

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARKLI HAYVANLARDAN FARKLI ZAMANLARDA
ELDE EDİLEN KOLOSTRUMUN ANTİMİKROBİYAL
ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yasemin İKİZKAYA

Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Kenan TUNÇ

Mayıs 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI HAYVANLARDAN FARKLI ZAMANLARDA
ELDE EDİLEN KOLOSTRUMUN ANTİMİKROBİYAL
ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yasemin İKİZKAYA

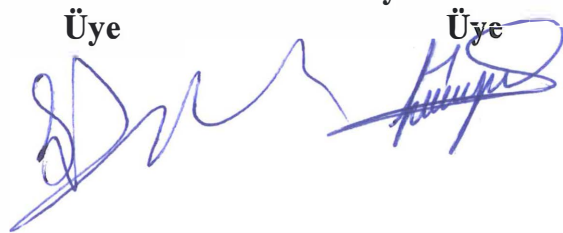
Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ

Bu tez 24/05/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/ oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi
Kenan TUNÇ
Jüri Başkanı

Doç. Dr.
Şule BARAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi
Hülya DEMİRHAN
Üye



BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Yasemin İKİZKAYA

2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Kenan TUNÇ'a;

Tez çalışmam esnasında hem maddi hem manevi beni destekleyen deneyimleriyle yol gösteren Uzm. Biyolog Alican Bahadır SEMERCİ'ye, Arş Gör. Hatice SIÇRAMAZ'a ve deneysel çalışmalarında yardımcı olan Mikrobiyoloji Araştırma ekibine çok teşekkür ederim. Çalışmalarım süresince beni maddi manevi destekleyen ve yanımda olan arkadaşım Biyolog Nilay MUSTAFA'ya, Uzm. Biyolog Dilek İNCEÇAYIR'a, süreç boyunca beni motive eden çalışma arkadaşlarıma, değerli meslektaşlarım Yunus DÜNDAR'a ve Cafer GÜÇLÜ'ye, tezimin düzenlenme ve basım aşamalarında yardımlarını esirgemeyen İlker Fotokopi'ye çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni maddi, manevi destekleyen aileme; en önemlisi anneme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	x

BÖLÜM 1.

GİRİŞ	1
-------------	---

BÖLÜM 2.

KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	4
2.1. Yeryüzünde Yaşamın Tarihi.....	4
2.1.1. Prokaryot canlılar	6
2.1.2. Ökaryot canlılar	6
2.2. Çalışmada Kullanılan Test Mikroorganizmaları	8
2.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> 'un özellikleri.....	8
2.2.2. <i>Escherichia coli</i> 'nin özellikleri	8
2.2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın özellikleri	10
2.2.4. <i>Bacillus subtilis</i> 'in özellikleri.....	10
2.2.5. <i>Salmonella typhimurium</i> 'un özellikleri	11
2.2.6. <i>Staphylococcus epidermidis</i> 'in özellikleri.....	12
2.2.7. <i>Enterococcus faecalis</i> 'in özellikleri	12
2.2.8. <i>Candida albicans</i> 'in özellikleri	13
2.3. Kolostrum	13

2.3.1. Kolostrumun tarihçesi.....	13
2.3.2. Kolostrumun özellikleri.....	14
2.3.3. Kolostrumun içerdiği immun ve büyüme faktörleri.....	16
2.3.4. Kolostrumun sağlık üzerine etkileri	17
2.3.5. Kolostrum ile ilgili yapılan çalışmalar	18
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE YÖNTEM.....	22
3.1. Materyal.....	22
3.1.1. Kolostrum sütlerinin eldesi.....	22
3.1.2. Kolostrum sütlerinin muhafazası.....	22
3.1.3. Deneylerde kullanılan mikroorganizmalar	23
3.1.4. Kullanılan araç ve gereçler	23
3.1.5. Kullanılan sarf malzemeler.....	23
3.2. Yöntem	24
3.2.1. Kolostrum örneklerinin hazırlanması	24
3.2.2. Steril su ile çözme	24
3.2.3. Direkt özütleme	24
3.2.4. Soxhlet yöntemiyle özütleme	25
3.2.5. Çözücülerin uzaklaştırılması	25
3.2.6. Besiyerlerinin hazırlanması	26
3.2.7. Test Mikroorganizmalarının hazırlanması.....	26
3.2.8. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi.....	27
BÖLÜM 4.	
ARAŞTIRMA BULGULARI.....	30
4.1. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	30
4.1.2. Suda çözülen manda kolostrumda antimikrobiyal aktivite sonuçları	30
4.1.3. Suda çözülen koyun kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite sonuçları	34

4.1.3. Suda çözülen inek kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite sonuçları	36
4.1.4. Direk özütleme yöntemiyle kolostrumlarda antimikrobiyal aktivite araştırılması.....	39
BÖLÜM 5	
TARTIŞMA VE SONUÇ	43
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ	52

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

%	: Yüzde
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
ATCC	: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
<i>B. subtilis</i>	: <i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
cm	: Santimetre
Dk	: Dakika
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazin
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	: <i>Enterococcus faecalis</i>
g	: Gram
m	: Metre
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
N. Kontrol	: Negatif Kontrol
°C	: Derece santigrat
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
pH	: Bir çözeltinin asitlik ve bazlık derecesi
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	: <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. typhimurium</i>	: <i>Salmonella typhimurium</i>

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Ökaryot ve prokaryot hücre tipleri (url-1).....	7
Şekil 3.1. Kolostrum ekstraktlarının hazırlanması a) liyofilizasyon, b) vakum paketlenme, c) ekstraksiyon, d) uçurma, işlemleri.....	25
Şekil 3.2. Disk difüzyon metodunda a) mikroorganizma yoğunluğunun belirlenmesi, b) hazırlanan mikroorganizma süspansiyonunun petriye ekimi, c) ekstrakt emdirilmiş disklerin yerleştirilmesi, d) inhibisyon zon çaplarının ölçümü aşamaları.....	29
Şekil 4.1. Suda çözülen manda kolostrumunun; a) <i>P. aeruginosa</i> , b) <i>S. epidermidis</i> , c) <i>E. faecalis</i> , d) <i>E. coli</i> , e) <i>S. typhimurium</i> , f) <i>C. albicans</i> , g) <i>B.subtilis</i> , h) <i>S.aureus</i> üzerine antimikrobiyal aktivitesi.....	32
Şekil 4.2. Suda çözülen steril manda kolostrumunun; a) <i>P. aeruginosa</i> , b) <i>S. typhimurium</i> , c) <i>S. epidermidis</i> , d) <i>B. subtilis</i> , e) <i>S. aureus</i> , f) <i>E. coli</i> , g) <i>C. albicans</i> , h) <i>E. faecalis</i> üzerine antimikrobiyal aktivitesi.....	33
Şekil 4.3. Suda çözülen koyun kolostrumunun; a) <i>E. faecalis</i> , b) <i>P. aeruginosa</i> , c) <i>S. epidermidis</i> , d) <i>S. typhimurium</i> , e) <i>E. coli</i> , f) <i>S. aureus</i> , g) <i>B. subtilis</i> , h) <i>C. albicans</i> üzerine antimikrobiyal aktivitesi.....	35
Şekil 4.4. Suda çözülen 1. gün inek kolostrumunun; a) <i>S. epidermidis</i> , b) <i>E. faecalis</i> , c) <i>S. aureus</i> , d) <i>S. typhimurium</i> , e) <i>C. albicans</i> , f) <i>E. coli</i> , g) <i>B. subtilis</i> , h) <i>P. aeruginosa</i> , üzerine antimikrobiyal aktivitesi.....	37
Şekil 4.5. Suda çözülen 5. gün inek kolostrumunun; a) <i>E. coli</i> , b) <i>P. aeruginosa</i> , c) <i>C. albicans</i> , d) <i>S. typhimurium</i> , e) <i>E. faecalis</i> , f) <i>S. epidermidis</i> , g) <i>S. aureus</i> , h) <i>B. subtilis</i> , üzerine antimikrobiyal aktivitesi.....	38
Şekil 4.6. 1. gün kolostrumların; a) <i>E. faecalis</i> , b) <i>S. epidermidis</i> , c) <i>S. aureus</i> , d) <i>E. coli</i> , e) <i>P. aeruginosa</i> , f) <i>B. subtilis</i> , g) <i>S. typhimurium</i> , h) <i>C. albicans</i> , üzerine antimikrobiyal aktivitesi.....	40

Şekil 4.7. 1. gün kolostrumların; a) *S. aureus*, b) *E. coli*, c) *E. faecalis*, d) *S. typhimurium*, e) *B. subtilis*, f) *P. aeruginosa*, g) *C. albicans*, h) *S. epidermidis*, üzerine antimikrobiyal aktivitesi 42

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Prokaryot ve ökaryotlar arasındaki farklılıklar (Barker ve ark., 2013). ..	7
Tablo 2.2. Kolostrum ve süt bileşenleri (Tekinşen ve Nizamlıoğlu, 2001).	15
Tablo 2.3. Kolostrum ve normal sütteki immunoglobulin konsantrasyonu (gr/l) (Pakkanen ve Aalto, 1997)	16
Tablo 2.4. Kolostrum ve normal sütteki büyüme faktörleri konsantrasyonu (µg/l) (Pakkanen ve Aalto, 1997)	17
Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler	23
Tablo 3.2. Kullanılan sarf malzemeleri	24
Tablo 4.1. Suda çözülen manda kolostrumda antimikrobiyal aktivite	31
Tablo 4.2. Suda çözülen koyun kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite	34
Tablo 4.3. Suda çözülen inek kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite	36
Tablo 4.4. Direk özütleme yöntemiyle kolostrumlarda antimikrobiyal aktivite	39
Tablo 4.5. Soxhlet yöntemiyle kolostrumlarda antimikrobiyal aktivite	41

ÖZET

Anahtar kelimeler: Kolostrum, antimikrobiyal aktivite, manda, koyun, inek.

Bu çalışmada koyun, manda ve üç farklı inekten hijyenik şartlarda sağılan 1. gün ve 5. gün kolostrum sütlerinden direkt özütleme ve soxhlet yöntemiyle elde edilen ekstraktların *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. typhimurium* ATCC 14028, *E. coli* ATCC 25922, *S. epidermidis* ATCC 12228, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *C. albicans* ATCC 1029 mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır.

Bu çalışma manda, koyun ve inek türlerinden elde edilen kolostrumların farklı yöntemler kullanılarak geniş çaplı antibakteriyel etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışma daha önce denenmemiş olması yönüyle önemlidir. Kolostrumun içerdiği bileşenler dolayısıyla antimikrobiyal özellik taşıdığı fakat etken maddenin kullanılan birçok yönteme rağmen yeterli düzeyde açığa çıkarılamamasından kaynaklı olarak olumlu sonuç alınamadığı düşünülmektedir.

Yapılan bu çalışmaların geliştirilerek yaygınlaştırılması ile sentetik antimikrobiyal madde kaynakları yerine doğal antimikrobiyal madde kaynakları alternatif olabilecektir.

AN INVESTIGATION ON THE ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF KOLOSTRUM IN DIFFERENT TIMES FROM DIFFERENT ANIMALS

SUMMARY

Keywords: Colostrum, antimicrobial activity, buffalo, sheep, cow.

In this study, the antibacterial activity of colostrum milk milked with hygienic conditions from sheep, buffalo and three different cows at 1th days and 5th days . againts microbial strains *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. typhimurium* ATCC 14028, *E. coli* ATCC 25922, *S. epidermidis* ATCC 12228 *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *C. albicans* ATCC 1029 antimicrobial effects were examined by using disc diffusion method.

This study is the first study to investigate the large-scale antibacterial effect of colostrum obtained from buffalo, sheep and cow species by using different methods. It is important that the work has not been tried before. It is thought that the colostrum contains antimicrobial properties due to its components, but the positive result cannot be obtained due to the fact that the active substance cannot be adequately released despite the many methods used.

With the development and dissemination of such studies, natural antimicrobial agents may be an alternative to synthetic antimicrobial agents.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Sağlıklı olmanın ilk kuralı yeterli ve dengeli beslenmektir (Ayar ve Demirulus, 2000). Beslenme yaşamın sürdürülmesi, sağlığın korunması, büyüme ve gelişme için gerekli besinlerin yeterli ve dengeli şekilde vücuda alınarak değerlendirilmesidir (Demirci, 1986). Bundan dolayı gıdalarda bulunan protein, karbonhidrat, yağ, vitamin, mineral ve su olmak üzere altı grupta toplanan besin öğelerinin yeterince ve kendi aralarında belirli oranlarda vücuda alınması gerekmektedir (Anonymous, 1992). Beslenmede süt oldukça önemli yer tutmaktadır (Ayar ve Demirulus, 2000).

Türkiye’de süt sektöründe üretimden tüketime kadar birçok yapısal problem vardır. Üretim ile ilgili en önemli problem süt arzının dağınık aile işletmelerinde yayla-mera sığırcılığına dayanmasıdır. Bu problemlerin başında ise süte gereken önemin verilmemesi ve yeterince tüketilmemesi gelmektedir (Çelik ve ark., 2005). Nitekim Türkiye’de kişi başı içme sütü tüketimi 15 kg/yıl iken, AB’de 95 kg/yıl, Rusya’da 94 kg/yıl olarak tespit edilmiştir (Tan, 2003). Diğer yandan 1998 yılında, dünya ortalamasında kişi başına 93,7 litre süte eşdeğer süt ve süt ürünleri tüketilirken, bu rakamın ABD’de 292 litre, AB’de 342,5 litre ve Türkiye’de ise 155 litre olduğu hesaplanmıştır (Benli, 2004).

Günlük tüketilmesi önerilen süt miktarı bebekler için 700 g, çocuklar için 400 g, gençler için 350 g, yetişkinler için 250 g, hamile ve bebek emziren kadınlar için 500 g, yaşlılar için 350 g olarak tavsiye edilmiştir (Ayar ve Demirulus, 2000).

Süt insan beslenmesi için gerekli tüm bileşenleri içeriğinde barındırmaktadır. Sütün içeriğindeki bileşenler vücudun enerjisi, yapısı ve biyokimyasal işlemleri için diğer besinlere göre daha dengeli ve yeterlidir. Süt bünyesinde yaklaşık seksen beş farklı besin öğesi, litresinde 905 g su, 49 g laktoz, 35 g yağ, 34 g protein, 9 g tuz ve iz

miktarda vitaminler, enzimler, organik asitler, hormonlar, gazlar bulundurmaktadır (Ayar ve Demirulus, 2000). Sütün 1000 g'ı yaklaşık olarak 650 kalori vermektedir (Uraz ve ark., 1982; Alais ve Linden, 1991).

Sütün içerdiği değerli bileşenler ve daha fazlası kolostrumda bulunmaktadır (Yalçın, 2016). Kolosturum, dişi memelilerin doğumu takiben bazı araştırmacılara göre 1-7 günlük içinde; genel kabulde ise 1-5 günlük sürede meme bezleri tarafından salgılanan, yavrunun büyüme ve gelişimi için ihtiyacı olan tüm öğeleri içinde barındıran zengin bileşimli süttür (Argüello ve ark., 2006). Kolostrum, halk arasında bilinen adıyla ağız sütü; rengi, kokusu, tadı, bileşimi ile süttten çok farklıdır. Kolostrum yoğun kıvamlı, sarımsak renkli, acı lezzetli, besleyici öğeleri yüksek bir salgıdır (Kıvrak ve Uçar, 2012).

Doğumu takip eden günlerde yavrunun hayatta kalması, kolostrumu yeterli seviyede almasına bağlıdır. Kolostrum pasif bağışıklık sisteminin kaynağı olup yavruları hastalıklardan koruyarak ölüm riskini düşüren en önemli etkidir (Kaymakçı, 2013). Pasif bağışıklığı laktoferrin, lizozim, laktoperoksidaz, polipeptitler (PRP), sitokinler, glikoproteinler ve tripsin sağlar. Büyüme hormonu (GH) insülin gibi büyüme faktörleri (IGF-I, IGF-II) ve trombosit kaynağı taşıyan büyüme faktörleri (PDGFs) ise büyümede, gelişmede ve bağırsakların çalışmasında etkilidir (Kul ve ark., 2014).

Kolostrumun içerdiği proteinler antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Kolosturumda yüksek konsantrasyonda immunoglobulinler bulunmaktadır. İmmunoglobulinler pasif immüitenin transferini sağlayan önemli koruyucu proteinlerdir (Bala, 2015). Anne sütünde immunoglobulinlere ek olarak başka proteinlerin de antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlardan laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozim ve N-asetil- β -D-glukozaminidaz en önemlileridir (Goldman, 1993).

