



The Characteristics of A1-A2 β -Caseins in Milk and Their Effects on Human Health

Hatice Nur Kılıç^{1,a,*}, Sema Yaman Fıncıoğlu^{2,b}

¹Department of Animal Production and Technologies, Faculty of Agricultural Sciences and Technologies, Niğde Ömer Halisdemir University, 51240 Niğde, Turkey

²Department of Animal Production and Technologies, Faculty of Agricultural Sciences and Technologies, Niğde Ömer Halisdemir University, 51240 Niğde, Turkey

*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p>Review Article</p> <p>Received : 19/11/2021 Accepted : 26/11/2021</p> <p>Keywords: A1 β-casein A2 β-casein BKM-7 Cow milk Goat milk</p>	<p>Despite positive effects on nutrition, it has been reported that milk causes allergic reactions and many health problems. Allergic reaction to milk is called lactose intolerance, but it is estimated that this is not caused by lactose, but by the β-casein structure of milk, which varies depending on animal species. Although there are many fractions of β-casein in the structure of milk, especially A1 and A2 casein attract attention. A1 β-casein causes many health problems because it plays a role in the formation of the bioactive opioid peptide β-casomorphin-7 (β-CM-7). These health problems are allergic reactions, weakening of the immune system and slowing down of the gastro-intestinal system and some systemic diseases (cardiovascular disease, type 1 diabetes, autism, schizophrenia). The underdevelopment of gastro-intestinal system, especially in newborns, causes us to encounter these health problems more frequently. For this reason, the consumption of milk containing A1 β-casein, especially cow's milk from culture breeds, is not recommended. Since BKM-7 (β-casomorphin-7) formed by A1 β-casein cannot occur in A2 β-casein, these health problems cannot be expected to be observed. However, A2 β-casein causes DPP4 (dipeptidyl peptidase 4) enzymes to be regulated in the body and a non-opioid effect is observed. It is recommended to consume goat's milk and dairy products containing A2 β-casein in newborns, people with celiac disease and stomach disorders. Despite the lack of studies on the subject of A1 and A2 β-casein and the ongoing discussions, in this review, the importance and differences of A1 and A2 β-caseins in cow and goat milk were discussed and their effects on human health.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 9(11): 1973-1979, 2021

Sütteki A1-A2 β -Kazeinin Özellikleri Ve İnsan Sağlığına Etkileri

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p>Derleme Makale</p> <p>Geliş : 19/11/2021 Kabul : 26/11/2021</p> <p>Anahtar Kelimeler: A1 β-kazein A2 β-kazein BKM-7 İnek sütü Keçi sütü</p>	<p>Beslenme konusundaki olumlu etkilerine rağmen, sütün alerjik reaksiyona ve birçok sağlık problemlerine neden olduğu da bildirilmiştir. Sütün alerjik reaksiyonu ise laktöz intoleransı olarak adlandırılmakta ancak bu durumun laktözden değil de hayvan türlerine bağlı olarak değişen sütün β-kazein yapısından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Sütün yapısında bulunan β-kazeinin birçok fraksiyonu olmasına rağmen, özellikle A1 ve A2 kazein dikkat çekmektedir. A1 β-kazein, biyoaktif opioid peptit olan β-kazomorfın-7 (BKM-7)'nin oluşumunda rol oynadığı için birçok sağlık sorununa neden olmaktadır. Bu sağlık sorunları ise; canlı vücudunda alerjik reaksiyona, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve gastro-intestinal sistemin yavaşlamasının yansıra bazı sistemik hastalıklara (kardiyovasküler hastalık, tip 1 diyabet, otizm, şizofreni) da neden olmaktadır. Özellikle yeni doğan canlılar, gastro-intestinal sistemin yeterince gelişmemiş olması nedeniyle, bahsedilen bu sağlık sorunlarına daha sık maruz kalabilmektedirler. Bu nedenle A1 β-kazein içeren sütlerin, özellikle kültür ırklarına ait inek sütlerinin tüketimi tavsiye edilmemektedir. A2 β-kazeinde ise A1 β-kazeinin oluşturduğu BKM-7 (β-kazomorfın-7) meydana gelemediğinden, bu sağlık problemlerinin gözlemlenmesi söz konusu değildir. Ayrıca, A2 β-kazein DPP4 (dipeptidil peptidaz 4) enzimlerinin vücutta düzenlenmesine ve opioid olmayan bir etki gözlemlenmesine neden olmaktadır. Yeni doğan, çölyak ve mide rahatsızlığı olan insanlarda A2 β-kazeini içeren keçi sütü ve süt ürünlerinin tüketilmesi tavsiye edilmektedir. A1 ve A2 β-kazein hakkında çalışmaların yetersiz oluşu ve tartışmaların devam etmesine karşın, bu derlemede inek ve keçi sütünde bulunan A1 ve A2 β-kazeinin önemi, farkları ve insan sağlığına olan etkilerine değinilmeye çalışılmıştır.</p>

^a hknurkcl@gmail.com

^{id} <https://orcid.org/0000-0001-9131-4010>

^b semayaman60@yahoo.com

^{id} <https://orcid.org/0000-0001-9575-9981>



Giriş

İnsan beslenmesinde önemli bir yer tutan süt ve süt ürünleri, içerdiği protein, karbonhidrat, yağ, vitamin (B12, B2 ve B5 vitaminleri) ve mineraller (Ca, Mg, P, Se) açısından zengindir (Gün ve Soyuçok, 2018; Kumari ve ark., 2019). Süt ve süt ürünleri; obezite, osteoporoz, gastro-intestinal sistem rahatsızlıkları, kalp-damar hastalıkları, yüksek tansiyon, kolon-rektum kanseri, kemik rahatsızlıkları, yaşlanma gibi çeşitli sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli bir rol üstlenir (Nagpal ve ark., 2012). Sütün içeriğindeki önemli minerallerden biri olan kalsiyum (Ca), beslenmenin temel kaynağını oluşturmaktadır (Anonim, 2020 b). Ayrıca Ca, D vitamini alımını etkilemekte böylece kemik rahatsızlıklarının (raşitizm ve osteomalasia) önlenmesini sağlamaktadır (Anonim, 2019). Kalsiyum, çocukluk döneminde büyümeye yetişkinlik döneminde de doku onarımına katkıda bulunan bir mineraldir (Yerlikaya ve Karagözlü, 2008). Sütün içeriğinde bulunan önemli vitaminlerden biri olan B vitamini ise; kan ve sinir hücrelerine etki etmektedir (Anonim, 2018). Özellikle, bebeklerin büyüme ve gelişimi için zorunlu gıda olan süt, büyüme hormonları, enzim inhibitörleri, immünooglobulinler, antibakteriyel ajanlar, oleik asit, konjuge linoleik asit, omega-3 yağ asitleri ve kısa-orta zincirli yağ asitleri gibi biyoaktif bileşenleri içerir (Yerlikaya ve Karagözlü, 2008).

