



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANA BİLİM DALI**

**ANADOLU MANDA SÜTLERİNDE İNSÜLİN BENZERİ
BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 DÜZEYİ İLE SOMATİK HÜCRE
SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Şevval GÜZEL

Danışman
Prof. Dr. Gül Fatma YARIM

SAMSUN
2023

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANA BİLİM DALI**



**ANADOLU MANDA SÜTLERİNDE İNSÜLİN BENZERİ
BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 DÜZEYİ İLE SOMATİK HÜCRE
SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Şevval GÜZEL

Danışman

Prof. Dr. Gül Fatma YARIM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.VET.1904.21.021 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Şevval GÜZEL tarafından, Prof. Dr. Gül Fatma YARIM danışmanlığında hazırlanan “ANADOLU MANDA SÜTLERİNDE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 DÜZEYİ İLE SOMATİK HÜCRE SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Xxxxx XXXX Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ana Bilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Xxxxx XXXX Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ana Bilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Xxxxx XXXX Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ana Bilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet ☐ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☒

03 / 05 / 2023
Şevval GÜZEL

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : ANADOLU MANDA SÜTLERİNDE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 DÜZEYİ İLE SOMATİK HÜCRE SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 15.05.2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 8

Tek kaynak oranı : % 1 çıkmıştır.

15 / 05 / 2023
Prof. Dr. Gül Fatma YARIM

ÖZET

ANADOLU MANDA SÜTLERİNDE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 DÜZEYİ İLE SOMATİK HÜCRE SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

Şevval GÜZEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans,/2023

Danışman: Prof. Dr. Gül Fatma YARIM

Amaç: Anadolu mandalarının sütünde İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi ile somatik hücre sayısı arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Tez çalışmasının materyalini laktasyon dönemindeki 3-6 yaşlı Anadolu mandalarından elde edilen sütler oluşturdu. Mandalardan, sabah sağımında sağılan süt örnekleri subklinik mastitis yönünden değerlendirildi. Bu amaçla, mandaların dört ayrı meme lobundan sağılan sütlerde önce Kaliforniya mastitis test ve ardından somatik hücre sayımı gerçekleştirildi. Kaliforniya mastitis test sonucu negatif ve somatik hücre sayısı 200×10^3 hücre/ml olduğu belirlenen 100 adet mandaya ait süt örneği tez materyali olarak kullanıldı. Süt örneklerinde IGF-1 konsantrasyonu, enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile sığır spesifik ELISA test kitleri kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Anadolu mandalarının sütündeki somatik hücre sayısının $0,68 \pm 0,31 \times 10^5$ hücre/ml olduğu belirlendi. Anadolu mandalarının süt IGF-1 düzeyinin 6,7 ng/ml-19,4 ng/ml arasında olduğu saptandı. Anadolu manda sütlerindeki IGF-1 düzeyi $11,94 \pm 2,93$ ng/ml olarak kaydedildi. Sütteki IGF-1 düzeyinin somatik hücre sayısı ile pozitif korelasyon ($r^2=0,971$, $p<0,01$) gösterdiği tespit edildi.

Sonuç: Anadolu mandalarının sütlerindeki somatik hücre sayısının artışıyla birlikte IGF-1 düzeyinin de arttığı belirlendi. Bu tez çalışmasının, insan beslenmesinde önemli bir yeri olan manda sütünün biyoaktif bileşenlerinden olan büyüme faktörleri ile ilgili gerçekleştirilecek bilimsel çalışmalara katkıda bulunacağı öngörülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Anadolu mandası, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, Somatik hücre, Süt.

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 LEVEL AND SOMATIC CELL NUMBER IN ANATOLIAN BUFFALO MILKS

Tez Yazarının Adı Soyadı
Ondokuz Mayıs University
Institute of Graduate Studies
Department of Veterinary Biochemistry
Master, .../2023
Supervisor: Prof. Dr. Gül Fatma YARIM

Objective: Investigation of the relationship between insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level and somatic cell count in the milk of Anatolian buffaloes.

Materials and Methods: The material of the thesis study consisted of the milks obtained from 3-6 aged Anatolian buffaloes in the lactation period. Milk samples from buffaloes that were milked in the morning were evaluated for subclinical mastitis. For this purpose, firstly, California mastitis test and then somatic cell counting were performed on milk milked from four different mammary lobes of buffaloes. Milk samples were used as thesis material of 100 buffaloes, whose California mastitis test result was negative and somatic cell count was determined to be 200×10^3 cells/ml. IGF-1 concentration in milk samples was measured by enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA) method using bovine specific ELISA test kits.

Results: The number of somatic cells in the milk of Anatolian buffaloes was determined as $0.68 \pm 0.31 \times 10^5$ cells/ml. Milk IGF-1 level of Anatolian buffaloes was found to be between 6.7 ng/ml-19.4 ng/ml. IGF-1 level in Anatolian buffalo milk was recorded as 11.94 ± 2.93 ng/ml. The positive correlation was determined between the level of IGF-1 in and the number of somatic cells milk ($r^2=0.971$, $p<0.01$).

Conclusion: Increased IGF-1 level was determined with the increasing of the number of somatic cells in milk of Anatolian buffaloes. This thesis study will contribute to scientific studies on growth factors, which are bioactive components of buffalo milk, which has an important place in human nutrition.

Keywords: Anatolian buffalo, Insulin-like growth factor-1, Milk, Somatic cell.

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca tavsiye ve yönlendirmeleri ile yoğun destek veren, ilgisini, anlayışını ve güler yüzünü esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıymetli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gül Fatma YARIM'a yürekten teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca değerli bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ali ERTEKİN'e, Prof. Dr. Sena ÇENESİZ'e, Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ'ye ve Prof. Dr. Cevat NİSBET'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın laboratuvar analizlerinde değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Ayris GÖKÇEOĞLU'na ve Dok. Öğr. Furkan ÜMİT'e sonsuz teşekkür ederim.

Şevval GÜZEL

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1'in yapısı	4
2.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Reseptörü	5
2.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1'in Biyolojik Etkileri.....	6
2.4. Manda Sütünün Bileşenleri	13
2.5. İnek, Manda, Koyun ve Keçi Sütlerindeki IGF-1 Düzeyi.....	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM	19
3.1. Tezde Gerçekleştirilen İş Paketleri.....	19
3.2. Kimyasal Malzemeler.....	20
3.3. Cihazlar	20
3.4. Süt Örneklerinin Alınması.....	21
3.5. Kaliforniya Mastitis Testi.....	21
3.6. Somatik Hücre Sayımı.....	21
3.7. Süt Örneklerinde IGF-1 Düzeyinin Ölçümü	21
3.8. İstatistik Analizler	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Sütteki Somatik Hücre Sayıları	24
4.2. Sütteki IGF-1 Düzeyleri	25
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

CMT: Kaliforniya Mastitis Testi

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

ELISA: Enzim Bağlı İmmünosorbent Analiz

ERK: Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz

Grb2: Büyüme Faktörü Reseptörü Proteini Bağlayıcı Protein-2

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGF-1R: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 reseptörü

IGFBP-3: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı protein-3

IR: İnsülin Reseptörü

IRS-1: İnsülin Reseptörü Substrat-1

MAPK: Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinazı

MGF: Mekanik Büyüme Faktörü

PI3K: Fosfoinositid 3-kinaz

PI3-kinaz: Fosfatidilinositol-3 Kinaz

SHS: Somatik Hücre Sayımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Sığır IGF-1 proteini.....	5
Şekil 2.2. İnsülin ve IGF-1 reseptörlerinin yapısı.....	6
Şekil 2.3. Büyüme hormonu/IGF-1 eksenini	9
Şekil 2.4. IGF-1'in, hücresel proliferasyon, farklılaşma ve hayatta kalmaya aracılık etmede birlikte görev aldığı büyüme faktörleri, reseptörler ve bağlayıcı proteinlerle olan ilişkisi	12
Şekil 3.1. Tez çalışmalarında gerçekleştirilen iş paketleri	19
Şekil 3.2. Kimyasal malzemeler	20
Şekil 3.3. Kullanılan cihazlar	20
Şekil 3.4. Standartların hazırlanması	22
Şekil 3.5. IGF-1 standart eğrisi	23
Şekil 3.6. Anadolu manda sütlerinde IGF-1 düzeylerinin bireysel dağılımı	26
Şekil 3.7. Anadolu manda sütlerinde IGF-1 düzeyi ile somatik hücre sayısı arasındaki korelasyon	26

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Manda sütünün kimyasal bileşimi ve besin değeri	14
Tablo 4.1. Mandaların sütlerindeki somatik hücre sayıları (n=1-50).....	24
Tablo 4.2. Mandaların sütlerindeki somatik hücre sayıları (n=51-100).....	25



1. GİRİŞ

Manda, küçük çiftçilerin yaşamları ve dünya çapında birçok ülkenin ekonomisi için hayati öneme sahiptir. Sadece yük hayvanı olmakla kalmayan manda, aynı zamanda et, boynuz, deri ve özellikle krema, tereyağı, yoğurt ve birçok peynire dönüştürülebilen zengin ve değerli bir süt kaynağıdır. Manda 3000-6000 yıl önce evcilleştirildiğinden bu zaman kadar, birçok yüksek nüfuslu ülkede süt, et ve yük hayvanı olarak ekonomik öneme sahip olmuştur. Mandalar tipik olarak tropikal ve subtropikal ormanlarda, ıslak otlaklarda ve bataklıklarda yaşamaktadırlar. Kara hayvanları olmalarına rağmen, serinlemek için zamanlarının büyük bir kısmını çamur çukurlarında veya nehirlerde yuvarlanarak geçirmektedirler. Yaşam alanlarını tipik olarak nehirler, akarsular, çamur delikleri, uzun otlar ve yeterli içme ve yuvarlanma suyu, yiyecek ve kaplama sağlayan ağaçlar içermektedir (Kierstein et al., 2004; Borghese, 2005; Council, 1981; Deb et al., 2016; Martini et al., 2018; Hegde, 2019; El Debaky et al., 2019).

Süt, hayvancılık sektöründe ve küresel sağlıklı beslenmede önemli bir role sahip bir hayvansal üründür. Beslenme güvenliği, sürdürülebilirlik ve kalitesiz beslenmeyle ilgili hastalıkların azaltılması konusundaki zorlukların karşılanmasına önemli bir katkı sağlamaktadır (Barlowska et al., 2011; Ahmad, 2013; Mane and Chatli, 2015; Varijakshapanicker et al., 2019). Süt ve kolostrum, içerdiği temel besin maddelerine ek olarak değerli biyolojik olarak aktif maddeler içermektedir. Süt proteinleri, süt ve kolostrumda bulunan fonksiyonel maddelerin en zengin kaynaklarından biridir. Süt peptidi ve büyüme faktörleri, biyolojik olarak aktif süt proteinlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (Clare and Swaisgood, 2000; Gobetti et al., 2002).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), moleküler yapısı insülininkine oldukça benzeyen mitojenik bir polipeptittir. Bu bileşik, IGF-1 reseptörleri aracılığıyla hareket ederek çeşitli hücre tiplerinde büyümeyi, farklılaşmayı ve metabolizmayı uyarmaktadır (Rechler and Brown , 1992; Laron, 2001; Romero et al., 2010; Sádaba et al., 2016). Süt ve süt ürünlerindeki IGF-1 konsantrasyonlarına ilişkin bilimsel raporlar oldukça sınırlıdır (Malven et al., 1987; Collier et al., 1991; Faulkner, 1999; Elfstrand et al., 2002; Elfstrand et al., 2002; Rose et al., 2005; Kang et al., 2006; Abd El-Fattah et al., 2012; Simonov et al., 2021; Remaggi et al., 2022). Sütteki temel büyüme faktörlerinden biri olan IGF-1'in, IGF-1 reseptörü aracılığıyla

hücre döngüsünü kontrol ettiği, hücre proliferasyonunu artırdığı, apoptozu inhibe ettiği, hücre fizyolojisinde, büyümesinde ve metabolizmasında etkili olduğu bilinmektedir (Butt et al., 1999 ; Ziegler et al., 2015; Werner et al., 2016). IGF-1, hem hücre döngüsü ilerlemesinde hem de apoptoz üzerindeki etkileri yoluyla meme bezi gelişimini düzenlemektedir (Hadsell et al., 2002). Normal meme bezi gelişimi sırasında IGF-1, duktal büyümenin ve dallanmanın ve gebelikte alveolar gelişimin lokal düzenleyicisi olarak rol almaktadır (Boutinaud et al., 2004; Kleinberg et al., 2000; Loladze et al., 2006; Modha et al., 2004; Richards et al., 2004). IGF-1'in, fizyolojik konsantrasyonlarda, sığır meme epitel hücrelerinde güçlü bir mitojenik etki sergilediği gösterilmiştir (Shamay et al., 1988). Benzer olarak, IGF-1'in koyun meme epitel hücreleri için de önemli bir mitojen olduğu rapor edilmiştir (Sejrsen et al., 2001; Winder et al., 1989). Meme parankimal hücrelerinin artan proliferasyonunun, meme dokusunda artmış IGF-1 ve azalmış IGFBP-3 proteini ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Berry et al., 2001). Bu araştırmacılar, IGF-1'in, östrojen ve büyüme hormonunun mamojenik etkilerine aracılık ettiğini ifade etmişlerdir. IGF-1'in memede apoptoz inhibitörü olduğu da ortaya konulmuştur (Neuenschwander et al., 1996; Rosfjord and Dickson, 1999). IGF-1, sütün sentezlenmesinde ve salgılanmasında etki göstermektedir (Tucker, 2000). Sığır sütündeki IGF-1 düzeyinin 1 ng/ml ile 50 ng/ml arasında bulunduğu bildirilmiştir (Collier et al., 1991; Guidi et al., 2001; Malven et al., 1987; McGrath et al., 2008; Vega et al., 1991).

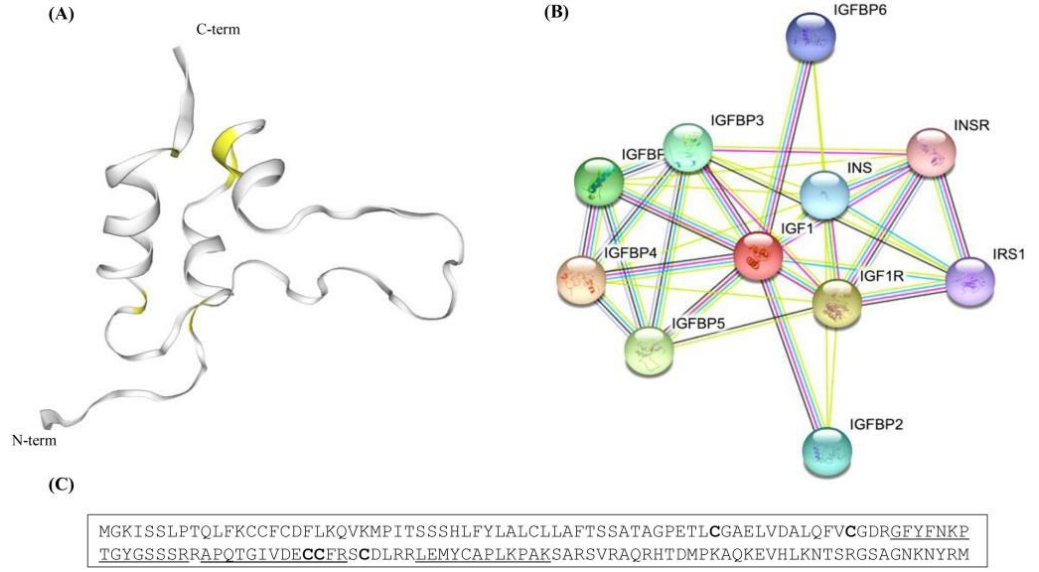
Süt üreten meme hücrelerini ve bağışıklık hücrelerini kapsayan somatik hücrelerin sayımı, süt veren hayvanların meme sağlığının izlenmesinde ve süt kalitesinin belirlenmesinde önemli bir parametre olup hayvanın ırkı, süt verimi, meme sağlığı, laktasyon dönemi/sayısı vb. pek çok faktörden etkilenmektedir (Boutinaud and Jammes, 2002; Sundekilde ve ark., 2013; Alhussien and Dang 2018). Bu hücreler, meme dokusundaki hasarı onarmalarının yanı sıra meme bezinin enfeksiyonlara karşı korunmasında da görev almaktadırlar. Gelişmiş ülkeler, süt hayvancılığı sürülerinde meme sağlığını izlemek ve çiğ sütün kalitesini değerlendirmek amacıyla somatik hücre sayımını bir gösterge olarak kabul etmektedirler (Sharma et al., 2011; Petzer et al., 2017). Manda sütü, manda yavruları ve insanlar için iyi bir enerji ve besin kaynağıdır (Ahmad, 2013). Manda sütünün bileşenleri ile ilgili bilimsel çalışmalar bulunmakla birlikte Anadolu manda sütlerindeki IGF-1 düzeyi ile somatik hücre sayısı arasındaki ilişkiye dair bir

Çalışmaya rastlanamamıştır. Sunulan tez çalışmasında, Anadolu mandalarının sütünde IGF-1 düzeyi ile somatik hücre sayısı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. Tez çalışmalarında, laktasyon periyodunda bulunan 100 adet Anadolu mandasından alınan süt örnekleri klinik ve subklinik mastitis yönünden değerlendirildi. Subklinik mastitis bakımından sağlıklı olduğu belirlenen süt örnekleri tez materyali olarak kullanıldı. Süt örneklerinde somatik hücre sayımı mikroskopik yöntemle gerçekleştirildi. Süt rneklerinde IGF-1 konsantrasyonu, enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile sığır spesifik ELISA test kitleri kullanılarak ölçüldü. Anadolu manda sütlerindeki IGF-1 düzeyi ile somatik hücre sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlendi. Bu tez çalışmasının, insan beslenmesinde önemli bir yeri olan manda sütünün biyoaktif bileşenlerinden olan büyüme faktörleri ile ilgili gerçekleştirilecek bilimsel çalışmalara katkıda bulunacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1'in Yapısı

IGF-1, Salmon ve Daughaday (1957) tarafından tanımlanmış ve 35-sülfatın sıçan kıkırdığına dahil edilmesini uyarma etkisi nedeniyle "sülfasyon faktörü" olarak adlandırılmıştır. Froesch et al. (1963), baskılanamayan insülin benzeri aktiviteyi tanımlamıştır. 1972 yılında "sülfasyon faktörü" ve "baskılanamayan insülin benzeri aktivite" etiketleri, kontrol altındaki bir maddeyi ifade eden ve büyüme hormonunun etkilerine aracılık eden "somatomedin" terimiyle değiştirilmiştir (Daughaday et al., 1972). Rinderknecht ve Humbel (1976) insan serumundan izole ettikleri bu aktif maddeyi proinsüline olan yapısal benzerlikleri nedeniyle "insülin benzeri büyüme faktörü 1" olarak yeniden adlandırılmışlardır. IGF-1, büyüme hormonunun anabolik ve mitojenik aktivitesinin aracısıdır (Laron, 1999). IGF-1, relaksin ve alt omurgasızlardan izole edilen birkaç peptit içeren insülinle ilişkili bir peptit ailesinin üyesidir (Blundell and Humbel, 1980). IGF-1, 7649 Da moleküler ağırlığa sahip 70 amino asitten oluşan küçük bir peptittir. İnsüline benzer şekilde, IGF-1, disülfid bağlarıyla bağlanmış bir A ve B zincirine sahip olup C peptid bölgesi 12 amino asitten oluşmaktadır. Sığır IGF-1 cDNA' sı insan IGF-1 sekansı ile % 93 ve amino asit sekansı ise % 96 özdeştir. Üç disülfid köprüsü, molekülün üçüncül yapısını korumaktadır (Watson et al., 1999). İnsüline olan yapısal benzerliği, IGF-1'in insülin reseptörüne bağlanma yeteneğini açıklamaktadır (Rinderknecht and Humbel, 1978). IGF-1 geni süt ve et üretiminin kantitatif özellikleriyle ilişkili olan diğer genlerin en az 73 lokusuyla aynı kromozom 5 bölgesinde bulunmaktadır (Reyna et al., 2010). Sığır IGF-1'inin yapısı Şekil 2.1'de sunulmuştur.

