



**KOLOSTRUM: FARMAKOLOJİK,
NUTRASÖTİKAL VE FONKSİYONEL
ÖZELLİKLERİ**

Merve KARLIDAĞ

Yüksek Lisans Tezi

**Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Binnur KAPTAN**

2020

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KOLOSTRUM: FARMAKOLOJİK, NUTRASÖTİKAL VE
FONKSİYONEL ÖZELLİKLERİ**

Merve KARLIDAĞ

GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Binnur KAPTAN

TEKİRDAĞ-2020

Her hakkı saklıdır.



Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde eksiksiz biçimde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Merve KARLIDAĞ

İMZA

Dr. Öğr. Üyesi Binnur KAPTAN danışmanlığında, Merve KARLIDAĞ tarafından hazırlanan “Kolostrum: Farmakolojik, Nutrasötikal ve Fonksiyonel Özellikleri” başlıklı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından 13.06.2020 tarihinde Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Dr. Öğr. Üyesi Fatma ÇOŞKUN

İmza:

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Şafak YILDIRIM

İmza:

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Binnur KAPTAN (**Danışman**)

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Doç. Dr. Bahar UYMAZ
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KOLOSTRUM: FARMAKOLOJİK, NUTRASÖTİKAL VE FONKSİYONEL

ÖZELLİKLERİ

Merve KARLIDAĞ

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Binnur KAPTAN

Kolostrum, süt vermeye başlayan memenin ilk sekresyonudur ve laktasyon sütünden farklı özellikler göstermektedir. Kolostrum protein, karbonhidrat, yağ, vitamin gibi besin maddelerine ek olarak özellikle spesifik fonksiyonlar için gerekli biyolojik olarak aktif moleküller olan immüoglobulinler, antimikrobiyal peptitler ve büyüme faktörleri bakımından zengindir. Yaşamın ilk gıdası olan kolostrum, yenidoğan insanlarda ve hayvanlarda sindirim sisteminin ve bağışıklık fonksiyonunun olgunlaşmasını ve doku büyümesini destekler, yenidoğanların immünolojik savunmasına katkıda bulunur. Sığır kolostrumunun yenidoğanlarda ve yetişkinlerde çeşitli hastalıkları önleyebilecek veya hafifletebilecek umut verici nutrasötiklerden biri olabileceğine dair ortaya çıkan çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bu derleme tez çalışmasında, kolostrumun nutrasötik bileşenlerinin tanımlanması ve çeşitli hastalıklara karşı koruma sağlamadaki rolü hakkında verilen bilgiler doğrultusunda; kolostrumun birçok önemli besin bileşenine sahip olduğu, terapötik kullanımını genişletmek için iyi tasarlanmış çift-kör kontrollü plasebo çalışmalarının yapılması, hastalıkların tedavi edilmesinde aktif rollerinin bulunduğu, gıda katkı maddesi olarak kullanılabilirliği, immün sistemini geliştirmede etkin rol oynadığı, kolostrum için gelecek öngörüler arasında yer aldığı belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kolostrum, Kolostrum kaynaklı bağışıklık, İmmün faktörler, Büyüme faktörleri, Nutrasötik, Kolostral immüoglobulinler.

2020, 94 sayfa

ABSTRACT

MSc Thesis

COLOSTRUM: PHARMACOLOGICAL, NUTRACEUTICAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES

Merve KARLIDAĞ

Tekirdağ Namık Kemal University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Food Engineering

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Binnur KAPTAN

Colostrum is the first secretion of the breast that starts to give milk and shows different features than lactation milk. In addition to nutrients such as colostrum protein, carbohydrate, fat, vitamin, it is rich in immunoglobulins, antimicrobial peptides and growth factors, especially biologically active molecules necessary for specific functions. Colostrum, the first food of life, supports the maturation and tissue growth of the digestive system and immune function in newborns and animals, contributes to the immunological defense of newborns. There are studies emerging that bovine colostrum may be one of the promising nutraceuticals that can prevent or alleviate various diseases in newborns and adults. In this review thesis study, in line with the information given about the definition of nutraceutical components of colostrum and its role in protecting against various diseases; it has been determined that colostrum has many important nutritional components, well designed double-blind controlled placebo studies to expand its therapeutic use, they have an active role in treatment of diseases, their availability as a food additive, play an active role in developing the immune system, and are among the future predictions for colostrum.

Key words: Colostrum, Colostrum-derived immunity, Immune factors, Growth factors, Nutraceutical, Colostral immunoglobulins.

2020, 94 pages

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TEŞEKKÜR	ix
1. GİRİŞ	1
2. KOLOSTRUM	4
2.1. Kolostrum Kullanımının Tarihi	4
2.2. Kolostrumun Salgılanması.....	5
2.3. Kolostrumun Bileşimi.....	7
3. KOLOSTRUMUN NUTRASÖTİKAL BİLEŞENLERİ VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ	15
3.1. Büyüme Faktörleri	17
3.1.1. Epidermal Büyüme Faktörü	18
3.1.2. Fibroblast Büyüme Faktörü.....	19
3.1.3. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü	19
3.1.4. Dönüştürücü Büyüme Faktörleri.....	20
3.1.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri	20
3.1.6. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü.....	21
3.2. İmmün Faktörler	21
3.2.1. İmmüoglobulinler	21
3.2.2. Prolince Zengin Polipeptitler.....	25
3.2.3. Laktoferrin	26
3.2.4. Sitokinler	27
3.2.5. Lizozim.....	27
3.2.6. Laktoperoksidaz	27
3.2.7. α -Laktalbumin	28
3.2.8. β -Laktoglobulin	28
3.2.9. Lökositler.....	29
3.2.10. Glikomakropeptit.....	29
3.2.11. Kazein.....	30

4. KOLOSTRUMUN TERAPÖTİK UYGULAMALARI	31
4.1. Gastrointestinal Hastalıklar	31
4.2. Otoimmün Hastalıklar	35
4.3. Kardiyovasküler Hastalıklar	35
4.4. Metabolik Hastalıklar	36
4.5. Nörodejeneratif Hastalıklar	36
4.6. İmmün Yetmezlikle İlişkili Diyare ve Enfeksiyöz Diyare	37
4.7. Kanser	40
4.8. Vücut Kompozisyonu ve Spor Performansı	42
5. KOLOSTRUMUN FONKSİYONEL ÖZELLİKLERİ	45
5.1. Kolostrumun Gıda Takviyesi Olarak Kullanımı	45
5.2. Kolostrumun Süt ve Süt Ürünleri Üretiminde Kullanımı	46
5.3. Kolostrumun Şekerleme ve Sakız Üretiminde Kullanımı	48
5.4. Kolostrumun Bebek Formüllerinde Kullanımı	49
5.5. Kolostrumdan Üretilen Geleneksel Gıdalar	49
5.6. Kolostrumun Yem Takviyesi Olarak Kullanımı	50
6. KOLOSTRUM İÇİN GELECEK ÖNGÖRÜLERİ	51
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	85

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Türlerle göre kolostrum ve süt bileşenleri.....	8
Çizelge 2.2. Sığır kolostrumunun yağda çözünen vitamin miktarları	9
Çizelge 2.3. Sığır kolostrumu ve sütüne ait doymamış yağ asitleri profili	10
Çizelge 2.4. Kolostrumun laktasyon sütüne dönüşümü sırasında kimyasal bileşiminde meydana gelen değişimler (%)	11
Çizelge 2.5. İnek, keçi, manda ve insan kolostrumunun mineral içerikleri	12
Çizelge 2.6. Sığır kolostrumunun önemli biyoaktif bileşenleri.....	13
Çizelge 2.7. Sığır kolostrumunda mevcut biyoaktif bileşenlerin insan sağlığı üzerindeki etkileri	14
Çizelge 3.1. Bazı büyüme faktörlerinin sığır kolostrumu ve sütündeki konsantrasyonları.....	18
Çizelge 3.2. Sığır kolostrumu ve sütündeki immüoglobulin fraksiyonlarının düzeyi.....	22
Çizelge 5.1. Gıda takviyelerinde farklı formlarda bulunan kolostrum içerikleri ve sağlık üzerine etkileri	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kolostrum ve sütte bulunan ve konak savunma sisteminde rol alan önemli proteinlerin taşınımı	6
Şekil 2.2. Kolostrumun temel bileşenleri	7
Şekil 3.1. Antikor molekülünün temel yapısı	23
Şekil 3.2. Sığır immüoglobulinlerinin bağışıklık sistemi üzerindeki etki mekanizması	24
Şekil 4.1. MCF-7 meme kanseri hücrelerinde apoptozun laktoferrin dozuna bağlı olarak artması	42
Şekil 5.1. Kolostrum serum protein tozu ve konsantre toz üretim şeması	45
Şekil 5.2. Kolostrum bazlı geleneksel khees tatlısı	49



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AIDS	: Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu
CVID	: Yaygın değişken immün yetmezlik
Da	: Dalton
dk	: Dakika
DSS	: Dekstran sülfat sodyum
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EPEC	: Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
g	: Gram
GMP	: Glikomakropeptit
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
Ig	: İmmüoglobulin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
İBH	: İnflamatuar bağırsak hastalığı
kg	: Kilogram
L	: Litre
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
NEK	: Nekrotizan enterekolit
ng	: Nanogram
NSAID	: Steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaç
°C	: Santigrat derece
PGDF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PRP : Prolince zengin polipeptit
TGF : Dönüştürücü büyüme faktörü
TNBS : Trinitrobenzen sülfonik asit
VEGF : Vasküler endotel büyüme faktörü
 α : Alfa
 β : Beta
 ω : Omega



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin boyunca karşılaştığım her zorlukta ve danıştığım her konuda beni her zaman güler yüzü ile karşılayıp, engin bilgilerini aktaran, çalışmamın her aşamasını takip eden, fikir ve görüşleriyle bana bilimsel bakış açısını aşılayan, yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli Danışman Hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Binnur KAPTAN'a üzerimdeki emekleri için teşekkürü borç bilir, saygılarımı sunarım.

Çalışmamın en zorlu anlarında beni motive eden sevgili arkadaşım Merve KAZANCI ve değerli ailesine teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte bana olan inancı, güveni, desteği ve sevgisi ile bugünlere gelmemde maddi ve manevi emeklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, beni her zaman cesaretlendiren, ilgisini, sevgisini ve duasını her zaman hissettiğim annem Sultan KARLIDAĞ'a üzerimdeki sayısız emekleri için minnettarım.

Her zaman bana ve ideallerime inanan, çalışmaktan ve emek vermekten vazgeçmemeyi öğreten, varlıklarını armağan olarak gördüğüm kız kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2020

Merve KARLIDAĞ
Gıda Mühendisi

1. GİRİŞ

Yenidoğan memelilerin ilk gıdası olan kolostrum, gebeliğin sonlarında maternal meme bezinin ürettiği ve doğumdan sonra ilk 72 saat boyunca salgılanan süttür. Erken süt olarak da bilinen ve doğanın bir armağanı olan kolostrumun temel biyolojik işlevi, yaşamın en savunmasız evresindeki yenidoğanın patojenlere karşı bağışıklık kazanmasını sağlamak, büyüme ve gelişimini desteklemektir (Tripathi ve Vashishtha, 2006).

Bileşimi ve fizikokimyasal özellikleri oldukça dinamik ve değişken olan kolostrum daha yüksek oranda protein, immüoglobulinler, vitaminler, mineraller, antimikrobiyal peptitler (laktoferrin, lizozim ve laktoperoksidaz) ve büyüme faktörleri içermesi nedeniyle laktasyon sütünden ayrılmaktadır (McGrath, Fox, McSweeney ve Kelly, 2016; Silva, Rangel, Mürmam, Bezerra ve Oliveira, 2019).

Kolostrumun önemli bileşenleri bağışıklık faktörleri ve büyüme faktörleri olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Kolostrum özellikle immüoglobulinler ve laktoferrin, büyüme ve antimikrobiyal faktörler bakımından zengindir; bunların hepsi, yenidoğan hayvanlarda ve insanlarda doku büyümesini ve sindirim sisteminin olgunlaşmasını ve bağışıklık fonksiyonunu teşvik etmektedir. Kolostrumda bulunan immüoglobulinler, bakteriyel ve viral antijenlerle şelatlı bir kompleks oluşturarak antimikrobiyal aktiviteyi başlatır. İnsan kolostrumundan 100 kat ile 1000 kat daha güçlü olan sığır kolostrumu bileşenleri, pasif bağışıklıklarını oluşturmak için yeterli anne kolostrumuna sahip olmayan, yenidoğan bebekler için güvenilir bir tercih durumundadır (Buttar, Bagwe, Bhullar ve Kaur, 2017).

Mide sindirimine dirençli olan ve gastrointestinal sistem üzerinde lokal ve sistemik etkiler gösterebilen büyüme faktörleri, ekstraksiyon ve saflaştırmadan sonra süt endüstrisi için yeni katma değeri yüksek pazarlar oluşturabilen büyüleyici bir molekül grubudur. Kolostrum, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I, IGF-II), dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF- β 1, TGF- β 2), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerini içermektedir. Büyüme faktörü ekstreleri, yara iyileşmesi ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde terapötik preparatlar olarak kullanılmıştır. Nutrasötikler olarak büyüme faktörlerinin potansiyeli in vitro ve in vivo olarak çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (Gauthier, Pouliot ve Maubois, 2006; Playford vd., 1996; Playford vd., 2001).

Kolostrum iyi dengelenmiş besinlerin mükemmel bir kaynağıdır ve ayrıca sindirimi, emilen besinlere metabolik yanıtları, spesifik organların büyümesini ve gelişmesini ve hastalığa karşı direnci etkileyen bir dizi biyolojik aktivite sergiler. Bu biyolojik aktiviteler esas olarak kolostrumdaki proteinler ve peptitlerden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, kolostrum proteini bileşenlerinin biyolojik aktivitesinin bir kısmı gizlidir ve sadece proteolitik etki üzerine salınır. Biyoaktif peptitler, sindirim sırasında, fermentasyon ve gıda işleme sırasında aktifleşir. Biyoaktif peptitler serbest kaldığında, insan vücudunda gastrointestinal, kardiyovasküler, bağışıklık, endokrin ve sinir sistemleri gibi çok çeşitli fizyolojik fonksiyonlar sergilerler. Bu peptitlerin konsantreleri gıda ve farmasötik uygulamalar için sağlığı geliştiren potansiyel nutrasötiklerdir (Anusha ve Bindhu, 2016; Park ve Nam, 2015; Singh ve Sachan, 2011).

Fonksiyonel gıdalar ve nutrasötiklerin geliştirilmesi üzerine yapılan araştırmalarda sığır kolostrumunun yetişkin nüfusa sağlık yararları sağlama yeteneğine odaklanılmıştır. Yenidoğan beslenmesindeki rolünün yanı sıra, araştırmacılar kolostrumun alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklar (Bilikiewicz ve Gaus 2004; Lemieszewska vd., 2018; Szanislo vd., 2009) mikrobiyal enfeksiyon ve diyare (Barakat, Meheissen, Omar ve Elbana, 2020; Civra vd., 2019; Kaducu, Okia, Upenyho, Elfstrand ve Florén, 2011), otoimmün hastalıklar (Hung, Wu, Lin ve Hwang, 2018) ve gastrointestinal bozukluklar (Bodammer, Maletzki, Waitz ve Emmrich, 2011; Filipescu vd., 2018) gibi hastalık koşullarına karşı etkili bir nutrasötik olabileceğini göstermektedir.

Sığır kolostrumu preparatları güvenli, etkili, doğal ve kolay biyoyararlanımlı, hem yenidoğanlar hem de yetişkinler için hastalık önleme ve tedavi seçeneği sunabilir ve yenilikçi fonksiyonel gıdaların ve nutrasötiklerin formülasyonunda doğal bir bileşen olarak kullanılma potansiyeli yüksektir (Ahmadi, Velciov, Scurtu, Ahmadi ve Olariu, 2011; Filipescu vd., 2018; Pandey, Dar, Mondal ve Nagaraja, 2011; Rathe, Müller, Sangild ve Husby, 2014).

Kolostrum biyoaktif bileşenlerinin yakın gelecekte ilaçların tamamen yerini alıp almayacağı belirsizdir ancak “gıda ilaçları” veya nutrasötiklerin artan takdiri, sentetik farmakolojik ilaçların yerine ikame bir rol oynamaktan ziyade tamamlayıcı bir rol oynamaktadır. Kolostrumun mevcut ürün çeşitliliği için artan bir kullanım alanı bulmaya devam edeceği ve biyoaktif bileşenlerinin tüketici üzerindeki fonksiyonel özelliklerinin hastalık önleyici bir etki göstereceği ve paha biçilmez ve ucuz, fonksiyonel bir gıda olacağı umulmaktadır (Conte ve Scarantino, 2013; Séverin ve Wenshui, 2005).

Kolostrum insan sağlığını olumlu yönde etkileyebilecek çeşitli hastalıkların patojenetik fazlarına sinerjik olarak müdahale edebilen biyolojik olarak aktif moleküllerin zengin kaynağıdır. Kolostrumun yenidoğanlarda, yetişkinlerde ve yaşlılarda çeşitli hastalıkları önleyebilecek veya hafifletebilecek etkide umut verici nutrastiklerden biri olabileceğine dair ortaya çıkan çalışmalar bulunmaktadır. Kolostrumun bireyler üzerinde terapötik rollerini genişletmek ve nutrasötik özellikleri hakkında farkındalık yaratmak amacıyla kolostrum ve ürünleriyle iyi tasarlanmış, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalara daha fazla ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Alexieva, Markova ve Nikolova, 2004; Buttar vd., 2017; Struff ve Sprotte, 2008).

Bu çalışmada kolostrumun farmakolojik, nutrasötik ve fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

2. KOLOSTRUM

2.1. Kolostrum Kullanımının Tarihi

Kolostrum kullanımının tarihi uzun bir geçmişe dayanmaktadır. Eski Mısırlıların göz enfeksiyonlarının tedavisi için kolostrum kullandıkları bildirilmektedir (Buckley, 2002). Hindistan'da, ayurvedik yaşam biçiminin manevi liderleri binlerce yıl boyunca çeşitli hastalıkların tedavisinde kolostrum reçete ederek, kolostrumun iyileştirici ve tedavi edici özelliklerini göstermişlerdir. Ayrıca İskandinav ülkelerinde buzağularının doğumunu ve sağlıklarını kutlamak amacıyla insanların bal ve kolostrumdan hazırladıkları tatlıyı tükettikleri bildirilmektedir (Rocha, 2016).

1799 yılında Hufeland, ilk kez rasyonel analize dayalı olarak, kolostrumun süten farklı olduğunu ve buzağuların hızlı gelişimi ve sağlıklı büyümesi ile sığır kolostrum tüketimi arasındaki ilişkiyi bildirmiş, Ehrlich (1892), ise kolostrumun anneden yavruya immün faktörler ve antikorları iletilmenin bir aracı olduğunu savunmuştur. 1962 yılı ve daha sonrasında yapılan çalışmalarda kolostrumun çocuk felcine (poliomyelit) karşı antikorlar içermesi nedeniyle, bu hastalığa yakalanmaya duyarlı çocuklarda kullanılması önerilmiş ve çocuk felci antikorları inek kolostrumundan izole edilerek başarılı bir aşı geliştirilmiştir (Pakkanen ve Aalto, 1997; Sabin ve Fieldsteel, 1962; Uruakpa, Ismond ve Akobundu, 2002). 19. yüzyılın sonlarında, araştırmacılar kolostrum üzerinde detaylı çalışmalara ve kolostrumun yenidoğanların hayatta kalması, büyüme ve gelişimi için önemini belgelemeye başlamışlardır.

Tyrrell (1981), kolostrum bileşimindeki yüksek oranda antikor ve immünoglobulinlerin organizma tarafından absorbe edilmeyip bağırsak kanalında kaldığını ve immün faktörlerin sağlıklı bağırsak mikroflorasının sürdürülmesinde kilit rol oynadığını bildirmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarla birlikte, kolostrumun özellikle immün sistemi zayıf bireylerdeki *Cryptosporidium* türlerinin ve rotavirüsün neden olduğu diyareye karşı koruyucu özellik gösterdiği ortaya konulmuştur (Bogstedt vd., 1996; Mitra vd., 1995; Ungar, Ward, Fayer ve Quinn, 1990).

Kolostruma olan ilgi, insan beslenmesinde kolostrumun önemini vurgulayan geniş bilimsel ve klinik araştırmalar nedeniyle her geçen gün artmaktadır. Yapılan son çalışmalarda, kolostrum kullanımı bazı hastalıkların önlemesiyle gerekçelendirilmiştir. Araştırmacılar,

kolostrum bazlı ürünlerin gelecekte fonksiyonel gıda pazarında önemli bir rol oynayabileceğini öngörmektedir (Dzik vd., 2017).

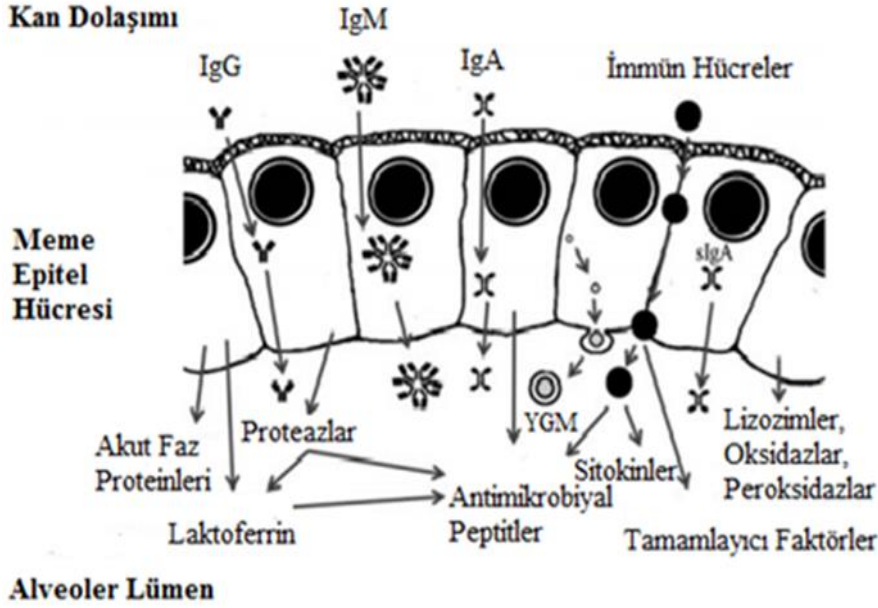
2.2. Kolostrumun Salgılanması

Birçok biyokimyasal immünolojik ve fizyolojik özelliğe sahip olan kolostrum; mamogenez, kolostrogenez, laktogenez, laktasyon ve involüsyon evrelerine sahip kompleks bir organ olan meme bezi, geç gebelik döneminde laktasyon için hazırlanırken, kolostrogenez evresinde oluşur (Barrington, McFadden, Huyler ve Besser, 2001).

Meme bezinin benzersiz bir fonksiyonu olan kolostrogenez yani immünoglobulinlerin maternal dolaşımdan meme salgılarına transferi (Şekil 2.1) evcil ruminantlarda doğumdan birkaç hafta önce başlar (Castro, Capote, Bruckmaier ve Argüello, 2011). Meme sekresyonuna aktarılan temel immünoglobulin (Ig) olan IgG1, meme epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan özel FcRn reseptörleri aracılığıyla kan dolaşımından kolostrum içine transsitoz işlemi ile spesifik olarak taşınır (Hurley ve Theil, 2011; Kacskovics, 2004). Bu işlem, bulunan plasenta tipi nedeniyle immünoglobulinlerin geçişi sağlanamayan, doğum sonrası kolostrum alımıyla pasif bağışıklık edinen ruminantlar için özellikle önemlidir (Chucru vd., 2010).

Kolostrogenez evresinde immünoglobulinlerin transsitozuna ek olarak çok sayıda endokrin etkileşim bulunmaktadır. Meme bezinde kolostrum oluşumu, laktogenez ve doğumun zamanlaması endokrin sinyallerle düzenlenmektedir. Kolostrogenez östradiol ve progesteron hormonları tarafından başlatılırken, durdurulması ise laktojenik hormonların etkisiyle gerçekleşir (Gross vd., 2014; Stark, Vachkova, Wellnitz, Bruckmaier ve Baumrucker, 2013). Prolaktin, laktasyonun başlangıcında IgG1 reseptörünün ekspresyonunu inhibe etmekte ve kolostruma IgG transferinin durdurulmasına neden olmaktadır (Barrington vd., 2001).

Kolostrogenez evresinden laktogenez evresine geçiş, meme bezi hacminde gözle görülür ani bir artış (şişme-torbalanma-kabarma) olarak kendini göstermektedir (Baumrucker ve Bruckmaier, 2014). Kolostrum verimi doğum öncesi dönemde beslenmeden etkilenmekte, enerji gereksinimlerinin artmasının kolostral IgG konsantrasyonu üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır (Castro vd., 2011). Kuru dönemdeki ısı stresi maternal hayvanda meme bezi gelişimi ve metabolizmasını, yavruda doğum ağırlığı, IgG emilim oranını, toplam plazma protein miktarını, periferik kan mononükleer hücre proliferasyonunu ve kolostrumdan pasif IgG transferini olumsuz etkilemektedir (Tao, Monteiro, Thompson, Hayen ve Dahl, 2012).



Şekil 2.1. Kolostrum ve sütte bulunan ve konak savunma sisteminde rol alan önemli proteinlerin taşınımı (Hernández-Castellano, Almeida, Castro ve Argüello, 2014; Wheeler, Hodgkinson, Prosser ve Davis, 2007)

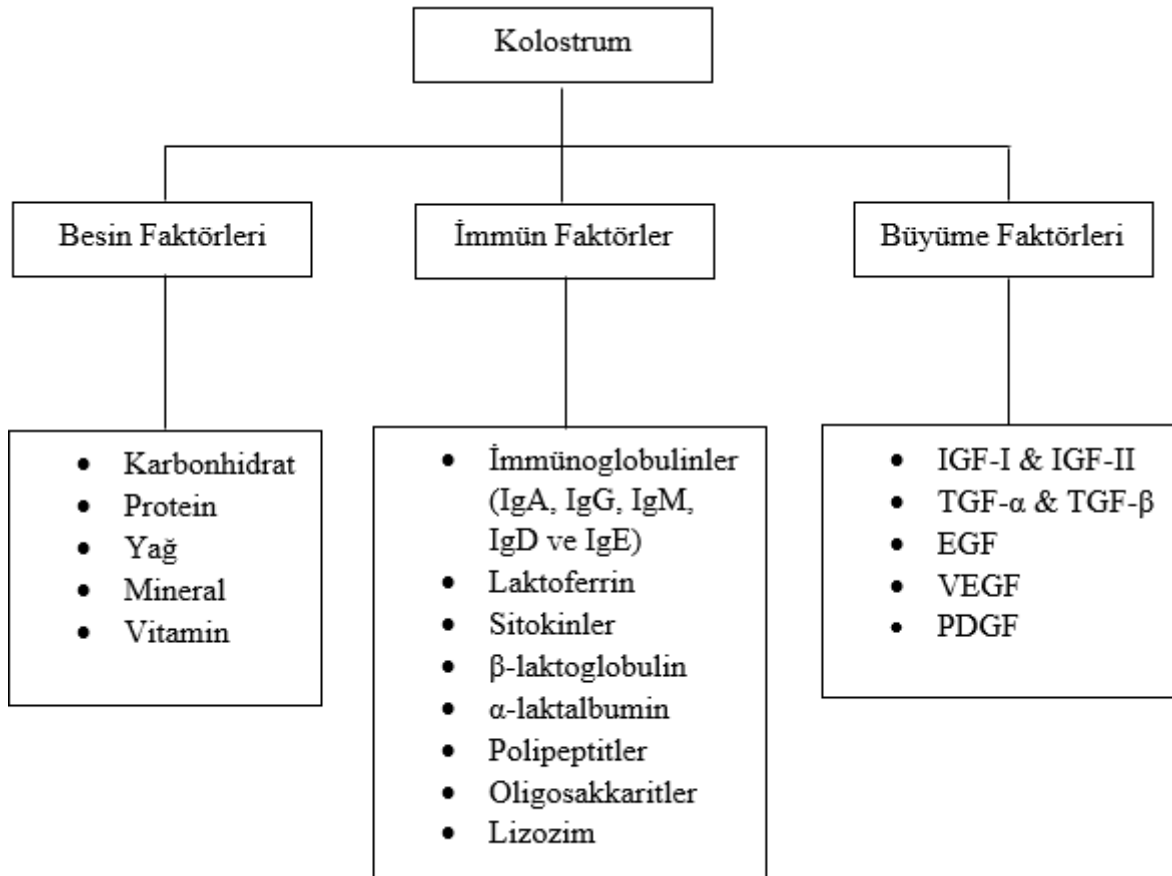
Ruminant hayvanlarda varolan plasenta tipinden dolayı immünoglobulinlerin yavruya geçişi sağlanamamakta ve yavrunun immünitesi, doğum sonrası alınan kolostrum ile edinilmektedir. Doğum sonrası yeterli miktarda kolostrum alamamış hayvanlarda pasif transfer yetmezliği sendromu gelişebilmekte ve bu durum yavruların enfeksiyonlara karşı savunmasız hale gelmesine neden olmaktadır. Septisemik hastalıklar (kan enfeksiyonu), pasif transfer yetmezliğinin neden olduğu hastalıkların başında gelmektedir (Yılmaz ve Akgül, 2014).

