

T.C.
BİNGÖL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİNGÖL ARI SÜTÜNÜN GIDALARDA FONKSİYONEL BİR
BİLEŞEN OLARAK KULLANILMASI, ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTESİ VE SİKLOFOSFAMİT İLE İNDÜKLENMİŞ SH-SY5Y
HÜCRE HATTINDA KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖMER ATLI

ARI VE ARI ÜRÜNLERİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ekrem DARENDELİOĞLU

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr. Üyesi Dilhun Keriman ARSERİM UÇAR

BİNGÖL-2022

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim süresince kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum; tez çalışmamın planlanması, yönlendirme ve hazırlanmasındaki katkıları ve bana gösterdiği sabrından dolayı danışman hocam Doç.Dr. Ekrem DARENDERİOĞLU'na ayrıca ikinci danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Dılhun Keriman ARSERİM UÇAR'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Adnan AYNA ve bana yol gösterip tavsiyelerde bulunan Arş. Gör. İkranur FELEK'e, Bingöl Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı ile Bingöl Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı ve Bingöl Üniversitesi BAP birimine desteklerinden dolayı (BAP Proje No: BAP-FEF.2020.00.001) çok teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca benden dua ve desteklerini esirgemeyen Anneme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ömer ATLI

Bingöl 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
1.1. Kemoterapötik Ajanlar	3
1.1.1. Alkilleyici Ajanlar	3
1.1.2. Siklofosfamid	3
1.2. Fonksiyonel Gıdalar	4
1.2.1. Yoğurt	5
2. KAYNAK ÖZETLERİ	7
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER	11
3.1. Materyal	11
3.1.1. Kullanılan ekipman ve cihazlar	11
3.1.2. Mikrobiyolojik Analizler için Stok Hazırlama	11
3.1.2.1. Laktik asit sayımı için Hazırlanan Çözeltiler	12
3.1.2.2. <i>Streptococcus thermophilus</i> Sayımı için Hazırlanan Çözeltiler ...	12
3.1.2.3. Küf-Maya Sayımı için Hazırlanan Çözeltiler	12
3.1.3. Titrasyon için Hazırlanan Çözeltiler	12
3.1.4. pH Ölçümü	13
3.1.5. Minimum inhibisyon Konsantrasyonu Tayini için Hazırlanan Çözeltiler	13
3.1.6. Antioksidan Analizler için Hazırlanan Ekstraksiyon (toplam fenolik ve cuprac)	13
3.1.6.1. Total Fenol İçeriği Tayini için Hazırlanan Çözeltiler	13

3.1.6.2. Cu(II) İyonu indirgeme Antioksidan Kapasitesi (CUPRAC) Tayini İçin Hazırlanan Çözeltiler	14
3.1.7. Kuru Madde Tayini.....	14
3.1.8. Toplam Azotlu Maddeler Analizi	15
3.1.9. Yağ Asidi Analizi	15
3.1.10. Mineral Madde Analizi	15
3.1.11. Duyusal Analiz Anketi.....	16
3.2. Yöntemler.....	16
3.2.1. Nöroblastom Hücre Hattının (SH-SY5Y) Kültüre Edilmesi	16
3.2.2. Hücre Canlılık Testi.....	16
3.2.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) DCFH-DA Ölçümü	17
3.2.4. Lipid Peroksidasyonu (LPO)	17
3.2.5. Bakteri Kültürü	17
3.2.5.1. Besiyerinin Hazırlanması	17
3.2.5.2. Bakterilerin Çoğaltılması.....	18
3.2.5.3. Disk Difüzyon Yöntemi	18
3.2.6. Yoğurt Üretimi.....	18
3.2.7. Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİC)	19
3.2.8.. Yoğurtlara Uygulanacak Olan Kimyasal Analizler	20
3.2.9. Mineral Madde Analizi	21
3.2.10. Mikrobiyolojik Özellikler	21
3.2.11. Kimyasal Analizler için Fenolik Madde Ekstraksiyonu	21
3.2.11.1. Toplam Fenolik Madde Analizi.....	22
3.2.11.2. Cu(II) İyonu indirgeme Antioksidan Kapasitesi (CUPRAC) Yöntemi	22
3.2.12. Yoğurtlara Uygulanacak Duyusal Analizler.....	22
3.2.13. İstatistiksel analizler.....	23
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	24
4.1. Arı Sütünün Hücre Canlılığı Üzerine Etkileri.....	24
4.2. Arı Sütünün ROS Üzerine Etkisi	25
4.3. Arı Sütünün LPO Üzerine Etkileri	26
4.4. Arı Sütünün Antimikrobiyal Aktivitesi.....	27
4.5. Yoğurt Örneklerinin pH Değerleri	28

4.6.Yoğurt Örneklerinin Titrasyon Değerleri.....	29
4.7. Toplam Azotlu Maddeler Analizi	31
4.9.Yoğurt Örneklerinin Kuru Madde Miktarı.....	32
4.10. Mineral Maddde Analizi	33
4.11. Mikrobiyolojik özellikler	34
4.11.1.Yoğurt Örneklerinin Laktik Asit Sayımı	35
4.11.2. Yoğurt Örneklerinin <i>Streptococcus thermophilus</i> Sayımı.....	36
4.11.3. Yoğurt Örneklerinin Küf-Maya sayımı	38
4.12.Antioksidan Aktivite Testeri	38
4.12.1. Toplam Fenolik Madde Tayini	38
4.12.2. Cu(II) İyonu indirgeme Antioksidan Kapasitesi (CUPRAC).....	40
4.13. Yoğurtlara Uygulanan Duyusal Analizler.....	41
4.13.1. Yoğurt Konsantrasyonlarında 1. Gün Duyusal Değerleri.....	42
4.13.2. Yoğurt Konsantrasyonlarında 7. Gün Duyusal Değerleri.....	43
4.13.3. Yoğurt Konsantrasyonlarında 14. Gün Duyusal Değerleri.....	44
4.14. Yağ Asitleri Profilinin Belirlenmesi	45
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

°C	: Celcius derece
CAT	: Katalaz
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
FCR	: Folin-Ciocalteu reaktifi
Gr	: Gram
GA	: Gallik asit
Na ₂ CO ₃	: Sodyum Karbonat
LPO	: Lipid Peroksidasyon
M	: Molar
MDA	: Malondialdehit
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
nm	: Nanometre
O ₂ ⁻	: Süperoksit anyon radikali
POD	: Peroksidaz
ROT	: Reaktif oksijen türü
SOD	: Süperoksit dismutaz
TCA	: Triklorasetik asit
TBA	: Tiyobarbutirik asit
µL	: Mikrolitre

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1.	Gallik asit kalibrasyon grafiği.....	13
Şekil 3.2.	Trolox kalibrasyon eğrisi.....	14
Şekil 3.3.	Duyusal analiz formu.....	16
Şekil 3.4.	Yoğurt üretim aşamaları.....	18
Şekil 3.5.	Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan yoğurt örnekleri.....	19
Şekil 3.6.	Minimum inhibisyon konsantrasyonu 96'lık plate ekim sonuçları.....	20
Şekil 3.7.	Duyusal analiz için hazırlanmış yoğurt örnekleri.....	23
Şekil 4.1.	SF ile indüklenmiş nöroblastom hücrelerinin proliferasyonuna etkisi..	24
Şekil 4.2.	SH-SY5Y hücre hattında oluşan ROS'ların ölçülmesi.....	25
Şekil 4.3.	SH-SY5Y hücre hattı üzerinde oluşan MDA'nın ölçülmesi.	26
Şekil 4.4.	Yoğurtların kuru madde miktarları.....	33
Şekil 4.5.	14. Günden sonra küflenen yoğurt.....	42
Şekil 4.6.	Yoğurtların 1. Gün duyuşal değerler sonuçları.....	42
Şekil 4.7.	Yoğurtların 7. Gün duyuşal değerler sonuçları.....	43
Şekil 4.8.	Yoğurtların 14. Gün duyuşal değerler sonuçları.....	45

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1.	Kullanılan ekipman ve cihazlar.....	11
Tablo 4.1.	Arı sütünün zararlı bakteriler üzerinde inhibisyon etkisinin ölçümü.....	27
Tablo 4.2.	Hazırlanan yoğurtların depolama sırasındaki pH değeri (n=3).....	29
Tablo 4.3.	Probiyotik yoğurtların depolama sırasındaki % laktik asit değeri (n=3).	30
Tablo 4.4.	Yoğurtların toplam azotlu maddeler miktarları (%)	31
Tablo 4.5.	Yoğurt örneklerinin kurumadde miktarları (n=3).....	32
Tablo 4.6.	Yoğurtların mineral madde miktarları (ppd).....	34
Tablo 4.7.	Yoğurtların depolama sırasındaki toplam laktik asit sayıları.....	35
Tablo 4.8.	Yoğurtların numunelerinin <i>Streptococcus thermophilus</i> sayıları.....	37
Tablo 4.9.	Yoğurt numunelerinin Maya-küf sayıları.....	38
Tablo 4.10.	Toplam fenolik madde tayini.....	39
Tablo 4.11.	Cuprac aktivite analizi.....	41
Tablo 4.12.	Uçucu bileşen miktarı.....	46
Tablo 4.12.	Uçucu bileşen miktarı.....	47
(Devam)		
Tablo 4.12.	Uçucu bileşen miktarı.....	48
(Devam)		

BİNGÖL ARI SÜTÜNÜN GIDALARDA FONKSİYONEL BİR BİLEŞEN OLARAK KULLANILMASI, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ VE SİKLOFOSFAMİT İLE İNDÜKLENMİŞ SH-SY5Y HÜCRE HATTINDA KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Arı sütü, işçi arıların mandibular ve hipofaringeal bezleri tarafından sentezlenen salgı, nektar ve polen ile harmanlayarak elde edilen ve spesifik faydaları için evrensel olarak kullanılan özel bir üründür. Arı sütü; su, protein, şeker, yağ asitleri, serbest aminoasitler, mineraller ve vitaminler açısından zengin bir gıda maddesidir. Arı sütünün antimikrobiyal aktivite de dahil olmak üzere geniş terapötik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Hastalık yapan yani patojenik bakterilerin büyümesini inhine edebilen birçok antibiyotik türü olmasına rağmen, günümüz dünyasında antibiyotiğe dirençli suşlar ortaya çıkmıştır ve bu da geçmiş ilaçların yeniden incelenmesi yoluyla başka yöntemlerin araştırılmasına yol açmıştır. Arı sütünün antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı güçlü in vitro aktivitesi ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kronik yara enfeksiyonlarında antibakteriyel ajan olarak kullanılması biyoterapi açısından önemlidir. Bu çalışmada %0-%0,5-%1-%2-%4 gram/100 mL olarak 5 farklı yoğurt örneği hazırlanmıştır. Arı sütü ile zenginleştirilmiş yoğurt örnekleri 28 günlük depolama süresince mikrobiyolojik, kimyasal, antoksidan analizler ve duyuşal değerlendirme için analizler gerçekleştirilmiştir. Sonuçlara göre en yüksek pH değeri 1. gün yoğurtlarında elde edilmiştir. Titrasyon asitliğine baktığımızda en yüksek değerlere 28. gün yoğurtlarında tespit edilmiştir. Kuru madde miktarı arı sütü konsantrasyonuna paralel olarak artmıştır. Arı sütü katkılı yoğurt analiz sonuçlarının TS 1330 Yoğurt tebliğine ve fermente süt ürünleri tebliğine uygun olduğu görülmüştür. Toplam fenolik ve CUPRAC antioksidan aktivite analizlerinde farklı depolama günlerinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Kontrol yoğurt örneğine kıyasla %2 ve %4 arı sütü içeren yoğurt örneklerinin antioksidan değerinde depolama süresi boyunca artış göstermiştir. Bu tez çalışmasının sonuçlarına göre arı sütü katkılı yoğurt fonksiyonel ürün geliştirilmiştir. Kemoterapi, kanser tedavisinde çok sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Kanser tedavisi sürecinde kullanılan kemoterapi ilaçları sağlıklı hücrelerin ölümü ile de sonuçlanan ve önüne geçilemeyen yan etkilere sahiptir. Siklofosfamid (SF), solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmasının yanında lenfoma, miyeloma, kronik lenfositik lösemi ve pediatrik kanser hastalarının tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajan olup karaciğerde DNA hasarına neden olan maddelerin oluşumunu indükleyen aktif alkilleme metabolitlerine dönüştürülür. Bu tez çalışmasında, Bingöl arı sütünün gıdalarda fonksiyonel bir bileşen olarak üretilip antimikrobiyal aktivitesi ve siklofosfamid ile indüklenmiş SH-SY5Y hücre hattında koruyucu etkilere sahip olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Arı sütü, antibiyotik, fonksiyonel gıda, siklofosfamid, SH-SY5Y.

USE OF BİNGÖL ROYAL JELLY AS A FUNCTIONAL COMPONENT IN FOODS AND INVESTIGATION OF ITS ANTIMICROBIAL ACTIVITY ITS PROTECTIVE EFFECTS IN SH-SY5Y CELL LINE INDUCED WITH CYCLOPHOSPHAMIDE

ABSTRACT

Royal jelly is a special product obtained by blending the secretion, nectar and pollen synthesized by the mandibular and hypopharyngeal glands of worker bees and used universally for its specific benefits. Bee milk; It is a food substance rich in water, protein, sugar, fatty acids, free amino acids, minerals and vitamins. Royal jelly is thought to have broad therapeutic properties, including antimicrobial activity. Although there are many types of antibiotics that can inhibit the growth of pathogenic bacteria, antibiotic-resistant strains have emerged in today's world, leading to the search for other methods through re-examination of past drugs. The strong in vitro activity of royal jelly against antibiotic-resistant bacteria and its use as an antibacterial agent in chronic wound infections that do not respond to antibiotic treatment are important in terms of biotherapy. In this study, 5 different yogurt samples were prepared as 0%-0,5%-1%-2%-4% gram/100 mL. The yogurt samples enriched with royal jelly were analyzed for microbiological, chemical, antioxidant and sensory evaluation during the 28 days of storage. According to the results, the highest pH value was obtained in the 1st day yoghurts. When we look at the titration acidity, the highest values were determined in the 28th day yoghurts. The amount of dry matter increased in parallel with the royal jelly concentration. In microbial parameters, results were obtained in accordance with TS 1330 Yogurt standard and Turkish fermented milk products codex. The effect of storage days in total phenolic content and CUPRAC antioxidant activity analyses was statistically significant ($p < 0.05$). The yogurt samples enriched with 2% and 4% concentration royal jelly antioxidant activity increased during the storage periods compared to control samples. According to the analyses we can conclude that functional yogurt enriched with royal jelly was developed. Chemotherapy is a very common treatment method used in cancer treatment. Chemotherapy drugs used in the cancer treatment process have unavoidable side effects that result in the death of healthy cells. Cyclophosphamide (SF) is a chemotherapeutic agent widely used for the treatment of solid tumors as well as for the treatment of patients with lymphoma, myeloma, chronic lymphocytic leukemia and pediatric cancer, and is converted into active alkylating metabolites that induce the formation of substances that cause DNA damage in the liver. In this thesis, it was determined that Bingöl royal jelly was produced as a functional ingredient in foods and had antimicrobial activity and protective effects in cyclophosphamide-induced SH-SY5Y cell line.

Keywords: Royal jelly, antibiotic, functional food, cyclophosphamide, SH-SY5Y.



1.GİRİŞ

Dünyada son zamanlarda toplumun yaşam tarzında değişiklikler yaşanmakta bu durumda hazır ve paket ürün tüketimine yönelik artışın oluşmasına sebep olmaktadır. Gıda üretim fabrikaları bu taleplere ilk başlarda yüksek kalorili diyetlerle karşılık vermiştir. Ama hareketsiz yaşam ve daha yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları gibi yaşam şekli değişiklikleri bir çok hastalık için risk faktörü haline gelmiştir. Kanser, gastrointestinal hastalıklar, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite dünyada toplum için giderek yaygınlaşan hastalık gruplarını oluşturup sonraki aşamalarda ölüme neden olmaktadır (İlhan, 2010). Dünyada ise araştırmacılar bu hastalıkların yükselişi nedeniyle toplumları dengeli ve düzenli beslenme noktasında bilinçlendirmeye çalışmaktadır (İstek vd., 2021). Gıda endüstrisinde bu hastalıklara yönelerek fonksiyonel gıdalar oluşturmaya çalışarak önlem almaya başlamıştır. Biyoaktif bileşen içeren gıdalar fonksiyonel gıda üretmek için bir çok çalışmaya konu olmuştur (Felek, 2019)

1.1. Arı Sütü

Bal arısı büyük oranda uyum yeteneği ve üreme potansiyeli yüksek olan sosyal bir eklem bacaklıdır. Üreme döneminde kuluçka evresi yaşayan bal arıları bu evrede ilk 3 gün arı sütü denilen bir madde ile beslenirler (Sabatini et al. 2009). Arı sütü, işçi arıların mandibular ve hipofaringeal bezleri tarafından sentezlenen salgı, nektar ve polen ile harmanlayarak elde edilen ve spesifik faydaları için evrensel olarak kullanılan özel bir üründür (Sabatini et al. 2009). Arı sütü, pH değeri 3,4 ile 4,5 arasında olan asidik bir üründür. Su, proteinler, yağ asitleri, mineraller, karbonhidratlar, vitaminler ve diğer bileşenler gibi birçok kimyasal bileşikten oluşmaktadır (Akyol ve Baran 2015). Ekşi bir tada, keskin bir kokuya ve 1,1 g/cm³ yoğunluğa sahiptir (Akyol ve Baran 2015). Bingöl, flora çeşitliliği ve çiçeklenme dönemlerindeki farklılıkları nedeniyle bölgede ve ülkemizde zengin arıcılık potansiyeline sahiptir. Flora çeşitliliği arı sütünün kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir.

Arı sütü nektar, şekerler, proteinler ve arı salgılarının karmaşık heterojen bir karışımıdır (Eshraghi and Seifolahi, 2003). Arı sütü üretiminin temeli, ana arıyı belirli bir aşamada tutmayı bırakıp arı sütü ile larvaları öldürerek larvaları geliştirmektir. Arı sütü ise işçi arıların ana arıları ve genç larvaları beslemek için faringeal bezlerinden salgıladıkları kremi beyaz proteinler, vitaminler, mineraller ve eser elementler açısından zengin bir besindir (Nabas et al., 2014). Arı sütü; su (%66), protein (%12-15), şeker (%10-16), yağ asitleri (%3-6), serbest amino asitler, mineraller (%0,7-1,2; demir ve kalsiyum) ve vitaminler (tiamin, niasin, riboflavin) zengin bir besin kaynağıdır (Nabas et al., 2014). Arı sütünün, antibakteriyel aktivite de dahil olmak üzere kapsamlı iyileştirici özelliklere sahip olduğuna inanılmaktadır. Patojenik bakterilerin büyümesini engelleyebilen birçok antibiyotik olmasına rağmen, günümüz dünyasında antibiyotiğe dirençli suşlar ortaya çıkmış ve bu da farklı bakteri türlerinin yeniden incelenmesiyle başka yöntemlerin araştırılmasına yol açmıştır (Cornara, 2017). Arı sütünün antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı güçlü in vitro aktivitesi ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kronik yara enfeksiyonlarında antibakteriyel ajan olarak kullanılması terapötik öneme sahiptir. Yapılan araştırmalarda arı sütünün antibakteriyel etkisi, yapısındaki royalisin, apisimin, jellein, apalbumin gibi peptitlere ve 10-hidroksi,2-dekanoik asit (10-HDA) gibi yağ asitlerine bağlanmıştır (Barnuti et al., 2011). Arı sütünün antibakteriyel etkisinin yanı sıra bazı probiyotikler üzerinde bu etkiyi göstermediğini açıklayan çalışmalar da mevcuttur (Nabas et al., 2014). Arı sütünde doğal olarak bulunan antibiyotiklerin (10 hidroksidekanoik asit, Royalisin ve Jellein) penisilin/streptomisin gibi sentetik antibiyotiklerinkine benzer etkilere sahip olduğu ve yan etkileri olmadığı bildirilmiştir (Fujiwara et al., 1990; Fontana et al., 2004). Arı sütünde yeni keşfedilen bu antibiyotiklerin bakteri ve mantarlara karşı şu anda mevcut sentetik antibiyotiklerden daha geniş bir aktivite spektrumuna sahip olduğu bildirilmektedir (Bulet et al., 1999; Fontana et al., 2004). Arı sütü önerilen günlük dozda (100-300 mg/kg) onaylanmıştır (Krell, 1996).

