



**BAZI HAYVAN TÜRLERİNE AİT SÜTLERDE BETA
KAZOMORFİN-7 DÜZEYİ VE BUNA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

Ayşenur KANDEMİR

Danışman: Prof. Dr. Ş. Canan BÖLÜKBAŞI AKTAŞ

Yüksek Lisans Tezi

Zootekni Ana Bilim Dalı

2021

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ZOOTEKNİ ANA BİLİM DALI

**BAZI HAYVAN TÜRLERİNE AİT SÜTLERDE BETA KAZOMORFİN-7 DÜZEYİ
VE BUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

(Betacasomorphin-7 Level in Milk of Some Animal Species and Factors Affecting It)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayşenur KANDEMİR

Danışman: Prof. Dr. Şaziye Canan BÖLÜKBAŞI AKTAŞ

Erzurum
Kasım, 2021

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

BAZI HAYVAN TÜRLERİNE AİT SÜTLERDE BETA KAZOMORFİN-7
DÜZEYİ VE BUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Prof.Dr.Şaziye Canan BÖLÜKBAŞI AKTAŞ danışmanlığında, Ayşenur KANDEMİR tarafından hazırlanan bu çalışma, 11/11/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Zootekni Anabilim Dalı Zootekni Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği (3/3)** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof.Dr.Muhlis MACİT

Atatürk Üniversitesi

Aslı ıslak imzalıdır

Danışman: Prof.Dr.Şaziye Canan BÖLÜKBAŞI AKTAŞ

Atatürk Üniversitesi

Aslı ıslak imzalıdır

Jüri Üyesi: Prof.Dr.Vecihi AKSAKAL

Bayburt Üniversitesi

Aslı ıslak imzalıdır

Enstitü Yönetim
Kurulunun .../.../.... tarih
ve sayılı kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof.Dr.Saltuk Buğrahan CEYHUN

Enstitü Müdürü

Aslı ıslak imzalıdır

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**Graduate School of Natural and
Applied Sciences**TEZ BENZERLİK ORANI BEYAN FORMU¹**

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Ayşenur KANDEMİR
Öğrencinin Numarası	19043006001
Ana Bilim Dalı	Zootekni
Bilim Dalı	Yemler ve Hayvan Besleme
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	0	30
Kuramsal Temeller	3	30
Materyal ve Yöntem	0	35
Bulgular	3	20
Tartışma	0	20
Tezin Geneli	3	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Ayşenur KANDEMİR	Prof.Dr.Ş.Canar BÖLÜKBAŞI AKTAŞ
11.11.2021	11.11.2021
İmza: Aslı ıslak imzalıdır	İmza: Aslı ıslak imzalıdır

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÖBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinden, çalışmanın yürütülmesine ve tamamlanmasına kadar değerli fikirleri ile tezimi yönlendiren bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şaziye Canan BÖLÜKBAŞI AKTAŞ'a, tez çalışmamı başarılı bir şekilde bitirmeme yardım eden, desteğini esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Muhlis MACİT'e ve yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerinden istifade ettiğim bütün hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bilime katkıları ve hayattaki duruşuyla ilham vermeye devam eden Dr. Temple GRANDIN'e, mesleki anlamda bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen Sayın Muammer ALEMDAROĞLU'na, her zaman yanımda olduğunu bildiğim, sevgisini ve gücünü hep hissettiğim sevgili annem ve kardeşim Kader Demet MERAL'e ve hayatımın her alanında moral ve motivasyon kaynağım olan ulu önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayşenur KANDEMİR

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI HAYVAN TÜRLERİNE AİT SÜTLERDE BETA KAZOMORFİN -7 DÜZEYİ ve BUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Ayşenur KANDEMİR

Danışman: Prof. Dr. Şaziye Canan BÖLÜKBAŞI AKTAŞ

Bu çalışma, çeşitli türden hayvan ırk ve genotiplere ait sütte β -kazomorfîn-7 üzerine etki eden faktörleri bugüne kadar Türkçe ve yabancı dilde yayınlanmış çalışmalardan yararlanarak derleyip bir tez haline getirmek amacıyla yapılmıştır..

Süt proteinleri başlıca kazein, laktalbumin, laktoglobulin, kan serum albümini ve immünoglobulin gibi proteinlerden oluşur. Süt proteinlerinin ana bileşeni olan kazein, alfa, beta, kappa ve gama kazein fraksiyonlarından meydana gelmektedir. En polimorfik süt proteini olan ve 13 genetik varyantı bulunan β -kazein'in en sık rastlanılan formları A1 ve A2'dir. Bu varyantlardan elde edilen sütte A1 ve A2 süt olarak tanımlanmaktadır. A1 ve A2 sığır sütü arasındaki fark, β -kazein amino asit peptid zincirinin 67. pozisyonunda sadece bir amino asidin değişmesidir. A2 beta kazein protein zincirinin 67. pozisyonunda prolin, A1 varyantının protein zincirinin aynı pozisyonunda histidin aminoasiti bulunmaktadır. Bu farklılıktan dolayı, A1 beta kazeinin ardışık gastrointenstinal proteolitik sindirimi sırasında yedi amino asitten meydana gelen ve morfin benzeri etki yapan bir polipeptit olan Beta kazomorfîn-7 (BCM-7) üretilirken, A2 β -kazeinin sindiriminde BCM-7 üretilmemektedir. Endokrin, sinir ve bağışıklık sistemindeki çeşitli opioid reseptörlerini etkileme potansiyeline sahip olan BCM-7, A1 tip süt tüketiminin neden olduğu sağlık sorunlarının kaynağı olarak gösterilmektedir. Buna karşılık A2 sütünün insan sağlığı açısından olumsuz bir etkiye neden olmadığı bildirilmektedir.

Sonuç olarak, literatür incelemesi veya taraması esnasında β -kazomorfîn7 üzerine etki eden faktörlerle ilgili farklı bildirişlerin olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla daha sağlıklı sonuçların elde edilmesi için konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Kasım 2021, 75 sayfa

Anahtar Kelimeler: A1 süt, A2 süt, Beta kazein, Betakazomorfîn-7, BCM'ye etki eden faktörler

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

BETACASOMORPHIN-7 LEVEL IN MILK OF SOME ANIMAL SPECIES AND FACTORS AFFECTING IT

Ayşenur KANDEMİR

Supervisor: Prof. Dr. Şaziye Canan BÖLÜKBAŞI AKTAŞ

This study was carried out in order to compile the factors affecting β -casomorphin-7 in milk of various animal breeds and genotypes, by utilizing the studies published in Turkish and foreign languages, and turn it into a thesis.

Milk proteins mainly consist mainly of proteins such as casein, lactalbumin, lactoglobulin, blood serum albumin, and immunoglobulin. Casein, which is the main component of milk proteins, consists of alpha, beta, kappa and gamma casein fractions. The most common forms of beta-casein, which is the most polymorphic milk protein having 13 genetic variants, are A1 and A2 respectively the milk obtained from these variants is defined as A1 and A2 milk. The difference between A1 and A2 dairy cattle, which are the β -casein variants, is that only one amino acid changes at position 67 of the β -casein amino acid peptide chain. At 67th position of β -casein A2 variant proline amino acid is found, A1 variant has "histidine" amino acid in the same position. Because of this difference, BCM-7, which is a polypeptide consisting of seven amino acids and having morphine-like effect, is produced during the successive gastrointestinal proteolytic digestion of bovine beta casein A1 while BCM-7 is not produced in the digestion of A2 β Casein milk. BCM-7, which has the potential to affect various opioid receptors in the endocrine, nervous and immune system, has been shown as the source of human health problems caused by A1 type milk consumption. In contrast, A2 milk is not thought to cause a negative effect on human health.

As a result, it was determined that there were different reports about the factors affecting β -casomorphin7 during the literature review or review. Therefore, it was concluded that more studies should be done on the subject in order to obtain healthier results.

November 2021, 75 pages

Key Words: A1 milk, A2 milk, Beta casein, Betacasomorphin-7, Factors affecting BCM-7

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
GİRİŞ.....	1
KURAMSAL TEMELLER.....	3
Sütün Tanımı ve İşlevleri	3
Süt ile ilgili bazı tanımlamalar	5
Türkiye ve Dünyada Süt Üretimi	6
Süt Proteinleri	7
Serum Proteinleri	9
Kazein	14
MATERYAL VE YÖNTEM	17
BULGULAR	18
Beta kazein (β -Cn)	18
Biyoaktif Peptitler ve Fonksiyonel Özellikleri	20
Biyoaktif peptitlerin tanımı ve genel özellikleri	20
Biyoaktif peptitlerin üretimi.....	21
Süt proteini kaynaklı biyoaktif peptitler ve fonksiyonları	22
Fermente süt ürünlerinde biyoaktif peptitlerin varlığı	24
Opioid Peptitler	26
Beta Kazomorfinler	27
Beta-Kazomorfin-7	28
Süt ve süt ürünlerinde β -kazomorfin-7 varlığı.....	30
Beta kazomorfin-7 üzerine etkili faktörler	31
β -kazomorfin-7'nin sağlık üzerindeki etkileri.....	40
SONUÇ ve ÖNERİLER	48
KAYNAKÇA	49
ÖZGEÇMİŞ.....	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Farklı Türlerle Göre 100 gr Sütte Bulunan Enerji ve Besin Değerleri	5
Tablo 2. İnek, Keçi ve Koyun Sütlerinin Esansiyel Aminoasit İçeriği (g/100 gr)	8
Tablo 3. İnek, Keçi ve Koyun Sütlerindeki Protein Fraksiyonları (g/100g Toplam Kazein ve g/100g Toplam Serum Proteini)	9
Tablo 4. İnek Sütü ve Peyniraltı Suyu Bileşimleri	10
Tablo 5. Serum Proteinlerinin Biyolojik Fonksiyonları ve Sağlık Üzerine Etkileri.....	13
Tablo 6. Bazı Türlerle Töre Toplam Kazein Proteini İçerisinde β -Cn Konsantrasyonu ve β -Cn Aminoasit Dizisi	18
Tablo 7. β -kazein Varyantlarının Aminoasit Dizilimindeki Değişiklikler	19
Tablo 8. Biyoaktif Peptitlerin Fizyolojik Fonksiyonları.....	21
Tablo 9. Süt Proteini Kaynaklı Biyoaktif Peptitler	23
Tablo 10. Kazeinin Primer Yapısında Bulunan Opioid Peptitler	27
Tablo 11. β -kazomorfınler ve Aminoasit Dizilimleri	28
Tablo 12. Batı Sığır Irkları β -kazein Allel Frekansları	33
Tablo 13. Türkiye Yerli Sığır Irklarındaki β -Cn Allel ve Genotip Frekansları	34
Tablo 14. Farklı Irk, Yaş ve Laktasyon Dönemine Göre BCM-7 Düzeyi.....	36
Tablo 15. Farklı Laktasyon Periyotlarında Çiğ ve Hidrolize Sütte Bulunan BCM-7 Miktarı (ng/ml)	37
Tablo 16. Bazı Ülkelere Göre Süt Proteini ve β -Cn A1 Varyantının Tüketimi ve 1990-1994 Yılları Arası 0-14 Yaş Tip-I Diyabet Verileri	42
Tablo 17. Bazı Ülkelerde Kişi başı A1 β -Cn Tüketimi, Diğer Risk Faktörleri (Tütün, Alkol ve Doymuş yağlar) ve IHD Mortalitesinin Karşılaştırılması.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Süt bileşenlerinin kompozisyonu	4
Şekil 2. Türkiye 2019 yılı toplam süt üretiminde türlerin payı (%)	6
Şekil 3. Dünya süt üretiminde önemli paya sahip olan ülkeler (%)	7
Şekil 4. Büyükbaş hayvan sayısında önemli paya sahip ülkeler (%)	7
Şekil 5. Alt misel oluşumu	15
Şekil 6. β -kazein ve α s1-kazein yapısı	15
Şekil 7. Sütün asitle pıhtılaşmasıyla kazeinin misel yapısında meydana gelen değişiklikler ..	16
Şekil 8. Sığır sütündeki A1 ve A2 β -kazein varyantları.....	19
Şekil 9. Süt proteinlerinden biyoaktif peptitlerin oluşumu	22
Şekil 10. A1 ve A2 β -kazein aminoasit dizilimindeki fark (A) ve BCM-7'nin aminoasit dizilimi (B)	28
Şekil 11. β -kazeinin enzimler tarafından parçalanması ile BCM-21,-13, -9, -7, -5 ve BCM-3 oluşumu	30
Şekil 12. A1 ve A2 süt üreten sığır ırkları arasındaki biçimsel farklılıklar	32
Şekil 13. DPP-4 enzim yetersizliğinde β -kazein A1 varyantının sindirimi ve BCM-7'nin bağırsaktan beyine geçiş süreci	40

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

α-LA	: Alfa-laktalbumin
aa	: Aminoasit
ALTE	: Açıkça Yaşamı Tehdit Eden Olaylar
BAP	: Biyoaktif Peptit
β -Cn	: Beta kazein
β-Lg	: Beta Laktoglobulin
BCM	: Beta kazomorfin
BCM-7	: Beta kazomorfin-7
BSA	: Sığır Serum Albumin
CA	: Canlı ağırlık
CMP	: Kazeinomakropeptid
CPP	: Kazeinofosfopeptid
DPP4	: Dipeptidil Peptidaz- 4
EFSA	: European Food Safety Authority
HF	: Holstein Friesen
Ig	: Immünoglobülin
IgA	: Immunoglobulin A
IgD	: Immunoglobulin D
IgE	: Immunoglobulin E
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
IHD	: İskemik Kalp Hastalığı
LG	: Laktoglobulin
LF	: Laktoferrin
pH	: Power of Hydrogen (Hidrojenin Gücü)
PP	: Proteoz Pepton
SIDS	: Ani Bebek Ölüm Sendromu
TCA	: Trikloroasetik Asit
TEPGE	: Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü
TUIK	: Türkiye İstatistik Kurumu

α	: Alfa
β	: Beta
κ	: Kappa
γ	: Gamma
μ	: Mikron
δ	: Delta
μg	: Mikrogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
nm	: Nanometre
ng	: Nanogram



GİRİŞ

Sığır sütü ve süt ürünleri, beslenme ve fizyolojik işlevleri yönünden insan diyetinin ana bileşenleridir (Keating *et al.* 2008). Süt proteinleri, insanların gelişimi ve büyümesi için gerekli olan maddelerin başında olup vücutta sentezlenemeyen esansiyel aminoasitlerin neredeyse tamamını ihtiva eder (Şenel 2016). Sütteki toplam kuru maddenin yaklaşık %27'sini oluşturan süt proteinleri sütün en önemli temel bileşenleridir. 30'dan fazla fraksiyondan oluşan süt proteinleri temelde kazein ve serum proteinleri olarak sınıflandırılırlar (Gürsoy 2013). Bu proteinler, kritik besleyici elementleri içermesi ve immünolojik koruma sağlamasıyla insan sağlığı için pozitif düzenleyicilerdir (Clare and Swaisgood 2000).

İnek sütündeki tüm proteinin %80'ini oluşturan kazein hem kantitatif hem de besinsel olarak en önemli süt proteindir (Sarode *et al.* 2016). Kazein misellleri; alfa, beta, kappa ve gamma kazein olarak 4 fraksiyondan oluşmuştur (Day 2016). Beta kazein (β -Cn) en polimorfik süt proteini olup 13 genetik varyantı vardır. Bu varyantlardan en yaygın olanları ise A1 ve A2 formlarıdır (Rahman *et al.* 2016).

Süt protein tipleri damızlık seçiminde bir kriter olarak belirlenmiş ve genetik popülasyonların ıslah çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu çalışmalar sütlerde bulunmayan zararlı proteinlerin açığa çıkmasına neden olmuştur (Eraslan 2012). A1 sütü daha fazla süt elde etmek için genetiği ile oynanmış ineklerden elde edilen sütü, A2 sütü ise mutasyona uğramamış ineklerden elde edilen sağlıklı sütü tanımlamaktadır (Dinç 2009). β -Kazein'in A1 varyantının gastrointestinal sindirimi sonucunda "Beta-kazomorf-7" (BCM-7) peptidi oluşmaktadır (Brooke-Taylor *et al.* 2017). BCM-7'nin; iskemik kalp hastalıkları, tip-1 diyabet, ateroskleroz, ani bebek ölümü sendromu, otizm ve şizofreni gibi hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Rahman *et al.* 2016). Bu bağlamda A1 sütü tüketimi ile bağlantılı sağlık problemlerinin BCM-7 oluşumundan kaynaklandığı, A2 sütünün ise sağlık üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye sebep olmadığı düşünülmektedir (Kamiński *et al.* 2007).

A1 Beta kazein (β -Cn) Batı dünyasındaki sığırlarda yaygın olarak görülmektedir. Holstein sütleri ekseriyetle β -kazeinin A1 varyantını taşımaktadır, Asya sürüleri, Guernsey, Jersey, koyun, keçi, eşek, yaks, deve, bufalo vd. büyükbaş hayvanlar ve insan sütü çoğunlukla A2 β -Cn içermektedir (Pasin 2017). Türkiye'de yetişen yerli ırklardan elde edilen sütlerin A1

β -Cn düzeyleri oldukça düşük olduğu ve bu hayvanlardan genelde A2 tip sağlıklı sđt elde edildiği bildirilmektedir (Sarı 2014).

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, BCM-7 zerine etkili olan faktörler; hayvanın türü, ırkı, bölge ve coğrafya, laktasyon sırası, laktasyon süresi, süt ve ürünlerinin maruz kaldığı işlemler, kalıtım ve dipeptidil peptidaz enzim (DPP-4) varlığı olarak sıralanabilir.

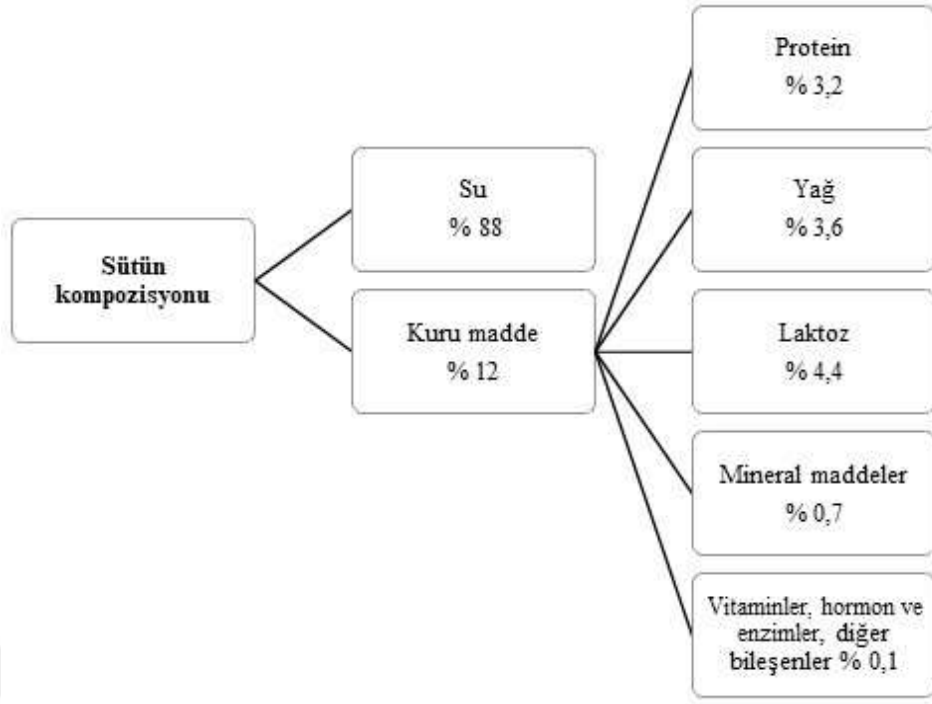


KURAMSAL TEMELLER

Mevcut derleme çalışmasının birinci aşamasında süt ile ilgili genel bilgilere, Türkiye ve dünyadaki süt üretimi konularına değinilmiştir. İkinci aşamada betakazein, biyokatif peptitler ve β -kazomorfine-7 (BCM-7) konuları ele alınmış, BCM-7'nin oluşumu, önemi, süt ve süt ürünlerinde BCM-7 varlığı ve genel özellikleri hakkında ilgili çalışmalara yer verilmiş, çeşitli türden hayvan ırk ve genotiplere ait sütlerde BCM-7 düzeyi ve buna etki eden faktörler ele alınarak kalıtım, tür, ırk, genotip, laktasyon süresi, laktasyon sırası, bölge ve coğrafya, sütün ve ürünlerinin maruz kaldığı işlemler ve dipeptidil peptidaz-4 enzim varlığı başlıkları altında sırasıyla irdelenmiştir. Ayrıca BCM-7'nin insan sağlığı üzerindeki olumlu ve olumsuz etkilerini konu alan çalışmalara ve görüşlere de değinilmiştir. Son olarak genel bir değerlendirme yapılarak elde edilen sonuçlar doğrultusunda öneriler sunulmuştur.

Sütün Tanımı ve İşlevleri

Süt, insanoğlunun her yaş grubu için ideal bir besin kaynağıdır. Sütün yaklaşık %88'si su, 12 'si ise laktoz, protein, yağ, vitamin ve minerallerden oluşur (Smirnova *et al.* 2020). Canlıların yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmesi, gelişimin sağlanabilmesi ve verimli olabilmesi için gerekli maddeleri eksiksiz olarak ihtiva etmektedir (Önen 1999). Temel gıda maddesi olarak kabul edilen süt; bilhassa kalsiyum, fosfor, vitamin B2, aminoasitler ve yağ asitleri bakımından değerli bir besin olup (Gürsoy 2015) çocuklarda kemik yapısının gelişimi ve nöropsikolojik gelişim için oldukça önem arz etmektedir (Kuellenberg de Gaudry *et al.* 2019). Süt bileşenlerinin kompozisyonu Şekil 1'de gösterilmiştir (Smirnova *et al.* 2020).



Şekil 1. Süt bileşenlerinin kompozisyonu (Smirnova et al. 2020)

Sütün temel bileşenleri protein, yağ, laktoz, su ve minerallerdir. Laktoz ve kazein yalnızca sütün ihtiva ettiği komponentlerdir (Akyıldız 2019). Yağ ve protein konsantrasyonları beslenme değişikliklerinden kolayca etkilenirler. Süt yağı beslenme değişikliklerine en duyarlı bileşendir (Tyasi *et al.* 2015). Sütün kuru maddesi besinsel ve teknolojik bakımdan oldukça değerli olup kuru madde içeriği arttıkça besin değeri ve süt ürünlerinden elde edilecek verim de artmaktadır (Anonim 2012).

Sütün temel mineral maddeleri; sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), klor (Cl) ve fosfat olup bunlara ilaveten iz elementleri ve eser miktarda birçok bileşeni de bünyesinde barındırmaktadır. Sitrat ve birçok organik asit sütte iyon ya da tuz halinde yer almaktadır (Gürsoy 2015). İnek, keçi ve koyun sütlerinin ortalama bileşenleri Tablo 1’de gösterilmiştir (Balthazar *et al.* 2017). Esasında sütün bileşimi genetik faktörlerin yanı sıra yaş, ırk, sağlık durumu, mevsim, beslenme, laktasyon evresi ve süt verim düzeyinden de etkilenmektedir (Tyasi *et al.* 2015). Süt verimi üzerinde kalıtım derecesi % 30, çevresel faktörler ise % 70 etkili olmaktadır (Ergül vd 2019).

Tablo 1. Farklı Türlerle Göre 100 gr Sütte Bulunan Enerji ve Besin Değerleri (Balthazar *et al.* 2017)

Bileşenler	İnek	Keçi	Koyun
Su (g)	87,8	88,9	83
Protein (g)	3,2	3,1	5,4
Yağ (g)	3,9	3,5	6
Karbonhidrat (g)	4,8	4,4	5,1
Enerji (kcal)	66	60	95
Enerji (kj)	275	253	396
Laktoz (g)	4,8	4,4	5,1
Kalsiyum (IU)	120	100	170
Kolestrol (mg)	14	10	11

Süt ile ilgili bazı tanımlamalar

Çiğ Süt, herhangi bir işleme tabi tutulmayan, içerisinde hiçbir bileşeni alınmayan veya içerisine hiçbir madde eklenmeyen sütlerdir (Gürsoy 2013).

Kazeinli sütler, toplam proteinin büyük bir bölümü kazeinden meydana gelen sütlerdir. İnek, keçi ve koyun sütleri kazeinli sütlerden olup (Aksu 2020) yüksek ısıya dayanıklı ve hazmı zor olan sütlerdir. Keçi sütü, bebeklerin beslenmesinde ve sindirim zorluğu yaşayanların diyetlerinde tercih edilmektedir (Gürsoy 2013). İnek sütü ile karşılaştırıldığında keçi sütünün; yüksek sindirilebilirlik, belirgin alkali özellik, yüksek tamponlama kapasitesi, tıpta ve insan beslenmesindeki belirli terapötik değerler bakımından daha üzere büyük avantajlara sahip olduğu bildirilmektedir (Park 2021).

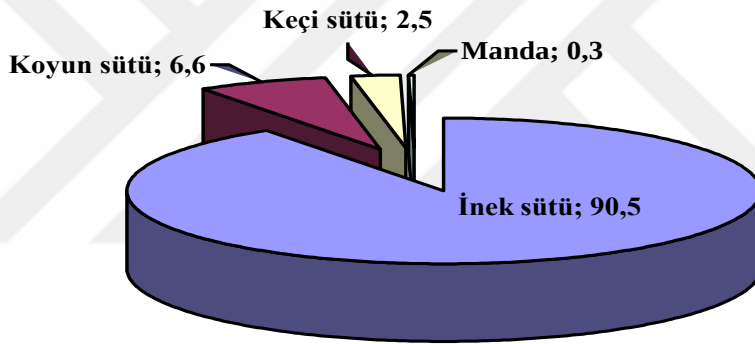
Albuminli sütler, toplam protein içerisinde yüksek düzeyde albumin ve globülin ihtiva eden, hazmı daha kolay olan sütlerdir (Laçındağ 2019). İnsan, eşek, domuz, köpek ve at sütleri albuminli sütlerdendir (Gürsoy 2013).

