

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FONKSİYONEL GIDALAR İÇİN UYGUN
MİKROPARTİKÜL GIDA BİLEŞENLERİNİN SENTEZİ
VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zeynep Ziyade ÖZACAR

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : FİZİKOKİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nuray GÜY

Mayıs 2022

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FONKSİYONEL GIDALAR İÇİN UYGUN
MİKROPARTİKÜL GIDA BİLEŞENLERİNİN SENTEZİ
VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zeynep Ziyade ÖZACAR

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : FİZİKOKİMYA

Bu tez 29/06/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Üye

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.

Zeynep Ziyade ÖZACAR

29.06.2022

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bana bilgisi ve deneyimi ile katkı sağlayan, tez konumu belirleme ve uygulama süreçlerimde her konuda destek olan, tez içeriğindeki eksikliklerimi görmemde yardımcı olan danışman hocam Doç. Dr. Nuray GÜY'e teşekkür ederim.

Yüksek lisanda aldığım derslerde yeni bilgiler öğrenmemi sağlayan, bana yeni bakış açısı sağlayan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca analizlerimde yardımcı olan Sakarya Üniversitesi misafir öğretim üyeleri Sayın Atheer ATİROĞLU, Sayın Vesen ATİROĞLU'na; tez çalışmam için gerekli araç-gereç, alt yapı ve malzeme desteği için Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümüne, tezin düzenlenmesi sırasındaki katkıları nedeniyle Arş. Gör. Burak ÜNLÜ'ye, eğitim hayatım boyunca beni destekleyen aileme ve tez yazım sürecinde bana destek olan ablam ve yeğenlerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	ix

BÖLÜM 1.

GİRİŞ	1
-------------	---

BÖLÜM 2.

FONKSİYONEL GIDALAR VE BAZI BİLEŞENLERİ.....	4
2.1. Gıda Takviyesi	4
2.1.1. Gıda takviyelerinin sınıflandırılması.....	5
2.1.1.1. Geleneksel bitkisel tıbbi ürün.....	5
2.1.1.2. Bitkisel ilaç.....	6
2.1.1.3. Takviye edici gıda haricindeki bitkisel karışımlar	6
2.2. Fonksiyonel Gıda	6
2.2.1. Fonksiyonel gıdaların sınıflandırılması.....	7
2.2.1.1. Özel tıbbi amaçlı diyet gıdalar.....	7
2.2.1.2. Tıbbi gıdalar.....	7
2.2.1.3. Zenginleştirilmiş gıda.....	8
2.2.2. Esansiyel yağlarca zenginleştirilmiş gıda üretimi	9
2.2.3. Zenginleştirilmiş gıda üretiminde kullanılabilen bazı bitkiler	9
2.2.3.1. Rosmarinus officinalis L. (biberiye).....	9
2.2.3.2. Camellia sinensis (yeşil çay).....	11

2.2.3.3. Salvia officinalis L., (adaçayı).....	11
2.2.3.4. Zingiber officinalis (zencefil).....	13
2.2.3.5. Helichrysum arenarium (altın otu).....	14
2.2.3.6. Çimlenmiş buğday tohumu.....	15
2.3. Resveratrol	16
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOT	19
3.1. Malzemeler ve Yöntemler.....	19
3.1.1. Kimyasallar	19
3.1.2. Buğdayın çimlendirilmesi	19
3.2. Numunelerin Hazırlanması	20
3.3. BSA Mikropartiküllerinin Hazırlanması	20
3.4. Mikrokürelerin Hazırlanması	21
3.4.1. Resveratrol-zencefil mikrokürelerinin hazırlanması.....	21
3.4.2. Resveratrol-biberiye mikrokürelerinin hazırlanması	21
3.4.3. Resveratrol-asafetida mikrokürelerinin hazırlanması	21
3.4.4 Asafetida-zencefil mikrokürelerinin hazırlanması.....	22
3.5. Bileşiklerin Yapısal ve Yüzey Özelliklerinin Karakterizasyonu	22
3.6. Bileşiklerin Antiradikal Aktivitelerinin Belirlenmesi	23
3.6.1. 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal süpürücü aktivitelerinin belirlenmesi	23
3.6.2. Hidroksil radikali giderici aktivitelerinin belirlenmesi	23
3.6.3 Süperoksit anyon giderme aktivitelerinin belirlenmesi.....	24
3.6.4. Toplam fenolik içeriklerin belirlenmesi.....	24
3.7. Veri Analizi	25
BÖLÜM 4.	
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	26
4.1. Mikropartiküllerin ve Mikrokürelerin SEM Analizi Sonuçları.....	26
4.2. FTIR Analizi Sonuçları	29
4.3. Zeta Potansiyeli Ölçüm Sonuçları.....	31

4.4. Bileşiklerin Antiradikal Aktivitesi	32
4.4.1. 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil giderici aktivitesi sonuçları.....	33
4.4.2. Süperoksit anyon giderme aktivitesi sonuçları.....	37
4.4.3. Toplam fenolik içeriklerinin belirlenmesi sonuçları	39
BÖLÜM 5.	
SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	51

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

- BSA : Sığır Serum Albümini
DMSO : Dimetil Sülfoksit
DNA : Deoksirübo Nükleik Asit
DPPH : 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil
FTIR : Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GA : Gallik Asit
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
RDA : Referans Diyet Alımı
SEM : Taramalı Elektron Mikroskobu
UV : Ultraviole

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1. Fonksiyonel gıdaların sınıflandırılması ile ilgili terimlerin birbiri ile ilişkisinin şematize edilmesi [27]..... 9
- Şekil 2.2. Trans ve cis resveratrolün molekül yapısı [76]..... 17
- Şekil 4.1. (A) ÇBT-ZEN-MP'ler, (B) ÇBT-BİB-MP'ler, (C) ÇBT-ASA-MP'ler ve (D) ZEN-BİB MP'lerin SEM görüntüleri..... 27
- Şekil 4.2. (A) RES-ZEN-MK'ler, (B) RES-BİB-MK'ler, (C) RES-ASA-MK'ler ve (D) ASA-ZEN-MK'lerin SEM görüntüleri 28
- Şekil 4.3. (A) RES-ZEN-MK'ler, (B) RES-BİB-MK'ler, (C) RES-ASA-MK'ler ve (D) ASA-ZEN-MK'lerin optik mikrografları..... 29
- Şekil 4.4. (A) saf BSA, ÇBT-ZEN-MP, ÇBT- BİB-MP, ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP'lerinin (B) saf BSA, RES-ZEN-MK, RES-BİB-MK, RES-ASA-MK ve ASA-ZEN- MK'lerinin FTIR spektrumları..... 30
- Şekil 4.5. (A-B) ÇBT-ZEN, ÇBT-BİB, ÇBT-ASA ve ZEN-BİB MP'leri, (C-D) RES-ZEN, RES-BİB, RES-ASA ve ASA-ZEN MK'lerinin 4°C ve 25°C'de 60 günlük depolama süresi boyunca zeta potansiyeli değerlerinin değişimi..... 32
- Şekil 4.6. ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP'lerinin metanoldeki ekstraktlarının (A, B) 0 saat, (C, D) 24 saat, (E, F) 48 saat sonra DPPH radikal süpürme aktiviteleri ve IC50 değerleri. Veriler, test edilen tüm dozajlar için ortalama \pm SD (n = 3, P > 0.05) olarak ifade edilmiştir. 34
- Şekil 4.7. RES-ZEN-MK, RES-BİB-MK, RES-ASA-MK ve ASA-ZEN- MK'lerinin metanoldeki ekstraktlarının (A, B) 0 saat, (C, D) 24 saat, (E, F) 48 saat sonra DPPH radikal süpürme aktiviteleri ve IC50 değerleri. Veriler, test edilen tüm dozajlar için ortalama \pm SD (n = 3, P >0.05) olarak ifade edilmiştir. 35

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP, ZEN-BİB-MP'leri ile RES-ZEN-MK, RES-BİB-MK, RES-ASA-MK ve ASA-ZEN MK'lerinin hidroksil radikali süpürme aktiviteleri ve süperoksit süpürme aktiviteleri.....	38
Tablo 4.2. ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP, ZEN-BİB-MP'leri ile RES-ZEN-MK, RES-BİB-MK, RES-ASA-MK ve ASA-ZEN MK'lerinin toplam fenolik içeriği	39

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Resveratrol, fonksiyonel gıda, antioksidan kapasite

Modern dünyanın getirdiği sorumluluklar insanlarda stres faktörlerinin artmasına neden olmuş ve bu stresin birçok hastalığa sebep olduğunun fark edilmesiyle stres ile başa çıkmak için yoga ve meditasyon yapmak, stres azaltıcı ilaç kullanımı, bitki çayı içmek, gıda takviyesi alımı gibi pek çok metot önerilmiş ve uygulanmıştır.

Bu çalışmada gıda katkı maddesi ya da fonksiyonel gıda olarak kullanılacak, çimlendirilmiş buğday tohumu-zencefil (ÇBT-ZEN), çimlendirilmiş buğday tohumu-biberiye (ÇBT-BİB), çimlendirilmiş buğday tohumu-asafetida (ÇBT-ASA) ve zencefil-biberiye (ZEN-BİB) yüklü BSA mikropartikülleri ile zencefil-biberiye (ZEN-BİB), resveratrol-zencefil (RES-ZEN), resveratrol-biberiye (RES-BİB), resveratrol-asafetida (RES-ASA) ve asafetida-zencefil (ASA-ZEN) yüklü BSA mikroküreleri geliştirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi için DPPH radikal süpürme aktiviteleri, süperoksit anyon giderme aktiviteleri, hidroksil radikali giderme aktiviteleri ve toplam fenolik bileşen içerikleri tayin edilmiştir. DPPH serbest radikali giderme kapasitesi analizinde serbest radikal giderme etkinlikleri sırasıyla RES-ASA > RES-BİB > ASA-ZEN > RES-ZEN şeklinde bulunmuştur. Hidroksil radikali giderme analizinde RES-ASA mikroküreleri en yüksek serbest radikal süpürme kapasitesine sahip bileşen olarak tespit edilmiştir. Süperoksit anyon giderme giderme kapasitesi analizinde süperoksit anyon giderme gücü en yüksek bileşenlerin RES-ASA mikroküreleri and ÇBT-ASA mikropartikülleri olduğu bulunmuştur. Toplam fenolik bileşen içeriği en yüksek bileşikler RES-BİB ve RES-ASA mikroküreleri olarak bulunmuştur. Yapılan tüm analizler değerlendirildiğinde güçlü antioksidan özelliği ve zengin fenolik bileşen içerikleri nedeniyle RES-ASA mikrokürelerinin iyi bir gıda takviyesi veya fonksiyonel gıda olabileceği düşünülmektedir.

SYNTHESIS OF SUITABLE MICROPARTICULE FOOD COMPONENTS FOR FUNCTIONAL FOODS AND INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT PROPERTIES

SUMMARY

Keywords: Resveratrol, functional food, antioxidant capacity

The responsibilities brought by the modern world have led to an increase in stress factors in people, and with the realization that this stress causes many diseases, many methods such as yoga and meditation, use of stress-reducing drugs, drinking herbal tea, taking food supplements have been suggested and applied to cope with stress.

In this study, both germinated wheat germ-ginger (GSW-GIN), germinated wheat germ-rosemary (GSW-ROS), germinated wheat germ-asafetida (GSW-ASA) and ginger-rosemary (GIN-ROS) loaded BSA microparticles and resveratrol-ginger (RES-GIN), resveratrol-rosemary (RES-ROS), resveratrol-asafetida (RES-ASA) and asafetida-ginger (ASA-GIN) loaded BSA microspheres, which can be used as food additives or functional food, have been developed.

In order to determine the antioxidant capacities of the synthesized compounds, DPPH radical scavenging activities, superoxide anion scavenging activities, hydroxyl radical scavenging activities and total phenolic component contents were detected. In DPPH free radical scavenging capacity analysis, free radical scavenging effectivenesses were found as RES-ASA > RES-ROS > ASA-GIN > RES-GIN, respectively. In the hydroxyl radical scavenging analysis, RES-ASA microspheres were determined as the component with the highest free radical scavenging capacity. In the analysis of superoxide anion scavenging capacity, it was found that the components with the highest superoxide anion scavenging power were RES-ASA microspheres and CBT-ASA microparticles. The compounds with the highest total phenolic component content were found to be RES-ROS and RES-ASA microspheres. When all performed analyzes are evaluated, it is thought that RES-ASA microspheres may be a good food supplement or functional food due to their strong antioxidant properties and rich phenolic component contents.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Modern dünyadaki yaşam şartları gıdaya ve suya erişimi kolaylaştırma, ulaşım ağının genişlemesi, maddi gelir sağlama yollarının çeşitlenmesi gibi çok sayıda avantajlar sağlamanın yanında geçim sıkıntısı, trafik problemleri, insanların yalnızlaşması gibi birçok stres sebebinin de beraberinde getirmiştir. Modern tıbbın gelişmesi, hastalık analiz yöntemlerinin iyileştirilmesi ile bu stresin insanlarda fiziksel ve/veya ruhsal sıkıntılara sebep olduğu tespit edilmiştir [1].

İnsanlar modern dünyanın getirdiği stres faktörleri ile başa çıkabilmek için yoga, meditasyon, gıda takviyesi alımı gibi çeşitli tedavi ve terapi yöntemlerine başvurmaya başlamıştır. İnsanların alternatif tıba olan talebinin artmasıyla temel besin öğelerinde yer almayan bitkisel ilaç, gıda takviyesi, bitkisel karışımlar gibi ürünler üretilmeye başlanmış ve aynı zamanda temel besin öğeleri içerik bakımından daha zengin ve fonksiyonel hale getirilmesi için çalışmalar yapılmıştır [2].

Uzun yıllar boyunca nutrasötik ve tedavi edici özellikte biyoaktif bileşenler üzerine çalışmalar yapılmıştır. Son yüzyılda insanlarda tip-2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi kronik rahatsızlıkların sayısındaki ani artış araştırmacıları biyoaktif bileşen içeren maddeleri ve gıdaları keşfetmeye yönlendirmiştir. Dünya üzerinde birçok noktada geleneksel tıbbi uygulamalarda gıda takviyesi, fonksiyonel gıda veya nutrasötik gıdalar günlük beslenmeye ilave edilmiştir [3–6] Tıbbi gerekçeler ile kullanılan bitkilerin sağlığa faydası içeriğindeki esansiyel yağlar ve fenolik bileşenlerden kaynaklanmaktadır.

İnsanlık tarihi başlangıcından modern dünyaya kadar yiyecekler çoğunlukla insanların temel beslenme ihtiyaçlarını karşılamaktan öteye geçmemiştir ve eski çağlarda uygulanan bitkisel tedavi yöntemleri tamamen deneme yanılma yoluyla keşfedilmiştir.

Ancak teknolojinin gelişmesi ve yeni gıda analiz yöntemlerinin bulunması ile insanoğlu beslenmesinde büyük bir değişim yaşanmış, yiyeceklerin içeriği, sağlık üzerine etkileri, yiyeceğin fonksiyonel hale getirilmesi gibi pek çok yeni çalışmalar yapılmıştır [7]. Modern tıbbın gelişmesi ile diyabet, kanser ve kalp hastalıklarının esas nedenleri anlaşılmaya başlanmış ve bu hastalıklara yönelik ilaçların yanı sıra bitkilerden elde edilen gıda takviyeleri de geliştirilmeye başlanmıştır [7, 8].

Gıda katkı maddesi ya da fonksiyonel gıda olarak kullanılan mikroküreler (MK) boyutları 1 ila 1000 µm çapa sahip küresel formda katı parçacıklardır. MK'lerin elde edilmesinde albumin ve jelatin gibi doğal polimerler tercih edilmektedir [9] Alerjen olmaması, düşük maliyetli ve biyolojik olarak kolay parçalanabilir protein yapıda olması sebebiyle jelatin, genelde sığır kaynaklı kullanılmaktadır [10]. Kontrollü ilaç salımı sağlaması [11], toksik ve/veya antijenik olmaması [10, 12] gibi nedenler ile albumin MK'ler tercih edilir.

Fenolik bileşenler biyoaktif gıda bileşenleri içerisinde yer alır ve kronik hastalıkların gelişim ihtimalini azaltma, antiinflamatuvar, antifungal gibi birçok faydalı özelliği bulunur. DNA oksidasyonunu ve oksidasyon yan ürünlerine karşı DNA'yı koruyarak yapısının bozulmasını önler [3, 5].

Gıdalarda antioksidan olarak kullanılan fenolik bileşenler eski zamanlarda doğal kaynaklara göre daha uygun maliyeti sebebiyle sentetik yollardan elde edilmekteydi. Fakat zamanla sentetik antioksidanlar üzerine yapılan bilimsel çalışmalar bu antioksidanların insan sağlığına zarar verdiğini ortaya koymuştur ve sentetik antioksidanların gıdalarda kullanımına kısıtlamalar getirilmiştir [6]. Gıda endüstrisi insanların sağlıklı gıdaya artan talebi nedeniyle sentetik antioksidandan daha uygun maliyetli ve daha yüksek verimli doğal antioksidanlar bulmaya yönelmiştir [5].

Vücudumuzda bazı doğal biyokimyasal olaylar ile serbest radikaller oluşur, oluşan radikallerin vücuttan uzaklaştırılmaması halinde serbest radikaller yararlı biyomoleküllere zarar vermeye başlar. Serbest radikaller vücutta birikmeye devam ettikçe biyokimyasal süreçlere ciddi zarar verir ve hastalıklara sebep olur. Antioksidan

özelliğe sahip bileşenler ise serbest radikallerin oksidatif aktivitesini engelleyerek organizmayı detoksifiye etmektedir [11].

Bu tez çalışmasında, biberiye, asafoetida, zencefil, çimlenmiş buğday, resveratrol gibi farklı bileşikler içeren BSA MK'lerinin geliştirilmesi, karakterize edilmesi ve in vitro antioksidan aktiviteleri belirlenmiştir.

BÖLÜM 2. FONKSİYONEL GIDALAR VE BAZI BİLEŞENLERİ

2.1. Gıda Takviyesi

Bitkilerin insan sağlığı için kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Gelişen teknoloji sayesinde bitkilerden çeşitli özütler elde edilmiş ve bunlar ilaç olarak kullanılmıştır. Sanayi devrimi ile iyileşen yaşam koşulları sayesinde insan ömründe ani bir artış gözlemlenmiş ve doğal yollardan elde edilen özütler yetersiz olmaya başlamıştır. Bu sebeplerle ilaç endüstrisi gelişmiş ve bitkisel özütler kimyasal yöntemlerle daha hızlı ve ucuz elde edilmiştir. İnsanların geliştirilen ilaçlara karşı ön yargısı yan etkileri konusunda endişeleri gibi sebeplerle “alternatif tıp” veya “tamamlayıcı tıp” adı altında doğal yollardan bitkilerden özüt elde edilmesi tekrar popülerlik kazanmıştır [13].

