://www.cabi.org/isc/datasheet/37336>,
- Anya, AO. (1966a). Studies on the biology of some oxyurid nematodes. I. Factors in the development of eggs of *Aspiculuris tetraptera* Schulz. *J Helminthol*, 40, 253–260.
- Anya, AO. (1966b). Studies on the biology of some oxyurid nematodes. II. The hatching of eggs and development of *Aspiculuris tetraptera* Schulz, within the host. *J Helminthol*, 40, 261–268.
- Ashour, A.A. (1980). *Ultrastructural and other studies on intestinal nematodes of small mammals from Egypt*. Thesis, Ain Shams University, Faculty of Science, Department of Zoology, Cairo, Egypt.
- Ayaz, E., Yilmaz, 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 medical journal*, 28(11), 1654–1657.
- Ayaz, Erol & Gokbulut, Cengiz & Coskun, Hamit & 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. 189-193. 10.5897/JPP2015.0341
- Aziz, N. H., Farag, S. E., Mousa, L. A., & Abo-Zaid, M. A. (1998). Comparative antibacterial and antifungal effects of some phenolic compounds. *Microbios*, 93(374), 43–54.

Bahmani, M., Rafieian-Kopaei, M., Hassanzadazar, H., Saki, K., Karamati, S. A., & Delfan, B. (2014). A review on most important herbal and synthetic antihelmintic drugs. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7S1, S29–S33. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60200-5](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60200-5)

Baker, D.G. (1998). Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. *Clinical Microbiology Reviews*, 11, 231–266.

Baker, DG. (2007). *Flynn's Parasites of Laboratory Animals*. Ames (Ed.): Blackwell Publishing.

Barell, A. (2019). Olives: Nutrition and health benefits. Erişim adresi: [https:// www.medicalnewstoday.com/articles/325327#nutritional-content](https://www.medicalnewstoday.com/articles/325327#nutritional-content).

Barron, S., Baseheart, B. J., Segar, T. M., Deveraux, T., & Willford, J. A. (2000). The behavioral teratogenic potential of fenbendazole: a medication for pinworm infestation. *Neurotoxicology and teratology*, 22(6), 871–877. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(00\)00102-1](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(00)00102-1)

Bate-Smith, E.C. (1962). The phenolic constituent of plants and their taxonomic significance. I. Dicotyledons *J. Linn. Soc. Bot*, 58, 95-173.

Baytop, T. (1999). *Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi* (Geçmişte ve Bugün) (2. bs., s. 369) Nobel Tıp Kitapevleri.

Behnke, J.M. (1975). Immune expulsion of the nematode *Aspiculuris tetraptera* from mice given primary and challenge infections. *International Journal for Parasitology*, 5, 511-515.

Behnke J. M. (1976). *Aspiculuris tetraptera* in wild *Mus musculus*. Age resistance and acquired immunity. *Journal of helminthology*, 50(3), 197–202.

Beltran, G., Jiménez, A., Río, C.J., Sánchez, S., Martínez, L., Uceda, M., & Aguilera, M.P. (2010). Variability of vitamin E in virgin olive oil by agronomical and genetic factors. *Journal of Food Composition and Analysis*, 23, 633-639.

Benavente-García, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuño, A., & Río, J.A. (2000). Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chemistry*, 68, 457-462.

Bhattacharjee, Chiranjib & Chinnaiayn, Santhosh & Chinnaiyan, Neelutpal. (2016). Anthelmintic activity of leaves extracts of *Olea europaea* on *Pheretima posthuma*. *Global Journal Of Pharmaceutical And Biological Sciences*, 11(22), 2522. <https://doi.org/10.33974/ijrpst.v1i1.34>.

Bisignano, G., Tomaino, A., Lo Cascio, R., Crisafi, G., Uccella, N., & Saija, A. (1999). On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 51(8), 971–974.

- Brooker, S. (2010). Estimating the global distribution and disease burden of intestinal nematode infections: adding up the numbers--a review. *International journal for parasitology*, 40(10), 1137–1144. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2010.04.004>
- Borgers, M., De Nollin, S., De Brabander, M., & Thienpont, D. (1975). Influence of the anthelmintic mebendazole on microtubules and intracellular organelle movement in nematode intestinal cells. *American journal of veterinary research*, 36(08), 1153–1166.
- Borgers, M., and De Nollin, S. (1975). Ultrastructural changes in *Ascaris suum* intestine after mebendazole treatment *in vivo*. *J. Parasitol.* 61, 110–122.
- Burgu, A., Karaer, Z. (2005). Parazit Hastalıklarında Tedavi. *Türkiye Parazitoloji Derneği*, İzmir.
- Carluccio, M. A., Siculella, L., Ancora, M. A., Massaro, M., Scoditti, E., Storelli, C., Visioli, F., Distanti, A., & De Caterina, R. (2003). Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(4), 622–629. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000062884.69432.A0>
- Casanovas, M., Florido, F., Sáenz de San Pedro, B., González, P., Martínez-Alzamora, F., Marañón, F., & Fernández-Caldas, E. (1997). Sensitization to *Olea europaea*: geographical differences and discrepancies. *Allergologia et immunopathologia*, 25(4), 159–166.
- Chan, K. F. (1952). Life cycle studies on the nematode *Syphacia obvelata*. *American journal of hygiene*, 56(1), 14–21. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119537>
- Chan, M. S., Medley, G. F., Jamison, D., & Bundy, D. A. (1994). The evaluation of potential global morbidity attributable to intestinal nematode infections. *Parasitology*, 109 (3), 373–387. <https://doi.org/10.1017/s0031182000078410>
- Chandak, R., Devdhe, S., and Changediya, V. (2009). Evaluation of anti-histaminic activity of aqueous extract of ripe olives of *olea europea*. *Journal of Pharmacy*, 2(3), 416-420.
- Chatzopoulou, S., Kintziou, H., and Plessas, S.T. (2008). Olive oil and the skin as integumentary, *Epitheor. Klin. Farmakol. Farmakokin*, 26, 97-100.
- Cherif, S., Rahal, N., Haouala, M., Hizaoui, B., Dargouth, F., Gueddiche, M., Kallel, Z., Balansard, G., & Boukef, K. (1996). Essai clinique d'un extrait titré de feuilles d'Olivier dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle [A clinical trial of a titrated *Olea* extract in the treatment of essential arterial hypertension]. *Journal de pharmacie de Belgique*, 51(2), 69–71.