Süt; su (88%) ve yağ, mineral, protein ve süt şekeri olan laktozdan (%12) oluşmaktadır (Ho ve ark., 2014). Süt, yaklaşık 32 g protein içermekle birlikte bunun, %80'i kazein, %20'si ise peynir altı suyu olarak adlandırılan whey'den oluşmaktadır (Ho ve ark., 2014; Chatterjee ve Patel, 2015).

Hayvanlardaki genetik farklılıklardan dolayı süt proteinlerindeki farklılıklar, süt bileşiminin türler arasında değişimine neden olmaktadır (Raynes ve ark., 2015). Süt proteinleri, kazein ve süt serumu olmak üzere iki ana kısma ayrılmaktadır (Andiç ve ark., 2021). Bu proteinlerin içeriğine bağlı olarak ise kazeinli veya albüminli sütler olarak sınıflandırılmaktadır. Kazeinli sütlerde (inek, koyun, keçi ve manda sütü) sütün yaklaşık 2/3'ü kazein içermekte, albüminli sütlerde (insan, kısrak, eşek sütü) ise süt serum proteinlerini bulunmaktadır (Andiç ve ark., 2021). Süt proteini olan kazein ve süt serumu tek protein yapısında değildir. Süt serumu; albümin, globülin ve proteaz-peptonlarından oluşmaktadır. Kazein ise; α -kazein (α s-1 ve α s-2 kazeinler), β -kazein, κ -kazein ve γ -kazein'den oluşmaktadır (Mehta, 2015; Andiç ve ark., 2021). Ruminantlarda kazein proteini oranı ortalama olarak inek sütünde %2,63, koyun sütünde %4,5, keçi sütünde %3,1 ve bufalo sütünde %5 oranındadır (Anonim, 2016; Anonim, 2020).

Süt, misel oluşturarak yüksek Ca ve P konsantrasyonlarını korur, bu durumda yeni doğanların kemik ve diş gelişimine yardımcı olur. Ca'a duyarlı ve duyarsız olmak üzere iki tür kazein bulunmaktadır. Ca'a duyarlı kazeinler (α s- ve β -kazein) Ca'ı bağlar, ancak yüksek Ca konsantrasyonlarında çökler, Ca'a duyarsız kazeinler ise (κ -kazein) genellikle Ca ile etkileşime girmez, bunun yerine miseli stabilize eder (Kawasaki ve ark., 2011).

Süt proteini olan kazein küre formunda olup, memede süt salgılanmasıyla birlikte alveollerde bulunmaktadır. Alveol oluşumu ise gebeliğe kadar görülmez. Diğer proteinler olan immünooglobulinler, serum albümini, γ (gamma) kazein meme bezinde sentezlenmeden doğrudan kandan geçer (Anonim, 2021a). Kazeinden elde edilen peptitlerin antimikrobiyal, antioksidan, antitrombotik, antihipertansif, mineral bağlayıcı ve bağışıklık sistemini düzenleyici özelliklere sahiptir (Nongoinerma ve FitzGerald, 2015).

Süt proteini olarak belirtilen kazeinin varyantı olan β -kazein A1 ve A2 olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, β -kazeinin, A1 varyantı ile bazı hastalıklar arasındaki ilişkiler olduğunu belirtmiştir (Haq ve ark. 2014; Andiç ve ark., 2021). Kazein, mide asidine uzun süre maruz kaldığında pıhtılaşarak düşük pH'da sindirimi (7-8 saat) ve emilimi yavaşlamaktadır (Anonim, 2016).

Son zamanlarda kardiyovasküler hastalık, tip 1 diyabet, otizm ve şizofreni semptomları, nörolojikotizm ve ani bebek ölümü gibi problemlerin β -kazein tüketimi veya varyantları olan A1 ve A2 kazeininden kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Bell ve ark., 2006; Miluchová ve ark., 2016). Ancak genel olarak A1 ve A2 β -kazein potansiyel birçok hastalık faktörü olarak görülse de bazı çalışmalarda sadece A1 β -kazeinden kaynaklı olduğu, A2 β -kazeinin ise böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Swinburn, 2004). β -kazein varyantı A1, biyoaktif bir opioid peptit olan β -kazomorfin-7 (BKM-7) üretmektedir.

A1 β -kazein ve A2 β -kazeinin önemi ve farkları

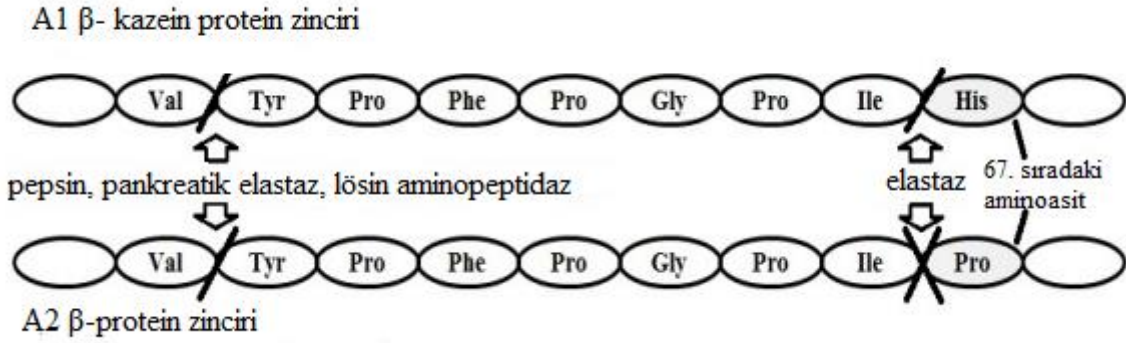
Biyoaktif peptit kaynağı olan süt proteinlerinin genel özellikleri, antibakteriyel aktivite, antihipertansif, immüno-modülatör, mineral bağlayıcı, antihipertansif ve opioid aktivitedir. (Nongoinerma ve Fitz-Gerald, 2015; Miluchová ve ark., 2016). Süt proteinleri, ko-dominant Mendel Kalıtımı göstermektedir. Bu polimorfizmden kaynaklı olarak süt verimi, kompozisyonu, sütün pıhtılaşma ve peynir olabilme özelliği, misel oluşumuna etki etmektedir (Öner ve Elmacı, 2007).