İnsanların günlük beslenmesinde yer alan veya yer alması muhtemel gıdaların içeriklerinin zenginleştirilmesi ile fonksiyonel gıdalar elde edilir. İnsanların günlük beslenmesinde yeterli ve dengeli beslenememesi nedeniyle sağlıkları için elzem olan çeşitli bileşenler eksik kalır. Bu eksikliği gidermek için çeşitli formlarda üretilen ürünlere gıda takviyesi denir [14]. Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği'ne göre gıda takviyeleri bireylerin günlük beslenmesine ilave olarak aldığı mineral, vitamin, karbonhidrat, lif, protein, amino asit ve yağ asidi gibi bileşenleri yada besin öğelerini içeren veya sağlık üzerine faydalı özellikleri bilinen bitkisel veya hayvansal esaslı biyoaktif bileşenleri içeren konsantre veya ekstraktları toz, sıvı veya kapsül gibi çeşitli şekillerde bulunan günlük limit dozu bilinen ürünler olarak bahsedilmiştir [15].

Gıda takviyesi kavramı ilk kez 1989 yılında Tıpta İnovasyon Vakfının (FIM) kurucusu ve başkanı Dr. Stephen DeFelice tarafından ortaya atılmıştır. Dr. Stephen DeFelice "beslenme" ve "farmasötik" kelimelerinden türettiği “nutrasötik” kelimesini bir

hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi de dâhil olmak üzere tıbbi veya sağlık yararları sağlayan bir gıda (veya bir gıdanın parçası) olarak tanımlamıştır [16].

Nutrasötik kavramı temel beslenmede yer alan fonksiyonel özelliğe sahip zenginleştirilmiş gıdaları ve gıda takviyelerini içerisine alan oldukça geniş kapsamlı bir tanım olması sebebiyle farklı gıda türlerini daha iyi tanımlayabilmek için zamanla yerini gıda takviyesi ve fonksiyonel gıda kavramlarına bırakmıştır [17].

Gıda takviyelerinin sağlık üzerine etkilerinin (yaşlanma karşıtı, antioksidan etki vb.) bilimsel araştırmalar ile kanıtlanması, insanların gıda takviyesi üzerine bilgi ve bilinç seviyelerinin artması sebepleriyle gıda takviyesi olarak çeşitli bileşenlerin kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmakta ve diyeteye yardımcı olmaktadır [18]. Gıda takviyesi bileşenleri hiçbir zaman günlük beslenmenin yerini alamaz, günlük beslenmenin yerini alması için ikame edilemez. Kısa vadede hastalıkları iyileştirici veya önleyici olmadıkları için uzun vadeli kullanılmalıdırlar. Bitkisel ekstraktlar, bitkisel steroller vb. 5 yaşından küçük çocuklar için ve hamilelik boyunca kullanımı uygun değildir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) rehberine göre gıda takviyeleri lipit düşürücülerin yerini almamalıdır [19].

2.1.1. Gıda takviyelerinin sınıflandırılması

Bitkilerden elde edilen takviye edici gıda ürünleri Sağlık Bakanlığı iznine tabi olan geleneksel bitkisel tıbbi ürün, bitkisel ilaçlar ve tarım bakanlığı iznine bağlı olan gıda takviyeleri, takviye edici gıda haricindeki bitkisel karışımlar olarak sınıflandırılabilir [20].

2.1.1.1. Geleneksel bitkisel tıbbi ürün

Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler farmasötik özellikleri vurgulanarak piyasaya sunulmak istenilirse Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Sağlık personeli tarafından tanımlanmış veya tanımlanmamış hastalıklar için sağlık personelinin hastalığa dair takibi olmadan hastanın kendi isteği

üzerine hazırlanmış ürünlerdir ve bu ürünler kişilerin hastalığına özgü olarak hastalığa uygun şekillerde belirli dozda uygulanmaktadır. Ağız yoluyla, dermal uygulama ile veya inhalasyon ile kullanılabilir formları bulunmaktadır ve sadece eczanelerde satılabilmektedir. Sosyal medya, yazılı ve/veya görsel basın aracılığı ile reklamının yayınlanması yasal değildir [18, 21].

2.1.1.2. Bitkisel ilaç

Dünya sağlık örgütü bitkisel ilaçları; bir bitkinin tamamı veya bir kısmı kullanılarak ya da birkaç bitkinin çeşitli bölümleri veya tamamı kullanılarak insan fizyolojisini veya hastalık durumlarını iyileştirici ilaç özelliğinde iyi üretim uygulamalarına uyarak ilaç formunda üretilmiş, ambalajlı etiketli ürünler olarak tanımlar [22].

2.1.1.3. Takviye edici gıda haricindeki bitkisel karışımlar

Bitkisel drog: Etiketinde içerisindeki tıbbi bitkinin ikili (binominal) adlandırmaya göre adı ve bu bitkinin kullanıldığı kısmının bilimsel ismi birlikte yazan, genellikle kimyasal işlem görmemiş kurutulmuş, taze veya mekanik yöntemler ile bölünmüş küçültülmüş bitkiler ve bunun parçalarını içeren veya bitkisel salgıları barındıran ürünlerdir [23].

Bitkisel preparat: Tıbbi bitkilerden su, alkol, eter vb kimyasal yollar ile veya kaynatma, yoğunlaştırma, sıkma gibi fiziksel yollar ile veya fermantasyon gibi biyolojik prosesler ile işlenmesinden elde edilen çeşitli toz, uçucu yağ, bitki özsu veya bitkisel salgılarından hazırlanan preparatlardır [23].

2.2. Fonksiyonel Gıda

İnsan vücudunda önceden belirlenmiş bir veya daha fazla fonksiyonu yapacak şekilde ayarlanan besin öğelerine fonksiyonel gıda denir. Fonksiyonel bir gıda vücuda sadece besin ve enerji sağlamaz aynı zamanda çeşitli hastalıklarda vücudun fizyolojik cevabını arttırarak uygulanan tedavinin etkili olmasını sağlar, hastalığın oluşma

ihtimalini azaltır. Çoğu fonksiyonel gıda ve bileşenin bağışıklığa destek olduğu ve güçlendirdiği bilimsel olarak ispatlanmıştır [17].

Fonksiyonel gıda, anemi dışındaki hastalıkların ve/veya bozuklukların önlenmesi ve/veya tedavisine yardımcı olduğunda, buna nutrasötik denir. Fonksiyonel gıdaların çoğu bir şekilde anti-anemik olarak hareket ettiğinden, fonksiyonel gıda ve nutrasötik arasında net bir ayrım olması için anemi istisnası kabul edilir [16].

Fonksiyonel gıdalar ve gıda takviyeleri ileri düzeyde hastalıklarda komplikasyonların önlenmesi, başlangıç aşamasındaki hastalıklarda hafif komplikasyonun kötüleşmesini önlemek için, herhangi bir hastalıkta yüksek risk grubu olarak kabul edilen bireylerde hastalığın önlenmesi için, genel halk sağlığının korunmasına teşvik için gibi amaçlar ile kullanılmaktadır [24].

2.2.1. Fonksiyonel gıdaların sınıflandırılması

2.2.1.1. Özel tıbbi amaçlı diyet gıdalar

Özel tıbbi amaçlı diyet gıdalar, fizyolojik olarak rahatsızlığı olan bireylerin günlük beslenmesinin yeterli olmasını sağlama prensibiyle sağlık çalışanları ve/veya hastane gözetiminde kullanılabilen, kişiye özel üretim veya kişiye özel dozda ayarlanmış gıdalardır [21]. Bu gıdalar alışılmış gıda maddelerini veya bu gıda maddelerinin içinde bulunan belirli besin öğelerini veya metabolitlerini vücuda alma, sindirme, absorbe etme, metabolize etme veya vücuttan atma kapasitesi sınırlı, zayıflamış veya bozulmuş olan hastalar ya da diyet yönetimleri yalnızca normal diyetin modifikasyonu ile veya diğer gıdalarla ya da her ikisinin de birlikte kullanımı ile sağlanamayan kişiler için hazırlanmıştır [25].

2.2.1.2. Tıbbi gıdalar

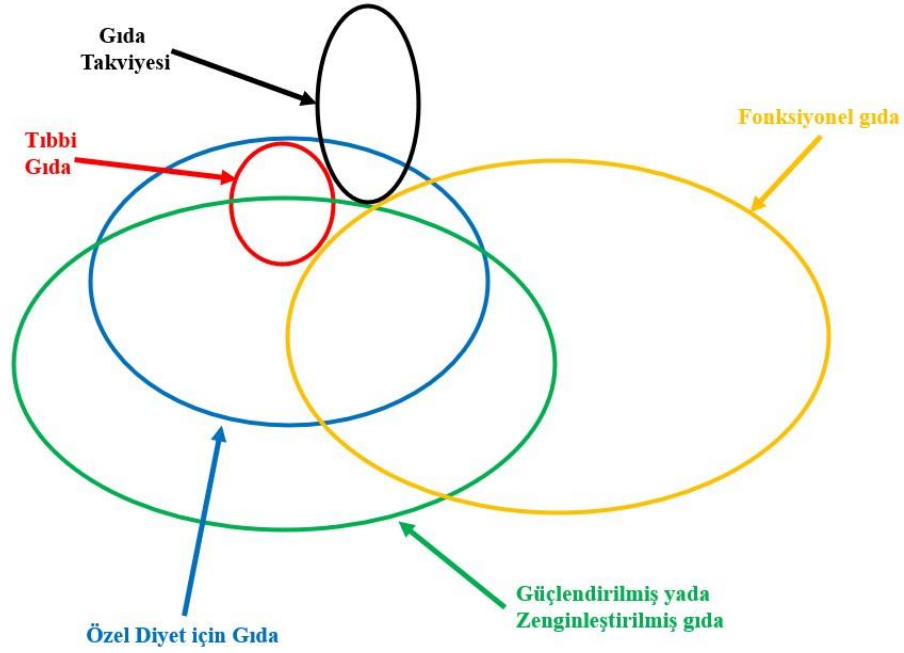
Tıbbi gıda terimi Codex Alimentarius'ta hasta bireyin hastalığına özel yazılmış diyetini karşılayabilmesi için özel formül edilmiş veya hastalığa özel olarak üretilmiş yalnızca tıbbi personel tarafında uygulanabilen gıdalardır [26]. Tıbbi gıdalar formül

edildikleri hastalığın, bozukluğun yada tıbbi durumun özelliklerini detaylıca açıklayan tıbbi kontroller de dahil hastalarda kullanımı sağlamak için özel etiketlemeleri bulunmaktadır [27]. Tıbbi gıdalar Amerika’da ise tıbbi gözetim altında tüketilmesi veya enteral (damardan yada mideye yada bağırsaklara) uygulamak için tasarlanmış ve çeşitli tıbbi gözlemler sonucunda bilimsel veriler ile ispatlanmış kendine özgü beslenme gereksinimlerinin olduğu bir hastalık veya durumun özel diyet yönetimine yönelik bir gıda olarak tanımlanmıştır [28].

2.2.1.3. Zenginleştirilmiş gıda

Günlük diyetin, referans diyet alımı (RDA) değerlerine uygun olarak değişmesi için gıdalara zenginleştirme işlemi uygulanır. Gıdaya bir besin ögesi ekleme, gıdanın bir ögesini indirgeme, gıdanın bir bileşeninden arındırma, gıdanın içerisindeki bir bileşeni başka bir bileşen ile değiştirme, gıdanın içeriğini bir besin ögesi ile zenginleştirme işlemleri yapılarak gıda modifikasyona uğratılabilir. Bu modifikasyon işlem ya da işlemleri sonucu oluşan gıdaya zenginleştirilmiş gıda denilir [29].

Besin ögesi ekleme gıda üretimi prosesi kaynaklı kayıpların giderilmesi amacıyla gıdanın içerisinde doğal olarak bulunan bileşenlerin eklenmesi işlemidir. Gıdanın içeriğinde tüketici tarafından istenmeyen veya üretimi olumsuz etkileyebilecek sodyum, alkol gibi bileşenler indirgenerek gıdadaki miktarı azaltılır veya tamamen uzaklaştırılır. Sodyumca düşük beslenen bireyler için sofralık tuz üretiminde ortamdaki sodyum potasyum ile yer değiştirilerek sodyumu azaltılmış tuz elde edilir. Bebeklerin, yaşlıların, hamilelerin, özel beslenme ihtiyacı duyan fenilketonüri hastalarının günlük beslenmesinin daha sağlıklı olması için vitamin, mineral, protein içeriği artırılmış gıdalar üretilmektedir [30]. Fonksiyonel gıdaların sınıflandırılması ile ilgili terimler Şekil 2.1.’de şematize edilmiştir.



Şekil 2.1. Fonksiyonel gıdaların sınıflandırılması ile ilgili terimlerin birbiri ile ilişkisinin şematize edilmesi [27]

2.2.2. Esansiyel yağlarca zenginleştirilmiş gıda üretimi

Uçucu yağlar, uçucu bileşiklerin karmaşık karışımlarından oluşan konsantre sıvılardır ve çeşitli bitki organlarından elde edilebilir. Uçucu yağlar, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahip birkaç biyoaktif bileşiğin iyi bir kaynağıdır ve bazı uçucu yağların bitkisel ilaç olarak kullanımı mevcuttur. Ayrıca, sentetik koruyucuların kullanımındaki risk nedeniyle gıda ürünlerinin raf ömrünü uzatmak için doğal katkı maddeleri olarak uçucu yağ karışımlarının kullanımı artan bir ilgi gördü. Uçucu yağlar, çok işlevli "aktif veya akıllı paketlenme" sağlayabilecek ambalajlara dâhil edilebilir. Bu uçucu yağlar, ambalaj malzemelerinin matrisini değiştirebilir ve böylece iyileştirilmiş özellikleri ortaya çıkarabilir [31].

2.2.3. Zenginleştirilmiş gıda üretiminde kullanılabilen bazı bitkiler

2.2.3.1. *Rosmarinus officinalis* L. (biberiye)

Akdeniz bölgesinde yetişen *Rosmarinus officinalis* L. (biberiye), *Lamiaceae* familyasından aromatik bir bitkidir ve antioksidan olarak kullanılabilen eşsiz bir

baharattır. Kafeik asit, karnosol, rosmarinik gibi bileşenler bol miktarda bulunur. Biberiye polifenolik bileşenler ve siklik diterpen gibi difenoller bakımından zengindir ve bu bileşenlerin antioksidan aktivitesi yüksektir. Gıda endüstrisinde antioksidan aktiviteyi arttırmak için kullanılır veya koruyucu katkı maddelerine doğal bir alternatif olarak tercih edilir. Beyindeki serbest radikaller üzerinde etkili olduğu bilinen karnosik asit Alzheimer hastalığında alternatif bir tedavi şekli olarak kullanılmaya başlamıştır [32, 33].

İlk kez adaçayıdan ekstrakte edilen karnosik asit biberiyenin yaprak hücrelerinin kloroplastında biriken bir bileşendir. Kuru biberiye yaprağında karnosele dönüşerek antioksidan kapasiteyi oluşturur. Biberiyede karnosik asitle birlikte rosmarol, oleanolik asit, flavonoidler gibi bileşenlerde yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir ve cilt dokusunu koruyucu özelliğindedir [34].

Rosmarinik asit ve karnosolün yüksek antioksidan özelliği tespit edildikten sonra biberiyeden ekstrakte edilerek özellikle gıdalarda antioksidan aktiviteyi arttırması için tercih edilmektedir. Et ve et ürünlerinde kullanılan bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen ve propil gallat önceden yaygın olarak kullanılmaktaydı. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar ile yapay antioksidanların insan sağlığına olumsuz etkileri kanıtlanmıştır ve bunlara alternatif olarak yüksek antioksidan kapasiteye sahip doğal bileşenler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Çalışmalarda yapay antioksidanlara alternatif olarak biberiyeden elde edilen uçucu yağ tercih edilmiştir; karnosol ve karnosik asitçe zengin olduğundan daha yüksek antioksidan özellik gösterdiği tespit edilmiştir [35].

Biberiye karnosol ve karnosik asit bileşenlerince zengin bir bitkidir. Hücre düzeyinde yapılan bazı çalışmalarda bu bileşenlerin insanlarda meme kanseri ve kolon kanseri türlerinde dirençli tümör olsa dahi kanserli hücrelere toksik şekilde etki edip hücrelerin fonksiyonlarını durdurduğu için anti-kanser özellikte olabileceği belirtilmiştir [36]. Antioksidan özelliğe sahip polifenol bileşenlerce zengin biberiye gıda endüstrisinde koruyucu katkı maddelerine alternatif olarak kullanımının yanı sıra bütünleyici tıpta da tercih edilmektedir. Oksidatif hasarın sebep olabileceği kanser, kardiyovasküler ve

nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın oluşumunun önlenmesi için kullanılmaktadır [37]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, beslenmeye biberiye yağının eklenmesinin vücutta bulunan glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz enzimleri gibi serbest radikalleri azalttığı lipit peroksidasyonunu durduğu gözlemlenmiştir. Bu gözlemler sonucunda biberiyenin esansiyel yağ olarak kullanımının antioksidan özellikte olabileceği belirtilmiştir [38].

2.2.3.2. *Camellia sinensis* (yeşil çay)

Çay türleri arasında fermente olmayan grupta bulunan yeşil çay yüksek E vitamini içeriğine sahiptir. Zengin E vitamini içeriği yeşil çaya antioksidan olma özelliği kazandırmaktadır. Kateşinler ve teaflavinler olarak bilinen polifenol bileşenler oldukça yüksek miktarda bulunmaktadır. Yüksek miktarda flavonoid içeriğine sahiptir ve bu flavonoidler kateşinler ve kateşin türevlerini kapsamaktadır. Aynı zamanda yeşil çay epigallokateşin gallat, epigallokateşin, epikateşin ve epikateşin gallat gibi kateşinlerce zengindir [39].

