

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI BETA-KAZEİN POLİMORFİZİMİNE SAHİP HOLSTEIN SÜT
İNEKLERİNDE SERUMDA BAZI ANTIOKSİDAN PARAMETRELER

Işlay ÇEŞMEBAŞI

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tevhide SEL

ANKARA

2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “FARKLI BETA-KAZEİN POLİMORFİZİMİNE SAHİP HOLSTEIN SÜT İNEKLERİNDE SERUMDA BAZI ANTİ-OKSİDAN PARAMETRELER” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Işıl ÇEŞMEBAŞI

Tarih: 16.01.2025

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalında

Işılay ÇEŞMEBAŞI tarafından hazırlanan

“FARKLI BETA-KAZEİN POLİMORFİZİMİNE SAHİP HOLSTEIN SÜT
İNEKLERİNDE SERUMDA BAZI ANTİOKSİDAN PARAMETRELER” adlı tez
çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul
edilmiştir.

Tez savunma tarihi: 16.01.2025

İmza

Prof. Dr. Tevhide SEL

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr. Öğünç MERAL

Ankara Üniversitesi

Raportör

İmza

Prof. Dr. Berrin SALMANOĞLU

Ankara Üniversitesi

Üye

İmza

Doç. Dr. Güzin ÖZKURT

Aksaray Üniversitesi

Üye

İmza

Doç. Dr. Merve ALPAY

Düzce Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Farklı Beta-Kazein Polimorfizmine Sahip Holstein Süt İneklerinde Serumda Bazı Anti-Oksidan Parametreler

Bu çalışma, farklı beta-kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde serumda bazı antioksidan parametrelerin analiz edilmesini ve beta-kazein varyantlarının oksidatif stres ile antioksidan metabolizma üzerindeki etkilerinin belirlenmesini amaçlamaktadır. Beta-kazein, süt proteinleri arasında önemli bir yer tutmakta olup, A1 ve A2 gibi genetik varyantlarıyla hem hayvan sağlığı hem de süt kalitesi üzerinde farklı etkiler göstermektedir. Özellikle A1 beta-kazein varyantından kaynaklanan β -kazomorfin-7 (BCM-7) türevinin oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyebileceği, A2 beta-kazeinin ise daha avantajlı biyolojik etkiler sunduğu yönündeki bulgular literatürde dikkat çekmektedir.

Araştırmada, farklı genotipteki Holstein süt ineklerinden alınan kan örneklerinde antioksidatif metabolizmada rol alan glutatyon peroksidaz (GPox), paraoksanaz (PON) enzim aktiviteleri ile seruloplazmin, albümin, Total Bilirubin, Fosfor (P), Kalsiyum (Ca), BUN (Kan üre azotu), Kreatinin, Total Protein, serum amiloidA(SAA), Haptoglobulin(Hp), Nefa, BetaOH-bütirik asit(BHBA), GGT, AST, ALT, ALP ve insülin düzeyleri ile lipid profilinin değerlendirilmesi için Trigliserid, kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri analiz edilmiştir. Araştırma, beta-kazein genotipleri ile antioksidan enzim aktiviteleri ve metabolizmada etkili biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde incelemiştir.

Elde edilen bulgular, beta-kazein polimorfizminin serumdaki parametreler üzerinde anlamlı etkiler yarattığını göstermiştir. A2 beta-kazein varyantına sahip ineklerde daha yüksek NEFA, kreatinin ve PON düzeyleri gözlemlenirken, GPox gibi antioksidan enzim aktiviteleri A1 varyantına sahip ineklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları, hayvan yetiştiriciliğinde genotipdeki değişiklikler ve buna bağlı verim karakterlerinin geliştirilmesinin enerji ve antioksidatif metabolizmada rol üstlenen parametrelerde değişikliğe neden olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: A1 süt, A2 süt, Antioksidanlar, Beta-kazein Polimorfizmi, Holstein Süt İnekleri

SUMMARY

Serum Antioxidant Parameters Parameters in Holstein Dairy Cows with Different Beta-Casein Polymorphisms

This study aims to analyze certain antioxidant parameters in the serum of Holstein dairy cows with different beta-casein polymorphisms and to determine the effects of beta-casein variants on oxidative stress and antioxidant metabolism. Beta-casein, a crucial component of milk proteins, has significant implications for both animal health and milk quality with its genetic variants, such as A1 and A2. Notably, the β -casomorphin-7 (BCM-7) derivative generated from the A1 beta-casein variant has been reported in the literature to potentially trigger oxidative stress mechanisms, whereas the A2 beta-casein variant is suggested to offer more favorable biological effects.

In the study, blood samples obtained from Holstein dairy cows with different genotypes were analyzed for antioxidant enzyme activities such as glutathione peroxidase (GPox), paraoxonase (PON) which play a role in antioxidative metabolism and ceruloplasmin, albumin, total bilirubin, phosphorus (P), calcium (Ca), BUN (blood urea nitrogen), creatinine, total protein, serum amyloidA (SAA), haptoglobin (Hp), Nefa, betaOH-butyric acid (BHBA), GGT, AST, ALT, ALP and insulin levels and for the evaluation of lipid profile, triglyceride, cholesterol, HDL and LDL levels. The study comprehensively examined the relationship between beta-casein genotypes and antioxidant enzyme activities and biochemical parameters effective in metabolism.

The findings obtained have shown that beta-casein polymorphism has significant effects on serum parameters. While higher levels of NEFA, creatinine, and PON were observed in cows with the A2 beta-casein variant, antioxidant enzyme activities such as GPox were found to be higher in cows with the A1 variant. The results of the study suggest that changes in genotype in animal husbandry and the improvement of related yield characteristics lead to changes in parameters that play a role in energy and antioxidant metabolism.

Keywords: A2 milk, A1 milk, Antioxidants, Beta-casein Polymorphism, Holstein Dairy Cows

İÇİNDEKİLER

Etik beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve kısaltmalar	ix
Şekiller	x
Çizelgeler	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Sütün yapısı, Beta Kazein ve BCM-7 üretimi	1
1.1.1. Sütün yapısı	1
1.1.2. Süt proteinleri	7
1.1.3. Kazein	12
1.1.4. Beta kazein	18
1.1.5. A1 ve A2 beta kazein	21
1.1.6. BCM-7	23
1.1.7. BCM-7'nin metabolizmaya etkisi	27
1.2. Holstein sığır ırkı	34
1.2.1. Genel özellikleri	36
1.2.2. Anatomik özellikleri	39
1.2.3. Süt verimi	42
1.2.4. Süt kalitesi	44
1.3. Anti-oksidan metabolizma	46
1.3.1. Metabolik reaksiyonlar ve serbest radikal oluşumu	49
1.3.2. Serbest radikaller	51
1.3.3. Anti-oksidan enzimler	54
2.GEREÇ VE YÖNTEM	59
2.1. Araştırma alanı ve örnekleme grupları	59
2.1.1. Kan alma ve serum örnekleme ve saklama	60
2.1.2. Kimyasal malzemeler	61

2.1.3. Sarf malzemeler	63
2.1.4. Kullanılan cihazlar	64
2.2. Serum anti-oksidan ve biyokimyasal ve parametre analizleri	64
2.2.1. Serum biyokimyasal parametre analizi	64
2.2.2. Anti-oksidan analizler	65
2.2.2.1. Paraksonaz analizi	65
2.2.2.2. Seroplazmin analizi	65
2.2.2.3. Glutasyon peroksidaz analizi	66
2.2.3. Bovine insülin analizi	66
2.2.4. Bovine haptoglobulin analizi	67
2.2.5. Bovine SAA analizi	67
2.3. İstatiksel analizler	68
3.BULGULAR	70
3.1. Lipid profili ve beta-kazein polimorfizmi	70
3.2. Serum biyokimyası ve beta kazein polimorfizmi	72
3.3. Serum Paraoksanaz, glutasyon peroksidaz, insülin, haptoglobulin, Serum Amiloid A, Seruloplazmin, BHBA, Nefa düzeyleri ve beta kazein polimorfizmi	78
4.TARTIŞMA	84
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	94
KAYNAKLAR	96
EKLER	115
ÖZGEÇMİŞ	119

ÖNSÖZ

Bu çalışma, farklı beta-kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde serumda bazı antioksidan parametrelerin incelenmesi ve beta-kazein varyantlarının serum biyokimyası ile antioksidan metabolizma üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla hazırlanmıştır. Çalışma sürecinde, hayvancılık sektöründe genetik varyasyonların süt ineklerinde, hayvan sağlığı üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik önemli veriler elde edilmiş ve bu bağlamda literatüre katkı sağlanmıştır.

Çalışmanın gerçekleştirilmesi sırasında bilimsel ve etik değerlere önem verilmiş, deneysel süreçler titizlikle yürütülmüştür. Araştırmanın her aşamasında yol gösterici olan, bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren ve çalışmalarımı destekleyen danışman hocam Prof. Dr. Tevhide Sel'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Aynı zamanda laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma minnettarım.

Araştırmam sırasında karşılaştığım zorlukların üstesinden gelmemde manevi desteğini her zaman hissettiğim başta annem Fatma Çeşmebaşı olmak üzere tüm aileme, sabırları ve anlayışları için sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca, çalışma süresince bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan ve desteğini esirgemeyen tüm meslektaşlarıma ve dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tezin, farklı genotipe sahip süt ineklerinde antioksidan metabolizma ve hayvancılık alanında yapılacak gelecekteki çalışmalara ışık tutacağına olan inancım tamdır. Çalışmam sırasında edindiğim tecrübe ve bilgiler, mesleki hayatımda daimi bir rehber olacaktır.

Saygılarımla,
Veteriner Hekim Işıl Çeşmebaşı
2024
Ankara

SİMGELER VE KISALTMALAR

A1	A1 Beta-Kazein Varyantı
A2	A2 Beta-Kazein Varyantı
BCM-7	β -Kazomorfin-7
BHBA	Beta hidroksi butirik asit
CAT	Katalaz
CP	Ceruloplazmin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
GPOX	Glutasyon peroksidaz
KDa	Kilodalton
MDA	Malondialdehit
NEFA	Esterleşmemiş yağ asitleri
PON	Paraoksonaz
SOD	Süperoksit Dismutaz
UHT	Ultra Yüksek Sıcaklık
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.: Sütün bileşenleri	1
Şekil 1.2.: Süt proteinlerinin biyolojik fonksiyonları	11
Şekil 1.3.: Kazeinin misel yapısı	15
Şekil 1.4.: Kazein misellerinin kümeleşmesi	16
Şekil 1.5.: Sığır beta kazein genetik varyantlarının amino asitler primer dizisindeki değişimler	21
Şekil 1.6.: Beta kazein, 229 amino asit zincirinde 67. Pozisyonda sadece bir amino asit farklılık gösterir	22
Şekil 1.7.: Sindirim sırasında BCM-7 salınımı	24
Şekil 1.8.: BCM-7 biyokimyasal yapısı	24
Şekil 3.1.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde serum lipid profili sütun grafiği	71
Şekil 3.2.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde total protein ve albümin sütun grafiği	74
Şekil 3.3.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde total bilirubin sütun grafiği	74
Şekil 3.4.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde BUN sütun grafiği	75
Şekil 3.5.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde üre sütun grafiği	75
Şekil 3.6.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde kreatinin sütun grafiği	76
Şekil 3.7.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde kalsiyum sütun grafiği	76
Şekil 3.8.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde fosfor sütun grafiği	77
Şekil 3.9.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde GGT, ALT, AST, ALP sütun grafiği	77
Şekil 3.10.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde PON sütun grafiği	78
Şekil 3.11.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde GPOX sütun grafiği	79
Şekil 3.12.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde CP düzeyleri	79

Şekil 3.13.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde SAA düzeyleri	80
Şekil 3.14.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde NEFA ve BHBA düzeyleri	81
Şekil 3.15.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde serum insulin düzeyleri	82
Şekil 3.16: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde serum haptoglobulin düzeyleri	82
Şekil 4.1. Parametreler için p-Değerleri	88



ÇİZELGELER

Çizelge 2.1.: Grupların numaralandırılması	60
Çizelge 3.1.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde serum lipid profili	71
Çizelge 3.2.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde serum biyokimya profili	73
Çizelge 3.3.: Farklı beta kazein polimorfizmine sahip Holstein süt ineklerinde serum insülin, haptoglobulin, SAA, Pon, Cp, Gpox, BHBA ve NEFA düzeyleri	83

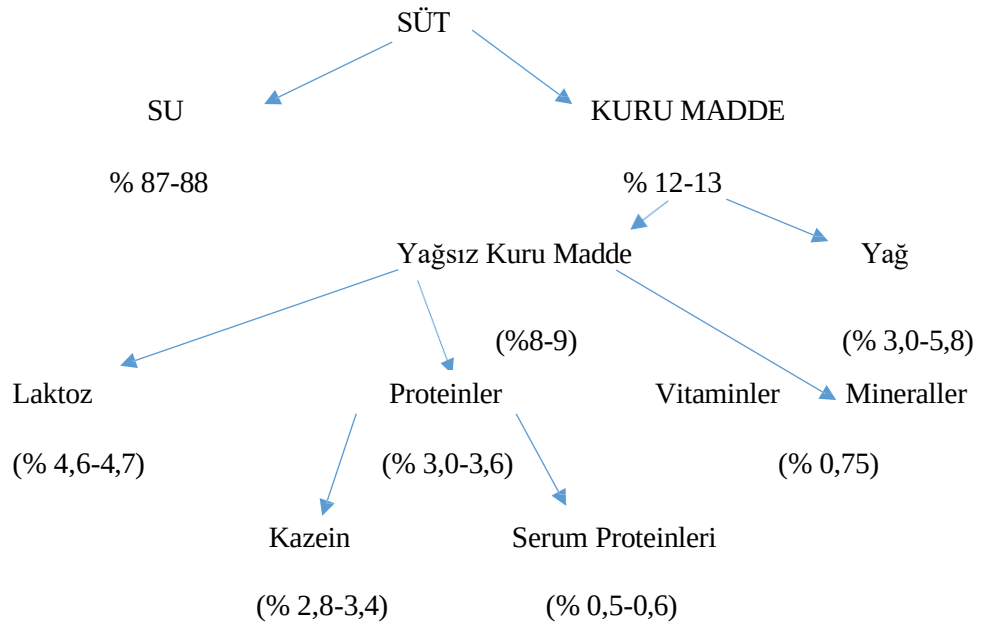


1. GİRİŞ

1.1. Sütün Yapısı, Beta Kazein ve BCM-7 Üretimi

1.1.1. Sütün Yapısı

Süt, besin değeri yüksek ve kompleks yapısıyla dikkat çeken önemli bir gıdadır. Bileşiminde yer alan çeşitli ve farklı besin öğeleri, sütün hem besleyici niteliklerini hem de işlenebilirlik özelliklerini belirleyen temel unsurlar olarak öne çıkmaktadır. Süt bileşenleri arasında su, azotlu bileşikler (proteinler ve protein tabiatında olmayan azotlu bileşikler), karbonhidratlar (laktoz), yağlar (lipitler), vitaminler, mineraller, süt gazları ve enzimler yer almaktadır. Süt, yaklaşık olarak %87,5 oranında su ve %12,5 oranında kuru madde içermektedir. Bu kuru madde, sütün besleyici özelliklerini belirlemede kritik bir rol oynamakta olup, %3,5 oranında yağ ve %9 oranında yağsız kuru madde (YKM) içermektedir (Şekil1.1.). Yağsız kuru madde, protein, laktoz, vitaminler ve mineraller gibi önemli bileşenleri kapsamaktadır ve bu bileşenler sütün besin değeri açısından büyük önem arz etmektedir (Oktay, 2007).



Şekil 1.1. Sütün bileşenleri

Sütün bileşimi, hayvanın türü, beslenme şekli, laktasyon dönemi, mevsimsel değişiklikler ve çevresel koşullar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Özellikle laktasyonun ilk dönemlerinde süt bileşenlerinin oranlarında değişiklikler gözlemlenmekte, bu oranlar laktasyon ilerledikçe değişim gösterebilmektedir. Bu değişken yapı, sütün besleyici değerinin yanı sıra farklı süt ürünlerinin üretimindeki teknolojik işlemlere uygunluğunu da etkilemektedir (Poyraz ve Dere, 2001). Bunun yanında, süt bileşimi hayvanın sağlık durumu, yaşadığı ortamın iklim koşulları ve tükettiği yemlerin niteliği gibi unsurlardan da etkilenmektedir. Süt, bu dinamik yapısı ile esnek bir gıda maddesi olup, bu esneklik farklı tüketici gruplarına yönelik olarak işlenebilmesine ve çeşitli ihtiyaçlara cevap verebilmesine olanak tanımaktadır.

Sütün besin değerinin ötesinde, bileşimindeki proteinler, yağlar, karbonhidratlar, vitaminler ve mineraller gibi unsurlar onu sadece bir besin maddesi olmaktan çıkarıp sağlık açısından da önemli bir kaynak haline getirmektedir. Süt bileşenlerinin birbirleriyle olan etkileşimi ve bu bileşenlerin miktarındaki değişiklikler, sütün kalitesi ve kullanım alanları üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Örneğin, süt yağı oranındaki artış, sütün enerji değerini yükselttiği gibi protein oranındaki artış da özellikle çocuklar ve sporcular gibi protein ihtiyacı yüksek olan gruplar için önemli bir besin kaynağı sunmaktadır (Coulon ve Remond, 1991). Bu nedenle, süt bileşiminin dinamik yapısı sütün besleyici özelliklerini ve teknolojik işlemlere uygunluğunu önemli ölçüde etkilemektedir.

Süt yağı, sütün bileşiminde mikroskobik globüler yapıda, su içinde yağ emülsiyonu şeklinde bulunmaktadır. Bu emülsiyon yapısı, süt yağının homojen bir şekilde dağılmasını ve sütü oluşturan diğer bileşenlerle etkileşim içinde olmasını sağlamaktadır. Süt yağının oranı %3 ila %6 arasında değişebilir ve bu oran hayvanın türüne, beslenmesine, laktasyon dönemine ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Genellikle süt yağı oranı %3,5 civarındadır (Oktay, 2007). Süt yağı, sadece enerji sağlama açısından değil, aynı zamanda süt ürünlerinin tekstürel ve organoleptik (tat, koku, doku gibi duyuşal) özelliklerinin oluşmasında da kritik bir rol oynamaktadır. Süt yağı, ürünlerin kremamsı yapısını, lezzetini ve aromatik özelliklerini belirleyen ana unsurlardan biridir. Bu nedenle, süt yağının değerlendirilmesinde yağın miktarı kadar kompozisyonu ve içerdiği yağ asitlerinin bileşimi de büyük önem taşımaktadır (Poyraz ve Dere, 2001).

Süt yağının yapısında trigliseritler, digliseritler, monogliseritler, serbest yağ asitleri, fosfolipidler, steroller, karotenoidler, yağda eriyen vitaminler ve aroma bileşikleri yer almaktadır. Toplam yağın yaklaşık %98'i trigliseritlerden oluşmakta ve bu nedenle süt yağının temel fiziksel ve kimyasal özelliklerini belirleyen ana bileşen trigliseritlerdir.

Trigliseritler, süt yağının dansitesi, erime noktası ve hidrofobik aktivite gibi özelliklerini etkileyerek sütün çeşitli kullanım alanlarına uygunluğunu belirlemektedir (Coulon ve Remond, 1991). Fosfolipidler ise sütte daha düşük miktarlarda (%0,8 civarında) bulunmakla birlikte, amfifilik yapıları sayesinde sütün emülsiyon özelliklerine ve stabilitesine önemli katkılar sağlamaktadır. Fosfolipidler, sütün yağ globüllerinin zar yapısında yer alarak bu globüllerin stabilitesini sağlar ve sütün homojen yapısının korunmasına yardımcı olmaktadır. Süt yağı içerisinde fosfatidil kolin (lesitin), fosfatidil etanolamin (sefalin) ve sfingomiyelin gibi fosfolipidler bulunur ve bunlar sütün besleyici ve fonksiyonel özelliklerini etkilemektedir. Steroller, süt yağında yaklaşık %0,3 oranında bulunan minör bileşenlerdir. Bu steroller arasında en önemlisi kolesteroldür ve kolesterol, süt yağı içerisinde hücre zarlarının yapı taşı olarak rol oynamaktadır. Kolesterol, aynı zamanda vücutta hormonların sentezi ve hücrelerin işlevselliği için gereklidir.

Karotenoidler, özellikle otla beslenen hayvanların sütünde daha yoğun olarak bulunmakta ve A vitamini öncüsü olarak da görev yapmaktadır. Süt yağında yer alan yağda eriyen vitaminler (A, D, E ve K vitaminleri) ise hem besleyici özellikler açısından hem de antioksidan etkileriyle süt ürünlerinin raf ömrünü uzatma ve sağlık üzerindeki olumlu etkileri artırma açısından önemlidir. Bu kompleks bileşen yapısı, süt yağını hem besleyici hem de işlenebilirlik açısından son derece değerli kılmaktadır (Oktay, 2007; Poyraz ve Dere, 2001). Bu vitaminler, sütün besleyici değeri açısından son derece önemli olup, vücudun çeşitli metabolik işlevlerinde kritik roller üstlenirler. Süt, içerdiği A vitamini ve β-karoten sayesinde günlük ihtiyaı karşılayacak düzeydedir. A vitamini, bağışıklık sistemi, görme fonksiyonları ve cilt sağlığı için hayati öneme sahiptir. Özellikle otla beslenen ineklerin sütünde daha yüksek düzeyde A vitamini ve β-karoten bulunur, bu da sütü daha besleyici kılmaktadır (Oktay, 2007). D vitamini oranı ise düşüktür, bu nedenle bazı ülkelerde süt ve süt rnleri D vitamini ile zenginleştirilerek tüketilmektedir. D vitamini, kemik sağlığı için gereklidir ve kalsiyumun emilimini artırarak vücutta kalsiyum dengesinin korunmasına yardımcı olmaktadır (Poyraz ve Dere, 2001). Süt yağı aynı zamanda E ve K vitaminlerini de içerir. E vitamini güçlü bir antioksidan olup hücre zarlarını serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumakta ve bağışıklık sistemini desteklemektedir. K vitamini ise kanın pıhtılaşması ve kemik sağlığı için gereklidir. Süte uygulanan pastörizasyon, UHT, koyulaştırma ve kurutma gibi işlemler, farklı oranlarda vitamin kaybına neden olabilmektedir. Bu kayıplar, uygulanan sıcaklık derecesine, işlem süresine, ortamdaki oksijen varlığına ve UV ışınlarının etkisine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, yüksek sıcaklıklarda uygulanan uzun süreli işlemler, özellikle A ve D vitamini gibi yağda eriyen vitaminlerin kaybını artırabilmektedir (Coulon ve Remond, 1991). Bu kayıpların önlenmesi veya minimize edilmesi için süt işleme sırasında dikkatli kontrol ve

uygun koşulların sağlanması büyük önem taşımaktadır. Yağda eriyen vitaminler, sadece besleyici özellikleriyle değil, aynı zamanda antioksidan etkileri ve sütün karakteristik renk oluşumundaki rolleri nedeniyle süt teknolojisi açısından da önem arz etmektedir. Örneğin, A vitamini ve β -karoten, sütün sarımsı rengini belirleyerek tüketicilerin algısını ve ürün kalitesini etkilemektedir. Bu vitaminler ayrıca, raf ömrünü uzatma ve ürün stabilitesini sağlama gibi fonksiyonel özellikler de sunarak, süt ürünlerinin kalitesini artırmaya katkıda bulunmaktadır (Oktay, 2007; Poyraz ve Dere, 2001).

Sütte yağsız kuru madde, azotlu bileşikler (%3,6), laktoz (%4,6), suda eriyen vitaminler ve minerallerden (%0,8) oluşmaktadır. Yağsız kuru madde, sütün besleyici değerini ve işlenebilirliğini belirleyen temel bileşenlerden biridir. Azotlu bileşikler, proteinler ve protein tabiatında olmayan azotlu bileşikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Süt proteinleri, hem süt teknolojisi hem de beslenme açısından son derece önemli bileşenlerdir ve sütün toplam kuru maddesinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Proteinler, sütün viskozitesi, jelleşme özellikleri ve pıhtılaşma kapasitesi gibi özelliklerini belirlemede kritik rol oynamaktadır (Roopnarine ve Johnson, 2013). Beslenme açısından ise süt proteinleri, esansiyel aminoasitleri yeterli ve dengeli oranlarda içermeleri nedeniyle özellikle çocuklar, yaşlılar, hamile kadınlar ve sporcular gibi protein ihtiyacı yüksek gruplar için büyük önem taşımaktadır (Schmitt-Stegman, 1997). Kazein ve peynir altı suyu proteinleri olmak üzere iki ana grupta toplanan süt proteinleri, farklı fonksiyonel ve besleyici özelliklere sahiptir. Kazein, sütün pıhtılaşma sürecinde önemli rol oynar ve bu nedenle peynir yapımında ana bileşendir. Peynir altı suyu proteinleri ise yüksek biyoyararlanım oranına sahiptir ve vücut tarafından hızlı bir şekilde sindirilip emilebilmektedir. Bu özellikler, süt proteinlerini sporcu beslenmesi ve tıbbi beslenme ürünlerinde önemli bir bileşen haline getirmektedir. Ayrıca, süt proteinleri, çeşitli biyolojik aktivitelere de sahiptir; örneğin, immüoglobulinler bağışıklık sistemini desteklerken, laktoferrin antimikrobiyal özellikler göstermektedir (Palestis, 1994). Bu nedenle, süt proteinlerinin sadece besleyici değil, aynı zamanda fonksiyonel ve biyolojik açıdan da önemli bileşenler olduğu söylenebilmektedir.

Sütte yer alan proteinlerin kalitesi, içerdiği esansiyel aminoasit profili ve biyoyararlanım derecesi ile belirlenmektedir. Süt proteinleri bu açıdan oldukça yüksek kalitede protein kaynakları arasında yer alır ve vücudun günlük aminoasit ihtiyacını karşılamaktadır.

Sütteki temel protein kazeindir ve oranı %3 civarındadır. Kazein, sütteki toplam proteinlerin %80'ini oluşturmakta ve misel yapısında, kolloidal formda bulunmaktadır. Bu misel yapısı, kazeinin suda çözünürlüğünü sağlamakta ve pıhtılaşma özelliklerini

belirlemektedir. Kazeinin alfa-kazein, beta-kazein, kappa- kazein ve gama-kazein olmak üzere dört farklı fraksiyonu vardır. Bu fraksiyonlar, kazeinin çeşitli işlevsel özelliklerini ve süt ürünlerindeki rolünü belirlemektedir (Senemoğlu, 2001). Alfa-kazein, pıhtılaşma sürecinde önemli bir rol oynarken, kappa- kazein misel yapının stabilitesini sağlar ve bu nedenle peynir yapımında kritik bir bileşendir. Beta-kazein ise sütün besleyici değerine katkı sağlayan esansiyel aminoasitleri içermektedir. Ayrıca gama-kazein, kazeinin diğer parçalanmış formlarından biri olup sütün sindirim sürecine katkıda bulunmaktadır. Sütte ayrıca %0,6 oranında serum proteinleri de bulunmaktadır. Serum proteinleri, peynir altı suyu proteinleri olarak bilinmekte ve laktoalbumin, laktoglobulin, immunoglobulinler ve proteoz-peptonlardan oluşmaktadır (Ray, 2015). Laktoalbumin ve laktoglobulin, sütün biyolojik değerini artıran yüksek kaliteli proteinlerdir ve vücutta kolaylıkla sindirilip emilirler. Immunoglobulinler ise bağışıklık sistemini destekleyici özelliklere sahiptir ve vücuda karşı koruma sağlamaktadır. Proteoz-peptonlar, ısıya en dayanıklı süt proteinleri arasındadır ve süt ürünlerinin işlenmesi sırasında protein yapısının korunmasına yardımcı olmaktadır. Serum proteinlerinin bu işlevsel ve besleyici özellikleri, onları süt ve süt ürünlerinin kalitesini belirlemede kritik bileşenler haline getirmektedir (Schweinhart, 2003).

Sütteki temel karbonhidrat laktozdur ve oranı %4,1 ila %4,8 arasında değişebilmektedir. Genellikle %4,6 civarında bulunur ve bu oran, hayvanın laktasyon dönemi, beslenme şekli ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir (Roopnarine ve Johnson, 2013). Laktozun iki temel fonksiyonu vardır; bunlar enerji sağlamak ve sütün osmotik basıncını dengelemektir. Laktoz, özellikle yeni doğanların enerji ihtiyacını karşılamakta önemli bir rol oynar ve bu nedenle bebek beslenmesinde vazgeçilmez bir karbonhidrattır. Ayrıca, laktozun osmotik basıncı dengeleyici etkisi, sütün vücut sıvılarıyla uyumlu olmasını sağlamakta, bu da süt tüketiminin sindirim sistemi üzerindeki olumlu etkilerini arttırmaktadır (Schweinhart, 2003).

Laktoz miktarı ile süt yağı ve kazein miktarı arasında ters orantı bulunur; yani süt yağı ve kazein miktarı arttıkça laktoz miktarı genellikle azalmaktadır. Bu durum, sütün beslenme değerini ve bileşimini etkileyen önemli bir faktördür. Laktasyon periyodunun ilerlemesiyle birlikte laktoz miktarında azalma gözlemlenmektedir. Bu azalma, sütün besin içeriğinin laktasyonun farklı aşamalarına uyum sağlaması için gerçekleşir ve bu şekilde buzağının beslenme ihtiyaçlarına uygun olarak değişmektedir. Sütte ayrıca oligosakkaritler, glikoz ve N-asetil glikozamin gibi karbonhidratlar da bulunmaktadır. Oligosakkaritler, insan sütünde daha yoğun olarak bulunmakta olup, bifidobakterilerin kolonizasyonunu desteklediği için bifidus faktör olarak da adlandırılmaktadır. Oligosakkaritler, özellikle yeni doğanların bağırsak florasının sağlıklı bir şekilde gelişmesine yardımcı olarak patojen

bakterilere karşı koruyucu bir etki sağlamaktadır (Palestis, 1994). Bu nedenle, oligosakkaritler prebiyotik özellik göstermekte ve bağırsak sağlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. İnsan sütünde bulunan oligosakkaritlerin oranı, inek sütüne kıyasla daha yüksektir. Bu durum, insan sütünü bebekler için ideal bir besin kaynağı haline getirmektedir. Laktozun yanı sıra sütte bulunan glikoz ve N-asetil glikozamin gibi diğer karbonhidratlar da sütün besleyici özelliklerini tamamlamakta ve özellikle beyin gelişimi ve enerji üretimi açısından önemli katkılar sunmaktadır.

Sütte yaklaşık olarak 14 temel mineral bulunmaktadır. Bu mineraller, sütün besleyici özelliklerini ve sağlık üzerindeki olumlu etkilerini belirleyen temel bileşenlerdir. Kalsiyum, klor, sodyum, fosfor, potasyum, selenyum, çinko, kobalt, bakır, iyot, magnezyum, demir, manganez ve molibden gibi mineraller, sütü değerli bir besin kaynağı haline getirmektedir (Senemoğlu, 2001). Sütte ayrıca alüminyum, kadmiyum, sezyum, lityum, stronsiyum, civa, kurşun, gümüş ve kalay gibi iz elementler de az miktarda bulunabilir. Bu iz elementler, çok düşük miktarlarda bulunmalarına rağmen vücuttaki çeşitli biyokimyasal süreçlerde rol oynamaktadır. Örneğin, alüminyum ve stronsiyum kemik yapısında iz miktarda yer alırken, gümüş ve kurşun gibi elementlerin sütteki varlığı, çevresel faktörlerden kaynaklanabilir ve kontrol altında tutulması gereklidir. Sütün mineral içeriği, hayvanın beslenme şekli, çevresel koşullar ve laktasyon dönemi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu minerallerin dengeli bir şekilde bulunması, sütü sadece bir besin maddesi olmaktan çıkarıp aynı zamanda sağlık açısından da önemli bir kaynak haline getirmektedir.

Süt, 2,11 mg/100 g oranında C vitamini ve B grubu vitaminleri (B1-tiamin, B2-riboflavin, B3-niasin, B5-pantotenik asit, B6-ridoksin, B7-biotin, B9-folat, B12-kobalamin) içermektedir. Bu vitaminler, beslenme açısından son derece önemli olduğu gibi süt teknolojisi açısından da büyük önem taşımaktadır. Sütteki bu vitaminlerin miktarı, süte uygulanan teknolojik işlemlerden etkilenmektedir. Pastörizasyon, UHT ve kurutma gibi işlemler, özellikle C vitamini ve bazı B grubu vitaminlerinde kayba yol açmaktadır. Bu kayıpların miktarı, uygulanan işlem türüne, sıcaklık derecesine, işlem süresine ve ortamdaki oksijen varlığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Sütün bu vitaminlerin korunmasını sağlayacak şekilde işlenmesi, hem besleyici değerinin korunması hem de tüketici sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (Roopnarine ve Johnson, 2013).

Yeni sağılan sütte %5-10 oranında karbondioksit, %2-3 oranında azot ve %0,5- 1,0 oranında oksijen bulunmaktadır. Bu gazlar, sütün bileşiminde çeşitli roller oynar ve sütün kalitesi üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Karbondioksit, sütün asiditesini düzenleyerek mikrobiyal gelişimi kontrol altına alabilmekte ve bu şekilde sütün raf ömrünü uzatmaktadır. Azot ise sütteki proteinlerin stabilitesini sağlamada etkili olabilmektedir. Sütte bulunan

oksijen miktarı ise süt kalitesi ile yakından ilişkilidir; oksijenin varlığı, özellikle yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) oksidasyonuna yol açarak vitamin kaybını arttırmakta ve oksidatif rancidityi hızlandırmaktadır (Schmitt- Stegman, 1997). Bu durum, sütün tat ve aroma gibi duysal özelliklerini olumsuz etkileyebilmektedir. Ayrıca, oksijenin varlığı aerobik bakterilerin ve küflerin gelişimine olanak sağlayarak sütün bozulmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, süt işleme ve depolama sırasında oksijenin miktarının minimize edilmesi, sütün besleyici değerinin ve kalitesinin korunmasında büyük önem taşır. Sütün vakumla paketlenmesi veya azot gazı ile paketlenme gibi yöntemler, sütteki oksijen seviyesini düşürerek oksidatif bozulmayı ve mikrobiyal gelişimi engelleyebilir. Bu yöntemler, sütün daha uzun süre taze kalmasına ve duysal özelliklerinin korunmasına katkı sağlamaktadır.

Sütte hem doğal enzimler hem de bakteriyel kaynaklı enzimler bulunur. Doğal enzimler, sütü salgılayan hayvanın meme dokusundan kaynaklanırken, bakteriyel enzimler ise sütün sağımdan sonra maruz kaldığı vreysel faktörlerden ve kontaminasyondan dolayı oluşmaktadır. Bu enzimler arasında peroksidaz, katalaz, fosfataz (alkali ve asit fosfataz), ksantin oksidaz, lipaz, proteaz ve amilaz gibi çeşitler yer almaktadır (Schweinhart, 2003).

Peroksidaz enzimi, sütte oksidatif reaksiyonları katalize etmekte ve bu enzim, pastörizasyon sürecinin etkinliğini belirlemek amacıyla bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Katalaz, hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalayan bir enzimdir ve süt kalitesini belirlemede önemli bir göstergedir. Fosfataz enzimi, özellikle alkali fosfataz, pastörizasyonun yeterli olup olmadığını kontrol etmek için kullanılmaktadır. Ksantin oksidaz ise süt lipidlerinin oksidasyonuna katkıda bulunarak sütün karakteristik tat ve aromasında rol oynamaktadır (Rakap, 2017). Lipaz, sütteki yağların hidrolizini sağlayarak serbest yağ asitlerinin oluşmasına yol açmakta; bu durum sütün tadında değişikliklere ve acılaşmaya neden olmaktadır. Proteaz enzimleri, sütteki proteinleri parçalayarak peptit ve amino asitlerin oluşmasını sağlamaktadır. Bu enzimler, sütün olgunlaşması ve peynir yapımı gibi işlemler sırasında önemli rol oynamaktadır. Amilaz ise süt içindeki nişasta ve polisakkaritlerin parçalanmasında görev almaktadır. Bu enzimlerin bir kısmı hem süt kökenli hem de bakteriyel olabilir; bu nedenle gruplarını birbirinden ayırmak zordur. Sütteki enzimlerin aktivitesi, süt işleme yöntemleri ve depolama koşulları üzerinde önemli etkilere sahiptir ve bu nedenle süt ürünlerinin kalitesini ve raf ömrünü doğrudan etkilemektedir (Palestis, 1994).

1.1.2. Süt Proteinleri

Süt proteinleri, kazeinler ve peynir altı suyu proteinleri olmak üzere iki ana gruba

ayrılmaktadır. Kazein, toplam süt proteininin %76 ila %86'sını oluştururken, peynir altı suyu proteinleri %14 ila %24 arasında bir orana sahiptir. Kazein, fosfor içeriği nedeniyle kalsiyumla köprüler oluşturabilen ve misel yapısı içinde stabilize olan bir proteindir. Kazein miselleri, sütte kolloidal yapıda bulunarak sütün beyaz rengini ve stabilitesini sağlamaktadır. Miseller, içyapısında kalsiyum fosfat gibi minerallerle desteklenmiştir ve bu da sütün besleyici değerini artırmaktadır. Kazeinlerin zellikleri arasında prolin zenginliği önemlidir; bu amino asit, kazeinin düşük düzenli bir yapıya sahip olmasına ve sindirim enzimleri tarafından kolayca hidrolize edilmesine olanak tanımaktadır. Kazein miselleri, sindirim sırasında kalsiyum ve fosfatı serbest bırakır ve bu da büyüyen yavruların kemik ve diş gelişiminde kritik rol oynamaktadır (Oktay ve Unutkan, 2005). Peynir altı suyu proteinleri ise özellikle büyük bir besin değerine ve tekno-fonksiyonel özelliklere sahiptir. Peynir altı suyu proteinlerinin jelleşme, emülsifikasyon ve köpürme gibi özellikleri gıda formülasyonlarında yaygın olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Peynir altı suyu proteinleri, peynir yapımı sırasında kazeinin pıhtılaşması sonrasında sıvı fazda kalan proteinleri ifade etmekte ve bu proteinler çoğu zaman peynir altı suyu olarak adlandırılmaktadır. Peynir altı suyu proteinleri, çok iyi besleyici özelliklere sahip olmasının yanı sıra emülsifikasyon, köpürme ve jelleşme gibi fonksiyonel özelliklere de sahiptir. Bu nedenle, bebek mamalarından içecek formülasyonlarına kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadır (Ray, 2015). Peynir altı suyu proteinlerinin retiminde WPI (peynir altı suyu protein izolatı), WPC (peynir altı suyu protein konsantresi) ve WPH (peynir altı suyu protein hidrolizatı) formlarında farklı ürünler geliştirilmiştir.

Süt proteinleri, insan vücudu için gerekli olan dokuz temel amino asidin tamamını içermektedir. Bu amino asitlerin varlığı, sütü tam bir protein kaynağı haline getirir ve bu nedenle özellikle çocuklar, sporcular ve yaşlılar gibi protein ihtiyaının yüksek olduğu gruplar için ideal bir besin kaynağıdır. Süt proteinleri, kas kütlesinin korunmasına, dokuların onarılmasına ve bağışıklık sisteminin desteklenmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, bu proteinler kemik sağlığını destekleyen ve metabolik süreçlere katılan kalsiyum gibi minerallerle de zenginleştirilmiştir. Süt proteininin besleyici değerı, sadece amino asit profiliyle sınırlı değildir. Aynı zamanda bu proteinlerin kolay sindirilebilirliği ve yüksek biyoyararlanımı da önemlidir. Süt proteinleri, sindirim enzimleri tarafından hızla parçalanabilir ve bu durum, proteinlerin vücut tarafından etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır. Bu nedenle süt proteinleri, kas protein sentezini destekleyen ve kas kütlesinin korunmasına yardımcı olan protein kaynakları arasında yer almaktadır. Özellikle peynir altı suyu proteinleri, hızlı emilim özellikleri sayesinde egzersiz sonrası kas iyileşmesini ve protein sentezini desteklemektedir. Kazein ise daha yavaş sindirilen bir protein olduğundan, uzun süreli amino asit salınımı sağlayarak kas yıkımını önlemeye yardımcı olmaktadır

(Senemoğlu, 2001).

Sütün bileşiminde yer alan süt proteinlerinin miktarı ve kalitesi, genetik faktörler ve çevresel koşullardan doğrudan etkilenmektedir. Örneğin, yüksek yağ içeriğine sahip süt üreten ırklar, genellikle daha yüksek protein konsantrasyonuna da sahiptir. Ancak bu protein/yag oranı, Ayrshire, Holstein veya Friesian gibi ırklarla karşılaştırıldığında daha düşüktür. Yüksek süt verimine sahip ırklar, genellikle daha düşük protein konsantrasyonuna sahip olabilirken, daha düşük süt verimine sahip ırklar genellikle daha yüksek protein ve yağ oranına sahiptir. Bu durum, süt verimi ile protein ve yağ oranları arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Beslenme koşulları da süt proteinlerinin bileşimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İneğin beslenme şekli, süt proteini sentezinde kullanılan amino asitlerin çeşitliliğini ve miktarını doğrudan etkilemektedir. Amino asitlerin yaklaşık %60'ı ineğin diyetinden elde edilmekte ve geri kalanı ise ineğin vücudunda sentezlenmektedir. Bu nedenle, kaliteli bir beslenme rejimi, süt proteininin besleyici değerini ve toplam protein içeriğini doğrudan etkileyebilmektedir (Palestis, 1994). Beslenme, sütün protein içeriği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ancak bu etki, yağ içeriği üzerinde görülen etkiye göre daha sınırlıdır. Sütün protein içeriği, büyük ölçüde ineğin genetik yapısı ve laktasyon dönemi gibi faktörlerden etkilenmektedir. Enerji alımı, süt proteini üretimi üzerinde belirleyici bir beslenme faktörüdür. Enerji alımındaki artış, süt proteini konsantrasyonunda orantılı bir artışa neden olmaktadır. Enerji yoğun diyetlerin süt verimi ve protein kalitesine olan katkısı bu bağlamda önemlidir. Süt proteini, toplam süt azotunun yaklaşık %95'ini oluşturur ve kazeinler (α , β , κ ve γ), peynir altı suyu proteinleri (β -laktoglobulin ve α -laktalbumin), serum albümini ve immünoglobulinlerden meydana gelmektedir. Kazein, toplam süt proteininin %76 ila %86'sını oluşturur ve genellikle beslenme ve laktasyon aşamasından bağımsızdır. Bu nedenle kazein, süt proteininin sabit ve istikrarlı bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Peynir altı suyu proteinleri ise özellikle laktasyon dönemine ve beslenmeye daha duyarlı olup, beslenme rejimindeki değişimlere hızla yanıt vermektedir.

Genetik faktörler de süt proteinlerinin bileşimini ve miktarını belirleyen önemli etmenler arasındadır. Farklı inek ırkları, farklı miktarlarda ve oranlarda süt proteini üretebilmektedir. Örneğin, Jersey ve Guernsey gibi bazı ırklar, diğer ırklara göre daha yüksek oranda süt proteini ve yağ üretme eğilimindedir. Bunun yanı sıra, Holstein gibi yüksek süt verimine sahip ırklar, genellikle daha düşük protein oranına sahiptir. Bu farklılıklar, süt ürünlerinin üretiminde kullanılacak süt türünün seçimini etkileyebilir ve bu durum, süt endüstrisinde çeşitli ürünlerin kalitesinin ve özelliklerinin optimize edilmesine katkı sağlamaktadır (Rakap, 2017).