1.1. Kemoterapötik Ajanlar

Kemoterapi kanser için çok popüler bir tedavi yöntemidir (Glazer, 2019). Tümörlerin ilaçlarla tedavi edilmesini içeren kemoterapi, kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurarak onlara zarar verir. Günümüzde klasik kemoterapi ve yeni nesil kemoterapi ile birlikte kullanıldıkları için tümörler üzerindeki etkileri artmaktadır. Kanser tedavisi sırasında kullanılan kemoterapi ilaçları, kaçınılmaz olarak sağlıklı hücrelerin ölümüne yol açan yan etkilere sahiptir. (Zahler et al., 2019; Lamarca et al., 2019).

Kemoterapide kullanılan ilaçlar şu şekilde sınıflandırılır: alkilleyici ajanlar, antibiyotikler, anti-metabolitler, alkaloidler, kortikosteroidler, enzimler, hormonlar, kemoterapi ajanlarına dahil olan diğer ilaçlardır (inorganik platin bileşikleri dahildir) (Akyol vd., 2004).

1.1.1. Alkilleyici Ajanlar

Deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı oluşturan ekzojen etkenlerin başında alkilleyici ajanlar meydana gelmektedir. Bu alkilleyici ajanlar, bazıları alkilleyerek ve oksitleyerek, bazıları arasında çapraz bağlar oluşturarak veya zincir kırılmalarına neden olarak DNA hasarına neden olur. Bu ajanların neden olduğu DNA hasarı hücrede tamir edilemezse mutasyonlara veya genom kararsızlığına neden olur. DNA'daki birçok benzersiz değişikliği içeren genomik kararsızlık, kanser ve yaşlanmanın önemli bir belirtisidir. (Jung et al. 2000).

1.1.2. Siklofosfamid

Bir kemoterapi ilacı olan siklofosfamid; hepatosellüler karsinom, akciğer kanseri, beyin tümörü, akut miyeloid lösemi ve otoimmün hastalıklara karşı güçlü aktiviteye sahip antineoplastik ve immünosupresif bir ilaçtır (Ashry et al., 2013).

En sık kullanılan kemoterapötik ajanlar kanser tipine göre değişir ve bunlardan bazıları 5-florourasil, 6-merkaptopurin, metotreksat ve siklofosfamiddir (SF) (Naidu et al., 2004). SF, lenfoma, miyelom, kronik lenfositik lösemi ve çocukluk çağı kanserli hastaları tedavi

etmek için yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajandır ve ayrıca tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılır. katı tümörler ve oluşumu indükleyen aktif alkilleyici metabolitlere dönüştürülür. Karaciğerdeki DNA'ya zarar veren maddeler. SF alkilat proteinlerinin ve DNA' nın reaktif metabolitleri, böylece toksisiteye neden olarak DNA çapraz bağlarının oluşumuna yol açar (Fraiser et al., 1991; Tuchman et al. 2017; Khorwal et al., 2017).

1.2. Fonksiyonel Gıdalar

Fonksiyonel gıdalar, günlük öğünlerde gıda olarak kullanılan sentetik bileşenleri içermeyen, besin takviyelerinin yanı sıra çeşitli faktörlere bağlı hastalık oluşum riskini de azaltan, yaşam kalitesini, ruh sağlığını ve zindeliğini iyileştiren gıdalar olarak tanımlanır. Fonksiyonel gıdalar, yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırmak için sağlık sorunlarının tedavisi yerine koruyucu bir önlem olarak tercih edilmektedir. Bir gıdanın fonksiyonel olabilmesi için biyoaktif bileşikler, faydalı mikroorganizmalar ve probiyotikler gibi elementleri içermesi ve bu elementlerin vücudun ilgili bölgelerine yeterince gönderebilmesi gerekir (Roberfroid, 2000). Bu noktadan hareketle yoğurt ve dondurmanın bu kritere en uygun besinler olduğunu söyleyebiliriz. Bu ürünlerin sağlığa olan etkileri nedeniyle yoğurda fonksiyonel özellikler kazandırılması son yıllarda oldukça dikkat çeken bir konu olmuştur (Türkmen ve Gürsoy, 2017). Yoğurdun sağlığa etkileri üzerine yapılan çalışmaların artmasıyla birlikte, yoğurt üretimi ve tüketimi dünya çapında popülerlik kazanmaktadır. Yoğurt, yapısında yüksek kaliteli biyoaktif bileşikler içerir. Beslenmede önemli bir yer tutan yoğurt, fonksiyonel bir gıda olarak kabul edilmektedir (Çakıroğlu, 2003). Fonksiyonel gıdalar; Özel beslenme amaçlı gıdalar tıbbi gıdalar, modifiye gıdalar ve geleneksel gıdalar olarak sınıflandırılabilir. Gıda, doğrudan yenildiğinde insan sağlığına olumlu etkileri olan sebze ve meyve grubu olan, üzerinde değişiklik yapılmayan geleneksel fonksiyonel gıda olarak bilinmektedir. Modifiye edilmiş fonksiyonel gıdalar genellikle gıdalara meyve ve sebze ekstraktları veya tozları eklenerek, gıdaları güçlendirerek veya gıdalardaki oranlarını artırarak elde edilir (Hasler and Brown, 2009).

1.2.1. Yoğurt

TS 1330'e göre yoğurt; inek sütü, koyun sütü, manda sütü, keçi sütü veya karışımlarının pastörize edilmesi veya pastörize sütün, gerektiğinde süt tozu ilavesiyle homojenize edilip veya edilmeden *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*'un simbiyotik kültürlerinin kullanıldığı ve (TS 109352)'e uygun işlemlerden sonra elde edilen fermantasyondan sonra ısı işlem görmemiş mamul olarak tanımlanmaktadır.

Bir fermente süt ürünü olan yoğurt; tıp, beslenme uzmanı ve gıda bilimi profesyonelleri tarafından sağlığı iyileştirmek, yaşlanmaya meydan okumak ve diyabet, hipertansiyon, alzheimer ve kanser hastalıklarına yol açan değişikliklerin ilerlemesini engellemek için lanse edilen süper gıdalardan biri olarak tanımlanmıştır (Gerdes, 2007). Fonksiyonel yoğurt üretimi son dönemlerde önem kazanmaya başlamıştır. Bu konuda yapılan bir çalışmada %0,6 arı sütü ve %0,8 oranında polen eklenerek biyoyoğurt elde edilmiş elde edilen biyoyoğurdun fiziksel ve kimyasal özelliklerine bakılmıştır. Elde edilen verilere göre arı sütü ilave edilen biyoyoğurdun polen ilave edilen biyoyoğurda göre mineral bakımından (Ca, P, K, Mg, Mn, Fe ve Zn) daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir (Atallah, 2016). Arı sütü ilavesi ile fonksiyonel probiyotik yoğurt üretimi ve bazı özelliklerinin belirlendiği başka bir çalışmada depolama sırasında asitlik artışı, karbonhidrat düzeyinde azalma, kuru madde düzeyi, reolojik özellikler, probiyotiklerin canlılığı, yağ asidi bileşimi ve duyu özellikleri ile arı sütü ilavesi arasındaki ilişki önemli bulunmuştur (Kavas, 2022). Yapılan bir çalışmada 1 kontrol ve 6 farklı oranda (% 0,5- %1- %1,5- %2- %2,5- %3) öğütülmüş polen ilaveli geleneksel ev yoğurdu mayası kullanılarak üretilen yoğurtların fiziksel ve kimyasal özelliklerine bakılmıştır. Yoğurt numunelerinin farklı miktarlarda polen kullanımının asitlik, titrasyon asitliği, mineral madde içeriği ve renk değerleri üzerindeki etkisine bakılmıştır. Çalışma sonucunda değerlendirilen yoğurt numunelerinin farklı miktarlarda polen ilavesinin asitlik, titrasyon asitliği, mineral madde içerik ve renk değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (Özcan vd., 2020). *Lepidium meyenii* tozu ve propolis ekstrakti ilave edilerek fonksiyonel özellikleri geliştirilmiş yoğurt üretilmesi yapılan bir çalışmada yoğurtların pH analizlerine bakıldığında en yüksek pH değerine sahip ürün sade yoğurt, en düşük pH değerine sahip ürün ise *Lepidium meyenii* tozu ve propolisi birlikte içeren yoğurt

olmuştur (Bilici, 2017). Yapılan bir başka çalışmada Arı sütü ilavesi olmayan yoğurtla karşılaştırıldığında, %1 Arı sütü içeren yoğurdun önemli ölçüde daha fazla probiyotik tespit edildiğini belirtmişlerdir (Hassan et al., 2022).

Bu tez çalışmasında, Bingöl arı sütünün gıdalarda fonksiyonel bir bileşen olarak kullanılması, antimikrobiyal aktivitesi ve siklofosfamid ile indüklenmiş SH-SY5Y hücre hattında koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

Arı sütünün antibakteriyal etkisi bulunduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Arı sütü içerisindeki peptitlerden royalisinin gram (+) bakteriler üzerinde etkili olduğu, gram (-) bakteriler üzerinde etkisiz kaldığı tespit edilmiştir (Fujiwara et al.1990).

Arı sütünün *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* üzerinde; içerisindeki MPRJ-2 proteinin, *Pseudomonas aeruginosa*'ya ve gram (+) ve gram (-) bakteri ve mayalar üzerinde etkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (Fontana et al. 2004).

Karaman, Aydın ve Malatya'da üretilen arı sütünün bazı bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkisi incelenmiş Malatya ve Aydın'dan üretilen arı sütü örneklerinin test edilmiş bakteriler üzerinden hiçbir etkisinin olmadığı tespit edilmiş olsa da en yüksek antimikrobiyal etki Karaman'dan gelen arı sütü örneğinde bulunmuştur. Testte kullanılan 9 arı sütü örneğinden 6'sının etkili olduğu bulunmuştur. Arı sütü miktarı artırılınca etkisi artmıştır. Sonuç olarak arı sütünün bakteriler üzerinde bazı antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir (Mercan vd. 2002).

Yapılan başka bir çalışmada arı sütünde bulunan en önemli serbest yağ asidinin 10-HDA olduğunu ve sadece arı sütünde bulunduğunu açıklamışlardır. 10-HDA, *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus spp.*, *Bacillus subtilis* ve *S. aureus* mikroorganizmalarına karşı güçlü bir antibiyotik etki göstermektedir (Barker et al. 1959).

Yapılan bir diğer çalışmada Bingöl arı sütünün antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerine katkıda bulunan apigenin, kersetin, naringenin, gallik asit, kafeik asit gibi başlıca flavonoidler ve fenolikler içerdiğini göstermiştir. Ayrıca linoleik asit ve propiyonik asit içeren bazı orta ve kısa zincirli yağ asitleri olduğunu da tespit edilmiştir. Bingöl arı sütünün aynı zamanda eser elementleri ve minerallerin çoğunu da içerdiği rapor edilmiştir. Kimyasal içeriğine ek olarak, Bingöl arı sütünün patojenlere karşı antimikrobiyal aktivitesine de bakıldığı ve Bingöl arı sütünün, *Salmonella typhimurium*

(8,64 mm), *Escherichia coli* (9,1 mm) ve *Staphylococcus aureus* (10,73 mm)'ye karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Bengü vd., 2020).

Arı sütünden farklı olarak Bingöl yöresinden toplanan bal ve propolis örneklerinde antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada ise 0,1 mL bal örneğinin *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus brevis*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakteri türleri ile *Candida albicans* ve *Rhodotorula rubra* gibi mantar türlerinin gelişimini inhibe ettiği belirtilmiştir (Aksoy ve Dığrak, 2006).

Fonksiyonel yoğurt üzerine yapılan bir çalışmada farklı inkübasyon sıcaklık ile kefir destek kültürü ve inulin kullanımının, yoğurtların mikrobiyolojik, fizikokimyasal ve duyuşsal özellikleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak inulin kullanılarak fonksiyonel özellikleri geliştirilmiş yoğurt üretimi yapılmıştır (Okur vd. 2008).

Yapılan bir çalışmada %0,6 arı sütü ve %0,8 oranında polen eklenerek biyoyoğurt elde edilmiş elde edilen biyoyoğurdun fiziksel ve kimyasal özelliklerine bakılmıştır. Elde edilen verilere göre arı sütü ilave edilen biyoyoğurdun polen ilave edilen biyoyoğurda göre mineral bakımından (Ca, P, K, Mg, Mn, Fe ve Zn) daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir (Atallah, 2016).

Arı sütü ilavesi ile fonksiyonel probiyotik yoğurt üretimi ve bazı özelliklerinin belirlendiği başka bir çalışmada depolama sırasında asitlik artışı, karbonhidrat düzeyinde azalma, kuru madde düzeyi, reolojik özellikler, probiyotiklerin canlılığı, yağ asidi bileşimi ve duyuşsal özellikler ile arı sütü ilavesi arasındaki ilişki önemli bulunmuştur (Kavas, 2022).

Yapılan bir çalışmada 1 kontrol ve 6 farklı oranda (% 0,5- %1- %1,5- %2- %2,5- %3) öğütölmüş polen ilaveli geleneksel ev yoğurdu mayası kullanılarak üretilen yoğurtların fiziksel ve kimyasal özelliklerine bakılmıştır. Yoğurt numunelerinin farklı miktarlarda polen kullanımının asitlik, titrasyon asitliği, mineral madde içeriği ve renk değerleri üzerindeki etkisine bakılmıştır. Çalışma sonucunda değerlendirilen yoğurt numunelerinin

farklı miktarlarda polen ilavesinin asitlik, titrasyon asitliği, mineral madde içerik ve renk değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (Özcan vd., 2020).

Lepidium meyenii tozu ve propolis ekstraktı ilave edilerek fonksiyonel özellikleri geliştirilmiş yoğurt üretilmesi yapılan bir çalışmada yoğurtların pH analizlerine bakıldığında en yüksek pH değerine sahip ürün sade yoğurt, en düşük pH değerine sahip ürün ise Lepidium meyenii tozu ve propolisi birlikte içeren yoğurt olmuştur (Bilici, 2017).

Yapılan bir başka çalışmada Arı sütü ilavesi olmayan yoğurtla karşılaştırıldığında, %1 RJ içeren yoğurdun önemli ölçüde daha fazla probiyotik tespit edildiğini belirtmişlerdir (Hassan et al., 2022).

Bir başka çalışmada, özellikle önemli fonksiyonel özellikleri olan laurik ve miristik asit açısından zengin olan virgin hindistan cevizi yağını (VHY) dondurmaya %4, 8 ve 12 olmak üzere üç farklı oranda ilave etmişler ve elde edilen ürünün çeşitli fizikokimyasal ve duyuşal özellikleri ile yağ asitleri içeriğini incelemişlerdir. %8 ve 12 VHY ilave edilmiş örneklerdeki laurik asit içeriği, beklendiği gibi en yüksek bulunmuştur. Ancak palmitik ve stearik asit içeriği, örneklere ilave edilmiş olan VHY içeriği arttıkça azalmıştır. Yapılan duyuşal değerlendirme sonuçlarına göre, tekstür, aroma ve genel kabul edilebilirlik açısından ise VHY içeren örnekler kontrol örneğine göre daha iyi bulunmuş ve tüketiciler tarafından en çok tercih edilen örnek %12 VHY içerikli örnek olmuştur (Choo et al., 2010).

Bir başka çalışmada %0,6 oranında arı sütü ile hazırlanan yoğurtların ve kontrol örneklerinin, depolama süresi boyunca yapışkanlık değerinde önemli bir farklılık göstermediğini bildirmiştir (Atallah and Morsy, 2017).

Yapılan bir diğer çalışmada farklı konsantrasyonlarda arı poleni ilave edilmiş yoğurtların yüksek toplam fenolik içeriğe ve in vitro antioksidan aktiviteye dayalı olarak, arı poleni etanolik ekstraktlarının zengin bir fitokimyasal kaynağı olduğunu göstermiştir (Karabagias et al., 2018).

Yapılan bir diğler çalışmada, farklı konsantrasyonlarda (%0,1, %0,3 ve %1,0) propolis (%0,03) ve karanfil katkılı probiyotik yoğurt üretilmiştir. Tüm grupların titre edilebilir asitliğı artarken pH değlerleri azalmıştır. Propolis, *S. thermophilus* dışında antibakteriyel etki gösterirken, karanfil özellikle *Bifidobacterium* bakterilerinin gelişimini iyileştirmiştir. Karanfil ve propolis birlikte probiyotik yoğurtların mikrobiyolojik, kimyasal ve duyuşal özelliklerini değıştirirken, duyuşal özelliklere göre en düşük puanı propolisli probiyotik yoğurt almıştır (Bayır et al., 2020).

Geniş bir uygulama yelpazesine sahip SF'nin klinik kullanımının karaciğerde, kalpte, böbreklerde ve bağışıklık sisteminde apoptoz ve otofaji kaynaklı hücre ölümlerine sebep olduğı ve antioksidanların bu etkileri azalttığı çalışmalar bilinmektedir (Jiang vd., 2017; Caglayan vd., 2018; ALHaithloul et al., 2019; Caglayan et al., 2019; Fouad et al., 2021).

Bir diğler çalışmada SF ile indüklenen fare böbrek dokularında, lipid peroksidasyonu, protein karbonil, nitrik oksit (NO) ve pro-enflamatuar sitokinler ile NF-κB, Bax, sitokrom c ve kaspaz-3 ün düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bununla birlikte Nrf2, HO-1 ve NQO-1'in ekspresyonlarında azalmaya sebep olmuştur ve apoptoz aktifleşerek hücre ölüümü gerçekleşmiştir (ALHaithloul et al., 2019).

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan ekipman ve cihazlar

Tablo 3.1. Kullanılan ekipman ve cihazlar

Ekipman ve Cihazlar	Marka	Menşei
Otoklav	Hirayama	JAPONYA
Buzdolabı	Arçelik	TÜRKİYE
Derin dondurucu (-80)	Nuaire	İNGİLTERE
Buz Makinası	Hoshizaki	EU
Mikropipetler	Eppendorf	ABD
Manyetik Karıştırıcı	İka	ALMANYA
Çalkalayıcı	Gerhardt	ALMANYA
Hassas Terazı	Denver instrument	ALMANYA
pH Metre	Thermo Scientific	ABD
UV-vis Spektrofotometre	Shimadzu	JAPONYA
Vortex	Genie II	ABD
Plate Okuyucu	Molecular Devices	ALMANYA
Güç kaynağı	Bio-Rad	ABD
Santrifüj	Hettich Universal 320R	ALMANYA
Sonikatör	Bandelin	ALMANYA
Saf Su Cihazı	Human Power I	KORE

3.1.2 Mikrobiyolojik Analizler İçin Stok Hazırlama

10 gr yoğurt numunesi 90 ml steril peptonlu suda stomacher cihazı ile çözdürölüp homojenize edilip seri dilüsyonlar hazırlanmıştır.

3.1.2.1. Laktik asit sayımı İçin Hazırlanan Çözeltiler

Standart MRS Broth 1 litre saf suda 55 gr çözdürüldü. Üzerine 0,55 g/ml Agar eklenip çözelti 121 °C’de otoklavlandı.

3.1.2.2. *Streptococcus thermophilus* Sayımı İçin Hazırlanan Çözeltiler

Standart 57,2 gr M17 agar 1 litre saf suda çözdürüldü. Çözelti 121 °C’de otoklavlandı.