- Clewell, A. E., Béres, E., Vértési, A., Glávits, R., Hirka, G., Endres, J. R., Murbach, T. S., & Szakonyiné, I. P. (2016). A Comprehensive Toxicological Safety Assessment of an Extract of *Olea Europaea* L. Leaves (Bonolive™). *International journal of toxicology*, 35(2), 208–221. <https://doi.org/10.1177/1091581815619764>
- Clifford, C. B., & Watson, J. (2008). Old enemies, still with us after all these years. *ILAR journal*, 49(3), 291–302. <https://doi.org/10.1093/ilar.49.3.291>
- Coni, E., Di Benedetto, R., Di Pasquale, M., Masella, R., Modesti, D., Mattei, R., & Carlini, E. A. (2000). Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids*, 35(1), 45–54. <https://doi.org/10.1007/s11745-000-0493-2>
- Coombs, I., Crompton, DWT. (1991). *Guide to Human Helminths*. Talyor and Francis (Ed.), London
- Corona, G., Tzounis, X., Assunta Dessì, M., Deiana, M., Debnam, E. S., Visioli, F., & Spencer, J. P. (2006). The fate of olive oil polyphenols in the gastrointestinal tract: implications of gastric and colonic microflora-dependent biotransformation. *Free radical research*, 40(6), 647–658. <https://doi.org/10.1080/10715760500373000>
- Cortesi, N., Mosconi, C., Fedeli, E. (1985). High performance liquid chromatography in the analysis of *O. europaea* leaf extracts. *Chemical Abstracts*, 10, 859-871.
- Cox, F.E.G. 2002. History of human parasitology. *Clin. Microbiol. Rev.*, 15, 595–612.
- D'Archivio, M., Filesi, C., Vari, R., Scazzocchio, B., & Masella, R. (2010). Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *International journal of molecular sciences*, 11(4), 1321–1342. <https://doi.org/10.3390/ijms11041321>
- Daccache, A., Lion, C., Sibille, N., Gerard, M., Slomianny, C., Lippens, G., & Cotelle, P. (2011). Oleuropein and derivatives from olives as Tau aggregation inhibitors. *Neurochemistry international*, 58(6), 700–707. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.02.010>.
- De la Puerta, R., Ruiz Gutierrez, V., & Houlst, J. R. (1999). Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochemical pharmacology*, 57(4), 445–449. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(98\)00320-7](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(98)00320-7)
- De la Puerta, R., Martínez Domínguez, M. E., Ruíz-Gutiérrez, V., Flavill, J. A., & Houlst, J. R. (2001). Effects of virgin olive oil phenolics on scavenging of reactive nitrogen species and upon nitregeric neurotransmission. *Life sciences*, 69(10), 1213–1222. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01218-8](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01218-8)
- De Leonardis, A., Aretini, A., Alfano, G., Macciola, V., Ranalli, G. (2008). Isolation of a hydroxytyrosol-rich extract from olive leaves (*Olea Europaea* L.) and evaluation of its antioxidant properties and bioactivity. *Eur Food Res Technol*, 226, 653–659. <https://doi.org/10.1007/s00217-007-0574-3>.

- Derothe, J. M., Loubès, C., Orth, A., Renaud, F., & Moulia, C. (1997). Comparison between patterns of pinworm infection (*Aspiculuris tetraptera*) in wild and laboratory strains of mice, *Mus musculus*. *International journal for parasitology*, 27(6), 645–651. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(96\)00196-8](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(96)00196-8)
- Driscoll, M., Dean, E., Reilly, E., Bergholz, E., and Chalfie, M. (1989). Genetic and molecular analysis of a *Caenorhabditis elegans* beta-tubulin that conveys benzimidazole sensitivity. *J. Cell Biol*, 109, 2993–3003.
- Duan Q., Liu Y., Booth C.J. (2012). Rockwell S. Use of fenbendazole-containing therapeutic diets for mice in experimental cancer therapy studies. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci*, 51, 224-230.
- Eguale, T., Tilahun, G., Debella, A., Feleke, A., & Makonnen, E. (2007). In vitro and in vivo anthelmintic activity of crude extracts of *Coriandrum sativum* against *Haemonchus contortus*. *Journal of ethnopharmacology*, 110(3), 428–433.
- Eylek, B. (2021). *Aspiculuris tetraptera* ile doğal enfekte farelerde *Rosmarinus officinalis* L. (Biberiye) ve rosmarinik asidin antihelmintik etkisinin araştırılması [Yayınlanmamış yüksek lisans tezi]. Uludağ Üniversitesi.
- Faust, E.C., Russell, P.F., and Jung, R.C. (1970). *Craig and Faust's clinical parasitology*. 8th edition (s. 251), Philadelphia, Lea & Febiger.
- Federici, F., & Bongi, G. (1983). Improved method for isolation of bacterial inhibitors from oleuropein hydrolysis. *Applied and environmental microbiology*, 46(2), 509–510. <https://doi.org/10.1128/aem.46.2.509-510.1983>
- Feng, S., Zhang, C., Chen, T., Zhou, L., Huang, Y., Yuan, M., Li, T., & Ding, C. (2021). Oleuropein Enhances Stress Resistance and Extends Lifespan via Insulin/IGF-1 and SKN-1/Nrf2 Signaling Pathway in *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(11), 1697. <https://doi.org/10.3390/antiox10111697>.
- Fleming, H. P., Walter, W. M., Jr, & Etchells, J. L. (1973). Antimicrobial properties of oleuropein and products of its hydrolysis from green olives. *Applied microbiology*, 26(5), 777–782. <https://doi.org/10.1128/am.26.5.777-782.1973>
- Flynn, R.J. (1973) *Parasites of Laboratory Animals*, the Iowa State University Press, Ames, 882 pp.
- Francisco, V., Ruiz-Fernández, C., Lahera, V., Lago, F., Pino, J., Skaltsounis, L., González-Gay, M. A., Mobasher, A., Gómez, R., Scotece, M., & Gualillo, O. (2019). Natural Molecules for Healthy Lifestyles: Oleocanthal from Extra Virgin Olive Oil. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(14), 3845–3853. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06723>
- Fratkin, E. (1996). Traditional medicine and concepts of healing among Samburu pastoralists of Kenya. *Journal of Ethnobiology* 16, 63–97.