Antioksidan özelliği yüksek yeşil çay oksidatif hasar oluşturan reaktif oksijen ve azot türlerini bağlar. Aynı zamanda yeşil çay polifenolleri glutatyon redüktaz, dismutaz vb. reaktif oksijen türlerini (ROS) parçalayan enzimlerin aktivitelerini artırıcı etki göstermektedir. Hücre içerisinde bulunan antioksidan enzimlerin sentezine katkı sağlar ve hücre içerisinde antioksidan özellik göstermiş olur. Hücre içi antioksidan etkileri sayesinde lipit peroksidasyonunu engeller, DNA’da hasar oluşma ihtimalini azaltır. Serbest radikalleri giderme ve +2 değerlikli demiri bağlama özelliği bilinen epigallokateşin gallat yeşil çayda bol miktarda bulunur. Epigallokateşin gallat bu özellikleri sayesinde alternatif tedavi yöntemi olarak Parkinson ve Alzheimer vb. beyin hastalıklarında kullanılmaktadır [40].

2.2.3.3. *Salvia officinalis* L., (adaçayı)

Nane familyasından *Salvia* cinsinden bir bitki olan ve eski çağlarda “kurtuluş bitkisi” şeklinde adlandırılan adaçayının yaprakları yıllardır alternatif tıpta kullanılmaktadır.

60 cm yüksekliğe kadar çıkıntılı, çok yıllık alt çalı şeklinde büyür. Yapraklar zıt ve basittir, alt yaprak yüzeyinde beyaz tüyler ve üst yüzeyde yeşilimsi veya yeşilimsi gridir. Gövdeler dik ve koyu yeşil dallara sahiptir [41].

Rosmarinik asit ve kafeik asit vb. fenolik bileşenlerce ve kuersetin gibi flavanoidlerce zengindir. Bu bileşenler ada çayına anti-bakteriyel, fungistatik, virustatik, büzücü, öfeptik, anti-hidrolik etkiler gibi birçok biyolojik aktivite özelliği kazandırmaktadır [42, 43].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ağrı kesici, antioksidan ile ilgili anti-enflamatuar ve anti-nosiseptif, Alzheimer hastalığında anti-dementi, solucan istilası ve gastroenterit dâhil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlarla ilgili antimikrobiyal, kolon veya meme kanseri gibi çeşitli kanserlerle ilgili antikanser ve antimutajenik, metabolik hastalıklarla ilgili çok önemli hipoglisemik ve hipolipidemik etkileri olduğu belirlenmiştir [44-46]

Adaçayı yaprakları, gıda işleme endüstrisinde kullanılan anti-oksidatif özellikleriyle bilinir ve insan sağlığı alanına da uygulanabilir. Adaçayının içeriği dış bakımında da kullanılan bitkisel tıbbi preparatların aktif bileşeni olan tanince de zengindir. Tanin cilt hücrelerini ve diğer vücut dokularını sıkılaştırıcı özelliğinin yanı sıra anti-mikrobiyal özelliği nedeniyle plak büyümesinde azalmaya ve diş eti iltihabının önlenmesine fayda sağlar [47].

Yapılan bazı araştırmalarda adaçayı bitkisinin çay olarak düzenli tüketiminin genç insanlarda anksiyete, depresif ruh hali ve psikolojik stres etkenleri gibi psikolojik belirtileri hafifletmeye yardımcı olduğu, sakinleştirici ve yatıştırıcı olarak kullanılabilceği bildirilmiştir [48-50].

Adaçayının potansiyel anti-tümör aktivitesi, çeşitli kanserli hücre dizileri ve kanserin hayvan modelleri üzerinde incelenmiştir. Adaçayı çayı içmenin kolon kanserinin başlama aşamalarını engellediği bildirilmiştir. Bu bitkinin özleri, meme kanseri, serviks adenokarsinomu, kolorektal kanser, insülinom, laringeal karsinom, akciğer

karsinomu, melanom ve ağız boşluğu skuamöz hücreli karsinomun hücre hatları üzerinde kanserli hücrelerin oluşumunu ve büyümesini inhibe edici etkiler göstermiştir [51–53].

2.2.3.4. *Zingiber officinalis* (zencefil)

Zingiber officinalis (zencefil), *Zingiberaceae* familyasında bulunan bir metreye kadar boya sahip olabilen uzun ince yapılı yaprakları olan ve sarımsı kırmızımsı renklerde çiçekli bir bitkidir. Çin, Hindistan Endonezya gibi tropikal veya yarı tropikal iklimin gözlendiği ülkelerde daha çok yetişmektedir. Zencefil bitkisinin kök ve gövdesi baharat amaçlı kullanılmasının yanı sıra alternatif tıpta da tercih edilmektedir. Uzak Doğu ülkelerinde yemeklerin yanında veya içerisinde sıkça tercih edilen bir baharat olması dışında eski çağlardan beri tıbbi amaçlı da kullanılmaktadır. Çiğ (taze), pişmiş, kurutulmuş veya toz şekillerde kullanımı tercih edilmektedir [54].

Uçucu yağların, insan sağlığı için oldukça yaygın kullanılan aromatik bitkilerden elde edildiği iyi bilinmektedir. Zencefilden elde edilen esansiyel yağ, tedavi edici etkisi aromaterapik özelliği ve tatlandırıcı olması sebepleriyle yüksek ticari değere sahiptir. Zencefil esansiyel yağı uçucu özellikte olup zingiberene, arcurcumene, sitral, β -bisabolen, geranial, kampen gibi aktif bileşenlerce zengindir. Ayrıca zencefil yağı enfeksiyon belirtilerini azaltıcı (antiinflamatuvar), oksidatif stresi azaltıcı (antioksidan), antikanser, analjezik etkilere sahiptir [55].

Staphylacoccus aureus, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringers*, *Salmonella enteriditis* gibi birçok mikroorganizmaya karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bilimsel araştırmalar ile tespit edilmiştir. Antimikrobiyal özellik bakımından gıda endüstrisinde diğer gıda koruyucu maddelere doğal bir alternatif olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. Birçok antibiyotik ilaca karşı direnç geliştirmiş olan *Staphylacoccus aureus*, *Bacillus subtilis* gibi yüksek dirençli mikroorganizmalara karşı zencefil içeren ekstratların kullanımının etkili olduğu ve antibakteriyel etki gösterdiği belirlenmiştir [56].

Ghafoor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada liyofilizatör ile kurutulan zencefilin antioksidan aktivitesi $82 \pm 0,04$ olarak bulunmuştur [57]. Ammar Mohammed Ahmed Ali ve takımı tarafından yapılan bir araştırmada zencefilin DPPH giderme aktivitesinin %30-34 aralığında olduğu belirtilmiştir [58]. Zencefilin DPPH giderme aktivitesini belirleyen bir başka çalışmada zencefil yağının $83,87 \pm 0,50$ DPPH giderme aktivitesi gösterdiği tespit edilirken yine aynı çalışmada antioksidan gücü düşüren plazma-ferrik azaltma yeteneği (FRAP) testinde de benzer sonuçların olduğu belirtilmiştir [59].

2.2.3.5. *Helichrysum arenarium* (altın otu)

Altın otu *Asteraceae* familyasına ait otsu gövdeye sahip çok yıllık bir bitkidir. Genellikle Orta Asya ve Avrupa iklimine uygun özellikte olup günümüzde dünyanın birçok bölgesinde yetiştirilebilmektedir. Altın otunun çiçek kısmı flavonoidler, fenolik asitler, kumarinler, pironlar ve kalkanlar gibi fenolik bileşenlerce zengindir. Tedavi edici özellikleri eski çağlardan bu yana bilinmektedir. Günümüzde altın otunun bazı türlerinin nesli tükenme tehlikesi altında olarak sınıflandırılrsa da hâlâ yaygın olarak kullanılmaktadır [60].

Halk arasında ölümsüz veya sonsuz ömürlü kabul edilen altın otu bitkisi günlük hayatta yaygın kullanım ve uygulama ihtimaline sahip olan bir bitkidir. Altın otu *Asteraceae* familyasının *Helichrysum* cinsindedir ve dünya üzerinde 600'den fazla türü bilinmektedir. Türkiye sınırları içindeki iklimlere uyum sağlayabilen 21 tür ve 6 alt türü tespit edilmiştir ve Türkiye'de yetişen 15 tür endemiktir [61].

Ülkemizde altın otu gıda, farmasötik ve kozmetik sektörlerinde kullanılması için yetiştirilmektedir. Bu bitki oldukça geniş uygulama alanları sebebiyle ülkemizde kozmetikte kremlerin içerisinde esansiyel yağ olarak, gıda sektöründe aroma ve koruyucu amaçlı tercih edilmektedir. Zengin flavonoid ve polifenol içeriği sayesinde alternatif ya da bütünleyici tıpta tedavi edici olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Altın otu bitkisi uçucu yağların elde edilmesinde koruyucu özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir [62].

Yapılan araştırmalarda altın otu esansiyel yağının oksidatif stres altındaki bir ortamda H⁺ verme yeteneğine sahip olduğu için yüksek antioksidan özellikte olduğu bildirilmiştir. Yüksek antioksidan özelliğe sahip bileşenler ortama verdikleri hidrojen (H) atomları sayesinde serbest radikallerin bağlanması sağlar ve insan için toksik olmayan ürünler oluşumunu sağar. Bu sayede lipit oksidasyonu yavaşlar hatta bazı zamanlarda tamamen durdurulur [63].

Yapılan bir çalışmada altın otu bitkisinin α , α -difenil- β -pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikalini tuttuğu tirozinazı inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Antioksidan aktivitenin test edilmesi için bu çalışmada in vitro DPPH yöntemi tercih edilmiştir. Ayrıca altın otunun gıda kaynaklı patojen bakteriler olan *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'nin kontrolü için iyi bir alternatif olduğu gözlemlenmiştir [64].

2.2.3.6. Çimlenmiş buğday tohumu

Buğday ruşeymi imlenirken yapısında değişiklikler meydana gelir, bu değişiklikler imlenen buğdaydan elde edilen unun besin değerini artırdığında, amilolitik ve proteolitik enzimlerin aktiviteleri artar. Artan enzim aktivitesi, hamurda istenmeyen yapışkanlık artışına, hamur yoğurmada zorluğa ve zayıf dokuya neden olur. Ekmek yapımında kullanılan una eklenen filizlenmiş buğdaydan elde edilen un miktarı arttıka ekmeğin yapısı yapışkan hale gelir, yapışkan alanlar ve zayıf doku oluşur [65].

Kontrollü buğday çimlenmesinin tam buğday unundaki unun işlevselliğini iyileştirdiği, nişasta retrogradasyonunu azalttığı, glüten kalitesini ve biyoaktif bileşenleri iyileştirdiği gözlemlenmiş. Çimlendirilmiş buğdaydan elde edilen beyaz undaki doğal besin artırıcı bileşen (GABA) ve antioksidan bileşenlerin normal beyaz undan daha yüksek olduğu bulunmuştur [66].

Gluten ve gliadin amino asitlerinden oluşan glüten proteini, buğday, arpa ve avdar gibi tahıllarda bulunan, hamur oluşturucu, hamura viskoelastik yapı kazandıran, hamurda protein ağı oluşturan özelliklere sahip bir proteindir. Bazı bireylerin glüten

proteini, glüten proteinini oluşturan glütenin amino asitleri, bu amino asitlerin parçalanması, bununla oluşan alt birimlere karşı alerji veya intoleransı vardır [67].

Çölyak hastalığı olarak da bilinen glüten intoleransı, ince bağırsağın glüten ve/veya alt birimleri olan buğday proteinine, bazen de çevresel etkilerden kaynaklanan, çoğunlukla miras kalan, kalıcı duyarlılık geliştirdiği iltihaplı bir hastalıktır. Nedeni bilinmeyen karaciğer enzimlerinin yükselmesi çocuklarda kronik ishal, kusma ve büyüme geriliği gibi belirtilerle ortaya çıkmaktadır [68].

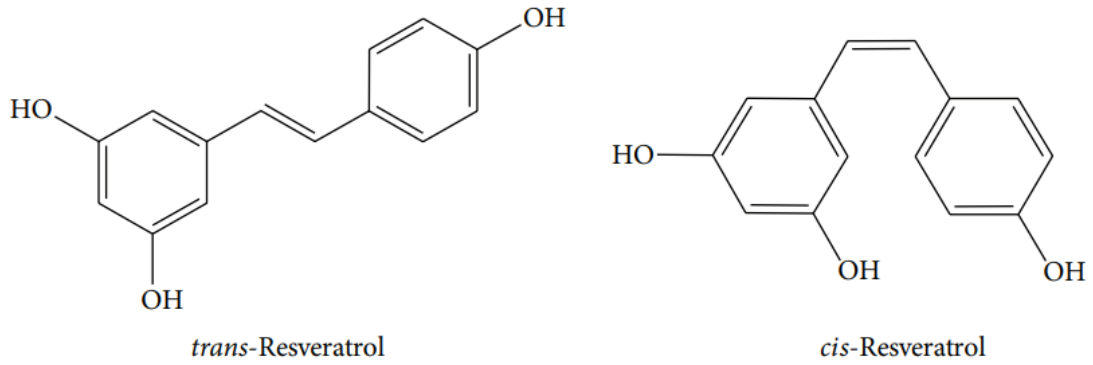
Hasat öncesi kontrolsüz koşullarda çimlenen buğdayın enzim içeriği çok düşüktür ve bu buğdaydan yapılan un sadece tahıl bazlı ürün üretimi için uygundur, kontrolsüz neme uzun süre maruz kalması nedeniyle fırınlanmış unlu mamullerde kullanıma uygun değildir [69]. Öte yandan kontrollü çimlenme koşullarına tabi tutulan buğdaydan elde edilen unların zengin enzim içeriği sayesinde ekmek hacmini artırdığı ve ekmek fermantasyonu için kullanılan ticari enzim miktarını azalttığı bilinmektedir [70].

2.3. Resveratrol

Doğada kırmızı-mor renk meyve ve bitkilerde bulunan resveratrol; üzüm yaprağı, kırmızı şarap olmak üzere çeşitli gıda ürünlerinde var olan polifenolik bir bileşiktir. Trans-resveratrol (3,5,4'-trihidroksi-trans-stilben) ve cis-resveratrol olmak üzere iki izomeri bulunmakta ancak trans formunun biyo-aktivitesi, biyo-yararlanımı cis formundan daha fazladır (Şekil 2.2.). Çoklu biyolojik ve farmakolojik etkilerini araştırmak için üzerinde çok fazla sayıda araştırmalar yapılmıştır [71].

Hücre düzeyinde ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda enflamatuar belirtilerini azaltıcı (antiinflamatuvar), oksidatif stresi azaltıcı (antioksidan), ömrü uzatıp, yaşlanmayı geciktirme (antiaging), hücre yok etme sistemine sahip (antitümör), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve toplam kolesterolü düşürücü etkileriyle resveratrolün birçok faydalı özelliği ispatlanmıştır [72–74].

Kapalı formülü $C_{14}H_{12}O_3$ şeklinde olan resveratrolün molekül ağırlığı 228,25 g/mol, erime sıcaklığı $253\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve etanol ve dimetil sülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde iyi çözüldüğü bilinir. UV ışığına ve sıcaklığa maruz kaldığında trans formdan cis forma dönüştüğü bilinir. Trans resveratrol düşük konsantrasyonlarda (5 mg/L) %80 oranında izomerasyonu tamamlayıp cis-resveratrole dönüşmesi için 2 saat UV ışığına maruz kalması yeterli olurken yüksek konsantrasyonlarda (100 mg/L) %80 oranında izomerasyona uğraması için 10 gün UV ışığına maruz kalması gerekir [75]



Şekil 2.2. Trans ve cis resveratrolün molekül yapısı [76]

Resveratrol polifenol yapısında antioksidan etkiye sahip doğal bir bileşik olup çeşitli gıdaların içerisinde doğal olarak bulunur. Resveratrol antioksidan özelliğinin yanı sıra anti-inflamatuar, anti-obezite ve anti-bakteriyel aktivite gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği birçok araştırma ile kanıtlanmıştır. Son yıllarda bazı kanserler için potansiyel anti-tümör aktivitesine sahip olduğu da bulunmuştur [77].

Resveratrolün tedavi edici bir ajan olduğu 1900'lü yılların başında yapılan çalışmalar ile keşfedilmiştir. Resveratrol vücutta hızla metabolize olarak trans-formundan cis-formuna dönmektedir ve cis-formunun insanda biyo-yararlanımı oldukça düşüktür. Resveratrolün biyoyararlanımını artırmak için nano-formülasyonlar, biyo-güçlendiriciler ve fitokimyasal kombinasyonlar gibi farklı çözüm yolları aranmıştır [75].

Hayvan modelleri üzerinde birçok biyo-yararlanım oranı çalışması yapılmış ve günlük 50 mg/kg doz alımında biyo-yararlanımın %38 civarında olduğu gözlemlenmiştir.

Direk mide modeli üzerinde yapılan bir çalışmada ise biyo-yararlanımın %1,5 olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar göz önüne alındığında insan sindirim sistemi koşullarında trans-resveratrolün yapısının cis-resveratrole dönüşmüş olabileceği için biyo-yararlanım oranının düştüğü söylenebilir. Biyo-yararlanımın artabilmesi için resveratrolün enkapsüle edilmesi çalışmaları yapılmıştır [33, 78]

Resveratrol ve türevlerinin bakırın neden olduğu LDL oksidasyonuna karşı inhibe edici etkilerinin çalışıldığı bir araştırmada oksidasyonu $32,6 \pm 1,7$ oranında inhibe edebildiği ve hidrojen peroksit giderme aktivitesinin $0,4 \mu\text{M}/\mu\text{M}$ olduğu belirtilmiştir [79].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Malzemeler ve Yöntemler

3.1.1. Kimyasallar

Sığır Serumu Albümini (BSA), dietileter, α , α -difenil- β -pikrilhidrazil (DPPH), glutaraldehit, 1,10-fenantrolin, dimetil sülfoksit (DMSO), Folin–Ciocalteu reaktifi, sodyum hidroksit, sodyum karbonat, glutaraldehit (GA), Vitamin-C ve gallik asit Sigma-Aldrich'ten elde edilmiştir. Sakarya'da yerel pazardan zeytinyağı, biberiye, zencefil, asafoetida, buğday temin edildi. Resveratrol, Çin'deki SYXLFDC mağazasından satın alındı.