3.1.2.3. Küf-Maya Sayımı İçin Hazırlanan Çözeltiler

Standart Potato Dextrose Agar 1 litre saf suda 39 gr çözdürüldü. Çözelti 121 °C’de otoklavlandı.

3.1.3. Titrasyon İçin Hazırlanan Çözeltiler

Yoğurt numunelerinden, 100 mL’lik bir erlen içine 0,1 gr yaklaşımla 10 gr tartıldı, daha sonra 40 dereceye kadar soğutulmuş damıtık sudan 10 mL ilâve edilir, bir cam baget ile ezilip karıştırılırdı. Fenolftalein çözeltisinden 0,5 mL katılarak Sodyum Hidroksit (NaOH) çözeltisi ile yaklaşık 30 saniye kaybolmayan pembe renk meydana gelinceye kadar titre edildi. Harcanan alkali miktarı aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı ve sonuçlar laktik asit cinsinden % asitlik olarak belirlendi.

Fenolftalein çözeltisi, % 95’lik etanolde, % 1 (m/v)’lik hazırlandı.

Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi, 0,1 M.

$$A = V \times M \times 0,09 / m \times 100$$

Burada;

V : Titrasyonda harcanan sodyum hidroksit çözeltisinin hacmi, mL ,

m : Deney numunesinin kütlesi, gr,

N : NaOH çözeltisinin molaritesi, mol/L’dir.

3.1.4. pH Ölçümü

Birleşik elektrotlu pH-metre (Mettler Toledo Seven Compact) ile direkt olarak tespit edilmiştir (1/10 saf suyla karıştırılmış yoğurt örneğine pH metre cihaz probu daldırıldı).

3.1.5. Minimum inhibisyon Konsantrasyonu Tayini İçin Hazırlanan Çözeltiler

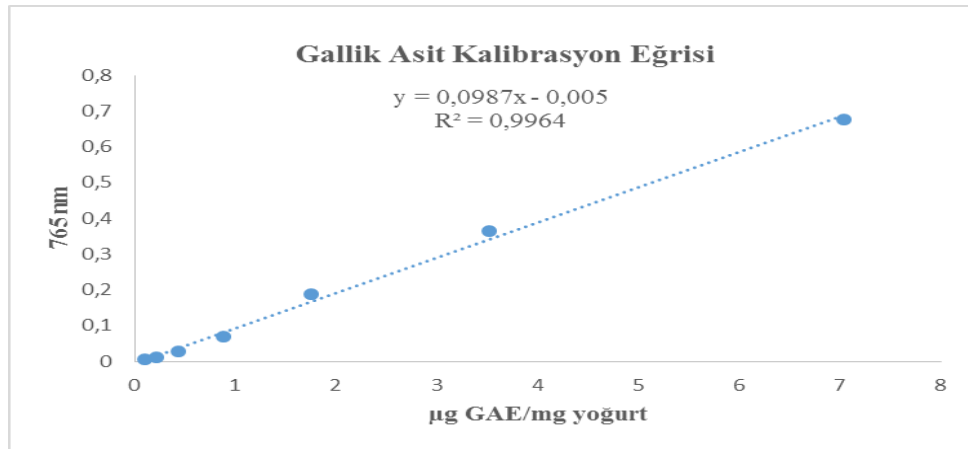
% 0,1 steril peptonlu su için 1 litre saf suya 0,1 gr pepton eklendi. 121 °C’de 15 dakika otoklavlandı. 100 ml saf su 5,5 gr MRS broth ile karıştırıldı.

3.1.6. Antioksidan Analizler İçin Hazırlanan Ekstraksiyon (toplam fenolik ve cuprac)

10 gr yoğurt 15 mL metanol ve 100 µL HCl ile tamamlandı. Dolapta (+4 °C) bir gece inkübasyona bırakıldı. 25 °C ‘de ultrasonik su banyosunda 15’er dk 2 defa bekletildi. Sonra 3500 rpm ‘de santrifüj edildi.

3.1.6.1. Total Fenol İçeriği Tayini İçin Hazırlanan Çözeltiler

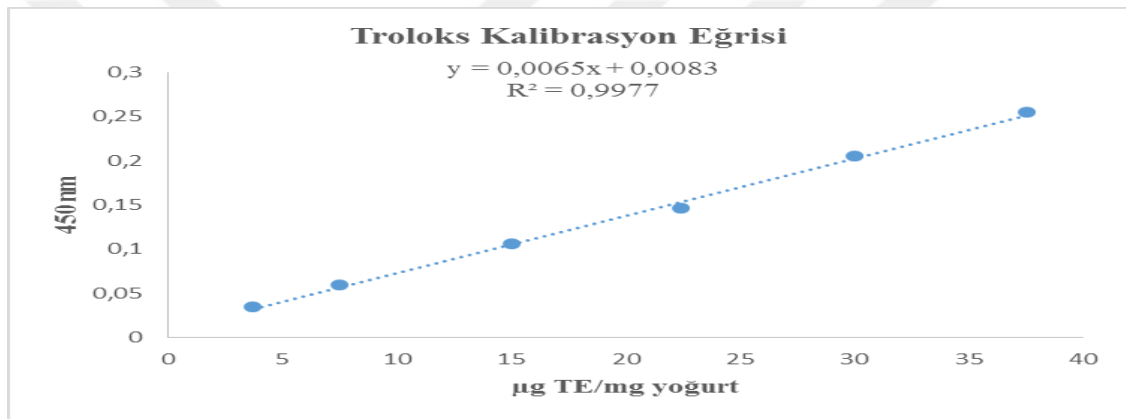
%7,5’lik Na₂CO₃ (Sodyum karbonat) çözeltisi; 7,5 gr Na₂CO₃ alınarak hacim saf su ile 100 mL’ye tamamlandı. 0,2 N Folin-Ciocalteu Reaktifi (FCR) hazırlamak için 2 N’lik şişeden 1 mL Folin-Ciocalteu reaktifi alınarak saf su ile hacim 10 mL’ye tamamlandı.



Şekil 3.1. Gallik asit kalibrasyon grafiği

3.1.6.2. Cu(II) İyonu indirgeme Antioksidan Kapasitesi (CUPRAC) Tayini için Hazırlanan Çözeltiler

10^{-2} M Cu(II)klorür çözeltisi: 0,1 mg hassasiyetle $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'den 0,4262 g alınıp çözüldü ve su ile 250 mL'ye tamamlanarak hazırlandı. $7,5 \cdot 10^{-3}$ M Neokuproin(Nc) çözeltisi: 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin (Neokuproin)'den 0,1 mg hassasiyetle 0,0390 g tartılıp % 96'lık etil alkolde çözüldü ve çözelti hacmi 25 mL'ye tamamlanarak hazırlandı. 1 M Amonyum asetat çözeltisi (pH=7): NH_4Ac 'dan 19,27 gr 0,1 mg hassasiyetle tartılıp, çözüldü ve su ile 250 mL'ye tamamlanarak hazırlandı. 600 μM Troloks stok çözeltisi: 0,1 mg hassasiyetle 0,015 g tartılarak metanol ile hacim 100 mL'ye tamamlandı.



Şekil 3. 2. Trolox kalibrasyon eğrisi

3.1.7. Kuru Madde Tayini

Analiz için 5 gr yoğurt örneği tartılıp 5 saat $102\text{ }^\circ\text{C}$ 'de etüvde kurutularak sabit ağırlığa getirilmiştir. Kuru madde miktarı hesaplama yöntemiyle tespit edildi (Anonim, 1981).

- Kuru madde miktarı (%) : $(M1 - M) / (M2 - M) \times 100$
- M: Kabın darası (gr)
- M1: Kabın darası (gr) + Kurutulmuş numune (gr)
- M2: Kabın darası (gr) + Numune (gr)

3.1.8. Toplam Azotlu Maddeler Analizi

Absorbans-Yoğurt (1:1) karışımından 100 mg tartılıp tin foile eklenir. Her bir numunenin analiz süresi 4 dk'dır. Analiz bitiminde cihaz sonuçları "% nitrojen" olarak verir. Cihazın verdiği değer, örneğin durumuna göre belirlenmiş olup protein faktörü ile çarpılarak "%Ham Protein" oranı hesaplandı.

3.1.9. Yağ Asidi Analizi

100 mikrolitre numune örneği ağız kapaklı bir türe konuldu. 10 mL hekzan eklenir ve vortekslendi. 100 µL 2N KOH (metanolik) eklendi.30 sn vortekslendi.10 dk 4500 rpm'de santrifüj edildi. Üst kısımdan 1,5 mL viale alınır ve GC-MS' de analiz edildi.

3.1.10. Mineral Madde Analizi

Numunelerden yaklaşık 1 gr tartılarak mikrodalga fırının teflon kaplarına aktarıldı. Her bir numunenin üzerine derişik 10 mL %65'lik Merck Nitrik asit eklendi. Blank için boş bir teflon kaba 10 mL %65'lik nitrik asit eklendi. Mikrodalga parçalayıcı fırınına numuneler yerleştirildi. 15 dk içinde 200 °C'ye kadar yükseltilerek 15 dk bekletildi. 50 ml lik balon jodeden 1 mL alıp 10 mL'ye %1'lik suprapure nitrik asit-ultra saf su ile seyreltildi.

3.1.11. Duyusal Analiz Anketi

Görünüş	Puan
- Temiz, parlak, süt renginde, serum ayrılması olmamış, çatlak ve gaz kabarcığı bulunmayan, homojen	5
- Temiz, süt renginde, serum ayrılması olmamış, çatlak ve gaz kabarcığı bulunmayan	4
- Temiz, mat, az sayıda çatlak ve az miktarda serum ayrılmış	3
- Süt renginden farklı değişik renk meydana gelmesi, çok sayıda çatlak, gaz kabarcığı bulunan, serumu ayrılmış, gözle görülebilen her türlü yabancı madde bulunan	1-2
Kıvam	Puan
-Kaşıkla alınan kesitte dolgun kıvamda, düzgün yapıda, homojen karıştırıldıktan sonra koyu bir akıcılık, serumu hemen ayrılmayan, dille damak arasında kolay dağılmayan	5
-Alınan kesitte dolgun kıvamda, düzgün yapıda, homojen, karıştırıldıktan sonra koyu bir akıcılık, serumu az ayrılan, dille damak arasında en az dağılan, dolgun yapıda homojen	4
-Alınan kesitte akıcılığı az, hafif pütürlü yapıda, karıştırıldıktan sonra akıcı ve serumu hemen ayrılan, ağıza alındığında dağılan, hafif pütürlü.	3
-Alınan kesitte çok akıcı, homojen olmayan ve pütürlü, karıştırıldıktan sonra çok akıcı hemen fazla miktarda serumu ayrılan, dipte tortu bulunduran, dille damak arasında tutulamayan, akıcı, homojen olmayan.	1-2
Koku	Puan
- Kendine has hoş kokuda	4-5
- Kendine has olmayan ve yabancı koku ihtiva eden	3
- Kendine has olmayan, alkoksi, yanık veya yabancı koku ihtiva eden	1-2
Tat	Puan
- Kendine has hafif ekşimsi tatta olan	5
- Hafif ekşimsi veya hafif tatlımsı	4
- Ekşimsi, hafif acımsı, hafif küfümsü, hafif sabunumsu yada hafif yanık tatta olan ve benzeri yabancı tat içeren	3
- Aşırı derecede ekşimsi, acımsı, küfümsü, sabunumsu yanık tatta olan ve benzeri yabancı tat içeren	1-2

Şekil 3.3. Duyusal analiz formu

3.2. Yöntemler

3.2.1. Nöroblastom Hücre Hattının (SH-SY5Y) Kültüre Edilmesi

ATCC firmasından temin edilen SH-SY5Y hücre hattı %10 FBS, %1 penisilin-streptomisin içeren DMEM high glukoz besiyerinde 75 cm² lik flasklarda 37 °C CO₂ inkübatörde inkübe edilerek çoğaltıldı (Tosetti, 1998).

3.2.2. Hücre Canlılık Testi

75 cm² lik flasklarda çoğaltılan hücreler % 0,25 tripsin EDTA eklenerek kaldırıldı. Falcon tüplerde toplanan hücreler 2000 rpm'de 4 dakika santrifüj edilerek çöktürüldü. Hücrelerin sayımı thoma lamında yapıldıktan sonra ilgili 96 kuyuluk planelere hücrelerin ekimi gerçekleştirildi. 24 saat boyunca CO₂ inkübatörde inkübe edildi. Uygun dozlarda uygulanan SF ile hücrelere indüklendikten sonra hücreler üzerine arı sütü belirlenen dozlarda uygulandı. 24 saat boyunca CO₂ inkübatörde inkübe edildi. SF ile indüklenen

SH-SY5Y hücre hattı üzerine uygulanan arı sütünün koruyucu etkisine bakmak için hücre canlılık testi ajanı olan WST 1'den 5 µL örnekler üzerine eklenip 4 saat boyunca karanlıkta CO₂'li inkübatörde inkübe edildi. Eliza reader ile 450 nm'de absorbans ölçümü yapıldı (Tosetti, 1998).

3.2.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) DCFH-DA Ölçümü

Hücre canlılığı testi sonrasında belirlenen uygun dozlar ile SH-SY5Y hücre hattı SF ile indüklenip arı sütü uygulaması yapıldıktan sonra reaktif oksijen türlerinin oluşumuna bakıldı. Bunun için gerekli uygulamalar yapılan hücreler 2000 rpm'de 4 dk santrifüj edildikten sonra besiyeri uzaklaştırıldı. Pellet üzerine 1 ml PBS eklenip pipetaj yapıldı. DCFH-DA eklenerek karanlıkta 1 saat CO₂'li inkübatörde inkübe edildi. 485-535 nm'de floresans spektrofotometresinde absorbans alındı (Tartik vd., 2016).

3.2.4. Lipid Peroksidasyonu (LPO)

Hücre canlılığı testi sonrasında belirlenen uygun dozlar ile SH-SY5Y hücre hattı SF ile indüklenip arı sütü uygulaması yapıldıktan sonra açığa çıkan Malondialdehit seviyeleri ölçüldü. Bunun için gerekli uygulamalar yapılan hücreler 2000 rpm'de 4 dk santrifüj edildikten sonra besiyeri uzaklaştırıldı. Pellet üzerine %0,8 TBA ve 250 µL TCA eklendi. 30 dk boyunca 95 °C'de kaynar su da kaynatıldı. Buz üzerinde 10 dk bekletildikten sonra santrifüj işlemi tekrar edilip supernatant yeni plateye alınarak 432-585 nm'de ölçüm alındı (Tartik vd., 2016).

3.2.5. Bakteri Kültürü

3.2.5.1. Besiyerinin Hazırlanması

Bakteriler ATCC firmasından temin edildi. Yararlı bakterileri çoğaltmak için MRS besiyeri kullanıldı. Bunun için 27,5 gram MRS besiyeri tartılıp 500 ml saf suda çözdürüldü. Besiyeri 121 °C'de otoklavlanarak steril hale getirildi (Leroy et al., 2006).

3.2.5.2. Bakterilerin oğaltılması

Steril kabin içerisinde 50 ml'lik falkon tüpleri 10 ml besiyeri eklenip seçilen bakteri türleri ilave edildi. 24 saat boyunca 37 °C'de 140 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi (Leroy et al., 2006).

3.2.5.3. Disk Difüzyon Yöntemi

Müller Hilton Agar (MHA) petrilere dökülüp agar soğutulduktan sonra 12 saat boyunca inkübe edilerek çoğaltılan bakteriler katı besi yerinde steril öze yardımıyla petriye yaydırıldı. Üzerine diskler yerleştirildi. Diskler üzerine belirlenen dozlarda arı sütü emdirildi. 24 saat 37 °C'de bekletildi. Oluşan zon çapları İmage J programı ile ölçüldü (Leroy et al., 2006).

3.2.6. Yoğurt Üretimi

Hazır pastörize edilmiş süt satın alındı.



42°C'de ticari olarak elde edilen starter kültür ilavesi yapıldı (VİVO-ACTİV, Ukrayna)
(*Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*)



Yoğurda eklenecek Maya oranı: 100 ml süt için 0,4 gram maya kullanıldı.



42 °C'de Arı Sütü Miktarları ise %0-%0,5-%1-%2-%4 gr/100 mL olarak ilave edildi.



Etüv 42 °C'ye ayarlanıp 4-6 saat etüvde bırakıldı.



Son olarak +4 °C ye alındı.

Şekil 3.4. Yoğurt üretim aşamaları



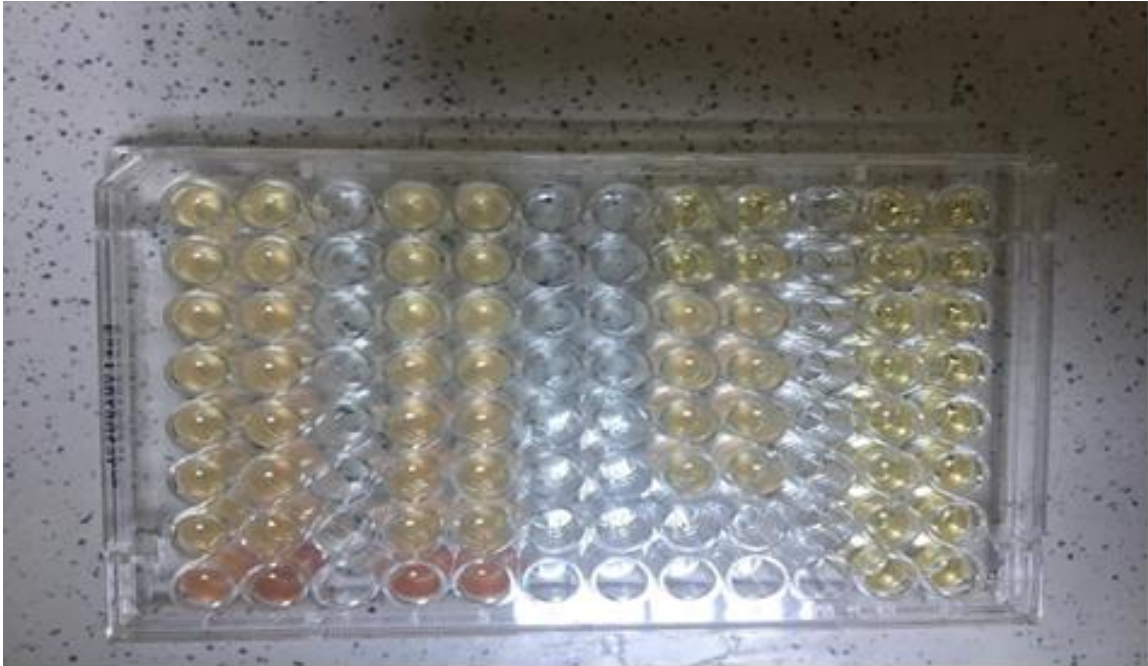
Şekil 3.5. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan yoğurt örnekleri

Yoğurt üretimi Santos et al. (2019) tarafından tanımlanan metod modifiye edilerek uygulandı. Yağ oranı en az %3,7 olan Ak Gıda Şirketinden ticari olarak elde edilen pastörize süt $42\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de $^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtılıp Vivo-active marka yoğurt (starter) kültürleri ilave edilerek inkübe edildi. Bu karışımdan örnek kaplarına dolum yapıp, starter kültür ilave edilmiş süt örneklerine farklı konsantrasyonlarda arı sütü ilave edilerek inkübatörde (etüvde) $42\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de ($\text{pH} = 4,7$) yaklaşık 6 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra yoğurtlar $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de (buzdolabında) 48 saat depolandı. Minimum inhibisyon ve bakterisidal konsantrasyonları referansa alınarak, farklı konsantrasyonlarda arı sütü ilave edilmiş yoğurtlar 0, 7, 14, 21 ve 28 gün boyunca depolandı. Depolamanın 0, 7, 14, 21 ve 28. günlerinde mikrobiyolojik, kimyasal ve duyuusal analizler gerçekleştirilmiştir.