- Fredrickson, WR, F and S Group, Inc. (2000). *Method and Composition for Antiviral Therapy with Olive Leaves*. U.S. Patent; 6: 117:884.
- Furneri, P. M., Marino, A., Saija, A., Uccella, N., & Bisignano, G. (2002). In vitro antimycoplasmal activity of oleuropein. *International journal of antimicrobial agents*, 20(4), 293–296. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(02\)00181-4](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(02)00181-4)
- Gao P., Dang C.V., Watson J. (2008). Unexpected antitumorigenic effect of fenbendazole when combined with supplementary vitamins. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci*, 47, 37-40.
- GBIF Backbone Taxonomy (2021). Erişim adresi: <https://arctos.database.museum/name/Aspiculuris%20tetraptera#secclass>.
- German, J. B., & Walzem, R. L. (2000). The health benefits of wine. *Annual review of nutrition*, 20, 561–593. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.561>
- Githiori, J., Höglund, J., Waller, P., & Baker, R. (2004). Evaluation of anthelmintic properties of some plants used as livestock dewormers against *Haemonchus contortus* infections in sheep. *Parasitology*, 129(2), 245-253. doi:10.1017/S0031182004005566
- Gonzalez, M., Zarzuelo, A., Gamez, M. J., Utrilla, M. P., Jimenez, J., & Osuna, I. (1992). Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta medica*, 58(6), 513–515. <https://doi.org/10.1055/s-2006-961538>
- Goulas, V., Exarchou, V., Troganis, A. N., Psomiadou, E., Fotsis, T., Briasoulis, E., & Gerothanassis, I. P. (2009). Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells. *Molecular nutrition & food research*, 53(5), 600–608. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800204>
- Gourama, H., and Bullerman, LB. (1987). Effects of oleuropein on growth and aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. *Lebensm Wiss Technol* 20: 226-228.
- Guenette S., Pritchard R.K., Klein R.D., Matlashewski G. (1991). Characterization of a β -tubulin gene and β -tubulin gene products of *Brugia pahangi* *Molecular Biochemical Parasitology*, 44, 153-164.
- Guenette S., Pritchard R.K., Matlashewski G. (1992). Identification of a novel *Brugia pahangi* β -tubulin gene (b2) and a 22-nucleotide spliced leader sequence on β 1-tubulin mRNA *Molecular Biochemical Parasitology*, 50, pp. 275-284.
- Guexa, C. G., Reginato, F. Z., Figueredo, K. C., da Silva, A., Pires, F. B., Jesus, R., Lhamas, C. L., Lopes, G., & Bauermann, L. F. (2018). Safety assessment of ethanolic extract of *Olea europaea* L. leaves after acute and subacute administration to Wistar rats. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*, 95, 395–399. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.04.013>

Guo, Z., Jia, X., Zheng, Z., Zheng, Y., Zheng, B., Xiao, J. (2018). Chemical composition and nutritional function of olive (*Olea europaea* L.): a review. *Phytochem Rev* 17, 1091-1110. <https://doi.org/10.1007/s11101-017-9526-0>.

Hamdi, H. K., & Castellon, R. (2005). Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 334(3), 769–778. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.161>

Han, J., Talorete, T. P., Yamada, P., & Isoda, H. (2009). Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnology*, 59(1), 45–53. <https://doi.org/10.1007/s10616-009-9191-2>

Harwell, J. F., & Boyd, D. D. (1968). Naturally occurring oxyuriasis in mice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 153(7), 950–953.

Hedley, L., Robert, L., SerafinoWani. (2015). Helminth infections: diagnosis and treatment: *The Pharmaceutical Journal*, 295, s. 7882.

Helen, L. 2011. Extraction of antioxidant compounds from olive (*Olea europaea*) leaf: a thesis present [i.e. presented] in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Technology in Food Technology at Massey University, Albany, New Zealand.