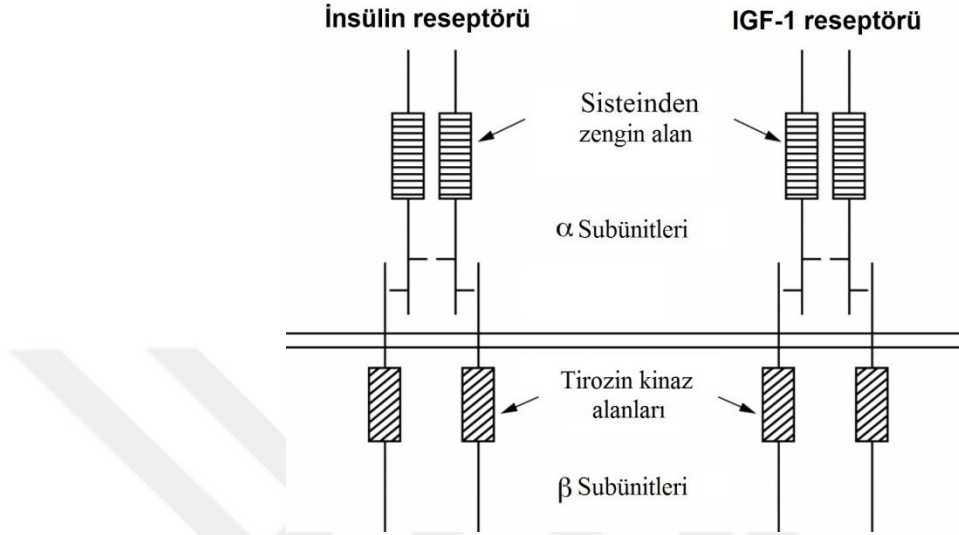


Şekil 2.1. Sığır IGF-1 proteini. (A) sığır IGF-1 proteininin 3 boyutlu yapısı. (B) IGF-1'in IGF-bağlayıcı proteinler (BP), IGF reseptörü (R) ile etkileşim ağı. (C) IGF-1 birincil sekansı (disülfid bağlarında yer alan sistein kalın harflerle gösterilmiştir) (Remaggi et al., 2022)

2.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Reseptörü

IGF-1 reseptör geni 21 ekzon içemektedir ve yapısal olarak insülin reseptörünününe benzerdir. IGF-1 reseptör geni, embriyogenez sırasında hemen hemen tüm dokular ve hücre tipleri tarafından eksprese edilmektedir (Bondy et al., 1990). İneklerde, ovaryum üzerinde bulunan farklı yapılarda (Nuttinck et al., 2004; Armstrong et al., 2001; Perks et al., 1999), ovidukta (Fenwick et al., 2008), ve uterusu (Robinson et al., 2000; Richterich et al., 2007) IGF-1 reseptörlerinin ekspresyonu rapor edilmiştir. En yüksek IGF-1 ligand ekspresyonuna sahip organ olan karaciğerde, muhtemelen IGF-1' in lokal üretimi tarafından reseptörün "aşağı regülasyonu" nedeniyle, IGF-1 reseptörü mRNA ekspresyonu yok denecek kadar azdır. IGF-1 reseptörü, iki hücre dışı yayılan α alt biriminden ve transmembran β alt biriminden oluşan bir heterotetramerdir. α alt birimleri, IGF-1 için bağlanma bölgelerine sahiptir ve disülfid bağları ile bağlanır. β alt biriminin kısa bir hücre dışı alanı, bir transmembran alanı ve bir hücre içi alanı bulunmaktadır. Hücre içi kısım, sinyal iletim mekanizmasını oluşturan bir tirozin kinaz alanı içermektedir. İnsülin reseptörüne benzer şekilde, IGF-1 reseptörü de ligand kaynaklı otofosforilasyona uğramaktadır (Kato et al., 1994). Aktive edilmiş IGF-1 reseptörü, insülin reseptörü substrat 1 (IRS-1) gibi diğer tirozin içeren substratları fosforile edebilmekte, fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3-kinaz), büyüme faktörü reseptörü proteini bağlayıcı protein-2 (Grb2) yoluyla bir dizi enzim aktivasyonunu sürdürmekte ve mitojenle

aktifleştirilmiş protein kinazı (MAPK) içeren bir protein kinaz dizisine yol açmaktadır (LeRoith et al., 1995). İnsülin ve IGF-1 reseptörlerinin yapısı Şekil 2.2’de sunulmuştur.



Şekil 2.2. İnsülin ve IGF-1 reseptörlerinin yapısı (Laron, 2001)

IGF-1 reseptörü (IGF1R), çeşitli memeli dokularında hücre metabolizmasını, büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen homolog bir reseptör tirozin kinazdır (De Meyts et al., 2004; Siddle, 2011). IGF-1 normal gelişim için gerekli olmakla birlikte (Liu et al., 1993; Accili et al., 1996) anormal IGF-1 reseptör sinyali, başta diyabet ve kanser olmak üzere birçok bozuklukla ilişkilidir (De Meyts and Whittaker, 2002; Pollak, 2012). Hem insülin reseptörü hem de IGF-1 reseptörü için genellikle fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/Akt ve Ras/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolları olarak adlandırılan iki kanonik sinyal yolu önemlidir (Adams et al., 2004; Cohen, 2006; Taniguchi et al., 2005; Laviola et al., 2007).

2.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1’in Biyolojik Etkileri

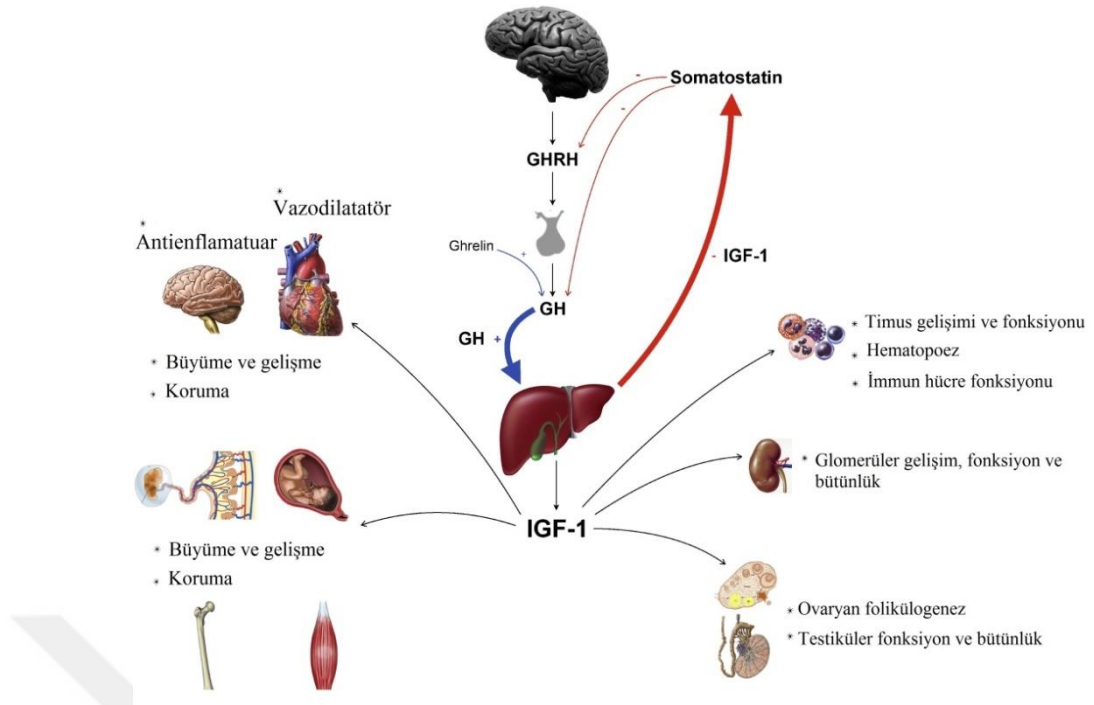
IGF-ligandları ve reseptör ailesi, büyüme, metabolizma ve üreme dahil olmak üzere memeli yaşamının temel süreçlerini kontrol etmektedir. IGF-1, çok çeşitli memeli dokularında metabolizma ve büyümenin birçok yönünü kontrol etmekte ve farklı biyolojik etkiler sergilemektedir. IGF-1, hipofizden salgılanan büyüme hormonunun anabolik etkilerine aracılık etmektedir (Laron, 2001). Normal biyolojik ve fizyolojik koşullar altında, hipotalamik-hipofiz-somatotrof eksen somatik büyümeyi etkilemek üzere yüksek oranda düzenlenmektedir. IGF-1’in somatik

gelişimin düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır ve doğrudan ve dolaylı olarak metabolik homeostaz ve vücut büyümesinde görev almaktadır (Romero et al., 2010). IGF-1'in hipotalamik seviyedeki rolünü belirlemek üzere kemirgenlerde yapılan bir çalışma, doğum sonrası erken dönemde gıda kısıtlamasının kalıcı büyüme geriliğine ve daha sonra metabolik değişikliklerin başlamasına yol açtığını ve düzenli beslenen yavrulara kıyasla daha düşük serum IGF-1 seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Kappeler et al., 2009).

IGF-1'in insülin reseptörüne insüline göre daha düşük afiniteyle bağlandığı gösterilmiştir. IGF-1 ve insülin reseptörleri arasındaki yapısal benzerlik, fizyolojik ve biyolojik etkilerin yakınsamasıyla sonuçlanmaktadır. İnsülin, glukoz homeostazı, lipid ve protein sentezi gibi kısa vadeli anabolik aktivitelerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynarken, IGF-1 öncelikle hücre akıbeti, sağ kalımı ve glukoz homeostazı gibi daha uzun vadeli eylemlere aracılık etmektedir (Clemmons, 2012; Hakuno and Takahashi, 2018). IGF-1 yağ dokuda ve kasta glukoz taşınmasını, karaciğerden glukoz çıkışını inhibe etmekte, hepatik glukoz üretimini modüle etmektedir (Clemmons, 2004). Adipoz dokuda IGF-1 sinyalinin değiştirildiği birkaç transgenik hayvan modeli, IGF-1'in dolaylı olarak büyüme hormonu ve insülinin lipolitik aktivitelerini modüle ederek lipid sentezi ve lipoliz aktivitelerine aracılık ettiğini göstermiştir. Bu gözlemler, adipositteki IGF-1'in, somatik büyümeyi düzenlemek için dolaşımdaki IGF-1'in artmasına yol açan bir negatif geri bildirim mekanizması yoluyla IGF-1 gen ekspresyonunu düzenlediğine işaret etmektedir (Kloting et al., 2008; Boucher et al., 2016). IGF-1, karbonhidrat metabolizması üzerindeki kontrolünü modüle etmek için insülin ile etkileşime girmektedir. Hem IGF-1'in hem de insülinin salgılanması gıda alımı ile uyarılmakta ve açlık ile inhibe edilmektedir. Benzer şekilde, büyüme hormonu ve IGF-1, insülin duyarlılığının kontrolünde rol oynamaktadır (Ohlsson et al., 2009).

Dolaşımdaki IGF-1 konsantrasyonu üreme başarısının bir göstergesi olup puberte öncesi dişi buzağuların gelecekteki doğurganlığının dolaşımdaki IGF-1 ölçümü ile tahmin edilebileceği öne sürülmektedir (Taylor et al., 2004). Foliküllerin gelişiminde IGF'lerin rolü olduğu öne sürülmüştür (Beg and Ginther, 2006; Spicer and Aad, 2007). *İn vitro* çalışmalar, kültür ortamına IGF-1 takviyesinin, granüloza hücrelerinin proliferasyonunu ve estradiol üretimini arttırdığını ortaya koymuştur (Glister et al., 2001). Granüloza hücrelerinin aktivitesinin düzenlenmesinde ve teka

hücreleri tarafından testosteron salgılanmasında IGF-1' in uyarıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (Spicer et al., 2002). İntrafoliküler IGF-1'ler , oosit ve foliküler farklılaşmaya yol açan otokrin ve parakrin bir yolla etki göstermektedir (Izadyar et al., 1997). İkiz gebe ineklerin dolaşımında daha yüksek IGF-1 konsantrasyonu bildirilen bir çalışmada IGF sisteminin folikülü, folikül uyarıcı hormondan çok luteinleştirici hormona hazırlayabileceği öne sürülmüştür (Hastie and Haresign, 2006; Echternkamp et al., 2004). Sığır embriyolarının *in vitro* kültürüne insülin ve IGF-1 eklenmesinin embriyo gelişimi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ve sığır embriyolarının morula aşamasına gelişmesini desteklediği bildirilmiştir (Matsui et al., 1997). Gebe olmayan ineklerle karşılaştırıldığında gebe ineklerin plazmasında daha yüksek bir IGF-1 konsantrasyonu mevcuttur (Moyes et al., 2003). Sığırlarda plazma IGF-1 konsantrasyonunun, enerji dengesinde, ortalama günlük ağırlık artışında ve doğum sonrası üreme performansının beslenme düzenlemesinde önemli bir rolü bulunmaktadır (Zulu et al., 2002). Melez düvelerin dolaşımdaki daha az IGF-1 konsantrasyonu doğum sonrası anöestrus durumuna yol açmaktadır (Laxmi and Sehgal, 2014). Dolaşımdaki IGF-1 konsantrasyonunun, doğum sonrası ilk ovulasyona kadar geçen süre ile negatif korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bunun nedeni, plazma IGF-1' in baskın folikül tarafından östradiol salgılanması üzerindeki olumlu ve ön hipofiz tarafından luteinleştirici hormon salgılanmasını uyarıcı etkileridir (Beam and Butler, 1997; Strauch et al., 2001). Hipotalamus-hipofiz-karaciğer eksenini IGF-1 üretimini düzenlemektedir. IGF-1, kemik, kas gibi çeşitli dokuların büyümesini teşvik etmektedir (Sádaba et al., 2016). Büyüme hormonu/IGF-1 eksenini Şekil 2.3'te sunulmuştur.



Şekil 2.3. Büyüme hormonu/IGF-1 eksen (Sádaba et al., 2016)

Farelerde ve solucanlarda yapılan *in vivo* çalışmalardan elde edilen kanıtlar, büyüme hormonu/IGF-1/insülin sinyal sisteminin inhibisyonunun yaşam süresini uzatabileceğini, yaşlanma sürecini yavaşlatabileceğini, kardiyovasküler, metabolik hastalıklar ve kanser gibi yaşla ilgili hastalıkları önleyebileceğini göstermektedir (AsghariHanjani and Vafa, 2019; McCormack et al., 2016). Büyüme hormonu/IGF-1 seviyesinin yaşla birlikte kademeli olarak azaldığı, IGF-1' in biyolojik aktivitesindeki bu azalmanın organizmada yaşa bağlı değişikliklerle ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Junnla et al., 2013). Albert Einstein Tıp Fakültesi, Huffman Laboratuvarı'nda yürütülen prelinik bir çalışma sonucunda, IGF-1R monoklonal antikorları uygulanan dişi farelerde, neoplazi ve enflamasyon belirteçlerinde önemli bir azalma ile ortalama yaşam süresinde % 9' luk bir artış gerçekleştiği rapor edilmiştir (Mao et al., 2018).