Kolostrum; doğumu takiben salgılanmaya başlayan, sarımsı bir renge, acımsı bir tada sahip besleyici değeri çok yüksek koyu kıvamlı süttür (Şireli 2017). Kolostrum vitamin ve mineraller (A, E, B12, B2, karoten, folik asit, Ca, Mg, Zn, Se) açısından zengin bir kaynak olup immunoglobulinler, lökositler, büyüme faktörleri, hormonlar ve antimikrobiyal faktörler gibi önemli bileşenleri de ihtiva etmektedir (Godden 2008). Yeni doğan yavruların büyümesi ve sağlığı için son derece önem arz eden kolostrum, yüksek konsantrasyonlarda immünoglobulin içermesinden dolayı antimikrobiyal etkiye sahip olup yenidoğanlarda pasif bağışıklık sağlar (Korhonen *et al.* 2000). Immunoglobulinler sütteki toplam proteininin % 1-2 sini, sığır kolostrumunun toplam protein içeriğinin % 70-80'ini meydana getirirler (Kozat 2019). Kolostrumdaki IgG (gamma-immunoglobulin) konsantrasyonu kolostrum kalitesini belirleyen temel özellik olarak kabul edilir (Godden 2008).

Türkiye ve Dünyada Süt Üretimi

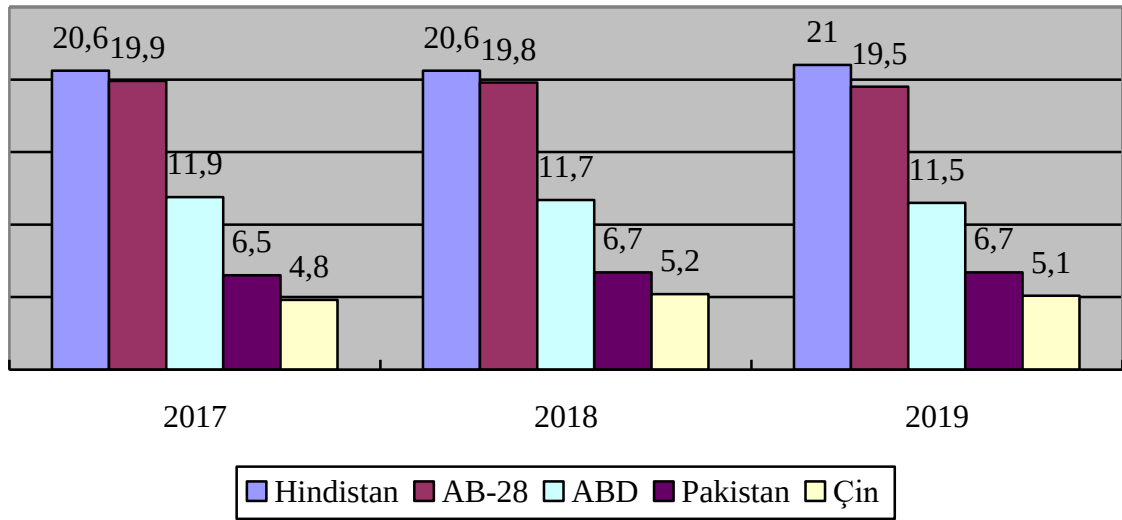
Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK) 2019 yılı hayvansal üretim istatistik verilerine göre, Türkiye’de toplam büyükbaş ve küçükbaş hayvan sayısı sırasıyla 18 milyon baş ve 48 milyona, toplam süt üretimi ise yaklaşık 23 milyon tona ulaşmıştır. Şekil 2’de görüldüğü üzere elde edilen sütün yaklaşık % 90’ı büyükbaş, % 10’u küçükbaş hayvan sütünden sağlanmıştır (TUIK 2020). Konya: 1,3 milyon ton, İzmir: 1.2 milyon ton ve Erzurum: 939 bin ton büyükbaş süt üretimiyle Türkiye’de en fazla üretim yapan illerin başında yer alırken; Van: 132 bin ton, Şanlıurfa: 111 bin ton ve Diyarbakır: 102 bin ton küçükbaş hayvan sütü üretiminde ilk üç sırayı paylaşan iller olmuştur. Yine 2019 yılı verilerine göre, kişi başı süt tüketimi 2018 yılı verilerine nazaran % 4,3 azalmış ve süt tüketimi 39,7 kg/kişi olarak belirlenmiştir (TEPGE 2021).

2019 yılı toplam süt üretiminde türlerin payı (%)

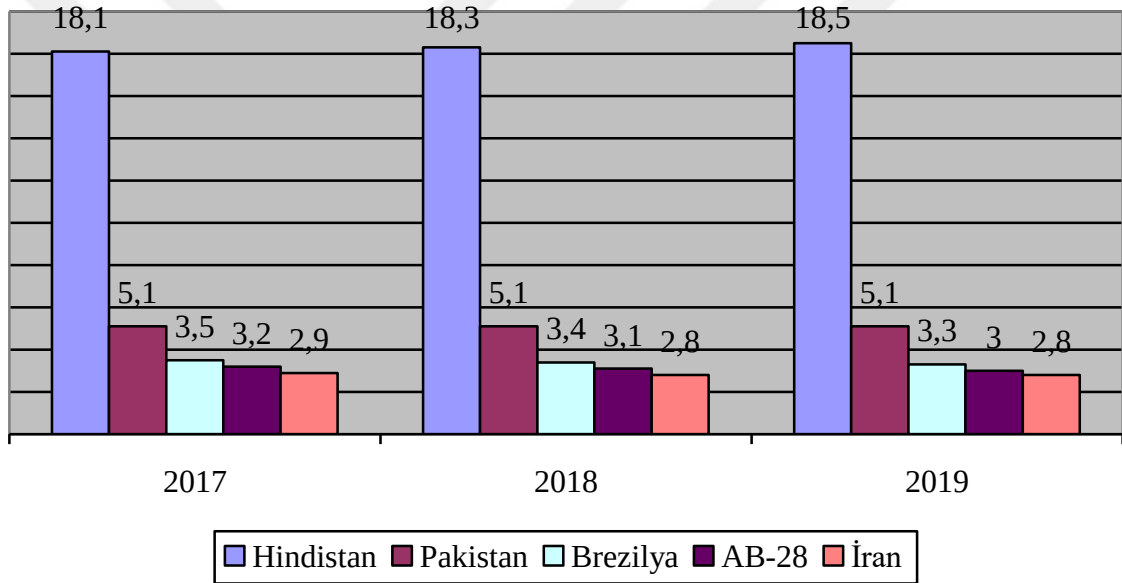


Şekil 2. Türkiye 2019 yılı toplam süt üretiminde türlerin payı (%) (TUIK 2020)

2019 yılı dünya süt üretimi ise 864 milyon tona ulaşmış olup üretimin % 52,1 ‘ini gerçekleştiren Hindistan, AB-28 ve ABD Şekil 3’te görüldüğü üzere üretim sıralamasında ilk üçte yer almışlardır. Dünya süt üretiminde önemli paya sahip olan ülkeler Şekil.3, büyükbaş hayvan sayısında önemli paya sahip ülkeler ise Şekil 4’te gösterilmiştir (TEPGE 2021).



Şekil 3. Dünya süt üretiminde önemli paya sahip olan ülkeler (%) (TEPGE 2021)



Şekil 4. Büyükbaş hayvan sayısında önemli paya sahip ülkeler (%) (TEPGE 2021)

Süt Proteinleri

Süt proteinleri, bitki veya diğer hayvansal proteinlere kıyasla yüksek biyolojik değere sahip olup canlı organizmalarda önemli fonksiyonel ve yapısal aktivitelerde rol oynarlar (Sharma *et al.* 2013). Organizmanın vücutta sentezleyemediği, dışarıdan alınması zorunlu (esansiyel) amino asitleri tümüyle karşıladığı için yüksek kaliteli veya tam teşekküllü bir protein olarak kabul edilmesinin yanı sıra besinlerin protein kalitesinin değerlendirilmesinde de referans olarak kullanılır (Davoodi *et al.* 2016). Toplam protein oranına, kazein ve her bir protein bileşeninin birbiri ile olan ilişkisine etki eden faktörler; hayvanın ırkı, yaşı, mevsim, sağlık durumu ve laktasyon sayısı veya sırasıdır. Hücre sayısının artmasıyla süt protein oranı

da artış göstermektedir (Almaz 2013). Keçi, koyun ve inek sütünün aminoasit içeriği Tablo 2’de gösterilmiştir (Biadala and Konieczny 2018).

Tablo 2. İnek, Keçi ve Koyun Sütlerinin Esansiyel Aminoasit İçeriği (g/100 gr) (Biadala and Konieczny 2018)

Aminoasit (g)	Keçi	Koyun	Inek
Izolosin	0,207	0,338	0,199
Lösin	0,317	0,587	0,220
Lisin	0,290	0,513	0,261
Metionin	0,080	0,155	0,083
Fenilalanin	0,155	0,284	0,159
Treonin	0,163	0,268	0,149
Triptofan	0,044	0,084	0,046
Valin	0,240	0,448	0,220

Sütün ana proteinleri, “hızlı protein” olarak da bilinen whey (peynir altı suyu proteinleri) ve “yavaş proteinler” olarak da bilinen kazeinlerdir (Kollias 2011). Sütteki toplam proteinin yaklaşık %80’ini (29,5 g/L) kazeinler, yaklaşık % 20’sini (6,3 g/l) ise peynir altı suyu proteinleri oluşturur (Davoodi *et al.* 2016). Genetik polimorfizm gösteren bu süt proteinleri, birkaç aminoasitin yer değiştirmesi neticesinde birbirlerinden farklı genetik varyantlardan oluşmuştur (Formaggioni *et al.* 1999).

Süt proteinleri teknolojik ve ekonomik bakımdan da oldukça değerli proteinlerdir (Özkan 2002). Ruminantların süt proteinlerindeki genetik varyantların, süt kompo-zisyonu ve teknolojik kalite üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Ceriott *et al.* 2004). Son yıllarda yapılan çalışmaların süt verimi ve kompozisyonuna, bilhassa peynir kalitesi üzerine yoğunlaştığı görülmüştür (Doğan ve Kaygısız 1999). Süt proteinleri damızlık seçiminde bir ölçüt olmuş ve genetik populasyonların ıslahında kullanılmaya başlanmıştır. Ancak söz konusu çalışmalar normalde sütlerde bulunmayan zararlı proteinlerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur (Eraslan 2012). Farklı memeli türlerine göre süt protein fraksiyonları Tablo 3’te gösterilmiştir (Tamime *et al.* 2011).

Tablo 3. İnek, Keçi ve Koyun Sütlerindeki Protein Fraksiyonları (g/100g Toplam Kazein ve g/100g Toplam Serum Proteinini) (Tamime et al. 2011)

Protein fraksiyonları (%)	Keçi	Koyun	İnek
Kazeinler			
α s-kazein	26-30	31-51	48-49
α s-1 kazein	5	16	38
α s-2-kazein	25	15	10
β -kazein	50-64	39-47	33-39
k-kazein	10-20	7-10	11-13
Serum proteinleri			
α -laktalbumin	40	25	25
β -laktoglobulin	40	51	50
İmmünoglobulin	18	12	12
Proteoz-pepton	9	6	13

Serum Proteinleri

Serum proteinleri; “whey”, “süt serumu”, “peynir altı suyu” proteinleri olarak da adlandırılmaktadır (Öğünç ve Yalçın 2011). Serum proteinleri, sütteki kazeinlerin santrifüj veya asitifikasyon ile çökertilmesinin (pıhtılaştırılmasının) ardından geride kalan solüsyon içindeki proteinler olup sıvı evrede çözünmüş halde yer alırlar (Öner ve Elmacı 2007). Üç ana fraksiyondan meydana gelen ve sütün ikinci temel protein grubu olan serum proteinleri, toplam süt proteinlerinin %20’sini oluşturur. İnsan, sığır, keçi ve koyun süt serumu içerisinde sırasıyla yaklaşık %0,7, %0,6, %0,4 ve %0,9 oranında protein bulunur. Kazeinlerin aksine serum proteinleri fosfor içermemekle birlikte önemli miktarda sistin, sistein ve lisin aminoasitlerini ihtiva ederler (Molik *et al.* 2012).

Peynir altı suyu, peynir üretimi sırasında elde edilen sıvı formda bir yan üründür. Yaş esasa göre yaklaşık %0,3 yağ, %0,8 protein, %4,9 laktoz ve %0,5 mineral içerir (Alvarez *et al.* 2011). Peynir altı suyu proteini, besleyici ve fonksiyonel özelliklerinden dolayı toz haline getirilerek gıda endüstrisinde kullanılmaktadır (Foegeding *et al.* 2011). İnek sütü ve peynir altı suyu bileşimi Tablo 4’te gösterilmiştir (Smithers 2008).

Tablo 4. İnek Sütü ve Peyniraltı Suyu Bileşimleri (Smithers 2008)

Bileşenler	Oranı (% , ağırlık esasında)	
	İnek sütü	Peyniraltı suyu
Kazeinler	2,8	<0,1
Serum proteinleri	0,7	0,7
Yağ	3,7	0,1
Kül	0,7	0,5
Laktoz	4,9	4,9
Toplam kuru madde	12,8	6,3

Serum proteinleri, dallanmış aminoasitleri ihtiva etmesi sebebiyle vücutta enerji ve proteine dönüşme düzeyleri yüksektir (Özen ve Kılıç 2007). Valin, lösin, izolösin, sistein gibi dallanmış aminoasitlerin; protein ve glukoz dengesinde, lipit metabolizmasında, doku gelişimi ve onarımında metabolik regülatör olarak faaliyet gösterdikleri belirlenmiştir (Gür vd 2010). Büyük oranda tokluk sağlayan peynir altı suyu proteinleri, obez ve insülin direnci yaşayan kişilerin glukoz metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (Bilal ve Altınar 2017).

Kazeinlerin aksine peynir altı suyu proteinlerinin globuler (küresel) yapıları nedeniyle, proteolize karşı son derece dirençli oldukları bilinmektedir (Dupont and Tome 2020). Kazein ile emilim bakımından da farklılık gösteren peynir altı suyu proteinleri bozulmamış bütün proteinler halinde ince bağırsağa girer ve kazeine nispeten daha hızlı bir şekilde absorbe edilirler (Tranberg *et al.* 2013).

Antimikrobiyel maddelerin kaynağı olan serum proteinleri, patojenlerin denetiminde etkili olmakla birlikte süt ve süt ürünlerinin raf ömrünün uzatılmasında etkin rol oynamaktadır (Aloğlu 2010). Yüksek laktoz içeriği, peynir altı suyu proteinlerinin insan beslenmesinde kullanımını sınırlandırmakta olup daha ziyade hayvan beslemede değerlendirilmektedir (Yüksel vd 2019). Fermente süt ürünlerinin üretimi ya da sindirimi sırasında biyoaktif nitelikteki peptidler (laktotensin, α -laktorfin, β -laktorfin, serofin, laktoferroksin) meydana gelmektedir (Korhonen *et al.* 1998).

Fosfor içermemeleri, kazeine nazaran daha düşük düzeyde prolin içermeleri ve daha yüksek düzeyde sistin ve metiyonin aminoasiti ihtiva etmeleri sebebiyle serum proteinleri, ısıl işlemin şiddetine bağlı olarak değişen düzeylerde denatürasyona uğrarlar (Anonim 2021). Her bir fraksiyonun sıcaklığa karşı duyarlılıkları farklıdır. En duyarlı fraksiyonları, immünoglobülinler ve serum albüminidir. Bunlar 74°C'de 15 sn. tutulduğunda denatüre

olurlar. Albuminler 85°C - 100°C 'de 5 dk'da denatüre olmalarıyla ikinci sırada yer alırlar. En dayanıklı grup ise proteoz -peptonlar olup 95°C- 100°C'de 30. dk'da denatürasyon başlamaktadır (Gürsoy 2013). Denaturasyon, pıhtılaşma olarak değil proteinlerin kazein miselleri üzerinde presipitasyonu ve dağılması şeklinde gerçekleşmektedir. Kolostrum, yüksek miktarda serum proteini içerir ve ısıyla jel haline dönüşür (Anonim 2018). Denatüre serum proteinleri yoğurt, ayran gibi fermente ürünlerin üretiminde önemli katkı sağlarlar; ancak peynir üretiminde problem oluşturdıklarından serum proteinlerinin denaturasyonu süt teknolojisi bakımından oldukça büyük önem arz etmektedir (Şenel 2016).

Whey proteinleri farklı düzeylerde α - Laktalbumin (%20), β -Laktoglobulin (%50), serum albümini (%10), immünoglobulinler (%10) ve proteoz-peptonlar (%10) (Aimutis 2004), laktoperoksidaz enzimi, glikomakropeptidler, laktoz ve mineraller içermektedir (Khan and Selamoğlu 2019). Yarı doymuş amonyum sülfatla veya doymuş magnezyum sülfatla çöktürülen serum proteinin çözünür kısmına “albumin” (laktoalbumin) ve çözünmeyen kısma da “globulin” (laktoglobulin) adı verilir (Gülel 2020). Tipik süt serum proteini olarak tanımlanan laktalbümin, memede laktoz sentezinde önemli rol oynamakta olup α -laktalbümin, β -Laktoglobulin ve kan serum albümini olarak 3 fraksiyona ayrılır (Gürsoy 2013). Laktalbümin süt serumunda kazeinlere nispeten daha küçük kolloid tanecikler halinde bulunur. Hidrofil karakterli proteinlerden olduğu için asitle kolayca pıhtılaşmaz (Özkan 2002). Kazeinin biyolojik değeri 73 iken laktalbumin yumurta proteininden de yüksek bir biyolojik değere (104) sahiptir (Aksu 2020). Peynir mayası laktalbümini etkilemediğinde peynir yapımında pıhtıya geçmez ve peynir suyunda immünoglobulinlerle ayrılır (Gürsoy 2013).

α - Laktalbumin (α -LA), serum proteinlerinin yaklaşık % 20-25'ini oluşturmakta ve bir polipeptit zinciri 123 aminoasit içermektedir (Haschke *et al.* 2016). İnsan sütü serum proteinlerinin birincil, sığır sütü serum proteinlerinin ise en bol bulunan ikinci proteini olan α -LA, meme bezinde laktoz biyosentezi için gerekli olması sebebiyle süt sentezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Önemli bir biyoaktif peptid ve esansiyel aminoasit kaynağıdır. Benzersiz triptofan içeriği sayesinde yetişkinlerde nörolojik fonksiyonları ve uykuyu destekleme potansiyeline sahip olup (Layman *et al.* 2018), beyin triptofan ve serotonin seviyelerini artırarak stres ve depresif ruh hallerini azaltmaya yardımcı olur (Kazimierska and Kalinowska-Lis 2021). Kısa zincirli aminoasitlerin iyi bir kaynağı olması sebebiyle sporcuların beslenmesinde de kullanılan α -LA; immün sistemi geliştirmekte, bazı kanser türlerinin risklerini azaltmakta (De Wit 1998), özellikle mamalara konularak anne sütü protein bileşimine uyan, protein yönünden zenginleştirilmiş mamalar üretilmektedir (Etzel 2020). Deve ve keçi sütlerinde ana peynir altı suyu proteini α - LA'dir. Bu sebeple inek sütünden

daha yüksek sindirilebilirlik oranına ve daha düşük alerji insidansına katkıda bulunabilir (Huma *et al.* 2018).

Sığır serum albumin (BSA), sığır sütünde bulunan en büyük protein olup toplam serum proteinlerinin yaklaşık % 10-15' ini oluşturur. Esansiyel amino asitler açısından iyi bir kaynaktır; ancak potansiyel terapötik aktivitesi hakkında çok az bilgi vardır (Fenelon *et al.* 2019). Meme bezinde sentezlenmediği, kan dolaşımı vasıtasıyla süte taşındığı düşünülmektedir (Madureira *et al.* 2007). BSA serbest yağ asitlerini bağlayarak taşınmalarını sağlamakta ve yüksek sistein içeriğinden dolayı karaciğerde glutatyon sentezinde de önemli rol oynamaktadır (De Wit 1998). BSA ile ilişkili en önemli özelliklerden birisi de tümör büyümesini inhibe etme yeteneğine sahip olmasıdır. (Madureira *et al.* 2007).

Laktoglobulin (LG), kolostrumda oldukça yüksek miktarda bulunmasından dolayı “kolostrum proteini”, immün sistemdeki fonksiyonlarından dolayı da “immünoglobulin” veya “immune protein” olarak isimlendirilir (De Wit 1998). Kolostrumdaki miktarı 7,9-30 mg/mL’dir. Globulin, retinol ve yağ asitlerinin bir taşıyıcısı olup D vitaminini bağlamakta, lipaz aktivitesini ise uyarmaktadır (Kazimierska and Kalinowska-Lis 2021). Serum proteininin % 50’ sini oluşturan β -Laktoglobulin’in (β -Lg), A, B, C, D, E, F, G ve Dr olmak üzere 8 genetik varyasyonu vardır. Bu genetik varyantlardan en yaygın olarak görülenleri A ve B genetik varyantlarıdır (Marth and Steele 2001). β -LG’in sığır sütündeki serum proteinlerinin en baskın fraksiyonu olduğu, deve ve insan sütünde bulunmadığı, koyun ve manda sütlerinin ana, keçi sütünün ikinci baskın proteini olduğu bildirilmiştir (Huma *et al.* 2018; Layman *et al.* 2018).

β -Lg, pasif bağışıklığın geliştirilmesinde, yenidoğana aktarılmasında ve meme bezindeki fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu proteinin amino asit içeriği oldukça önemlidir. Çünkü kas büyümesi ve gelişimini teşvik etmesinin yanı sıra bağırsak tümörlerine karşı koruma için karaciğer tarafından üretilen, antikarsinojenik bir tripeptit olan glutatyonun sentezinde gerekli olan zengin bir sistein kaynağıdır (Ramos *et al.* 2016).

Laktoglobulin dializ edildiğinde çökelti oluşturan fraksiyon “gerçek globulin” olarak da bilinen “euglobulin” , çözeltide kalan fraksiyon ise “görünen globulin” olarak da bilinen “pseudoglobulin” dir . Bu globulinler immunolojik özellikler göstermeleri sebebiyle "immunglobulinler" olarak da adlandırılırlar (Günel 2020).

İmmünoglobulinler (Ig), inek kolostrumunun birincil aktif bileşenleridirler ve tüm memelilerde bulunurlar. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile alerjilerin tedavi ve

önlenmesinde yüksek bir koruma sağlarlar. IgG, IgA ve IgM, antikor olarak görev yapan immünoglobulinler olup inek kolostrumunda en çok IgG, daha düşük düzeylerde IgA, IgD, IgE ve IgM bulunmaktadır (Pakkanen and Aalto 1997). Kolostrumdaki immünoglobulin konsantrasyonu normal süttten daha yüksek olup yenidoğanlara pasif bağışıklık kazandırır (Walzem *et al.* 2002).

Proteoz-peptonlar (PP), “diğer protein fraksiyonlarının” en önemlileri olup süttten kazein, albümin ve globülin uzaklaştırıldıktan sonra serumda kalan fraksiyonlardır (Aksu 2020). Serum proteinlerinin yaklaşık %10’unu oluşturan ve glikoprotein, fosfoprotein ve peptidlerin kompleks bir karışımı olan PP fraksiyonu en az 38 bileşen içermektedir (Innocente *et al.* 1998). Isıya karşı son derece dayanıklıdır. pH 4,6’da presipite olmamalarına rağmen %8- % 12’lik TCA’ da presipite olurlar (Kolar and Brunner 1969).

Laktoferrin, süt serum proteinlerinin minör bileşenleri arasında yer almaktadır. Çoğu memelinin vücut sıvısında mevcut demir bağlayıcı bir glikoprotein olup mikrobiyal enfeksiyonuna karşı konak savunmasının bileşenidir. Antimikrobiyal peptitlerin laktoferrinden türediğı bilinmektedir (Gobbetti *et al.* 2002). “Laktotransferrin” olarak da bilinen laktoferrin ilk zamanlar “sığır süttünden elde edilen kırmızı protein” olarak tanımlanmıştır. Laktasyonun evrelerine bağılı olarak kolostrumda 5,5 g/L, sütte ise 1,5 – 3,0 g/L arasında bulunur (Haschke *et al.* 2016). Serum proteinlerinin biyolojik fonksiyonları ve sağılık üzerindeki etki biçimleri Tablo 5’te gösterilmiştir (Ramos *et al.* 2016).