Süt proteinlerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, onların besleyici değerleri,

işlevsellikleri ve gıda uygulamalarındaki geniş kullanım alanları açısından büyük önem taşımaktadır. Süt proteinleri, özellikle kazeinler ve peynir altı suyu proteinleri kendine özgü fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir (Piaget, 1993).

Kazeinlerin kimyasal yapısında fosfat grupları bulunur ve bu gruplar, kalsiyum ile kompleks oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Bu özellik, kazeinlerin süt içindeki kalsiyum miktarını artırarak sütün besleyici değerini yükseltmektedir. Kazein miselleri, pH 4,6'da çöker ve bu özellik, peynir üretiminde lor oluşumunun temelini oluşturmaktadır (Oktay, 2007). Ayrıca, κ -kazein miselin yüzeyinde bulunarak misel yapısının stabil kalmasına katkıda bulunmaktadır. Peynir yapımı sırasında kimozen enzimi tarafından κ -kazeinin hidrolizi, miselin çökmesine ve pıhtı oluşumuna neden olmakta; bu da peynirin istenen yapısal özelliklerinin elde edilmesini sağlamaktadır. Peynir altı suyu proteinleri, sütün su fazında çözülmüş halde bulunan ve β -laktoglobulin, α -laktalbumin, serum albümini ve immünoglobulinler gibi çeşitli proteinlerden oluşan bireysel protein birimleridir. Peynir altı suyu proteinleri, fosfor içermemekle birlikte, büyük miktarda kükürt içeren amino asitlere sahiptir. Bu amino asitler, disülfür bağları oluşturarak protein zincirinin kompakt bir yapı kazanmasına neden olmaktadır (Poyraz ve Dere, 2001). Disülfür bağları, proteinlerin stabilitesini artırır ve onları ısı, pH ve diğer çevresel değişimlere karşı daha dayanıklı hale getirmektedir. Bu özellik, peynir altı suyu proteinlerinin gıda endüstrisinde çeşitli uygulamalarda kullanılmasını mümkün kılmaktadır.

Peynir altı suyu proteinlerinin kompakt yapısı, onların emülsifikasyon ve jel oluşturma özelliklerini de etkilemektedir. Bu proteinler, gıda ürünlerinde yağ ve su fazlarının stabil bir şekilde bir arada kalmasını sağlamakta ve bu da özellikle emülsifiye soslar, dondurmalar ve şekerleme ürünlerinde istenen dokusal özelliklerin elde edilmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, peynir altı suyu proteinlerinin köpürme özelliği, fırıncılık ürünlerinde ve protein içeceklerinde arzu edilen bir yapı ve doku oluşturmaya yardımcı olmaktadır.

Peynir altı suyu proteinlerinin en önemli özelliklerinden biri, yüksek besleyici değerleri ve sindirilebilirlikleridir. Bu proteinler, sindirim enzimleri tarafından hızla parçalanabilir ve bu durum, peynir altı suyu proteinlerinin hızlı bir şekilde emilmesini ve vücut tarafından etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır (Schmitt-Stegman, 1997).

Peyniraltı suyu, serum proteinleri açısından önemli bir kaynaktır. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, serum proteinlerinden beta-laktoglobulin, alfa laktalbumin, serum albümini, immünoglobulinler, proteoz-pepton, laktoferrin ve laktoperoksidaz ile diğer süt proteinlerinin birçok biyolojik aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Biyolojik ve

fizyolojik özelliklerinden dolayı serum proteinleri ve bunlardan kaynaklanan peptidler, fonksiyonel gıdaların üretiminde önemli bir yer tutmaktadırlar (Gür vd., 2010). Ayrıca, süt proteinleri, çeşitli biyolojik aktivitelere de sahiptir; örneğin, immüoglobulinler bağışıklık sistemini desteklerken, laktoferrin antimikrobiyal özellikler göstermektedir (Şekil 1.2.).

Protein	Konsantrasyon (g/L)		Fonksiyon
	İnek	İnsan	
Toplam kazeinler	26.0	2.7	İyon taşıyıcı (Ca, PO ₄ , Fe, Zn, Cu), biyoaktif peptidler için ön madde
α-kazein	13.0	-	
β-kazein	9.3	-	
κ-kazein	3.3	-	
Toplam serum proteini	6.3	7.3	- Retinol taşıyıcı, yağ asitlerini bağlar, antioksidan - Laktoz sentezinde rol oynar, Ca taşıyıcı, immunomodulator, antikanserijen
β-laktoglobulin	3.2	-	
α-laktalbumin	1.2	1.9	
İmmüoglobulinler	0.7	1.3	
Serum albumini	0.4	0.4	- Yağ asitleri taşıyıcısı, antioksidan - Antibakteriyal, antifungal, antiviral, antioksidan, immunomodulator, demir bağlayıcı, antikanserijen, anti-inflamatuar, yararlı bakterilerin gelişimini teşvik edici
Laktoferrin	0.1	0.2	
Laktoperoksidaz	0.03	-	
Proteoz-pepton	0.8	-	
Lizozim	0.0004	0.1	- Antimikrobiyal - Antiviral, enterotoksin bağlayıcı, bifidojenik
Glikomakropeptit	1.2	-	
Diğerleri	0.8	1.1	

Şekil 1.2. Süt proteinlerinin biyolojik fonksiyonları (Gür vd., 2010)

Süt proteinlerinin bozulması, proteinlerin yapısını ve işlevselliğini etkileyen çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreçlerden kaynaklanmaktadır. Bu süreçler, süt proteinlerinin kalite ve besleyici değerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Proteinlerin bozulması genellikle enzimatik faaliyetler, ışığa maruz kalma, oksidasyon, sıcaklık değişiklikleri ve çevresel stres faktörlerinden kaynaklanmaktadır (Palestis, 1994). Bu bozulma, sütün tat, doku ve besin değerini olumsuz etkileyebilmekte, ancak bazı durumlarda bu süreçler, fermente süt ürünlerinin üretiminde arzu edilen değişiklikleri sağlayabilmektedir.

Sütte bulunan proteazlar, süt proteinlerinin parçalanmasına neden olan en önemli enzimatik etkenlerden biridir. Bu enzimler, proteolitik faaliyetlerle süt proteinlerini hidrolize ederek küçük peptitler ve amino asitlere dönüştürmektedir. Bu süreç, yoğurt ve peynir gibi fermente süt ürünlerinin üretimi sırasında istenen tat ve doku özelliklerinin oluşmasını sağlarken, taze süt ürünlerinde istenmeyen tat bozulmalarına ve kalite kaybına yol açmaktadır. Özellikle plazmin enzimi, kazeinlerin hidrolizini sağlayarak peynir üretiminde olgunlaşma sürecine katkıda bulunmaktadır. Ancak bu proteolitik etkinlik, taze sütün kalitesini düşürerek acı tat oluşumuna neden olmaktadır (Roopnarine ve Johnson, 2013).

Süt proteinleri, ışığa maruz kaldığında da bozulabilir. Sütte bulunan metionin ve sistin gibi bazı amino asitler, ışığa duyarlıdır ve ışığa maruz kaldıklarında oksidasyona

uğrayarak tat bozukluklarına ve besin değerinde azalmaya yol açmaktadır. Bu durum, özellikle cam şişelerde muhafaza edilen sütlerde ve doğrudan güneş ışığına maruz kalan süt ürünlerinde daha yaygın olarak görülmektedir. Oksidatif bozulma, sütün tat ve aroma profilini olumsuz etkiler ve tüketici kabulünü azaltabilmektedir (Schmitt-Stegman, 1997).

Protein-protein ve protein-lipid etkileşimleri de süt proteinlerinin bozulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek sıcaklık uygulamaları sırasında, özellikle UHT (ultra yüksek sıcaklık) ve pastörizasyon gibi işlemler sırasında, proteinler denatüre olabilir ve protein-lipid kompleksleri oluşturmaktadır. Bu denatürasyon, süt proteinlerinin çözünürlüğünü azaltarak çökelmeye ve istenmeyen tekstürel değişikliklere neden olmaktadır. Ancak bu durum, yoğurt ve peynir gibi ürünlerde istenen bir özellik olabilmekte, çünkü bu süreç, ürünlerin jel yapısını ve kıvamını iyileştirmektedir (Palestis, 1994). Süt proteinleri ayrıca probiyotik hücreler için doğal bir taşıyıcı olarak da kullanılabilir. Süt proteinlerinin yapısal ve fiziko-kimyasal özellikleri, probiyotiklerin korunmasına ve taşınmasına olanak tanıyan uygun bir mikro çevre oluşturmaktadır. Süt proteinleri, probiyotik hücreleri mide asidi ve safra tuzları gibi olumsuz çevresel faktörlerden korumak için kullanılmaktadır. Bu amaçla, süt proteinlerinin jelleşme ve kapsülleme gibi özellikleri, probiyotiklerin gastrointestinal sistem boyunca canlı kalmasını sağlamaktadır. Heidebach vd., (2009a) ve Heidebach vd., (2009b) tarafından yapılan çalışmalar, süt proteinlerinin probiyotik hücreleri kapsüllemek için kullanılabileceğini ve bu kapsülleme yönteminin probiyotiklerin etkinliğini artırabileceğini göstermiştir. Bu çalışmalar, süt proteinlerinin biyoyoumlulukları nedeniyle probiyotikler için ideal bir taşıyıcı sistem olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır (Oktay, 2007). Süt proteinlerinin bozulması ayrıca, bazı durumlarda proteinlerin işlevsel özelliklerini arttırmaktadır. Örneğin, peynir altı suyu proteinlerinin denatürasyonu, bu proteinlerin su bağlama kapasitesini artırarak yoğurt gibi ürünlerin dokusal özelliklerini iyileştirebilmektedir. Ayrıca, peynir üretimi sırasında kazeinin kimozen enzimi ile parçalanması, peynirin pıhtılaşmasını ve arzu edilen doku ve lezzet profilinin oluşmasını sağlamaktadır. Bu tür kontrollü bozulma süreçleri, süt ürünlerinin istenen kalite özelliklerine ulaşmasına katkıda bulunmaktadır.

1.1.3. Kazein

Kazein, globüler bir protein yapısında değildir; bunun yerine kalsiyum fosfat gibi mineral bileşenleri de içeren ve kazein miselleri olarak bilinen büyük kümeler halinde sütte bulunmaktadır. Kazein miselleri, sütün kolloidal yapısının korunmasına katkı sağlayan, karmaşık ve dinamik yapılardır. Bu misellerin yapısı ve stabilitesi, kalsiyum fosfat gibi mineral bileşenlerin varlığına büyük ölçüde bağlıdır. (Schmitt-Stegman, 1997).

Elektron mikroskop görüntüleri, kazein misellerinin genel olarak 50-500 nm çapında değişen bir boyutta ve ortalama 11.6- 24.1 kDa moleküler ağırlıkta olduğunu göstermektedir. Bu misel yapısının büyüklüğü, içerdiği kalsiyum iyonlarının miktarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmekte ve kalsiyum miktarındaki değişimler misel stabilitesini doğrudan etkilemektedir. Eğer kalsiyum miseli terk ederse, misel daha küçük miselciklere parçalanmakta ve bu durum, sütün fiziksel özelliklerinde önemli değişimlere neden olabilmektedir (Heidebach vd., 2009a). Orta ölçekli bir misel, birbirine bağlı halde bulunan yaklaşık 400 ila 500 küçük miselcikten oluşmaktadır. Bu küçük miselcikler, kalsiyum ve fosfat iyonları ile stabilize edilerek bir arada tutulmaktadır. Kazein miselleri, süt içerisindeki kalsiyumun biyoyararlanımını artırarak özellikle yeni doğanların kemik ve diş gelişimi için hayati öneme sahip olan mineralleri sağlamaktadır. Sütün karakteristik beyazlığı, kazein misellerinin kolloidal dağılımı sonucu gelen ışığı büyük oranda yansıtmasından kaynaklanmaktadır. Kazein miselleri, gelen ışığı kırarak ve yansıtarak sütün opak ve beyaz bir görünüm kazanmasını sağlamaktadır (Schweinhart, 2003). Bu optik özellik, kazein misellerinin boyutu ve iç yapısıyla doğrudan ilişkili olup; misel boyutları ve içerdikleri minerallerin oranı, sütün görsel kalitesini etkileyen temel faktörlerdendir. Kazeinler, hidrofobik bir yapıya sahip olup, yüksek oranda prolin ve az miktarda sistin kalıntıları içermektedir. Prolin kalıntıları, kazein moleküllerinin sıkı paketlenmesini engelleyerek esnek bir yapı kazandırmaktadır. Bu yapılarından dolayı kazeinler, genellikle kısa uzunlukta α -heliks yapılar ve küçük tersiyer yapılar içermekte ve ikincil ile üçüncül yapı özellikleri göstermektedir (Rakap, 2017).

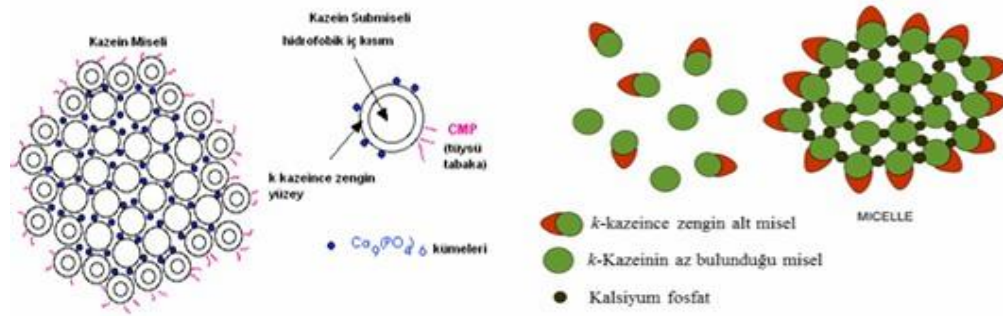
Kazein misellerinin dinamik yapısı, çevresel değişikliklere, pH ve sıcaklık değişimlerine duyarlı olup, bu faktörlerin değişimi misel stabilitesini doğrudan etkileyebilmektedir. Bu nedenle, kazein miselleri sadece beslenme açısından değil, aynı zamanda süt ürünlerinin üretiminde de önemli bir rol oynamakta ve bu süreçlerin yönetilmesinde kritik bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Oktay, 2007; Palestis, 1994).

Kazein, fosfat grupları aracılığıyla Ca^{2+} gibi divalent iyonlara özellikle yüksek pH'larda bağlanabilmektedir. Bu bağlanma, kalsiyumun sütte etkin bir şekilde taşınması ve kalsiyum-fosfat dengesinin korunması açısından oldukça kritik bir rol oynamaktadır. Kalsiyumun kazeine bağlanması, süt içerisinde kalsiyum iyonlarının biyoyararlanımını artırarak hem süt tüketicisinin besin ihtiyaçlarını karşılamakta hem de süt ürünlerinin istenen yapısal özelliklerini sağlamaya katkıda bulunmaktadır (Roopnarine ve Johnson, 2013).

Kalsiyum-fosfat kompleksi, kazein miselinin stabilitesini artırarak kalsiyumun

ökmesini engellemekte ve sütün kolloidal yapısını korumaktadır (Şekil 1.3.). Bu durum, sütün biyolojik değeri artırmanın yanı sıra süt ürünlerinin üretiminde de teknolojik avantajlar sunmaktadır. Kazein, ısı işlemlere karşı genellikle oldukça dayanıklı bir protein olmasına karşın, 120°C'nin üzerindeki yüksek sıcaklıklarda yavaş yavaş çözünmez hale gelebilmektedir. Bu nedenle, sütün pH'ının düşürülmesi durumunda kazeinin ısıya duyarlılığı artmakta ve bu durum süt işleme süreçlerinde dikkat edilmesi gereken kritik bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Heidebach vd., 2009b). Isıl işlem sırasında kazeinin yapısal stabilitesi kaybolduğunda, süt ürünlerinin dokusal kalitesi ve besin değeri olumsuz etkilenebilmektedir. Kazein, yaklaşık %0.7-0.9 oranında fosfor içermekte olup, bu fosfor içeriğı, kazeinin biyolojik işlevleri ve kalsiyum bağlama kapasitesi açısından büyük bir önem taşımaktadır. Fosforun varlığı, kazein misellerinin kalsiyum ile bağlanma kapasitesini artırarak süt içerisindeki minerallerin biyoyararlanımını iyileştirmektedir. Fosfor gruplarının serine esterlenmiş olması, kazeinin kalsiyum iyonlarına bağlanmasını kolaylaştırmakta ve bu durum süt emen yavruların kemik ve diş gelişimi için gerekli olan kalsiyumun etkin bir şekilde taşınmasını sağlamaktadır (Rakap, 2017). Ayrıca, fosfor içeriğı kazeinin biyolojik aktivitesini destekleyerek, süt ürünlerinin fonksiyonel özelliklerini ve besleyici değeri önemli ölçüde artırmaktadır (Schweinhart, 2003).

Kazein misellerinin elektroforez ile analiz edilmesi sonucunda, bu misellerin farklı moleküler bileşenlerden oluştuğı görülmektedir. Kazeinin ana moleküler bileşenleri α 1-, α 2-, β - ve κ -kazein olarak sınıflandırılmakta ve her biri sütte farklı işlevler üstlenmektedir. Bu dört farklı peptit zincirinin molar oranları yaklaşık olarak 4:1:4:1.6 şeklinde ölçülmüştür. α 1, α 2 ve β kazeinler, fosfoprotein yapılarında olup, fosfat grupları serine esterlenmiştir ve bu yapı, kalsiyum iyonları ile presipite olabilme özelliğı kazandırmaktadır. Fosfat gruplarının serine esterlenmiş olması, kalsiyum bağlanmasını kolaylaştırarak kazein misellerinin stabilitesini sağlamakta ve bu durum sütün besleyici değeri katkıda bulunmaktadır (Palestis, 1994). Buna karşın, κ - kazein, miselleri bu presipitasyondan koruyan önemli bir bileşen olarak işlev görmektedir. κ -kazein, misel yüzeyinde yer alarak miselin homojen yapısının korunmasına ve stabilitesinin sürdürülmesine katkı sağlamaktadır. κ -kazein, miselin dış kısmında yer alarak hidrofilik özellik kazandırmakta ve bu sayede misel, su içinde stabil bir kolloidal yapı oluşturmaktadır. Bu özellik, sütün uzun süre stabil kalmasını ve homojen bir dağılıma sahip olmasını sağlamaktadır (Oktay, 2007). κ -kazein ayrıca, pıhtılaşma sürecinde kimozin gibi enzimlerin etkisiyle parçalanarak, sütün pıhtılaşmasına ve peynir yapımında katı bir yapı oluşmasına olanak tanımaktadır. Bu sayede, κ -kazein sütün işlenmesi ve süt ürünlerinin üretimi sırasında önemli bir rol oynamakta ve misel stabilitesinin korunmasında kritik bir görev üstlenmektedir (Heidebach vd., 2009a).

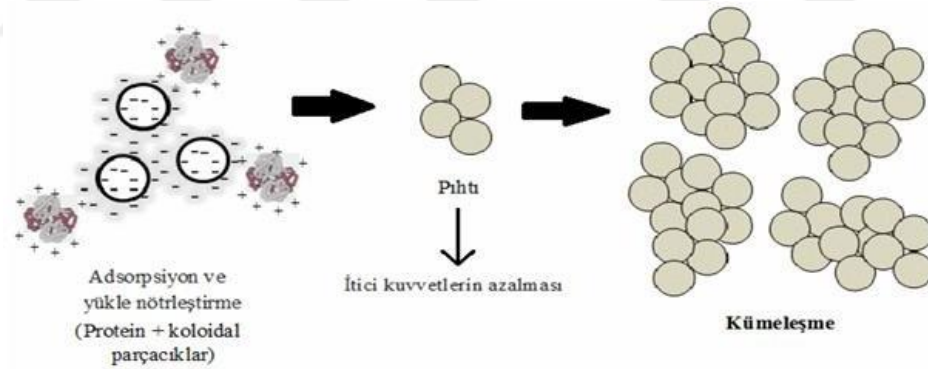


Şekil 1.3. Kazeinin misel yapısı (Özdemir ve Özcan, 2018)

Kazein, yaklaşık 4.6 pH'da presipite olan, yani çöken bir protein olarak bilinmektedir ve bu izoelektrik pH seviyesinde çözünmez hale gelmektedir. Bu özellik, kazeinin süt içerisindeki kolloidal stabilitesini ve çökme eğilimini belirleyen temel bir faktördür. Kazein miselleri, sütün pH'ının düşmesiyle yani asidifikasyon işlemi sırasında kolloidal kalsiyum fosfatın dağılması sonucu çökme göstermektedir. Bu çökme süreci, sütün pıhtılaşması ve peynir üretiminde kritik bir öneme sahiptir. Asidifikasyon sırasında kalsiyum fosfatın çözünmesi, kazein misellerinin yapısını bozmakta ve bu da kazein moleküllerinin birbirine bağlanarak çökmesine neden olmaktadır. Bu süreç, peynir yapımının temeli olan pıhtılaşmanın oluşmasını sağlamaktadır (Roopnarine ve Johnson, 2013)

κ-kazein, kimozen enzimi tarafından kolaylıkla hidrolize edilebilen bir protein alt grubudur. Kimozen enzimi, κ-kazein molekülünün belirli bir kısmını ortamdaki uzaklaştırarak miselin stabilitesini bozmaktadır ve miselin kolloidal yapısını koruyamaz hale getirmektedir. Bu durumda, miselin yapısal bütünlüğü bozulmakta ve kazein miselleri kararsız hale gelerek kalsiyum fosfat ile birlikte çökmektedir. Bu çökme reaksiyonu, sütün peynir mayası (rennet) kullanılarak pıhtılaştırılması ve peynir yapım sürecinin temelini oluşturmaktadır (Şekil 1.4.). Bu işlem sonucunda kazein, para-kazein adı verilen bir form haline dönüşmekte ve bu yeni form, peynir üretiminin yapısal bileşenlerinden biri olarak rol almaktadır. Bu süreçte, kazein miselinin stabilitesinin kaybedilmesi, pıhtının oluşumuna ve sütün katı bir yapıya geçişine olanak tanımaktadır (Schweinhart, 2003). Asit ve alkalinin kazein üzerindeki etkileri, kazein misellerinin stabilitesini ve pıhtılaşma davranışını doğrudan etkilemektedir. Asidik koşullarda, kalsiyum fosfat çözünerek kazein misellerinin destabilizasyonuna ve çökmesine yol açmaktadır. κ-kazein, kazein miselinin yüzeyinde yer almakta olup, miselin toplam yüzey alanını ve büyüklüğünü kontrol altında tutarak miselin fiziksel ve kimyasal stabilitesini sağlamaktadır. κ-kazein, miselin yüzeyinde hidrofilik bir tabaka oluşturarak miselin su içerisinde kolloidal bir yapıda kalmasına yardımcı olmaktadır. Bu durum, sütün

uzun süre stabil kalmasını ve homojen bir dağılım göstermesini sağlamaktadır. Ayrıca, κ -kazein miselin dış kısmında yer alarak kalsiyum ve fosfat iyonlarının miselde dengeli bir şekilde dağılmasına katkıda bulunmaktadır (Heidebach vd., 2009a). Bu protein, kimozen veya benzeri proteazlar tarafından kolayca hidrolize edilerek peynir yapım aşamasında pıhtı oluşumunu başlatmakta ve bu pıhtılaşma, peynirin yapısal bütünlüğünü sağlamada kritik bir rol oynamaktadır. κ -kazein, pıhtılaşma sürecinde, misel yapısının stabilitesinin kaybolmasına ve miselin çökmesine yol açmakta, bu da peynirin istenen kıvam ve dokusunun elde edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, κ -kazein ısı işlemi sırasında sütteki β -laktoglobulin ile kompleks oluşturarak miselin koagülasyon özelliğini değiştirebilmektedir. Bu kompleks oluşumu, sütün teknolojik özelliklerini etkileyerek peynir ve diğer süt ürünlerinin üretiminde önemli bir faktör haline gelmektedir. Genel olarak κ -kazeinin yüzeyde lokalize olması, kazein miselinin stabilitesini sağlayan temel bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır. Miselin bu stabil yapısı, sütün işlenmesinde, peynir yapımı ve diğer süt ürünlerinin üretiminde önemli bir rol oynamakta ve bu süreçlerin verimliliğini ve ürün kalitesini doğrudan etkilemektedir. κ -kazeinin misel stabilitesine olan katkısı, süt ürünlerinde istenen doku ve lezzetin elde edilmesinde ve ürünlerin raf ömrünün uzatılmasında kritik bir öneme sahiptir (Rakap, 2017).



Şekil 1.4. Kazein misellerinin kümeleşmesi (Özdemir ve Özcan, 2018)

Geçmişte kazeinin en önemli fizyolojik rolü, yeni doğanların büyümesi için gerekli olan aminoasit kaynağı olarak değerlendirilirken, günümüzde kazein misellerinin meme dokusundaki patolojik kalsifikasyonları önleyici önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Kazein, sadece bir besin kaynağı değil, aynı zamanda vücutta çeşitli fizyolojik işlevleri olan biyoaktif bileşenler içermektedir. Kazeinlerden elde edilen biyoaktif peptitlerin sinir, kardiyovasküler, sindirim ve immün sistemler üzerinde çok sayıda olumlu etkisi bulunmaktadır. Bu biyoaktif peptitler, kan basıncının düzenlenmesine, bağışıklık sisteminin

güçlenmesine ve bağırsak sağlığının korunmasına yardımcı olmaktadır. Özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, antihipertansif özellikleri sayesinde kan basıncını düşürmeye yardımcı olması ve endotel fonksiyonlarını iyileştirmesi ile ilişkilendirilmektedir (Schmitt-Stegman, 1997).

Kazein, sütü kalsiyum fosfat ile süper doymuş hale getirerek kalsiyum fosfatı meme bezinden güvenli bir şekilde taşır ve süt emen yeni doğanın kemik ve diş gelişimi için bu bileşiği yavruya ulaştırmaktadır. Bu taşıma işlemi, kalsiyumun yeni doğanın vücudunda biyolojik olarak kullanılabilir hale gelmesini sağlamakta ve bu da kemik mineralizasyonu için oldukça kritiktir. Kalsiyum fosfatı bu şekilde paketleyerek yavruya taşımak, kazein miselinin en temel biyolojik fonksiyonlarından biridir ve bu süreç, yavrunun sağlıklı büyüebilmesi için hayati öneme sahiptir (Roopnarine ve Johnson, 2013). Sütün mideye ulaşmasıyla birlikte kazein misel yapısı bozulmakta ve kalsiyum fosfat serbest kalmakta, bu da sütün biyoyararlanımı açısından büyük bir avantaj sağlamaktadır. Serbest kalan kalsiyum fosfat, yeni doğanın hızla büyüyen kemik ve diş yapısının güçlenmesi için gerekli olan mineralleri sağlamaktadır. Postnatal dönemde kalsiyum fosfatın bu şekilde sağlanması, memelilerin büyüebilmesi ve gelişimi için oldukça önemlidir (Heidebach vd., 2009a). Kazeinin bu özel yapısı, sadece besleyici bir madde olarak değil, aynı zamanda biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde ve vücutta homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Kazein moleküllerinde bulunan fosfoserin gruplarının dışında, kazein belirgin bir şekilde hidrofobik bir yapıya sahiptir. Fosfoserin grupları, kazein molekülüne hidrofilik özellik kazandırır da, genel yapının büyük kısmı hidrofobiktir. Kazein içerisindeki hidrofilik ve hidrofobik kalıntılar, kazeine tam bir amfipatik yapı kazandırmakta ve bu özellik, kazeinin su içindeki yağ emülsiyonları gibi kolloidal sistemlerin stabilizatörü olarak işlev görmesini sağlamaktadır. Amfipatik yapı, kazeinin hem suda çözünmesini hem de yağ fazlarıyla etkileşime geçerek emülsiyon stabilitesini sağlamasını mümkün kılmaktadır. Bu durum, kazeinin süt içerisindeki kolloidal dengenin korunmasında ve süt ürünlerinin işlenmesinde önemli bir fonksiyona sahip olmasına yol açmaktadır (Rakap, 2017).

Kazein misel yapısı statik değil, aksine oldukça dinamik bir yapıdır ve çevresel koşullara (sıcaklık, basınç gibi) hızla yanıt verebilmektedir. Bu dinamik yapı, sütün çevresel değişimlere adapte olmasını ve fiziksel yapısını korumasını sağlamaktadır. Memeden 37°C'de çıkan taze süt, buzdolabı sıcaklıklarına (-4°C ila 4°C aralığında) taşındığında β - ve κ -kazein çözünürlüğünde önemli artışlar gözlenmektedir. Bu çözünürlük artışı, düşük sıcaklıklarda kazein misellerinin yüzey özelliklerinin değişmesine ve sütün viskozitesinin artmasına neden olmaktadır. Ancak, sütün sıcaklığının tekrar 37°C'ye yükseldiği durumda bu çözünürlük değişimleri geriye dönmekte ve misel yapısında herhangi bir kalıcı hasar

oluşmamaktadır. Bu durum, kazein misellerinin çevresel değişimlere adaptasyon yeteneğinin bir göstergesi olup, süt ürünlerinin işlenmesi sırasında kalite kaybını önleyici bir mekanizma olarak işlev görmektedir (Palestis, 1994).

Misel yapısındaki harabiyet genellikle güçlü kalsiyum sekestranlarının (EDTA gibi) eklenmesi, üre ilavesi, fosfat içermeyen tampon çözeltilerle diyaliz veya yüksek basınç altında pH'nın artırılması gibi işlemler sonucunda meydana gelebilmektedir. Bu işlemler, misel yapısındaki kalsiyum-fosfat dengesini bozarak kazeinlerin stabilitesini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca, 70°C'de etanol ilavesi gibi işlemler de misel yapısının bozulmasına ve kazeinlerin kararsız hale gelmesine neden olabilmektedir. Bu tür kimyasal ve fiziksel işlemler, kazein misellerinin stabilitesini bozarak sütün kalitesini ve besleyici özelliklerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Schweinhart, 2003).

Sütün sıcaklık değişimlerine maruz kalması, özellikle β -kazein ve κ -kazein üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. Süt buzdolabı sıcaklıklarına (-4°C ila 4°C) düşürüldüğünde, β -kazein misel yapısından büyük fraksiyonlar halinde ayrılmakta ve bu durum, sütün viskozitesinin artmasına ve sütün akışkanlığının azalmasına neden olmaktadır. Düşük sıcaklıklarda β -kazein miselden ayrılarak çözeltide serbest hale gelmekte ve bu durum, süt ürünlerinin dokusal özelliklerini etkileyebilmektedir. Sıcaklık tekrar başlangıç değerine (37°C) yükseltildiğinde β -kazein misel yapısına geri dönmektedir. Bu değişiklikler geri dönüşümlü olmakla birlikte oldukça yavaş gerçekleşmektedir ve tam anlamıyla dengeye ulaşması zaman almaktadır. Bu süreç, sütün depolanma ve işleme sırasında karşılaşılabileceği sıcaklık değişimlerinin süt proteinleri üzerindeki etkisini anlamak açısından önemlidir (Rakap, 2017). γ -kazein ise β -kazeinin plazmin enzimi tarafından degradasyonu sonucu oluşmaktadır ve proteoz-peptonların çoğunu oluşturmaktadır. Plazmin, süt proteinlerini parçalayarak γ -kazein oluşumuna neden olmakta ve bu parçalanma, süt ürünlerinin olgunlaşma sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. γ -kazeinlerin miktarı sütün sıcaklığına ve depolama sürecine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmekte ve bu durum sütün işlenmesinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür (Palestis, 1994). Özellikle peynir yapımı sırasında γ -kazeinlerin artışı, peynirin dokusu ve lezzetinde değişikliklere yol açabilmekte; bu nedenle, süt işleme sırasında sıcaklık kontrolü ve plazmin aktivitesinin düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır (Schweinhart, 2003).

1.1.4. Beta-kazein

β -kazein, kazein ailesinin en hidrofobik üyelerinden biri olarak bilinmekte olup, oldukça karmaşık yapısal özelliklere sahiptir. Bu protein, 209 amino asitlik bir zincirden

oluşur, yüksek hidrofobik bölgeleri ve asidik bir N-terminal bölgesi ile dikkat çekmektedir. β -kazein, sulu çözeltilerde misel yapıları içinde bulunmakta ve bu miseller, kalsiyum fosfat gibi inorganik bileşenlerle stabilize edilmektedir. β -kazein, süt içerisinde serbest formda değil, misel yapılarında bulunmakta ve bu misel yapıları sayesinde sütün kolloidal stabilitesi sağlanmaktadır (Heidebach vd., 2009a). Bu miseller, kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla zenginleştirilmiş kompleks yapılar olarak, sütün fiziksel stabilitesini ve besleyici değerini korumaktadır. β -kazein, plazmin ve kimoziin gibi proteolitik enzimlere karşı duyarlıdır. Plazmin, β -kazeini 28-29 ve 105- 106/107-108 pozisyonlarında kolayca ayırabilirken, kimoziin ise 189-190/192-193 pozisyonlarında etki göstermektedir. Bu enzimlerin β -kazein üzerindeki etkisi, proteinin sindirim sürecindeki davranışını ve farklı peptitlerin oluşumunu belirlemektedir (Schmitt-Stegman, 1997).

β -kazeinin bu bölgelerindeki yapısal özellikler, enzime duyarlılıklarını etkilemektedir. Örneğin, sarmal yapıya sahip bölgeler (20-30 ve 90-108) ve tabaka yapısındaki bölgeler (185-195), enzimlerin bu bölgelerde daha etkin olmasına yol açmaktadır. Bu özellikler, β -kazeinin sindirimi sırasında oluşan peptitlerin türünü ve miktarını doğrudan etkilemektedir. β -kazein, özellikle kimoziin enzimi ile etkileşimi açısından oldukça önemlidir. Kimoziin, peynir üretiminde kullanılan başlıca enzimlerden biri olup, β -kazeinin misel yapısının bozulmasına neden olarak sütün pıhtılaşmasını sağlamaktadır. Bu süreçte, β -kazeinin C-terminal bölgesinin kaybı, proteinin ilişki-ayırılma dengesini değiştirmekte ve bu durum, peynir üretimi sırasında arzu edilen pıhtı yapısının oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Kimoziine karşı duyarlı bölgeler, protein ilişkilendirilmiş durumda iken enzimin bu bölgelere erişimini sınırlayabilmekte ve bu durum, özellikle yüksek sıcaklıklarda kimoziin ayrışmasının yavaşlamasına yol açabilmektedir. Bu özellik, β -kazeinin peynir yapımı gibi süreçlerdeki rolünü ve işlevselliğini belirleyen önemli bir faktördür.

β -kazeinin yapısal özellikleri, onun diğer süt proteinleriyle olan etkileşimlerini ve süt ürünlerindeki işlevselliğini de etkilemektedir. β -kazein, süt içerisindeki diğer kazein türleriyle birlikte misel yapılar oluşturmakta ve bu miseller, sütün kolloidal stabilitesini ve besleyici değerini koruyan önemli yapılar olarak kabul edilmektedir. Bu misel yapıları, β -kazeinin hidrofobik bölgelerinin su ile temasını minimize ederek proteinin stabil kalmasını sağlamaktadır. Ayrıca, β -kazeinin hidrofobik ve asidik bölgeleri, onun diğer süt proteinleri ve lipidlerle olan etkileşimlerini etkilemektedir. Bu etkileşimler, sütün emülsiyon stabilitesi, viskozitesi ve tekstürel özellikleri üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Palestis, 1994). β -kazeinin enzimatik hidrolizi sonucu oluşan peptitlerin biyolojik aktiviteleri, bu proteinin insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini anlamak açısından da önemlidir (Schweinhart, 2003). Bu nedenle, β -kazeinin yapısal ve fizyokimyasal özelliklerinin detaylı incelenmesi

hem beslenme bilimi hem de gıda teknolojisi açısından büyük bir araştırma potansiyeli sunmaktadır.

β -kazeinin fizyokimyasal özellikleri, çözünürlük, hidrofobiklik, viskozite, sıcaklık değişimlerine ve pH değişimlerine karşı gösterdiği tepkileri kapsamaktadır. Bu özellikler, β -kazeinin süt içerisindeki davranışını ve gıda ürünlerinde nasıl işlev gördüğünü belirlemektedir. β -kazein, düşük iyonik güçte ve nötr pH'da çözeltide ikincil yapıdan yoksun olup, sıcaklık arttıkça yapısında belirgin değişiklikler gözlenmektedir. Özellikle 220 nm'de eliptiklikte görülen artışlar, sıcaklık değişimlerine bağlı olarak β -kazeinin yapısında meydana gelen dönüşümleri göstermektedir. Bu yapısal değişimlerin, β -iplik ve poliprolin II tipi yapılarındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (Heidebach vd., 2009a).

β -kazein, hidrofobik etkileşim kromatografisi (HIC) kullanılarak incelendiğinde, hidrofobik grupların kolon matrisiyle sınırlı düzeyde etkileşim gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu durum, β -kazeinin büyük hidrofobik bölgelerine rağmen, çözeltide belirli bir esneklik ve hareketlilik sergilediğini göstermektedir. β -kazeinin bu özelliği, onun süt içerisinde misel yapısında stabil kalmasına ve süt proteinleri arasında hidrofobik etkileşimlerin optimize edilmesine olanak tanımaktadır. Bu hidrofobik etkileşimler, süt proteinlerinin su ve yağ fazları arasında emülsifiye edici bir rol üstlenmesini ve sütün kolloidal stabilitesini sağlamasını mümkün kılmaktadır. β -kazein, bu şekilde sütün viskozitesini ve emülsifikasyon özelliklerini düzenleyerek gıda ürünlerinde istenen doku ve kıvamın elde edilmesine yardımcı olmaktadır. β -kazeinin fizyokimyasal özellikleri aynı zamanda onun ısıtma işlem ve pH değişimlerine karşı tepkisini de içermektedir. β -kazein, düşük pH seviyelerinde misel yapısından ayrılabilmekte ve bu durum sütün pıhtılaşmasına neden olabilmektedir. Bu özellik, özellikle peynir yapımında ve fermente süt ürünlerinin üretiminde önemli rol oynamaktadır.

Sıcaklık arttıkça, β -kazeinin hidrofobik bölgeleri arasındaki etkileşimler artmakta ve bu da proteinin daha kompakt ve çözünmez bir hale gelmesine yol açmaktadır. Bu durum, peynir üretiminde arzu edilen pıhtılaşma sürecine katkıda bulunmakta ve ürünün yapısal özelliklerini iyileştirmektedir. β -kazein, ayrıca sütteki diğer bileşenlerle olan etkileşimleri açısından da önemli fizyokimyasal özelliklere sahiptir. Kalsiyum fosfat gibi minerallerle güçlü etkileşimler göstermekte ve bu etkileşimler, kazein misellerinin stabilitesini ve sütün mineral içeriğini artırmaktadır. β -kazeinin bu minerallerle oluşturduğu kompleksler, sütün besleyici değerini artırarak özellikle kalsiyum emilimini desteklemektedir. Kalsiyum fosfat miselleri ile olan bu etkileşimler, β -kazeinin süt içerisindeki fizyokimyasal davranışlarını ve gıda ürünlerindeki işlevselliğini belirlemektedir (Roopnarine ve Johnson, 2013; Schweinhart, 2003).

Beta-kazeinin viskozite üzerindeki etkisi de dikkat çekicidir. Düşük sıcaklıklarda beta-kazein, sütün viskozitesini artıran bir etki gösterir. Bu durum, beta- kazeinin miselden ayrılarak serbest hale gelmesi ve sütte çözünür bir formda bulunması ile ilişkilidir. Sıcaklık arttığında ise beta-kazein tekrar misel yapısına katılır ve sütün viskozitesi azalmaktadır. Bu özellik, beta-kazeinin çeşitli süt ürünlerindeki dokusal özellikleri düzenlemede nasıl bir rol oynadığını anlamak açısından önemlidir. Sonuç olarak, beta-kazeinin fizyokimyasal özellikleri, onun süt içerisindeki davranışını, süt ürünlerinin üretimindeki işlevselliğini ve gıda endüstrisindeki kullanımını belirleyen temel faktörlerdir. Çözünürlük, hidrofobiklik, sıcaklık ve pH değişimlerine karşı gösterdiği tepkiler, beta-kazeinin gıda ürünlerinde istenen doku, kıvam ve stabilitenin elde edilmesine katkı sağlamasına olanak tanımaktadır. Beta-kazeinin bu özelliklerinin detaylı incelenmesi hem beslenme bilimi hem de gıda teknolojisi açısından büyük bir araştırma potansiyeli sunmaktadır (Schmitt-Stegman, 1997; Schweinhart, 2003; Rakap, 2017). β -kazein, süt proteinleri arasında önemli bir yer tutan ve yapısal özellikleri, sağlık üzerindeki etkileri ve çeşitli fizyokimyasal özellikleri açısından geniş bir araştırma alanı sunan bir proteindir. β -kazein, süt proteininin yaklaşık %30-35'ini oluşturmakta olup, özellikle farklı genetik varyantlarının (A1, A2 gibi) sağlık üzerindeki etkileriyle dikkat çekmektedir. Bu varyantların insan sağlığı üzerindeki farklı etkileri, son yıllarda artan bir araştırma ilgisinin odak noktalarından biri olmuştur (Rakap, 2017).

1.1.5. A1 ve A2 beta Kazein

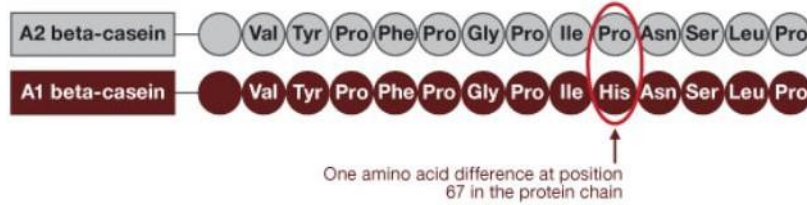
β -kazein kazein proteinlerinin %35'ini oluşturur ve en yüksek polimorfizime sahiptir. β -kazein'in A1, A2, A3, A4, B, C, D, E, F, H1, H2, I ve G olmak üzere 13 genetik varyantı bulunmaktadır. β -kazein'in A1 ve A2 en yaygın, B daha az yaygın, A3 ve C ise nadir olarak görülen varyantlarıdır (Demirel, 2019). Bunlar amino asit değişimlerine neden olan anlamsız DNA mutasyonlarından kaynaklanmıştır (Formaggioni vd. 1999; Farrell vd. 2004).