Başlangıçta IGF-1'in karaciğer tarafından büyüme hormonuna yanıt olarak üretildiği ve periferik dokularda büyüme hormonunun etkilerine aracılık ettiği ifade edilmiştir (Daughaday and Rotwein, 1989). Yıllar geçtikçe, çeşitli bilimsel gözlemlerle büyüme hormonunun kendi doğrudan büyüme etkileri olduğu (Rosenfeld et al., 1994) ve IGF-1'in birçok dokuda üretildiği ve otokrin/parakrin tarzda hareket etme kabiliyetine sahip olduğu ileri sürülmüştür (LeRoith et al., 1995). Hem IGF-1 hem de büyüme hormonundan yoksun farelerde (Lupu et al., 2001) bu

genlerin tek başına bulunmadığı, bu farelerde normal farelere göre daha fazla büyüme geriliği bulunduğu saptanmıştır (Baker et al., 1993; Liu et al., 1993; Powell-Braxton et al., 1993; Zhou et al., 1997). Bu bilimsel rapor, iki genin büyümeyi desteklemek için hem bağımsız hem de sinerjistik olarak hareket ettiğini göstermektedir (Lupu et al., 2001). IGF-1 hem doğum öncesi hem de doğum sonrası büyümeyi desteklerken, büyüme hormonu yalnızca doğum sonrası büyüme için gerekli gibi görünmektedir. Büyüme hormonu reseptörü eksikliği olan farelerdeki büyüme kusuru ancak doğum sonrası yirminci günden sonra belirgin hale gelmektedir (Lupu et al., 2001; Zhou et al., 1997). Büyüme hormonu reseptörü yokluğu hepatik IGF-1 sentezini yaklaşık olarak % 98 oranında bozmakta ve saptanamayan serum IGF-1 ile sonuçlanmaktadır. Bu durumda IGF-1'in diğer dokulardaki sentezi büyük ölçüde etkilenmemekte, bu da büyüme hormonunun öncelikle hepatik IGF-1 üretimini kontrol ettiğini düşündürmektedir (Lupu et al., 2001). Karaciğerdeki koşullu IGF-1 yokluğu, dolaşımdaki IGF-1' in hepatik kökenli olduğu sonucunu desteklemektedir (Sjögren et al., 1999; Yakar et al., 1999). Ayrıca IGF-1 nöronları, hematopoietik hücreleri ve fibroblastları apoptozdan kurtarmakta ve birçok nöroendokrin fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Daftary and Gore, 2005). Süt tüketimi, bebeklerin serum düzeylerinde IGF-1 konsantrasyonunu artırarak ve büyüme üzerinde olumlu etki göstermektedir (Hoppe ve ark. 2004). Sütteki daha yüksek IGF-1 seviyeleri obeziteyi desteklemektedir (Ejlertskov ve diğerleri, 2014).

Son yıllarda, IGF-1 tedavisinin pek çok faydalı etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Ekzojen IGF-1 uygulamaları fizyolojik IGF-1 seviyelerini eski haline getirmekte, insülin direncini ve lipit metabolizmasını modüle etmekte, mitokondriyal koruma sağlamakta, hepatoprotektif, nöroprotektif, antioksidan ve antifibrojenik etkilere neden olmaktadır. Yaşlı ratlarda IGF-1 uygulamasının mitokondriyal işlev bozukluğunun parametrelerini düzelttiği, kaspaz aktivasyonunu, serbest radikal üretimini, oksidatif hasarı, apoptozu baskıladığı ve ATP üretimini artırarak sitoprotektif etki sergilediği bildirilmiştir (Puche et al., 2008). IGF-1' in insan göbek kordonu veni endotel hücrelerinde oksidatif stresin aracılık ettiği apoptoz üzerinde faydalı etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir. İnsan göbek kordonu veni endotel hücrelerine hidrojen peroksit ilavesi, bu hücrelerde tipik apoptotik değişikliklere (DNA parçalanması, değişmiş mitokondriyal membran potansiyeli ve

kaspaz-3 aktivitesi) neden olmuştur. Bununla birlikte, IGF-1 uygulaması oksidatif stres hasarını iyileştirmiş, korunmuş bir mitokondriyal membran potansiyelini sağlamış ve bu durum azalmış mitokondriyal sitokrom C salınımı ve azalmış bir kaspaz-3 aktivitesi ile sonuçlanmıştır (Hao et al., 2011).

Tam uzunluktaki IGF-1 öncü proteininin bir sinyal peptidinde (konum 1-21), bir propeptit (konum 22-48), bir IGF-1 sekansı (konum 49-118) ve bir E peptid sekansı (konum 119-195) bulunmaktadır. IGF-1 mRNA'nın alternatif olarak eklenmesi, üç pro-hormon veya "E" peptidi oluşturmaktadır (Annibalini et al., 2018). Bu E-peptitlerin (Ea, Eb, Ec), proliferasyon ve hücre migrasyonu üzerindeki etkiler dahil olmak üzere IGF-1 reseptör aktivasyonundan bağımsız fonksiyonel rollere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Ea ve Eb peptitlerinin, IGF-1'in hücrelere alımını artırdığı, IGF-1'in IGFBP'lerden salınmasına ve bunun IGF reseptörlerine bağlanmasına yardımcı olduğu rapor edilmiştir (Pfeffer et al., 2009). Mekanik büyüme faktörü (MGF) olarak da bilinen IGF-1 Ec peptidi, çalıştırılan ve hasar gören kaslarda yukarı regüle edilmekte, iskemiye karşı nöroprotektif bir etki göstermekte, IGF-1'in kardiyak fonksiyonu iyileştirme ve yerleşik kök hücre popülasyonlarını aktive etme eylemlerine katkıda bulunmaktadır (McKoy et al., 1999; Dłużniewska et al., 2005; Carpenter et al., 2008; Kandalla et al., 2011). Sentetik Ec peptitlerinin ekzojen uygulaması, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazların (ERK1 ve ERK2), serin/treonin'e özgü protein kinazın (Akt), IGF-1'in ve insülin reseptöründen bağımsız hücre büyümesinin fosforilasyonuna yol açmaktadır (Armakolas et al., 2010).

IGF-1'in biyoyararlanımı, dolaşımdaki peptitlere eşlik eden altı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinden (IGFBP'ler) oluşan bir grup protein tarafından düzenlenmektedir. IGF-1' in çoğu, IGFBP3 veya IGFBP5'e ve aside duyarlı alt birime (ALS) bağlı olup, IGF-1-IGFBP-ALS kompleksi olarak bilinen üçlü bir yapı oluşturmaktadır (Jones and Clemmons, 1995; Jehle et al., 2003). IGFBP' lerden en yaygın olanı IGFBP-3 olup tüm bağlı IGF-1'lerinin yaklaşık % 80' ini ve tipik olarak onunla ve bilinen aside duyarlı alt birim (ALS) ile 150 kDa' lık IGF-1-IGFBP-ALS kompleksini oluşturmaktadır (Baxter, 1988). IGFBP'ler, IGF-1'i bağlayarak, etkilerinin ve dolayısıyla hücrel homeostazın düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu proteinlerin etkileri IGF' ye bağımlı veya bağımsız olabilmekte ve çeşitli post-translasyonel modifikasyonlarla değiştirilebilmektedir. IGFBP

IGF-1'in artan aktivitesi, verimli üreme modelleriyle ilişkilendirilmiştir. Ruminantlarda emzirme ve enerji dengesi ile düzenlenmekte, besin kullanımında ve metabolizmasında kritik bir rol oynamaktadır (Rhoads et al., 2008). IGF-1, hücre çoğalması, dönüşümü ve farklılaşması üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle hayvanın üremesinde kilit bir rol oynamaktadır (Kumar and Laxmi, 2015). Buzağılama sonrası IGF-1 konsantrasyonundaki değişiklikler doğum sonrası yumurtalık aktivitesini ve hayvanın üreme performansı etkileyen önemli bir metabolik faktördür (Kadivar et al., 2012). Doğum sonrası süt sığırlarının dolaşımındaki düşük IGF-1 konsantrasyonunun anöstrusa yol açtığı ifade edilmiştir (Laxmi and Sehgal, 2014). Sığırlarda IGF-1' in ovaryumun folikül uyarıcı ve luteinleştirici hormonlarına duyarlılığı üzerinde doğrudan etkisi bulunmaktadır (Cucy, 2000). Süt hayvanlarında IGF-1 genindeki ve IGF-1 reseptöründeki polimorfizmler üreme parametrelerini etkilemektedir (Ahmed et al., 2011; Mostafa, 2011; Kadivar et al., 2012; Ararouti et al., 2013, Nicolini et al., 2013).

2.4. Manda Sütünün Bileşenleri

Manda sütündeki biyoaktif bileşenlerin düzeyine dair gerçekleştirilen bilimsel çalışmalar sonucunda geniş farklılıklar kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, yıllar boyunca bileşim değişikliklerini izlemiş ve manda sütündeki bileşenlerin miktarının çevresel, beslenme ve genetik faktörlerin bir kombinasyonundan etkilendiğini ortaya koymuştur. Manda sütü yüksek seviyelerde laktoz, protein ve kuru madde ile karakterizedir (Zicarelli, 2004; Abd El-Salam et al., 2011; Becskei et al., 2020; Noce et al., 2021; Salzano et al., 2021). Laktoz miktarı bakımından inek, keçi, koyun ve deve sütünden daha zengin olan manda sütü beyin dokusunun beslenmesi ve hormonal düzenleme için iyi bir enerji kaynağı olur. Manda sütünün kimyasal bileşimi ve besin değeri Tablo 2.1'de sunuldu.

Tablo 2.1. Manda sütünün kimyasal bileşimi ve besin değeri

Bileşen	Düzey	Kaynak
Süt yoğunluğu (g/cm ³)	1,037	(Becskei et al., 2020)
<i>Kimyasal içerik</i>		
Kuru madde (%)	16,10	(Becskei et al., 2020)
Yağsız kuru madde (%)	10,48	(Becskei et al., 2020)
Protein (%)	2,70–5,20	(Zicarelli, 2004; Abd El-Salam et al., 2011; Barlowska et al., 2011; Islam et al., 2014)
Kazein (g/100 ml süt)	3,07–3,20	(Misra et al., 2008)
Yağ (%)	6,02–8,80	(Becskei et al., 2020, Abd El-Salam et al., 2011, Zicarelli, 2004, Barlowska et al., 2011)
Laktoz (%)	4,51–5,36	(Abd El-Salam et al., 2011; Barlowska et al., 2011; Islam et al., 2014; Becskei et al., 2020)
Total kül (%)	0,60–0,90	(Abd El-Salam et al., 2011; Islam et al., 2014; Becskei et al., 2020)
Enerji (kJ/kg)	3450–4,054	(Barlowska et al., 2011; Becskei et al., 2020)
<i>Amino asitler (g/100 g protein)</i>		
Treonine	1,99–5,71	(Islam et al., 2014, Dimitrov et al., 2007)
Sistein	0,59	(Dimitrov et al., 2007)
Valin	6,76–8,28	(Dimitrov et al., 2007; Islam et al., 2014)
Methionin	0,93–1,99	(Dimitrov et al., 2007; Islam et al., 2014)
İzolösin	3,32–5,71	(Dimitrov et al., 2007; Islam et al., 2014)
Lösin	6,12–9,79	(Dimitrov et al., 2007; Islam et al., 2014)
Tirozin	3,36–3,86	(Dimitrov et al., 2007; Islam et al., 2014)
Fenilalanin	3,97–4,71	(Dimitrov et al., 2007; Islam et al., 2014)
Lizin	7,50–9,84	((Dimitrov et al., 2007; Islam et al., 2014)
Kolesterol (mg/100 g süt)	6,50–17,96	(Khan and Iqbal, 2009; Abd El-Salam et al., 2011)
<i>Yağ asitleri (%)</i>		
C4:0	3,66–4,18	(Talpur et al., 2008)
C6:0	1,67–2,78	(Talpur et al., 2008)
C8:0	1,82–2,98	(Talpur et al., 2008)
C10:0	1,80–3,21	(Talpur et al., 2008)
C12:0	2,39–3,92	(Talpur et al., 2008)
C14:0	9,96–10,97	(Talpur et al., 2008)
C16:0	26,49–30,17	(Talpur et al., 2008)
C16:1n-7	1,24–2,02	(Talpur et al., 2008)
C18:0	10,78–13,79	(Talpur et al., 2008)
C18:1n-9	23,33–25,17	(Talpur et al., 2008)
C18:2n-6	1,07–1,84	(Talpur et al., 2008)

Bileşen	Düzey	Kaynak
Doymuş yağ asitleri	63,31–68,31	(Talpur et al., 2008)
Tekli doymamış yağ asitleri	25,27–28,32	(Talpur et al., 2008)
Çoklu doymamış yağ asitleri	2,43–3,10	(Talpur et al., 2008)
Konjuge linoleik asitler	0,41–0,58	(Talpur et al., 2008)
Mineraller (mg/100 g)		
Kalsiyum (Ca)	112–148	(Patino et al., 2007; Islam et al., 2014)
Fosfor (P)	99–107	(Patino et al., 2007; Islam et al., 2014)
Potasyum (K)	86–92	(Patino et al., 2007; Islam et al., 2014)
Magnezyum (Mg)	8–14	(Patino et al., 2007; Islam et al., 2014)
Sodyum (Na)	35–37	(Patino et al., 2007; Islam et al., 2014)
Çinko (Zn)	0,41–0,46	(Patino et al., 2007; Islam et al., 2014)
Demir (Fe)	0,16	(Patino et al., 2007)
Bakır (Cu)	0,04	(Patino et al., 2007; Islam et al., 2014,)
Mangan (Mn)	0,03–0,07	(Patino et al., 2007; Islam et al., 2014,)

Manda sütü, inek sütü ile karşılaştırıldığında, yüksek yağ ve protein içeriği nedeniyle işleme, özellikle peynir yapımı için çok iyi bir ham madde özelliğindedir (Barlowska et al., 2011; Basilicata et al., 2018). Lipitlerle ilgili olarak, manda sütünün yağ globül boyutu inek, keçi ve koyun gibi diğer geviş getiren hayvanlarınkinden daha büyüktür ve bu da süt ürünlerinin özelliklerini etkilemektedir. Manda sütü daha fazla yağ içermesine rağmen kolesterol içeriği inek sütünden biraz daha düşüktür. Manda sütü inek sütü yağından daha yüksek doymuş yağ asitleri ve daha düşük tekli doymamış yağ asitleri içermektedir. Ayrıca manda sütünde daha fazla konjuge linoleik asit ve öncülleri (C18:1n-7 trans ve C18:2n-6 cis) bulunmaktadır (Abd El-Salam et al., 2011; Islam et al., 2014). Bu iki tür arasındaki yağ asidi bileşimindeki farklılıklara rağmen aterosjenik indeksleri hemen hemen aynıdır (Abd El-Salam et al., 2011).

Manda sütünün ana proteinleri α 1-kazein, α 2-kazein, β -kazein, κ -kazein, β -laktoglobulin ve α -laktalbumindir. İnek sütünden farklı olarak, manda sütü yaklaşık olarak iki kat daha yüksek α 2-kazein ve κ -kazein içeriğine sahiptir (Islam et al., 2014). Manda sütündeki bu daha yüksek κ -kazein içeriği peynir mayasının pıhtılaşmasının enzimatik fazını hızlandırmaya izin verdiği ve gerekli kimozin miktarını azalttığı için peynir üretimini desteklemektedir. Manda sütündeki kazein misellerinin ortalama boyutu daha büyüktür ve laktoperoksidaz, alkalen fosfataz aktiviteleri ile laktoferrin düzeyi de daha fazladır (Abd El-Salam et al., 2011; Giacinti et al., 2013; Islam et al., 2014). Manda sütü, yüksek kalsiyum içeriği, daha

iyi bir kalsiyum/fosfor oranı ve daha yüksek bir protein etkinlik oranı nedeniyle bebekler için sığır sütünden daha iyi bir takviye olarak kabul edilmektedir (Patino et al., 2007; Islam et al., 2014). İnek sütüne kıyasla daha fazla tokoferol, A vitamini, δ -valerobetain ve biliverdin, biyoaktif pentasakkaritler ve gangliozitler içermektedir (Abd El-Salam et al., 2011; Basilicata et al., 2018; Salzano et al., 2021). Manda sütünün uçucu bileşimindeki bileşiklerin % 50' sinin esterler, % 14 'ünün aldehitler, % 13'ünün nitrojen bileşikleri, % 9' unun ketonlar, % 5' inin alifatik alkoller, % 2,5' inin aromatik ve % 4' ünün kükürt bileşikleri olduğu belirlenmiştir (Abd El-Salam et al., 2011). Manda sütünün aromasını yüksek oranda l-okten-3-ol (çiğ mantar), indol (ahır, hayvanlar), nonanal (taze kesilmiş çimen) ve ılık süt ve/veya fûme peynir gibi tipik bir koku ile ilişkili tanımlanamayan bir bileşiğin verdiği öne sürülmüştür (Moio et al., 1993).