Yenidoğan buzağuların kolostrum ile beslenmesiyle ilgili ilk yapılan çalışmalardan biri olan kolostrumla beslenen ve kolostrumdan yoksun bırakılmış iki deney grubunda yaşamın ilk 3 haftasında ölüm oranları sırasıyla %0 ve %75 olarak kaydedilmiştir. Nekropsi sonuçları ise, kolostrum almayan buzağuların septisemiden öldüğünü ortaya koyarak, kolostrumla sağlanan bazı bileşenlerin buzağuların bakteriyel enfeksiyonlara karşı bağışıklık kazanmasında kritik bir rol oynadığı belirtilerek kolostrumun yenidoğan buzağı sağ kalımı için önemi ortaya konulmuştur (Smith ve Little, 1922).

2.3. Kolostrumun Bileşimi

Süt vermeye başlayan memenin ilk salgısı olan görünüş, bileşim ve çeşitli özellikler bakımından normal süttten çok farklı özellikler gösteren kolostrum, sarı-kahverengi arası bir renk, tuzlu-acı bir tat ve anormal kokuya sahiptir. Normal süttten daha yüksek özgül ağırlığa sahip olan kolostumun özelliklerinin kana benzemesi, plasenta dönemi süresince kanla beslenmiş olan yavrunun süt ile beslenme dönemine adaptasyonunu sağlamaktadır (Bernabucci, Basiricò ve Morera, 2013).

Birçok besin faktörü, immün faktör ve büyüme faktörü içeren kolostrum (Şekil 2.2), yenidoğanların çok küçük ve olgunlaşmamış gastrointestinal sisteminde yüksek konsantrasyonlu düşük hacimli bir biçimde doğal olarak üretilen besinleri sağlar ve yenidoğanlarda laktasif etki göstererek mekonyum adı verilen ilk dışkılarının geçişine yardımcı olur (Cohen, 2006; de Almeida ve Draque, 2007).



Şekil 2.2. Kolostrumun temel bileşenleri (Tripathi ve Vashishtha, 2006)

Kolostrum bileşimi ve kalitesi; laktasyon sayısı (Romero, Beltrán, Rodríguez, De Olives ve Molina, 2013), mastitis (Maunsell vd., 1998), mevsim (Ruiz, Seseña, Rieiro ve Palop, 2015), beslenme durumu ve cins (Zarcula vd., 2010) dâhil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Türlerle göre kolostrum ve süt bileşenleri Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Türlerle göre kolostrum ve süt bileşenleri

Tür	Kolostrum (g/100 g)				Süt (g/100 g)				Yazar
	Kuru Madde	Protein	Yağ	Laktoz	Kuru Madde	Protein	Yağ	Laktoz	
İnek	27.64	14.92	6.70	2.49	11.91	3.31	4.09	3.94	(Kehoe, Jayarao ve Heinrichs, 2007) (Pecka-Kiełb vd., 2016)
Keçi	21.32	10.24	7.73	1.93	12.24	3.35	3.67	4.23	(Yang, Chen ve Zhang, 2009) (Mayer ve Fiechter, 2012)
Koyun	24.58	12.44	8.21	3.23	15.35	5.66	3.51	5.45	(Martini, Altomonte ve Salari, 2012) (Kowalewska-Łuczak, Czerniawska-Piątkowska ve Pecka-Kiełb, 2017)
Kısırak	19.34	15.21	1.68	2.46	11.41	2.06	1.78	6.64	(Pecka, Dobrzański, Zachwieja, Szulc ve Czyż, 2012)
Domuz	24.87	13.76	5.66	3.10	18.66	4.61	7.10	6.11	(Więcek, Rekiel, Bartosik, Głogowski ve Kuczyńska, 2018)
Deve	12.88	4.95	3.10	4.40	11.08	2.4	3.2	4.60	(Omer ve Eltinay, 2008)

Mutlak bir bileşime sahip olmayan kolostrum sütü laktasyon süte göre genel olarak kuru madde, globulin, kazein, başta magnezyum olmak üzere mineral maddeler (Bagwe, Tharappel, Kaur ve Buttar, 2015), vitaminlerden özellikle A vitamini (Bagwe vd., 2015), enzimler (katalaz, amilaz, lipaz ve peroksidaz), albumin ve yağ içeriği yüksek (Tekinşen ve Nizamlioğlu, 2001), laktoz içeriği düşüktür (Çizelge 2.2, 2.3, 2.4, 2.5). Ayrıca daha yüksek oranda çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asidi, daha düşük oranda doymuş yağ asitleri ile karakterize edilmektedir (Zaitsev ve Makarova, 2011; Zou vd., 2015).

İnsan sağlığı için faydalı özelliklere sahip olan konjuge-linoleik asit gibi doymamış yağ asitlerinin daha fazla katılımlı kompozisyonu nedeniyle kolostrum, insanlar için olası fonksiyonel bir gıda alternatifi olarak dikkat çekmektedir (Mašek vd., 2014; Zou vd., 2015).

Kolostrumun bileşimi oldukça dinamik ve değişkendir. Geçiş sütü, doğum kolostrum ile olgun süt aşamaları arasında üretilen süttür. Kolostrumdan laktasyon sütüne geçiş aşamasında immünoglobulinlerin konsantrasyonu, yağ, mineral ve toplam protein azalmakta, laktoz içeriği artmaktadır (Tsioulpas, Grandison ve Lewis, 2007; Tekinşen ve Nizamlioğlu, 2001).

Çizelge 2.2. Sığır kolostrumunun yağda çözünen vitamin miktarları (Bagwe vd., 2015)

Yağda Çözünür Vitaminler	Miktar (µg/g)
A vitamini (Retinol)	4.9
D vitamini (Kolekalsiferol)	0.0305
E vitamini (Tokoferol)	2.9
Beta Karoten	0.7
K1 vitamini (Fitonadion)	4.9 µg/l

Çizelge 2.3. Sığır kolostrumu ve sütüne ait doymamış yağ asitleri profili (Silva vd., 2019)

Yağ Asitleri	Kolostrum	Olgun Süt
Nervonik C24:1 ω-9	0.53 ± 0.14	0.35 ± 0.06
Palmitoleik C16:1 ω-7	1.57 ± 0.08	1.73 ± 0.11
Oleik C18:1 ω-9 trans	0.76 ± 0.13	0.59 ± 0.06
C18:1 ω-9	39.28 ± 1.03	31.98 ± 0.81
C18:2 ω-6 trans	0.28 ± 0.04	0.31 ± 0.08
Linoleik 18:2 ω-6	6.53 ± 0.39	7.06 ± 0.44
Linolenik 18:3 ω-3	0.61 ± 0.04	0.43 ± 0.05
Gadoleik C20:1 ω-9	1.02 ± 0.14	0.75 ± 0.10
C20:2 ω-6	0.24 ± 0.04	0.20 ± 0.06
di-homo-γ-linolenik C20:3 ω-9	0.17 ± 0.04	0.14 ± 0.03
C20:5 ω-3	0.86 ± 0.09	0.23 ± 0.03
Behenik C22:0	2.04 ± 0.15	2.31 ± 0.21
C22:2 ω-6	0.45 ± 0.09	0.25 ± 0.04
C22:5 ω-6	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.04
C22:5 ω-3	0.56 ± 0.02	0.20 ± 0.03
C22:6 ω-3	0.30 ± 0.06	0.23 ± 0.04
Doymuş Yağ Asidi	45.71 ± 1.10	53.86 ± 1.18
Tekli Doymamış Yağ Asidi	44.01 ± 0.79	36.69 ± 0.74
Çoklu Doymamış Yağ Asidi	10.28 ± 0.66	9.45 ± 0.64

Çizelge 2.4. Kolostrumun laktasyon sütüne dönüşümü sırasında kimyasal bileşiminde meydana gelen değişimler (%) (Tekinşen ve Nizamlıoğlu, 2001)

Doğumdan Sonraki Süre	Toplam Protein	Kazein	Albumin	Yağ	Laktoz	Kül	Toplam Kuru Madde
0. saat	17.57	5.8	11.34	5.10	2.19	1.01	26.99
6. saat	10.00	3.51	6.30	6.85	2.71	0.91	20.46
12. saat	6.05	3.0	2.96	3.80	3.71	0.89	14.53
1. gün	4.52	2.76	1.48	3.40	3.98	0.86	12.77
2. gün	3.74	2.63	0.99	2.80	3.97	0.83	11.46
3. gün	3.86	2.70	0.97	3.10	4.37	0.84	11.86
4. gün	3.76	2.68	0.82	2.80	4.72	0.83	11.85
120. gün	3.86	2.68	0.87	3.75	4.76	0.85	12.67
168. gün	3.36	2.42	0.69	3.45	4.96	0.84	12.13

Çizelge 2.5. İnek, keçi, manda ve insan kolostrumunun mineral içerikleri (Bagwe vd., 2015)

Mineraller	İnek Kolostrumu (mg/kg)	Keçi Kolostrumu (g/kg)	Manda Kolostrumu (mM)	İnsan Kolostrumu (mg/100 ml)
Kalsiyum	4716	0.65	47.1	33
Fosfor	4452	0.36	27.7	13-16
Magnezyum	733	-	7.3	4
Sodyum	1058	1.44	20.3	50
Potasyum	2845	3.38	28.7	74
Çinko	38	-	147-728	0.53
Demir	5.3	-	42-152	0.15
Bakır	0.3	-	7	0.04
Kükürt	2595	0.2	15700	-
Manganez	0.1	-	38.2	-

Kolostrum, doğal kaynaklı antikorların (immünoglobulinler), antimikrobiyal proteinlerin (lizozim, laktoferrin ve laktoperoksidaz) ve kabul görmüş birçok fonksiyonu bulunan büyüme faktörleri gibi biyoaktif bileşenlerin zengin bir kaynağıdır (Çizelge 2.6) (Park, 2009) ve bu bileşenlerin miktarı buzağılamadan sonraki ilk salgılarda en yüksektir daha sonra zamanla hızla azalır (Godden, 2008).

Kolostrumda bulunan immünoglobulinler, lizozim, laktoferrin ve laktoperoksidaz gibi antimikrobiyal bileşenler *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus stearothermophilus*, *Shigella dysenteria*, *Streptococcus mutans* ve *Listeria monocytogens* gibi patojen mikroorganizmaları inhibe ederek yenidoğanın pasif bağışıklık kazanmasını sağlamaktadır (Tripathi ve Vashishtha, 2006). Yenidoğan buzağının vücut ağırlığının yaklaşık %7-10'una kadar kolostrumla beslenmesi, immünoglobulinlerin pasif bağışıklık sağlaması için en uygun seviyededir (Conneely vd., 2014).

Çizelge 2.6. Sığır kolostrumunun önemli biyoaktif bileşenleri (Park, 2009)

Bileşen	Konsantrasyon (g/l)	Moleküler ağırlık (Da)
Kazein	26	14.000-22.000
β-laktoglobulin	8.0	18.400
α-laktalbumin	3.0	14.200
Glikomakropeptit	2.5	8.000
Laktoferrin	1.5	80.000
Laktoperoksidaz	0.02	78.000
Lizozim	0.0004	14.000
Serum albumin	1.3	66.300
İmmünoglobulinler	20-150	150.000-1000.000
Büyüme Faktörleri	50 µg/l-40 mg/l	6.400-30.000

Biyolojik peptitler, gastrointestinal sindirim ve gıda maddelerinin laktik asit bakterileri tarafından fermentasyonu sırasında serbest bırakılır. Bu peptitler antimikrobiyal, antihipertansif, antitrombotik, antioksidatif, opioid, immünmodülatör, mineral bağlayıcı ve büyümeyi teşvik edici aktiviteler dâhil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik işlevsellikler sergilemektedirler (Çizelge 2.7) (Park ve Nam, 2015).

Sığır kolostrumunun biyolojik olarak aktif bileşenleri farklı zararlı koşullar veya bağışıklık sistemi maruziyetleri altında konakçı savunmalarının sürdürülmesi veya iyileştirilmesinde yarar sağlayabilecek bağışıklık modüle etme yeteneklerine sahiptir ve bu durum kolostrumun bazı insan patolojilerinin tedavisinde etkili olmasını sağlamaktadır (Kaducu vd., 2011).

Sığır kolostrumu, çeşitli hastalıkların ve bağışıklık bozukluklarının önlenmesi ve tedavisi için aranan güvenli ve etkili bir nutrasötiktir. Sağlıklı veya hasta bireyler, gıda takviyesi olarak sığır kolostrumunu tüketerek sağlık yararları elde edebilirler (Rathe vd., 2014). Kolostrum, savunma mekanizmalarında, immün yanıtın düzenlenmesinde, bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesinde, çeşitli dokuların büyümesi, işlevsel gelişimi ve onarılmasında rol oynamaktadır (Borad ve Singh, 2018; Menchetti vd., 2014).

Çizelge 2.7. Sığır kolostrumunda mevcut biyoaktif bileşenlerin insan sağlığı üzerindeki etkileri (Bagwe vd., 2015; Park, 2009; Séverin ve Wenshui, 2005)

Besinsel Bileşenler	
Vitaminler Mineraller Amino asitler Esansiyel doymamış yağ asitleri	Yenidoğanın sağlıklı gelişimi
İmmün Faktörler	
Kazeinler (α_1 , α_2 , β , κ)	İyon taşıyıcı, biyoaktif peptitlerin prekürsörü, immünmodülatör, antikanserojen
β -laktoglobulin	Vitamin taşıyıcı, antioksidan, biyoaktif peptitlerin prekürsörü, yağ asitleri bağlayıcı
α -laktalbumin	Meme bezinde laktoz sentezi, Ca taşıyıcı, immünmodülatör, antikarsinojen, biyoaktif peptitlerin prekürsörü
İmmünoglobulinler	Antikorlar ve kompleman sistemi yoluyla bağışıklığın korunması, biyoaktif peptitler için prekürsör
Prolince Zengin Polipeptitler	Timus bezini düzenler
Glikomakropeptit	Antimikrobiyal, antitrombotik, prebiyotik, antiviral, bifidojenik, mide hormonu düzenleyici
Laktoferrin	Antimikrobiyal, antioksidatif, antikanserojen, antiinflamatuvar, demir bağlayıcı, hücre büyüme regülasyonu, biyoaktif peptit prekürsörü, immünmodülatör, osteoblast proliferasyonunun uyarılması
Sitokinler	İmmün yanıtın süresini ve yoğunluğunu düzenler, hücre iletişiminden sorumlu T-hücrelerinin aktivitesini ve immünoglobülinlerin üretimini artırır
Lizozim	Antimikrobiyal, antiviral, immünoglobulinler, laktoferrin ve laktoperoksidaz ile sinerjistik etkiler
Laktoperoksidaz	Antimikrobiyal, immünoglobulinler, laktoferrin ve lizozim ile sinerjistik etkiler
Lökositler	İnterferon üretimini uyarılması
Serum albumini	Biyoaktif peptitlerin prekürsörü
Büyüme Faktörleri	
Epidermal büyüme faktörü İnsülin benzeri büyüme faktörü-I ve II Fibroblast büyüme faktörü Trombosit kaynaklı büyüme faktörü Dönüştürücü büyüme faktörü- α ve β	DNA oluşumunu uyararak hücre ve doku büyümesinin artırılması, intestinal hücrenin korunması ve onarımı, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi

3. KOLOSTRUMUN NUTRASÖTİKAL BİLEŞENLERİ VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

1976 yılında Tıpta Yenilik Vakfı'nı kuran Dr. Stephen DeFelice, 1989 yılında beslenme ve farmasötik kelimelerini birleştirerek "nutrasötik" terimini oluşturmuştur. DeFelice (1989), nutrasötik terimini, "bir hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi de dâhil olmak üzere tıbbi veya sağlık yararları sağlayan bir gıda veya gıda ürünü" olarak tanımlamıştır. Hardy (2000), nutrasötikleri "gıda kaynaklı, ancak yalnızca diyetin sağlayabileceğinden çok daha yüksek konsantrasyonlarda takviye olarak alınan biyoaktif kimyasallar" olarak tanımlamıştır. Zeisel (1999), nutrasötikleri "bir gıdada varsayılan biyoaktif bir maddenin konsantre formunu veren, gıda dışı bir matriste sunulan ve normal gıdalardan elde edilebilecek dozları aşan dozajlarda sağlığı arttırmak için kullanılan diyet takviyeleri" olarak tanımlamayı önermiştir.

Sağlıklı yiyecek ve kaliteli yaşam tarzı arayışının artmasıyla, tüketiciler diyet ve hastalık arasındaki ilişkilerin daha fazla farkına varıp, sağlık iyileştirici özellikleri olan fonksiyonel gıdalara büyük ilgi duymaktadırlar. Son yıllarda kolostrum ve kolostrum bazlı ürünler tüketiciler tarafından çok ilgi görmüş ve popüler fonksiyonel gıdalardan biri haline gelmiştir (Mehra, Marnila ve Korhonen, 2006).

Kolostrum özellikle immünooglobulinler, antimikrobiyal peptitler ve büyüme faktörleri dâhil olmak üzere diğer biyoaktif peptitler açısından laktasyon sütüne göre zengin, yenidoğanın beslenmesi, büyümesi, gelişimi ve immünolojik savunması için elzem doğal bir besin kaynağıdır (Kehoe vd., 2007).

Kolostrumda bulunan antimikrobiyal proteinler, lökositler, immünooglobulinler, sitokinler, laktoferrin ve oligosakaritler gibi immün bileşenler yenidoğanın bağışıklık sistemine faydalı olan çeşitli bağışıklık koruyucu ve bağışıklık geliştirici faktörleri sağlamakta (Lewis, Richard, Larsen ve Field, 2017), insülin benzeri büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörleri, vasküler endotel büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri ise hücrel proliferasyon, farklılaşma, göç ve yapışma gibi işlemleri hem uyarıp hem de inhibe ederek gelişimi ve normal büyümeyi düzenlemektedir (Bennett ve Schultz, 1993).

Sığır kolostrumu Hindistan’da binlerce yıldır insan beslenmesinde kullanılmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri’nde antibiyotiklerin gelişimine kadar antibakteriyel ajan olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, 1990’larda sığır kolostrumunun insan tüketimi için kullanılması ve formülasyonlarında kolostrum içeren ürünlerin geliştirilmesi amacıyla yapılan araştırmalarda bir artış olmuştur (Jenny, Pedersen, Hidayat ve Fuchs, 2010).

Kolostrum makro ve mikro besinler açısından zengin beslenme özelliklerinin yanı sıra, çeşitli hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde, sağlığı geliştirici güçlü nutrasötik özelliklere sahip doğal bir gıda takviyesidir (Ahmadi vd., 2011; Alexieva vd., 2004; Bagwe vd., 2015; Godhia ve Patel, 2013; Manikant ve Sudhir, 2014).

Kolostrum, doğrudan antimikrobiyal etkileri olan bir dizi peptit ve protein de dâhil olmak üzere, edinilmiş ve doğuştan gelen bağışıklık sistemlerine atfedilebilen sayısız faktör içermektedir (Ulfman, Leusen, Savelkoul, Warner ve van Neerven, 2018). Kolostrum, farklı zararlı koşullar veya bağışıklık sistemi maruziyetleri altında konakçı savunmalarının sürdürülmesi veya iyileştirilmesinde etkili bağışıklık modüle etme yeteneklerine sahiptir (Florén, Chinenye, Elfstrand, Hagman ve Ihse, 2006; Kaducu vd., 2011). Kolostrumun antimikrobiyal ve endotoksin nötrleştirici etkileri, bağırsak iltihabının bastırılması ve mukozal doku onarımının teşvik edilmesi yoluyla gastrointestinal mukozal bütünlüğün korunmasında rol oynamaktadır (Playford vd., 1999; Playford vd., 2001; Yamamoto vd., 2013; Zhang vd., 2011).

Yapılan çalışmalar kolostrumda mevcut olan biyoaktif bileşenler için diyabet (Hwang, Hwang, Ha, Choo ve Ko, 2012; Kim vd., 2009a), çeşitli gastrointestinal hastalıklar (Bodammer vd., 2011; Filipescu vd., 2018; Jensen vd., 2013; Møller vd., 2011; Yamamoto vd., 2013), nörolojik bozukluklar (Bilikiewicz ve Gaus, 2004; Leszek vd., 2002), romatoid artrit (Hung vd., 2018) ve kanser (Farziyan, Moradian ve Rafiei, 2016; Kim vd., 2009b) gibi çeşitli patolojilerde umut verici sonuçlar göstermiştir.

Nutrasötikler içindeki bileşimi ve diğer hayvan türlerine (keçi veya koyun) kıyasla yüksek miktarda kolostrum vermesi nedeniyle farklı tedavilerde sığır kolostrumu kullanılmaktadır. Kolostrum takviyeleriyle ilgili herhangi bir yan etki veya ilaç etkileşimi bildirilmemiştir ve geniş bir uygulama yelpazesinde kullanım için güvenli ve kullanışlı bir nutrasötiktir (Ahmadi vd., 2016; Pandey vd., 2011).

İnsanların birçok sağlık sorununun tedavisi için doğanın armağanı olan kolostrumun başlıca biyolojik olarak aktif bileşenleri, yani bağışıklık destekleyici ve büyüme faktörleri sağlık üzerinde önemli etkiler gösterir. Günümüzde nutrasötik kolostrum ürünleri, farklı işleme teknolojisi kullanılarak ticari ölçekte üretilmektedir (Manikant ve Sudhir, 2014).

3.1. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, hücre sağ kalımı, çoğalması, göçü ve farklılaşması dâhil morfojenetik davranışları modüle etme kabiliyetine sahip olan ve hücre davranışını yönlendirerek, doku onarımı ve yenilenmesine öncülük eden önemli terapötik proteinlerdir (Mitchell, Briquez, Hubbell ve Cochran, 2016). Proliferasyon, anjiyogenez, farklılaşma, hayatta kalma, ve doku onarımında (veya fibrozide) önemli roller üstlenen küçük ve kararlı, salgılanmış veya zara bağlı polipeptik ligantlar olan büyüme faktörleri, çoklu etkilerini hedef hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanıp sinyal iletim yollarını aktive ederek gösterirler (Islam vd., 2016).

Nötr ile alkalik izoelektrik noktası arasında bir moleküler kütle ile karakterize edilen büyüme faktörlerinin çoğu, yüksek moleküler kütle proteinlerine bağlı gizli bir formdadır. Büyüme faktörleri, ekstraksiyon ve saflaştırmadan sonra süt endüstrisi için yeni katma değeri yüksek pazarlar oluşturabilen büyüleyici bir molekül grubudur. Katyon değişim kromatografisi, bu moleküllerin temel doğası nedeniyle süt büyüme faktörlerinin ayrıştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kromatografi ve membran ayırım yöntemleri ile belirlenen büyüme faktörlerinin çoğu kolostrum, süt ve ürünlerinden saflaştırılabilir (Gauthier vd., 2006).

Epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörleri, dönüştürücü büyüme faktörleri, fibroblast büyüme faktörleri ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü sığır kolostrumu ve sütünde bulunan ana büyüme faktörleridir (Çizelge 3.1). Büyüme faktörlerinin kolostrumdaki konsantrasyonları, doğumdan sonraki ilk saatlerde en yüksek seviyelerdedir ve laktasyon süte geçişte zamanla önemli ölçüde azalır (Pouliot ve Gauthier, 2006).

Çizelge 3.1. Bazı büyüme faktörlerinin sığır kolostrumu ve sütündeki konsantrasyonları (Gauthier vd., 2006)

Büyüme Faktörü	Kolostrum (ng/ml)	Süt (ng/ml)
Epidermal Büyüme Faktörü	4-325	1-150
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I	100-2000	5-100
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-II	150-600	5-100
Dönüştürücü Büyüme Faktörü-β1	10-50	<5
Dönüştürücü Büyüme Faktörü-β2	150-1150	10-70
Fibroblast Büyüme Faktörü	X	<1
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü	X	X

x: konsantrasyon verileri mevcut değil

Metabolizmayı dolaylı olarak etkileyen büyüme faktörleri, genel ve özel dokuların onarımı ve gelişimi için elzemdir (Pakkanen ve Aalto, 1997). Süt ve kolostrumda bulunan büyüme faktörlerinden elde edilen ekstraktlar, yaraların iyileştirilmesinde ve iltihaplı bağırsak rahatsızlıklarının tedavisinde iyileştirici preparatlar olarak kullanılmıştır (da Silva, Pinto, de Carvalho ve Perrone, 2015).

3.1.1. Epidermal Büyüme Faktörü

53-amino asit polipeptit olan epidermal büyüme faktörü, meme epitel rejenerasyonunun ve doğuştan gelen immün tepkilerin modülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (Gabadage, Chirino-Trejo, Campbell ve Luby, 2017). Epidermal büyüme faktörü, reseptörü aracılığı ile; hücre farklılaşması, yaşaması, bölünmesi, çoğalması, büyümesi ve hücre göçünü uyarma gibi biyolojik etkilerini gösteren, canlıdaki pek çok fizyolojik ve patolojik oluşumda işlev gören protein yapılı büyüme faktörüdür (Yarım, Yarım, Torunoğlu ve Kazak, 2017).

Antiinflamatuvar (Dai, Li, Lv, Wei ve Zheng, 2014), nöroprotektif (Xie, Zhang, Cao, Zhu, ve Feng, 2009), antiapoptotik (Uddin vd., 2013) ve nörotrofik (Yamada, Ikeuchi ve Hatanaka, 1997) etkileri yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla ortaya konulan epidermal büyüme faktörünün inflamasyon giderici, yaraları iyileştirici ve mukoza koruyucu

özelliklerinden dolayı çeşitli sindirim sistemi bozukluklarında (enterit, kolit, ülser gibi) iyileştirici potansiyele sahip olduğu bildirilmektedir (Yarım ve Kazak, 2016).

3.1.2. Fibroblast Büyüme Faktörü

Fibroblast büyüme faktörü ve reseptörleri hücrel proliferasyon, hayatta kalma, göç ve farklılaşmayı düzenleyen çok çeşitli biyolojik fonksiyonları kontrol etmektedir (Turner ve Grose, 2010). Fibroblast büyüme faktörleri hücre yüzeyi reseptörlerinin (FGFRs) bağlanması, dimerleştirilmesi ve aktive edilmesi yoluyla pleiotropik biyolojik etkilerini ortaya koymaktadırlar. Fibroblast büyüme faktörü sinyalleri embriyonik gelişim, homeostaz ve rejeneratif süreçlerin düzenleyicisi olarak rol oynamaktadır ve anormal fibroblast büyüme faktörü sinyalleri, iskelet ve metabolik bozuklukların yanı sıra kanser de dâhil olmak üzere çok çeşitli hastalıklara yol açmaktadır (Mohammadi, Olsen ve Ibrahim, 2005).

Deneysel modeller büyüme faktörü uygulamasının yara iyileşmesinde parametreleri iyileştirdiğini ve yara iyileşmesinde yetersizliği olan hastaların (diyabetik ülserler gibi) tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir (Greenhalgh, Sprugel, Murray ve Ross, 1990). Fibroblast büyüme faktörü önemli sinyal yollarına aracılık eden ve hücre yenilenmesi ve onarım süreçleri üzerinde etkili düzenleyici bir proteindir. Cilt direnci ve elastikiyetinden sorumlu olan ve cilt yaşlanması ile azalan kolajen ve elastin sentezinin aktivasyonunda fibroblast büyüme faktörü önemli bir role sahiptir ve yaşlanma sürecini önleyici, kontrol edici yeni bir terapötik seçenek olarak önemi vurgulanmaktadır (de Araújo, Lôbo, Trindade, Silva ve Pereira, 2019).