Tablo 5. Serum Proteinlerinin Biyolojik Fonksiyonları ve Sağılık Üzerine Etkileri (Ramos *et al.* 2016)

Serum proteini	Sağılık üzerine etkisi
β -laktoglobulin	Retinol, palmitat, vitamin D, kolestrol, serbest yağ asidi ve trigliseritleri taşımak, antikarsinojenik etki, pasif bağışıklık sistemini geliştirmek, immunomodölatör etki
Laktalbumin	Laktoz sentezi, antikarsinojenik etki, kronik stres hastalıklarının tedavisi
Sığır serum albumini	Lipit sentezi, antioksidant, antikarsinojenik ve antimutajenik etki
Laktoferrin	Antimikrobiyal, antiviral, antifungal, antitrombotik etki,
Laktoperoksidaz	Antimikrobiyal, antifungal, immunomodölatör
Immünoglobolin G	Bağıışıklık koruyucu ve düzenleyici, antifungal etki, antibakteriyel etki, HIV tedavisi, opioid aktivite

Kazein

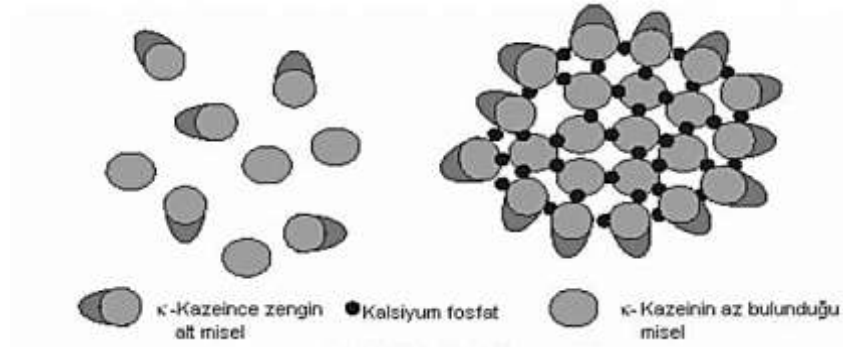
Kazein, yağsız sütün asit ile tepkimesinden sonra sütün pıhtılaşan ve çökeltilebilir proteini olarak tanımlanır (Deeth and Bansal 2019). Sütte rengini veren temel unsur olan kazein, inek sütünde ortalama %2,63 oranında bulunur. Yapısında karbon, hidrojen, oksijen ve kükürt ihtiva eder (Anonim 2011). Kazein, süt ürünlerinin en önemli fonksiyonel katkı maddesidir. Fermantasyon yoluyla veya enzimatik olarak pH'ın manipüle edilerek kazein misellerinin kararsızlaştırılması, yoğurt ve peynir gibi süt ürünleri üretiminin ayrılmaz bir parçasıdır (Day 2016). Kazeinler ortalama 100 nm çapında olup serin kalıntıları ile esterleşmiş fosfoproteinlerdir (Payens 1982). Biyolojik sıvılardaki proteinlerin büyük bir bölümü monomerik ya da ligomerik bir yapı gösterirken, doğal kazein kolloidal partiküller halinde bulunmaktadır (Erdem 1992).

Kazein, sütte miseller halinde bulunmakta ve her bir kazein miseli heterojen bir yapıya sahip olan α s-kazein, β -kazein, κ -kazein ve γ -kazein fraksiyonlarından meydana gelmektedir. Kazein kompleksinin ana proteini α s₁-kazeindir (%38). Bu proteini sırasıyla β -kazein (%36), κ -kazein (%13) ve α s₂ - kazein (%10) takip etmektedir. (Bhat *et al.* 2016). α s₁, α s₂, beta ve kappa aynı sayıda gen tarafından kodlanır (sırasıyla CSN1S1-CSN1S2-CSN2-CSN3) ve kromozom 6' da bulunur (Sebastiani *et al.* 2020). Gamma-kazein, beta kazeinin parçalanmasından kaynaklanır (Kaminsky *et al.* 2007).

Misellerin % 92'si kazeinden, % 8'i ise inorganik tuzlardan özellikle de birincil olarak kalsiyum ve fosfattan oluşur. Bu inorganik maddelerden yüksek miktarda bulunanlar kalsiyum ve fosfat olduğundan (Day 2016) kazeinin bu maddelerle oluşturduğu kompleks, kalsiyum-kazeinat fosfat veya kalsiyum fosfo-kazeinat olarak adlandırılır (Şenel 2016). Bir miktar fosforik asit bulundurduğu için kazein bir fosfoprotein olarak da kabul edilir (Özkan 2002). Kazeinlerin fosfat grupları önemli ölçüde kalsiyum bağlamaktadır. Kazeinin kalsiyum bağlaması fosfat içeriği ile doğru orantılıdır (Marth and Steele 2001). Kazein misellerinin ana biyolojik işlevi, kalsiyum fosfat ve proteinlerin yavruya nakledilmesini ve yavrunun yeterli bir şekilde beslenmesini sağlamaktır (Day 2016).

Kazein miselleri çok sayıda alt birimden (alt misellerden) meydana gelmekte olup kazein alt misellerin boyutu, bileşimi ve moleküler ağırlığı; kazein konsantrasyonu, pH ve sıcaklık faktörleri tarafından belirlenir (McMahon and Brown 1984). Alt miseller kolloidal kalsiyum fosfat vasıtasıyla birarada tutulurlar (Horne 2006). Submiseller değişik oranlarda k-kazein içerirler. Yüksek oranda k-kazein içeren basit miseller biraraya gelerek küçük bir misel oluştururken, k-kazein içeriği daha düşük oranda olan daha fazla sayıdaki basit miseller

birleşerek daha büyük bir misel meydana getirirler (Koçak 1987). Alt misel oluşumu Şekil 5’te gösterilmiştir (Horne 2006).



Şekil 5. Alt misel oluşumu (Horne 2006)

α_1 ve β -kazein basit miselleri kalsiyuma duyarlı olup kazein misellerinin iç bölgelerinde yer alırken α_1 ve κ -kazein kompleksinden meydana gelen basit miseller misel yüzeyinde yer alır (McMahon and Brown 1984). α - ve β - kazeinler çözünür Ca^{++} varlığında çökme eğiliminde olan fosfoproteinlerken κ - kazein, Ca^{++} iyonlarına karşı dayanıklı olup glikolize ve fosforilize olmuş formlarda bulunmaktadır (Yıldırım 2014). κ -Kazein kalsiyumun her seviyesinde çözünür haldedir (Marth and Steele 2001). β -kazein ve α_1 -kazein yapısı Şekil 6’da gösterilmiştir (Horne 2002).

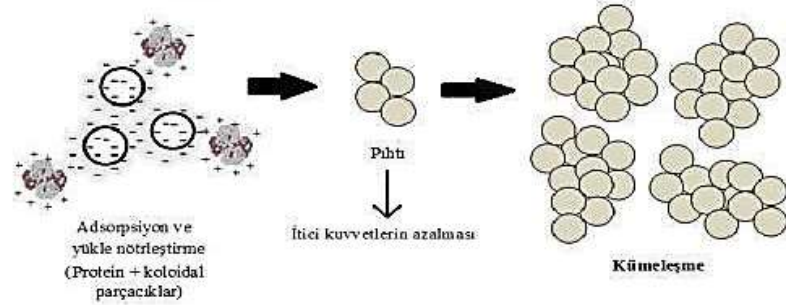


Şekil 6. β -kazein ve α_1 -kazein yapısı (Horne 2002)

Kazein miselleri, kalsiyum, fosfat ve aminoasit kaynağı olması sebebiyle beslenme açısından önem arz etmektedir. Laktoz sentezinde önemli bir role ve koruyucu bir fonksiyona sahip olan kazein misellerinin (Marshall 2004), kalsiyum fosfat birikimine bağlı olarak meme bezinin kalsifikasyon riskini azalttığı da bildirilmiştir (Thorn *et al.* 2014).

Kazeini oluşturan komponentler; alkol, üre solüsyonları ve tuzları oluşturulmak suretiyle çöktürülerek birbirlerinden ayrılmaktadır. Kazeinlerin pH 4,6’da olan düşük çözünürlükleri en temel özelliğidir (Özkan 2002). Kazeinlerin izoelektrik noktası pH 4,6’dır. İnek sütünün pH değeri yaklaşık 6,6 olarak bilinmektedir. Bu değerde kazein miselleri negatif yüke sahip olup oldukça kararlı bir yapı sergilerler (Sarode *et al.* 2016). pH 6,6 altına düştüğünde ise asidik süt kazeinlerin negatif yükünü azaltır ve çözünmesine neden olur. Miseller arasındaki itici kuvvetlerin zayıflamasıyla miseller birbirine yaklaşarak,

kümelenmeye başlarlar. pH'ın izoelektrik pH'a düşürülmesiyle birlikte kümelenme artarak daha kompakt bir yapı oluşur. Bu yapıyı müteakiben çözelti jel haline geçer, pıhtı oluşur (Sinaga *et al.* 2017). Sütün asitle pıhtılaşmasıyla kazein misel yapısında oluşan değişiklikler Şekil 7'de verilmiştir (Özdemir ve Özcan 2019).



Şekil 7. Sütün asitle pıhtılaşmasıyla kazeinin misel yapısında meydana gelen değişiklikler (Özdemir ve Özcan 2019)

Bu çalışma, çeşitli türden hayvan ırk ve genotiplere ait sütlerde β -kazomorfine-7 üzerine etki eden faktörleri bugüne kadar Türkçe ve yabancı dilde yayınlanmış çalışmalardan yararlanarak derleyip bir tez haline getirmek amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Bu derleme çalışmasında araştırma yöntemi olarak yazılı ikincil verilerden yararlanılmıştır. Bu çalışmanın konusu ile ilgili literatür taramasının ana materyalini oluşturan ikincil verilerin elde edilmesinde Türkçe ve yabancı dildeki süreli ve süresiz yayınlardan, veri tabanlarından, web sayfaları ve internet kaynaklarından, lisansüstü ve doktora tez çalışmalarından vb. faydalanılmıştır. Veriler ve tablolar mümkün olduğunca güncel çalışmalardan seçilmiş olup, kimi durumlarda daha eski verilere de yer verilmiştir.

Literatür taramasında çalışmalar incelenerek çeşitli türden hayvan ırk ve genotiplere ait sütlerde BCM-7 düzeyi ve BCM-7 düzeyine etki eden faktörlerin tespiti yapılmış, bu faktörler kalıtım, tür, ırk, genotip, laktasyon süresi, laktasyon sırası, bölge ve coğrafya, sütün ve ürünlerinin maruz kaldığı işlemler ve dipeptidil peptidaz-4 enzim varlığı başlıkları altında sırasıyla irdelenmiştir. Ayrıca BCM-7'nin literatürde yer alan hastalıklarla olan ilişkisiyle ilgili araştırma sonuçları ve görüşlere de yer verilmiştir.

Elde edilen veriler değerlendirilerek bazı sonuçlar çıkarılmış ve bu sonuçlar doğrultusunda öneriler sunulmuştur.

BULGULAR

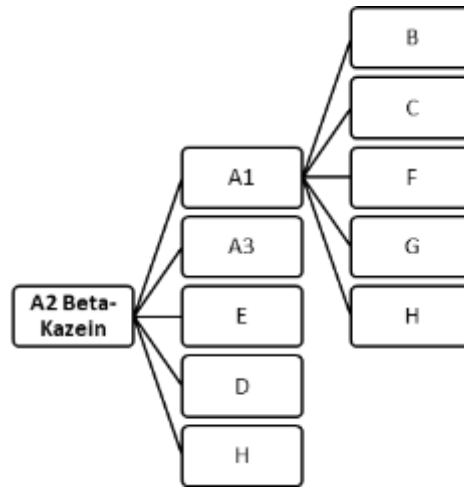
Beta kazein (β -Cn)

İnsan sağılığı açısından önemli bir genetik tehlike olarak görülen β -kazein genleri sütteki kazeinin %36'sını oluşturmaktadır (Swinburn 2004). Sığır ve insan β -kazeini sırasıyla 209 ve 211 aminoasit kalıntısı içerir (Uniacke-Lowe and Fox 2011). Bazı türlere göre toplam kazein proteini içerisinde β -Cn konsantrasyonu ve β -Cn aminoasit dizisi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Bazı Türlerle Töre Toplam Kazein Proteini İçerisinde β -Cn Konsantrasyonu ve β -Cn Aminoasit Dizisi (Chianese *et al.* 1993; Tamime *et al.* 2011; Uniacke-Lowe and Fox 2011; Ghnimi and Eldin 2015; Nowier and Ramadan 2020; Park 2021)

	Deve	Sığır	Keçi	İnsan
β - Cn % (toplam kazeinde)	65	36	54.8	60-70
β - Cn Aminoasit zinciri	217	209	223	211

İnek sütünde ikinci en bol bulunan protein olan β - Cn (Muhammed and Stephen 2012), en polimorfik süt proteini olup 13 genetik varyantı (A1, A2, A3, A4, B, C, D, E, F, H1, H2, I ve G) vardır. Süt sığırlarında en sık rastlanılan varyantlar A1 ve A2 olup B, A3 ve C ise en nadir rastlanılan β -Cn varyantlarıdır (Li and Gaunt 1972). A1 ve A3 varyantları A2 varyantından kaynaklanırken B ve C varyantları A1 varyantından türetilmiştir. A1, B ve C alel varyantları 122. konumdaki bir amino asit yönünden (A1 ve C'de serin, B'de arginin) ve 37. pozisyonundaki bir amino asit (A1 ve B varyantlarında glutamik asit ve C varyantında lizin) yönünden birbirinden farklıdır (Sebastiani *et al.* 2020). Sığır sütündeki A1 ve A2 β -Cn varyantları Şekil 8'de (Ul Haq *et al.* 2014), β -Cn varyantlarının amino asit dizilimindeki değişiklikler Tablo 7'de gösterilmiştir (Parashar and Saini 2015).



Şekil 8. Sığır sütündeki A1 ve A2 β -kazein varyantları (Ul Haq *et al.* 2014)

Yaklaşık 5000 yıl önce Avrupa'da bir sığır sürüsünün genetik mutasyona uğraması sonucu A1 türü kazein üreten inekler ortaya çıkmıştır (Chitra 2021). A2 β -Cn orijinal β -kazeindir. Çünkü A2 β -Cn Avrupa sürülerinde A1 β -Cn'in oluşmasına sebep olan mutasyondan önce bulunmuştur (Ng-Kwai-Hang and Grosclaude 2003). A1 varyantı insan sağlığı üzerinde zararlı etkileri olan tek β -Cn formudur. İçme sütü olarak A1 geni taşıyan bir ineğin sütü tüketildiğinde β -kazeinler bağırsaklarda beta kazomorfın-7 bileşiğine dönüşmektedirler (Swinburn 2004).

Tablo 7. β -kazein Varyantlarının Aminoasit Dizilimindeki Değişiklikler (Parashar and Saini 2015)

β -kazein varyantları	Amino asit dizilimindeki değişiklikler						
A2	SerP (18)	SerP (35)	Glu (36)	Glu (37)	His (67)	His (106)	Ser (122)
A3	SerP (18)	SerP (35)	Glu (36)	Glu (37)	His (67)	Gln (106)	Ser (122)
E	SerP (18)	SerP (35)	Lys (36)	Glu (37)	His (67)	His (106)	Ser (122)
D	Lys (18)	SerP (35)	Glu (36)	Glu (37)	His (67)	His (106)	Ser (122)
A1	SerP (18)	SerP (35)	Glu (36)	Glu (37)	Pro (67)	His (106)	Ser (122)
B	SerP (18)	SerP (35)	Glu (36)	Glu (37)	Pro (67)	His (106)	Arg (122)
C	SerP (18)	Ser (35)	Glu (36)	Lys (37)	Pro (67)	His (106)	Ser (122)

β -Cn proteini, keçi sütünde en yüksek düzeyde bulunan protein olup toplam kazeinin % 51,1- 58,4 'ini oluşturmaktadır. En yüksek β -Cn oranı (% 58,4) Saanen ırkının kazein fraksiyonunda bulunmuştur (Moatsou *et al.* 2004). Yüksek düzeyde β -Cn içeren keçi sütlerinden elde edilen peynirin verim ve kalitesinin, bu proteini düşük düzeyde içeren keçi sütlerine göre daha yüksek olması β -Cn miktarının peynir kalitesi üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Chianese *et al.* 1993).

Biyoaktif Peptitler ve Fonksiyonel Özellikleri

Biyoaktif peptitlerin tanımı ve genel özellikleri

Biyoaktif peptitler, kovalent bağlarla birleştirilmiş amino asitler tarafından meydana getirilen organik maddeler olup canlı organizmaların metabolik fonksiyonları ve sağlığı üzerinde önemli rol oynayan spesifik protein parçacıklarıdır (Sanchez and Vazquez 2017). Ana protein molekülü içerisinde inaktif durumda bulunurlar (Petrotos *et al.* 2014). Proteinlerin in-vivo ve in-vitro koşullardaki enzimatik sindirim ve parçalanma esnasında serbest kalarak aktif hale gelirler (Meisel 1997).

Hormon ya da ilaç benzeri etkinlik gösteren peptidler olarak da bilinen biyoaktif peptitler (Sanchez and Vazquez 2017), genel olarak her molekülünde 3-20 amino asit kalıntısı ihtiva ederler (Haque *et al.* 2009). Fakat 64 aminoasit içeren kazeinomakropeptit (CMP) bunların dışındadır (Kınık ve Gürsoy 2002). Süt ve süt ürünleri kaynaklı peptidler başta olmak üzere çoğu peptid iki veya daha fazla biyolojik aktivitede rol alarak çok fonksiyonlu özellik gösterir (Marcone *et al.* 2016).

Son yıllarda diyetle alınan proteinlerin biyoaktif peptit açısından zengin bir kaynak olduğu anlaşılmıştır (Korhonen and Pihlanto 2006). Biyoaktif potansiyele sahip yumurta, süt, et ve balık gibi hayvansal kaynaklı; soya ve buğday gibi bitkisel kaynaklı birçok peptit tespit edilmiştir (Hartmann and Meisel 2007). Ancak süt proteinlerinin diğer protein kaynaklarına kıyasla biyoaktif peptitlerin temini açısından daha iyi bir kaynak olduğu bilinmektedir (Kumar *et al.* 2021).

Gıda kaynaklı biyoaktif peptidlerin; sindirim, endokrin, bağışıklık, sinir ve kardiyovasküler sistemler üzerinde etkili olduğu ve antihipertansif, antimikrobiyal, lipid düşürücü, immünomodülatör, mineral bağlayıcı, antitrombotik, opiat benzeri ve anti-karyojenik etkilere yol açabildiği bildirilmiştir (Moughan *et al.* 2014). Biyoaktif peptitlerin fizyolojik fonksiyonları Tablo 8’de gösterilmiştir (Korhonen and Pihlanto 2006).

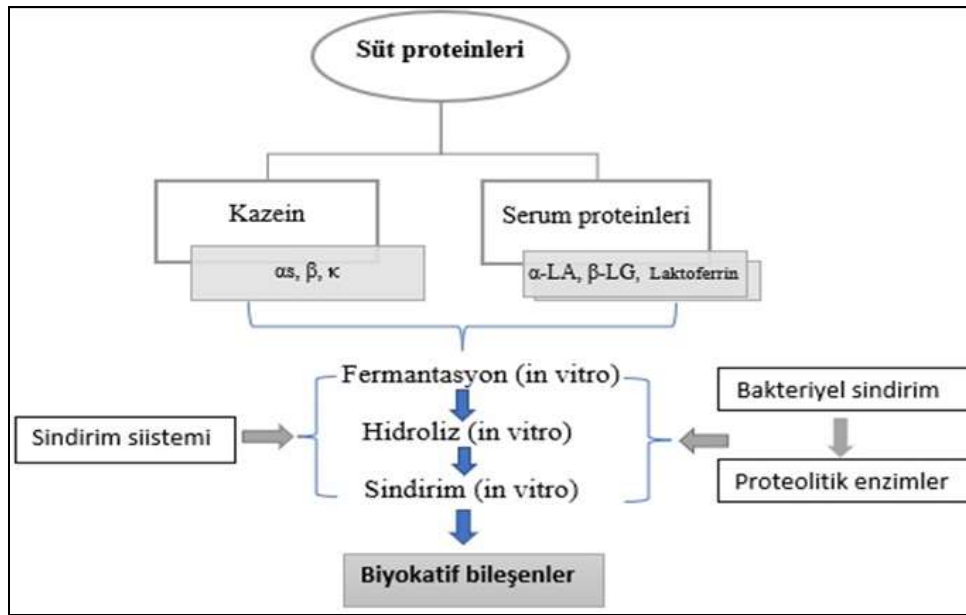
Tablo 8. Biyoaktif Peptitlerin Fizyolojik Fonksiyonları (Korhonen and Pihlanto 2006)

Kalp ve damar sistemi	Sinir sistemi	Sindirim sistemi	Bağıışıklık sistemi
•Tansiyon düşürücü •Antioksidatif •Kan sulandırıcı •Kolesterol düşürücü	•Opioid (rahatlatıcı) •Arttırıcı (agonist) •Azaltıcı (antagonist)	•Antimikrobiyel •İştah azaltıcı	•Antimikrobiyal •Bağıışıklık düzenleyici •Hücre düzenleyici

Biyoaktif peptitlerin üretimi

Biyoaktif peptitler; gıda proteinlerinin sindirim sisteminde mevcut enzimlerin (pepsin, tripsin, kimotripsin, alkalaz, pankreatin, elastaz ve karboksipeptidaz) etkisi ile enzimatik (Şimşek ve Kılıç 2016), fermente gıdalarda mikrobiyal faaliyet ve gıdaların işlenmesi esnasında alkali, asit ve ısıyla muammele sonucu protein hidrolizi gibi çeşitli yollarla meydana gelmektedirler (Kınık ve Gürsoy 2002). Süt proteini kaynaklı biyoaktif peptitler ise sütün gastrointestinal sindirimi, sütün proteolitik başlangıç kültürleri ile fermentasyonu veya proteolitik enzimler tarafından hidroliz ile oluşmaktadırlar (Petrotos *et al.* 2014).

Yüksek verim stabilite sağlaması ve analiz kolaylığı sebebiyle en çok tercih edilen metot enzimatik hidrolizdir (Tu *et al.* 2018). Pankreatik enzimler bilhassa tripsin enzimi, çoğu biyoaktif peptidin tanımlanması için kullanılır (tripsin kullanarak üretilen ACE inhibitörü peptitler gibi). Proteinazların (fungal ve bakteriyel kaynaklı enzimler, pepsin, kimotripsin gibi) farklı kombinasyonlarıyla da biyoaktif peptit üretimi gerçekleştirilebilmektedir (Haque and Chand 2006). Süt proteini kaynaklı biyoaktif peptitlerin oluşumu Şekil 9'da gösterilmiştir (Park and Nam 2015).



Şekil 9. Süt proteinlerinden biyoaktif peptitlerin oluşumu (Park and Nam 2015)

Süt proteini kaynaklı biyoaktif peptitler ve fonksiyonları

Süt proteini türevli peptitlerin in vitro ve in vivo koşullar altında; sindirim, endokrin, kardiyovasküler, bağışıklık ve sinir sistemlerini etkileyen bir dizi aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Bihassa kardiyovasküler sistem, süttten türetilen biyoaktif peptitlerin başlıca hedefidir. Bu peptidlerin faydalı kardiyovasküler etkilerinin olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (Marcone *et al.* 2016). Söz konusu peptitlerin mineral bağlayıcı, opioid, ACE inhibitörü, immünomodülatör, sitotoksiste, anti-kanserojen, antibakteriyel ve anti-trombotik aktiviteler de gösterdiği bilinmektedir (El-Salam and El-Shibiny 2013). Süt proteinlerinin sağlık geliştirici özelliklerinin, gastrointestinal sindirim sırasında biyoaktif peptitlerin (BAP) salınması ile bağlantılı olduğu ancak bazı tartışmalı etkilerinin de bulunduğu rapor edilmiştir (Kumar *et al.* 2021).

Peynir altı suyu proteinlerinden elde edilen biyoaktif peptitlerin bazıları: α -laktorfin, β -laktorfin, β -laktotensin, serorfin, albutensin A ve laktoferrisindir (Park and Nam 2015). Kazeinler, biyoaktif peptitlerin en önemli kaynağı olarak bilinirler (Pihlanto-Leppälä 2001). α s1-kazein ve β -kazein proteolize karşı duyarlı proteinler olup 20.000' den fazla peptid oluşturabilirler (Yamamoto and Takano 1999). Kazeinden türetilen biyoaktif peptitlerin örnekleri arasında: κ -kazeinden türetilen, belirli bazı maddelerin taşınmasında ve emilmesinde rol oynayan kazeinofosfopeptidler (CPP); α s-1 kazeinden türetilen, bağışıklık düzenleyici etkilere sahip olan israsidin; κ -kazein'den türetilen, opioid antagonisti gibi hareket eden kazoksins; α s₁ ve β kazeinden türetilen ve opioid reseptör agonisti gibi davranan kazomorfinler bulunur (Phelan *et al.* 2009). Kazeinden türetilen peptitler gıda ve farmasötik preparatlarda

takviye olarak kullanılmaktadır (Meisel and FitzGerald 2003). Süt proteini kaynaklı biyoaktif peptitler ve biyo aktiviteleri Tablo 9’da gösterilmiştir (Meisel 1998).

BAP içeren fermente süt, hipertansif kişilerde kan basıncını düşürücü etkiye sahiptir (Jäkälä and Vapaatalo 2010). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü olarak biyoaktivite gösteren peptidler: α ve β kazeinlerden elde edilen kazokininler ve peynir altı suyu proteinlerinden türetilen laktokininlerdir. ACE inhibitörü peptidlerden bilhassa C terminalinde arjinin, prolin ve lisin amino asitlerini ihtiva eden peptitlerin, oldukça güçlü yüksek tansiyon önleyici etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Clare and Swaisgood 2000). Kazeinomakropeptid (CMP) veya glikomakropeptidler antitrombotik özellikleriyle, kan trombositlerinin kümelenmesini (pıhtılaşmayı) engellerler (Fiat *et al.* 1993).

Tablo 9. Süt Proteini Kaynaklı Biyoaktif Peptitler (Meisel 1998)

Biyoaktif Peptit	Öncü Protein	Biyoaktivite
Kasomorfinler	α -, β -kazein	Opioid etki
α -Laktorfin	α -Laktoalbumin	Opioid etki
β - Laktorfin	β -Laktoglobulin	Opioid etki
Laktoferoksinler	Laktoferrin	Opioid etki
Kasokinler	κ - Kazein	Opioid etki
Kasokininler	α -, β -kazein	ACE inhibitörü
Immunopeptitler	α -, β -kazein	Immunomodulator
Laktoferrisinler	Laktoferrin	Antimikrobiyal
Kasoplatelinler	κ - kazein, transferin	Antitrombotik
Fosfopeptitler	α -, β -kazein	Mineral bağlayıcı

Süt kazeinlerinden ve peynir altı suyu proteinlerinden türetilen peptitler; lenfosit proliferasyonu (çoğalma), antikor sentezi ve sitokin regülasyonu gibi immünomodülatör etkilere sahiptir (Gill *et al.* 2000). α -kazein, β -Kazein, β -Laktoglobulin’lerden türetilen immunopeptitler (Gobbetti *et al.* 2002) ve demir bağlayıcı bir glikoprotein olan laktoferrin (LF) immünomodülatör etkiler gösterir. LF'den türetilen peptitlerin, vücudun immün ve enflamatuvar süreçlerinde yer alan sitokin üretimini etkilediği bildirilmiştir (Moller *et al.* 2008).