Süt proteini olan kazeinlerin her biri farklı allellerden oluşmakta ve bu proteini kodlayan genler aynı kromozom üzerinde birleşik olarak DNA bölgesinde bulunmaktadır. Kazein; α -s1, α -s2, β -, ve κ - (kappa) olmak üzere 4'e ayrılmaktadır (Mercier ve Vilotte, 1993; Öner ve Elmacı, 2007). Kazeini kodlayan genler CSN1S1-CSN2-CSN1S2-CSN3 olmak üzere farklı gruplara sınıflandırılabilirler (Bozkaya, 2009). α -s1-kazeini CSN1S1 geni tarafından, α -s2 kazeini CSN1S2 geni tarafından, β -kazeini CSN2 geni tarafından ve κ -kazeini CSN3 geni tarafından kodlanmaktadır (Dinç, 2009). Kazeinler 6.kromozomda bulunan genomik bölgedeki gen tarafından kodlanmakta, çeşitli sayıda modifikasyona uğradıkları için varyasyonda önemli bir polimorfizm kaynağı oluşturmaktadır (Öner ve Elmacı, 2007).

Ruminant hayvanların sütlerinde bulunan α -s1, polimorfik yapıda olan en önemli kazein fraksiyonlarından birisidir. Bu kazeinin 18 alleli bulunmakta olup, bu alleller A, B, C, D, E, F, 01, 02, G, B1, B2, B3, B4, H, I, L, M, N'dir (Öner ve Elmacı, 2007; Gün ve Soyuçok, 2018).

β -kazein geni 6. kromozomda yer almakta ve 209 amino asit (A.A). diziliminden meydana gelmektedir. Özellikle sığırlarda β -kazein geninin 6. kromozomunun 7. eksonunda yer alan 67. sıradaki A.A.'ın nokta mutasyonu veya genetik polimorfizm ile prolin yerine histidin yer almasıyla A1 β -kazeini içeren süt proteinine rastlanır (Dinç, 2009; Bozkaya, 2009; Gün ve Soyuçok, 2018). Bu nokta mutasyonu koyun, keçi, maymun, deve, bufalo, eşek ve insanlarda meydana gelmediği için süt proteini A2 β -kazein şeklindedir (Dinç, 2009; Boro ve ark., 2016; Gün ve Soyuçok, 2018). Şekil 1' de A1 ve A2 kazein farkının genetik polimorfizmi belirtilmiştir (Chatterjee ve Patel, 2015). A1 β -kazeininde gastro-intestinal proteolitik

sindirimden sonra enzimatik hidroliz (pankreatik elastazdan salgılanan izolösün peptidaz enzimi) ile 67. sıradaki histidin peptit bağı parçalanarak BKM-7'nin karboksil ucunu serbest bırakır. Bundan dolayı BKM-7 olan, 7 A.A. bir biyoaktif peptidin salgılanması meydana gelmektedir. BKM-7 opioid etkisini sindirim sisteminin, mide ve bağırsak mukusunun yavaş salınımına etki ederek kazeinlerin yavaş emilmesi ve gıdanın sindirim sisteminden geçişinin daha uzun olmasına neden olmaktadır (Chatterjee ve Patel, 2015). A2 ise, β -kazein vücutta DPP4 (*dipeptidil peptidaz 4*) enzimlerinin düzenlenmesine neden olarak opioid olmayan bir etki göstermektedir (Chatterjee ve Patel, 2015).



Şekil 1. A1 ve A2 kazein farkının genetik polimorfizmi (Andiç ve ark., 2021)
Figure 1. Genetic polymorphism of A1 and A2 casein difference (Andiç et al., 2021)

Yeni doğanlarda gastro-intestinal sistemin yeterince gelişmemiş olması, BKM-7'nin olumsuz etkilerini artırmaktadır. Buna bağlı olarak; bağırsak geçirgenliğinin artışı bağırsak iltihabı, immün direncin düşmesi, kolonik mikro-biyota bileşiminin olumsuz etkilenmesi, patojen artışı, dışkı skorunun artması ve dışkılama periyodunun azalması gibi birçok sağlık sorununa ve çocuklarda ani ölüme neden olmaktadır (Swinburn, 2004; Ho ve ark., 2014; Kumari ve ark., 2019). Ancak; BKM-7, yetişkinlerde bağırsaklarda etkisiz hale geldiği için herhangi bir olumsuz etki meydana gelmemektedir (Kumari ve ark., 2019).

A1 β -kazein ve A2 β -kazeinin ayırt edilmesinde kullanılan testler ise; modern kütle spektrometreleri yani sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS), modifiye edilmiş poliakrilamid jel elektroforezine (PAGE), yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi (UHPLC-HRMS) ile birleştirilmiş ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi, yüksek çözünürlüklü eritme (HRM) ve rhAmp® SNP yöntemidir (Duarte-Vázquez ve ark., 2018; Nguyen ve ark., 2020; De Poi ve ark., 2020; Giglioti ve ark., 2020; Hohmann ve ark., 2021; Broadbent ve ark., 2021).

İnek sütünde bulunan A1 ve A2 varyantlarının özellikleri

İnek süt proteinlerinin %82'si kazeinlerden oluşmakta ve bu kazeinlerin %30-35'ni β -kazein oluşturmaktadır (Andiç ve ark., 2021). β -kazein genetik varyantı A1, A2, A3, B, C, D, E, F, H1, H2, I ve G olmak üzere 12 varyanttan oluşmaktadır. Süt ve süt ürünlerinde A1, A2, A3, B ve C yaygın olarak bulunmasına karşı inek sütünde

A1 ve A2 varyantına rastlanmaktadır. Süt sığırlarında A1 ve A2 olmak üzere her iki varyantta bulunmaktadır. Sığırlarda β -kazein geninin 6. Kromozomuna bakarak A1A1 (homozigot), A1A2 (heterozigot) ve A2A2 (homozigot) allellerden birinin bulunacağı bildirilmiştir (Andiç ve ark., 2021). Homozigot yapıda olan A1A1 alleleline sahip sığırlarda sadece A1 üretilmekte, homozigot yapıda olan A2A2 alleleline sahip sığırlarda sadece A2 üretilmesine rağmen heterozigot yapıda olan A1A2 alleleline sahip sığırlarda ise A1 ve A2 β -kazein eşit miktarda üretilmektedir (Andiç ve ark., 2021). Yapılan ıslah çalışmaları ile, A1A2 alleleline sahip sığırlarda eşit miktarda üretilen A1 ve A2 oranı %40:60 olarak değiştirilmiştir. Bu değişimden dolayı, A1 β -kazeinin gastro-intestinal bölgede parçalanması sonucu olumsuz etkiye neden olan BKM-7 salınımı azaltılmıştır (Gün ve Soyuçok, 2018).