3.1.3. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

İlk olarak kan pulcuklarından eksprese edildiği için trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) olarak adlandırılmıştır. PDGF, prenatal ve postnatal dönemde; hücrel dokuların şekillenmesi kemotaksis, proliferasyon ve yara iyileşmesi gibi birçok işlev üstlenmektedir (Aydemir ve Sarı, 2009). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü izoformları ve reseptörleri özellikle farklı organlarda çeşitli mezenkimal hücre tiplerinin gelişiminde, embriyogenez sırasında önemli roller üstlenmektedir (Heldin, Lennartsson ve Westermarck, 2018).

3.1.4. Dönüştürücü Büyüme Faktörleri

Dönüştürücü büyüme faktörleri, eritrosit yapımında (eritropoez) merkezi bir rol oynayan 30'dan fazla çözünür büyüme faktörü içermektedir (Bewersdorf ve Zeidan, 2019) ve gelişim, doku rejenerasyonu, immün yanıtlar ve tümör oluşumu da olmak üzere sayısız biyolojik işlemi düzenleyen pleiotropik faktörlerdir (Saito, Horie ve Nagase, 2018).

Dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), çok işlevli, yüksek derecede pleiotrofik peptid büyüme faktörüdür. TGF- β , embriyogenez, doku onarımı, kemik ve kıkırdak oluşumu ve bağışıklık sisteminin modülasyonunda rol oynamaktadır (Pakkanen ve Aalto, 1997). TGF- β , hücre proliferasyonunu inhibe eder ve epitel sürekliliğini yeniden kurmak için hasarlı alandaki epitel hücrelerin göçünü uyararak onarım sürecinde rol oynamaktadır (Nguyen, Sangild, Østergaard, Bering ve Chatterton, 2014).

3.1.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

Birçok organda sentezlenen ve biyolojik etkilerini her hücre tipinde gösterebilen insülin benzeri büyüme faktörleri yapısal anlamda insüline benzeyen polipeptitlerdir (Ergün ve Aksoy, 2009). Somatomedinler olarak da bilinen insülin benzeri büyüme faktörleri, büyüme hormonunun etkisi altında karaciğerde dâhil olmak üzere birçok dokuda sentezlenir ve reseptörleri, gastrointestinal sistemin dokuları da dâhil olmak üzere çeşitli doku hücrelerinde bulunmaktadır (Kuemmerle, 2012).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), kriptalardaki hücre proliferasyonu ile ilişkiliyken, insülin benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II), intestinal epitel hücrelerinin hücre farklılaşma mekanizmasını kontrol eder (Jehle vd., 1999). IGF-I, beyin ve kemik dokusunun gelişimi için önemlidir ve yaşlı bireylerde IGF- I'deki azalma, bilişsel düşüş (Ceda vd., 2005) ve düşük kemik kütlesi (Ohlsson vd., 2011) ile ilişkilidir.

IGF ligantı, reseptörleri ve bağlayıcı proteinlerinden oluşan IGF sinyal yolunun, iskelet kası büyümesi ve farklılaşmasının yanı sıra yetişkinlerde homeostazın korunmasında da kritik bir rol oynadığı bildirilmektedir (Duan, Ren ve Gao, 2010).

3.1.6. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) güçlü anjiyogenik, mitojenik ve vasküler geçirgenliği arttırıcı faktörlere sahip, 34-42 kD'lik heparin bağlayıcı bir glikoproteindir (Keck vd., 1989). Vasküler endotel büyüme faktörü için spesifik reseptörler, epitelyal hücrelerin apikal zarları üzerinde bulunmaktadır (Siafakas, Anatolitou, Fusunyan, Walker ve Sanderson, 1999).

3.2. İmmün Faktörler

İmmünite (bağışıklık) terimi Latince “immunis” kelimesinden köken alır ve özetle vücudun herhangi bir hastalık etkenine karşı direncini ifade eder. Canlı vücudu bağışıklık sistemi sayesinde enfeksiyonlara bağlı oluşabilecek zararların önüne geçme yeteneğine sahiptir (Altuğ, Özdemir ve Cantekin, 2013).

İmmün bileşenler; bakteri, mantar, virüs, protozoa ve diğer hastalıklara sebep olan mikroorganizmaların etkilerini azaltan ve hastalıklardan koruma görevi gören, vücuda yardım eden maddelerdir. Yenidoğan için tam bir diyet sağlayan kolostrum, hem edinilmiş hem de doğal bağışıklık sistemlerine katkıda bulunan immün bileşenleri yüksek konsantrasyonlarda içermektedir (Stelwagen, Carpenter, Haigh, Hodgkinson ve Wheeler, 2009). Kolostrumda bulunan immün faktörler; immüoglobulinler, prolince zengin polipeptitler, laktoferrin, sitokinler, lizozim ve laktoperoksidaz, lökositler, laktalbuminler, glikoproteinler ve tripsin inhibitörleri, oligopolisakkaritler ve glikokonjugatlarıdır (McGrath vd., 2016).

3.2.1. İmmüoglobulinler

Omurgalıların kan ve diğer vücut sıvılarında bulunan gamaglobülin proteinleri olan ve bağışıklık sistemi tarafından bakteri, virüs, parazit ve mantarlar gibi yabancı cisimleri tanımlamak ve nötralize etmek için kullanılan immüoglobulinler, çok çeşitli mikroplara karşı majör bir antimikrobiyal etki gösterir ve yavrunun kendi bağışıklık sistemi olgunlaşana kadar pasif immünite sağlar (Korhonen, Marnila ve Gill 2000).

İmmüoglobulinler yapıları ve biyolojik etkinliklerine göre; immüoglobulin-G (IgG), immüoglobülin-A (IgA), immüoglobulin-M (IgM), immüoglobulin-D (IgD) ve immüoglobulin-E (IgE) olmak üzere beş temel sınıfa ayrılmaktadır (Anthony ve Ravetch, 2010).

Anneden yavrulara pasif bağışıklık aktarması durumunda ortaya çıkan immünolojik bağın merkezinde yer alan ve özel reseptörler yardımıyla meme sekresyonlarına taşınan immünoglobulinlerin, kolostrumdaki konsantrasyonu laktasyon süte göre çok daha yüksektir (Çizelge 3.2). IgG ruminant süte bulunan temel immünoglobulin sınıfıdır, IgA ise insan sütündeki ana immünoglobulindir (Hurley ve Theil, 2011; Stelwagen vd., 2009). Sığır kolostrumunda bildirilen ortalama IgG konsantrasyonu, 40 g/l ile 100 g/l arasında değişmektedir (Godden vd., 2003; Moore, Tyler, Chigerwe, Dawes ve Middleton, 2005).

Răducan, Acatincăi, Cziszter, Tripon ve Erina (2013) tarafından siyah alaca ineklerde doğum sonrası ilk üç gün boyunca, 4 saatlik aralıklarla IgG, IgA ve IgM konsantrasyonlarını ölçümlendiği çalışmada, maksimum IgG konsantrasyonu ilk sağımda 43.8 mg/ml olarak kaydedilmiştir. Buzağılamadan sonraki ikinci günden; üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı sağımda, sırasıyla 36, 40, 44 ve 48. saatlerde IgG konsantrasyonu 42.0, 41.3, 39.7 ve 38.3 mg/ml'ye düşmüştür. Buzağılama sonrası üçüncü günden itibaren on sekizinci sağımda, buzağılamadan 72 saat sonra IgG konsantrasyonu 15.2 mg/ml'ye düşmüştür. Kolostral süte maksimum IgA konsantrasyonunu, ilk sağımda 4.05 mg/ml olarak kaydedilmiştir. IgM konsantrasyonları buzağılama sonrası ilk sağım, 4,8 mg/ml'den, altıncı sağımda 3,8 mg/ml'ye düşmüştür.

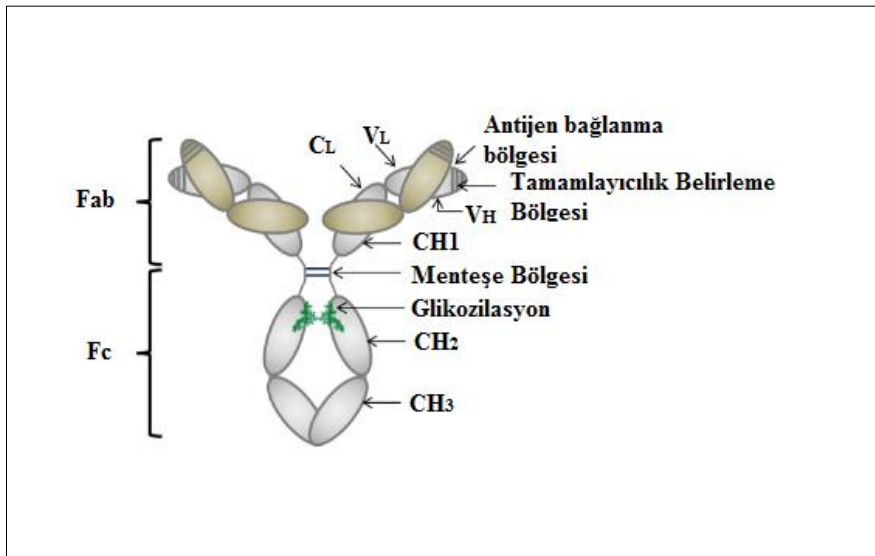
Çizelge 3.2. Sığır kolostrumu ve sütündeki immünoglobulin fraksiyonlarının düzeyi (Pakkanen ve Aalto, 1997)

İmmünoglobulin Sınıfı	Kolostrum (g/l)	Süt (g/l)
İmmünoglobulin-G1	52.0 – 87.0	0.31 – 0.40
İmmünoglobulin-G2	1.6 – 2.1	0.03 – 0.08
İmmünoglobulin-M	3.7 – 6.1	0.03 – 0.06
İmmünoglobulin-A	3.2 – 6.2	0.04 – 0.06

İmmüoglobulinlerin temel yapısı, iki hafif zincir (kahverengi) ve disülfid bağlantılarıyla bağlanmış iki ağır zincirden (gri) oluşur; V değişken bölgeyi (VH, VL) temsil ederken, C sabit bölgeleri (CH, CL) temsil eder. Y-şekilli moleküldeki yapısal diziliş, N-terminal bölgelerinde iki antijen bağlama bölgesi ortaya koymaktadır. Bu nedenle antijen bağlayıcı fragman Fab olarak, geri kalan hücreye bağlanma fragmanı Fc olarak gösterilir (Şekil 3.1).

Değişken bölgeler antijen bağlanmasından sorumlu iken, sabit bölgeler kompleman aktivasyonu ve hücre yüzey reseptörlerine bağlanma gibi çeşitli biyolojik işlevlerden sorumludur. Glikozilasyon fragmanı ağır zincirlerin açık konformasyonundan sorumludur, böylece Fc'nin reseptörlere bağlanmasını kolaylaştırır. Tamamlayıcılık belirleme bölgeleri antijen spesifikliğini belirler. Ağır ve hafif zincirler, immüoglobulin molekülünün klasik Y-şekli ile sonuçlanan disülfid bağları ile birbirine bağlanmaktadır (Anthony ve Ravetch, 2010; Mix, Goertsches ve Zett, 2006).

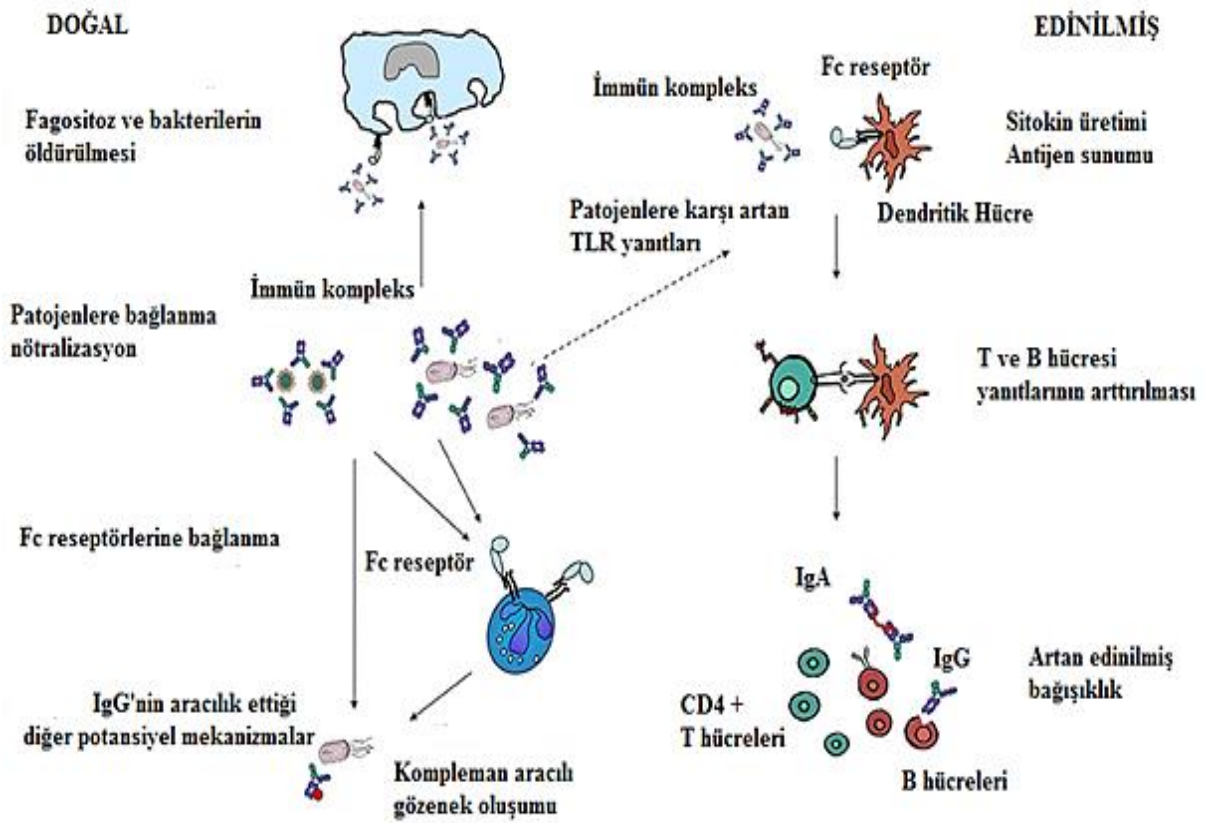
Kolostrum immüoglobulinleri güçlü bir immünmodülatördür ve enfeksiyonlara karşı güçlü bir bağışıklık tepkisini teşvik eder. Doğal öldürücü hücreler kolostruma açıkça tepki verir ve geniş spektrumlu savunmaya dâhil olurlar. Bu nedenle sığır kolostrumu, özellikle risk altındaki popülasyonlarda bağışıklığı arttırmak için potansiyel bir tedavi olarak umut vericidir. Kolostrum hem mukozal hem de sistemik seviyelerde bağışıklık tepkisini etkilemekte, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini ve stabilitesini arttırmaktadır (Satyaraj vd., 2013; Wong, Mallet, Duarte, Matar ve Ritz, 2014).



Şekil 3.1. Antikor molekülünün temel yapısı (Irani vd., 2015)

Sığır immüoglobulinleri fagositoz, patojenlerin klirensi, antijen sunumu ve gastrointestinal bariyer fonksiyonu gibi biyolojik aktivitelerle bireylerin bağışıklık fonksiyonunu geliştirmek için umut vericidir. Sığır immüoglobulinleri, hem doğal hem de edinilmiş bağışıklığı modifiye etmektedir (Şekil 3.2). Sığır IgG patojen bağışıklık kompleksleri Fc reseptörüne bağlandığından, reseptör aracılı alım ve antijen işleme güçlendirilir, bu da patojenlere karşı T ve B hücresi tepkilerinin çoğalmasına neden olur (Ulfman vd., 2018).

Sığır immüoglobulinlerinin içerdiği spesifik antikorların, enteropatojenik ve enterotoksijenik *Escherichia coli* (Mietens vd., 1979; Tacket vd., 1988), *Shigella flexneri* (Tacket vd., 1992), rotavirüs (Brüssow vd., 1987), *Helicobacter pylori* (Bitzan vd., 1998) ve *Pneumocystis carinii* ve *Cryptosporidium*'a (Tzipori, Robertson ve Chapman, 1986) karşı antimikrobiyal, antifungal ve antiviral etkiler gösterdiği bildirilmiştir.



Şekil 3.2. Sığır immüoglobulinlerinin bağışıklık sistemi üzerindeki etki mekanizması (Ulfman vd., 2018)

3.2.2. Prolince Zengin Polipeptitler

Düşük molekül ağırlıklı prolince zengin polipeptitlerin 40 kDa'lık kompleksi, ilk olarak 1974'te IgG saflaştırılması sırasında koyun kolostrumundan izole edilmiştir (Janusz, Lisowski ve Franěk, 1974). Daha sonra sığır kolostrumundan izole edilip kolostrinin adı verilerek 14 kDa civarında bir moleküler kütleyle sahip olduğu gösterilmiştir (Sokołowska vd., 2008).

Prolince zengin polipeptitler (PRP), olgunlaşmamış timositlerin fonksiyonel olarak aktif T hücrelerine dönüşümünü teşvik eder. PRP, yüzey belirteçlerini ve hücrelerin fonksiyonlarını değiştirerek bağışıklık düzenleyiciler yani immüno-regülatörler olarak işlev görür. İmmüno-regülatörler, homeostazda, immün yanıtın enfeksiyonlara karşı aktivasyonunda ve multiple skleroz ve romatoid artrit gibi kişinin kendi dokularının immün sistemin zararlı etkilerine maruz kaldığı otoimmünite veya koşullarının önlenmesinde önemli roller oynar (Uruakpa vd., 2002; Zabłocka, Janusz, Macała ve Lisowski, 2007).

Prolince zengin polipeptitler immüno-regülatör özelliklerinin yanı sıra öğrenme, hafıza ve bilişsel işleyişi etkilemektedir ve alzheimer hastalığının gelişmesini önleyebilen umut verici ve toksik olmayan doğal bir preparattır. PRP ayrıca sitokin indüksiyonunda düzenleyici aktivite göstermekte ve reaktif oksijen türleri ve nitrik asidin aşırı üretimini inhibe etmektedir (Janusz ve Zabłocka, 2010).

Zabłocka vd. (2007), PRP'nin beyaz kan hücrelerinde, peritoneal hücrelerde, plasentada ve amniyotik membranda iki ana sitokin olan, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interferon-gama (IFN γ) üretimini uyardığını bildirmiştir.

PRP'den izole edilen NP-POL nonapeptidin, parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde muhtemel umut verici bir ajan olabileceği bildirilmiştir (Lemieszewska vd., 2018).

Kolostrumun kaynağı ne olursa olsun (sığır, koyun veya insan) amino asit kompozisyonları benzer olan, yüksek düzeyde prolin kalıntıları (%20'nin üzerinde) ve asidik amino asitler (yaklaşık %18) içeren, gram miktarlarda ayrılabilen zengin bir PRP fraksiyonu kaynağı olduğu, kolostrumun dondurulmuş veya liyofilize bir formda saklanması, taze malzemedan saflaştırılan preparat ile karşılaştırıldığında PRP fraksiyonlarının miktarını veya kalitesini olumsuz etkilemediği bildirilmiştir (Sokołowska vd., 2008).

3.2.3. Laktoferrin

İlk olarak 1939'da Sørensen ve Sørensen (1940) tarafından sığır sütünden izole edilen laktoferrin, kolostrum dâhil olmak üzere birkaç ekzokrin sıvıda bulunan çok işlevli demir bağlayıcı bir glikoproteindir. Laktoferrin konsantrasyonu türler arasında farklılık göstermekle beraber kolostrumda laktasyon sütünden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Conesa, Calvo ve Sánchez, 2010; Hiss, Meyer ve Sauerwein, 2008).

Transferrin ailesinin demir bağlayıcı glikoproteini olan laktoferrinin biyolojik aktiviteleri, antienfektif, antioksidan ve immünmodülatör etkilerini içermektedir. Laktoferrin, nötrofillerin sekonder granüllerinin önemli bir bileşenidir ve inflamatuvar süreç boyunca enfekte olmuş doku ve kanda salınır (Legrand, Ellass, Carpentier ve Mazurier, 2005).

Antiviral (Berlutti vd., 2011), antimikrobiyal (Embleton, Berrington, McGuire, Stewart ve Cummings, 2013), antifungal, antiparaziter (Leboffe, Giansanti ve Antonini, 2009), immünmodülatör (Siqueiros-Cendón vd., 2014) ve antikanser (Tsuda vd., 2010) gibi çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları bulunan laktoferrinin; obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklardaki rolü tanımlanmıştır (Mayeur, Spahis, Pouliot ve Levy, 2016). Laktoferrinin çok sayıda önemli fizyolojik proseste yer alması ve sayısız faydası, araştırmacıları, bu nutrasötik proteini gıda ve farmasötik uygulamalarda kullanılmak üzere çalışmaya yönlendirmiştir (García-Montoya, Cendón, Arévalo-Gallegos ve Rascón-Cruz, 2012).

Laktoferrin'in, *Escherichia coli* (Rybarczyk, Kieckens, Vanrompay ve Cox, 2017), *Salmonella typhimurium* (Drago-Serrano, Rivera-Aguilar, Reséndiz-Albor ve Campos-Rodríguez, 2010), *Listeria monocytogenes* (Payne, Davidson, Oliver ve Christen, 1990), *Streptococcus mutans* (Lassiter, Newsome, Sams ve Arnold, 1987) ve *Helicobacter Pylori* (Wang, Hirno, Willen ve Wadström, 2001) dâhil olmak üzere birçok patojenin gelişimini inhibe ettiği bildirilmiştir.

Sığır laktoferrini, memelilerin bağışıklık sistemini oluşturan immün hücrelerden biri olan dendritik hücrelerin farklılaşmasını ve işlevini modüle etmektedir (Perdijk, van Neerven, van den Brink, Savelkoul ve Brugman, 2018).

3.2.4. Sitokinler

İmmün sistemin fonksiyonlarını düzenleyen sitokinler, immün sistemin spesifik hücreleri tarafından salgılanan ve hücreler arası iletişim için gerekli olan peptid veya glikoprotein yapısında maddelerdir (Garofalo, 2010).

Yenidoğanın gelişim ve immünolojik fonksiyonlarını etkileyen çok sayıda sitokin (IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ ve IL-1ra) sığır kolostrumundaki konsantrasyonunun, olgun sütteki konsantrasyonundan yüksek olduğu bildirilmiştir (Hagiwara, Kataoka, Yamanaka, Kirisawa ve Iwai, 2000).

Yüksek sitokin konsantrasyonları içeren sığır kolostrumu ve kolostral sitokinler yenidoğanlarda bağışıklık sisteminin olgunlaşmasının teşvikinde önemli bir etkidir. Sığır kolostrumu kaynaklı pro-inflamatuar sitokinler yenidoğan buzağılarda, periferik kan mononükleer hücrelerde mitojenik cevabı düzenlemektedir (Yamanaka, Hagiwara, Kirisawa ve Iwai, 2003).

3.2.5. Lizozim

Lizozim, hemen hemen tüm canlı organizmaların ve virüslerin hücrelerinden, sekresyonlarından ve dokularından saflaştırılmış hidrolitik bir enzim olup sütte doğal olarak bulunan antimikrobiyal bir bileşiktir. Gözyaşı, tükürük, anne sütü ve mukus gibi bir takım sekresyonlardada bol miktarda bulunan lizozim, doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır (Benkerroum, 2008).

Bakteri hücre duvarının peptidoglikan katmanını bölme yeteneği sayesinde enfeksiyöz ajanların parçalanmasına neden olan lizozim, gram negatif ve gram pozitif bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahiptir (Cooper, Klobas, Maga ve Murray, 2013).

3.2.6. Laktoperoksidaz

Süt ve kolostrumda var olan en belirgin enzimlerden biri olan laktoperoksidaz tükürük gözyaşı gibi bazı insan salgılarında da bulunmakta (Kussendrager ve van Hooijdonk, 2000), ve laktoperoksidaz sistemi çeşitli mikroorganizmalar üzerinde bakterisidal ve bakteriyostatik aktivite göstermektedir. Laktoperoksidaz, tiyosiyanat anyonu (SCN⁻) ve hidrojen peroksitten oluşan, başta hipotiyosiyanat (OSCN⁻) olmak üzere kısa ömürlü oksidasyon ürünleri, özellikle

bakteri, virüs, mantarlar, protozoa ve küfler dâhil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmaların büyümesini inhibe eden veya öldüren antimikrobiyal bir sistemi katalize eder (Seifu, Buys ve Donkin, 2005).

Gastrointestinal şartlarda oldukça stabil olan laktoperoksidaz, intestinal epitelde toksik hidrojen peroksit varlığı ile ilişkili interlökin-8 seviyelerini düşürür ve oksidatif stresin neden olduğu gastrointestinal iltihaplanmaları önler (Matsushita vd., 2008).

3.2.7. α -Laktalbumin

Meme bezlerinde laktozun biyosentezini teşvik eden α -laktalbumin, peynir altı suyu proteinlerinin %20'sini oluşturan küçük, asidik, Ca^{2+} bağlayıcı bir proteindir (Permyakov ve Berliner, 2000).

α -Laktalbumin yenidoğanlar için çok yüksek bir besin değerine ve önemli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir ve α -laktalbuminden türetilen peptitler, antimikrobiyal, antiviral, immün modüle edici ve antihipertansif etkiler dâhil olmak üzere çeşitli sağlık yararları sağlamaktadır (Ma vd., 2016). α -Laktalbumin ve glikomakropeptit içeren peptit fraksiyonları, enteropatojenik *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* ve *Shigella flexneri*'nin bağırsak hücreleri ile ilişkisini inhibe etmekte ve böylece enfeksiyonu önlemektedir (Brück, Kelleher, Gibson, Graverholt ve Lönnerdal, 2006).

Triptofan açısından özellikle zengin bir protein kaynağı olan α -laktalbuminin akşam tüketiminin plazma triptofan mevcudiyetini yükselterek, sabah uyanıklığını ve beynin sürdürdüğü dikkat süreçlerini arttırdığı gösterilmiştir (Markus vd., 2005). Ayrıca α -laktalbumince zenginleştirilmiş diyetler sıçanlar üzerinde beyindeki nöronal serotonin salınımını arttırarak sıçanlarda anksiyotik ve ödüllendirici etkileri indüklemiş, ruh hali üzerinde olumlu faydalar göstermiştir (Orosco vd., 2004).

3.2.8. β -Laktoglobulin

162 aminoasit içeren β -laktoglobulin, rumunant türlerde ana peynir altı suyu proteindir ve lipokalin protein ailesine aittir (Kontopidis, Holt ve Sawyer, 2004). β -Laktoglobulin biyolojik olarak aktif peptidlerin önemli bir kaynağıdır ve bu peptitler enzimatik hidroliz ile β -laktoglobulinden salınarak antihipertansif, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerin yanı sıra immün modüle edici, opioid benzeri özellikler ve hipokolesterolemik etkiler dâhil olmak

üzere insan sağlığı üzerinde önemli işlevler gösterebilmektedir (Hernández-Ledesma, Recio ve Amigo, 2008).

β -Laktoglobulin peptitleri, anjiyotensin I' in anjiyotensin II' ye dönüşümünü bloke eden, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri olarak da bilinen antihipertansif peptitlerdir (Pihlanto-Leppälä, Koskinen, Piilola, Tupasela ve Korhonen, 2000). β -Laktoglobulinden türetilen ACE inhibe edici aktiviteye sahip bir peptid olan β -laktorfinin (f102-105), hipertansif sıçanlarda mezenterik arter halkalarında bozulmuş vasküler fonksiyonu iyileştirdiği bildirilmiştir (Sipola vd., 2002).

3.2.9. Lökositler

Lökositler, birçok hayvan türünde kolostrumun fizyolojik bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. İncelenen türlerin her birinde, lökosit alt popülasyonlarının bileşiminde küçük farklılıklar gösteren tipik bir miktarda meydana geldiği gösterilmiştir. Önceki görüşlere göre, kolostral lökositler kazara olarak kandan süte geçerek mastitis belirtisini temsil ederdi. Bunun aksine, lökositlerin aktif olarak kolostrum içine geçmesini sağlayan özel mekanizmaların mevcut olduğu günümüzde kabul edilmektedir. Maternal immünoglobulinlerin geçişine benzer şekilde, kolostral lökosit göçü de bağışıklığın geçişine yol açmaktadır. Kolostral lökositlerin immünolojik fonksiyonlarını kaybetmeden belirli doku ve organlarda birikmekte ve bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etki göstermektedir (Demattio ve Wehrend, 2020).