	Amino acid position													
	18	25	35	36	37	67	72	88	93	106	117	122	137	138
A2	Ser-P	Arg	Ser-P	Glu	Glu	Pro	Glu	Leu	Gln	His	Gln	Ser	Leu	Pro
A1						His								
A3						His				Gln		Arg		
B						His								
C			Ser		Lys	His								
D														
E	Lys													
F				Lys										
G						His								Leu
H1		Cys				His								
H2							Glu	Ile						
I									Leu	Leu				Glu

Şekil 1.5. Sığır beta kazein genetik varyantlarının aminoasit primer dizisindeki değişimler (Summer vd., 2020)

A1 ve A2 varyantları dünya sığır popülasyonunda en yaygın olanlardır (Summer vd., 2020). A1 ve A2 β -kazein, inek sütünde bulunan iki farklı β -kazein varyantı olup, bu varyantlar süt proteinleri arasında oldukça önemli bir yere sahiptir. A1 ve A2 olarak adlandırılan bu β -kazein tipleri, süt proteinlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Her iki varyant da β -kazein proteininin birer alt türü olup (Şekil 1.5.), amino asit dizilimindeki ufak bir farklılık nedeniyle birbirinden ayrılmaktadır. Bu fark, süt tüketimi sonrası ortaya çıkan fizyolojik tepkilerde ve biyolojik süreçlerde belirgin farklılıklar yaratmaktadır. β -kazein, toplamda 209 amino asitten oluşan büyük bir protein olup, A1 ile A2 β -kazein arasındaki fark, bu 209 amino asidin 67. pozisyonundaki amino asidin değişmesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 1.6.). A1 β -kazeinde bu pozisyonda histidin amino asidi bulunurken, A2 β -kazeinde prolin amino asidi yer almaktadır. Bu küçük farklılık, süt proteininin sindirilme şekli ve ortaya çıkan metabolik ürünler açısından büyük önem arz etmektedir.

Protein chain showing amino acids in A1 and A2 beta-casein



Şekil 1.6. Beta kazein, 229 amino asit zincirinde 67. pozisyonda sadece bir amino asit kadar farklılık gösterir. (Behera vd., 2018)

A1 ve A2 β -kazein varyantlarının sindirim sürecinde ortaya çıkan farklılıklar, özellikle β -kazomorfine-7 (BCM-7) adlı biyokimyasal bir bileşiğin salınımı ile ilişkili olup, BCM-7, A1 β -kazeinin sindirimi sırasında oluşan bir opioid peptittir ve sindirim sistemi tarafından emilerek kan dolaşımına katılabilmektedir. BCM-7'nin opioid etkileri, bağırsak duvarından geçerek merkezi sinir sistemine ulaşmasına ve burada nörolojik ve davranışsal etkiler oluşmasına yol açabilmektedir. (Ray, 2015). Bu nedenle, A1 β -kazein içeren sütlerin tüketimi, bazı bireyler için istenmeyen sonuçlara yol açabilirken, A2 β -kazein içeren sütler bu tür olumsuz etkilerden kaçınma potansiyeline sahiptir.

A2 β -kazein, sindirim sırasında BCM-7 üretimine neden olmamasıyla öne çıkmaktadır. Prolin amino asidinin peptit bağlarını daha kararlı hale getirmesi, sindirim enzimlerinin bu bağları parçalayamamasına ve dolayısıyla BCM-7'nin açığa çıkmamasına neden olmaktadır. Bu durum, A2 sütünü sindirim sorunları yaşayan veya süt proteinlerine

hassasiyeti olan bireyler için daha güvenli bir alternatif haline getirmektedir. A2 sütünün sindirimi daha kolay olup, bu nedenle laktoz intoleransı veya süt proteinine karşı hassasiyeti olan bireylerde sindirim sorunlarını hafifletmeye yardımcı olabilmektedir. Ayrıca, A2 β -kazeinin inflamatuvar yanıtı ve oksidatif stres seviyelerini artırmaması, bu sütü daha sağlıklı bir seçenek haline getirmektedir (Piaget, 1993; Roopnarine ve Johnson, 2013).

Bir inek, beta-kazein geninin yalnızca iki kopyasını taşır. Bu nedenle, muhtemelen A2A2 homozigot genotip veya A1A2 heterozigot genotip veya A1A1 homozigot genotip olabilir. Aleller dominant - resesif ilişkiye sahip değildir, yani her iki allel de doğada eş baskındır. Böylece, bir A1A2 inek eşit oranda hem A1 hem de A2 beta kazein alelleri üretecektir. A2A2 genotipli bir inek yalnızca A2 beta-kazein üretecek ve bir A1A1 inek yalnızca A1 beta-kazein üretecektir. A2A2 genotipli bir inek, A2 alelini dölüne aktarırken, A1A1 ineği A1 alelini geçirecek ve A1A2 ineği için her iki aleli de iletme şansı eşittir. A2A2 inekleri için üreme, A2A2 genotipindeki boğalardan meni kullanılarak yapılabilir.

Bu bağlamda, A1 ve A2 alelleri Holstein-Friesian'larda yaklaşık olarak aynı sıklıkta bulunur. A1 aleli Guernsey'de %10'dan daha sık değildir ve İskoç Ayrshire ırkında %50'nin üzerindedir. (Summer vd., 2020)

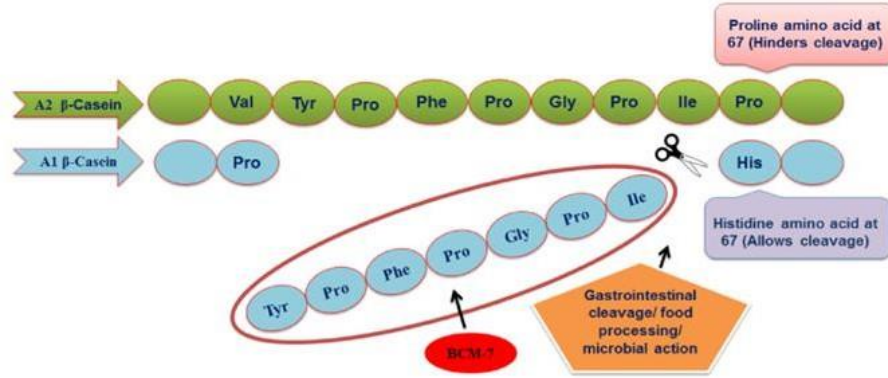
1.1.6. BCM-7

Süt, insan beslenmesinde önemli bir yere sahip olan, protein, yağ, vitamin ve mineraller açısından zengin bir gıda maddesidir. Sütün bu zengin bileşenleri, sağlıklı bir diyetin vazgeçilmez bir parçası olmasını sağlamaktadır. Ancak, süt proteini β -kazeinin farklı varyantlarının sindirimi sırasında oluşan bazı bileşenlerin insan sağlığı üzerindeki etkileri konusunda son yıllarda artan bir ilgi bulunmaktadır. Bu bileşenlerden biri de BCM-7 (β -kazomorfin-7) olarak bilinen bir peptittir. BCM-7, opioid benzeri etkileri olan ve β -kazeinin sindirimi sırasında oluşan bir heptapeptittir (Ul Haq vd., 2014).

A1 β -kazein varyantı sindirildiğinde, bağırsak enzimleri tarafından daha fazla BCM-7 üretilmektedir. Bu durum, histidin amino asidinin, β -kazeinin sindirimi sırasında proteolitik enzimlere karşı daha duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır.

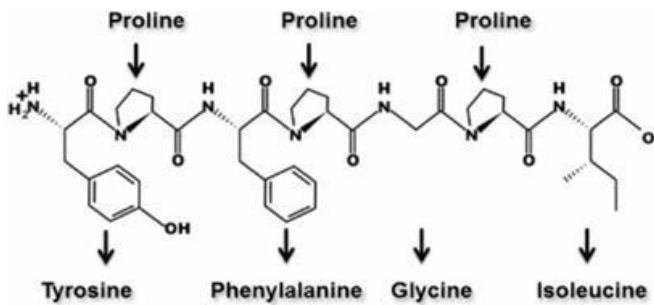
Histidin, sindirim sırasında β -kazein molekülünün daha kolay kırılmasına ve BCM-7'nin serbest kalmasına neden olmaktadır (Şekil 1.7.). Buna karşın, A2 β -kazein varyantında yer alan prolin amino asidi, molekülün yapısal bütünlüğünü korumada daha etkilidir. Prolinin bu yapısal özelliği, sindirim sırasında BCM-7'nin daha az miktarda üretilmesine yol

açmaktadır. Bu nedenle A1 ve A2 β -kazein arasındaki bu yapısal fark, bu proteinlerin sindirim sürecinde oluşan peptitlerin türünü ve miktarını belirleyen önemli bir faktördür (Kamiński vd., 2007; Ul Haq vd., 2014).



Şekil 1.7. Sindirim sırasında BCM-7 salınımı (Thiruvengadam vd., 2021)

BCM-7, β -kazeinin sindirimi esnasında ortaya çıkan bir heptapeptit olup, amino asit dizisi Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile şeklinde, beta-kazein dizisinde 60- 66'ya karşılık gelir ve ilk olarak Henschen ve diğerleri (1979) tarafından tanımlanmıştır (Şekil 1.8.).



Şekil 1.8. BCM -7 biyokimyasal yapısı (Thiruvengadam vd., 2021)

Bu yapıda yer alan amino asitlerin sıralanışı, BCM-7'ye opioid benzeri özellikler kazandırmaktadır (Jinsmaa ve Yoshikawa, 1999). BCM-7'nin bu yapısındaki amino asit dizilimi, vücutta opioid reseptörlerine bağlanma yeteneği kazandırarak çeşitli biyolojik etkiler göstermesine neden olmaktadır. Opioid reseptörleri, sinir sistemi üzerinde ağrı kontrolü, ruh hali, stres yanıtı ve bağırsak hareketliliği gibi birçok önemli fizyolojik fonksiyonu düzenleyen özel reseptörlerdir (Ul Haq vd., 2014). BCM-7'nin bu reseptörlere

bağlanma yeteneği, peptidin merkezi sinir sistemi ve sindirim sistemi üzerinde önemli biyolojik etkiler yaratmasına yol açmaktadır. A1 β -kazeinin sindirimi sırasında daha fazla BCM-7 oluşurken, A2 β -kazeinin sindirimi sırasında daha az BCM-7 ve BCM-9 gibi farklı peptitler oluşmaktadır. A2 β -kazein varyantının sindirimi sırasında oluşan BCM-9 gibi peptitlerin sağlık üzerindeki etkileri konusunda ise henüz sınırlı bilgi bulunmakta olup, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Cieślińska vd., 2012).

BCM-7'nin sindirim sürecinde oluşumu, bağırsak mikroflorası ve proteolitik enzimlerin aktivitesi gibi birçok faktörden de etkilenmektedir. Özellikle bağırsak florasının durumu, BCM-7'nin ne kadar serbest bırakılacağı ve vücutta ne kadar süre aktif kalacağı üzerinde belirleyici bir rol oynayabilir. Sindirim enzimlerinin yanı sıra bağırsak sağlığı, bağırsak geçirgenliği ve mikrofloranın dengesi gibi faktörler de BCM-7'nin etkilerinin bireyler arasında farklılık göstermesine neden olabilmektedir. Bu da A1 ve A2 sütlerinin bireyler üzerindeki etkilerinin neden bu kadar çeşitlilik gösterdiğini açıklamaktadır. Bu nedenle, BCM-7'nin yapısal ve biyokimyasal özelliklerinin anlaşılması, bu peptidin sağlık üzerindeki etkilerinin daha iyi değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle çocuklar, yaşlılar ve sindirim sistemi sorunları olan bireylerde A1 ve A2 sütlerinin farklı etkiler gösterebileceği dikkate alındığında, bu varyantların biyokimyasal farklılıklarının incelenmesi halk sağlığı açısından da önemli bir konudur (Pal vd., 2015; Truswell, 2005).

BCM-7'nin sağlık üzerindeki etkileri son yıllarda giderek daha fazla araştırma konusu olmaktadır. Bu etkiler, genellikle gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi üzerindeki potansiyel etkiler olarak iki ana başlık altında ele alınmaktadır. BCM-7'nin opioid benzeri etkilerinin bağırsak hareketliliği, bağırsıklık tepkileri ve nörolojik gelişim üzerindeki olası etkileri, özellikle hassas gruplarda (örneğin, çocuklar ve yaşlılar) önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir (Cieślińska vd., 2012).

BCM-7'nin sindirim sistemi üzerindeki etkileri, özellikle proinflatuar yanıtları modüle etme kapasitesi üzerinden incelenmektedir. Araştırmalar, A1 β -kazein tüketiminin BCM-7 üretimi yoluyla bazı bireylerde sindirim sistemi rahatsızlıklarına neden olabileceğini ve gastrointestinal inflamatuvar yanıtları artırabileceğini göstermektedir (Truswell, 2005; Ul Haq vd., 2014). Özellikle laktoz intoleransı veya diğer sindirim rahatsızlıkları olan bireylerde, A1 sütü tüketimi sonrasında sindirim semptomları daha yoğun şekilde gözlemlenmiştir. BCM-7'nin bağırsak duvarında bulunan opioid reseptörleri ile etkileşime girerek bağırsak hareketliliğini yavaşlatabileceği ve böylece sindirim sorunlarına yol açabileceği düşünülmektedir. Bu etkileşim, aynı zamanda bağırsak geçirgenliğini de etkileyebilir ve

"geçirgen bağırsak" olarak bilinen durumu tetikleyebilir (Cieślińska vd., 2012). Geçirgen bağırsak sendromu, bağırsak duvarının geçirgenliğinin artması ve zararlı maddelerin kan dolaşımına geçmesi anlamına gelir. Bu durum, bağışıklık sisteminin sürekli uyarılmasına ve kronik inflamasyonun artmasına yol açabilir. A1 sütü tüketimi ile ilişkilendirilen bu etkiler, özellikle hassas bağırsak sendromu (IBS) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi sindirim sistemi rahatsızlıklarına sahip bireylerde daha belirgin hale gelmekte (Truswell, 2005) ve sindirim sistemi semptomlarının artmasına neden olabilmektedir (Pal vd., 2015).

BCM-7'nin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, opioid reseptörlerine bağlanma yeteneği ile ilişkilidir. Opioid reseptörleri, ağrı algısı, ruh hali ve davranış üzerinde önemli rol oynayan reseptörlerdir. BCM-7'nin bu reseptörlere bağlanarak opioid benzeri etkiler gösterdiği ve bu yolla nörolojik fonksiyonları etkileyebileceği öne sürülmektedir (Jinsmaa ve Yoshikawa, 1999). Bazı araştırmalar, BCM-7'nin çocuklarda nörolojik gelişimi etkileyebileceğini ve otizm gibi nörolojik bozukluklarla ilişkili olabileceğini iddia etmektedir (De Noni ve Cattaneo, 2010; Swamy vd., 2018; Wasilewska vd., 2011). Ancak, bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olup, bu etkilerin kesin mekanizmaları ve klinik önemi hala tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı çalışmalar BCM-7'nin ruh hali üzerinde de etkili olabileceğini ve kaygı, depresyon gibi durumlarla ilişkili olabileceğini belirtmiştir (Kamiński vd., 2007; Ul Haq vd., 2014). Bu etkiler, BCM-7'nin opioid reseptörlerine bağlanarak beyindeki endorfin ve diğer nörotransmitter seviyelerini etkileyebilme potansiyelinden kaynaklanmaktadır. Ancak, bu etkilerin doğrulanması için daha geniş kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

A2 sütü, β -kazein A2 varyantını içermekte ve sindirim sırasında BCM-7 oluşumu ya hiç gerçekleşmez ya da çok düşük seviyelerde gerçekleşmektedir. A2 varyantında 67. pozisyonda bulunan prolin amino asidi, β -kazein molekülünün yapısal bütünlüğünü korumada daha etkili olduğundan, bu molekül sindirim sırasında BCM-7'ye dönüşmez veya çok az dönüşmektedir. Bu durum, A2 sütünün sindirim sistemi üzerinde daha az olumsuz etki yaratabileceği anlamına gelmektedir (Swamy vd., 2018). Bazı çalışmalar, A2 sütü tüketiminin, laktoz intoleransı veya diğer sindirim rahatsızlıkları olan bireylerde sindirim semptomlarını azaltabileceğini göstermektedir (Ho vd., 2014). A2 sütü tüketen bireylerde şişkinlik, karın ağrısı ve ishal gibi semptomların A1 sütü tüketenlere göre daha az görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum, A2 sütü tüketiminin sindirim sistemi üzerinde daha az proinflamatuvar etki yaratmasıyla ilişkilendirilmektedir. Ancak, bu konuda yapılan çalışmaların sayısı sınırlı olup, elde edilen sonuçlar tutarsız olabilmektedir. Bu nedenle, A2 sütünün sağlık üzerindeki etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

A1 ve A2 süt varyantlarının sağlık üzerindeki etkileri, toplum sağlığı açısından büyük

önem taşımaktadır. Süt ve süt ürünleri dünya genelinde yaygın olarak tüketilen gıda maddeleri olduğundan, bu ürünlerin bileşenlerinin sağlık üzerindeki etkilerinin anlaşılması, toplum sağlığının korunması açısından kritik bir konudur. Özellikle çocuklar, yaşlılar ve hassas sindirim sistemine sahip bireyler açısından A1 ve A2 süt varyantlarının farklı etkilerinin bilinmesi, bu bireylerin daha sağlıklı beslenme tercihleri yapabilmeleri için önemlidir.

Çocuk beslenmesi konusunda da A1 ve A2 sütlerinin farklı etkileri dikkat çekmektedir. Anne sütü yerine inek sütü veya inek sütü bazlı formüllerle beslenen bebeklerde, A1 β -kazein içeren sütlerin BCM-7 oluşumu nedeniyle potansiyel olarak nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (Truswell, 2005). Bu nedenle, bebekler ve küçük çocuklar için A2 sütü bazlı formüllerin tercih edilmesi, nörolojik gelişim üzerindeki olası olumsuz etkilerin önlenmesine yardımcı olabilir. Ancak, bu konuda yapılmış olan çalışmaların sınırlı sayıda ve tutarsız sonuçlar içermesi nedeniyle, daha fazla bilimsel araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, sindirim sistemi rahatsızlıkları olan bireyler açısından A2 sütünün daha iyi tolere edilebilmesi, bu varyantın sindirim sistemi sağlığı üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir (Ho vd., 2014; Swamy vd., 2018). Ancak, A2 sütünün faydalarının kesin olarak ortaya konulabilmesi ve toplum sağlığı açısından daha geniş bir kullanım alanı bulabilmesi için, bu konuda yapılacak olan klinik ve epidemiyolojik araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Özellikle laktoz intoleransı ve hassas bağırsak sendromu gibi sindirim sistemi rahatsızlıklarına sahip bireylerde A2 sütünün etkilerinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. A1 ve A2 süt varyantlarının sağlık üzerindeki etkileri, BCM-7 oluşumu ile yakından ilişkili olup, bu etkilerin daha iyi anlaşılması toplum sağlığının korunmasına katkı sağlayacaktır (Ho vd., 2014; Truswell, 2005).

1.1.7. BCM-7'nin Metabolizmaya Etkisi

BCM-7'nin metabolizmaya etkisi, çok sayıda biyokimyasal ve fizyolojik mekanizma üzerinden gerçekleşen karmaşık bir süreci ifade eder. BCM-7'nin oluşumu, gastrointestinal sistemdeki proteolitik enzimlerin etkisine bağlı olarak gerçekleşir ve bu peptidin insan vücudunda biyolojik olarak aktif hale gelmesi sağlanır. BCM-7'nin insan metabolizması üzerindeki etkileri çok yönlüdür; merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi ve sindirim sistemi üzerinde belirgin etkiler göstermiştir (Ho vd., 2014).

BCM-7'nin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, özellikle nörotransmitter salınımını ve sinirsel iletimi modüle ederek, davranışsal ve bilişsel süreçlerde değişikliklere yol açabilmektedir. BCM-7'nin opioid reseptörlerine bağlanma kapasitesi, özellikle çocuklarda nörolojik gelişim ve davranışsal tepkiler üzerinde potansiyel etkiler yaratabilmektedir (Truswell, 2005). Aynı şekilde, bu peptidin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, kan basıncı regülasyonu ve damar sağlığı üzerinde önemli sonuçlar doğurmuştur (Barnett vd., 2014). BCM-7'nin, damar genişlemesi ve kan basıncı kontrolünde rol oynayan endotelin-1 ve nitrik oksit salınımını etkileyebileceği öne sürülmektedir. BCM-7, aynı zamanda inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu üzerinde de belirgin bir role sahiptir. Bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, özellikle proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak veya azaltarak bağışıklık yanıtlarını modüle edebileceğini göstermektedir (Crittenden ve Bennett, 2005). Sindirim sistemi açısından, BCM-7'nin bağırsak peristaltliğini yavaşlatması ve bağırsak bariyer fonksiyonunu etkilemesi, sindirim sağlığını ve genel metabolizmayı olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Swamy vd., 2018). Özellikle bağırsak geçirgenliğini artırabileceği ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi durumlarda semptomları kötüleştirebileceği belirtilmiştir. BCM-7'nin metabolizma üzerindeki bu çok yönlü etkileri, A1 ve A2 süt varyantlarının insan sağlığı üzerindeki farklı etkilerini anlamak açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu konudaki araştırmalar, BCM-7'nin sağlık üzerindeki etkilerinin daha detaylı bir şekilde incelenmesi gerektiğini ve bu sürecin halk sağlığı açısından önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir.

BCM-7'nin beyindeki opioid reseptörleri ile etkileşimi, ağrı algısı, stres yanıtları ve uykuya ilgili süreçleri değiştirebilir. Özellikle ağrı algısında meydana gelen değişiklikler, bireylerin kronik ağrı durumlarına verdiği tepkiler üzerinde etkili olabilir (Barnett vd., 2014). Bunun yanı sıra, BCM-7'nin stres yanıtlarını düzenleyen hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. BCM-7'nin HPA eksenine etkisiyle kortizol gibi stres hormonlarının salınımını artırabileceği ve bu durumun kronik stresin olumsuz sonuçlarına yol açabileceği öne sürülmektedir (Crittenden ve Bennett, 2005).

BCM-7'nin beyindeki uyarıcı ve baskılayıcı etkiler arasındaki denge, bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılık, BCM-7'nin opioid reseptörlerine olan afinitesinin bireyler arasında değişkenlik göstermesiyle ilişkilidir (Swamy vd., 2018). BCM-7'nin serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin dengesini etkileyerek, depresyon, anksiyete ve diğer duygu durum bozukluklarına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (Ho vd., 2014). Serotonin ve dopamin dengesi, bireylerin mutluluk, motivasyon ve genel psikolojik sağlık durumlarını doğrudan etkileyen önemli faktörlerdir. BCM-7'nin bu

nörotransmitterler üzerindeki etkisi, davranışsal ve duygusal tepkilerde değişikliklere yol açmakta ve bu durumun toplum sağlığı açısından daha fazla araştırılması gerekmektedir.

BCM-7'nin dopamin salınımı üzerindeki etkileri, ödül-motivasyon sistemiyle ilişkili olup bireylerin ödüllendirici faaliyetlere karşı duyarlılığını değiştirebilir. Bu durum, BCM-7'nin uzun süreli etkileri sonucunda motivasyon eksikliği, anhedoni ve diğer davranışsal değişiklikler gibi sorunların ortaya çıkabileceğini göstermektedir (Barnett vd., 2014). Aynı zamanda, BCM-7'nin beyindeki nörogenez ve sinaptik plastisite üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu etkiler, sinir hücrelerinin yenilenmesi ve yeni sinaptik bağlantıların oluşumu gibi süreçlerde değişikliklere yol açarak öğrenme ve hafıza işlevlerinde bozulmalara neden olabilir (Ul Haq vd., 2014). Bu nedenle, BCM-7'nin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, sadece mevcut nörotransmitter düzeylerini değil, aynı zamanda uzun vadeli nörolojik süreçleri de etkileyebilir ve bu durum, genel bilişsel işlevsellik açısından önemli sonuçlar doğurabilir. BCM-7'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri de dikkat çekicidir. Bu peptidin damar duvarlarında bulunan reseptörlere bağlanarak kan basıncı üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Crittenden ve Bennett, 2005). Opioid benzeri etkileri nedeniyle damarları gevşetici bir etkiye sahip olabilir ve bu da kan basıncını düzenleme yönünde etkiler gösterebilir. Bazı araştırmalar, A1 beta-kazein tüketiminin artış gösteren kan basıncı ve kardiyovasküler risklerle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (Ho vd., 2014). BCM-7'nin aynı zamanda inflamatuvar yanıtı tetiklediği ve bu durumun kardiyovasküler sistemde endotel hasarına yol açabileceği belirtilmiştir (Truswell, 2005). Endotel hasarı, damarların iç yüzeyinde bozulmalara neden olarak ateroskleroz gibi ciddi damar hastalıklarının gelişimine zemin hazırlayabilir. İnflamasyonun tetiklenmesi sonucunda kardiyovasküler dokularda sitokin üretiminin artması, damar sertliğine ve dolaşım sisteminin genel işlevselliğinde bozulmalara yol açabilmektedir.

BCM-7'nin oksidatif stres üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Oksidatif stres, serbest radikallerin birikimi sonucu oluşan hücresel hasara işaret etmekte ve bu durum kalp ve damar sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedir (Swamy vd., 2018). Serbest radikallerin aşırı üretimi, hücre zarlarının lipid bileşenlerine zarar vererek hücre yapısının bozulmasına yol açabilir. Bu durum, kardiyovasküler sistemin bütünlüğünü tehdit etmekte ve kronik hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir. BCM-7'nin serbest radikal üretimini artırarak kardiyovasküler dokularda hasara yol açabileceği ve bu nedenle ateroskleroz gibi hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Serbest radikallerin damar endotelinde oluşturduğu oksidatif stres, hücre zarlarını ve damar iç yüzeyini olumsuz etkileyerek, aterosklerotik plak oluşumuna zemin hazırlamaktadır (McLachlan, 2001). Ayrıca, BCM-7'nin kan lipid profili üzerindeki etkilerinin olduğu, LDL kolesterol

düzeylerini artırarak kardiyovasküler risk faktörlerini kötüleştirebileceği bildirilmektedir. LDL kolesterol düzeylerindeki artış, damarlarda plak birikimine yol açarak damar tıkanıklıkları ve kalp krizi riskini artırabilir. BCM-7'nin bu etkileri, aterosklerozun patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Chin-Dusting vd., 2006).

BCM-7'nin damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Damar düz kas hücrelerinin aşırı proliferasyonu, damarların iç yüzeyinde kalınlaşmaya ve daralmaya yol açarak kan akışını zorlaştırabilir ve bu da hipertansiyon gibi kronik kardiyovasküler problemlere neden olabilir. BCM-7'nin bu hücreler üzerindeki etkileri, damar yapısında meydana gelen patolojik değişikliklerin anlaşılması açısından önemlidir (Pal vd., 2015). Ayrıca, BCM-7'nin kanın pıhtılaşma mekanizmaları üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır. Bu peptidin trombosit agregasyonu ve koagülasyon faktörleri üzerinde etkili olabileceği ve bu sayede tromboz riskini artırabileceği düşünülmektedir. Tromboz, damar içinde kan pıhtılarının oluşmasıdır ve bu durum, kan akışını engelleyerek kalp krizi veya inme gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (Kurek vd., 2018). BCM-7'nin bu etkileri, sadece damar sağlığı ve kan basıncı değil, aynı zamanda kanın pıhtılaşma süreçleri ve damar içi kan akışının sağlanması açısından da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, BCM-7'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri oldukça karmaşık ve çok yönlüdür. BCM-7'nin bu etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için uzun süreli ve geniş katımlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. BCM-7'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki uzun vadeli etkileri, özellikle genetik yatkınlık, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir. Bu sayede, BCM-7'nin kardiyovasküler riskler üzerindeki rolü daha iyi anlaşılabilir ve bu peptidin olumsuz etkilerine karşı uygun önleyici stratejiler geliştirilebilir.

Bağışıklık sistemi açısından bakıldığında, BCM-7'nin immünomodülatör etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu peptidin bağışıklık sistemi üzerinde hem baskılayıcı hem de uyarıcı etkileri olabileceği, özellikle inflamatuvar hastalıklarda rol oynayabileceği gösterilmiştir. BCM-7, bazı inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırırken, bağışıklığı baskılayıcı T-hücreleri üzerinde de etkili olabilmektedir. Bu durum, otoimmün hastalıkları tetikleme veya var olan inflamasyonu artırma potansiyeline sahiptir. Özellikle, çölyak hastalığı ve tip 1 diyabet gibi hastalıkların patogeneğinde BCM-7'nin rol oynayabileceği düşünülmektedir (Illingworth vd., 2009).

BCM-7'nin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, lenfositlerin aktivasyonu, makrofajların uyarılması ve sitokin üretimindeki artış gibi süreçlerde nasıl bir rol oynadığını anlamak açısından önemlidir. BCM-7, bağışıklık hücrelerinin hareketini ve farklılaşmasını etkileyebilir; bu da bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara ve patojenlere karşı verdiği yanıtta

önemli değişikliklere neden olabilir. Bu süreçler, vücudun dışarıdan gelen tehditlere karşı savunma mekanizmasını bozabilmekte ve dolayısıyla enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırabilmektedir. BCM-7'nin alerjik reaksiyonlara yatkınlığı artırabileceği ve atopik dermatit gibi bağışıklık sisteminin aşırı tepkisiyle ilişkili durumları tetikleyebileceği de bildirilmektedir (Padberg vd., 2017). Ayrıca, BCM-7'nin gastrointestinal sistemdeki lenfoid doku üzerindeki etkileri sayesinde, mukozal bağışıklık yanıtını da etkileyebileceği ve bu bağlamda gıda kaynaklı antijenlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünülmektedir. Mukozal bağışıklık, vücudun ilk savunma hattını oluşturur ve bağırsak bariyeri üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. BCM-7'nin bu bariyeri zayıflatması, zararlı patojenlerin ve antijenlerin daha kolay geçiş yapmasına olanak tanıyabilir, bu da bağışıklık sisteminin sürekli olarak alarm halinde kalmasına ve kronik inflamasyon gelişimine yol açabilmektedir (Ul Haq vd., 2014). Bu durum, bağışıklık sisteminin homeostazını bozarak, çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Örneğin, bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olan bu etkiler, bağırsak-beyin eksenini de etkileyebilir ve nöroinflamasyonun artmasına sebep olabilmektedir. Bu süreçler, sadece bağırsak sağlığını değil, merkezi sinir sistemi işlevlerini de olumsuz etkileyebilmektedir. BCM-7'nin bu çok yönlü etkilerinin daha iyi anlaşılması, bağışıklık sistemi ile ilgili hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanıyabilir. Bu durum, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve hatta nörodejeneratif hastalıklar gibi rahatsızlıkların patogeneğinde rol oynayabilmektedir. BCM-7'nin bağırsaktaki immünoglobulin A (IgA) üretimini baskılayarak, mukozal bağışıklık fonksiyonlarını zayıflattığı ve bu yolla bağırsak mikrobiyotasının dengesi üzerinde olumsuz etkiler yarattığı da düşünülmektedir (Boutrou vd., 2013). IgA, bağırsak yüzeyinde patojenlerin yapışmasını engelleyen önemli bir antikordur ve bu işlevin bozulması, enfeksiyonlara karşı korumanın azalmasına yol açabilmektedir. BCM-7'nin etkileri bu nedenle sadece lokal inflamasyonu değil, aynı zamanda sistemik inflamasyonu ve bağışıklık yanıtlarını da şekillendirebilmektedir. Bunun yanı sıra, BCM-7'nin dendritik hücreler üzerindeki etkileri de önemli olabilmekte; bu hücreler, bağışıklık sisteminin antijen sunan temel hücreleridir ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır. BCM-7'nin dendritik hücrelerin fonksiyonunu değiştirerek, T-hücre yanıtlarının dengesini bozabileceği ve bu dengenin bozulması sonucu otoimmün hastalıkların gelişme riskinin artabileceği düşünülmektedir (Jinsmaa ve Yoshikawa, 1999). Bu bağlamda, BCM-7'nin immünolojik mekanizmalar üzerindeki çok yönlü etkileri, bireylerin bu peptide karşı gösterdiği bağışıklık yanıtlarının çeşitliliğine ve bu çeşitliliğin sağlık üzerindeki uzun vadeli sonuçlarına işaret etmektedir. BCM-7'nin immünolojik süreçler üzerindeki bu etkilerinin daha iyi anlaşılması, özellikle bağışıklık sistemi bozuklukları ve inflamatuvar hastalıkların tedavisi ve önlenmesi açısından kritik

öneme sahiptir. Mukozal bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerin yanı sıra, BCM-7'nin bağırsak-beyin eksenini üzerinde oluşturduğu olumsuz etkiler de bağırsak geçirgenliği ve inflamasyonun ötesine geçerek nörolojik sistem işlevlerini etkileyebilmektedir. Bu durum, bağırsak sağlığı ile sistemik sağlık arasındaki karmaşık ilişkilerin daha kapsamlı bir şekilde incelenmesini gerektirmektedir.

BCM-7'nin sindirim sistemi üzerindeki etkileri, bu peptidin bağırsak hareketleri ve sindirim sıvılarının salınımı üzerinde etkili olmasına dayanmaktadır. Opioid benzeri yapısı nedeniyle bağırsak peristaltikliği yavaşlatabilir ve bu durum kabızlık gibi sindirim problemlerine yol açabilmektedir (Ul Haq vd., 2014). Aynı zamanda, BCM-7'nin bağırsak epiteli üzerindeki etkileri nedeniyle bağırsak bariyer fonksiyonunda bozulmalara ve artmış bağırsak geçirgenliğine yol açabileceği de bildirilmektedir. Bağırsak bariyerinin bozulması, zararlı maddelerin ve patojenlerin dolaşım sistemine geçişini kolaylaştırabilir ve bu durum, sistemik inflamasyonun artmasına neden olabilmektedir. Bu durum, çeşitli gıda alerjileri ve intoleranslarının gelişiminde etkili olabilmektedir (Lammers vd., 2011). BCM-7'nin bağırsak epiteli üzerindeki bu etkileri, ayrıca mikrobiyota dengesinde de bozulmalara yol açarak disbiyozis gibi sorunlara sebep olabilmektedir. Mikrobiyota, bağırsak sağlığı için kritik bir rol oynamakta ve BCM-7'nin bu dengeyi bozması, patojen mikroorganizmaların artışına ve faydalı bakteri türlerinin azalmasına yol açabilmektedir. Bu durum, genel sindirim sağlığını bozabilir ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi kronik sindirim rahatsızlıklarının gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir (Boutrou vd., 2013). Ayrıca, BCM-7'nin mide asidi salınımı ve pankreatik enzimlerin salgılanması üzerindeki etkileri de dikkate değerdir. BCM-7, bu salgıların miktarını ve bileşimini değiştirerek sindirimi zorlaştırabilir ve besinlerin emiliminde azalmaya neden olabilir. Mide asidinin yetersiz salgılanması, proteinlerin sindirimini zorlaştırabilir ve bu da besinlerin tam olarak sindirilememesine yol açabilir. Bu tür etkiler, özellikle hassas sindirim sistemine sahip bireylerde besin eksikliklerine ve genel sindirim sorunlarına yol açabilir (Jinsmaa ve Yoshikawa, 1999).

BCM-7'nin gastrointestinal sinir sistemi üzerindeki etkileri de önemli olup, bu sinir ağı aracılığıyla bağırsak hareketlerinin ve salgıların düzenlenmesinde rol oynayabilmektedir. Enterik sinir sistemi, bağırsakların kendi kendine düzenlenmesinde ve merkezi sinir sistemi ile olan iletişimde kritik bir öneme sahiptir. Enterik sinir sistemi üzerindeki opioid benzeri etkileri nedeniyle BCM-7, bağırsak-beyin ekseninde de değişikliklere neden olabilir ve bu eksen üzerinden genel vücut sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedir (Verdu vd., 2012).

Bağırsak-beyin eksenini, sindirim sistemi ile beyin arasındaki çift yönlü iletişim ağıdır ve BCM-7'nin bu eksen üzerindeki etkileri, anksiyete, depresyon ve stres gibi psikolojik

durumlarla bağlantılı olabilmektedir. Bağırsak sağlığındaki değişikliklerin sinir sistemi aracılığıyla beyin fonksiyonlarını etkileyebileceği ve BCM-7'nin hem sindirim hem de nörolojik sağlığı olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (Cryan ve Dinan, 2012). BCM-7'nin bağırsak mukozasında bulunan mukusun salgılanmasını azaltabileceği ve bu durumun bağırsak duvarını koruyan bariyeri zayıflatarak bağırsak geçirgenliğini daha da artırabileceği öne sürülmektedir (FitzGerald vd., 2013). Artmış bağırsak geçirgenliği, "geçirgen bağırsak sendromu" olarak bilinen ve birçok kronik hastalığın gelişiminde rol oynayan bir duruma neden olabilmektedir. Bu durum, sistemik inflamasyona ve bağışıklık sisteminin sürekli olarak uyarılmasına yol açabilmektedir.

BCM-7'nin sindirim sistemi üzerindeki olumsuz etkileri sadece lokal bağırsak sağlığıyla sınırlı kalmayıp genel sistemik sağlığı da tehdit edebilir. Örneğin, bağırsak geçirgenliğindeki artış, toksik maddelerin dolaşıma geçmesine ve bağışıklık sisteminin sürekli olarak aktif hale gelmesine yol açabilmektedir (Lammers vd., 2011). Ayrıca, bağırsak-beyin eksenini üzerindeki etkileri, nöroinflamasyon gibi nörolojik süreçlerde de rol oynayabilir ve bu durum, zihinsel sağlık üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilir (Mayer vd., 2015). Sonuç itibarıyla, BCM-7'nin metabolizma üzerindeki etkileri çok yönlü olup, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi ve sindirim sistemi üzerinde çeşitli olumsuz etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. BCM-7'nin bu sistemler üzerindeki etkileri, sadece fiziksel sağlık değil, aynı zamanda zihinsel ve duygusal sağlık üzerinde de geniş kapsamlı sonuçlar doğurabilir. Bu peptidin potansiyel zararları, özellikle A1 beta-kazein tüketimi ile ilişkili olması nedeniyle, süt ve süt ürünleri tüketimi konusunda bireylerin bilinçlendirilmesini gerektirmektedir. Bu noktada, süt ürünlerinin üretimi ve tüketimi konusundaki bilinçli tercihler, BCM-7'nin potansiyel olumsuz etkilerinden korunma adına kritik öneme sahiptir. BCM-7'nin etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri düzey klinik çalışmaların yapılması önem arz etmektedir. Bu klinik çalışmalar, BCM-7'nin etkilerini anlamada ve bu etkilerin farklı popülasyonlardaki değişkenliklerini değerlendirmede bilim dünyasına katkı sağlayacaktır. BCM-7'nin insan sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkilerini tam olarak anlayabilmek için, hem in vitro hem de in vivo çalışmaların genişletilmesi ve farklı popülasyonlarda yapılan epidemiyolojik çalışmaların sayısının artırılması gerekmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, BCM-7'nin toplum sağlığı üzerindeki etkilerini daha geniş bir perspektiften değerlendirmeye olanak tanımakta ve bu etkilerin toplum sağlığını nasıl şekillendirdiğine dair daha net veriler sağlayacaktır (Ul Haq vd., 2014). Ayrıca, BCM-7'nin genetik yatkınlık ve bireysel farklılıklarla olan ilişkisi de ayrıca araştırılması gereken konular arasındadır.

Genetik yatkınlık, bireylerin BCM-7'ye karşı gösterdikleri tepkilerin neden farklılık

gösterebileceğini açıklamaktadır. Bu konuda yapılacak araştırmalar, BCM- 7'nin olası risklerini daha iyi değerlendirmeye olanak sağlayacaktır (Ul Haq vd., 2014). BCM-7'ye karşı bireysel duyarlılığı belirleyen genetik ve çevresel faktörlerin anlaşılması, bu peptidin zararlarının önlenmesi veya etkilerinin azaltılması açısından önemli bir adımdır. Örneğin, genetik faktörlerin tespiti, risk altındaki bireylerin erken dönemde belirlenmesine ve bu bireyler için uygun önleyici stratejilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (De Noni ve Cattaneo, 2010). Ek olarak, BCM- 7'nin etkilerini dengeleyebilecek potansiyel besin bileşenlerinin ve diyet yaklaşımlarının araştırılması, bu peptidin olumsuz etkilerine karşı koruyucu stratejiler geliştirilmesine katkıda bulunabilir (FitzGerald vd., 2013). Özellikle bağırsak sağlığını destekleyici probiyotik ve prebiyotik bileşenlerin, BCM-7'nin etkilerini hafifletmede etkili olabileceği düşünülmektedir (Cryan ve Dinan, 2012). Probiyotiklerin, bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek ve bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirerek BCM-7'nin bağırsak geçirgenliği üzerindeki olumsuz etkilerini azaltabileceği bildirilmiştir (Lammers vd., 2011).

BCM-7'nin metabolizma üzerindeki etkilerini dengeleyebilecek potansiyel diyet stratejilerinin geliştirilmesi, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve toplum sağlığının korunmasına yönelik önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir (Mayer vd., 2015). Bu bağlamda, BCM-7'nin olumsuz etkilerinin azaltılması için toplumsal farkındalığın artırılması ve genetik ile çevresel faktörlerin daha kapsamlı şekilde araştırılması gerekmektedir. Koruyucu beslenme stratejileri, bireylerin BCM-7'ye karşı daha dirençli hale gelmesine yardımcı olabilir ve bu peptidin sağlık üzerindeki etkilerini minimize edebilir (Ul Haq vd., 2014). Sonuç olarak, multidisipliner çalışmalar ve halk sağlığı önlemleri, BCM-7'nin potansiyel zararlarının önlenmesi açısından önemli bir rol oynamaktadır. Bu tür çalışmalar, genetik yatkınlıkların ve çevresel faktörlerin detaylı analizini içermeli ve koruyucu diyet stratejilerinin geliştirilmesine odaklanmalıdır.

1.2. Holstein Sığırırkı

Türkiye'de kültür ırkı sığır yetiştiriciliğinde önemli bir yere sahip olan Siyah- Alaca (Holstein) sığırırkı, dünya genelinde de en yaygın yetiştiriciliği yapılan sığır ırklarından biridir. Siyah-Alaca sığırırklar, yüksek süt verimleri ve farklı iklim koşullarına adaptasyon yetenekleri ile öne çıkarak pek çok bölgede tercih edilmektedir. Kıl örtüleri genellikle siyah-beyaz veya kırmızı-beyaz renklidir ve bu renklerin büyüklüğü bireyler arasında değişiklik gösterebilir. Bu sığırırkının kökeni, Hollanda ve Kuzey Almanya'nın Frizya bölgesine dayanmaktadır. Frizya, verimli otlakları ve elverişli coğrafi yapısıyla tarih boyunca süt üretiminde önemli bir rol oynamış bir bölgedir (Van Arendonk, 2010). 19.yüzyıldan itibaren

Holstein sığırları üzerinde yapılan ıslah çalışmaları, bu ırkın süt verimi açısından optimize edilmesini sağlamış ve dünya genelinde popüler hale getirmiştir (Smith vd., 2007). Türkiye'de ise Siyah-Alaca sığırların yetiştiriciliği ilk olarak 1950'li yıllarda başlamış, bu süreçte kamu kurumları ve kooperatifler öncülüğünde adaptasyon çalışmaları yürütülmüştür. Özellikle 1980'li yıllardan itibaren, Tarım ve Orman Bakanlığı'nın destekleri ve özel işletmelerin katkılarıyla yaklaşık 10 yıl boyunca, büyük çoğunluğu Siyah-Alaca olan yaklaşık 300.000 gebe düve Türkiye'ye getirilmiştir (Yılmaz ve Yıldız, 2003). Bu süreçte, Türk-Alman ve Türk-İtalyan işbirlikleriyle projeler geliştirilmiş ve Siyah-Alaca sığırların verim kayıtlarının tutulması, soy kütüğü oluşturulması ve damızlık sığır yetiştiriciliğinin teşvik edilmesi sağlanmıştır. Örneğin, 1995 yılında kurulan "Holstein Damızlık Sığır Yetiştiricileri Birlikleri" ile başlayan örgütlenme süreci, 1998 yılında bu birliklerin "Damızlık Sığır Yetiştiricileri Merkez Birliği" (DSYMB) çatısı altında birleşmesiyle devam etmiştir (Ergene, 2001). Merkez Birliği, Tarım ve Orman Bakanlığı desteğiyle "Ulusal Siyah-Alaca Damızlık Sığır Yetiştirme Programı"nı başlatmış ve bu program, Siyah-Alaca sığırların verimliliğini daha da artırmayı hedeflemiştir.