3.2.7. Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK)

Arı sütünün farklı konsantrasyonlarda *Lactobasillus plantarum* ve *Lactobasillus pentosus* bakterilerine karşı etkinliği minimum inhibisyon miktarı (MİK) (Broth dilution) Buyyon dilüsyon testi CLSI (2018) standartları modifiye edilerek gerçekleştirilmiştir. -80°C 'de bulunan *L. plantarum* ve *L. pentotus* bakterileri MRS (De Man, Rogosa And Sharpe) Broth'ta aktifleştirilip, MRS agarda çoğaltılmıştır. Bingöl yöresinden elde edilen arı sütü konsantrasyonu ile indüklenip sonuçlara bakılarak uygun dozlar % 0,5, %1, %2 ve %4 olarak belirlenmiştir. MRS agarda çoğaltılmış kültürler %0,9 NaCl çözeltide McFarland 0,5'e ayarlanmıştır. Mueller Hinton Broth kullanılarak arı sütü konsantrasyonları

ayarlanarak dilüsyonlar hazırlanmıştır. 96 kuyucuklu düz tabanlı mikropalakaya (96-well plate) 200 µl duplike olacak şekilde farklı arı sütü konsantrasyon eklenmiştir ve üzerine 30 µl McFarland 0,5'e ayarlanmış *Lactobasillus plantarum* ve *Lactobasillus pentosus* bakterilerine inoküle edilmiştir. Platelere kapağı kapatılarak 37 °C'de 24 saat inkübe edilip MİK değeri 2,3,5-Triphenyl-2H-tetrazolium chloride (TTC) kullanılarak belirlenmiştir (Gebreyohannes et al., 2019).



Şekil 3.6. Minimum inhibisyon konsantrasyonu 96'lık plate ekim sonuçları

3.2.8.. Yoğurtlara Uygulanacak Olan Kimyasal Analizler

Yoğurt örneklerinde kuru madde analizi, toplam kuru madde miktarı gravimetrik olarak AOAC 990,20 referans alınarak yapıldı. Toplam azotlu maddeler analizi, AOAC, 2012 uygulamada dumas yönteminin temel prensipleri esas alınarak yapıldı. pH analizi pH metre kullanılarak yapıldı. Titrasyon asitliği % laktik asit cinsinden yapıldı. Yağ asitleri profili Santos et al. (2019) tarafından tanımlanan metod modifiye edilerek yapıldı (Santos et al., 2019).

3.2.9. Mineral Madde Analizi

Yoğurt örneklerinin mineral madde profili Sanchez-Segarra et al. (2000) tarafından tanımlan metod ile ICP MS ile yapıldı. ICP-MS kalibrasyon çözeltileri ticari olarak satılan çoklu element standartları %1'lik (suprapure nitric asit ultra saf su) ile seyreltilerek önceden belirlenen konstrantrasyonlar hazırlanarak oluşturuldu. 18,2 MΩ ultra saf su kullanılarak %1'lik suprapure nitrik asit-ultra saf su içeren yıkama çözeltisi hazırlandı.

3.2.10. Mikrobiyolojik Özellikler

Arı sütü katkılı yoğurt örneklerinin mikrobiyolojik analizleri için depolamanın 1, 7, 14, 21 ve 28. günlerinde örnek alma aşaması için, toplam laktik asit bakteri sayımı, *streptococcus thermofilus* bakteri sayımı ve toplam küf ve maya sayımı için aseptik koşullarda arı sütü katkılı (% 0,5-%1-%2 ve %4) ve kontrol (arı sütü bulunmayan) yoğurt örneklerinden 1 g örnek alınıp üzerine steril peptonlu su (%0,1) ilave edilerek stomacher cihazı ile homojenize edilmiştir. Homojenize edilen yoğurt örneklerinin kontrol ve farklı konsntrasyonlardaki arı sütü katkılı yoğurtlardan mikrobiyolojik analizler için analizi yapılacak her örnek için seri dilüsyonlar hazırlanmıştır. Toplam küf ve maya sayımı için % 10'luk steril tartarik asitle pH'sı 3,5 25 olarak ayarlanmış Patato Dextrose Agar kullanılarak 25 °C de 5 gün süre ile inkübe edilmiş ve sonuçlar log kob/g olarak verilmiştir. Toplam laktik asit bakteri sayımı için MRS agar (De Man-Rogosa and Sharp agar, Merck) besiyeri kullanılarak 37 °C de 24 saat inkübe edilmiş ve sonuçlar log kob/g olarak verilmiştir. *Streptococcus thermofilus* bakteri sayımı için M17 agara (Biokar) yapılan ekim sonrası petriyerler aerobik şartlarda 37 °C'de 24 saat inkübe edilmiş ve sonuçlar log kob/g olarak verilmiştir.

3.2.11. Kimyasal Analizler için Fenolik Madde Ekstraksiyonu

Toplam fenolik madde ve antioksidan analizi için fenolik madde ekstraksiyonu Karaaslan vd., (2011) yöntemi modifiye edilerek yapılmıştır. Kısaca 10 gram yoğurt örnekleri 15 ml methanol ve 100 µL HCl ile karıştırılıp karışım 24 saat boyunca dolapta +4 °C'de 24 saat

bekletildikten sonra 2000 rpm de 5 dakika santrifüj edilip daha sonrada Whatman filtre kağıdı ile süzülüp toplam fenolik madde ve antioksidan analizi için kullanılmıştır.

3.2.11.1. Toplam Fenolik Madde Analizi

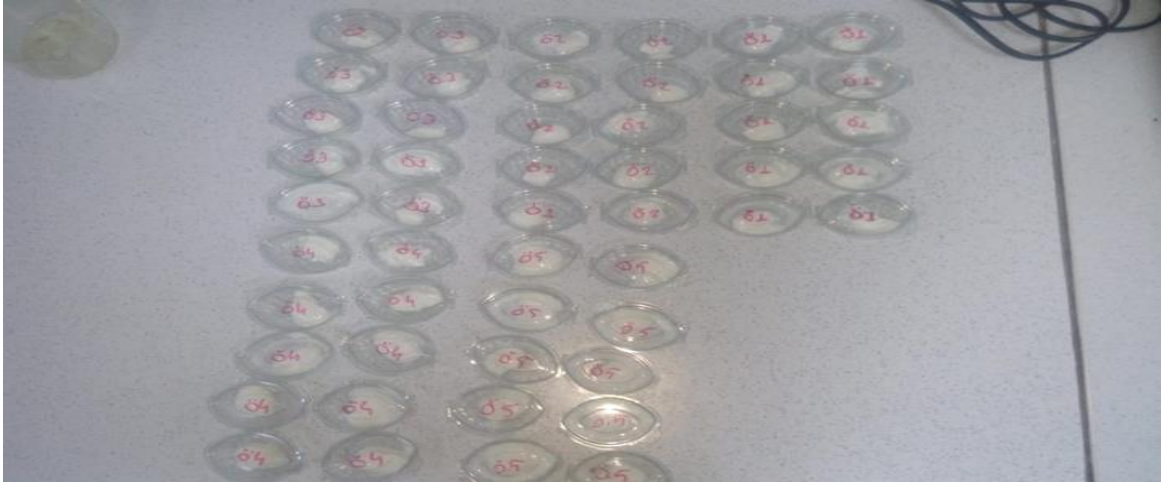
Toplam fenolik madde tayininde Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak, Slinkard and Singleton (1977) metodu modifiye edilerek kullanıldı (Slinkard and Singleton, 1997). Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan yoğurt örneklerinin toplam fenol içeriği tayini μg gallik asit eş değeri cinsinden ifade edildi (μg GAE/mg yoğurt). Analiz için sırasıyla 2,5 mL saf su, 50 μL örnek ya da standart, 250 μL Folin-Ciocalteu, 750 μL Na_2CO_3 çözeltileri eklemiştir. 2 saat oda sıcaklığında ve karanlıkta bekletildi. Saf su ile hazırlanan blank'e karşı 765 nm'de absorbansları kaydedildi.

3.2.11.2. Cu(II) İyonu indirgeme Antioksidan Kapasitesi (CUPRAC) Yöntemi

Cu^{2+} indirgeme aktiviteleri bakır iyonları indirgeme metoduna göre yapıldı (Apak vd., 2007). Analiz için sırasıyla 0,02 M Bakır(II)klorür (CuCl_2) çözeltisi, 15×10^{-3} M etanolik neokuprin çözeltisi ve 2 M pH 6,5 olan amonyum asetat ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$) tampon çözeltisi hazırlandı. 15 mL'lik falkonlara 1 mL CuCl_2 , 1 ml neokuprin, 1 ml amonyum asetat 100 μL örnek ya da standart ve 1 mL saf su çözeltileri eklenmiştir. Saf su ile toplam hacmin 4,1 mL olması sağlanmıştır Örnek yerine saf sudan oluşan köre karşı 450 nm'de absorbansları kaydedildi.

3.2.12. Yoğurtlara Uygulanacak Duyusal Analizler

Üretilen yoğurtlar 1. 7. ve 14. günlerde duyusal analizler gerçekleştirilmiştir. Yoğurt numunelerinin duyusal değerlendirilmesinde TS 1330 standardı kullanılmıştır (Anomim, 2009). Bunun için toplam 10 panelistin katılmış olduğu duyusal testte, üretilen yoğurtların her birinden birer adet verilmiş ve duyusal analiz formu doldurmaları istenmiştir.



Şekil 3.7. Duyusal analiz için hazırlanmış yoğurt örnekleri

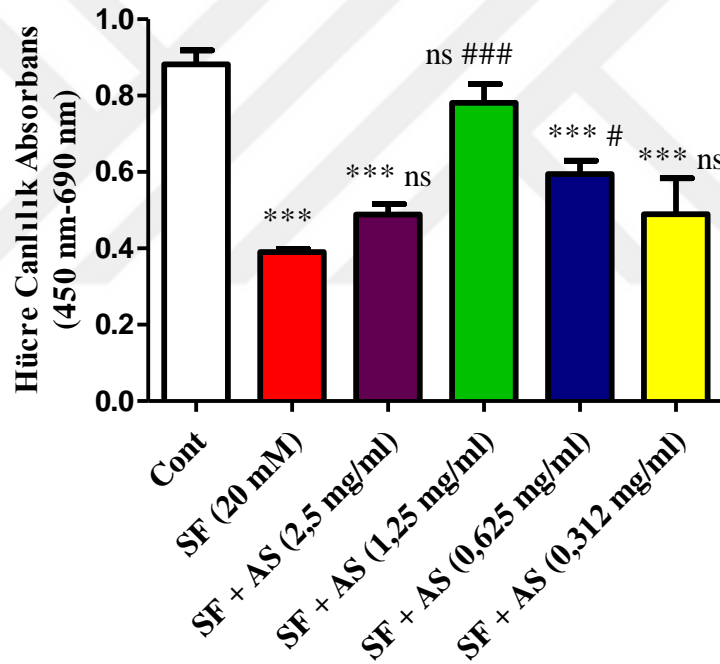
3.2.13. İstatistiksel analizler

Yoğurt üretimi analiz sonuçları üç tekerrürlü olarak yapılmış ve istatistiksel analizler, Minitab 17 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Farklı arı sütü konsantrasyonlarının depolama süresince yoğurt örneklerine etkisi için varyans analizi (ANOVA, General Liner Model), ve tek yönlü varyans (one-way ANOVA) analizi kullanılarak Tukey test ile $p < 0,05$ önem düzeyinde test edilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Arı Sütünün Hücre Canlılığı Üzerine Etkileri

Yapılan bu çalışmada siklofosfamid ile indüklenen SH-SY5Y hücre ölümüne karşı arı sütünün koruyucu etkinliği 4 farklı konsantrasyonda (2,5; 1,25; 0,625 ve 0,312 mg/ml) uygulandı. Uygulanan dozlardan en etkin dozun 1,25 mg/ml olduğu tespit edildi. (Şekil 4.1.)

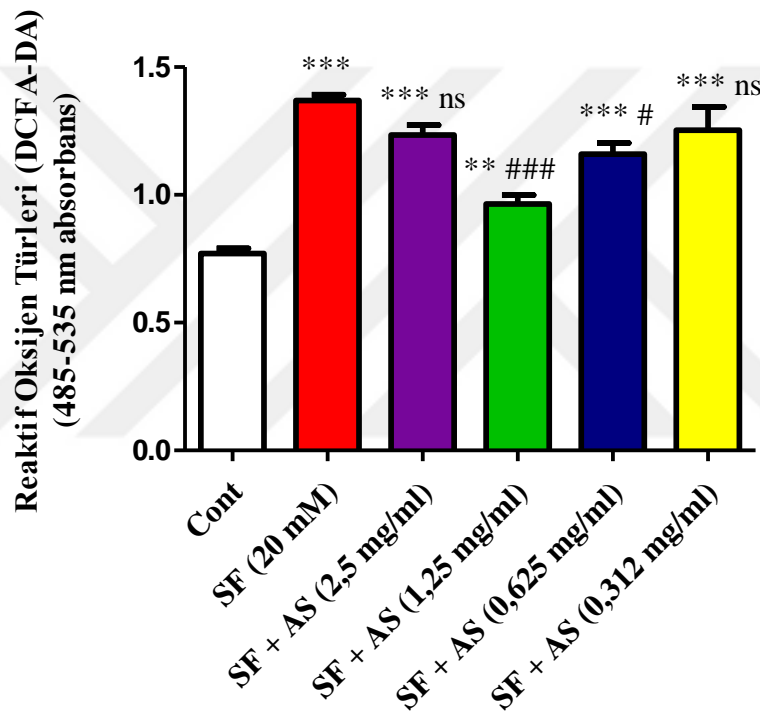


Şekil 4.1. Farklı konsantrasyonlarda uygulanan arı sütünün SF ile indüklenmiş SH-SY5Y hücrelerinin proliferasyonuna etkisi. Veriler ortalama \pm SEM ile hesaplandı. *** $p < 0,001$ Kontrol vs. diğer gruplar, ### $p < 0,001$ SF vs. SF+AS (1,25 mg/ml), # $p < 0,05$ SF vs. SF+AS(0,625 mg/ml)

Yapılan bir çalışmada Arı sütü ile muamele edilen gruplardaki karaciğer dokusunun doku bütünlüğüne zarar vermediği gözlenirken siklofosmfamid uygulanan grupta hücrelerde yapı bozukluğu ve inflamasyon gibi zararlı etkiler saptandı (Annaç, 2020). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi.

4.2. Arı Sütünün ROS Üzerine Etkisi

Elde edilen bulgularda SF ile indüklenen ROS'a karşı arı sütünün koruyucu etkinliği dört farklı konsantrasyonda (2,5; 1,25; 0,625 ve 0,312 mg/ml) uygulandı. Uygulanan dört farklı arı sütü dozlarından ikisinin önemli düzeyde etkinliğin olduğu belirlenirken uygulanan en yüksek ve en düşük (2,5 ve 0,312mg/ml) dozların anlamlı düzeyde bir etkinliğinin olmadığı tespit edildi. Uygulanan dozlardan en etkin dozun 1,25 mg/ml olduğu tespit edildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Farklı konsantrasyonlarda uygulanan arı sütünün SF ile indüklenmiş SH-SY5Y hücrelerinde ROS üzerine etkisi. Veriler ortalama \pm SEM ile hesaplandı. *** $p < 0,001$ Kontrol vs. diğer gruplar, ** $p < 0,01$ Kontrol vs. SF+AS (1,25 mg/ml), ### $p < 0,001$ SF vs. SF+AS (1,25 mg/ml), # $p < 0,05$ SF vs. SF+AS(0,625 mg/ml)

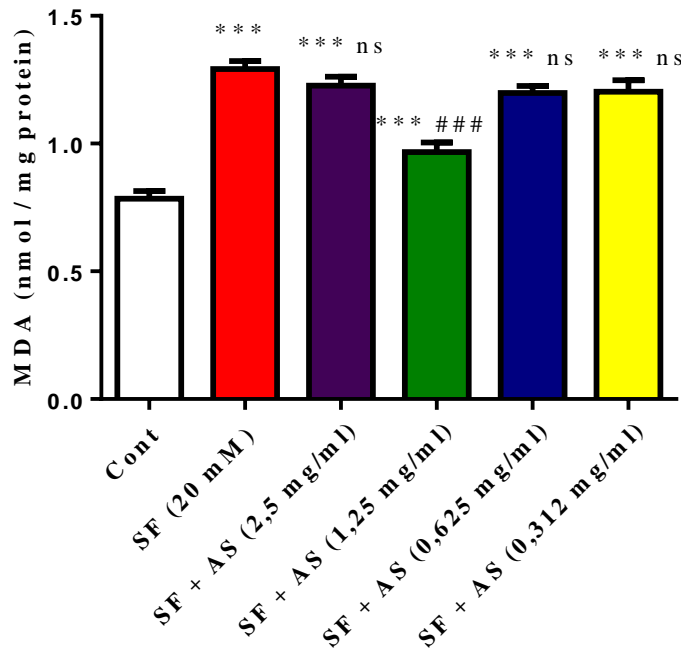
Yapılan bir çalışmada arı sütü ekstrakt grubunun MDA seviyesi, negatif kontrole göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. MDA seviyesinin anlamlı derecede düşük olması oksidatif hasarı önlemek için verilen arı sütü ekstraktının antioksidan etki göstererek, reaktif oksijen radikallerinin temizlenmesi sonucu, lipid peroksidasyonunu önleyici yönde etki ettiğini göstermektedir (Asghari, 2018).

SF, insan ve deney hayvanları hücrelerinde sitotoksik etkiye neden olmaktadır. SF kullanan insanlarda, tıbbi endikasyonun yaşandığı çeşitli durumlarda, ikinci bir kanser vakasının oluşma olasılığının yüksek olduğu düşünülmektedir (Fraiser et al, 1991; Borgmann et al., 2008). Yaptığımız bu çalışma ile SF kaynaklı oluşan ROS'ları belirli dozlardaki arı sütü ile azalttık.

4.3. Arı Sütünün LPO Üzerine Etkileri

Elde edilen bulgularda siklofosfamid ile indüklenen MDA'ya karşı arı sütünün koruyucu etkinliği 4 farklı konsantrasyonda (2,5; 1,25; 0,625 ve 0,312 mg/ml) uygulandı. Uygulanan dozlardan en etkin dozun 1,25 mg/ml olduğu tespit edildi. (Şekil 4.3.)

LPO'yu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerden biri MDA'dır (Grotto, 2009). ROS, hücre zarlarında doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek LPO üretebilir. LPO, oksidatif stresin ikinci habercisi olarak da düşünülebilir. (Barrera 2012; Darendelioglu et al. 2016).



Şekil 4.3. Farklı konsantrasyonlarda uygulanan arı sütünün SF ile indüklenmiş SH-SY5Y hücrelerinde LPO üzerine etkisi. Veriler ortalama \pm SEM ile hesaplandı. *** $p < 0,001$ Kontrol vs. diğer gruplar, ### $p < 0,001$ SF vs. SF+AS (1,25 mg/ml)

SF, insan ve deney hayvanları hücrelerinde sitotoksik etkiye neden olmaktadır. SF kullanan insanlarda, tıbbi endikasyonun yaşandığı çeşitli durumlarda, ikinci bir kanser vakasının oluşma olasılığının yüksek olduğu düşünülmektedir (Fraisier et al, 1991; Borgmann et al.,2008). Yapılan bir çalışmada testis doku ve plazmadaki MDA düzeyleri incelendiğinde kontrol ve arı sütü grubunun MDA değerlerine yakın değerlerde olduğu tespit edilmiştir (Parlak, 2022). Bizim yaptığımız çalışmada da SF+AS (1,25 mg/ml) grubunun MDA değerlerine yakın değerler olduğunu tespit ettik.