Sığır kolostrumu lökositleri, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde bağışıklık modülasyonunda rol oynayan sitokin üretimini uyarıcı etki göstermektedir (Shing, Peake, Suzuki, Jenkins ve Coombes, 2009). Kolostrum lökositleri uygun koşullar altında interferon üretebildiklerinden, yenidoğanlar üzerinde viral enfeksiyonlara karşı koruma sağlama potansiyeline sahiptir (Lawton, Shortridge, Wong ve Ng, 1979; Riedel-Caspari, Schmidt ve Marquardt, 1991).

3.2.10. Glikomakropeptit

Glikomakropeptit (GMP), peynir yapımında kimozinin etkisiyle peynir altı suyuna salınan kappa-kazeinin C-terminal kısmıdır (f106–169). Eşsiz amino asit grubu, glikomakropeptidi nutrasötik özelliklere sahip bir bileşen haline getirmektedir (Sharma, Rajput ve Mann, 2013). Glikomakropeptidin bağışıklık sistemini modüle etme, bakteriyel-viral yapışma ve büyümeyi önleme, bifidobakterilerin büyümesini destekleme, mide salgılarını

baskılama, kolera ve *Escherichia coli* enterotoksinlerini nötralize etme gibi birçok biyolojik aktivitesi bulunmaktadır (Brody, 2000; Morrin vd., 2019).

Glikomakropeptidin, düşük fenilalanin içeriği nedeniyle fenilketonüri hastası bireylerin diyetlerine uygun olduğu ve bu hastalar için terapötik değeri olabileceği (van Calcar ve Ney, 2012), fenilalanin ve triptofan yokluğu özellikle antipsikotik ilaca dirençli manik ve psikotik hastalarda benzersiz bir beslenme tedavisine olanak sağladığı bildirilmiştir (Badawy, 2013).

Bir hayvan modeli çalışmasında glikomakropeptidin, peynir altı suyu izolatu ile birleştirildiğinde yağ birikimi üzerinde önemli bir etki gösterdiği, bifidobakterilerin büyümesini teşvik ederek bağırsak mikroflorasının modülasyonunda etkili bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Royle, McIntosh ve Clifton, 2008).

3.2.11. Kazein

Kazeinler $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, β - ve κ formları dâhil olmak üzere sütün asitle tepkimesinden sonra çökelmeyen, toplam protein içeriğinin %80'ini oluşturan baskın fosfoproteinlerdir (Ginger ve Grigor, 1999). Kazein kaynaklı biyoaktif peptitlerin, antimikrobiyal (Hayes, Ross, Fitzgerald, Hill ve Stanton, 2006), immünmodülatör, (Migliore-Samour, Floc'h ve Jollès, 1989) ve antioksidan (Laparra, Alegría, Barberá ve Farré, 2008) özellikler de dâhil olmak üzere multifonksiyonel özelliklere sahip oldukları bildirilmiştir.

Glikanların kazeinin anti-rotavirüs aktivitesinden sorumlu olduğu ve κ -kazeinin, glikan kalıntıları yoluyla viral partiküllere doğrudan bağlanarak insan rotavirüs enfeksiyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Inagaki vd., 2014).

4. KOLOSTRUMUN TERAPÖTİK UYGULAMALARI

4.1. Gastrointestinal Hastalıklar

Kolostrum konak savunması, bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi, bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesi, çeşitli dokuların büyümesi ve onarımı dâhil olmak üzere spesifik fonksiyonlar için gerekli zengin bir besin kaynağıdır ve biyolojik olarak aktif moleküller içermektedir (Korhonen, 2013). Sinerjistik olarak hareket eden kolostrum bileşenleri, çeşitli gastrointestinal hastalıkların patojenetik fazlarına müdahale edebilmekte, böylece klinik semptomların iyileşmesine katkıda bulunabilmektedir (Playford, Macdonald ve Johnson, 2000).

Nekrotizan enterokolit (NEK), başta düşük doğum ağırlıklı prematürelere olmak üzere yenidoğanları etkileyerek gastrointestinal bütünlüğü ve fonksiyonunu tehlikeye atan ciddi bir hastalıktır. Nekrotizan enterokolitin önlenmesi ve yönetiminde beslenme önemlidir. Bağırsak mikrobiyotasını değiştiren umut verici nekrotizan enterokolit önleme stratejileri arasında probiyotikler, prebiyotikler, simbiyotikler, laktoferrin ve insan sütü beslenmesi bulunmaktadır (Fallon vd., 2012; Vongbhavit ve Underwood, 2016).

Yenidoğanlarda kolostrumla beslenmenin yokluğu ile nekrotizan enterokolit oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Wiryo, Hakimi, Wahab ve Soeparto, 2004). *Enterobacteriaceae* familya üyesi bakteriler nekrotizan enterokolitle ilişkilendirilmiştir (Hsueh vd., 2003; Peter vd., 1999). Sığır kolostrumunun, NEK ile ilişkili olduğu bilinen çeşitli *Enterobacteriaceae* türlerinin insan bağırsak epitel hücrelerine yapışmasını önemli ölçüde azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir (Brooks vd., 2006).

Deneysel olarak oluşturulan NEK modellerinde sığır kolostrumunun bağırsak yapısını, fonksiyonunu iyileştirerek nekrotizan enterokolit direncini uyarmada (Jensen vd., 2013), bağırsak iltihabının azalmasında ve fonksiyonunun iyileştirilmesinde etkili olduğu (Cilieborg, Boye, Thyman, Jensen ve Sangild, 2011; Møller vd., 2011; Støy vd., 2016), sığır kolostrumu erken doğumdan hemen sonra minimal enteral beslenme olarak uygulandığında bağırsak sindirimini ve bağışıklık fonksiyonlarını belirgin şekilde geliştirerek NEK oluşumuna karşı direnci arttırdığı (Shen vd., 2015) ve anne sütünün bulunmaması durumunda sığır kolostrumunun, erken doğumdan sonraki ilk kritik günlerde bebeğin beslenmesinde alternatif olarak hizmet edebileceği bildirilmiştir.

Biyoaktif proteinlerin konsantrasyonunun düşmesine neden olan ısıt işlemlerin (pastörizasyon ve kurutma), sığır kolostrumunun NEK üzerindeki trofik ve antiinflamatuvar etkilerini değiştirmediği gösterilmiştir (Støy vd., 2016). Prematüre bebeklerde ilk beslenme olarak pastörize edilmiş ve kurutulmuş sığır kolostrumu uygulanabilirliğinin ve tolere edilebilirliğinin araştırıldığı pilot çalışmalarda bebeklerin sığır kolostrumunu geçici hipertirozinemi dışında klinik yan etkiler olmadan iyi bir şekilde tolere ettiği bildirilmiştir (Juhl, 2017; Li vd., 2017).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), crohn ve ülseratif kolit hastalık gruplarını içeren gastrointestinal sistemi etkileyen, idiyopatik (sebebi anlaşılmamış), kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Bununla birlikte, in ve Hindistan dâhil olmak üzere birçok Asya ülkesinde sığır kolostrum lavmanı İBH'nin alternatif tedavisinde kullanılmaktadır (Langmead ve Rampton, 2006; Neurath, 2014).

Khan vd. (2002) tarafından yapılan klinik çalışmada sığır kolostrumunun hafif ve orta şiddette distal kolit tedavisinde etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada 14 hastaya (16-75 yaş aralığı) kolit tedavisine ek olarak 4 hafta boyunca günde iki kez kolostrum lavmanı (%10'luk 100 ml çözelti) veya plasebo (albümin çözeltisi) uygulanmıştır. Tedavi sonunda klinik bulgular histolojik skor kolostrum grubundaki sekiz hastanın beşinde iyileşirken, plasebo grubundaki altı hastanın sadece ikisinde iyileşmiştir. Standart kolit tedavisine ek olarak, sığır kolostrum lavmasının teropötik fayda sağladığı alternatif tedavi olarak uygulanabileceği bildirilmiştir (Khan vd., 2002).

TNBS (trinitrobenzen sülfonik asit) ve DSS (dekstran sülfat sodyum) ile oluşturulmuş deneysel kolit modellerinde sığır kolostrumunun, kolitin neden olduğu bağırsak hasarları ve klinik bulgularını azaltarak bağırsak mikrobiyotası üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği, kolostrumun profilaktik uygulamasının iltihabın histolojik ciddiyetini iyileştirdiği, kilo kaybını ve kolon kısalmasını azalttığı bildirilmiştir. Kolostrum bağırsak iltihabının modülasyonu için güvenli ve etkili terapötik bir yaklaşım olarak tanımlanmıştır (Bodammer vd., 2011; Filipescu vd., 2018).

İnsanlarda ve hayvanlarda antiinflamatuvar (inflamasyon), analjezik (ağrı) ve antipiretik (ateş) etkileri nedeniyle yaygın kullanılan ilaçlar arasında olan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler), yüksek dozlarda inflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar jejunal-ileal mukozal ülserasyon, kanama, hatta perforasyon (delinme)

gibi birçok ciddi gastrointestinal hasara neden olabilmektedir (Boelsterli, Redinbo ve Saitta, 2013).

Sığır kolostrum tozu ve süt preparatlarının indometasinle indüklenen gastrointestinal hasar üzerindeki etkisinin araştırıldığı deneysel modelde, kolostrum preparatının gastrik ve intestinal lezyonların ciddiyetini doza bağlı bir şekilde azalttığı, plasebo olarak kullanılan süt çözeltisinin gastrointestinal hasarın onarımında etkili olmadığı bildirilmiştir (Playford vd., 1999). Diklofenakla indüklenen bağırsak hasarında, sığır kolostrumunun bağırsak hasarını, enterik bakteri sayısını ve bakteriyel translokasyonu azalttığı, az yağlı süt takviyesinin aynı sonuçları göstermediği bildirilmiştir (Kim, Jeon ve Kim, 2005). Doku onarım ve büyüme faktörlerinin zengin kaynağı olan kolostrum, gastrointestinal sistemdeki büyüme ve onarım süreçlerini uyarmakta, ince bağırsak mukozasının mekanik bariyerini koruyarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri ile ilişkili olan gastrointestinal yaralanmaların önlenmesinde yararlı etkiler göstermektedir (Yamamoto vd., 2013; Zhang vd., 2011).

Sığır kolostrumunun NSAID kaynaklı bağırsak geçirgenliği üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada 7 sağlıklı erkek gönüllü kolostrum (125 ml, 7 gün boyunca, günde 3 kez), plasebo olarak benzer protein içeriğine sahip ancak büyüme faktörlerinden yoksun peynir altı suyu çözeltisi almak üzere randomize edilmiştir. Bağırsak geçirgenliği başlangıçta ve 7 gün sonra değerlendirilmiş ve sığır kolostrum takviyesi, NSAID kaynaklı bağırsak geçirgenliğindeki artışı önemli ölçüde azaltmıştır (Playford vd., 2001). Sığır kolostrumunun parasetamol kaynaklı akut organ yaralanması üzerindeki olası profilaktik ve terapötik etkilerin değerlendirildiği deneysel çalışmada kolostrumun, parasetamolün bazı biyokimyasal ve lipid peroksidasyon parametrelerinde ve karaciğerde ilaç metabolize edici parametrelerin aktivitelerinde/seviyelerinde önemli değişikliklere neden olduğu ve kolostrumun bu parametrelerin bazılarını normalleştirdiği ve parasetamol kaynaklı doku hasarını azalttığı bildirilmiştir. Kolostrum, sıçanlar üzerinde parasetamol kaynaklı intoksikasyonun tedavisinde yararlı etkiler göstermiştir (Karabacak vd., 2018).

Kısa bağırsak sendromu, ince bağırsağın önemli bir kısmının kaybı nedeniyle oluşan bir malabsorpsiyon (emilim bozukluğu) ve bunun sonucunda ortaya çıkan yetersiz beslenme ile karakterizedir. Kısa bağırsak sendromunun patofizyolojisi, bağırsaktaki besin ve sıvıların yeniden emilimini arttırmak için kalan kısımların adaptasyon süreci ile belirlenir. Kolostrumda yüksek miktarda mevcut olan ve bağırsak adaptasyonunu arttıracak trofik faktörler, kolostrum takviyesinin kısa bağırsak sendromlu hastalarda bağırsak adaptasyonunu ve

emilimini iyileştirebileceği umuduyla araştırma ilgisini yaratmıştır (Uko, Radhakrishnan ve Alkhouri, 2012).

Epidermal ve dönüştürücü büyüme faktörü- α gibi büyüme faktörlerinin sistemik uygulamasının, parenteral beslenme alan sıçanlarda bağırsak büyümesini uyardığı (Playford vd., 1996) ve EGF'nin oral uygulamasının, jejunal rezeksiyondan sonra tavşan bağırsaklarında glukoz taşınmasının ve florizin bağlanması geri kazanılmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (O'Loughlin, Winter, Shun, Hardin ve Gall, 1994). İnce bağırsak rezeksiyonu uygulanan 4 haftalık domuz yavrularında kolostrum konsantrisinin intestinal adaptasyona etkisinin değerlendirildiği çalışmada, sadece yem veya polimerik bebek formülü ile beslenen rezeke edilmiş domuzlara göre, kolostrum konsantrisi ile takviye edilen domuz yavrularında jejunum ve ileumda villus uzunluğu ve kript derinliğinin arttığı gösterilmiştir (Nagy vd., 2004). Benzer çalışmalarda araştırmacılar, kolostrum takviyesinin kilo alımı, kas hipertrofisi ve artan dolaşım IGF-I ve GLP-2 (glukagon benzeri peptid-2) seviyeleri ile sonuçlanarak rezeksiyon sonrası kolostrum ile beslenen domuzlarda bağırsak adaptasyonunun artmasının mümkün olduğunu göstermişlerdir (Paris vd., 2004; Pereira-Fantini vd., 2008). Bununla birlikte, bazı çalışmalar kolostrumun ince bağırsak rezeksiyonu sonrası bağırsak adaptasyonunu geliştirdiği bulgusunu doğrulayamamıştır (Heemskerk vd., 2002).

Yetişkinlerde ve çocuklarda kısa bağırsak sendromunda sığır kolostrumunun olası etkilerinin araştırıldığı iki ayrı çalışmada araştırmacılar sterilize edilmiş bütün kolostrum kullandılar. Plasebo yarım yağlı süt, krema ve peynir altı suyu protein tozunun bir karışımı olarak hazırlandı. Biyoaktif faktörlerin yüksek içeriğine rağmen kolostrum, her iki çalışma grubunda da kontrole kıyasla bağırsak emiliminde, vücut kompozisyonunda veya fonksiyonel testlerde önemli ölçüde iyileştirme göstermemiştir (Aunsholt vd., 2014; Lund vd., 2012).

Otizimli çocuklar, bağırsak bağışıklık fonksiyon bozukluğu ve bakteriyel disbiyoz yaşama eğilimindedir. Gastrointestinal semptomları olan otizimli çocuklarda *Bifidobacterium infantis* ile sığır kolostrum ürününün kombine uygulamasının iyi tolere edildiği ve çocuklardan bazılarının kronik gastrointestinal semptomlarda iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir (Sanctuary vd., 2019).

4.2. Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklara kendi dokusuna yanlışlıkla saldıran ve yok eden konakçı bağışıklık sisteminin neden olduğu düşünülmektedir ve düşük bağışıklık fonksiyonu, bozulmuş mukozal bariyer bütünlüğü ve bağırsak bakteri dengesi romotoit artrit ve diğer otoimmün hastalıkların etiolojisinde kritik faktörlerdir. Düşük bağışıklık fonksiyonuna sahip hastalar sadece patojenik bağırsak bakterilerine değil, aynı zamanda patojenik olmayan kommensal bakterilere ve toksinlerine de daha duyarlıdır (Terato, Do ve Shionoya, 2015).

Romatoit artrit, kıkırdak, kemik ve sonunda eklem deformitelerinin erozyonuna neden olan vücudun birçok eklemine etkileyerek kronik ağrı, kemik erozyonu ve ileri sakatlığa yol açan otoimmün sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (McInnes ve Schett, 2011).

Kolostrum, bağışıklık yanıtını düzenleyebilen bağışıklık faktörleri, hasarlı hücreleri onarmaya yardımcı olan büyüme faktörleri ve iltihabı giderici antiinflamatuvar maddeleri içerir ve kolostrum takviyeleri, romatoit artrit gibi otoimmün hastalıklarda önemli bir rol oynayabilir (Godhia ve Patel, 2013).

Hung vd. (2018), kollajen ile indüklenen deneysel artrit modelinde, artrit erken evresinde hiperimmün sığır kolostrumu kullanımının inflamasyon belirteçleri ve artrit semptomları üzerinde modüle edici bir etki yaratarak romotoit artrit semptomlarını hafifletme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir.

4.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

Sığır kolostrumunun trigliserit, kan şekeri, toplam kolesterol ve keton seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (Kim vd., 2009a).

Sığır kolostrumu izoproterenol kaynaklı miyokard infarktüsüne (kalp krizi) karşı sıçanlar üzerinde belirgin kardiyoprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Kaur, Somaiya, Wasim ve Buttar, 2014). Sağlıklı ve yüksek riskli kardiyovasküler hastalarda influenza ataklarının önlenmesine karşı kolostrum takviyesinin etkisinin değerlendirildiği klinik çalışmada aşılamanın kontrendike olduğu (tavsiye edilmediği) durumlarda, kolostrum kullanımının etkili ve pratik çözüm olduğu bildirilmiştir (Cesarone vd., 2007).

4.4. Metabolik Hastalıklar

IGF-I, normal doku büyümesi ve rejenerasyonu üzerinde önemli etkileri olan çok potansiyelli bir büyüme faktörüdür. Ek olarak, IGF-I'in kan şekerini düşürücü ve insülin duyarlılığını arttıran etkileri nedeniyle glikoz homeostazı üzerinde faydalı etkileri bulunmaktadır (Frystyk, 2004). Ultrafiltrasyon yöntemiyle doğumdan sonraki 24 saat içinde inek kolostrumundan elde edilen IGF-I'in diyabetik fareler üzerinde oral uygulaması kan şekeri seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür (Hwang vd., 2012).

Kim vd. (2009a) tarafından yapılan çalışmada, sığır kolostrum takviyesinin tip 2 diyabetli 16 hasta üzerinde obezite ve stres ile yükselebilen kolesterol, trigliserit ve keton düzeylerinin yanı sıra kan şekeri üzerine etkisi değerlendirilmiştir. 4 hafta boyunca günde iki defa 5 g sığır kolostrumu tozu almak üzere randomize edilen hastalarda toplam kolesterol, trigliserit ve tokluk şekeri seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir.

Hayvan modelinde standardize edilmiş sığır kolostrumu türevlerinin, bağışıklık hücrelerine etki ederek insülin hormonu üreten pankreatik beta hücrelerine karşı saldırıyı durdurduğu ve beta hücrelerinin çoğalmasını indükleyerek tip 1 diyabet gelişimini önlediği bildirilmiştir (Nikolic vd., 2017).

4.5. Nörodejeneratif Hastalıklar

Prolince zengin polipeptitler immünoregülatör özelliklerinin yanı sıra öğrenme, hafıza ve bilişsel işleyişi etkilemektedir. PRP, alzheimer ve diğer benzer nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için umut verici, toksik olmayan, doğal bir preparattır ve ilaç geliştirme çalışmalarında güvenli bir alternatiftir. Deneysel ve klinik veriler, PRP'nin alzheimer hastalığı üzerinde olumlu etkilerini göstermektedir (Bilikiewicz ve Gaus, 2004; Gladkevich vd., 2007; Leszek vd., 2002; Popik, Bobula, Janusz, Lisowski ve Vetulani, 1999).

Leszek vd. (2002) tarafından yapılan alzheimer hastaları üzerinde 5 hafta boyunca günde 100 mg PRP'nin etkisinin incelendiği çalışmada, PRP'nin alzheimer hastaları üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ve hastalığın gelişimini geciktirmek için kullanılabilecek umut verici bir preparat olduğu bildirilmiştir.

Bilikiewicz ve Gaus (2004) tarafından yapılan klinik çalışmada PRP'nin, hafif ve orta evre alzheimer hastalarının tedavisinde, bilişsel semptomlar ve günlük fonksiyonlar üzerinde

olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Hayvan modellerinde PRP'nin, mekânsal ve tesadüfi öğrenmeyi kolaylaştırdığı ve bilişsel fonksiyonları geliştirdiği gösterilmiştir (Popik vd., 1999).

Szaniszlo vd. (2009) tarafından yapılan randomize, çift-kör plasebo kontrollü klinik çalışmada PRP alan alzheimer hastalarının %40'ında bilişsel gerilemede tam bir durma ve bilişsel performansında bir artış sağladığı gösterilmiştir. Çalışmada, PRP'nin alzheimer ve diğer yaşa bağlı merkezi sinir sistemi hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde klinik kullanım için umut verici bir potansiyele sahip olduğunu bildirmiştir.

PRP'den izole edilen NP-POL nonapeptidin, deneysel Parkinson modelinde 6-hidroksidopamin ile indüklenen oksidatif hasara karşı nöron hücrelerini koruduğu, parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde muhtemel umut verici bir ajan olduğu bildirilmiştir (Lemieszewska vd., 2018).

Undale, Desai, Sangamnerkar ve Upasani (2012) tarafından yapılan çalışmada inek kolostrumu ve tetrametilpirazinin serebral iskemi reperfüzyon hasarına karşı nöroprotektif etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, inek kolostrumu ve tetrametilpirazinin antioksidan ve serbest radikal süpürücü aktivitelere ve beyindeki nörodejenerasyona bağlı oksidatif bozuklukları modüle etme yeteneğine sahip olduğu, iskemik hasar sırasında oksidatif stresi azaltmak için nöroprotektif adjuvanlar olarak etkili bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir.

Choi vd. (2010) tarafından yapılan çalışmada fokal beyin iskemisi/reperfüzyon hasarı sonrası sığır kolostrumu tüketiminin nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, hasar sonrası sığır kolostrumu tüketiminin, serum pro-inflamatuar sitokin düzeylerini ve beyin enfarktüsü hacmini azaltarak beyin hasarını önlediği bildirilmiştir.

4.6. İmmün Yetmezlikle İlişkili Diyare ve Enfeksiyöz Diyare

Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, virüsler, mantarlar, bakteriler ve protozoa, özellikle *Cryptosporidium parvum* (*C. parvum*) ve *Giardia* türleri dâhil olmak üzere yaygın patojenler diyareye sebep olabilmektedir (Feasey, Healey ve Gordon, 2011). Çalışmalar, sığır kolostrumunda bulunan biyolojik olarak aktif birkaç molekülün sinerjik etkisi sayesinde insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ile ilişkili diyarenin klinik koşullarını (karın ağrısı, diyare skoru, halsizlik gibi) iyileştirebileceğini göstermektedir (Greenberg ve Cello, 1996; Plettenberg, Stoehr, Stellbrink, Albrecht ve Meigel, 1993; Rump vd., 1992).

HIV, insan bağımsıklık sistemindeki yardımcı T hücreleri (özellikle CD4⁺), gibi insan bağımsıklık sistemindeki hayati hücreleri baskılar, birçok dendritik hücre ve makrofajların vücuttaki seviyelerini azaltır. Sığır kolostrumu takviyeleri, HIV ile enfekte hastalarda bağımsıklık sistemini onarmak, T yardımcı hücrelerinin kaybını azaltmak ve gastrointestinal sistemin mukozal bütünlüğünü düzenlemek için umut vericidir (Elfstrand ve Floren, 2010).

Rump vd. (1992) tarafından yapılan çalışmada, immün yetmezlikle ilişkili diyareye sahip ve iki haftadan uzun bir süre boyunca günde dörtten fazla dışkılama sıklığı gösteren 37 hastada (HIV ile enfekte 29 kişi, yaygın değişken immün yetmezlik sendromlu (CVID) 2 kişi, Graft versus host hastası 5 kişi, tanımlanamayan immün yetmezliği olan 1 kişi) 10 gün boyunca günlük 10 g sığır kolostrumu immünoglobulin konsantrasyonunun etkisini değerlendirmiş, hastaların yaklaşık üçte ikisi günlük dışkı sıklığı 7.0'dan 1.1'e normalizasyonu ile tedaviye yanıt vermiştir.

Greenberg ve Cello (1996) tarafından yapılan çalışmada hiperimmün sığır kolostrumundan elde edilen immünoglobulin konsantrasyonunun, *C. parvum*'un neden olduğu diyareye sahip edinilmiş bağımsıklık eksikliği sendromlu (AIDS) bir grup hasta üzerinde ortalama dışkı ağırlığı ve sıklığında önemli bir düşüşe neden olduğu ve *C. parvum* oositlerinin klirensinde etkili olduğu bildirilmiştir.

Florén vd. (2006) tarafından yapılan çalışmada HIV ile ilişkili diyareye sahip 30 hasta üzerinde, 4 hafta boyunca %32 sığır kolostrum tozu içeren yulaf lapası preparatı tüketiminin etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, hastaların CD4⁺ hücre sayılarında %14, vücut ağırlığında %11 artış; yorgunlukta %81, günlük dışkılama sayısında $7,0 \pm 2,7$ 'den $1,3 \pm 0,5$ 'e önemli bir azalma sağlandığı bildirilmiştir.

Kaducu vd. (2011) tarafından HIV ile ilişkili diyareye sahip 87 yetişkin hasta üzerinde yapılan randomize, tek kör, kontrollü çalışmada, 45 hasta standart anti-diyare tedavisine ek olarak 4 hafta boyunca günde iki kez 50 g sığır kolostrum bazlı takviye almak üzere randomize edilirken 42 hastaya sadece standart anti-diyare tedavisi uygulanmıştır. 9 hafta takip edilen hastalarda, ortalama günlük dışkı sıklığı kontrol grubunda %58'lik bir düşüşe kıyasla sığır kolostrumu bazlı takviye hastalarda %79 azalmıştır. Kolostrum bazlı takviye uygulanan hastalarda yorgunluk %85 oranında azalırken, kontrol grubunda %43 oranında azalma görülmüştür. Kolostrum bazlı takviye uygulanan hastalar, 9 haftada ortalama vücut ağırlığında ve vücut kitle indeksinde %11 artış gösterirken, kontrol grubunda hiçbir değişiklik

gözlenmemiştir. Ortalama CD4⁺ sayısı, kontrol grubundaki %12 azalmanın aksine, sığır kolostrumu bazlı takviye hastalarında %14 artmıştır. Standart tedaviye kolostrum bazlı takviyenin eklenmesinin HIV ile ilişkili diyare tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Rotavirüs tüm dünyada her yıl milyonlarca kişiyi etkileyen, bebeklerde ve çocuklarda bulaşıcı gastroenteritin en yaygın nedenidir. Bağışıklığı yetersiz olan yetişkinlerde fekal-oral bulaşma ile yayılan rotavirüs enfeksiyonu bulantı, halsizlik, baş ağrısı, karın krampları, diyare ve ateş ile kendini gösterir. Rotavirüs enfeksiyonu ölümcül sonuçlar doğurması nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir (Anderson ve Weber, 2004). Rotavirüs serotipine karşı yüksek antikor titreleri içeren hiperimmün sığır kolostrumundan ekstrakte edilen immunoglobulinler, akut rotavirüs diyaresi olan çocuklarda, diyare insidansı ve süresinin azalmasında, rotavirüsün dışkıdan atılım süresini hızlandırmada etkili olduğu gösterilmiştir (Civra vd., 2019; Hilpert vd., 1987; Mitra vd., 1995; Sarker vd., 1998).

Enterotoksijenik *Escherichia coli* (*E. coli*), gelişmekte olan ülkelerde seyahat ve bebek diyaresi ile ilişkili yaygın bir bakteriyel patojendir. Mevcut önleyici tedaviler sınırlıdır ve uzun vadeli çözümler olarak ideal değildir. Enteropatojenik *E. coli* (EPEC) suşlarına karşı antikor içeren hiperimmün sığır kolostrumu formülasyonlarının, EPEC'in neden olduğu enfeksiyonun önlenmesine karşı etkisi in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (Otto, Najnigier, Stelmasiak ve Robins-Browne, 2011; Sears vd., 2017; Tawfeek, Najim ve Al-Mashikhi, 2003).

Helicobacter pylori'nin (*H. pylori*) konak mide mukozasına girdiği andan, mide epitel hücrelerinde enfeksiyon oluşturmaya kadar geçen bir yaşam stratejisi bulunmaktadır. *H. pylori* kolonize olduğu bireylerde kronik gastrit, peptik ülser, duodenal ülser ve mide kanserinin yanı sıra birçok enfeksiyonda tespit edilmiş önemli bir patojendir (Kamali-Sarvestani vd., 2006). Sahip olduğu benzersiz hareket özelliği ve üreaz enzimi ile düşük pH ortamına rağmen midede canlı kalarak mide mukoza hücrelerine yapışan *H. pylori*, virülans etkenlerini konak hücreye göndererek doğal ve edinilmiş immün yanıtını aktive etmektedir (Gürbüz ve Yılmaz, 2011).