Bu çalışmada kolostrumun antimikrobiyal aktivitesinin disk difüzyon yöntemi kullanılarak farklı patojen mikroorganizma suşları (*Escherichia coli*, *Staphylococcus*

aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*) üzerinde araştırılması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Yeryüzünde Yaşamın Tarihi

Yaşamın başlangıcı yaklaşık 3,5 milyar yıl önce prokaryot canlılarla birlikte başlamıştır. Prokaryotlar, geçmişteki 3,5-2 milyar yıllık evrimsel süreçte yeryüzünde baskın durumda olan canlılardı (Campbell ve Reece, 2008).

Bakteriler prokaryot organizmalardır ve prokaryot hücre özelliği gösterirler. Nükleus zarı, mitokondri, golgi cisimciği, endoplazmik retikulum taşımayan basit yapıda hücreleri vardır. Tek hücrelidirler ve hücre duvarı olarak tanımlanan kompleks bir zarla çevrilidirler. Mikroskoptaki görünümüne göre kok, çomak ve sarmal (spiral) şekilli bakteriler olmak üzere üç morfolojik gruba ayrılır (Ağaçfidan, 2002).

Bakterilerin çoğu 1-5 μ uzunluğundadır. Spiral şekilli bakteriler ise kendi eksenlerinden birkaç kat daha uzundur. Bir tek bakteri hücresi, temel bakteriyel unit olmakla birlikte, birçok tür bir arada bulunma karakteristiği gösterir, örneğin Uzun zincirler, düzensiz kümeler veya kristallere benzeyen düzenli kümeler oluştururlar (Strohl ve ark., 2006).

Diğer hücrelerde olduğu gibi bakteri hücresinde sitoplazma, nükleus, sitoplazma zarı ve çoğunda hücre duvarı bulunur. Sitoplazmada elektron mikroskopla görülebilen ribozomlar vardır. Bazı bakterilerde hücre duvarının dışında ve onu çevreleyen bir koruyucu tabaka olan kapsül bulunur. Kapsül çok ince ise mikrokapsül adını alır. Bazı bakterilerde sitoplazmadan başlangıç alan kirpik ve/veya fimbriya gibi, filamansız uzantılar bulunur. Kirpikler hareket, fimbriyalar yapışma organelleridir (Ağaçfidan, 2002).

Bakterilerin konakta hastalık yapabilme yeteneklerine patojenite, bu yeteneğe sahip bakterilere patojen bakteri adı verilmektedir. Patojenitenin derecesi virulans olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde patojenite ve virulans, çoğu kez, eşanlamlı olarak kullanılmaktadır ve bakterilerin hastalandırıcı özelliklerine de patojenite faktörleri veya virulans faktörleri adı verilmektedir (Ağaçfıdan ve ark., 2002).

İnsan ve hayvan vücudunda binlerce farklı bakteri türü bulunur. Aynı şekilde çevremizde; bitkiler üzerinde, hava, su ve toprakta çeşitli bakteriler vardır. Bunların bir kısmı enfeksiyon oluşturmeyen bakterilerdir, bir kısmı ise virulandır ve yaşamı tehdit edebilen ağır enfeksiyonlar oluşturabilme yeteneğindedir. Erişkin bir insanda 100 trilyon mikroorganizma hücrenin var olduğu bilinmektedir, bunların çoğu bakterilerdir. Bu mikroorganizmalar için insan vücudu doğal yaşam ortamıdır. İnsanla birlikte yaşayan bu mikroorganizmaların tümüne vücudun “normal florası” adı verilir. Normal florayı oluşturan mikroorganizmaların bir kısmı deride, çoğu ise vücutta burun, ağız, üst solunum yolları, sindirim sistemi ve genitouriner sistemin mukozaya yüzeylerinde yaşarlar. Sağlıklı insan vücudunda, vücut boşlukları, iç organlar, dokular, kan, beyin-omurilik sıvısı, idrar ve diğer vücut sıvıları sterildir (Ağaçfıdan ve ark., 2002).

Eski kayaçlarda mikrobiyal yaşama dair kanıt, fosilleşmiş hücre kalıntlarına ve bu kayaçlardaki izotopik hafif karbon çokluğuna dayanmaktadır. İlkel kayalar basit yapıları çubuk ve kok şeklinde bakterilere benzeyen mikrofosiller içerir. 3,5 milyar yıllık ve daha genç kayalarda stromatit olarak adlandırılan oluşumlara sık olarak rastlanmaktadır. Stromatitler fosilleşmiş mikrobiyal kalıntılardır (Madigan ve Martinko, 2012).

Fotosentez yaparak oksijen üreten tek prokaryotlar siyanobakterilerdir. Atmosferdeki oksijenin çoğu biyolojik kökenli olup fotosentez sırasında suyun parçalanmasıyla oluşur. Siyanobakterilerle birlikte oksijen de günümüzden yaklaşık 2,7 milyar yıl önce atmosferde birikmeye başlamıştır. Prokaryotlara göre daha karmaşık ve büyük olan ökaryotların varoluşu da 2,1 milyar yıl önceye dayanmaktadır. Daha karmaşık

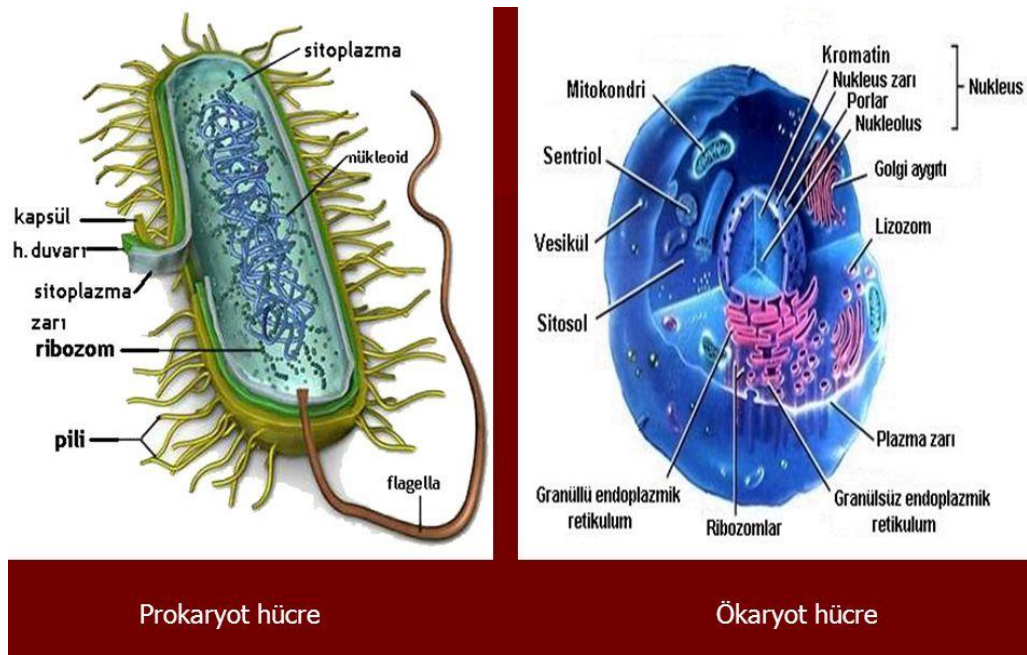
hücrelerin oluşumu ökaryotik yaşamın çeşitlenmesine temel oluşturmuştur (Campbell ve Reece, 2008).

2.1.1. Prokaryot canlılar

Prokaryot canlılar zarla çevrili gerçek bir çekirdeğe sahip olmayan, 1-5 µm çapa sahip, genellikle tek hücreli canlılardır. Birçok prokaryot canlıda hücrenin metabolik işlevlerini yerine getiren özelleşmiş zarlar bulunmaktadır. Bunlar plazma zarının içeriye doğru kıvrımlar yapması sonucunda oluşmuş yapılardır. Ökaryotlara oranla daha küçük ve basit genomları vardır. DNA'ları çift zincirli ve halkasal yapıya sahiptir. Prokaryotlarda ana kromozom dışında birkaç genden oluşan, plazmit adı verilen DNA halkaları bulunabilir. Prokaryotik yaşam Bacteria ve Archaea olmak üzere iki ayrı domain tarafından temsil edilmektedir. Bilinen prokaryotların çoğunluğunu bakteriler oluşturmaktadır. Prokaryotların genelinde hücreye şekil veren, fiziksel olarak koruyucu hücre duvarı bulunur. Bakteri hücre duvarında peptidoglikan denilen organik molekül bulunurken Arkelerin hücre duvarında bu molekül bulunmaz. Prokaryotlar ekosistemde kimyasal maddelerin üretimini ve birçok maddenin geri dönüşümünü sağlamaktadır. Bu özellikleri ile biyoteknolojinin merkezinde yer alırlar (Campbell ve Reece, 2008).

2.1.2. Ökaryot canlılar

Prokaryotlardan farklı olarak membranla çevrili bir nükleusa ve hücrenin tipine bağlı olarak farklılık gösteren zarlı organellere sahip hücrelerdir. Ökaryotlarda nükleusun içinde bulunan DNA histonlar tarafından sarılarak nükleozomları, bunlar da kromozomları oluşturur. DNA'ları çift zincirli lineer yapıya sahiptir. Prokaryotlar ile karşılaştırılması Şekil 2.1. ve Tablo 2.1.'de verilmiştir.



Şekil 2.1. Ökaryot ve prokaryot hücre tipleri (url-1).

Tablo 2.1. Prokaryot ve ökaryotlar arasındaki farklılıklar (Barker ve ark., 2013).

PROKARYOTLAR	ÖKARYOTLAR
Sitoplazmada DNA serbest halde	DNA zarla çevrili
Kromozom genellikle haploid, tek ve halkasal	Kromozom genellikle diploid, birden fazla ve doğrusal
DNA histon benzeri proteinlerle kompleks	DNA histon proteini ile kompleks
Genetik bilginin aktarılması, konjugasyon, transdüksiyon ve transformasyonla olur.	Genetik bilginin aktarılması yalnızca eşeyli üreme ile olur.
Enerji üretimi hücre zarından sağlanır.	Enerji üretimi mitokondri ve kloroplastlardan sağlanır.
Ribozomları küçük 70S	Ribozomları 80S

2.2. Çalışmada Kullanılan Test Mikroorganizmaları

2.2.1. *Staphylococcus aureus*'un özellikleri

Staphylococcus aureus ortalama 1µm büyüklüğünde yuvarlak, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz bakterilerdir. Gram preparatında üzüm salkımı şeklinde duran koklar tek tek, ikili veya dördü gruplar halinde de görülebilir (Ağaçfıdan ve ark., 2002).

Staphylococcus aureus, tüm dünyada toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan önemli patojenlerden biridir. *S. aureus*'a bağlı enfeksiyonlara karşı savunmada ilk basamak makrofajlar tarafından gerçekleşir (Ak ve ark., 2016).

S. aureus bilinen basit besiyerlerinde ve optimum 37°C sıcaklıkta üretilebilir. *S. aureus* subsp. anaerobius hariç fakültatif anaeroptur. Kanlı Jeloz besiyerinde 24 saatte porselen görünümlü, konveks, düzgün yüzeyli,sıklıkla sarı pigmentli koloniler oluşturur.Kolonilerin etrafında, genellikle karakteristik hemoliz zonları oluşur (Kayser ve ark., 1997).

Staphylococcus aureus; bakteriyemi, pnömoni ve cerrahi yara enfeksiyonlarını içeren nozokomiyal enfeksiyonların önde gelen etkenleri arasındadır. Aynı zamanda sağlıklı kişilerde de kolonizasyona bağlı, endojen olarak enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Tedavisinde kullanılan penisilinlere karşı yüksek düzeyde direnç geliştirmesi sonucu, beta-laktamaz enzimine dayanıklı semisentetik bir penisilin olan metisilin kullanımına başlanmış, ancak iki yıl sonrasında metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatu tanımlanmıştır (Bucak ve ark., 2014). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarının tedavisi zordur, mortalite ve morbiditesi yüksek enfeksiyonlara neden olmaktadır (Öztürk ve ark., 2013).

2.2.2. *Escherichia coli*'nin özellikleri

E. coli, insan ve sıcakkanlı hayvanların bağırsak kanalının normal florasında bulunur. *Enterobacteriaceae* familyasında yer alan bu bakteri yaklaşık 2-6 µm boyunda ve 1-1,5 µm eninde, düz, uçları yuvarlak çomakçık şeklindedir. Bu bakteri fakültatif

anaerob, sporsuz, katalaz pozitif ve oksidaz negatif özelliktedir. *E. coli* kısa peritrik flagellalarını ile tipik harekete sahip olmasına karşın bazıları flagellalarının olmaması nedeniyle hareketsizdir (Bilgehan,1995; Erol, 2007).

Escherichia coli; gram negatif, fakültatif anaerob, hareketli, spor oluşturmeyen çomak şeklinde bir bakteridir. Patojenik *E. coli*'ler oluşturduğu hastalığın türüne ve sahip olduğu virulens özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. *E. coli* suşları bağırsak dışı enfeksiyonlara (ekstraintestinal) ve bağırsak enfeksiyonlarına (intestinal) neden olanlar olarak ikiye ayrılmaktadır (Omerovic ve ark., 2017).

Basit besiyerinde 18-24 saatte ürerler. Katı besiyerinde S, M veya R tipi koloni oluşturlar. Optimum üreme derecesi 37° C'dir.15-45 derecelerde üreyebilirler. Özellikle 44°C' de üreyebilmeleri bazı bakterilerden ayırt edici bir özelliktir. Ortalama pH 7,2'de iyi ürerler. Buyyon ve jeloz gibi genel besiyerlerinde kolay ürerler. Buyyonda homojen bulanıklık yaparlar. Jelozda hafif kabarık, yuvarlak, düzgün 1-2 mm çapında parlak S tipi koloniler yaparlar. Hafif mukoid (M) ve S tipi kolonilerde oluşturlar (Bilgehan,1996; Ağaçfıdan ve ark., 2005).

E. coli bağırsak kanalı dışına çıkıp çeşitli vücut dokularına yerleşerek idrar yolları, safra kesesi, safra yolları, akciğer, periton ulaşır ve önemli hastalıklara yol açar. *E. coli* toplum ve hastane kökenli bakteremi sebepleri arasında üst sıralarda yer alır (Bilgehan, 1995; Horasan ve ark., 2010).

Oldukça dirençli bir bakteri olan *E. coli* 60 °C'de 30 dakika, oda ısısında uygun ortamda olmak şartıyla uzun süre canlı kalabilir. Soğuğa dirençli, dezenfektanlara karşısya dayanıksızdır. Malasit yesili, brillant yesili ve fuksin gibi boyalar, safra, safra tuzları, sodyum tetrasyonat, bizmut sitrat, sodyum sülfat, sodyum dezoksikolat ve selenit tuzlarına karşı dirençleri, *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerin gösterdikleri dirençten daha azdır . *E. coli*'nin %7 NaCl içeren besiyerinde üremesi engellendiğinden dışkıdan stafilokok izolasyonu amacıyla bu tür besiyerleri kullanılır. *E. coli* kökenlerinin çoğunda bakteriden bakteriye kolayca geçebilen bulaşıcı direnç plazmitleri taşırlar. Dışkıdan izole edilen *E. coli* bakterilerinin bir

kısmı ve özellikle hastane ortamlarından ayrılanların önemli bir kısmı ampicillin, cephalothin, streptomycin, tetrasiklin ve sulfonamide, bir kısmı da chloramphenicol, kanamycin ve trimetoprim'e ve başka kemoterapötiklere karşı direnç kazanmışlardır (Bilgehan, 1995).

2.2.3. *Pseudomonas aeruginosa*'nın özellikleri

Pseudomonas aeruginosa, çoğunlukla toprak ve suda görülen, olumsuz şartlarda bile üreyebilen, nemli ortamlarda uzun süre canlı kalabilen, normal florada bulunan bir bakteridir. Gram negatif, hareketli, kapsüllü, oksidaz ve katalaz pozitif, non-fermentatif bir çomaktır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen Gram negatif çomakların yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır (Köse ve ark., 2014).

Hastane kaynaklı enfeksiyonların % 10-15'inden sorumludur. *Pseudomonas aeruginosa* bakteremi, deri ve yara enfeksiyonları, özellikle kistik fibrozlu hastalar, pulmoner hastalıklar, nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları, endokardit ve menenjit gibi ciddi ve hayatı tehdit eden enfeksiyonların en iyi bilinen etkenlerindedir (Aktaş ve ark., 2012).