Holstein sığırlarının genetik iyileştirilmesi ve kayıt altına alınması, sadece süt üretiminde değil, aynı zamanda hayvan refahı ve sürdürülebilir yetiştiricilik açısından da büyük katkılar sağlamıştır. Örneğin, bu süreçte geliştirilen soy kütüğü kayıt sistemleri, hayvanların nesiller boyunca izlenmesini ve genetik potansiyellerinin etkin bir şekilde kullanılmasını mümkün kılmıştır (Bouwman ve Veerkamp, 2012).

Türkiye'de Siyah-Alaca sığır ırkı, özellikle yüksek süt verimi nedeniyle tercih edilmektedir. Bu sığır ırkının yetiştiriciliği, Ege, Akdeniz ve Marmara bölgelerinde yoğunlaşmakla birlikte, Orta Karadeniz, İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde de yaygın olarak yapılmaktadır (Demirci ve Şahin, 2000). Farklı iklim koşullarına adaptasyon yeteneklerinin yüksek olması, Siyah-Alaca sığırlarının Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde başarıyla yetiştirilmesine olanak tanımaktadır.

Siyah-Alaca sığırlar, genetik yapıları ve ıslah çalışmaları sayesinde yüksek süt verimi sağlamakta ve bu özellikleri ile Türkiye'deki süt üretiminin büyük bir kısmını karşılamaktadır. Süt verimi, çevresel koşullar ve bakım-besleme uygulamalarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Özellikle besin kalitesi, sağım sıklığı ve genel bakım koşulları gibi faktörler, Siyah-Alaca sığırların süt üretim potansiyelini etkileyen önemli unsurlar arasında yer almaktadır (Köse ve Yıldız, 2015). 1950'li yıllardan itibaren Türkiye'ye getirilen Siyah-Alaca sığırlar, planlı ve etkili ıslah çalışmaları sayesinde verimlilik açısından önemli gelişmeler göstermiştir. 1990'lı yıllarda, Türk-Alman ve Türk-İtalyan işbirliği projeleri çerçevesinde, Siyah-Alaca sığırların verim kayıtlarının tutulması ve soy kütüğü

oluşturulması hedeflenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, genetik iyileştirmeler yapılmış ve yüksek süt verimi sağlayan bireylerin damızlık olarak seçilmesi sağlanmıştır (Erdoğan ve Akman, 1999).

İslah çalışmaları, sığırların süt verimliliği, sütün bileşimi ve genel sağlık durumları açısından önemli ilerlemeler kaydetmesine katkıda bulunmuştur. Bu çabaların bir sonucu olarak, Türkiye'de Siyah-Alaca sığırların sayısında ve yetiştiriciliğinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu artış, dış ticarete sağlanan teşvikler ve Tarım ve Orman Bakanlığı'nın destekleriyle hızlanmıştır. Özellikle 1995 yılında kurulan "Holstein Damızlık Sığır Yetiştiricileri Birlikleri" ve bu birliklerin 1998 yılında "Damızlık Sığır Yetiştiricileri Merkez Birliği" çatısı altında birleşmesi, Türkiye'de Siyah-Alaca sığır yetiştiriciliğinin daha organize ve verimli bir şekilde yapılmasına önemli katkılar sağlamıştır (Arslan ve Tekeli, 2003).

1.2.1. Genel Özellikleri

Holstein sığır ırkı, dünyanın en yaygın sütçü sığır ırklarından biri olup, yüksek süt üretim kapasitesi ve farklı iklim koşullarına uyum sağlama yeteneği sayesinde geniş bir coğrafyada yetiştirilmektedir. Holstein sığırları, süt verimliliği ve adaptasyon yetenekleri açısından ön plana çıkmakta, bu da onları hem büyük ölçekli süt işletmeleri hem de küçük çiftlikler için ideal bir tercih haline getirmektedir (Yılmaz ve Kaya, 2018).

Holstein ırkının dikkat çekici özellikleri arasında cidago yüksekliği, canlı ağırlık ve hızlı büyüme kapasitesi yer almaktadır. Bu sığırların cidago yüksekliği diğer sütçü ırklara göre daha fazladır ve 140-155 cm arasında değişiklik göstermektedir (Aksoy, 2020). Cidago yüksekliğinin fazla olması, bu ırkın fiziksel olarak daha büyük ve etkileyici bir yapıya sahip olmasını sağlar. Bu durum, Holstein ırkının diğer sütçü ırklardan belirgin bir şekilde ayrılmasına neden olmaktadır. Bu yüksek cidago, Holstein sığırlarının daha iri ve görkemli bir fiziksel yapıya sahip olmasına olanak tanır ve bu da bu sığırları süt üretiminde diğer ırklardan belirgin bir şekilde ayıran özelliklerden biridir (Yıldırım ve Aydın, 2021). Holstein sığırlarının fiziksel yapıları, onların sadece süt üretiminde değil, aynı zamanda et üretiminde de kullanışlı olmasını sağlamaktadır. Bu sığırların geniş göğüs kafesi ve sağlam kemik yapısı, onları dayanıklı ve verimli kılmaktadır. Sığırların cidago yüksekliğinin fazla olması, solunum kapasitelerinin de yüksek olmasına olanak tanımakta ve bu durum, özellikle yüksek süt üretimi için gerekli olan metabolik süreçlerin etkinliğini artırmaktadır (Arslan vd., 2022).

Holstein sığırlarının canlı ağırlıkları 600 ila 1000 kg arasında değişmekte olup, bu ağırlık bireyin cinsiyetine, beslenme koşullarına ve yetiştirilme amacına bağlı olarak farklılık gösterebilir (Demir ve Çelik, 2017). Yetiştiricilikte erkek ve dişi bireylerin farklı amaçlarla kullanılması, bu ağırlık farklılıklarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Erkek bireyler genellikle et üretimi amacıyla yetiştirilirken, dişi bireyler daha çok süt verimi için tercih edilmektedir.

Holstein ırkının hızlı büyüme kapasitesi de bu sığırların yetiştiriciliğinde önemli bir avantaj sunmaktadır. Günlük ağırlık artışı, uygun beslenme ve bakım koşullarında 800 ila 1200 gram arasında olabilmektedir (Erdal ve Şahin, 2016). Bu durum, Holstein sığırlarının hızlı gelişme ve büyüme kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir ve bu özellik, özellikle et üretimi için de değerlendirilen erkek bireylerde büyük bir avantaj sağlamaktadır. Holstein sığırları, hem süt hem de et üretimi için çift yönlü kullanıma uygun bir ırk olarak öne çıkmaktadır. Erkek buzağılar, hızlı büyüme potansiyelleri ve kas yapılarının gelişmiş olması nedeniyle et üretiminde tercih edilmektedir. Bu özellikler, Holstein ırkının çiftlik işletmeleri için çok yönlü bir değer sunmasını sağlamaktadır (Karaca ve Yıldız, 2019). Et verimi açısından bakıldığında, Holstein sığırlarının buzağıları kısa sürede yüksek ağırlıklara ulaşarak kas dokularını geliştirebilmekte ve bu da onları et üretimi için verimli bir seçenek haline getirmektedir (Çelik ve Yıldırım, 2018). Dişi bireyler ise yüksek süt verimi ile dikkat çekmektedir. Holstein sığırlarının süt üretimi kapasitesi oldukça yüksektir; bu kapasite, besleme, bakım ve genetik faktörlerin uygun şekilde yönetilmesiyle daha da artırılabilir (Aksu, 2020).

Dişi Holstein sığırlarının laktasyon dönemi boyunca ortalama olarak 5.000 ila 7.000 litre süt üretebilme potansiyeline sahip oldukları, bazı durumlarda ise bu miktarın 10.000 litreye kadar çıkabildiği gözlemlenmiştir (Kaya ve Şimşek, 2019). Bu özellikleri, Holstein ırkını sütçü sığır yetiştiriciliğinde önemli bir konuma getirmektedir. Bu sığır ırkının verimliliği, uygun bakım ve beslenme koşulları sağlandığında en üst düzeye çıkarılabilmektedir. Beslenme, Holstein sığırlarının verim potansiyelini doğrudan etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Yüksek kaliteli yemlerin kullanımı, enerji, protein, vitamin ve mineral açısından dengeli bir beslenme programı uygulanması, süt verimini artırmanın yanı sıra genel sağlık durumunu da iyileştirmektedir (Yılmaz ve Demir, 2021).

Holstein sığırlarının verim potansiyelleri üzerinde çevresel faktörler de büyük bir etkiye sahiptir. Sığırların barındığı ahırların temizliği, hijyen koşulları, sıcaklık ve nem düzeyleri gibi çevresel etmenler, hayvanların hem süt verimi hem de genel sağlık durumları üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Erdal ve Çakır, 2020). Uygun çevre koşulları

sağlandığında, Holstein sığırlarının stres düzeyi azalmakta ve bu da verimlilik üzerinde olumlu bir etki yaratmaktadır. Örneğin, ahır içi havalandırmanın iyi olduğu ve sıcaklık kontrolünün sağlandığı ortamlarda, sığırların daha rahat ettiği ve bu durumun süt verimine doğrudan yansıdığı bilinmektedir (Şen ve Akın, 2021). Holstein sığırlarının verimliliği, sadece süt verimiyle sınırlı kalmamakta, aynı zamanda döl verimi ve buzağılama performansı ile de değerlendirilmektedir. Uygun bakım, beslenme ve çevresel koşulların sağlanması, Holstein sığırlarının tüm verim parametrelerinde olumlu sonuçlar elde edilmesini mümkün kılmaktadır. Dişi Holstein sığırlarının düzenli aralıklarla buzağılanması, laktasyon döngüsünün sürdürülebilirliğini sağlamak ve süt üretiminin sürekliliğine katkıda bulunmaktadır (Akçay ve Yılmaz, 2019). Buzağılama aralığının uygun şekilde planlanması, süt veriminin yüksek seviyelerde tutulmasına ve işletmelerin ekonomik kazançlarının artırılmasına olanak tanımaktadır. Marmara Bölgesi'nde yapılan araştırmalar, bu ırka ait sığırların ilk buzağılama yaşının ortalama 30 ay olduğunu göstermiş ve yıl ile mevsimin buzağılama üzerinde önemli etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (Eryılmaz vd., 2020). Bu nedenle, buzağılama zamanlamasının ve üreme performansının yönetimi, Holstein sığırlarının yetiştiriciliğinde kritik bir öneme sahiptir.

Erkek Holstein buzağıları ise et üretimi açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Hızlı büyüme ve kas gelişimi, erkek bireylerin kısa sürede kesim ağırlığına ulaşmalarını sağlamak ve bu da onları et üretimi için verimli bir kaynak haline getirmektedir (Kaya ve Ergen, 2018). Et verimliliği, buzağıların doğumdan itibaren uygun bir beslenme programına tabi tutulmasıyla artırılabilir. Özellikle protein bakımından zengin yemlerin kullanımı, kas gelişimini desteklemekte ve bu durum, et veriminin en üst düzeye çıkarılmasına katkı sağlamaktadır (Çoban ve Demir, 2021).

Holstein sığırlarının büyük vücut yapıları, aynı zamanda daha fazla yem tüketme kapasitesi anlamına gelir ki bu da yüksek süt verimi için gereklidir (Güneş ve Çelik, 2021). Bu sığırlar, yemden en iyi şekilde faydalanarak yüksek düzeyde süt üretimi sağlayabilmektedir. Yem tüketim kapasitelerinin yüksek olması, enerji ve protein ihtiyacının karşılanmasını kolaylaştırarak süt veriminin artırılmasına olanak tanımaktadır.

Holstein sığırları, farklı iklim koşullarına uyum sağlama yetenekleri ile de dikkat çekmektedir (Korkmaz vd., 2020). Bu ırk, hem sıcak hem de soğuk iklimlerde yetiştirilebilmekte ve bu da onların dünyanın birçok farklı bölgesinde yetiştirilebilmesini mümkün kılmaktadır. Holstein sığırlarının adaptasyon yetenekleri, onları sadece yüksek süt verimi için değil, aynı zamanda farklı coğrafi bölgelerde verimli bir şekilde yetiştirilebilecek bir sığır ırkı haline getirmektedir (Özdemir ve

Yıldız, 2022). Sıcak iklimlerde bu sığırların gölgeli alanlara ve yeterli suya erişimi sağlanarak stres düzeyleri azaltılabilirken, soğuk iklimlerde uygun barınak koşulları ile sağlıklı kalmaları ve verimliliklerini korumaları sağlanabilmektedir.

Holstein sığırlarının genetik yapısı, yüksek süt verimi ve verimlilik özellikleri açısından optimize edilmiştir (Eker, 2020). Bu ırkın genetik potansiyeli, laktasyon dönemlerinde yüksek miktarda süt üretebilmesini sağlamaktadır (Kaya ve Tekin, 2021). Bu yüksek süt verimi, bu ırkı sütçü sığır yetiştiriciliğinde vazgeçilmez kılmaktadır. Holstein sığırlarının sütündeki yağ oranı ise %3 ila %3,5 arasında değişmekte olup, bu oran süt ürünleri üretimi açısından oldukça değerlidir (Demir vd., 2020). Sütün besin içeriği, özellikle peynir ve yoğurt gibi süt ürünlerinin kalitesinde büyük bir rol oynamaktadır. Holstein sığırlarının süt protein ve yağ içeriği, endüstriyel süt ürünlerinin üretiminde yüksek kalite standartlarının sağlanmasına katkı sunmaktadır.

Holstein sığırlarının yetiştiriciliğinde bakım ve beslenme stratejilerinin doğru bir şekilde uygulanması, verimlilik açısından kritik öneme sahiptir. Bu sığırların beslenme gereksinimleri, yüksek verim kapasiteleri nedeniyle diğer sütçü ırklardan daha farklı ve yoğun olabilir. Yüksek kaliteli kaba yemlerin yanı sıra konsantre yemlerin de günlük diyetlerine dahil edilmesi, enerji ve protein ihtiyaçlarını karşılayarak yüksek süt verimi elde edilmesini sağlar (Çetin ve Özgür, 2023). Ayrıca, mineral ve vitamin takviyelerinin yapılması, Holstein sığırlarının genel sağlık durumlarını iyileştirerek verimliliklerini artırmaktadır (Arslan ve Doğan, 2021). Beslenme programlarının, sığırların laktasyon dönemine, yaşına ve fiziksel durumuna göre özelleştirilmesi, maksimum verimliliğin elde edilmesi açısından önemlidir. Holstein sığır ırkı, yüksek süt verimi, geniş coğrafi adaptasyon yeteneği ve fiziksel dayanıklılığı ile dünya genelinde en çok tercih edilen sütçü sığır ırklarından biridir (Kaya vd., 2020).

Buzağların beslenme rejimi, kas gelişimini ve etin kalite özelliklerini doğrudan etkileyen kritik bir faktördür. Protein ağırlıklı yemlerle beslenen erkek Holstein bireyleri, etin mermerleşme kalitesini ve lezzetini artırarak piyasa değerini yükseltebilmektedir (Öztürk vd., 2022).

1.2.2. Anatmik Özellikleri

Holstein sığır ırkı, dünya genelinde süt üretimi amacıyla en çok tercih edilen sığır ırklarından biri olup, bu tercihin temelinde bu ırkın üstün anatomik özellikleri yatmaktadır.

Holstein sığırlarının anatomik yapısı, yüksek süt verimi, dayanıklılığı ve adaptasyon kabiliyeti açısından diğer sığır ırklarından ayrılmasını sağlamaktadır (Demir ve Ersoy, 2022).

Holstein sığırları, büyük vücut yapıları ve güçlü kemik yapıları ile dikkat çeker. Bu ırkın uzun vücut yapısı, geniş bir rumen hacmi ve büyük bir işkembe kapasitesi sunarak yem tüketimini ve dolayısıyla süt üretimini artırmaktadır (Kaya ve Çelik, 2021). Geniş göğüs kafesi, Holstein sığırlarının akciğer kapasitelerini artırarak enerji metabolizmasını optimize etmektedir. Göğüs çevresi ölçüleri erkek bireylerde ortalama 220-250 cm, dişi bireylerde ise 200-230 cm arasında değişmektedir. Bu geniş göğüs kafesi, kalp ve akciğerlerin verimli çalışmasını sağlayarak dayanıklılığı artırmaktadır (Yılmaz ve Öztürk, 2023).

Holstein sığırlarının deri yapısı, farklı iklim koşullarına adaptasyonlarında önemli bir rol oynamaktadır. Elastik ve ince yapılı deri, ısı düzenlenmesine yardımcı olurken, altındaki yağ dokusu soğuk havalarda vücut sıcaklığını korumaktadır (Acar ve Polat, 2020). Bu özellikler, Holstein sığırlarının çeşitli coğrafyalarda yüksek performans göstermelerini mümkün kılmaktadır.

Holstein sığırlarının güçlü iskelet yapısı, süt verimi ve genel sağlığın korunmasında kritik bir rol oynamaktadır. Uzun ve dayanıklı bacaklar, ağır vücut yapısını taşıyacak şekilde gelişmiştir. Özellikle geniş pelvis yapısı, doğum sırasında buzağının rahat bir şekilde çıkmasını sağlayarak doğum zorluklarını en aza indirmektedir (Erdoğan, 2022). Pelvisin genişliği ve uygun şekli, doğum sonrası toparlanmanın hızlı bir şekilde gerçekleşmesini destekleyerek üreme verimliliğine katkıda bulunmaktadır. Holstein sığırlarının kas yapısı, sütçü bir ırk olmaları nedeniyle diğer etçi ırklara göre daha az gelişmiş olmakla birlikte, vücut dengesi ve hareket kabiliyeti açısından yeterli düzeydedir (Çelik ve Doğan, 2023).

Holstein sığırlarının kas yapısı, hem fiziksel direncin korunmasında hem de genel sağlığın sürdürülmesinde önemli bir yere sahiptir. Güçlü ve dayanıklı kas yapısı, hayvanların günlük hareketlerini ve aktivitelerini kolaylıkla sürdürebilmelerini sağlamaktadır. Bu dayanıklılık, merada otlarken geniş alanları gezmelerine olanak tanırken, fiziksel zorluklara karşı dirençli olmalarını da desteklemektedir (Demir ve Yılmaz, 2023). Ayrıca, Holstein sığırlarının kas yapısı, uzun ömürlü ve sağlıklı bir yaşam sürdürmelerine katkı sağlamaktadır.

Holstein sığırlarının kemik yoğunluğu, ağır vücut yapısını destekleyecek şekilde oldukça fazladır. Bu yoğunluk, uzun süreli ayakta durma ve hareket etme kabiliyetlerini artırarak, yem arama gibi aktiviteleri rahatlıkla yerine getirmelerini sağlamaktadır (Kaya ve

Öztürk, 2022). Bacak kemiklerinin uzunluğu ve sağlamlığı, Holstein sığırlarının merada daha etkin bir şekilde hareket etmelerine ve otlatma sırasında daha geniş alanları taramalarına imkan vermektedir. Bu hareketlilik, hayvanların sağlıklı kalmasında ve stres düzeylerinin düşük tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Holstein sığırlarının sindirim sistemi, yüksek miktarda yem tüketimi ve süt üretim kapasitesini desteklemek için özelleşmiştir. Holstein sığırlarının geniş iştak hacmi, büyük miktarda yem tüketmelerine ve yüksek düzeyde enerji üretmelerine olanak tanımaktadır. Bu özellik, yüksek süt verimini destekleyen temel unsurlardan biridir (Aydın ve Polat, 2021). Ayrıca, Holstein sığırlarının sindirim sistemi, geniş bir mikrobiyal topluluğa ev sahipliği yapmaktadır. Bu mikrobiyal topluluk, yemlerin sindirimi ve besin maddelerinin enerjiye dönüştürülmesi sürecinde kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle iştakbede bulunan mikrobiyal flora, selülozun parçalanmasında ve uçucu yağ asitlerinin (UYA) üretilmesinde hayati önem taşır (Eren ve Aksoy, 2023). Bu süreç, Holstein sığırlarının yüksek süt verimini sürdürebilmesini sağlayan ana mekanizmalardan biridir. Bu mikroorganizmalar, selüloz ve diğer kompleks karbonhidratları parçalayarak uçucu yağ asitleri (asetat, propiyonat ve bütirat) üretirler. Bu yağ asitleri, sığırların enerji kaynağı olarak kullanılır ve yüksek süt verimi için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır (Bryant ve Robinson, 1961). Holstein sığırlarının iştak sağlığı, genel verimlilik üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve bu nedenle iştak mikrobiyal dengesinin korunması büyük önem taşımaktadır. İştak pH'sının uygun seviyede tutulması, mikrobiyal aktivitenin optimal düzeyde gerçekleşmesini ve besin maddelerinin verimli bir şekilde sindirilmesini sağlamaktadır (Smith ve Allison, 2006).

Holstein sığırlarının solunum sistemi, büyük vücut yapıları ve yüksek metabolik gereksinimleri karşılamak üzere gelişmiştir. Geniş göğüs kafesi, akciğerlerin rahat bir şekilde genişlemesini sağlamak ve bu durum, vücuda yeterli miktarda oksijenin alınmasına olanak tanımaktadır. Akciğerlerin geniş yüzey alanı, gaz değişimini optimize eder ve bu sayede enerji metabolizması verimli bir şekilde sürdürülmektedir (Kay vd., 2005). Yüksek oksijen alımı, özellikle laktasyon döneminde artan enerji ihtiyacını karşılamak için kritik öneme sahiptir. Solunum sistemi, aynı zamanda vücut sıcaklığının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Holstein sığırlarının sıcak havalarda stres yaşamaması için solunum hızları artmakta ve bu sayede vücut ısı dengelenmektedir (West, 2003). Bu durum, özellikle yaz aylarında sıcaklık stresine karşı önemli bir adaptasyon mekanizması olarak işlev görmektedir.

Holstein sığırlarının üreme performansını etkileyen çevresel faktörler de önemlidir.

Beslenme, stres seviyesi ve genel sağlık durumu, üreme performansını doğrudan etkileyebilir. Üreme döneminde yeterli enerji ve protein alımının sağlanması, üreme organlarının sağlıklı işleyişini desteklemekte ve bu durum, döl verimliliğini arttırmaktadır (Shamsuddin ve Goodger, 2004). Ayrıca, uygun çiftleşme ve tohumlama zamanlaması, gebelik oranlarını artırmak için kritik bir faktördür.

1.2.3. Süt verimi

Holstein sığır ırkı, dünya genelinde yüksek süt verimi ile tanınmaktadır ve bu özelliğiyle sütçü sığır yetiştiriciliğinde en çok tercih edilen ırklardan biri haline gelmiştir. Holstein sığırlarının süt verimliliği, ırkın genetik yapısı, uygun bakım ve beslenme rejimi ile büyük ölçüde artırılabilir (Dekkers, 1992). Hatta bazı üstün genetik özelliklere sahip bireylerin laktasyon dönemi boyunca 12.000 litreyi aşkın süt üretebildikleri de gözlemlenmiştir (Dechow vd., 2001). Bu yüksek verim, sığırların genetik özelliklerinin yanı sıra bakım ve besleme stratejilerinin de uygun şekilde yönetilmesine bağlıdır. Holstein sığırlarının bu yüksek süt verimliliği, süt üretim işletmelerinin ekonomik verimliliğini doğrudan etkilemekte ve onların dünya genelinde bu kadar popüler olmasının başlıca nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu ırkın yüksek süt verimi, işletmelerin daha az sayıda hayvanla daha fazla süt üretmesine olanak tanımakta, bu da maliyetlerin düşürülmesine ve verimliliğin artırılmasına katkı sağlamaktadır. Holstein sığırları, dünya genelinde süt verimi açısından en üst sıralarda yer almakta olup, bu verimlilik süt endüstrisi için vazgeçilmez bir kaynak sunmaktadır (Shook, 2006).

Holstein sığırlarının süt verimliliği, sağım sıklığına da bağlıdır. Düzenli ve sık sağım yapılan sığırlarda, süt üretimi daha yüksek olmakta ve süt kanallarında birikmenin önüne geçildiği için süt verimi artırılmaktadır (Armstrong vd., 1985). Sağım teknolojilerinin gelişmesi ve sağım makinelerinin kullanılması, sütün hijyenik olarak toplanmasına ve verimliliğin artırılmasına katkı sağlamaktadır. Modern sağım teknikleri, sütün kalitesini korurken aynı zamanda sağım sürecini hızlandırmakta ve verimliliği artırmaktadır (Mein vd., 2004).

Genetik iyileştirme çalışmalarının başarılı bir şekilde yürütülmesi, Holstein sığırlarının süt üretim kapasitesini sürekli olarak artırmaktadır (Dekkers, 1992). Islah çalışmaları kapsamında, sadece süt verimi değil, aynı zamanda süt kalitesi, hastalıklara karşı direnç, üreme verimliliği ve genel sağlığı artıracak özellikler de dikkate alınmaktadır (Lucy,

2001). Bu özelliklerin bir araya getirilmesi, Holstein sığırlarının verimliliğini ve dayanıklılığını artırarak sütçü sığır yetiştiriciliğinde en çok tercih edilen ırk haline gelmelerini sağlamaktadır.

Sütündeki yağ oranı %3 ile %3,5 arasında değişmektedir (Stoop vd., 2009), yüksek yağ oranı, sütün daha lezzetli olmasını sağlamakta ve bu da süt ürünlerinin aromatik özelliklerini geliştirmektedir.

Holstein sütündeki yağ oranı, aynı zamanda sütün pıhtılaşma özelliğini de etkilemektedir. Bu durum özellikle peynir yapımında önemli bir faktör olarak öne çıkar. Peynir üretiminde kullanılan süt, yağ oranı yüksek olduğunda daha iyi pıhtılaşmakta ve bu da peynirin verimini artırmaktadır (Wedholm vd., 2006). Ayrıca, yağ oranı yüksek sütte üretilen peynirlerin aroması ve tekstürü daha zengin olmakta, bu da tüketici talebini olumlu yönde etkilemektedir. Yoğurt üretiminde de benzer şekilde, süt yağ oranının yüksek olması, yoğurdun daha kremsi ve pürüzsüz bir kıvamı sahip olmasını sağlamaktadır (Mistry, 2001). Bu nedenle, süt yağ oranı, hem üretim sürecinde verimliliği artırmakta hem de nihai ürünün kalitesini yükseltmektedir. Holstein sığırlarının sütündeki yağ oranı, aynı zamanda tereyağı üretiminde de büyük önem taşımaktadır. Yağ oranı yüksek sütlerden elde edilen tereyağı, daha iyi bir kıvam ve lezzet sunmakta, bu da ürünün pazardaki rekabet gücünü artırmaktadır (Walstra vd., 2006).

Süt yağı, süt ürünlerinin raf ömrünü de etkileyen önemli bir bileşendir; yağ içeriği yüksek olan ürünlerin oksidasyona karşı daha dirençli olduğu ve bu nedenle raf ömürlerinin daha uzun olduğu bilinmektedir (Fox vd., 2000). Bu özellikler, süt endüstrisi için büyük bir avantaj sağlamaktadır. Holstein sığırlarının sağladığı dengeli yağ oranı, endüstriyel süt ürünleri üreticileri için kalite ve verim açısından büyük bir avantaj sunmaktadır. Ayrıca, süt yağının besleyici değeri de sağlık açısından oldukça önemlidir. Süt yağı, esansiyel yağ asitleri, yağda çözünen vitaminler (A, D, E ve K) ve diğer biyoaktif bileşenler açısından zengin olup, insan beslenmesinde önemli bir yere sahiptir (Parodi, 2004). Holstein sütündeki bu besleyici bileşenler, özellikle çocukların gelişimi, bağışıklık sisteminin güçlenmesi ve genel sağlığın korunması açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle, Holstein sütü, sadece süt ürünleri üretimi için değil, aynı zamanda besleyici değeri yüksek bir gıda kaynağı olarak da büyük bir değere sahiptir.

Holstein sığırlarının sütündeki yağ oranı, genetik faktörlerin yanı sıra beslenme ve bakım koşullarından da etkilenmektedir. Süt yağ oranını artırmak için enerji

açısından zengin yemlerin kullanılması ve beslenme programlarının süt verimi ile uyumlu bir şekilde düzenlenmesi gerekmektedir (Bauman ve Griinari, 2003).

Siyah-Alaca sığır ırkı, diğer sütçü ırklara kıyasla yaklaşık %5,6 ila %8,6 oranında daha fazla süt verimi sağladığı gözlemlenmiştir (Özkök vd., 2007; Yaylak vd., 2015). Bu üstün süt verimi, Holstein sığırlarının dünya genelinde süt üretimi amacıyla tercih edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu durum, özellikle büyük ölçekli süt işletmeleri için bu ırkı daha cazip hale getirmektedir. Diğer sütçü ırklarla karşılaştırıldığında, Holstein sığırlarının süt verimi üstünlüğü, genetik ıslah çalışmaları ve modern yetiştirme teknikleri sayesinde sürekli olarak geliştirilmektedir (Bauman ve Griinari, 2003). Bu gelişmeler, sütün bileşimi ve üretim miktarındaki iyileştirmelerle birlikte, Holstein ırkının süt endüstrisinde daha da önemli bir yere sahip olmasına katkı sağlamaktadır. Ancak, yüksek verim elde edebilmek için genetik iyileştirmeler kadar çevresel faktörlerin de uygun şekilde düzenlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, yetiştiricilikte kullanılan ortam koşulları, verimi artırmak adına sürekli olarak optimize edilmelidir (Sehar ve Özbeyaz, 2005; Tapkı vd., 2007).

1.2.4. Süt Kalitesi

Holstein sığır ırkı, dünya genelinde en yüksek süt verimine sahip ırklardan biri olarak bilinmekte olup, süt kalitesi açısından da önemli avantajlar sunmaktadır. Süt kalitesi, sadece miktarla sınırlı olmayıp, sütün bileşenleri, besleyici değeri, hijyenik durumu ve işlenebilirliği gibi birçok faktörü kapsamaktadır (Garnsworthy, 2005). Holstein sütü, içerdiği protein, yağ, laktoz, vitaminler ve mineraller açısından zengin olup, besin değeri yüksek bir süt olarak öne çıkmaktadır (Bauman ve Griinari, 2003).

Süt yağındaki yağ asitleri, özellikle omega-3 ve omega-6 yağ asitleri gibi esansiyel yağ asitlerini içermekte olup, insan sağlığı üzerinde olumlu etkiler sağlamaktadır (Shingfield vd., 2008).

Laktoz, Holstein sütündeki temel karbonhidrat olup, süt şekeridir. Laktoz, sütün enerji içeriğini belirleyen ana bileşenlerden biridir ve sütteki toplam laktoz oranı genellikle %4,5 ile %5 arasında değişmektedir (Park, 2009). Laktoz, sütün tatlılığını ve fermente edilebilirliğini sağlayarak yoğurt ve kefir gibi fermente süt ürünlerinin üretiminde kritik bir rol oynamaktadır. Laktozun fermentasyonu sırasında laktik asit oluşur ve bu asit, süt ürünlerinin kendine özgü ekşi tadını ve dokusunu oluşturmaktadır (Chandan vd., 2008).

Laktoz intoleransı olan bireyler için düşük laktozlu süt ürünlerinin retilmesi, Holstein sütünün işlenebilirliği ve çeşitliliği açısından önemli bir avantaj sunmaktadır (Arunvipas vd., 2004). Laktoz, ayrıca bağırsak florasını besleyerek faydalı bakterilerin çoğalmasına yardımcı olmakta ve bu da sindirim sağlığı açısından önemli bir katkıdır. Fermente süt ürünleri, sindirimi kolaylaştırmak ve bağırsak sağlığını desteklemek açısından büyük faydalar sunmaktadır (Macfarlane ve Macfarlane, 2006). Süt kalitesinin bir diğer önemli bileşeni olan mineraller, Holstein sütünde yüksek oranda bulunmaktadır. Kalsiyum, fosfor, potasyum, magnezyum ve çinko gibi mineraller, süt kalitesini belirleyen başlıca elementlerdir (Park, 2009).

Özellikle kalsiyum ve fosfor, kemik ve di sağlığı için kritik öneme sahiptir ve çocukların büyüme döneminde yeterli miktarda alınması gereken mineraller arasındadır. Holstein sütünde kalsiyum içeriği oldukça yüksektir ve bu durum, sütün besleyici değerini artırarak tüketicilere sağlıklı bir gıda kaynağı sunmaktadır (Fox ve McSweeney, 1998). Ayrıca, sütte bulunan magnezyum ve çinko gibi mineraller, bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve vücut fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu mineraller, ayrıca hücre bölünmesi ve yenilenmesi gibi temel biyolojik süreçlerde de önemli rol oynamaktadır (Chandan vd., 2008). Süt içerisindeki fosfor, enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve hücre zarlarının stabilitesinin korunmasında kritik bir öneme sahiptir. Potasyum ise kas kasılmalarını ve sinir iletimini destekleyerek, özellikle sporcular ve fiziksel aktivite düzeyi yüksek bireyler için önemli bir besin bileşeni olarak öne çıkmaktadır (Bauman ve Griinari, 2003).

Holstein sütünde bulunan vitaminler de süt kalitesini belirleyen önemli bileşenlerdir. A, D, E ve B vitaminleri bakımından zengin olan Holstein sütü, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, kemik sağlığının korunması ve genel vücut fonksiyonlarının düzenlenmesi açısından önemli katkılar sağlamaktadır (Jenkins ve McGuire, 2006). A vitamini, göz sağlığının korunmasında ve bağışıklık sisteminin desteklenmesinde kritik rol oynamaktadır. D vitamini, kalsiyumun emilimini artırarak kemik sağlığını korur ve özellikle çocuklar ile yalı bireyler için büyük önem taşımaktadır. E vitamini ise antioksidan özellikleri ile hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasına yardımcı olmaktadır (Walstra vd., 2006). B grubu vitaminler ise enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ve sinir sistemi sağlığının korunmasında görev almaktadır. Bu vitaminler, ayrıca kırmızı kan hücrelerinin üretimini destekleyerek anemi riskini azaltmakta ve vücutta enerji seviyelerinin korunmasına katkı sağlamaktadır (Park vd., 2007). D vitamini, aynı zamanda bağışıklık sisteminin çeşitli patojenlere karşı daha güçlü bir yanıt vermesini sağlarken, özellikle kış aylarında eksikliğinin giderilmesi gereken önemli bir vitamindir.

Sonuç olarak, Holstein sığırlarının süt kalitesi, bileşimindeki protein, yağ, laktoz, vitaminler ve minerallerin miktarı ve kalitesi, hijyenik durum ve işlenebilirlik gibi birçok faktörün birleşimi ile belirlenmektedir (Chandan vd., 2008).

1.3. Antioksidan Metabolizma

Antioksidan metabolizması, organizmanın oksidatif stresle başa çıkma kapasitesini belirleyen karmaşık biyokimyasal süreçleri içermektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif azot türleri (RAT) gibi serbest radikallerin üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu denge, hücresel bütünlüğün korunması ve hücrelerin sağlıklı bir şekilde işlev görmesi açısından kritik öneme sahiptir. Serbest radikallerin aşırı üretimi veya antioksidan savunmaların yetersiz kalması durumunda, oksidatif stres biyomoleküller üzerinde tahribata neden olmakta ve uzun vadede çeşitli hastalıkların gelişimine zemin hazırlamaktadır (Sies, 2017). Bu nedenle, antioksidan metabolizması, sağlığın korunması ve hastalıkların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Serbest radikaller, çiftleşmemiş elektron içeren ve bu nedenle yüksek reaktiviteye sahip moleküllerdir. Bu moleküller, normal hücresel metabolizma sırasında mitokondriyal solunum zincirinde enerji üretimi, enzimatik reaksiyonlar ve fagositik hücrelerin patojenlerle savaşmak için aktivasyonu gibi süreçler sonucunda ortaya çıkmaktadır (Murphy, 2009). Süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleri (ROT), hücre içinde çeşitli reaksiyonlara girerek oksidatif hasara neden olabilmektedir. Bu serbest radikallerin oluşumu, normal fizyolojik süreçlerin bir parçası olsa da çevresel faktörlerin etkisiyle (örneğin, ultraviyole ışınları, sigara dumanı, kirli hava, kimyasal maddeler) üretim seviyeleri artabilir ve hücresel dengeyi bozabilmektedir (Betteridge, 2000). Bu nedenle, serbest radikallerin üretiminin kontrol edilmesi ve antioksidan savunmaların güçlendirilmesi, oksidatif hasarın önlenmesi için büyük önem taşımaktadır.

Oksidatif stres, serbest radikallerin biyomoleküllerle (lipidler, proteinler, nükleik asitler) reaksiyona girerek hücresel hasara yol açtığı bir durumdur. Bu hasar, hücre zarında lipid peroksidasyonuna, proteinlerin yapısal ve işlevsel bozulmasına, enzimlerin inaktif olmasına ve DNA'da mutasyonlara neden olabilmektedir (Halliwell, 2007). Lipid peroksidasyonu, hücre zarının geçirgenliğini artırarak hücresel homeostazı bozmakta ve hücre ölümüne yol açabilmektedir. Protein oksidasyonu, proteinlerin yapısında değişikliklere

neden olarak enzimlerin ve diğer hücrel proteinlerin işlevlerini kaybetmesine yol açmaktadır. DNA hasarı ise mutasyonlara ve genetik instabiliteye neden olabilir, bu da kanser gibi ciddi hastalıkların gelişimine zemin hazırlamaktadır (Poulsen vd., 2012). Bu tür hasarlar, hücrelerin yaşlanmasına, apoptoza (programlanmış hücre ölümü) veya nekroza yol açabilir ve uzun vadede kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson gibi) ve diyabet gibi kronik sağlık sorunlarının gelişimiyle ilişkilendirilmektedir (Emerit vd., 2004). Ayrıca oksidatif stres, yaşlanma sürecinin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmekte ve yaşlanmaya bağlı dokularda birikerek hücrelerin fonksiyonlarını kaybetmesine neden olmaktadır. Bu durum, oksidatif stresin sadece hücrelerin değil, aynı zamanda organların ve sistemlerin işlevselliğini de olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Organizmalar, oksidatif stresin zararlı etkilerini sınırlamak için hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri geliştirmiştir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Enzimatik antioksidanlar, serbest radikallerin detoksifikasyonunda rol alan spesifik enzimleri içermekte ve bu enzimlerin her biri farklı bir serbest radikalın etkisini ortadan kaldırmak üzere özelleşmiştir. Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit anyonunu daha az zararlı bir bileşik olan hidrojen peroksit'e dönüştürerek oksidatif stresin başlangıç aşamasında kontrol altına alınmasına yardımcı olmaktadır (McCord ve Fridovich, 1969). Hidrojen peroksit ise, katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimler tarafından su ve oksijene indirgenerek zararlı etkisi ortadan kaldırılmaktadır (Chelikani vd., 2004). Katalaz, hücre içi hidrojen peroksit seviyelerini düzenlerken, GPx ise hem hidrojen peroksiti hem de organik peroksitleri glutatyon kullanarak su ve alkol türevlerine dönüştürmektedir (Flohé ve Günzler, 1984). Glutatyon redüktaz ise okside glutatyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş formuna (GSH) dönüştürerek glutatyon döngüsünün sürekliliğini sağlamak ve hücrel antioksidan kapasitenin korunmasına katkıda bulunmaktadır (Meister ve Anderson, 1983). Bu enzimlerin her biri, serbest radikallerin zararlı etkilerini en aza indirerek hücrel fonksiyonların korunmasında kritik bir rol oynamaktadır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise serbest radikalleri doğrudan nötralize eden küçük molekülleri içermektedir. Bu gruptaki önemli bileşenlerden biri olan C vitamini (askorbik asit), suda çözünen bir antioksidan olarak hücre içi ve hücre dışı ortamlarda aktif rol almaktadır (Carr ve Frei, 1999). C vitamini, özellikle serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek ve diğer antioksidanların yenilenmesine yardımcı olarak oksidatif hasara karşı etkili bir savunma sağlamaktadır. E vitamini (α - tokoferol) ise lipofilik yapısıyla hücre zarlarını ve lipid içeren diğer yapıları oksidatif hasardan koruyan güçlü bir antioksidandır (Traber ve Atkinson, 2007). Lipid peroksidasyonunu önleyerek hücre zarının bütünlüğünü ve fonksiyonunu korumaktadır. Glutatyon, hücre içi redoks dengesinin sağlanmasında merkezi rol oynayan bir tripeptittir

(Meister, 1994). Serbest radikalleri doğrudan nötralize eder ve antioksidan enzimlerin etkinliğini sürdürmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca flavonoidler ve karotenoidler gibi bitkisel kaynaklı antioksidanlar, oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir yere sahiptir (Palozza ve Krinsky, 1992). Örneğin, likopen ve lutein gibi karotenoidler, serbest radikalleri nötralize ederek hücrel hasarın önüne geçmektedir. Bu bileşikler, bitkisel kaynaklardan sağlanan doğal antioksidanlar olup, beslenme yoluyla alınarak organizmanın antioksidan savunmasının güçlendirilmesine yardımcı olmaktadır (Cao vd., 1998).

Antioksidan metabolizmasının düzenlenmesi, genetik faktörler, beslenme durumu, yaş ve çevresel maruziyetler gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Genetik faktörler, özellikle antioksidan enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, SOD enzimini kodlayan genlerde meydana gelen polimorfizmler, bu enzimin aktivitesini ve dolayısıyla oksidatif strese karşı yanıtı değiştirebilir (McCord ve Fridovich, 1969). Benzer şekilde, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin genetik varyasyonları, bu enzimlerin etkinliğini ve organizmanın oksidatif stresle başa çıkma kapasitesini etkileyebilir (Chelikani vd., 2004; Meister, 1994). Beslenme de antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliği açısından kritik bir rol oynamaktadır. Antioksidan vitaminler (C ve E vitamini gibi) ve mineraller (selen, çinko gibi) açısından zengin bir diyet, bu enzimlerin optimal fonksiyon göstermesi için gereklidir (Carr ve Frei, 1999; Traber ve Atkinson, 2007). Meyve ve sebzeler, bu bileşenlerin en zengin kaynakları arasında yer alır ve düzenli tüketimleri, organizmanın oksidatif stresle mücadelesinde önemli bir destek sağlamaktadır. Antioksidan vitaminlerin eksikliği, organizmanın oksidatif strese karşı savunmasız kalmasına ve serbest radikallerin hücrelere zarar vermesine yol açabilmektedir (Palozza ve Krinsky, 1992). Bu nedenle, dengeli ve zengin bir beslenme, sağlıklı bir antioksidan savunma sisteminin sürdürülmesinde vazgeçilmezdir.