H. pylori, mide mukozasına bağlanmak için lipide ihtiyaç duymaktadır. In vitro çalışmalar, kolostrumun organizmaların gastrointestinal sistemde lipit bağlanma bölgelerine yapışmasını önleyerek *H. pylori* ve *H. mustelae*'nin yapışma aktivitesini durdurduğunu göstermiştir (Bitzan vd., 1998; Korhonen vd., 1995). *H. pylori* ile enfekte olmuş yetişkinler

üzerinde yapılan sığır antikoru bazlı oral immünoterapi tedavi denemesinde, *H. pylori*'nin klirensininin arttığı bildirilmiştir (Hu vd., 2015).

Çeşitli *Shigella* türleri küçük çocuklarda diyareye neden olmaktadır. Antibiyotikler tedavi standardı olmakla birlikte, hiperimmün sığır kolostrumu dâhil olmak üzere immünolojik yaklaşımlar hem tedavi hem de önleme için araştırılmıştır. Hiperimmün sığır kolostrumu immünoglobulin konsantrisi, *Shigella flexneri* (*S. flexneri*) enfeksiyonundan kaynaklanan diyare insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır (Tacket vd., 1992).

Çocuklarda akut diyare tedavisinde sığır kolostrumunun etkinliğinin araştırıldığı çift kör randomize kontrollü çalışmada sığır kolostrumunun, hem viral (Rotavirüs) hem de bakteriyel (*E. coli*) diyare tedavisinde etkili olduğu, oosist yükündeki azalma, dışkı hacminde ve sıklığında iyileşme sağladığı için adjuvan tedavi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Barakat vd., 2020).

4.7. Kanser

Kanser, dünya genelinde insan ölümlerinin en yaygın kabul gören nedenidir. Kemoterapi ve radyasyonu da içinde bulunduran geleneksel antikanser tedavilerinin maliyeti yüksektir ve hastalar üzerinde birçok yan etkiye sebep olmaktadır. Süt proteinleri ve içerdiği birçok peptit, insan sağlığı üzerinde birçok yararlı etki göstermektedir. Doğal antikanserojen peptit bileşiklerin keşfi, kanser önleme ve yönetimi için daha iyi bir alternatif durumundadır. Peptitlerin biyoaktivitelerinin ayrıca, tümörlerin etkisini tedavi edebilecek veya hafifletebilecek fonksiyonel gıdaların tasarımında önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Sah, Vasiljevic, McKechnie ve Donkor, 2015). Kanseri önleme ve tedavi bağlamında, insanların sağlığını pozitif doğrultuda etkileyebilecek fonksiyonel ve nutrasötik gıdaları kapsayan araştırmalara olan ilgi her geçen gün artmaktadır (do Carmo França-Botelho, 2019).

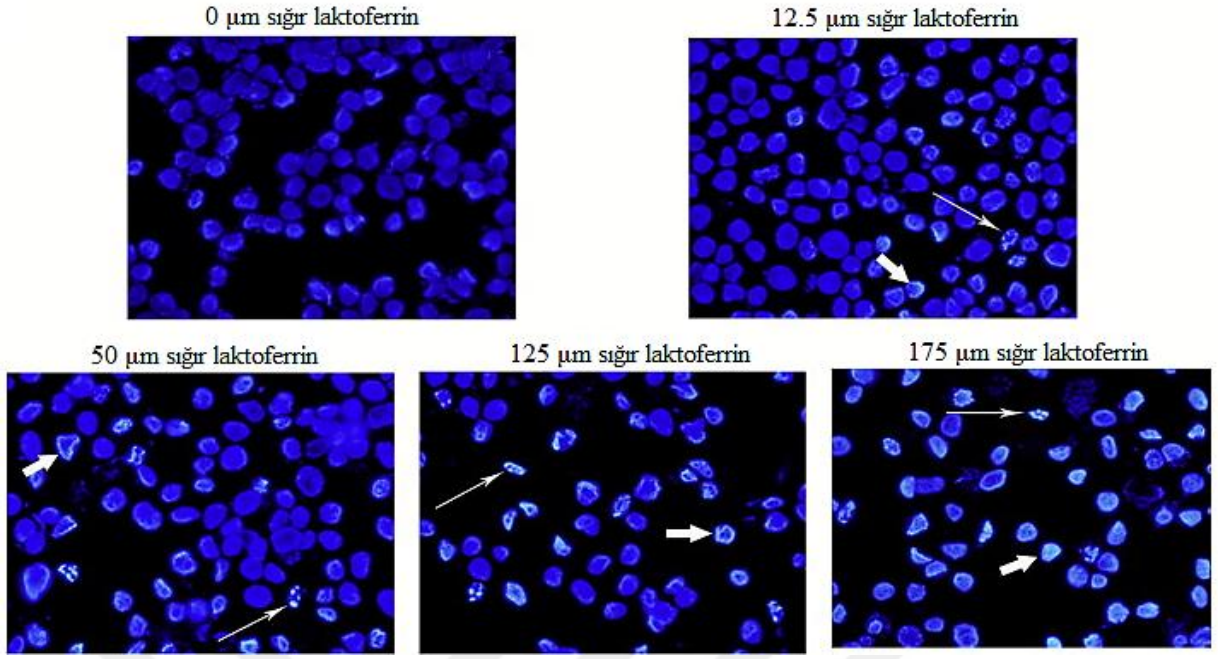
Laktoferrin ve biyoaktif peptitleri başlangıç, gelişme ve ilerleme de dâhil olmak üzere karsinogenezin farklı aşamalarını önlemek için önemli bir potansiyel gösteren, üzerinde en çok çalışılan nutrasötik proteinlerden biridir. Laktoferrinin kimyasal olarak indüklenen karsinogenez, tümör büyümesi ve tümör metastazına karşı koruyucu etkisi, artan sayıda hayvan modeli çalışmasında kanıtlanmıştır, dolayısıyla laktoferrin kanser hastalığından korunulması veya tedavisinde önemli potansiyel terapötik fayda göstermektedir (de Mejia ve Dia, 2010).

Laktoferrinin karsinojenez süresince antitümörjenik bir molekül olarak davranmasının olası mekanizmaları arasında demiri doğal olarak bağlama yeteneği, programlanmış hücre ölümünün uyarılması, anjiyogenezin önlenmesi ve hücre döngüsü pretein ekspresyonunun düzenlenmesi de dâhil olmak üzere birçok potansiyel mekanizma önerilmiştir (González-Chávez, Arévalo-Gallegos ve Rascón-Cruz, 2009; Rodrigues, Teixeira, Schmitt, Paulsson ve Månsson, 2008). Laktoferrinin hücre büyümesini inhibe edici ve kemopreventif aktiviteleri dil (Tanaka vd., 2000), mide (Xu vd., 2010), meme (Duarte, Nicolau, Teixeira ve Rodrigues, 2011), mesane (Masuda vd., 2000), kolon (Tsuda vd., 1998), akciğer (Li vd., 2011) ve özofagus (Farziyan vd., 2016) kanserlerinde in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir.

Keçi kolostrumundan saflaştırılan laktoferrinin akciğer, kolon, rahim, mide ve meme kanseri hücreleri de dâhil olmak üzere çeşitli kanser hücre çizgileri üzerinde antikanser etkilerinin incelendiği in vitro çalışmada, saflaştırılmış keçi laktoferrini, test edilen beş kanser hücre hattı üzerinde kontrole kıyasla %20-30 hayatta kalma ile doza bağlı bir şekilde antiproliferatif etkiler sergileyerek özellikle ZR-75-1 meme ve HeLa uterus kanseri hücreleri üzerinde doza bağlı antikanser etkiler göstermiştir (Kim vd., 2009b).

Zhang, Lima ve Rodrigues (2015), tarafından dört meme kanseri hücre soyu üzerinde 12.5 µM ile 175 µM konsantrasyon aralığındaki sığır laktoferrininin etkisinin değerlendirildiği in vitro bir çalışmada, sığır laktoferrininin antiapoptotik protein seviyelerini aşağı regüle ederek, konsantrasyona bağlı bir şekilde apoptozu indüklediği (Şekil 4.1) ve MCF-7 meme kanseri hücrelerinin büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Laktoferrinin, MCF-7 hücrelerinin büyümesi üzerindeki engelleyici etkisinin, G1 fazındaki hücre döngüsünün durması ile ilişkili olduğu ve MCF-7 hücrelerinin koloni oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

Sığır kolostrumundan saflaştırılan farklı konsantrasyonlardaki (100, 200, 300, 400 ve 500 µg/ml) laktoferrinin, özofagus kanseri hücre çizgisi üzerinde antikanser ajan olarak etkisinin araştırıldığı in vitro çalışmada saflaştırılmış laktoferrinin, özofagus kanser hücrelerine karşı (KYSE-30) sitotoksik etki gösterdiği, laktoferrin konsantrasyonunun artmasıyla orantılı olarak hücre canlılığı seviyelerinin azaldığı ve 500 µg/ml'lik laktoferrinin, KYSE-30 hücre hattında apoptozu indükleyerek hücre canlılığını 20 ve 62 saat sonra sırasıyla %53 ve %80 azalttığı, ancak normal hücreler üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Farziyan vd., 2016).



Şekil 4.1. MCF-7 meme kanseri hücrelerinde apoptozun laktoferrin dozuna bağlı olarak artması (Zhang vd., 2015) (erken apoptotik hücre örnekleri kalın oklarla (DNA yoğunlaşması), geç apoptotik hücre örnekleri (DNA parçalanması) ince oklarla gösterilmiştir)

Laktoferrinin, apoptozu etkileyebilecek birçok geni içeren Akt sinyal yolu aktivasyonunu inhibe ederek mide kanseri hücrelerinin (SGC-7901) apoptozunu indüklediği ve 50 µM konsantrasyondaki laktoferrinin proliferasyonu önleme oranının 12.5 ve 25 µM'den çok daha yüksek olduğu ve uzun tedavi süresi için 50 µM laktoferrinin 100 µM laktoferrinden daha fazla verime sahip olduğu bildirilmiştir (Xu vd., 2010).

Kemoterapiye bağlı bağırsak toksisitesi, kanser tedavisinin yaygın olumsuz bir etkisidir. Sığır kolostrumu miyeloablatif kemoterapi gören domuz yavrularında bağırsak fonksiyonlarını koruyarak ve inflamasyonu azaltarak; galaktoz emilimi, bağırsak geçirgenliği ve doku inflamatuvar sitokin konsantrasyonları üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Sığır kolostrumu daha az kusma, daha yüksek bağırsak fonksiyonu ve daha düşük doku iltihabı göstererek kemoterapiye bağlı toksisiteyi azaltmıştır (Pontoppidan vd., 2015; Shen vd., 2016).

4.8. Vücut Kompozisyonu ve Spor Performansı

Kolostrum takviyeleri sporcular arasında yağsız kas kütlelerini, egzersiz performansını ve iyileşmeyi artırmak için popülerdir. Dünya Anti-Doping Ajansı, IGF-I reseptörlerini eksprese eden organlardaki maligniteyi teorik olarak uyaracağı endişesi ile sporcuları kolostrum

takviyeleri kullanımını konusunda uyarmaktadır. Son zamanlarda yapılmış olan bir çalışma standart önerilen kolostrum dozlarının alınmasının, sağlıklı yetişkinlerde IGF-I düzeylerini arttırmadığını bildirmiş ve kolostrum kullanımının güvenlik profili için ek destek sağlamıştır (Davison, Jones, Marchbank ve Playford, 2019).

Kolostrum takviyeleri, yüksek yoğunluklu eğitimden sonra egzersiz performansını sürdürmenin yanı sıra, tekrarlanan egzersizden sonra iyileşmeyi ve uzun süreli azami çabadan sonra verimliliği arttırmaktadır (Buckley, Abbott, Brinkworth ve Whyte, 2002; Coombes, Conacher, Austen ve Marshall, 2002; Shing, Jenkins, Stevenson ve Coombes, 2006). Sığır kolostrum desteğinin dolaşım ve tükürükteki antikor seviyelerini yükselttiğini, tükürük lizoziminde egzersize bağlı düşüşleri önlediğini ve yorucu egzersiz sonrası nötrofil fonksiyonunun iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Crooks, Wall, Cross ve Rutherford-Markwick, 2006; Davison ve Diment, 2010). Sığır kolostrumu takviyesi sporcularda uzun süreli ve ağır egzersiz sonrası bağışıklık tepkilerinin duyarlılığını uyararak mukozal bağışıklık ve in-vivo bağışıklıktaki azalmayı (Jones vd., 2019) ve nötrofil oksidatif patlamasının uyarılmasını modüle eden reseptörlerin baskılanmasını köreltmektedir (Jones, Thatcher, March ve Davison, 2015).

8 hafta boyunca sığır kolostrumu takviyesi alan çim hokeyi oyuncuları, peynir altı suyu takviyesi sonrası performansa kıyasla sprint koşu performansında önemli bir gelişme göstermiştir (Hofman, Smeets, Verlaan, vd Lugt ve Verstappen, 2002). Bununla birlikte fiziksel olarak aktif sporcularda sığır kolostrumu ile yapılan 2 haftalık bir takviyenin, serum esansiyel amino asit konsantrasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmasına neden olduğu ancak kuvvet performansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Mero vd., 2005).

Yoğun egzersizle beraber bağırsak geçirgenliği kısmen artmakta ve lüminal endotoksinler dolaşıma sızarak “sıcak çarpmasına” neden olmaktadır. Sığır kolostrumu bağırsak stabilitesinin korunmasında etkilidir ve sporcularda yoğun egzersiz ile indüklenen bağırsak geçirgenliğini azaltmaktadır (Hałasa vd., 2017; Marchbank vd., 2010). Endotoksinler, fizyolojik zorlanmaya yol açan, ısı depolamasını artıran ve tükenme süresini azaltan inflamatuvar kaskadı tetikleyebilmektedir. Sığır kolostrumu takviyesi ile ilişkili fiziksel performanstaki iyileşmeler, sığır kolostrumunun gastrointestinal geçirgenliği azaltarak gastrointestinal sistem bütünlüğünü koruma yeteneğinden kaynaklanmaktadır (Carrillo, Koutedakis ve Flouris, 2013).

Sporcularda sığır kolostrumu desteğinin diyete takviyesinin üst solunum yolu semptomlarının önlenmesinde ve rahatsızlıkların insidansının azaltılmasında etkili terapötik bir seçenek olduğu bildirilmiştir (Crooks, Cross, Wall ve Ali, 2010; Jones vd., 2014; Jones, March, Curtis ve Bridle, 2016; Shing vd., 2007). Kolostrumun üst solunum yolu semptomları üzerindeki etkilerinin temelindeki mekanizmalardan biri biyoaktif kolostrum bileşenlerinin veya metabolitlerinin tüketimden sonra dolaşımında girerek ve konakçı bağışıklığı üzerinde bağışıklık arttırıcı etkilere sahip olmasıdır. Kolostrumun spesifik etki mekanizmaları popülasyonlar arasında farklılık gösterebilmekte ve diğer risk altındaki gruplarda solunum yolu enfeksiyonu insidansının azaldığına dair çalışmalar kolostrum kullanımının, üst solunum yolu semptomlarının patojenik nedenlerine karşı konak savunmasında değişikliklere yol açabileceğini desteklemektedir (Jones vd., 2016; Patiroğlu ve Kondolot, 2013).

Brinkworth ve Buckley (2003) tarafından konsantre sığır kolostrumu veya peynir altı suyu proteini bazlı takviye alan 174 sağlıklı sporcu üzerinde kendi kendine bildirilen üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının araştırıldığı çalışmada, yüksek dozda (60 g/gün) konsantre sığır kolostrumu tüketen sporcular, peynir altı suyu proteinlerini alan sporculardan daha az üst solunum yolu enfeksiyonu belirtisi bildirmiştir. Konsantre sığır kolostrumu takviyesi, yetişkin erkeklerde kendi kendine bildirilen üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının insidansını azaltmıştır.

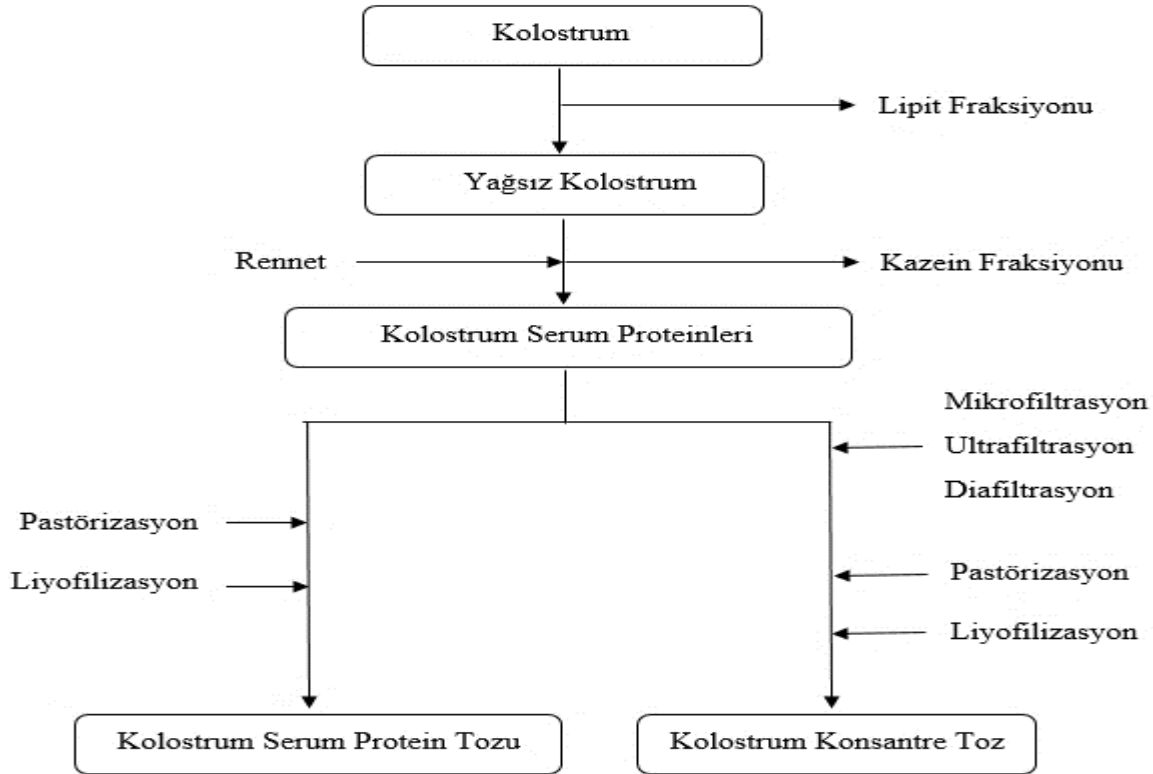
Dayanıklılık antrenmanları sırasında yaşlı erişkinler üzerinde 8 haftalık 60g/gün sığır kolostrum takviyesinin etkisinin değerlendirildiği çalışmada kolostrum kullanan katılımcıların, peynir altı suyu proteini kullanan katılımcılara göre bacak basıncını daha fazla artırdığı ve peynir altı suyu proteini katılımcılarına kıyasla kemik rezorpsiyonunda daha fazla azalma gösterdiği bildirilmiştir (Duff vd., 2014).

Sığır kolostrum takviyesinin peynir altı suyu proteinine kıyasla, sağlıklı genç erkeklerde antremanlı ve antremansız uzuvların kompozisyonu üzerine etkisinin incelendiği çalışmada peynir altı suyu proteini ile karşılaştırıldığında 60 g/gün kolostrum ile takviye edilmiş genç katılımcıların antremanlı üst kolundaki kemik kesit alanında daha büyük bir artışa doğru bir eğilim göstermiştir (Brinkworth, Buckley, Slavotinek ve Kurmis, 2004).

5. KOLOSTRUMUN FONKSİYONEL ÖZELLİKLERİ

5.1. Kolostrumun Gıda Takviyesi Olarak Kullanımı

Kolostrum, çeşitli nutrasötik endüstriler tarafından kapsül, tablet ve toz forma ticari olarak işlenmektedir. Sığır kolostrumundan elde edilen gıda bileşenleri, Avustralya, Yeni Zelanda, Amerika Birleşik Devletleri ve Çin’de endüstriyel olarak üretilmekte, IgG içerikleri standardize edildikten sonra sağlık iyileştirici gıda takviyesi olarak pazarlanmaktadır (Cao, Wang ve Zheng, 2007). Düşük sıcaklıkta uzun süre pastörizasyon (63 °C, 30 dk), kolostrum biyoaktif proteinlerini koruyan optimal bir işleme tekniğidir (Chatterton vd., 2020). Sprey kurutma ve dondurarak kurutma, sıvı sığır kolostrumunun toz haline dehidrasyonu (Şekil 5.1) için yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (Borad ve Singh, 2018; Chelack, Morley ve Haines, 1993). Üreticiler, gastrointestinal/solunum yolu rahatsızlıklarının, viral ve bakteriyel enfeksiyonların tedavi edilmesi ve doku onarımının teşvik edilmesi gibi kolostrum ürünlerinin çok sayıda sağlık yararına dikkat çekmektedirler (Çizelge 5.1) (Arpitha vd., 2017; Manikant ve Sudhir, 2014).



Şekil 5.1. Kolostrum serum protein tozu ve konsantre toz üretim şeması (Elfstrand, Lindmark-Månsson, Paulsson, Nyberg ve Åkesson, 2002)

Çizelge 5.1. Gıda takviyelerinde farklı formlarda bulunan kolostrum içerikleri ve sağlık üzerine etkileri

Takviye Edici Gıda	Firma-Ülke	İçerik	Ürüne Atfedilen Özellik
Kolostrum-Kapsül	Healths Harmony-ABD	%30 IgG	Bağışıklık ve gastrointestinal sistem desteği
Kolostrum-Toz	Sovereign Laboratories-ABD	%25-30 Ig %1.5 Laktoferrin %1.5 Büyüme Faktörü %3.5-5 PRP	Bağışıklık sistemi desteği Kemik ve kas kütlelerini artırıcı Bağırsak florasının korunması
Kolostrum-Kapsül	California Gold Nutrition-ABD	%20 IgG1 ve IgG2 %15 PRP	Bağışıklık sistemi desteği
Kolostrum-Çiğneme Tablet	Symbiotics-ABD	%25 IgG	Bağışıklık ve gastrointestinal sistem desteği
Kolostrum-Kapsül	Jarrow Formulas-ABD	%30 Ig %5 PRP	Bağışıklık ve gastrointestinal sistem desteği

5.2. Kolostrumun Süt ve Süt Ürünleri Üretiminde Kullanımı

Son yıllarda, araştırmacılar insan tüketimi için sığır kolostrumu içeren süt ürünleri üretmeyi amaçlamıştır.

Saleh, Hassabo, Hassabo ve Ewis (2019) tarafından farklı oranlarda (%10, 20 ve 30) inek ve manda kolostrumu takviyeli stirred yoğurt ürününün fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve duyuşsal özellikleri incelendiği çalışmada, kolostrum oranının artmasıyla pıhtılaşma süresinde, protein içeriğinde, viskozite, su tutma kapasitesi ve antioksidan aktivitede artış olduğu, kolostrum takviyeli yoğurdun daha fazla talep ve tüketici çekiciliği kazanabilecek bir ürün geliştirme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir.

Abdel-Ghany ve Zaki (2018) tarafından sığır kolostrumu ve çocuklar için hurma şurubu ilavesinin yoğurdun besin değeri ve soğuk depolama süresince kalitesi üzerine etkisinin incelendiği çalışmada, %3 yağlı bufalo sütü, %5 hurma şurubu ve sığır kolostrumu (%5,10,15)

kullanılarak fonksiyonel yoğurt hazırlanmıştır. Hurma şurubu ve sığır kolostrumu ilavesinin, kontrole kıyasla toplam kuru madde, toplam protein, IgG, laktoferrin ve minerallerin içeriğini önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca %10 ve %15 sığır kolostrumu takviyeli yoğurdun diğer örneklerle göre önemli ölçüde daha yüksek viskozite değerlerine sahip olduğu ve 12 günlük depolamada %15 oranda sığır kolostrumu içeren yoğurdun diğer yoğurt örneklerinden önemli ölçüde daha düşük bir sinerezi olduğu bildirilmiştir.

Ahmadi vd. (2011) tarafından sığır kolostrumu (buzağılamadan 6, 16, ve 40 saat sonra) takviyeli nutrasötik yoğurdun fiziksel ve kimyasal özelliklerinin araştırıldığı çalışmada, yoğurt örneklerinin protein içeriğinin buzağılamadan sonraki süre arttıkça azaldığı, tuz (NaCl) içeriğinin ise, buzağılamadan 16 saat sonra kullanılan kolostrum takviyeli yoğurt için daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Nazir, Pal ve Manzoor (2018) tarafından farklı oranlarda kolostrum ve süt içeren (kolostrum:süt, 100:0, 80:20, 60:40, 50:50) fermente kolostrum ürününün duyu kalitesinin araştırıldığı çalışmada, fermente ürün içeriğinin pastörize edilmesi, %2 starter kültür inoküle edilmesi ve 37 °C'de 7 saat inkübasyona bırakılmasıyla elde edilmiştir. Duyusal analiz, görünüm, lezzet, doku, kıvam ve genel kabul edilebilirlik gibi duyu niteliklerine ilişkin puanların, tüm sütün oranı arttıkça azalan bir eğilim gösterdiği, sadece kolostrumla hazırlanan fermente ürünün, tüm duyu özellikler için en yüksek ortalama puanları gösterdiği, en az ortalama puanların, eşit oranlarda kolostrum ve tam yağlı süttten elde edilen fermente ürün ile elde edildiği bildirilmiştir.

Mouton ve Aryana (2015) tarafından farklı oranlarda eklenen, %30 IgG içerikli kolostrum tozunun (473 ml pint hacmine 0, 1.5, 3.0 ve 4.5 g kolostrum) geliştirilen dondurmanın özellikleri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, kolostrum katkısının aerobik sayımları, görünür viskoziteyi arttırdığı, erimeyi azalttığı ve lezzet üzerinde etkisinin kontrolden farklı olmadığı bildirilmiştir.

Saalfeld vd. (2012) tarafından sığır kolostrumundan tereyağı ve süt içeceği geliştirilerek, sığır kolostrumunun süttten üstün protein, yağ, kül ve kuru madde yüzdelerine ve beslenme kalitesine sahip olduğu, insan diyetinde kullanım için faydalı olduğu bildirilmiştir.

Ayar, Sıçramaz ve Çetin (2016) tarafından sığır kolostrumunun yoğurt ve kefirin laktik florası üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, liyofilize edilen sığır kolostrumu ve %8 ve %16 (w/w; kolostrum/ürün) seyreltileri ile yoğurt ve kefire eklenmiştir.

Kolostrum eklenmiş yoğurt örneklerinde *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus bulgaricus* sayısının daha yüksek olduğu ve antimikrobiyal maddeler (immünoglobulinler, laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozim ve sitokinler) içeren kolostrumun, yoğurt ve kefirde laktik asit bakterilerinin gelişimi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmadığı, fonksiyonel özelliklerini arttırmak için yoğurt ve kefire kolostrum eklenebileceği bildirilmiştir.

Windayani, Kurniati ve Listiawati (2019) tarafından antibakteriyel olarak kolostrum kefirin fizikokimyasal ve organoleptik özelliklerin araştırıldığı çalışmada 250 ml kolostrum, %20 kefir tanesi, 28 °C'de 48 saatlik fermentasyon ile fizikokimyasal (pH 3.31-3.65; laktik asit içeriği %1.96-2.83; alkol içeriği %0.38-0.59; ve özgül ağırlık 1.030-1.046 mg/ml) ve organoleptik özellikler bakımından (sarı-turuncu arası renk, ekşi, yumuşak içim ve yoğun, tipik kefir aromasına sahip) optimum koşullarda kolostrum kefiri üretilmiştir.

Gaspar-Pintiliescu vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada, sığır kolostrumunun kefir taneleri ve *Candida lipolytica* suşları ile fermente edilmesiyle elde edilen fonksiyonel ürünün, ACE inhibitör ve antioksidan aktivite sergilediği, fermente edilmiş kolostrumun insan sağlığını iyileştirici fonksiyonel özelliklere sahip katma değerli süt ürünlerinin çeşitlendirilmesine olanak sağladığı bildirilmiştir.