2.2.4. *Bacillus subtilis*'in özellikleri

Sporları doğada çok yaygın olup toz, toprak, gübre, bitki ve hayvanlar ile süt ve sularda bulunan bu bakteri, yaklaşık 1,5-3 µm boyunda, 0,5-0,8 µm eninde, tek tek, bazen zincirler yapan, çomakçık şeklinde, aerob, gram pozitif bir bakteridir. Havada, tozda, bitkilerde ve tuzlu sularda yaygın olarak bulunan ve klinik örneklerde kontaminasyona yol açan bakterilerdir. Gram pozitif endospor oluşturma yeteneğine sahiptirler.

Bazı türleri peritrih kirpikli ve hareketli olup; sporları oval şekilde ve subterminaldır. Kirpikler bakterinin kalınlığını aşmaz ve hücre şeklini bozmazlar. Genellikle kapsülü yoktur. Jelozdaki kolonileri kirli-beyaz, gri renkte, mat olup kenarları pürüklü, yüzeyi bol granüllü R tipindedir. Bazı kökenleri kırmızımsı ve kahverengi daha az olarak turuncu ve siyah pigment oluşturabilirler. Katalaz pozitifliği ve aerobik spor

oluştururlar. Sporları çeşitli etkilere karşı dirençlidir. Sporları otoklav ve etilen oksit sterilizasyonunda kontrol bakterisi olarak kullanılır. Bazı *Basillus* türleri antibiyotik üretir. *B. Subtilis* basitrasin üretir (Bilgehan, 1995; Ağaçfidan, 2005; Kısa, 2014).

Bakteriler aslında saprofit olmakla beraber bu bakterilerin doğrudan doğruya dokuya ve özellikle göz içerisine girmesi sonucunda panoftalmi, iridosiklit gibi göz yanmalarını meydana getirebilir. Bazı besin zehirlenmelerinden sorumlu oldukları düşünülmektedir. Ekmeğin yumuşayarak bozulmasına neden olurlar. Kültür süzüntülerinde subtilin adı verilen bir kısım bakterilere karşı inhibitör etki gösteren bir madde de elde edilmiştir (Bilgehan, 1995).

Bazı besin zehirlenmelerinden sorumlu olduklarından kuşkanılmaktadır. Ekmeğin yumuşayarak bozulmasına neden olur (Bilgehan, 1995).

2.2.5. *Salmonella typhimurium*'un özellikleri

Doğada evcil ve yabani hayvanların, sürüngen kuş ve böceklerin gastrointestinal sisteminde yaygın olarak bulunur. İnsan ve hayvanlarda birçok enfeksiyonlara neden olmaktadır. Agar ve buyyon gibi basit içerikli besiyerlerinde 24-48 saatte M veya S tipi koloni oluştururlar. Üreme ısı dereceleri geniştir (10-42°C) optimum üreme ısısı 37°C dir.

Karasinek ve hamam böcekleri mekanik olarak bakterileri gıda maddelerine taşır. Özellikle yazın oda sıcaklığında bile salmonella bakterileri için iyi bir besiyeri olan süt, et, yumurta, kremalı yiyecek ve içeceklerde bakteriler çoğalacağından bu gıdaları tüketen kişiler için önemli tehlike oluştururlar. *S. typhimurium* aynı zamanda farelerde yaşayan bir bakteri olması nedeniyle fare dışkılarıyla kontamine olmuş ürünlerden kolaylıkla insanlara bulaşabilmektedir. Ayrıca bu bakteri kemoteropotiklere karşı direnç kazanmakta ve hastanelerde özellikle yeni doğan kliniklerinde salgınlara yol açmaktadır (Bilgehan, 1995).

Salmonella bakterileri için enfeksiyon kaynakları; insan ya da hayvan dışkısı ile kirlenmiş sular, süt ve süt ürünleri (dondurma vb.), çeşitli kümes hayvanlarının et ve

yumurtaları, et ve etle yapılan ürünler, deniz ve tatlı su kabuklularıdır (midye, istiridye vb.) (Bilgehan,1995).

2.2.6. *Staphylococcus epidermidis*'in özellikleri

Staphylococcus epidermidis, Gram pozitif çekirdeklerin salkım halinde bulunduğu stafilokok cinsinden bir bakteri türüdür. Katalaz pozitif ve koagülaz negatif özelliktedir. Zaman zaman insan ve hayvan cildinin mukoz membranlarında görülür. Fakültatif anaerobtur ancak oksijenli ortamlarda daha iyi ürerler. Üreme dereceleri 15-45°C arası olup en iyisi 30-37°C dir. %7,5 NaCl ortamında iyi üremekle birlikte % 10 NaCl ortamında daha güçlü üreme gösterirler (Ağaçfıdan ve ark., 2005).

Kontaminasyona bağlı olarak, *S. epidermidis* laboratuvar testlerinde en fazla görülen türdür. *S. epidermidis* genellikle patojen olmasa da immün sistemi yetersiz çalışan ve sürekli kateter takılı olan hastalar için büyük bir risktir. Birçoğu ince bir salgı oluşturur ve bu sayede tıbbi protezlerin yüzeyine de yerleşir (Bilgehan, 1995).

2.2.7. *Enterococcus faecalis*'in özellikleri

Çevrede, toprak, su ve besinlerde, insan ve hayvanların özellikle vertebraların gastrointestinal sistemlerinde yoğun olarak bulunurlar. Kanlı agarda alfa hemoliz yapan fakültatif anaerob bakterilerdir. Yaklaşık 1 µm boyutunda oval şekilli koklardır ve sıvı besiyerinde ikili veya kısa zincirler şeklinde bulunurlar. Enterokoklar dış koşullara oldukça dirençlidirler ve güç koşullarda bile üreyebilmektedirler (Ağaçfıdan ve ark., 2005).

İnsan bağırsağı, ağız, vajina, üretra ve safra yollarında normal flora elemanı olarak bulunan enterokoklar; düşük virülansa sahip olmalarına rağmen hastane enfeksiyonlarında ve toplum kökenli enfeksiyonlarda giderek artan sıklıkta etken olarak saptanmaya başlanmışlardır (Aral ve ark., 2011).

2.2.8. *Candida albicans*' ın özellikleri

4-6 mikrometre çapında yuvarlaktan ovale kadar değişen şekillerde üreyen bir maya mantarıdır. Hücre duvarında mannan, glukanlar ve kitin olmak üzere üç tip polisakkarit bulunur. Gram pozitif boyanma özelliği gösterip genellikle tomurcuklanarak çoğalırlar.

Yüzeysel, mukokütananöz veya sistematik bir hastalık şeklinde ortaya çıkabilen Candidiasis oldukça sık görülen bir insan enfeksiyonudur. Genellikle metabolik veya immünolojik bir bozukluk sırasında ortaya çıkar. Hastalık etkeni olarak en sık *Candida albicans* türü görülür (Kingsbury ve Wagner, 1990).

2.3. Kolostrum

2.3.1. Kolostrumun tarihçesi

Kolostrum, Hindistan'da fiziksel ve psikolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. İskandinav ülkelerinde insanlar, yeni doğan buzağının sağlığını kolostrum ve baldan yapılmış pudingi hazırlayıp yiyerek kutladıkları bildirilmektedir. 1799'da doktor Hufeland kolostrumun süttten farklı bir madde olduğunu yeni doğan yavruların hızlı gelişimini ve sağlıklı olmalarını sağladığını bildirmiştir. 19. yüzyılın sonlarında kolostrum ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. İkinci Dünya Savaşından sonra, antibiyotiklerin ve kimyasal ilaçların ortaya çıkmasından önce doğal antibiyotik özelliğinden dolayı kullanıldığı bilinmektedir. 1950'li yıllarda romatizmal eklem iltihaplanmasının tedavisinde kullanılmıştır. Çocuk felci aşısını bulan Albert Sabin, çocuk felci antikorlarını inek kolostrumundan izole etmiş ve 1962 yılında başarılı bir aşı geliştirmiştir (Sabin, 1962; Pakkanen ve Aalto, 1997; Uruakpa ve ark., 2002).

Bu ilk çalışmalardan sonra dünya genelinde kolostrumla ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Kolostrumun iyileştirici etkisi, bileşimi ve hastalıklarla savaşma yeteneği hakkında birçok bilgi verilmiştir. 1980'li yılların ortalarında rota virüsün neden

olduğu diyareli çocukların inek kolostrumu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmeleri kolostrumun iyileştirici gücünü ortaya çıkarmıştır (Davidson ve ark., 1989).

Sonraki çalışmalar, kolostrumun aynı zamanda enfeksiyonlu diyare ve özellikle immun sistemi zayıflayan kişilerde etkili olduğunu göstermiştir (Ungar ve ark., 1990; Mitra ve ark., 1995).

Son yıllarda kolostrum üzerine yapılan araştırmalar bağışıklık sağlama, mide ve bağırsak sağlığı ve sporcu performansını yükseltme amacıyla yapılmaktadır (Buckley ve ark., 2002).

2.3.2. Kolostrumun özellikleri

Doğumdan hemen sonra başlayıp ilk 24-48 saat boyunca annenin meme bezlerinden salgılanan sarımsı renkte, tuzlu tatta, koyu kıvamlı, bileşimi normal süte oranla farklı olan ve yavrunun sağlığı açısından son derece yararlı olan süte kolostrum denilmektedir (Tekinşen ve Nizamlıoğlu, 2001).

İkinci ve sekizinci sağımlar arasındaki süte, yapısının giderek normal süte haline dönüşmesi ve absorpsiyonunun yeterince sağlanamaması nedeniyle “transit süte” olarak tanımlanmaktadır. Kolostrumun normal süte dönüş süresi ırk, tür ve fertlere göre değişiklik gösterir. Kolostrum yaklaşık 48 saat içinde transit süte, 72 saat içinde de normal süte halini almaktadır (Tekinşen ve Nizamlıoğlu, 2001).

Kolostrum keskin bir koku, acı bir lezzet ve hafif kırmızımsı sarı bir renge sahiptir. Süte proteinlerini, özellikle immun proteinler, kalsiyum, sodyum, magnezyum, fosfor ve tuzlarını yüksek, buna karşılık laktoz, potasyum ve pantotenik asidi az miktarda içerir. Kolostrumdaki immunglobüllerin yüksek miktarda olması yavruların enfeksiyonlara karşı direnç geliştirmesi açısından önemlidir. Kolostrumun yağ oranı normal süttten yüksektir. Ayrıca yağda çözünen vitaminleri oranı beş kat daha fazladır. Bunun yanında B ve C vitaminleri yönünden oldukça zengindir. Kolostrumun normal süte dönüşümü yaklaşık beş gün kadardır. Bu süre içinde protein, kalsiyum, fosfor ve klor konsantrasyonları azalır, laktoz ve su oranları artar

(Tekinşen ve Nizamlıoğlu, 2001). Kolostrum ve sütün bazı bileşenleri kıyası Tablo 2.2.'de gösterilmektedir.

Kolostrumun yapısı kan yapısına benzer. Bunun fizyolojik bakımdan önemi vardır. Daha çok yeni doğan yavrunun beslenmesine uygundur. Yüksek besleyici değeri yanında, bağışıklık maddelerin intikalinde rol oynar. Bileşimindeki madensel maddeler, en önemlisi magnezyum tuzları, kolostrumun laksatif bir özelliğe sahip olmasını sağlar. Bu etki yavrunun bağırsaklarındaki mekonyumun uzaklaştırılmasını sağlar (Tekinşen ve Nizamlıoğlu, 2001).

Tablo 2.2. Kolostrum ve sütün bileşenleri (Tekinşen ve Nizamlıoğlu, 2001).

Değişken	Kolostrum	Süt
Özgül Ağırlık	1,056	1,032
Toplam Kuru Madde %	23,9	12,5
Yağ %	6,7	3,6
Toplam Protein %	14,0	3,2
İmmunoglobulinler %	6,0	0,09
IgG %	3,2	0,06
Laktoz %	2,7	4,9
Kalsiyum %	0,26	0,13
Magnezyum %	0,04	0,01
Potasyum %	0,14	0,15
Sodyum %	0,14	0,15
Klorür %	0,12	0,07
Demir mg/100ml	0,2	0,05

İnek kolostrumunda bulunan immunglobülinlerin, insan sindirim kanalındaki sindirim enzimleri tarafından tahrip edilmesinden koruyan proteaz inhibitörlerini içerdiği saptanmıştır. Böylece bu immunglobulinler bir değişikliğe uğramadan bağırsaklara geçmekte, mukozal alana yapışmakta ve yararlı etkiler göstermektedir (Warny ve ark., 1999).

Kolostrum bazı büyüme faktörlerinin tek doğal kaynağıdır. Bu moleküller hastalıkların tedavisinde ve fiziksel performansı artırmada önemli aktiviteye sahiptirler. Sadece bebekler için değil çocuklar, yetişkinler ve sporcularında kullandığı bir gıda maddesidir. Herhangi bir ilaç ve gıda ile negatif interaksiyona girmeyen, toksik, alerjik olmayan özelliklere sahiptir. Kolostrumun bu üstün değerlerinden daha fazla yararlanmak amacıyla son yıllarda özel olarak üretilip satışa

sunulan tablet, kapsül, toz, sıvı ve değişik gıda maddelerine ilave edilerek tüketime sunulmuş, sağlık yiyecekleri sınıfında yerini almıştır (Bayarer ve ark., 2006).

2.3.3. Kolostrumun içerdiği immün ve büyüme faktörleri

Kolostrumun içerdiği en önemli bileşenler immün ve büyüme faktörleridir. İmmün faktörler yaşamın ilk haftalarında enfeksiyonlara karşı korumayı ve immunitiyi desteklemekte, büyüme faktörleri ise yeni doğanın büyüme ve gelişimini sağlamaktadır (Bayarer ve ark., 2006).

İmmün faktörler, bakterilerin, virüslerin, mantar, protozoa ve diğer rahatsızlıklara sebep olan mikroorganizmaların etkisini düşüren ve hastalıklardan koruyan, vücuda yardım sağlayan bileşenlerdir. Kolostrum bu önleyici ve koruyucu faktörleri sağlayan tek gıda maddesidir. İnek kolostrumunda bulunan en önemli ve en yaygın immün faktörler immunglobulinler ve antikorlardır (Bayarer ve ark., 2006).

İmmunglobulinler inek kolostrumunda ki temel aktif bileşenlerdir ve insanlarda içine alan tüm memelilerde bulunmaktadır. İmmunglobulinler viral ve bakteriyel enfeksiyonların, alerjilerin hem tedavi hem de önlenmesinde üstün bir koruma sağlamaktadır. Kolostrumda IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM olmak üzere 5 tip immunglobulin vardır. İnek kolostrumu en çok IgG'yi, az miktarda da IgA, IgD, IgE ve IgM içermektedir. Tablo 2.3.'te kolostrumda ki immunoglobulin fraksiyonlarının konsantrasyonunun normal süte göre daha fazla olduğu görülmektedir (Pakkanen ve Aalto, 1997; Uruakpa ve ark., 2002).

Tablo 2.3. Kolostrum ve normal sütteki immunoglobulin konsantrasyonu (gr/lt) (Pakkanen ve Aalto, 1997).

İmmunoglobulin	Kolostrum	Normal Süt
IgG1	52,0 – 87,0	0,31 – 0,40
IgG2	1,6 – 2,1	0,03 – 0,08
IgA	3,2 – 6,2	0,04 – 0,06
IgM	3,7 – 6,1	0,03 – 0,06

Kolostrumda bulunan diğer immün faktörler; proline zengin polipeptitler (Proline Rich Polypeptide-PRP), laktoferrin, sitokinler (lenfokin), lizozim ve laktoperoksidazlar, lökositler, peroksidaz ve ksantin oksidaz enzimleri,

laktalbuminler, glikoproteinler ve tripsin inhibitörleri, oligopolisakkaritler ve glikokonjugatlarıdır (Tacket ve ark., 1992).

Büyüme faktörleri; kemiği, kasları, sinirleri, kırırdağı oluşturarak, koruyarak ve onararak iyileştirme etkisini yükselten faktörlerdir. Ayrıca yağ metabolizmasını sitümüle eder, kan şekerini dengede tutar. Bunun yanı sıra ruhsal durumu kontrol eden, beyin kimyasallarının düzenlenmesine yardım eden bileşikler içerir. Büyüme faktörleri ayrıca yaşlanma belirtileri geciktirir, kırışıklıkları azaltır ve derinin daha genç görünmesini sağlar. Tablo 2.4.'de kolostrum ve normal sütte bulunan bazı büyüme faktörlerinin düzeyleri görülmektedir (Pakkanen ve Aalto 1997; Uruakpa ve ark., 2002).