3.1.2. Buğdayın çimlendirilmesi

Elli gram tam buğday tanesi (BT) önce musluk suyuyla yıkandı ve daha sonra herhangi bir kirletici mikroorganizmayı dezenfekte etmek için oda sıcaklığında %0,5'lik sodyum hipoklorit çözeltisinde (tane/çözelti oranı 1:5, w/v) 30 dakika çalkalandı. Bundan sonra, BT'ler pH'ı nötralize edene kadar musluk suyuyla yıkandı ve 3 saat boyunca steril suya (oran 1:5 w/v) daldırıldı. Islanmış BT'ler çelik bir ızgara üzerindeki nemli bir filtre kağıdının üzerine dağıtıldı, ardından steril musluk suyu dolu plastik tepsilere konuldu. BT'ler nemli filtre kağıdına kaplandıktan sonra çimlendirme kabineye yerleştirildi. BT'ler karanlıkta oda sıcaklığında (21 °C) 7 gün boyunca çimlendirildi. Çimlenen buğday tohumları (filizler) dondurularak kurutuldu. Numuneler, gerekli olana kadar -20°C'de vakumla kapatıldı plastik torbalarda tutuldu.

3.2. Numunelerin Hazırlanması

Biberiye (BİB), asafoetida (ASA), zencefil (ZEN), çimlenmiş buğday tohumları (ÇBT) ve resveratrolen (RES) yüz gram 250 mL soğuk fosfat tamponu çözeltileri (pH 7,4 ve 4°C) içerisine 6 saat daldırıldı. Numuneler süzölmüş ve süzölen çözeltiler dondurularak kurutuldu. Numuneler, daha sonraki çalışmalara kadar -20 °C'de vakumlu plastik torbalarda saklandı.

3.3. BSA Mikropartiköllerinin Hazırlanması

Çimlenmiş buğday tohumları-zencefil yüklü BSA mikropartiköllerini (ÇBT-ZEN-MP'ler), çimlenmiş buğday tohumları-biberiye yüklü BSA mikropartiköllerini (ÇBT-BİB-MP'ler), çimlenmiş buğday tohumları-asafoetida yüklü BSA mikropartiköllerini (ÇBT-ASA-MP'ler) ve zencefil-biberiye yüklü BSA mikropartiköllerini (ZEN-BİB-MP'ler), bazı modifikasyonlarla koaservasyon yöntemiyle hazırlandı [80]. İlk olarak 50 mg BSA karıştırılarak deiyonize su içinde çözüldü.

Formölasyon 1: 50 mg ÇBT ve 50 mg ZEN, 200 mL etanol içinde çözündürölmüş ve BSA çözeltilisine damlatılarak eklendi ve ardından karanlıkta ve oda sıcaklığında 180 rpm hızda 2 saat boyunca bir orbital çalkalayıcı inkübatör ile çalkalanarak inkübe edildi.

Formölasyon 2: Formölasyon 1'deki işlem, 50 mg ÇBT ve 50 mg BİB kullanılarak tekrarlandı. Formölasyon 3: Formölasyon 1'deki prosedür, 50 mg ÇBT ve 50 mg ASA için uygulandı. Formölasyon 4: Aynı prosedür 50 mg ZEN ve 50 mg BİB için gerçekleştirildi.

İnkübasyonun ardından, sürekli karıştırma altında tüm formölasyon aşamalarına 10 mL etanol ilave edildi. Tüm formölasyonlar için, çözündürme işleminden sonra, 25 mL %5 GA ilave edildi ve BSA'nın amino gruplarının çapraz bağlanmasını tamamlamak için çalkalanarak 12 saat 25°C'de inkübe edildi. Bileşikler 15 dakika boyunca 10.000 rpm'de santriföjlenerek toplandı. Peletler sulu çözeltiler içinde dağıtılmış ve ışıktan korunmak için karanlıkta tutuldu.

3.4. Mikrokürelerin Hazırlanması

RES-ZEN, RES-BİB, RES-ASA ve ASA-ZEN içeren BSA MK'leri, değiştirildi bir emülsiyon polimerizasyon yöntemi kullanılarak hazırlandı [80].

3.4.1. Resveratrol-zencefil mikrokürelerinin hazırlanması

RES-ZEN içeren albümin MK'leri hazırlamak için 100 mg BSA, 25 mg RES ve 25 mg ZEN 2 mL PBS tamponu (pH 7,4) içinde çözülmüştür. Bu çözelti, 25°C'de 1000 rpm'de sürekli karıştırılan 200 mL zeytinyağına ilave edildi. Elde edilen MK'ler, 30 dakika boyunca 0,25 mL GA çözeltisi (%25, w/v) eklenerek stabilize edilmiştir. Stabilizasyon işleminden sonra, MK'ler santrifüjlenerek zeytinyağı ve fazla GA'yı uzaklaştırmak için susuz dietil eter ile yıkandı.

3.4.2. Resveratrol-biberiye mikrokürelerinin hazırlanması

RES-BİB içeren albümin MK'leri hazırlamak için 100 mg BSA, 25 mg RES ve 25mg BİB 2 mL PBS tamponu (pH 7,4) içinde çözülmüştür. Bu çözelti, 1000 rpm ve 25°C'de sürekli karıştırılan 200 mL zeytinyağına ilave edildi. Elde edilen MK'ler, 30 dakika boyunca 0,25 mL GA çözeltisi (%25, w/v) eklenerek stabilize edilmiştir. Stabilizasyon işleminden sonra, MK'ler santrifüjlendi ve zeytinyağı ile fazla GA'yı uzaklaştırmak için susuz dietil eter ile yıkandı.

3.4.3. Resveratrol-asafetida mikrokürelerinin hazırlanması

RES-ASA içeren albümin MK'leri hazırlamak için 100 mg BSA, 25 mg RES ve 25 mg ASA 2 mL PBS tamponu (pH 7,4) içinde çözüldü. Bu çözelti, 25°C ve 1000 rpm'de sürekli karıştırılan 200 mL zeytinyağına ilave edildi. Oluşan MK'ler, 30 dakika boyunca 0,25 mL GA çözeltisi (%25, w/v) eklenerek stabilize dildi. Stabilizasyon işleminden sonra, MK'ler santrifüjlenerek zeytinyağı ve fazla GA'yı uzaklaştırmak için susuz dietil eter ile yıkandı.

3.4.4 Asafoetida-zencefil mikrokürelerinin hazırlanması

ASA-ZEN içeren albümin MK'leri hazırlamak için 100 mg BSA, 25 mg ASA ve 25 mg ZEN 2 mL PBS tamponu (pH 7,4) içinde çözüldü. Bu çözelti, 1000 rpm ve 25°C'de sürekli karıştırılan 200 mL zeytinyağına ilave edildi. Elde edilen MK'ler, 30 dakika boyunca 0,25 mL GA çözeltisi (%25, w/v) eklenerek stabilize edilmiştir. Stabilizasyon işleminden sonra, zeytinyağı ve fazla GA'yı çıkarmak için MK'ler santrifüjlendi ve susuz dietil eter ile yıkandı.

Fazla yağın MK'lerden uzaklaştırılmasını sağlamak için her yıkama işleminde ultrasonik banyoda 1 dakika sonike edildi. MK'ler, 4°C'de biriktirilmeden önce oda sıcaklığında kurutuldu.

3.5. Bileşiklerin Yapısal ve Yüzey Özelliklerinin Karakterizasyonu

Hazırlanan MP'lerin ve MK'lerin morfolojileri, Philips XL30 SFEG ile donatılmış bir FEI Quanta 250 FEG taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, SEM incelemesi için ince bir altın film tabakasıyla kaplandı. Ayrıca, MK'ler ters çevrildi optik mikroskop (Motic BA310 Upright) ile de incelendi. Hazırlanan MP'lerin ve MK'lerin Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi analizleri, Perkin Elmer FTIR Spektrometresi (Spektrum II) kullanılarak yapıldı. Tüm örneklerin FTIR spektrumları orta IR bölgesinde 4000–400 cm^{-1} arasında kaydedildi. MP'lerin ve MK'lerin zeta potansiyelleri, mikromeritik Nano Plus-3 cihazı ile belirlendi. İki farklı sıcaklıkta (4 ve 25°C) saklanan örneklerin farklı zaman aralıklarında zeta potansiyel değerleri belirlendi. Depolanan numuneler, analizden önce 25 °C'de 0,1 M KCl çözeltisiyle seyreltildi ve 15 dakika boyunca harici olarak sonikasyona tabi tutuldu. Zeta potansiyel değerleri, her numune için üç kez ölçüldü ve sonuçlar, ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

3.6. Bileşiklerin Antiradikal Aktivitelerinin Belirlenmesi

3.6.1. 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal süpürücü aktivitelerinin belirlenmesi

DPPH serbest radikal süpürme deneyi, bazı modifikasyonlarla hazırlanan bileşiklerin anti-oksidasyon aktivitesi için test yöntemlerinden biri olarak seçilmiştir [81]. Fosfat tamponunun (pH: 7,4, 50 mM) farklı konsantrasyonlarında (1-8,0 µg/mL) numuneler 37 °C'de sabit çalkalama altında inkübe edildi ve ışıktan korundu. Önceden belirlenmiş zamanlarda (0, 24 ve 48 saat) 2 mL numune toplandı ve metanol içindeki 2 mL 0,16 mM DPPH çözeltisi ile inkübe edildi. Karışım 1 dakika vorteksledi ve karanlıkta 30 dakika oda sıcaklığında tutuldu. Tüm numune çözeltilerinin absorbansı 517 nm'de okundu [82]. Deneyler üç kez yapıldı ve DPPH radikalini temizleme yeteneği aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı:

$$\% \text{ DPPH giderme aktivitesi: } \frac{A_{\text{örnek}} - A_{\text{boş örnek}}}{A_{\text{kontrol}}} \times 100 \quad (3.1)$$

Burada, A_{kontrol} , kontrol çözeltisinin absorbansıdır (yalnızca DPPH çözeltisi)

$A_{\text{örnek}}$, test numunesinin absorbansıdır (DPPH çözeltisi + numune),

$A_{\text{boş örnek}}$, sadece boş numunenin absorbansıdır (DPPH çözeltisi olmayan numune)

IC50 değeri (µg/mL), azalan güç için absorbansın 0,5 olduğu etkin konsantrasyondur ve lineer regresyon analizinden ekstrapolasyon yoluyla hesaplandı.

3.6.2. Hidroksil radikali giderici aktivitelerinin belirlenmesi

Hidroksil radikal giderme davranışı, de Avellar ve arkadaşlarının yöntemi bazı değişikliklerle kullanılarak belirlenmiştir [83]. Bir mL 1,10-fenantrolin (0,75 mmol/L), 1 mL FeSO₄ (0,75 mmol/L) ve 2 mL fosfat tamponu (pH 7,4) dikkatlice karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 1 mL hidrojen peroksit (%0,12) ve farklı konsantrasyonlarda (1-8,0 µg/mL) numuneler eklendi. Karışım 90 dakika süreyle 37°C'de inkübe edildi ve çözeltilerin absorbansı 536 nm'de ölçüldü. Deneyler üç kez

yapıldı ve hidroksil radikalleri temizleme aktivitesi, aşağıdaki denklemde gösterildiği gibi hesaplandı:

$$\text{Hidroksil giderme aktivitesi (\%)} = \left[\frac{A-A_c}{A_b-A_c} \right] \times 100 \quad (3.2)$$

Burada A: Örneklerin absorbanı, A_b:1,10-fenantrolin ve FeSO₄ çözeltisinin absorbanı, A_c: 1,10-fenantrolin, FeSO₄ ve hidrojen peroksit çözeltisinin numuneler olmadan absorbanıdır.

3.6.3 Süperoksit anyon giderme aktivitelerinin belirlenmesi

Süperoksit radikalının gidermesi, Rana ve arkadaşlarından modifiye edilmiş bir yöntemle belirlendi [84]. Reaksiyon, farklı konsantrasyonlarda (1-8,0 µg/mL) 0,6 mL numuneler, 2 mL alkalın DMSO (5 mM NaOH/0,1 mL H₂O içeren 1 mL DMSO) ve 0,2 mL nitromavi tetrazolyum (1 mg/mL DMSO içinde) çözeltileri karıştırılarak toplam 2,8 mL'lik hacimde gerçekleştirildi ve çözeltinin absorbanı 560 nm'de kaydedilmiştir. Kör olarak alkali DMSO yerine saf DMSO kullanıldı. Vitamin-C ve DMSO sırasıyla pozitif ve negatif kontrol olarak kullanıldı. Deneyler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

3.6.4. Toplam fenolik içeriklerin belirlenmesi

Numunelerin toplam fenol içerikleri Folin–Ciocalteu yöntemine göre belirlendi [85]. 1 mL numune 1,5 mL deiyonize su ve 0,5 mL 0,1 M Folin–Ciocalteu reaktifine ilave edilerek dikkatlice karıştırıldı. 1 dakika sonra, iyice karıştırılarak 1,0 mL %20 sodyum karbonat çözeltisi ilave edilmiştir. Kontrol olarak numune hariç tüm reaksiyon reaktiflerini içeren çözelti kullanıldı. 37°C'de 30 dakikalık inkübasyondan sonra, 750 nm'de absorbanı tespit edildi. Benzer işlemle standart galik asit çözeltisi (10-100 ppm) eğrisi hazırlandı. Sonuçlar µg GAE/g numune olarak ifade edildi. Deneyler üç kez yapıldı.

3.7. Veri Analizi

Tüm paralel deneyler üç kez yapıldı ve veriler ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde sunuldu. Veri ve grafik işleme Microsoft Excel 2016'da gerçekleştirildi. Uygulanabilir olduğunda, standart sapmalar, verilerin ortalaması etrafında hata çubukları olarak gösterilmiştir.

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

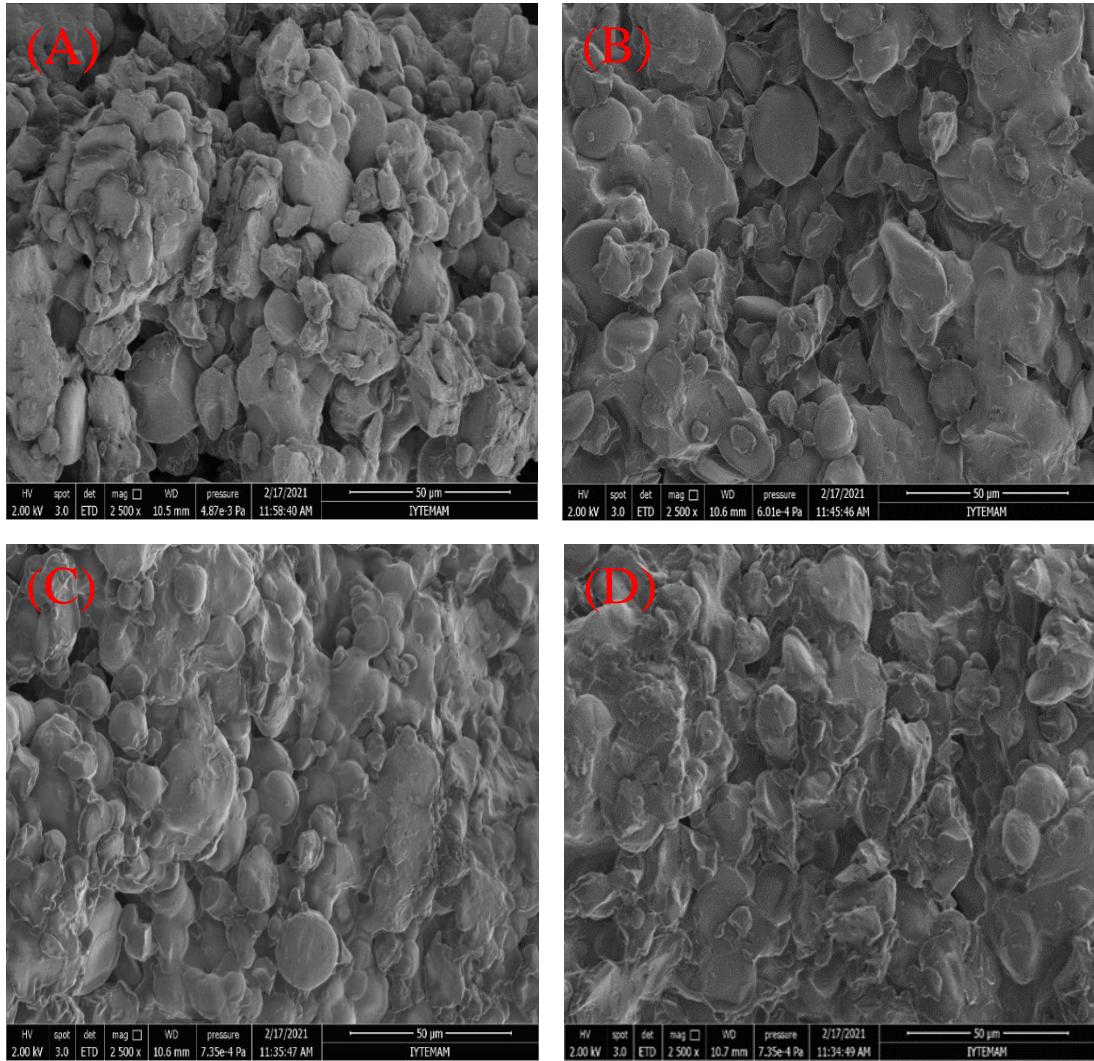
Tüm dünyadaki gıda takviyelerinin ve fonksiyonel gıdaların büyük çoğunluğu, bitkisel gıda maddeleri ve türevlerine dayandı. Bitkilerden ve yan ürünlerinden elde edilerek kullanılan fitokimyasallar normalde toksik değildir ve kronik hastalıklara direnme potansiyeline sahiptir. Albümin, çok iyi biyouyumluluğu, antijenikliğin ve toksisitesinin olmaması ve çapraz bağlama işlemi sonucunda oluşan MK'lerin fizikokimyasal özelliklerinin kolayca izlenebilmesi ve çapraz bağlama ajanı özellikleri nedeniyle doğal bir matris malzemesi olarak seçildi.