Cotârleţ, Vasile, Gaspar-Pintiliescu, Oancea ve Bahrim (2020) tarafından yapılan çalışmada starter kültürler (bakteri ve mayalar) kullanılarak sığır kolostrumunun iki aşamalı biyotransformasyonu (enzimatik dönüşüm ve fermentasyon) ile elde edilen tribiyotik (pre, pro ve postbiyotik) fonksiyonel ürünün radikal süpürücü ve ACE-inhibitör aktiviteler gösterdiği bildirilerek, kolostrum bazlı nutrasötik formülasyonlarının geliştirilmesi için yeni bir bakış açısı sunulmuştur.

5.3. Kolostrumun Şekerleme ve Sakız Üretiminde Kullanımı

Bartkiene vd. (2018) tarafından sığır kolostrumu, uçucu yağlar, ve probiyotik laktik asit bakterilerinin kombinasyonlarına dayanan antimikrobiyal sakızlı şekerlerin geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmada kekik, mandalina ve greyfurt esansiyel yağları (%2-2-2) ile birlikte fermente edilmiş sığır kolostrumu (%3) içeren formülasyonla, iyi doku ve yüksek genel kabul edilebilir özellikte sakızlı şekerler geliştirilerek bu tür antimikrobiyal şekerlerin tüketicilerin tercih edebileceği nutrasötik formu yakalayabileceği bildirilmiştir.

5.4. Kolostrumun Bebek Formüllerinde Kullanımı

Tay vd. (2018) tarafından saf IGF-I veya sığır kolostrum içeren formül sütünün yaşamın ilk dört ayında bebek sinomolgus makaklarında büyüme ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada, sığır kolostrum takviyesi alan bebek makaklarda, diğer tüm grupların bebeklerinden daha yüksek ortalama kemik mineral yoğunluğu gösterdiği bildirilmiştir.

Tawfeek vd. (2003) tarafından hiperimmünize ineklerden anti-*Escherichia coli* kolostral antikoları içeren bebek formülünün bebeklerde ve çocuklarda diyareyi önlemedeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, kolostral antikolar içeren formülle beslenen bebeklerde diyare görülme oranının, kontrol formülü alan bebeklerden daha düşük olduğu, takviye edilmiş formül alan bebeklerde diyare ataklarının daha kısa olduğu bildirilmiştir.

5.5. Kolostrumdan Üretilen Geleneksel Gıdalar

Khees, Hindistan'da kolostrumun jelleşme özelliği kullanılarak hazırlanan geleneksel bir tatlıdır. Hindistan'ın farklı bölgelerinde kharwas, posu veya ginnu olarak da bilinmektedir. Khees hazırlamak için ilk ile dördüncü sağımlı kolostrum kullanılmaktadır. Arzu edilen lezzeti vermek için genellikle kolostruma şeker eklenmekte, aroma verici maddeler olarak safran veya kakule kullanılarak karışım kaynar su banyosunda tutulmaktadır. Yaklaşık 15 dk içerisinde oluşan jelasyonla kesilebilen khees elde edilmektedir (Şekil 5.2) (Manikant ve Sudhir, 2014; Poonia ve Dabur, 2012).



Şekil 5.2. Kolostrum bazlı geleneksel khees tatlısı

Poonia ve Dabur (2012) tarafından khees tatlısının üretim yöntemini optimize etmek ve duyuşal özelliklerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, ilk ve beşinci sağımdan inek ve manda kolostrumları khees hazırlanması için kullanarak palm şekerı (jaggery) veya kamış şekerı (%13-14) olmak üzere iki tip tatlandırıcı ilave edildi. Verilerin analizi, hem sağıımın hem de tatlandırıcı tipinin inek ve manda kolostrum kheeslerinin duyuşal özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. İnek kolostrumu içeren kheesın yumuşak ve ipeksi bir dokuya, manda kolostrumu içeren kheesın sert, çiğnenebilir dokuya sahip olduğu, ilk sağıım inek kolostrumundan üretilen kamış şekerı ile tatlandırılan kheesın tüm duyuşal özellikler bakımından yüksek puanlar aldığı bildirilmiştir.

Ülkemizin çeşitli yörelerinde avuz veya ağız bulama olarak da isimlendirilen ağız, buzağılayan ineklerden sağıılarak süzülen kolostruma tuz ilave edilerek pişirilmesi sonrası üzerine şeker dökülerek kahvaltılık olarak tüketilen, pelte kıvamında bir gıdadır (Lee, 2020).

5.6. Kolostrumun Yem Takviyesi Olarak Kullanımı

Yumurtacı bıldırcın diyetine kolostrum tozu eklenmesinin performans, yumurta kalitesi ve yumurta sarısı lipit peroksidasyon düzeyleri üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, diyete ilave edilen kolostrum tozunun doza bağılı bir şekilde serum vitamin E seviyelerinde, serum ve yumurta sarısı vitamin A seviyelerinde artış, ve malondialdehit seviyelerinde düşüş gösterdiği, kümes hayvanlarında diyete eklenen %5 kolostrum tozunun performans ve yumurta kalitesinin iyileştirilmesi için faydalı olabileceğı bildirilmiştir (Bayrıl vd., 2017).

Akdemir vd. (2018) tarafından kolostrum tozunun Japon bıldırcınlarında performans, karkas verimi ve serum lipit peroksidasyon seviyeleri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, 42 gün boyunca bıldırcın diyetlerinde yem katkısı olarak %5 kolostum tozu kullanımının, son vücut ağırlığını, vücut ağırlığı kazancını, kümülatif yem alımını, soğuk karkas ağırlığını, soğuk karkas verimini ve yem verimliliğini arttırdığı, serum lipit peroksidasyonunda önemli azalmaya yol açtığı bildirilmiştir.

Bıldırcın rasyonlarına ilave edilen sıvı kolostrumun deneme sonu ağırlığı, canlı ağırlık artışı, yem tüketimi, yemden yararlanma oranı, soğuk karkas ağırlığı ve soğuk karkas randımanını arttırdığı, toplam antioksidan seviyeleri üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Baran, Bayrıl, Akdemir, Akşit ve Kahraman, 2017).

6. KOLOSTRUM İÇİN GELECEK ÖNGÖRÜLERİ

Çalışmaların birçoğu sığır kolostrumunun çeşitli insan hastalıkları ve rahatsızlıkları üzerindeki sağlık etkilerini kanıtlamaktadır. Mevcut bilgiler kolostrumun özellikle farklı zararlı koşullar veya bağışıklık sistemi maruziyetleri altında konakçı savunmalarının sürdürülmesi veya iyileştirilmesinde kullanılabilecek bağışıklık modüle etme özelliklerine sahip olduğu göstermektedir. Bununla birlikte, kolostrumun antimikrobiyal ve endotoksin nötralize edici etkileriyle, bağırsak iltihabının baskılanması ve mukozal doku onarımının teşvik edilmesi yoluyla gastrointestinal mukozal bütünlüğünün korunmasında rol oynadığı, bağırsak mukozası ile temastan sonra, sistemik etkilere yol açan immünolojik olayları tetikleyebildiği çalışmalarla gösterilmiştir (Rathe vd., 2014)

Sığır kolostrumunun belirli bir durum için etkisi belirli bir bileşenin konsantrasyonuna bağlı olsa da, olası faydalar çeşitli faktörlerin birleşik etkilerine de bağlı olabilir. Bu nedenle, etkili doz duruma veya sonuca, ayrıca incelenen deneklere veya popülasyona bağlı olabilir. Ancak yapılan çalışmaların düşük metodolojik kalitede, kolostrum dozu ve formülasyonu, incelenen popülasyonlar ve sonuçlar açısından heterojen olduğu, kolostrum takviyesinin klinik yararını sağlamayı amaçlayan iyi tasarlanmış, prospektif ve plasebo kontrollü çalışmalar gerektiği vurgulanmaktadır (Kelly, 2003; Rathe vd., 2014; Struff ve Sprotte, 2008).

Kolostrumun çok çeşitli hastalıkları hafiflettiği ve gelecekte umut verici bir nutrasötik olabileceği bildirilmiştir. Kolostrum takviyelerinin birincil avantajı, ihmal edilebilir yan etkilere sahip olmaları ve iyi tolere edilmeleridir. Sütün aksine, sığır kolostrumu daha az miktarda laktoza sahiptir ve bu nedenle laktoz intolerans hastaları için uygun olabilir (Bagwe vd., 2015; Struff ve Sprotte, 2008). Sinerjistik olarak hareket eden kolostrum bileşenleri, çeşitli hastalıkların belirli patojenetik fazlarına müdahale edebilir, böylece klinik semptomların iyileşmesine katkıda bulunabilir. Kolostrum insan ve hayvan hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan çeşitli ilaçların yan etkilerini azaltarak koruyucu bir etkiye sahip olabilir. Kolostrum güvenlidir ve yüksek doz seviyelerinde bile kontrendikasyonları bildirilmemiştir. Bu nedenle yakın gelecekte, kolostrumun sentetik farmasötik ilaçlara, insan ve hayvanların çeşitli hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde tamamlayıcı bir rol oynayabileceği ve gelişmekte olan ülkelerde nüfusun sağlığını iyileştirebileceği öngörülmektedir (Menchetti vd., 2016).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yenidoğan memelilerin ilk gıdası olan kolostrum, geç gebelik döneminde, 'kolostrogenez' adı verilen doğal süreçle maternal meme bezinin ürettiği ve doğumdan sonra ilk 72 saat boyunca salgılanan süttür. Erken süt olarak da bilinen ve doğanın yenidoğana bir armağanı olan kolostrumun temel biyolojik işlevi, yaşamın en savunmasız evresindeki yenidoğanın patojenlere karşı bağışıklık kazanmasını sağlamak, büyüme ve gelişimini desteklemektir.

Bileşimi ve fizikokimyasal özellikleri cins, beslenme, laktasyon sayısı ve doğum sonrası süre gibi bir dizi faktöre bağlı olarak oldukça dinamik ve değişken olan kolostrum daha yüksek oranda protein, immüoglobulinler, vitaminler, mineraller, antimikrobiyal peptitler (laktoferrin, lizozim ve laktoperoksidaz) ve büyüme faktörleri içermesi nedeniyle laktasyon sütünden ayrılmaktadır ve iki sekresyonun biyolojik fonksiyonundaki farkı yansıtır.

Kolostrum yenidoğanın bağışıklık sisteminin gelişmesine yardımcı olan immüoglobulinler, sitokinler, laktoferrin, lizozim, laktoperoksidaz temel bağışıklık faktörlerini sunar. Patojenik organizmaların konakçı savunmasında hayati bir rol oynayan yüksek immüoglobulin konsantrasyonu içeren kolostrum, yenidoğana pasif immün transfer yolunu temsil eder ve çeşitli enfeksiyonlara karşı koruma sağlayarak, yenidoğanın sağlıklı büyümesini ve gelişimini uyaran bağışıklık sisteminin kurulmasına yardımcı olur.

Bağışıklık faktörlerinin yanı sıra kolostrum ayrıca insülin benzeri büyüme faktörleri, dönüştürücü büyüme faktörleri, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotel büyüme faktörü gibi bir dizi büyüme faktörünü içerir. Mide sindirimine dirençli olan ve gastrointestinal sistem üzerinde lokal ve sistemik etkiler gösterebilen büyüme faktörleri, ekstraksiyon ve saflaştırmadan sonra süt endüstrisi için yeni katma değeri yüksek pazarlar oluşturabilen büyüleyici bir molekül grubudur. Bu faktörler büyüme, çoğalma ve farklılaşma gibi çeşitli hücrel süreçlerin düzenlenmesinde uyarıcı yeteneğe sahip doğal maddelerdir ve ekstreleri yara iyileşmesi ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde terapötik preparatlar olarak kullanılmıştır.

Kolostrumun içerdiği besinler ve biyoaktif bileşenler bağırsak mikroflorasını, doku yenilenmesini dengelemeye, bağışıklığı, büyümeyi ve gelişmeyi iyileştirmeye yardımcı olur. Sağlığı teşvik eden bir ürün veya bu özelliklere sahip bir fraksiyon kaynağı olarak kolostruma

gereken ilgi gösterildiğinde, bu özellikler oldukça dikkat çekicidir. Tarihsel olarak, Ayurveda doktorları çeşitli hastalıkların terapötik tedavisinde sığır kolostrumunu kullanmışlardır. Son yıllarda kolostrum biyolojik olarak aktif bileşenlerin mükemmel bir kaynağı olması nedeniyle çeşitli bilimsel araştırmaların konusu haline gelmiştir. Çalışmalar, sığır kolostrumunun insan kolostrumundan çok daha güçlü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, kolostrumdaki bağışıklık faktörleri, bebek formülü ve diğer gıda takviyelerinde immünolojik katkıları olarak kullanılma potansiyeline sahiptir.

Fonksiyonel gıdalar ve nutrasötiklerin geliştirilmesi üzerine yapılan araştırmalarda kolostrumun yetişkin nüfusa sağlık yararları sağlama yeteneğine odaklanılmıştır. Araştırmacılar, yenidoğan beslenmesindeki rolünün yanı sıra, kolostrumun alzheimer hastalığı, mikrobiyal enfeksiyon, diyare ve gastrointestinal bozukluklar gibi yetişkin hastalık koşullarına karşı etkili bir ajan olabileceğini göstermiştir. Sığır kolostrumu preparatları güvenli, etkili, doğal ve kolay biyoyararlanımlı, hem yenidoğanlar hem de yetişkinler için hastalık önleme ve tedavi seçeneği sunabilir ve yenilikçi fonksiyonel gıdaların ve nutrasötiklerin formülasyonunda doğal bir bileşen olarak kullanılma potansiyeli yüksektir.

Sığır kolostrum ürünleri yabancı piyasada endüstriyel olarak üretilmekte ve IgG içerikleri standardize edildikten sonra toz, kapsül, tablet ve likit gibi çeşitli formlarda gıda takviyesi olarak pazarlanmaktadır. Üreticiler kolostrum bazlı ürünlerin çeşitli hastalıklardan korunma ve/veya önlenmesinde, bağışıklık ve gastrointestinal sistemin iyileştirilmesi gibi çeşitli sağlık yararlarına dikkat çekmektedir.

Kolostrum ve kolostrum bazlı ürünler gibi yenilikçi fonksiyonel gıdalara özel bir önem vererek, bu ürünlerin popülaritesini arttırmak için işletme, akademik ve mevzuat otoritelerinden büyük bir girdi gerekmektedir. Kolostrum çok sayıda önemli besin bileşenine sahip olduğundan, terapötik rollerini genişletmek için kolostrum ürünleri ile iyi tasarlanmış, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Kolostrumun besinsel bileşimi onu modern zamanlar için eski bir gıda ve nutrasötik olarak kanıtlamaktadır. Gelecekte kolostrum fonksiyonel gıda pazarında önemli bir rol oynayabilir ve insanlarda birçok sağlık yararını ve uygun maliyetli tedavileri ortaya çıkarabilecek bir hazine gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Ghany, A. S. and Zaki, D. A. (2018). Production of novel functional yoghurt fortified with bovine colostrum and date syrup for children. *Alexandria Science Exchange Journal*, 39(OCTOBER- DECEMBER), 651-662.
- Ahmadi, M., Boldura, O., Milovanov, C., Dronca, D., Mircu, C., Hutu, I., Popescu, S., Padeanu, I. and Tulcan, C. (2016). Colostrum from different animal species-A product for health status enhancement. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science and Biotechnologies*, 73(1), 95-100.
- Ahmadi, M., Velcirov, A. B., Scurtu, M., Ahmadi, T. and Olariu, L. (2011). Benefits of bovine colostrum in nutraceutical products. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, 17(1), 42-45.
- Akdemir, F., Bayril, T., Baran, M. S., Yildiz, A. S., Kahraman, M., Orhan, C. and Sahin, K. (2018). The effect of dietary colostrum powder on performance, carcass yields and serum lipid peroxidation levels in japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*). *Journal of Applied Animal Research*, 46(1), 39-43.
- Alexieva, B., Markova, T. and Nikolova, E. (2004). *Bovine colostrum-the promising nutraceutical*. *Czech Journal of Food Sciences*, 22(2), 73-79.
- Altuğ, N., Özdemir, R. ve Cantekin, Z. (2013). Ruminantlarda koruyucu hekimlik: I. aşı uygulamaları. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 33-44.
- Anderson, E. J. and Weber, S. G. (2004). Rotavirus infection in adults. *The Lancet Infectious Diseases*, 4(2), 91-99.
- Anthony, R. M. and Ravetch, J. V. (2010). A novel role for the IgG Fc glycan: The anti-inflammatory activity of sialylated IgG Fcs. *Journal of Clinical Immunology*, 30(1), 9-14.
- Anusha, R. and Bindhu, O. S. (2016). Bioactive peptides from milk. In I. Gigli (Ed.), *Milk proteins-from structure to biological properties and health aspects* (pp. 101-140). Rijeka, Croatia: Books on Demand.
- Arpitha, A., Sebastin Santhosh, M., Rohit, A. C., Girish, K. S., Vinod, D. and Aparna, H. S. (2017). Inhibition of snake venom metalloproteinase by β -lactoglobulin peptide from buffalo (*Bubalus bubalis*) colostrum. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 182(4), 1415-1432.

- Aunsholt, L., Jeppesen, P. B., Lund, P., Sangild, P. T., Ifaoui, I. B. R., Qvist, N. and Husby, S. (2014). Bovine colostrum to children with short bowel syndrome: A randomized, double-blind, crossover pilot study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(1), 99-106.
- Ayar, A., Sıçramaz, H. and Çetin, İ. (2016). The effect of bovine colostrum on the lactic flora of yogurt and kefir. *JSM Biotechnology and Biomedical Engineering*, 3(5), 1062.
- Aydemir, B. and Sarı, E. K. (2009). The effects of platelet derived growth factor upon the structure, functions and growth. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 4(3), 209-214.
- Badawy, A. (2013). Novel nutritional treatment for manic and psychotic disorders: A review of tryptophan and tyrosine depletion studies and the potential of protein-based formulations using glycomacropeptide. *Psychopharmacology*, 228(3), 347-358.
- Bagwe, S., Tharappel, L. J., Kaur, G. and Buttar, H. S. (2015). Bovine colostrum: An emerging nutraceutical. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 12(3), 175-185.
- Barakat, S. H., Meheissen, M. A., Omar, O. M. and Elbana, D. A. (2020). Bovine colostrum in the treatment of acute diarrhea in children: A double-blinded randomized controlled trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, 66(1), 46-55.
- Baran, M. S., Bayrıl, T., Akdemir, F., Akşit, H. and Kahraman, M. (2017). Effect of supplementary liquid colostrum on growth performance, carcass yield, ceruloplasmin, sialic acid and some antioxidant levels in quails. *Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University*, 23(5), 729-734.
- Barrington, G. M., McFadden, T. B., Huylar, M. T. and Besser, T. E. (2001). Regulation of colostrogenesis in cattle. *Livestock Production Science*, 70(1-2), 95-104.
- Bartkiene, E., Ruzauskas, M., Lele, V., Zavistanaviciute, P., Bernatoniene, J., Jakstas, V., Ivanauskas, L., Zadeike, D., Klupsaite, D., Viskelis, P., Bendoraitiene, J., Navikaite-Snipaitiene, V. and Juodeikiene, G. (2018). Development of antimicrobial gummy candies with addition of bovine colostrum, essential oils and probiotics. *International Journal of Food Science & Technology*, 53(5), 1227-1235.
- Baumrucker, C. R. and Bruckmaier, R. M. (2014). Colostrogenesis: IgG1 transcytosis mechanisms. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 19(1), 103-117.

- Bayrı, T., Akdemir, F., Baran, M. S., Orhan, C., Kahraman, M., Yıldız, A. S. and Sahin, K. (2017). Effects of colostrum powder supplementation on the performance, egg quality and egg yolk lipid peroxidation in japanese quails. *Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University*, 14(3), 177-182.
- Benkerroum, N. (2008). Antimicrobial activity of lysozyme with special relevance to milk. *African Journal of Biotechnology*, 7(25), 4856-4867.
- Bennett, N. T. and Schultz, G. S. (1993). Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. *The American Journal of Surgery*, 165(6), 728-737.
- Berlutti, F., Pantanella, F., Natalizi, T., Frioni, A., Paesano, R., Polimeni, A. and Valenti, P. (2011). Antiviral properties of lactoferrin—a natural immunity molecule. *Molecules*, 16(8), 6992-7018.
- Bernabucci, U., Basiricò, L. and Morera, P. (2013). Impact of hot environment on colostrum and milk composition. *Cellular and Molecular Biology*, 59(1), 67-83.
- Bewersdorf, J. P. and Zeidan, A. M. (2019). Transforming growth factor (TGF)- β pathway as a therapeutic target in lower risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 33(6), 1303-1312.
- Bilikiewicz, A. and Gaus, W. (2004). Colostrinin (a naturally occurring, proline-rich, polypeptide mixture) in the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 6(1), 17-26.
- Bitzan, M. M., Gold, B. D., Philpott, D. J., Huesca, M., Sherman, P. M., Karch, H., Lissner, R., Lingwood, C. A. and Karmali, M. A. (1998). Inhibition of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* binding to lipid receptors by bovine colostrum. *Journal of Infectious Diseases*, 177(4), 955-961.
- Bodammer, P., Maletzki, C., Waitz, G. and Emmrich, J. (2011). Prophylactic application of bovine colostrum ameliorates murine colitis via induction of immunoregulatory cells. *The Journal of Nutrition*, 141(6), 1056-1061.
- Boelsterli, U. A., Redinbo, M. R. and Saitta, K. S. (2013). Multiple NSAID-induced hits injure the small intestine: Underlying mechanisms and novel strategies. *Toxicological Sciences*, 131(2), 654-667.

- Bogstedt, A. K., Johansen, K., Hatta, H., Kim, M., Casswall, T., Svensson, L. and Hammarström, L. (1996). Passive immunity against diarrhoea. *Acta Paediatrica*, 85(2), 125-128.
- Borad, S. G. and Singh, A. K. (2018). Colostrum immunoglobulins: Processing, preservation and application aspects. *International Dairy Journal*, 85, 201-210.
- Brinkworth, G. D. and Buckley, J. D. (2003). Concentrated bovine colostrum protein supplementation reduces the incidence of self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in adult males. *European Journal of Nutrition*, 42(4), 228-232.
- Brinkworth, G. D., Buckley, J. D., Slavotinek, J. P. and Kurmis, A. P. (2004). Effect of bovine colostrum supplementation on the composition of resistance trained and untrained limbs in healthy young men. *European Journal of Applied Physiology*, 91(1), 53-60.
- Brody, E. P. (2000). Biological activities of bovine glycomacropeptide. *British Journal of Nutrition*, 84(1), 39-46.
- Brooks, H. J., McConnell, M. A., Corbett, J., Buchan, G. S., Fitzpatrick, C. E. and Broadbent, R. S. (2006). Potential prophylactic value of bovine colostrum in necrotizing enterocolitis in neonates: An in vitro study on bacterial attachment, antibody levels and cytokine production. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 48(3), 347-354.
- Brück, W. M., Kelleher, S. L., Gibson, G. R., Graverholt, G. and Lonnerdal, B. L. (2006). The effects of alpha-lactalbumin and glycomacropeptide on the association of CaCo-2 cells by enteropathogenic *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri*. *Fems Microbiology Letters*, 259(1), 158-162.
- Brüssow, H., Hilpert, H., Walther, I., Sidoti, J., Mietens, C. and Bachmann, P. (1987). Bovine milk immunoglobulins for passive immunity to infantile rotavirus gastroenteritis. *Journal of Clinical Microbiology*, 25(6), 982-986.
- Buckley, J. D. (2002). Bovine colostrum: Does it improve athletic performance? *Nutrition*, 18(9), 776-777.
- Buckley, J. D., Abbott, M. J., Brinkworth, G. D. and Whyte, P. B. D. (2002). Bovine colostrum supplementation during endurance running training improves recovery, but not performance. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 5(2), 65-79.

- Buttar, H. S., Bagwe, S. M., Bhullar, S. K. and Kaur, G. (2017). Health benefits of bovine colostrum in children and adults. In R. R. Watson, R. J. Collier & V. R. Preedy (Eds.), *Dairy in human health and disease across the lifespan* (pp. 3-20). Oxford, UK: Academic Press.
- Cao, J., Wang, X. and Zheng, H. (2007). Comparative studies on thermoresistance of protein G-binding region and antigen determinant region of immunoglobulin G in acidic colostrum whey. *Food and Agricultural Immunology*, 18 (1), 17-30.
- Carrillo, A. E., Koutedakis, Y. and Flouris, A. D. (2013). Exercise and exposure to heat following bovine colostrum supplementation: A review of gastrointestinal and immune function. *Cellular and Molecular Biology*, 59(1), 84-88.
- Castro, N., Capote, J., Bruckmaier, R. M. and Argüello, A. (2011). Management effects on colostrogenesis in small ruminants: A review. *Journal of Applied Animal Research*, 39(2), 85-93.
- Ceda, G. P., Dall'Aglio, E., Maggio, M., Lauretani, F., Bandinelli, S., Falzoi, C., Grimaldi, W., Ceresini, G., Corradi, F., Ferrucci, L., Valenti, G. and Hoffman, A. R. (2005). Clinical implications of the reduced activity of the GH-IGF-I axis in older men. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(11 Suppl Proceedings), 96-100.
- Cesarone, M. R., Belcaro, G., Di Renzo, A., Dugall, M., Cacchio, M., Ruffini, I., Pellegrini, L., Del Boccio, G., Fano, F., Ledda, A., Bottari, A., Ricci, A., Stuard, S. and Vinciguerra, G. (2007). Prevention of influenza episodes with colostrum compared with vaccination in healthy and high-risk cardiovascular subjects: The epidemiologic study in San Valentino. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 13(2), 130-136.
- Chatterton, D. E. W., Aagaard, S., Nguyen, D. N., De Gobba, C., Lametsch, R. and Sangild, P. T. (2020). Bioactive proteins in bovine colostrum and effects of heating, drying and irradiation. *Food & Function*, 11(3), 2309-2327.
- Chelack, B. J., Morley, P. S. and Haines, D. M. (1993). Evaluation of methods for dehydration of bovine colostrum for total replacement of normal colostrum in calves. *The Canadian Veterinary Journal*, 34(7), 407-412.
- Choi, H. S., Ko, Y. G., Lee, J. S., Kwon, O. Y., Kim, S. K., Cheong, C., Jang, K. H. and Kang, S. A. (2010). Neuroprotective effects of consuming bovine colostrum after focal brain ischemia/reperfusion injury in rat model. *Nutrition Research and Practice*, 4(3), 196-202.

- Chucuri, T. M., Monteiro, J. M., Lima, A. R., Salvadori, M. L. B., Junior, J. K. and Miglino, M. A. (2010). A review of immune transfer by the placenta. *Journal of Reproductive Immunology*, 87(1-2), 14-20.
- Cilieborg, M. S., Boye, M., Thymann, T., Jensen, B. B. and Sangild, P. T. (2011). Diet-dependent effects of minimal enteral nutrition on intestinal function and necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 35(1), 32-42.
- Civra, A., Altomare, A., Francese, R., Donalisio, M., Aldini, G. and Lembo, D. (2019). Colostrum from cows immunized with a veterinary vaccine against bovine rotavirus displays enhanced in vitro anti-human rotavirus activity. *Journal of Dairy Science*, 102(6), 4857-4869.
- Cohen, S. M. (2006). Jaundice in the full-term newborn. *Pediatric Nursing*, 32(3), 202-208.
- Conesa, C., Calvo, M. and Sánchez, L. (2010). Recombinant human lactoferrin: A valuable protein for pharmaceutical products and functional foods. *Biotechnology Advances*, 28(6), 831-838.
- Conneely, M., Berry, D. P., Murphy, J. P., Lorenz, I., Doherty, M. L. and Kennedy, E. (2014). Effect of feeding colostrum at different volumes and subsequent number of transition milk feeds on the serum immunoglobulin G concentration and health status of dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 97(11), 6991-7000.
- Conte, F. and Scarantino, S. (2013). A study on the quality of bovine colostrum: Physical, chemical and safety assessment. *International Food Research Journal*, 20(2), 925-931.
- Coombes, J. S., Conacher, M., Austen, S. K. and Marshall, P. A. (2002). Dose effects of oral bovine colostrum on physical work capacity in cyclists. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 34(7), 1184-1188.
- Cooper, C. A., Klobas, L. C. G., Maga, E. A. and Murray, J. D. (2013). Consuming transgenic goats' milk containing the antimicrobial protein lysozyme helps resolve diarrhea in young pigs. *PloS One*, 8(3), e58409.
- Cotârlet, M., Vasile, A. M., Gaspar-Pintilieșcu, A., Oancea, A. and Bahrim, G. (2020). Tribiotication strategy for the functionalization of bovine colostrum through the biochemical activities of artisanal and selected starter cultures. *CyTA: Journal of Food*, 18(1), 274-280.