Sütün kalitesi ve verimine etki eden genler tek gen tarafından kontrol edilmektedir. Bu gen Beta-laktoglobulin geninde (BLG) bulunan B allelinden dolayı sütün kazein içeriğini, protein içeriğini, sütün pıhtılaşmasını ve peynir kalitesini etkilemektedir (Dinç, 2009). Ayrıca, β -kazeinin A1 ve A3 allellerinin yüksek süt verimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. β -kazein inek sütünde bol miktarda bulunmakta yaklaşık sütün %30'unu oluşturmakta ve büyük bir kısmı A1 β -kazeinini içermektedir (Ho ve ark., 2014). A1 β -kazein, Kuzey Avrupa kökenli sığır ırklarının (Holstein, Friesian, Ayrshire ve British Shorthorn) ineklerinde ve A2 β -kazein ise keçi sütü ile birlikte; melez süt sığırları ile Kanal Adaları ve Güney Fransa kökenli süt sığırlarının (Guernsey, Jersey, Charolais ve Limousin) ineklerinin sütlerinde bulunmaktadır (Shah, 2000; Truswell, 2005). A1 β -kazein miktarının yüksek süt verim

özelliği olan Holstein ırkı inek sütlerinde (%66) fazla miktarda bulunduğu bilinmektedir (Tailford ve ark., 2003; Bell ve ark., 2006; Dinç, 2009). Kültür sığır ırklarının çoğunluğu A1 β -kazein içeren süt üretirken, ülkemize yakın bir bölgede sığır evcilleştirme merkezinin bulunmasından dolayı yerli sığır ırklarımızda (Doğu Anadolu Kırmızısı, Güney Anadolu Kırmızısı, Boz ırk ve Yerli Kara) A1 β -kazein üretimi az, A2 β -kazein üretimi daha fazla olmaktadır (Troy ve ark., 2001; Dinç, 2009). Yerli sığır ırklarımızın sütünde A1 β -kazein oranı düşük olduğu için, insan ve hayvan sağlığına BKM-7'nin herhangi bir olumsuz etkisi olmamaktadır (Dinç, 2009). Çizelge 1'de bazı yerli sığır ırklarımız ve bunların A1 β -kazein oranları gösterilmiştir.

Keçi sütünde bulunan A1/A2 β -kazein ve özellikleri

Keçi sütünde bulunan proteinler; kazein, laktalbumin (α ve β Lg) olarak adlandırılmaktadır (Bozkaya, 2009). Keçi sütünde kazein içeriği yüksek olup, kazeinler α -s1-, α -s2-, β - ve κ -kazein olmak üzere dört farklı çeşitten oluşmaktadır (Dinç, 2009; Bozkaya, 2009). Çizelge 2'de keçi sütündeki kazein çeşitleri verilmiştir.

Süt proteinlerini kodlayan genler içeriğinde yer alan C protein varyantı, 177. A.A. alanin (GCA) yerine valin (GTA) geçmesiyle karakterize edilmektedir (Roberts ve ark., 1992). E alleli ise 166. A.A. olan serin yerine tirozin A.A. geçmesiyle tanımlanır (Bozkaya, 2009). Dolayısıyla kazeinler keçi sütünde büyük bir varyasyona sahiptir. Bu varyasyon DNA ve protein çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. DNA'daki çeşitlilik bir A.A. değişikliğine veya stop kodon oluşumuna neden olarak çerçeve mutasyonu (DNA diziliminin aşağı kısımlarında A.A. dizilimini tamamen değiştiren) veya tek nükleotid delesyonu (bir DNA dizisinde nükleotidin silinmesi) şeklinde meydana gelebilmektedir (Bozkaya, 2009).

β -kazeini kodlayan CSN2 geni varyantında 207. A.A. valin yerine asparajin geçmesiyle, DNA'da herhangi bir değişiklik meydana gelmez. Bu gen varyantında meydana gelen değişikliğin mRNA'nın işlenmesi sırasında olduğu belirtilmektedir (Galliano ve ark., 2004; Caroli ve ark., 2006). CSN2 O alleli 7. exonun 16-19. nükleotidler arasında kalan bölgede 373. nükleotid pozisyonunda tek nükleotid delesyonundan kaynaklı çerçeve mutasyonu ve bir stop kodon oluşumu (C-T mutasyonu) meydana gelmektedir (Ramunno ve ark., 1995; Persuy ve ark., 1999; Cunsolo ve ark., 2005). Keçi sütünde β -kazein proteininin bulunmaması C-T mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Cosenza ve ark., 2007).

CSN1S1 geninden kaynaklı olarak keçi sütünde α -s1-kazein varyantları (A, B, C, D, E, F, G, H allellerinden oluşan) farklı düzeylerde sentezlenmektedir (Marletta ve ark., 2004; Dinç, 2009). E, F ve G allellerinin düşük düzeyde fonksiyonel protein üretimi (expresyonu) ile allellerin taşıdıkları insersiyon (bir DNA dizisinde baz çiftinin eklenmesi) ve delesyonlardan kaynaklı olmaktadır. Mutasyonlar, E ve F allelinin mRNA'dan intron kısımlarının uzaklaştırılmasında farklılığa yol açmakta, bu durum ise mRNA'nın dayanıklılığını azaltarak allellerin kodladıkları α -s1-kazein varyantlarının düşük düzeyde sentezlenmesine neden olmaktadır (Pérez ve ark., 1994; Ramunno ve ark., 2001). Bazı keçi ırklarına ait α -s1-kazein oranları Çizelge 3'te verilmiştir.

CSN1S2 geninde O alelini homozigot olarak taşıyan hayvanların sütleri α -s2-kazeinden yoksun olmaktadır. Dolayısıyla bu hayvanların sütleri insan sütüyle benzerlik göstereceği için, alerjik potansiyeli diğer sütlere göre daha düşük olmaktadır (Marletta ve ark., 2004; Bozkaya, 2009).