Hücrel seviyede oksidatif dengenin korunması, yaşlanmanın yavaşlatılması, dejeneratif hastalıklardan korunma ve genel yaşam kalitesinin artırılması için vazgeçilmezdir. Antioksidan savunma sistemlerinin etkin çalışabilmesi, uygun beslenme, çevresel risklerden kaçınma, düzenli egzersiz, stres yönetimi ve sağlıklı uyku düzeni gibi yaşam tarzı faktörleri ile doğrudan ilişkilidir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Antioksidanların düzenli olarak alınması ve bu savunma sistemlerinin desteklenmesi, bireylerin sadece daha uzun değil, aynı zamanda daha sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürdürmesine yardımcı olmaktadır (Valko vd., 2007).

1.3.1. Metabolik Reaksiyonlar ve Serbest Radikal Oluşumu

Metabolik reaksiyonlar, hücrelerin enerji üretimi, büyüme, onarım ve homeostazisi için gerekli olan biyokimyasal süreçlerin temelini oluşturmaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında, özellikle oksidatif fosforilasyon ve çeşitli enzimatik aktiviteler esnasında serbest radikaller olarak bilinen reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif azot türleri (RAT) oluşmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Serbest radikaller, çiftleşmemiş elektronlara sahip olmaları nedeniyle oldukça reaktif moleküllerdir. Bu reaktif yapı, onların biyomoleküllerle kolayca reaksiyona girmesine neden olmaktadır. Hücrelerde serbest radikallerin üretimi, hem fizyolojik süreçlerin doğal bir parçasıdır hem de çevresel stres faktörleri tarafından uyarılabilir (Valko vd., 2007). Serbest radikallerin aşırı üretimi veya hücrel antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması durumunda, bu reaktif moleküller hücrel bileşenlerle reaksiyona girerek potansiyel olarak zararlı etkiler oluşturabilmektedir. Bu durum, hücrel bütünlüğü ve işlevleri tehdit ederek oksidatif stres adı verilen bir duruma yol açmaktadır (Sies, 2017).

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu, hücrelerde enerji üretiminin gerçekleştiği ana mekanizma olan mitokondriyal oksidatif fosforilasyon süreci sırasında yaygındır (Murphy, 2009). Mitokondrilerde yer alan elektron taşıma zinciri, besin moleküllerinden enerji üretmek için elektronları oksijen moleküllerine aktarmaktadır. Ancak bu süreç sırasında, oksijen molekülleri tam olarak indirgenemeyebilir ve bu durum süperoksit anyonu (O_2^-) gibi serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır (Brand, 2016). Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, süperoksit anyonunu daha az zararlı bir bileşik olan hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürerek bu türlerin detoksifikasyonunu sağlamaktadır (Zelko vd., 2002). Ancak hidrojen peroksit de Fenton reaksiyonu gibi demir (Fe^{2+}) veya bakır (Cu^+) iyonları varlığında hidroksil radikali (OH^-) gibi daha güçlü oksidan türlere dönüşebilmektedir. Hidroksil radikali, bilinen en reaktif oksidanlardan biridir ve hücrel bileşenlere büyük ölçüde zarar verebilmektedir (Halliwell, 2007).

Serbest radikal oluşumuna katkıda bulunan bir diğer önemli süreç, peroksizomlarda gerçekleşen yağ asitlerinin β -oksidasyonudur. Bu süreç, enerji elde etmek için yağ asitlerinin parçalanmasını içerir ve bu sırada reaktif oksijen türleri açığa çıkmaktadır (Fransen vd., 2012). Ayrıca, karaciğer ve diğer dokularda bulunan sitokrom P450 enzimleri tarafından gerçekleştirilen detoksifikasyon reaksiyonları da ROT üretimine katkıda bulunmaktadır (Guengerich, 2001). Fagositik hücreler, özellikle nötrofiller ve makrofajlar, patojenlere karşı savunma mekanizması olarak NADPH oksidaz enzimi aracılığıyla süperoksit anyonu üretirler. Bu süreç "solunum patlaması" olarak adlandırılır ve bağışıklık sisteminin

mikroorganizmalara karşı etkili bir savunma geliştirmesine olanak tanımaktadır (Bedard ve Krause, 2007). Ancak bu süreç, aynı zamanda çevre dokuların zarar görmesine de neden olabilmekte ve bu nedenle kontrollü bir şekilde yönetilmesi gerekmektedir (Forman ve Torres, 2002).

Reaktif azot türleri (RAT) de benzer şekilde hücrel metabolizmanın bir yan ürünü olarak ortaya çıkmaktadır. Bu türlerin başında nitrik oksit (NO) gelir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri aracılığıyla L-arjininden üretilir ve fizyolojik konsantrasyonlarda önemli roller üstlenmektedir (Moncada ve Higgs, 1993). NO, vazodilatasyon, nörotransmisyon ve immün yanıt gibi kritik işlevlere sahiptir. Ancak, nitrik oksit süperoksit anyonu ile reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO^-) gibi güçlü oksidan reaktif azot türlerinin oluşmasına neden olabilmektedir (Radi, 2018). Peroksinitrit, hücrel bileşenlere ciddi zararlar vermekte ve lipid peroksidasyonu, protein nitrasyonu ve DNA hasarı gibi etkilerle hücrel işlevleri olumsuz yönde etkilemektedir (Beckman ve Koppenol, 1996). Peroksinitritin bu reaktif yapısı, hücrede geniş çaplı oksidatif hasara neden olabilmekte ve bu durum çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Serbest radikallerin hücrel bileşenlerle reaksiyona girmesi sonucu ortaya çıkan etkiler oldukça geniş kapsamlıdır. Lipid peroksidasyonu, hücre zarının yapısında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından oksitlenmesiyle meydana gelmektedir (Yin vd., 2011). Bu durum, hücre zarının akışkanlığını ve bütünlüğünü bozarak hücrel iletişimi ve madde geçişini olumsuz etkilemektedir. Zarar görmüş bir hücre zarı, hücre içi ve dışı ortamlar arasındaki dengeyi koruyamaz ve bu durum, hücre fonksiyonlarının aksamasına ve nihayetinde hücre ölümüne yol açabilmektedir. Lipid peroksidasyonunun bir diğer önemli sonucu, zarın geçirgenliğinin artması ve hücre içi bileşenlerin kontrolsüz bir şekilde dışarı sızmasıdır. Bu tür yapısal bozukluklar, hücrelerin hayatta kalma yeteneğini ciddi şekilde zayıflatmaktadır (Catala, 2010).

Serbest radikallerin neden olduğu bir diğer önemli hasar, protein oksidasyonudur. Proteinler, hücrelerin yapısal bileşenleri ve biyokimyasal işlevlerin yürütülmesinde rol oynayan enzimler olarak kritik bir öneme sahiptir. Serbest radikaller, proteinlerin yan zincirleriyle reaksiyona girerek bu moleküllerin yapısında değişikliklere ve fonksiyon kaybına neden olabilmektedir (Davies, 2005). Özellikle enzimlerin aktif bölgelerindeki amino asitlerin oksidasyonu, enzimlerin substratlarına bağlanma yeteneğini ve katalitik aktivitelerini kaybetmelerine yol açmaktadır. Bu durum, hücrel metabolizmanın aksamasına ve hücrelerin biyokimyasal süreçleri etkin bir şekilde gerçekleştirememesine neden olmaktadır (Berlett and Stadtman, 1997). Ayrıca, okside olmuş proteinler, hücre içinde birikerek toksik hale gelebilir ve

proteazom gibi hücresel sistemler tarafından parçalanmaları zorlaşabilmektedir (Grune vd., 2004).

DNA, serbest radikallerin saldırısına açık olan bir diğer önemli biyomoleküldür. Serbest radikaller, DNA bazlarında oksidatif modifikasyonlara ve tek ya da çift zincirli kırılmalara neden olabilir. Bu tür hasarlar, genetik bilginin doğru bir şekilde aktarılmasını engelleyebilmekte ve mutasyonlara yol açabilmektedir (Cooke vd., 2003). Mutasyonlar, hücrelerin normal işleyişini bozarak kanser gibi ciddi hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (Valko vd., 2006). DNA hasarı ayrıca, genomik instabiliteye ve hücresel apoptoza neden olabilmektedir. Bu süreçler, organizmanın genel sağlığını ve hücre yenilenme kapasitesini olumsuz etkileyerek yaşlanmayı hızlandırabilir ve çeşitli kronik hastalıkların gelişimini tetikleyebilmektedir (Hoeijmakers, 2009).

Antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliği, yaş, beslenme durumu, genetik faktörler ve çevresel maruziyetler gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Genetik faktörler, özellikle antioksidan enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, süperoksit dismutaz (SOD) enzimini kodlayan genlerde meydana gelen polimorfizmler, bu enzimin etkinliğini doğrudan etkileyebilmekte ve dolayısıyla bireylerin oksidatif strese karşı savunma kapasitesinde farklılıklara neden olabilmektedir (Battisti vd., 2008). Benzer şekilde, glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz gibi enzimlerin ekspresyonunu düzenleyen genetik varyasyonlar da bu enzimlerin işlevselliğini ve vücudun serbest radikallere karşı korunma yeteneğini etkileyebilir (Petersen vd., 2010). Genetik varyasyonlar, antioksidan enzimlerin sentezlenme hızını, etkinliğini ve stabilitesini değiştirerek hücresel oksidatif denge üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (Forsberg vd., 2001). Bu tür genetik farklılıklar, bazı bireylerin oksidatif stresle daha iyi başa çıkabilmesine olanak tanırken, diğerlerinin daha hassas olmasına neden olabilir.

1.3.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, hücrelerde meydana gelen çeşitli biyokimyasal reaksiyonların yan ürünü olarak ortaya çıkan ve çiftleşmemiş elektron içeren reaktif

moleküllerdir. Bu moleküller, hücresel yapılar ve biyomoleküller üzerinde zararlı etkilere sahip olabilirler. Serbest radikallerin oluşumu ve etkileri, vücuttaki denge durumunun sağlanmasında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif azot türleri (RAT) olarak bilinen bu radikaller, hücrelerde ve dokularda oksidatif stresin temel sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Oksidatif stres, organizmanın reaktif türler ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengeyi yitirdiği bir durumdur. Bu durum, hücresel hasara, yaşlanma süreçlerine ve birçok kronik hastalığa yol açabilmektedir (Valko vd., 2007).

Reaktif oksijen türleri, mitokondriyal enerji üretimi sırasında meydana gelen süreçlerin doğal bir yan ürünü olarak ortaya çıkmaktadır. Mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon esnasında elektron taşıma zincirinde oksijen moleküllerine tam indirgeme sağlanamadığında, süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) gibi serbest radikaller oluşmaktadır (Chance vd., 1979). Bu türler, hücresel yapılar üzerinde oldukça toksik etkilere sahiptir ve biyomoleküllerle (lipidler, proteinler ve DNA) reaksiyona girerek hücrede ciddi yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açabilmektedir (Cadenas ve Davies, 2000). Hücre zarındaki lipid peroksidasyonu, proteinlerin oksidasyonu ve DNA'nın hasara uğraması, oksidatif stresin biyolojik sonuçlarından bazılarıdır. Oksidatif stres, ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok sağlık sorununun temelinde yer almaktadır (Sies ve Jones, 2020). Ayrıca oksidatif stres, yaşlanma sürecinin hızlanmasında ve yaşlanmaya bağlı dejeneratif değişimlerin artmasında da önemli bir rol oynamaktadır (Harman, 1956). Bu nedenle, oksidatif stresin kontrol altına alınması, hücresel sağlığın ve organizmanın genel işlevselliğinin korunmasında büyük önem taşımaktadır.

Serbest radikallerin oluşumunda sadece mitokondriyal süreçler değil, aynı zamanda peroksizomlarda gerçekleşen yağ asitlerinin beta-oksidasyonu ve sitokrom P450 enzim sistemi gibi detoksifikasyon mekanizmaları da rol oynamaktadır (Reddy ve Mannaerts, 1994). Peroksizomlar, özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında önemli miktarda hidrojen peroksit üretmekte ve bu durum serbest radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu süreçlerde oluşan serbest radikaller, hücrelerin normal işlevlerini yerine getirebilmesi için gerekli olan metabolik süreçlerin bir parçasıdır; ancak, aşırı serbest radikal üretimi hücresel dengenin bozulmasına ve oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır (Schrader ve Fahimi, 2006).

Reaktif azot türleri, nitrik oksit (NO) ve onun türevlerini içermektedir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri aracılığıyla L-arjininden üretilmekte ve fizyolojik

konsantrasyonlarda vazodilatasyon, nörotransmisyon ve immün yanıt gibi pek çok işlevde kritik rol oynamaktadır (Moncada ve Higgs, 1993; Nathan, 1992). Ancak nitrik oksit, süperoksit anyonu ile birleşerek peroksinitrit (ONOO^-) gibi oldukça reaktif ve toksik bir bileşiğe dönüşebilmektedir (Radi, 2018). Peroksinitrit, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına yol açarak hücresel işlevleri olumsuz yönde etkilemekte ve birçok patolojik durumun gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Peroksinitrit ayrıca proteinlerin tirozin kalıntılarındaki nitrasyona neden olarak enzimlerin işlevlerini bozabilir ve hücresel sinyal yollarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Pacher vd., 2007). Bu nedenle, reaktif azot türlerinin aşırı üretimi, hücresel işlevlerin bozulmasına ve çeşitli inflamatuvar ve dejeneratif hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

Serbest radikallerin hücresel bileşenler üzerindeki etkileri oldukça geniş kapsamlıdır ve bu etkiler, hücresel yapılarla reaksiyona girerek zincir reaksiyonları başlatabilmektedir. Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmesi sonucu oluşmaktadır. Bu durum, hücre zarının bütünlüğünü ve akışkanlığını bozarak hücre işlevlerinde aksaklıklara neden olmaktadır (Ayala vd., 2014). Hücre zarı, hücrenin iç ve dış ortamı arasındaki madde alışverişini düzenleyen kritik bir yapıdır ve lipid peroksidasyonu zarın geçirgenliğini artırarak hücre ölümüne yol açabilir. Bu süreç, hücrelerin dış ortamdan gelen sinyallere yanıt verme kapasitesini ve hücre içi metabolik düzenlemeleri bozarak organizmanın genel sağlığını etkileyebilir. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksitler, hücre zarında geri dönüşü olmayan değişikliklere neden olabilir ve bu durum, hücre ölümüne yol açan nekrotik ya da apoptotik süreçleri tetikleyebilir (Esterbauer vd., 1991).

Protein oksidasyonu, serbest radikallerin proteinlerin yan zincirleriyle reaksiyona girerek onların yapısını ve işlevlerini bozmasıdır (Dalle-Donne vd., 2003). Bu durum, enzimlerin aktif bölgelerindeki amino asitlerin oksidasyonuna ve dolayısıyla enzimatik aktivitenin azalmasına neden olabilir. Protein oksidasyonu ayrıca, proteinlerin hücre içinde birikerek toksik etki göstermesine de yol açabilir. Bu tür okside olmuş proteinler, proteazomlar tarafından yıkılmakta zorluk yaşandığında, hücre içinde birikerek hücresel işlevlerin bozulmasına ve hücre ölümüne neden olabilir (Berlett ve Stadtman, 1997). Okside olmuş proteinler, ayrıca, hücresel sinyal iletim yollarını da bozarak hücresel homeostazın sürdürülmesini zorlaştırabilir. Bu süreçler, yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Finkel ve Holbrook, 2000).

DNA hasarı ise, serbest radikallerin DNA bazlarıyla reaksiyona girmesi ve tek ya da çift zincirli kırılmalara neden olması sonucu meydana gelmektedir (Cooke vd., 2003). DNA'daki bu hasar, mutasyonlara, genetik instabiliteye ve nihayetinde kanser gibi ciddi

hastalıkların gelişimine yol açabilmektedir. Oksidatif DNA hasarı, hücre döngüsünün kontrolsüz bir şekilde ilerlemesine ve apoptoz mekanizmalarının devreye girmesine neden olabilmektedir (Klaunig ve Kamendulis, 2004). Bu durum, özellikle hızlı bölünen hücrelerde kansere yol açan mutasyonların birikmesine neden olmaktadır. Ayrıca, mitokondriyal DNA, nükleer DNA'ya kıyasla daha az koruma altında olduğundan, oksidatif hasara karşı daha duyarlıdır ve bu da mitokondriyal disfonksiyona yol açarak enerji üretiminde azalma ve hücre yaşlanmanın hızlanmasına sebep olabilmektedir (Shokolenko vd., 2009).

1.3.3. Antioksidan Enzimler

Antioksidan enzimler, vücudun oksidatif strese karşı geliştirdiği savunma mekanizmalarının temel bileşenleridir ve serbest radikallerin nötralize edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu enzimler, hücre düzeyde oksidatif hasarın kontrol altına alınmasını sağlayarak biyomoleküllerin ve hücre yapısının korunmasına yardımcı olmaktadır.

Süperoksit dismutaz (SOD), antioksidan savunma sisteminin en önemli bileşenlerinden biridir. SOD, hücrelerde oksidatif stresin başlıca kaynaklarından biri olan süperoksit anyonunu (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürmektedir. Süperoksit anyonu, mitokondriyal enerji üretimi sırasında ve fagositik hücrelerin patojenlere karşı savunma mekanizmaları esnasında oluşmaktadır. Süperoksit, hücredeki proteinler, lipidler ve DNA gibi biyomoleküller üzerinde oksidatif hasara yol açabilmekte ve bu nedenle süperoksit dismutaz, bu radikalın detoksifikasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır (Fukai ve Ushio-Fukai, 2011).

SOD enzimi, bakır-çinko (Cu/Zn-SOD), manganez (Mn-SOD) ve dış hücrede bulunan ekstrasellüler SOD (Ec-SOD) olmak üzere farklı izoformlarda bulunmaktadır. Cu/Zn-SOD, sitozol ve çekirdekte yer alırken, Mn-SOD mitokondride bulunmakta ve her iki izoform da serbest radikal oluşumunun farklı kaynaklarından koruma sağlamaktadır (McCord ve Fridovich, 1969). Bu izoformlar, hücrelerdeki oksidatif stresi farklı bölgelerde kontrol altına alarak geniş bir koruma sağlamaktadır. SOD'un etkinliğinin yüksek olması, oksidatif stresin hücre düzeyde zararlı etkilerinin önlenmesinde önemli bir avantaj sunmakta ve bu durum, organizmanın genel sağlığını korumada kritik bir rol oynamaktadır.

Katalaz, hidrojen peroksitin (H_2O_2) suya ve oksijene dönüştürülmesini sağlayan önemli bir antioksidan enzimdir. Hidrojen peroksit, süperoksit dismutaz tarafından süperoksit anyonundan oluşturulur ve hücre için potansiyel olarak toksiktir.

Katalaz, peroksidazlarda yoğun olarak bulunmaktadır. Hücre içinde biriken hidrojen peroksitin hızlı bir şekilde detoksifiye edilmesini sağlamaktadır (Chelikani vd., 2004). Hidrojen peroksit, Fenton reaksiyonu gibi kimyasal reaksiyonlar sonucunda demir veya bakır iyonları varlığında hidroksil radikallerine ($\text{OH}^\cdot$) dönüşebilir ve bu radikaller hücresel yapılar üzerinde son derece yıkıcı etkilere sahiptir (Winterbourn, 2008). Bu nedenle, katalaz enzimi, hücresel redoks dengesinin sağlanmasında ve hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif hasarın önlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Katalazın yüksek aktivitesi, özellikle yüksek metabolik aktiviteye sahip hücrelerde oksidatif stresin kontrol altında tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Katalaz, aynı zamanda oksidatif strese karşı uzun süreli koruma sağlayarak hücrelerin dayanıklılığını arttırmaktadır. Hücre içindeki hidrojen peroksitin hızlı ve etkili bir şekilde detoksifiye edilmesi, hücrelerin işlevselliğini ve canlılığını sürdürmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Glutasyon peroksidaz (GPx), hücredeki hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin detoksifikasyonunda görev alan bir diğer önemli antioksidan enzimdir. GPx, bu peroksitleri suya ve alkol türevlerine indirgerken, glutasyon (GSH) kullanmakta ve bu reaksiyon sırasında glutasyonun okside formu olan GSSG oluşmaktadır. Glutasyon redüktaz enzimi, GSSG'yi tekrar GSH'ya indirgemekte ve böylece hücredeki antioksidan kapasite sürdürülmektedir (Brigelius-Flohé ve Maiorino, 2013). GPx, özellikle lipid peroksidasyonunu önlemede önemli bir rol oynar ve bu sayede hücre zarının bütünlüğünün korunmasına yardımcı olmaktadır. Lipid peroksidasyonu, hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından oksitlenmesi sonucu meydana gelmekte ve bu süreç hücre zarının yapısını ve işlevini bozarak hücre ölümüne yol açabilmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). GPx enziminin bu süreci engellemesi, hücre zarının sağlıklı kalmasına ve hücresel işlevlerin sürdürülmesine katkı sağlamaktadır. GPx'nin etkinliği, hücresel antioksidan savunmanın güçlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca, GPx enzimi, hücrelerde oluşabilecek inflamatuvar yanıtları da azaltarak oksidatif strese bağlı iltihaplanmanın önlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu enzim, özellikle dokularda ve organlarda oluşabilecek zararlı etkilerin önlenmesinde önemli bir koruma mekanizması sunmaktadır (Flohé, 2013).

Antioksidan enzimlerin etkinliği, çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Genetik faktörler, bu enzimlerin ekspresyonunu ve aktivitesini belirleyebilmektedir. Örneğin, SOD ve GPx enzimlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmler, bu enzimlerin etkinliğini değiştirerek bireylerin oksidatif strese karşı duyarlılığını etkileyebilmektedir (Fukai ve Ushio-Fukai, 2011). Ayrıca, çevresel faktörler de antioksidan enzimlerin işlevselliğinde önemli rol

oynamaktadır. Sigara dumanı, hava kirliliği ve çeşitli kimyasallar gibi çevresel stresörler, serbest radikal üretimini artırarak antioksidan savunma sistemlerini zorlamaktadır (Valko vd., 2006). Bu durumda antioksidan enzimlerin etkinliği, oksidatif stresin kontrol altında tutulmasında belirleyici olabilir.

Beslenme durumu da antioksidan enzimlerin işlevselliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Özellikle selenyum, glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörü olarak görev yapmakta ve bu mineralin yetersizliği GPx aktivitesini azaltarak oksidatif strese karşı savunmayı zayıflatabilmektedir (Rayman, 2012). Bunun yanında çinko ve bakır gibi mineraller, SOD enziminin etkinliğinde önemli rol oynamakta ve bu minerallerin eksikliği de antioksidan savunmayı zayıflatabilmektedir (Fridovich, 1997). Ayrıca, sağlıklı bir diyetin antioksidan enzimlerin aktivitesini desteklemesi, serbest radikal hasarının önlenmesinde ve organizmanın genel sağlığının korunmasında büyük önem taşımaktadır. Antioksidan enzimlerin etkinliği aynı zamanda yaşlanma süreciyle de ilişkilidir. Yaşlanma süreci boyunca hücrelerin antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliğinde azalma meydana gelmekte ve bu durum oksidatif stresin artmasına yol açmaktadır (Harman, 1956). Yaşlanmaya bağlı olarak serbest radikallerin birikimi, hücrelerde ve dokularda hasara neden olmakta ve bu durum yaşlanma ile ilişkili hastalıkların gelişimini tetikleyebilmektedir. Antioksidan enzimlerin ekspresyonundaki azalma ve etkinliğindeki düşüş, yaşlı bireylerde oksidatif stresin artmasına ve hücresel işlevlerin bozulmasına neden olmaktadır (Finkel ve Holbrook, 2000). Bu süreç, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer kronik rahatsızlıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, yaşlanma ile birlikte mitokondriyal disfonksiyonun artması, serbest radikal üretimini daha da artırarak hücresel hasarı hızlandırmaktadır. Bu nedenle, yaşlı bireylerde antioksidan enzimlerin desteklenmesi, yaşlanmaya bağlı hastalıkların önlenmesinde ve sağlıklı yaşlanmanın sağlanmasında kritik bir faktördür.

Antioksidan enzimlerin işlevlerini yerine getirebilmesi için hücresel redoks dengesinin korunması son derece önemlidir. Redoks dengesi, hücre içinde oksidan ve antioksidan bileşenler arasındaki dengeyi ifade etmekte ve bu denge, hücrelerin sağlıklı bir şekilde işlev görmesi, metabolik süreçlerin düzgün bir şekilde yürütülmesi ve oksidatif hasarın önlenmesi için kritik bir öneme sahiptir (Jones, 2006). Bu dengenin bozulması, hücresel işlevlerde aksamalara yol açarak organizmanın genel sağlığını tehdit edebilir. Hücresel redoks dengesi, enerji üretimi, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi temel biyolojik süreçlerin devamlılığında merkezi bir rol oynamaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Antioksidan enzimler, bu dengenin korunmasını sağlayarak oksidatif hasarın önlenmesine ve hücresel bütünlüğün sürdürülmesine katkı sağlamaktadır. Bu enzimler, hücrelerin zarar

görmesini engelleyerek DNA, proteinler ve lipidler gibi biyomoleküllerin oksidatif strese karşı korunmasında önemli bir bariyer görevi üstlenmektedir (Sies, 2017). Ayrıca, antioksidan enzimlerin etkinliği, hücresel sinyal iletiminde ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde de büyük bir rol oynamaktadır (Forman vd., 2014). Oksidatif stres altında, hücre sinyal yolları bozulabilir ve bu durum hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoz gibi temel hücresel süreçlerin aksamasına neden olabilmektedir (Valko vd., 2007). Hücresel sinyal iletimi, hücrelerin çevresel değişikliklere uygun şekilde yanıt vermesi için gereklidir ve bu süreçlerin bozulması, organizmanın bütünsel işlevselliğini etkileyebilir (Ray vd., 2012). Antioksidan enzimler, bu tür olumsuz etkilerin önlenmesinde ve hücresel işlevlerin düzenlenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Bu enzimlerin etkin çalışması, oksidatif stres kaynaklı sinyal iletim bozukluklarının önlenmesine ve hücresel fonksiyonların sağlıklı bir şekilde devam etmesine yardımcı olmaktadır (Halliwell, 2007). Buna ek olarak, antioksidan enzimlerin etkinliği, hücresel adaptasyon mekanizmalarının sürdürülmesinde de büyük önem taşımaktadır (Jones, 2006). Hücreler, çevresel değişimlere ve oksidatif strese karşı adaptif yanıtlar geliştirmekte ve bu adaptif yanıtlar, hücresel homeostazın korunmasında kritik bir rol oynamaktadır (Forman ve Zhang, 2021).

Çevresel stresörlere karşı geliştirilen adaptif yanıtlar, hücrelerin metabolik süreçlerini düzenlemesine ve bu süreçlerin gerektirdiği enerji ve kaynakları en verimli şekilde kullanmasına olanak tanımaktadır. Antioksidan enzimler, bu süreçlerdeki etkinlikleri sayesinde hücrelerin stres koşullarına karşı direnç göstermesinde ve işlevselliğini sürdürmesinde önemli bir faktördür (Finkel ve Holbrook, 2000). Hücresel redoks dengesi sağlanamadığında, hücrelerde oksidatif hasar birikimi meydana gelir ve bu da hücre ölümüne yol açabilir. Antioksidan enzimlerin bu tür hasarları önlemesi, hücre ömrünün uzatılmasında ve yaşlanma süreçlerinin yavaşlatılmasında da önemli bir rol oynamaktadır (Harman, 1956).

Antioksidan enzimlerin etkinliği, ayrıca hücrelerde enerji dengesinin korunmasına ve metabolik homeostazın sürdürülmesine de katkıda bulunmaktadır. Hücrelerin sağlıklı bir şekilde enerji üretebilmesi ve bu enerjiyi işlevlerini yerine getirmek için kullanabilmesi, redoks dengesine bağlıdır (Sies, 2017). Oksidatif stres altında, enerji üretiminde görev alan mitokondrilerde disfonksiyon meydana gelebilir ve bu durum, hücresel enerji krizine ve metabolik süreçlerin bozulmasına neden olabilir (Finkel ve Holbrook, 2000). Antioksidan enzimler, mitokondriyal işlevlerin korunmasına yardımcı olarak enerji üretim süreçlerinin devamlılığını sağlamaktadır (Jones, 2006). Bu, özellikle yüksek enerji gereksinimi olan hücre tiplerinde, örneğin kas hücrelerinde ve sinir hücrelerinde, daha da önemlidir. Bu hücreler, oksidatif strese karşı daha savunmasızdır ve bu nedenle antioksidan enzimlerin etkinliği, bu tür hücrelerin sağlığını ve işlevselliğini sürdürmesi açısından hayati bir öneme

sahiptir (Forman ve Zhang, 2021). Sonuç olarak, antioksidan enzimler hücrel redoks dengesinin korunmasında, oksidatif hasarın önlenmesinde, hücrel sinyal iletiminin ve adaptasyon mekanizmalarının sürdürülmesinde merkezi bir rol oynamaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Bu enzimlerin etkinliği, hücrelerin çevresel streslere karşı direnç geliştirmesine, hücrel bütünlüğün korunmasına ve genel organizma sağlığının sürdürülmesine yardımcı olmaktadır (Ray vd., 2012). Antioksidan enzimlerin etkinliğini artırmak, oksidatif stresin zararlı etkilerini en aza indirmek ve sağlıklı bir yaşam sürdürmek için büyük bir öneme sahiptir (Forman vd., 2014). Bu bağlamda, genetik faktörler, çevresel maruziyetler ve beslenme durumu gibi unsurların, bu enzimlerin fonksiyonel kapasiteleri üzerindeki etkisi dikkatle değerlendirilmelidir. Antioksidan savunma sistemlerinin güçlendirilmesi, oksidatif strese bağlı hastalıkların önlenmesi ve sağlıklı yaşlanmanın sağlanması için kritik bir strateji olarak kabul edilmelidir (Harman, 1956).

Çeşitli araştırmacılar tarafından A1 β kazeinin Tip 1 diyabet, otizm, LDL salınımı ile kalp hastalıkları, yangı mediatörlerinde artış ve ani ölüm sendromu gibi birçok hastalığın oluşumundan sorumlu olmasına karşın, A2 β kazeinin ise bu tür hastalıklara neden olmadığı bildirilmektedir. Farklı β kazein genotipindeki siyah- beyaz alaca süt ineklerindeki antioksidan düzeyleri ile genotipin antioksidatif metabolizma üzerindeki etkilerinin gösterilmesi amaçlanan bu çalışmada A1A1, A1A2 ve A2A2 şeklinde farklı β kazein genotipindeki (Holştayn) siyah-beyaz alaca süt ineklerinde antioksidatif metabolizmada rol alan glutatyon peroksidaz (GPox), paraoksanaz (PON) enzim aktiviteleri ile seruloplazmin, albümin, Total Bilirubin, Fosfor (P), Kalsiyum (Ca), BUN (Kan üre azotu), Kreatinin, Total Protein, serum amiloidA(SAA), Haptoglobulin(Hp), Nefa, BetaOH-bütirik asit(BHBA), GGT, AST, ALT, ALP ve insülin düzeyleri ile lipid profilinin değerlendirilmesi için trigliserid, kolestrol, HDL ve LDL düzeyleri analiz edilmiştir.

A1 ve A2 genlerine sahip olan süt ineklerinin süt kalitesi üzerine çeşitli araştırmalar yapılmış ve A2 sütün daha kaliteli olduğu yönündeki inançlarla bazı ülkelerde A2 sütler için farklı bir Pazar oluşmaya başlamıştır. Yani A2 genotipli sürülerden A2 sütünü ayrı ayrı toplamak ve yüksek fiyattan pazarlamak için bir fırsat oluşmuştur.

Sütlerin kalitesi ve BCM-7 ile bahsi geçen hastalıklar arasında çalışmalar yapılmış olsada A1 A2 genlerinin genel metabolik parametreler ve antioksidan metabolizmaya etkisi ölçülmemiştir. Çalışma A1, A2 ve heterozigot genetiğe sahip ineklerin genel metabolik parametreler ve antioksidan metabolizmalarını incelemeyi ve bu alanda karşılaştırma yapmayı amaçlamıştır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırma Alanı ve Örneklem Grupları

Bu çalışma, farklı beta-kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde serumda genel metabolik parametreler ve antioksidan parametrelerinin incelenmesini amaçlanmıştır. Araştırma, Türkiye'nin Kırklareli Lüleburgaz bölgesinde bulunan süt üretiminde önemli rol oynayan çeşitli çiftliklerde ithal edilmiş Holstein ırkı ineklerde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen inekler, sağlık durumu iyi olan ve benzer laktasyon dönemindeki inekler arasından seçilmiştir. Sağlıklı ve benzer laktasyon döneminde olan ineklerin tercih edilmesi, çevresel ve fizyolojik faktörlerin araştırma sonuçları üzerindeki etkisini minimize etmeyi amaçlamıştır. Çalışmada toplamda 112 Holstein inek, rastgele örneklem yöntemi kullanılarak seçilmiştir. Rastgele örneklem yöntemi, örneklemin popülasyonu temsil etme oranını artırarak araştırma sonuçlarının güvenilirliğini sağlamaktadır. Bu yöntem, aynı zamanda genetik polimorfizimlerin serum biyokimyasal ve antioksidan parametreleri üzerindeki etkilerini daha doğru bir şekilde değerlendirme olanağı sunmaktadır.

Bu tez çalışması Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu kararı (karar no: 2021-12-96) ve Tareks Hayvancılık Anonim Şirketi'nin Bayramdere/Kırklareli işletmelerinde bulunan hayvanlarının rutin kontrollerinde alınan kan örneklerini kullanım 00izinleri çerçevesinde yürütülmüştür. Biyokimyasal analizler Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim yapılmıştır.

Seçilen inekler pedigrilerinde belirtilen genetik polizmorfizmlerine göre 3 Gruba ayrılmıştır. İlk grup A1A1 homogen genotipine sahip 37 adet inek, ikinci grup A2A2 homojen genotipe sahip 34 adet inek ve son olarak üçüncü grup A1A2 heterojen genotipe sahip 41 adet inekten oluşmaktadır.

Çizelge 2.1. Grupların numaralandırılması

Genetik Varyant	Numune No	Numune Adet
A1A1	1-37	37
A2A2	38-71	34
A1A2	72-112	41

Araştırma süresince, hayvanların bakım ve beslenme koşulları mümkün olduğunca homojen tutulmuştur. Çiftliklerde ineklere sağlanan yemler, benzer besin değerlerine sahip olup, ineklerin laktasyon dönemlerine uygun şekilde düzenlenmiştir. Hayvanlara verilen yemler, enerji, protein, mineral ve vitamin gereksinimlerini karşılayacak şekilde formüle edilmiştir. Bu besleme programı, hayvanların metabolik ve fizyolojik dengelerinin korunmasına yardımcı olarak, antioksidan parametrelerin doğru bir şekilde ölçülmesini sağlamıştır. Ayrıca, hayvanların barınma koşulları, çevresel faktörlerin etkisini en aza indirecek şekilde düzenlenmiştir. Bu sayede, elde edilen verilerin yalnızca genetik polimorfizimlerin etkilerini yansıtması amaçlanmıştır.

Araştırma alanındaki çiftliklerde, hayvanların günlük aktiviteleri ve sağlık kontrolleri düzenli olarak yapılmıştır. Hayvanların aşıları ve sağlık taramaları veteriner hekimler tarafından gerçekleştirilmiş ve herhangi bir sağlık problemi yaşayan inekler çalışmadan çıkarılmıştır. Bu durum, araştırma bulgularının güvenilirliğini ve doğruluğunu artırmak için alınan önemli bir önlem olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra, çevresel faktörlerin etkisini azaltmak amacıyla, hayvanların barındığı ahırlarda sıcaklık, nem ve hava kalitesi gibi parametreler kontrol altında tutulmuştur. Bu önlemler, hayvanların stres seviyelerinin düşük tutulmasını ve biyokimyasal parametrelerin bu faktörlerden etkilenmemesini sağlamıştır.

2.1.1. Kan Alma, Serum Örnekleme ve Saklama

Çalışmaya katılan her bir inekten, aseptik koşullarda, sabah yemlemesi öncesinde jugular venden 10 mL kan alınmıştır. Sabah yemlemesinden önce kan örneği alınmasının nedeni, yem tüketiminin biyokimyasal parametreler üzerindeki

etkisini ortadan kaldırmak ve biyokimyasal ölçümlerde standart bir yaklaşım izlemektir.

Serum analizleri için kan örnekleri, antikoagülan içermeyen tüplere toplanmıştır. Kan, oda sıcaklığında yaklaşık 30 dakika bekletilerek pıhtılaşması sağlanmış ve ardından santrifüj edilmiştir.

Kan örnekleri, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Bu santrifüj işlemi, kanın hücresel bileşenlerinin ayrılması ve serumun elde edilmesi için uygulanmıştır. Ayrılan serum örnekleri, biyokimyasal ve antioksidan analizler yapılana kadar -80°C'de saklanmıştır.

2.1.2. Kimyasal Malzemeler

Kimyasal madde adı	Üretici	Kat. No.
%85'lik fosforik asit	Honeywell Fluka	04107-1L
Amonyum sülfat	Merck	A4418-1KG
Anhidr kalsiyum klorür	Merck	1023791000
Anhidr sitrik asit	Merck	791725-1KG
Bakırklorür	Merck	AL.222011-250G
Dimetil sülfoksit	Honeywell Fluka	41640-1L
EDTA	Merck	E9884-100G
EDTA Buffer (10x)	Thermo-Scientific	TA-9004-1000
Formaldehit	Merck	1040022500
Fosfat Buffer	Merck	P4417-100TAB
Glasiyel asetik asit	Honeywell Fluka	27221-1L
Glisin	Honeywell Fluka	15527H-1KG
Glutasyon Reduktaz	Merck	9001-48-3
Hidrojen peroksit	Merck	H1009-500ML
Hidroklorik asit	Honeywell Fluka	FL07102-2,5L
İndirgenmiş glutasyon	Merck	G4251-5G
Ksantin	Merck	X7375-10G

Ksantin oksidaz	Merck	682151-50U
Luperox	Merck	458139-1L
Methanol	Merck	1060092500
NADPH	Merck	10621706001
Nitroblue tetrazolium	Merck	11585029001
p-fenil diamin	Merck	8072461000
Paraokson	Merck	36186-100MG
Serum Alanin transferaz	Randox	AL8304
Serum Albumin	Randox	AB8301
Serum Alkalen fosfataz	Randox	AP8302
Serum Aspartat transferaz	Randox	AS8306
Serum fosfor	Randox	PH8328
Serum GGT	Randox	GT8320
Serum HDL-C	Randox	CH8311
Serum kalsiyum	Randox	CA8309
Serum Kreatinin	Randox	CR8316
Serum Toplam Protein	Randox	TP8336
Serum trigliserit	Randox	TR8332
Serum toplam kolesterol	Randox	CH8310
Serum toplam bilirubin	Randox	BR8377
Serum Üre	Randox	UR8334
Sığır albumin	Merck	A2153-100G
Sodyumklorür	Merck	1064041000
Sodyum asetat trihidrat	Merck	1062671000
Sodyum hidroksit	Merck	S5881-1KG
Sodyum karbonat	Merck	223530-1KG
Sodyum molibdat dihidrat	Merck	M1003-500G
Sodyum tungstat dihidrat	Merck	223336-100G
Tris	Chem Cruz	SC-3715A
Trisodyum sitrat dihidrat	Merck	S1804-1KG
Bovine İnsulin	BT-lab	E0015Bo
Bovine Haptoglobulin	BT-lab	EA0011BO

Bovine Serum Amiloid A	BT-lab	E2264Bo
BHBA	DiaSys	1-3711-99-10-921
NEFA	DiaSys	1-5781-99-10-921

2.1.3. Sarf Malzemeler

Sarf Malzeme Adı	Marka	Kat. No.
5 cc enjektör	Beybi	22G
1000 ul pipet ucu	LP ITALIANA	L151146
200 ul pipet ucu	Biosigma	N403366
10 mL cam pipet	Lamtek	LT1002811
1.5 cc mikrosantrifüj tüpü	Isolab	078.03.002
2 cc mikrosantrifüj tüpü	Isolab	078.03.003
15 mL Falcon tüpleri	Isolab	078.02.001
50 mL Falcon tüpleri	Isolab	078.02.003
Cam beher (50 mL)	Lamtek	LT1001270
Cam mezür (2000 mL)	Lamtek	LT1002100
Kırmızı kapaklı kan alma tüpleri	Hemalab	S0386
Cam balon joje (100 mL)	Lamtek	LT1001120
96 well plate	Isolab	122.11.196
Manyetik Balık	Lamtek	LT1002370
Cam deney tüpleri	Isolab	077.01.005
Quartz Küvet	Isolab	098.01.008
Çelik spatül	Isolab	047.02.180
Havan ve Tokmağı	Lamtek	LT1001660
Cam Erlen (2000 mL)	Lamtek	LT1001580

2.1.4. Kullanılan Cihazlar

Cihaz Adı	Marka	Model
Hassas Terazı	Precisa	XB220A
Serum Biyokimya cihazı	MINDRAY	BS-400
Soğutmalı santrifüj (6000 rpm)	Heraeus	Minifuge Rf
Vortex	Heidolph	Reax 2000
ELISA okuyucu	Tecan	Sunrise RS 232
Spektrofotometre cihazı	Shimadzu	UV-1202
Vakumlu Etüv	Heraeus	VTR5036
pH metre	Hanna Instruments	HI 221
Manyetik karıştırıcı	Biosan	MMS 3000
Etüv	Stuart	SI 500
Geri soğutucu	Elektro mag	6M25
Buzdolabı	Vestel	COOL 540 HG
Dondurucu (-80 °C)	Brunswick Scientific	U410 Premium
Soğutmalı santrifüj (10000 rpm)	Sigma	3K30
Pipet (200 ul)	Socorex	Acura825/20-200ul
Pipet (50ul)	Socorex	Acura825/5-50ul
Pipet (1000ul)	Gilson	Y67303A

2.2. Serum Antioksidan ve Biyokimyasal Parametre Analizi

2.2.1. Serum Biyokimyasal Parametre Analizi

NEFA, BHBA, Üre, Kreatinin, Pi, Ca, Toplam Protein, Albumin, ALT, AST, ALP, GGT, Toplam Bilirubin, Toplam Kolesterol, HDL ve Trigliserit değerleri otoanalizörde kitler kullanılarak ölçülmüştür. BUN (Karagül ve ark., 2000) ve LDL (Friedewald ve ark., 1972) ise aşağıdaki şekilde hesaplanarak bulunmuştur.

$$\text{BUN (mg/dL)} = \text{Üre} / 2,14$$

$$\text{LDL (mg/dL)} = \text{T. Chol} - ((\text{T.G.}/5) + \text{HDL})$$

2.2.2. Antioksidan Analizler

2.2.2.1. Paraoksonaz Analizi

Paraoksonazın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan sarı renkli p-nitrofenolün 412 nm'deki optik dansiteleri belli süreler içinde ölçülmesi prensibine dayanmaktadır (Aviram ve Rosenblat, 2008). Glisin tampon çözeltisinden 250 ml hazırlamak için; 0,05 M glisin çözeltisi ve 0,001 M CaCl₂ çözeltisinden 125 mL hazırlanmış ve pH 10,5'a yoğun NaOH ile ayarlanarak son hacim 250 ml'ye, hazırlanan çözeltiler ile tamamlanmıştır. Metanolde hazırlanmış 0,4 M paraoxon glisin tampon çözeltisi ile sulandırılarak derişimi 4 mM'e düşürülmüştür. Blank ve sulandırılmamış örneklerden 5 µL ve 100 µL PON çözeltisinden kullanılarak mikropateler ile 412 nm'de ELISA okuyucuda 0. ve 3. dk'da OD'leri ölçülmüştür. Aşağıda verilen formül ile optik dansitenin U/mL olarak hesaplaması yapılmıştır.

$$k = (\text{toplam V} \times 1.000.000) / (\text{Ec} \times \text{L} \times \text{numune V})$$

k = katsayı faktörü

V = hacim (µL)

Ec = Ekstinksiyon katsayısı (18.290 M⁻¹ cm⁻¹)

L = ışık yolu (0,273 cm)

U/mL PON = k x (ΔAbs örnek/dk – ΔAbs blank/dk) U/mL

PON = 4203,45 x Optik dansite

2.2.2.2. Seruloplazmin Analizi

Seruloplazmin, P-fenilen diamin diklorid'in (PPD) oksidasyonunu katalize ederek mor renkli bir ürün oluşturur. Renk yoğunluğu, örnekteki seruloplazmin konsantrasyonu ile orantılıdır ve analiz pH 5,5 ortamında çalışmaktadır. Kullanılacak çözeltiden 50

mL hazırlamak için; 0,598 M sodyum asetat trihidrat çözeltisinden 40 mL hazırlanmış ve glasiyel asetik asit ile pH 5,5'e ayarlandıktan sonra çözelti 50 mL'ye tamamlanmıştır. Reaksiyonun şekillenmesini sağlayan PPD'den 0,0135 M hazırlanmıştır (61,5 mg PPD/25 mL sodyum asetat tamponu). Hazırlanan PPD çözeltisinden 100 µL ve blank ve örneklerden 10 µL kullanılarak 550 nm'de ELISA okuyucuda 0. ve 3. dk'larda absorbansları okunarak sonuçlar kaydedilmiştir (Ceron ve Martinez-Subiela, 2004). Aşağıda verilen formül ile optik dansitenin U/mL olarak hesaplanması yapılmıştır (Curzon ve Vallet, 1960).

$$k = (\text{toplam } V \times L) / (0,01 \times 7 \times \text{numune } V) \quad k =$$

katsayı faktörü

V = hacim (mL)

L = yol uzunluğu (3,66)

0,01 = 550 nm'de okunan absorbans değişimi

7 = Reaksiyon hacmine göre üniteye çevirme faktörü

U/mL = $k \times (\Delta \text{Abs örnek/dk} - \Delta \text{abs blank/dk})$

U/mL = 575,14 x optik dansite

2.2.2.3. Glutasyon Peroksidaz Analizi

Glutasyon peroksidaz tarafından glutasyonun oksidasyonu sonucu, oksitlenmiş glutasyonun glutasyon redüktaz ve NADPH kullanarak tekrar glutatyona geri dönüşümü prensibine dayanmaktadır. Flohe ve Guntzler (1984)'in metodu modifiye edilerek kullanılmıştır. Tampon solusyonunda 0,05 M Tris ve 0,005 M EDTA, HCl ile pH'sı 8,0 olacak şekilde ayarlanmış ve analizi gerçekleştirecek enzim ayırıcı içinde 0,005 M NADPH, 0,042 M indirgenmiş glutasyon ve 10 U/mL glutasyon redüktaz karıştırılıp, tampon çözeltiden 37 mL ve enzim çözeltisinden 2 mL karıştırılarak Reaktif 1 (R1) hazır hale getirilmiştir. Tert-bütül hidroperoksit içeren Luperoxtan 28,6 µL alınıp üzerine 20 mL bidistile su ilave edilerek Reaktif 2 (R2) çözeltisi hazırlanmıştır (Thoobbucha, 2015). R1 ve R2 ayıraçları kullanılarak kinetik olarak U/L cinsinden ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Toplam Protein sonuçlarının mg/mL'ye çevirdikten sonra U/mL'ye bölünmesi ile U/mg protein olarak sonuçlar elde edilmiştir.