Antimikrobiyal etkiye sahip peptitler: α s₁-kazeinden türetilen İsrasidin ve laktoferrininden türetilen laktoferrisindir (Gobbetti *et al.* 2002). Laktoferrisinlerin; çeşitli gram pozitif ve negatif bakterilere, mayalara ve filamentli mantarlara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Korhonen and Pihlanto 2007).

Kazeinin sindirimi ile açığa çıkan fosfopeptitler (CPP); kalsiyum emilimini artırmakta (Korhonen and Pihlanto-Leppälä 2006), Ca, Mg, Zn, Fe, Ni, gibi mineralleri bağlamaktadır (Silva and Malcata 2005).

Opioid peptitler, agonistik veya antagonistik aktivitelere sahip opioid reseptör ligandlarıdır (Park 2009). Kazomorfinler ve laktorfinler opioid agonistleri olarak işlev görürken kasoksinler opioid antagonistleri olarak fonksiyon gösterir (Gobbetti *et al.* 2007; Meisel and FitzGerald 2000).

Sığır sütü ve kolostrum, insan beslenmesi ve sağlığı için yüksek düzeyde önem arz eden doğal biyoaktif bileşen kaynakları olup (Park and Nam 2015) birçok fermente süt ürünüde de farklı biyoaktif peptitler tespit edilmiştir. Süt ürünlerinin fermentasyonu sırasında kazeinin parçalanmasıyla açığa çıkan oligopeptidler, enzimler vasıtasıyla parçalanarak biyoaktif peptitler meydana gelmektedir (Pihlanto-Leppälä 2001). En çok tercih edilen bakteriler: *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus helveticus* ve *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* gibi laktik asit bakterileridir (Korhonen and Pihlanto 2006).

Fermente süt ürünlerinde biyoaktif peptitlerin varlığı

Fermente süt ürünleri eldesinin temelini oluşturan starter kültürler biyoaktif peptitlerin meydana gelmesinde önemli rol oynarlar (Korhonen and Pihlanto-Leppälä 2006) özellikle ACE inhibitörlerinin üretiminde laktik asit bakterilerinden faydalanılmakta olup en yüksek ACE- inhibe edici etkinlik *Lactobacillus helveticus* ve *Lactococcus* suşlarından sağlanmıştır (Nielsen *et al.* 2009).

Yoğurt

Biyoaktif peptitler yönünden önemli süt ürünlerinden biri olan yoğurtta bulunan peptitler; ACE inhibitörü, bradikinin güçlendirici, antiviral, antiinflamatuvar, antitrombotik ve antioksidan etkiler göstermektedir. Bu peptitlerin türleri ve aktiviteleri; amino asit dizilimine, yoğurt üretiminde kullanılan probiyotiklere ve bağırsak sindirimine bağlı olarak büyük farklılıklar göstermekte ve yoğurtta kullanılan probiyotikler; doğrudan ACE inhibitörü, antiviral ve bağışıklık güçlendirici aktiviteler sergilemektedirler (Gouda *et al.* 2021).

Yapılan bir araştırmada, *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* bakterileri ve koyun sütü kullanılarak imal edilen probiyotik yoğurtta ACE inhibitör etkinliğe sahip peptitler tespit edilmiş ve bu peptitlerinin büyük çoğunluğunun β -Cn kaynaklı olduğu belirtilmiştir (Papadimitriou *et al.* 2007).

Donkor *et al.* (2007) β -Cn türevli peptitlerin, starter kültür ve probiyotik organizmalar (*L. casei* L26, *L. acidophilus* L10 ve *B. lactis* B94) ile üretilen yoğurttan izole edildiğini ve bu peptitlerin farklı β -Cn fragmanlarını içerdiğini; ancak β -kazomorfinlerin ve BCM öncülerinin tanımlanmadığını tespit etmişlerdir. Schieber and Brückner (2000) *L.delbrueckii* ssp. ile fermente edilmiş yoğurtta 30 peptit tanımladıklarını bildirmişlerdir.

Küresel Covid-19 salgınının yaşandığı şu günlerde, fermente gıdalar tüketen popülasyonlarda şiddetinin daha düşük olduğunu iddia eden gözlemsel çalışmalar mevcuttur. Covid-19 patogenezi, anjiyotensin II birikimini ve bradikinin eksikliğini içerdiğinden yoğurt biyoaktif peptitleri potansiyel olarak faydalı görünmektedir (Gouda *et al.* 2021).

Peynir

BAP açısından önem arz eden bir diğer süt ürünü ise peynirdir. Peynirin elde edilmesi ve olgunlaşma sürecinde meydana gelen BAP'ler; peynirin aromasına, tadına ve tekstürüne etki etmekte (Edebali vd 2021), anjiyotensinojen dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu, antioksidan, anti-trombotik, anti-mikrobiyal, anti-kanser ve anti-inflamatuar gibi potansiyel terapoötik rol sergilemektedirler (Rafiq *et al.* 2021). Özellikle peynir altı suyu ve olgunlaştırılmış peynirde antihipertansif peptitler tanımlanmıştır (Sánchez and Vázquez 2017).

Beyaz peynirde antioksidan kapasitesinin incelendiği bir çalışmada, depolamanın 30. gününde yaklaşık %35 olarak belirlenen antioksidan etkinliğin, depolamanın 50. gününde artarak %66,58 düzeyine çıktığı tespit edilmiştir (Barac *et al.* 2016).

Üç Avustralya Cheddar peynirinde antimikrobiyal, antioksidan ve antihipertansif peptitlerin varlığını inceleyen Pritchard *et al.* (2010), peynirlerin peptit ekstratlarının hepsinin antimikrobiyal, antihipertansif ve antioksidan özellikler sergilediğini; üç peynirden, teste tabi olan üç biyoaktif özelliğin tamamında en güçlü inhibitör aktiviteyi gösteren peynirin, diğer iki peynire göre daha uzun olgunlaştırma süresine sahip olduğu bu sebeple olgunlaştırma süresi içinde daha fazla biyoaktif peptit üretmiş olabileceğini ifade etmişlerdir. Dionysius *et al.* (2000) tarafından yürütülen benzer bir çalışmada ise analiz edilen 13 ticari peynirden, olgun Cheddar peynirinin antihipertansif peptitlerin yanı sıra immünomodülatör ve opioid peptitler de içerdiği bildirilmiştir.

Cheddar peynirinin farklı olgunlaşma evrelerinde antioksidan özelliklerinde meydana gelen değişikliklerin değerlendirildiği bir çalışmada, Gupta *et al.* (2009) antioksidan etkinliğin olgunlaşmanın 4. ayına kadar artış gösterdiği, ardından etkinliğin 7. aya kadar azalma eğiliminde olduğu, 7. ay itibarıyla ise etkinliğin durağanlaştığı gözlemlenmiştir (Ay ve Şanlı 2018).

Kefir

Fermente süt ürünlerinden biri olan kefirin insan sağlığı üzerindeki olumlu ve iyileştirici etkilerinin BAP'lerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yaklaşık 257 peptide ve antimikrobiyal etkiye sahip olan kefir, doğal bir BAP kaynağıdır. Kefir mikroorganizmalarının proteolitik etkinliği sonucu açığa çıkan bu peptidlerden 236 tanesi kefire özgü peptidlerdir (ğl ve Güzel Seydim 2020).

Sütün çeşitli starter kültürler ve kefir tanesi ile fermente edilmesiyle elde edilen kefirlerin BAP içeriğini ve aktivitesini inceleyen şanlı vd (2018), kefir örneklerinin tümünde benzer peptit profilleri tespit etmişler ancak depolama sürecinde nicel farklılıklar gözlemlemişlerdir. Kefirlerin yedi günlük depolama sürelerinin ardından, *Lactobacillus helveticus* ihtiva eden kefir örneğinin ACE inhibitör etkinliğinde dikkat çekici bir artış olduğunu; *Streptococcus thermophilus*, *Lb. acidophilus* ve *Bifidobacterium animalis subsp.* ihtiva eden örneğin ise diğerlerine nazaran daha yüksek düzeyde ACE inhibitörü etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Diğer fermente süt rnleri

Kıımız ve kurut gibi bazı geleneksel fermente süt rnlerinin ACE inhibitör aktivitesi ve faydalı hipertansif etki gösterdiği rapor edilmiştir (Sun *et al.* 2009 ; Chen *et al.* 2010).

Opioid Peptitler

"Opioid" terimi, opioid reseptörlere baėlanarak hareket eden morfin benzeri aktiviteye sahip maddeler için kullanılır. Opioid maddeler merkezi sinir sisteminde ve gastrointestinal sistemde bulunurlar. Bu peptitler, aėrı ve strese yanıtta çok önemli rol oynarlar (Kamiński *et al.* 2007).

Etkinliklerini hedef hücrelerin spesifik fizyolojik etkilerden sorumlu özgül reseptrlarına bağlanmak suretiyle gösteren ve çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli etkileri olan opioid peptitler (Pihlanto-Leppl 2001), çeşitli prekürsör polipeptidlerden türetildiği gibi endokrin-ekzokrin salgı bezleri, kalp hücreleri ve immün sistem tarafından da sentezlenirler (Büyükokuroğlu 2005).

1970'lerin sonunda tanımlanan opioid peptitler, μ -, δ - ve κ - opioid reseptörlerle etkileşime giren endojen ligandlara benzediğinden dolayı "ekzorfin" olarak isimlendirilmiştir (Hartman and Meisel 2007). Opioid peptitlerin biyolojik etkisi, bağlandıkları reseptöre bağlıdır. δ -reseptörlerinin duygusal davranışı, μ -reseptörlerinin bağırsak hareketliliğini ve duygusal davranışı kontrol ettiği, κ -reseptörlerinin ise analjezik ve tokluk ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (O'Regan *et al.* 2009).

Opioid peptidler morfin benzeri etkinlikleriyle, yani “rahatlatıcı” etkiye sahip olmalarının yanı sıra “uyarıcı” etkiye de sahiptirler (Séverin and Wenshui 2005). α ve β -kazeinden türetilen kazomorfınler ile α -Laktalbumin ve β -Laktoglobulinden türetilen laktorfınler, rahatlatıcı peptidler; κ -kazeinden türetilen kazoksinler ise uyarıcı etki gösteren opioid peptitlerdir (Gobbetti *et al.* 2002). Kazeinin primer yapısında yer alan opioid peptidler Tablo 10’da gösterilmiştir (Silva and Malcata 2005).

Süt opioid peptitlerinin çoğu, β -kazeinden türetilir ve μ -opioid ligandları olarak karakterize edilirler (Miralles *et al.* 2018). Başlıca opioid peptitler, β -kazomorfınler olarak adlandırılan β -Cn parçalarıdır (Clare and Swaisgood 2000).

Tablo 10. Kazeinin Primer Yapısında Bulunan Opioid Peptitler (Silva and Malcata 2005)

Protein	Peptit dizisi	Amino asit segmenti
Agonistik peptitler		
α s1 – kazein (sığır)	90-95	RYLGYL
	90-96	RYLGYLE
	91-95	YLGYL
β –kazein (insan)	41-44	YPSFQ
Antagonistik peptitler		
κ - kazein (sığır)	35-41	YPSYGLN
	58-61	YPYY
	25-34	YIPIQYYLSR
	158-64	EINTVQV

Beta Kazomorfınler

Beta kazomorfınler (BCM) sindirim veya besin işleme sırasında β -kazeinden serbest bırakılan (EFSA 2009), 3 - 7 aminoasitten meydana gelen peptitlerdir (Muehlenkamp and Warthesen 1996). Bu peptitler, opioid ve farmakolojik aktiviteler gösterip merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve bazı bağışıklık hücrelerinde bulunan μ -reseptörlerini bağlarlar. Bunlar arasında en aktif olanları sırasıyla β -kazomorfın-7 (BCM-7) ve β -kazomorfın 5’tir (BCM-5) (Ul-haq *et al.* 2014).

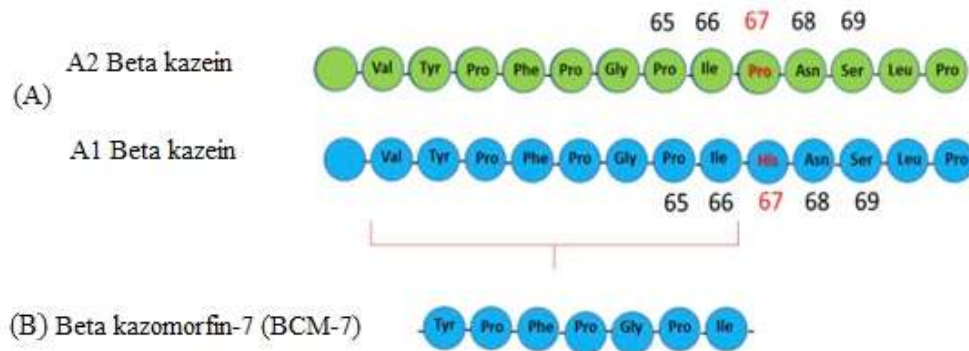
BCM’ler; çeşitli ticari peynirlerde, inek ve insan sütünde tespit edilmiş; ancak ticari yoğurtlarda varlığı henüz kanıtlanamamıştır. BCM’lerin peynirde olduğu gibi yoğurtta da oluşabileceği; fakat yoğurt işleme sırasında bozulabileceği düşünülmektedir (Nguyen *et al.* 2015). Jarmołowska *et al.* (2007), BCM-5 ve BCM-7’nin insan kolostrumlarında ve olgun sütte bulunduğunu bildirmiştir. β -kazomorfın’ler ve aminoasit dizilimleri Tablo 11’de gösterilmiştir (Kaminski *et al.* 2007).

Tablo 11. β -kazomorfınler ve Aminoasit Dizilimleri (Kaminski *et al.* 2007)

Beta-Kazomorfın	Amino asit kompozisyonu
Sığır BCM - 4	Tyr - Pro - Phe - Pro
Sığır BCM - 5	Tyr - Pro - Phe - Pro - Gly
Sığır BCM - 6	Tyr - Pro - Phe - Pro - Gly - Pro
Sığır BCM - 7	Tyr - Pro - Phe - Pro - Gly - Pro - Ile
Sığır BCM - 8	Tyr - Pro - Phe - Pro - Gly - Pro - Ile - Pro
Sığır BCM - 11	Tyr - Pro - Phe - Pro - Gly - Pro - Ile - Pro - Asn - Ser - Leu
İnsan BCM - 7	Tyr - Pro - Phe - Val - Glu - Pro - Ile
İnsan BCM - 8	Tyr - Pro - Phe - Val - Glu - Pro - Ile - Pro

Beta-Kazomorfın-7

A1 β -Cn aminoasit (aa) dizisinin 67. pozisyonunda histidin, A2 β -Cn aminoasit dizisinin 67. pozisyonunda ise prolin aminoasiti bulunmaktadır (Lonnerdal *et al.* 1990). A1 β -Cn'in A2 allelinden farkı, A1 β -Cn 67. konumunda prolinle histidin aminoasitlerinin yer değiştirmesinden ileri gelmektedir (Mclachlan 2001). A1 β -Cn'in aminoasit zincirinin 67. konumunda histidin amino asitinin varlığı BCM-7 oluşumuna neden olurken A2 β -Cn'in aynı pozisyonundaki prolin aa varlığı BCM-7 oluşumunu engelleyerek BCM-9 peptidini üretir (Kostyra *et al.* 2004). A1 ve A2 aminoasit dizilimi arasındaki fark ve serbest bırakılan BCM-7'nin aminoasit dizilimi Şekil 10'da gösterilmiştir (Rashidinejad *et al.* 2017).

**Şekil 10.** A1 ve A2 β -kazein aminoasit dizilimindeki fark (A) ve BCM-7'nin aminoasit dizilimi (B) (Rashidinejad *et al.* 2017)

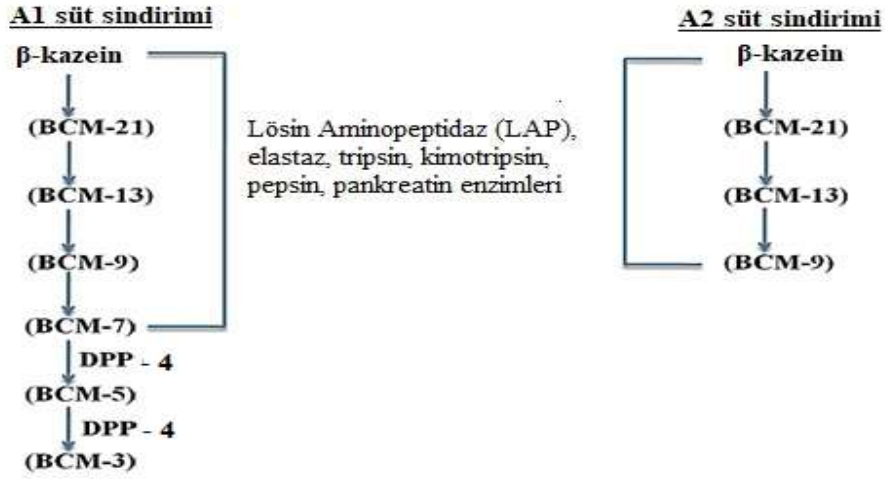
Birçok ülkede ticari olarak üretilen süt A1 ve A2 karışımını içermektedir. Safkan Asya ve Afrika sığırlarında His67 mutasyonu yoktur. Benzer şekilde, insanlar da dahil olmak üzere diğer memeli türlerinde eşdeğer konumda histidin mutasyonunun varlığı ya yoktur ya da son derece nadirdir (Brooke-Taylor *et al.* 2017).

β -kazeinin A1 varyantının gastrointestinal proteolitik sindirimi BCM-7 oluşumuna yol açmaktadır (Sodhi *et al.* 2012a). BCM-7 besin proteinlerinden meydana gelmiş biyoaktif peptitin ilk örneği olup (Jinsmaa and Yoshikawa 1999), opioid reseptörlere bağlanarak sinir hücrelerinin birbirleriyle olan iletişimini kalıcı olarak kesen (Swinburn 2004), morfin benzeri etki gösteren ve bazı insan hastalıklarının gelişiminde etkili olduğu düşünülen bir opioiddir (Woodford 2008).

A1 ve A2 β -Cn; insan bağırsağındaki, lösin aminopeptidaz (LAP), elastaz, tripsin, kimotripsin ve pepsin gibi enzimlere karşı farklı tepki gösterirler. Bu farklı tepkilerin oluşumuna, A1 β -Cn'in 67. konumundaki histidin ve A2 β -Cn'nin 67. konumundaki prolin kaynaklı tek bir aminoasit farklılığının sebep olduğu düşünülmektedir. 67. pozisyondaki amino asitlerdeki bu farklılık, A1 ve A2 β -Cn amino asit dizisinin 66. ve 67. aminoasitler arasındaki peptit bağının duyarlılığında farklılıklara neden olur (Parashar and Saini 2015).

Elastaz enzimi, A1 β -Cn'in 66. aa (izolösin) ve 67. aa (Histidin) arasındaki peptid bağını bölerek BCM-7'nin karboksil ucunu serbest bırakırken; pepsin ve lösin aminopeptidaz (LAP) enzimleri BCM-7'nin amino ucunu serbest bırakırlar. Böylece BCM-7 açığa çıkmış olur. A2 β -Cn'in sindiriminde ise 66. konumundaki izolösin aminoasiti ve 67. konumundaki prolin aminoasiti arasındaki peptid bağı bölünmez ve BCM-7 oluşmaz (Jinsmaa and Yoshikawa 1999). 7 aminoasitli (Tyr⁶⁰ -Pro⁶¹ -Phe⁶² -Pro⁶³ -Gly⁶⁴ - Pro⁶⁵ -Ile⁶⁶) bir peptid olan BCM-7, dipeptidil peptidaz-4 (DPP- 4) enzimi tarafından BCM-5 ve BCM-3'e hidrolize olurlar (Parashar and Saini 2015). A1 ve A2 sütlerinin sindirimi sırasında β -kazeinin enzimler tarafından parçalanması ile BCM-7 ve diğer β -kazomorfınlerin oluşumu Şekil 11'de gösterilmiştir (Parashar and Saini 2015).

β - kazeinin A1 varyantını içeren sütün ardışık gastrointestinal sindiriminde BCM-7 seviyesi, β -kazeinin A2 varyantını içeren süte nazaran dört kat daha yüksektir (Kaminski *et al.* 2007). Büyükbaş sütün her bir litresinden BCM-7' nin in vivo salınımı; sütün protein içeriğine, A1 ve A2 β -Cn oranına ve bireyin spesifik gastrointestinal koşullarına bağlıdır (Pal *et al.* 2015).



Şekil 11. β -kazeinin enzimler tarafından parçalanması ile BCM-21,-13, -9, -7, -5 ve BCM-3 oluşumu (Parashar and Saini 2015)

Süt ve süt ürünlerinde β -kazomorfin-7 varlığı

Genel kanı β -kazomorfin-7'nin β -kazeinin A1 varyantını içeren sütte ağırlıklı olduğunu gösterse de yapılan bazı çalışmalarda A2 varyantında da BCM-7 olduğu tespit edilmiştir.

İşlenmemiş inek sütünde BCM-7 tespit eden Cieślińska *et al.* (2007) somatik hücrelerin mevcut olup olmadığını karakterize etmediğinden, sığır sütündeki BCM-7'nin varlığını meme bezinde BCM oluşumundan ziyade mikrobiyal veya somatik hücre kaynaklı enzim aktivitesiyle ilişkilendirmişlerdir. Napoli *et al.* (2007) somatik hücre konsantrasyonunun mililitrede 500,000'i aştığı mastitisli ineklerin sütünde BCM7'nin saptanmadığını göstermiştir. Cieślińska *et al.* (2012), mastitisin herhangi bir subklinik semptomu göstermeyen sağlıklı ineklerden toplanan sığır sütünde BCM-7 varlığını araştırmışlar ve en yüksek miktarda A1 sütünde olmak üzere tüm süt örneklerinde BCM-7'nin olduğunu ve bunu A1A2 ve A2 sütünün izlediğini bildirmişlerdir.

BCM-7'nin sadece inek sütünde değil aynı zamanda insan sütü, yoğurt, peynir ve büyük olasılıkla herhangi bir süt ürününden de salındığına dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca peynir ve yoğurt yapım süreçlerinde BCM-7'nin hafif salındığına; fakat yoğurtta bulunan bazı bakterilerin BCM-7'yi hidrolize edebildiğine dair araştırmalar da bulunmaktadır (Pal *et al.* 2015).

Jarmolowska (2012), doğal ve probiyotik yoğurtta BCM-7 seviyesinin 0,86-2,45 lg/g arasında değiştiğini ve bu seviyenin saklama süresi boyunca azaldığını tespit etmiştir. Depolama süresince yoğurt bakteriyel enzimlerinin, prolin ve diğer amino asit kalıntıları arasındaki peptit bağlarını sindirerek BCM-7'nin bozulmasına yol açtığı ileri sürülmüştür.

Nguyen *et al.* (2014), ticari yoğurt ile laboratuvar ortamında süt tozu kullanılarak hazırlanan süt ve yoğurtta BCM-7 düzeyini inceledikleri çalışmada, ticari olarak üretilen yoğurtlarda BCM-7 bulunmadığını; ancak laboratuvar ortamında süt tozundan elde edilen süt ve yoğurtta sırasıyla 93 ng/g ve 98 ng/g BCM-7 olduğunu bildirmişlerdir.

De Noni *et al.* (2015) farklı peynir çeşitlerinde BCM-7'nin miktarını araştırmışlar ve peynirlerin hem sindirime uğramamış hem de mide veya bağırsak enzimleri ile hidrolize edilmiş örneklerinde BCM-7 olduğunu bildirmişlerdir. Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda da Parmesan (Addeo *et al.* 1992), Cheddar (Stepaniak *et al.* 1995), keskin Cheddar, İsviçre, Blue, Brie ve Limburger peynirlerinde β -kazomorfınlerin olduğu rapor edilmiştir (Muehlenkamp and Warthesen 1996).

Peynirde β -kazomorfınlerin varlığı, farklı peynir çeşitlerinin üretiminde yer alan çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörler arasında; süt işleme süreci, kullanılan pıhtılaştırıcı, pıhtı işleme ve tuzlamadaki pH, kullanılan starter kültür tipi ve olgunlaşma sırasında kullanılan sıcaklık ve nem yer almaktadır.

Beta kazomorfın-7 üzerine etkili faktörler

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre BCM-7 üzerine bazı faktörlerin etkili olduğu görülmektedir. Bunlar sırasıyla; hayvanın türü, ırkı, bölge ve coğrafya, laktasyon sırası, laktasyon süresi, süt ve ürünlerinin maruz kaldığı işlemler olarak sıralanabilir.

Kalıtımın etkisi

Süt hayvanları A1A1, A1A2 ve A2A2 β -kazein genotiplerine sahip olup A1 tip süt, A1A1 ve A1A2 genotipine sahip olan ineklerden elde edilirken A2 tip süt sadece A2A2 genotipine sahip olan ineklerden elde edilmektedir (Beavers and Doormaal 2016). β -kazein'in A1 varyantı, gastrointestinal sindirim sırasında BCM-7 opioid peptidini serbest bırakma potansiyeline sahiptir (Brooke- Taylor *et al.* 2017).

Tür ve ırkın etkisi

Avrupa sürülerinde (Holstein) doğal bir tek gen mutasyonun gerçekleşmesi A1 β -Cn proteininin üretilmesine neden olmuştur. Bu mutasyon diğer ırkları genetik olarak iyileştirmek amacıyla kullanılmış ve zamanla β -kazeinin A1 varyantı sütte baskın hale gelmiştir. A1 β -Cn batı dünyasındaki sığırlarda yaygın olarak görülmektedir (Pasin 2017). Safkan Asya ve Afrika sığırlarında bu mutasyon gerçekleşmezken, insanlarında dahil olduğu diğer memeli türlerinde histidin mutasyonunun varlığı ya yoktur ya da çok nadirdir (Brooke-

Taylor *et al.* 2017). Asya sürüleri, Guernsey, Jersey, koyun, keçi, eşek, yaks, deve, bufalo vb, büyükbaş hayvanlar ve insan sütü çoğunlukla A2 β -kazein içermektedir (Pasin 2017). β -kazomorfınler; sığır, manda, koyun ve insan gibi çeşitli süt kaynaklarından elde edilmelerine rağmen keçi ve develerden elde edilmezler (Xu 2009). Keçi ve deve sütündeki β -Cn esas olarak A2 tipi olarak bulunur (Zimmerman 2016) ve süt sindirimi sürecinde BCM-7 üretmez (Jung *et al.* 2017).