Henriquez-Camacho, C., Gotuzzo, E., Echevarria, J., White, A. C., Jr, Terashima, A., Samalvides, F., Pérez-Molina, J. A., & Plana, M. N. (2016). Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016(1), CD007745. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007745.pub3>

Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B., & Kromhout, D. (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet (London, England)*, 342(8878), 1007–1011. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92876-u](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92876-u)

Hirschman S. Z. (1972). Inactivation of DNA polymerases of murine leukaemia viruses by calcium elenolate. *Nature: New biology*, 238(87), 277–279.

Hoag W. G. (1961). Oxyuriasis in laboratory mouse colonies. *American journal of veterinary research*, 22, 150–153.

Hoag, W. G., Meier, H., Dickie, M., Les, E. P., & Dorey, J. (1966). The effect of nutrition on fertility of inbred DBA/2J mice. *Laboratory animal care*, 16(3), 228–236.

Hotez, P.J., Ottesen, E., Fenwick, A., and Molyneux, D. (2006). The neglected tropical diseases: the ancient afflictions of stigma and poverty and the prospects for their control and elimination. *Adv. Exp. Med. Biol.* 582: 23–33.

- Hotez P. (2008). Hookworm and poverty. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1136, 38–44. <https://doi.org/10.1196/annals.1425.000>
- Hugot, J.P. (1988). Les nematodes Syphaciinae parasites de Rongeurs et de Lagomorphes. Taxonomie. Zoogeographie_Evolution. Memoires du Museum national d'Histoire Naturelle, Paris, Serie A, *Zoologie* 141, 1-153.
- Hunter, R. L., Choi, D. Y., Kincer, J. F., Cass, W. A., Bing, G., & Gash, D. M. (2007). Fenbendazole treatment may influence lipopolysaccharide effects in rat brain. *Comparative medicine*, 57(5), 487–492.
- Inglis, W.G.; Harris, E.A.; Lewis, J.W. (1990) A new species of the nematode genus *Aspiculuris* Schulz, 1924 from *Aethomys namaquensis* (Mammalia: Rodentia) in the Kruger National Park, South Africa. *Systematic Parasitology* 17: 231-236.
- Jacobson, R. H., & Reed, N. D. (1974). The thymus dependency of resistance to pinworm infection in mice. *The Journal of parasitology*, 60(6), 976–979.
- Jerzy, M.B. (1975). *Aspiculuris tetraptera* in wild *Mus musculus*. The prevalence of infection in male and female mice. *Journal of Helminthology*, 49, 85-90.
- Juan, M. E., Wenzel, U., Daniel, H., & Planas, J. M. (2008). Erythrodiol, a natural triterpenoid from olives, has antiproliferative and apoptotic activity in HT-29 human adenocarcinoma cells. *Molecular nutrition & food research*, 52(5), 595–599. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700300>.
- Jueco, N.L., Zabala, Z.R. (1990). The nematodes of *Rattus norvegicus* and *Rattus rattus mindanensis*. *Philippine Journal of Veterinary Medicine*, 27, 39-46.
- Kartal, M., ve Yüzbaşıoğlu, M. (2011). *Olea europaea*. FFD Monografları (Tedavide Kullanılan Bitkiler) Ö. Demirezer (Ed.), *Nobel Tıp Kitabevleri*, (s. 443-449) Ankara.
- Kataranovski, D., Vukicevic-Radic, O., Kataranovski, M., Radović, D.L., & Mirkov, I. (2008). Helminth fauna of *Mus Musculus* Linnaeus, 1758 from the suburban area of Belgrade, Serbia. *Archives of Biological Sciences*, 60, 609-617.
- Katsiki, M., Chondrogianni, N., Chinou, I., Rivett, A. J., & Gonos, E. S. (2007). The olive constituent oleuropein exhibits proteasome stimulatory properties *in vitro* and confers life span extension of human embryonic fibroblasts. *Rejuvenation research*, 10(2), 157–172. <https://doi.org/10.1089/rej.2006.0513>
- Khayyal, M. T., el-Ghazaly, M. A., Abdallah, D. M., Nassar, N. N., Okpanyi, S. N., & Kreuter, M. H. (2002). Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittel-Forschung*, 52(11), 797–802. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299970>

Kimura, Y., & Sumiyoshi, M. (2009). Olive leaf extract and its main component oleuropein prevent chronic ultraviolet B radiation-induced skin damage and carcinogenesis in hairless mice. *The Journal of nutrition*, 139(11), 2079–2086. <https://doi.org/10.3945/jn.109.104992>

Kiritaksis, A.K. (Ed.). (1998). Olive oil from the tree to the table (2nd ed.). *Trumbull: Food & Nutrition Press, Inc.*

Klimpel, S., Förster, M., Günter, S. (2007). Parasite fauna of the bank vole (*Chletrionomys glareolus*) in an urban region of Germany: reservoir of zoonotic metazoan parasites? *Parasitology Research*, 102, 69-75.

Kokwaro, J. O. (1993). *Medicinal Plants of East Africa*, 2nd Edn. Kenya Literature Bureau, Nairobi.

Kountouri, A. M., Kaliora, A. C., Koumbi, L., & Andrikopoulos, N. K. (2009). In-vitro gastric cancer prevention by a polyphenol-rich extract from olives through induction of apoptosis. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 18(1), 33–39.

Kumar, S., Gupta, L., Han, Y. S., & Barillas-Mury, C. (2004). Inducible peroxidases mediate nitration of anopheles midgut cells undergoing apoptosis in response to Plasmodium invasion. *The Journal of biological chemistry*, 279(51), 53475–53482. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409905200>

Lalthanpuui, P.B., Lalchhandama, K. (2020). Phytochemical analysis and in vitro anthelmintic activity of *Imperata cylindrica* underground parts. *BMC Complement Med Ther*, 20, 332. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03125-w>

Landin, A. M., Frasca, D., Zaias, J., Van der Put, E., Riley, R. L., Altman, N. H., & Blomberg, B. B. (2009). Effects of fenbendazole on the murine humoral immune system. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*, 48(3), 251–257.