2.2.3. Bovine İnsulin Analizi

Bt-lab Bovine İnsulin ELISA kiti kullanılmıştır. Kitin içindeki kullanım kılavuzuna

bağlı kalınarak test prosedürü uygulanmış ve sonuçlar mIU/L olarak kaydedilmiştir. Testin Prensibi, Sığır insulin antikoruyla önceden kaplanmış pleytlere serum örnekleri ve standartlar eklenir ve kuyucuklardaki kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş sığır insulin antikoru eklenir ve örneklerdeki insuline bağlanır. Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş sığır insulin antikoruna bağlanır.

İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, bir yıkama adımı ile uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve Sığır insulin miktarına orantılı olarak renk gelişir. Tepkime, asidik durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür.

2.2.4. Bovine Haptoglobulin Analizi

Bt-lab Bovine Haptoglobulin ELISA kiti kullanılmıştır. Kitin içindeki kullanım kılavuzuna bağlı kalınarak test prosedürü uygulanmış ve sonuçlar ug/ml olarak kaydedilmiştir. Testin Prensibi, Sığır Haptoglobulin antikoruyla önceden kaplanmış pleytlere serum örnekleri ve standartlar eklenir ve kuyucuklardaki kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş Sığır Haptoglobulin Antikoru eklenir ve örnekteki Sığır Haptoglobulin 'e bağlanır. Streptavidin-HRP eklenir ve Biyotinlenmiş Sığır Haptoglobulin antikoruna bağlanır.

İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, bir yıkama adımı ile uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve Sığır Haptoglobulin miktarına orantılı olarak renk gelişir. Tepkime, asidik durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür.

2.2.5. Bovine Serum Amiloid A Analizi

Bt-lab Bovine SAA ELISA kiti kullanılmıştır. Kitin içindeki kullanım kılavuzuna bağlı kalınarak test prosedürü uygulanmış ve sonuçlar ug/ml olarak kaydedilmiştir. Testin Prensibi, Sığır SAA antikoruyla önceden kaplanmış pleytlere serum örnekleri ve standartlar eklenir ve kuyucuklardaki kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş Sığır SAA Antikoru eklenir ve örnekteki Sığır SAA'sına bağlanır. Streptavidin-HRP eklenir ve Biyotinlenmiş Sığır SAA antikoruna bağlanır.

İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, bir yıkama adımı ile uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve Sığır SAA miktarına orantılı olarak renk gelişir. Tepkime, asidik durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve absorban 450 nm'de ölçülür.

2.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, istatistiksel analizler ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde SPSS 25.0 yazılımı kullanılmış ve $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi esas alınmıştır. Verilerin analizinde kullanılan yöntemler ve bu yöntemlerin uygulama süreçleri aşağıda verilmiştir.

Betimleyici İstatistikler: Verilerin genel özelliklerinin tanımlanması amacıyla ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile güven aralıkları hesaplanmıştır. Bu analizler, her bir grup için serum antioksidan parametrelerinin merkezi eğilim ve yayılım ölçütlerini ortaya koyarak, genetik varyantların serumdaki etkilerinin genel profilini çıkarmıştır. Betimleyici istatistikler ayrıca, elde edilen verilerin homojenliğini ve dağılım özelliklerini anlamaya yardımcı olmuştur.

Normallik Testleri: Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulanmıştır. Verilerin normalliği, parametrik testlerin uygulanabilmesi için önemli bir ön koşuldur ve bu testler sonucunda elde edilen p değerleri, verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını göstermiştir. Eğer verilerin normal dağılıma uygun olmadığı belirlenirse, parametrik olmayan testler kullanılmıştır.

Gruplar Arası Karşılaştırmalar: Beta-kazein polimorfizmlerine sahip gruplar arasındaki serum antioksidan parametrelerinin farklılıklarını değerlendirmek amacıyla One-way ANOVA testi kullanılmıştır. ANOVA testi, genotip grupları arasındaki ortalama farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için uygulanmıştır. ANOVA sonucunda anlamlı fark tespit edilmesi durumunda, bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Post-Hoc analizler (Tukey HSD testi) yapılmıştır. Bu analizler, polimorfizmler arasındaki farkların detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanımış ve hangi genotiplerin serum antioksidan parametreleri üzerinde daha fazla etkili olduğunu ortaya koymuştur.

İlişki Analizleri: Serum antioksidan parametreleri arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson veya Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Pearson korelasyon testi, veriler normal dağılım gösterdiğinde kullanılırken, normallik varsayımı sağlanmadığında Spearman korelasyon testi tercih edilmiştir. Korelasyon analizleri, serum antioksidan parametrelerinin birbirleri ile olan ilişkilerini ortaya koyarak, farklı parametreler arasındaki pozitif veya negatif korelasyon derecesini belirlemiştir. Bu analizler, beta-kazein polimorfizmlerinin farklı antioksidan parametreler üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı olarak değerlendirmeye olanak tanımıştır.

Regresyon Analizi: Serum antioksidan parametreleri üzerindeki etkilerin açıklanmasında çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Regresyon analizi, bağımsız değişkenlerin (örneğin, beta-kazein genotipleri) bağımlı değişkenler (örneğin, serum GPx, PON, CP düzeyleri) üzerindeki etkilerini belirlemek için yapılmıştır. Bu analiz, serum antioksidan parametreleri üzerindeki genetik etkilerin boyutunu ve hangi faktörlerin bu parametreler üzerinde daha güçlü etkiler yarattığını göstermiştir. Ayrıca regresyon katsayıları, genetik polimorfizmin antioksidan parametrelerde nasıl bir değişiklik yarattığını numerik olarak ifade etmiştir.

Parametrik Olmayan Testler: Verilerin normalliği sağlanmadığında, gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek amacıyla Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır. Kruskal-Wallis testi, parametrik olmayan verilerde gruplar arasındaki farkları değerlendirmek için uygun bir yöntemdir ve bu testin sonuçları, farklı beta-kazein varyantlarına sahip ineklerin serum antioksidan parametrelerinde anlamlı farklılıklar olup olmadığını ortaya koymuştur.

3.BULGULAR

Bu çalışmada, farklı beta-kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinden elde edilen serum örneklerinde bazı antioksidan ve metabolik parametrelerin analizi gerçekleştirilmiştir.

3.1. Lipid Profili ve Beta-Kazein Polimorfizmi

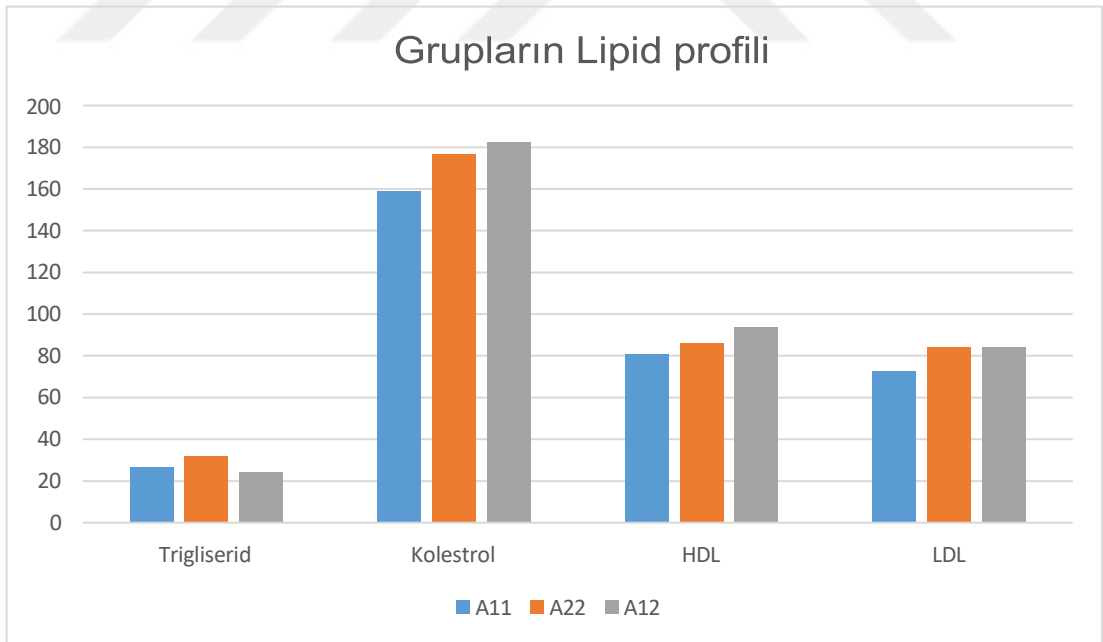
Farklı β -kazein polimorfizmine sahip holstein ineklere ait serum lipid profilini içeren serum trigliserid, kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri Çizelge 3.1. ve Şekil 3.1.`de verilmiştir.

Serum trigliserid düzeyleri A11, A22 ve A12 polimorfizmine sahip ineklerde sırasıyla $26,74 \pm 4,27$ mg/dl, $32,09 \pm 4,79$ mg/dl ve $24,02 \pm 2,05$ mg/dl bulunmuştur. Serum trigliserid düzeyleri A22 grubu ineklerde diğer gruplara göre yüksek düzeyde olmakla birlikte gruplar arasında istatistik olarak önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Serum kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri ise sırasıyla A11 grubunda $159,05 \pm 10,43$ mg/dl, $81,03 \pm 3,88$ mg/dl, $72,68 \pm 7,28$ mg/dl; A22 grubunda $176,44 \pm 8,78$ mg/dl, $86,05 \pm 5,40$ mg/dl, $83,97 \pm 6,65$ mg/dl; A12 grubunda ise $182,46 \pm 6,84$ mg/dl, $93,72 \pm 4,82$ mg/dl ve $83,93 \pm 5,24$ mg/dl bulunmuştur. Gruplar arasındaki farklılıklar istatistik olarak önemli bulunmamakla ($p>0,05$) birlikte A11 grubunda değerler diğer gruplara göre daha düşük analiz edilmiştir.

Çizelge: 3.1. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde serum lipid profili

		n	mean	Std D	Std E	P
Trigliserid (mg/dl)	A11	37	26,74	25,99	4,27	0,312
	A22	34	32,09	27,95	4,79	
	A12	41	24,02	13,12	2,05	
Kolestrol (mg/dl)	A11	37	159,05	63,46	10,43	0,141
	A22	34	176,44	51,22	8,78	
	A12	41	182,46	43,82	6,84	
HDL (mg/dl)	A11	37	81,03	23,58	3,88	0,152
	A22	34	86,05	31,48	5,40	
	A12	41	93,72	30,88	4,82	
LDL (mg/dl)	A11	37	72,68	44,30	7,28	0,357
	A22	34	83,97	38,75	6,65	
	A12	41	83,93	33,58	5,24	



Şekil 3.1. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde serum lipid profili sütun grafiği

3.2. Serum Biyokimyası ve Beta-Kazein Polimorfizmi

Farklı β -kazein polimorfizmine sahip holstein ineklere ait serum biyokimyasını içeren serum toplam protein, albümin, toplam bilirubin, P, Ca, BUN, üre, kreatinin düzeyleri ile GGT, AST, ALT ve ALP enzim aktiviteleri Çizelge 3.2.`de verilmiştir.

Serum total protein düzeyleri A11, A22 ve A12 polimorfizmine sahip ineklerde sırasıyla $8,73 \pm 0,17$ g/dl, $8,38 \pm 0,16$ g/dl ve $8,31 \pm 0,11$ g/dl olarak bulunmuştur. Gruplar olarak istatiki önemi bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Serum albümin ve total bilirubin düzeyleri sırasıyla A11 grubunda $3,59 \pm 0,09$ g/dl, $0,15 \pm 0,01$ mg/dl; A22 grubunda $3,59 \pm 0,06$ g/dl, $0,14 \pm 0,01$ mg/dl ve A12 grubunda $3,72 \pm 0,08$ g/dl, $0,14 \pm 0,01$ mg/dl. Gruplar arası istatistiki bir önem taşımamakla birlikte A12 grubunda serum albümin değeri daha yüksek çıkmıştır ($p>0,05$).

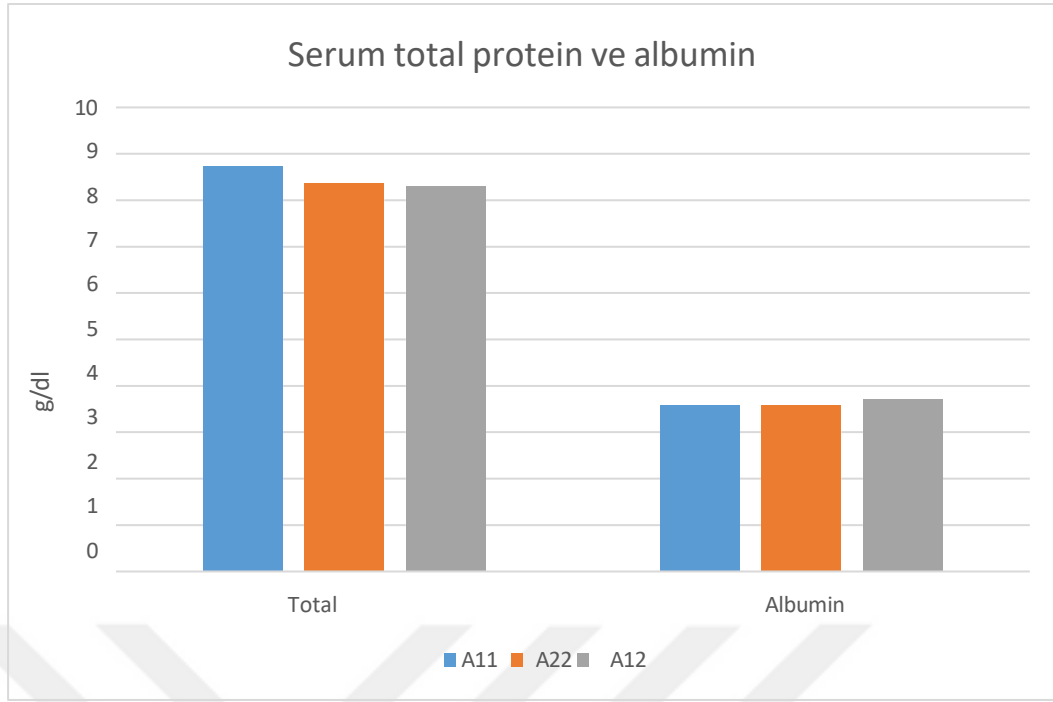
Serum üre, kreatinin ve BUN değerleri sırasıyla A11 grubunda $47,42 \pm 1,52$ mg/dl, $2,85 \pm 0,09$ mg/dl, $22,16 \pm 0,71$ mg/dl; A22 grubunda $47,33 \pm 1,49$ mg/dl, $3,53 \pm 0,10$ mg/dl, $22,12 \pm 0,70$ mg/dl; A12 grubunda ise $49,08 \pm 1,65$ mg/dl, $3,71 \pm 0,13$ olarak bulunmuştur. Üre ve BUN değerleri istatistiki olarak önem taşımamasına rağmen kreatinin en düşük A11 ve en yüksek A12 grubunda bulunması istatistiki olarak önem arz etmektedir ($p<0,05$).

A11 grubunda serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri sırasıyla $8,24 \pm 0,42$ mg/dl, $6,56 \pm 0,14$ bulunurken bu değerler A22 grubunda sırasıyla $11,87 \pm 2,40$ mg/dl, $6,61 \pm 0,24$ mg/dl ve A12 grubunda ise $0,58 \pm 0,31$ mg/dl, $6,66 \pm 0,17$ olarak bulunmuştur. Kalsiyum değeri A22 grubunda yüksek çıkmış olsa da bu fark istatistiki olarak anlamsızdır ($p>0,05$).

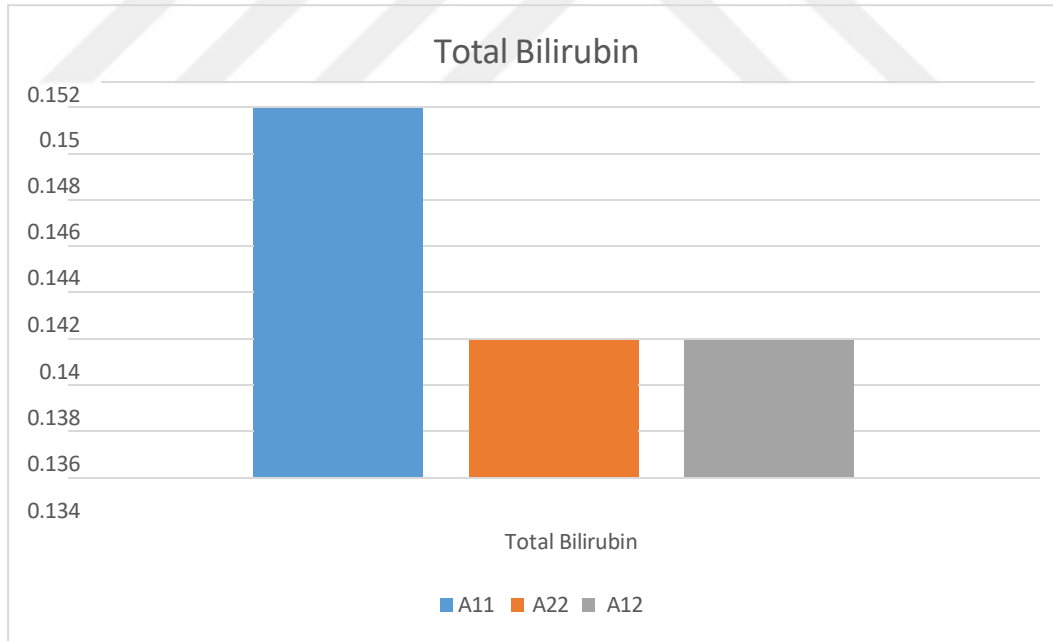
GGT, ALT, AST, ALP değerleri sırasıyla A11 grubu için $31,30 \pm 4,40$ mg/dl, $45,49 \pm 10,85$ mg/dl, $105,03 \pm 10,99$ mg/dl, $45,32 \pm 5,14$ mg/dl; A22 grubu için $27 \pm 2,62$ mg/dl, $36,88 \pm 4,67$ mg/dl, $82,78 \pm 4,84$ mg/dl, $53,21 \pm 3,42$; A12 grubu için ise $24,12 \pm 1,66$ mg/dl, $37,89 \pm 2,35$ mg/dl, $91,22 \pm 4,31$ mg/dl, $42,05 \pm 3$ mg/dl olarak bulunmuştur. ALT ve AST`nin A11 grubundaki yüksek değerleri dikkat çekse de bu farklılık istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).

Çizelge 3.2.: Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde serum biyokimya profili

		N	mean	Std D	Std E	P
Üre (mg/dl)	A11	37	47,42	9,22	1,52	0,665
	A22	34	47,33	8,67	1,49	
	A12	41	49,08	10,59	1,65	
T. protein (g/dl)	A11	37	8,73	1,06	0,17	0,092
	A22	34	8,38	0,91	0,16	
	A12	41	8,31	0,69	0,11	
Albumin (g/dl)	A11	37	3,59	0,56	0,09	0,382
	A22	34	3,59	0,34	0,06	
	A12	41	3,72	0,49	0,08	
T Bilirubin (mg/dl)	A11	37	0,15	0,07	0,01	0,879
	A22	34	0,14	0,07	0,01	
	A12	41	0,14	0,06	0,01	
BUN (mg/dl)	A11	37	22,16	4,31	0,71	0,665
	A22	34	22,12	4,05	0,70	
	A12	41	22,93	4,95	0,77	
Ca (mg/dl)	A11	37	8,24	2,57	0,42	0,109
	A22	34	11,87	14,00	2,40	
	A12	41	8,58	1,96	0,31	
P (mg/dl)	A11	37	6,56	0,85	0,14	0,926
	A22	34	6,61	1,42	0,24	
	A12	41	6,66	1,08	0,17	
Kreatinin (mg/dl)	A11	37	2,85 ^a	0,53	0,09	0,000
	A22	34	3,53 ^b	0,58	0,10	
	A12	41	3,71 ^b	0,81	0,13	
GGT (mg/dl)	A11	37	31,30	26,76	4,40	0,240
	A22	34	27,00	15,30	2,62	
	A12	41	24,12	10,65	1,66	
ALT (mg/dl)	A11	37	45,49	65,97	10,85	0,628
	A22	34	36,88	27,25	4,67	
	A12	41	37,89	15,06	2,35	
AST (mg/dl)	A11	37	105,03	66,88	10,99	0,109
	A22	34	82,78	28,19	4,84	
	A12	41	91,22	27,61	4,31	
ALP (mg/dl)	A11	37	45,32	31,28	5,14	0,132
	A22	34	53,21	19,96	3,42	
	A12	41	42,05	19,19	3,00	

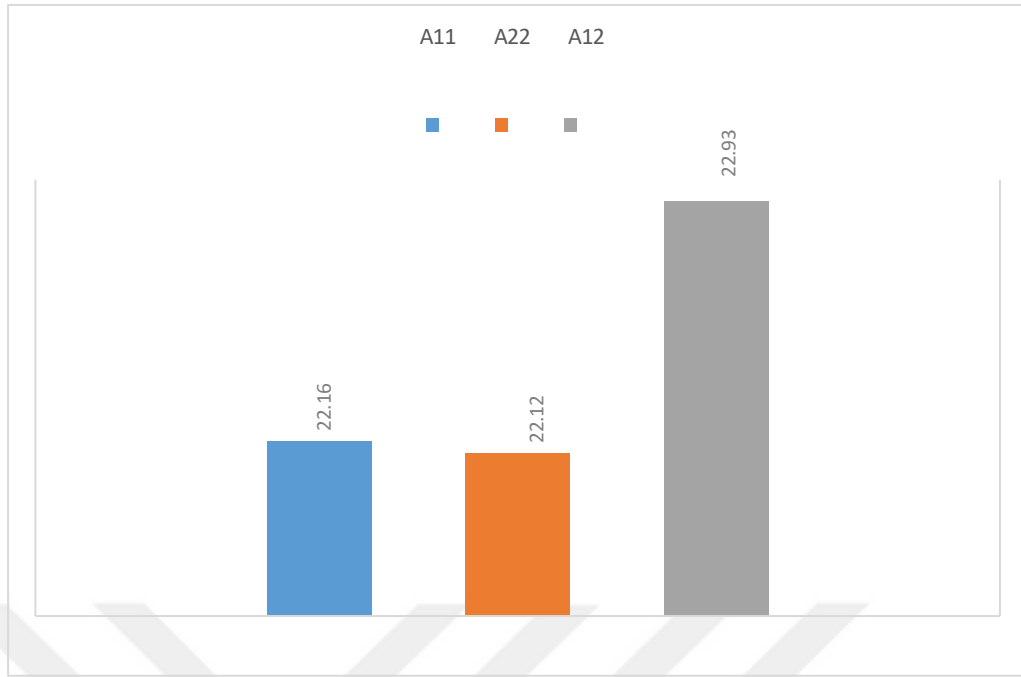


Şekil 3.2. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde total protein ve albumin sütun grafiği



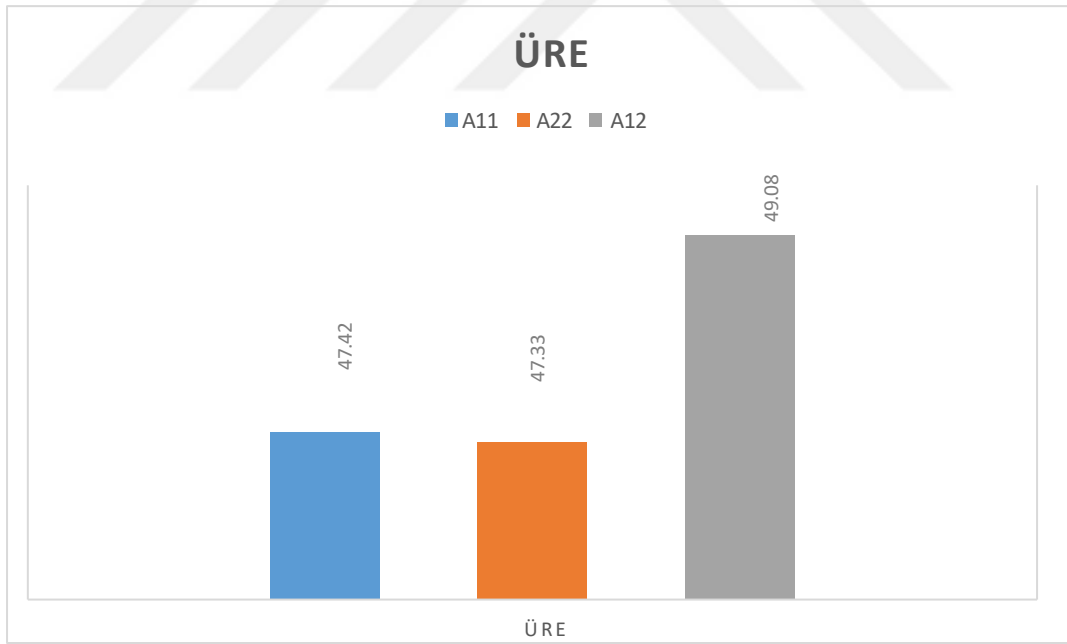
Şekil 3.3. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde total bilirubin sütun grafiği

BUN

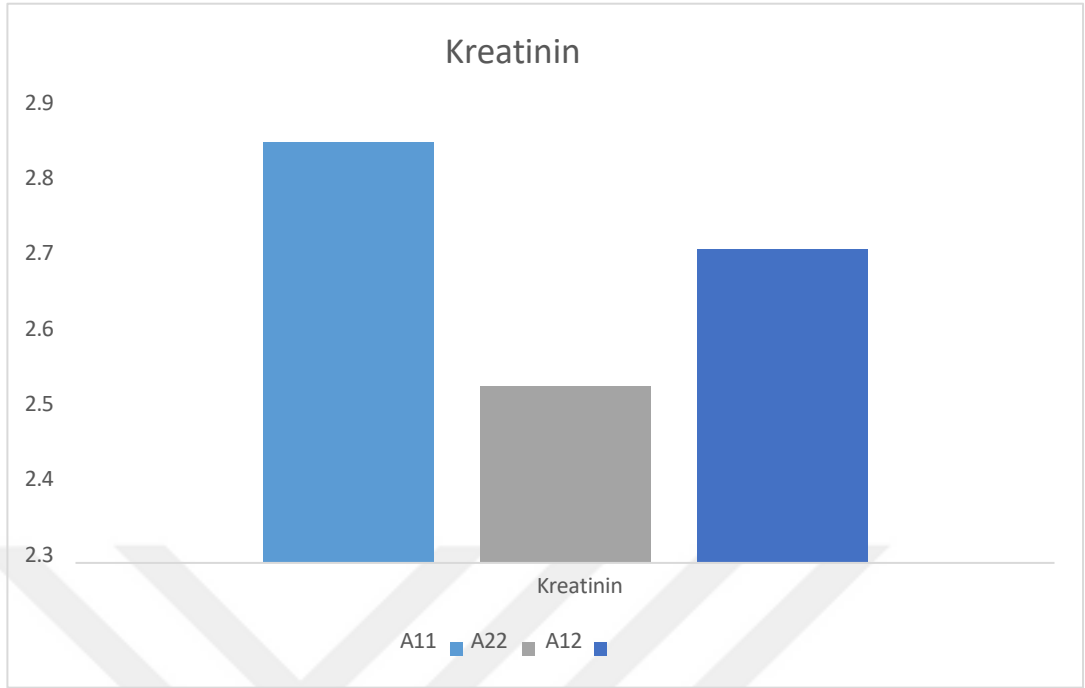


Şekil 3.4. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde BUN sütun grafiği

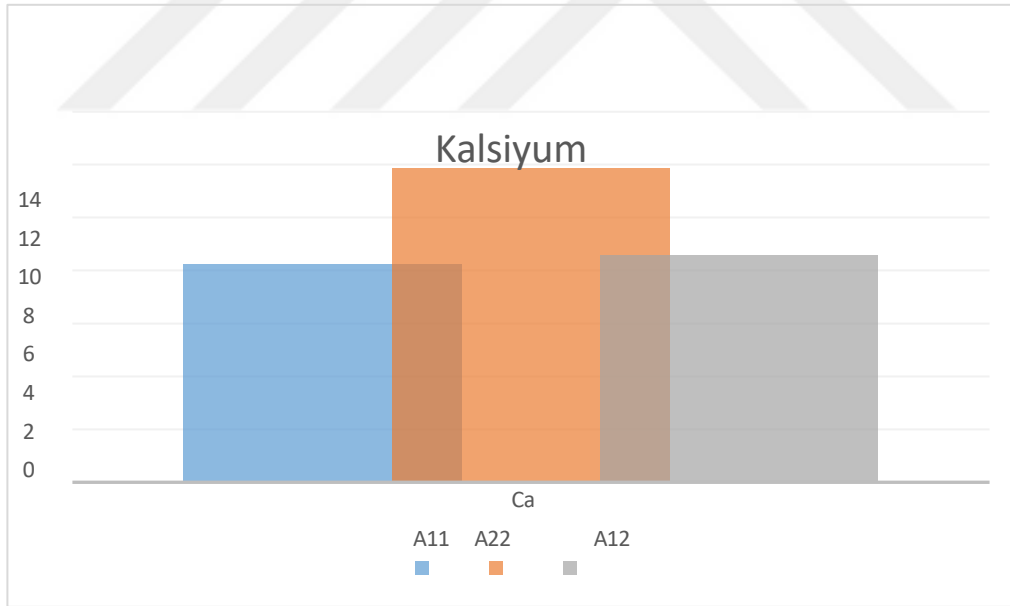
ÜRE



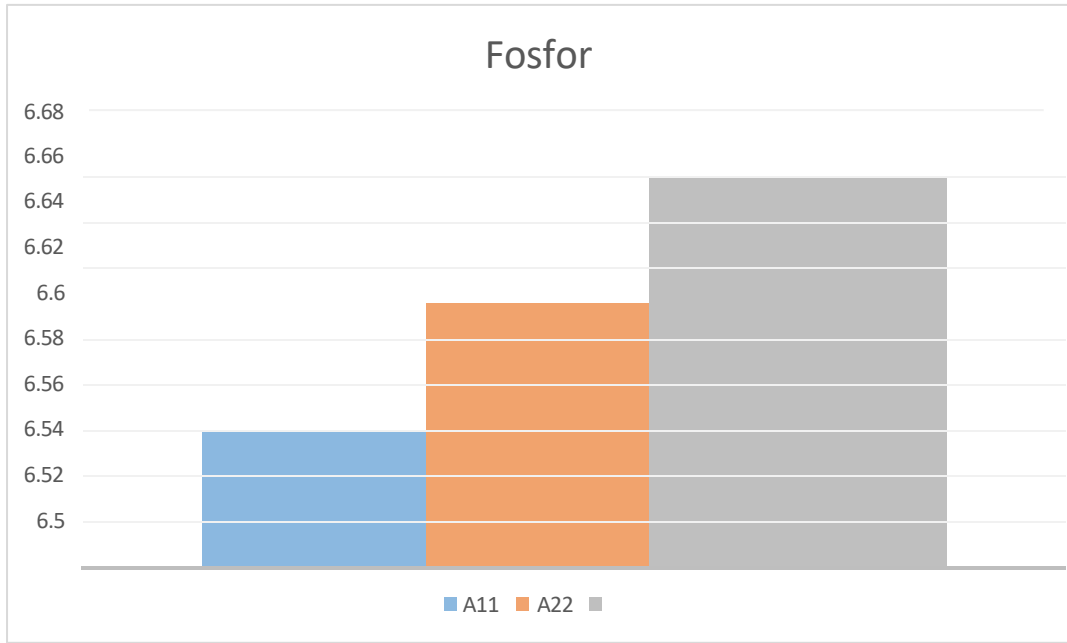
Şekil 3.5. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde üre sütun grafiği



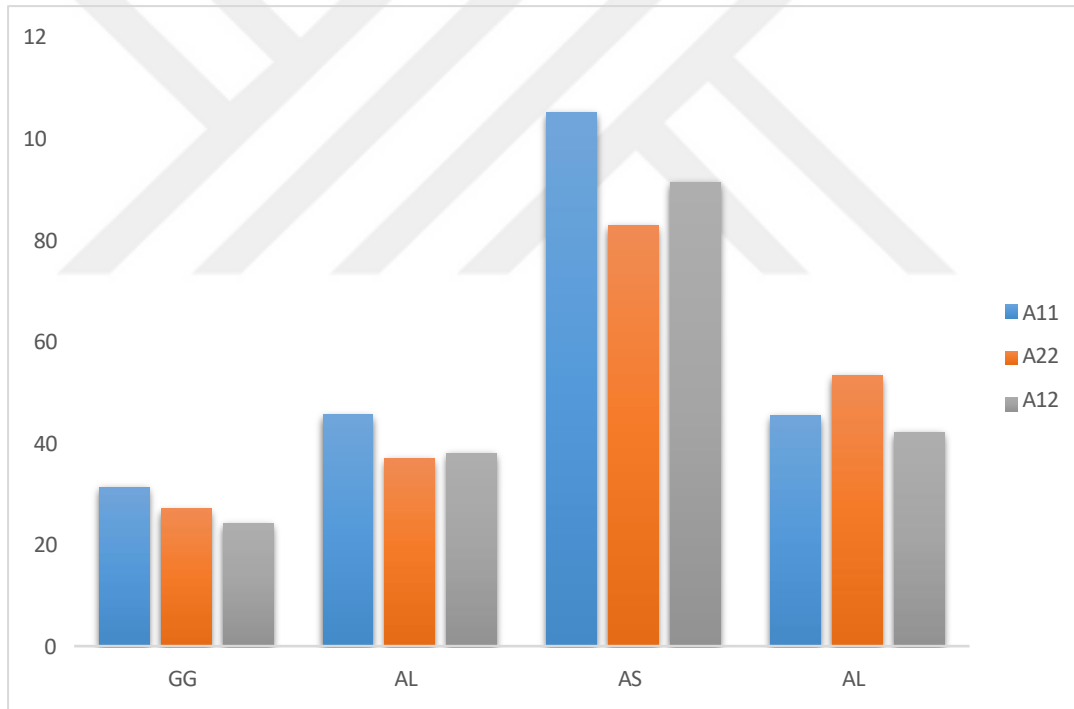
Şekil 3.6. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde kreatinin sütun grafiği



Şekil 3.7. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde kalsiyum sütun grafiği



Şekil 3.8. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde fosfor sütun grafiği

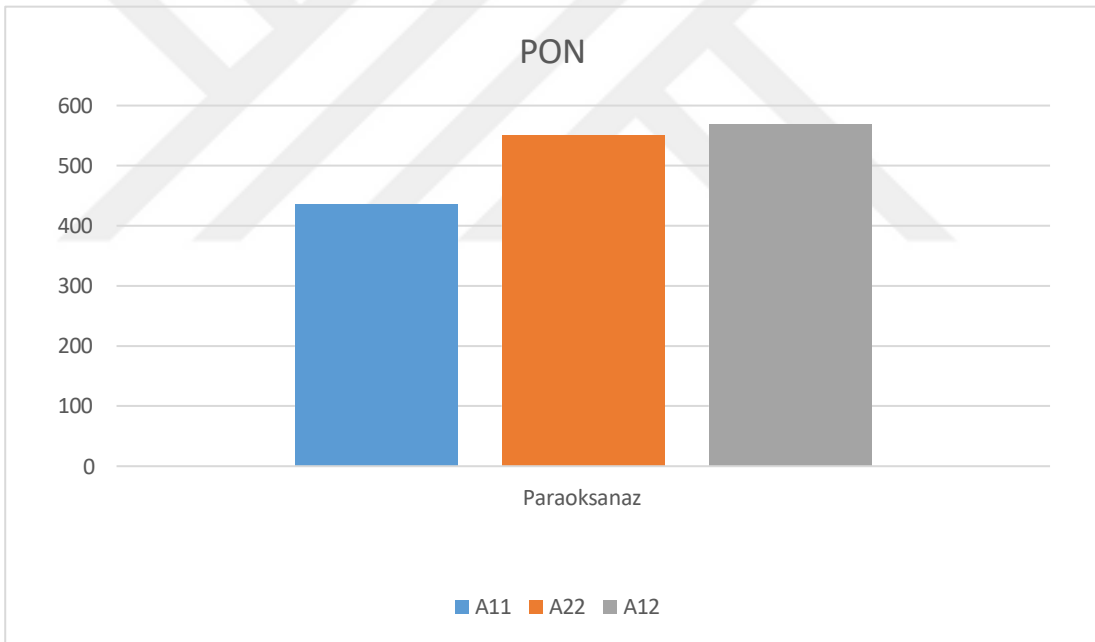


Şekil 3.9. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde GGT, ALT, AST ve ALP enzimleri sütun grafiği

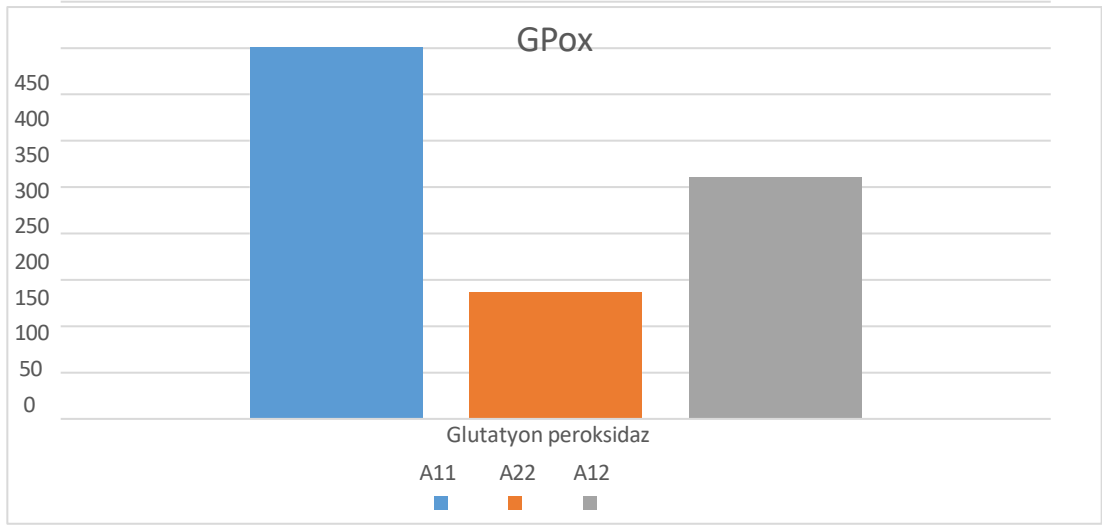
3.3. Serum Paraoksanaz, Glutasyon Peroksidaz, İnsülin, Haptoglobulin, Serum Amiloid A, Seruloplazmin, BHBA, Nefa Düzeyleri ve Beta-Kazein Polimorfizmi.

Farklı β -kazein polimorfizmine sahip holstein ineklere ait serum paraoksanaz ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri ile serum insülin, haptoglobulin, SAA, Seruloplazmin, BHBA ve NEFA düzeyleri çizelge 3.3. 'de şeklinde verilmiştir.