Tablo 2.4. Kolostrum ve normal sütteki büyüme faktörleri konsantrasyonu ($\mu\text{g/l}$) (Pakkanen ve Aalto, 1997).

Büyüme Faktörü	Kolostrum	Normal süt
IGF 1	50 – 2000	<10
IGF 2	200 - 600	<10
TGF β^1	iz	4,3
TGF β^2	iz	İz
EGF	iz	< 2

Kolostrumda bulunan büyüme faktörleri insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF 1-2), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroplast büyüme faktörü (FGF), dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF) , trombosit büyüme faktörü (PDGF) 'dür (Pakkanen ve Aalto, 1997; Uruakpa ve ark., 2002).

2.3.4. Kolostrumun sağlık üzerine etkileri

Kolostrumun besleyici öğeler açısından zengin olduğu kadar spesifik fonksiyonlar üzerine de etkili olan bir çok biyolojik aktif maddeyi yapısında bulundurduğu bilinmektedir. Bu nedenle immun sistemi güçlendirmesi, hücre gelişimini teşvik etmesi, dokuları onarması gibi etkileri ile sağlığı koruyan bir gıda olduğu belirtilmiştir (Bayarer ve ark., 2006).

İnek kolostrumunun insanlarda çeşitli hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde önemli rollere sahip olduğu gösterilmiştir. Anneden geçen pasif bağışıklığın, çocuklarda

çeşitli diyaretik rahatsızlıkların tedavisine ve önlenmesine yardımcı olabildiği belirtilmiştir. Antioksidan ve yaşlanmayı geciktirici özellikleri de, yaşın getirdiği çeşitli problemlerle başa çıkmada yardımcı olmaktadır. Kolostrumun çeşitli mukozal, deri ve kas zedelenmelerinin iyileştirilmesinde ve gelişmesinde de yardımcı nitelikte olduğu bildirilmiştir (Thapa, 2005).

İnsan sağlığını tehdit eden unsurların başında mikroorganizmalar gelmektedir. Özellikle antibiyotiklere karşı kısmen ya da tamamen dirençli olan mikroorganizmalar artarak halk sağlığını tehdit etmektedir. Bunun yanında sigara, toksinler, pestisitler, radyasyon ve egzoz dumanı gibi çevresel faktörlerde sağlığı tehdit eden diğer unsurlardır. Bu faktörler özellikle immun sistemi zayıf kişiler için daha da tehlikelidir. Kolostrumun gerek mikroorganizmalara gerekse de çevresel faktörlere karşı vücudu koruyabileceği, antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalara karşı etkili olabileceği belirtilmiştir (Bayarer ve ark., 2006).

Kanser, genel özelliği kontrol edilemeyen anormal hücre büyümesi olan bir hastalıktır. Kalıtım, sigara, çevresel toksinler, fazla güneş ışığı, pestisitler, alkol, virüsler gibi birçok farklı faktör bu hücre büyümesine neden olmaktadır. Kolostrum, immun sistemi artıran ve bu risk faktörlerinin neden olduğu zararı önlemeye yardımcı olan maddeleri sağlamaktadır. Kolostrumda bulunan immun faktörlerin kanser konusunda olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Tokuyama ve Tokuyama, 1993; Henderson ve Mitchell, 2000).

Kolostrum büyümeyi sağlar, rejenerasyona yardım eder, orijinal kas, deri, kollajen, kemik, kıkırdak ve sinir dokularının onarımını hızlandırır. Büyüme faktörleri aktivite esnasında vücutta enerji için yağın yakılmasını sağlar. Aynı zamanda yanık olaylarında, yaralanmalarda ve deri gençleştirmesinde de kolostrumun etkili olduğu bildirilmiştir (Bhora ve ark., 1995).

2.3.5. Kolostrum ile ilgili yapılan çalışmalar

Bu bölümde kolostrum ve kolostrum üzerinde etkili faktörlerin araştırılması ile ilgili yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

İmmunoglobulin konsantrasyonunun belirlenmesinde kolostrometre kullanımının uygunluğu için Holstein Friesian sığırlardan doğumdan sonraki 24 saat içinde alınan kolostrumlar ile yapılan bir araştırmada; Fleenor ve Stott (1980), kolostrumun özgül ağırlığı ile toplam kurumadde arasındaki ilişkinin önemli olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kolostrumun özgül ağırlığı ile yağ-protein yapısında olmayan azot ve kazein arasındaki ilişki önemsiz; laktoz ve albümin arasındaki ilişki önemli bulunmuştur.

Devery–Pocius ve Larson (1983) tarafından yapılan çalışmada, birinci laktasyondaki ineklerin kolostrumlarındaki IgG1, IgG2, IgM konsantrasyonunun üçüncü ve dördüncü laktasyondakilerden daha düşük bulunduğu ifade edilmiştir. Ayrıca ineğin yaşı ve laktasyon sırası ile kolostrum Ig konsantrasyonu arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada Honamlı keçilerinin ve Kıl keçilerinin kolostrumlarının biyokimyasal bağışıklık bazında karşılaştırması yapılmış, bu keçi ırklarına ait kolostrum örnekleri ilk 5 günlük dönemde toplanarak antioksidan aktivite ve bilinen bağışıklık molekülleri olan IgG ile IFN- γ moleküllerinde meydana gelen değişimler belirlenmiştir (Altıntaş, 2018).

Lori ve arkadaşları (1991) tarafından yapılan araştırmada ilk kolostrum verim miktarı ile kolostrum IgG1 konsantrasyonu arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. İlk kolostrum verimi ile kuru dönem süresi arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur. Ayrıca laktasyon sayısı arttıkça ilk kolostrumdaki IgG1 konsantrasyonunun da arttığı bildirilmiştir.

Bir yüksek lisans tezinde yetiştirilen 91 baş Morkaraman ve 81 baş Tuj kuzularının büyüme–gelişme özellikleri, yaşama gücü, kolostrum yoğunluğu, IgG miktarları, kolostrumdaki toplam protein miktarları ve bu özellikleri etkileyen ırk, ana yaşı, sütten kesim yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet ve doğum tipi gibi bazı çevre faktörlerinin etkileri araştırılmıştır (Gözyuman, 2018).

Uras (2018) tarafından yapılan çalışmada kolostrum örneklerinin protematik çalışmaların en temelini oluşturan iki boyutlu jel elektroforezi yöntemi için optimize

edilmesi ve ardından NIS inhibitör düzeyleri yüksek ve düşük olan kolostrum örneklerinin iki boyutlu jel elektroforezi yöntemiyle ön çalışma olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yapılan iki boyutlu jel elektroforezi çalışmasında, NIS inhibitörü olan perklorik asit ve nitrat düzeyleri yüksek olan kolostrum örneklerinin NIS inhibitör düzeyleri düşük olan kolostrum örneklerine kıyasla whey protein görüntülerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. Çalışmada kolostrumun immunoglobulin geçişi ve içerdiği biyoaktif moleküller nedeniyle yeni doğan bağışıklı için öneminin içersindeki farklı fraksiyonlarda bulunan proteinlerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Whey proteinleri insan kolostrum içeriğinin %80'nini oluşturduğu için bu fraksiyonun proteomik açıdan incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Kolostrum kalitesi üzerinde ırk, laktasyon sayısı, düzeltilmiş süt verimi ve ineğin kuruda kalma süresinin önemli bir etkisinin olmadığı, kolostrum kalitesi en düşük yaz aylarında doğum yapmış ineklerde olmasına rağmen diğer aylarda da önemli bir farklılık bulunmadığı Genç (2015) tarafından tespit edilmiştir.

Hoyraz ve arkadaşları (2015) yaptıkları araştırmada Siyah Alaca ineklerin kolostrumundaki ortalama yağ, protein, laktoz ve toplam kuru madde oranının sırasıyla %6,99, %13,28, %3,97 ve %24,27 olarak bulmuştur. Ayrıca somatik hücre sayısını 891251 hücre/ml olarak bildirmişlerdir. Çalışmada, laktasyon sayısının kolostrum kalitesini, kuru madde, protein, yağ, laktoz oranları ve somatik hücre sayısını etkilemediği, ayrıca kolostrum kalitesi ile kolostrumdaki somatik hücre sayısı arasında önemli bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada beden eğitimi ve spor yüksek okulu öğrencilerinden antrene düzeyde ve 48 erkek sporcu katılımıyla inek kolostrumu kullanımının dallı zincirli amino asit düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada kolostrumun protein, karbonhidratlar, yağ, vitamin ve minerallere ilaveten vücudun immun ve büyüme fonksiyonları için gerekli bazı biyoaktif molekülleri de içerdiği bildirilmiştir (Yalçın, 2016).

Bir yüksek lisans tezinde, Siyah Alaca ineklerin kolostrum kalitesi ile süt bileşimlerinin değişiminin ve bu faktörlerin buzağıların büyüme performansı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmada, 61 baş inek ve bu ineklerden doğan 61 baş buzağı kullanılmıştır. Araştırmada kiş ve ilkbaharda doğuran ineklerin kolostrumlarındaki kuru madde ve yağ oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kolostrum kalitesinin buzağıların büyüme performansı ile süt bileşimi üzerinde herhangi bir farklı etki yaratmadığı bildirilmiştir. Kolostrum bileşimi ile buzağıların büyüme özellikleri arasında önemli bir korelasyon tespit edilememesine karşın süt bileşimi ile büyüme özellikleri arasında önemli ilişkiler bulunmuştur (Okuyucu, 2016).

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kolostrum sütlerinin eldesi

Çalışmada kullanılan kolostrum sütleri Sakarya ilinde yeni doğum yapmış manda, koyun ve ineklerden elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan manda kolostrumu aynı mandanın doğumu takiben 1. ve 5. günde sağımı yapılan kolostrum sütüdür. Çalışmada kullanılan koyun kolostrumu aynı koyunun doğumu takiben 1. ve 5. günde sağımı yapılan kolostrum sütüdür. Çalışmada kullanılan inek kolostrumları üç farklı yeni doğum yapmış inekten elde edilmiştir. Biri Nisan ayına, diğer ikisi Kasım ayına ait olan inek kolostrumları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yine doğumu takiben 1. ve 5. günde kolostrum sütlerinin sağımı yapılmıştır. Gerekli önlemler alınarak sıhhi şartlarda, hijyenik kaplara sağımı yapılan kolostrum sütleri +4°C 'ye soğutulularak Sakarya Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü Süt Laboratuvarı'na getirilmiştir.

3.1.2. Kolostrum sütlerinin muhafazası

Sakarya Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü Süt Laboratuvarı'na getirilen örnekler Labconco Freezone markalı liyofilizatörde kurutulmuştur. Liyofilizasyon veya dondurarak kurutma, donmuş haldeki ürüne vakum altında kontrollü bir şekilde ısı verilmesi ve içerdiği donmuş haldeki suyun süblime edilerek üründen uzaklaştırılmasıdır. 72 saatlik liyofilizasyon işleminin ardından toz haline gelen kolostrum örnekleri vakumlanarak çalışılacağı zamana kadar -18°C 'de muhafaza edilmiştir.

3.1.3. Deneyleerde kullanılan mikroorganizmalar

Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarı koleksiyonunda bulunan *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. typhimurium* ATCC 14028, *E. coli* ATCC 25922, *S. epidermidis* ATCC 12228, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *C. albicans* ATCC 1029 suşları kullanılmıştır.

3.1.4. Kullanılan araç ve gereçler

Deneyleer sırasında kullanılan araç ve gereçler Sakarya Üniversitesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarı ve Sakarya Üniversitesi Gıda Mühendisliği Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Bu araç ve gereçler Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler.

İnkübatör (Friocell MMM)	Dijital Kumpas (Stainless Hardened)
Mikropipet 5-50 Ml (ISOLAB)	Mikropipet Ucu
Otoklav (Alp CI-32I)	Baget
Elektronik Hassas Tartı	Manyetik Karıştırıcı (IKA RCT Classic)
Petri Kabı Ve Taşıyıcısı	Öze
Liyofilizatör	Pipet
Vorteks	Cam Balon
Densitometre (Biosan Den-1)	Cam Tüp
Rotary Evaporatör	Beher
Pens	Öğütücü (Premier PRG 259)
Folyo	Mikropipet 100-1000 Ml
Erlenmayer	Filtre Kağıdı

3.1.5. Kullanılan sarf malzemeler

Deneyle süresince kullanılan sarf malzemeler Sakarya Üniversitesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Bu sarf malzeler Tablo 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Kullanılan sarf malzemeleri.

Vakum poşeti	Patates Dekstraz Agar
Etanol(MERCK)	Mueller Hinton Agar (MERCK)
Aseton(MERCK)	Koyun Kanlı Agar
Steril su	Distile su
Steril plastik petri	Gentamisin
Antibiyotik Diskler (MERCK)	Membran filtre
Triptik Soy Broth (MERCK)	Eküvyon Çubuk
Parafilm	Amfoteresin
Numune kabı	Streç film
Tartım kabı	Otoklav poşeti

3.2. Yöntem

3.2.1. Kolostrum örneklerinin hazırlanması

Toplanan kolostrum örnekleri 72 saat boyunca liyofilizatörde kurutulmuştur. Kurutulan örnekler vakumlanarak çalışılacağı zamana kadar -18°C’ de saklanmıştır. Kolostrum örnekleri yapılan işlemler sırasında toz haline gelmiştir.

3.2.2. Steril su ile çözme

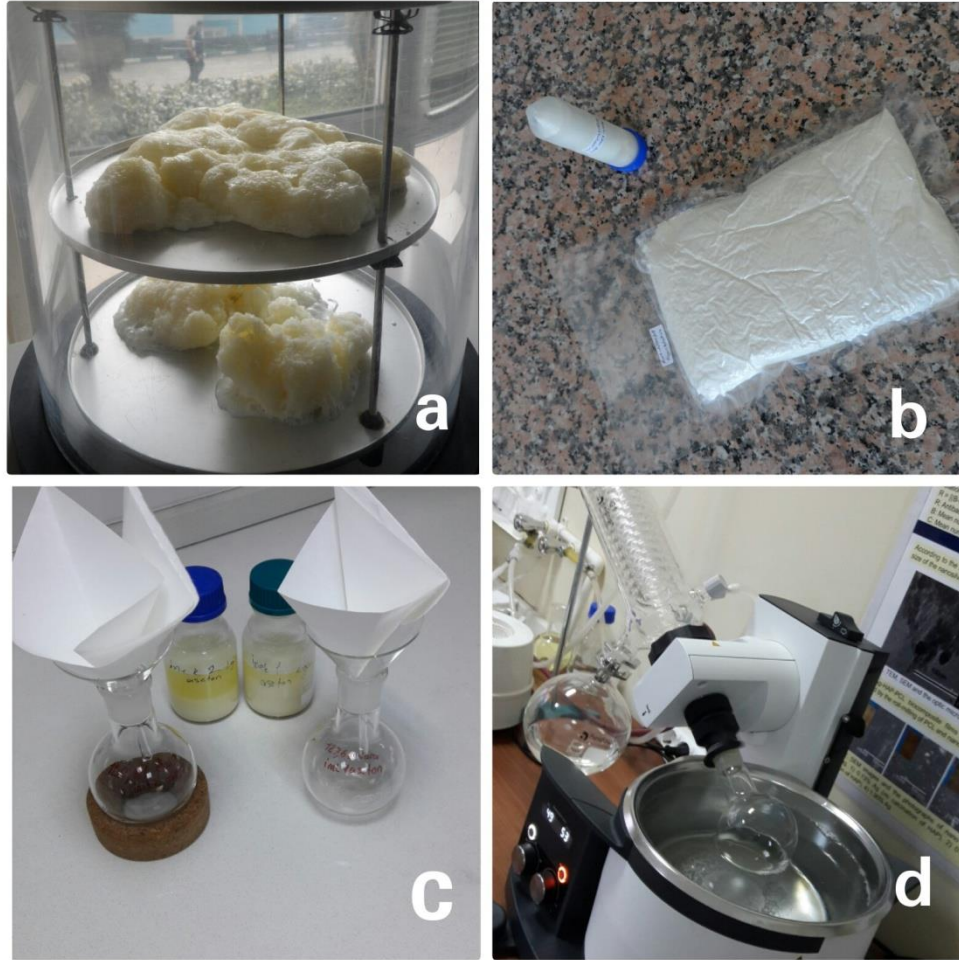
Örnekler steril su ile 1/5 ve 1/10 oranında çözülerek vortekslenmiştir. Vortekslenen numunelerin bir grubu direk diske emdirilmiş, diğer grup ise 0,22 µm por çaplı membran filtreden geçirilerek diske emdirilmiştir.