Keçi sütünde en yüksek A2 β -kazein, en düşük κ -kazein bulunmaktadır (Dinç, 2009; Chatterjee ve Patel, 2015). A2 β -kazein inek sütünde olduğu gibi keçi sütünde de peynirin verim ve kalitesiyle pozitif ilişkilidir. A2 β -kazein oranının fazla olması keçi sütünde pıhtılaşma oranının süre olarak kısılmasına ve peynir kalitesinin artmasına yol açar (Chatterjee ve Patel, 2015). Ayrıca keçi sütündeki α -s1-kazein oranı ile kuru madde ve protein oranı arasında yüksek bir ilişki bulunduğu da bildirilmektedir (Chatterjee ve Patel, 2015; Bozkaya, 2009). Peynir verimi ve kalitesiyle ters bir kolerasyon halinde bulunan κ -kazein varyantı β -kazeinin A1 ve A3'te olduğu gibi yüksek süt verimi ile ilişkili olmaktadır (Dinç, 2009). Yerli süt sığır ırklarımız ve keçilerde κ -kazein az ya da hiç bulunmamaktadır (Bozkaya, 2009). Bu durumdan dolayı yerli sığır ırkları ve keçilerde alerjik reaksiyon ve sistemik hastalıkların görülme ihtimali düşük olabilmektedir.

Çizelge 1. Bazı yerli sığır ırklarımız ve A1 β -kazein oranları (Anonim, 2021b)

Table 1. Some of our domestic cattle breeds and A1 β -casein ratios (Anonymous, 2021b)

Yerli ırklar	A1 β -kazein oranı
Siyahalaca	0,523
Doğu Anadolu Kırmızısı	0,080
Güney Anadolu Kırmızısı	0,117
Yerli Kara	0,125
Boz ırk	0,426

Çizelge 2. Keçi sütündeki Kazein çeşitleri ve miktarı (Swinburn, 2004)

Table 2. Types and amount of Casein in goat milk (Swinburn, 2004)

	Kazein miktarı	Kazein miktarı aralığı
Kazein (g/l)	21,1	15,8-26,0
Kazein çeşitleri (Toplam yüzdesi, %)		
α -s1	5,6	0-20
α -s2	19,2	10-30
β	54,8	43-68
κ	20,4	15-29
A-laktalb/ β laktogl	0,63	0,33-1,1

Çizelge 3. Bazı keçi ırkları ve α -s1-kazein (A alleli) oranları (Bozkaya, 2009; Rout ve Verma, 2021)

Table 3. Some goat breeds and α -s1-casein (A allele) ratios (Bozkaya, 2009; Rout and Verma, 2021)

Keçi Irkları	A1 β -kazein oranı
Saanen	0,07
Alpin	0,027
Malta	0,381
Neapolitan	0,142

İnsan sağlığı üzerindeki etkileri

İnek sütü %2-8 arasında alerjik reaksiyona neden olabilmektedir (Bevilacqua ve ark., 2001; Høst, 2002). Laktoz intoleransı olarak adlandırılan bu alerji aslında laktozdan kaynaklı olmayıp, inek sütünde bulunan A1 kazeininden kaynaklı olduğu bilinmektedir (Bell ve ark., 2006; Pal ve ark., 2015). Bu durum bağırsak geçişini olumsuz etkilemektedir (He ve ark., 2017). Dolayısıyla, A1 kazeinli süt tüketiminden kaynaklanan sindirim sorunları; prolin A.A. yerine histidin A.A. yer değiştirmesiyle morfin etkisine sahip BKM-7'nin serbest bırakılmasından dolayı oluşur (Kumari ve ark., 2019).

BKM-7; bağırsak yapısını değiştirmekte, lenfosit poliferasyonu (T ve B lenfositleri) ile kadeh hücrelerine benzer hücrelerin oluşumunda artan mRNA'ya bağlı olarak MUC5AC (mukus oluşturan gliko protein, münin 5AC) konsantrasyonu reseptör aktivasyonunu etkilediği bildirilmektedir (Bell ve ark., 2006; Ho ve ark., 2014). Bu durumdan kaynaklı olarak, enterik sinir aktivasyonu yoluyla bağırsak mukus sistemi olumsuz etkilenmekte, dışkı skoru artmakta ve besinlerin bağırsaktan geçiş süresi uzamakta böylece sıvı emiliminde problemler meydana gelerek bağırsak iltihabına neden olabilmektedir (Şahin ve ark., 2018; Kumari ve ark., 2019). Diğer taraftan BKM-7'nin hayvanlarda diyabet ve oksidatif stres koruyucu, bağırsak mukozası deşarjı, zararlı etkenlere karşı savunma gibi yararlı etkilerini belirten çalışmalar da mevcuttur (Gün ve Soyuçok, 2018).

İnek sütünde bulunan A1 β-kazeini; şişkinlik, abdominal distansiyon (şişkinlik), sindirim rahatsızlığına sebep olduğu gibi, bunun yanı sıra çeşitli buluşucu olmayan hastalıklar (tip 1 diabetes mellitus), iskemik kalp hastalığı, şizofreni ve otizm), sivilce, egzama, üst solunum yolu enfeksiyonları, astım, kulak iltihabı, bademcik iltihabı ve alerjik reaksiyonların da görülebileceği bildirilmektedir (Ho ve ark., 2014; Gün ve Soyuçok, 2018; Kumari ve ark., 2019).

A1 β-kazeinin neden olduğu diğer bir sorun ise kalsiyum-magnezyum oranının dengeli olmamasından kaynaklanmaktadır. Kalsiyum-magnezyum oranı insan vücudunda 2:1 oranında bulunmalıdır. Fakat A1 β-kazeinde kalsiyum-magnezyum oranı 10:1 olduğu için, magnezyum eksikliği veya Ca: Mg oranında dengesizlik oluşabilmektedir (Gün ve Soyuçok, 2018; Kumari ve ark., 2019). İnek sütü ile yapılan çalışmalarda genellikle sütün alerjiye neden olduğu ancak, bazı çalışmalarda keçi sütünün de alerjik reaksiyona sebep olabileceği bildirilmiştir (Sabbah ve ark., 1997; Bellioni-Businco ve ark., 1999).