4.4. Arı Sütünün Antimikrobiyal Aktivitesi

Yapılan çalışmada dört farklı zararlı bakteri üzerinde penisilin streptomisin antibiyotiği ve farklı dozlarda (1; 0,5 ve 0,25 mg/ml) arı sütü kullanılarak zararlı bakterilere karşı oluşturulan inhibisyon zon çapına bakılmıştır. Elde edilen verilerde arı sütü konsantrasyonu arttıkça zararlı bakterilere karşı inhibisyon etkisi de artmıştır.

Tablo 4.1. Arı sütünün zararlı bakteriler üzerinde inhibisyon etkisinin ölçümü (cm)

Bakteriler	AS (1mg/ml) (cm)	AS (0,5mg/ml) (cm)	AS (0,25mg/ml) (cm)	Negatif Kontrol (Su)	Antibiyotik zon çapı (cm)
<i>Enterobacter aerogenes</i> (Gr -)	1,336	0,806	0,724	0	2,218
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (Gr -)	1,124	0,880	0,755	0	2,159
<i>Pseudomonas aeruginase</i> (Gr -)	1,579	1,266	0,965	0	2,318
<i>Bacillus megaterium</i> (Gr +)	1,123	0,925	0,749	0	1,908

Yapılan bir çalışmada gram pozitif (*S. aureus*, *B. subtilis*) ve gram negatif (*P. aeruginosa*, *E. coli*) bakteriler üzerinde arı sütlerinin inhibisyon etkileri kıyaslandığında, Gram pozitif bakterilerin duyarlı ve orta derece duyarlı olarak tespit edildiği Gram negatif bakterilerin ise karşı direnç gösterdiği ve birçok konsantrasyonda inhibisyon zonlarının oluşmadığı bildirilmiştir.

Taze arı sütü ve mikroenkapsüle arı sütü ile yapılan bir diğer çalışmada bazı bakteriler üzerinde sekonder zon oluşturduğu belirlenmiştir (Ordu, 2019). Yaptığımız bu çalışmada ise arı sütünün (Tablo 4.1.)’te belirtilen bakterilere karşı farklı konsantrasyonlarda inhibisyon zonları oluşturduğu gözlenmiştir.

4.5. Yoğurt Örneklerinin pH Değerleri

Kontrol;%0 (gr/100 ml), %0,5 (gr/100 ml), %1 (gr/100 ml), %2 (gr/100 ml) ve %4 (gr/100 ml şeklinde hazırlanan arı sütlü set tipi yoğurt örnekleri sırasıyla A,B,C,D ve E şeklinde gruplandırılarak hazırlanmıştır. Arı sütü ile zenginleştirilmiş tüm yoğurt örnekleri için depolama süresi boyunca pH değerleri önemli ölçüde ($p < 0,05$) azalmıştır. Depolama süresince pH değerinin düştüğü diğer araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir. Isleten ve Karagul-Yuceer, (2006) yağsız yoğurtlar üzerine yaptıkları çalışmada depolama süresi (12 gün) boyunca ekşi tadın yoğunluğunun artması pH değerlerini düşürdüğü rapor edilmiştir. Tatlandırıcı olarak invert şurup ve manuka ballı çeşitleri ve *probiotic Lactobacillus reuteri* DPC16 içeren yoğurtların 21 gün depolama süresi boyunca pH değerlerinin düştüğü rapor edilmiştir (Mohan vd., 2020). Omurtag korkmaz vd. (2021) maka (*Lepidium meyenii*), propolis ve maka-propolis ile zenginleştirilmiş yoğurtlarda pH değerinin 7 gün depolama süresi boyunca düştüğü tespit edilmiştir. Yoğurt örneklerindeki depolama boyunca pH değerindeki düşüşün asetik asit, asetaldehit, formik asit ve laktik asit birikiminin bir sonucu olduğu rapor edilmiştir (Amirdivani ve Baba, 2011; Güney ve Ertürk, 2020).

Yaptığımız pH analizine göre 0. günden 28. güne doğru pH değerinde azalma kaydedilmiştir. En yüksek pH değeri olan yoğurt örneği 0. gün ile E grubu yoğurt örneği 4,33 ile tespit edilmiştir. En düşük pH değeri 28. gün ile A grubu yoğurt örneğinde 3,35 olarak ölçülmüştür (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Yoğurtların depolama süresindeki pH değeri

Örnek	Depolama süresi (Gün)				
	1	7	14	21	28
A	3,59±0,05 ^{Ad}	3,51±0,00 ^{Ad}	3,45±0,05 ^{Ac}	3,41±0,02 ^{Ab}	3,35±0,05 ^{Aa}
B	3,72±0,05 ^{Ad}	3,64±0,05 ^{Ad}	3,54±0,00 ^{Ac}	3,49±0,00 ^{Ab}	3,4±0,00 ^{Aa}
C	3,84±0,02 ^{Ad}	3,76±0,04 ^{Ad}	3,71±0,03 ^{Ac}	3,66±0,07 ^{Ab}	3,59±0,03 ^{Aa}
D	4,05±0,00 ^{Ad}	4±0,04 ^{Ad}	3,96±0,00 ^{Ac}	3,9±0,0 ^{Ab}	3,88±0,04 ^{Aa}
E	4,33±0,05 ^{Ad}	4,25±0,03 ^{Ad}	4,16±0,04 ^{Ac}	4,09±0,02 ^{Ab}	4,01±0,01 ^{Aa}

A: Aynı sütündeki aynı büyük harflerle gösterilen ortalamalar arasında önemli bir fark yoktur. ($p>0,05$) a,b,c,d: Aynı satırdaki farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$) A(Kontrol), B (AS %0,5), C(AS %1), D(AS %2), E(AS%4)

“Probiyotik kültürler kullanılarak üretilen kayısı katkılı yoğurdun bazı özellikleri” başlıklı tez araştırmasında; 4,29'dan 4,64'e depolama sırasında yoğurdun en düşük pH değerini bildirmiştir (Çayır, 2007). Yaptığımız bu çalışmada ise yoğurt örneklerinin pH aralığı 3,35 ile 4,33 aralığında tespit edilerek pH aralığımız daha düşük çıkmıştır.

Başka bir çalışmada; sade yoğurt ve %10, %20, %30 muz içeren yoğurt, oda sıcaklığında ve buzdolabında üretilip ve saklanmıştır. Raporu göre, pH değeri her iki koşulda da düşmüş ancak en düşük pH, ortam koşullarında depolanan muzlu yoğurta gözlenmiş ve bu da kullanılabilirliği etkilemiştir. (Kamruzzaman et al., 2002). Bizim çalışmamızda da pH değeri tüm konsantrasyonlarda düşmüştür.

4.6.Yoğurt Örneklerinin Titrasyon Değerleri

Yoğurt için titre edilebilir asitlik (laktik asit cinsinden) değeri duyuşsal olarak tat ve aromanın algılanmasında için önemli bir katite kriteridir. Yoğurt örneklerinin titrasyon değerleri 0, 7, 14, 21 ve 28. günlerde depolama süresince ölçülmüştür. Tablo (4.3.)'te gösterilmiştir. Yaptığımız çalışma sonucunda titrasyon asitliği en düşük değerler tüm örneklerde 0. gün hesaplanmıştır. En yüksek değerlere 28. günde ulaşılmıştır. Depolama süresi artıka yoğurtlardaki titrasyon asitliği de paralel olarak artmıştır (Tablo 4.3.)(Şekil 4.5.).

Tablo 4.3. Yoğurtların depolama süresindeki titrasyon asitliği (% laktik asit) değeri

Örnek	Depolama süresi (Gün)				
	1	7	14	21	28
A	1,17±0,05 ^{Ca}	1,575±0,00 ^{Ca}	2,25±0,05 ^{Cb}	2,4±0,02 ^{Cb}	2,42±0,01 ^{Cb}
B	1,08±0,05 ^{BCa}	1,35±0,05 ^{BCa}	2,025±0,00 ^{BCb}	2,2±0,00 ^{BCb}	2,23±0,03 ^{BCb}
C	0,99±0,02 ^{ABa}	1,125±0,00 ^{ABa}	1,35±0,03 ^{ABb}	1,48±0,07 ^{ABb}	1,53±0,03 ^{ABb}
D	0,9±0,00 ^{Aa}	0,99±0,04 ^{Aa}	1,125±0,00 ^{Ab}	1,14±0,01 ^{Ab}	1,2±0,05 ^{Ab}
E	0,85±0,05 ^{Aa}	0,9±0,03 ^{Aa}	1,01±0,04 ^{Ab}	1,09±0,02 ^{Ab}	1,1±0,02 ^{Ab}

A,B,C: Aynı sütündeki farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir. ($p<0,05$)a,b: Aynı satırdaki farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$) A(Kontrol), B (AS %0,5), C(AS %1), D(AS %2), E(AS%4)

TS 1330 Yoğurt standartına göre yoğurdun titre edilebilir asitliğinin (laktik asit cinsinden), %(m/m) değeri en az % 0,6 en fazla % 1,5 değerinde olması gerektiği belirtilmiştir (Anonim, 2009). 14.günden sonra A grubu ve B grubu konsantrasyonlarında hazırlanmış yoğurt örneklerinde bu standartı sağlamadığı saptanmıştır.Diğer kalan farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış yoğurt örneklerinin ise 28. güne kadar bu standart aralığında kaldığı saptanmıştır. Titre edilebilir asitliğinin (laktik asit cinsinden) depolama süresince artması pH değerindeki düşüş ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur. TS 1330 Yoğurt standartına göre titre edilebilir asitliğinin (laktik asit cinsinden) değerini %2 ve % 4 arı sütü katkılı yoğurtların 28 gün depolama boyunca sağladığı görülmüştür. Bakterilerin fermantasyon kapasitesinin değerlendirilmesi açısından titre edilebilir asitlik değeri önemlidir. Ayrıca yoğurt üretimi sırasında üretilen organik asitler, laktik asit, sitrik asit, formik asit, asetik asit ve butirik asit gibi asitlerin ve fermantasyon sırasında oluşabilecek farklı metabolitlerin bu değeri artırdığı bir çok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (Amirdivani and Baba, 2011;Østlie et al., 2005). Propolis ve karanfil katkılı yoğurt ile yapılan çalışmada kontrol örneğinin titre edilebilir asitliğinin (laktik asit cinsinden) değeri 0,91±0,06 iken %3 karanfil ve % 0,03 katkılı yoğurdun ise 1,03±0,01 olarak bulunmuştur (Bayır vd., 2020).

4.7. Toplam Azotlu Maddeler Analizi

Yaptığımız çalışmada arı sütlü yoğurt örneklerinin protein değerleri gösterilmektedir (Tablo 4.4.). TS 1330 Yoğurt tebliğine göre yoğurtlarda protein oranı en az %3 olmalıdır (Anonim, 2009). Bu çalışmadaki arı sütü ile zenginleştirilmiş yoğurt örnekleri TS 1330 standardı ve literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmada hazırlanan 5 farklı yoğurt örneğinde protein değerleri %3,89 ile %4,33 arasında değişen değerler elde edilmiştir. Yaptığımız bu çalışmada Kontrol (A, arı sütü içermeyen) grubunun protein içeriği %4,11 olarak tespit edilmiştir. Arı sütü katkılı %0,5-%1 ve %2 örneklerinin protein değeri artarken %4 katkılı örneğin protein değerinde azalma tespit edilmiştir. %4 arı sütü içeren örneğin pH değerinin yüksek olması ve titre edilebilir asitliğin yüksek olması, ve arı sütünün içerdiği polifenollerin salınımı kaynaklı proteinlerin yapısal olarak bozunmasından, protein morfolojisinin değişmesi, enzimlerin ve yoğurttaki mikroorganizmaların faaliyetlerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Wang and Kristo, 2020).

Tablo 4.4. Yoğurtların toplam azotlu maddeler miktarları (%)

Örnek	Azotlu Madde Miktarı (%)
A	%4,11 ^D
B	%4,31 ^B
C	%4,33 ^A
D	%4,24 ^C
E	%3,89 ^E

A,B,C,D,E: Aynı sütündeki farklı harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($p < 0,05$), A(Kontrol), B (AS %0,5), C(AS %1), D(AS %2), E(AS %4)

Farklı emülsiyonlarla hazırlanan hafif karıştırılmış yoğurdun (%1,5) kimyasal ve reolojik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, tam yağlı süt yoğurdunun protein değerleri araştırılmıştır. Düşük metoksi pektin (ADMP) ve %0,5 karboksimetilselüloz (CMC) içeren %1 fortifiye yoğurdun protein değeri sırasıyla %3,93 ve %3,81 olarak belirlendi. Bütün yoğurt örneğinin protein seviyesi %3,45 olarak bulundu. (Lobato-Calleros et al., 2009).

Yapılan bir çalışmada, farklı meyve reçelleri ile sade yoğurdun kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik özellikleri araştırılmıştır. Her meyve reçelinin (kızılcık, kuşburnu, vişne reçeli, pekmez) %7'si eklenmiş ve protein değerleri sırasıyla 4,09-3,60-3,73 ve 4 olarak belirlenmiştir. Bütün meyve eklendiğinde kontrol örneğinin protein içeriği 3,80 olarak bulunmuştur (Tarakcı ve Küçükoner, 2003). Üretilen arı sütü katkılı yoğurtların Türk Gıda Kodeksi-Fermente Sütler Tebliği'ne uygun olduğu görülmüştür.

4.9.Yoğurt Örneklerinin Kuru Madde Miktarı

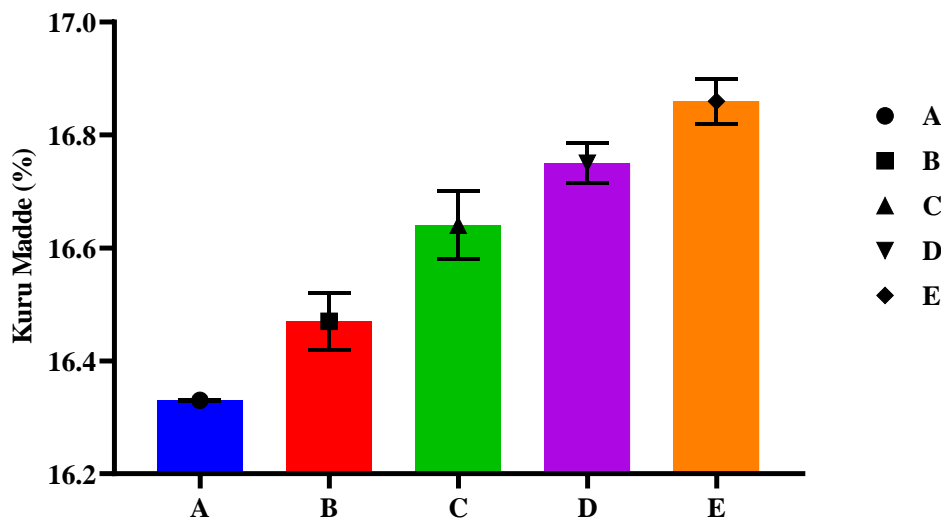
Arı sütü ile zenginleştirilmiş yoğurtların kuru madde miktarı arı sütü konsantrasyonu arttıkça kuru madde oranı paralellik göstererek artış göstermiştir. Analiz sonuçları Tablo 4.5.'te verilmiştir (Tablo 4.5). Kontrol (A) örneğinde kuru madde miktarı % 16,33±0,00 iken %4 arı sütü katkılı yoğurt örneğinde % 16,86±0,04 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.5. Hazırlanan yoğurt örneklerinin kurumadde miktarları

Örnek	Kuru madde (%)
A	16,33±0,00 ^D
B	16,47±0,05 ^C
C	16,64±0,06 ^B
D	16,75±0,03 ^{AB}
E	16,86±0,04 ^A

A,B,C,D: Aynı sütündeki farklı harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir (p>0,05)
A(Kontrol), B (AS %0,5), C(AS %1), D(AS %2), E(AS %4)

Öte yandan, yapılan bir çalışmada probiyotik yoğurt üretiminde çarkıfelek meyvesi kabuğu tozu kullanılarak üretilen yoğurdun kuru maddesinin depolama sonunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (Santo vd., 2012).



Şekil 4.4. Yoğurtların kuru madde miktarları

Yapılan bir çalışmada; farklı oranlarda (0-0,013-0,020 ve 0,026 ağırlık/hacim) keçiyoynuzu zamkı ile üretilen az yağlı yoğurtların kalite çalışmasında; toplam kuru maddedeki değişimin numuneler arası saklama süresi ve kullanım oranı ile orantılı olarak arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Depolama süresi sonunda en yüksek kuru madde içeriği %16,82 ve yoğurt ile eklenen soya fasulyesi kalıntısı %0,020; Bu, %16,1 ile kontrol örneğinin en düşük seviyesidir (Peker, 2012).

4.10. Mineral Maddde Analizi

İnsanlar için elzem olan mineraller, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor, magnezyum, manganez, kükürt, demir, bakır, iyot, çinko, flor, kobalt, krom, selenyum molibden gelmektedir (Baysal, 2020). Yaptığımız mineral madde analizine göre Kalsiyumun en fazla A grubu yoğurt örneğinde olduğu tespit edilirken, en düşük kalsiyum içerikleri ise D ve E gruplarında saptanmıştır. Potasyum, demir, magnezyum, manganez, nikel ve bakır E grubu örneğinde en fazla olduğu tespit edilmiştir. En düşük potasyum içerikleri ise C grubunda saptanırken, en düşük demir, magnezyum, manganez ve nikel içerikleri ise D grubunda saptanmıştır. Kobalt ise A grubunda 0,03524 mg/kg olurken en fazla D grubunda 0,03729 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Krom ise A, B ve C gruplarında tespit edilirken D ve E gruplarında tespit

edilememiştir. Diğer ağır metallere olan kurşun, arsenik ve kadmiyum tespit edilememiştir.

Tablo 4.6. Yoğurtların mineral madde miktarları (ppb)

Elementler (mg/kg)	A	B	C	D	E
Na	351,8193	340,2487	327,584	315,0087	338,0601
Mg	82,60574	78,8698	76,37758	71,20204	83,0632
Al	12,29617	12,18097	12,49422	12,42409	12,28211
K	1216,989	1189,446	1144,654	1115,558	1264,296
Ca	89,18879	81,60715	82,56506	67,76004	79,1385
Cr	0,00182	0,00177	0,32823	-	-
Mn	0,09749	0,10524	0,09851	0,08811	0,10678
Fe	1,02681	0,4512	0,68246	0,33202	1,62792
Co	0,03524	0,03515	0,03454	0,03729	0,03521
Ni	0,11034	0,11162	0,10142	0,15552	0,13667
Cu	0,28828	0,3082	0,31161	0,34766	0,41378
Zn	6,53933	6,62807	6,36669	6,45411	6,57511
Se	0,66984	0,58407	0,63775	0,53947	0,32935
Sr	0,92917	0,90234	0,86462	0,82365	0,85812

Bal, propolis, arı sütü, ekinezya ve çivanperçemi otlarının karışımından fonksiyonel gıda üretimi amaçlandığı bir çalışmada ürün içeriğinde Ca, Mg, Fe, Zn, Al, Mn minerallerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Soylu vd., 2020). Yapılan bir başka çalışmada taze arı sütünde sırasıyla azalarak K, Ca, Na, Mg, Zn, Fe, Cu ve Mn tespit edilmiştir. (Benfati et al., 1986). Yapılan bir çalışmada arı sütünde eser elementler ve mineraller tespit edilmiştir. Bunlardan başlıcaları Al, Ba, Sr, Cd, Hg, Pb, Sn, P, S, Ca, Mg, K, Na, Zn, Fe, Cu, Mn'dir (Stocker et al., 2005). Yaptığımız bu çalışmada bizde arı sütü yoğurt örneklerimizden benzer element ve mineralleri tespit ettik.

4.11. Mikrobiyolojik özellikler

Farklı konsantrasyonlarda arı sütü ile zenginleştirilmiş ve arı sütü içermeyen (kontrol) yoğurt örneklerinde depolama süresince 0, 7, 14, 21 ve 28 günlerinde küf maya

sayımı, toplam laktik asit bakteri sayımı ve *Streptococcus thermophilus* bakteri sayımı yapılmış ve sonuçlar log kob/g olarak verilmiştir.