3.2.3. Direkt özütleme

Kolostrum örneklerinden 15 gr tartılarak vida kapaklı cam şişelere aktarılmıştır. Üzerine 150 ml (etanol, aseton) çözücü eklenerek üç gün boyunca karanlık ortamda bekletilmiştir.

3.2.4. Soxhlet yöntemiyle özütleme

Kolostrum örnekleri 10 gr tartılarak kartujlara konulmuştur. Kartujlar soxhlet cihazına yerleştirilerek 12 saat boyunca etanol ile ekstrakte edilmiştir. İşlem aşamaları Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Kolostrum ekstraktlarının hazırlanması; a) liyofilizasyon, b) vakum paketlenme, c) ekstraksiyon, d) uçurma, işlemleri.

3.2.5. Çözücülerin uzaklaştırılması

Whatman kağıdı yardımıyla cam balonlara süzülen kolostrum ekstraktlarının 40- 45° C'de rotary evaporatörde çözücülerini uzaklaştırılmıştır. İşlem öncesinde ve sonrasında kullanılan balonların tartımları yapılmıştır. Ekstrakt miktarları belirlenenen

numunelerden 6400 µg/mL konsantrasyonda antimikrobiyal aktivite deneyleri için stoklar hazırlanmıştır.

3.2.6. Besiyerlerinin hazırlanması

Besiyeri olarak Triptik Soy Broth, Mueller Hinton Agar, Koyun Kanlı Agar ve Patates Dekstroz Agar kullanılmıştır. Laboratuvar ortamında aseptik şartlar altında dehidre Triptik Soy Broth, Mueller Hinton Agar ve Patates Dekstroz Agar hazırlanmıştır. Kanlı Agar besiyeri ise hazır olarak kullanılmıştır. Triptik Soy Broth besiyerini hazırlamak için 30 g toz besiyeri üzerine distile su ilave edilerek 1000 mL'ye tamamlanmıştır. Vida kapaklı kısa deney tüplerinin her birine 5 mL aktarılarak 121°C'de, 1 atm. basınç altında 15 dakika boyunca steril edilmiştir.

Mueller Hinton Agar besiyeri hazırlamak için 34 g toz besiyeri üzerine distile su ilave edilerek 1000 mL'ye tamamlanmıştır. Erlen mayerde besiyeri çözeltisi iyice karıştırıldıktan sonra alüminyum folyo ile kapatılmıştır. Besiyerleri 121°C'de, 1 atm. basınç altında 15 dakika steril edilmiştir. Otoklavdan çıkarılan besiyerleri 50 °C'ye kadar soğutulduktan sonra biyogüvenlik kabinde steril petri kaplarına 4 mm kalınlığında dökülerek katılması beklenmiştir.

Patates Dekstroz Agar besiyerini hazırlamak için 39 g toz besiyeri üzerine distile su ilave edilerek 1000 mL'ye tamamlanmıştır. Erlen mayerde besiyeri çözeltisi iyice karıştırıldıktan sonra alüminyum folyo ile ağızları sıkıca kapatılmıştır. Besiyeri 121°C'de, 1 atm. basınç altında 15 dakika steril edilmiştir. Otoklavdan çıkarılan besiyerleri 50 °C'ye kadar soğutulduktan sonra biyogüvenlik kabinde steril petri kaplarına 4 mm kalınlığında dökülerek katılması beklenmiştir. Hazırlanan tüm besiyerleri kullanılana kadar +4°C'de buzdolabında saklanmıştır.

3.2.7. Test Mikroorganizmalarının hazırlanması

Çalışmada kullanılacak olan bakteri suşları Triptik Soy Broth besiyerine, mantar suşu ise Patates Dekstroz Broth besiyerine aktarılmış ve 37°C'de 24 saat inkübe edilerek aktifleştirilmiştir. Aktifleştirilen bakteriler Koyun Kanlı Agara mantarlar ise Patates

Dekstroz Agara azaltma yöntemi ile ekilerek 37°C'de 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Elde edilen taze kültürlerden alınan mikroorganizmalar 9 mL'lik Triptik Soy Broth besiyeri içeren tüplere inokule edilerek 0,5 McFarland (10^8 CFU/mL) mikroorganizma yoğunluğu ayarlanmıştır.

3.2.8. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi

3.2.8.1. Disk difüzyon yöntemi

Antimikrobik aktivitenin ölçümü için en yaygın kullanılan yöntem disk difüzyon testidir. Kirby – Bauer disk difüzyon yöntemi antibiyotiklere duyarlılığın saptanması amacıyla uygulanan klasik bir kalitatif yöntemdir. Bu yöntemde farklı antimikrobiyal maddelerin bilinen miktarını içeren diskler, 0,5 McFarland yoğunluğundaki mikroorganizma süspansiyonu inoküle edilmiş Müeller Hinton Agar yüzeyine yerleştirilir. Mikroorganizmanın üremesi (maddeye direnç) veya ürememesi (maddeye duyarlı) gözlenir. İnkübasyon sonrasında disk etrafındaki inhibisyon zon çapı ölçülerek maddenin bakteriyeye etkisi belirlenir (Sobolewska ve ark., 2006).

3.2.8.2. Deneyin yapılışı

Çalışmada hazırlanan kolostrum ekstraktlarına belirli oranlarda su, metanol ve aseton çözücülerini eklenerek istenilen konsantrasyonlar (6400 µg/mL, 3200 µg/mL, 1600 µg/mL, 800 µg/mL) hazırlanmıştır. Hazırlanan ekstraktlardan her bir diske 10 µL emdirilerek 24 saat oda sıcaklığında steril biyogüvenlik kabinde kurumaya bırakılmıştır. 0,5 McFarland yoğunluğunda hazırlanan mikroorganizma süspansiyonundan Mueller Hinton Agar katı besiyerlerine steril eküvyon yardımıyla aseptik şartlarda ekim yapılmıştır. Hazırlanan diskler mikroorganizma ekilmiş Mueller Hilton Agar besiyerlerine yerleştirilerek 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Negatif kontrol olarak her ekstraktın hazırlandığı çözücü disklere emdirilmiştir. Pozitif kontrol olarak Gentamisin ve Amfoterisin B yüklü diskler kullanılmıştır. Her suş ve ekstrakt için bu çalışma üç paralel olarak tekrarlanmıştır.

3.2.8.3. Suda çözülen manda kolostrumda antimikrobiyal aktivite araştırılması

Bahar aylarında doğum yapmış mandaya ait kolostrum sütü doğumu takip eden 1. gün ve 5. günlerden elde edilmiştir. Hazırlanan manda kolostrumları 1/5 ve 1/10 oranında su ile çözülmüş, 1/10 oranlı örneğin bir kısmı membran filtrelenerek steril edilmiş mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

3.2.8.4. Suda çözülen koyun kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite araştırılması

Bahar aylarında doğum yapmış koyuna ait kolostrum sütü doğumu takip eden 1. gün ve 5. günlerden elde edilmiştir. Hazırlanan koyun kolostrumları 1/10 oranında su ile çözülmüş, mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

3.2.8.5. Suda çözülen inek kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite araştırılması

Nisan ayında doğum yapmış inek ve Kasım ayında doğum yapmış ineklere ait kolostrum sütleri doğumu takip eden 1. gün ve 5. günlerden elde edilmiştir. Hazırlanan inek kolostrumları 1/10 oranında su ile çözülmüş, mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

3.2.8.6. Direk özütleme yöntemiyle kolostrumlarda antimikrobiyal aktivite araştırılması

Hazırlanan kolostrum örnekleri çözücülerde (etanol, aseton) özütlenerek mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

3.2.8.7. Soxhlet yöntemiyle kolostrumlarda antimikrobiyal aktivite araştırılması

Hazırlanan kolostrum örneklerinin mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

3.2.8.9. Zon çaplarının ölçülmesi

37°C’de 24 saat inkübasyon sonunda kolostrum ekstraktlarının mikroorganizmalara karşı antibakteriyel aktivitesinin olup olmadığının belirlenmesi için disk etrafındaki inhibisyon zon çapları (mm) dijital kumpas ile ölçülmüştür. İnhibisyon zon çaplarına bakılarak kolostrum ekstraktlarının çalışmada kullanılan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi belirlenmiştir. İşlem aşamaları Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2. Disk difüzyon metodunda; a) mikroorganizma yoğunluğunun belirlenmesi, b) hazırlanan mikroorganizma süspansiyonunun petriye ekimi, c) ekstrakt emdirilmiş disklerin yerleştirilmesi, d) inhibisyon zon çaplarının ölçümü aşamaları.

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bahar aylarında doğum yapmış manda, koyun, inek ile Kasım ayında doğum yapmış iki farklı inekten doğumu takip eden 1. gün ve 5. günde sağılan kolostrum sütlerinin farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktlarının *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. typhimurium* ATCC 14028, *E. coli* ATCC 25922, *S. epidermidis* ATCC 12228, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *C. albicans* ATCC 1029 mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır.

Araştırmada steril su ile çözme, direkt özütleme, Soxhlet yöntemiyle özütleme olmak üzere üç farklı metot uygulanmıştır. Uygulamaların herbiri sonunda disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır.

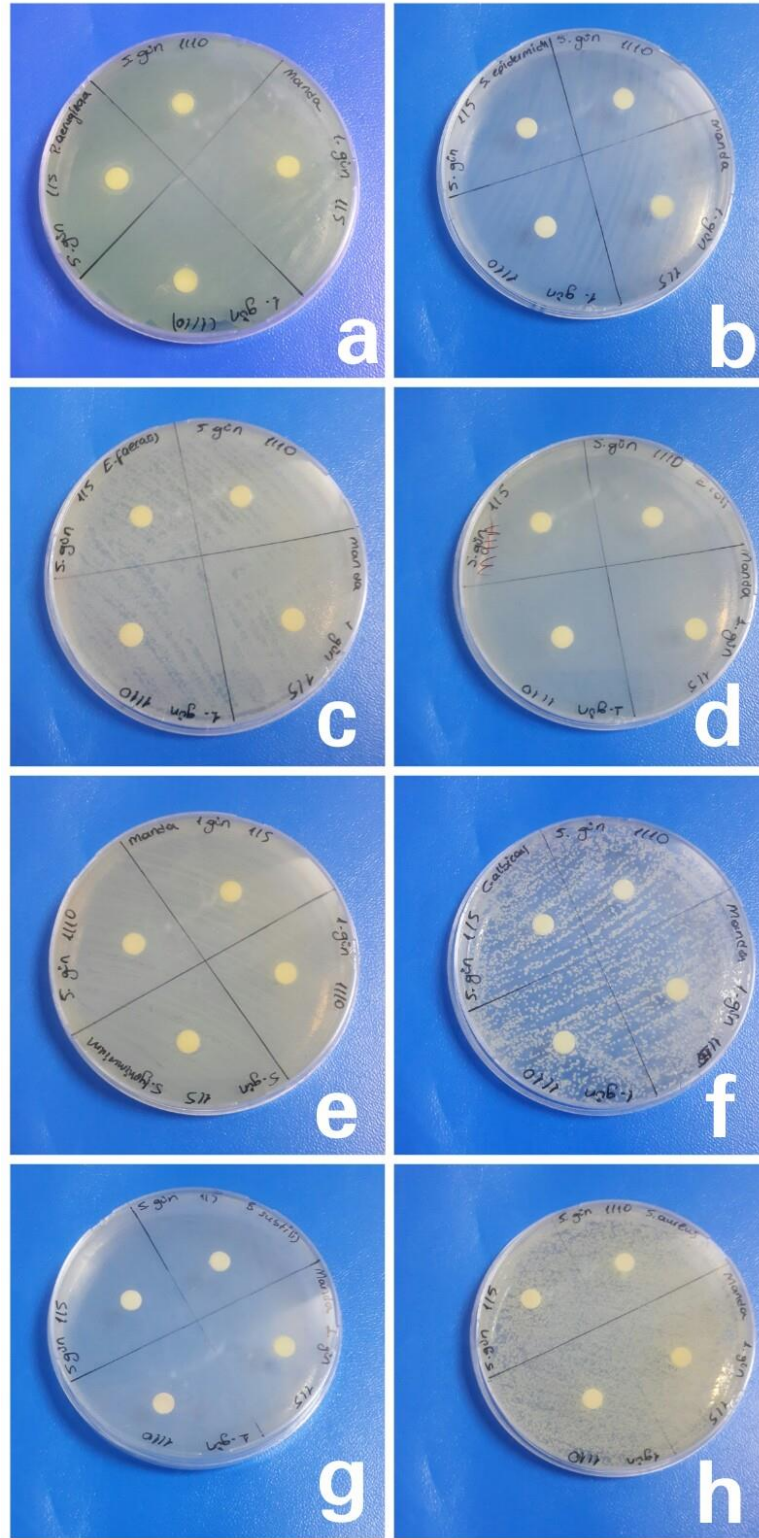
4.1.2. Suda çözülen manda kolostrumda antimikrobiyal aktivite sonuçları

Hazırlanan manda kolostrumları 1/5 ve 1/10 oranında su ile çözülmüş, 1/10 oranlı örneğin bir kısmı membran filtrelenerek steril edilmiş, mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite gözlemlenmemiştir. Sonuçlar Şekil 4.1., Şekil 4.2. ve Tablo 4.1.'de verilmiştir.

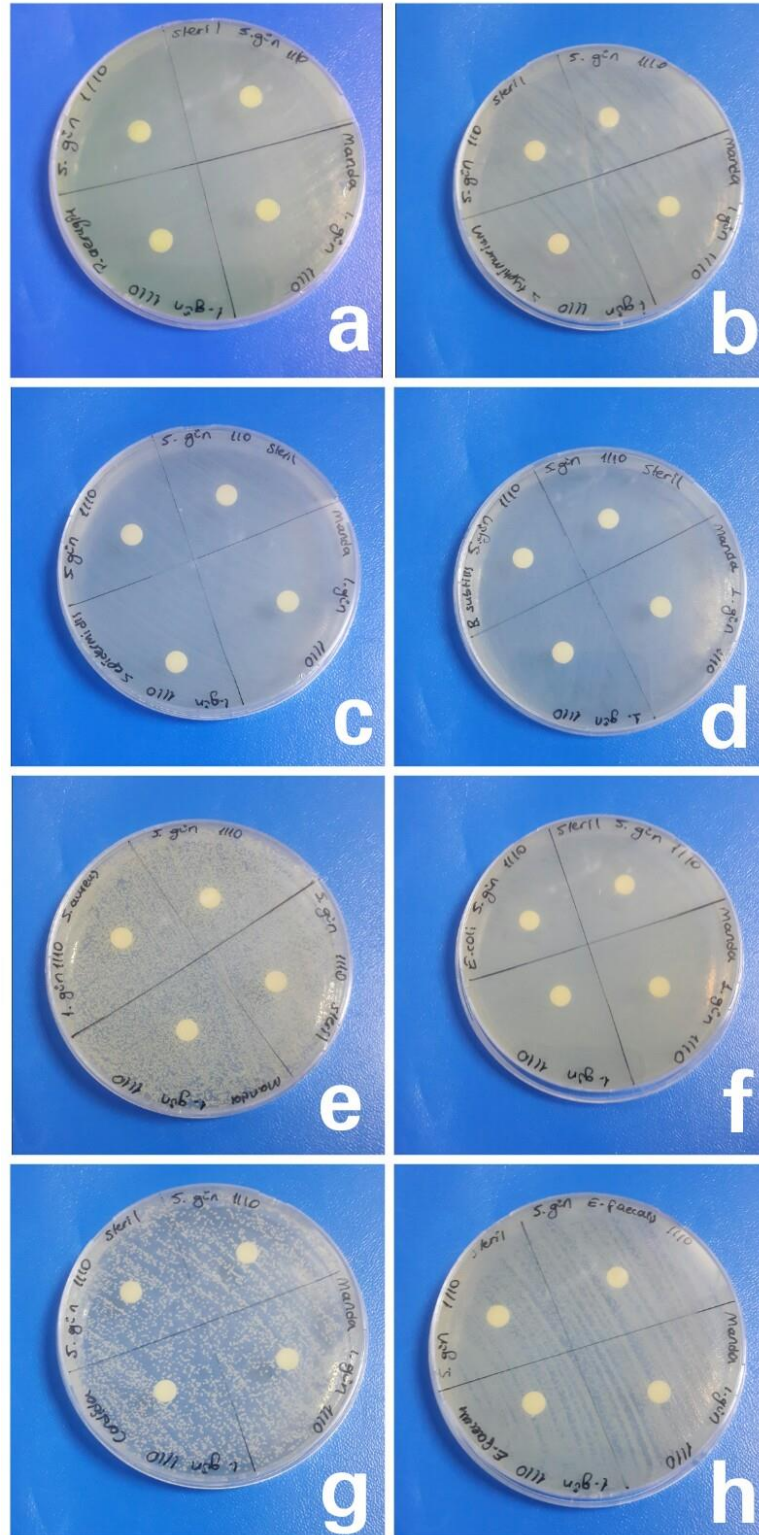
Tablo 4.1. Suda çözülen manda kolostrumda antimikrobiyal aktivite.