Lewis, J. W., & D'Silva, J. (1986). The life-cycle of *Syphacia muris* Yamaguti (Nematoda: Oxyuroidea) in the laboratory rat. *Journal of helminthology*, 60(1), 39–46. <https://doi.org/10.1017/s0022149x00008208>

Liang, C. T., Shih, A., Chang, Y. H., Liu, C. W., Lee, Y. T., Hsieh, W. C., Huang, Y. L., Huang, W. T., Kuang, C. H., Lee, K. H., Zhuo, Y. X., Ho, S. Y., Liao, S. L., Chiu, Y. Y., Hsu, C. N., Liang, S. C., & Yu, C. K. (2009). Microbial contaminations of laboratory mice and rats in Taiwan from 2004 to 2007. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*, 48(4), 381–386.

Lin, P., Qian, W., Wang, X., Cao, L., Li, S., Qian, T. (2013). The Biotransformation of Oleuropein in Rats. *Biomed. Chromatogr*, 27, 1162–1167.

- Liu, S. Y., Sporer, F., Wink, M., Jourdane, J., Henning, R., Li, Y. L., & Ruppel, A. (1997). Anthraquinones in *Rheum palmatum* and *Rumex dentatus* (Polygonaceae), and phorbol esters in *Jatropha curcas* (Euphorbiaceae) with molluscicidal activity against the schistosome vector snails *Oncomelania*, *Biomphalaria* and *Bulinus*. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 2(2), 179–188. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1997.d01-242.x>
- Livingston, R. S., & Riley, L. K. (2003). Diagnostic testing of mouse and rat colonies for infectious agents. *Lab animal*, 32(5), 44–51. <https://doi.org/10.1038/labon0503-44>
- Lo Scalzo, R., Scarpati, M. L., Verzegnassi, B., & Vita, G. (1994). *Olea europaea* chemicals repellent to *Dacus oleae* females. *Journal of chemical ecology*, 20(8), 1813–1823. <https://doi.org/10.1007/BF02066224>
- Lubega, G. W., Klein, R. D., Geary, T. G., & Prichard, R. K. (1994). *Haemonchus contortus*: the role of two beta-tubulin gene subfamilies in the resistance to benzimidazole anthelmintics. *Biochemical pharmacology*, 47(9), 1705–1715. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(94\)90551-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(94)90551-7)
- Lytvynets A., Langrova I., Lachout J., Vadlejch J. (2013). Detection of pinworm eggs in the dust of laboratory animals breeding facility, in the cages and on the hands of the technicians *Lab. Anim*, 47, 71-73.
- 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.
- Malsawmtluangi, C., & Tandon, V. (2009). Helminth parasite spectrum in rodent hosts from bamboo growing areas of Mizoram, North-east India. *Journal of parasitic diseases: official organ of the Indian Society for Parasitology*, 33(1-2), 28–35. <https://doi.org/10.1007/s12639-009-0004-5>
- Manna, C., Migliardi, V., Golino, P., Scognamiglio, A., Galletti, P., Chiariello, M., & Zappia, V. (2004). Oleuropein prevents oxidative myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *The Journal of nutritional biochemistry*, 15(8), 461–466. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2003.12.010>
- Martin, R.J. (1997). Modes of action of anthelmintic drugs, *The Veterinary Journal*, 154, 11-34, ISSN 1090-0233, [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(05\)80005-X](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(05)80005-X).
- Maryam, S., Fereshteh, M., Mansooreh, S. (2014). Antioxidant role of oleuropein on midbrain and dopaminergic neurons of substantia nigra in aged rats oleuropein ameliorates arsenic induced oxidative stress in mice. *Iran. Biomed. J*, 18, 16–22.
- Materassi R, Miclaus N and Pelagatti O. (1975). Hydrolysis of oleuropein in yeasts. *Ann Ist Speriment Elaiotec*, 5, 53-65.