Holstein Friesian, Ayrshire ve British Shorthorn dahil olmak üzere kuzey Avrupa süt ineği ırkları genellikle yüksek A1 β -Cn içeren süt üretirler. Öte yandan Guernsey, Jersey, Simmental, Şarole ve Limuzin gibi Manş Adaları ve Güney Fransa'dan gelen süt ineği ırkları ve Afrikanın yerli Zebu sığır ırkı A2 β -Cn sütü üretirler (Trustwell 2005; Kaminski *et al.* 2007). Hint melezi A1, Hindistan ve diğer Asya ülkelerindeki yerli sığır ırkı sütleri ise çoğunlukla A2 protein varyantına sahiptir (Priyadarshini *et al.* 2018). A1 ve A2 süt üreten sığır ırkları arasındaki temel biçimsel farklılıklar Zebu ve Holstein sığır ırkları üzerinden Şekil 12'de gösterilmiştir (Singh 2020).



Şekil 12. A1 ve A2 süt üreten sığır ırkları arasındaki biçimsel farklılıklar (Singh 2020)

Brezilya'da dört farklı ırktan toplam 657 mandanın β -Cn allellerinin ve genotiplerinin değerlendirildiği bir çalışmada; tüm hayvanların A2A2 genotipine sahip olduğu, A1 alleleline rastlanılmadığı bu sebeple mandaların sadece A2 tip sağlıklı süt ürettikleri bildirilmiştir (De Oliveira *et al.* 2021). Hindistan'da, Mishra *et al.* (2009) ve Ramesha *et al.* (2016) tarafından toplamda 9 farklı manda ırkı üzerinde yürütülen iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

İnsan β -kazeininde; 51 ila 54, 51 ila 55, 51 ila 56 ve 51 ila 57 amino asit fragmanlarına karşılık gelen BCM'ler tanımlanmış ve sırasıyla BCM-4, -5, -6 ve -7 olarak adlandırılmıştır. BCM-5 ve BCM-7, insan sütü kolostrumunda olgun süttten daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (Jarmolowska *et al.* 2007). İnsan anne sütü β -kazeini, 67. pozisyonunda bir prolin içerdiğinden A2 tipindedir. Böylece erken bebeklik döneminde emzirme, A1 β -kazeine

erken maruz kalmayı ortadan kaldırır. Ancak diyetle alınan sığır A1 β -kazeinden türetilen BCM-7 anne sütü yoluyla bebeğe aktarılabilir (Chia *et al.* 2017).

Jersey ırkında A2 gen frekansı dünya genelinde daha yüksektir (%60-80). ABD/Avrupa Guernsey ırkında inek ve damızlık boğalarda A2 frekansının görülme sıklığı çok yüksek (>%98) olup hemen hemen Hint hörgüçlü ineklerinkine eşittir. İrlanda'dan Kerry ırkının, Macaristan'da ise Spotted ırkının A2 frekansı %75'in üzerindedir (Behera *et al.* 2018). Bazı batı sığır ırklarının β -Cn allel frekans değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir (Kaminski *et al.* 2007).

Tablo 12. Batı Sığır Irkları β -kazein Allel Frekansları (Kaminski *et al.* 2007)

İrk	Ülke	Hayvan sayısı	Beta kazein allel frekanslar			Referanslar
			B	A1	A2	
Guernsey	ABD	400		0.010		Swaigood 1992
	ABD	3861	0.010-0.020	0.010-0.060	0.880-0.970	Ennenam <i>et al.</i> 1991
Jersey	Almanya	43	0.186	0.093	0.721	Ehrmann <i>et al.</i> 1997
	Danimarka	157	0.350	0.070	0.580-0.650	Bech <i>et al.</i> 1990
	Y.Zellanda	1328	-	0.123	0.591	Winkelman & Wickham 1997
	ABD	387	0.290-0.370	0.090-0.220	0.490-0.540	Ennenam <i>et al.</i> 1991
Montefon/Esmer	Almanya	232	0.170	0.108	0.705	Ehrmann <i>et al.</i> 1997
	ABD	282	0.100-0.180	0.140-0.150	0.660-0.720	Swaigood 1992
	ABD	259	0.100-0.180	0.140-0.180	0.660-0.720	Ennenam <i>et al.</i> 1991
Simmental	Hırvatistan	621	0.150	0.190	0.630	Curik <i>et al.</i> 1997
	Almanya	229	-	0.343	0.566	Ehrmann <i>et al.</i> 1997
Siyah Alaca	ABD	526	0.010-0.060	0.310-0.660	0.240-0.620	Swaigood 1992
	ABD	6000	0.010-0.040	0.310-0.490	0.490-0.620	Ennenam <i>et al.</i> 1991
	Macaristan	768	0.107	0.418	0.470	Baranyi <i>et al.</i> 1997
	Almanya	229	0.026	0.472	0.496	Ehrmann <i>et al.</i> 1997
	Polonya	143	-	0.402	0.598	Kaminski <i>et al.</i> 2006a
	Y. Zellanda	3761	-	0.465	0.510	Winkelman <i>et al.</i> 1997
	Norveç	306	0.010	0.400	0.490	Lien <i>et al.</i> 1993
İsveç kırmızısı	İsveç	394	0.008	0.460	0.531	Lunden <i>et al.</i> 1997
	Almanya	179	0.020	0.573	0.366	Ehrmann <i>et al.</i> 1997
Ayrshire	Y. Zellanda	37	-	0.432	0.527	Winkelman & Wickham 1997
	Finlandiya	686	0.001	0.509	0.490	Ikonen 1997
	Bir. Krallık	29	0-0.003	0.600	0.400	Swaigood 1992
	ABD	45	0	0.720	0.280	Swaigood 1992
Danimarka Kırmızısı	Danimarka	169	0.044-0.060	0.710	0.230	Bech <i>et al.</i> 1990

Brezilya’da yapılan bir çalışma da Gir ve Guzera sığır ırklarının β -kazein A2 allel frekanslarının sırasıyla %98 ve %97, A2A2 genotip frekanslarının ise yine aynı sıraya göre 0,96 ve 0,93 olduğu bildirilmiştir (Rangel *et al.* 2017).

Hindistan’da yürütülen bir çalışmada, Frieswal melezlerinde A1A2, A2A2, A1A1 genotipleri sırasıyla %51,5, %31 and %17,5; β -Cn A2 allel frekansı ise %56,8 olarak elde edilmiştir (Kumar *et al.* 2019). Hint Vrindavani melezlerinde A1A1, A2A2 ve A1A2 genotip frekansları sırasıyla %12,3, %39,6 ve %48,1; β -Cn A1 ve A2 allel frekansları ise 0,364 ve 0,636 olarak gözlemlenmiştir (Kumar *et al.* 2021). Kumar *et al.* (2019) yıllarca süren melezlemeye rağmen A2 alelinin baskın olmasını, melezleme programında kullanılan Hint yerli sığır ırkının yüksek A2A2 genotip frekansına sahip olmasına bağlamışlardır.

Türkiye’de yetişen yerli ırklardan elde edilen sütlerin A1 β -Cn düzeylerinin oldukça düşük olmasından dolayı BCM-7 oluşumu gerçekleşmemekte ve A2 tip orjinal sağlıklı süt elde edilmektedir (Sarı 2014). Dinç (2009) ve Şahin (2020) tarafından yapılan çalışmalarda, Türkiye’de yetişen yerli sığır ırklarında tespit edilen A1 ve A2 β -Cn allel ve genotip frekansları Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Türkiye Yerli Sığır Irklarındaki β -Cn Allel ve Genotip Frekansları (Dinç 2009; Şahin 2020)

İrk	Hayvan sayısı	Allel Frekansları		Genotip Frekansları			Kaynak
		A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	
D.Anadolu Kırmızısı (DAK)	25	0,080	0,880	0	0,160	0,760	Dinç, 2009
	100	0,195	0,805	0,070	0,250	0,680	Şahin, 2020
G. Anadolu Kırmızısı (GAK)	30	0,117	0,766	0	0,233	0,534	Dinç, 2009
	87	0,190	0,810	0	0,380	0,620	Şahin, 2020
Yerli Kara (YK)	16	0,125	0,781	0,062	0,125	0,625	Dinç, 2009
	100	0,200	0,800	0,020	0,360	0,620	Şahin, 2020
Boz Irk (BI)	34	0,426	0,544	0,235	0,382	0,324	Dinç, 2009
	87	0,201	0,799	0,020	0,360	0,620	Şahin, 2020

Yerli sığır ırkları arasında en yüksek β -Cn A1 allel frekansı Türkiye’nin batısında yetiştirilen Boz ırkda, en düşük β -Cn A1 allel frekansı ise doğuda yetiştirilen Doğu Anadolu Kırmızı (DAK) ırkında görülmüş, DAK ve Güneydoğu Anadolu Kırmızı (GAK) ırklarında ise A1A1 genotip frekanslarına rastlanmadığı Dinç (2009) tarafından tespit edilmiştir.

Dinç (2009), Yerli Karalar (YK) için A1 ve A2 allel frekanslarını sırasıyla 0,125 ve 0,781 olarak belirlerken Şahin (2020) daha yüksek A1 0,200 ve A2 0,800 frekans değerlerine ulaşmıştır. Yerli Kara için Dinç (2009) tarafından belirlenen A2A2 (0,625), A1A2 (0,125) ve A1A1 (0,062) genotip frekansları Şahin (2020) tarafından sırasıyla 0,620, 0,360 ve 0,020 olarak tespit edilmiştir.

Doğu Anadolu Kırmızısında A1 ve A2 allel frekansı değerlerini, Dinç (2009) sırasıyla 0,080 ve 0,880 olarak belirlerken Şahin (2020) ise A1 allel frekans değerini nispeten daha yüksek (0,195), A2 allel frekansını daha düşük (0,805) bulmuştur. DAK için genotip frekansları Dinç (2009) A2A2 ve A1A2 frekansını 0,760 ve 0,160, A1A1 genotip frekansını ise 0,00 olarak tespit etmiştir. Şahin (2020) A2A2 genotip frekansı daha düşük (0,680), A1A2 frekansı daha yüksek (0,250), A1A1 frekans değerini ise 0,070 olarak belirlemiştir.

Güney Anadolu Kırmızısında A1 ve A2 allel frekansları, Dinç (2009) tarafından sırasıyla 0,117 ve 0,766 olarak tespit edilmiştir. Şahin (2020) aynı frekans değerlerinin 0,190 ve 0,810 olduğunu bildirmiştir. GAK genotip frekansları Dinç (2009) tarafından A2A2 0,534 ve A1A2 0,233; Şahin (2020) tarafından ise A2A2 0,620 ve A1A2 0,380 olarak belirlenmiş ve her iki çalışmada da A1A1 genotip frekansı tespit edilememiştir (0,00).

Boz Irkı için A1 ve A2 allel frekansları, Dinç (2009) tarafından sırasıyla 0,426 ve 0,544 olarak belirlenirken Şahin (2020) tarafından sırasıyla 0,201 ve 0,799 olarak gözlemlenmiştir. BI için genotip frekanslarını Dinç (2009) A2A2 0,324, A1A2 0,382, A1A1 0,235 olarak saptarken, Şahin (2020) daha yüksek A2A2 (0,620) ve daha düşük düzeylerde A1A2 (0,360) ve A1A1 (0,020) genotip frekans değerlerine ulaşmıştır.

Bölge ve coğrafyanın etkisi

Yapılan çalışmalar A1/A2 frekanslarının türe özgü olmadığını, bölgeye ve coğrafyaya özgü olduğunu göstermiştir. Örneğin Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da Holstein Friesen (HF) ırkı ineklerde A1 varyantının görülme sıklığı (>%90) iken, Alman HF ırkı ineklerde A2 varyantının görülme sıklığı (%97) daha yüksek bulunmuştur. Diğer ülkelerde ise HF ırkı ineklerde A1 frekansının görülme sıklığı %40-65 arasında değişmektedir (Behera *et al.* 2018).

İtalyan Holstein Friesian sığır popülasyonunda β -Cn A2 allel frekansı %60, A1 frekansı % 30; genotip frekansları ise A2/A2 (%36,96), A1A2 (%35,79), A1A1 (%9,88) olarak belirlenmiştir (Sebastiani *et al.* 2020). Çek Holstein'larda A1 ve A2 allel frekansları sırasıyla 0,45 ve 0,55; genotip frekansları ise A1A1 (0,20), A1A2 (0,51) A2A2 (0,29) olarak rapor edilirken (Manga and Dvorak 2010), Sırp Holstein-Friesian popülasyonunda β -Cn A1

ve A2 alelleri sırasıyla 0,396 ve 0,604; genotip frekansları ise A1A1 (%12,26), A1A2 (%54,72) ve A2A2 (%33,02) olarak bildirilmiştir (Ristanic *et al.* 2020).

Çin Holstein sığırlarında ise β -Cn A1/A2 alelleri sırasıyla 0,432 ve 0,459; geneotip frekansları ise A2A2 (0,226), A1A2 (0,353), A1A1 (0,203) olarak tespit edilmiştir (Dai *et al.* 2016). Hindistan'da yapılan bir çalışmada HF ineklerindeki β -Cn A1A1, A1A2 ve A2A2 alleri sırasıyla 0,216, 0,451 ve 0,333; genotip frekansları A2 (0,559) ve A1 (0,441) olarak bulunmuştur (Sodhi *et al.* 2012a). Gholami *et al.* (2016) İran HF β -Cn A1 ve A2 allel frekanslarını 0,50 olarak, Dinç vd (2013) Türk HF β -Cn allel frekansları A1 (0.485) ve A2 (0.456) olarak rapor etmişlerdir.

Laktasyon sırası ve süresinin etkisi

Nguyen *et al.* (2019), farklı ırk, yaş ve laktasyon döneminde olan hayvanlardan aldıkları çiğ süt örneklerini β -kazomorf-7 bakımından incelemişlerdir (Tablo 14). Süt örneklerinde BCM-7 miktarı bakımından önemli düzeyde farklılıklar olduğunu, bu farklılığa ise hayvanların ırkı, yaşı ve laktasyon döneminin sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tablo 14 incelendiğinde Holstein Fresian ırkı hayvanlarda yaş ilerledikçe sütteki BCM-7 miktarının daha düşük olduğu görülebilmektedir. Jersey ırkında ise birinci laktasyonda olan hayvanın sütündeki BCM-7 düzeyi, ikinci laktasyonda olana göre oldukça yüksek çıkmıştır. Peptitlerin miktarı, laktasyonun ilk haftasında daha yüksek oranda olmakta ve laktasyonun daha ileri devrelerinde azalma göstermektedir.

Tablo 14. Farklı Irk, Yaş ve Laktasyon Dönemine Göre BCM-7 Düzeyi (Nguyen *et al.* 2019)

İrk	Laktasyon Sırası	Laktasyon dönemi	BCM-7 (ng/g)
Holstein Fresian	1	Orta	-
	1	Erken	29,5
	1	Erken	37,94
	5	Geç	-
	2	Geç	22,99
	2	Geç	78,27
	6	Erken	-
	3	Erken	56,40
	7	Geç	22,05
Jersey	1	Erken	242,19
	2	Erken	65,11

Cie'sli 'nska *et al.* (2012) birinci laktasyonda Holstein Fresian ırkı A1A1, A2A2 ve A1A2 inekleri denemeye almışlardır. Laktasyonun 30, 100 ve 200.günlerinde süt örneklerini alarak farklı enzimlerle hidrolize edip BCM-7 düzeylerini incelemişlerdir (Tablo 15). Çalışmada en düşük BCM-7 değerlerini çiğ sütte, en yüksek değerleri ise pepsin+tripsin+elastaz enzimleri ile hidrolize edilmiş A1 varyantlı ineklerin sütünde bulunmuştur. Araştırmacılar; hidrolize ve işlenmiş süttten salınan en yüksek miktarda β -kazomorfin-7'nin, laktasyon döneminden bağımsız olarak, β -Cn A1 alelli ile ilgili olduğu sonucuna varmışlardır. BCM-7 değerinin, tüm periyotlarda A2 varyantlı inek sütlerinde en düşük olduğunu rapor etmişlerdir. A2 varyantlı ineklerden elde edilen sütte β -kazomorfin-7 bulunmasını, muhtemelen β -kazeinin pepsin ile sindirimi sırasında asit hidrolizinin sonucu olarak ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada çiğ sütün yüksek sıcaklıkta işlenmesinin (pastörize ve sterilize), hem A1A1 hem A1A2 hem de A2A2 varyantlarında BCM-7 değerlerini yükselttiği rapor edilmiştir.

Tablo 15. Farklı Laktasyon Periyotlarında Çiğ ve Hidrolize Sütte Bulunan BCM-7 Miktarı (ng/ml) (Cie'sli 'nska *et al.* 2012)

Laktasyon süresi	Genotipler	Süt		
		Çiğ süt	Pepsin ile hidrolize edilmiş	Pepsin+Tripsin+Elastaz ile hidrolize edilmiş
30.gün	A1A1	2,0	25,0	544
	A1A2	1,8	21,0	357
	A2A2	1,2	8,0	47
100.gün	A1A1	2,1	22	596
	A1A2	1,9	18	469
	A2A2	1,1	7,0	45
200.gün	A1A1	2,1	23	683
	A1A2	2,0	19	479
	A2A2	1,2	6	59

Jarmolowska *et al.* (2007) emziren 30 anneden; doğumdan hemen sonra (kolostrom), doğumdan 1 ay sonra ve 4 ay sonra olacak şekilde 3 farklı süt örneği alarak BCM-5 ve BCM-7 düzeylerine bakmışlardır. Çalışma sonunda kolostromda bulunan BCM-7 seviyesinin, doğumdan 1 ve 4 ay sonra alınan süte göre sırasıyla sekiz ve dokuz kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmalar kadınların hamilelik sırasında ve doğumdan sonra plazma ve beyin omurilik sıvısında, β -kazomorfin öncüllerinin varlığı doğrulamıştır. Ancak erkeklerin ve hamile olmayan kadınların plazmasında, hiçbir β -kazomorfin immünoreaktif materyaline

rastlanmadığı bildirilmiştir (Koch *et al.* 1988). Kadın plazmasındaki en yüksek β -kazomorfın-8 immünoreaktif madde konsantrasyonları, doğumdan sonraki ikinci ve altıncı günler arasında bulunmuştur. Kadınların plazmasındaki yüksek β -kazomorfın konsantrasyonunun, kolostrumda bu peptitlerin yüksek seviyesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Koch *et al.* 1994).

Sütün maruz kaldığı işlemlerin etkisi

De Noni (2008) Holstein-Friesian ve Jersey ineklerinden elde edilen süt örneklerini pepsin ile hidrolize ederek β -kazomorfın düzeylerini incelemiştir. Araştırma sonucunda BCM-7 'nin yalnızca A1 tip sütte bulunduğunu ileri sürmüştür.

Hindistan'da süt verimleri yüksek A1 ve A2 alellerinin taşıyıcıları olan Karan Fries (KF) ineklerin sütlerinden β -Kazein varyantları (A1A1, A1A2 ve A2A2) izole edilmiş ve in-vitro proteolitik enzimler (pepsin, tripsin, kimotripsin ve pankreatin) kullanılarak stimüle edilmiş gastrointestinal sindirim ile hidrolize tabi tutulmuştur. A1A1 varyantından BCM-7 ($0,20 \pm 0,02$ mg/gb-kazein) düzeyinin, β -kazeinin A1A2 varyantından neredeyse 3,2 kat daha fazla olduğu; ancak β -kazeinin A2A2 varyantından BCM-7 salınımının olmadığı rapor edilmiştir (Hag *et al.* 2015).

Cie'sli 'nska *et al.* (2007) on baş Polonya Holstein-Friesian inek üzerinde yürüttükleri çalışmada A1/A1 ve A2/A2 olmak üzere iki genotip tanımlamışlardır. Araştırmacılar BCM-7 miktarı da dahil olmak üzere çevrenin süt özellikleri üzerindeki etkisini en aza indirmek için tüm inekleri bir sürüden seçmiş ve aynı mevsim ve laktasyon aşamasında sağlamışlardır. Hidrolize edilmemiş çiğ sütte eser miktarda BCM-7 olduğunu bildirmişlerdir. Süt proteini ekstraktlarının pepsin ile hidrolizi sonucu A2/A2 numunelerinde $2,87 \mu\text{g}/\text{mg}$, A1/A1 numunelerinde ise $11,59 \mu\text{g}/\text{mg}$ BCM-7 tespit etmişlerdir. Araştırma sonucunda çiğ sütün hidrolize edilmesiyle A1 sütün dörtte biri kadar olmasada A2 sütte de BCM-7' nin oluştuğunu bildirmişlerdir.

Asledottir *et al.* (2018) amino asit dizisinin 67. pozisyonunda hem prolin hem de histidin içeren varyantları temsil eden farklı β - kazomorfın varyantları (A1, A2, I ve F) için homozigot Danimarka Holsteini ineklerden alınan sütün ex vivo sindiriminden sonra salınan BCM-7 miktarını ölçmek için bir çalışma yürütmüşlerdir. Araştırmada her bir süt örneğini 60dk gastrik + 5dk duodenal ve 60dk gastrik + 120dk duodenal sindirime maruz bırakmışlardır. Çalışma sonunda her iki sürede de en yüksek BCM-7 düzeyinin A1 varyantında olduğunu; ayrıca duodenal sindirim süresinin artmasıyla A1 varyantında BCM-7 düzeyinin arttığını, A2 varyantında ise azaldığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar buldukları

değerleri bir porsiyon süte göre (200 ml süt) ifade ettiklerinde 5 dakikalık duodenal sindirim sonucunda A1 varyantında yaklaşık 1,15 mg, A2 varyantında 0,05 mg, 120 dakikalık duodenal sindirim sonucunda A1 varyantında 3,71 mg, A2 varyantında ise 0,02 mg BMC-7 olduğunu belirlemişlerdir.

Nguyen *et al.* (2021), β -kazein A1A1 ve A2A2 tip sütlerle ısıtılma işlemi uygulanmasının β -CM7 üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Süt örnekleri 73 °C/20 sn, 85 °C/5 dk ve 121 °C/12 dk ısıtılma işleminden sonra *in vitro* gastrointestinal sindirime tabi tutulmuştur. β -CM7, A2A2 fenotipli sütlerde salınmamasına rağmen A1A1 fenotipli ısıtılmış sütte 127.25 ila 198.10 ng/mL (4,94–7,70 ng/mg protein) düzeyinde tespit edilmiştir.

Dipeptidil peptidaz-4 enzim varlığının etkisi

Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) enzimi; glukoz metabolizması, beslenme, gastrointestinal, üreme ve bağışıklık sistemi fonksiyonları üzerinde etkili önemli bir enzim olup diyabet, kanser, inflamatuvar barsak hastalığı (IBS) ve multiple skleroz (MS) gibi birçok hastalığın tedavisiyle ilişkisi bulunmaktadır (Leventerler vd 2019).

DPP-4 enzimi, peptitlerin modifikasyonunda, işlenmesinde ve inaktivasyonunda anahtar bir role sahip olup (Wasilewska *et al.* 2011), BCM-7'nin birincil bozundurucu enzimidir. BCM-7 enterositlerin yüzeyinde ve kanda bulunan DPP-4 enzimi tarafından parçalanarak BCM-5 ve BCM-3'e hidrolize olur. DPP-4 enzim aktivitesinin yetersizliğinde BCM-7 barsaklardan kan beyin bariyerini aşarak beyindeki μ (MOP) reseptörlerine ulaşır (Parashar and Saini 2015). DPP-4 enzim varlığının, BCM-7'nin insan vücudundaki biyolojik aktivitesini belirleyen önemli bir faktör olduğu; BCM-7'nin, DPP-4 gen ekspresyonu etkileyerek bağışıklık tepkisini modüle ettiği düşünülmektedir (Fiedorowicz *et al.* 2014).

ALTE sendromu yaşayan bebeklerde (yaşamı tehdit eden olaylar: ani bebek ölümü sendromu (SIDS), apne gibi), sağlıklı bebeklere nazaran BCM-7 konsantrasyonunun daha yüksek bulunduğu; DPP4 enziminin ise daha düşük seviyelerde seyrettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı çocuklarda BCM-7 düzeyi yüksek olduğunda vücut doğal olarak DPP-4 aktivitesini artırmaktadır; ancak bu çalışmalar gösteriyor ki risk altındaki bebeklerde DPP-4 seviyesi daha yüksek olmaktan ziyade çok daha düşük düzeylerde seyretmektedir. Bu da risk altındaki bebeklerin, onu parçalayabilen tek enzim olan DPP-4'ü yeterli miktarda üretme kabiliyetinden yoksun olduklarını göstermektedir (Woodford 2011). Yetersiz DPP-4 enzim aktivitesinin kazein proteini üzerindeki etkisi ve BCM-7'nin bağırsaktan beyine geçiş süreci Şekil 13'te gösterilmiştir (Parashar and Saini 2015).



Şekil 13. DPP-4 enzim yetersizliğinde β-kazein A1 varyantının sindirimi ve BCM-7'nin bağırsaktan beyine geçiş süreci (Parashar and Saini 2015)

βeta-kazomorf-7'nin sağlık üzerindeki etkileri

BCM-7; sinir, endokrin ve bağışıklık sistemindeki çok sayıda opioid reseptörünü etkileyebildiğinden insan sağlığı için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. β-kazein A1 süt tüketiminin ve BCM- 7 seviyesinin; tip 1 diyabet, koroner kalp hastalığı, ateroskleroz, ani bebek ölümü sendromu, otizm, şizofreni gibi norolojik bozukluklar vb. rahatsızlıklarla ilişkili olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (Sodhi *et al.* 2012b).