Örnekler		Test Mikroorganizmaları							
		Bs	Ca	Ec	Ef	Pa	Sa	Se	St
Direkt Ekim	1/5	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/10	0	0	0	0	0	0	0	0
Steril Ekim	1/10	0	0	0	0	0	0	0	0
GC		17	-	19	20	22	20	20	21
AMB		-	16	-	-	-	-	-	-
N.K		0	0	0	0	0	0	0	0

Bs: *B. subtilis*, Ca: *C. albicans*, Ec: *E. coli*, Ef: *E. faecalis*, Pa: *P. aeruginosa*, Sa: *S. aureus*, Se: *S. epidermidis*, St: *S. typhimurium*, N.K: Negatif kontrol, GC: Gentamisin, AMB: Amfoterisin B, '-': çalışılmadı.



Şekil 4.1. Suda çözülen manda kolostrumunun; a) *P. aeruginosa*, b) *S. epidermidis*, c) *E. faecalis*, d) *E. coli*, e) *S. typhimurium*, f) *C. albicans*, g) *B. subtilis*, h) *S. aureus* üzerine antimikrobiyal aktivitesi.



Şekil 4.2. Suda çözülen steril manda kolostrumunun; a) *P. aeruginosa*, b) *S. typhimurium*, c) *S. epidermidis*, d) *B. subtilis*, e) *S. aureus*, f) *E. coli*, g) *C. albicans*, h) *E. faecalis* üzerine antimikrobiyal aktivitesi.

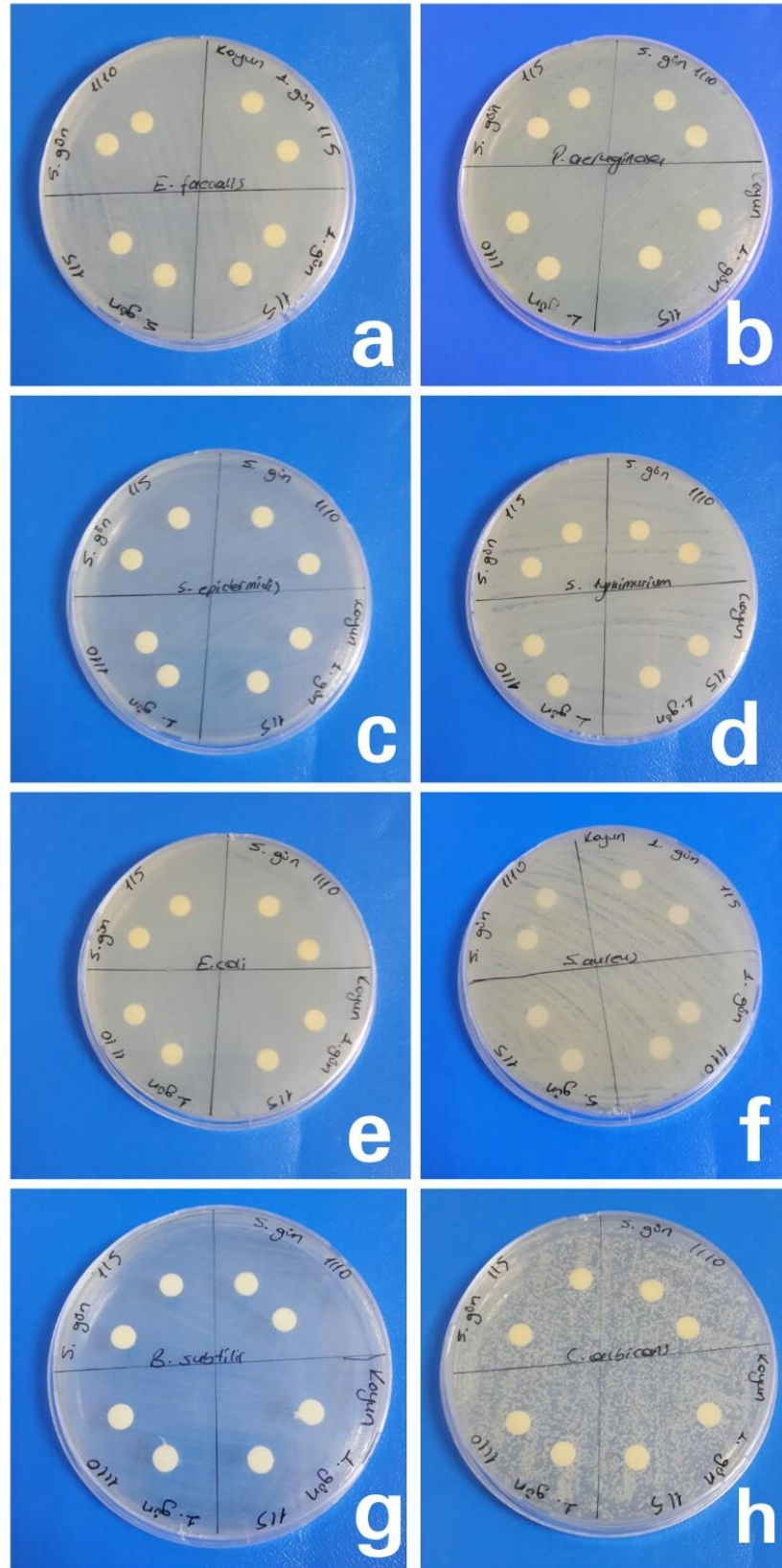
4.1.3. Suda çözülen koyun kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite sonuçları

Hazırlanan koyun kolostrumları 1/10 oranında su ile çözülmüş, mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite gözlemlenmemiştir. Sonuçlar Şekil 4.3. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Suda çözülen koyun kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite.

Örnekler		Test Mikroorganizmaları							
		Bs	Ca	Ec	Ef	Pa	Sa	Se	St
Direkt Ekim	1/5	0	0	0	0	0	0	0	0
1. gün	1/10	0	0	0	0	0	0	0	0
Direkt Ekim	1/5	0	0	0	0	0	0	0	0
5.gün	1/10	0	0	0	0	0	0	0	0
GC		17	-	19	20	22	20	20	21
AMB		-	16	-	-	-	-	-	-
N.K		0	0	0	0	0	0	0	0

Bs: *B. subtilis*, Ca: *C. albicans*, Ec: *E. coli*, Ef: *E. faecalis*, Pa: *P. aeruginosa*, Sa: *S. aureus*, Se: *S. epidermidis*, St: *S. typhimurium*, N.K: Negatif kontrol, GC: Gentamisin, AMB: Amfoterisin B, '-': çalışılmadı.



Şekil 4.3. Suda çözülen koyun kolostrumunun; a) *E. faecalis*, b) *P. aeruginosa*, c) *S. epidermidis*, d) *S. typhimurium*, e) *E. coli*, f) *S. aureus*, g) *B. subtilis*, h) *C. albicans* üzerine antimikrobiyal aktivitesi.

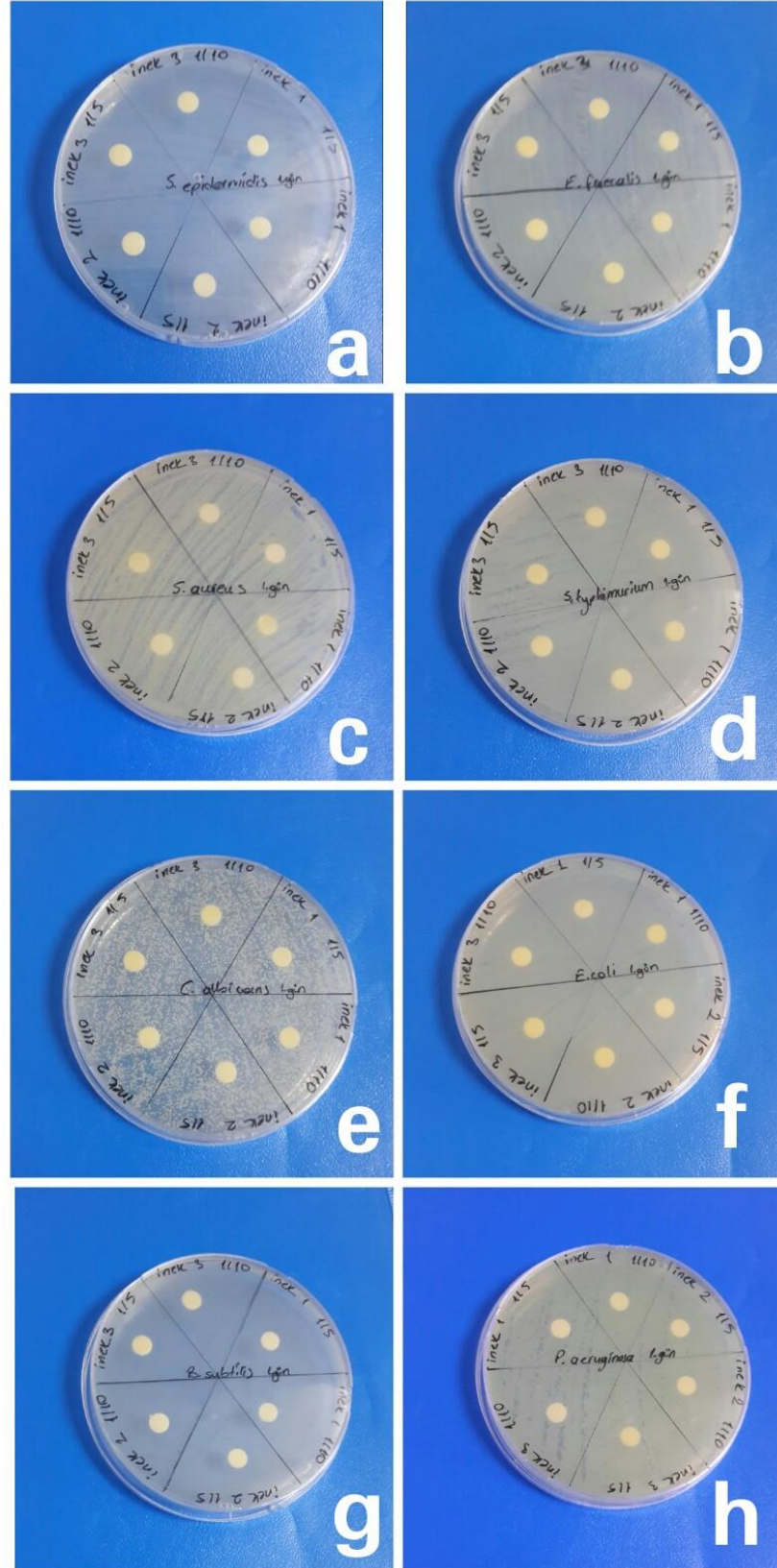
4.1.3. Suda çözülen inek kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite sonuçları

Hazırlanan inek kolostrumları 1/10 oranında su ile çözülmüş, mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite gözlemlenmemiştir. Sonuçlar Şekil 4.4., Şekil 4.5. ve Tablo 4.3.'te verilmiştir.

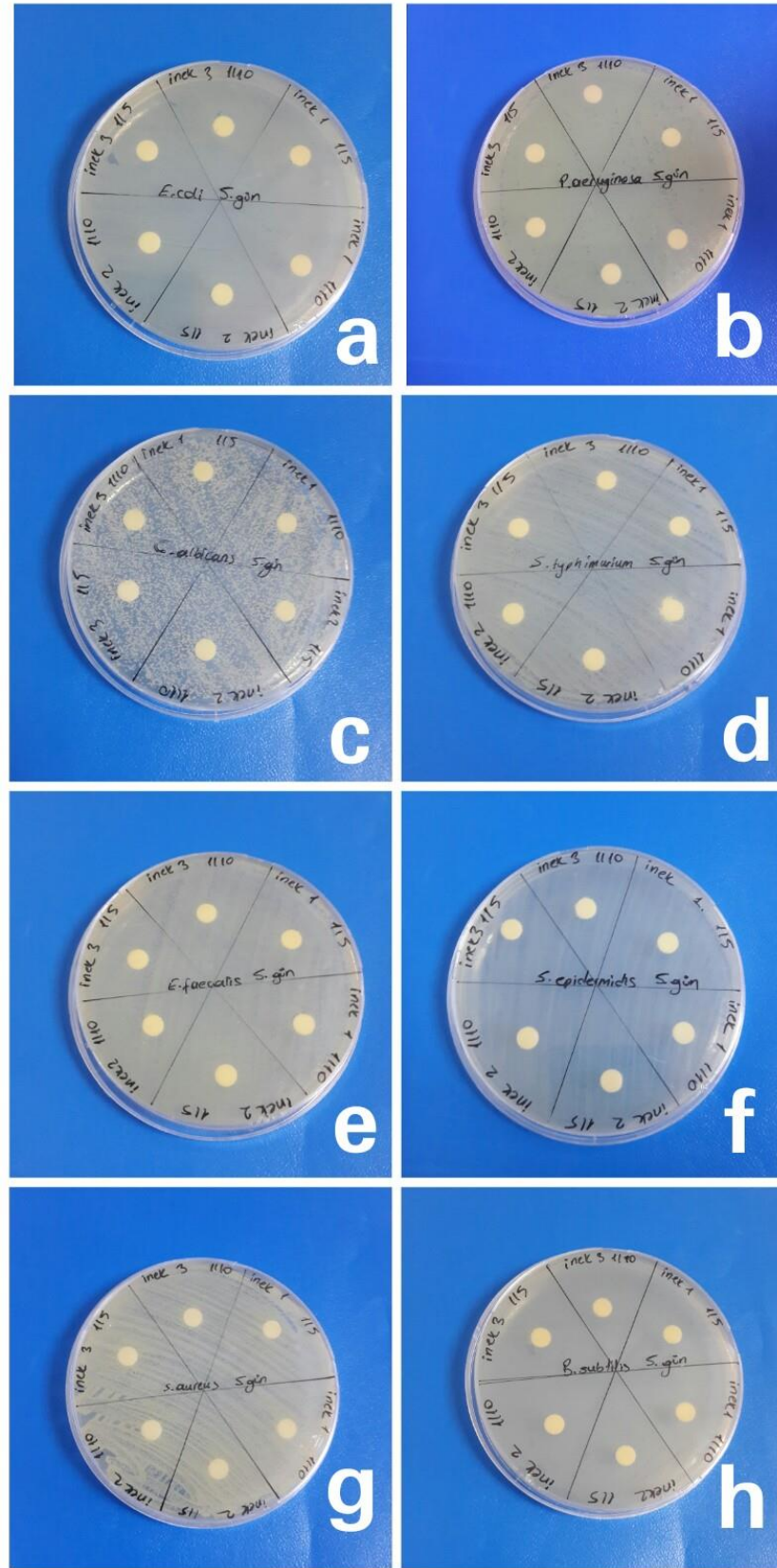
Tablo 4.3. Suda çözülen inek kolostrumlarında antimikrobiyal aktivite.

Örnekler	Test Mikroorganizmaları							
	Bs	Ca	Ec	Ef	Pa	Sa	Se	St
İnek 1	1/5	0	0	0	0	0	0	0
	1/10	0	0	0	0	0	0	0
İnek 2	1/5	0	0	0	0	0	0	0
	1/10	0	0	0	0	0	0	0
İnek 3	1/5	0	0	0	0	0	0	0
	1/10	0	0	0	0	0	0	0
GC	17	-	19	20	22	20	20	21
AMB	-	16	-	-	-	-	-	-
N.K	0	0	0	0	0	0	0	0

Bs: *B. subtilis*, Ca: *C. albicans*, Ec: *E. coli*, Ef: *E. faecalis*, Pa: *P. aeruginosa*, Sa: *S. aureus*, Se: *S. epidermidis*, St: *S. typhimurium*, N.K: Negatif kontrol, GC: Gentamisin, AMB: Amfoterisin B, '-': çalışılmadı.