İnek sütü, karoten ve A vitamini içeriği nedeniyle iyi bir A vitamini kaynağıdır. Bununla birlikte, manda sütü sadece A vitamini içermektedir karoten bulundurmaz. Manda sütündeki A vitamini içeriğine ilişkin bildirilen verideki varyasyonlar fizyolojik ve çevresel faktörler ile analiz yöntemlerinin hassasiyetidir. Manda sütü inek sütünden daha yüksek A vitamini seviyelerine sahiptir. Maksimum A vitamini potansiyeline sahip olan retinolün 13-cis izomeri, taze çiğ manda sütünde oldukça düşük miktarda 2,4–5,2 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ düzeyinde mevcut olup ısıl işlemle yükselmektedir (Mattera et al., 2007). Manda sütündeki görece yüksek E vitamini konsantrasyonu ve süt yağının inek sütünden daha az olması, tokoferol içeriği ile süt yağının çoklu doymamış içeriği arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Manda sütünde D vitamini düzeyinin 0,03 $\mu\text{g}/\text{g}$ olduğu ve bu nedenle iyi bir D vitamini kaynağı olmadığı bildirilmiştir (Fatouh et al., 2005). Manda sütündeki C vitamini düzeyi 20,3 $\pm$ 0,07 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olup inek sütüne göre (8,6 $\pm$ 0,07 $\mu\text{g}/\text{ml}$) göre oldukça yüksektir (Mohammad et al., 1990). Manda sütündeki tiyamin konsantrasyonu ortalama 38,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (El-Abd et al., 1986) ve 53,0 $\pm$ 0,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Mohammad et al., 1990) olarak bildirilmiştir.

2.5. İnek, Manda, Koyun ve Keçi Sütlerindeki IGF-1 Düzeyi

İneklerdeki süt IGF-1'in fizyolojik düzeylerinin 0,3-15 ng/ml arasında değiştiği ve bu düzeyin vücut ağırlığı, süt bileşimi, diyet ve yönetim uygulamaları arasındaki farklılıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Collier et al., 1991). Araştırma ekibi, IGF-1 konsantrasyonunun erken laktasyonda orta ve geç laktasyona göre daha yüksek olduğunu ve multipar ineklerdeki konsantrasyonların primipar ineklerdeki

konsantrasyonları aştığını ifade etmişlerdir. İnek sütü ve kandaki IGF-1 düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Rose et al., 2005). İsveç Kırmızısı ineklerde doğumdan sonraki ilk 6 saatte kolostrum IGF-1 düzeyinin 870 ng/ml seviyesinde olduğu, 80. saatte 150 ng/ml seviyesine düştüğü bildirilmiştir (Elfstrand et al., 2002). Jersey ve Holstein ineklerden toplanan süt örneklerinde IGF-1 düzeyinin 10-50 ng/ml aralığında olduğu bildirilmiştir (Malven et al., 1987). Laktasyon dönemindeki ineklerin sütündeki IGF-1 düzeyinin 21,0-44,7 ng/ml olduğu tespit edilmiştir. Güney Kore'deki Holstein ineklerden doğumdan sonraki 24 saat içinde alınan kolostrum örneklerindeki IGF-1 değerinin 1158 ng/ml olduğu, doğumdan 49 gün sonra 2 ng/ml seviyelerine düştüğü gözlemlenmiştir (Kang et al., 2006). Swedish Friesian ineklerden postpartum 6. saatte alınan süt örneklerinde 870 ng/ml olan IGF-1 düzeyinin postpartum 80. saatte 150 ng/ml'ye düştüğü anlaşılmıştır (Elfstrand et al., 2002). Holstein ineklerde doğumdan sonraki 2.-7. hafta aralığında sütteki IGF-1 konsantrasyonu 4 ng/ml – 10 ng/ml olarak tespit edilmiştir (Vega et al., 1991). İnek kolostrumunda yaklaşık olarak 300 ng/ml olan IGF-1 içeriğinin doğumdan 1 hafta sonra 7 ng/ml'ye düştüğü gözlenmiştir (Sejrsen et al., 2001). İtalya'da marketlerde kullanıma sunulan farklı teknolojik işlemlere tabi tutulmuş inek sütlerinde IGF-1 konsantrasyonlarının 11,2-346±8 ng/ml aralığında olduğu ve en yüksek IGF-1 düzeyinin taze tam yağlı süt örneklerinde bulunduğu ifade edilmiştir (Remaggi et al., 2022).

Manda sütündeki IGF-1 konsantrasyonunun, laktasyonun 12-13. haftalarında 1,73±0,63 ng/ml, laktasyonun 18-19. haftalarında 2,49±1,1 ng/ml olduğu ifade edilmiştir. Laktasyonun ilerlemesiyle birlikte manda sütündeki IGF-1 konsantrasyonunun artış eğiliminde olduğu kaydedilmiştir (Castigliego et al., 2011). Mısır mandalarının kolostrum IGF-1 düzeyinin yaklaşık 800 ng/ml olduğu, doğumdan iki hafta sonra 200 ng/ml düzeylerine düştüğü ifade edilmiştir (Abd El-Fattah et al., 2012).

Koyunlarda doğumdan sonraki 140. gündeki süt IGF-1 konsantrasyonunun 199 ng/ml olarak belirlenmiştir (Hall et al., 1992). Laktasyon periyodundaki Tsigai koyunlarında süt IGF-1 düzeyinin 12,7-27,0 ng/ml, Doğu Friz koyunlarında ise 9,6-32,5 ng/ml olduğu bildirilmiştir (Simonov et al., 2021).

Saenen keçilerinde sütteki IGF-1 düzeyinin 13 ng/ml olduğu rapor edilmiştir (Prosser et al., 1990). Pospartum 5. ayındaki Saenen keçilerinin sütünde IGF-1 düzeyinin 5 ng/ml olduğu saptanmıştır (Faulkner, 1999). Sütteki IGF-1 düzeyinin laktasyondaki Saenen keçilerinde 58,3-65,2 ng/ml, Alp keçilerinde 48,9-69,0 ng/ml aralığında olduğu kaydedilmiştir (Simonov et al., 2021).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Tezde Gerçekleştirilen İş Paketleri

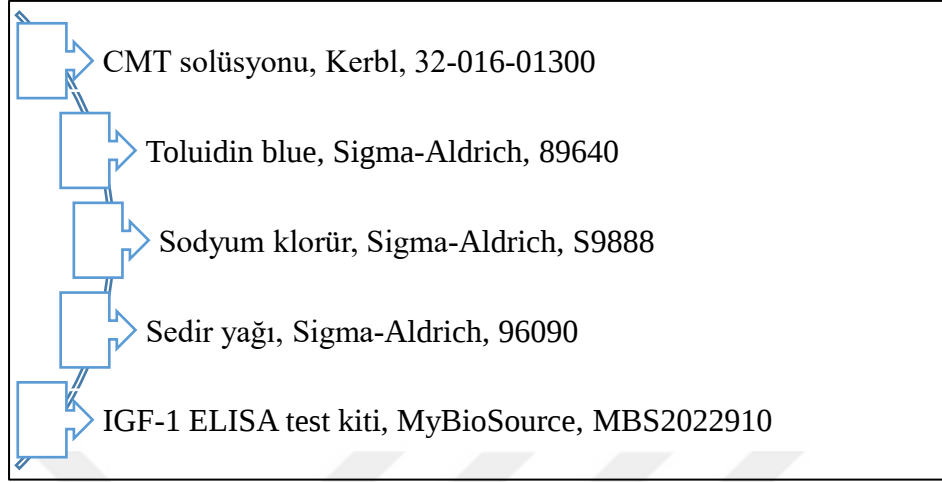
Tez çalışmalarında gerçekleştirilen iş paketleri Şekil 3.1’de sunuldu.

	Anadolu mandalarından sağılan sütlere CMT uygulandı
	Sütlerde somatik hücre sayımı gerçekleştirildi
	Sütlerde IGF-1 düzeyi ELISA testi ile ölçüldü

Şekil 3.1. Tez çalışmalarında gerçekleştirilen iş paketleri

3.2. Kimyasal Malzemeler

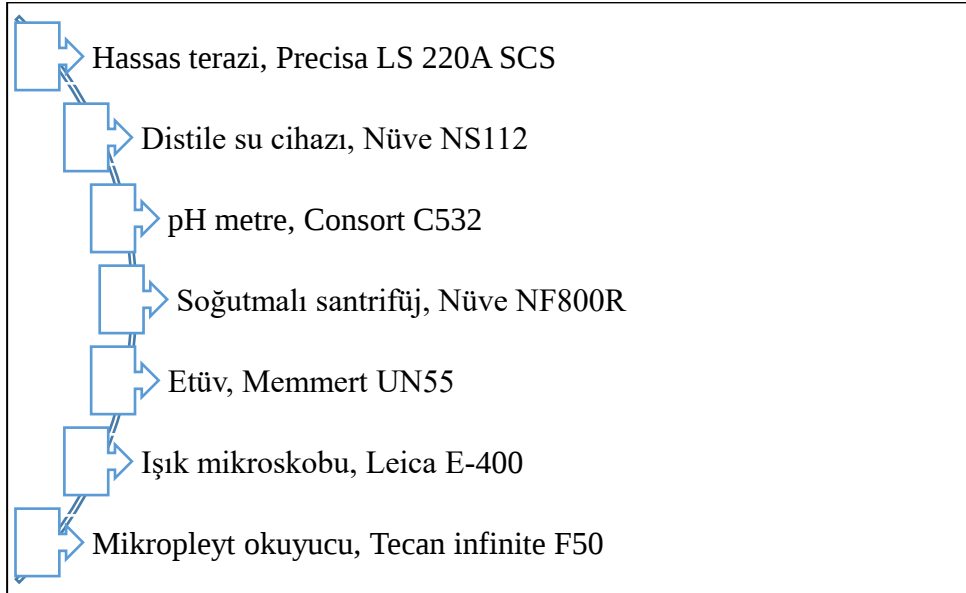
Tez çalışmalarında kullanılan kimyasal malzemeler Şekil 3.2’de sunuldu.



Şekil 3.2. Kimyasal malzemeler

3.3. Cihazlar

Tez çalışmalarında kullanılan cihazlar Şekil 3.3’te sunuldu.



Şekil 3.3. Kullanılan cihazlar

3.4. Süt Örneklerinin Alınması

Tez çalışmasının materyalini, Samsun ilinde halk elinde bulunan, laktasyon periyodundaki 3-6 yaşlı 100 adet Anadolu mandasından sağılan sütler oluşturdu. Mandalardan, sabah sağımında sağılan sütler subklinik mastitis yönünden değerlendirildi. Bu amaçla, mandaların dört ayrı meme lobundan sağılan sütlerde önce Kaliforniya mastitis test (CMT) uygulandı. Süt örnekleri alındıktan hemen sonra +4°C'de muhafaza edilerek laboratuvara ulaştırıldıktan sonra somatik hücre sayımı (SHS) gerçekleştirildi.

Dört bölmeli bir CMT kabı içerisine mandaların dört ayrı meme lobundan yaklaşık olarak 2 ml olacak şekilde süt sağıldı. Daha sonra sütün üstüne CMT solüsyonu ilave edildi ve dairesel hareketlerle solüsyonun ve sütün birbirine karışması sağlandı. CMT kabı yana doğru eğilerek renk ve akışkanlık düzeyi değerlendirildi. CMT bulguları -, +, ++ ve +++ olarak skorlandı (Schalm et al., 1971).

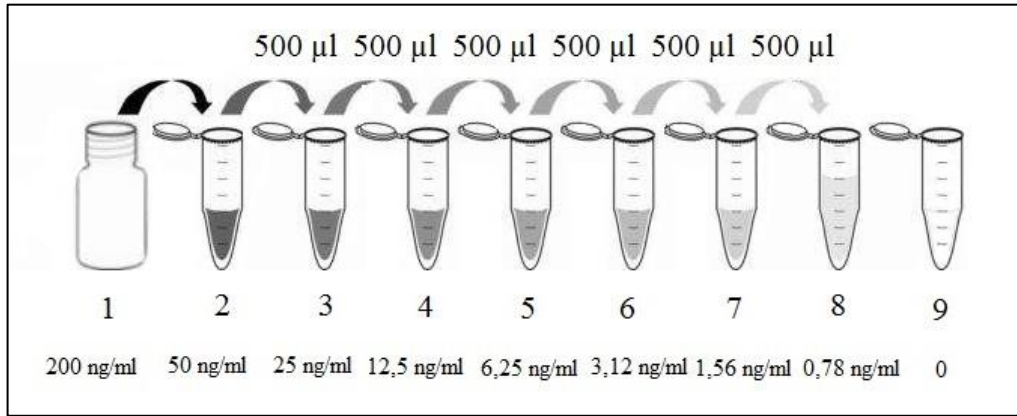
3.5. Somatik Hücre Sayımı

Manda sütlerinde somatik hücre sayımı mikroskopik yöntemle gerçekleştirildi (Kılıçoğlu et al., 1989). Bu yöntemle göre 10 ml'lik cam tüplere alınan süt örnekleri 1550 g'de 10 dakika santrifüj edilip üstteki süt kreması uzaklaştırıldıktan sonra tüpler porttüpte 20 dakika ters olarak bekletildi. Tüplerin dibindeki sediment bir öze yardımıyla lam üzerine alındı ve üzerine serum fizyolojik damlatıldı. Preparatlar oda sıcaklığında kurutulduktan sonra % 0,2 toluidin mavisi ile boyandı. Somatik hücre sayımı, ışık mikroskobu (Eclipse Nikon E600, Nikon Instruments Inc., Tokyo, Japonya) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla 15-20 mikroskop alanındaki hücreler immersiyon objektifinde sayıldı. Sayılan hücre alanı, alan sayısına bölünerek ortalama hücre sayısı belirlendi ve 1 ml sütteki somatik hücre sayısı hesaplandı.

3.6. Süt Örneklerinde IGF-1 Düzeyinin Ölçümü

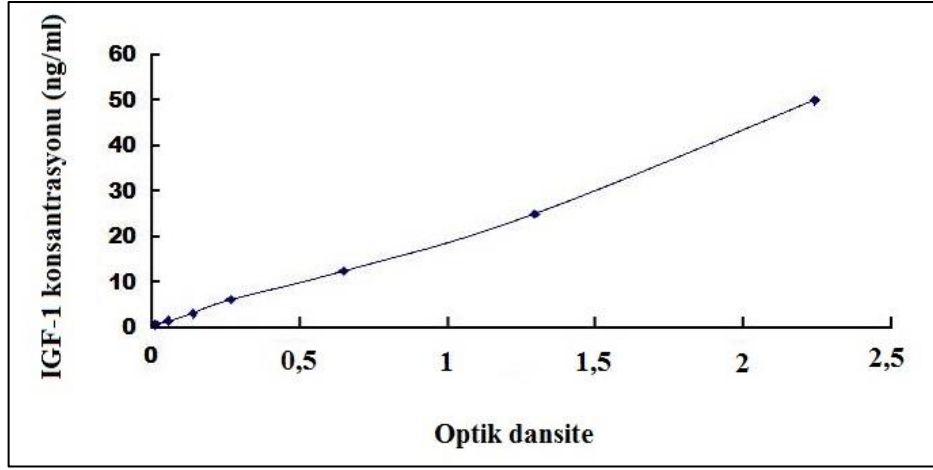
Süt örnekleri 20 dakika 1.000×g'de santrifüjlendi. Üstte biriken kaymak tabakası uzaklaştırıldı ve supernatantlar ile ELISA testi gerçekleştirildi. Manda sütlerinde IGF-1 düzeyi enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) test kiti (MBS2022910, MyBioSource, Inc., San Diego, CA, USA) ile ölçüldü. ELISA analizlerinin gerçekleştirilmesinde üretici firmanın önerdiği prosedür takip edildi. Bu

amaçla öncelikle IGF-1 standartları hazırlandı. Standartların hazırlanması işlemi Şekil 3.4'te şematize edildi.



Şekil 3.4. Standartların hazırlanması

IGF-1 standartları, kör ve numune için mikropalakadaki kuyucuklar işaretlendi. Standart için 7 kuyucuk, kör için 1 kuyucuk hazırlandı. Hazırlanmış olan 50 ng/ml, 25 ng/ml, 12,5 ng/ml, 6,25 ng/ml, 3,12 ng/ml, 1,56 ng/ml, 0,78 ng/ml konsantrasyondaki IGF-1 standartlarından standart kuyucuklarına, standart sulandırıcıdan kör kuyucuğuna ve süt örneklerinden numune kuyucuklarına 100'er µl pipetlendi. Mikropalaka şeffaf film ile kaplandı ve 37°C'de 1 saat inkube edildi. Kuyucukların tümüne 100 µl Reaktif A solüsyonu eklendikten sonra 37°C'de 1 saat inkube edildi. Kuyucuklardaki solüsyon aspire edildi ve çok kanallı pipetle her kuyucuğa 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek mikropalaka sıvı emici kağıt üzerine kapatıldı ve tüm kuyucuklardan sıvının tamamen uzaklaştırılması sağlandı. Bu işlem 2 kez tekrarlandı. Kuyucukların tümüne 100 µl Reaktif B solüsyonu eklendikten sonra 37°C'de 1 saat inkube edildi. Ardından aspirasyon ve yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı. Her kuyucuğa 90 µl substrat solüsyonu eklendikten sonra mikropalaka şeffaf film ile kaplandı ve 37°C'de 20 dakika karanlıkta inkube edildi. Substrat eklendiğinde mikropalakadaki kuyucukların rengi kör kuyucuğu hariç maviye döndü. Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve kuyucukların rengi sarıya döndü. Mikropalakada oluşan rengin absorbansı mikropalaka okuyucuda (Tecan infinite F50) 450 nm'de ölçüldü. IGF-1 standart eğrisi Şekil 3.5'te sunuldu.



Şekil 3.5. IGF-1 standart eğrisi

3.7. İstatistik Analizler

İstatistiksel analiz, istatistik paket programın (SPSS Statistics V22.0, IBM Corporation, Armonk, NY) kullanılarak gerçekleştirildi. Veri ortalama±standart sapma (SD) olarak sunuldu. Verinin normalliğini değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Ardından varyansların homojenliğini test etmek için Levene testi uygulandı. Süt IGF-1 konsantrasyonu ile somatik hücre sayısı arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile hesaplandı. <0,05 p değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sütteki Somatik Hücre Sayıları

Mandaların dört ayrı meme lobundan (A, B, C, D) sağılan süt örneklerindeki somatik hücre sayıları Tablo 4.1’de ve Tablo 4.2’de sunuldu.