4.1. Mikropartiküllerin ve Mikrokürelerin SEM Analizi Sonuçları

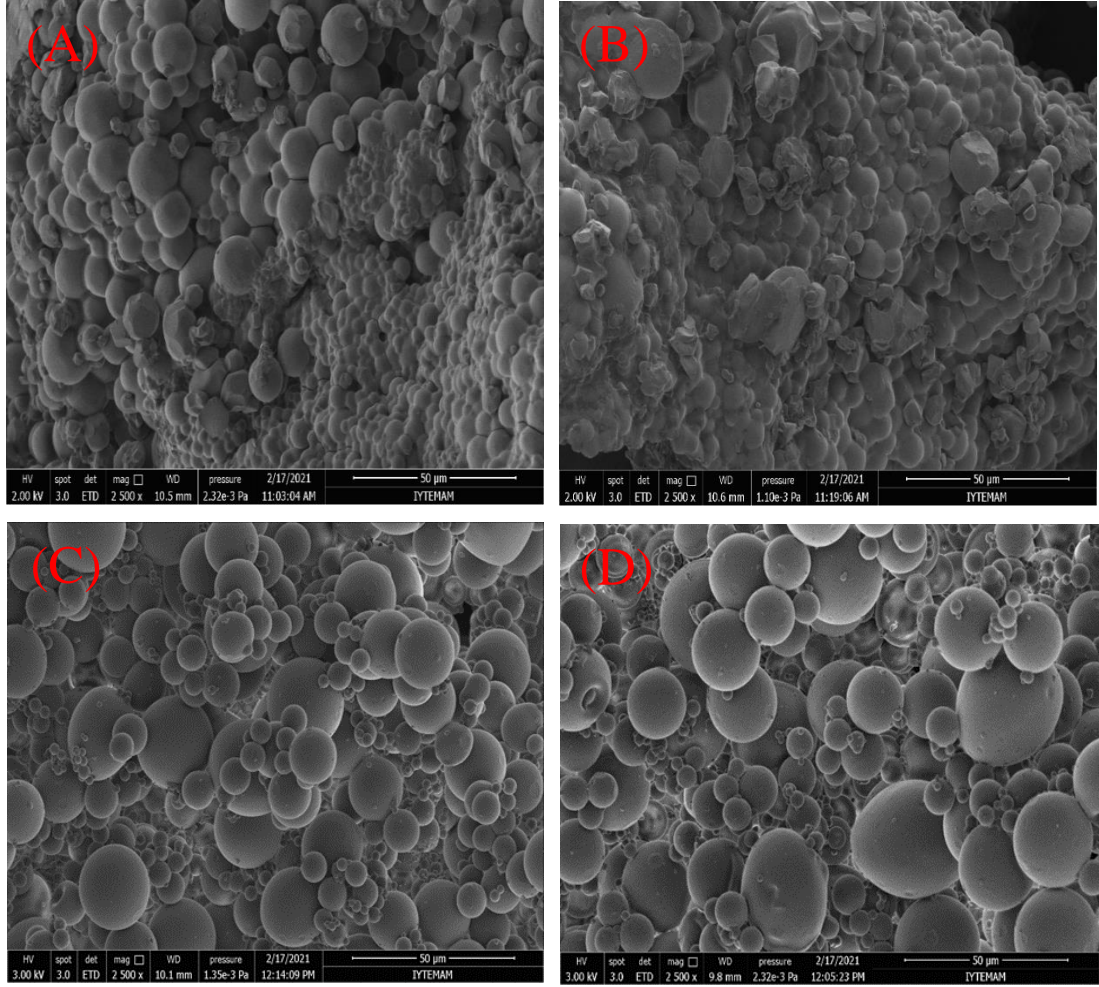
ÇBT-ZEN-MP'ler, ÇBT-BİB-MP'ler, ÇBT-ASA-MP'ler ve ZEN-BİB-MP'lerin morfolojik analizi SEM ile gerçekleştirildi ve elde edilen SEM görüntüleri Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Sentezlenen tüm MP'ler, literatürdeki önceki çalışma ile uyumlu olan sahte küresel bir morfolojiye sahiptir [86]. ÇBT-BİB-MP'ler, ÇBT-ASA-MP'ler ve ZEN-BİB-MP'ler ile karşılaştırıldığında ÇBT-ZEN-MP'leri daha az uniform bir dağılım gösterdi.

Mikroküreler, bir emülsiyon çapraz bağlama işlemi kullanılarak yapıldı. Yöntem, zeytinyağı gibi doğal bir yağda küçük sulu albümin damlacıklarının üretilmesine dayanmaktadır. Albümin, çözünür bir polimerdir, kimyasal olarak çapraz bağlanabilir ve 37°C'de çözünmez hale gelebilir. Sert ve kararlı MK'ler oluşturmak için GA, çapraz bağlama ve stabilize etme maddesi olarak kullanıldı. Albümin MK'lerinin morfolojik özellikleri Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. RES-ZEN, RES-BİB, RES-ASA ve ASA-ZEN mikrokürelerinin SEM görüntülerinden pürüzsüz, küresel ve gözeneksiz bir yüzeye sahip oldukları görülmektedir. Doğal polimerlerden elde edilen mikrokürelerin, polimerlerin moleküler ağırlıkları ve diğer özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle

mükemmel küresel yapılar oluşturmadığı belirlenmiştir [87]. RES-ZEN, RES-BİB, RES-ASA ve ASA-ZEN mikrokürelerinin oldukça düzgün yüzeyli küresel yapılarla sahip oldukları tespit edildi. Pürüzsüz yüzeylere sahip küresel MK'lerin elde edilmesi, dış faz olarak kullanılan zeytinyağının düşük viskozitesinden kaynaklanıyor olabilir. Dispersiyon ortamının düşük viskozitesi nedeniyle mikroküreler herhangi bir dirençle karşılaşmamışlardır.

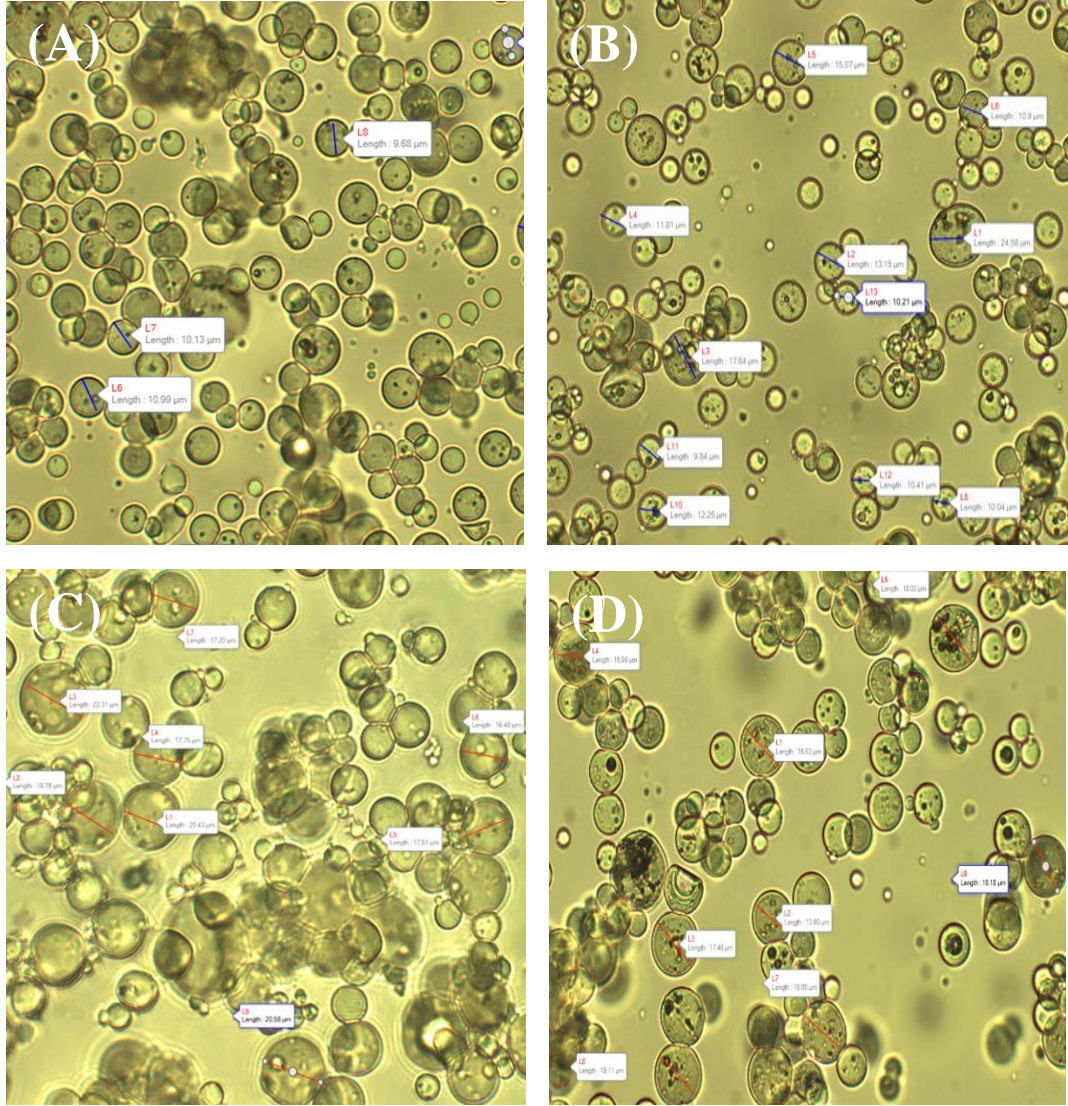


Şekil 4.1. (A) ÇBT-ZEN-MP'ler, (B) ÇBT-BİB-MP'ler, (C) ÇBT-ASA-MP'ler ve (D) ZEN-BİB MP'lerin SEM görüntüleri



Şekil 4.2. (A) RES-ZEN-MK'ler, (B) RES-BİB-MK'ler, (C) RES-ASA-MK'ler ve (D) ASA-ZEN-MK'lerin SEM görüntüleri

Mikroküreler bir optik kamera ile fotoğraflanmış (Şekil 4.3.), albümin mikrokürelerinin partikül boyutlarının 25°C'de 1000 rpm karıştırma hızında 6-25 µm arasında değiştiği ve çok düzgün yüzeyli küresel yapılar olduğu gözlemlendi. RES-ZEN ve RES-BİB mikrokürelerinin partikül boyutu, 1000 rpm karıştırma hızında ortalama olarak 9-24 µm arasında değişmektedir. Nispeten dar boyut dağılımı ancak daha büyük mikroküre çapları, dış faz olarak kullanılan zeytinyağının düşük viskozitesi nedeniyle kürelerin daha az dirençle karşılaşmasının bir sonucu olabilir. Öte yandan, RES-ASA ve ASA-ZEN mikrokürelerinin partikül boyutu ise 1000 rpm karıştırma hızında 14-24 µm arasında değiştiği gözlemlendi. Bu bulgu, emülsiyon haline getirilen dağılmış damlacıkların pıhtılaşmasını kolaylaştıran dağıtma işleminin viskozitesindeki bir artıştan kaynaklanabileceğini göstermektedir.

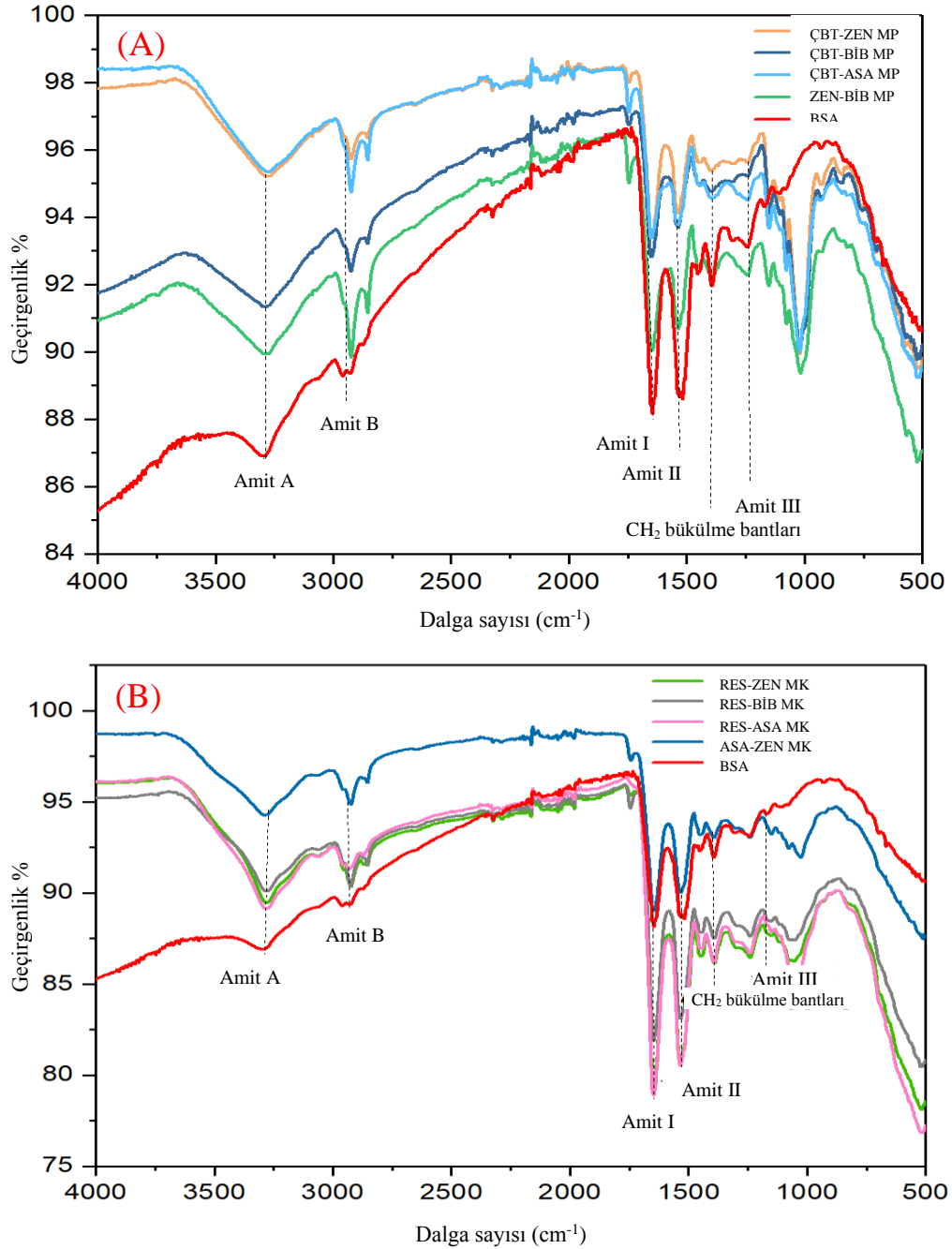


Şekil 4.3. (A) RES-ZEN-MK'ler, (B) RES-BİB-MK'ler, (C) RES-ASA-MK'ler ve (D) ASA-ZEN-MK'lerin optik mikrografları

4.2. FTIR Analizi Sonuçları

Hazırlanan MP'ler ve MK'lerin FTIR analizleri gerçekleştirildi ve FTIR spektrumları Şekil 4.4.'de gösterilmiştir. FTIR spektrumu, saf BSA'nın ana bantlarını 1390 cm^{-1} 'de (CH_2 bükülme grupları) ve $\sim 1240\text{ cm}^{-1}$ 'de (amit III, N-H bükülme ve C-N gerilmesi ile ilgili) göstermektedir. 1528 cm^{-1} (amid II, C-N gerilmesi ve N-H bükülme titreşimleri), 1649 cm^{-1} (amid I, C=O gerilmesi), 2960 cm^{-1} (amid B, NH_3^+ serbest iyonunun N-H gerilmesi), 3280 cm^{-1} (amid A, N-H esnemesiyle ilgili). FTIR spektrumundaki en güçlü bantlar, proteinlerin ikincil yapısı ile ilgilidir. BSA MP'leri ve MK'leri saf BSA ile karşılaştırıldığında, absorpsiyon bantlarında küçük kaymalar

tespit edildi. Amit I, II ve III bantlarındaki küçük değişimler, albümin MP ve MK bileşiklerinin oluşumunu doğrulamaktadır. Ayrıca, BSA üzerindeki çeşitli grupların etkileşimi nedeniyle FTIR spektrumundaki amid B bantlarının yoğunluklarında artış, amid III bant yoğunluklarında azalma ve N-H ve/veya C–N bağlarındaki değişiklikler gibi bazı bantlarda çeşitli değişimler gözlemlendi (Şekil 4.4.).



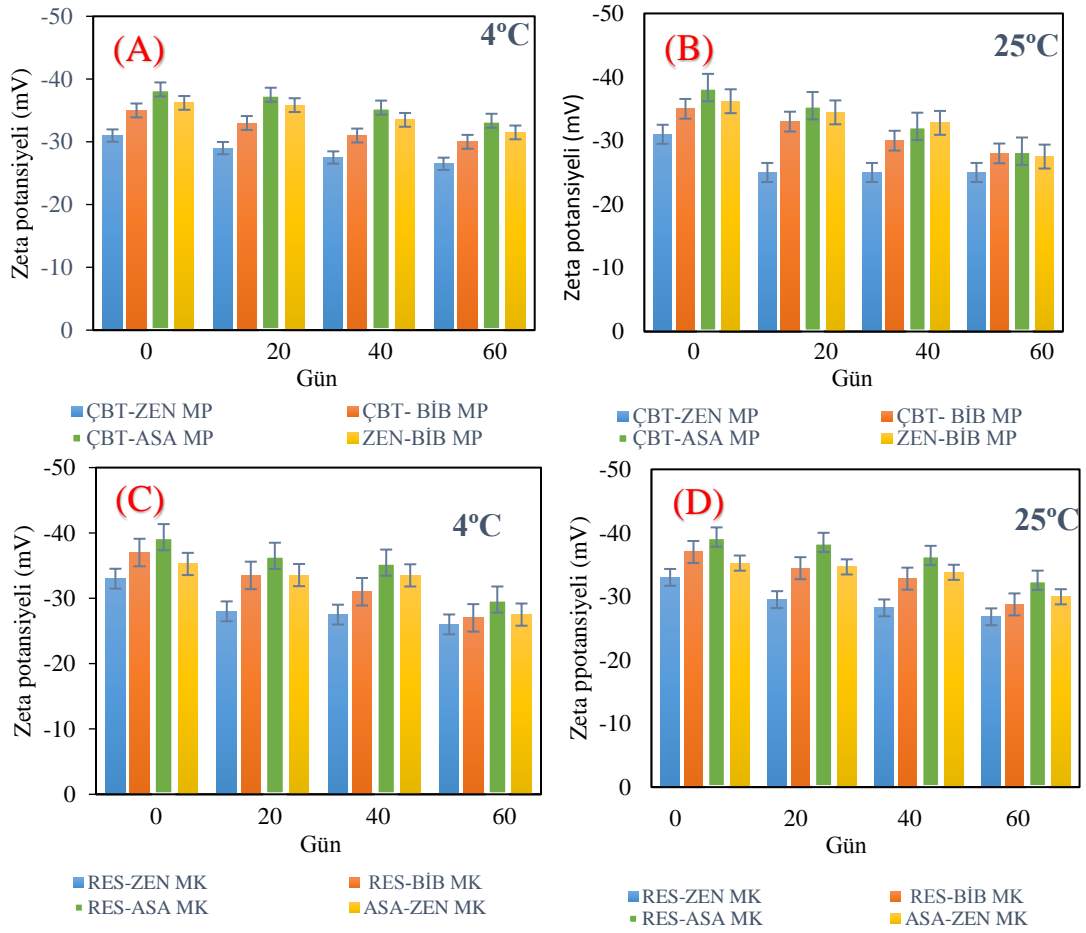
Şekil 4.4. (A) saf BSA, ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP'lerinin (B) saf BSA, RES-ZEN-MK, RES-BİB-MK, RES-ASA-MK ve ASA-ZEN-MK'lerinin FTIR spektrumları

4.3. Zeta Potansiyeli Ölçüm Sonuçları

Zeta potansiyeli, saçılan partiküller arasındaki itme gücünü temsil eder ve partiküllerin bir araya toplanma olasılığı hakkında fikir verir. Artan zeta potansiyeli değerleri ile partiküller arasındaki itme artar, bu da partikül agregasyonunu azaltır. Bu çalışmada hazırlanan bileşiklerin zeta potansiyel değerleri incelendi ve ÇBT-ZEN-MP'leri, ÇBT-BİB-MP'leri, ÇBT-ASA-MP'leri ve ZEN-BİB-MP'leri için zeta potansiyeli değerleri sırasıyla -31,0, -35,0, -38,45 ve -36,20 mV olarak bulundu ve MP'lerin agregasyonunu önleme açısından karşılaştırılabilir büyüklükte oldukları gözlemlendi. Zeta potansiyel değerleri ölçülen MP'ler arasında en yüksek zeta potansiyeli değeri ÇBT-ASA-MP'leri için bulundu (-38,45mV), bu, oluşan ÇBT-ASA-MP'lerinin iyonik yüzeyi ile uyumlu olarak protein adsorpsiyon işlemi sırasında yük katkısının büyük olduğunu gösterir (Şekil 4.5.).