4.11.1.Yoğurt Örneklerinin Laktik Asit Sayımı

Farklı konsantrasyonlarda arı sütü ile zenginleştirilmiş ve arı sütü içermeyen (kontrol) yoğurt örneklerinde depolama süresince 0, 7, 14, 21 ve 28 günlerindeki toplam laktik asit bakteri sayısındaki (log kob/g) değişim Tablo 4.7.'de verilmiştir. Toplam laktik asit sayımını 7. gün yapılan analizlerde laktik asit sayısının azaldığı 14. gün yükseldiği sonraki günlerde ise tekrar azalmaya başladığı görülmüştür. En fazla laktik asit bakterisi 14. gün A grubunda tespit edilirken en düşük laktik asit sayısı ise 28. gün E grubunda tespit edilmiştir. TS 1330 standartına göre yoğurtta olması gereken toplam spesifik mikroorganizma en az 10^7 (kob/g) olmalıdır (TGK, 2011). Arı sütü ile zenginleştirilmiş yoğurt örneklerinde depolama süresince TS 1330 standartına göre yoğurdun içermesi gereken canlı mikroorganizma sayısının korunduğu görülmüştür.

Tablo 4.7. Yoğurtların depolama süresindeki toplam laktik asit bakteri sayıları (log kob/g)

Örnek	Depolama süresi (Gün)				
	1	7	14	21	28
A	8,26±0,06 ^{Aa}	8,07±0,03 ^{Aa}	8,46±0,04 ^{Aa}	8,39±0,01 ^{Aa}	8,32±0,03 ^{Aa}
B	8,25±0,05 ^{Aa}	8,03±0,01 ^{Aa}	8,19±0,05 ^{Aa}	8±0,04 ^{Aa}	7,93±0,07 ^{Aa}
C	9,03±0,03 ^{Aa}	7,81±0,04 ^{Aa}	8,21±0,03 ^{Aa}	8,16±0,06 ^{Aa}	8,08±0,03 ^{Aa}
D	7,61±0,02 ^{Ba}	7,57±0,04 ^{Ba}	7,6±0,01 ^{Ba}	7,17±0,02 ^{Ba}	7,14±0,09 ^{Ba}
E	7,49±0,01 ^{Ba}	7,32±0,03 ^{Ba}	7,44±0,01 ^{Ba}	7±0,01 ^{Ba}	6,94±0,09 ^{Ba}

A,B: Aynı sütündeki farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$) a: Aynı satırdaki aynı küçük harflerle gösterilen ortalamalar arasında önemli bir fark yoktur ($p>0,05$) A(Kontrol), B (AS %0,5), C(AS %1), D(AS %2), E(AS%4)

Canlı ve aktif yoğurt kültürlerinin insan sağlığı için için çok faydalı olduğu düşünülmektedir. Üzüm çekirdeği ekstresi ile zenginleştirilmiş yoğurt örneklerinde kontrol örnekleri ile kıyaslandığında *Laktobasillerin* sayısında değişim olmadığı bildirilmiştir (Chouchouli vd., 2013). Propolis etanolik ekstraktı ile zenginleştirilmiş meyveli yoğurt örneklerinde laktik asit bakterilerinin sayısının depolama boyunca arttığı rapor edilmiştir (Güney ve Ertürk, 2020). Yapılan bir çalışmada arı sütü ve arı polleni ile zenginleştirilmiş yoğurt örneklerinde depolama süresince *Lactobacillus*

delbrueckii spp. *Bulgaricus*, *Bifidobacterium angulatum*, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus gasseri* sayılarında azalma olduğu rapor edilmiştir (Atallah and Morsy, 2018). Maca (*Lepidium meyenii*) tozu ve propolis özü ile hazırlanan ev yapımı yoğurtta duyuşal, pH, sinerez, su tutma kapasitesi ve mikrobiyolojik değişiklikler üzerine yapılan bir çalışmada, ortalama *Lactobacillus sp.* sayımı, saklama süresi boyunca yoğurtlarda *Lactobacillus* sayısı üzerine zamanın etkisi gözlenmemiştir (Korkmaz vd., 2021) Arı sütü ve polen eklenerek biyoyoğurt üretilen bir çalışmada mikrobiyolojik analiz sonucunda elde edilen verilerde probiyotik bakteri sayıları 3 haftalık depolama süresi boyunca 6 log kob/g ‘dan yüksek olduğu tespit edilmiştir (Atallah, 2016). Probiyotik yoğurdun (2 farklı bakteri suşu, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* içeren çarkıfelek meyvesi lifleri ilavesi ile zenginleştirilmesinin ürünün kinetik, dokusal özellikleri ve canlılığı üzerine etkisi ürünün bakterileri 28 günlük depolama süresince gözlenmiştir ve ürünlerde depolandığında *L. bulgaricus* miktarının azaldığı belirtilmiştir (Santo et al., 2012).

4.11.2. Yoğurt Örneklerinin *Streptococcus thermophilus* Sayımı

Toplam *Streptococcus thermophilus* sayımını veren aşağıdaki (Tablo 4.8.)’yu incelediğimizde 7. gün yapılan analizlerde *Streptococcus thermophilus* sayısının azaldığı 14. gün yükseldiği sonraki günlerde ise tekrar azalmaya başladığı görülmüştür. En fazla *Streptococcus thermophilus* bakterisi 14. gün D grubunda tespit edilirken en düşük *Streptococcus thermophilus* sayısı ise 28. gün A grubunda tespit edilmiştir. TS 1330 standartına göre yoğurtta olması gereken toplam spesifik Mikroorganizma en az 10^7 (kob/g) olmalıdır (TGK, 2011). Yapılan bir çalışmada arı sütü ve arı polleni ile zenginleştirilmiş yoğurt örneklerinde depolama süresince *Streptococcus thermophiles* sayısında azalma olduğu rapor edilmiştir (Atallah and Morsy, 2018). Bu sonuçlar arı sütü ile zenginleştirilmiş yoğurt örnekleri ile uyumludur.

Tablo 4.8. Yoğurtların depolama süresindeki *Streptococcus thermophilus* sayıları (log kob/g)

Örnek	Depolama süresi (Gün)				
	1	7	14	21	28
A	8,59±0,03 ^{Aa}	8,11±0,01 ^{Aa}	8,33±0,06 ^{Aa}	8±0,00 ^{Aa}	6,96±0,03 ^{Aa}
B	8,5±0,05 ^{Aa}	8,14±0,03 ^{Aa}	8,69±0,01 ^{Aa}	8,39±0,05 ^{Aa}	8±0,01 ^{Aa}
C	9,31±0,02 ^{Ba}	9,11±0,03 ^{Ba}	9,45±0,13 ^{Ba}	9,23±0,03 ^{Ba}	9,09±0,08 ^{Ba}
D	9,02±0,03 ^{Ba}	9,42±0,05 ^{Ba}	9,93±0,13 ^{Ba}	9,81±0,02 ^{Ba}	9,76±0,05 ^{Ba}
E	9,21±0,03 ^{Ba}	9,45±0,04 ^{Ba}	9,87±0,01 ^{Ba}	9,79±0,03 ^{Ba}	9,71±0,03 ^{Ba}

A,B: Aynı sütündeki farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($p < 0,05$) a: Aynı satırdaki aynı küçük harflerle gösterilen ortalamalar arasında önemli bir fark yoktur ($p > 0,05$) A(Kontrol), B (AS %0,5), C(AS %1), D(AS %2), E(AS %4)

Arı sütü ve polen eklenerek biyoyogurt üretilen bir çalışmada mikrobiyolojik analiz sonucunda elde edilen verilerde probiyotik bakteri sayıları 3 haftalık depolama süresi boyunca 6 log kob/g 'dan yüksek olduğu tespit edilmiştir (Atallah, 2016). Peynir altı suyu tozu (PAST) ve turunçgil ekstraktlarının probiyotik yoğurdun belirli özellikleri üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, turunçgil ve PAST ekstraktının tek başına veya karışım halinde eklenmesiyle 6 farklı probiyotik yoğurt üretilmiş ve +4° C'de saklanmıştır. 21 gün boyunca Narenciye ekstraktı yüzdesi arttıkça örneklerdeki *S. thermophilus* sayısının azaldığı belirlendi. Bunun narenciye ekstraktlarının antibakteriyel özelliklerinden kaynaklandığı iddia edilmiştir (Çevik, 2013). Elma, muz ve çarkıfelek meyvesinden elde edilen lif ilaveli probiyotik yoğurt üzerine yapılan bir çalışmada; Elma ve muz yoğurdunda depolama süresince *S. thermophile* sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (Vinderola et al., 2000). Kültür mikroorganizmaları (*Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus rhamnosus*) içeren fermente meyveli süt içecekleri (çilek posası) üzerinde yapılan bir çalışmada standart süt, *L. bulgaricus* veya *L. acidophilus* veya *L. rhamnosus* ile aynı oranda *S.thermophilus* ile fermente edilmiştir. . 28 günlük saklama süresince *Streptococcus thermophilus* sayısında istatistiksel bir farklılık olmamasına rağmen 1. günde 5.4×10^8 kob/g olarak belirlenen sayının 28. günde $7,6 \times 10^7$ kob/g'a kadar geldiği belirlendi (Oliveira et al., 2002). Bizimde yaptığımız bu çalışmada benzer şekilde depolamanın 21. günden itibaren *Streptococcus thermophilus* sayısında azalma tespit edilmiştir.

4.11.3. Yoğurt Örneklerinin Küf-Maya sayımı

Yoğurt örneklerinde küf-maya sayımı elde edilen verilere göre 1. günden 28. güne kadar küf-maya tespit edilmiştir.

Tablo 4.9. Yoğurtlarının depolama süresindeki maya-küf (log kob/g) sayıları

Örnek	Depolama süresi (Gün)				
	1	7	14	21	28
A	3,89±0,03 ^{Aa}	3,49±0,01 ^{Aa}	3,00±0,06 ^{Aa}	2,64±0,00 ^{Aa}	2,55±0,03 ^{Aa}
B	3,81±0,05 ^{Aa}	3,49±0,03 ^{Aa}	3,21±0,01 ^{Aa}	2,66±0,05 ^{Aa}	2,51±0,01 ^{Aa}
C	3,43±0,02 ^{Aa}	3,00±0,03 ^{Aa}	3,53±0,13 ^{Aa}	3,79±0,03 ^{Aa}	3,95±0,08 ^{Aa}
D	3,60±0,03 ^{Aa}	3,30±0,05 ^{Aa}	2,73±0,13 ^{Aa}	4,26±0,02 ^{Aa}	4,53±0,05 ^{Aa}
E	3,30±0,03 ^{Aa}	3,63±0,04 ^{Aa}	3,07±0,01 ^{Aa}	3,74±0,03 ^{Aa}	4,99±0,03 ^{Aa}

A: Aynı sütündeki aynı büyük harflerle gösterilen ortalamalar ortalamalar arasında önemli bir fark yoktur ($p>0,05$)

a: Aynı satırdaki aynı küçük harflerle gösterilen ortalamalar ortalamalar arasında önemli bir fark yoktur ($p>0,05$)

Yapılan bir çalışmada Ankara'da tüketime sunulan 10'ar adet böğürtlenli, çilekli, muzlu, kayısı ve kirazlı yoğurtlar üzerine yaptıkları çalışmalarında; böğürtlenli yoğurtların 3 tanesinde ve kirazlı yoğurtların 2 tanesinde maya küf sayılarının 10^1 - 10^2 kob/ml ve çilekli yoğurtların 2 tanesinde 10^2 - 10^3 kob/ml olduğunu bildirmiştir. (Şireli ve Özdemir, 1998). Yaptığımız bu çalışmada tüm yoğurt örneklerimizde küf maya sayılarını en az 10^2 olarak tespit ettik.

4.12. Antioksidan Aktivite Testleri

4.12.1. Toplam Fenolik Madde Tayini

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan yoğurt örneklerinin toplam fenol içeriği tayini μg gallik asit eşdeğeri cinsinden ifade edildi (μg GAE/mg yoğurt). Bunun için gallik asitin farklı konsantrasyonlardaki kalibrasyon grafiği elde edildi. Farklı konsantrasyonlardaki gallik asitin absorban okumalarının grafiğe geçirilmesi ile elde edilen lineer doğru denklemi $y = 0,0987x - 0,005$ olarak bulundu. 1-7-14-21. günlerde toplam fenolik madde tayini aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.10).

Toplam fenolik analizlerinde farklı depolama günlerinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Yapılan bir çalışmada üzüm çekirdeği ekstraktı ile zenginleştirilmiş yoğurt örneklerindeki toplam fenolik miktarının arttığı görülmüştür. Bunun nedeni eklenen polifenollerin yapısının bozulmadığını ve nihai üründe olduğunu göstermiştir. Toplam fenolik aktivite genellikle yapıya eklenen polifenollerin fraksiyonlarının antioksidan aktivite gösterip göstermemesi, yoğurttaki yapıya bağlanmanın tespit edilememesi sütteki protein ve polyphenol oranına bağlıdır (Chouchouli vd., 2013). Kontrol örneklerindeki fenolik içeriğin kaynağı süt yemlerinde bulunan yemler ve sütteki proteinler veya indirgeyici bileşiklerin toplam fenol ölümü için fotometrik yanıt verdiği düşünülmektedir (Besle vd., 2010;Chouchouli vd., 2013). Propolis etanolik ekstraktı ile zenginleştirilmiş meyveli yoğurt örneklerinde toplam fenol miktarı ilave edilen propolis miktarı ile orantılı artışı rapor edilmiştir (Güney ve Ertürk, 2020). Yapılan bir çalışmada ise Arı poleni ile zenginleştirilmiş inek, koyun, ve keçi sütü ile yapılan yoğurtların yüksek toplam fenolik içeriği olduğu edilmiştir (Karabagias vd., 2018).

Tablo 4.10. Toplam Fenolik Madde Tayini

Örnek	Depolama süresi (Gün)				
	1	7	14	21	28
A	0,089±0,003 ^{Aab}	0,090±0,003 ^{Ab}	0,106±0,021 ^{Aa}	0,022±0,005 ^{Ac}	0,081±0,05 ^{Ab}
B	0,067±0,004 ^{Aab}	0,074±0,004 ^{Ab}	0,077±0,001 ^{Aa}	0,033±0,020 ^{Ac}	0,061±0,04 ^{Ab}
C	0,079±0,004 ^{Aab}	0,067±0,004 ^{Ab}	0,079±0,009 ^{Aa}	0,025±0,008 ^{Ac}	0,063±0,04 ^{Ab}
D	0,060±0,005 ^{Aab}	0,064±0,005 ^{Ab}	0,066±0,002 ^{Aa}	0,026±0,016 ^{Ac}	0,061±0,02 ^{Ab}
E	0,092±0,003 ^{Aab}	0,060±0,003 ^{Ab}	0,072±0,05 ^{Aa}	0,026±0,09 ^{Ac}	0,060±0,08 ^{Ab}

A: Aynı sütündeki aynı büyük harflerle gösterilen ortalamalar arasında önemli bir fark yoktur ($p>0,05$) a,b,c: Aynı satırdaki farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$) A(Kontrol), B (AS%0,5), C(AS %1), D(AS %2), E(AS %4)

Yapılan araştırmalar fenolik bileşiklerin antioksidan, antidiyabetik, antikanser, analjezik, antiinflamatuvar özellikler sergilediğini ve ayrıca kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi hastalıkları önlediğini göstermektedir (O`Connell et.al., 2001; Chouchouli et., 2013; Kuck and Norena, 2016).

Fenolik bileşikler antioksidan aktiviteleri ile gıdaları kimyasal ve mikrobiyolojik bozulmalara karşı koruyarak gıdaların kalitesini ve besin değerini artırır (Okumus vd., 2015; Sarıçam, 2014). Bulgaristan'ın bölgesinden elde edilen ve ticari alınan AS örneklerinin toplam fenolik miktarı ve antioksidan aktivitesini saptamak amacıyla çalışma yapılmıştır. AS numunelerinin toplam polifenol içeriklerinin 11,66–36,73 mg GAE/g RJ olduğu saptanmıştır (Balkanska et al., 2017).

4.12.2. Cu(II) İyonu İndirgeme Antioksidan Kapasitesi (CUPRAC)

CUPRAC yönteminde bakır (2)-neokuprin kompleksinin bakır (1)-neokuprine indirgenmesi yeteneği ile 450 nm'de verdiği absorbans değerlerinden yararlanılarak antioksidan aktivite hesaplanmaktadır (Apak vd., 2007). Kontrol yoğurt örneğine kıyasla %2 ve %4 arı sütü içeren yoğurt örneklerinin antioksidan değerinde depolama süresi boyunca artış göstermiştir. CUPRAC antioksidan aktivite analizlerinde farklı depolama günlerinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Üzüm çekirdeği ekstraktı ile zenginleştirilmiş yoğurt örneklerinin antioksidan aktivitenin kontrol örneklerine göre arttığı ve 3-4 hafta depolama süresince korunduğu rapor edilmiştir (Chouchouli vd., 2013). Güney ve Ertürk, (2020) yaptığı çalışmada propolis etanolik ekstraktı ile zenginleştirilmiş meyveli yoğurt örneklerinde DPPH inhibisyonunun propolis konsantrasyonu ile orantılı arttığı rapor edilmiştir. Arı poleni ile zenginleştirilmiş inek, koyun, ve keçi sütü ile yapılan yoğurtlarda en iyi aktiviteyi koyun sütlü, ardından sırası ile inek ve keçi sütü ile hazırlanan yoğurtların yüksek antioksidan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Karabagias vd., 2018).

Tablo 4.11. Cuprac Aktivite Analizi

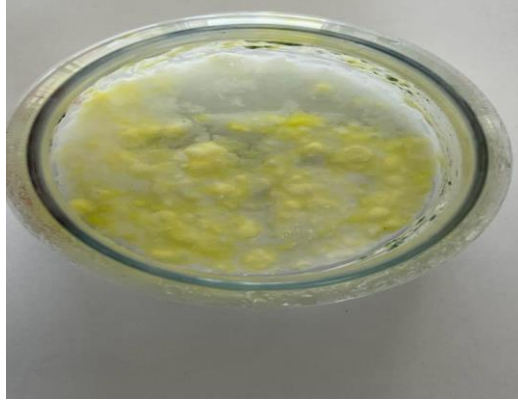
Örnek	Depolama süresi (Gün)				
	1	7	14	21	28
A	1,02±0,11 ^{Aa}	0,86±0,18 ^{Ab}	0,64±0,06 ^{Ab}	0,46±0,01 ^{Ac}	0,081±0,005 ^{Ac}
B	0,92±0,03 ^{Aa}	0,74±0,05 ^{Ab}	0,67±0,04 ^{Ab}	0,35±0,04 ^{Ac}	0,061±0,004 ^{Ac}
C	0,95±0,13 ^{Aa}	0,70±0,09 ^{Ab}	0,73±0,04 ^{Ab}	0,45±0,03 ^{Ac}	0,063±0,004 ^{Ac}
D	1,04±0,22 ^{Aa}	0,66±0,04 ^{Ab}	0,80±0,03 ^{Ab}	0,51±0,03 ^{Ac}	0,61±0,002 ^{Ac}
E	1,34±0,06 ^{Aa}	0,84±0,07 ^{Ab}	1,04±0,10 ^{Ab}	0,46±0,01 ^{Ac}	0,060±0,008 ^{Ac}

A: Aynı sütundaki farklı büyük harflerle gösterilen ortalamalar arasında önemli bir fark yoktur ($p>0,05$) a,b,c,d: Aynı satırdaki farklı küçük harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$) A(Kontrol), B (AS %0,5), C(AS %1), D(AS %2), E(AS %4)

Yapılan bir çalışmada Güney-Batı Anadolu bölgesinde üretim potansiyeli yüksek olan dört farklı monofloral ballardan (Hayıt, Kekik, Narenciye, Püren) toplam 40 adet temin edilerek araştırmaya konu edilmiş, Bal numunelerinin cuprac aktivitesi en düşük 1,172 A_{0,5} mg/ mL olarak saptanmıştır (Karataş, 2017).