Tablo 4.1. Mandaların sütlerindeki somatik hücre sayıları (n=1-50)

Manda No	Somatik hücre sayısı			
	A	B	C	D
1	0	2	1	1
2	0	0	1	1
3	2	0	0	1
4	1	1	1	1
5	0	0	0	1
6	2	1	0	0
7	0	0	0	0
8	1	2	1	1
9	2	1	1	0
10	1	0	0	3
11	1	1	1	1
12	1	2	0	0
13	2	0	0	1
14	1	1	0	0
15	0	0	0	1
16	1	0	0	1
17	1	2	0	1
18	2	1	0	0
19	0	0	1	1
20	0	0	0	2
21	1	1	1	1
22	1	2	0	0
23	0	3	1	0
24	1	2	1	0
25	3	0	0	1

Manda No	Somatik hücre sayısı			
	A	B	C	D
26	1	1	0	0
27	0	0	0	1
28	2	0	0	1
29	1	1	0	0
30	0	0	3	1
31	1	0	1	0
32	2	0	1	1
33	0	1	1	2
34	0	0	0	0
35	1	1	0	0
36	2	0	0	0
37	1	1	0	0
38	2	1	0	1
39	1	2	3	0
40	2	1	0	0
41	1	0	0	1
42	1	0	0	0
43	1	1	1	1
44	1	0	0	0
45	0	0	0	0
46	2	1	1	0
47	0	0	0	0
48	1	0	1	0
49	0	0	0	1
50	1	1	1	0

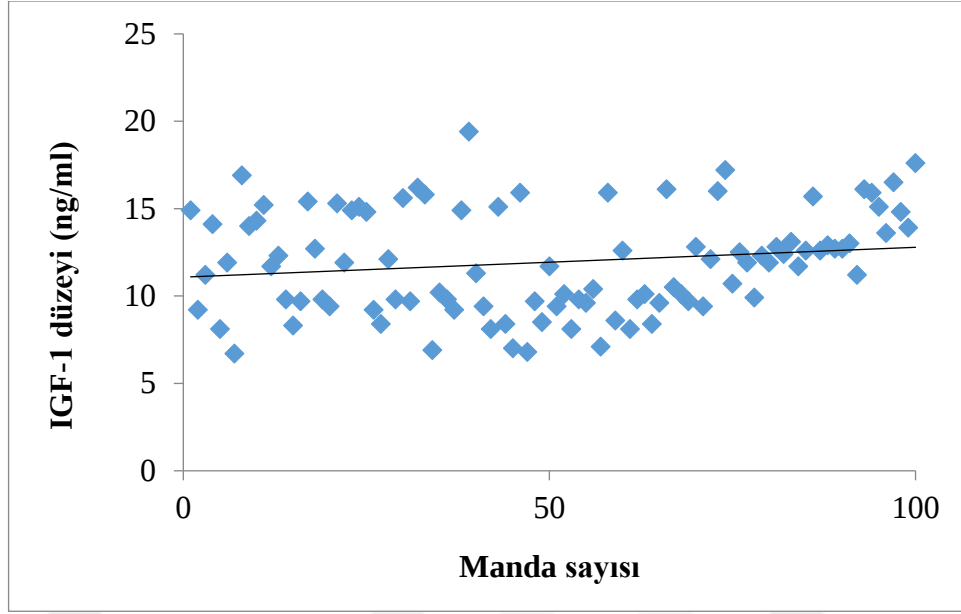
Tablo 4.2. Mandaların sütlerindeki somatik hücre sayıları (n=51-100)

Manda No	Somatik hücre sayısı				Manda No	Somatik hücre sayısı			
	A	B	C	D		A	B	C	D
51	2	0	0	0	76	1	1	0	1
52	1	1	0	0	77	1	0	1	1
53	0	0	0	1	78	0	1	0	1
54	1	1	0	0	79	0	2	1	0
55	2	0	0	0	80	0	2	0	1
56	1	0	0	1	81	0	0	3	0
57	0	0	0	0	82	2	1	0	0
58	1	2	1	0	83	1	0	1	1
59	0	0	0	1	84	2	1	0	0
60	1	1	1	0	85	0	0	1	2
61	0	0	1	0	86	1	0	3	0
62	2	0	0	0	87	0	1	2	0
63	1	1	0	0	88	0	0	3	0
64	0	0	0	1	89	1	0	1	1
65	1	1	0	0	90	3	0	0	0
66	2	1	1	0	91	3	0	0	0
67	1	0	0	1	92	0	1	1	0
68	0	0	1	1	93	1	1	2	0
69	1	1	0	0	94	1	2	0	1
70	2	0	1	0	95	1	1	0	2
71	1	1	0	0	96	2	0	0	1
72	0	2	0	1	97	1	0	2	1
73	1	1	2	0	98	0	1	1	2
74	2	3	0	0	99	0	1	0	2
75	1	1	0	0	100	0	1	1	3

Anadolu mandalarının sütündeki somatik hücre sayısının $0,68 \pm 0,31 \times 10^5$ hücre/ml olduğu belirlendi.

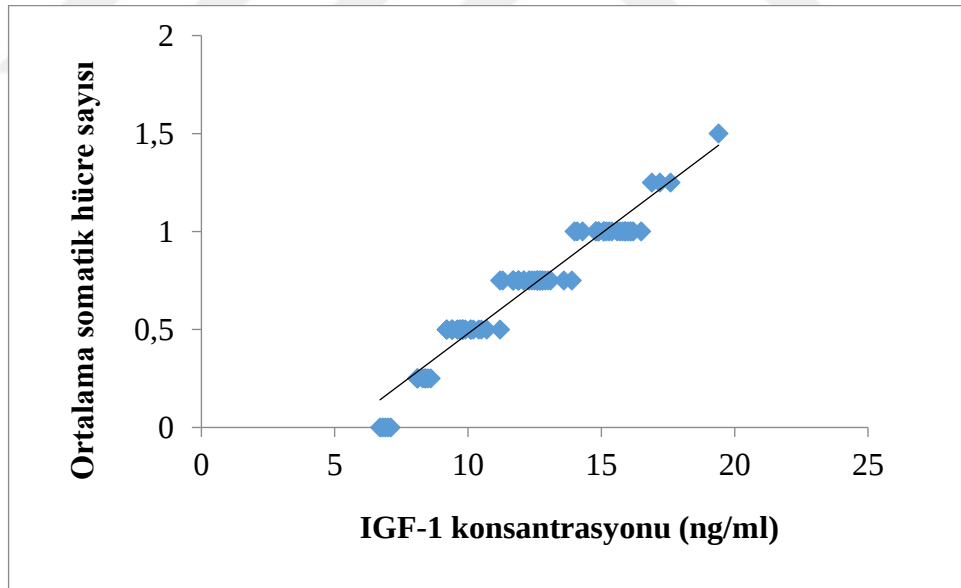
4.2. Sütteki IGF-1 Düzeyleri

Anadolu mandalarının süt IGF-1 düzeyinin 6,7 ng/ml-19,4 ng/ml arasında olduğu belirlendi. Anadolu manda sütlerindeki IGF-1 düzeyi $11,94 \pm 2,93$ ng/ml (ortalama $\pm$ SD) olarak kaydedildi. Mandaların sütlerindeki IGF-1 düzeylerine ait bireysel dağılım Şekil 3.6’da sunuldu.



Şekil 3.6. Anadolu manda sütlerinde IGF-1 düzeylerinin bireysel dağılımı (n= 100)

Sütteki IGF-1 düzeyinin somatik hücre sayısı ile pozitif korelasyon ($r^2=0,971$, $p<0,01$) gösterdiği tespit edildi. Anadolu manda sütlerinde IGF-1 düzeyi ile somatik hücre sayısı arasındaki korelasyon Şekil 3.7’de sunuldu.



Şekil 3.7. Anadolu manda sütlerinde IGF-1 düzeyi ile somatik hücre sayısı arasındaki korelasyon ($r^2=0,971$, $p<0,01$, Pearson korelasyon analizi)

5. TARTIŞMA

Manda, et, süt, deri ürünleri ve gübre üreten çok amaçlı bir hayvandır. Gelişmekte olan ülkelerde, mandalar yük hayvanı olarak kullanılmakta ve çiftlik işçiliğinin % 40'ından fazlasını sağlamaktadır (Borghese, 2005). Manda yetiştiriciliğinde, düşük kaliteli yüksek kaba yemlerin verimli kullanımı (Larsson, 2009), parazitlere karşı direnci, hızlı ve kolay buzağı büyümesi, kaliteli et ve zengin süt ve süt ürünleri nedeniyle uzun süredir tercih edilmektedir (Larsson, 2009; El-Salam et al., 2011; Becskei et al., 2020; Noce et al., 2021). Süt, bileşiminde bulunan birçok biyoaktif bileşiğin yararlı etkileri nedeniyle çok önemli bir besin kaynağı olarak kabul edilmektedir. Süt tüm memelilerde doğum sonrası büyümeyi sürdürme yeteneğine sahip tek besin olma niteliğindedir. Manda sütü, besinsel faydalarının yanında süt alerjenleri bakımından düşük riskli olması nedeniyle inek sütünün potansiyel bir ikamesi haline gelmektedir. İnek sütünden yapılan bazı peynir çeşitleri artık manda sütünden yapılmaya başlanmıştır. Gelişmekte olan bu küresel pazar, manda sütü endüstrisi için büyük bir destek sunmaktadır (Guo and Hendricks, 2010; Sheehan and Phipatanakul, 2009; Mane and Chatli, 2015; Murtaza et al., 2016; 2017).

Manda sütü, özellikle gelişmekte olan ülkelerde insan beslenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Manda sütü, inek sütü ile karşılaştırıldığında, hemen hemen tüm ana süt besinleri açısından daha zengindir. Ayrıca Mozzarella peyniri ve sadeyağ gibi bazı süt ürünleri de manda sütünün spesiyalitelidir. Manda sütünde inek sütüne oranla daha yüksek düzeyde yağ, laktoz, protein, kül ve kalsiyum, A, C ve B12 vitaminleri ve daha düşük E vitamini riboflavin ve kolesterol bulunmakta, karoten bulunmamakta ve ineklerde bulunmayan mavi-yeşil bir pigment olan biliverdinin yanı sıra biyoaktif bir pentasakkarit ve gangliyozidler yer almaktadır (Chandravadana and Dastur, 1976; Kumar et al., 1987; Mohamed et al. 1990; Sikka et al., 1993; Bhonsie et al., 2003; Zicarelli, 2004; Fatouh et al., 2005; Patino et al., 2007; Sharma et al., 2007). Manda sütü yağı, biraz daha yüksek doymuş yağ asiti seviyelerine sahiptir ve inek sütüne kıyasla trigliseritlerin dağılımı ve fiziksel özelliklerinde nicel farklılıklar vardır (Sharma et al., 2001; Martini et al., 2018; Khan et l., 2019). Manda sütünün kazein miselleri daha büyük olup mineraller açısından daha zengindir (Pandya et al., 2001; Ahmad et al., 2009). Manda sütü ile inek sütü proteinleri arasında yüksek homolojiler bulunsa da manda sütündeki asl-kazein ve

α 2-kazein daha düşük fosforilasyon seviyelerine sahiptir (Misra et al., 2008). Manda sütünün viskozitesi ve teleme gerilimi daha yüksek olup peynir mayası pıhtılaşması daha hızlıdır ve ısı stabilitesi inek sütünden daha düşüktür (Pandya et al., 2004; Sharma et al., 2009). İnek sütü alerjisi olan deneklerin manda sütünü tolere edebildikleri ve dolayısıyla manda sütünün besinsel değerinden faydalanabilecekleri ifade edilmiştir (Sheehan and Phipatanakul 2009). Mevcut yayınlanmış bilimsel raporlar manda sütü bileşenlerinin kalitatif ve kantitatif özelliklerini sunmakla birlikte manda sütündeki büyüme faktörleri gibi biyoaktif moleküllerin düzeylerine dair daha çok kanıtı ihtiyaç bulunmaktadır. Sunulan tez çalışmasında, Anadolu mandalarının sütünde IGF-1 düzeyi ile somatik hücre sayısı arasındaki ilişki analiz edildi.

Somatik hücreler, meme dokusuna ait epitel hücreler, lenfositler, makrofajlar, nötrofiller olmak üzere farklı tip hücrelerden oluşmakta ve laktasyon dönemi, yaş, sağım, mevsim gibi çok faktörden etkilenmektedir. Somatik hücre sayısı, tüm dünyada sütçü hayvanların meme sağlığının değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir. Mandaların sütündeki somatik hücre sayısı ile mastitis arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmaktadır. Sütteki somatik hücre sayısı şüpheli meme enfeksiyonu ve enflamasyonu olan hayvanları belirlemek için gereklidir. Ayrıca, yüksek süt somatik hücre sayısı sütün bileşimindeki değişim, asitlik ve sütün zayıf teknolojik özellikleri ile ilişkilidir. Veteriner hekimler tarafından mastitis teşhisi varlık veya yokluk değerlendirmesiyle sınırlı iken, somatik hücre verisi kantitatifdir, ölçülmesi kolaydır ve daha objektiftir (Moroni et al., 2006; Bansal et al., 2007; Tripaldi et al., 2010; Costa et al., 2020). Mastitis, manda dahil süt veren türlerde ekonomik açıdan büyük etkileri olan bir hastalıktır. Ekonomik kayıplar genellikle azalan süt verimi ve bozulmuş süt kalitesi, veteriner hekim tedavileri ve itlaf maliyetinden kaynaklanmaktadır. Mandalarda da mastitisin yaygınlığı ve insidansı oldukça yüksek olma eğilimindedir ki bu durum kötü hijyen ve yetersiz bakıma işaret etmektedir (Fagiolo and Lai, 2007).

Mandalar, subklinik mastitise karşı daha az hassastır ve benzer koşullar altındaki ineklere göre daha düşük somatik hücreye sahiptir (Ghosh et al., 2004). Literatürde, somatik hücre sayısının mandalarda süt özellikleri üzerindeki etkisini değerlendiren çok az çalışma vardır. Tripaldi et al. (2003), 1859 adet İtalyan mandasının sütlerinde somatik hücre sayısının, süt verimi, süt bileşenleri ve pıhtılaşma özellikleri üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, süt

ineklerinde olduğu gibi mandalarda da somatik hücre sayısının meme yangısının önemli bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir. Mandalarda subklinik mastitisten etkilenen bir hayvanın erken teşhisi için eşik değeri olarak 200×10^3 hücre/ml'lik bir değerin kullanılması gerektiğini ifade etmişlerdir. Önemli ölçüde azalmış süt verimi ile ilişkisine ek olarak, bu eşik değerinin üzerindeki bir somatik hücre değeri, azalmış laktoz yüzdesi, artmış klorür düzeyi ve pıhtılaşma özelliklerindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. İtalyan mandalarında popülasyon düzeyinde gerçekleştirilen bir araştırma kapsamında 70.156 mandadan alınan sütlerde yüksek somatik hücre sayısı ile süt verimi ve laktoz yüzdesi arasında negatif korelasyon olduğu kaydedilmiştir (Costa et al., 2020). Yüksek somatik hücre sayısının süt verimi ve süt kalitesi özellikleri üzerindeki etkisi, nispeten küçük veri setleriyle kontrollü koşullar altında yalnızca birkaç deneysel çalışmada araştırılmıştır (Bansal et al., 2007; Sharif et al., 2007; Osman et al., 2009). Sunulan tez çalışmasında, Anadolu manda sütlerinde somatik hücre sayısının $0,68 \pm 0,31 \times 10^5$ hücre/ml olduğu belirlenmiştir.

IGF-1, IGF-1 reseptörünün aktivasyonu ve ardından fosfoinositol-3-kinaz-protein kinaz B sinyal kaskadının yukarı regülasyonu ile hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşması dahil olmak üzere çeşitli hücresel tepkileri uyarabilen güçlü bir mitojenik faktör olan büyüme hormonu aracısıdır (Guidi et al., 2001; Melnik, 2009). IGF-1 sentezi diğer hormonlara, beslenmeye, yaşa, cinsiyete ve genetik değişkenliğe bağlıdır (Ketha and Singh, 2015). IGF-1 doğum sonrası büyümede, meme bezinin gelişiminde, laktasyonda ve üremenin kontrolünde anahtar rol oynamaktadır (Lammers et al., 1999; Jiang and Lucy, 2001; Renaville et al., 2002; Butler, 2003). IGF-1'i olmayan farelerle yapılan çalışmalar, büyüme hormonu mevcut olsa bile meme gelişiminin IGF-1 yokluğunda ilerlemediğini ve IGF-1'in eski durumuna getirilmesinin meme gelişimini kısmen desteklediğini göstermektedir (Ruan and Kleinberg, 1999; Kleinberg et al., 2000). Puberte ve gebelik sırasında duktal morfogenez ve lobuloalveoler gelişimi kontrol etmede IGF sistemi önemli bir rol oynamaktadır. IGF1R'nin eksikliği puberte sırasında duktal uzamayı azaltırken, epitelyal kompartımandaki IGF-1 ekspresyonunun kaybı duktal dallanma eksikliğine neden olmaktadır (Bonnette and Hadsell, 2001; Loladze et al., 2006). Son kanıtlar, benzer süt verimlerine rağmen, doğurganlık için yüksek genetik değere sahip ineklerin vücut kondisyonunu, doğurganlık için genetik değeri düşük olan ineklere göre daha iyi koruyabildiklerini ve dolaşımdaki IGF-1 konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir (Moore et al., 2014; 2019). IGF-1 genindeki

polimorfizm karaciğerdeki IGF-1 gen ekspresyonu ve kandaki IGF-1 seviyesi üzerindeki etkileri aracılığıyla inek sütünün özellikleri üzerindeki etkilerine aracılık etmektedir (Maj et al., 2008). Transgenik fare meme bezlerinde IGF sistemi ekspresyonu ile ilgili bulgular, hem IGF'lerin hem de IGFBP'lerin laktasyonun involüsyon aşamaları sırasında meme biyolojisini etkilediğini göstermektedir (Hadsell et al., 1996; Neuenschwander et al., 1996). Kandaki ve sütteki IGF-1 düzeylerinin artmasının kandan süte artan immünoreaktif hücre akışına ve sütte somatik hücre sayısında önemli bir artışa neden olduğu ifade edilmiştir (Daxenberger ve diğerleri, 1998; Bruckmaier et al., 2004).