Şekil 4.4. Suda çözülen 1. gün inek kolostrumunun; a) *S. epidermidis*, b) *E. faecalis*, c) *S. aureus*, d) *S. typhimurium*, e) *C. albicans*, f) *E. coli*, g) *B. subtilis*, h) *P. aeruginosa*, üzerine antimikrobiyal aktivitesi.



Şekil 4.5. Suda çözölen 5. gün inek kolostrumunun; a) *E. coli*, b) *P. aeruginosa*, c) *C. albicans*, d) *S. typhimurium*, e) *E. faecalis*, f) *S. epidermidis*, g) *S. aureus*, h) *B. subtilis* üzerine antimikrobiyal aktivitesi.

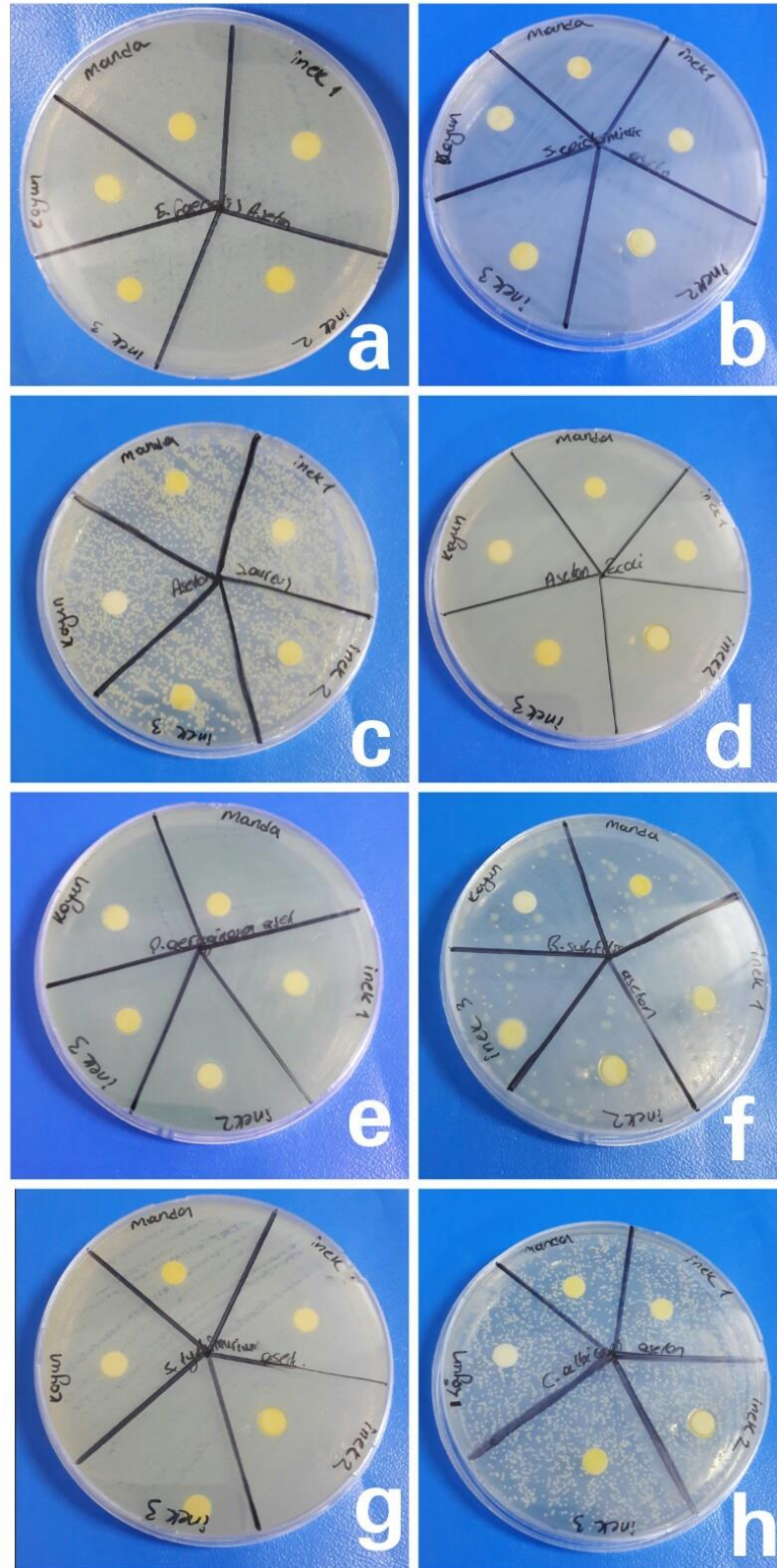
4.1.4. Direk özütleme yöntemiyle kolostrumlarda antimikrobiyal aktivite araştırılması

Hazırlanan 1. gün kolostrum örnekleri çözücülerde (etanol, aseton) özütlenerek mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite gözlemlenmemiştir. Sonuçlar Şekil 4.6. ve Tablo 4.4.'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Direk özütleme yöntemiyle kolostrumlarda antimikrobiyal aktivite.

Örnekler	Test Mikroorganizmaları							
	Bs	Ca	Ec	Ef	Pa	Sa	Se	St
Aseton	İnek 1	0	0	0	0	0	0	0
	İnek 2	0	0	0	0	0	0	0
	İnek 3	0	0	0	0	0	0	0
	Manda	0	0	0	0	0	0	0
	Koyun	0	0	0	0	0	0	0
Etanol	İnek 1	0	0	0	0	0	0	0
	İnek 2	0	0	0	0	0	0	0
	İnek 3	0	0	0	0	0	0	0
	Manda	0	0	0	0	0	0	0
	Koyun	0	0	0	0	0	0	0
GC	17	-	19	20	22	20	20	21
AMB	-	16	-	-	-	-	-	-
N.K	0	0	0	0	0	0	0	0

Bs: *B. subtilis*, Ca: *C. albicans*, Ec: *E. coli*, Ef: *E. faecalis*, Pa: *P. aeruginosa*, Sa: *S. aureus*, Se: *S. epidermidis*, St: *S. typhimurium*, N.K: Negatif kontrol, GC: Gentamisin, AMB: Amfoterisin B, '-': çalışılmadı.



Şekil 4.6. 1. gün kolostrumların; a) *E. faecalis*, b) *S. epidermidis*, c) *S. aureus*, d) *E. coli*, e) *P. aeruginosa*, f) *B. subtilis*, g) *S. typhimurium*, h) *C. albicans*, üzerine antimikrobiyal aktivitesi.

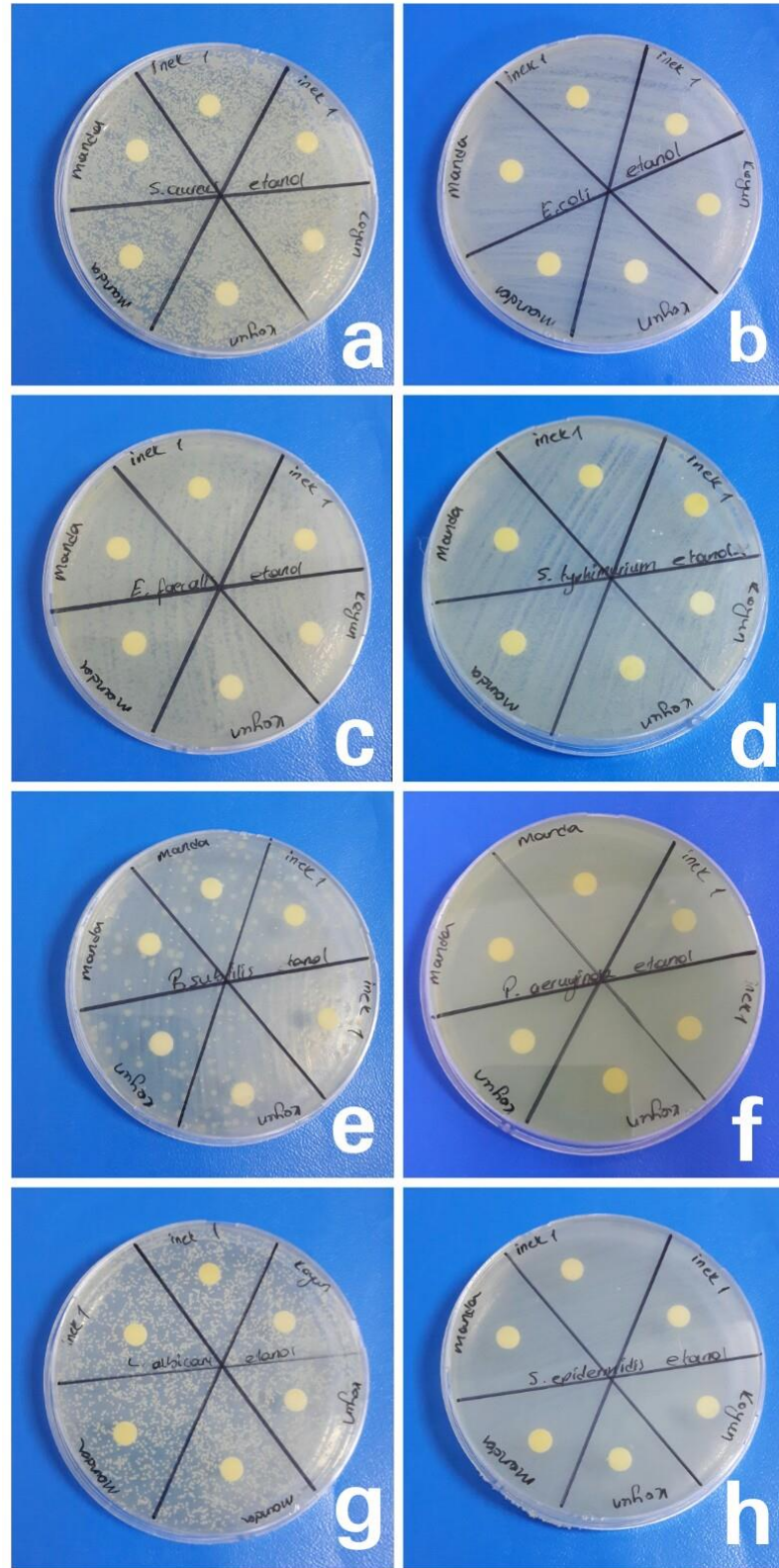
4.1.5. Soxhlet yöntemiyle kolostrumlarda antimikrobiyal aktivite araştırılması

Hazırlanan kolostrum örneklerinin mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite gözlemlenmemiştir. Sonuçlar Şekil 4.7. ve Tablo 4.5.'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Soxhlet yöntemiyle kolostrumlarda antimikrobiyal aktivite.

Örnekler	Test Mikroorganizmaları							
	Bs	Ca	Ec	Ef	Pa	Sa	Se	St
İnek 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Etanol	Manda	0	0	0	0	0	0	0
	Koyun	0	0	0	0	0	0	0
GC	17	-	19	20	22	20	20	21
AMB	-	16	-	-	-	-	-	-
N.K	0	0	0	0	0	0	0	0

Bs: *B. subtilis*, Ca: *C. albicans*, Ec: *E. coli*, Ef: *E. faecalis*, Pa: *P. aeruginosa*, Sa: *S. aureus*, Se: *S. epidermidis*, St: *S. typhimurium*, N.K: Negatif kontrol, GC: Gentamisin, AMB: Amfoterisin B, '-': çalışılmadı.



Şekil 4.7. 1. gün kolostrumların; a) *S. aureus*, b) *E. coli*, c) *E. faecalis*, d) *S. typhimurium*, e) *B. subtilis*, f) *P. aeruginosa*, g) *C. albicans*, h) *S. epidermidis* üzerine antimikrobiyal aktivitesi.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada koyun, manda ve üç farklı inekten hijyenik şartlarda sağılan 1. gün ve 5. gün kolostrum sütlerinden direkt özütleme, soxhlet yöntemiyle elde edilen ekstraktların *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. typhimurium* ATCC 14028, *E. coli* ATCC 25922, *S. epidermidis* ATCC 12228, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *C. albicans* ATCC 1029 mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır.

Son yıllarda insan ve hayvan sağlığının patojen mikroorganizmalara karşı korunmasına yönelik araştırmalar artmıştır. Gıdalarda bozulmaya neden olan mikroorganizmaların varlığına karşı geleneksel yaklaşımlardaki gelişmelere paralel olarak antimikrobiyal aktivite ile ilgili araştırmalar ön plana çıkmıştır. Bu nedenle, farklı patojenlere karşı antimikrobiyal aktivite araştırılması üzerine yoğunlaşan çalışmalar dünya çapında yapılmıştır (Teles Andrade ve ark., 2014).

Bu çalışma manda, koyun ve inek türlerinden elde edilen kolostrumların farklı yöntemler kullanılarak geniş çaplı antibakteriyel etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Kolostrumda bulunan en önemli iki bileşen immun ve büyüme faktörleridir. İmmun faktörler yaşamın ilk haftalarında enfeksiyonlara karşı korumayı ve immunitiyi sağlamakta, büyüme faktörleri ise yeni doğanın büyüme ve gelişimini desteklemektedir (Bayarer ve ark., 2006).

İnek kolostrumunun kas fonksiyonu, performans kapasitesi ve fiziksel olarak aktif insanların sağlık durumları üzerinde pozitif etkileri olduğu, yağ dışı vücut kütlelerini arttırabildiği belirtilmiştir (Mero ve ark., 2002; Buckley, 2002).

Kolostrumun kas gelişimine, insülin benzeri büyüme faktörleri, büyüme hormonları ile yardımcı olduğu bildirilmiştir. İnek kolostrumunun, insan kolostrumuna kıyasla çok IGF-1 sağladığı belirtilmiştir (Antonio ve ark., 2001).

Kolostrum, yeni doğan hayvanlarda, iskelet kas protein sentezini canlandıran bir besin maddesi olarak gösterilmektedir ve inek kolostrumunun yetişkin insanlarda da benzer etkiyi gösterebileceği ifade edilmiştir (Burrin ve ark., 1995).

Leppäluoto ve arkadaşları (2000), yaptıkları bir deneysel çalışmayla, genç sporcularda kolostrum takviyesinin koşma ve atlama performansını geliştirdiğini belirtmişlerdir. Kolostrum kullanımının sporcularda ağır eğitim dönemlerinde yararlı olduğunu ifade etmişlerdir.

Atletizm ile uğraşan sporcular üzerinde yapılan çalışmada uzun süreli inek kolostrumu takviyesinin fiziksel performansı ve dayanıklılığı arttırdığını ifade etmişlerdir (Buckley, 2002; Coombes ve ark., 2002).

Beslenmede kullanılan kolostrumun güç ve dayanıklılığı artırdığı, yağ dışı kas kütlelerini desteklediği, vücuttaki yağı yaktığı, yoğun çalışmadan sonra düşen bağışıklık seviyesini yükselttiği, iyileşme süresini kısalttığı ve yaraların iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Sparling ve ark., 1993; Antonio ve ark., 2001; Buckley ve ark., 2002).

Kolostrum kullanımının sporcularda güç ve dayanıklılığa etkileri araştırmalarla ortaya konmuştur. Kuipers ve arkadaşları (2002), kolostrum kullanımının sporcularda performansı artırdığını bildirmişlerdir.

Sporcular kolostrumdan en fazla faydayı gören bireylerdir. Sporcularda yüksek düzeyde bir antremandan sonra, immun sistem T-hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin üretimi geçici olarak azalmaktadır. İmmun sistemdeki bu durum birkaç saat sonra son bulmakta ve ardından sistem önceki durumuna geri dönmektedir. Bazı sporlardaki antrenman sistemi sporcuları bu döngünün içine sokmakta, hasta olma

olasılıkları da artmaktadır. Bu koşullarda kolostrum, fırsatçı patojenlere karşı vücudun zor duruma düşmesini önlemektedir. Özellikle kas gelişiminin aşırı gerekli olduğu sporlarda bu soruna daha sık rastlanmaktadır. Bu tip antrenmanlarda sporcular her zaman yağlarını yakmanın, kasları yapılandırmanın ve kuvvet kazanmanın yolunu aramaktadırlar. Kolostrum IGF-1 ve 2'yi içeren büyüme faktörleri ve büyüme hormonları sayesinde bunu gerçekleştirebilmektedir (Francis, 1986).