Morfinden daha güçlü bir opioid olan kazomorf-7'nin otizmin tipik davranışsal ve bilişsel semptomlarının çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Khatoon and Najam 2017). Panksepp (1979), otizmin bazı semptomlarının endojen opioid aktivitesindeki artışla bağlantılı olduğu “opioid fazlalığı teorisi”ni öne sürmüştü ve bu opioid peptidlerin beyine etki ederek gözlemlenebilen semptomları meydana getirdiğini savunmuştur. Bir ekzorf-7 olan BCM-7'nin otizmlili çocuklarda görülen hiperaktif, öğrenme zorluğu, ağrıya dayanıklı olma gibi bazı belirtilerin meydana gelmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (Küçükusta 2016).

BCM-7'nin 20 yılı aşkın süredir SIDS (ani bebek ölümü sendromu) için bir risk faktörü olduğundan şüphelenilmektedir. SIDS’ den ölen çocukların beyin saplarında BCM'ler bulunmuştur (Ul-haq *et al.* 2014). Wasilewska *et al.* (2011), ALTE sendromu teşhisi konulan bebeklerin serumlarında BCM-7 içeriğini ve DPP-4 aktivitesini belirlemek amacıyla ALTE sendromundan müzdarip 2-7 aylık bebekler üzerinde yürüttükleri bir çalışmada, apne sonrası serumlarında sağlıklı bebeklere göre daha yüksek sığır BCM-7, daha düşük DPP-4 seviyesi tespit etmişlerdir. En yüksek BCM-7 konsantrasyonu ve en düşük DPP-4 aktivitesinin ise kazein içeren formüllerle beslenen bebeklerde bulunduğunu bildirmişlerdir.

Süt intoleransının temel nedeninin yetersiz laktaz enzim aktivitesi olduğuna dair yaygın bir inanış vardır. Ancak BCM-7'nin süt intoleransı sendromu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmakta olup (Pal *et al.* 2015), son çalışmalar BCM-7'nin laktaz üretimini ve aktivitesini etkileyerek duyarlı kişilerde mevcut hipolaktazi ve buna bağlı gelişen

semptomları şiddetlendirebileceğini göstermiştir (Cani *et al.* 2008). A1 β -kazein içeren sütün bağırsak iltihabına katkıda bulunduğu ve gastrointestinal semptomları şiddetlendirdiği He *et al.* (2017) tarafından tespit edilmiştir.

Ulusal Sağlık Enstitütüleri 2010 yılı laktoz intoleransı ve sağlık bildirisinde, laktoz intoleransını kendi kendine rapor eden birçok kişinin laktoz emilim bozukluğuna dair hiçbir kanıt göstermediği; bu nedenle gastrointestinal semptomların nedeninin muhtemelen laktoz ile ilgili olmadığı belirtilmiştir (Suchy *et al.* 2010). Laktoz intoleransı olan çinli yetişkinlerde A1 ve A2 β -Cn içeren geleneksel süt ile sadece A2 β -Cn içeren sütün gastrointestinal etkilerini karşılaştıran He *et al.* (2017) A2 β -Cn içeren sütün, süt intoleransının akut gastrointestinal semptomlarını hafiflettiğini; A1 β -Cn içeren geleneksel sütün, laktaz aktivitesini azaltarak gastrointestinal semptomları artırdığını ve bu semptomların laktoz yerine A1 β -Cn alımından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.

Sütteki laktoz peynir yapımı ve/veya olgunlaşma sırasında laktik aside dönüştürüldüğünden, peynir hiç laktoz içermez veya sadece nominal miktarlarda laktoz içerir. Bu nedenle peynir tüketimine (özellikle olgun peynir) bağlı herhangi bir alerjik reaksiyonun laktoz eksikliği ile ilişkili olamayacağı; ancak süt proteinlerindeki belirli bir bileşiğe karşı gelişen bir tepkinin A1 β -kazein varlığı ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür (Rashidinejad *et al.* 2017).

İzlanda'da çocuklarda tip-1 diyabet insidansının İskandinav ülkelerine kıyasla daha düşük düzeylerde olma sebebini araştırmak üzere İzlanda ve İskandinav ülkelerinde 2 ve 11-14 yaş grubundaki çocuklar ve ergenler arasında A1 ve B β -Cn tüketimini karşılaştıran Birgisdottir *et al.* (2016), her ülkede iki yaş grubundaki çocuklarda A1 β -Cn tüketimi ile DM-1 insidansı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu, 11 ila 14 yaşındaki ergenler için A1 tüketiminde anlamlı bir fark bulunmadığını, hastalık insidansının gelişmesinde ergenlik dönemine nazaran genç çocukluk dönemindeki süt tüketiminin büyük önem arz ettiğini ifade etmişler ve DM-1 insidansının İzlanda'da daha düşük olmasını, İzlanda inek sütlerinin daha düşük miktarlarda β -Cn A1 ve B varyantlarını ihtiva etmesi ve daha düşük düzeylerde A1 β -Cn tüketimiyle ilişkilendirmişlerdir. 0-14 yaş arası çocuklarda süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile Tip 1 (DM-1) diyabet oranları arasındaki korelasyonları araştırmak üzere sağlık bakımından zengin ve gelişmiş 19 ülkeden gıda tüketim verilerini analiz eden Laugesen and Elliott (2003), Tablo 16'da belirtildiği gibi kişi başına en düşük A1 β -Cn tüketiminin görüldüğü ülkelerden Venezuela ve Japonya'nın en düşük DM-1 insidansına, A1 β -Cn tüketimi yüksek olan ülkelerden Finlandiya ve İsveç'in ise en yüksek diyabet insidansına sahip olduğunu belirlemişler ve A1 β -Cn tüketimi ile DM-1 insidansı arasında güçlü bir

korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Laugesen and Elliott (2003), Samoa'da yetişen Samoa'lı çocuklarda tip-1 diyabetin görülme sıklığının son derece nadir olduğunu, Yeni Zelanda'da yaşayan Samoa'lı çocuklarda ise DM-1 diyabetin nispeten daha yaygın olduğunu fark etmişler ve Yeni Zelanda'daki Samoa kökenli çocukların yaşam tarzındaki farklılıkları araştırarak A1 sütü tüketimi ile DM-1 oranları arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir.

Tablo 16. Bazı Ülkelere Göre Süt Proteini ve β -Cn A1 Varyantının Tüketimi ve 1990-1994 Yılları Arası 0-14 Yaş Tip-I Diyabet Verileri (Laugesen and Elliott 2003)

Ülke	Diyabet (yıllık) insidans oranı (her 100, 000 kişide)	Kişi başı A1 β - kazein tüketimi gram/ gün	Kişi başı süt & süt ürünleri* protein tüketimi, gram/gün
Finlandiya	36,5	2,93	21,54
İsveç	27,5	2,92	22,34
Kanada	24,2	1,79	12,18
Norveç	21,1	1,94	14,86
Birleşik Krallık	18,4	2,14	14,20
Yeni Zelanda	17,4	2,00	14,64
Danimarka	15,5	1,29	9,38
Amerika	14,8	1,63	14,28
Australia	14,5	2,12	17,19
İtalya	13,7	1,11	8,92
İzlanda	13,5	1,65	17,26
Almanya	11,0	1,18	9,65
Avusturya	9,5	0,94	15,98
Macaristan	9,1	1,25	11,34
Fransa	8,5	1,01	9,94
İsviçre	7,9	1,27	19,87
İsrail	6,0	0,90	7,50
Japonya	1,7	0,73	4,85
Venezuela	0,13	0,50	5,96

*Taze süt ürünleri : yoğurt, krema, tam yağlı ve yağsız süt ve süt tozu (peynir, tereyağı hariç)

A1 tip süt tüketimi insanlarda kalsiyum/magnezyum dengesizliği ve magnezyum eksikliğine yol açabilmektedir. Bu durum A1 sütü Ca/Mg oranının 10:1 olmasından yani ideal değerden çok daha yüksek olmasından kaynaklanır. Buna karşılık A2 sütünün Ca/Mg oranı 2:1' dir (Reddy *et al.* 2016).

A1 süt tüketimi iltihap yapıcı ve bağışıklık yıkıcı etkisi nedeniyle kadınlarda fertilizasyon problemlerine neden olan endometriozis'e yol açabilmektedir (Boro *et al.* 2016). Endometriozis, vücutta rahim içerisinde bulunması gereken ve rahim içini kaplayan "endometrium" olarak adlandırılan hücre tabakasının rahim dışında başka bir dokuya yerleşmesi ve gelişmesidir (Demirel 2021).

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da A2 tip süt tüketenlerde dışkı yoğunluğunun A1 tip süt tüketenlere göre daha az olduğu rapor edilmiştir (Ho *et al.* 2014). A1 sütü ayrıca

akne, egzama, üst solunum yolu ve kulak enfeksiyonları, astım, bademcik iltihabı ve alerjileri kötüleştirebilmektedir (Reddy *et al.* 2016). Sütün β -Cn varyantlarının solunum yolu fonksiyonu üzerindeki olası etkilerini belirlemek isteyen Yadav *et al.* (2020), A1A1 sütü ile beslenen farelerde hava yolu aşırı duyarlılığın arttığını, sütün β -Cn A1 formunun akciğer üzerinde proinflatuar etkiye sahip olduğunu ve fenotipin tipik alerjik astım fenotipi ile yakından eşleştiğini gözlemlemişlerdir. Diğer taraftan A2 formunun enflamasyona neden olmadığı aksine koruyucu bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Birçok hayvan üzerinde (maymun, domuz, kemirgenler) yapılan çalışmalarda kazein tüketiminin hiperkolesterole veya ateroskleroza neden olduğu bulunmuştur (McLachlan 2001). BCM-7 'nin LDL oksidasyonu veya LDL'nin bir lipit bileşeninin peroksidasyonu üzerindeki fizyolojik etkisi, kalp hastalığının gelişiminde belirleyici bir adım olarak görülmüştür (Elliott *et al.* 1999).

Doğu Afrika ve Kuzey Kenya'da McLachlan (2001) tarafından yürütülen bir çalışmada, yerlilerde yüksek süt tüketimine rağmen kalp rahatsızlıkları yaşanmamasını Zebu sığır sütünün A2 β -kazein düzeyinin yüksek olmasına bağlamıştır.

Laugesen and Elliott (2003) kişi başına düşen a1 β -kazein, süt proteinleri, diğer gıda ve beslenme arzı değişkenleri ile iskemik kalp hastalığı (IHD) arasındaki korelasyonu araştırmışlar ve yirmi farklı ülkeden elde edilen verilerin karşılaştırılması sonucu, en az süt ve en az doymuş yağ tüketimine sahip olan Japonya'nın en düşük IHD mortalitesine sahip olduğunu, yaklaşık bir asır ya da daha fazla süredir sütleri neredeyse A1 β -kazein içermeyen Guernsey'in IHD mortalitesi sıralamasında üçüncü sırada yer aldığını ve günde kişi başı 2 gr'dan fazla A1 sütün arz edildiği dört ülkenin (Finlandiya, Yeni Zellanda, Birleşik Krallık , İrlanda) en yüksek IHD mortalitesine sahip olduğunu belirlemişlerdir. IHD mortalitesinin toplam süt proteinleri ile özellikle de β - kazein A1 ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdiğini, Kuzey Avrupa'daki IHD ölüm oranlarının Güney Avrupa'ya kıyasla daha yüksek olmasının bu korelasyonla bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca doymuş yağ, tütün ve alkol tüketimi ile IHD arasında önemli düzeyde bir ilişkinin olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmaya ait bulgular Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Bazı Ülkelerde Kişi başı A1 β -Cn Tüketimi, Diğer Risk Faktörleri (Tütün, Alkol ve Doymuş yağlar) ve IHD Mortalitesinin Karşılaştırılması (Laugesen and Elliott 2003)

Ülke	35-64 yaş IHD mortalite oranı (her yüz bin kişide) (1995)	β –kazein A1 tüketimi kişi başı g/gün (1990)	Süt&süt ürünleri proteini* Kişi başı, g/gün (1990)	Diğer risk faktörleri (1990)		
				Tütün g/yıl	Alkol g/gün	Doymuş yağ % E
Japonya	24,7	0,73	4,9	3212	12,9	7,2
Fransa	32,8	0,93	9,3	2204	22,9	16,2
Guernsey	43,5	0,03	11,0	2241	24,8	24,8
İtalya	50,5	1,19	8,7	1907	17,6	12,7
İsviçre	51,1	1,20	20,0	3733	17,9	14,1
İsrail	70,8	0,91	7,8	2335	2,3	11,3
Avustralya	72,3	2,00	17,1	2733	16,5	14,8
İzlanda	72,5	1,82	19,1	2255	8,0	16,6
İsveç	78,3	2,82	21,6	1711	13,0	14,4
Almanya	81,2	1,06	8,6	2535	24,3	16,8
Danimarka	84,9	1,65	11,4	2333	17,6	15,9
Norveç	91,1	1,99	15,2	1871	7,8	13,8
Amerika	99,8	1,60	14,5	2720	14,6	12,8
Finlandiya	11,0	3,11	22,8	1933	16,4	14,2
Y. Zelanda	116	2,42	17,1	1971	15,8	17,3
B. Krallık	117,4	2,31	15,2	2233	15,0	13,4
İrlanda	131,1	3,84	22,9	2279	16,2	14,5

*Taze süt ürünleri: yoğurt, krema, tam yağlı ve yağsız süt ve süt tozu (peynir, tereyağı hariç)

Hohmann *et al.* (2020) homozigot A1 veya A2 süt ile beslemenin, yeni doğan süt buzağılarının büyüme ve sağlık parametreleri üzerindeki etkilerini incelemek için yürüttükleri çalışmada, 47 adet Alman Holstein, Alman Simental ve Alman Holstain x Alman Simental melezi buzağılarını iki gruba ayırmışlar ve birinci grubu homozigot β -Cn A1A1 süt ile ikinci grubu ise homozigot β -Cn A2A2 süt ile 3 hafta süreyle beslemişlerdir. A1 süt ile beslenen buzağılarda günlük süt tüketiminin A2 ile beslenenlere göre önemli düzeyde yüksek olduğunu, günlük canlı ağırlık artışı ile deneme sonu vücut ağırlıklarının ise benzer olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar daha düşük süt alımının sebebini A2 tip sütteki protein oranının yüksekliğine bağlamışlardır. Hayvanların solunum frekanslarında (SF) ölçüldüğü çalışmada A2 tip süt ile beslenen buzağılarda SF'nin 9 gün boyunca arttığı ve sonrasında hafifçe azaldığı, A1 tip süt ile beslenenlerde deneme süresi boyunca doğrusal bir SF düşüşü olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar solunum frekansındaki bu değişimi sığır kazomorfimleri apne ve düzensiz solunum ile ilişkilendirerek açıklamışlardır. Aynı çalışmada fekal yoğunluğun A2 tip sütle beslenen buzağılarda A1 tip sütle beslenenlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca söz konusu çalışmada buzağılarının doğduğu 1. gün, 3. gün ve 21. gün kan örnekleri alınarak plazma BCM-7 düzeyleri incelenmiştir. Her iki tip sütle beslenenlerin kan plazmasında birinci gün BCM-7'ye rastlanılmadığını, 3. günde BCM-7 düzeylerinin A1 ve A2 için sırasıyla 66,84 ng/mL ve 56,60 ng/mL olduğunu, 21. günde ise her iki grupta da

BCM-7 düzeyinin 3. güne göre azaldığını; ancak A1 grubunun BMC-7 düzeyinin A2' den 5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (A1 55,82 ve A2 12,73 ng/mL).

Tüm bu hipotezlere karşılık Trustwell (2005), süt A1 β -kazeinin tip-I diyabete ve Koroner kalp hastalığına neden olan bir faktör olduğuna dair ikna edici veya olası bir kanıt olmadığını bildirmiştir. Benzer şekilde; Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin insan sağlığına ilişkin BCM-7 klinik verilerini değerlendirdiği bilimsel bir raporda, A1 varyantı içeren sütün tüketimi ile yukarıda belirtilen hastalıkların etiyolojisi arasında neden-sonuç ilişkisi bulunmadığı, BCM-7'nin olumsuz sonuçlarla hiçbir ilişkisinin olmadığı ve daha fazla araştırma yapılması gerektiği ifade edilmiştir (EFSA 2009). Yakın tarihli başka bir yayında da ekim 2017'den önce yayınlanan insan temelli klinik ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtların; A1 β -Cn tüketiminin sindirim sistemi sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini orta düzeyde, diğer sağlık etkileri için düşük veya çok düşük düzeyde kesinlik sağladığı bildirilmiştir (Kullenberg de Gaudry *et al.* 2019).

Birçok araştırmada bazı hastalıklar için bir risk faktörü olarak gösterilen BCM-7'nin sağlık üzerine olumlu fizyolojik etkilerini (mukus salgılanması, süperoksit dismutaz ve katalazın artan aktivitesi, artan prolaktin seviyeleri analjezik rolü gibi) gösteren kanıtların yanı sıra (Ul-Haq *et al.* 2014), hayvanlar üzerinde oksidatif strese, diyabete ve zararlı faktörlere karşı koruma ve savunma gibi yararlı etkilerinin de olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Gün ve Soyuçok 2018).

Trompette *et al.* (2003) BCM-7'nin mukus sekresyonunda artışa neden olduğunu ve bu artışın astıma yol açabileceğini; ancak mukus sekresyonunun mikropların olası enfeksiyöz saldırılarına karşı koruyacağını ileri sürmüşlerdir. Kampa *et al.* (2001), opioid peptitlerin kanser hücreleriyle etkileşiminin hücrelerde anti-kanseröz aktivite sergilediğini ifade etmişlerdir.

Zong *et al.* (2007), farelere intra-gastrik BCM-7 uygulamasından sonra gastrin mRNA seviyesinin %52,8 arttığını, somatostatin mRNA seviyesinin ise %30,7 azaldığını tespit etmişlerdir. BCM-7'nin sadece D ve G hücrelerinden peptit salgısını modüle eden bir verici madde olmadığı aynı zamanda somatostatin ve gastrin gen ekspresyonunun kontrolünde de rol oynadığı bildirilmiştir.

Diyabetik farelerde kan glukoz ve oksidatif stres seviyelerinde önemli bir artış, antioksidan durumunda ise belirgin bir azalma olduğunu gözlemleyen Yin *et al.* (2010), oral yoldan BCM-7 uygulaması ile kan glukoz ve glukagon seviyelerinin azaldığını ve plazma insülin seviyesinin arttığını böylece β -Casomorphin-7'nin diyabetik fareleri hiperglisemiden koruyabildiğini bildirmişlerdir.

BCM-7'nin diyabetik farelere oral yoldan verilmesinden sonra pankreas MDA (malondialdehit) seviyesinin de belirgin bir azalmanın, pankreas katalaz aktivitesinde ise bariz bir artışın olduğunu bildiren Yin *et al.* (2010), β -CM-7 ile tedavinin tip-1 diyabetli farelerin pankreasında oksidatif strese belirgin bir azalmaya neden olabileceği kanaatine varmışlardır.

β -kazomorfin-7'nin yaşlanmaya bağlı bağışıklık fonksiyonlarındaki azalmaya özellikle de bağırsak mukozası bağışıklığı üzerine etkisini araştıran Yin *et al.* (2019), yaşlı fareleri 30 gün boyunca farklı düzeylerde BCM-7 içeren ve içermeyen uygulamalara tabii tutmuşlar ve çalışma sonucunda farelerin bağırsak mukozalarında, düşük doz uygulanan grupta Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve İnterlökin-2 düzeylerinin anlamlı ölçüde artış gösterdiğini, düşük ve orta dozlarda uygulama yapılan gruplarda süperoksit dismutaz (SOD) etkinliğinin anlamlı düzeyde arttığını, orta ve yüksek dozlarda sekretuvar immunoglobulin A (sIgA) seviyesinde anlamlı bir artışın olduğunu ve tüm doz gruplarında malondialdehit (MDA) etkinliğinin anlamlı düzeyde azaldığını tespit etmişlerdir. Araştırma sonucunda β -kazomorfin-7'nin yaşlı farelerde doku koruyucu etkisinin olduğunu ve BCM-7 nin muhtemelen sitokin düzeyi ve oksidatif stresi kontrol altında tutma özelliği sebebiyle yaşlanmaya bağlı gelişen bağırsak mukozal bağışıklığında meydana gelen zayıflamayı iyileştirebileceğini bildirmişlerdir.

Yin *et al.* (2021) yaşlı fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, β -kazomorfin-7'nin dislipidemi ve oksidatif stres üzerine etkilerini incelemişlerdir. BCM-7'nin yaşlı farelerde serumdaki yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyesini azaltarak trigliserit seviyesini önemli ölçüde arttırdığını bulmuşlardır. BCM-7 ile tedavi edilen karaciğer dokularında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz aktiviteleri ve malondialdehit seviyesinin önemli ölçüde arttırdığını ve yağ asidi sentezi seviyesini önemli ölçüde azalttığını rapor etmişlerdir. Araştırma sonucuna göre, BCM-7'nin, yaşlanmanın neden olduğu dislipidemiye değiştirerek doku koruyucu etki gösterebileceği bildirilmiştir.

Zhang *et al.* (2013) diyabetik ratlara $7,5 \times 10^{-6}$ mol/ gün/kg CA β -kazomorfin-7'yi oral yolla vererek bazı parametreler üzerine etkilerini araştırmışlardır. Araştırma sonunda, diyabetli sıçanlara BCM-7 takviyesinin serum insülin seviyesinde önemli bir artışa, glukagon seviyesinde ise azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca diyabetli sıçanların böbreklerinde daha düşük seviyelerde süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve toplam antioksidatif kapasite; daha yüksek seviyelerde malondialdehit ve hidrojen peroksit olduğunu bildirmişlerdir.

BCM-7'nin akut böbrek hasarı (AKI) üzerine koruyucu etkisini araştıran (Zhang *et al.* 2019) AKI'lı farelere uygulanan BCM-7'nin, süperoksit dismutazın (SOD) aktivitesini arttırdığını ve böbrek dokusunda malondialdehit (MDA) seviyesini azalttığını böylece BCM-7'nin inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak sepsis kaynaklı böbrek hasarını hafiflettiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca BCM-7'nin akut böbrek hasarını azaltma ve iyileşmeyi hızlandırma potansiyeline sahip olduğunu bildirmişlerdir.

β -Kazomorfine-7'nin, sinir yolu ve opioid reseptör aktivasyonu yoluyla bağırsak goblet hücreleri üzerine etki ederek fare jejunumunda müsin salgılanmasını güçlü bir şekilde uyardığı ve müsin üretimine önemli ölçüde katkıda bulunduğu ve bu nedenle BCM-7'nin yenidoğanlarda bağışıklığı desteklediği ve yetişkinlerde gastrointestinal korumayı iyileştirmeye katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Zoghbi *et al.* 2006).

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan kronik nörolojik hastalıklardan birisidir (Leventoğlu 2021). Al-anı (2019), ağızdan alınan BCM-7'nin, MS hastalığının ilerlemesinde koruyucu bir etken olduğunu ve terapötik metod olarak kullanılabileceğini bildirmiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Süt, insan beslenmesinde önemli bir yeri olan temel gıdalardandır. A1 ve A2 olarak adlandırılan sütlerin insan sağlığı üzerine farklı etkilerinin olduğu öne sürülmektedir. Son yıllarda A1 tip sütün sindirimi sırasında oluşan β -kazomorf-7 opioid peptidinin insanlarda çeşitli sağlık problemlerine neden olabileceği yönündeki iddialar ve tartışmaların ortaya çıkmasıyla araştırmalar süt bileşenlerinin bilhassa da BCM-7'nin insan sağlığı üzerindeki etkisine odaklanmıştır. Yapılan çalışmalar kalp hastalıkları, nörolojik bozukluklar, bağırsak hastalıkları ve ani bebek ölümü sendromu gibi bazı hastalıkların A1 süt tüketimi ve BCM-7 seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Mevcut derleme çalışmasında farklı hayvan türlerine ait sütlerde beta kazomorf-7 düzeyi ve buna etki eden faktörler ele alınarak, bugüne kadar yapılan literatür bildirişlerin ışığında kalıtım, tür, ırk, genotip, laktasyon süresi, laktasyon sırası, bölge ve coğrafya, sütün ve ürünlerinin maruz kaldığı işlemler ve dipeptidil peptidaz-4 enzim varlığı başlıkları altında sırasıyla irdelenmiştir.

Bu konu ile ilgili çalışmaların henüz yeterli düzeye ulaşmadığı anlaşılmış olup, BCM-7 oluşumunu engelleyecek ya da düşük seviyelerde tutabilecek genetik, ıslah, yetiştirme ve besleme çalışmalarının önemi ortaya çıkmıştır. Bu yüzden A1 β -kazein düzeyleri oldukça düşük olup A2 tip sağlıklı süt üretebilen ancak sayıları azalmış ve kaybolmaya yüz tutmuş ülkemize özgü yerli ırkların korunmasına ve sayılarının arttırılmasına yönelik çalışmaların hızlandırılması ve ırk dışında BCM-7 üzerine etkili olan laktasyon süresi ve sırası gibi konuların yanında hayvan besleme ile BCM-7 ilişkisinin de araştırılmasına yönelik çalışmalara ağırlık verilmelidir.