Öte yandan hazırlanan RES-ZEN, RES-BİB, RES-ASA ve ASA-ZEN MK'lerin zeta potansiyel değerleri sırasıyla -33,0, -37,0, -39,35 ve -35,25 mV olarak bulundu ve bu değerlerin MP'lerin zeta potansiyeli değerleri ile karşılaştırılabilir büyüklükte oldukları görülmektedir (Şekil 4.5.). MK'ler arasında en yüksek zeta potansiyeli değeri RES-ASA MK'leri için ölçüldü (-39,35 mV) ve bunun RES-ASA ile çapraz bağlanmış BSA'nın içsel negatif yüklerinden kaynaklanabileceği değerlendirildi.

Hazırlanan bileşikler 4°C ve 25°C olmak üzere iki farklı depolama koşulunda 60 gün süreyle saklandı ve depolama sırasındaki kararlılıklarını değerlendirmek için farklı zamanlarda zeta potansiyelleri ölçüldü. Tüm bileşikler için zeta potansiyel değerleri, depolama periyodu boyunca değişti ancak 60 günün sonunda -26 mV'nin üzerinde kaldı (Şekil 4.5.). Tüm bileşiklerin depolama süresi boyunca yüzey yüklerini önemli ölçüde korudukları ve dolayısıyla elektriksel olarak kararlı kaldıkları gözlemlendi.



Şekil 4.5. (A-B) ÇBT-ZEN, ÇBT-BİB, ÇBT-ASA ve ZEN-BİB MP'leri, (C-D) RES-ZEN, RES-BİB, RES-ASA ve ASA-ZEN MK'lerinin 4°C ve 25°C'de 60 günlük depolama süresi boyunca zeta potansiyeli değerlerinin değişimi

4.4. Bileşiklerin Antiradikal Aktivitesi

Metabolizma ve hastalıkların bir sonucu olarak insan ve diğer canlıların vücudunda serbest radikaller sürekli olarak üretilir [88]. Serbest radikaller dokuları ve biyomolekülleri geniş ölçüde yok ederek dejeneratif hastalıklar ve kapsamlı lizis gibi birçok hastalığa yol açarlar. Oksidatif hasarı tedavi etmek için birçok sentetik ilaç mevcuttur, ancak bunlar olumsuz yan etkilere de gösterirler [89]. Diyet katkı maddelerinden geleneksel tıp yöntemleriyle elde edilen doğal antioksidanlar, yukarıda bahsedilen yan etkilere alternatif bir çözümdür. Bugüne kadar çeşitli kaynaklardan birçok doğal antioksidan izole edilmiş ve aktiviteleri tanımlandı [89–92]. Fitokimyasalların karmaşıklığı nedeniyle, antioksidan aktiviteyi değerlendirmek için

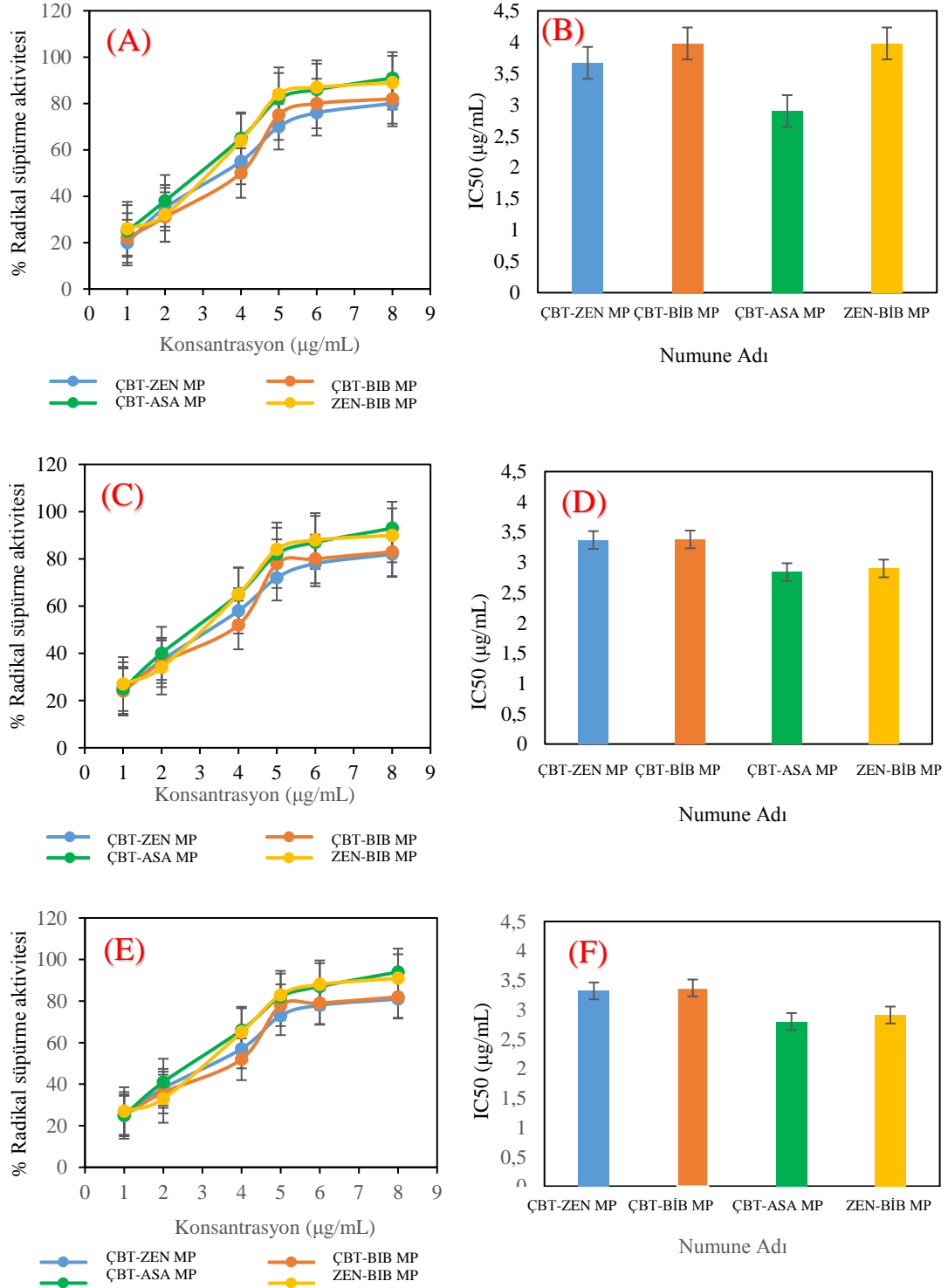
tek bir yaklaşım kullanılamaz. Bu nedenle, bitki ekstraktlarının özünü antioksidanlar açısından doğrulamak için çeşitli geleneksel teknikler kullanıldı.

4.4.1. 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil giderici aktivitesi sonuçları

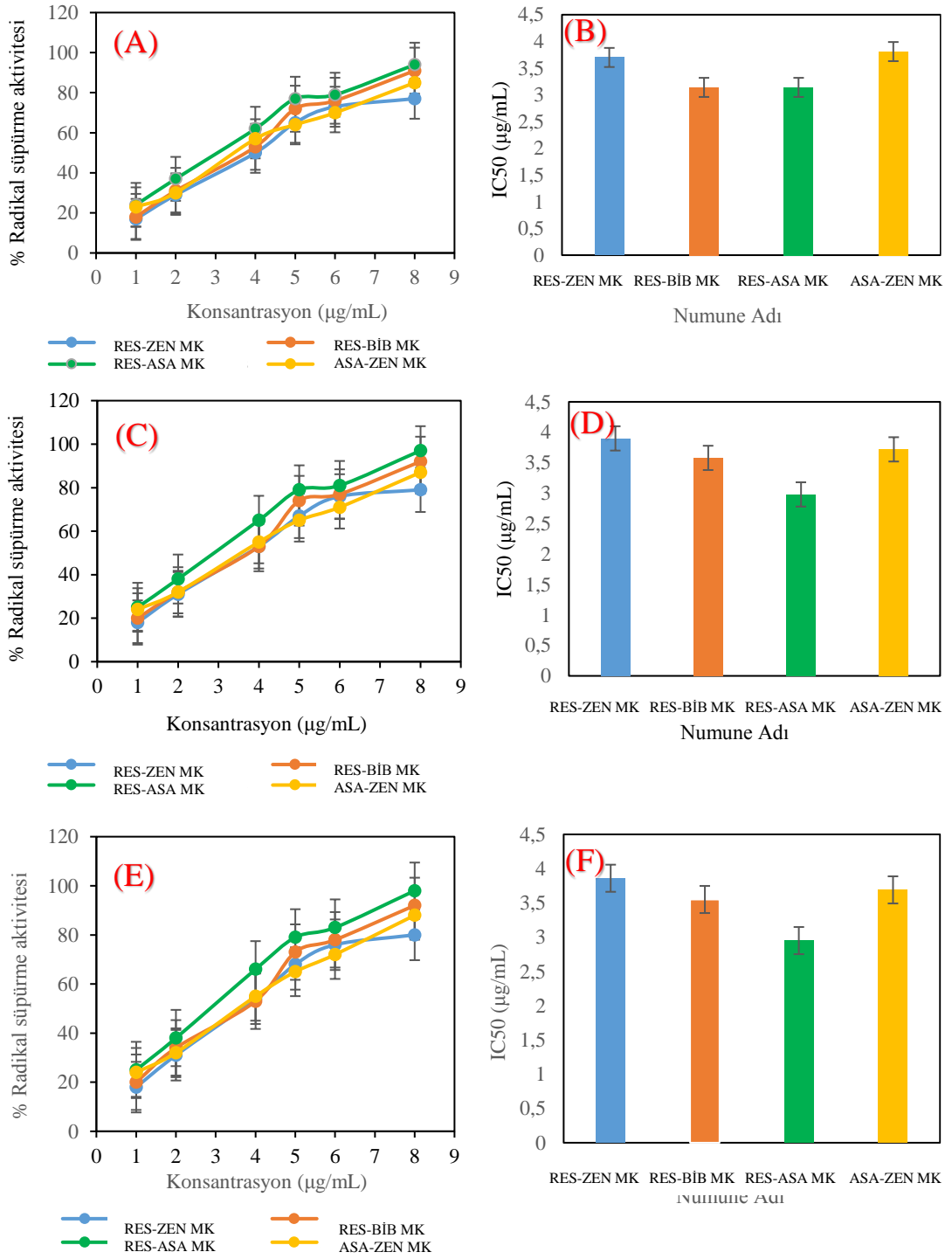
ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP'nin metanoldeki ekstraktlarının önceden belirlenmiş zamanlarda (0, 24 ve 48 saat) serbest radikal süpürme aktiviteleri belirlendi ve Şekil 4.6.'da gösterildi. Ekstraktlar arasında ÇBT-ASA-MP'lerinin en yüksek aktiviteye sahip olduğu bulundu ve bu sonuç 48 saat sonra BSA MP'lerinden çok uzun süreli ÇBT-ASA salımına bağlı olabilir. 8 µg/mL konsantrasyonda ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP'lerinin süpürme aktiviteleri 48 saat sonunda sırasıyla %81,0 ± 1,20, %82,0 ± 0,78, %94,0 ± 1,25 ve %91,0 ± 1,10 olarak bulundu. ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP metanoldeki ekstraktlarının IC50'si 48 saat sonra sırasıyla 3,32 ± 0,18, 3,37 ± 0,27, 2,80 ± 0,35 ve 2,91 ± 0,29 µg/mL olarak belirlendi. Mikropartiküllerin antioksidan salımının artan doz ile arttığı ve artan süre ile önemli ölçüde değişmediği gözlemlendi. Farklı bileşiklerin serbest radikal süpürücü aktiviteleri şu sırada değişti: ÇBT-ASA-MP > ZEN-BİB-MP > ÇBT-BİB-MP > ÇBT-ZEN-MP.

RES-ZEN, RES-BİB, RES-ASA ve ASA-ZEN mikrokürelerinin metanoldeki ekstraktlarının önceden belirlenmiş zamanlarda (0, 24 ve 48) belirlenen serbest radikal süpürme aktiviteleri Şekil 4.7.'de gösterildi. Ekstraktlar arasında RES-ASA mikroküresi, 48 saat sonra meydana gelen ve bu mikrokürelerin uzun süreli salımına atfedilebilecek en yüksek aktiviteyi gösterdi. 8 µg/mL konsantrasyonda RES-ZEN, RES-BİB, RES-ASA ve ASA-ZEN mikrokürelerinin süpürme aktiviteleri 48 saat sonunda sırasıyla %80,0 ± 1,32, %92,0 ± 0,55, %98,0 ± 0,75 ve %88,0 ± 1,20 olarak belirlendi. RES-ZEN, RES-BİB, RES-ASA ve ASA-ZEN mikrokürelerinin metanoldeki ekstraktlarının IC50'si 48 saatte sırasıyla 3,86 ± 0,12, 3,55 ± 0,20, 2,95 ± 0,25 ve 3,69 ± 0,32 µg/mL şeklinde bulundu. Mikropartiküllerin sergiledikleri antioksidan profil doza bağımlılık gösterdi ve zamanla önemli ölçüde değişmedi. Mikropartiküllerin serbest radikal süpürme aktiviteleri aşağıdaki sırayla meydana

geldi: RES-ASA MK'leri < ASA-ZEN MK'leri < RES-BİB MK'leri < RES-ASA MK'leri.



Şekil 4.6. ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP'lerinin metanoldeki ekstraktlarının (A, B) 0 saat, (C, D) 24 saat, (E, F) 48 saat sonra DPPH radikal süpürme aktiviteleri ve IC50 değerleri. Veriler, test edilen tüm dozajlar için ortalama \pm SD (n = 3, P > 0.05) olarak ifade edildi.



Şekil 4.7. RES-ZEN-MK, RES-BİB-MK, RES-ASA-MK ve ASA-ZEN-MK'lerinin metanoldeki ekstraktlarının (A, B) 0 saat, (C, D) 24 saat, (E, F) 48 saat sonra DPPH radikal süpürme aktiviteleri ve IC50 değerleri. Veriler, test edilen tüm dozajlar için ortalama \pm SD (n = 3, P > 0.05) olarak ifade edildi.

Pérez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kurutulmuş biberiye yapraklarının DPPH aktivitesi incelenmiş ve 8 mg/mL numunenin %DPPH giderici aktivitesi yaklaşık olarak %55 bulunmuştur [93]. Bu çalışmada ise çimlendirilmiş buğday tohumu içeren biberiye mikropartikülleri %82 aktivite gösterirken zencefil içerenlerinki %91 bulunmuştur. Literatür ile karşılaştırılan sonuçlara göre; deneylerde biberiye ile kullanılan bileşenlerin antiradikal aktiviteye olumlu katkıda bulunduğu görülmüştür.

DPPH radikalinin yarısının ortamdan süpürülmesi için gerekli olan konsantrasyon yoğunluğunu ifade eden EC50 değerleri; Terpinc ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 6,6 -27,4 µg/mL arasında değiştiği, Mezza ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 12,81 ila 29,17 µg/mL olarak bulunurken, bu çalışmada 2,91 ile 3,55 arasında değiştiği tespit edilmiştir [94, 95]. Bu çalışmada biberiyenin yanında kullanılan bileşenlerin EC50 değerlerini azaltmaya katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Stoilova ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada zencefil içeren ekstraktın 4µg/mL'si için %DPPH giderici aktivitesi %65-70, EC50 değeri 0,60-0,65 µg/mL arasında bulunurken; bu çalışmada zencefil ve biberiye içeren mikropartiküllerinin 4µg/mL'si için %DPPH giderici aktivitesi %70-75 arasında, EC50 değeri 3,5-4,0 µg/mL arasında bulunmuştur [96]. Literatürdeki sonuçlara göre zencefil ile kullanılan biberiye veya çimlendirilmiş buğday tohumu %DPPH giderici aktivesine az da olsa olumlu, EC50 değerine olumsuz yönde etkilemiştir.

Kavita ve diğerleri tarafından yapılan bir araştırmada asofaedita içeren ekstraktın 4mg/mL'si için %DPPH giderici aktivitesi %60, ve Khazdair diğerleri tarafından yapılan bir araştırmada EC50 değeri 3,8 µg/mL bulunurken [97, 98], bu çalışmada zencefil ve çimlendirilmiş buğday tohumu bulunan mikropartiküllerin 4µg/mL'si için %DPPH giderici aktivitesi %70-75, EC50 değeri 3 µg/mL civarında bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen karışımların asofaeditanın antioksidan aktivitesini olumlu yönde etkilediği söylenebilir.