- Crooks, C. V., Wall, C. R., Cross, M. L. and Rutherford-Markwick, K. J. (2006). The effect of bovine colostrum supplementation on salivary IgA in distance runners. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 16(1), 47-64.
- Crooks, C., Cross, M. L., Wall, C. and Ali, A. (2010). Effect of bovine colostrum supplementation on respiratory tract mucosal defenses in swimmers. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 20(3), 224-235.
- da Silva, F. L., Pinto, M. D. S., de Carvalho, A. F. and Perrone, Í. T. (2015). Transforming growth factor beta (TGF- β) in milk: A review. *Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes*, 70(4), 226-238.
- Dai, W., Li, Y., Lv, Y. N., Wei, C. D. and Zheng, H. Y. (2014). The roles of a novel anti-inflammatory factor, milk fat globule-epidermal growth factor 8, in patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Atherosclerosis*, 233(2), 661-665.
- Davison, G. and Diment, B. C. (2010). Bovine colostrum supplementation attenuates the decrease of salivary lysozyme and enhances the recovery of neutrophil function after prolonged exercise. *British Journal of Nutrition*, 103(10), 1425-1432.
- Davison, G., Jones, A. W., Marchbank, T. and Playford, R. J. (2019). Oral bovine colostrum supplementation does not increase circulating insulin-like growth factor-1 concentration in healthy adults: Results from short-and long-term administration studies. *European Journal of Nutrition*, 1-7.
- de Almeida, M. F. B. and Draque, C. M. (2007). Neonatal jaundice and breastfeeding. *NeoReviews*, 8(7), 282-288.
- de Araújo, R., Lôbo, M., Trindade, K., Silva, D. F. and Pereira, N. (2019). Fibroblast growth factors: A controlling mechanism of skin aging. *Skin Pharmacology and Physiology*, 4(5), 275-282.
- de Meija, E. G. and Dia, V. P. (2010). The role of nutraceutical proteins and peptides in apoptosis, angiogenesis, and metastasis of cancer cells. *Cancer and Metastasis Reviews*, 29(3), 511-528.
- DeFelice, S. L. (1989). The nutraceutical revolution: Fueling a powerful, new international market. *Harvard University Advanced Management Program in Biomedical Research and Development, Como, Italy*.

- Demattio, L. and Wehrend, A. (2020). Occurrence and importance of colostrum leukocytes. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere Nutztiere*, 48(1), 35-44.
- do Carmo França-Botelho, A. (2019). Beneficial components of colostrum for cancer patients: A mini-review focused on oxidative aspects and properties of colostrinin. *Asian Oncology Research Journal*, 2(1), 1-6.
- Drago-Serrano, M. E., Rivera-Aguilar, V., Reséndiz-Albor, A. A. and Campos-Rodríguez, R. (2010). Lactoferrin increases both resistance to *Salmonella typhimurium* infection and the production of antibodies in mice. *Immunology Letters*, 134(1), 35-46.
- Duan, C., Ren, H. and Gao, S. (2010). Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: Roles in skeletal muscle growth and differentiation. *General and Comparative Endocrinology*, 167(3), 344-351.
- Duarte, D. C., Nicolau, A., Teixeira, J. A. and Rodrigues, L. R. (2011). The effect of bovine milk lactoferrin on human breast cancer cell lines. *Journal of Dairy Science*, 94(1), 66-76.
- Duff, W. R., Chilibeck, P. D., Rooke, J. J., Kaviani, M., Krentz, J. R. and Haines, D. M. (2014). The effect of bovine colostrum supplementation in older adults during resistance training. *International Journal Of Sport Nutrition And Exercise Metabolism*, 24(3), 276-285.
- Dzik, S., Miciński, B., Aitzhanova, I., Miciński, J., Pogorzelska, J., Beisenov, A. and Kowalski, I. M. (2017). Properties of bovine colostrum and the possibilities of use. *Polish Annals of Medicine*, 24(2), 295-299.
- Ehrlich, P. (1892). Ueber immunität durch vererbung und säugung. *Medical Microbiology and Immunology*, 12(1), 183-203.
- Elfstrand, L. and Florén, C. H. (2010). Management of chronic diarrhea in HIV-infected patients: Current treatment options, challenges and future directions. *HIV/AIDS-Research and Palliative Care*, 2, 219-224.
- Elfstrand, L., Lindmark-Månsson, H., Paulsson, M., Nyberg, L. and Åkesson, B. (2002). Immunoglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrum and the effects of processing. *International Dairy Journal*, 12(11), 879-887.
- Embleton, N. D., Berrington, J. E., McGuire, W., Stewart, C. J. and Cummings, S. P. (2013). Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 18(3), 143-149.

- Ergün, C. ve Aksoy, M. (2009). İnsülin-benzeri büyüme faktörünün beslenmeyle düzenlenmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 4(2), 53-59.
- Fallon, E. M., Nehra, D., Potemkin, A. K., Gura, K. M., Simpser, E., Compher, C. and Puder, M. (2012). ASPEN clinical guidelines: Nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(5), 506-523.
- Farziyan, M. A., Moradian, F. and Rafiei, A. R. (2016). Anticancer effect of bovine lactoferrin on human esophagus cancer cell line. *Research in Molecular Medicine*, 4(1), 18-23.
- Feasey, N. A., Healey, P. and Gordon, M. A. (2011). The aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(6), 587-603.
- Filipescu, I. E., Leonardi, L., Menchetti, L., Guelfi, G., Traina, G., Casagrande-Proietti, P., Piro, F., Quattrone, A., Barbato, O. and Brecchia, G. (2018). Preventive effects of bovine colostrum supplementation in TNBS-induced colitis in mice. *PloS One*, 13(8), e0202929.
- Florén, C. H., Chinenye, S., Elfstrand, L., Hagman, C. and Ihse, I. (2006). ColoPlus, a new product based on bovine colostrum, alleviates HIV-associated diarrhoea. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(6), 682-686.
- Frystyk, J. (2004). Free insulin-like growth factors—measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis. *Growth Hormone & IGF Research*, 14(5), 337-375.
- Gabadage, K., Chirino-Trejo, M., Campbell, J. and Luby, C. (2017). Efficacy of recombinant bovine epidermal growth factor in the treatment of experimental subclinical *Staphylococcus aureus* mastitis in a ewe model. *Veterinary Record Open*, 4(1), e000179.
- García-Montoya, I. A., Cendón, T. S., Arévalo-Gallegos, S. and Rascón-Cruz, Q. (2012). Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1820(3), 226-236.
- Garofalo, R. (2010). Cytokines in human milk. *The Journal of Pediatrics*, 156(2), S36-S40.
- Gaspar-Pintilieșcu, A., Oancea, A., Cotarlet, M., Vasile, A. M., Bahrim, G. E., Shaposhnikov, S., Craciunescu, O. and Oprita, E. I. (2019). Angiotensin-converting enzyme inhibition, antioxidant activity and cytotoxicity of bioactive peptides from fermented bovine colostrum. *International Journal of Dairy Technology*, 73(1), 108-116.

- Gauthier, S. F., Pouliot, Y. and Maubois, J. L. (2006). Growth factors from bovine milk and colostrum: Composition, extraction and biological activities. *Le Lait*, 86(2), 99-125.
- Ginger, M. R. and Grigor, M. R. (1999). Comparative aspects of milk caseins. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 124(2), 133-145.
- Gladkevich, A., Bosker, F., Korf, J., Yenkovyan, K., Vahradyan, H. and Aghajyanov, M. (2007). Proline-rich polypeptides in Alzheimer's disease and neurodegenerative disorders- Therapeutic potential or a mirage?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(7), 1347-1355.
- Godden, S. (2008). Colostrum management for dairy calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 24(1), 19-39.
- Godden, S. M., Smith, S., Feirtag, J. M., Green, L. R., Wells, S. J. and Fetrow, J. P. (2003). Effect of on-farm commercial batch pasteurization of colostrum on colostrum and serum immunoglobulin concentrations in dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 86(4), 1503-1512.
- Godhia, M. L. and Patel, N. (2013). Colostrum—its composition, benefits as a nutraceutical: A review. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 1(1), 37-47.
- González-Chávez, S. A., Arévalo-Gallegos, S. and Rascón-Cruz, Q. (2009). Lactoferrin: Structure, function and applications. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(4), 301-306.
- Greenberg, P. D. and Cello, J. P. (1996). Treatment of severe diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum* with oral bovine immunoglobulin concentrate in patients with AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 13(4), 348-354.
- Greenhalgh, D. G., Sprugel, K. H., Murray, M. J. and Ross, R. (1990). PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *The American Journal of Pathology*, 136(6), 1235-1246.
- Gross, J. J., Kessler, E. C., Bjerre-Harpoth, V., Dechow, C., Baumrucker, C. R. and Bruckmaier, R. M. (2014). Peripartal progesterone and prolactin have little effect on the rapid transport of immunoglobulin G into colostrum of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 97(5), 2923-2931.
- Gürbüz, E. D. ve Yılmaz, Ö. (2011). *Helicobacter pylori*'nin yaşam stratejisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 41(2), 49-56.

- Hagiwara, K., Kataoka, S., Yamanaka, H., Kirisawa, R. and Iwai, H. (2000). Detection of cytokines in bovine colostrum. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 76(3-4), 183-190.
- Hałasa, M., Maciejewska, D., Baškiewicz-Hałasa, M., Machaliński, B., Safranow, K. and Stachowska, E. (2017). Oral supplementation with bovine colostrum decreases intestinal permeability and stool concentrations of zonulin in athletes. *Nutrients*, 9(4), 370.
- Hardy, G. (2000). Nutraceuticals and Functional Foods: Introduction and meaning. *Nutrition*, 16(7-8), 688-689.
- Hayes, M., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Hill, C. and Stanton, C. (2006). Casein-derived antimicrobial peptides generated by *Lactobacillus acidophilus* DPC6026. *Applied and environmental microbiology*, 72(3), 2260-2264.
- Heemskerk, V. H., van Heurn, L. W. E., Farla, P., Buurman, W. A., Piersma, F., ter Riet, G. and Heineman, E. (2002). Effect of IGF-rich colostrum on bowel adaptation in neonatal piglets with short bowel syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 34(1), 47-51.
- Heldin, C. H., Lennartsson, J. and Westermark, B. (2018). Involvement of platelet-derived growth factor ligands and receptors in tumorigenesis. *Journal of Internal Medicine*, 283(1), 16-44.
- Hernández-Castellano, L. E., Almeida, A. M., Castro, N. and Argüello, A. (2014). The colostrum proteome, ruminant nutrition and immunity: A review. *Current Protein and Peptide Science*, 15(1), 64-74.
- Hernández-Ledesma, B., Recio, I. and Amigo, L. (2008). β -lactoglobulin as source of bioactive peptides. *Amino Acids*, 35(2), 257-265.
- Hilpert, H., Briissow, H., Mietens, C., Sidoti, J., Lerner, L. and Werchau, H. (1987). Use of bovine milk concentrate containing antibody to rotavirus to treat rotavirus gastroenteritis in infants. *Journal of Infectious Diseases*, 156(1), 158-166.
- Hiss, S., Meyer, T. and Sauerwein, H. (2008). Lactoferrin concentrations in goat milk throughout lactation. *Small Ruminant Research*, 80(1-3), 87-90.
- Hofman, Z., Smeets, R., Verlaan, G., vd Lugt, R. and Verstappen, P. A. (2002). The effect of bovine colostrum supplementation on exercise performance in elite field hockey players. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 12(4), 461-469.

- Hsueh, W., Caplan, M. S., Qu, X. W., Tan, X. D., De Plaen, I. G. and Gonzalez-Crussi, F. (2003). Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatric and Developmental Pathology*, 6(1), 6-23.
- Hu, D., Zhang, F., Zhou, J., Xu, B., Zhang, H., Qiang, H., Ren, S., Shan, B., Yin, C., Zhang, Z., Wang, X., Zhao, C. and Shi, Z. (2015). The clearance effect of bovine anti-*Helicobacter pylori* antibody-containing milk in O blood group *Helicobacter pylori*-infected patients: A randomized double-blind clinical trial. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 205.
- Hung, L. H., Wu, C. H., Lin, B. F. and Hwang, L. S. (2018). Hyperimmune colostrum alleviates rheumatoid arthritis in a collagen-induced arthritis murine model. *Journal of Dairy Science*, 101(5), 3778-3787.
- Hurley, W. L. and Theil, P. K. (2011). Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*, 3(4), 442-474.
- Hwang, K. A., Hwang, Y. J., Ha, W., Choo, Y. K. and Ko, K. (2012). Oral administration of insulin-like growth factor-I from colostrum whey reduces blood glucose in streptozotocin-induced diabetic mice. *British Journal of Nutrition*, 108(1), 39-45.
- Inagaki, M., Muranishi, H., Yamada, K., Kakehi, K., Uchida, K., Suzuki, T., Yabe, T., Nakagomi, T., Nakagomi, O. and Kanamaru, Y. (2014). Bovine κ -casein inhibits human rotavirus (HRV) infection via direct binding of glycans to HRV. *Journal of Dairy Science*, 97(5), 2653-2661.
- Irani, V., Guy, A. J., Andrew, D., Beeson, J. G., Ramsland, P. A. and Richards, J. S. (2015). Molecular properties of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases. *Molecular Immunology*, 67(2), 171-182.
- Islam, M. S., Greco, S., Janjusevic, M., Ciavattini, A., Giannubilo, S. R., D'Adderio, A., Biagini, A., Fiorini, R., Castellucci, M. and Ciarmela, P. (2016). Growth factors and pathogenesis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 100(34), 25-36.
- Janusz, M. and Zablocka, A. (2010). Colostral proline-rich polypeptides-immunoregulatory properties and prospects of therapeutic use in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 7(4), 323-333.

- Janusz, M., Lisowski, J. and Franěk, F. (1974). Isolation and characterization of a proline-rich polypeptide from ovine colostrum. *FEBS Letters*, 49(2), 276-279.
- Jehle, P. M., Fussgaenger, R. D., Blum, W. F., Angelus, N. K. O., Hoeflich, A., Wolf, E. and Jungwirth, R. J. (1999). Differential autocrine regulation of intestine epithelial cell proliferation and differentiation by insulin-like growth factor (IGF) system components. *Hormone and Metabolic Research*, 31(2-3), 97-102.
- Jenny, M., Pedersen, N. R., Hidayat, B. J. and Fuchs, D. (2010). Bovine colostrum modulates immune activation cascades in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *The New Microbiologica*, 33(2), 129-135.
- Jensen, M. L., Sangild, P. T., Lykke, M., Schmidt, M., Boye, M., Jensen, B. B. and Thymann, T. (2013). Similar efficacy of human banked milk and bovine colostrum to decrease incidence of necrotizing enterocolitis in preterm piglets. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 305(1), R4-R12.
- Jones, A. W., Cameron, S. J., Thatcher, R., Beecroft, M. S., Mur, L. A. and Davison, G. (2014). Effects of bovine colostrum supplementation on upper respiratory illness in active males. *Brain, Behavior, and Immunity*, 39, 194-203.
- Jones, A. W., March, D. S., Curtis, F. and Bridle, C. (2016). Bovine colostrum supplementation and upper respiratory symptoms during exercise training: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 8(1), 21.
- Jones, A. W., March, D. S., Thatcher, R., Diment, B., Walsh, N. P. and Davison, G. (2019). The effects of bovine colostrum supplementation on in vivo immunity following prolonged exercise: A randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 58(1), 335-344.
- Jones, A. W., Thatcher, R., March, D. S. and Davison, G. (2015). Influence of 4 weeks of bovine colostrum supplementation on neutrophil and mucosal immune responses to prolonged cycling. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25(6), 788-796.
- Juhl, S. M. (2017). Necrotizing enterocolitis classification and two initial steps towards prevention. *Danish Med Journal*, 64(6), 53-62.
- Kacskovics, I. (2004). Fc receptors in livestock species. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 102(4), 351-362.

- Kaducu, F. O., Okia, S. A., Upenyitho, G., Elfstrand, L. and Florén, C. H. (2011). Effect of bovine colostrum-based food supplement in the treatment of HIV-associated diarrhea in Northern Uganda: A randomized controlled trial. *Indian Journal of Gastroenterology*, 30(6), 270-276.
- Kamali-Sarvestani, E., Bazargani, A., Masoudian, M., Lankarani, K., Taghavi, A. R. and Saberifiroozi, M. (2006). Association of *H. pylori* cagA and vacA genotypes and IL-8 gene polymorphisms with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 12(32), 5205-5210.
- Karabacak, M., Kanbur, M., Eraslan, G., Siliğ, Y., Soyer Sarıca, Z., Tekeli, M. Y. and Taş, A. (2018). The effects of colostrum on some biochemical parameters in the experimental intoxication of rats with paracetamol. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25(24), 23897-23908.
- Kaur, G., Somaiya, R., Wasim, M. and Buttar, H. S. (2014). Cardioprotective effects of bovine colostrum against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 9(1), 37-45.
- Keck, P. J., Hauser, S. D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J. and Connolly, D. T. (1989). Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*, 246(4935), 1309-1312.
- Kehoe, S. I., Jayarao, B. M. and Heinrichs, A. J. (2007). A survey of bovine colostrum composition and colostrum management practices on Pennsylvania dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 90(9), 4108-4116.
- Kelly, G. S. (2003). Bovine colostrums: A review of clinical uses. *Alternative Medicine Review*, 8(4), 378-394.
- Khan, Z., Macdonald, C., Wicks, A. C., Holt, M. P., Floyd, D., Ghosh, S., Wright, N. A. and Playford, R. J. (2002). Use of the 'nutriceutical', bovine colostrum, for the treatment of distal colitis: Results from an initial study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16(11), 1917-1922.
- Kim, J. H., Jung, W. S., Choi, N. J., Kim, D. O., Shin, D. H. and Kim, Y. J. (2009a). Health-promoting effects of bovine colostrum in type 2 diabetic patients can reduce blood glucose, cholesterol, triglyceride and ketones. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(4), 298-303.

- Kim, J. W., Jeon, W. K. and Kim, E. J. (2005). Combined effects of bovine colostrum and glutamine in diclofenac-induced bacterial translocation in rat. *Clinical Nutrition*, 5(24), 785-793.
- Kim, Y., Kim, M. J., Han, K. S., Imm, J. Y., Oh, S. and Kim, S. H. (2009b). Anticancer activity of lactoferrin isolated from caprine colostrum on human cancer cell lines. *International Journal of Dairy Technology*, 62(2), 277-281.
- Kontopidis, G., Holt, C. and Sawyer, L. (2004). Invited review: β -lactoglobulin: Binding properties, structure, and function. *Journal of Dairy Science*, 87(4), 785-796.
- Korhonen, H. J. (2013). Production and properties of health-promoting proteins and peptides from bovine colostrum and milk. *Cellular and Molecular Biology*, 59(1), 12-24.
- Korhonen, H., Marnila, P. and Gill, H. S. (2000). Milk immunoglobulins and complement factors. *British Journal of Nutrition*, 84(S1), 75-80.
- Korhonen, H., Syväoja, E. L., Ahola-Luttilla, H., Sivelä, S., Kopola, S., Husu, J. and Kosunen, T. U. (1995). Bactericidal effect of bovine normal and immune serum, colostrum and milk against *Helicobacter pylori*. *Journal of Applied Bacteriology*, 78(6), 655-662.
- Kowalewska-Łuczak, I., Czerniawska-Piątkowska, E. and Pecka-Kiełb, E. (2017). Investigation on relationships of the FABP3 and SLC27A3 genes with milk production traits in sheep. *Journal of Elementology*, 22(4), 1485-1493.
- Kuemmerle, J. F. (2012). Insulin-like growth factors in the gastrointestinal tract and liver. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 41(2), 409-423.
- Kussendrager, K. D. and van Hooijdonk, A. C. M. (2000). Lactoperoxidase: Physico-chemical properties, occurrence, mechanism of action and applications. *British Journal of Nutrition*, 84(S1), 19-25.
- Langmead, L. and Rampton, D. S. (2006). Complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23(3), 341-349.
- Laparra, J. M., Alegría, A., Barberá, R. and Farré, R. (2008). Antioxidant effect of casein phosphopeptides compared with fruit beverages supplemented with skimmed milk against H₂O₂-induced oxidative stress in Caco-2 cells. *Food Research International*, 41(7), 773-779.

- Lassiter, M. O., Newsome, A. L., Sams, L. D. and Arnold, R. R. (1987). Characterization of lactoferrin interaction with *Streptococcus mutans*. *Journal of Dental Research*, 66(2), 480-485.
- Lawton, J. W., Shortridge, K. F., Wong, R. L. and Ng, M. H. (1979). Interferon synthesis by human colostrum leucocytes. *Archives of Disease in Childhood*, 54(2), 127-130.
- Leboffe, L., Giansanti, F. and Antonini, G. (2009). Antifungal and antiparasitic activities of lactoferrin. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Infective Agents)*, 8(2), 114-127.
- Lee, N. (2020, 3 Mayıs). Traditional Turkish food: aguz: made from cows colostrum [Blog post]. Erişim adresi: <https://turkishtravelblog.com/aguz-cows-colostrum-beypazari/>.
- Legrand, D., Ellass, E., Carpentier, M. and Mazurier, J. (2005). Lactoferrin: A modulator of immune and inflammatory responses. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(22), 2549-2559.
- Lemieszewska, M., Polanowski, A., Wilusz, T., Sokołowska, A., Zambrowicz, A., Mikołajewicz, K., Macała, J., Rymaszewska, J. and Zabłocka, A. (2018). Isolation and characterization of NP-POL nonapeptide for possible therapeutic use in parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 3760124.
- Leszek, J., Ingot, A. D., Janusz, M., Byczkiewicz, F., Kiejna, A., Georgiades, J. and Lisowski, J. (2002). Colostrin proline-rich polypeptide complex from ovine colostrum- a long-term study of its efficacy in Alzheimer's disease. *Medical Science Monitor*, 8(10), PI93-PI96.
- Lewis, E. D., Richard, C., Larsen, B. M. and Field, C. J. (2017). The importance of human milk for immunity in preterm infants. *Clinics in Perinatology*, 44(1), 23-47.
- Li, D., Sakashita, S., Morishita, Y., Kano, J., Shiba, A., Sato, T. and Noguchi, M. (2011). Binding of lactoferrin to IGBP1 triggers apoptosis in a lung adenocarcinoma cell line. *Anticancer Research*, 31(2), 529-534.
- Li, Y., Juhl, S. M., Ye, X., Shen, R. L., Iyore, E. O., Dai, Y., Sangild, P. T. and Greisen, G. O. (2017). A stepwise, pilot study of bovine colostrum to supplement the first enteral feeding in preterm infants (precolos): Study protocol and initial results. *Frontiers in Pediatrics*, 5, 42.

- Lund, P., Sangild, P. T., Aunsholt, L., Hartmann, B., Holst, J. J., Mortensen, J., Mortensen, P. M. and Jeppesen, P. B. (2012). Randomised controlled trial of colostrum to improve intestinal function in patients with short bowel syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(9), 1059-1065.
- Ma, J., Li, Q., Li, Y., Wen, X., Li, Z., Zhang, Z., Zhang, J., Yu, Z. and Li, N. (2016). Expression of recombinant human α -lactalbumin in milk of transgenic cloned pigs is sufficient to enhance intestinal growth and weight gain of suckling piglets. *Gene*, 584(1), 7-16.
- Manikant, K. and Sudhir, U. (2014). Bovine colostrum: Neonate to nutraceuticals. *Research Journal of Animal Husbandry and Dairy Science*, 5(1), 23-29.
- Marchbank, T., Davison, G., Oakes, J. R., Ghatei, M. A., Patterson, M., Moyer, M. P. and Playford, R. J. (2010). The nutraceutical bovine colostrum truncates the increase in gut permeability caused by heavy exercise in athletes. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 300(3), G477-G484.
- Markus, C. R., Jonkman, L. M., Lammers, J. H., Deutz, N. E., Messer, M. H. and Rigtering, N. (2005). Evening intake of α -lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(5), 1026-1033.
- Martini, M., Altomonte, I. and Salari, F. (2012). The lipid component of Massese ewes' colostrum: Morphometric characteristics of milk fat globules and fatty acid profile. *International Dairy Journal*, 24(2), 93-96.
- Mašek, T., Krstulović, L., Brozić, D., Vranić, M., Maurić, M., Bajić, M. and Starčević, K. (2014). Cow colostrum and early milk enriched with eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acid. *European Food Research and Technology*, 238(4), 635-640.
- Masuda, C., Wanibuchi, H., Sekine, K., Yano, Y., Otani, S., Kishimoto, T., Tsuda, H. and Fukushima, S. (2000). Chemopreventive effects of bovine lactoferrin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced rat bladder carcinogenesis. *Japanese Journal of Cancer Research*, 91(6), 582-588.
- Matsushita, A., Son, D. O., Satsu, H., Takano, Y., Kawakami, H., Totsuka, M. and Shimizu, M. (2008). Inhibitory effect of lactoperoxidase on the secretion of proinflammatory cytokine interleukin-8 in human intestinal epithelial Caco-2 cells. *International Dairy Journal*, 18(9), 932-938.

- Maunsell, F. P., Morin, D. E., Constable, P. D., Hurley, W. L., McCoy, G. C., Kakoma, I. and Isaacson, R. E. (1998). Effects of mastitis on the volume and composition of colostrum produced by Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 81(5), 1291-1299.
- Mayer, H. K. and Fiechter, G. (2012). Physicochemical characteristics of goat's milk in Austria—seasonal variations and differences between six breeds. *Dairy Science & Technology*, 92(2), 167-177.
- Mayeur, S., Spahis, S., Pouliot, Y. and Levy, E. (2016). Lactoferrin, a pleiotropic protein in health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 24(14), 813-836.
- McGrath, B. A., Fox, P. F., McSweeney, P. L. and Kelly, A. L. (2016). Composition and properties of bovine colostrum: A review. *Dairy Science & Technology*, 96(2), 133-158.
- McInnes, I. B. and Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205-2219.
- Mehra, R., Marnila, P. and Korhonen, H. (2006). Milk immunoglobulins for health promotion. *International Dairy Journal*, 16(11), 1262-1271.
- Menchetti, L., Traina, G., Casagrande, P., Leonardi, L., Barbato, O. and Brecchia, G. (2014). Bovine colostrum supplementation: Potential benefits in human and animal health. *Journal of Biotechnology*, 185, S85-S85.
- Menchetti, L., Traina, G., Tomasello, G., Casagrande-Proietti, P., Leonardi, L., Barbato, O. and Brecchia, G. (2016). Potential benefits of colostrum in gastrointestinal diseases. *Frontiers in Bioscience*, 8, 331-351.
- Mero, A., Nykänen, T., Keinänen, O., Knuutinen, J., Lahti, K., Alen, M., Rasi, S. and Leppäluoto, J. (2005). Protein metabolism and strength performance after bovine colostrum supplementation. *Amino Acids*, 28(3), 327-335.
- Mietens, C., Keinhorst, H., Hilpert, H., Gerber, H., Amster, H. and Pahud, J. J. (1979). Treatment of infantile *E. coli* gastroenteritis with specific bovine anti-*E. coli* milk immunoglobulins. *European Journal of Pediatrics*, 132(4), 239-252.
- Migliore-Samour, D., Floc'h, F. and Jollès, P. (1989). Biologically active casein peptides implicated in immunomodulation. *The Journal of Dairy Research*, 56(3), 357-362.
- Mitchell, A. C., Briquez, P. S., Hubbell, J. A. and Cochran, J. R. (2016). Engineering growth factors for regenerative medicine applications. *Acta Biomaterialia*, 30, 1-12.