Serum paraoksanaz düzeyleri (PON) A11, A22 ve A12 polimorfizmine sahip ineklerde sırasıyla $435,91 \pm 23,07$ u/ml, $550,65 \pm 33,63$ u/ml ve $569,31 \pm 36,02$ u/ml olarak bulunmuştur. (Şekil 3.13) Serum glutasyon peroksidaz (Gpox) değerleri ise sırasıyla $400,75 \pm 26,67$ u/mg protein, $136,27 \pm 9,87$ u/mg protein ve $260,33 \pm 24,74$ u/mg protein olarak bulunmuştur. (Şekil 3.10) Gruplar arası bu farklar her iki parametre için istatistiksel olarak önem arz etmektedir ($p < 0,05$).

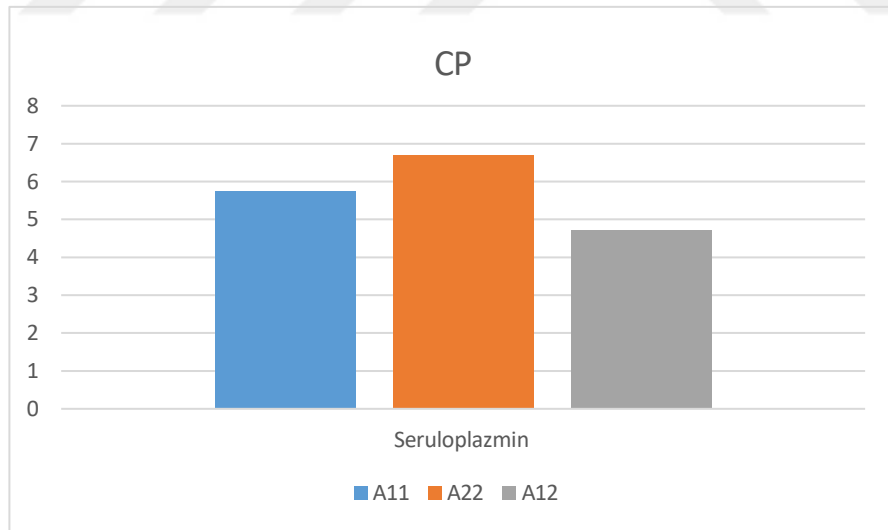


Şekil 3.10. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde PON düzeyleri



Şekil 3.11. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde GPox düzeyleri

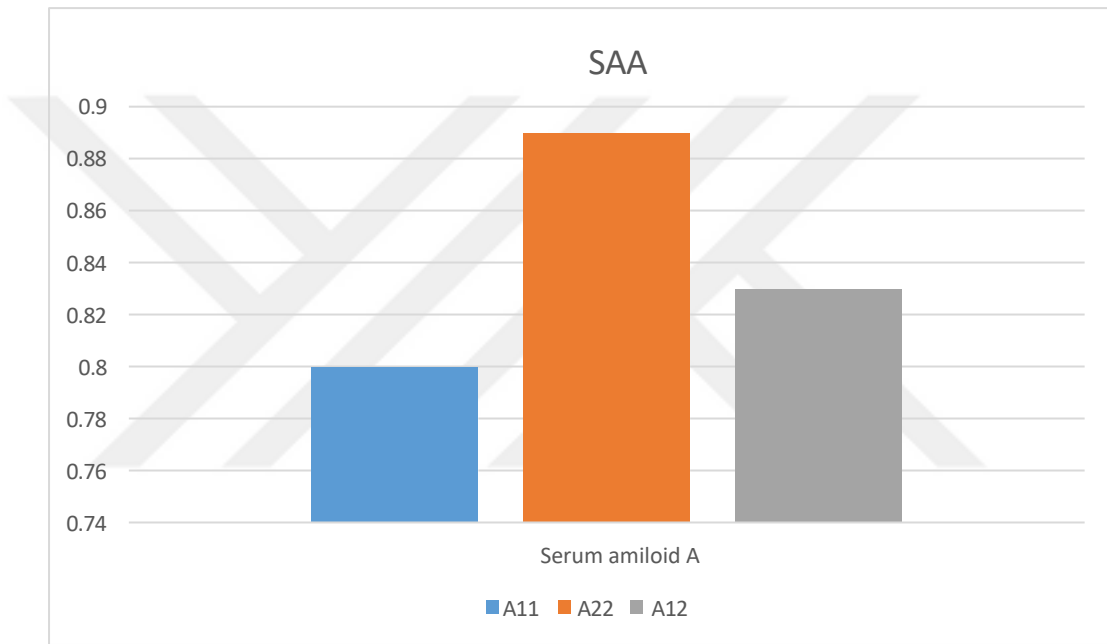
Farklı β -kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde serum Seruloplazmin (CP) düzeyleri de ölçülmüş olup A11, A22 ve A12 grubuları için sırasıyla $5,74 \pm 0,44$ u/ml, $6,68 \pm 1,13$ u/ml ve $4,70 \pm 0,23$ olarak bulunmuştur (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde CP düzeyleri

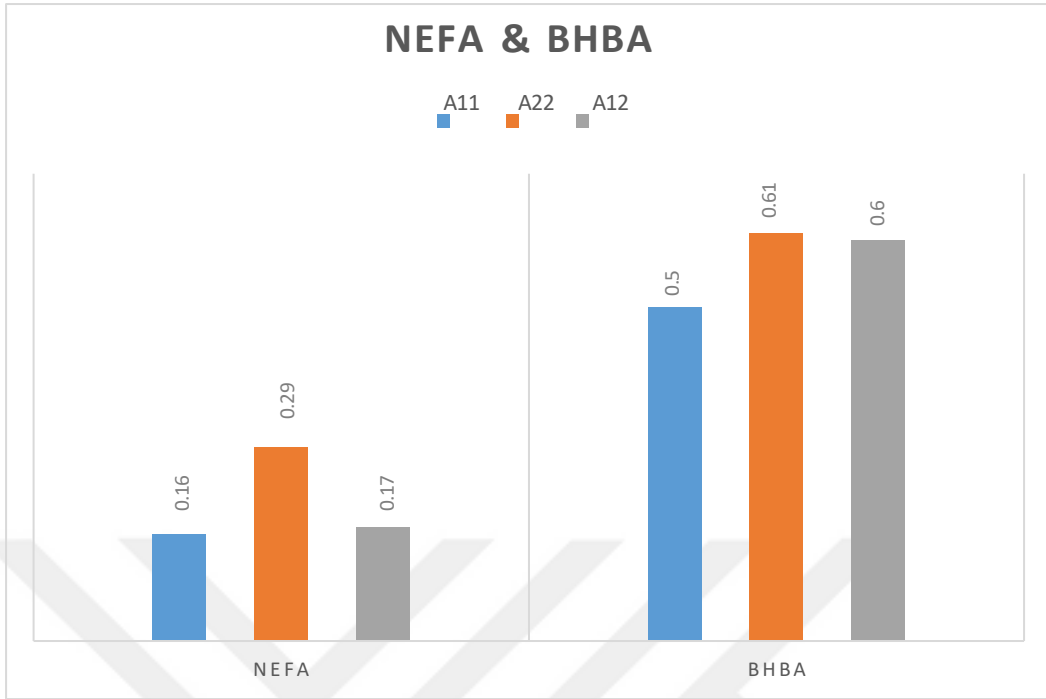
CP düzeyleri A22 grubunda diğer gruplara göre yüksek çıkmış olsa da bu değerler istatistiksel olarak önem taşımamaktadır. ($p>0,05$)

Serum amiloid A (SAA) düzeyi A11 grubu için $0,80 \pm 0,09$ ug/ml, A22 grubu için $0,89 \pm 0,16$ ug/ml ve A12 grubu için $0,83 \pm 0,13$ olarak bulunmuştur. Gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde önemli bulunmamıştır. ($p>0,05$)



Şekil 3.13. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde SAA düzeyleri

Serum esterleşmemiş yağ asitleri NEFA (Non-esterified fatty acids) ve beta hidroksi butirik asit (BHBA) düzeyleri sırasıyla A11 grubunda $0,16 \pm 0,02$ mmol/L, $0,50 \pm 0,05$ mmol/L; A22 grubunda $0,29 \pm 0,06$ mmol/L, $0,61 \pm 0,05$ mmol/L ve A12 grubunda $0,17 \pm 0,02$ mmol/L, $0,60 \pm 0,04$ olarak bulunmuştur.

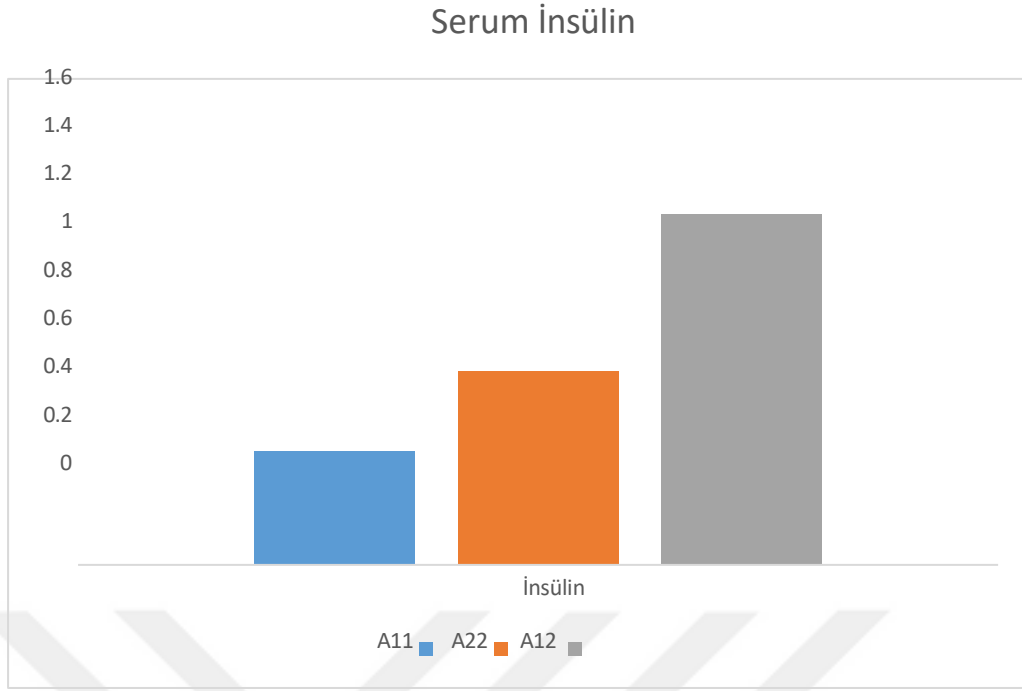


Şekil 3.14. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde NEFA ve BHBA düzeyleri

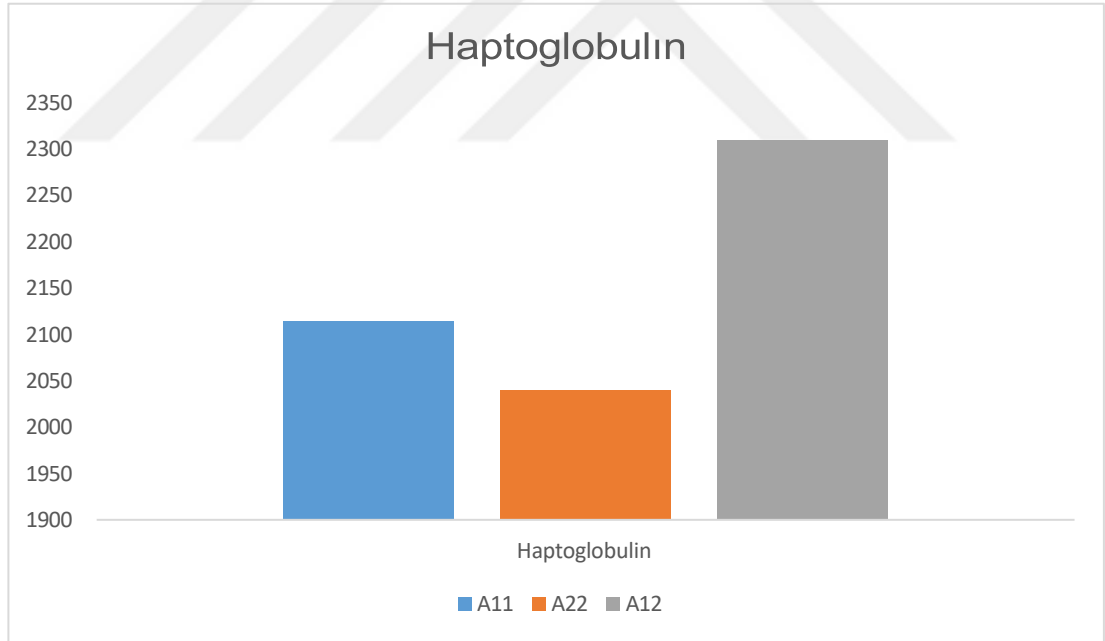
NEFA değerinin en yüksek A22 grubunda yüksek çıkması ve sırasıyla A12 ve A11 gruplarında azalması istatiki açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).

Serum insulin düzeyleri A11, A22 ve A12 grupları için sırasıyla $0,47 \pm 0,11$ mIU/L, $0,80 \pm 0,52$ mIU/L ve $1,45 \pm 1,01$ mIU/L olarak ölçülmüştür. (Şekil 3.15)

Farklı β -kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde serum haptoglobulin düzeyleri A11, A22 ve A12 grupları için sırasıyla $2114,57 \pm 309,67$ ug/ml, $2039,99 \pm 253,58$ ug/ml ve $2309,47 \pm 265,49$ ug/ml olarak bulunmuştur (Şekil 3.16).



Şekil 3.15. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde serum insülin düzeyleri



Şekil 3.16. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde serum haptoglobulin düzeyleri

İnsülin ve haptoglobulin değerleri için gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel önem arz etmemektedir ($p>0,05$).

Çizelge 3.3. Farklı beta kazein polimorfizmlerine sahip Holstein süt ineklerinde serum insülin, haptoglobulin, SAA, Pon, Cp, Gpox, BHBA ve NEFA düzeyleri

		n	mean	Std D	Std E	P
SAA (ug/ml)	A11	14	0,80	0,34	0,09	0,887
	A22	14	0,89	0,60	0,16	
	A12	14	0,83	0,50	0,13	
Haptoglobulin (ug/ml)	A11	14	2114,57	1158,59	309,67	0,779
	A22	14	2039,99	948,83	253,58	
	A12	14	2309,47	993,37	265,49	
NEFA (mmol/L)	A11	20	0,16 ^a	0,10	0,02	0,040
	A22	20	0,29 ^b	0,27	0,06	
	A12	20	0,17 ^{ab}	0,09	0,02	
BHBA (mmol/L)	A11	20	0,50	0,21	0,05	0,220
	A22	20	0,61	0,24	0,05	
	A12	20	0,60	0,16	0,04	
GPox (U/mg protein)	A11	37	440,75 ^a	162,21	26,67	0,000
	A22	34	136,27 ^b	57,53	9,87	
	A12	41	260,33 ^c	158,44	24,74	
Pon (U/ml)	A11	37	435,91 ^a	140,33	23,07	0,007
	A22	34	550,65 ^b	196,11	33,63	
	A12	41	569,31 ^b	230,65	36,02	
Cp (U/ml)	A11	37	5,74	2,70	0,44	0,110
	A22	34	6,68	6,58	1,13	
	A12	41	4,70	1,47	0,23	
İnsulin (mIU/L)	A11	14	0,47	0,42	0,11	0,572
	A22	14	0,80	1,95	0,52	
	A12	14	1,45	3,79	1,01	

4.TARTIŞMA

Çalışmanın bulguları daha önce yapılan benzer araştırmalar ışığında ele alınmış ve beta-kazein polimorfizminin Holstein süt ineklerinde kan biyokimyasal parametrelerine ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi tartışılmıştır.

Beta-kazein polimorfizmi, sığırlarda genetik çeşitlilik kapsamında değerlendirilen önemli bir biyokimyasal özellik olup hem süt verimi hem de hayvan sağlığı üzerindeki etkileri ile dikkat çekmektedir. Kan biyokimyası, hayvanların metabolik durumunu ve sağlık koşullarını yansıtan en önemli parametrelerden biri olarak, bu polimorfizmin etkilerini değerlendirmek için temel bir araç sağlamaktadır. Beta-kazein genindeki A1 ve A2 gibi genotipik varyasyonlar, özellikle oksidatif stres göstergeleri, antioksidan kapasite ve metabolik denge üzerinde farklı etkilere sahiptir. A1 beta-kazein genotipi, β -kazomorf-7 (BCM-7) üretimi ile ilişkilendirilirken, bu peptidin inflamatuvar süreçleri tetikleyebileceği ve oksidatif stresi artırabileceği öne sürülmektedir. Buna karşılık, A2 genotipi ile üretilen sütlerin, oksidatif stres belirteçleri üzerinde daha az zararlı etki gösterdiği ve genel sağlık açısından daha avantajlı olduğu düşünülmektedir. Kan biyokimyası açısından değerlendirildiğinde, beta-kazein polimorfizminin serum antioksidan enzim düzeyleri üzerinde belirgin etkiler yarattığı gözlemlenmektedir. Lipid peroksidasyonu ve toplam antioksidan kapasite gibi parametreler, beta-kazein polimorfizminin metabolik denge üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için önemli biyokimyasal göstergeler sunmaktadır.

Glutasyon peroksidaz, vücutta oksidatif stresin yönetiminde kritik rol oynayan bir enzimdir ve serbest radikallerin zararlı etkilerini gidermede önemli bir işlevi vardır. Bu enzim, organizmanın hücresel zararlarının peroksitler tarafından zarar görmesini önleyerek hücre bütünlüğünü korur. A11 grubunda yüksek enzim aktiviteleri dikkat çekmektedir ve bu durum, yüksek oksidatif stresin varlığını veya organizmanın yoğun bir oksidatif yük altında bulunduğunu işaret edebilir. Bu durum, hücresel düzeyde ciddi bir oksidatif yükün varlığını ve bu yükü dengeleyebilmek için GPX aktivitesinde artışı ifade eder. Bu tür yükselişler, organizmanın oksidatif stresle mücadele edebilme kapasitesine bağlı olarak, özellikle çevresel veya biyokimyasal değişikliklerin bir yansıması olabilir. Ortalama GPX seviyesinin bu kadar yüksek olması, organizmanın oksidatif strese karşı sürekli ve güçlü bir savunma mekanizmasına ihtiyaç duyduğunu ve bu mekanizmanın aktif olarak çalıştığını göstermektedir. Bu durum, çevresel stres faktörlerinin varlığı ya da organizmanın oksidatif süreçlerle mücadele kapasitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Beta-kazein polimorfizmi ayrıca, metabolik süreçlerle doğrudan ilişkili olan serum karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını da etkileyebilir. Örneğin, farklı beta-kazein genotiplerinin, serum kolesterol profilleri ve trigliserid düzeyleri üzerinde belirgin etkiler yarattığı rapor edilmiştir. Bu etkilerin, lipoprotein metabolizmasındaki genetik varyasyonlarla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. İstatiksel olarak önemli bulunmasa da, lipid profili A22 polimorfizme sahip grupta daha yüksek bulunmuştur. A22 grupta trigliserid düzeyleri 32,09 mg/dl iken A11 ve A12 gruplarında 26,74 mg/dl ve 24,02 mg/dl ile daha düşük bulunmuştur. Hem HDL hem de LDL kolestrol düzeyleri A22 ve A12 gruplarında A11'e göre yüksek bulunmuştur, toplam kolestrol düzeylerine de aynı değişim yansımıştır. A22 grubunda istatistiksel olarak yüksek bulunan NEFA düzeyleride, lipid profilindeki değişimi desteklemektedir.

Fosfor, hücresel enerji metabolizması, kemik ve diş sağlığı ve hücresel sinyalleşme gibi birçok biyolojik süreçte kritik öneme sahip bir mineraldir. Vücutta fosfor seviyeleri, özellikle kemik mineralizasyonu, hücre zarlarının stabilitesi ve enerji döngüsündeki rolü nedeniyle önemli bir biyomarker olarak değerlendirilir. Fosfor düzeylerindeki değişimler, organizmanın bu hayati mineralin dengesini nasıl koruduğunu ve çevresel veya fizyolojik etkenlere karşı nasıl tepki verdiğini anlamamız açısından önem taşımaktadır. Gruplar arasında fosfor düzeyleri arasında önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Toplam protein seviyesi, bir organizmanın genel sağlık durumu ve metabolik fonksiyonlarının bir göstergesidir. Serumda bulunan toplam protein düzeyleri; albümin ve globulin gibi proteinlerin birleşiminden oluşmakta olup, vücuttaki beslenme durumu, bağışıklık sistemi aktivitesi ve böbrek ya da karaciğer sağlığı hakkında önemli bilgiler verir. Bu tür bir analiz, hayvanların fizyolojik durumu ve metabolik süreçlerindeki değişikliklerin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bunun yanı sıra, beta-kazein genotipinin serum albümin ve globülin seviyeleri gibi protein fraksiyonlarını etkileyerek bağışıklık sistemi ve genel sağlık üzerinde dolaylı bir etkisi olduğu öne sürülmektedir. Bu bağlamda, beta-kazein polimorfizminin kan biyokimyası üzerindeki etkileri, sadece genetik varyasyonların hayvan sağlığına yansımalarını anlamakla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda süt verimliliği ve kalitesini artırmaya yönelik genetik iyileştirme stratejilerinde de önemli bir rehber olarak değerlendirilmektedir.

ALT seviyelerinin genelde fizyolojik sınırlar içinde kaldığı ve karaciğer fonksiyonlarının normal olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, A11 grubunda 432 mg/dl gibi çok yüksek bir değerin tespit edilmesi karaciğerle ilişkili metabolik stres veya

hücrel hasar gibi durumların söz konusu olabileceğini, bu bireyde ciddi bir karaciğer disfonksiyonu veya başka bir sağlık sorununu işaret edebilir. AST, ruminantlarda hepatoselüler hasarı değerlendirmek için en yaygın olarak değerlendirilen enzimlerdendir. İstatistiksel olmasa da A11 grubundaki yüksek serum AST seviyeleri önemlidir.

NEFA, lipoliz süreciyle yağ dokusundan serbest bırakılan yağ asitleridir ve enerji ihtiyacını karşılamak için önemli bir rol oynar (Thompson vd., 2021). A22 grubunda NEFA seviyeleri en yüksek değere ulaşırken ($p<0,05$), A12 ve A11 gruplarda ise daha düşük seviyelerde kalmaktadır. A22 grubundaki bu artış, bu grupta enerji talebinin artmış olabileceğini veya lipoliz aktivitesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yüksek NEFA seviyeleri, özellikle enerji açığının olduğu veya enerji ihtiyacının arttığı durumlarda gözlemlenir ve bu, A22 grubunda metabolik artan enerji talebinin göstergesi olabilir. Bu durum, bu gruptaki hayvanların enerji gereksinimlerini karşılamak için yağ dokusundaki yağ asitlerini daha fazla serbest bıraktığını göstermektedir. A22 grubunun diğer gruplara kıyasla daha fazla enerji talebiyle karşı karşıya kaldığını ve bu nedenle yağ dokusundaki yağ asitlerinin daha fazla mobilize edildiğini düşündürmektedir. İstatistiksel olmasada A22 grubu ineklerdeki yüksek lipid profilleride bunu desteklemektedir. NEFA seviyelerindeki bu farklılıklar, gruplar arasındaki metabolik farklılıkları ve her bir grubun enerji yönetiminde nasıl farklı stratejiler benimsediğini anlamak açısından önemlidir. Yine A22 grubu hayvanlardaki kreatinin seviyelerinin yüksek çıkması NEFA'daki yüksek seviyeleri desteklemektedir. Kreatin, hücrel enerji homeostazında kritik bir rol oynayan doğal bir bileşiktir. ATP yeniden sentezi yoluyla hızlı enerji sağlamada önemli bir rol oynar ve bir enerji tamponu görevi görür. A22 grubu hayvanlarda hem NEFA hem de kreatinindeki yükseklik artan enerji gereksiniminin lipidlerden ve kreatininden karşıladığını göstermektedir.

BHBA, enerji metabolizmasında önemli bir rol oynayan bir keton cisimciğidir ve özellikle süt ineklerinde enerji dengesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Çalışmamızda, gruplar arasında BHBA seviyelerinde önemli farklılıklar bulunmamıştır. Literatürde BHBA seviyelerinin enerji açığı durumlarında arttığı ve bu durumun özellikle yüksek süt verimi ya da artan enerji ihtiyacına sahip dönemlerde daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir (Miller vd., 2019). Yüksek BHBA seviyeleri, enerji açığının bir göstergesi olarak, özellikle laktasyon döneminde ya da fiziksel aktivitenin arttığı durumlarda daha fazla enerjiye ihtiyaç duyulduğunda ortaya çıkmaktadır. Enerji açığı dönemlerinde BHBA seviyelerinin artışı, organizmanın enerji talebini karşılamak için keton üretimine yöneldiği bir adaptasyon stratejisi olarak tanımlanmıştır (Anderson vd., 2020). BHBA bir keton cisimciği olup, NEFA'nın

karaciğerde okside ürünü olarak açığa çıkmaktadır. İstatistiksel olmasa da BHBA düzeyleri A22 grubunda daha yüksektir.

Paraoksonaz (PON) aktivitesi açısından ise A22 grubunun PON aktivitesi, A11'ye göre istatistiksel olarak daha yüksek ($p<0,05$) bir ortalama sahiptir. PON, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarı azaltmada önemli rol oynayan bir antioksidan enzimdir ve kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif strese bağlı durumların izlenmesinde önemli bir biyomarker olarak kullanılır (Mackness vd., 2018). Paraoksonaz, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) bir alt fraksiyonuna bağlı olarak kanda dolaşan ve beyin de dahil olmak üzere çeşitli organlarda bulunan kalsiyum bağımlı bir enzimdir ve toplam HDL'nin %5'ini temsil eder.

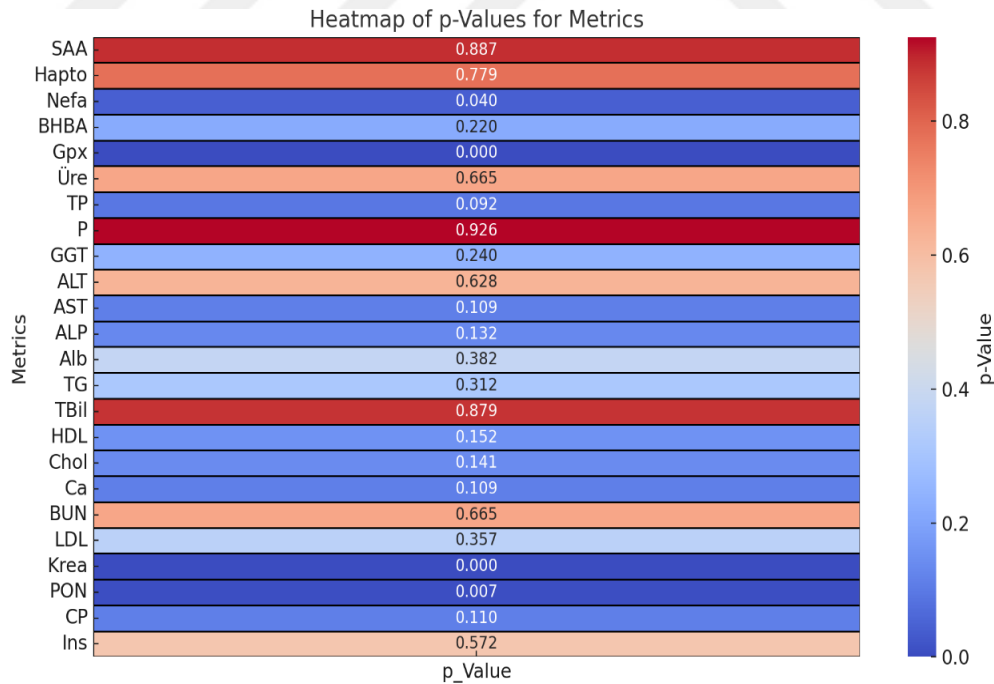
Seruloplasmin, vücutta bakır taşıyan ve oksidatif stresle mücadelede önemli rol oynayan bir transport proteindir. Antioksidan savunma sisteminde yer alarak demirin taşınması ve bakır metabolizmasında kritik bir işlev üstlenir (Kushner vd., 2017). Dolayısıyla, CP seviyesi organizmanın oksidatif strese karşı direnç seviyesi ve genel sağlık durumu hakkında bilgi verir. A11, A22 ve A12 gruplarının ortalama CP düzeyleri A22 grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

Wang vd. (2019) farklı genotiplerin CP aktivitesi üzerinde minimal düzeyde bir etki yarattığını ve bu durumun, genotiplerin oksidatif savunma mekanizmaları açısından benzer özellikler sergilediğini belirtmiştir. Benzer şekilde, Brown ve Smith (2021) tarafından yapılan çalışmada da CP aktivitesinin genetik varyasyonlardan büyük ölçüde etkilenmediği ve bu durumun, farklı genotiplere sahip bireylerin oksidatif stresle mücadele kapasitesinin genel anlamda benzer olduğunu gösterdiği vurgulanmıştır. Brown ve Smith'in çalışmasında ayrıca, CP aktivitesindeki benzerliğin, genetik faktörlerin antioksidan savunma sistemine etkisinin sınırlı olduğunu ve bu nedenle bireylerin oksidatif stresle mücadelede benzer performans gösterdiğini ortaya koyduğu belirtilmiştir. Bu durum, çalışmamızda elde edilen CP aktivitelerinin benzerliğini desteklemekte ve genotiplerin CP aktivitesi üzerinde belirgin bir fark yaratmadığını göstermektedir. Ayrıca, CP aktivitesindeki bireysel varyasyonların genetik faktörlerden ziyade çevresel faktörler ya da beslenme durumu gibi değişkenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Jackson vd., 2020). Jackson ve arkadaşlarının çalışmasında da CP aktivitesindeki bireysel varyasyonların beslenme alışkanlıkları, çevresel maruziyet, ve yaşam tarzı gibi etkenlerle önemli ölçüde ilişkilendirildiği ifade edilmiştir.

Serum Amiloid A (SAA), akut faz reaktanlarından biridir ve enflamatuvar süreçlerin

izlenmesi açısından kritik bir biyokimyasal göstergedir. Çalışmamızda SAA seviyelerinin, A22 grubunda en yüksek olduğu, A12 grubunda ise bir düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir. A11 grupta ise SAA seviyelerinin en düşük olduğu tespit edilmiştir. Farklı beta-kazein varyantlarının inflamasyonla mücadelede farklı stratejiler geliştirdiğini ve genetik farklılıkların bu süreçte belirleyici olabileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde de benzer şekilde, genetik çeşitliliğin inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı ve bu çeşitliliğin organizmanın çeşitli stres faktörlerine karşı daha dirençli olmasını sağladığı belirtilmiştir (Wilson vd., 2021).

Haptoglobin, inflamatuvar süreçlerde ve oksidatif stresle mücadelede önemli bir rol oynayan bir proteindir. Çalışmamızda, haptoglobin seviyelerinin farklı beta-kazein grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu durum, gruplar arasında haptoglobin üretimi açısından belirgin bir fark olmadığını ve bu protein seviyelerinin genotipler arasında oldukça tutarlı kaldığını düşündürmektedir. Literatürde haptoglobin düzeylerinin, özellikle kronik inflamasyon veya uzun süreli oksidatif stres durumlarında belirgin artışlar gösterebileceği, ancak akut veya düşük düzeyli stres durumlarında bu seviyelerin daha sabit kaldığı belirtilmiştir (Garcia vd., 2020).



Şekil 4.1. Parametreler için p-Değerleri

P değerleri, gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığını gösteren önemli bir ölçüttür. Genellikle p-değeri 0.05'in altında olduğunda, gruplar arasında anlamlı bir fark

olduğu kabul edilir. Bu ısı haritası, farklı biyokimyasal metriklerin p-değerlerini görselleştirerek, hangi parametrelerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiğini hızlı bir şekilde anlamamıza olanak tanır. Haritada kırmızı tonlar daha yüksek p-değerlerini, mavi tonlar ise daha düşük p-değerlerini ifade etmektedir. Maviye yakın tonlar, gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve bu metriklerin daha dikkatle incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Şekilde görüldüğü üzere, Glutasyon Peroksidaz (GPx) ve Paraoksonaz (PON) gibi parametrelerin p-değerleri sıfıra oldukça yakın (0.000), bu da bu metrikler için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir. GPx ve PON gibi antioksidan savunma sistemine dahil olan enzimlerdeki bu anlamlı farklılıklar, bu metriklerin genetik ya da çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ve bu enzimlerin gruplar arasındaki biyokimyasal yanıtlar üzerindeki önemini ortaya koymaktadır. Diğer yandan, fosfor (P), serum amiloid A (SAA), toplam bilirubin (TBil), ve haptoglobin (Hapto) gibi metriklerin p- değerleri oldukça yüksek (0.926, 0.887, 0.879, 0.779), bu da gruplar arasında bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Bu yüksek p-değerleri, bu parametrelerin farklı gruplarda benzer seviyelerde olduğunu ve genotipler veya çevresel faktörler arasındaki farklılıkların bu parametrelerin düzeylerinde belirgin bir değişikliğe yol açmadığını düşündürmektedir. Toplam protein (TP), fosfor (P), GGT ve BHBA gibi metriklerin p-değerleri 0,05 ile 0,1 arasında olup, bu da gruplar arasında potansiyel olarak anlamlı farklar olabileceğini ancak bu farkların daha düşük düzeyde olduğunu göstermektedir. Özellikle toplam protein (TP) p-değerinin 0.092 olması, bu parametrede gruplar arasında dikkat çekici ancak sınırda bir farklılık olabileceğine işaret eder. Bu gibi durumlar, gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi gerektiğini ancak bu farklılıkların kesin anlamlılık taşımadığını göstermektedir. ALT, AST, albümin (Alb), HDL, kolesterol (Chol) gibi diğer parametrelerin p-değerleri ise genellikle orta düzeyde olup, bu parametrelerde gruplar arasında belirli derecede varyasyon gözlemlenmesine rağmen bu farklılıkların büyük ölçüde istatistiksel olarak anlamlı olmadığını düşündürmektedir. Özellikle ALT ve AST gibi karaciğer enzimlerinin p-değerlerinin orta düzeyde olması, bu enzimlerin aktivitesinde genetik veya çevresel faktörlerden kaynaklanan bazı farklılıklar olabileceğini ancak bu farklılıkların güçlü bir anlamlılık taşımadığını gösterir.

Daha önce yapılan çalışmalarda daha çok süt bileşenindeki değişimler araştırılmış fakat serumdaki değişimlerin ele alınmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın bulgularının literatürde benzer çalışmaların olmaması nedeniyle önemli ölçüde karşılaştırmalı tartışması yapılamamıştır. A22 beta- kazein varyantına sahip ineklerin serumunda daha yüksek paraoksanaz enzim aktiviteleri gözlemlenmiştir. Çalışmada elde edilen bulgularda, A11 genotipine sahip ineklerde glutasyon peroksidaz enzim aktivitelerinin daha yüksek olduğunu gözlenmiştir.

A22 genotipine sahip ineklerin daha iyi bir immün yanıt geliştirdiği ve çevresel stres faktörlerine karşı daha dayanıklı olduğu bildirilmiştir. Literatürde yer alan bazı çalışmalar, A22 beta-kazein varyantının yalnızca antioksidan enzim aktivitelerini değil, aynı zamanda inflamatuvar belirteçleri de olumlu yönde etkilediğini belirtmiştir. Bu durum, A22 genotipinin hayvan sağlığı açısından pek çok biyokimyasal süreci daha avantajlı hale getirdiğini göstermektedir. Bazı araştırmalarda A22 genotipinin, ineklerin bağışıklık sistemini güçlendiren immünoglobulin seviyelerinde artışa neden olduğu ve bu nedenle enfeksiyonlara karşı daha dirençli oldukları rapor edilmiştir. Bu da A22 genotipine sahip ineklerin genel sağlık durumlarının daha iyi olduğunu ve bu durumun süt verimliliği ve kalitesi üzerinde de olumlu etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle, A22 beta-kazein genotipinin hayvan refahı ve sağlığı açısından genetik seleksiyon programlarında daha fazla ön plana çıkarılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Pundir vd (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, A11 beta-kazein varyantının oksidatif stres mekanizmalarını tetiklediği ve bu durumun antioksidan savunma sistemleri üzerinde olumsuz etkiler yarattığı belirtilmiştir. Ayrıca, A11 genotipine sahip ineklerde lipid peroksidasyonunun artmış olduğu ve bu durumun hücre zar yapılarında bozulmalara yol açtığı da gözlemlenmiştir. Bu durum, A11 varyantının, hücre düzeyinde oksidatif hasarın artmasına neden olarak, hayvanların uzun vadede sağlık durumlarını olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Buna ek olarak, A11 genotipine sahip ineklerde inflamatuvar belirteçlerin (örneğin, C-reaktif protein ve tümör nekroz faktörü alfa) daha yüksek olduğu ve bu nedenle kronik inflamasyon riskinin arttığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, A11 beta-kazein varyantının sadece antioksidan savunma mekanizmalarını değil, aynı zamanda bağışıklık sisteminin dengesini de olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Bu durum, A11 varyantına sahip ineklerin çevresel stres faktörlerine karşı daha savunmasız olabileceğini ve bu nedenle sağlık durumlarının daha fazla risk altında olabileceğini göstermektedir. A11 genotipine sahip ineklerde görülen bu olumsuz biyokimyasal değişiklikler, aynı zamanda süt verimliliğinde azalmaya ve süt kalitesinde düşüşe neden olabilir. Bu nedenle, A11 varyantına sahip ineklerin sağlığının korunması ve verimliliğin artırılması için daha dikkatli yönetim stratejilerinin uygulanması gerekmektedir. Ayrıca, serum antioksidan enzim aktiviteleri ve metabolik parametreler açısından elde edilen bulgular, süt verimliliği ve genel hayvan sağlığına yönelik çalışmalara da ışık tutmaktadır. Ahmed vd (2021)'nin yaptığı bir çalışmada, A22 beta-kazein varyantına sahip ineklerin sütünün daha yüksek besin değerine ve daha iyi oksidatif stabiliteye sahip olduğu bildirilmiştir. A22 varyantının daha yüksek toplam antioksidan kapasite (TAC) ve daha düşük lipid peroksidasyon düzeyleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu durum, A22 beta-kazein

varyantının genetik iyileştirme programlarında tercih edilmesinin hem hayvan sağlığını hem de süt kalitesini artırabileceğini göstermektedir. A22 genotipinin daha yüksek antioksidan kapasiteye sahip olması, süt verimliliği ve kalitesi açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Bu bulgular, A22 varyantının sürdürülebilir hayvancılık uygulamalarında genetik seleksiyon için güçlü bir aday olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, A22 genotipine sahip ineklerin daha iyi sağlık göstergeleri sergilemesi, onların süt verimliliği ve kalitesine ek olarak üreme performansını da artırabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki bazı çalışmalar, A22 beta-kazein varyantının yalnızca oksidatif stres üzerinde değil, aynı zamanda ineklerin genel üreme sağlığı üzerinde de olumlu etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. Örneğin, A22 genotipine sahip ineklerde üreme başarısının, doğum aralığının kısalması ve yavru sağlığının artması gibi göstergelerle daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu da, A22 genotipine sahip hayvanların sadece süt üretimi açısından değil, aynı zamanda üreme ve yavru sağlığı açısından da avantajlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu genotipin diğer biyokimyasal parametreler üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır; örneğin, A22 genotipine sahip ineklerde serumda daha yüksek albümin seviyeleri ve daha iyi protein profilleri gözlemlenmiştir. Albüminin yüksek olması, hayvanların genel beslenme durumunun iyi olduğunu ve metabolik süreçlerinin verimli çalıştığını göstermektedir. Tüm bu bulgular, A22 beta-kazein varyantının hem hayvan sağlığı hem de üretim verimliliği açısından önemli avantajlar sunduğunu, bu nedenle sürdürülebilir hayvancılık için tercih edilmesi gerektiğini güçlü bir şekilde vurgulamaktadır. Bu bağlamda, A22 varyantına sahip ineklerin, çevresel stres faktörlerine daha dirençli, daha iyi immün yanıt veren ve daha verimli üretim sağlama potansiyeline sahip olduğu ortaya konulmaktadır.

Beta-kazein polimorfizminin metabolik süreçler üzerindeki etkileri de literatürde farklı yönlerden ele alınmıştır. Zhang vd (2020) A11 genotipinin serum glikoz ve lipid profilleri üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini ve bu durumun metabolik dengeyi bozabileceğini ifade etmiştir. Çalışmada, A22 genotipine sahip ineklerde daha yüksek serum kolesterol ve trigliserid seviyeleri gözlemlenmiştir ($p>0,05$). NEFA ve BHBA düzeylerindeki farklılıklarda bu bulguları desteklemektedir. Literatürde, A11 genotipine sahip hayvanlarda daha yüksek serum glikoz düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkili biyobelirteçlerin artışı rapor edilmiştir.

Bu çalışmada, beta-kazein polimorfizminin genel metabolik sağlık ve verimlilik üzerindeki etkilerini de kapsamlı bir şekilde ele almaktadır. Süt üretimi ve hayvancılık uygulamalarında, A22 genotipinin tercih edilmesi hem üretim verimliliğini hem de hayvanların genel sağlık durumunu iyileştirebilir. Bu durum, hayvan refahını ve

sürdürülebilirliği artıran bir yaklaşımla, endüstriyel hayvancılıkta önemli bir dönüşümü temsil etmektedir. A22 beta-kazein varyantının tercih edilmesi ayrıca, hayvanların çevresel stres faktörlerine daha dayanıklı hale gelmesi ve dolayısıyla daha az sağlık problemi yaşaması anlamına gelmektedir. A22 genotipine sahip ineklerin metabolik süreçlerde daha verimli olmaları, onların enerji kullanımını daha optimize edebilmelerine ve bu sayede verimliliği artırmalarına olanak tanımaktadır. Literatürde yapılan bazı çalışmalar, A22 genotipinin enerji dengesini sağlama konusunda daha üstün olduğunu ve bu nedenle yem tüketiminde daha iyi bir verim sağlandığını göstermektedir. Bu durum, çiftlik yönetiminde maliyetlerin düşmesine ve aynı zamanda sürdürülebilir bir üretim sürecine katkıda bulunabilir. Ayrıca, A22 genotipine sahip ineklerin sütünde daha düşük beta-kazomorfine-7 (BCM-7) seviyeleri tespit edilmiştir, bu da bu sütün insan sağlığı açısından daha faydalı olabileceğini göstermektedir. BCM-7'nin, bazı insanlar üzerinde inflamatuvar etkileri olduğu ve sindirim problemlerine yol açabileceği bilinmektedir. Bu bağlamda, A22 sütü, özellikle sindirim hassasiyeti olan bireyler için daha uygun bir seçenek sunmaktadır. Aynı zamanda, A22 beta-kazein varyantına sahip ineklerin bağışıklık sistemi tepkilerinin daha iyi olması, bu hayvanların enfeksiyon hastalıklarına karşı daha dirençli olabileceğini ve bu nedenle antibiyotik kullanımı ihtiyacının azalabileceğini göstermektedir. Bu hem hayvan sağlığı hem de tüketici sağlığı açısından önemli bir avantajdır. Genel olarak, A22 beta-kazein varyantının hayvan sağlığı, verimlilik, sürdürülebilirlik ve insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri, bu genotipin hayvancılıkta genetik iyileştirme stratejilerinde daha fazla önceliklendirilmesini öne sürmektedir.