- McInnes, E. F., Rasmussen, L., Fung, P., Auld, A. M., Alvarez, L., Lawrence, D. A., Quinn, M. E., del Fierro, G. M., Vassallo, B. A., & Stevenson, R. (2011). Prevalence of viral, bacterial and parasitological diseases in rats and mice used in research environments in Australasia over a 5-y period. *Lab animal*, *40*(11), 341–350. <https://doi.org/10.1038/labani1111-341>
- Metin, O., Ayla, O., Musa, K., Oguz, M., Hasan, O., Abdulsamed, K., Mahmut, K. (2016). Oleuropein ameliorates arsenic induced oxidative stress in mice. *J. Trace Elem. Med. Bio*, *36*, 1–6.
- Menendez, J. A., Vazquez-Mart'in, A., Colomer, R., Brunet, J., Carrasco-Pancorbo, A., Garcia-Villalba, R., Fernandez-Gutierrez, A., & Segura-Carretero, A. (2007). Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin) in HER2-overexpressing breast cancer cells. *BMC cancer*, *7*, 80. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-80>
- Menendez, J. A., Vazquez-Martin, A., Garcia-Villalba, R., Carrasco-Pancorbo, A., Oliveras-Ferraro, C., Fernandez-Gutierrez, A., & Segura-Carretero, A. (2008). Anti-HER2 (erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil (EVOO). *BMC cancer*, *8*, 377. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-377>
- Menendez, J. A., Joven, J., Aragonès, G., Barraji3n-Catal3n, E., Beltr3n-Deb3n, R., Borr3s-Linares, I., Camps, J., Corominas-Faja, B., Cufi, S., Fern3ndez-Arroyo, S., Garcia-Heredia, A., Hern3ndez-Aguilera, A., Herranz-L3pez, M., Jim3nez-S3nchez, C., L3pez-Bonet, E., Lozano-S3nchez, J., Luciano-Mateo, F., Martin-Castillo, B., Martin-Paredero, V., P3rez-S3nchez, A., Segura-Carretero, A. (2013). Xenohormetic and anti-aging activity of secoiridoid polyphenols present in extra virgin olive oil: a new family of gerosuppressant agents. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, *12*(4), 555–578. <https://doi.org/10.4161/cc.23756>
- Minitab Inc. (2007). *Statistical Software*. Minitab 15, State College, PA, USA
- Moosmann, B., & Behl, C. (1999). The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(16), 8867–8872. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.8867>
- Mourtzinou, I., Salta, F., Yannakopoulou, K., Chiou, A., & Karathanos, V. T. (2007). Encapsulation of olive leaf extract in beta-cyclodextrin. *Journal of agricultural and food chemistry*, *55*(20), 8088–8094. <https://doi.org/10.1021/jf0709698>
- Moussouni, L., Benhanifia, M., & Ayad, A. (2018). *In-vitro* Anthelmintic Effects of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Marrubium vulgare* Leaves Against Bovine Digestive Strongyles. *Turkiye parazitolojii dergisi*, *42*(4), 262–267. <https://doi.org/10.5152/tpd.2018.5972>

Movahedi, F., Li, L., Gu, W., & Xu, Z. P. (2017). Nanoformulations of albendazole as effective anticancer and antiparasite agents. *Nanomedicine (London, England)*, 12(20), 2555–2574. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0102>.

Nasri, H., Sahinfard, N., Rafieian, M., Rafieian, S., Shirzad, M., & Rafieian-kopaei, M. (2014). Turmeric: A spice with multifunctional medicinal properties. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 3(1), 5–8.

National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 5281544, Oleuropein. Retrieved December 7, 2021. Erişim adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oleuropein>.

National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 5793, D-Glucose. Retrieved December 7, 2021. Erişim adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-Glucose>.

National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 53174, Albendazole sulfone. Retrieved December 9, 2021. Erişim adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Albendazole-sulfone>.

Omar S. H. (2010). Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Scientia pharmaceutica*, 78(2), 133–154. <https://doi.org/10.3797/scipharm.0912-18>

Omer, S. A., Alghamdi, J. M., Alrajeh, A. H., Aldamigh, M., & Mohammed, O. B. (2020). Morphological and molecular characterization of *Aspicularis tetraptera* (nematoda: Heteroxynematidae) from *Mus musculus* (rodentia: Muridae) in Saudi Arabia. *Bioscience reports*, 40(12), BSR20203265. <https://doi.org/10.1042/BSR20203265>

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

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.

Parfitt, VJ., Rubba, P., Bolton, C., Marotta, G., Hartog, M., and Mancini, M. (1994). A comparison of antioxidant status and free radical peroxidation of plasma lipoproteins in healthy young persons from Naples and Bristol. *Eur Heart J*, 15, 871-876.

Pechenik, J. A. (2000). *Biology of the invertebrates*. Boston: McGraw-Hill. ISBN 978–0–07–302826–2 — ISBN 0–07–302826–6.

Percy, D.H., Barthold, S.W. (1993). Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits. *Iowa State University Press*. Doi: 10.1002/9781118924051

- Petkov, V., and Manolov, P. (1978). Pharmacological studies on substances of plant origin with coronary dilatating and anti-arrhythmic action. *Comp Med East West*, 6, 123–130.
- Petroni, A., Blasevich, M., Salami, M., Papini, N., Montedoro, GF., Galli, C. (1995). Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thromb Res*; 78, 151–160. doi:10.1016/0049-3848(95)00043-7
- Pinto, R. M., Vicente, J. J., Noronha, D., Gonçalves, L., & Gomes, D. C. (1994). Helminth parasites of conventionally maintained laboratory mice. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 89(1), 33–40. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761994000100007>
- Piroddi, M., Albini, A., Fabiani, R., Giovannelli, L., Luceri, C., Natella, F., Rosignoli, P., Rossi, T., Taticchi, A., Servili, M., & Galli, F. (2017). Nutrigenomics of extra-virgin olive oil: A review. *BioFactors (Oxford, England)*, 43(1), 17–41. <https://doi.org/10.1002/biof.1318>
- Prichard, R. K. (1994). Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 54, 259-682.
- Pritchett, K.R., Johnston, N.A. (2002). A review of treatments for the eradication of pinworm infections from laboratory rodent colonies *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci*, 41, 36-46.
- Pritchett, K.R. (2007). Helminth parasites of laboratory mice: *The mouse in biomedica*, Editor: Williams, S., Dr. White (Ed.), *W. Elsevier Inc.*, (ss. 552-561).
- Pritchett-Corning, K.R., Cosentino, J., Clifford, C.B. (2009). Contemporary prevalence of infectious agents in laboratory mice and rats *Lab. Anim*, 43, 165-173.
- Puel, C., Mathey, J., Agalias, A., Kati-Coulibaly, S., Mardon, J., Obled, C., Davicco, M. J., Lebecque, P., Horcajada, M. N., Skaltsounis, A. L., & Coxam, V. (2006). Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 25(5), 859–868. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.03.009>
- Ribeiro, R., Fiuza de Melo, M. M., De Barros, F., Gomes, C., & Trolin, G. (1986). Acute antihypertensive effect in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo. *Journal of ethnopharmacology*, 15(3), 261–269. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(86\)90164-9](https://doi.org/10.1016/0378-8741(86)90164-9)
- Rigacci, S. (2015). Olive Oil Phenols as Promising Multi-targeting Agents against Alzheimer's Disease. In Natural Compounds as Therapeutic Agents for Amyloidogenic Diseases; Vassallo, N., (Ed.), *Springer International Publishing*: Cham, Switzerland, (Cilt. 863, ss. 1–20).