4.13. Yoğurtlara Uygulanan Duyusal Analizler

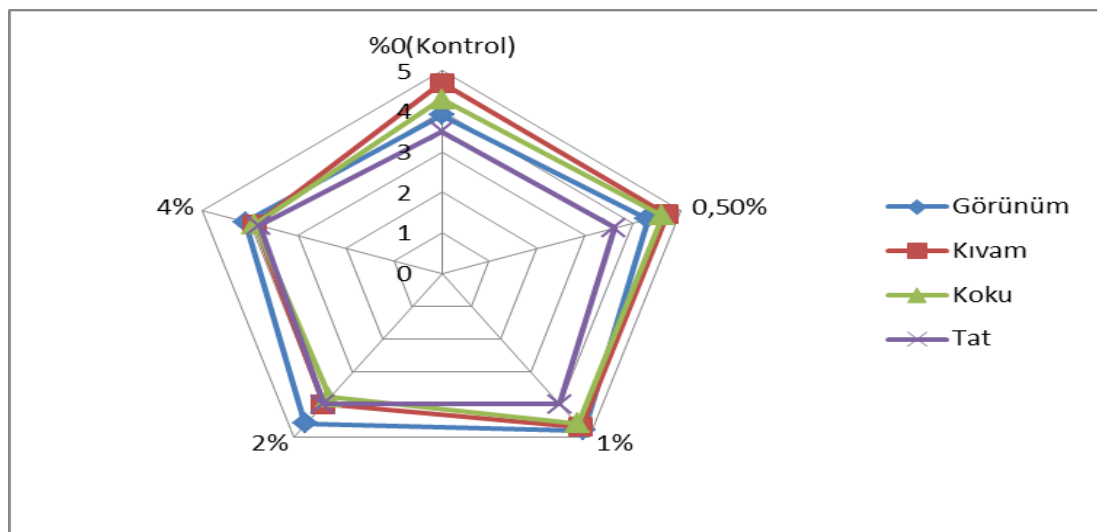
Üretilen yoğurtlar 1, 7, 14, 21 ve 28. günlerde duyusal analize tabi tutulması planlanmıştır. Bunun için toplam 10 panelistin katılmış olduğu duyusal testte, üretilen yoğurtların her birinden birer adet verilmiş ve duyusal analiz formu doldurmaları istenmiştir. Duyusal analiz formunda panelistlere 5 farklı konsantrasyonlarda (%0- %0,5- %1- %2- %4) kodlanarak verilen yoğurt örneklerini; görünüş, kıvam, koku, tat, tat sonrası izlenim, tat sonrası ağızda kalan aroma ve genel lezzet etkisi açısından 1 ile 5 puan arasında değerlendirme yapmaları istenmiştir. Depolama sırasında 21. günden itibaren yoğurt örneklerinde küflenme başladığı için duyusal analiz 14. güne kadar yapılmıştır.



Şekil 4.5. 14. Günden sonra küflenen yoğurt örneği

4.13.1. Yoğurt Konsantrasyonlarında 1. Gün Duyusal Değerleri

Panelistler yoğurtları 1.gün; görünüm, kıvam tat koku bakımından 1 ile 5 arasında puanlarla değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen verilere göre görünüm bakımından en yüksek değeri %1 arı sütü ilave edilen yoğurt örneği alırken en düşük değeri kontrol grubu olarak belirlemişlerdir. Kıvam bakımından en düşük puanlamayı %4 arı sütü ilaveli yoğurt örneği olarak belirlemişlerdir. Koku bakımından en yüksek değerlendirmeyi %0,5 ile %1 arı sütü ilave edilen yoğurt örneği belirlemişlerdir. Tat bakımından ise en yüksek en yüksek puanlamayı %1 ile %2 arı sütü ilave edilen yoğurt örneği almışlardır. En düşük puanlamayı ise kontrol grubuna vermişlerdir.



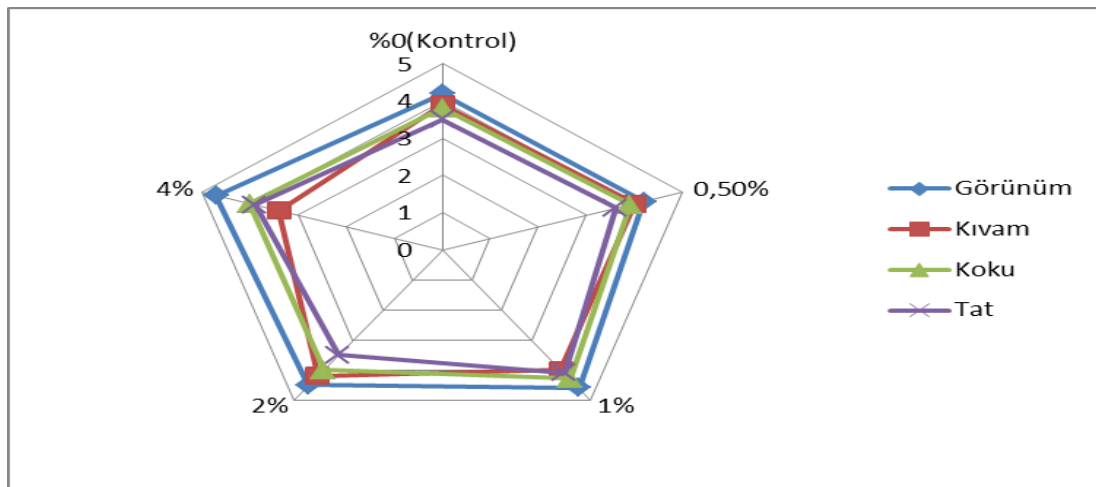
Şekil 4.6. Yoğurtların 1. gün duyusal değerler değişimi

Yapılan bir çalışmada kayısı katkılı yoğurtlarda yaptıkları araştırmada dış görünüş ve renk bakımından en yüksek puanı kontrol örneğinin aldığını, meyveliler arasında ise en iyi değerlendirmeyi kayısının püre şeklinde katılması ile üretilen yoğurt örneğinin aldığını bildirmişlerdir (Hayaloğlu ve Konar, 1998). Yapılan havuçlu yoğurtla ilgili yaptıkları çalışmada görünüm puanları açısından yoğurt türleri arasında fark olmadığını ve depolama süresince havuç ve süt ekşi oranı ile orantılı olarak görünüm puanlarının arttığını bildirmişlerdir (Yıldız, 2017).

4.13.2. Yoğurt Konsantrasyonlarında 7. Gün Duyusal Değerleri

Panelistler yoğurtları 7.gün; görünüm, kıvam tat koku bakımından 1 ile 5 arasında puanlarla değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen verilere göre görünüm bakımından en yüksek değeri %4 arı sütü ilave edilen yoğurt örneği alırken en düşük değeri kontrol grubu ve %0,5 arı sütü ilaveli yoğurt olarak belirlemişlerdir.

Kıvam bakımından en yüksek puanlamayı %2 arı sütü ilaveli yoğurt örneği alırken en düşük puanlama kontrol grubuna verilmiştir. Koku bakımından en düşük puanlamayı kontrol grubu alırken en yüksek puanlamayı %1 arı sütü ilaveli yoğurt örneğine verilmiştir. Tat bakımından en yüksek puanlamayı %1 arı sütü ilaveli yoğurt örneği alırken en düşük puanlamayı kontrol grubu ile %2 arı sütü ilaveli yoğurt örneği olarak değerlendirilmiştir.



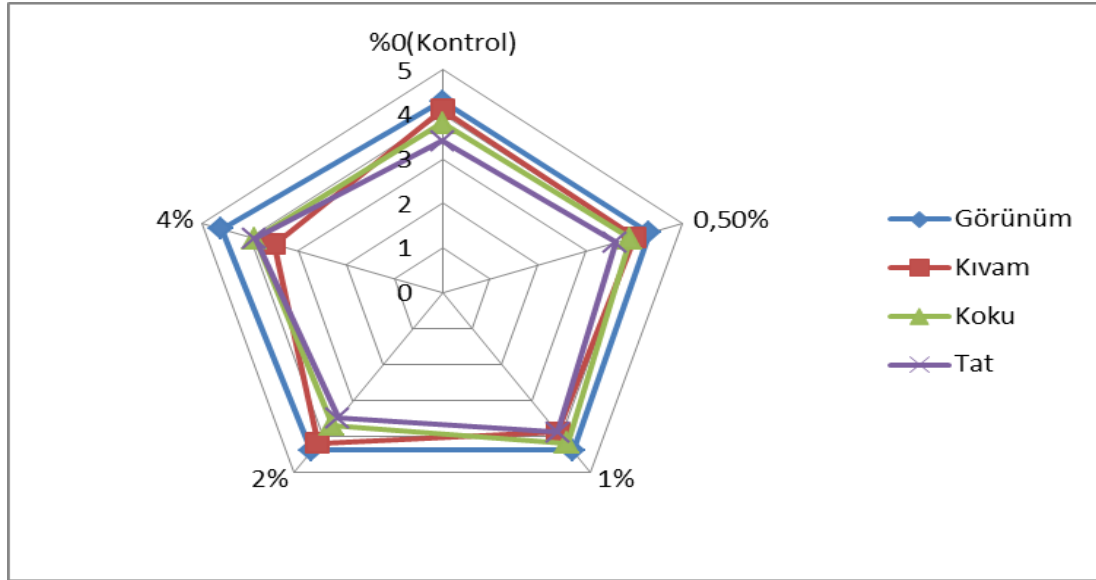
Şekil 4.7. Yoğurtların 7. gün duyusal değerler değişimi

Yapılan bir çalışmada farklı stabilizatörlerin (arap zankı, karboksimetilselüloz, jelatin, agar ve keçi boynuzu tozu) bir arada kullanılmasının yoğurdun fiziksel, kimyasal ve duyuşal nitelikleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak, kullanılan stabilizatör kombinasyonlarının yoğurdun görünüm, koku ve kıvam özelliklerine etkisi önemli bulunmuştur (Alpaslan ve Gündüz, 2000). Probiyotik yoğurdun fizyokimyasal, mikrobiyolojik ve duyuşal özellikleri üzerine çam balının etkisi üzerine yapılan bir çalışmada farklı oranlarda (%2- %4- %6) çam balı ilave edilmiş yogurt numuneleri hazırlanmıştır. Elde edilen yogurt numunelerinin Yoğurtlarda uzman panelistlerle depolamanın 7. gününde gerçekleştirilen duyuşal analiz sonuçlarında %2 bal içeren probiyotik yogurt yüksek beğeni almıştır (Dirican, 2017).

4.13.3. Yoğurt Konsantrasyonlarında 14. Gün Duyuşal Değerleri

Panelistler yogurtları 14.gün; görünüm, kıvam tat koku bakımından 1 ile 5 arasında puanlarla değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen verilere göre görünüm bakımından en yüksek değeri %4 arı sütü ilaveli yogurt örneği olarak değerlendirilirken en az puanlama kontrol grubuna ve %0,5 arı sütü ilaveli yogurt örneğine verilmiştir. Kıvam bakımından en düşük puanlamayı %4 arı sütü ilaveli yogurt örneği alırken en yüksek puanlamayı %2 arı sütü ilaveli yogurt örneği almıştır.

Koku bakımından en düşük değerlendirmeyi %2 arı sütü ilaveli yogurt örneği tespit edilirken en yüksek değerlendirme ise %1 arı sütü ilaveli yogurt örneği olarak belirlenmiştir. Tat bakımından en yüksek değerlendirmeye %1 arı sütü ilaveli yogurt örneği ve %4 arı sütü ilaveli yogurt örneği olarak belirlenirken en düşük değerlendirmeyi kontrol grubu olarak belirlemişlerdir.



Şekil 4.8. Yoğurtların 14. gün duyuşal değerler değişimi

Yapılan bir çalışmada, probiyotik kültür kullanılarak farklı oranlarda (%6- %9- %12) kayısı püresi ilaveli meyveli yoğurtların duyuşal özellikleri incelenmiştir. Örneklerin görünüş parametresi değerlerinde depolama süresince azalış göstermiş olup bu farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır. Depolama süresi sonunda en yuksek puanı %6 kayısı püresi içeren örnek almıştır (ayır, 2007)

4.14. Yağ Asitleri Profilinin Belirlenmesi

Yoğurda uygulanan farklı dozlardaki arı sütü uygulamalarının uçucu bileşenler üzerinde önemli değişimler meydana gelmiştir. 5 farklı örnekten n-oktan B grubunda %2,46 olarak tespit edilirken C grubunda rastlanmamıştır. 5 farklı örnekten oktanoik asit sadece C grubunda %2,13 oranında rastlanmıştır. 5 farklı örnekten benzen A grubunda %3,77 olarak tespit edilirken D grubunda %1,84 oranında tespit edilmiştir. 5 farklı örnekten heptadekan B grubunda %1,01 olarak tespit edilirken C grubunda rastlanmamıştır. 5 farklı örnekten n-dodekan en fazla B grubunda %4,02 olarak tespit edilmiştir. Siklopropanoktanoik asit sadece C grubunda %1,05 olarak tespit edilmiştir. Hentriakontan asit sadece C grubunda %0,54 olarak tespit edilmiştir. Eicosane sadece A grubunda %0,58 olarak tespit edilmiştir. Tetracosane sadece B grubunda %0,41 olarak tespit edilmiştir. 5 farklı örnekten n - tetradekan B grubunda

en fazla %10,54 olarak tespit edilirken en az A grubunda %9,09 oranında tespit edilmiştir. 5 farklı örnekte omega-9 D grubunda en fazla %17,14 olarak tespit edilirken en az A grubunda %9,58 oranında tespit edilmiştir. 5 farklı örnekte omega-6 D grubunda en fazla %2,81 olarak tespit edilirken en az B grubunda %1,38 oranında tespit edilmiştir. Fenol içeriğine baktığımızda sadece B grubunda rastlanmamıştır.

Tablo 4.12. Arı sütü ilaveli yoğurtta farklı konsantrasyonlardaki arı sütünün Uçucu Bileşen Miktarı Üzerine Etkisi

Bileşik adı	RT	Kontrol%0	%0,5	%1	%2	%4
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)
		Miktarı (%)	Miktarı (%)	Miktarı (%)	Miktarı (%)	Miktarı (%)
n-Oktan	9,843±0	1,92	2,46		1,74	1,86
Octanoic acid	9.844±0			2,13		
Benzen, (1,1-dimetil)	10,170±0	3,77	3,39	3,22	1,84	2,15
Iminoethano)phenanthro[4,5-bcd]furan, 4a.alpha.,5-dihydro-3-methoxy-12-methyl	10,497±0					4,75
AcetamideN-[2-[[2-[2-(2-nitrophenyl)ethenyl]phenyl]azo]phenyl]	10,497±0		6,79	7,87	5,02	
Triacotane	11,717±0			0,69		0,67
C:10	11,493±0	1,24	2,36		3,35	0,41
9-Azatetracyclo,8)]pentadeca-3,5,7-triene-7-carboxylic acid, 10-(2,5-difluorophenyl)-	11,571±0		4,87			

Tablo 4.12. (Devamı) Arı sütü ilaveli yoğurtta farklı konsantrasyonlardaki arı sütünün Uçucu Bileşen Miktarı Üzerine Etkisi

Docosane	11,716±1,01		0,38			3,41
heptadekan	12,241±0,01	0,73	1,01		0,62	0,64
n-dodekan	12,998±0,01	3,02	4,02	3,49	3,84	3,41
siklopropanoktanoik asit	15,520±0,00			1,05		
hentriakontan	13,149±0,00			0,54		
Eicosane	13,149±0,00	0,58				
Tetracosane	13,149±0		0,41			
t-(4,7)-E-(7,8)-8-exo-ethenyl-8-exo-methyl-4-methylene-7-endo-propen-2'-yl-2-oxabicyclo[4.3.0]non-3-on	16,283±0,03			1,13	0,57	0,45
n - tetradekan	15,006±0,01	9,09	10,54	9,30	10,18	9,88
C 14:1	15,515±0,01		1,11		0,99	1,04
9-octadecenoic asit	15,520±0,00	1,01				
8-[N-(Ethyl)amino]-5,6-dimethoxyqu inoline	16,283±0,00	2,30	1,35			
Heneicosane	17,325±0	0,56				
C:15	16,407±0,00		1,07	0,79	1,05	0,95
C 16:0	18,254±0,01	18,89	24,34	22,24	27,58	27,73
C 16:1 (cis - 9)	18,866±0	1,27	1,12	1,09	1,36	1,29
Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)	19,966±0,02	2,19	1,24	1,85		1,05
2,4-Di-tert-butylphenol	19,961±0				1,12	
C 18:0	23,100±0	4,98	5,35	5,45	7,23	6,48

Tablo 4.12. (Devamı) Arı sütü ilaveli yoğurtta farklı konsantrasyonlardaki arı sütünün Uçucu Bileşen Miktarı Üzerine Etkisi

C 18:1 (trans - 9) (omega 9)	23,604±0	9,58	12,28	10,04	17,14	14,25
C 18:2 (omega 6)	24,698±0	2,29	1,38	1,87	2,81	1,98
Hexadecanamide	54,876±0,02	6,25		2,59	0,11	0,06
Benzenepropanoic acid	26,499±0,00		0,81	0,99	1,50	2,33
9-Octadecenamide	46,631±0,1		0,65			0,26
9-Octadecenamide	46,662±0,00		0,07			
9-Octadecenamide	46,693±0,00		0,14			
10-Octadecenoic acid	23,744±0,00		0,92			
13-Docosenamide	34,811±0,01					0,05

Yapılan bir çalışmada arı sütünün benzersiz bir özelliğinin dizi C8, C10 ve C12 yağ asitlerini barındırmasıdır (Ramadan, 2021). Yaptığımız çalışma bu açıdan benzerlik göstermektedir. Yoğurdun keten tohumu tozu ile zenginleştirilmesi ve yağ asidi profili, fizikokimyasal, antioksidan ve duyuşsal özelliklerinin değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada omega-6'nın omega-3 yağ asitlerine oranında ve yoğurtların aterojenik indekslerinde önemli bir düşüşe ve çoklu doymamış yağ asitlerinde bir artışa yol açmıştır (Marand et al., 2020).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Bingöl arı sütünün gıdalarda fonksiyonel bir bileşen olarak kullanılması, antimikrobiyal aktivitesi ve SF ile indüklenmiş SH-SY5Y hücre hattında koruyucu etkileri ortaya konmuştur. Elde edilen verilerde Bingöl arı sütünün belirli dozlarda antimikrobiyal aktivitesinin insanlar için yararlı bakterileri çoğalttığı zararlı bakterileri ise azalttığı belirlenmiştir. Toplam fenolik ve CUPRAC antioksidan aktivite analizlerinde farklı depolama günlerinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol yoğurt örneğine kıyasla %2 ve %4 arı sütü içeren yoğurt örneklerinin antioksidan değerinde depolama süresi boyunca artış göstermiştir. Arı sütü katkılı yoğurt analiz sonuçlarının TS 1330 Yoğurt tebliğine ve fermente süt ürünleri tebliğine uygun olduğu görülmüştür. Bu tez çalışmasının sonuçlarına göre arı sütü katkılı yoğurt fonksiyonel ürün geliştirilmiştir. Yapılan bu çalışmada en uygun doz ya da dozlar belirlenerek arı sütlü yoğurt üretimi yoğurda fonksiyonel bir özellik katmıştır. Elde edilen verilere dayanarak arı sütünün SF ile indüklenen SH-SY5Y hücre hattı üzerinde antioksidan etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. Tedavi edici olarak kullanılan arı sütünün oksidatif stresin azaltarak lipid peroksidasyonunu ve reaktif oksijen türlerini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda %0,5 veya %1 arı sütü katkılı yoğurt daha kapsamlı çalışmalar yapılarak probiyotik gıda niteliği taşıdığı için ticari olarak tüketime sunulabilir. Aynı zamanda Elde edilen verilerin apiterapi alanında yapılan Ar-Ge çalışmalarına referans olması bakımından literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Aksoy, Z., Dığrak, M. (2006). Bingöl yöresinde toplanan bal ve propolisin antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 18(4), 471-478.