İnek sütü proteinleri, çeşitli fizyolojik etkilere sahip olduğu bildirilen biyoaktif peptitlerin iyi kaynaklarıdır (Clare and Swaisgood 2000). Bununla birlikte, biyoaktif peptit kaynakları olarak manda sütü proteinleri üzerine yapılan çalışmalar çok daha az ilgi görmüştür. Manda ve inek sütlerinin proteinlerindeki amino asit dizilerinin benzerliğine dayanarak, benzer biyoaktif peptitler vermeleri beklenmektedir (Bhattacharya et al., 2004). Bununla birlikte, manda sütündeki IGF-1 düzeyine ilişkin bilimsel çalışmalar oldukça sınırlıdır (Castigliego et al., 2011; Abd El-Fattah et al., 2012). Castigliego et al., (2011), IGF-1 konsantrasyonunu laktasyonun 12. ve 13. haftalarında manda sütündeki 1,04-2,93 ng/ml aralığında ve $1,73 \pm 0,63$ ng/ml düzeyinde ölçmüşlerdir. Araştırmacılar bu değerlerin laktasyonun 18-19. haftalarında mandalarda ölçülen IGF-1 düzeyinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklı olduğunu, $1,01 - 4,48$ ng/ml aralığında ve $249 \pm 1,1$ ng/ml düzeyinde değiştiğini saptamışlardır. Bununla birlikte, laktasyonun ilerlemesiyle birlikte IGF-1 süt içeriğindeki olası bir artış eğiliminin, daha fazla sayıda numunenin analizini içeren bir çalışma ile doğrulanması gerektiğini vurgulamışlardır. Abd El-Fattah et al. (2012), manda kolostrumunda IGF-1 konsantrasyonunun $801,90$ ng/ml olduğunu, bu düzeyin doğumdan 6 saat sonra % 40,20 ve doğumdan beş gün sonra % 77,44 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Sunulan tez çalışmasında, sağlıklı Anadolu manda sütlerindeki IGF-1 düzeyinin $11,94 \pm 2,93$ ng/ml olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın bulguları, sütteki somatik hücre sayısının artışıyla doğru orantılı olarak IGF-1 konsantrasyonunun da arttığını göstermiştir ($r^2 = 0,971$, $p < 0,01$).

6. SONUÇ

Manda sütü, temel besin maddelerini ve biyolojik aktif maddeler içermesi nedeniyle küresel hayvancılık sektöründe ve sağlıklı beslenmede önemli bir role sahiptir. Sütteki temel büyüme faktörlerinden biri olan IGF-1, hücre döngüsünü kontrol etmekte, hücre proliferasyonunu artırmakta, apoptozu inhibe etmekte, hücre fizyolojisinde, büyümesinde ve metabolizmasında etkileri sergilemektedir. IGF-1, hem hücre döngüsünün ilerlemesinde hem de apoptoz üzerindeki etkiler yoluyla meme bezi gelişiminde rol oynamaktadır. Fizyolojik konsantrasyonlarda IGF-1, meme epitel hücrelerinde güçlü bir mitojenik etki oluşturmaktadır. IGF-1, sütün sentezlenmesinde ve salgılanmasında önemli bir role sahiptir. Süt üreten meme hücrelerini ve bağışıklık hücrelerini kapsayan somatik hücrelerin sayısını, süt veren hayvanların meme sağlığının izlenmesinde ve süt kalitesinin belirlenmesinde önemli bir parametre olup hayvanın ırkı, süt verimi, meme sağlığı, laktasyon dönemi/sayısı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Bu hücreler, meme dokusundaki hasarı onarmalarının yanı sıra meme bezinin enfeksiyonlara karşı korunmasında da görev almaktadırlar. Gelişmiş ülkeler, süt hayvancılığı sürülerinde meme sağlığını izlemek ve çiğ sütün kalitesini değerlendirmek amacıyla somatik hücre sayımını bir gösterge olarak kabul etmektedirler. Bununla birlikte, biyoaktif peptit kaynakları olarak manda sütü proteinleri üzerine yapılan çalışmalar çok daha az ilgi görmüştür. Manda sütünün temel bileşenleri ile ilgili bilimsel çalışmalar bulunmakla birlikte manda sütündeki IGF-1 düzeyine ilişkin bilimsel çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın bulguları, subklinik mastitis bakımından sağlıklı Anadolu mandalarının sütlerinde somatik hücre sayısının artışıyla doğru orantılı olarak IGF-1 konsantrasyonunun da arttığını göstermiştir. Bu tez çalışmasının, insan beslenmesinde önemli bir yeri olan manda sütünün biyoaktif bileşenlerinden olan büyüme faktörleri ile ilgili gerçekleştirilecek bilimsel çalışmalara katkıda bulunacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abd El-Fattah, A. M., Abd Rabo, F. H., EL-Dieb, S. M., El-Kashef, H. A. (2012). Changes in composition of colostrum of Egyptian buffaloes and Holstein cows. *BMC Veterinary Research*. 8. 1-7.
- Abd El-Salam, M. H., El-Shibiny, S. (2011). A comprehensive review on the composition and properties of buffalo milk. *Dairy Science & Technology*. 91. 663-699.
- Adams, T. E., McKern, N. M., Ward, C. W. (2004). Mini Review: Signalling by the Type 1 insulin-like growth factor receptor: interplay with the epidermal growth factor receptor. *Growth Factors*. 22. 89-95.
- Ahmad, S. (2013). Buffalo Milk. In: *Milk and dairy products in human nutrition* (eds Park Y.W. and Haenlein G.F.W.) Wiley-Blackwell by John Wiley Sons. Ltd. pp. 519-553.
- Ahmad, S., Piot, M., Rousseau, F., Grongnet, J. F., Gaucheron, F. 2009. Physico-chemical changes in casein micelles of buffalo and cow milks as a function of alkalisation. *Dairy Science and Technology*. 89. 387-403.
- Ahmed, S. S., Abd el Aziz, K. B., Hassan, N. A., Mabrouk, D. M. (2011). Genetic polymorphism of some genes related to reproductive traits and their association with calving interval in Egyptian buffalo. *Genomics and Quantitative Genetics*. 3. 13-19.
- Aleman, A., Torres-Alemán, I. (2009). Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. *Progress in Neurobiology*. 89(3). 256-265.
- Alhussien, M.N., Dang, A.K. (2018). Milk somatic cells factors influencing their release future prospects and practical utility in dairy animals: An overview. *Veterinary World*. 11(5). 562-577.
- Annibalini, G., Contarelli, S., De Santi, M., Saltarelli, R., Di Patria, L., Guescini, M., Barbieri, E. (2018). The intrinsically disordered E-domains regulate the IGF-1 prohormones stability subcellular localisation and secretion. *Scientific Reports*. 8(1). 8919.
- Ararouti, T., Mirzael, A., Sharifiyazdi, H. (2013). Assessment of single nucleotide polymorphism in the 5'-flanking region of Insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene as a potential genetic marker for fertility in Holstein dairy cows. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 39(2). 175-182.
- Armakolas, A., Philippou, A., Panteleakou, Z., Nezos, A., Sourla, A., Petraki, C., Koutsilieris, M. (2010). Preferential expression of IGF-1Ec (MGF) transcript in cancerous tissues of human prostate: Evidence for a novel and autonomous growth factor activity of MGF E peptide in human prostate cancer cells. *The Prostate*. 70(11). 1233-1242.
- Armstrong, D. G., McEvoy, T. G., Baxter, G., Robinson, J. J., Hogg, C. O., Woad, K. J., Sinclair, K. D. (2001). Effect of dietary energy and protein on bovine follicular dynamics and embryo production in vitro: associations with the ovarian insulin-like growth factor system. *Biology of Reproduction*. 64(6). 1624-1632.
- AsghariHanjani, N., Vafa, M. (2019). The role of IGF-1 in obesity, cardiovascular disease and cancer. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 33. 56.
- Bailes, J., Soloviev, M. (2021). Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its monitoring in medical diagnostic and in sports. *Biomolecules*. 11(2). 217.
- Baker, J., Liu, J. P., Robertson, E. J., Efstratiadis, A. (1993). Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell*. 75(1). 73-82.

- Bansal, B. K., Hamann, J., Lind, O., Singh, S. T., & Dhaliwal, P. S. 2007. Somatic cell count and biochemical components of milk related to udder health in buffaloes. *Italian Journal of Animal Science*. 6. 1035-1038.
- Barłowska, J., Sz wajkowska, M., Litwińczuk, Z. (2011). Nutritional value and technological suitability of milk from various animal species used for dairy production. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 10. 291–302.
- Basilicata, M. G., Pepe, G., Sommella, E., Ostacolo, C., Manfra, M., Sosto, G., Campiglia, P. (2018). Peptidome profiles and bioactivity elucidation of buffalo-milk dairy products after gastrointestinal digestion. *Food Research International*. 105. 1003-1010.
- Baxter, R. C. (1988). Characterization of the acid-labile subunit of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 67(2). 265-272.
- Beam, S. W., Butler, W. R. (1997). Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biology of Reproduction*. 56(1). 133-142.
- Becskei, Z., Savić, M., Ćirković, D., Rašeta, M., Puvača, N., Pajić, M., Paskaš, S. (2020). Assessment of water buffalo milk and traditional milk products in a sustainable production system. *Sustainability*. 12(16). 6616.
- Beg, M. A., Ginther, O. J. (2006). Follicle selection in cattle and horses: role of intrafollicular factors. *Reproduction*. 132(3). 365-377.
- Berry, S.D., McFadden, T.B., Pearson, R.E., Akers, R.M. (2001). A local increase in the mammary IGF-1: IGFBP-3 ratio mediates the mammogenic effects of estrogen and growth hormone. *Domestic Animal Endocrinology*. 21(1).39-53.
- Bhattacharya, T. K., Misra, S. S., Sheikh, F. D., Dayal, S., Vohra, V., Kumar, P., Sharma, A. 2004. Variability of milk fat globule membrane protein gene between cattle and riverine buffalo. *DNA Sequence*. 15. 326-331.
- Bhonsie, D., Chourasia, S. K., Singh, M., Jain, R. K. 2003. Factors influencing major milk constituents in Murrah buffaloes. *Indian Journal of Animal Sciences*. 73. 107-109.
- Blundell, T. L., Humbel, R. E. (1980). Hormone families: pancreatic hormones and homologous growth factors. *Nature*. 287. 781-787.
- Bondy CA, Werner H, Roberts CT Jr, LeRoith D. Cellular pattern of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and type I IGF receptor gene expression in early organogenesis: comparison with IGF-II gene expression. *Molecular Endocrinology*. 1990 .4(9). 1386-98.
- Bonnette, S. G., Hadsell, D. L. (2001). Targeted disruption of the IGF-I receptor gene decreases cellular proliferation in mammary terminal end buds. *Endocrinology*. 142(11).4937-4945.
- Borghese, A. (2005). Buffalo production and research. *FAO Ed. REU Tech. Ser.* 67. 1-315.
- Boucher, J., Softic, S., El Ouaamari, A., Krumpoch, M. T., Kleinridders, A., Kulkarni, R. N., Kahn, C. R. (2016). Differential roles of insulin and IGF-1 receptors in adipose tissue development and function. *Diabetes*. 65(8). 2201-2213.
- Boutinaud, M., Jammes, H. (2002). Potential uses of milk epithelial cells:A review. *Reproduction Nutrition Development*. 42. 133-147.
- Boutinaud, M., Shand, J.H., Park, M.A., Phillips, K., Beattie, J., Flint, D.J., Allan, G.J. (2004). A quantitative RT-PCR study of the mRNA expression profile of the IGF axis during mammary gland development. *Journal of Molecular Endocrinology*. 33(1). 195-207.

- Bruckmaier, R. M., Ontsouka, C. E., Blum, J. W. (2004). Fractionized milk composition in dairy cows with subclinical mastitis. *Veterinari Medicina*. 49(8). 283-290.
- Butler, W. R. (2003). Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock Production Science*. 83(2-3). 211-218.
- Butt, A.J., Firth, S.M., Baxter, R.C. (1999). The IGF axis and programmed cell death. *Immunology and Cell Biology*. 77(3). 256-162.
- Carpenter, V., Matthews, K., Devlin, G., Stuart, S., Jensen, J., Conaglen, J., McMahon, C. (2008). Mechano-growth factor reduces loss of cardiac function in acute myocardial infarction. *Heart, Lung and Circulation*. 17(1). 33-39.
- Castigliengo, L., Li, X., Armani, A., Mazzi, M., Guidi, A. (2011). An immunoenzymatic assay to measure insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in buffalo milk with an IGF binding protein blocking pre-treatment of the sample. *International Dairy Journal*. 21(6). 421-426.
- Chandravadana, M. V. C., Dastur, N. N. 1976. Studies on the biochemical changes in milk II bile pigments in buffalo milk. *Milchwissenschaft*. 31.26-28.
- Clare, D. A., & Swaisgood, H. E. (2000). Bioactive milk peptides: a prospectus. *Journal of Dairy Science*. 83. 1187-1195.
- Clemmons, D. R. (2004). Role of insulin-like growth factor in maintaining normal glucose homeostasis. *Hormone Research in Paediatrics*. 62 (Suppl. 1). 77-82.
- Clemmons, D. R. (2012). Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 41(2). 425-443.
- Cohen, P. (2006). The twentieth century struggle to decipher insulin signalling. *Nature reviews Molecular Cell Biology*. 7(11). 867-873.
- Collier, R. J., Miller, M. A., Hildebrandt, J. R., Torkelson, A. R., White, T. C., Madsen, K. S., Lanza, G. M. (1991). Factors affecting insulin-like growth factor-I concentration in bovine milk. *Journal of Dairy Science*. 74(9). 2905-2911.
- Costa, A., Neglia, G., Campanile, G., De Marchi, M. 2020. Milk somatic cell count and its relationship with milk yield and quality traits in Italian water buffaloes. *Journal of Dairy Science*. 103. 5485-5494.
- Council, N.R. The water buffalo: new prospects for an underutilized animal. Washington DC: National Academy Press; 1981.
- Daftary, S. S., Gore, A. C. (2005). IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. *Experimental Biology and Medicine*. 230(5). 292-306.
- Daughaday, W. H., Hall, K., Raben, M. S., Salmon, W. D., Leo Van Den Brande, J., Van WYK, J. J. (1972). Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature*. 235(5333). 107-107.
- Daughaday, W. H., Rotwein, P. (1989). Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocrine Reviews*. 10(1). 68-91.
- Daxenberger, A., Sauerwein, H., Breier, B. H. (1998). Increased milk levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) for the identification of bovine somatotropin (bST) treated cows. *Analyst*. 123(12). 2429-2435.
- De Meyts, P. (2004). Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *BioEssays*. 26(12). 1351-1362.

- De Meyts, P., Whittaker, J. (2002). Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nature Reviews Drug Discovery*. 1(10). 769-783.
- Deb, G. K., Nahar, T. N., Duran, P. G., & Presicce, G. A. (2016). Safe and sustainable traditional production: the water buffalo in Asia. *Frontiers in Environmental Science*. 38. 1-7.
- Dłużniewska, J., Sarnowska, A., Beręsewicz, M., Johnson, I., Srai, S. K., Ramesh, B., Zabłocka, B. (2005). A strong neuroprotective effect of the autonomous C-terminal peptide of IGF-1 Ec (MGF) in brain ischemia. *The FASEB Journal*. 19(13). 1896-1898.
- Durai, R., Yang, S. Y., Seifalian, A. M., Goldspink, G., Winslet, M. C. (2007). Role of insulin-like growth factor binding protein-4 in prevention of colon cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 5. 1-8.
- Echternkamp, S. E., Roberts, A. J., Lunstra, D. D., Wise, T., Spicer, L. J. (2004). Ovarian follicular development in cattle selected for twin ovulations and births. *Journal of Animal Science*. 82(2). 459-471.
- Ejlertskov, K. T., Larnkjaer, A., Pedersen, D., Ritz, C., Mølgaard, C., Michaelsen, K. F. (2014). IGF-I at 9 and 36 months of age—relations with body composition and diet at 3 years—the SKOT cohort. *Growth Hormone & IGF Research*. 24(6). 239-244.
- El Debaky, H. A., Kutchy, N. A., Ul-Husna, A., Indriastuti, R., Akhter, S., Purwantara, B., Memili, E. 2019. Potential of water buffalo in world agriculture: challenges and opportunities. *Applied Animal Science*. 35. 255-268.
- Elfstrand, L., Lindmark-Månsson, H., Paulsson, M., Nyberg, L., Åkesson, B. (2002). Immunoglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrum and the effects of processing. *International Dairy Journal*. 12(11). 879-887.
- Fagiolo, A., Lai, O. 2007. Mastitis in buffalo. *Italian Journal of Animal Science*. 6(sup2), 200-206.
- Fatouh, A. E., Singh, R. K., Koehler, P. E., Mahran, G. A., Metwally, A. E. 2005. Physical, chemical and stability properties of buffalo butter oil fractions obtained by multi-step dry fractionation. *Food Chemistry*. 89. 243-252.
- Fatouh, A. E., Singh, R. K., Koehler, P. E., Mahran, G. A., Metwally, A. E. (2005). Physical, chemical and stability properties of buffalo butter oil fractions obtained by multi-step dry fractionation. *Food Chemistry*. 89(2). 243-252.
- Faulkner, A. (1999). Changes in plasma and milk concentrations of glucose and IGF-1 in response to exogenous growth hormone in lactating goats. *Journal of Dairy Research*. 66(2). 207-214.
- Fenwick, M. A., Llewellyn, S., Fitzpatrick, R., Kenny, D. A., Murphy, J. J., Patton, J., Wathes, D. C. (2008). Negative energy balance in dairy cows is associated with specific changes in IGF-binding protein expression in the oviduct. *Reproduction*. 135(1). 63-75.
- Froesch, E. R., Bürgi, H., Ramseier, E. B., Bally, P., Labhart, A. (1963). Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in human serum and their physiologic significance. An insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity. *The Journal of Clinical Investigation*. 42(11). 1816-1834.
- Ghosh, C. P., Nagpaul, P. K., Prasad, S. 2004. Subclinical mastitis in cattle and buffaloes and its impact on somatic cell count and milk composition. *Indian Journal of Dairy Science*, 57. 329-333.
- Giacinti, G., Basiricò, L., Ronchi, B., Bernabucci, U. (2013). Lactoferrin concentration in buffalo milk. *Italian Journal of Animal Science*. 12(1). e23.