Roman, E. (1951) Etude écologique et morphologique sur les Acanthocéphales et les Nématodes parasites des rats de la Région Lyonnaise. *Memoires du Museum National d'Histoire Naturelle*, 2, 49-270.

Roos, M.H., Kwa, M.S.G., Grant, W.N. (1995). New genetic and practical implications of selection for anthelmintic resistance in parasitic nematodes. *Parasitology Today*, 11, 148-150.

Ruotsalo, K. (2021). Erişim adresi: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/fecal-flotation>

Rozes, N., and Peres, C. (1996). Effect of oleuropein and sodium chloride on viability and metabolism of *Lactobacillus plantarum*. *Appl Microbiol Biotechnol*, 45, 839-843.

Saenz, MT., Garcia, MD., Ahumada, MC., and Ruiz, V. (1998). Cytostatic activity of some compounds from the unsaponifiable fraction obtained from virgin olive oil. *Farmaco*, 53, 448-449.

Sakouhi, F., Harrabi, S., Absalon, C., Sbei, K., Boukhchina, S., Kallel, H. (2008). A-Tocopherol and fatty acids contents of some Tunisian table olives (*Olea europea* L.): changes in their composition during ripening and processing. *Food Chem*, 108, 833–839.

Sangster, N.C., Pritchard, R.K., Lacey, C. (1985). Tubulin and benzimidazole resistance in *Trichostrongylus colubriformis* (Nematoda). *Journal of Parasitology*, 71, 645-651.

Schoondermark-Van De Ven, E.M., Philipse-Bergmann, I.M., Van Der Logt, J.T. (2006). Prevalence of naturally occurring viral infections, *Mycoplasma pulmonis* and *Clostridium piliforme* in laboratory rodents in Western Europe screened from 2000 to 2003. *Lab. Anim*, 40, 137-143

Scott, ME., Gibbs, HC. (1986). Long-term population dynamics of pinworms (*Syphacia obvelata* and *Aspiculuris tetraptera*) in mice. *J Parasitol* 72, 652–662.

Soler-Rivas, C., Espín, J.C. and Wichers, H.J. (2000). Oleuropein and related compounds. *J. Sci. Food Agric*, 80, 1013-1023.

Stojcevic, D., Mihljevic, Z., Marnculic, A. (2004). Parasitological survey of rats in rural regions of Croatia. *Veterinary Medicine – Czech*, 49(3), 70–74.

Stoll, NR. (1947). This wormy world. *Journal of Parasitology* 33, 1-18.

Stryer, L. (1995). *Biochemistry*. W. H. Freeman and Company, New York

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

- Taffs, LF. (1976). Pinworm infections in laboratory rodents: A review. *Lab Anim* 10, 1–13.
- Talhaoui, N., Taamalli, A., Gómez-Caravaca, A. M., Fernández-Gutiérrez, A., & Segura-Carretero, A. (2015). Phenolic compounds in olive leaves: Analytical determination, biotic and abiotic influence, and health benefits. *Food Research International*, 77(2), 92–108. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.09.011>
- Tassou., CC, Nychas., GJE., and Board, RG. (1991). Effect of Phenolic compounds and oleuropein on the germination of *Bacillus cereus* T spores. *Biotechnol Appl Biochem* 13: 231-237.
- Tassou, CC., and Nychas GJE. (1994). Inhibition of *Staphylococcus aureus* by olive phenolics in broth and in a model food system. *J Food Protect* 57: 120-124,132.
- Tassou, CC., and Nychas, GJE. (1995). Inhibition of *Salmonella enteritidis* by oleuropein in broth and in a model food system. *Lett Appl Microbiol* 20: 120-124.
- Thomson Healthcare. (2007). *PDR for Herbal Medicines*. Cilt. 2. 4th ed, Montvale, 556-557.
- Tınar, R., Umur, Ş., Köroğlu, E., Güçlü, F., Ayaz, E., Şenlik, B., Muz, M.N. 2006. Teşhis yöntemleri: Helmintoloji, Editör: Tınar, R., *Nobel Akademik Yayıncılık*, s. 463-533
- Tranter, H. S., Tassou, S. C., & Nychas, G. J. (1993). The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*. *The Journal of applied bacteriology*, 74(3), 253–259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1993.tb03023.x>.
- TUİK. (2011). Erişim adresi: www.tuik.gov.tr.
- Tuzlaci, E., & Aymaz, P. E. (2001). Turkish folk medicinal plants, Part IV: Gönen (Balıkesir). *Fitoterapia*, 72(4), 323–343. [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(00\)00277-x](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(00)00277-x).
- Türel, I., Oto, G., Ayaz, E., Yılmaz, O., Mercan, U. (2008). Anthelmintic activity of *Urtica dioica* L. In mice naturally infected with *Aspiculuris tetraptera*. *J Anim Vet Adv*, 7(12),1642–4.
- Türel, I., Ayaz, E., & Dinç, H. (2013). Anthelmintic effect of *Plantago major* L. in mice infected with *Aspiculuris tetraptera*.
- Uylaşer, V. ve Şahin, İ. (2004). Salamura Siyah Zeytin Üretiminde Geleneksel Gemlik Yönteminin Günümüz Koşullarınan Uyarlanması, *Uludağ Üniv. Zir. Fak. Derg*, 18(1), 105-113.