Akyol E, Baran, Y. (2015). Arı Sütünün Yapısı, insanlar ve arılar için önemi. Uludağ Arıcılık Dergisi 15(1): 16-21.

Akyol, A. D., Yeşilbakan, Ö. U., Çetinkaya, Y. (2004). Kemoterapi Tedavisi Alan Hastaların Hastalık Semptomları ve Yaşam Kalitesine Olan Etkisinin İncelenmesi. Sağlıkta Yaşam Sempozyumu, İzmir.

ALHaithloul, H. A., Alotaibi, M. F., Bin-Jumah, M., Elgebaly, H., Mahmoud, A. M. (2019). Olea europaea leaf eesextract up-regulates Nrf2/ARE/HO-1 signaling and attenuates cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat kidney. Biomedicine & Pharmacotherapy, 111, 676-685.

Alpaslan, M., Gündüz, H. (2000). Yoğurt Kalitesini Düzeltme İmkânı Üzerine Araştırma. Süt Mikrobiyolojisi ve Katkı Maddeleri, 6, 500-508.

Amirdivani, S., Baba, A. S. (2011). Changes in yogurt fermentation characteristics, and antioxidant potential and in vitro inhibition of angiotensin-1 converting enzyme upon the inclusion of peppermint, dill and basil. Food Science and Technology, 44(6), 1458-1464.

Anonim (2009). Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Resmi Gazete tarih:16.02.2009-sayı:27143/Tebliğ No:2009-25.

Annaç, E., Tekçe, A., Korkmaz, Ö., Bülbül, M., Demirci, M. (2020). Siklofosfamid Kaynaklı Karaciğer Hasarına Karşı Arı Sütünün Koruyucu Etkisi. Acta Oncologica Turcica, 53(3), 384-390.

AOAC (1993). Solids (Total) in Milk By Forced Air Oven Drying after Steam Table Predry First Action 1990 Final Action .

AOAC (2012). Official Method of Analysis Association of Analytical Chemists. 19th Edition, Washington DC', 121-130.

Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S. E., Bektaşoğlu, B., ... and Özyurt, D. (2007). Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules*, 12(7), 1496-1547.

Asghari, A. (2018). Ari Sütü Ekstraktinin T-Bhp İle Uyarılmış Oksidatif Hasara Karşı Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).

Ashry, N. A., Gameil, N. M., Suddek, G. M. (2013). Modulation of cyclophosphamide-induced early lung injury by allicin. *Pharmaceutical biology*, 51(6), 806-811.

Atallah, A. A. (2016). The production of bio-yoghurt with probiotic bacteria, royal jelly and bee pollen grains. *J. Nutr. Food Sci*, 6, 510.

Atallah, A. A., Morsy, K. M. (2017). Effect of incorporating royal jelly and bee pollen grains on texture and microstructure profile of probiotic yoghurt. *Journal of Food Processing and Technology*, 8(9), 1-4.

Ayar, A., Sert, D., Kalyoncu, İ. H. (2005). Farklı meyveler kullanılarak üretilen yoğurtların kimyasal, reolojik ve duyuşsal özellikleri. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi*, 2(8), 11-19.

Balkanska, R., Marghitas, L. A., Pavel, C. I. (2017). Antioxidant activity and total polyphenol content of royal jelly from Bulgaria. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci*, 6(10), 578-585.

Barker, S. A., Foster, A. B., Lamb, D. C., Hodgson, N. (1959). Identification of 10-hydroxy-2-decenoic acid in royal jelly. *Nature*, 183(4666), 996-997.

Bărnăuțiu, L. I., Mărghitaş, L. A., Dezmirean, D. S., Mihai, C. M., Bobiş, O. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of Royal Jelly-Review. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, 44(2), 67-72.

Barrera, G. (2012). Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *International Scholarly Research Notices*, 2012.

Bayır, A. G., Bilgin, M. G., Kutlu, S. S., Demirci, D., Gölgeci, F. N. (2020). Microbiological, chemical and sensory analyzes of produced probiotic yoghurts added clove and propolis: Probiotic yoghurt added propolis and clove. *Icontech International Journal*, 4(2), 1-14.

Benfenati, L., Sabatini, A. G., Nanetti, A. (1986). Composizione in sali minerali della gelatina reale.

Bengü, A.Ş., Ayna, A. , Özbolet, S. , Tunç, A. (2020). Bingöl Arı Sütünün İçeriği ve Antimikrobiyal Aktiviteleri . Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi , 7 (2) , 480-486.

Bilici, C. (2017). *Lepidium meyenii* tozu ve propolis ekstraktı ilave edilerek fonksiyonel özellikleri geliştirilmiş yoğurt üretilmesi (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).

Borgmann, A., Zinn, C., Hartmann, R., Herold, R., Kaatsch, P., Escherich, G., ... and Stackelberg, A., (2008). Secondary Malignant Neoplasms After Intensive Treatment of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia in Childhood. *European Journal of Cancer*, 44(2), 257-268.

Bulet, P., Hetru, C., Dimarcq, J. L., Hoffmann, D. (1999). Antimicrobial peptides in insects; structure and function. *Developmental & Comparative Immunology*, 23(4-5), 329-344.

Caglayan, C., Temel, Y., Kandemir, F. M., Yildirim, S., Kucukler, S. (2018). Naringin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and DNA damage. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(21), 20968-20984.

Caglayan, C. (2019). The effects of naringin on different cyclophosphamide-induced organ toxicities in rats: investigation of changes in some metabolic enzyme activities. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(26), 26664-26673.

Choo, S. Y., Leong, S. K., Henna Lu, F. S. (2010). Physicochemical and sensory properties of ice-cream formulated with virgin coconut oil. *Food science and technology international*, 16(6), 531-541.

Chouchouli, V., Kalogeropoulos, N., Konteles, S. J., Karvela, E., Makris, D. P., Karathanos, V. T. (2013). Fortification of yoghurts with grape (*Vitis vinifera*) seed extracts. *Food Science and Technology*, 53(2), 522-529.

Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., Burlando, B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in pharmacology*, 412.

Çakıroğlu, F. P. (2003). Yoğurdun besleyici ve sağlığı koruyucu etkisi. *Gıda*, 28(1).

Çayır, M. (2007). Probiyotik Kültür Kullanılarak Üretilen Kayısı Katkılı Yoğurtların Bazı Özellikleri. Çukurova Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Adana, 57s.

Çevik, G. (2013). Peynir altı suyu tozu ve turunç ekstresi ilavesinin probiyotik yoğurtların bazı özelliklerine etkilerinin araştırılması/Investigation of the effects of addition of whey powder (Past) and bitter orange extract on the some properties of probiotic yogurt (Doctoral dissertation).

Danon, S., Zhekov, S., Kozareva, M. (1960). Rôle of lactic acid in the antibiotic effect of yoghurt. *Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences*, 13(6), 749-52.

Darendelioglu, E., Aykutoglu, G., Tartik, M., Baydas, G. (2016). Turkish propolis protects human endothelial cells in vitro from homocysteine-induced apoptosis. *Acta histochemica*, 118(4), 369-376.

Darendelioglu, E. (2017). İnsan kolon kanseri hücrelerinde (HT-29) *Lactobacillus reuteri* türünden elde edilen bazı kısa zincirli yağ asitlerinin apoptotik etkilerinin araştırılması.

Do Espírito Santo, A. P., Perego, P., Converti, A., Oliveira, M. D. (2012). Influence of milk type and addition of passion fruit peel powder on fermentation kinetics, texture profile and bacterial viability in probiotic yoghurts. *Food Science and Technology*, 47(2), 393-399.

Eshraghi, S., Seifollahi, F. (2003). Antibacterial effects of royal jelly on different strains of bacteria. *Iranian journal of public health*, 32(1), 25-30.

Felek, İ. (2019). Bal kabağı ve zivzik nar kabağı unu ile zenginleştirilmiş hazır tarhana çorbası üretimi (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).

Fontana Renoto, Mendes Maria Arita, De Souza, Bibiana Monson, Konno Katsuhiro, Cesar Lilian Mari Marcondes, Malaspina Osmar, Palma Mario Sergio, 'Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*)', *Peptides*, 25,6, 919-28,2004.

Fouad, A. A., Abdel-Gaber, S. A., Abdelghany, M. I. (2021). Hesperidin opposes the negative impact of cyclophosphamide on mice kidneys. *Drug and Chemical Toxicology*, 44(3), 223-228.

Fraiser Lucy H., Kanekal Sarathchandra, Kehrer James P., 'Cyclophosphamide toxicity', *Drugs*, 42,5,781-795,1991.

Fraiser, L.H., Kanekal, S. and Kehrer, J.P., (1991). Cyclophosphamide Toxicity. Characterising and Avoiding the Problem. *Drugs*, 42(5), 781-795

Fraiser Naidu, M. U. R., Ramana, G. V., Rani, P. U., Suman, A., Roy, P. (2004). Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*, 6(5), 423-431.

Fujiwara, S., Imai, J., Fujiwara, M., Yaeshima, T., Kawashima, T., Kobayashi, K. (1990). A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *Journal of biological chemistry*, 265(19), 11333-11337.

Gerdes, S. (2007). Yogurt: Enhancing a superfood. *Food Prod. Des*, 3, 68-80.

Gebreyohannes, G., Nyerere, A., Bii, C., Berhe Sbhatu, D. (2019). Determination of antimicrobial activity of extracts of indigenous wild mushrooms against pathogenic organisms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.

Glazer, R. I. (2019). *Developments In Cancer Chemotherapy: Vol. 2*. CRC Press.
Hasler, C. M., Brown, A. C. (2009). Position of the American Dietetic Association: functional foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(4), 735-746.

Grotto, D., Maria, L. S., Valentini, J., Paniz, C., Schmitt, G., Garcia, S. C., ... and Farina, M. (2009). Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quimica Nova*, 32(1), 169-174.

Hassan, A. A. M., Elenany, Y. E., Nassrallah, A., Cheng, W., Abd El-Maksoud, A. A. (2022). Royal jelly improves the physicochemical properties and biological activities of fermented milk with enhanced probiotic viability. *Food Science and Technology*, 155, 112912.

Hayaloğlu, A., Konar, A. (1998). Değişik tür kayısıların farklı oranlarında ve biçimlerde katılması ile elde edilen sade, aromalı ve meyveli yoğurtların bazı nitelikleri. V. Süt ve Süt Ürünleri Sempozyumu, 12-14.

İlhan, L. (2010). Hareketsiz yaşamlar kültürü ve beraberinde getirdikleri. *Verimlilik Dergisi*, (3), 195-210.

İstek, Ö., Tomar, O., Çağlar, A. (2021). Orman Meyveli Tarhananın Fonksiyonel Özellikleri. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (22), 118-127.

Jung, N., Yi, Y. W., Kim, D., Shong, M., Hong, S. S., Lee, H. S., Bae, I. (2000). Regulation of Gadd45 γ expression by C/EBP. *European Journal of Biochemistry*, 267(20), 6180-6187.

Karabagias, I. K., Karabagias, V. K., Gatzias, I., Riganakos, K. A. (2018). Bio-functional properties of bee pollen: The case of "bee pollen yoghurt". *Coatings*, 8(12), 423.

Kamruzzaman, M., Islam, M. N., Rahman, M. M. (2002). Shelf life of different types of dahi at room and refrigeration temperature. *Pakistan Journal of Nutrition*. 15(3), 263-266.

Karagözlü, C. (1997). Meyveli yoğurt üretimi, meyve karışımı hazırlanması, yoğurtların dayanma süreleri ile bazı nitelikleri üzerine araştırmalar. Fen Bilimleri Enstitüsü, Süt Teknolojisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir.

Karataş, Ş. (2017). Güney Batı Anadolu'da üretilen monofloral balların biyolojik aktivitelerinin araştırılması. *Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Konya*

Kavas, N. (2022). Functional probiotic yoghurt production with royal jelly fortification and determination of some properties. *International Journal of Gastronomy and Food Science*, 28, 100519.

Khorwal, G., Chauhan, R., Nagar, M. (2017). Effect of cyclophosphamide on liver in albino rats: A comparative dose dependent histomorphological study. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 8(3), 102-107.

Krell, R. (1996). Value-added products from beekeeping (No. 124). *Food & Agriculture Org.*

Kuck, L. S., Noreña, C. P. Z. (2016). Microencapsulation of grape (*Vitis labrusca* var. Bordo) skin phenolic extract using gum Arabic, polydextrose, and partially hydrolyzed guar gum as encapsulating agents. *Food chemistry*, 194, 569-576.

Lamarca, A., Palmer, D. H., Wasan, H. S., Ross, P. J., Ma, Y. T., Arora, A., ... and Valle J.W. (2019). ABC-06| A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+ mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy.

Leroy, F., Verluyten, J., De Vuyst, L. (2006). Functional meat starter cultures for improved sausage fermentation. *International journal of food microbiology*, 106(3), 270-285.

Lobato, Calleros, C., Recillas, Mota, M. T., Espinosa-Solares, T., Alvarez-Ramirez, J., Vernon-Carter, E. J. (2009). Microstructural and rheological properties of low-fat stirred yoghurts made with skim milk and multiple emulsions. *Journal of Texture Studies*, 40(6), 657-675.

Marand, M. A., Amjadi, S., Marand, M. A., Roufegarinejad, L., Jafari, S. M. (2020). Fortification of yogurt with flaxseed powder and evaluation of its fatty acid profile, physicochemical, antioxidant, and sensory properties. *Powder Technology*, 359, 76-84.

Mercan, N., Yüksekdağ, N. Z., Yılmaz, M., Yuvalı çelik, G., Beyatlı, Y. (2002). Çeşitli illerden toplanan arı sütünün antimikrobiyal aktivitesinin incelenmesi. *Mellifera*, 2(4), 22-25.

Moselhy, W. A., Fawzy, A. M., Kamel, A. A. (2013). An evaluation of the potent antimicrobial effects and unsaponifiable matter analysis of the royal jelly. *Life Science Journal*, 2(10), 290-296.

Nabas, Z., Haddadin, M. S., Haddadin, J., Nazer, I. K. (2014). Chemical composition of royal jelly and effects of synbiotic with two different locally isolated probiotic strains on antioxidant activities. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 64(3).

Okur, Ö. D., Artan, E., Soyyiğit, H., Seydim, Z. G. (2008). Fonksiyonel özellikleri geliştirilmiş yoğurt üretimi. *Gıda*, 33(2), 57-67.

Ordu, N. (2019). Mikroenkapsüle ve taze arı sütünün antimikrobiyal aktivitelerinin kıyaslanması ve muhafaza süresinin antimikrobiyal aktivite üzerine etkisinin belirlenmesi (Master's thesis, Bursa Teknik Üniversitesi).

Oliveira, M. N. D., Sodini, I., Remeuf, R., Tissier, J. P., Corrieu, G. (2002). Manufacture of fermented lactic beverages containing probiotic cultures. *Journal of food science*, 67(6), 2336-2341.

O'connell, J. E., Fox, P. F. (2001). Significance and applications of phenolic compounds in the production and quality of milk and dairy products: a review. *International Dairy Journal*, 11(3), 103-120.

Okumuş, G., Yıldız, E., Bayızid, A. A. (2015). Doğal antioksidan bileşikler: Nar yan ürünlerinin antioksidan olarak değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 29(2).

Özcan, M., Fındık, S., Uylaşer, V., Çoban, D. (2020). Investigation of the Physical and Chemical Properties of Traditional Homemade Yogurt with Different Rates of Pollen Additions. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (20), 516-521.

Parlak, G. (2022). Florür ile Oluşturulan Testiküler Hasara Karşı Arı Sütünün Koruyucu Etkilerinin Moleküler Biyolojik Yönden Araştırılması (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).

Peker, H. (2012). Keçiboynuzu gamı kullanılarak az yağlı yoğurt ve zeytin yaprağı ekstraktı kullanılarak fonksiyonel meyveli yoğurt üretimlerinin araştırılması (Master's thesis, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).

Ramadan, M. F., Al-Ghamdi, A. (2012). Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *Journal of functional foods*, 4(1), 39-52.

Roberfroid, M. B. (2000). A European consensus of scientific concepts of functional foods. *Nutrition*, 7(16), 689-691.

Sabatini, A. G., Marcazzan, G. L., Caboni, M. F., Bogdanov, S., & Almeida-Muradian, L. B. (2009). Quality and standardisation of royal jelly. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 1(1), 1-6.

Sanchez-Segarra, P. J., García-Martínez, M., Gordillo-Otero, M. J., Díaz-Valverde, A., Amaro-Lopez, M. A., Moreno-Rojas, R. (2000). Influence of the addition of fruit on the mineral content of yoghurts: nutritional assessment. *Food chemistry*, 71(1), 85-89.

Sanchez-Segarra, P. J., García-Martínez, M., Gordillo-Otero, M. J., Díaz-Valverde, A., Amaro-Lopez, M. A., Moreno-Rojas, R. (2000). Influence of the addition of fruit on the mineral content of yoghurts: nutritional assessment. *Food Chemistry*, 71(1), 85-89.

Sarıçam, A. (2014). Üzüm çekirdeği ekstraktlarının antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin belirlenmesi: Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya, 35s.

Slinkard, K., Singleton, V. L. (1977). Total phenol analysis: automation and comparison with manual methods. *American journal of enology and viticulture*, 28(1), 49-55.

Soylu, P., & Bayram, B. (2020). Bal, Propolis, Arı Sütü, Çıvanperçemi (*Achillea millefolium*) ve Ekinezya (*Echinacea paradoxa*) Karışımından Fonksiyonel Gıda Üretimi, Ürünün Fizikokimyasal ve Biyokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 9(1), 25-38.

Stocker, A., Schramel, P., Kettrup, A., Bengsch, E. (2005). Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19(2-3), 183-189.

Şireli, U. T. (1998). Ankara'da tüketime sunulan meyveli yoğurtların mikrobiyolojik kalitesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 45(3), 35-38.

Tartik, M., Darendelioglu, E., Aykutoglu, G., & Baydas, G. (2016). Turkish propolis supresses MCF-7 cell death induced by homocysteine. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 82, 704-712.

Tarakçi, Z., Kucukoner, E. (2003). Physical, chemical, microbiological and sensory characteristics of some fruit-flavored yoghurt. *YüzüncüYıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(2), 10-14.

Tosetti, P., Taglietti, V., Toselli, M. (1998). Functional changes in potassium conductances of the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y during in vitro differentiation. *Journal of neurophysiology*, 79(2), 648-658.

Tuchman, S. A., Moore, J. O., DeCastro, C. D., Li, Z., Sellars, E., Kang, Y., ... and Gasparetto, C. G. (2017). Phase II study of dose-attenuated bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (“VCD-Lite”) in very old or otherwise toxicity-vulnerable adults with newly diagnosed multiple myeloma. *Journal of geriatric oncology*, 8(3), 165-169.

Türkmen, N., Gürsoy, A. (2017). Fonksiyonel Dondurma. *Akademik Gıda*, 15(4), 386-395.

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği–Resmi Gazete Tarih: 29.12.2011 Sayısı: 28157 (3. mükerrer)

Vinderola, C. G., Bailo, N., Reinheimer, J. A. (2000). Survival of probiotic microflora in Argentinian yoghurts during refrigerated storage. *Food Research International*, 33(2), 97-102.

Wayne, P. A. (2018). Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20th informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute document, 14(3), 28-30.

Yildiz, E. (2017). Sebze püreleri ile üretilen yoğurtların özelliklerinin belirlenmesi (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).

Zahler, S., Ghazi, N. G., Singh, A. D. (2019). Principles and complications of chemotherapy. *Clinical ophthalmic oncology*, 129-142.