Gruplar arasında gözlemlenen biyokimyasal parametrelerdeki farklılıkların istatistiksel olarak değerlendirilmesi, bu parametrelerin genetik ve çevresel etkiler altında nasıl değişim gösterdiğini anlamak açısından önemlidir. Bu çalışmada kullanılan istatistiksel analizlerin bulguları, birçok biyokimyasal parametrede gruplar arasında anlamlı farklar olmadığını ortaya koyarken, bazı parametrelerin ise daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Örneğin, toplam protein ve kolesterol gibi parametrelerde gözlemlenen p-değerlerinin nispeten düşük olması, bu biyokimyasal göstergelerin genotipler arasında potansiyel olarak anlamlı farklılıklar gösterebileceğini düşündürmekte ve bu parametrelerin daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi gerektiğini işaret etmektedir.

Genel olarak, farklı beta-kazein varyantlarının serum parametreler üzerindeki etkileri incelendiğinde, belirli varyantların bu süreçlerde daha belirgin roller üstlendiği görülmektedir. A22 grubu, yüksek BHBA seviyeleri ile daha yüksek enerji talebi ve oksidatif stresle mücadele kapasitesine işaret ederken, artan NEFA seviyeleri ile enerji mobilizasyonunda daha aktif bir rol oynamaktadır. Bu durum, bu grubun enerji taleplerine yanıt olarak yağ

dokusundan serbest bırakılan yağ asitlerini daha yoğun bir şekilde kullandığını ve enerji yönetimi konusunda daha fazla lipoliz aktivitesi sergilediğini ve bu süreçte enerji açığını kapatmak adına yağ dokusundan elde edilen enerji kaynaklarını kullandığını göstermektedir. A22 grubunun bu stratejisi, özellikle laktasyon veya fiziksel aktivitenin arttığı durumlarda, organizmanın enerji ihtiyaçlarını karşılamak için yağ asitlerinin mobilizasyonunun önemini vurgulamaktadır.



5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Holstein süt ineklerinde farklı beta-kazein varyantlarının serum antioksidan parametreleri ve metabolik süreçler üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmeyi amaçlamış ve bu varyantların biyokimyasal özellikler üzerindeki farklı etkilerini ortaya koymuştur.

Araştırmada elde edilen veriler, A11 ve A12 beta-kazein varyantlarının hayvanlarda farklı biyokimyasal yanıtlar oluşturduğunu göstermiş ve bu iki varyant arasında farklılıklar tespit edilmiştir.

A22 varyantı, enerji mobilizasyonu ve oksidatif stresle mücadele mekanizmaları açısından önemli bulgular sunmuştur. Bu grupta, Non-Esterifiye Yağ Asitleri (NEFA) seviyelerinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiş ve bu durumun, artan enerji gereksinimlerine yanıt olarak lipoliz aktivitesinin arttığını göstermektedir. NEFA seviyelerindeki bu artış, özellikle enerji talebinin arttığı dönemlerde yağ dokusundan yağ asitlerinin serbest bırakılması ile ilişkilidir. Bu da, A22 grubunun enerji açığını kapatmak adına daha yoğun bir metabolik aktivite sergilediğini ve bu süreçte artan enerji ihtiyacını karşılamak için daha fazla yağ asidi mobilize ettiğini ortaya koymaktadır. A22 varyantına sahip hayvanlarda yüksek NEFA seviyelerinin, laktasyon döneminde artan enerji ihtiyacını karşılamak için daha fazla yağ mobilizasyonunu gerektirdiği ve bu durumun bu hayvanların genel enerji dengesini etkilediği görülmektedir. Bu grup, enerji talebine yanıt verme konusunda daha esnek bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir.

Literatürde BCM-7'nin insan sağlığı üzerinde de olumsuz etkilerinin olduğu, özellikle sindirim rahatsızlıkları, alerjik reaksiyonlar ve nörolojik bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla, A11 beta-kazein varyantına sahip ineklerden elde edilen sütlerin tüketimi konusunda dikkatli olunmalı ve bu sütlerin insan sağlığı üzerindeki potansiyel riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, A11 varyantına sahip hayvanların yönetimi, uygun beslenme ve stres yönetimi stratejilerinin geliştirilmesiyle optimize edilmelidir.

Beta-kazein varyantlarının farklı çevresel ve beslenme koşulları altındaki performanslarının karşılaştırılması, bu varyantların belirli iklim veya beslenme rejimlerine uygunluklarını ortaya koyarak, bölgesel hayvancılık stratejilerinin belirlenmesine de yardımcı olabilir. Bu doğrultuda, ilerleyen araştırmalarda çevresel faktörlerin ve yönetim

uygulamalarının beta-kazein varyantları üzerindeki etkilerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, bu varyantların en uygun yetiştirme koşullarının belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak, bu araştırmanın bulguları ışığında beta-kazein varyantlarının hayvan sağlığı, süt kalitesi ve üretim performansı üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurarak, hayvan ıslahı, beslenme ve yönetim stratejilerinin optimize edilmesi gerektiği ortaya konulmuştur. Bu önerilerin uygulanması, hayvancılık sektöründe sürdürülebilirliği artırarak hem hayvan refahını hem de ekonomik verimliliği destekleyecektir. Hayvan ıslahı programlarının A22 genotipine sahip bireyleri seçmeye yönelik olarak yeniden yapılandırılması, beslenme ve çevresel stres yönetimi stratejilerinin optimize edilmesi ve genetik çeşitliliğin korunması, hayvancılıkta uzun vadeli başarıyı ve sürdürülebilirliği sağlayacak önemli adımlar olacaktır. Aynı zamanda, bu önerilerin hayata geçirilmesi, sadece hayvanların sağlığını ve verimliliğini değil, aynı zamanda süt üreticilerinin ekonomik kazançlarını ve tüketicilere sunulan süt ürünlerinin kalitesini ve insan sağlığını da olumlu etkileyecektir.

KAYNAKLAR

- Acar, H. and Polat, M. (2020). Süt sığırlarının adaptasyon ve performans özellikleri. *Tarım Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi*, 15(3), 115-129.
- Akçay, A. and Polat, M. (2021). Holstein sığırlarının süt ve et üretiminde değerlendirilmesi. *Hayvancılık Araştırmaları Dergisi*, 19(3), 45-58.
- Akçay, E. and Yılmaz, T. (2019). Holstein sığırlarında buzağılama ve laktasyon yönetimi. *Hayvan Bilimi Dergisi*, 15(2), 45-55.
- Aksoy, R. (2020). Süt sığırlarının morfolojik özellikleri ve yetiştiricilikteki önemi. *Hayvancılık Araştırmaları Dergisi*, 15(3), 123-131.
- Aksu, E. (2020). Sütçü sığır yetiştiriciliğinde verimliliği artırma yöntemleri. *Hayvancılık Bilimleri Dergisi*, 14(3), 45-54.
- Armstrong, D.V., Weldy, T. and Rhoades, M. (1985). The relationship of milking frequency to milk production. *Journal of Dairy Science*, 68(6), 1753-1759.
- Arslan, E. and Tekeli, T. (2003). Damızlık sığır yetiştiriciliğinde örgütlenme ve verimlilik üzerine etkileri. *Hayvancılık ve Tarım Ekonomisi Dergisi*, 28(1), 45-52.
- Arslan, F., Kaya, B. and Demir, T. (2022). Holstein sığırlarının fizyolojik özellikleri ve yetiştiricilikte önemi. *Zootekni ve Hayvancılık Araştırmaları Dergisi*, 11(4), 78-89.
- Arslan, Z. and Doğan, H. (2021). Holstein sığırlarında beslenmenin süt verimi üzerindeki etkisi. *Tarım ve Hayvancılık Bilimleri Dergisi*, 15(3), 45-57.
- Arunvipas, P., Vanleeuwen, J. A., Dohoo, I. R. and Keefe, G. P. (2004). The effect of non-nutritional factors on milk production in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 63(1), 167-183.
- Ayala, A., Muñoz, M. F. and Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438.
- Aydın, M. and Kaya, Z. (2023). Ruminant sindirim fizyolojisi ve enerji metabolizması. *Hayvancılık Araştırmaları Dergisi*, 21(3), 65-78.

Aydın, M. and Polat, F. (2021). Holstein sığırlarının süt verimi ve bakım koşullarının verimlilik üzerindeki etkileri. *Süt ve Et Bilimleri Dergisi*, 13(1), 25-36.

Aydın, M. and Polat, Z. (2021). Sığırların sindirim sistemi özellikleri ve beslenme stratejileri. *Hayvancılık Bilimleri Dergisi*, 18(2), 55-67.

Bargo, F., Muller, L. D., Kolver, E. S. and Delahoy, J. E. (2002). Invited review: Production and digestion of supplemented dairy cows on pasture. *Journal of Dairy Science*, 85(5), 1207-1217.

Barnett, M. P. G., McNabb, W. C., Roy, N. C., Woodford, K. B. and Clarke, A. J. (2014). Dietary A1 β -casein affects the large intestine of mice: Results of a blinded crossover dietary trial. *British Journal of Nutrition*, 111(9), 1791–1800.

Battisti, V., Maders, L. D. K., Bagatini, M. D., Santos, K. F., Spanevello, R. M., Maldonado, P. A., ... and Morsch, V. M. (2008). Measurement of oxidative stress and antioxidant status in acute lymphoblastic leukemia patients. *Clinical Biochemistry*, 41(7-8), 511-518.

Bauman, D. E. and Currie, W. B. (1980). Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: A review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *Journal of Dairy Science*, 63(9), 1514-1529.

Bauman, D. E. and Griinari, J. M. (2003). Nutritional regulation of milk fat synthesis. *Annual Review of Nutrition*, 23(1), 203-227.

Beckman, J. S. and Koppenol, W. H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and ugly. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 271(5), C1424-C1437.

Bedard, K. and Krause, K. H. (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, 87(1), 245–313.

Behera, R., Sahu, A., Mandal, A., Rahi, S., Karunakaran, M. & Dutta, T.K. (2018). A1 versus A2 Milk: Impact on Human Health, ICAR-National Dairy Research Institute, ERS, Kalyani, West Bengal, INDIA, DOI 10.5455/ijlr.20170810113426.

Berlett, B. S. and Stadtman, E. R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(33), 20313-20316.

Besedovsky, L., Lange, T. and Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 463(1), 121-137.

- Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress? *Metabolism*, 49(2), 3-8.
- Boutrou, R., Henry, G., Sanchez-Rivas, C. and Gaucheron, F. (2013). Immunoglobulin A secretion and gut microbiota modulation by beta-casomorphin-7 in mice. *Journal of Dairy Science*, 96(5), 2758-2765.
- Bouwman, A. C. and Veerkamp, R. F. (2012). Consequences of genomic selection in dairy cattle breeding strategies. *Genetics, Selection, Evolution*, 44(1), 21.
- Brand, M. D. (2016). Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of oxidative stress in cells. *Redox Biology*, 9, 472-480.
- Brigelius-Flohé, R. and Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3289-3303.
- Brody, S. (1945). *Bioenergetics and Growth*. New York: Reinhold Publishing Corporation.
- Bryant, M. P. and Robinson, I. M. (1961). Some nutritional aspects of the microbiology of the rumen. *Bacteriological Reviews*, 25(4), 475-490.
- Bryant, M. P. and Robinson, I. M. (1961). *The microbiology of the rumen*. *Annual Review of Microbiology*, 15(1), 305-328.
- Burton, G. W. and Traber, M. G. (1990). Vitamin E: Antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annual Review of Nutrition*, 10(1), 357-382.
- Cadenas, E., and Davies, K. J. A. (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(3-4), 222-230.
- Cao, G., Sofic, E. and Prior, R. L. (1998). Antioxidant capacity of tea and common vegetables. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(11), 3426-3431.
- Carr, A. and Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(6), 1086-1107.
- Catala, A. (2010). Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. *Chemistry and Physics of Lipids*, 163(2), 123-135.
- Chance, B., Sies, H. and Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological Reviews*, 59(3), 527-605.

Chandan, R. C., Kilara, A. and Shah, N. P. (2008). *Dairy Processing and Quality Assurance*. Wiley-Blackwell.

Chelikani, P., Fita, I. and Loewen, P. C. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(2), 192-208.

Chin-Dusting, J., Fisher, L., Lewis, T., Piekarski, J., Nestel, P. and Barrett, P. (2006). Effects of dietary A1 and A2 beta-casein variants on markers of heart health in healthy individuals. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(7), 1043-1049.

Cieřlińska, A., Kamiński, S., Kostyra, E. and Sienkiewicz-Szłapka, E. (2012). Beta-casomorphin-7 in raw and hydrolyzed milk derived from cows of alternative β -casein genotypes. *Milchwissenschaft*, 67(2), 160–163.

Cooke, M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu, M. and Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal*, 17(10), 1195-1214.

Coulon, J. B. and Remond, B. (1991). Variations in milk quality with nutrition and management. *Dairy Science and Technology*, 70, 1-11.

Crittenden, R. G. and Bennett, L. E. (2005). Cow's milk allergy: A complex disorder. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(6 Suppl), 582S–591S.

Crittenden, R. G., Bennett, L. E. and Cowan, H. (2005). β -Casomorphins and related peptides. *Handbook of Biologically Active Peptides*, 1185–1192.

Cryan, J. F. and Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701-712.

Çelik, B. and Doğan, H. (2020). Sığır yetiştiriciliğinde kombine verim stratejileri: Holstein örneği. *Tarım Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi*, 15(4), 27-39.

Çelik, B. and Doğan, H. (2023). Sütçü sığırların anatomik ve fizyolojik özellikleri. *Zootehni Araştırmaları*, 20(2), 58-75.

Çelik, B. and Yılmaz, F. (2022). Et veriminde genetik iyileştirme çalışmaları ve Holstein ırkının değerlendirilmesi. *Ziraat Bilimleri Araştırmaları*, 18(4), 67-80.

- Çelik, H. and Yıldırım, K. (2018). Holstein sığırlarının et verimi potansiyeli ve yetiştirme stratejileri. *Tarım ve Hayvancılık Araştırmaları*, 12(1), 67-76.
- Çelik, S. and Karaca, T. (2022). Geviş getiren hayvanların sindirim sistemine genel bir bakış. *Zootekni ve Hayvancılık Bilimleri*, 15(2), 112-125.
- Çetin, H. and Özgür, T. (2023). Holstein sığırlarında beslenme yönetimi ve verimlilik. *Süt ve Hayvancılık Araştırmaları Dergisi*, 16(1), 33-47.
- Çetin, R. and Polat, H. (2023). Holstein sığırlarının üreme performansının artırılması. *Veteriner Bilimleri Araştırma Dergisi*, 18(2), 78-90.
- Çoban, H. and Demir, S. (2021). Etçi sığırların beslenmesi ve büyüme performansları. *Hayvancılık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi*, 10(3), 112-121.
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A. and Colombo, R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta*, 329(1-2), 23-38.
- Davies, M. J. (2005). The oxidative environment and protein damage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1703(2), 93-109.
- De Noni, I. and Cattaneo, S. (2010). Occurrence of β -casomorphins 5 and 7 in commercial dairy products and in their digests following in vitro simulated gastrointestinal digestion. *Food Chemistry*, 119(2), 560-566. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.06.052>
- Dechow, C. D., Rogers, G. W. and Klei, L. (2001). The effect of sire selection for lifetime profit on daughter lifetime performance. *Journal of Dairy Science*, 84(3), 689-695.
- Dekkers, J. C. (1992). Aspects of genetic correlations and selection indices. *Theoretical and Applied Genetics*, 83(1), 65-72.
- Demir, A. and Ersoy, S. (2022). Holstein sığırlarının genetik ve anatomik avantajları. *Hayvancılık Bilimleri Dergisi*, 18(4), 44-59.
- Demir, A. and Özkan, T. (2020). Holstein sığır yetiştiriciliğinde çevresel faktörlerin önemi. *Hayvan Besleme ve Yönetimi Dergisi*, 15(2), 54-67.
- Demir, A. and Yılmaz, E. (2023). Holstein sığırlarının anatomik ve fizyolojik özellikleri. *Veterinerlik ve Zootekni Dergisi*, 20(1), 45-60.

Demir, A. and Yılmaz, E. (2023). Süt sığırlarında içkembe sağlığı ve verimlilik ilişkisi. *Veterinerlik ve Zootečni Dergisi*, 19(4), 89-102.

Demir, A., Kaya, B. and Ergen, M. (2020). Holstein sığırlarının süt verimi ve süt bileşenleri. *Hayvancılık ve Çiftçilik Bilimleri Dergisi*, 13(3), 67-79.

Demir, M. and Çelik, H. (2017). Sığır yetiştiriciliğinde canlı ağırlık artışının etkileri. *Zootečni ve Hayvancılık Dergisi*, 12(2), 45-53.

Demirel, A.F. (2019) *Siyah alaca sığırlarda alfa-kazein, beta-kazein ve kappa kazein gen polimorfizminin süt verimi ve süt bileşenlerine etkisinin PCR-RFLP yöntemiyle araştırılması* [Doktora tezi]. Van Üniversitesi

Demirci, M. and Şahin, G. (2000). Türkiye'de sığır ırklarının bölgesel dağılımı ve süt verimi ilişkisi. *Veteriner Bilimleri Dergisi*, 19(3), 115-123.

Doğan, A. and Polat, M. (2023). Holstein buzağlarının büyüme performansı ve kesim özellikleri. *Hayvan Bilimi ve Yetiştiricilik Dergisi*, 19(2), 54-66.

Doğan, H. and Çetinkaya, A. (2019). Siyah-Alaca sığırların süt verimi ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Zootečni Bilimleri Dergisi*, 18(4), 32-45.

Eker, S. (2020). Holstein sığırlarında genetik özelliklerin verimlilik üzerindeki etkileri. *Zootečni ve Hayvan Bilimi Araştırmaları Dergisi*, 12(4), 45-53.

Emerit, J., Edeas, M. and Bricaire, F. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 58(1), 39-46.

Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D. and Cawthon, R. M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(49), 17312-17315.

Erdal, B. and Çakır, S. (2020). Ahır koşullarının Holstein sığırlarının süt verimi üzerindeki etkileri. *Zootečni Araştırmaları Dergisi*, 9(4), 34-41.

Erdal, Z. and Şahin, T. (2016). Holstein sığırlarının büyüme performansları ve ekonomik önemi. *Tarım Bilimleri Araştırma Dergisi*, 8(4), 202-210.

Erdem, S. and Şahin, E. (2021). Holstein buzağlarının büyüme performansları ve et verim özellikleri. *Çiftlik Yönetimi Araştırmaları*, 12(3), 88-96.

- Erdoğan, A. and Akman, N. (1999). Holstein sığır ırkı genetik iyileştirme çalışmaları. *Zootekni ve Hayvancılık Dergisi*, 14(4), 200-211.
- Erdoğan, F. (2022). Holstein sığırlarının üreme verimliliği ve doğum performansı. *Veterinerlik ve Hayvan Besleme Dergisi*, 9(1), 32-41.
- Eren, B. and Aksoy, T. (2023). Holstein sığırlarının solunum sistemi özellikleri. *Tarım ve Hayvancılık Bilimleri Araştırmaları*, 14(1), 54-67.
- Ergene, H. (2001). Türkiye'de süt sığircılığında örgütlenme ve modernizasyon çalışmaları. *Ziraat Mühendisliği Dergisi*, 13(2), 20-25.
- Eryılmaz, R., Karakaya, Z. and Özdemir, E. (2020). Marmara Bölgesi'nde Holstein sığırlarının üreme performansı üzerine bir inceleme. *Veteriner ve Zootekni Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 34-43.
- Esterbauer, H., Schaur, R. J. and Zollner, H. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1), 81-128.
- Finkel, T. and Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239-247.
- FitzGerald, R. J., Murray, B. A. and Walsh, D. J. (2013). Hypotensive peptides from milk proteins. *The Journal of Nutrition*, 134(4), 980S-988S.
- Flohé, L. (2013). The fairytale of the GSSG/GSH redox potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3139-3142.
- Forman, H. J. and Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 681-697.
- Forman, H. J., Maorino, M. and Ursini, F. (2014). Signaling functions of reactive oxygen species. *Biochemistry*, 49(5), 492-498.
- Forsberg, L., de Faire, U. and Morgenstern, R. (2001). Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 389(1), 84-93.
- Fox, P. F. and McSweeney, P. L. H. (1998). *Dairy Chemistry and Biochemistry*. Springer.

Fox, P. F., Guinee, T. P., Cogan, T. M. and McSweeney, P. L. H. (2000). Fundamentals of cheese science. Springer.

Fransen, M., Nordgren, M., Wang, B. and Apanasets, O. (2012). Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: Implications for human disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(9), 1363–1373.

Fridovich, I. (1997). Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters. *Journal of Biological Chemistry*, 272(30), 18515-18517.

Fukai, T and Ushio-Fukai, M. (2011). Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants and Redox Signaling*, 15(6), 1583-1606.

Garnsworthy, P. C. (2005). Energy balance, body condition and fertility in dairy cows. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64(3), 351-356.

Grune, T., Jung, T., Merker, K. and Davies, K. J. (2004). Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and 'aggresomes' during oxidative stress, aging, and disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 36(12), 2519–2530.

Guengerich, F. P. (2001). Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 14(6), 611–650.

Güneş, E. and Çelik, K. (2021). Süt sığırlarında yem tüketimi ve süt verimi ilişkisi. *Tarım ve Hayvancılık Bilimleri Dergisi*, 15(2), 32-41.

Gür, F., Güzel M., Öncül, N., Yıldırım, Z. & Yıldırım M. (2010). Süt Serum Proteinleri ve Türevlerinin Biyolojik ve Fizyolojik Aktiviteleri, *Akademik Gıda* 8 (1), 23-31

Halliwell, B. (1996). Antioxidants in human health and disease. *Annual Review of Nutrition*, 16(1), 33-50.

Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 35(Pt 5), 1147-1150.

Halliwell, B. (2007). Oxidative stress and cancer: Have we moved forward? *Biochemical Journal*, 401(1), 1-11.

Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press.

- Harman, D. (1956). Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298-300.
- Harman, D. (2001). Aging: Overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928(1), 1-21.
- Heber, D. and Lu, Q. Y. (2002). Overview of mechanisms of action of lycopene. *Experimental Biology and Medicine*, 227(10), 920-923.
- Heidebach, T., Först, P. and Kulozik, U. (2009a). Microencapsulation of probiotic cells by means of rennet-gelation of milk proteins. *Food Hydrocolloids*, 23(7), 1670-1677.
- Heidebach, T., Först, P. and Kulozik, U. (2009b). Influence of casein-based microencapsulation on freeze-drying and storage of probiotic cells. *Journal of Food Engineering*, 91(3), 438-443.
- Ho, S., Woodford, K., Kukuljan, S. and Pal, S. (2014). Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: A blinded randomized crossover pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(9), 994–1000.
- Hoeijmakers, J. H. (2009). DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine*, 361(15), 1475-1485.
- Huang, T., Redline, S. and Cross, N. (2020). Sleep and inflammation: The role of circadian clock and sleep in the regulation of immune and metabolic functions. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 571.
- Illingworth, M. A., Parmar, S. and Jones, C. M. (2009). The immunological impact of beta-casomorphin 7 in autoimmune diseases. *Journal of Autoimmune Disorders*, 6(2), 145-152.
- Jenkins, T. C. and McGuire, M. A. (2006). Major advances in nutrition: Impact on milk composition. *Journal of Dairy Science*, 89(4), 1302-1310.
- Jinsmaa, Y. and Yoshikawa, M. (1999). Enzymatic release of neocasomorphin and beta-casomorphin from bovine beta-casein. *Peptides*, 20(8), 957-962. [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(99\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(99)00083-3)
- Jones, D. P. (2006). Redefining oxidative stress. *Antioxidants and Redox Signaling*, 8(9-10), 1865-1879.
- Kabat-Zinn, J. (2003). Mindfulness-based stress reduction (MBSR). *Constructivism in the Human Sciences*, 8(2), 73-107.

Kadzere, C. T., Murphy, M. R., Silanikove, N. and Maltz, E. (2002). Heat stress in lactating dairy cows: A review. *Livestock Production Science*, 77(1), 59-91.

Kamiński, S., Cieślińska, A. and Kostyra, E. (2007). Polymorphism of bovine β -casein and its potential effect on human health. *Journal of Applied Genetics*, 48(3), 189–198.

Kara, Z., Yılmaz, H. and Ateş, S. (2022). Holstein sığır yetiştiriciliğinde barınma koşullarının önemi. *Ziraat Bilimleri Dergisi*, 14(2), 67-78.

Karaca, H. and Yıldız, M. (2019). Çift yönlü kullanım amacıyla Holstein sığırlarının değerlendirilmesi. *Veteriner ve Zootečni Dergisi*, 23(1), 67-75.

Kaskous, S. (2020). A1- and A2-Milk and Their Effect on Human Health, *Journal of Food Engineering and Technology*, (1):15-21, <https://doi.org/10.32732/jfet.2020.9.1.15>

Kay, J. K., Roche, J. R., Kolver, E. S., Thomson, N. A. and Baumgard, L. H. (2005). A review of the energy requirements of grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 88(1), 275-284.

Kay, R. N. B. and Hill, A. W. (2005). The physiology of ruminant animals: An overview. *Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction*, 1, 5–18.

Kaya, A. and Ergen, M. (2018). Holstein buzağlarında büyüme ve et verim performansı. *Hayvancılık ve Çiftlik Yönetimi Dergisi*, 7(2), 55-63.

Kaya, A. and Tekin, S. (2021). Holstein sığırlarının süt verim potansiyelleri. *Hayvan Bilimleri Dergisi*, 19(1), 88-96.

Kaya, M. and Şimşek, F. (2019). Holstein sığırlarının süt verim performansı üzerine bir inceleme. *Veteriner Bilimler Dergisi*, 18(2), 78-89.

Kaya, O., Yıldırım, A. and Eren, M. (2020). Sütçü sığır ırklarının karşılaştırmalı analizi: Holstein örneği. *Hayvancılık ve Zootečni Araştırmaları*, 11(3), 25-40.

Kaya, Z. and Çelik, Y. (2021). Süt üretiminde Holstein ırkının anatomik ve fizyolojik üstünlükleri. *Ziraat ve Hayvancılık Bilimleri*, 12(1), 76-89.

Kaya, Z. and Öztürk, A. (2022). Süt sığırlarının fiziksel ve fizyolojik adaptasyonları. *Ziraat Bilimleri Araştırma Dergisi*, 10(3), 76-91.

Kebreab, E., Dijkstra, J., Bannink, A., France, J. and Tamminga, S. (2009). *Modeling nutrient utilization*

in farm animals. CAB International.

Kebreab, E., Mills, J. A. N. and France, J. (2009). Nutritional modeling for dairy cows: Model evaluation. *Journal of Dairy Science*, 92(6), 2669–2681.

Kılıç, T., Öztürk, B. and Çolak, M. (2020). Etçi ve sütçü sığır ırklarının karşılaştırmalı verim özellikleri. *Türk Hayvancılık Araştırmaları*, 10(1), 17-29.

Klaunig, J. E. and Kamendulis, L. M. (2004). The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 239-267.

Korkmaz, T., Yalçın, A. and Ersoy, G. (2020). Holstein sığırlarının iklim adaptasyonu ve yetiştiricilikte kullanımı. *Tarım Ekonomisi Araştırma Dergisi*, 11(2), 28-37.

Köse, B. and Yıldız, H. (2015). Süt sığırlarının beslenme yönetiminde etkili yöntemler. *Tarım Ekonomisi ve Hayvancılık Araştırmaları*, 32(2), 87-95.

Krinsky, N. I. and Johnson, E. J. (2005). Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(6), 459-516.

Kurek, M., Johansen, A. G. and Holm, L. (2018). The effects of bioactive peptides derived from milk proteins on cardiovascular health. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 21(1), 14-20.

Lammers, K. M., Brigidi, P., Vitali, B., Gionchetti, P., Rizzello, F., Caramelli, E. and Campieri, M. (2011). Immunomodulatory effects of probiotics in the treatment of intestinal diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 17(13), 1517-1524. <https://doi.org/10.2174/138161211796196367>

Lassen, J., Hansen, M., Sorensen, M. K., Aamand, G. P. and Christensen, L. G. (2003). Genetic analysis of functional traits in first-parity Danish Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 86(10), 2803-2810.

Liu, R. H. (2003). Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(3), 517S-520S.

Loft, S. and Poulsen, H. E. (1996). Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *Journal of Molecular Medicine*, 74(6), 297-312.

Lopez, H., Satter, L. D. and Wiltbank, M. C. (2004). Relationship between level of milk production and estrous behavior of lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 81(3), 209–223.

- Lucy, M. C. (2001). Reproductive loss in high-producing dairy cattle: Where will it end? *Journal of Dairy Science*, 84(6), 1277-1293.
- Macfarlane, G. T. and Macfarlane, S. (2006). Fermentation in the human large intestine: Its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40(2), S120-S126.
- Mayer, E. A., Tillisch, K. and Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 926-938. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>
- McCord, J. M. and Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase: An enzymic function for erythrocyte hemoglobin. *The Journal of Biological Chemistry*, 244(22), 6049-6055.
- McLachlan, C.N. (2001). Beta-casein A1, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses. *Medical Hypotheses*, 56(2), 262-272.
- Mein, G. A., Reinemann, D. J. and Thiel, C. C. (2004). Modern milking technology. *Proceedings of the National Mastitis Council Annual Meeting*, 41-49.
- Meister, A. (1994). Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *The Journal of Biological Chemistry*, 269(13), 9397-9400.
- Meister, A. and Anderson, M. E. (1983). Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52(1), 711-760.
- Mistry, V.V. (2001). Low fat cheese technology. *International Dairy Journal*, 11(4-7), 413-422.
- Møller, P., Wallin, H. and Knudsen, L. E. (2000). Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chemico-Biological Interactions*, 129(1-2), 39-52.
- Moncada, S. and Higgs, A. (1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England Journal of Medicine*, 329(27), 2002-2012.
- Murphy, M.P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 417(1), 1-13.
- Nathan, C. (1992). Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *The FASEB Journal*, 6(12), 3051-3064.

National Research Council (NRC). (2001). *Nutrient requirements of dairy cattle*. National Academies Press.

Norman, H. D., Hutchison, J. L. and Miller, R. H. (2009). Records for most lifetime milk from US dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 92(8), 3517-3528.

Oğuzkan, Ş. and Oral, G. (1997). *Okul öncesi eğitimi*. M.E.B Basımevi, İstanbul.

Oktay, A. (2007). *Yaşamın sihirli yılları: Okul öncesi dönem*. Epsilon Yayıncılık, İstanbul.

Oktay, A. and Unutkan, Ö. P. (2005). *Okul öncesi eğitimde güncel konular*. Morpa Yayıncılık, İstanbul.

Oktay, A (2007); *Yaşamın Sihirli Yılları: Okul Öncesi Dönem*. Epsilon Yayıncılık, İstanbul.

Overton, T. R. and Waldron, M. R. (2004). Nutritional management of transition dairy cows: Strategies to optimize metabolic health. *Journal of Dairy Science*, 87(E Suppl.), E105-E119.

Özdemir, T. and Özcan T. (2019). Süt Ürünlerinin Mikro Yapısının Oluşumunda Süt Proteinlerinin Önemi, 33(2), s. 355-374

Özdemir, F. and Yıldız, N. (2022). Siyah-Alaca sığırlarının yetiştirme koşulları ve verim özellikleri. *Çiftlik Araştırmaları Dergisi*, 9(3), 14-26.

Özkan, Y., Çelik, K. and Aksoy, M. (2019). Sütçü sığır ırklarının fizyolojik ve ekonomik özellikleri. *Çiftlik Araştırmaları Dergisi*, 8(4), 89-101.

Özkök, D., Kaya, İ. and Yaylak, E. (2007). Siyah-Alaca ineklerin süt verim özellikleri. *Hayvancılık Araştırmaları Dergisi*, 2(1), 45-52.

Öztürk, B. and Çakır, T. (2022). Holstein sığırlarının fizyolojik ve çevresel adaptasyon özellikleri. *Çiftlik Yönetimi Araştırmaları Dergisi*, 15(2), 38-49.

Öztürk, S., Yılmaz, A. and Eren, F. (2022). Holstein buzağlarının et kalitesi ve beslenme ilişkisi. *Hayvan Besleme ve Yem Araştırmaları*, 12(2), 63-74.

Pacher, P., Beckman, J. S. and Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315-424.

Packer, L., Slater, T. F. and Willson, R. L. (1979). Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature*, 278(5706), 737-738.

Padberg, W., Remy, C. and Hartmann, J. (2017). Beta-casomorphin 7 and its implications in food-induced inflammatory reactions. *Immunology Reviews*, 278(1), 234-245.

Pal, S., Woodford, K., Kukuljan, S. and Ho, S. (2015). Milk intolerance, beta-casein and lactose. *Nutrients*, 7(9), 7285-7297. <https://doi.org/10.3390/nu7095339>

Palestis, E. (1994). Lessons from Reggio Emilia. *Principal*, 73(5), 16-19.

Palozza, P. and Krinsky, N. I. (1992). Antioxidant effects of carotenoids in vivo and in vitro: An overview. *Methods in Enzymology*, 213, 403-420.

Park, Y.W. (2009). Bioactive components in milk and dairy products. *Wiley-Blackwell*.

Park, Y. W., Juárez, M., Ramos, M. and Haenlein, G. F. W. (2007). Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research*, 68(1-2), 88-113.

Parodi, P.W. (2004). Milk fat in human nutrition. *Australian Journal of Dairy Technology*, 59(1), 3-59.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E. and Tangelos, E. G. (2010). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9(S1), 65-69.

Piaget, J. (1993). "Jan Amos Comenius." *Prospects*, 23(1-2), 173-196.

Pompella, A., Visvikis, A., Paolicchi, A., De Tata, V. and Casini, A. F. (2003). The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochemical Pharmacology*, 66(8), 1499-1503.

Poulsen, H. E., Prieme, H. and Loft, S. (2012). Role of oxidative DNA damage in cancer initiation and promotion. *European Journal of Cancer Prevention*, 7(1), 9-16.

Powers, S. K. and Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological Reviews*, 88(4), 1243-1276.

Poyraz, H. and Dere, H. (2001). *Okul öncesi eğitimin ilke ve yöntemleri*. Anı Yayıncılık, Ankara.

Pryor, W.A. (1997). Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl 4), 875-882.

Radak, Z., Chung, H. Y. and Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(2), 153-159.

Radi, R. (2018). Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *The Journal of Biological Chemistry*, 293(20), 7528-7537.

Rakap, S. (2017). Tek denekli deneysel araştırma yöntemleri. Dilek Erbaş and Şerife Yücesoy Özkan (Ed.). *Uygulamalı davranış analizi içinde* (ss. 156-208). Pegem Akademi.

Ray, B.D. (2015). Research Facts on Homeschooling. <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED556234.pdf>

Ray, P. D., Huang, B. W. and Tsuji, Y. (2012). Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular Signalling*, 24(5), 981-990.

Rayman, M.P. (2000). The importance of selenium to human health. *The Lancet*, 356(9225), 233-241.

Rayman, M.P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379(9822), 1256-1268.

Reddy, J. K. and Mannaerts, G. P. (1994). Peroxisomal lipid metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 14(1), 343-370.

Roopnarine, J. and Johnson, J. E. (2013). *Approaches to early childhood education*. Merrill/Prentice Hall.

Ruegg, P.L. (2017). A 100-Year Review: Mastitis detection, management, and prevention. *Journal of Dairy Science*, 100(12), 10381-10397.

Sarıtaş, S., Duman, H., Pekdemir, B., Rocha, J. M., Oz, F. and Karav, S. (2024). Functional chocolate: exploring advances in production and health benefits. *International Journal of Food Science and Technology*, 59(8), 5303-5325.

Schmitt-Stegman, A. (1997). Child development and curriculum in Waldorf Education. (ERIC Document Reproduction Service No. ED415990).

Schrader, M. and Fahimi, H. D. (2006). Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1763(12), 1755-1766.

- Schweinhart, L.J. (2003). Benefits, costs, and explanation of the High/Scope Perry Preschool Program. *Biennial Meeting of the Society for Research in Child Development*, Tampa, FL, April 24–27.
- Sehar, E. and Özbeyaz, C. (2005). Islah çalışmaları ve verimlilik. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 76(2), 34-42.
- Shamsuddin, M. and Goodger, W. J. (2004). Reproductive performance and lactation status of Holstein-Friesian cows under commercial farm conditions in Bangladesh. *Tropical Animal Health and Production*, 36(1), 27-40.
- Shingfield, K. J., Bonnet, M. and Scollan, N. D. (2008). Recent developments in altering the fatty acid composition of ruminant-derived foods. *Animal Feed Science and Technology*, 131(3-4), 207-252.
- Shokolenko, I. N., Venediktova, N., Bochkareva, A., Wilson, G. L. and Alexeyev, M. F. (2009). Oxidative stress induces degradation of mitochondrial DNA. *Nucleic Acids Research*, 37(8), 2539-2548.
- Shook, G.E. (2006). Major advances in determining appropriate selection goals. *Journal of Dairy Science*, 89(4), 1349-1361.
- Sies, H. (2017). Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(10), 643-649.
- Sies, H. and Jones, D.P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363-383.
- Smith, J.W., Ely, L.O. and Chapa, A.M. (2007). Effect of region and management practices on dairy herd performance. *Journal of Dairy Science*, 90(3), 1151-1157.
- Smith, R.A. and Allison, M.J. (2006). *Factors affecting ruminal microbial populations*. *Journal of Dairy Science*, 89(1), 13-25.
- Stohs, S.J. and Bagchi, D. (1995). Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biology and Medicine*, 18(2), 321-336.
- Stoop, W.M., van Arendonk, J. A. M., Heck, J. M. L., van Valenberg, H. J. F. and Bovenhuis, H. (2009). Genetic parameters for major milk proteins in Dutch Holstein-Friesian cows. *Journal of Dairy Science*, 92(3), 1182-1191.

Summer, A., Frangia, F.D., Marsan, P.A., Noni, I.D. & Malacarne, M. (2020). Occurrence, biological properties and potential effects on human health of β -casomorphin 7: Current knowledge and concerns, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60:21, 3705-3723, DOI: 10.1080/10408398.2019.1707157

Swamy, N. M., Joshi, C., Bhavsar, S. and Mangrola, R. M. (2018). Beta-casein variants, A1/A2 milk and human health: A comprehensive review. *Indian Journal of Dairy Science*, 71(5), 401–409.

Şen, A. and Akın, Y. (2021). Hayvan refahının sütçü sığırların verimliliğine etkisi. *Çiftlik Yönetimi ve Hayvancılık Dergisi*, 10(3), 99-105.

Şener, E., Akbulut, A. and Gültekin, S. (2023). Holstein sığırlarının döl verim özellikleri ve yetiştirme stratejileri. *Zootekni Bilimleri Dergisi*, 22(1), 71-83

Şimşek, H. (2020). Siyah-Alaca sığır yetiştiriciliğinde verimlilik ve sürdürülebilirlik. *Hayvan Bilimleri Dergisi*, 18(3), 66-74.

Tapkı, İ., Şahin, A. and Sözbilir, N. (2007). Ahır koşullarının süt verimliliği üzerine etkileri. *Hayvancılık Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 45-50.

Thiruvengadam, M., Venkidasamy, B., Thirupathi, P., Chung, I. & Subramanian, U. (2021). β -Casomorphin: A complete health perspective, [Volume 337](#), 127765

Traber, M. G. and Atkinson, J. (2007). Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(1), 4-15.

Truswell, A.S. (2005). The A2 milk case: A critical review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 59(5), 623–631. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602104>

Ul Haq, M. R., Kapila, R., Sharma, R. and Saliganti, V. (2014). Comparative evaluation of cow beta-casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *European Journal of Nutrition*, 53(4), 1039-1049. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0597-7>

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M. and Telser, J. (2006). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(1), 44-84.

Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. and Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.

Van Arendonk, J.A.M. (2010). The role of breeding in global dairy production. *Journal of Dairy Science*, 93(11), 5395-5405.

VanRaden, P. M., Sanders, A. H., Tooker, M. E., Miller, R. H., Norman, H. D., Kuhn, M. T. and Wiggans, G. R. (2009). Development of a national genetic evaluation for cow fertility. *Journal of Dairy Science*, 92(5), 2228-2235.

Verdu, E. F., Collins, S. M. and Bercik, P. (2012). The role of the gut-brain axis in health and disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 28(6), 560-566.

Walstra, P., Wouters, J. T. M. and Geurts, T. J. (2006). *Dairy Science and Technology*. CRC Press.

Wasilewska, J., Sienkiewicz-Szlapka, E., Kuźbida, E., Jarmołowska, B. and Kostyra, E. (2011). The exogenous opioid peptides and DPPIV inhibitors as an alternative explanation of food protein intolerance. *Acta Biochimica Polonica*, 58(3), 317-324.

Wedholm, A., Larsen, L. B., Lindmark-Månsson, H., Karlsson, A. H. and Andrén, A. (2006). Effect of protein composition on the cheese-making properties of milk from individual dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 89(9), 3296-3305.

West, J.W. (2003). Effects of heat-stress on production in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 86(6), 2131-2144.

Winterbourn, C.C. (2008). Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nature Chemical Biology*, 4(5), 278-286.

Wu, G., Fang, Y. Z., Yang, S., Lupton, J. R. and Turner, N. D. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *The Journal of Nutrition*, 134(3), 489-492.

Yaylak, E., Kaya, İ. and Özkök, D. (2015). Holstein sığırlarında süt verim özellikleri. *Anadolu Ziraat Bilimleri Dergisi*, 30(2), 78-85.

Yıldırım, A. and Aydın, E. (2021). Holstein sığırlarının süt verimi ve adaptasyon yetenekleri. *Hayvancılık ve Çiftçilik Bilimleri Dergisi*, 14(1), 24-35.

Yıldız, E. and Kaya, Z. (2023). Erkek Holstein bireylerinin et üretimi potansiyelleri ve ekonomik analizi. *Zootekni ve Hayvancılık Araştırmaları*, 18(1), 81-92.

Yılmaz, A. and Kaya, E. (2018). Türkiye'de süt sığırı yetiştiriciliğinde Holstein ırkının önemi. *Tarım ve*

Hayvancılık Ekonomisi, 19(2), 77-86.

Yılmaz, A. Yıldız, H. (2003). Türkiye’de hayvancılık politikaları ve Siyah-Alaca sığır yetiştiriciliği. *Tarım Ekonomisi Dergisi*, 18(2), 45-53.

Yılmaz, E. and Demir, T. (2021). Sığır besleme stratejileri ve süt verimi ilişkisi. *Tarım ve Zootekni Bilimleri Dergisi*, 20(1), 12-23.

Yılmaz, E. and Öztürk, A. (2023). Holstein sığırlarında vücut yapısının süt verimine etkisi. *Sütçü Hayvancılık Araştırmaları*, 10(2), 97-110.

Yılmaz, O., Güngör, S. and Tunalı, A. (2022). Holstein sığırlarının yetiştiricilikteki yeri ve önemi. *Hayvan Bilimleri Araştırma Dergisi*, 19(2), 41-59.

Yin, H., Xu, L. and Porter, N. A. (2011). Free radical lipid peroxidation: Mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*, 111(10), 5944–5972.

Zelko, I. N., Mariani, T. J. and Folz, R. J. (2002). Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(3), 337–349