- Glister, C., Tannetta, D. S., Groome, N. P., Knight, P. G. (2001). Interactions between follicle-stimulating hormone and growth factors in modulating secretion of steroids and inhibin-related peptides by nonluteinized bovine granulosa cells. *Biology of Reproduction*. 65(4). 1020-1028.
- Gluckman, P. D., Guan, J., Williams, C., Scheepens, A., Zhang, R., Bennet, L., Gunn, A. (1998). Asphyxial brain injury—the role of the IGF system. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 140(1-2). 95-99.
- Gobbetti, M., Stepaniak, L., De Angelis, M., Corsetti, A., & Di Cagno, R. (2002). Latent bioactive peptides in milk proteins: proteolytic activation and significance in dairy processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 42. 223-239.
- Guidi, A., Laricchia-Robbio, L., Gianfaldoni, D., Revoltella, R., Del Bono, G. 2001. Comparison of a conventional immunoassay (ELISA) with a surface plasmon resonance-based biosensor for IGF-1 detection in cows' milk. *Biosensors and Bioelectronics*. 16. 971-977.
- Guidi, A., Laricchia-Robbio, L., Gianfaldoni, D., Revoltella, R., Del Bono, G. (2001). Comparison of a conventional immunoassay (ELISA) with a surface plasmon resonance-based biosensor for IGF-1 detection in cows' milk. *Biosens Bioelectron*. (9-12). 971-977.
- Guo, M., Hendricks, G. 2010. Improving buffalo milk. *Improving the Safety and Quality of Milk. Improving Quality in Milk Products*. Woodhead Publishing in Food Science, Technology and Nutrition. 2. 402-416.
- Hadsell, D. L., Greenberg, N. M., Fligger, J. M., Baumrucker, C. R., Rosen, J. M. (1996). Targeted expression of des (1-3) human insulin-like growth factor I in transgenic mice influences mammary gland development and IGF-binding protein expression. *Endocrinology*. 137(1). 321-330.
- Hadsell, D.L., Bonnette, S.G., Lee, A.V. (2002). Genetic manipulation of the IGF-I axis to regulate mammary gland development and function. *Journal of Dairy Science*. 85(2). 365-377.
- Hakuno, F., Takahashi, S. I. (2018). 40 years of IGF1: IGF1 receptor signaling pathways. *Journal of Molecular Endocrinology*. 61(1). T69-T86.
- Hall, D. G., Holst, P. J., Shutt, D. A. (1992). The effect of nutritional supplements in late pregnancy on ewe colostrum production plasma progesterone and IGF-1 concentrations. *Australian Journal of Agricultural Research*. 43(2). 325-337.
- Hao, C. N., Geng, Y. J., Li, F., Yang, T., Su, D. F., Duan, J. L., Li, Y. (2011). Insulin-like growth factor-1 receptor activation prevents hydrogen peroxide-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Apoptosis*. 16. 1118-1127.
- Hastie, P. M., Haresign, W. (2006). Expression of mRNAs encoding insulin-like growth factor (IGF) ligands, IGF receptors and IGF binding proteins during follicular growth and atresia in the ovine ovary throughout the oestrous cycle. *Animal Reproduction Science*. 92(3-4). 284-299.
- Hegde, N. G. (2019). Buffalo husbandry for sustainable development of small farmers in India and other developing countries. *Asian Journal of Research in Animal and Veterinary Sciences*. 3, 1-20.
- Hoppe C, Mølgaard C, Juul A, Michaelsen KF. High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004. 58(9).1211-1216.
- Hwa, V., Oh, Y., & Rosenfeld, R. G. (1999). The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine Reviews*. 20(6). 761-787.

- Islam, M. A., Alam, M. K., Islam, M. N., Khan, M. A. S., Ekeberg, D., Rukke, E. O., Vegarud, G. E. (2014). Principal milk components in buffalo, holstein cross, indigenous cattle and Red Chittagong Cattle from Bangladesh. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 27(6). 886.
- Izadyar, F., Colenbrander, B., Bevers, M. M. (1997). Stimulatory effect of growth hormone on in vitro maturation of bovine oocytes is exerted through the cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate signaling pathway. *Biology of Reproduction*. 57(6). 1484-1489.
- Jehle, P. M., Schulten, K., Schulz, W., Jehle, D. R., Stracke, S., Manfras, B., Mohan, S. (2003). Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-1 to-6 and their relationship to bone metabolism in osteoporosis patients. *European Journal of Internal Medicine*. 14(1). 32-38.
- Jiang, H., Lucy, M. C. (2001). Variants of the 5'-untranslated region of the bovine growth hormone receptor mRNA: isolation, expression and effects on translational efficiency. *Gene*. 265(1-2). 45-53.
- Jones, J. I., Clemmons, D. R. (1995). Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews*. 16(1). 3-34.
- Junnila, R. K., List, E. O., Berryman, D. E., Murrey, J. W., Kopchick, J. J. (2013). The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nature Reviews Endocrinology*. 9(6). 366-376.
- Kadivar, A., Ahmadi, M. R., Gheisari, H. R., Nazifi, S. (2012). Assessment of IGF-I as a factor influencing postpartum reproductive performance and ovarian condition in dairy cattle. *Comparative Clinical Pathology*. 21. 589-596.
- Kandalla, P. K., Goldspink, G., Butler-Browne, G., Mouly, V. (2011). Mechano Growth Factor E peptide (MGF-E), derived from an isoform of IGF-1, activates human muscle progenitor cells and induces an increase in their fusion potential at different ages. *Mechanisms of Ageing And Development*. 132(4). 154-162.
- Kanety, H., Karasik, A., Klinger, B., Silbergeld, A., Laron, Z. (1993). Long-term treatment of Laron type dwarfs with insulin-like growth factor-1 increases serum insulin-like growth factor-binding protein-3 in the absence of growth hormone activity. *European Journal of Endocrinology*. 128(2). 144-149.
- Kappeler, L., De Magalhaes Filho, C., Leneuve, P., Xu, J., Brunel, N., Chatziantoniou, C., Holzenberger, M. (2009). Early postnatal nutrition determines somatotrophic function in mice. *Endocrinology*. 150(1). 314-323.
- Kato, H., Faria, T. N., Stannard, B., Roberts Jr, C. T., LeRoith, D. (1994). Essential role of tyrosine residues 1131, 1135 and 1136 of the insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor in IGF-I action. *Molecular Endocrinology*. 8(1). 40-50.
- Ketha, H., Singh, R. J. 2015. Clinical assays for quantitation of insulin-like-growth-factor-1 (IGF1). *Methods*, 81, 93-98.
- Khan, I. T., Nadeem, M., Imran, M., Asif, M., Khan, M. K., Din, A., Ullah, R. 2019. Triglyceride, fatty acid profile and antioxidant characteristics of low melting point fractions of Buffalo Milk fat. *Lipids in Health and Disease*. 18. 1-11.
- Kılıçoğlu Ç, Alaçam E, İzgür H, Akay Ö, Wiesner HU, (1989). Eutergesundheitskontrolle von Milchkühen im Gebiet von Ankara (Turkei). *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 96. 486-488.
- Kierstein, G., Vallinoto, M., Silva, A., Schneider, M. P., Iannuzzi, L., & Brenig, B. (2004). Analysis of mitochondrial D-loop region casts new light on domestic water buffalo (*Bubalus bubalis*) phylogeny. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 30. 308-324.

- Kleinberg, D. L., Feldman, M., Ruan, W. (2000). IGF-I: an essential factor in terminal end bud formation and ductal morphogenesis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 5. 7-17.
- Kloting, N., Koch, L., Wunderlich, T., Kern, M., Ruschke, K., Krone, W., Bluher, M. (2008). Autocrine IGF-1 action in adipocytes controls systemic IGF-1 concentrations and growth. *Diabetes*. 57(8). 2074-2082.
- Kumar, A., Laxmi, N. A. (2015). Role of IGF 1 in male and female reproduction in bovines: a review. *Asia Pacific Journal of Research*. 1. 17-25.
- Kumar, M. A., Chandra, T. S., Dastur, N. N. 1987. Influence of different factors on the biliverdin content of buffalo milk. *Indian Journal of Dairy Science*. 40. 427-430.
- Lammers, B. P., Heinrichs, A. J., Kensinger, R. S. (1999). The effects of accelerated growth rates and estrogen implants in prepubertal Holstein heifers on estimates of mammary development and subsequent reproduction and milk production. *Journal of Dairy Science*. 82(8). 1753-1764.
- Laron, Z. (1999). Somatomedin-1 (Recombinant Insulin-Like Growth Factor-1) clinical pharmacology and potential treatment of endocrine and metabolic disorders. *BioDrugs*. 11(1). 55-70.
- Laron, Z. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Molecular Pathology*. 54(5). 311.
- Laron, Z., Suikkari, A. M., Klinger, B., Silbergeld, A., Pertzalan, A., Seppälä, M., Koivisto, V. A. (1992). Growth hormone and insulin-like growth factor regulate insulin-like growth factor-binding protein-1 in Laron type dwarfism, growth hormone deficiency and constitutional short stature. *European Journal of Endocrinology*. 127(4). 351-358.
- Larsson, M. (2009, March). Water buffalo—identifying questions and possibilities from a Swedish perspective. In Report from a Workshop at the Royal Swedish Academy of Agriculture and Forestry (pp. 2-3).
- Laviola, L., Natalicchio, A., Giorgino, F. (2007). The IGF-I signaling pathway. *Current Pharmaceutical Design*. 13(7). 663-669.
- Laxmi, N. A., Sehgal, J. P. (2014). Relationship between plasma IGF I, body weight and age at puberty in low body weight Murrah calves and effect of supplementation of fermented yeast culture in the improvement of productive parameters. *International Conference on Animal & Dairy Sciences*. 4(3). 369-373.
- LeRoith, D., Werner, H., Beitner-Johnson, D., Roberts Jr, C. T. (1995). Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrine Reviews*. 16(2). 143-163.
- Lewitt MS, Saunders H, Phuyal JL, Baxter RC. (1994). Complex formation by human insulin-like growth factor-binding protein-3 and human acid-labile subunit in growth hormone-deficient rats. *Endocrinology*. 134(6). 2404-2409.
- Liu, J. P., Baker, J., Perkins, A. S., Robertson, E. J., Efstratiadis, A. (1993). Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell*. 75(1). 59-72.
- Loladze, A. V., Stull, M. A., Rowzee, A. M., DeMarco, J., Lantry, J. H., Rosen, C. J., Wood, T. L. (2006). Epithelial-specific and stage-specific functions of insulin-like growth factor-I during postnatal mammary development. *Endocrinology*. 147(11). 5412-5423.
- Lucy, M. C. (2000). Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle. *Journal of Dairy Science*. 83(7). 1635-1647.

- Lupu, F., Terwilliger, J. D., Lee, K., Segre, G. V., Efstratiadis, A. (2001). Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth. *Developmental Biology*. 229(1). 141-162.
- Maj, A., Snochowski, M., Siadkowska, E., Rowinska, B., Lisowski, P., Robakowska-Hyzorek, D., Zwierzchowski, L. (2008). Polymorphism in genes of growth hormone receptor (GHR) and insulin-like growth factor-1 (IGF1) and its association with both the IGF1 expression in liver and its level in blood in Polish Holstein-Friesian cattle. *Neuroendocrinology Letters*. 29(6). 981.
- Malven, P. V., Head, H. H., Collier, R. J., Buonomo, F. C. (1987). Periparturient changes in secretion and mammary uptake of insulin and in concentrations of insulin and insulin-like growth factors in milk of dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 70(11). 2254-2265.
- Mane, B. G., & Chatli, M. K. (2015). Buffalo milk: Saviour of farmers and consumers for livelihood and providing nutrition. *Journal of Agricultural*. 2. 21-27.
- Mao, K., Quipildor, G. F., Tabrizian, T., Novaj, A., Guan, F., Walters, R. O., Huffman, D. M. (2018). Late-life targeting of the IGF-1 receptor improves healthspan and lifespan in female mice. *Nature Communications*. 9 (1). 2394.
- Martini, M., Altomonte, I., & Salari, F. (2018). Native milk fat globule size and its influence on the natural creaming properties of buffalo milk. *Buffalo Bulletin*. 37. 481-488.
- Matsui, M., Takahashi, Y., Hishinuma, M., Kanagawa, H. (1997). Stimulation of the development of bovine embryos by insulin and insulin-like growth factor-I (IGF-I) is mediated through the IGF-I receptor. *Theriogenology*. 48(4). 605-616.
- Mattera, M., Manzi, P., Pizzoferrato, L. (2007). Buffalo milk and cheese from animal to human nutrition. Part 1: the unsaponifiable fraction. *Italian Journal of Animal Science*. 6(sup2). 1123-1126.
- McCormack, S., Yadav, S., Shokal, U., Kenney, E., Cooper, D., Eleftherianos, I. (2016). The insulin receptor substrate Chico regulates antibacterial immune function in *Drosophila*. *Immunity & Ageing*. 13. 1-11.
- McGrath, M.F., Bogosian, G., Fabellar, A.C., Staub, R.L., Vicini, J.L., Widger, L.A. (2008). Measurement of bovine somatotropin (bST) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in bovine milk using an electrochemiluminescent assay. *Journal Agricultural Food Chemistry*. 56(16). 7044-7048.
- McKoy, G., Ashley, W., Mander, J., Yang, S. Y., Williams, N., Russell, B., Goldspink, G. (1999). Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *The Journal of Physiology*. 516(2). 583-592.
- Melnik, B. C. 2009. Milk—the promoter of chronic Western diseases. *Medical Hypotheses*. 72. 631-639.
- Misra, S. S., Sharma, A., Bhattacharya, T. K., Kumar, P., Roy, S. S. (2008). Association of breed and polymorphism of α s1-and α s2-casein genes with milk quality and daily milk and constituent yield traits of buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Buffalo Bulletin*. 27. 294-301.
- Misra, S. S., Sharma, A., Bhattacharya, T. K., Kumar, P., Roy, S. S. (2008). Association of breed and polymorphism of α s1-and α s2-casein genes with milk quality and daily milk and constituent yield traits of buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Buffalo Bulletin*. 27(4). 294-301.
- Modha, G., Blanchard, A., Iwasiow, B., Mao, X.J., Troup, S., Adeyinka, A., Watson, P., Shiu, R., Myal, Y. (2004). Developmental changes in insulin-like growth factor I

- receptor gene expression in the mouse mammary gland. *Endocrine Research*. (1). 127-140.
- Mohammad, K. S., Al-Talib, N. A., Al-Kashab, L. A. (1990). Some water-soluble vitamins in different types of milk and their stabilities towards light and oxygen. *Egyptian Journal of Dairy Science*. 18(1). 37-44.
- Mohammad, K. S., Al-Talib, N. A., Al-Kashab, L. A. 1990. Some water-soluble vitamins in different types of milk and their stabilities towards light and oxygen. *Egyptian Journal of Dairy Science*. 18. 37-44.
- Moio, L., Langlois, D., Etievant, P., Addeo, F. (1993). Powerful odorants in bovine, ovine, caprine and water buffalo milk determined by means of gas chromatography–olfactometry. *Journal of Dairy Research*. 60(2). 215-222.
- Moore, S. G., Cummins, S. B., Mamo, S., Lonergan, P., Fair, T., Butler, S. T. (2019). Genetic merit for fertility traits in Holstein cows: VI. Oocyte developmental competence and embryo development. *Journal of Dairy Science*. 102(5). 4651-4661.
- Moore, S. G., Fair, T., Lonergan, P., Butler, S. T. (2014). Genetic merit for fertility traits in Holstein cows: IV. Transition period, uterine health, and resumption of cyclicity. *Journal of Dairy Science*. 97(5). 2740-2752.
- Moroni, P., Rossi, C. S., Pisoni, G., Bronzo, V., Castiglioni, B., Boettcher, P. J. 2006. Relationships between somatic cell count and intramammary infection in buffaloes. *Journal of Dairy Science*. 89. 998-1003.
- Mostafa, D. 2011. Genetic polymorphism of some genes related to reproduction in the river buffalo. MS Thesis. Faculty of Science. Ain Shams University.
- Moyes, T. E., Stockdale, C. R., Humphrys, S., Macmillan, K. L. (2003). Differences in plasma concentration of insulin-like growth factor-1 between pregnant and nonpregnant dairy cows. *Reproduction Fertility and Development*. 15(22). 10-1071.
- Murtaza M.A. Cheddar-type cheeses. In: Beddows C., editor. *Reference Module in Food Science*. Academic Press; Cambridge, MA, USA. 2016. pp. 1-8.
- Murtaza M.A., Pandya A.J., Khan M.M.H. Buffalo Milk Utilization for Dairy Products. In: Park Y.W., Haenlein G.F.W., Wendorff W.L., editors. *Handbook of Milk of Non-Bovine Mammals*. John Wiley & Sons, Ltd.; Oxford, UK. 2017. pp. 284-342.
- Neuenschwander, S., Schwartz, A., Wood, T. L., Roberts, C. T., Hennighausen, L., LeRoith, D. (1996). Involution of the lactating mammary gland is inhibited by the IGF system in a transgenic mouse model. *The Journal of Clinical Investigation*. 97(10). 2225-2232.
- Niblock, M. M., Brunso-Bechtold, J. K., Riddle, D. R. (2000). Insulin-like growth factor I stimulates dendritic growth in primary somatosensory cortex. *Journal of Neuroscience*. 20(11). 4165-4176.
- Nicolini, P., Carriquiry, M., Meikle, A. (2013). A polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with postpartum resumption of ovarian cyclicity in Holstein-Friesian cows under grazing conditions. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 55. 1-8.
- Nuttinck, F., Charpigny, G., Mermillod, P., Loosfelt, H., Meduri, G., Freret, S., Heyman, Y. (2004). Expression of components of the insulin-like growth factor system and gonadotropin receptors in bovine cumulus–oocyte complexes during oocyte maturation. *Domestic Animal Endocrinology*. 27(2). 179-195.
- Ohlsson, C., Mohan, S., Sjogren, K., Tivesten, A., Isgaard, J., Isaksson, O., Svensson, J. (2009). The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocrine Reviews*. 30(5). 494-535.