Sonuç olarak şu ana kadar yapılan çalışmalardan β -kazomorf-7 üzerine etkili faktörlerin her birisiyle ilgili farklı literatür bildirişlerine rastlanıldığı ve bu farklılıkları ortadan kaldırmak için konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKÇA

- Addeo, F. L, Chianese, A, Sachi, R., Cappucino, U., Ferranti, P., Malorni, A., 1992. Characterization of the 12% trichloroacetic acidsoluble oligopeptides of Parmigiano-Reggiano cheese. *Journal of Dairy Research*, 59 (3):401-411.
- Aimutis, W.R., 2004. Bioactive Properties of Milk Proteins with Particular Focus on Anticariogenesis. *J. Nutr.*, 134 (4), 989-995.
- Aksu, H., 2020. Süt hijyeni ve teknolojisi. <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:gLAHVpZdunsJ:https://avesis.istanbulc.edu.tr/resume/downloadfile/h.aksu%3Fkey%3De104afac-9e43-4c5d-a930f8c51c4f972e+&cd=3&hl=tr&ct=clnk&gl=tr>
- Akyıldız, E.A. 2019. Sütün kompozisyonu ve yapısı. http://web.hitit.edu.tr/dosyalar/materyaller/edaaktas-hititedutr_1395_22102019_3C00.pdf
- Al-Ani., Y.A.A., 2019. Multipl Sklerozda Th17 ile İlişkili Sitokinler Üzerine beta-Kazomorfine-7 Etkisinin Fare Modellerinde İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Kayseri: Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
- Almaz, E., 2013. Kıvrık Koyunlarında Beta-laktoglobulin Polimorfizminin Pcr - Rflp Yöntemiyle Belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Tekirdağ: Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Aloğlu, H.Ş., 2010. Yoğurttan Biyoaktif Peptid Eldesi ve Bu Peptidlerin Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi. (Doktora Tezi). Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Alvarez, V.B., Eastridge, M., Ti, J., 2011. Utilities and Effluent Treatment | Reducing TheNegative Impact of the Dairy Industry on the Environment, *Encyclopedia of Dairy Sciences*, 2nd ed., Ed: Fuguay Fox, P.F., McSweeney, J.W., Academic Press, 631-635.
- Anonim, 2011. Çevre Sağlığı: Süt ve Ürünleri. Millî Eği. Bakanlığı 850CK0020, Ankara.
- Anonim, 2012. Gıda Teknolojisi: Süt ve Süt Ürünleri Analizleri-2. Millî Eğitim Bakanlığı541GI0096, Ankara.
- Anonim, 2018. Süt Proteinleri. (Powerpoint sunumu), Erciyes Üniversitesi. [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:e7PFfMs1FcAJ:https://veteriner.erciyes.edu.tr/Uploads/files/su%25CC%2588t%2520proteinleri%2520sunu\(2\).pptx+&cd=1&hl=tr&ct=clnk&gl=tr](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:e7PFfMs1FcAJ:https://veteriner.erciyes.edu.tr/Uploads/files/su%25CC%2588t%2520proteinleri%2520sunu(2).pptx+&cd=1&hl=tr&ct=clnk&gl=tr) (10.02.2021).
- Anonim, 2021. Isıl işlemin sütün kimyasal ve biyokimyasal niteliklere etkisi. Ankara Uni.https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/104867/mod_resource/content/1/5.%20Is%C4%B1%20C4%B0%C5%9Flem-Proteinler.pdf (01.05.2021).
- Asledottir, T., Leb, T. T., Poulsen, N. A., Devold, T.G., Larsen, L. B., Vegarud, G. E., 2018. Release of b-casomorphin-7 from bovine milk of different b-casein variants after ex vivo gastrointestinal digestion. *International Dairy Journal*, 81, 8-11.
- Ay, C., Şanlı, T., 2018. Süt ürünlerinde biyoaktif peptitlerin oluşumu ve fonksiyonel özellikleri . *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* , 15 (1) , 115-120 .
- Balthazar, C.F., Pimentel, T.C., Ferrão, L.L., Almada, C. N., Santillo, A., Albenzio, M., Mollakhalili, N., Mortazavian, A. M., Nascimento, J. S., Silva, M. C., Freitas, M. Q., Sant'Ana, A. S., Granato, D., Cruz, A. G., 2017. Sheep milk: Physico- chemical

Characteristics and Relevance for Functional Food Development. Comprehensive Review s in Food Science and Food Safety, 16 (2), 247-262.

- Barac, M., Smiljanic, M., Zilic, S., Pesic, M., Stanojevic, S., Vasic, M. and Vucic, T. 2016. Protein profiles and total antioxidant capacity of water soluble and insoluble protein fractions of white cow cheese at different stage of ripening. *Mljekarstvo*. 66(3), 187-197.
- Beavers, L., Van Doormaal, B., 2016. Beta casein, A2 milk and genetics. *Canadian Dairy*. <http://www.cdn.ca/document.php?id=461>
- Behera, R., Sahu, A., Mandal, A., Rai, S., Karunakaran, M., Dutta, T., 2018. A1 versus A2 milk - impact on human health. *International J. Of Livestock Research*, 8(4), 1-7.
- Bhat, M.Y., Dar, T.A., Singh, L.R., 2016. Casein Proteins: Structural and Functional Aspects. Isabel Gigli (Ed.), *Milk Proteins-From Structure to Biological Properties and Health Aspects* (pp. 3-15). Published by InTech, Croatia.
- Biadala, A., Konieczny, P., 2018. Goat's milk – derived bioactive components – a review. *Mljekarstvo*, 68 (4), 239-253.
- Bilal, T., Altiner, A., 2017. Peynir altı suyunun insan ve hayvanlarda metabolizmaüzerindeki etkileri. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 6 (1), 29-42.
- Birgisdottir, B.E., Hill, J.P., Thorsson, A.V., Thorsdottir, I., 2006. Lower consumption of cow milk protein A1 beta-casein at 2 years of age, rather than consumption among 11- to 14-year-old adolescents, may explain the lower incidence of type 1 diabetes in Iceland than in Scandinavia. *Ann Nutr Metab*, 50(3),177-83.
- Boro, P., Naha, B.C., Saikia, D.P., Prakash, C., 2016. A1 and A2 Milk : Its Impact on human health. *International Journal of Science and Natura*, 7(1), 01-05.
- Brooke-Taylor, S., Dwyer, K., Woodford, K., Kost, N., 2017. Systematic review of the gastrointestinal effects of A1 compared with A2 β -casein. *Advances in Nutrition*, 8, 739–748.
- Büyükokuroğlu, M.E., 2005. Endojen Opioid Peptidler. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med.Sci.*, 1(44), 5-9.
- Cani, P.D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A.M., Delzenne, N.M. Burcelin, R., 2008. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57, 1470–1481.
- Cerrott, G., Chessa, S., Bolla, P., Budelli, E., Bianchi, L., Duranti, E., Caroli, A., 2004. Single nucleotide Polymorphisms in the ovine casein genes detected by polymerase chain reaction - single strand conformation polymorphism. *J. Dairy Sci.*, 87(8), 2606-2613.
- Chen, Y., Wang, Z., Chen, X., Liu, Y., Zhang, H., Sun, T., 2010. Identification of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides from koumiss, a traditional fermented mare's milk. *J. Dairy Sci.*, 93, 884-892.
- Chia, J., McRae, J.L., Kukuljan, S., Woodford, K., Elliott, R.B., Swinburn, B., Dwyer, K., 2017. A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutr Diabetes* ,7(5), e274.
- Chianese, L., Garro, G., Nicolai, M.A., Mauriello, R., Ferrani, P., Pizzano, R., Cappuccio, L.P.,

- Addeo, F., Ramunno, L., Rando, A., Rubino, R., 1993. The nature of β -casein heterogeneity in caprine milk. *Lait*, 73, 533-547.
- Chitra, P., 2021. Bovine milk: A1 and A2 beta casein milk proteins and their impact on human health: a review. *Agricultural Reviews*, 0, 1-5.
- Cieślinska, A., Kaminski, S., Kostyra, E., Sienkiewicz-Szłapka, E., 2007. Beta-casomorphin 7 in raw and hydrolyzed milk derived from cows of alternative beta-casein genotypes. *Milchwissenschaft*, 62, 125–127.
- Cieślinska, A., Kostyra, E., Kostyra, H., Oleński K., Fiedorowicz, E., Kamiński, S., 2012. Milk from cows of different β -casein genotypes as a source of β -caso-morphin-7. *International Journal Food Sci. Nutrition.*, 63(4), 426–430.
- Clare, D., Swaisgood, H., 2000. Bioactive milk peptides: a prospectus. *Journal of Dairy Sci.*, 83(6), 1187-1195.
- Dai, R., Fang, Y., Zhao, W., Liu, S., Ding, J., Xu, K., Yang, L., He, C., Ding, F., Meng, H., 2016. Identification of Alleles and Genotypes of Beta-casein With DNA Sequencing Analysis in Chinese Holstein Cow. *Journal of Dairy Research*. 83(3), 312-316.
- Davoodi, S. H., Shahbazic, R., Esmaeilid, S., Sohrabvandid, S., Mortazaviane, A. M., Jazayerie, S., Taslimi, A., 2016. Health-Related Aspects of Milk Protein. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 15(3), 573-591.
- Day, L., 2016. Protein: Food Sources. *Encyclopedia of Dairy Sciences*, Ed: Caballero, B., Finglas, P.M., Toldrá, F. Academic Press, 530-537.
- Deeth, H.C., Bansal, N., 2019. *Whey Proteins: From Milk to Medicine*. Academicpress, 746 p, London, UK.
- Demirel, A., 2021. Endometriozis. <https://www.ayguldemirel.com/tr/endometriozis-a> (05.07.2021).
- De noni, I., 2008. Release of β -casomorphins 5 and 7 during simulated gastro-intestinal digestion of bovine -casein variants and milk-based infant formulas. *Food Chem.*, 110 (4), 897–903.
- De Noni, I., Stuknytė, M., & Cattaneo, S., 2015. Identification of β -casomorphins 3 to 7 in cheeses and in their in vitro gastrointestinal digestates. *LWT-Food Science and Technology*, 63 (1), 550–555.
- De Oliveira, L.S.M., Alves, J. S., Bastos, M.S., Rocha da Cruz, V.A., Pinto, L.F.B., Tonhati, H., Costa, R.B., Ferreira de Camargo, G.M., 2021. Water buffaloes (*Bubalus bubalis*) only have A2A2 genotype for beta-casein. *Tropical Animal Health and Production*, 53(1), 145.
- De Wit, J.N., 1998. Nutritional and functional characteristics of whey proteins in food products. *Journal of Dairy Science*, 81, 597-608.
- Dinç, H., 2009. Beta - kazein, Kappa - kazein ve Beta – laktoglobulin Genotiplerinin Belirlenmesi ve BKM-7'nin Periferik Kan Tek Çekirdekli İnsan Hücrelerinde Tanımlanmasına Yönelik Çalışmalar. (Doktora tezi). Ankara: Orta Doğu Teknik Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Dinç, H., Özkan, E., Koban, E., Togan, İ., 2013. Beta - casein 1/A2, kappa-casein and beta-lactoglobulin polymorphisms in Turkish cattle breeds. *Archives Animal Breeding*, 56 (1), 650-657.

- Dionysius, D.A., Marschke, R.J., Wood, A.J., Milne, J., Beattie, T.R., Jiang, H., Treloar T., Alewood, P.F., Grieve, P.A., 2000. Identification of physiologically functional peptides in dairy products. *The Australian Journal of Dairy Technology*, 55(2), 103.
- Doğan, M., Kaygısız, A., 1999. Türkiye’deki İsviçre esmer sığırlarda süt protein polimorfizmi ile süt verim özellikleri arasındaki ilişkiler. *Tr.J.of Veterinary and Animal Sciences*, 23(1), 47-49.
- Donkor, O.N., Henriksson, A., Singh, T. K., Vasiljevic, T., Shah N. P., 2007. ACE-inhibitory activity of probiotic yoghurt. *Int. Dairy J.*, (11):1321–1331.
- Dupont, D., Tomé, D., 2020. Milk proteins: Digestion and absorption in the gastrointestinal tract. *Expression to Food. Milk Proteins*, 3rd ed. Ed: Boland, M., Singh, H., Academic Press. Elsevier, 701-714.
- Edebalı, E., Özdemir, S., Özdemir, C., 2021. Süt ve Süt Ürünlerinde Bulunan Biyoaktif Peptitler ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Iğdır Üniversitesi Fen Bil. Ens. Dergisi*, 11 (1), 268-280.
- Elliott, R.B, Harris, D.P, Hill, J.P, Bibby, N.J, Wasmuth, H.E., 1999. Type I (insulin dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia*, 42, 292–296.
- El-Salam, M. H. A., El-Shibiny, S., 2013. Bioactive peptides of buffalo, camel, goat, sheep, mare, and yak milks and milk products. *Food Reviews International*, 29, 1–23.
- Eraslan, A., 2012. A1 Tip İnek Sütü ve Süt Ürünlerinde Betakazomorfın-7 İçin HPLC’ye Dayalı Tayin Yöntemi Geliştirilmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Erciyes Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü. Kayseri.
- Erdem, Y. K., 1992. Kazein: kolloidal yapıya giriş. *Gıda*, 17 (3), 213 - 216.
- Ergül, Ş., Ergül, A., Göncü, S., 2019. Süt sığırlarında besleme stratejilerinin süt verimi ve süt kompozisyonu üzerine etkileri. *Uluslararası Doğu Akdeniz Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2(2), 145-165.
- Etzel, M.R., 2020. Manufacture of Milk and Whey Products: Fractionated Whey Protein Ingredients – α -Lactalbumin and β -Lactoglobulin. Reference Module in Food Science, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818766-1.00138-0>.
- EFSA, 2009. Review of the Potential Health Impact of β -Casomorphins and Related Peptides. European Food Safety Authority Scientific Report. 231,1-107.
- Fenelon, M.A., Hickey, R.M., Buggy, A., McCarthy, N., Murphy, E.G., 2019. Whey Proteins in Infant Formula. *Whey Proteins From Milk to Medicine*, Part 12, Ed: Deeth, H.C., Bansal, N., Academic Press, 439-494.
- Fiat, M. A., Miglilore -Samour, D., Jolles, P., Crouet, L., Collier, C., Caen, J., 1993. Biologically active peptides from milk proteins with emphasis on two example concerning antithrombotic and immuno-modulating activities. *J. Dairy Sci.*, 76 (1), 301–310.
- Fiedorowicz, E., Kaczmarek, M., Cieslinska, A., Szlapka, E.S., Jarmołowska, B., Chwała, B., Kostyra, E., 2014. β -casomorphin-7 alters – opioid receptor and dipeptidyl peptidase IV genes expression in children with atopic dermatitis. *Peptides*, 62, 144–149.
- Foegeding, E.A., Luck, P. Vardhanabhuti, B., 2011. Milk Protein Products|Whey Protein Products. *Encyclopedia of Dairy Sciences*, 2nd ed., Ed: Fuquay, J.W. Academic Press, 873-878.

- Formaggioni, P., Summer, A., Malacarne, M., Mariani, P., 1999. Milk protein polymorphism: Detection and diffusion of the genetic variants in Bos genus. *Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria Università di Parma*, 29, 127-165.
- Ghnimi, S., Eldin, A.K., 2015. Casein variants and challenges in the valorization of camel milk as a healthy alternative to cow milk. *J. Bioequiv Availab.*, 7(4), 1-2.
- Gholami, M., Hafezian, S.H., Rahimi, G., Farhadi, A., Rahimi, Z., Kahrizi, D., Kiani, S., Karim, H., Vaziri, S., Mohammadi, S., Veisi, F., Ghadiri, K., Shetabi, H., Zargooshi, J., 2016. Allele specific-PCR and melting curve analysis showed relatively high frequency of β -casein gene A1 allele in Iranian Holstein, Simmental and native cows. *Cell. Mol. Biol.*, 62 (12), 138-143.
- Gill, H.S., Doull, F., Rutherford, K.J., Cross, M.L., 2000. Immunoregulatory peptides in bovine milk. *British Journal of Nutrition*, 84, S111–S117.
- Gobbetti, M., Stepaniak, L., Angelis, M.De., Corsetti, A., Cagno, R. D., 2002. Latent Bioactive Peptides in Milk Proteins: Proteolytic Activation and Significance In Dairy Processing. *Critical Rev. In Food Sci. and Nutrition*, 42 (3): 223 - 239.
- Gobbetti M., Minervini F., Rizzello C. G., 2007. Bioactive Peptides in Dairy Products. *Handbook Of Food Products Manufacturing*. Ed: Hui Y. H., John Wiley & Sons, Inc. 489–517.
- Godden, S., 2008. Colostrum management for dairy calves. *North Am. Food Anim., Pract.*, 24, 19- 39.
- Gouda, A.S., Adbelruhman, F. G., Alenezi, H. S., Mégarbane, B., 2021. Theoretical benefitsof yogurt-derived bioactive peptides and probiotics in Covid-19 patients -a narrative review and hypotheses *Saudi Journal of Biological Sciences* xxx (xxxx) xxx.
- Gülel, G.T., 2020. Sütün azotlu maddeleri. <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/goknurt/129174/S%C3%BCt%206.%20Protein.ppt> . 13.03.2021
- Gün, İ., Soyuçok, A., 2018. A1 ve A2 sütlerin insan sağlığı üzerine etkileri. I. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur.
- 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.
- Gürsoy, A., 2013. Sütün Nitelikleri. *Süt Teknolojisi*, Ed: Yetişemeyen, A., Ankara, Ankara Üniversitesi Yayınevi, 27-33.
- Gürsoy, A., 2015. Sütün bileşimi ve özellikleri. <http://cv.ankara.edu.tr/duzenleme/kişisel/dosyalar/06012015013030.pdf>. 26.05.2021
- Hartmann, R., Meisel H., 2007. Food – derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 18, 163 –169.
- Haschke, F., Haiden, N., Thakkar, S.K., 2016. Nutritive and bioactive proteins in breast milk. *Ann Nutr Metab* , 69(2),17-26.
- Haq, M.R.U., Kapila, R., Kapila, S., 2015. Release of β -casomorphin-7/5 during simulated gastrointestinal digestion of milk β -casein variants from Indian crossbred cattle (Karan Fries). *Food Chemistry*, 168, 70–79. Haque, E. , Chand, R., 2006. Milk protein derived bioactive peptides. <https://www.dairyscience.info/index.php/exploitation-of-anti-microbial-proteins/111-milkprotein-derived-bioactive-peptides.html>. 08.04.2021

- Haque, E., Chand, R., Kapila, S., 2009. Biofunctional properties of bioactive peptides of milk origin. *Food Reviews Int.*, 25, 28-43.
- He, M., Sun, J., Jiang, Z.Q., Yang, Y.X., 2017. Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: a multicentre, randomised controlled study. *Nutrition Journal*, 16 (72), 1-12.
- Ho, S., Woodford, K., Kukuljan, S., Pal, S., 2014. Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: A blinded randomised cross-over pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 68(9), 994–1000.
- Hohmann, L.G., Yin, T., Schweizer, H., Giambra, I. J., König, S. and Scholz, A. M., 2020. Comparative effects of milk containing A1 versus A2 β -Casein on health, growth and β -Casomorphin-7 level in plasma of neonatal dairy calves. *Animals*, 11 (2), 55.
- Horne, D.S., 2002. Casein structure, self-assembly and gelation. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 7, 456–461.
- Horne, D.S., 2006. Casein micelle structure: Models and muddles. *Current Opinion in Colloid & Interface Sci.*, 11 (2-3), 148-153.
- Huma, N., Ghaffar, F., Rafiq, S., Pasha, I., Sameen, A., Hayat, I., Hussain, I., 2018. Characterization of milk proteins from different animal species through gel electrophoresis. *Pakistan Journal of Zoology*, 50(5).
- Innocente, N., Corradini, C., Blecker, C., Paquot, M., 1998. Dynamic Surface Properties of the Proteose-Peptide Fraction of Bovine Milk. *J. of Dairy Sci.*, 81(7), 1833-1839.
- Jäkälä, P., Vapaatalo, H., 2010. Antihypertensive peptides from milk proteins. *Pharmaceuticals*, 3, 251–272.
- Jarmolowska, B., Sidor, K., Iwan, M., Bielikowicz, K., Kaczmarek, M., Kostyra, E., Kostyra, H., 2007. Changes of beta-casomorphin content in human milk during lactation. *Peptides*, 28 (10), 1982–1986.
- Jarmolowska, B., 2012. The influence of storage on contents of selected antagonist and agonist opioid peptides in fermented milk drinks. *Milchwissenschaft - milk Science International*, 67(2), 130-133.
- Jinsmaa, Y., Yoshikawa, M., 1999. Enzymatic Release of Neocasomorphin and Beta-Casomorphin From Bovine Beta-casein. *Peptides*, 20 (8), 957-962.
- Jung, T. H., Hwang, H.J., Yun, S.S., Lee, W.J., Kim, J.W., Ahn, J.Y., Jeon, W.M., Han, K.S., 2017. Hypoallergenic and Physicochemical Properties of the A2 β -Casein Fraction of Goat Milk. *Korean J Food Sci Anim Resource.*, 37(6), 940-947.
- Kaminski, S., Cieslinska, A., Kostyra, E., 2007. Polymorphism of Bovine Betacasein and Its Potential Effect on Human Health. *Journal of Applied Genetics*, 48(3), 189-198.
- Kampa, M., Hatzoglou, A., Notas, G., Niniraki, M., Kouroumalis, E., Castanas, E., 2001. Opioids are non-competitive inhibitors of nitric oxide synthase in T47D human breast cancer cells. *Cell death and Differentiation*, 8(9), 943–952.
- Kazimierska K., Kalinowska-Lis, U., 2021. Milk proteins-their biological activities and use in cosmetics and dermatology. *Molecules*, 26 (11), 3253.
- Keating, A., Smith, T., Ross, R., Cairns, M., 2008. A Note On The Evaluation Of a Beta-casein Variant in Bovine Breeds by Allele - Specific PCR and Relevance to β -casomorphin. *Irish Journal. Of Agricultural and Food Research*, 47, 99-104.

- Khan, M.U., Selamoglu, Z., 2019. Nutritional and medical perspectives of whey protein: A historical overview. *Journal of Pharmaceutical.Care*, 7(4), 112-117.
- Khatoon, H., Najam, R., 2017. Bioactive Components in Camel Milk: Their Nutritive Value and Therapeutic Application. *Nutrients in Dairy and Their Implications for Health and Disease*, Ed: Watson, R.R., Collier, R.J., Preedy, W.R., Academic Press, 377-387.
- Kınık, Ö., Gürsoy, O., 2002. Süt proteinleri kaynaklı biyoaktif peptitler. *Mühendislik Bilim. Dergisi*, 8(2), 195-203.
- Koch, G., Wiedemann K., Drebes, E., Zimmermann, W., Link, G., Teschemacher, H., 1988. Human b-casomorphin-8immunoreactive material in the plasma of women during pregnancy and after delivery. *Regulatory Peptides*, 20 (2): 107 - 17.
- Koch G, Blehle S, Link G, Teschemacher H., 1994. Human Beta casomorphin-8 Immunoreactive Material in Plasma of Women During Breast Feeding. b-Casomorphins and Related Peptides: Recent Developments, Ed: Brantl, V., Teschemacher, H., Germany: VCH-Weinheim. 241-246.
- Koçak, C., 1987. Kazein misellerinin yapısı, kompozisyonu ve stabilitesi. *Gıda*, 12 (1), 23-28.
- Kolar, C.K, Brunner, J.R., 1969. Proteose-Peptide Fraction of Bovine Milk: Distribution in the Protein System. *Journal Dairy Sci.*, 52 (10), 1541-1546.
- Kollias, H., 2011. Research review: Fast vs. slow whey for protein synthesis. <https://www.precisionnutrition.com/whey-vs-casein>. (12.03.2021).
- Korhonen, H., Pihlanto -Leppala, A., Rantamaki, P., Tupasela, T., 1998. Impact of processing on bioactive proteins and peptides. *Trends in Food Science and Technology*, 9, 307-319.
- Korhonen, H., Marnila, P., Gill, H.S., 2000. Milk Immunoglobulins and complement factors. *Br J Nutr*, 84(1), 75-80.
- Korhonen, H., Pihlanto-Leppälä, A., 2006. Bioactive peptides: production and functionality. *International Dairy J.*, 16: 945-960.
- Korhonen H., Pihlanto A., 2007. Bioactive peptides from food proteins. *Handbook of Food products manufacturing*, Ed: Hui Y. H., J. Wiley & Sons, Inc., 5 - 37.
- Kostyra, E., Szlapka, E.S., Jarmołowska, B., Krawczuk, S., Kostyra, H., 2004. Opioid peptides derived from milk proteins. *Polish Journal of Food and Nutrition Sci.*, 13 (1), 25-35
- Kozat, S., 2019. Yenidoğan Buzağlarda Kolostrum Yönetiminin Önemi. *Atatürk Üni., Vet. Bil. Derg.*, 14(3), 343-353.
- Kumar, A., Singh, R., Chauhan, A., Ilayakumar, K., Kumar, S., Kumar, A., Kumar, S., Sonwane, A., Panigrahi, M., Bhushan, B., 2019. Genetic Association Analysis Reveals Significant Effect of β -casein A1/A2 Loci on Production & Reproduction Traits in Frieswal Crossbred Cows. *Biological Rhythm Research*. 51(8), 1259-1272.
- Kumar, A., Kumar, S., Singh, R.V., Chauhan, A., Kumar, A., Sonwane, A., Ilayakumar, K., Singh, R., 2021. Investigation of genetic polymorphism at β -casein A1 / A2 loci and association analysis with production & reproduction traits in Vrindavani crossbred cows. *Animal Biotechno.*, 1-9.
- Kuellenberg de Gaudry, D., Lohner, S., Schmucker, C., Kapp, P., Motschall, E., Roeger, C., Hoerrlein, S., Meerpohl, J.J., 2019. Milk A1 b-casein and health - related outcomes in humans: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 0(0), 1-29.