A1 β-kazein içeren sütün, Wistar sıçanlarında gastro intestinal geçiş süresinin önemli derecede artırdığı (Barnett ve ark., 2014), yaşlı farelerde ise A2 β-kazein içeren sütün, bağırsak mikroflorasındaki değişim ile dışkının kısa zincirli yağ asitlerinin oranını artırdığı ve bağırsak villi morfolojisini iyileştirdiği (Guantario ve ark., 2020) gözlemlenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmaya atfen, A2A2 süt tipinin, yaşlı populasyonlarda bağırsak sağlığını pozitif olarak etkilemek için kullanılabilirliği savını ileri sürmüşlerdir.

İnsanların denek olarak kullanıldığı ve A1 β-kazein içeren sütün sadece A2 β-kazein tipini içeren sütte insanlarda gastro-intestinal etkilerini karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (Ho ve ark., 2014). Ticari

olarak, sadece A2 β-kazein içeren süt bulmak pek mümkün olmadığı için bu tür çalışmalar sınırlıdır. İnsanlarda, A1 β-kazein içeren sütün sadece A2 β-kazein içeren sütte göre, önemli derecede daha yüksek dışkı kıvamına (Ho ve ark., 2014) ve daha fazla gastro-intestinal semptomlar ve yangılara, dışkıda daha düşük toplam kısa zincirli yağ asitlerine ve gastro intestinal sistemde daha uzun geçiş süresi ile bilişsel testlerde daha yüksek hata ve yanıt sürelerinin uzamasına neden olabilmektedir (Jianqin ve ark., 2016).

A2 β-kazein içeren sütün, çeşitli yaşlarda (20-50 yaş) erkek kadın deneklerde geleneksel sütte kıyasla, tüketimden sonraki 1-12 saat içinde, şişkinlik, karın ağrısı, dışkı sıklığı ve dışkı kıvamı gibi gastro-intestinal semptomlara daha az şiddetle neden olduğu ve hatta A2 β-kazein içeren sütün sebep olduğu gastro-intestinal rahatsızlıklar skor olarak, hem laktozu sindirebilen ve hemde sindiremeyen bireylerde daha düşük bulunmuştur (He ve ark., 2017)

Ancak, insanlarda yapılan ve Ekim 2017 den önce yayınlanan klinik deneyler ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtları derleyen sistematik bir çalışmada (Kullenberg de Gaudry ve ark., 2019), A2 β-kazeinin A1 β-kazein ile karşılaştırıldığında sindirim sağlığına orta düzeyde fayda sağladığına, ancak diğer sağlık yararlarının düşük veya çok düşük düzeyde olduğu belirtilmiştir. Şüphesiz bu meta analiz çalışmada da belirtildiği gibi (Kullenberg de Gaudry ve ark., 2019), A1 β-kazein sütünün potansiyel zararlarını, nadir görülen olumsuz sağlık etkilerini de kapsayacak şekilde daha kesin sonuçlar veren çalışmalar için daha fazla katılımcı ile tesadüfi kontrol denemelerine gerek olabilir.

Sonuç

A1 ve A2 β-kazeinlerin neden olduğu olumsuz etkiler bilinmesine karşın bu etkilerin *in vitro* denemeler ve epidemiyolojik çalışmalar sonucunda elde edildiği göz ardı edilmemelidir. Özellikle, A1 β-kazein, insan ve hayvan beslenmesinde önemli bir risk oluşturmaktadır. Bu risk, A.A. dizilimindeki farklılığın sindirim sisteminde BKM-7'yi oluşturmasıyla meydana gelmektedir. BKM-7'nin opioid ve morfin etkisi nedeniyle çölyak, mide rahatsızlığı ve yeni doğanlarda sindirim sistemi yeterli düzeyde gelişemediği için, daha fazla olumsuz etkiye sebep olabilmektedir. Özellikle, yeni doğanlarda BKM-7'nin emilimi nedeniyle, birçok sağlık sorununun (çocuk ani ölümü, kalp rahatsızlıkları, tip-1 diyabet, şizofreni, gastrointesinal sistemin yavaşlaması) ortaya çıkmasına neden olmaktadır. BKM-7 çiğ ve işlenmiş süt ve süt ürünlerinden kana karışabilmektedir. Diğer taraftan A2 β-kazein içeren sütte gen diziliminde mutasyon görülemeyeceğinden, BKM-7 oluşumu gözlenmez. Bu sebeple A2 sütte sağlık sorunlarına neden olmamaktadır. Bütün bunlar göz önüne alındığında alerjik reaksiyonların gözlemlenmemesi için A1 β-kazeinli sütte ziyade, A2 β-kazein içeren hayvan sütte (keçi ve bazı yerli sığır ırklarımız) tercih edilmelidir. Doğal homojenize yapısı, kolay hazımlanabilirliği ve yüksek besleyici değeri nedeniyle keçi sütünün hayvan ve insan beslenmesinde kullanılması tavsiye edilmektedir. *In vitro* deneylerde A1 β-kazeininin neden olacağı problemler net olarak ifade edilemediği için bu deneylerin *in vivo* yapılması tavsiye edilmektedir. Çok sayıda denegün kullanıldığı *in vivo*

deneilerin insanların süt tüketimi ile epidemiyolojik verilere dayandırılması, inek β -kazein sütünün genetik varyantlarının (A1A1, A1A2 ve A2A2) açıklanmasına katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar

- Andiç S, Ayaz RM, Şehriban O. 2021. A1 Milk and Beta-casomorphin-7. *Food and Health*, 7(2): 128-137. doi: 10.3153/FH21007
- Anonim 2018c, Şu adresten erişilebilir: <https://ulusalsutkonseyi.org.tr/wp-content/uploads/S%C3%BCt-Sekt%C3%B6r-%C3%96zeti-ve-Temel-Bilgiler-FAO.pdf> [Erişim tarihi: 16 Kasım 2021]
- Anonim, 2016. Şu adresten erişilebilir: <https://www.supplementler.com/bilgi-bankasi/kazein-protein-nedir> [Erişim tarihi: 21 Ekim 2021]
- Anonim, 2018a. Şu adresten erişilebilir: <https://www.milliyet.com.tr/pembenar/gunluk-sut-ve-sut-urunleri-tuketimi-ne-kadar-olmalı-2673182> [Erişim tarihi: 21 Ekim 2021]
- Anonim, 2018b. Şu adresten erişilebilir: <https://pediaa.com/whats-the-difference-between-a1-and-a2-milk/>. [Erişim tarihi: 10 Kasım 2021]
- Anonim, 2019. Şu adresten erişilebilir: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/131555/mod_resource/content/0/2a.%20Mineral%20Maddeler-Farma2-2019-20%20Bahar.pdf [Erişim tarihi: 21 Ekim 2021]
- Anonim, 2020a. Şu adresten erişilebilir: <https://www.ukatheya.com/all-about-a1-a2-milk-2/>. [Erişim tarihi: 21 Ekim 2021]
- Anonim, 2020b. Şu adresten erişilebilir: <https://arastirma.tarimorman.gov.tr/tepeg/Belgeler/PDF%20Tar%C4%B1m%20%C3%9Cr%20%C3%BCnleri%20Piyasalar%20Temmuz%20Tar%C4%B1m%20%C3%9Cr%20%C3%BCnleri%20Raporu/S%C3%BCt,%20Temmuz-2020,%20Tar%C4%B1m%20%C3%9Cr%20%C3%BCnleri%20Piyasa%20Raporu.pdf> [Erişim tarihi: 16 Kasım 2021]
- Anonim, 2021a. Şu adresten erişilebilir: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/128647/mod_page/content/1/Memenin%20Anatomisi%20ve%20s%C3%BCt%20%C3%BCretimi%20fizyolojisi.pdf [Erişim tarihi: 21 Ekim 2021]
- Anonim, 2021b. Şu adresten erişilebilir: <https://besinler.net/a1-sut-ve-a2-sut-nedir/>. [Erişim tarihi: 9 Kasım 2021]
- Bell SJ, Grochoski GT, Clarke AJ. 2006. Health implications of milk containing β -casein with the A2 genetic variant. *Critical reviews in food science and nutrition*, 46(1): 93-100. doi: 10.1080/10408390591001144
- Bellioni-Busincio B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Busincio L. 1999. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(6): 1191-1194. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70198-3
- Bevilacqua C, Martin P, Candalh C, Fauquant J, Piot M, Roucayrol AM, Heyman M. 2001. Goats' milk of defective α -s1-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to β -lactoglobulin in guinea pigs. *Journal of Dairy Research*, 68(2): 217-227. doi: 10.1017/S0022029901004861
- Boro P, Naha BC, Saikia DP, Prakash C. 2016. A1 and A2 milk & its impact on human health. *International journal of science and nature*, 7(1): 01-05.
- Bozkaya F. 2009. Keçilerde kazein genlerindeki çeşitlilik ve önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 4(2): 133-145.
- Broadbent JA, Condina MR, Colgrave ML. 2021. Quantitative mass spectrometry-based analysis of proteins related to cattle and their products—Focus on cows' milk beta-casein proteoforms. *Methods*, 186: 112-118. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.09.011
- Caroli A, Chiatti F, Chessa S, Rignanese D, Bolla P, Pagnacco G. 2006. Focusing on the goat casein complex. *Journal of Dairy Science*, 89(8): 3178-3187. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72592-9
- Chatterjee B, Patel T. 2015. A2 milk: The Healthier Choice but Unaware. *ARC Journal of Nutrition and Growth (AJNG)* 1(1): 29-33.
- Cosenza G, Pauciuolo A, Colimoro L, Mancusi A, Rando A, Di Bernardino D, Ramunno L. 2007. An SNP in the goat CSN2 promoter region is associated with the absence of β -casein in milk. *Animal genetics*, 38(6): 655-658. doi:10.1111/j.1365-2052.2007.01649.x
- Cunsolo V, Gallian, F, Muccilli V, Saletti R, Marletta D, Bordonaro S, Foti S. 2005. Detection and characterization by high-performance liquid chromatography and mass spectrometry of a goat β -casein associated with a CSN2 null allele. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*, 19(20): 2943-2949. doi: 10.1002/rcm.2143
- De Poi R, De Dominicis E, Gritti E, Fiorese F, Saner S, De Laureto PP. 2020. Development of an LC-MS method for the identification of β -casein genetic variants in bovine milk. *Food Analytical Methods*, 13(12): 2177-2187. doi: 10.3109/09637486.2014.898260
- Dinç H. 2009. Genotyping of beta-casein, kappa-casein and beta-lactoglobulin genes in turkish native cattle breeds and efforts to delineate BCM-7 on human PBMC. [Ph.D.- Doctoral Program]. Middle East Technical University, Ankara, Türkiye.
- Duarte-Vázquez MA, García-Ugalde CR, Álvarez BE, Villegas LM, García-Almendárez BE, Rosado JL, Regalado C. 2018. Use of urea-polyacrylamide electrophoresis for discrimination of A1 and A2 beta casein variants in raw cow's milk. *Journal of food science and technology*, 55(5): 1942-1947. doi: 10.1007/s13197-018-3088-z
- Galliano F, Saletti R, Cunsolo V, Foti S, Marletta D, Bordonaro S, D'Urso G. 2004. Identification and characterization of a new β -casein variant in goat milk by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization mass spectrometry and matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry*, 18(17): 1972-1982. doi: 10.1002/rcm.1575
- Giglioti R, Gutmanis G, Katiki LM, Okino CH, De Sena Oliveira MC, Vercesi Filho AE. 2020. New high-sensitive rhAmp method for A1 allele detection in A2 milk samples. *Food chemistry*, 313: 126167. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126167
- Gün İ, Soyuçuk A. 2018. A1 VE A2 Sütlerin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri, Effect of A1 AND A2 Type Milk on Human Health. Full text book, Burdur/TURKEY 02-05 May 2018 1st International Health Sciences and Life Congress, 68.
- Haq MRU, Kapila R, Saliganti V. 2014. Consumption of β -casomorphins-7/5 induce inflammatory immune response in mice gut through Th2 pathway. *Journal of functional foods*, 8: 150-160. doi: 10.1016/j.jff.2014.03.018
- He M, Sun J, Jiang ZQ, Yang YX. 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(1): 1-12. doi: 10.1186/s12937-017-0275-0
- 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. *European journal of clinical nutrition*, 68(9): 994-1000. doi: 10.1038/ejcn.2014.127