4.4.2. Süperoksit anyon giderme aktivitesi sonuçları

Süperoksit anyonları ve hidroksil radikalleri, eksik oksijen indirgemesi yoluyla oluşan reaktif oksijen türlerinin örnekleridir [99]. Hidroksil radikali, lipid peroksidasyonunda ve proteinlerdeki disülfid bağlarının, özellikle fibrinojenin, genişletildi ve çizildi uzaysal yeniden kıvrımlara neden olan disülfid bağlarının indirgenmesi gibi muazzam biyolojik tahribat oluşumunda rol oynayan ana aktif oksijen türüdür. Bu reaksiyonun sonuçları not edildi ve ateroskleroz, kanser ve nörolojik bozukluklar gibi belirli durumlarda indirgeyici olmayan maddelerin aktiviteleri ile önlenir [87, 100]. Hem ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP'lerin hem de RES-ZEN-MK, RES-BİB-MK, RES-ASA-MK ve ASA-ZEN-MK'lerin hidroksil radikali süpürme aktiviteleri ölçüldü. Tablo 4.1.'de gösterildiği gibi, RES-ASA-MK'lerinin diğer bileşiklerden biraz daha yüksek aktiviteye sahip oldukları bulundu.

Süperoksit radikali, en etkili serbest radikallerden biridir [101] ve hücre fonksiyonları için de çok tehlikelidir [102]. Robak ve Gryglewski'ye [101] göre polifenollerin süperoksit anyonlarını hızla temizleme yeteneklerinden dolayı en güçlü antioksidanlar olduğu bulundu. Bulgular, tüm bileşiklerin konsantrasyonları arttıkça radikal süpürücü etkilerinin arttığını ve bu da bitki ekstraktlarının süperoksit radikal süpürücü etkilerinin konsantrasyona bağlı olduğunu göstermektedir.

Reaktif oksijen türleri de dahil olmak üzere oksidatif stres öncülüleri olarak süperoksit radikallerinin hücresel bileşenler için son derece tehlikeli olduğu düşünülmektedir [101]. Hazırlanan MP'lerin ve MS'lerin radikal süpürme özelliklerini değerlendirmek için, alkali DMSO prosedürü ile süperoksit radikalleri oluşturulurken, etanol ve etanol:su karışımı, oluşturulan radikallere karşı güçlü inhibitör aktivite sergiledi. RES-ASA MS'leri ve ÇBT-ASA MP'leri sırasıyla $94,95 \pm 1,10$ ve $88,95 \pm 1,15$ değerleri ile en güçlü radikal süpürücü aktiviteleri göstermiştir, bu sonuçlar bunların en etkili bileşikler olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP, ZEN-BİB-MP'leri ile RES-ZEN-MK, RES-BİB-MK, RES-ASA-MK ve ASA-ZEN-MK'lerinin hidroksil radikali süpürme aktiviteleri ve süperoksit anyon süpürme aktiviteleri

Konsatrasyon (µg/mL)	% Hidroksil radikali giderme	% Süperoksit anyonu giderme	% Hidroksil radikali giderme	% Süperoksit anyonu giderme
ÇBT-ZEN-MP		RES-ZEN-MK		
1	66,50 ± 0,88	60,40 ± 0,98	60,90 ± 1,00	61,55 ± 1,00
2	72,00 ± 1,02	70,00 ± 1,05	67,50 ± 1,02	68,00 ± 1,15
4	76,30 ± 1,05	77,50 ± 1,02	70,90 ± 1,24	71,40 ± 1,06
5	80,55 ± 1,25	81,50 ± 1,20	78,55 ± 1,22	76,45 ± 1,15
6	85,50 ± 1,04	84,55 ± 1,03	81,75 ± 1,05	80,85 ± 1,00
8	87,20 ± 1,12	88,25 ± 1,10	85,35 ± 1,12	84,15 ± 1,15
ÇBT-BİB-MP		RES-BİB-MK		
1	61,30 ± 1,25	60,95 ± 1,05	62,90 ± 1,02	63,05 ± 1,04
2	65,50 ± 1,14	64,55 ± 1,04	68,50 ± 1,00	68,95 ± 1,14
4	69,45 ± 1,02	68,40 ± 1,00	73,90 ± 1,04	72,50 ± 1,06
5	74,50 ± 0,98	73,90 ± 1,08	80,95 ± 1,18	79,95 ± 1,12
6	77,80 ± 1,04	77,98 ± 1,00	83,90 ± 1,05	82,98 ± 1,15
8	81,90 ± 1,33	83,00 ± 1,25	87,50 ± 1,35	86,80 ± 1,05
ÇBT-ASA-MP		RES-ASA-MK		
1	65,60 ± 1,30	67,50 ± 1,20	70,50 ± 1,10	73,25 ± 1,25
2	70,30 ± 1,23	72,35 ± 1,03	78,55 ± 1,05	77,95 ± 1,05
4	73,90 ± 1,15	74,70 ± 1,05	81,50 ± 1,02	80,90 ± 1,15
5	80,50 ± 0,97	82,50 ± 0,98	83,60 ± 1,05	84,55 ± 0,95
6	83,30 ± 1,00	83,90 ± 1,10	86,95 ± 1,15	87,00 ± 1,15
8	89,25 ± 1,05	88,95 ± 1,15	93,95 ± 1,05	94,95 ± 1,10
ZEN-BİB-MP		ASA-ZEN-MK		
1	63,20 ± 1,12	62,50 ± 1,02	62,90 ± 1,00	62,90 ± 1,05
2	70,20 ± 1,33	71,40 ± 1,30	70,60 ± 1,25	71,00 ± 0,98
4	74,40 ± 1,20	75,00 ± 1,40	71,20 ± 1,20	76,50 ± 1,10
5	81,00 ± 0,99	82,80 ± 1,10	80,85 ± 1,11	80,70 ± 1,15
6	84,30 ± 1,02	83,00 ± 1,00	83,05 ± 1,05	83,05 ± 1,05
8	88,60 ± 1,24	86,90 ± 1,04	87,00 ± 1,14	86,75 ± 1,00

Hidroksil ve süper oksit radikali giderme sonuçlarına bakıldığında 4 µg/mL konsantrasyonda en yüksek radikal giderme gücünün ÇBT-ZEN-MP ve RES-ASA-MK'lerine ait olduğu gözlemlenmiştir. SEM görüntüleri ile karşılaştırıldığında ÇBT-ZEN-MP'nin diğer MP'lere göre ve RES-ASA-MK'nin diğer MK'lere göre daha

küresel formda yani daha geniş yüzey alanına sahip oldukları gözlemlenmiştir. Bu durumun antiradikal aktivitelerini olumlu yönde etkilediği sonucu çıkarılabilir.

Hidroksil ve süper oksit radikali giderme sonuçlarına bakıldığında 4 µg/mL konsantrasyonda en düşük radikal giderme özelliğini ÇBT-BİB-MP ve RES-ZEN-MK'leri göstermiştir. SEM görüntüleri ile karşılaştırıldığında ÇBT-BİB-MP'nin diğer MP'lere göre ve RES-ZEN-MK'nin diğer MK'lere göre küresel formdan daha uzak yani daha az yüzey alanına sahip oldukları gözlemlenmiştir. Bu durumun antiradikal aktivitelerini olumsuz yönde etkilediği söylenebilir.

4.4.3. Toplam fenolik içeriklerinin belirlenmesi sonuçları

Bileşiklerin toplam fenolik içerikleri, seyreltilmiş Folin-Ciocalteu reaktifi ile doğrulandı ve sentezlenen bileşiklerin toplam fenolik içeriği Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Sonuçlar, RES-BİB mikrokürelerinin en yüksek toplam fenolik içeriğe sahip olduğunu, bunu RES-ASA mikroküreleri ve ÇBT-ASA mikropartiküllerinin takip ettiğini, tüm bileşiklerin toplam fenolik içeriğinin ise 139.80 ± 1.10 µg GAE/g bileşik ile 180.50 ± 1.25 µg GAE/g bileşik aralığında olduğunu gösterdi.

Tablo 4.2. ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP, ZEN-BİB-MP'leri ile RES-ZEN-MK, RES-BİB-MK, RES-ASA-MK ve ASA-ZEN-MK'lerinin toplam fenolik içeriği

Numune	Toplam Fenolik İçeriği µg GAE/g ± SD
ÇBT-ZEN MP	143,55 ± 1,05
ÇBT-BİB MP	139,80 ± 1,10
ÇBT-ASA MP	164,75 ± 1,04
ZEN-BİB MP	162,20 ± 1,04
RES-ZEN MK	145,60 ± 1,20
RES-BİB MK	180,50 ± 1,25
RES-ASA MK	173,50 ± 1,15
ASA-ZEN MK	148,60 ± 1,21

BÖLÜM 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bitkiler çok eski çağlardan beri insanlar tarafından hastalıklara şifa olması için çeşitli karışımlar halinde kullanıldı ancak bitkilerin hastalık üzerine etkilerinin tam olarak bilinmesi, bitkilerden elde edilen karışımların bilimsel verilere dayandırılarak hazırlanmasının geçmişi oldukça yakındır. Fonksiyonel gıdaya olan ilgi ve bilincin artması bitkilerin hastalıklarda etkilerinin araştırılmasını hızlandırdı.

Bu çalışmada fonksiyonel bir bileşen olan resveratrol ile çimlendirilmiş buğday tohumu, asofaedita, biberiye, zencefil bitkileri ve sığır serum albümini kullanılarak doğal taşıyıcılar içeren mikroküreler ve mikro partikülleri elde edilmiştir. Elde edilen fonksiyonel gıda bileşenlerinin yapısal ve yüzey özelliklerinin karakterizasyonu için SEM ve FTIR analizleri yapıldı. Bu analizler sonucunda bileşenlerin sahte küresel formda oldukları gözlemlenmiştir. Optik kamera incelemesiyle yapılan mikrokürelerin partikül boyutlarının 6 ile 25 µm arasında olduğu belirlendi. Partiküllerin boyutlarının dağılım aralığı çok geniş değildir fakat bazı partiküllerin çaplarının büyük gözlemlenmesinin sebebi düşük vizkoziteye sahip zeytinyağının dış faz olarak tercih edilmiş olması ve mikrokürelerin daha az dirençle karşılaşması olabilir.

Elde edilen partiküllerin tekrar bir araya toplanma ihtimalini değerlendirmek amacıyla zeta potansiyeli analizi yapılmaktadır. Partiküllerin zeta potansiyel değerlerinin artması partiküller arası itmenin arttığının bir göstergesi olarak yorumlanır. Çalışmada üretilen mikropartiküllerin zeta potansiyeli değerleri ÇBT-ZEN-MP'lerinin -31,0 mV; ÇBT-BİB-MP'lerinin -35,0 mV; ÇBT-ASA-MP'lerinin -38,45 mV ve ZEN-BİB-MP'lerinin -36,20 mV olarak belirlenmiştir. Çalışmada sentezlenen mikrokürelerin zeta potansiyeli değerleri ise RES-ZEN MK'lerin -33,0 mV, RES-BİB MK'lerin -37,0 mV, RES-ASA MK'lerin -39,35 mV ve ASA-ZEN MK'lerin -35,25 mV olarak

bulundu. Bu değerler mikropartiküllerin agregasyonunu önlemek için nispeten yeterli düzeyde olduğu söylenebilir.

Fonksiyonel bileşenlerin antioksidan aktivitesinin tespit edilebilmesi için DPPH radikalini, süper oksit anyonunu ve hidroksil radikalini giderebilme düzeylerine bakıldı. Analizler bileşenler elde edildikten hemen sonra, 24 ve 48 saat sonra olmak üzere üç farklı zaman dilimde tekrarlandı. ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP'lerinin DPPH radikalini süpürme aktiviteleri 48 saat sonunda sırasıyla $81,0 \pm 1,20$, $82,0 \pm 0,78$, $94,0 \pm 1,25$ ve $91,0 \pm 1,10$ olarak bulundu.

ÇBT-ZEN-MP, ÇBT-BİB-MP, ÇBT-ASA-MP ve ZEN-BİB-MP metanoldeki ekstraktlarının IC₅₀'si 48 saat sonra sırasıyla $3,32 \pm 0,18$, $3,37 \pm 0,27$, $2,80 \pm 0,35$ ve $2,91 \pm 0,29$ µg/mL olarak belirlendi. Mikropartiküllerin antioksidan salımının artan doz ile arttığı ve artan süre ile önemli ölçüde değişmediği gözlemlendi. Farklı bileşiklerin serbest radikal süpürücü aktiviteleri şu sırada değişmiştir: ÇBT-ASA-MP > ZEN-BİB-MP > ÇBT-BİB-MP > ÇBT-ZEN-MP.

Yaptığımız çalışmada elde edilen mikropartiküller ve mikroküreler yalnızca fizikokimyasal özellikleri açısından incelenmiş olup canlı organizmalardaki biyokimyasal etkileri incelenmedi. Bundan sonraki yapılacak çalışmalarda elde edilen bileşenlerin insanlar tarafından fonksiyonel gıda olarak tüketimine uygun olup olmadığının incelenmesi için ilave analizler yapılabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Baranzelli, J., Kringel, D.H., Colussi, R., Paiva, F.F., Aranha, B.C., de Miranda, M.Z., Zavareze, E.R., Guerra Dias, A.R., Changes in enzymatic activity, technological quality and gamma-aminobutyric acid (GABA) content of wheat flour as affected by germination. *LWT - Food Sci. Technol.*, 90, 483-490, 2018.
- [2] Ding, J., Hou, G.G., Nemzer, B.V., Xiong, S., Dubat, A., Feng, H., Effects of controlled germination on selected physicochemical and functional properties of whole-wheat flour and enhanced γ -aminobutyric acid accumulation by ultrasonication. *Food Chem.*, 243, 214-221, 2018.
- [3] Sharma, R. Polyphenols in Health and Disease: Practice and Mechanisms of Benefits. *In Polyphenols in Human Health and Disease* (Eds: R. Watson, V. Preedy, S. Zibadi 1, 757-778, 2014.
- [4] Fadel, H.H.M., El-Ghorab, A.H., Hussein, A.M.S., El-Massry, K.F., Lotfy, S.N., Ahmed, M.Y.S., Soliman, T.N., Correlation between chemical composition and radical scavenging activity of 10 commercial essential oils: Impact of microencapsulation on functional properties of essential oils. *Arabian J. Chem.*, 13(8), 6815-6827, 2020.
- [5] Zhang, R., Belwal, T., Li, L., Lin, X., Xu ,Y., Luo, Z., Recent advances in polysaccharides stabilized emulsions for encapsulation and delivery of bioactive food ingredients: A review. *Carbohydr. Polym.*, 242, 116388 (pp. 17), 2020.
- [6] Alu'datt, M.H., Rababah, T., Alhamad, M.N., Gammoh, S., Al-Mahasneh, M.A., Tranchant, C.C., Rawshdeh, M., Pharmaceutical, Nutraceutical and Therapeutic Properties of Selected Wild Medicinal Plants: Thyme, Spearmint, and Rosemary. *In Therapeutic, Probiotic, and Unconventional Foods* (Eds: A.M. Grumezescu, A.M. Holban), Academic Press, pp. 275-290, 2018.
- [7] Onur, E., Nalbantsoy, A., Kışla, D., Immunotherapy and potential use of propolis in cancer immunotherapy. *Food and Health*, 231-246, 2018.
- [8] Keskiner, A.A., Gıda takviyesi olarak kullanılan bazı apiterapik ürünlerin çeşitli kanser hücre hatlarında etkinliğinin belirlenmesi. Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2021.

- [9] Ramaiah, B., Nagaraja, S.H., Kapanigowda, U.G., Boggarapu, P.R., Subramanian, R., High azithromycin concentration in lungs by way of bovine serum albumin microspheres as targeted drug delivery: Lung targeting efficiency in albino mice. *DARU J. Pharm. Sci.* 24, 14 (pp. 11), 2016.
- [10] Casa, D.M., Karam, T.K., Alves, A.D.C.S., Zgoda, A.A., Khalil, N.M., Mainardes, R.M., Bovine serum albumin nanoparticles containing amphotericin B: Characterization, cytotoxicity and in vitro antifungal evaluation. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 15(12), 10183-10188, 2015.
- [11] Antônio, E., Khalil, N.M., Mainardes, R.M., Bovine serum albumin nanoparticles containing quercetin: characterization and antioxidant activity. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 16(2), 1346-1353, 2016.
- [12] Al-Tahami, K., Preparation, characterization, and in vitro release of ketoprofen loaded alginate microspheres. *Int. J. App. Pharm.*, 6(3), 9-12, 2014.
- [13] Liu, S., Zheng, Z., Ji, S., Liu, T., Hou, Y., Li, S., Li, G., Resveratrol reduces senescence-associated secretory phenotype by SIRT1/NF- κ B pathway in gut of the annual fish *Nothobranchius guentheri*. *Fish Shellfish Immunol.*, 80, 473-479, 2018.
- [14] Pannu, N., Bhatnagar, A., Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomed. Pharmacother.*, 109, 2237-2251, 2019.
- [15] Anonim. Geleneksel bitkisel ürün. Yönetmeliği, Sayı: 23455. Erişim Tarihi: 11.01.2022.
- [16] Guo, Y., Jauregi, P., Protective effect of β -lactoglobulin against heat induced loss of antioxidant activity of resveratrol. *Food Chem.*, 266, 101-109, 2018.
- [17] Kalra, E.K., Nutraceutical Definition and introduction. *AAPS Pharm. Sci.*, 5(3), 1-2, 2003.
- [18] Atalay, D., Erge, H.S., Dietary supplements and their effects on health. *Food and Health*, 4(2), 98-111, 2018.
- [19] Hong, S.P., Choi, D.H., Choi, J.S., Effects of resveratrol on the pharmacokinetics of diltiazem and its major metabolite, desacetyldiltiazem, in rats. *Cardiovasc. Ther.*, 26(4), 269-275, 2008.
- [20] Walle, T., Hsieh, F., DeLegge, M.H., Oatis, J.E., Walle, U.K., High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab. Dispos.*, 32(12), 1377-1382, 2004.