Diyette protein alımı epey önemlidir. Süt proteinleri beslenmede alınması gerekli proteinlerin en önemlileridir. Kas ve vücut gelişmesinde oldukça önemlidir. Kolostrum son yıllarda özellikle atletlerce zengin bir protein kaynağı, immun sistemi takviye eden ve yarışmalarda stresi indirgeyen etmen olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda özellikle atletler olmak üzere vücut geliştirme sporcuları, bisikletçiler, hokeyciler gibi dayanıklılık gerektiren sporlarla uğraşan bireylerde kolostrum alınması tavsiye edilmektedir (Antonio ve ark., 2001; Buckley ve ark., 2002).

Yapılan tüm bu çalışmalardan ilham alınarak manda, koyun ve inek kolostrum sütlerinin antimikrobiyal aktivitesi farklı yöntemler kullanılarak disk difüzyon metoduyla araştırılmış fakat tespit edilememiştir. Kolostrumun literetürde daha önce antimikrobiyal aktivitesinin disk difüzyon metoduyla araştırılmamış olması yönüyle bu çalışma önemlidir.

Kolostrumun içerdiği bileşenler dolayısıyla antimikrobiyal özellik taşıdığı yapılan diğer çalışmalarda bildirilmektedir. Fakat bu araştırmalarda söz konusu antimikrobiyal etki kolostrumun vücuda alımı sonrasında tespit edilmiştir. Bu araştırmadaysa kolostrumun vücuda alınmadan önce değerlendirilmesi söz konusudur.

Araştırmada olumlu sonuç alınamamasının iki olası sebebi değerlendirilmiştir. İlki kolostrumun antimikrobiyal etkisinin vücuda alınması ve birtakım biyolojik faaliyetlerde kullanılması sonucunda ortaya çıktığıdır. Bu fikir ışığında kolostrumun

başıklık immünolojisinde etkili olduğu fakat antimikrobiyal aktivitede etki göstermediği sonucuna ulaşılmıştır. Diğeriyse antimikrobiyal etkiyi sağlayan etken maddelerin kullanılan birçok yöntemle rağmen yeterli düzeyde açığa çıkarılmamasından kaynaklı olumlu sonuç alınamadığı düşüncesidir.

Doğal kaynaklar içersindeki antimikrobiyal aktiviteden sorumlu maddelerin izolasyonu ve tanımlanmasının tıp, gıda ve endüstride kullanımları açısından önemli bir olgu olduğu düşüncesindeyiz. Yapılan bu tip çalışmaların geliştirilerek yaygınlaştırılması ile etken maddenin açığa çıkarılacağı yöntem tespit edilerek yeni doğal antimikrobiyal madde kaynaklarının bulunabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Ağaçfıdan, A. 2005. Tıbbi Mikrobiyoloji 2, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, sf. 4,9.
- Ağaçfıdan, A. Anı, Ö., Badur, S., Bozkaya, E., Derbentli, S., Küçüker, A.M., Gürler, B., Öner, Y.A., Öngen, B., Töreci, K., Yeğenoğlu, Y. 2002. Tıbbi Mikrobiyoloji-1, Emel Bozkaya (editör), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Ak, S. Gürses, S.A., Eser, B.E. 2016. *Staphylococcus aureus*'un Makrofajlar Tarafından Fagositozu Üzerine Sigara Dumanı Ekstraktının Etkisi Mikrobiyol Bul. 50(2): 205-214.
- Aktaş, Z. Satana, D., Kayacan, Ç., Can, B., Gönüllü, N., Küçükbasmacı, Ö. 2012. *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Antibiyotik Duyarlılık Oranları ve Beta-Laktam Direnç Mekanizmalarının Tiplendirilmesi, Mikrobiyol Bul; 46(3): 386-397.
- Alais, C. And Linden, G. 1991. Food Biochemistry. Ellis Horwood Ltd. Market Cross House, Cooper Street Chichester. West Sussex. PO 19 1 EB, England 219 s.
- Altıntaş, R. 2018. Honamlı Keçileri ve Kıl Keçilerinin Kolostrumlarının Biyokimyasal Bağışıklık, Antioksidan Bileşimler Bazında Karşılaştırılması. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.
- Anonymous,1992. Gıda ve beslenme. 16 Ekim Dünya Gıda Günü. Tarım ve Köyşleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü. Ankara. 55.
- Antonio, J. Sanders M.S., Van Gammeren, D. 2001. The effects of bovine colostrum supplementation on body composition and exercise performance in active men and women. Nutrition, 17: 243–247.
- Aral, M. Paköz, N.İ.E., Aral, İ.İ., Doğan, S. 2011. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 68 (2): 85 – 92.
- Argüello, A. Castro, N., Alvarez S., Capote, J. 2006. Effects of the number of lactations and litter size on chemical composition and physical characteristics of goat colostrums. Small Ruminant Research., 64: 53-59.
- Ayar, A. Demirulus, H. 2000. Eğitim çağındaki gençlerin süt ve süt ürünleri tüketim alışkanlıklarının belirlenmesi üzerine bir araştırma. Gıda. 25(5): 371-376.

- Bala, M.A. 2015. Anne sütü ile beslenen ve formül mama ile beslenen bebeklerin serum ima (ischemia modified albumin) değerlerinin araştırılması. Selçuk Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.
- Barker, S. Griffiths, C., Nicklin, J. 2013. Microbiology, Nobel Kitabevi, Ankara.
- Bayarer, M. Karagözlü, C., Akbulut, N. 2006. İnsan Beslenmesinde kolostrumun önemi ve kullanım olanakları, Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 10 (3/4): 11–21.
- Benli, E. 2004. Globalleşen Dünyada Türkiye Et ve Süt Sanayi. www.zmo.org.tr/etkinlikler/abgst03/14.pdf, Erişim Tarihi 03.04.2019.
- Bhora, F. Dinkin, B., Batzri, S. 1995. Effect of growth factors on cell proliferation and epithelization in human skin. J Surg Res. 59: 236–244.
- Bilgehan, H. 1995. Klinik Mikrobiyoloji, Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları, İzmir.
- Buckley, J.D. Abbott, M.J., Brinkworth, G.D., Whyte, P.B.D. 2002. Bovine colostrum supplementation during endurance running training improves recovery from exercise, but not performance. J Sci Med Sport, 5: 65–79.
- Burrin, D.G. Davis, T.A., Ebner, S., Schoknecht, P.A., Fiorotto, M.L., Reeds, P.J., McAvoy, S. 1995. Nutrient-independent and nutrient-dependent factors stimulate protein synthesis in colostrum-fed newborn pigs. Pediatr Res. 37: 593–599.
- Campbell, R.N. Leverentz, M.K., Ryan, L.A. & Reece, R.J. 2008. Metabolic control of transcription: paradigms and lessons from *Saccharomyces cerevisiae* Biochem. J 414 : 177–187.
- Coombes, J. Conacher, M., Austen, S., Marshall, P. 2002. Dose effects of oral bovine colostrum supplementation on physical work capacity in cyclists. Med Sci Sports Exercise, 34: 1184–1188.
- Çelik, Y. Karlı, B., Bilgiç, A., Çelik, Ş. 2005. Şanlıurfa ili kentsel alanda tüketicilerin süt tüketim düzeyleri ve süt tüketim alışkanlıkları, Tarım Ekonomisi Dergisi. 11(1): 5-12.
- Davidson, G.P. Daniels, E., Nunan, H., Moore, A.G., Whyte, P.B.D., Franklm, K., McCloud, P.I., Moore, D.J. 1989. Passive immunization of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. Lancet, 23: 709–712.
- Demirci, M. 1986. Aşırı beslenme sorunları. Gıda. 11(1): 40-41.
- Devery – Pocious, J.E. Larson, B.L. 1983. Age and previous lactations as factors in the amount of bovine colostrum immunoglobulins, J. Dairy Sci. 66 : 221-226.
- Erol, İ. 2007. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi, Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara.

- Fleenor, W. A. Stott, G.H.1980. Hydrometer test for estimation of immunoglobulin concentration in bovine colostrum. *Journal of Dairy Sci.* 86:2145-2153.
- Francis, G.L.1986. Purification and partial sequence analysis of insulin-like growth Factor 1 from bovine colostrum, *Biochemical Journal*, 233(1): 207–213.
- Genç, M. 2015. İsviçre esmeri ve siyah alaca sığırlarda bazı çevresel faktörleri kolostrum kalitesi ve pasif immünite üzerine etkileri. Atatürk Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.doktora Tezi.
- Goldman, A.S. 1983. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *Pediatr Infect Infect Dis J.*,12, 664-71.
- Gözyuman, B. 2018. Morkaraman ve Tuj Koyunlarında Kolostrum Kalitesinin Kuzularda Büyüme-Gelişme ve Yaşama Gücüne Etkisi. Atatürk Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Zootekni Anabilim Dalı. Hayvan Yetiştirme Bilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.
- Henderson, D.R. Mitchell, D. 2000. Colostrum. CNR Publications ISBN-9676514-0-9 Sedona, AZ, USA, 54.
- Horasan, E. Ersöz, G., Uğuz, G., Emekdaş,G., Kaya, A. 2010. Bakteremi Etkeni Olan *Escherichia coli* İzolatlarının Antimikrobiyal Dirençleri (2004-2009) *Flora*;15(4):147-152.
- Hoyraz, M. Sezer, R., Demirtaş, M., Koç, A. 2015. Siyah – alaca ineklerin ağız sütü kalitesi ve içeriği üzerine bir araştırma. *Tralleis Elektronik Dergisi*, 4, 1 – 7.
- Kaymakçı, M. 2013. İleri Koyun Yetiştiriciliği, Bornova – İzmir. 2-3. 46-50. 90-91.
- Kayser, F.H. Bienz, K.A., Eckert, J., Lindenmann, J. 1997. Tıbbi Mikrobiyoloji, 8. Baskı. Kucuker, A.M., Tumbay, E., Özdem, Anđ (editörler), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Kısa, Ö. 2014. Sağlık Bilimlerinde Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 4 – 218.
- Kıvrak, A.O. Uçar, G. 2012. Kolostrumun özellikleri ve sporcularda kullanımı. *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dergisi*, 14: 138-142.
- Kingsbury, D. Wagner,G. 1990. Mikrobiyoloji, Saray tıp kitab evi, İzmir.
- Köse, Ş. Atalay, S., Ödemiş, İ., Adar, P. 2014. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları, *ANKEM Derg* ;28(3):100-104.
- Kuipers, H. Van Breda, E., Verlaan, G., Smeets, R. 2002. Effects of oral bovine colostrum supplementation on serum insulin-like growth factor-I levels., *Nutrition*, 18(7-8):566-567.

- Kul, E. Erdem, H., Atasever, S., Demirci, H. 2014. Kolosturumda Antimikrobiyal ve Büyüme Faktörleri. Uluslararası Katılımlı Süt Sığırcılığı Sempozyumu. Kayseri, 49-51.
- Leppäluoto, J. Rasi, S., Martikkala, V., Puukka, M. 2000. Bovine Colostrum Supplementation Enhances Physical Performance on Maximal Exercise Tests. Pre-Olympic Congress Sports Medicine and Physical Education International Congress on Sport Science. Brisbane, Australia. 7-13 September, 2000.
- Lori, C.P. Clive, C.G., Thomas, E.B., Dale, D.H. 1991. Manegement and production factors influencing immunoglobülin G1 concentration in colostrum from holstein cows. J. Dairy Sci., 74 : 2336 – 2341.
- Mero, A. Kahkönen, J., Nykanen, T., Parviainen, T., Jokinen, I., Takala, T., Nikula , T., Rasi, S., Leppaluoto, J. 2002. IGF-1, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training. J Appl Physiol, 93: 732–739.
- Mitra, A.K. Mahalanabis D, Ashraf H, Unicomb L, Eeckels R, Tzipori S. 1995. Hyperimmune cow colostrum reduces diarrhea due to rotavirus: a double blind study, cotrolled clinical trial. Acta Paediatrica, 84: 996–1001.
- Okuyucu, İ. C. 2016. Siyah alaca sığırlarda kolostrum kalitesi ve süt bileşiminin buağların büyüme performansına etkileri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zooteknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- Omerovic, M. Müştak, H.K, Kaya, İ.B. 2017. *Escherichia coli* Patotiplerinin Virülens Faktörleri Etlik Vet Mikrobiyol Derg, 28 (1): 1-6.
- Öztürk, R. Ertop, M., Parça, O., Ergin, Ç. 2013. Hastane personellerinin cep telefonlarında Staphylococcus aureus kolonizasyonunun araştırılması Pam Med J 6(1):18-21.
- Pakkanen, R. Aalto, J. 1997. Growth factor and antimicrobial factors of bovine colostrum. Int Dairy Journal, 7: 285-297.
- Sabin, A.B. 1962. Antipoliomyelitic activity of human and bovine colostrum and milk. Pediatrics, 29: 105–115.
- Sobolewska, D. Janeczko, Z. 2006. Steroidal glycosides from the underground parts of allium ursinum l. And their cytostatic and antimicrobial activity. Acta poloniae pharmaceutica-drug research, vol. 63 no. 3 pp. 219-223.
- Sparling, P.B. Nieman, D.C., O'Connor, P.J. 1993. Selected scientific aspects of marathon racing. An update on fluid replacement, immune function, psychological factors and the gender difference. Sports Medicine, 15(2): 116-132.

- Tacket C.O. Binion S.B., Bostwick E., Losonsky G., Roy M.J., Edelman R. 1992. Efficacy of bovine milk immunoglobulin concentrate in preventing illness after Shigella flexner challenge. *American J Tropical Medical and Hygiene*, 47: 276–283.
- Tan, S. 2003. Okul Sütü Programı. TEAE-BAKIŞ, Sayı 1, Ankara.
- Tekinşen, O.C. Nizamlioğlu M. 2001. Süt Kimya, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Birinci baskı, Selçuk Üniversitesi Vakfı Yayınları, 18–19–128–129.
- Teles Andrade, B.M.F. Lidiane, N.B., Silva Probst I., Fernandes Júnior, A. 2014. Antimicrobial activity of essential oils, *Journal of Essential Oil Research*, 26:1, 34-40.
- Thapa, B.R. 2005. Health factors in colostrum. *Indian journal of pediatrics*, 72 (7):579–581.
- Tokuyama, Y. Tokuyama H. 1993. Purification and identification of TGF-beta-2-related growth factors in muscle development. *Journal of Dairy Research*, 60: 99 -109.
- Ungar, B.L.P. Ward, D.J. Fayer, R., Quinn, C.A. 1990. Cessation of *Cryptosporidium*-associated diarrhea in AIDS patient after treatment with hyper immune bovine colostrum. *Gastroenterolog*, 98: 486- 489.
- Uras, İ. 2018. Na⁺/I⁻ Simpoter (NIS) İnhibitör Düzeyleri Yüksek ve Düşük Olan İnsan Kolostrum Whey Proteinlerinin Karşılaştırılmalı Proteomik Analizi. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Biyokimya ve Moleküler Biyoloji.
- Uraz, T. Güneş, T., Sezgin, E., Koçak, C., Atamer, E., Alpar, A. ve Yetişmeyen, A. 1982. Süt ve Süt Mamülleri Teknolojisi. Sanayi Eğitim ve Geliştirme Merkezi Genel Müdürlüğü. Yayın No: 103. Ankara, 295 s.
- URL-1 <https://slideplayer.biz.tr/slide/2822183/>, Erişim Tarihi 01.04.2019.
- Uruakpa, F.O., Ismond, M.A.H., Akobundu, E.N.T. 2002. Colostrum and its benefits: a review. *Nutrition Research*, 22: 755–767.
- Warny, M. Fatimi, A., Bostwick, E.F., Laine, C., Lebel, F., La Mont, J.T., Pothoulakis, C., Kelly, C.P. 1999. Bovine immunoglobulin concentrate-*Clostridium difficile* retains *C. difficile* toxin neutralising activity after passage through the human stomach and small intestine. *Gut*, 44 (2): 212-217.
- Yalçın, B. 2016. Kolostrum takviyesi alan sporcularda dallı zincir amino asit düzeyleri. Selçuk Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.

ÖZGEÇMİŞ

Yasemin İkizkaya 24.05.1991'de Sakarya'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Sakarya'da tamamladı. 2009-2010 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Yabancı Diller Bölümü'nde İngilizce eğitimi aldı. 2010-2014 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü'nde lisans eğitimini tamamladı 2014-2017 yılları arası öğretmenlik yaptı. 2017 yılında Sakarya Üniversitesi Özel Eğitim Öğretmenliği Bölümü'nde lisans eğitime başladı. 2014-2019'da Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda ve Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimini tamamladı.