- Mitra, A. K., Mahalanabis, D., Ashraf, H., Unicomb, L., Eeckels, R. and Tzipori, S. (1995). Hyperimmune cow colostrum reduces diarrhoea due to rotavirus: A double-blind, controlled clinical trial. *Acta Paediatrica*, 84(9), 996-1001.
- Mix, E., Goertsches, R. and Zett, U. K. (2006). Immunoglobulins-basic considerations. *Journal of Neurology*, 253(5), v9-v17.
- Mohammadi, M., Olsen, S. K. and Ibrahimi, O. A. (2005). Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 16(2), 107-137.
- Møller, H. K., Thymann, T., Fink, L. N., Frokiaer, H., Kvistgaard, A. S. and Sangild, P. T. (2011). Bovine colostrum is superior to enriched formulas in stimulating intestinal function and necrotising enterocolitis resistance in preterm pigs. *British Journal of Nutrition*, 105(1), 44-53.
- Moore, M., Tyler, J. W., Chigerwe, M., Dawes, M. E. and Middleton, J. R. (2005). Effect of delayed colostrum collection on colostral IgG concentration in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(8), 1375-1377.
- Morrin, S. T., Lane, J. A., Marotta, M., Bode, L., Carrington, S. D., Irwin, J. A. and Hickey, R. M. (2019). Bovine colostrum-driven modulation of intestinal epithelial cells for increased commensal colonisation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(6), 2745-2758.
- Mouton, E. and Aryana, K. J. (2015). Influence of colostrum on the characteristics of ice cream. *Food and Nutrition Sciences*, 6(5), 480-484.
- Nagy, E. S., Paris, M. C., Taylor, R. G., Fuller, P. J., Sourial, M., Justice, F. and Bines, J. E. (2004). Colostrum protein concentrate enhances intestinal adaptation after massive small bowel resection in juvenile pigs. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 39(5), 487-492.
- Nazir, T., Pal, M. A. and Manzoor, A. (2018). Effect of admixing varying levels of whole milk to the colostrum on the sensory quality of fermented colostrum product. *International Journal of Advanced Research in Science, Engineering and Technology*, 7(4), 156-161.
- Neurath, M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 329-342.

- Nguyen, D. N., Sangild, P. T., Østergaard, M. V., Bering, S. B. and Chatterton, D. E. (2014). Transforming growth factor- β 2 and endotoxin interact to regulate homeostasis via interleukin-8 levels in the immature intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 307(7), G689-G699.
- Nikolic, I., Stojanovic, I., Vujicic, M., Fagone, P., Mangano, K., Stosic-Grujicic, S., Nicoletti, F. and Saksida, T. (2017). Standardized bovine colostrum derivative impedes development of type 1 diabetes in rodents. *Immunobiology*, 222(2), 272-279.
- Ohlsson, C., Mellstrom, D., Carlzon, D., Orwoll, E., Ljunggren, O., Karlsson, M. K. and Vandenput, L. (2011). Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures: The MrOs Sweden study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(4), 865-872.
- O'Loughlin, E., Winter, M., Shun, A., Hardin, J. A. and Gall, D. G. (1994). Structural and functional adaptation following jejunal resection in rabbits: Effect of epidermal growth factor. *Gastroenterology*, 107(1), 87-93.
- Omer, R. H. and Eltinay, A. M. (2008). Chemical composition of camel's colostrum and milk in United Arab Emirates. *Arab Universities Journal of Agricultural Sciences*, 16(1), 127-134.
- Orosco, M., Rouch, C., Beslot, F., Feurte, S., Regnault, A. and Dauge, V. (2004). Alpha-lactalbumin-enriched diets enhance serotonin release and induce anxiolytic and rewarding effects in the rat. *Behavioural Brain Research*, 148(1-2), 1-10.
- Otto, W., Najnigier, B., Stelmasiak, T. and Robins-Browne, R. M. (2011). Randomized control trials using a tablet formulation of hyperimmune bovine colostrum to prevent diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* in volunteers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(7-8), 862-868.
- Pakkanen, R. and Aalto, J. (1997). Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum. *International Dairy Journal*, 7(5), 285-297.
- Pandey, N. N., Dar, A. A., Mondal, D. B. and Nagaraja, L. (2011). Bovine colostrum: A veterinary nutraceutical. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 3(3), 31-35.
- Paris, M. C., Fuller, P. J., Carstensen, B., Nagy, E., Taylor, R. G., Sourial, M., Holst, J. J., Hartmann, B. and Binesm, J. E. (2004). Plasma GLP-2 levels and intestinal markers in the juvenile pig during intestinal adaptation: Effects of different diet regimens. *Digestive Diseases and Sciences*, 49(10), 1688-1695.

- Park, Y. W. (2009). Overview of bioactive components in milk and dairy products. In: *Bioactive Components in Milk and Dairy Products*. Y.W. Park, Ed. Wiley- Blackwell Publishers, Ames, Iowa & Oxford, England. Pp. 3-14.
- Park, Y. W. and Nam, M. S. (2015). Bioactive peptides in milk and dairy products: A review. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 35(6), 831-840.
- Patiroğlu, T. and Kondolot, M. (2013). The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin A deficiency. *The Clinical Respiratory Journal*, 7(1), 21-26.
- Payne, K. D., Davidson, P. M., Oliver, S. P. and Christen, G. L. (1990). Influence of bovine lactoferrin on the growth of *Listeria monocytogenes*. *Journal of Food Protection*, 53(6), 468-472.
- Pecka, E., Dobrzański, Z., Zachwieja, A., Szulc, T. and Czyż, K. (2012). Studies of composition and major protein level in milk and colostrum of mares. *Animal Science Journal*, 83(2), 162-168.
- Pecka-Kiełb, E., Vasil, M., Zachwieja, A., Zawadzki, W., Elečko, J., Zigo, F., Illek, J. and Farkašová, Z. (2016). An effect of mammary gland infection caused by *Streptococcus uberis* on composition and physicochemical changes of cows' milk. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 19(1), 49-55.
- Perdijk, O., van Neerven, R., van den Brink, E., Savelkoul, H. and Brugman, S. (2018). Bovine lactoferrin modulates dendritic cell differentiation and function. *Nutrients*, 10(7), 848.
- Pereira-Fantini, P. M., Thomas, S. L., Taylor, R. G., Nagy, E., Sourial, M., Fuller, P. J. and Bines, J. E. (2008). Colostrum supplementation restores insulin-like growth factor-1 levels and alters muscle morphology following massive small bowel resection. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 32(3), 266-275.
- Permyakov, E. A. and Berliner, L. J. (2000). α -lactalbumin: Structure and function. *FEBS Letters*, 473(3), 269-274.
- Peter, C. S., Feuerhahn, M., Bohnhorst, B., Schlaud, M., Ziesing, S., Von Der Hardt, H. and Poets, C. F. (1999). Necrotising enterocolitis: Is there a relationship to specific pathogens?. *European Journal of Pediatrics*, 158(1), 67-70.

- Pihlanto-Leppälä, A., Koskinen, P., Piilola, K., Tupasela, T. and Korhonen, H. (2000). Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of whey protein digests: Concentration and characterization of active peptides. *Journal of Dairy Research*, 67(1), 53-64.
- Playford, R. J., Boulton, R., Ghatge, M. A., Bloom, S. R., Wright, N. A. and Goodlad, R. A. (1996). Comparison of the effects of TGF- α and EGF on gastrointestinal proliferation and hormone release. *Digestion*, 57(5), 362-367.
- Playford, R. J., Floyd, D. N., Macdonald, C. E., Calnan, D. P., Adenekan, R. O., Johnson, W., Goodlad, R. A. and Marchbank, T. (1999). Bovine colostrum is a health food supplement which prevents NSAID induced gut damage. *Gut*, 44(5), 653-658.
- Playford, R. J., Macdonald, C. E. and Johnson, W. S. (2000). Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 5-14.
- Playford, R. J., Macdonald, C. E., Calnan, D. P., Floyd, D. N., Podas, T., Johnson, W., Wicks, A. C., Bashir, O. and Marchbank, T. (2001). Co-administration of the health food supplement, bovine colostrum, reduces the acute non-steroidal anti-inflammatory drug-induced increase in intestinal permeability. *Clinical Science*, 100(6), 627-633.
- Plettenberg, A., Stoehr, A., Stellbrink, H. J., Albrecht, H. and Meigel, W. (1993). A preparation from bovine colostrum in the treatment of HIV-positive patients with chronic diarrhea. *The Clinical Investigator*, 71(1), 42-45.
- Pontoppidan, P. E., Shen, R. L., Cilieborg, M. S., Jiang, P., Kissow, H., Petersen, B. L., Thymann, T., Heilmann, C., Müller, K. and Sangild, P. T. (2015). Bovine colostrum modulates myeloablative chemotherapy-induced gut toxicity in piglets. *The Journal of Nutrition*, 145(7), 1472-1480.
- Poonia, A. and Dabur, R. S. (2012). Physico-chemical and sensory properties of khees obtained from buffalo and cow colostrum. *Asian Journal of Dairying & Foods Research*, 31(4), 256-258.
- Popik, P., Bobula, B., Janusz, M., Lisowski, J. and Vetulani, J. (1999). Colostrinin, a polypeptide isolated from early milk, facilitates learning and memory in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64(1), 183-189.

- Pouliot, Y. and Gauthier, S. F. (2006). Milk growth factors as health products: Some technological aspects. *International Dairy Journal*, 16(11), 1415-1420.
- Răducan, G. G., Acatincăi, S., Cziszter, L. T., Tripon, I. and Erina, S. (2013). The dynamics of immunoglobulin IgG, IgA and IgM type concentration in milk colostrum. *Scientific Papers: Animal Science and Biotechnologies*, 46(1), 309-311.
- Rathe, M., Müller, K., Sangild, P. T. and Husby, S. (2014). Clinical applications of bovine colostrum therapy: A systematic review. *Nutrition Reviews*, 72(4), 237-254.
- Riedel-Caspari, G., Schmidt, F. W. and Marquardt, J. (1991). The influence of colostrum leukocytes on the immune system of the neonatal calf. IV. effects on bactericidity, complement and interferon; synopsis. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 98(10), 395-398.
- Rocha, J. (2016). On the historical background of bovine colostrum. *EC Nutrition*, 4(6), 980-981.
- Rodrigues, L., Teixeira, J., Schmitt, F., Paulsson, M. and Månsson, H. L. (2008). Lactoferrin and cancer disease prevention. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49(3), 203-217.
- Romero, T., Beltrán, M. C., Rodríguez, M., De Olives, A. M. and Molina, M. P. (2013). Goat colostrum quality: Litter size and lactation number effects. *Journal of Dairy Science*, 96(12), 7526-7531.
- Royle, P. J., McIntosh, G. H. and Clifton, P. M. (2008). Whey protein isolate and glycomacropeptide decrease weight gain and alter body composition in male Wistar rats. *British Journal of Nutrition*, 100(1), 88-93.
- Ruiz, P., Seseña, S., Rieiro, I. and Palop, M. L. (2015). Effect of postpartum time and season on the physicochemical characteristics of Murciano-Granadina goat colostrum. *International Journal of Dairy Technology*, 68(1), 88-96.
- Rump, J. A., Arndt, R., Arnold, A., Bendick, C., Dichtelmüller, H., Franke, M., Helm, E. B., Jäger, H., Kampmann, B., Kolb, P., Kreuz, W., Lissner, R., Meigel, W., Ostendorf, P., Peter, H. H., Plettenberg, A., Schedel, I., Stellbrink, H. W. and Stephan, W. (1992). Treatment of diarrhoea in human immunodeficiency virus-infected patients with immunoglobulins from bovine colostrum. *The Clinical Investigator*, 70(7), 588-594.

- Rybarczyk, J., Kieckens, E., Vanrompay, D. and Cox, E. (2017). In vitro and in vivo studies on the antimicrobial effect of lactoferrin against *Escherichia coli* O157: H7. *Veterinary Microbiology*, 202, 23-28.
- Saalfeld, M. H., Pereira, D. I. B., Silveira, K. R. K., Diniz, G. L., Kringel, D. H., Alves, M. I., Gularte, M. A. and Leite, F. P. L. (2012). Colostró: A redescoberta de um alimento saudável, nutritivo e com potencial probiótico. *Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável*, 5(2), 18-24.
- Sabin, A. B. and Fieldsteel, A. H. (1962). Antipoliomyelitic activity of human and bovine colostrum and milk. *Pediatrics*, 29(1), 105-115.
- Sah, B. N. P., Vasiljevic, T., McKechnie, S. and Donkor, O. N. (2015). Identification of anticancer peptides from bovine milk proteins and their potential roles in management of cancer: A critical review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 14(2), 123-138.
- Saito, A., Horie, M. and Nagase, T. (2018). TGF- β signaling in lung health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2460.
- Saleh, A., Hassabo, M. A., Hassabo, R. and Ewis, A. (2019). Manufacturing functional stirred yoghurt supported by colostrum. *Journal of Productivity and Development*, 24(4), 945-963.
- Sanctuary, M. R., Kain, J. N., Chen, S. Y., Kalanetra, K., Lemay, D. G., Rose, D. R., Yang, H. T., Tancredi, D. J., German, J. B., Slupsky, C. M., Ashwood, P., Mills, D. A., Smilowitz, J. T. and Angkustsiri, K. (2019). Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One*, 14(1), e0210064.
- Sarker, S. A., Casswall, T. H., Mahalanabis, D., Alam, N. H., Albert, M. J., Brüßow, H., Fuchs, G. and Hammerström, L. (1998). Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrum. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(12), 1149-1154.
- Satyaraj, E., Reynolds, A., Pelker, R., Labuda, J., Zhang, P. and Sun, P. (2013). Supplementation of diets with bovine colostrum influences immune function in dogs. *British Journal of Nutrition*, 110(12), 2216-2221.

- Sears, K. T., Tennant, S. M., Reymann, M. K., Simon, R., Konstantopoulos, N., Blackwelder, W. C., Barry, E. M. and Pasetti, M. F. (2017). Bioactive immune components of anti-diarrhegenic Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) hyperimmune bovine colostrum products. *Clinical and Vaccine Immunology*, 24(8), e00186-16.
- Seifu, E., Buys, E. M. and Donkin, E. F. (2005). Significance of the lactoperoxidase system in the dairy industry and its potential applications: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 16(4), 137-154.
- Séverin, S. and Wenshui, X. (2005). Milk biologically active components as nutraceuticals. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(7-8), 645-656.
- Sharma, R., Rajput, Y. S. and Mann, B. (2013). Chemical and functional properties of glycomacropeptide (GMP) and its role in the detection of cheese whey adulteration in milk: A review. *Dairy Science & Technology*, 93(1), 21-43.
- Shen, R. L., Rathe, M., Jiang, P., Pontoppidan, P. E., Heegaard, P. M., Müller, K. and Sangild, P. T. (2016). Doxorubicin-induced gut toxicity in piglets fed bovine milk and colostrum. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(6), 698-707.
- Shen, R. L., Thyman, T., Østergaard, M. V., Støy, A. C. F., Krych, Ł., Nielsen, D. S., Lauridsen, C., Hartmann, B., Holst, J. J., Burrin, D. G. and Sangild, P. T. (2015). Early gradual feeding with bovine colostrum improves gut function and NEC resistance relative to infant formula in preterm pigs. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 309(5), G310-G323.
- Shing, C. M., Jenkins, D. G., Stevenson, L. and Coombes, J. S. (2006). The influence of bovine colostrum supplementation on exercise performance in highly trained cyclists. *British Journal of Sports Medicine*, 40(9), 797-801.
- Shing, C. M., Peake, J. M., Suzuki, K., Jenkins, D. G. and Coombes, J. S. (2009). Bovine colostrum modulates cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated with lipopolysaccharide and phytohemagglutinin. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 29(1), 37-44.
- Shing, C. M., Peake, J., Suzuki, K., Okutsu, M., Pereira, R., Stevenson, L., Jenkins, D. G. and Coombes, J. S. (2007). Effects of bovine colostrum supplementation on immune variables in highly trained cyclists. *Journal of Applied Physiology*, 102(3), 1113-1122.

- Siafakas, C. G., Anatolitou, F., Fusunyan, R. D., Walker, W. A. and Sanderson, I. R. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) is present in human breast milk and its receptor is present on intestinal epithelial cells. *Pediatric Research*, 45(5), 652-657.
- Silva, E. G. D. S. O., Rangel, A. H. D. N., Mürmam, L., Bezerra, M. F. and Oliveira, J. P. F. D. (2019). Bovine colostrum: Benefits of its use in human food. *Food Science and Technology*, 39(2), 355-362.
- Singh, V. P. and Sachan, N. (2011). Nutraceutical properties of milk and milk products: A review. *American Journal of Food Technology*, 6(10), 864-869.
- Sipola, M., Finckenberg, P., Vapaatalo, H., Pihlanto-Leppälä, A., Korhonen, H., Korpela, R. and Nurminen, M. L. (2002). α -lactorphan and β -lactorphan improve arterial function in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*, 71(11), 1245-1253.
- Siqueiros-Cendón, T., Arévalo-Gallegos, S., Iglesias-Figueroa, B. F., García-Montoya, I. A., Salazar-Martínez, J. and Rascón-Cruz, Q. (2014). Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacologica Sinica*, 35(5), 557-566.
- Smith, T. and Little, R. B. (1922). The significance of colostrum to the new-born calf. *Journal of Experimental Medicine*, 36(2), 181-198.
- Sokołowska, A., Bednarz, R., Pacewicz, M., Georgiades, J. A., Wilusz, T. and Polanowski, A. (2008). Colostrum from different mammalian species-A rich source of colostrinin. *International Dairy Journal*, 18(2), 204-209.
- Sørensen, M. and Sørensen, S. P. L. (1940). The proteins in whey. *Compte rendu des Travaux du Laboratoire de Carlsberg, Série Chimique*, 23(7), 55-99.
- Stark, A., Vachkova, E., Wellnitz, O., Bruckmaier, R. and Baumrucker, C. (2013). Colostrogenesis: Candidate genes for IgG1 transcytosis mechanisms in primary bovine mammary epithelial cells. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 97(6), 1114-1124.
- Stelwagen, K., Carpenter, E., Haigh, B., Hodgkinson, A. and Wheeler, T. T. (2009). Immune components of bovine colostrum and milk. *Journal of Animal Science*, 87(1), 3-9.
- Støy, A. C. F., Sangild, P. T., Skovgaard, K., Thymann, T., Bjerre, M., Chatterton, D. E., Purup, S., Boye, M. and Heegaard, P. M. (2016). Spray dried, pasteurised bovine colostrum protects against gut dysfunction and inflammation in preterm pigs. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(2), 280-287.

- Struff, W. G. and Sprotte, G. (2008). Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine: A review-part II. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46(5), 211-225.
- Szanişzlo, P., German, P., Hajas, G., Saenz, D. N., Kruzel, M. and Boldogh, I. (2009). New insights into clinical trial for colostrinin™ in Alzheimer's disease. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 13(3), 235-241.
- Tacket, C. O., Binion, S. B., Bostwick, E., Losonsky, G., Roy, M. J. and Edelman, R. (1992). Efficacy of bovine milk immunoglobulin concentrate in preventing illness after *Shigella flexneri* challenge. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 47(3), 276-283.
- Tacket, C. O., Losonsky, G., Link, H., Hoang, Y., Guesry, P., Hilpert, H. and Levine, M. M. (1988). Protection by milk immunoglobulin concentrate against oral challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *New England Journal of Medicine*, 318(19), 1240-1243.
- Tanaka, T., Kawabata, K., Kohno, H., Honjo, S., Murakami, M., Ota, T. and Tsuda, H. (2000). Chemopreventive effect of bovine lactoferrin on 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. *Japanese Journal of Cancer Research*, 91(1), 25-33.
- Tao, S., Monteiro, A. P. A., Thompson, I. M., Hayen, M. J. and Dahl, G. E. (2012). Effect of late-gestation maternal heat stress on growth and immune function of dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 95(12), 7128-7136.
- Tawfeek, H. I., Najim, N. H. and Al-Mashikhi, S. (2003). Efficacy of an infant formula containing anti-*Escherichia coli* colostral antibodies from hyperimmunized cows in preventing diarrhea in infants and children: A field trial. *International Journal of Infectious Diseases*, 7(2), 120-128.
- Tay, N., Tan, Y. C., Chng, K., Libedinsky, C., Gluckman, P. and Buschdorf, J. P. (2018). Effect of human milk formula with bovine colostrum supplementation on bone mineral density in infant cynomolgus macaques. *Journal of Developmental Origins of Health And Disease*, 9(2), 172-181.
- Tekinşen, O.C. ve Nizamlıoğlu, M. (2001). Süt Kimya. SEL-ÜN Vakfı Yayınları, Selçuk Üniversitesi Basımevi: Konya.

- Terato, K., Do, C. T. and Shionoya, H. (2015). Slipping through the cracks: Linking low immune function and intestinal bacterial imbalance to the etiology of rheumatoid arthritis. *Autoimmune Diseases*, 2015, 636207.
- Tripathi, V. and Vashishtha, B. (2006). Bioactive compounds of colostrum and its application. *Food Reviews International*, 22(3), 225-244.
- Tsioulpas, A., Grandison, A. S. and Lewis, M. J. (2007). Changes in physical properties of bovine milk from the colostrum period to early lactation. *Journal of Dairy Science*, 90(11), 5012-5017.
- Tsuda, H., Koza, T., Iinuma, G., Ohashi, Y., Saito, Y., Saito, D., Akasu, T., Alexander, D. B., Futakuchi, M., Fukamachi, K., Xu, J., Kakizoe, T. and Iigo, M. (2010). Cancer prevention by bovine lactoferrin: From animal studies to human trial. *Biometals*, 23(3), 399-409.
- Tsuda, H., Sekine, K., Nakamura, J., Ushida, Y., Kuhara, T., Takasuka, N., Kim, D. J., Asamoto, M., Baba-Toriyama, H., Moore, M. A., Nishino, H. and Kakizoe, T. (1998). Inhibition of azoxymethane initiated colon tumor and aberrant crypt foci development by bovine lactoferrin administration in F344 rats. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 443, 273-284.
- Turner, N. and Grose, R. (2010). Fibroblast growth factor signalling: From development to cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(2), 116-129.
- Tyrrell, D. (1981). Breast feeding and virus infections. *The Immunology of Infant Feeding* (pp. 55-62). Springer, Boston, MA.
- Tzipori, S., Robertson, D. and Chapman, C. (1986). Remission of diarrhoea due to cryptosporidiosis in an immunodeficient child treated with hyperimmune bovine colostrum. *British Medical Journal*, 293(6557), 1276-1277.
- Uddin, M., Lau, L. C., Seumois, G., Vijayanand, P., Staples, K. J., Bagmane, D., Cornelius, V., Dorinsky, P., Davies, D. E. and Djukanović, R. (2013). EGF-induced bronchial epithelial cells drive neutrophil chemotactic and anti-apoptotic activity in asthma. *PloS One*, 8(9), e72502.
- Uko, V., Radhakrishnan, K. and Alkhouri, N. (2012). Short bowel syndrome in children. *Pediatric Drugs*, 14(3), 179-188.

- Ulfman, L. H., Leusen, J. H., Savelkoul, H. F., Warner, J. O. and van Neerven, R. J. (2018). Effects of bovine immunoglobulins on immune function, allergy, and infection. *Frontiers in Nutrition*, 5, 52.
- Undale, V. R., Desai, S. S., Sangamnerkar, S. K. and Upasani, C. D. (2012). Neuroprotective effect of cow colostrum and tetramethylpyrazine against global cerebral ischemia reperfusion injury. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 2(2), 111-120.
- Ungar, B. L., Ward, D. J., Fayer, R. and Quinn, C. A. (1990). Cessation of Cryptosporidium-associated diarrhea in an acquired immunodeficiency syndrome patient after treatment with hyperimmune bovine colostrum. *Gastroenterology*, 98(2), 486-489.
- Uruakpa, F. O., Ismond, M. A. H. and Akobundu, E. N. T. (2002). Colostrum and its benefits: A review. *Nutrition Research*, 22(6), 755-767.
- van Calcar, S. C. and Ney, D. M. (2012). Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(8), 1201-1210.
- Vongbhavit, K. and Underwood, M. A. (2016). Prevention of necrotizing enterocolitis through manipulation of the intestinal microbiota of the premature infant. *Clinical Therapeutics*, 38(4), 716-732.
- Wang, X., Hirno, S., Willen, R. and Wadström, T. (2001). Inhibition of *Helicobacter pylori* infection by bovine milk glycoconjugates in a BALB/cA mouse model. *Journal of Medical Microbiology*, 50(5), 430-435.
- Wheeler, T. T., Hodgkinson, A. J., Prosser, C. G. and Davis, S. R. (2007). Immune components of colostrum and milk—a historical perspective. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 12(4), 237-247.
- Więcek, J., Rekiel, A., Bartosik, J., Głogowski, R. and Kuczyńska, B. (2018). Colostrum and milk quality of sows fed different diets during mid-pregnancy. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 27(3), 248-254.
- Windayani, N., Kurniati, T. and Listiawati, M. (2019). Psychochemical and organoleptic characteristics of colostrum kefir as antibacterial. *Journal of Physics: Conference Series*, 1175(1), 1–6.

- Wiryo, H., Hakimi, M., Wahab, A. S. and Soeparto, P. (2004). Association between the absence of colostrum feeding and symptoms of intestinal obstruction or neonatal necrotizing enterocolitis. *Paediatrica Indonesiana*, 44(1), 7-11.
- Wong, E. B., Mallet, J. F., Duarte, J., Matar, C. and Ritz, B. W. (2014). Bovine colostrum enhances natural killer cell activity and immune response in a mouse model of influenza infection and mediates intestinal immunity through toll-like receptors 2 and 4. *Nutrition Research*, 34(4), 318-325.
- Xie, K. Q., Zhang, L. M., Cao, Y., Zhu, J. and Feng, L. Y. (2009). Adenosine A1 receptor-mediated transactivation of the EGF receptor produces a neuroprotective effect on cortical neurons in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(7), 889-898.
- Xu, X. X., Jiang, H. R., Li, H. B., Zhang, T. N., Zhou, Q. and Liu, N. (2010). Apoptosis of stomach cancer cell SGC-7901 and regulation of Akt signaling way induced by bovine lactoferrin. *Journal of Dairy Science*, 93(6), 2344-2350.
- Yamada, M., Ikeuchi, T. and Hatanaka, H. (1997). The neurotrophic action and signalling of epidermal growth factor. *Progress in Neurobiology*, 51(1), 19-37.
- Yamamoto, M., Muranishi, H., Inagaki, M., Uchida, K., Yamashita, K., Saito, S., Yabe, T. and Kanamaru, Y. (2013). Skimmed, sterilized, and concentrated bovine late colostrum promotes both prevention and recovery from intestinal tissue damage in mice. *Journal of Dairy Science*, 96(3), 1347-1355.
- Yamanaka, H., Hagiwara, K., Kirisawa, R. and Iwai, H. (2003). Proinflammatory cytokines in bovine colostrum potentiate the mitogenic response of peripheral blood mononuclear cells from newborn calves through IL-2 and CD25 expression. *Microbiology and Immunology*, 47(6), 461-468.
- Yang, X., Chen, J. and Zhang, F. (2009). Research on the chemical composition of Saanen goat colostrum. *International Journal of Dairy Technology*, 62(4), 500-504.
- Yarım, G. F. ve Kazak, F. (2016). Epidermal büyüme faktörü. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 9(3), 215-225.
- Yarım, G. F., Yarım, M., Torunoğlu, E. İ. ve Kazak, F. (2017). Epidermal büyüme faktörünün nöroprotektif etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 31(2), 99-103.
- Yılmaz, N. ve Akgül, Y. (2014). İmmünglobulinler ve septisemi. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 33(1-2), 33-42.

- Zabłocka, A., Janusz, M., Macała, J. and Lisowski, J. (2007). A proline-rich polypeptide complex (PRP) isolated from ovine colostrum. modulation of H₂O₂ and cytokine induction in human leukocytes. *International Immunopharmacology*, 7(7), 981-988.
- Zaitsev, S. Y. and Makarova, T. B. (2011). Change in the fatty acid composition of black pied cows' colostrum and milk during parturient paresis. *Russian Agricultural Sciences*, 37(3), 249-251.
- Zarcula, S., Cernescu, H., Mircu, C., Tulcan, C., Morvay, A., Baul, S. and Popovici, D. (2010). Influence of breed, parity and food intake on chemical composition of first colostrum in cow. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, 43(1), 154-157.
- Zeisel, S. H. (1999). Regulation of "nutraceuticals". *Science*, 285(5435), 1853-1853.
- Zhang, S., Lü, B., Chao, G., Chen, F., Chen, M. and Chen, H. (2011). The effects of milk and milk products on non-steroidal anti-inflammatory drug induced intestinal damage in rats. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 50(9), 771-775.
- Zhang, Y., Lima, C. F. and Rodrigues, L. R. (2015). In vitro evaluation of bovine lactoferrin potential as an anticancer agent. *International Dairy Journal*, 40, 6-15.
- Zou, X., Guo, Z., Jin, Q., Huang, J., Cheong, L., Xu, X. and Wang, X. (2015). Composition and microstructure of colostrum and mature bovine milk fat globule membrane. *Food Chemistry*, 185, 362-370.

ÖZGEÇMİŞ

1995 yılında İstanbul'da doğdu. İlk ve orta eğitimini Esenler İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimini ise Akşemsettin Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2013 yılında Kırklareli Üniversitesi'nde (Gıda Mühendisliği Bölümü) başladığı lisans eğitimini 2017 yılında tamamladı. Aynı yıl Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi'nde yüksek lisans eğitimine başladı.