- [21] López-Varela, S., González-Gross, M., Marcos, A., Functional foods and the immune system: A review. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 56, S29-S33, 2002.
- [22] Anonim. Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği, Sayı: 28737. Erişim Tarihi: 08.01.2022.
- [23] Anonim. Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği, Sayı: 23455. Erişim Tarihi: 11.01.2022.
- [24] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, 41(1), 111-188 2020.
- [25] Can Ağca, A., Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünlerin Sağlık Bakanlığı Ruhsatlandırma Süreçleri. (Demirer T, Şahin K, eds.). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 22, sf. 15-16, 2017.
- [26] Codex Standardization. "Codex standard for the labelling of and claims for foods for special medical purposes. *Codex.* 4, 104-107, 1991.
- [27] Kwak, N.S., Jukes, D.J., Functional foods. Part 2: the impact on current regulatory terminology. *Food Control*, 12(2), 109-117, 2001.
- [28] Can Ağca, A., Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünlerin Sağlık Bakanlığı Ruhsatlandırma Süreçleri. (Demirer T, Şahin K, eds.). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 22, sf. 17-19, 2017.
- [29] Anonim. 2010. Veteriner hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu, Sayı: 27610. Erişim Tarihi: 18.02.2022.
- [30] Busse, W., The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Inf. J.*, 34(1), 15-23, 2000.
- [31] Stanton, C., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F., van Sinderen, D., Fermented functional foods based on probiotics and their biogenic metabolites. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 16(2), 198-203, 2005.
- [32] Menrad, K., Market and marketing of functional food in Europe. *J. Food Eng.*, 56(2-3), 181-188, 2003.
- [33] Ghafoor, K., Al Juhaimi, F., Özcan, M.M., Uslu, N., Babiker, E.E., Mohamed Ahmed, I.A., Total phenolics, total carotenoids, individual phenolics and antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale*) rhizome as affected by drying methods. *LWT.* 126, 109354, 2020.

- [34] Ali, A.M.A., El-Nour, M.E.A.M., Yagi, S.M., Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) rhizome, callus and callus treated with some elicitors. *J. Genet. Eng. Biotechnol.*, 16(2), 677-682, 2018.
- [35] El-Ghorab, A.H., Nauman, M., Anjum, F.M., Hussain, S., Nadeem, M.A., Comparative study on chemical composition and antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale*) and cumin (*Cuminum cyminum*). *J. Agric. Food Chem.* 58(14), 8231-8237, 2010.
- [36] Oh, W.Y., Shahidi, F., Antioxidant activity of resveratrol ester derivatives in food and biological model systems. *Food Chem.*, 261, 267-273, 2018.
- [37] Shen, L., Ji, H.F., Reciprocal interactions between resveratrol and gut microbiota deepen our understanding of molecular mechanisms underlying its health benefits. *Trends Food Sci. Technol.*, 81, 232-236, 2018.
- [38] Ahmed, T., Javed, S., Javed, S., Tariq, A., Šamec, D., Tejada, S., Nabavi, S.F., Braidly, N., Nabavi, S.M., Resveratrol and Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights. *Mol. Neurobiol.*, 54(4), 2622-2635, 2017.
- [39] Fernández-Quintela, A., Milton-Laskibar, I., González, M., Portillo, M.P., Antiobesity effects of resveratrol: Which tissues are involved? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1403(1), 118-131, 2017.
- [40] Marti, A., Cardone, G., Pagani, M.A., Casiraghi, M.C., Flour from sprouted wheat as a new ingredient in bread-making. *LWT- Food Sci. Technol.*, 89, 237-243, 2018.
- [41] WHO. Guidelines for the assessment of herbal medicines. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva: World Health Organization, Fifty-second report, 2018.
- [42] Martirosyan, D.M., Singh, J., A new definition of functional food by FFC: What makes a new definition unique? *J. Funct. Food Health Dis.*, 5(6), 209-223, 2015.
- [43] Baumgartner, S., Bruckert, E., Gallo, A., Plat, J., The position of functional foods and supplements with a serum LDL-C lowering effect in the spectrum ranging from universal to care-related CVD risk management. *Atherosclerosis*, 311, 116-123, 2020.
- [44] Barnes, K.W., Debrah, E., Determination of nutrition labeling education act minerals in foods by inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy. *At. Spectrosc.*, 18(2), 41-54, 1997.
- [45] Scrinis, G., Functional foods or functionally marketed foods? a critique of, and alternatives to, the category of "functional foods". *Public Health Nutr.*, 11(5), 541-545, 2008.

- [46] Yücecan, S. (1991). Besinlerin zenginleştirilmesi. *Gıda*, 16(4).
- [47] Rossi, D., Guerrini, A., Maietti, S., Bruni, R., Paganetto, G., Poli, F., Scalvenzi, L., Radice, M., Saro, K., Sacchetti, G., Chemical fingerprinting and bioactivity of Amazonian Ecuador Croton lechleri Müll. Arg. (Euphorbiaceae) stem bark essential oil: A new functional food ingredient? *Food Chem.*, 126(3), 837-848, 2011.
- [48] Çelik, S. A., Ayran, İ. Antioksidan kaynağı olarak bazı tıbbi ve aromatik bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 13(2), 115-125, 2020.
- [49] Mena, F., Mena, A., Tréton, J., Polyphenols against Skin Aging. *In Polyphenols in Human Health and Disease* (Eds: R.R. Watson, V. R. Preedy, S. Zibadi), Academic Press, Vol. 1, pp. 819-830, 2013.
- [50] Nieto, G., Ros, G., Castillo, J., Antioxidant and antimicrobial properties of rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.): A review. *Medicines*, 5(3), 98 (pp. 13), 2018.
- [51] Bai, N., He, K., Roller, M., Lai, C.-S., Shao, X. Pan, M.-H., Ho, C.-T., Flavonoids and phenolic compounds from *rosmarinus officinalis*. *J. Agric. Food Chem.*, 58(9), 5363-5367, 2010.
- [52] Benincá, J.P., Dalmarco, J.B., Pizzolatti, M.G., Fröde, T.S., Analysis of the anti-inflammatory properties of *Rosmarinus officinalis* L. in mice. *Food Chem.*, 124(2), 468-475, 2011.
- [53] Rašković, A., Milanović, I., Pavlović, N., Čebović, T., Mikov, V., Momir, S., Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential. *BMC Complement. Altern. Med.*, 14(1), 225 (pp. 9), 2014.
- [54] Elmas, C., Gezer, C., Çay bitkisinin (*Camellia sinensis*) bileşimi ve sağlık etkileri. *Akademik Gıda*, 17(3), 417-428, 2019.
- [55] Arab, H., Maroofian, A., Golestani, S., Shafae, H., Sohrabi, K., Forouzanfar, A., Review of the therapeutic effects of *Camellia sinensis* (green tea) on oral and periodontal health. *J. Med. Plant Res.*, 5(23), 5465-5469, 2011.
- [56] Ulubelen, A., Chemical constituents: Terpenoids in the genus *Salvia*. *In Medicinal and Aromatic Plants* (Ed. E. Kintzios). Harwood Academic Publishers, The Netherlands, pp. 55-68, 2000.
- [57] Eidi, M., Eidi, A., Zamanizadeh, H., Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*, 100(3), 310-313, 2005.
- [58] Lu, Y., Foo, L., Polyphenolic in *Salvia*. *Phytochem.*, 59, 117-140, 2002.

- [59] Lopresti, A.L., Salvia (Sage): A review of its potential cognitive-enhancing and protective effects. *Drugs R. D.*, 17(1), 53-64, 2017.
- [60] Ghorbani, A., Esmailizadeh, M., Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J. Tradit. Complement. Med.*, 7(4), 433-440, 2017.
- [61] Hamidpour, M., Hamidpour, R., Hamidpour, S., Shahlari, M., Chemistry, pharmacology, and medicinal property of sage (*salvia*) to prevent and cure illnesses such as obesity, diabetes, depression, dementia, lupus, autism, heart disease, and cancer. *J. Tradit. Complement. Med.*, 4(2), 82-88, 2014.
- [62] Baricevic, D., Sosa, S., della Loggia, R., Tubaro, A., Simonovska, B., Krasna, A., Zupancic, A., Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *J. Ethnopharmacol.*, 75(2-3), 125-132, 2001.
- [63] Kennedy, D.O., Scholey, A.B., Tildesley, N.T.J., Perry, E.K, Wesnes, K.A., Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 72(4), 953-964, 2002.
- [64] Kennedy, D.O., Wake, G., Savelev, S., Tildesley, N.T.J., Perry, E.K., Wesnes, K.A., Scholey, A.B., Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1871-1881, 2003.
- [65] Kennedy, D.O., Little, W., Scholey, A.B., Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Psychosom. Med.*, 66(4), 607-613, 2004.
- [66] Kang, J.Y., Kang, A.H.Y., Green, A., Gwee, K.A., Ho, K.Y., Systematic review: Worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 38(3), 226-245, 2013.
- [67] Poddar U. Pediatric and adult celiac disease: Similarities and differences. *Indian J. Gastroenterol.*, 32(5), 283-288, 2013.
- [68] Prasada Rao U.J.S., Hemalata M.S. Enzymes. *In Bakery Products: Science and Technology* (Eds: W. Zhou, Y.H. Hui, I. De Leyn, M.A. Pagani, C.M. Rosell, J.D. Selman, N. Therdthai), Blackwell Publishing, pp. 275-294, 2014.
- [69] Keshavarz, M., Bidmeshkipour, A., Mostafaie, A., Mansouri, K., Mohammadi-Motlagh, H.R. Anti tumor activity of *salvia officinalis* is due to its anti-angiogenic, anti-migratory and anti-proliferative effects. *Cell J.*, 12(4), 477-482, 2011.

- [70] Kontogianni, V.G., Tomic, G., Nikolic, I., Nerantzaki, A.A., Sayyad, N., Stosic-Grujicic, S., Stojanovic, I., Gerothanassis, I.P., Tzakos, A.G., Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. *Food Chem.*, 136(1), 120-129, 2013.
- [71] Aghazadeh, M., Bialvaei, A.Z., Aghazadeh, M., Kabiri, F., Saliyani, N., Yousefi, M., Eslami, H., Kafil, H.S., Survey of the antibiofilm and antimicrobial effects of *Zingiber officinale* (In vitro study). *Jundishapur J. Microbiol.*, 9(2), e30167 (pp. 6), 2016.
- [72] Gupta, S., Pandotra, P., Ram, G., Anand, R., Gupta, A.P., Husain, K., Bedi, Y.S., Mallavarapu, G.R., Composition of a monoterpenoid-rich essential oil from the rhizome of *Zingiber officinale* from north western Himalayas. *Nat. Prod. Commun.*, 6(1), 93-96, 2011.
- [73] Rawat, S., Evaluation of synergistic effect of Ginger, Garlic, Turmeric extracts on the antimicrobial activity of drugs against bacterial pathogens. *Int. J. Biopharmaceutics*, 6(2), 60-65, 2015.
- [74] Pljevljakušić, D., Bigović, D., Janković, T., Jelačić, S., Šavikin, K., Sandy everlasting (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench): Botanical, chemical and biological properties. *Front. Plant Sci.*, 9, 1123, (pp. 12), 2018.
- [75] Cui, H., Zhao, C., Lin, L., Antibacterial Activity of *Helichrysum italicum* Oil on Vegetables and Its Mechanism of Action. *J. Food Process. Preserv.*, 39(6), 2663-2672, 2015.
- [76] Stankov, S., Fidan, H., Petkova, N., Stoyanova, A., Dincheva, I., Dogan, H., Cosge Senkal, B., Uskutoglu, T., Bas, H., Yilmaz, G., Phytochemical composition of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench essential oil (aerial parts) from Turkey. *Ukr. Food J.*, 9(3), 503-512, 2020.
- [77] Liu, X., Jing, X., Li, G., A process to acquire essential oil by distillation concatenated liquid-liquid extraction and flavonoids by solid-liquid extraction simultaneously from *Helichrysum arenarium* (L.) Moench inflorescences under ionic liquid-microwave mediated. *Sep. Purif. Technol.*, 209, 164-174, 2018.
- [78] Czinner, E., Hagymási, K., Blázovics, A., Kéry, Á., Szoke, É., Lemberkovics, É., In vitro antioxidant properties of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *J. Ethnopharmacol.*, 73(3), 437-443, 2000.
- [79] Akin M., Saki N., Antimicrobial, DPPH scavenging and tyrosinase inhibitory activities of *Thymus vulgaris*, *Helichrysum arenarium* and *Rosa damascena* mill. ethanol extracts by using TLC bioautography and chemical screening methods. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 42(7-8), 204-216, 2019.

- [80] Merodio, M., Arnedo, A., Renedo, M.J., Iraché, J.M., Ganciclovir-loaded albumin nanoparticles: characterization and in vitro release properties. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 12(3), 251-259, 2001.
- [81] Yen, G.C., Chen, H.Y., Antioxidant activity of various tea extracts in relation to their antimutagenicity. *J. Agric. Food Chem.*, 43(1), 27-32, 2002.
- [82] Duan, X.J., Zhang, W.W., Li, X.M., Wang, B.G., Evaluation of antioxidant property of extract and fractions obtained from a red alga, *Polysiphonia urceolata*. *Food Chem.*, 95(1), 37-43, 2006.
- [83] de Avellar, I.G.J., Magalhães, M.M.M, Silva, A.B., Souza, L.L., Leitão, A.C., Hermes-Lima, M., Reevaluating the role of 1,10-phenanthroline in oxidative reactions involving ferrous ions and DNA damage. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, 1675(1-3), 46-53, 2004.
- [84] Vaghasia, B.M., Rachchh, N.V., A review on natural fiber and its hybrid composite plastic materials. *J. Polym. Compos.*, 4(1), 4-8, 2016.
- [85] Velioglu, Y.S., Mazza, G., Gao, L., Oomah, B.D., Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables, and grain products. *J. Agric. Food Chem.*, 46(10), 4113-4117, 1998.
- [86] Manimekalai, P., Manavalan, R., Selection of excipients for the formulation of ceftriaxone sodium loaded chitosan nanoparticle through drug-excipient compatibility testing. *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, 8(1), 5-10, 2015.
- [87] Lipinski B., Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 809696 (pp. 9), 2011.
- [88] Yeum K.J., Aldini G., Chung H.Y., Krinsky N.I., Russell R.M., The activities of antioxidant nutrients in human plasma depend on the localization of attacking radical species. *J. Nutr.*, 133(8), 2688-2691, 2003.
- [89] Farhan A.M., Jassim R.A., Kadhim N.J., Mehdi W.A., Mehde A.A., Synthesis of silver nanoparticles from malva parviflora extract and effect on Ecto-5'-Nucleotidase(5'-NT), ADA and AMPDA enzymes in Sera of patients with arthrosclerosis. *Baghdad Sci. J.*, 14(4), 742-750, 2017.
- [90] Mehdi W.A., Yusof F., Farhan L.O., Mehde A.A., Raus R.A., Levels of antioxidant enzymes and alkaline protease from pulp and peel of sunflower. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 7, 533-537, 2017.
- [91] Jerome-Morais, A., Diamond, A.M., Wright, M.E., Dietary supplements and human health: for better or for worse? *Mol. Nutr. Food Res.*, 55(1), 122-135, 2011.

- [92] Chun, O.K., Floegel, A., Chung, S.J., Chung, C.E., Song, W.O., Koo, S.I., Estimation of antioxidant intakes from diet and supplements in U.S. adults. *J. Nutr.*, 140, 317-324, 2010.
- [93] Pérez, M.B., Calderon, N.L., Croci, C.A., Radiation-induced enhancement of antioxidant activity in extracts of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *Food Chem.*, 104(2), 585-592, 2007
- [94] Terpinc, P., Bezjak, M., Abramovič, H., A kinetic model for evaluation of the antioxidant activity of several rosemary extracts. *Food Chem.*, 115(2), 740-744, 2009.
- [95] Mezza, G.N., Borgarello, A.V., Grosso, N.R., Fernandez, H., Pramparo, M.C., Gayol, M.F., Antioxidant activity of rosemary essential oil fractions obtained by molecular distillation and their effect on oxidative stability of sunflower oil. *Food Chem.*, 242, 9-15, 2018
- [96] Stoilova, I., Krastanov, A., Stoyanova, A., Denev, P., Gargova, S., Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chem.*, 102(3), 764-770, 2007.
- [97] Kavitha, S., Selvaraj, J., Priya, V.V., Gayathri, R., Gopika, G.G., Antioxidant and xanthine oxidase inhibitory potential of aqueous extract of ferula asafetida. *J. Pharm. Res. Int.*, 33(57B), 166-173, 2021.
- [98] Khazdair, M.R., Boskabady, M.H., Kiyannmehr, M., Hashemzahi, M., Iranshahi, M., The inhibitory effects of *Ferula assafoetida* on muscarinic receptors of Guinea-pig tracheal smooth muscle. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, 10(3), e20008 (pp. 6), 2015.
- [99] Ardestani, A., Yazdanparast, R., Antioxidant and free radical scavenging potential of *Achillea santolina* extracts. *Food Chem.*, 104(1), 21-29, 2007.
- [100] Mehdi, W.A., Total antioxidant capacity and malondialdehyde as a markers of oxidative stress in women with diabetic and disorder hormones. *Adv. Environ. Biol.*, 10(5), 172-176, 2016.
- [101] Robak J., Gryglewski R.J., Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem. Pharmacol.*, 37(5), 837-841, 1988.
- [102] Nahata A., Patil U.K., Dixit V.K., Pharmaceutical Biology Anxiolytic activity of *Evolvulus alsinoides* and *Convolvulus pluricaulis* in rodents. *Pharm. Biol.*, 47(5), 444-451, 2009.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeynep Ziyade ÖZACAR

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Sakarya Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü/ Kimya	Devam Ediyor
Lisans	Sakarya Üniversitesi / Mühendislik Fakültesi / Gıda Mühendisliği	2019
Lise	Özel Kerime Hatun Lisesi	2014

YABANCI DİL

İngilizce

ESERLER (makale, bildiri, proje vb.)

1. Mehdi, W.A., Mehde, A.A., Özacar, M., Özacar, Z., Characterization and immobilization of protease and lipase on chitin-starch material as a novel matrix. Int. J. Biol. Macromol., 117, 947-958, 2018.
2. Mehde, A.A., Mehdi, W.A., Özacar, M., Özacar, Z.Z., Evaluation of different saccharides and chitin as eco-friendly additive to improve the magnetic cross-linked enzyme aggregates (CLEAs) activities. Int. J. Biol. Macromol., 118, 2040-2050, 2018.
3. Özacar, M., Mehde, A.A., Mehdi, W.A., Özacar, Z.Z., Severgün, O., The novel multi cross-linked enzyme aggregates of protease, lipase, and catalase production from the sunflower seeds, characterization and application. Colloids Surf. B: Biointerfaces, 173, 58-68, 2019.
4. Kanak, E.K., Öztürk Yılmaz, S., Özacar, Z.Z., Uflas, B., Bilek, M., Yılmaz, B. Gıda Mühendisliği ve Kimya Bölümü Öğrencilerinin Probiyotik Gıda Konusunda Bilinç Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Akademik Gıda, 20(1), 71-79, 2022.