- Osman, K. M., El-Enbaawy, M. I., Ezzeldeen, N. A., Hussein, H. M. G. (2009). Mastitis in dairy buffalo and cattle in Egypt due to *Clostridium perfringens*: prevalence, incidence, risk factors and costs. *Revue scientifique et technique*, 28(3), 975.
- Pandya, A. J., Acharya, M. R., Goel, B. K., Upadhyay, K. G. (2004). Heat stability of buffalo milk. *Indian Journal of Dairy Science*. 57. 153-162.
- Pandya, A. J., Gokhale, A. J., Upadhyay, K. G. 2001. Fat rich dairy products from buffalo milk. *Indian Dairyman*. 53. 17-26.
- Patil, M.P., Nagvekar, A.S., Ingole, S.D., Bharucha, S.V., Palve, V.T. (2015). Somatic cell count and alkaline phosphatase activity in milk for evaluation of mastitis in buffalo. *Veterinary World*. 8(3). 363-366.
- Patino, E. M., Pochon, D. O., Faisal, E. L., Cedrés, J. F., Mendez, F. I., Stefani, C. G., Crudeli, G. 2007. Influence of breed, year season and lactation stage on the buffalo milk mineral content. *Italian Journal of Animal Science*. 6. 1046-1049.
- Patino, E. M., Pochon, D. O., Faisal, E. L., Cedrés, J. F., Mendez, F. I., Stefani, C. G., Crudeli, G. (2007). Influence of breed, year season and lactation stage on the buffalo milk mineral content. *Italian Journal of Animal Science*. 6(sup2). 1046-1049.
- Perks, C. M., Peters, A. R., Wathes, D. C. (1999). Follicular and luteal expression of insulin-like growth factors I and II and the type 1 IGF receptor in the bovine ovary. *Reproduction*. 116(1). 157-165.
- Petzer, I.M., Karzis, J., Donkin, E.F., Webb, E.C., Etter, E.M. (2017). Somatic cell count thresholds in composite and quarter milk samples as indicator of bovine intramammary infection status. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research*. 84(1). e1-e10.
- Pfeffer, L. A., Brisson, B. K., Lei, H., Barton, E. R. (2009). The insulin-like growth factor (IGF)-I E-peptides modulate cell entry of the mature IGF-I protein. *Molecular Biology of the Cell*. 20(17). 3810-3817.
- Pollak, M. (2012). The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nature Reviews Cancer*. 12(3). 159-169.
- Powell-Braxton, L., Hollingshead, P., Warburton, C., Dowd, M., Pitts-Meek, S., Dalton, D., Stewart, T. A. (1993). IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes and Development*. 7(12). 2609-2617.
- Prosser, C. G., Fleet, I. R., Corps, A. N., Froesch, E. R., Heap, R. B. (1990). Increase in milk secretion and mammary blood flow by intra-arterial infusion of insulin-like growth factor-I into the mammary gland of the goat. *The Journal of Endocrinology*. 126(3). 437-443.
- Puche, J. E., García-Fernández, M., Muntane, J., Rioja, J., Gonzalez-Baron, S., Castilla Cortazar, I. (2008). Low doses of insulin-like growth factor-I induce mitochondrial protection in aging rats. *Endocrinology*. 149(5). 2620-2627.
- Rechler, M. M., & Brown, A. L. (1992). Insulin-like growth factor binding proteins: gene structure and expression. *Growth Regulation*. 2. 55-68.
- Remaggi, G., Saleri, R., Andrani, M., Satolli, F., Rodighiero, E., & Elviri, L. (2022). Development and single laboratory validation of a targeted liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry-based method for the determination of insulin like growth factor-1 in different types of milk samples. *Food Chemistry*. 13. 100271.
- Renaville, R., Hammadi, M., Portetelle, D. (2002). Role of the somatotrophic axis in the mammalian metabolism. *Domestic Animal Endocrinology*. 23(1-2). 351-360.

- Reyna, X. F., Montoya, H. M., Castrellón, V. V., Rincón, A. M. S., Bracamonte, M. P., Vera, W. A. (2010). Polymorphisms in the IGF1 gene and their effect on growth traits in Mexican beef cattle. *Genetics and Molecular Research*. 9(2). 875-883.
- Rhoads, M. L., Meyer, J. P., Kolath, S. J., Lamberson, W. R., Lucy, M. C. (2008). Growth hormone receptor, insulin-like growth factor (IGF)-1, and IGF-binding protein-2 expression in the reproductive tissues of early postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 91(5). 1802-1813.
- Richards, R.G., Klotz, D.M., Walker, M.P., Diaugustine, R.P. (2004). Mammary gland branching morphogenesis is diminished in mice with a deficiency of insulin-like growth factor-I (IGF-I), but not in mice with a liver-specific deletion of IGF-I. *Endocrinology*. 145(7). 3106-3110.
- Richterich, P., B. Hoffmann and G. Schuler. 2007. Expression of insulin-like growth factor (IGF) system components in bovine placentomes. *Reproduction in Domestic Animals*. 42. 113.
- Rinderknecht, E., Humbel, R. E. (1978). The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *Journal of Biological Chemistry*. 253(8). 2769-2776.
- Rinderknecht, E., Humbel, R. E. (1976). Polypeptides with nonsuppressible insulin-like and cell-growth promoting activities in human serum: isolation, chemical characterization, and some biological properties of forms I and II. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 73(7). 2365-2369.
- Robinson, R. S., Mann, G. E., Gadd, T. S., Lamming, G. E., Wathes, D. C. (2000). The expression of the IGF system in the bovine uterus throughout the oestrous cycle and early pregnancy. *Journal of Endocrinology*. 165(2). 231-244.
- Romero, C. J., Ng, Y., Luque, R. M., Kineman, R. D., Koch, L., Bruning, J. C., Radovick, S. (2010). Targeted deletion of somatotroph insulin-like growth factor-I signaling in a cell-specific knockout mouse model. *Molecular Endocrinology*. 24(5). 1077-1089.
- Rose, M. T., Weekes, T. E. C., Rowlinson, P. (2005). Correlation of blood and milk components with the milk yield response to bovine somatotropin in dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology*. 28(3). 296-307.
- Rosenfeld, R. G., Rosenbloom, A. L., Guevara-Aguirre, J. (1994). Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocrine Reviews*. 15(3). 369-390.
- Rosfjord, E.C., Dickson, R.B. (1999). Growth factors, apoptosis, and survival of mammary epithelial cells. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 4(2). 229-237.
- Ruan, W., Kleinberg, D. L. (1999). Insulin-like growth factor I is essential for terminal end bud formation and ductal morphogenesis during mammary development. *Endocrinology*. 140(11). 5075-5081.
- Sádaba, M. C., Martín-Estal, I., Puche, J. E., Castilla-Cortázar, I. (2016). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) therapy: Mitochondrial dysfunction and diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 1862(7). 1267-1278.
- Salmon Jr, W. D. (1957). A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *The Journal of Laboratory Clinical and Medicine*. 49. 825-836.
- Salzano, A., Neglia, G., D'Onofrio, N., Balestrieri, M. L., Limone, A., Cotticelli, A., Campanile, G. (2021). Green feed increases antioxidant and antineoplastic activity of buffalo milk: A globally significant livestock. *Food Chemistry*. 344. 128669.

- Schalm, O.W., Carrol, E.J., Jain, N.C. (1971). Bovine mastitis, Lea-Febiger. Philidelphia. p. 94-124.
- Sehested, J., Kristensen, T., Søgaard, K. (2003). Effect of concentrate supplementation level on production, health and efficiency in an organic dairy herd. *Livestock Production Science*. 80. 153-165.
- Sejrsen, K., Pedersen, L. O., Vestergaard, M., Purup, S. (2001). Biological activity of bovine milk: Contribution of IGF-I and IGF binding proteins. *Livestock Production Science*. 70(1-2). 79-85.
- Shamay, A., Cohen, N., Niwa, M., Gertler, A. (1988). Effect of insulin-like growth factor I on deoxyribonucleic acid synthesis and galactopoiesis in bovine undifferentiated and lactating mammary tissue in vitro. *Endocrinology*. 123(2). 804-809.
- Sharif, A., Ahmad, T., Bilal, M. Q., Yousaf, A., Muhammad, G. 2007. Effect of severity of sub-clinical mastitis on somatic cell count and lactose contents of buffalo milk. *Pakistan Veterinary Journal*. 27. 142.
- Sharma, K. C., Singh, J., Singh, S. 2001. Lipid composition of skim milk membranes isolated from buffalo milk during different seasons. *Indian Journal of Dairy Science*. 54. 9-13.
- Sharma, N., Singh, N.K., Bhadwal, M.S. (2011). Relationship of somatic cell count and mastitis:An overview. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 24. 429-438.
- Sharma, R., Kaur, S., Rajput, Y. S., Kumar, R. 2009. Activity and thermal stability of indigenous enzymes in cow, buffalo and goat milk. *Milchwissenschaft*. 64. 173-175.
- Sharma, R., Rajput, Y. S., Dogra, G., Tomar, S. K. 2007. Estimation of vitamin B12 by ELISA and its status in milk. *Milchwissenschaft*. 62. 127-131.
- Sheehan, W. J., Phipatanakul, W. (2009). Tolerance to water buffalo milk in a child with cow milk allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 102(4). 349.
- Sheehan, W. J., Phipatanakul, W. 2009. Tolerance to water buffalo milk in a child with cow milk allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 102. 349.
- Siddle, K. (2011). Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *Journal of Molecular Endocrinology*. 47(1). R1-10.
- Sikka, P., Narayan, R., Atheya, U.K. 1993. Effect of feed and fodder on milk riboflavin of Sahiwal, crossbred cows and Murrah buffaloes. *Indian Veterinary Journal*. 70. 79-80.
- Simonov, M., Vlizlo, V., Stybel, V., Peleno, R., Salata, V., Matviishyn, T., Khimych M, G. O. (2021). Levels of insulin-like growth factor in bovine, goat, and sheep milk in different lactation periods: The etiological factor of cancer in humans. *International Journal of One Health*. 7(2). 246-250.
- Sjögren, K., Liu, J. L., Blad, K., Skrtic, S., Vidal, O., Wallenius, V., Ohlsson, C. (1999). Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 96(12). 7088-7092.
- Spicer, L. J., Aad, P. Y. (2007). Insulin-like growth factor (IGF) 2 stimulates steroidogenesis and mitosis of bovine granulosa cells through the IGF1 receptor: role of follicle-stimulating hormone and IGF2 receptor. *Biology of Reproduction*. 77(1). 18-27.
- Spicer, L. J., Chamberlain, C. S., Maciel, S. M. (2002). Influence of gonadotropins on insulin-and insulin-like growth factor-I (IGF-I)-induced steroid production by bovine granulosa cells. *Domestic Animal Endocrinology*. 22(4). 237-254.
- Strauch, T. A., Scholljegerdes, E. J., Patterson, D. J., Smith, M. F., Lucy, M. C., Lamberson, W. R., Williams, J. E. (2001). Influence of undegraded intake protein on reproductive

- performance of primiparous beef heifers maintained on stockpiled fescue pasture. *Journal of Animal Science*. 79(3). 574-581.
- Sundekilde, U.K., Poulsen, N.A., Larsen, L.B., Bertram, H.C. (2013). Nuclear magnetic resonance metabolomics reveals strong association between milk metabolites and somatic cell count in bovine milk. *Journal of Dairy Science*. 96(1). 290-299.
- Taniguchi, C. M., Ueki, K., Kahn, C. R. (2005). Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*. 115(3). 718-727.
- Taylor, V. J., Cheng, Z. P. G. A., Pushpakumara, P. G. A., Wathes, D. C., Beever, D. E. (2004). Relationships between the plasma concentrations of insulin-like growth factor-I in dairy cows and their fertility and milk yield. *Veterinary Record*. 155(19). 583-588.
- Tripaldi, C., Palocci, G., Miarelli, M., Catta, M., Orlandini, S., Amatiste, S., Catillo, G. 2010. Effects of mastitis on buffalo milk quality. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 23. 1319-1324.
- Tucker, H.A. (2000). Symposium: Hormonal regulation of milk synthesis. Hormones, mammary growth, and lactation: A 41-year perspective. *Journal of Dairy Science*. 83. 874-884.
- Varijakshapanicker, P., Mckune, S., Miller, L., Hendrickx, S., Balehegn, M., Dahl, G. E., Adesogan, A. T. 2019. Sustainable livestock systems to improve human health, nutrition, and economic status. *Animal Frontiers*. 9. 39-50.
- Vega, J. R., Gibson, C. A., Skaar, T. C., Hadsell, D. L., Baumrucker, C. R. (1991). Insulin-like growth factor (IGF)-I and-II and IGF binding proteins in serum and mammary secretions during the dry period and early lactation in dairy cows. *Journal of Animal Science*. 69(6). 2538-2547.
- Watson, A. J., Westhusin, M. E., Winger, Q. A. (1999). IGF paracrine and autocrine interactions between conceptus and oviduct. *Journal of reproduction and fertility*. Supplement. 54. 303.
- Werner, H., Sarfstein, R., LeRoith, D., Bruchim I. (2016). Insulin-like growth factor 1 signaling axis meets p53 genome protection pathways. *Frontiers in Oncology*. 6. 159.
- Winder, S.J., Turvey, A., Forsyth, I.A. (1989). Stimulation of DNA synthesis in cultures of ovine mammary epithelial cells by insulin and insulin-like growth factors. *The Journal of Endocrinology*. 123(2). 319-326.
- Yakar, S., Liu, J. L., Stannard, B., Butler, A., Accili, D., Sauer, B., LeRoith, D. (1999). Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 96(13). 7324-7329.
- Zhou, Y., Xu, B. C., Maheshwari, H. G., He, L., Reed, M., Lozykowski, M., Kopchick, J. J. (1997). A mammalian model for Laron syndrome produced by targeted disruption of the mouse growth hormone receptor/binding protein gene (the Laron mouse). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 94(24). 13215-13220.
- Zicarelli, L. (2004). Buffalo milk: its properties, dairy yield and mozzarella production. *Veterinary Research Communications*, 28, 127.
- Zicarelli, L. 2004. Buffalo milk: its properties, dairy yield and mozzarella production. *Veterinary Research Communications*. 28. 127.
- Ziegler, A.N., Levison, S.W., Wood, T.L. (2015). Insulin and IGF receptor signalling in neural-stem-cell homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*. 11(3). 161-170.

Zulu, V. C., Nakao, T., Sawamukai, Y. (2002). Insulin-like growth factor-I as a possible hormonal mediator of nutritional regulation of reproduction in cattle. *Journal of Veterinary Medical Science*. 64(8). 657-665.



ÖZ GEÇMİŞ

ŞEVVAL GÜZEL 2010-2014 yıllarında Tokat İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuzmayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik bölümünden 28.05.2018 tarihinde mezun oldu. 2019 yılında OMÜ LEE Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programına girdi. ŞEVVAL GÜZEL orta derecede İngilizce bilmektedir (YÖK DİL: 65). Temel ilgi alanları, Beslenme Bilimleri, Biyokimya ve Beslenme Biyokimyasıdır.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0002-5737-0438

Yayınlar:

1. Güzel Ş., Yarım, G.F. The Effect of Hesperidin on Serum Insulin-Like Growth Factor-1 Level in Fructose Mediated Metabolic Syndrome Model. EDUVET International Veterinary Sciences Congress, 25-27 Haziran 2021, Poster bildirisi.