- Küçükusta, A. R., 2016. Çölyak Hastalığının Sebebi de Buğday Proteini mi ? <https://ahmetrasimkucukusta.com/2016/02/04/yazilar/tip-yazilari/colyak-gluten/colyak-hastaligini-sebebi-de-bugday-proteini-mi/> (01.01.2021).
- Laçındağ, S., 2019. Kısırak sütü ve özellikleri. <https://www.gidanotlari.com/kisrak-sutu-ve-ozellikleri/> (14.05.2021).
- Laugesen, M., Elliott, R., 2003. Ischaemic Heart Disease, Type 1 Diabetes and Cow Milk A1 Beta-casein. *N Z Med J.*, 116: 1–19.
- Layman, D.K., Loñnerdal, B., Fernstrom, J.D., 2018. Applications for α -lactalbumin in human nutrition. *Nutrition Rev.*, 76(6), 444–460.
- Leventerler, H., Ürünsak, İ.F., Dikmen, N., 2019. Dipeptidil peptidaz - 4 enzimine biyokimyasal yaklaşım. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28(1) 41-50.
- Leventoğlu, A., 2021. MS hastalığı -multiple skleroz hastalığı nedir ? Belirtileri ve Tedavi yöntemleri nelerdir?. <https://www.alevleventoglu.com/tedavi-alanlari/noroloji-beyin-ve-sinir-hastaliklari-tedavi-alanlari/multiple-skleroz> (05.07.2021).
- Li, F. H., Gaunt, S. N., 1972. A Study of genetic polymorphisms of milk β -lactoglobulin, α S1-casein, β -casein, and κ -casein in five dairy breeds. *Biochemical genetics*, 6(1), 9-20.
- Lonnerdal, B., Bergstrom, S., Andersson, Y., Hjalmarsson, K., Sundqvist, A.K., Hernell, O., 1990. Cloning and sequencing of a DNA encoding human milk beta - casein. *FEBS Lett.*, 269 (1), 153-156.
- Madureira, A. R., Pereira C. I., Gomes, A. M., Pintado, M. E., Malcata, F. X., 2007. Bovine whey proteins – overview on their main biological properties. *Food Res Int.*, 40(10), 1197- 1211.
- Manga I., Dvorák, J., 2010. TaqMan allelic discrimination assay for A1 and A2 alleles of the bovine CSN2 gene. *Czech J. Anim. Sci.*, 55(8), 307–312.
- Marcone, S., Belton, O., Fitzgerald, D.J. 2016. Milk - derived bioactive peptides and their health promoting effects: a potential role in atherosclerosis. *Br.J. Clin. Pharmacol.* 83(1): 152–162.
- Marshall, K., 2004. Therapeutic applications of whey protein. *Altern. Med. Rev.*, 9 (2), 136-56.
- Marth, E.H., Steele, J.L., 2001. *Applied Dairy Microbiology*. Second Edition, Marcel Dekker, Inc., 744 p, New York, USA.
- McLachlan, C.N.S., 2001. Beta - casein A1, ischaemic heart disease mortality and other illnesses. *Med Hypotheses*, 56(2), 262–272.
- McMahon, D. J., Brown, R. J., 1984. Composition, structure and integrity of casein micelles a review. *Journal of Dairy Science*, 67(3), 499-512.
- Meisel, H. (1997). Biochemical properties of regulatory peptides derived from milk proteins. *Biopolymers*, 43(2), 119-128.
- Meisel, H., 1998. Overview on milk protein-derived peptides. *International Dairy Journal*, 8(5-6), 363-373.
- Meisel, H., FitzGerald, R.J., 2000. Opioid peptides encrypted in intact milk protein sequences. *Br.J.Nutr.*, 84(1):27-31.
- Meisel H., FitzGerald R. J. Biofunctional peptides From milk proteins: mineral binding andcytomodulatory effects. *Curr. Pharm. Des.* 2003;9:1289–1295

- Miralles, B., Hernández-Ledesma, B., Fernández-Tomé, S., Amigo, L., Recio, I., 2018. Health-Related Functional Value of Dairy Proteins and Peptides. *Proteins in Food Processing*, 2nd., Ed: Yada, Y.R., Woodhead Publishing, 523-568.
- Mishra, B. P., Mukesh, M., Parakash, B., Bujarbaruah, K. M., Sodhi, M., Kapila, R., Kishore, A., Bhaseen, V., 2009. Status of milk protein, β -casein variants among Indian milch animals. *The Indian J. of animal sciences*, 79(7), 722-725.
- Moatsou G., Samolada, M., Panagiotou, P., Anifantakis, E. 2004. Casein fraction of bulk milks from different caprine breeds. *Food Chemistry* 87, 75 – 81.
- Moughan, P.J., Rutherfurd, S.M., Montoya, C.A., Dave, L.A., 2014. Food-derived bio- active peptides - a new paradigm. *Nutrition Research Reviews*, 27, 16–20.
- Molik, E., Bonczar, G., Misztal, T., Żebrowska, A., Zięba, D., 2012. The Effect of the Photoperiod and Exogenous Melatonin on the Protein Content in Sheep Milk Milk protein. Ed: Hurley, W.L., InTechopen e book, 327-340,
- Moller, N. P., Scholz - Ahrens, K.E., Roos, N., Schrezenmeir, J., 2008. Bioactive Peptides And proteins from foods: indication for health effects. *European Journal of Nutrition*, 47 (4), 171–182.
- Muehlenkamp, M.R., Warthesen, J.J., 1996. B- Casomorphins: analysis in cheese and Susceptibility to proteolytic enzymes from *Lactococcus Lactis* ssp. *Cremoris*. *Journal Dairy Science*, 79(1), 20-26.
- Muhammed, E. M., Stephen, M., 2012. Betacasein A1A2 polymorphism and milk yield in vechur, Kasargode Dwarf and Crossbred Cattle. *Journal of Indian Veterinary Association Kerala*, 10(3), 5-9.
- Napoli, A. Aiello, D., Di Donna, L., Prendushi, H., Sindona, G., 2007. Exploitation of endogenous protease activity in raw mastitic milk by MALDI-TOF/TOF. *Anal. Chem.*, (15), 5941–5948.
- Ng-Kwai-Hang, K., Grosclaude, F., 2003. Genetic Polymorphism of Milk Proteins. *Advanced Dairy Chemistry-1 Proteins*, Ed: P.F. Fox P.L.H. McSweeney, Springer, Boston, MA., 739-816.
- Nguyen, D.D., Solah, V.A., Johnson, S.K., Charrois, J.W., Buseti, F., 2014. Isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous identification and quantification of beta-casomorphin 5 and beta-casomorphin 7 in yoghurt. *Food Chem.*, 146, 345–352.
- Nguyen, D.D., Johnson, S.K., Buseti, F., Solah, A.S., 2015. Formation and Degradation of Beta- casomorphins in Dairy Processing. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 55(14), 1955-67.
- Nguyen, D.D., Solah, V.A., Johnson, S.K., Nguyen, H.A., Nguyen, T.L.D., Tran, T.L.H., Mai, T.K., Buseti, F., 2019. Identification and quantification of beta-casomorphin peptides naturally yielded in raw milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *LWT*, 111, 465–469.
- Nguyen, D.D., Buseti, F., Johnson, G.S.S.K., Solah, V.A., 2021. Release of beta-casomorphins during in-vitro gastrointestinal digestion of reconstituted milk after heat treatment. *LWT*, 136(1), 110312.
- Nielsen, M.S., Martinussen, T., Flambard, B., Sørensen, K., Otte, J., 2009. Peptide profiles and angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity of fermented milk products: Effect of bacterial strain, fermentation pH, and storage time. *Int.Dairy Journal*, 19(3), 155,165.

- Nowier, A.M., Ramadan, S.I., 2020. Association of β -casein gene polymorphism with milk composition traits of Egyptian Maghrebi camels (*Camelus dromedarius*. Arch. Anim. Breed., 63, 493–500.
- O'Regan, J., Ennis, M. P., Mulvihill, D. M., 2009. Milk Proteins. Handbook Of Hydro colloids, 2nd ed., Ed: Phillips, G.O., Williams, P.A., Woodhead Publishing, 298-358.
- Öğünç, A.V., Yalçın, A., 2011. Süt serumu proteinlerinin in vitro koşullardaki antioksidan etkileri. Marmara Ecz., Der., 15(1), 18-24.
- Önen, M. O., 1999. Süt ve Süt Ürünleri Sektörü Araştırması (SA/ 99-4-10). Ankara: Türkiye Kalkınma Bankası A.Ş
- Öner, Y., Elmacı, C., 2007. Keçilerde süt proteinleri polimorfizmi. Hayvansal Üretim, 48(2), 49-54.
- Özdemir, T., Özcan, T., 2019. Süt ürünlerinin mikro yapısının oluşumunda süt proteinlerinin önemi. Bursa Uludag Üniv. Ziraat Fak. Derg., 33 (2), 355-.374.
- Özen, A. E., Kılıç, M., 2007. Peynir altı suyundan elde edilen serum proteinlerinin fonksiyonel özellikleri. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi, 3, 45-49.
- Özkan, B., 2002. Pastörize Sütün Vitamin Kayıplarının İncelenmesi ve Pastörize Sütün A ve D vitaminlerince zenginleştirilmesi. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul
- Pakkanen, R., Aalto, J., 1997. Growth factor and antimicrobial factors of bovine colostrum. Int. Dairy Journal., 7, 285-297.
- Pal, S., Woodford, K., Kukuljan, S., Ho, S., 2015. Milk intolerance, beta-casein and lactose. *Nutrients*, 7(9), 7285-7297.
- Panksepp, J. A., 1979. Neurochemical theory of autism. trends neurosci. (TINS), 2, 174-177.
- Papadimitriou, C.G., Vafopoulou - Mastrojiannaki, A., Silva, S. V., Gomes, A.-M., Malcata, F. X., 2007. Alichanidis E. Identification of peptides in traditional and probiotic sheep milk yoghurt with angiotensin I-converting enzyme (ACE)-inhibitory activity. *Food Chem.*, (2), 647–656.
- Parashar, A., Saini, R., 2015. A milk and it's controversy- a review. International Journal of Bioassays , 4, 4611-4619.
- Park, Y. W., 2009. Bioactive components of goat milk. Bioactive Components in Milk and Dairy Products, Ed: Park Y. W., Wiley- Blackwell Publishers; Ames, Iowa and Oxford, England, 43-82.
- Park, Y.W., Nam, M.S., 2015. Bioactive peptides in milk and dairy products:a review. Korean Journal Food Science An., 35 (6), 831-840.
- Park, Y., 2021. A2 Milk and CMPA. <https://encyclopedia.pub/10268>
- Pasin, G., 2017. A2 milk facts: what is A2 milk ? <https://cdrf.org/2017/02/09/a2-milk-facts/>
- Payens, T.A.J., 1982. Stable and unstable casein micelles. Journal of Dairy Science, 65(10), 1863-1873.
- Petrots, K., Tsakali, E., Goulas, P., D'Alessandro, A. G., 2014. Casein and Whey Proteins in Human Health. Milk and Dairy Products as Functional Foods Ed: Kanekanian, A., John Wiley & Sons, Ltd. Published, 94-146.
- Phelan, M., Aherne, A., FitzGerald, R.J., O'Brien, N.M., 2009. Casein - derived Bioactive peptides: Biological effects, industrial uses, safety aspects and regulatory status. Int.Dairy J., 19, 643–654.

- Pihlanto-Leppälä, A., 2001. Bioactive Peptides Derived From Bovine Whey Proteins: Opioid and Ace-Inhibitory Peptides. *Trends in Food Sci. and Technol.*, 11(9-10), 347-356.
- Pritchard, S.R., Phillips, M., Kailasapathy, K., 2010. Identification of Bioactive peptides in commercial Cheddar cheese. *Food Research International*, 43(5), 1545 - 1548.
- Priyadarshini, P., Mishra, C., Mishra, B., Swain, K., Rout, M., Mishra, S. P., 2018. Impact of milk protein on human health: A1 verses A2. *IJCS*, 6, 531 – 535.
- Rafiq, S., Gulzar, N., Sameen, A., Huma, N., Hayat, I., Ijaz, R., 2021. Functional role of bioactive peptides with special reference to cheese. *International Journal of Dairy Technology*, 74(1), 1-16.
- Rahman, S.M., Islam, A., Alam, Md., Hossain, Md.K., Alim, Md.A., Salimmullah, Md., Alam, J., 2016. Analysis of Beta-casein gene variants of milk in cattle. Conference: Proceedings of the 3rd International Exhibition on Dairy Aqua and Pet organized by AHCAB February 2016. Bangladesh, Dhaka.
- Ramesha, K. P., Rao, A., Basavaraju, M., Alex, R., Kataktalware, M. A., Jeyakumar, S., Varalakshmi, S., 2016. Genetic variants of β -casein in cattle and buffalo breeding bulls in Karnataka state of India. *Indian Journal of Biotechnology*, 15(2), 178-181.
- Ramos, O.L., Pereira, R.N., Rodrigues, R.M., Teixeira, J.A., Vicente, A. A., Malcata, F. X., 2016. Whey and Whey Powders: Production and Uses. *The Encyclopedia of Food and Health*, Elsevier, , Vol 5, 498-505.
- Rangel, A.H.N., Zaros, L.G. , Lima, T.C., Borba, L.H.F., Novaes, L.P., Mota, L.F.M., Silva, M.S., 2017. Polymorphism in the beta casein gene and analysis of milk characteristics in Gir and Guzará dairy cattle. *Genetics and Molecular Research*, 16 (2), gmr16029592.
- Rashidinejad, A. Bremer, P., Birch, E.J., Oey, I., 2017. Nutrients in Cheese And Their Effect on Health And Disease. Part 14, Nutrients in Dairy and Their Implications For Health and Disease, Ed: Watson, R.R., Collier, R.J., Preedy, V.R., Academic Press, 177-192.
- Reddy, P.R.K., Reddy, A.N., Ramadevi. A., Kumar, D.S., 2016. Nutritional Significance of indigenous cow milk with regard to A2 β -Casein-an overview. *Int. Journal .of Sci., Environment and Technology*, 5(5), 3376 - 3380.
- Ristanic, M., Glavinic, U., Vejnovic, B., Maletic, M., Kirovski, D., Teodorovic, V., Stanimirovic, Z., 2020. Beta-casein gene polymorphism in Serbian holstein-friesian cows and its relationship with milk production traits. *Acta Veterinaria Beograd*, 70 (4), 497-510.
- Sánchez, A., Vázquez, A., 2017. Bioactive peptides: a review. *Food Quality and Safety*, 1, 29-46.
- Sarı, B., 2014. Yerli sığır ırklarımız ve sağlıklı süt. <http://bilalsari.com/yerli-sigirirklari-miz-ve-saglikli-sut/> (03.01.2021).
- Sarode, A.R., Sawale, P.D., Khedkar, C.D., Kalyankar, S.D., Pawshe, R.D., 2016. Casein and Caseinate: Methods of Manufacture. *Encyclopedia of Food and Health*, Ed: Caballero, B., Finglas, P.M., Toldra, F., Oxford Academic Press, 676-682.
- Schieber, A., Brückner H., 2000. Characterization of oligo- and polypeptides isolated from yoghurt. *Eur. Food Res. Technol.* (5):310–313.
- Sebastiani, C., Arcangeli, C., Ciullo, M., Torricelli, M., Cinti, G., Fisichella, S., Biagetti, M., 2020. Frequencies evaluation of β -Casein gene polymorphisms in dairy cows reared in central Italy. *Animals*, 10(2), 252.

- Séverin, S., Wenshui, X., 2005. Milk biologically active components as nutraceuticals review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(7-8), 645-56.
- Sharma, V., Sharma, N., Jawed, B., Nautiyal, S.C., 2013. High resolution melt curve analysis for the detection of A1, A2 β -casein variants in Indian cows. *Journal of Microbiology and Biotechnology Research*, 3(1), 144-148.
- Silva, S.V., Malcata, F.X., 2005. Caseins as a source of bioactive peptides. *Int., Dairy Journal*, 15 (1), 1-15.
- Sinaga, H., Bansala, N., Bhand, B., 2017. Effects of milk pH alteration on casein micelle size and gelation properties of milk. *Int. Journal of Food Properties*. 20(1), 179–19.
- Singh, R., 2020. A2 milk: a healthier choice. <https://www.pashudhanpraharee.com/a2-milk-a-healthier-choice/>
- Smirnova, A., Konoplev, G., Mukhin, N., Stepanova, O., Steinmann, U., 2020. Milk as a complex multiphase polydisperse system: approaches for the quantitative and qualitative analysis. *Journal of Composites Science*, 4(151), 1-31.
- Smithers, G.W., 2008. Whey and whey proteins - from gutter-to- gold. *International Dairy J.*, 18, 695-704.
- Sodhi, M., Mukesh, M., Mishra, B.P, Kishore, A., Prakash, B., Kapil, R., Khate, K., Kataria, R.S., Joshi, B.K. 2012a. Screening of taurine and crossbred breeding bulls for A1/A2 variants of β -casein gene. *Indian Journal of Animal Sciences*, 82 (2), 183–186.
- Sodhi, M., Mukesh, M., Kataria, R.S., Mishra, B. P., Joshii, B. K., 2012b. Milk proteins proteins and human health: A1/A2 milk hypothesis. *Indian Journal Endocrinol Metab.*, 16(5), 856.
- Stepaniak, L, Foxi, P.F, Sorhang, T., Grabska, J., 1995. Effect of peptides from the sequence 58±72 of b-casein on the activity of endopeptidase, aminopeptidase and X-propyl-dipeptidyl ami-nopeptidase from *Lactococcus lactis* MG 1363. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43(3), 849-853.
- Suchy, F.J., Brannon, P.M., Carpenter, T.O., Fernandez, J.R., Gilsanz, V., Gould, J. B., Hall, K., Hui, S.L., Lupton, J., Mennella, J., Miller, N.J, Osganian, S.K., Sellmeyer D.E., Wolf, M.A., 2010. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. *NIH Consens. State Sci. Statements*, 27(2), 1–27.
- Sun, T.S., Zhao, S.P., Wang, H.K., Cai, C.K., Chen, Y.F., Zhang, H.P., 2009. ACE- inhibitory activity and gamma-aminobutyric acid content of fermented skim milk by isolated from Xinjiang koumiss in China. *Eur. Food Res. Tech.*, 228, 607-612.
- Swinburn, B., 2004. Beta casein A1 and A2 in Milk and Human Health . Report to New Zealand Food Safety Authority. <http://biochemie-crashkurs.de/wp-content/uploads/2014/08/Betacasein.pdf>
- Şahin, Ö., 2020. Türkiye’de Yetiştirilen Bazı Yerli ve Kültür Irkı Sığırlarda A1/A2 Sütü Üretim İmkanları ile Beta-kazein Geni (CSN2) Ekzon 7 (TaqI) Bölgesi Bakımından Polimorfik Yapının Belirlenmesi. (Doktora Tezi). Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Konya.
- Şanlı, T., Akal, H.C., Yetişemeyen, A., Hayaloglu, A., 2018. Ek kültürlerin anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) – inhibitor aktivitesi, organik asit içeriği ve kefirin peptit profile üzerindeki etkisi. *Int. J. of Dairy Tech.*, 71(1), 131-139.

- Şenel, E., 2016. 4. Bölüm süt proteinleri. <https://docplayer.biz.tr/12515538-4-bolum-sut-proteinleri-doc-dr-ebru-senel-ankara-universitesi-ziraat-fakultesi-sut-teknolojisi-bolum-u.html> (20.12.2020)
- Şimşek, A., Kılıç, B., 2016. Et Kaynaklı Biyoaktif Peptitler ve Fonksiyonel Özellikleri. *Gıda*, 41(4), 267-274.
- Şireli, H.D., 2017. Kuzu ve Oğlakların Büyütülmesinde Kolostrumun Önemi. *Dicle Üni.Vet. Fak. Dergisi*, 10(2), 168-172.
- Tamime, A.Y., Wszolek, M., Božanić, R., Özer, B., 2011. Popular ovine and caprine fermented milks. *Small Ruminant Research*, 101, 2-16.
- TEPGE, 2021. Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü Tarım Ürünleri Piyasa - Süt raporu. <https://arastirma.tarimorman.gov.tr/tepge> (25.06.2021).
- Thorn, D.C., Ecroyd, H., Carver, J.A., 2014. Polymorphism in Casein Protein Aggregation and Amyloid Fibril Formation. *Bio-nanoimaging Protein Misfolding and Aggregation*. Ed: Uversky, N., Lyubchenko, L., Academic Press, 323-331.
- Tranberg, B., Hellgren, L. I., Lykkesfeldt, J., Sejrsen, K., Jeamet, A., Rune, I., Ellekilde, M., Nielsen, D. S., Hansen, A. K., 2013. Whey Protein Reduces Early Life Weight Gain in Mice Fed a High-Fat Diet. *Plos One*, 8(8), e71439.
- Trompette, A., Claustre, J., Caillon, F., Jourdan, G., Chayvialle, J., Plaisancie, P., 2003. Milk bioactive peptides and beta-casomorphins induce mucus release in rat jejunum. *J. of Nutrition*, 133(11), 3499-3503.
- Trustwell, A.S., 2005. The A2 milk case: a critical review. *European Journal Clinical Nutr.*, 59(5), 623-31.
- Tu, M., Cheng, S., Lu, W., Du, M., 2018. Advancement and prospects of bioinformatics analysis for studying bioactive peptides from food - derived protein: sequence, structure and functions. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 105, 7-17.
- TUIK, 2020. Türkiye İstatistik Kurumu Web Sayfası. Hayvansal Üretim İstatistikleri. TUIK. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayvansal-Uretim-Istatistikleri-2019-33873> (25.06.2021)
- Tyasi, T.L., Gxasheka, M., Phillemon Tlabela, C.P., 2015. Assessing the effect of nutrition on milk composition of dairy cows: a review. *International Journal Current Science*, 17, 56-63.
- Ul Haq, M.R., Kapila, R., Shandilya, U.K., Kapila, S., 2014. Impact of milk derived β -Casomorphins on physiological functions and trends in research: a review. *International Journal of Food Properties*, 17 (8), 1726-1741.
- Uniacke-Lowe, T., Fox, P. F., 2011. Milk | Equid Milk. *Encyclopedia of Dairy Sci.*, 2nd ed., Ed: Fuguay, J. W., McSweeney, P., Fox, P., Academic Press, 518 - 529.
- Üçgül, B., Güzel Seydim, Z. B., 2020. Kefirin yüksek tansiyon ve kalp sağlığına etkileri. <https://sutdunyasi.com/kefirin-yuksek-tansiyon-ve-kalp-sagligina-etkileri/> (03.05.2021)
- Walzem, R. L., Dillard, C. J., German, J.B., 2002. Whey Components: Millennia of Evolution Create Functionalities for Mammalian Nutrition: What we know and what we may be overlooking. *Critical reviews in food sci. and nutrition*, 42 (4), 353-375.
- Wasilewska, J., Sienkiewicz - Szlapka, E., Kuzbida, E., Jarmolowska, B., Kaczmarek, M., Kostyra, E., 2011. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants

- with apnoea expressed as apparent life-threatening events (ALTE). *Neuropeptides*. 45(3), 189-195.
- Woodford, K., 2008. A1 Beta-casein, Type 1 Diabetes and Links to Other Modern Illnesses. (IDF) International Diabetes Federation Western Pacific Congress, Wellington, New Zealand.
- Woodford, K., 2011. BCM-7 and Sudden Infant Death Syndrome <https://keithwoodford.wordpress.com/2011/04/10/bcm7-and-sudden-infant-death-syndrome/> (23.12.2020)
- Xu, R. J., 2009. Bioactive peptides in milk and their biological and health implications. *Food Reviews Int.*,14(1), 1–16.
- Yadav, S., Yadav, N.D.S., Gheware, A., Kulshreshtha, A., Sharma, P., Singh, V.P., 2020. Oral feeding of cow milk containing A1 Variant of β casein induces pulmonary inflammation in male balb/c mice. *Sci Rep.*, 10(1), 8053.
- Yamamoto, N., Takano, T., 1999. Antihypertensive peptides derived from milk proteins. *Molecular Nutrition Food Research*, 43(3), 159 - 164.
- Yıldırım, S., 2014. Farklı Orijinden Sütlerin Rennetleme Kinetiklerinin Yüzey Hidrofobisitesi Yaklaşımıyla İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi Fen Bil. Enstitüsü, Ankara.
- Yin, H., Miao, J., Zhang, Y., 2010. Protective effect of β -casomorphin-7 on type-1 diabetes rats induced with streptozotocin. *Peptides*, 31 (9), 1725 - 1729.
- Yin, H., Liu, J.J., Yang, D., Xu, H.Q., 2019. Effect of β -casomorphin-7 on intestinal mucosal immunity in aged mice. *Kafkas Univ Vet Fak Dergisi*, 25 (5), 689 -696.
- Yin, H., Yang, D., Liu, J.L., Ding, J.W., Cui, D.D., 2021. Effect of β -casomorphin-7 On dyslipidemia and oxidative stress in aged mice. *Pakistan Journal Zool.*, 1-6.
- Yüksel, A.K., Yüksel, M., Ürüşan, H., 2019. Peyniraltı suyunun çeşitli özellikleri ve kullanım olanakları. *KSÜ Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 22(3), 114 - 125.
- Zhang, W., Miao, J., Wang, S., Zhang, Y., 2013. The protective effects of beta-casomorphin-7 against glucose -induced renal oxidative stress in vivo and vitro. *PLoS ONE*, 8(5): e63472.
- Zhang, Z., Zhao, H., Ge, D., Wang, S., Qi, B., 2019. Beta-casomorphin-7 ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by Targeting NF-kB pathway. *Med Sci. Monit.*, 25, 121-127.
- Zimmerman, K. A., 2016. Camel milk: nutrition facts, risks & benefits. <https://www.livescience.com/53579-camel-milk.html> (04.05.2021).
- Zoghbi, S., Trompette, A., Claustre, J., El Homsı, M., Garzón, J., Jourdan, G., Plaisancié, P., 2006. Beta-casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a mu-opioid pathway. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver. Physiology*, 290 (6), G1105 – 1113.
- Zong, Y.F., Chen, W.H., Zhang, Y.S., Zou, S.X., 2007 . Effects of intra - gastric beta-casomorphin-7 on somatostatin and gastrin gene expression in rat gastric mucosa. *W.J.Gastroenterol*, 13(14), 2094-99.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Ayşenur KANDEMİR
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
E-mail:	
Eğitim	
Lisans:	Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi
Yüksek lisans:	Atatürk Üni. Fen Bil. Ens. Zootekni ABD. (Devam)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	