- Uysal, L., (2006). 'En değerli armağan: Zeytin' - SkyLife Dergisi, THY Yayınları, ss. 5-7.
- Van Den Bossche H. (1972). *Comparative Biochemistry of Parasites Academic Press*, New York.
- Van Den Bossche H., De Nollin S. (1973). Biochemical effects of mebendazole on *Trichinella spirales* larvae. *Journal of Parasitology*, 59, 970-976.
- Van Den Bossche H., Roshette, F., Horig, C. (1982). Mebendazole and related anthelmintics *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, 19, 67-128.
- Vaumourin, E., Vourc'h, G., Gasqui, P., & Vayssier-Taussat, M. (2015). The importance of multiparasitism: examining the consequences of co-infections for human and animal health. *Parasites & vectors*, 8, 545. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1167-9>
- Venkatasubbaiah, P and Chilton, WS. (1990). Phytotoxins of *Botryosphaeria obtusa*. *J Nat Prod*, 53, 1628-1630.
- Venkatesan, P. (1998). Albendazole. *J Antimicrob Chemother*, 41(2), 145-7.
- Vento, P.J., Swartz, M.E., Martin, L.B., Daniels, D. (2008). Food intake in laboratory rats provided standard and fenbendazole-supplemented diets. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci*, 47, 46-50.
- Villar, D., Cray C., Zaias J., Altman N.H. (2007). Biologic effects of fenbendazole in rats and mice: a review *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci*, 46, 8-15.
- Visioli, F., Bellomo, G., Montedoro, GF., Galli C. (1995). Low-density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis*, 117, 25–32. doi:10.1016/0021-9150(95)05546-9
- Visioli, F., Bellosta, S., Galli, C. (1998). Oleuropein, the bitter principles of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci*, 62, 541–546. doi:10.1016/S0024-3205(97)01150-8
- Visioli, F., & Galli, C. (2001). Antiatherogenic components of olive oil. *Current atherosclerosis reports*, 3(1), 64–67. <https://doi.org/10.1007/s11883-001-0012-0>
- Visioli, F., Galli, C., Galli, G., Caruso, D. (2002). Biological activities and metabolic fate of olive oil phenols. *Eur J Lipid Sci Technol*, 104, 677–684.
- Visioli, F., Bogani, P., Galli, C. (2006). Healthful properties of olive oil minor components, in *Olive Oil, Chemistry and Technology*. Boskou D (Ed.). *AOCS Press, Champaign, IL*, 173–190. <https://doi.org/10.1016/B978-1-893997-88-2.50012-2>.

Visioli, F., Wolfram, R., Richard, D., Abdullah, M. I., & Crea, R. (2009). Olive phenolics increase glutathione levels in healthy volunteers. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(5), 1793–1796. <https://doi.org/10.1021/jf8034429>

Walker, M. (1996). Olive leaf extract. The new oral treatment to counteract most types of pathological organisms. *Explore! Cilt. 7*, ss. 4

Waller, P.J., Bernes, G., Thamsborg, S.M., Sukura, A., Richter, S.H., Ingebrigtsen, K., Höglund, J. (2001). Plants as de-worming agents of livestock in the Nordic countries: historical perspective, popular beliefs and prospects for the future. *Acta Vet Scand*, 42(1), 31–44.

Walsh, J.A. (1984). *Estimating the burden of illness in the tropics*. In: Warren KS, Mahmoud AAF (Eds.). *Tropical and Geographical Medicine*. McGraw-Hill, New York, ss. 1073-1085

Walter, Jr WM., Flemming, HP and Etchells JL. (1973). Preparation of antimicrobial compounds by hydrolysis of oleuropein from green olives. *Appl Microbiol*, 26, 773-776

WHO expert committee. (1987). Public health significance of intestinal parasitic infections. *Bulletin of the World Health Organization*, 65 (5), 575-588.

Yadav, A.K., & Nath, P. (2017). Anthelmintic effects and toxicity of *Cynodon dactylon* (L.) Pers. in rodent models. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 6, 407-413.

Yaltrık, F. 1978. *Olea L.*, In: *Flora of Turkey and East Aegean Islands* (Ed: P.H. Davis), *Cilt. 6*, Edinburgh, ss. 155-156.

Yamaguti, S. (1935) Studies on the helminth fauna of Japan. Part 13. Mammalian nematodes. *Japanese Journal of Zoology*, 6, 433-457.

Yarsan, E., Tanyüksel, M., Babür, C., Kutlu, İ. (1999). Albendazol'un hümorale ve hücrel immun yanıt üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 56(2), 67-74.

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

Zibaei, M., Sarlak, A., Delfan, B., Ezatpour, B., & Azargoon, A. (2012). Scolicidal effects of *Olea europaea* and *Satureja khuzestanica* extracts on protoscolices of hydatid cysts. *The Korean journal of parasitology*, 50(1), 53–56.

Zhu, L., Liu, Z., Feng, Z., Hao, J., Shen, W., Li, X., Sun, L., Sharman, E., Wang, Y., Wertz, K., Weber, P., Shi, X., & Liu, J. (2010). Hydroxytyrosol protects against oxidative damage by simultaneous activation of mitochondrial biogenesis and phase II detoxifying enzyme systems in retinal pigment epithelial cells. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(11), 1089–1098.