- Hohmann LG, Weimann C, Scheper C, Erhardt G, König S. 2021. Genetic diversity and population structure in divergent German cattle selection lines on the basis of milk protein polymorphisms. *Archives Animal Breeding*, 64(1): 91-102. doi: 10.5194/aab-64-91-2021
- Høst A. 2002. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 89(6): 33-37. doi:10.1016/S1081-1206(10)62120-5
- Kawasaki K, Lafont AG, Sire JY. 2011. The evolution of milk casein genes from tooth genes before the origin of mammals. *Molecular biology and evolution*, 28(7): 2053-2061. doi: 10.1093/molbev/msr020
- Kumari A, Kumar A, Farooq S, Maan S. 2019. A1/A2 grading of milk: An enigma or reality. *The Pharma Innovation Journal*, 8(2): 525-528(2): 525-528. ISSN (E): 2277- 7695, ISSN (P): 2349-8242
- Marletta D, Bordonaro S, Guastella AM, D'urso G. 2004. Genetic polymorphism at CSN1S2 locus in two endangered Sicilian goat breeds. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 121(1): 52-56. doi: 10.1046/j.0931-2668.2003.00413.x
- Marletta D, Criscione A, Bordonaro S, Guastella AM, D'Urso G. 2007. Casein polymorphism in goat's milk. *Le Lait*, 87(6): 491-504. doi: 10.1051/lait:2007034
- Mehta BM. 2015. Chemical composition of milk and milk products. *Handbook of food chemistry*, 511-553. ISBN 978-3-642-36604-8, ISBN 978-3-642-36605-5 (eBook), ISBN 978-3-642-36606-2 (print and electronic bundle), doi: 10.1007/978-3-642-36605-5
- Mercier JC, Vilotte JL. 1993. Structure and function of milk protein genes. *Journal of dairy science*, 76(10): 3079-3098. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(93)77647-X
- Miluchová M, Gábor M, Trakovická A, Hanusová J. 2016. Bovine beta casein A1 variant as risk factor for human health. *Acta fytotechnica et Zootechnica*, 19(5). doi: 10.15414/afz.2016.19.si.48-51
- Nagpal R, Behare PV, Kumar M, Mohania D, Yadav M, Jain S, Yadav H. 2012. Milk, milk products, and disease free health: an updated overview. *Critical reviews in food science and nutrition*, 52(4): 321-333. doi: 10.1080/10408398.2010.500231
- Nguyen DD, Solah VA, Buseti F, Smolenski G, Cooney T. 2020. Application of ultra-high performance liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry (Orbitrap™) for the determination of beta-casein phenotypes in cow milk. *Food chemistry*, 307: 125532. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125532
- Nongonierma AB, FitzGerald RJ. 2015. The scientific evidence for the role of milk protein-derived bioactive peptides in humans: A Review. *Journal of Functional Foods*, 17: 640-656. doi: 10.1016/j.jff.2015.06.021
- Pal S, Woodford K, Kukuljan S, Ho S. 2015. Milk intolerance, beta-casein and lactose. *Nutrients*, 7(9): 7285-7297. doi: 10.3390/nu7095339
- Pérez MJ, Leroux C, Bonastre AS, Martin P. 1994. Occurrence of a LINE sequence in the 3' UTR of the goat α s1-casein E-encoding allele associated with reduced protein synthesis level. *Gene*, 147(2): 179-187. doi: 10.1016/0378-1119(94)90063-9
- Persuy MA, Printz C, Medrano JF, Mercier JC. 1999. A single nucleotide deletion resulting in a premature stop codon is associated with marked reduction of transcripts from a goat β -casein null allele. *Animal Genetics*, 30(6): 444-451. doi: 10.1046/j.1365-2052.1999.00547.x
- Ramunno L, Longobardi E, Pappalardo M, Rando A, Di Gregorio P, Cosenza G, Masina P. 2001. An allele associated with a non-detectable amount of α s2 casein in goat milk. *Animal Genetics*, 32(1): 19-26. doi: 10.1046/j.1365-2052.2001.00710.x
- Ramunno L, Mariani P, Pappalardo M, Rando A, Capuano M, Di Gregorio P, Cosenza G. 1995. Un gene ad aettato maggiore sul contenuto di caseina? nel latte di capra. *Atti XI Cong. Naz. ASPA-Grado (GO)*, 19-22.
- Raynes JK, Day L, Augustin MA, Carver JA. 2015. Structural differences between bovine A1 and A2 β -casein alter micelle self-assembly and influence molecular chaperone activity. *Journal of dairy science*, 98(4): 2172-2182. doi: 10.3168/jds.2014-8800
- Roberts B, DiTullio P, Vitale J, Hehir K, Gordon K. 1992. Cloning of the goat β -casein-encoding gene and expression in transgenic mice. *Gene*, 121(2): 255-262. doi: 10.1016/0378-1119(92)90129-D
- Rout PK, Verma M. 2021. Post translational modifications of milk proteins in geographically diverse goat breeds. *Scientific reports*, 11(1): 1-16. doi: 10.1038/s41598-021-85094-9
- Sabbah A, Hassoun S, Drouet M. 1996. Cow milk allergy and use of goat milk as a substitute. *Proceedings of the Colloque Interets nutritionnel et dietetique du lait de chevre, Niort, France*, 7: 119-121.
- Shah NP. 2000. Effects of milk-derived bioactives: an overview. *British Journal of Nutrition*, 84(S1): 3-10. doi: 10.1017/S000711450000218X
- Swinburn B. 2004. Beta casein A1 and A2 in milk and human health. Report to New Zealand Food Safety Authority, 1-43.
- Şahin Ö, Boztepe S, Aytekin İ. 2018. A1 and A2 Bovine Milk, the Risk of Beta-casomorphin-7 and Its Possible Effects on Human Health:(II) Possible Effects of Beta-casomorphin-7 on Human Health. *Selcuk Journal of Agriculture and Food Sciences*, 32(3): 640-645. doi: 10.15316/SJAFS.2018.147
- Tailford KA, Berry CL, Thomas AC, Campbell JH. 2003. A casein variant in cow's milk is atherogenic. *Atherosclerosis*, 170(1): 13-19. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00131-X
- Troy CS, MacHugh DE, Bailey JF, Magee DA, Loftus RT, Cunningham P, Bradley DG. 2001. Genetic evidence for Near-Eastern origins of European cattle. *Nature*, 410(6832): 1088-1091. doi: 10.1038/35074088
- Truswell AS. 2005. The A2 milk case: a critical review. *European journal of clinical nutrition*, 59(5): 623-631. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602104
- Uğur F. 2014. Sığır Yetiştirme. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Yayınları No: 117 SİĞİR YETİŞTİRME (Ders Kitabı) ISBN: 978-605-4222-36-0
- Yerlikaya O, Karagözlü C. 2008. İnsan Beslenmesinde İnek Sütü. Türkiye, 21-23 Mayıs, Türkiye 10. Gıda Kongresi s. 805-808.