

PEYNİRALTI SUYU PROTEİNLERİNİN TERAPÖTİK İŞLEVLERİ

Dr. Emin YILMAZ*

ÖZET

Son yıllarda yapılan araştırmalar, peyniraltı suyu (PAS) proteinlerinin çok önemli terapötik özelliklere sahip olduklarını göstermiştir. Bu protein izolatlarının antioksidan özellikleri beslenme açısından önemlidir. Benzer şekilde tümör gelişimini önleyici ve kansere karşı koruyucu fonksiyonları doktorlar tarafından dikkate alınmaktadır. İçlerindeki büyüme faktörleri, bunların ülser, kolit gibi yaralı ve iltihaplı hastalıkların tedavisinde kullanımını gündeme getirmektedir. Şu anda bu protein izolatlarının denatüre edilmeden en ekonomik teknoloji ile üretimi önemli bir problemdir. Ayrıca daha çok klinik çalışmaya da ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Peyniraltı suyu proteini, antioksidan, bağışıklık

ABSTRACT

Therapeutic Functions of Whey Proteins

The studies have been done lately indicated that whey proteins show some very important therapeutic functions. The antioxidant properties of these protein isolates are essential for nutrition. Similarly, their protective functions against tumor mutagenesis and cancer are considered significant by doctors. Due to the growth factors found in the isolate, they might be used to treat some atrophic and inflammatory diseases i.e. ulcer and colitis. Now, the challenge is the production of these protein isolates without denaturation by the most economical technology. In addition, more clinical research is needed.

Key Words: Whey proteins, antioxidant, immunity

GİRİŞ

Sütün kazein proteinin peynir mayası ile çöktürülmesinden sonra ortaya çıkan yeşilimsi sarı renkli sıvıya peyniraltı suyu (PAS) denir (1). Farklı peynirlerde farklı oranlarda olmasına rağmen, peynir yapılan sütün %70-90'ı PAS olarak ortaya çıkmaktadır. Türkiye'de yaklaşık olarak 1.5-2 milyon ton PAS üretilmektedir (2). PAS %4.5-5 laktoz, %1 azotlu madde ve %0.5 mineral madde içermektedir (1). Peynire işlenen sütün içerisindeki kuru maddenin yarısı PAS'a geçmektedir (3). PAS içerisinde bulunan maddeler Tablo 1'de sıralanmıştır.

Organik bileşenlerce zengin olan PAS değişik amaçlarla işlenmektedir. PAS tozu, PAS protein ürünleri, laktoz ve mineraller başlıca ürünlerdir. Bu makalede PAS proteinlerine kısaca değinildikten sonra, terapötik fonksiyonları incelenecektir.

PAS Proteinleri

PAS proteinleri, süt proteinlerinin %0.7'lik kısmını oluşturur. Bunun içerisinde %0.40 β -laktoglobulin, %0.15 α -laktoglobulin, %0.10 kadar immünoglobulinler, %0.50 bovin serum albumin, %0.01 laktoferin ve iz miktarda laktoperoksidaz bulunur. PAS protein ürünleri 5 grupta toplanabilir (4).

PAS Tozu

Kurutulmuş PAS olarak da adlandırılan bu toz diğer ürünler için ana madde niteliğindedir. Sprey kurutma tekniğiyle bu ürün daha verimli ve kullanışlı nitelikte üreilmeye başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 1992'deki üretim miktarı 560.000 ton olup, son yıllarda alternatif üretim tekniklerinin gelişmesinden dolayı üretim azalmıştır. Avrupa'da 1 milyon tondan fazla üretilen PAS tozu son yıllarda "Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE)" korkusu nedeniyle azalmaya başlamıştır (3). PAS tozunun yaklaşık bileşimi şöyledir: %95-98 kuru madde, %70-77 laktoz, %10-14 protein ve %7-11 kül (1).

* Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü

Tablo 1. PAS'ın Moleküler Bileşimi (3)

α -laktalbumin	Lipoproteinler
β -laktoglobulin	Sialik asit
Bovin serum albumin	Laktik asit
İmmüoglobulinler	Sodyum
Laktoferrin	Potasyum
Laktoperoksidaz	Kalsiyum
Proteaz peptonlar/polipeptidler	Magnezyum
Serbest aminoasitler	Klor
Üre	Fosfat
Glukomakropeptidler	Sülfat
Büyüme faktörleri	Sitrat
Tereyağı globuler zarı	Ağır metaller
Serbest yağ	Laktoz

Demineralize PAS (DPAS)

PAS içerisindeki minerallerin iyon-değişimi kromatografisi ile ayrılması sonucu üretilen bu ürün daha çok bebek mamalarında, dondurmalarda ve tatlılarda kullanılmaktadır. Avrupa bu ürünün en büyük üretici ve tüketicisidir (3).

PAS Protein Konsantreleri (PASPK)

Genel olarak PASPK %77-80 protein, %6-10 laktoz, %4-6 yağ, %3-5 kül ve %3-4 nem içerir. Besin değeri çok yüksek olan bu ürün son 30 yılda popüler olmaya başlamıştır. ABD'de 140.000 ton olan üretim Avrupa Birliği'nde 80.000 tondur. ABD'de 1996'da ilk defa bu ürünün insan gıdası olarak kullanılan miktarı, hayvan yemi olarak kullanılan miktarını geçmiştir (3). Türkiye'de bu tür özel protein ürünlerinin üretimine ait resmi ya da yayınlanmış bir bilgi bulunmamaktadır.

PAS Protein İzolatları (PASPI)

Yüzde 90-94 oranında protein içeren bu ürün %12'den daha az laktoz ve yağ, %1 kül ve %3-5 nem içermektedir. Protein oranı en az %90 olmalıdır. Bu ürün 1970'lerde üretilmeye başlanmış olmasına rağmen, son 5 yılda yaygınlaşmıştır. İki metotla üretilmektedir: İlkinde iyon-değişimi yoluyla protein ayrılmakta ve elüsyondan sonra proteinler ultrafiltrasyonla (UF) konsantre edilmektedir. Diğer metotta ise mikrofiltrasyon (MF) ile önce yağ uzaklaştırılmakta ve sonra ürün UF ile konsantre edilmektedir. Daha çok özel diyetlerde kullanılan bu ürünün besinsel değeri, fonksiyonel değerinden daha önemli bulunmuştur (3).

Özel Proteinler

Son 5-10 yıl içerisinde en heyecan verici araştırmalar bu alanda olmuştur. PAS bileşimindeki proteinler, peptidler ve hidroliz ürünlerinin tek tek izolasyon ve besinsel değerinin araştırılması önem kazanmıştır. Yeterince saf bir ürünün uygun bir fiyata mal edilmesi için proses geliştirilmelidir. Ayrıca bu özel proteinlerin sağlık üzerine olan olumlu etkileri, özel kullanım alanları ve fonksiyonel özellikleri daha çok araştırılmalıdır (3).

PAS Proteinlerinin Terapötik Etkileri

Besin öğelerinin bazı hastalıkları tedavi edici (terapötik) ve bazı hastalıklara karşı koruyucu özellikler göstermesi fonksiyonel gıda kavramının ve sektörünün doğmasına neden olmuştur. Peynir endüstrisinin atık maddesi PAS çevre kirliliği açısından önemli olup en verimli ve ekonomik şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bileşiminde bulunan proteinlerin çok önemli terapötik fonksiyonlarının bilinmesi, bu ürünün değerlendirilmesi olanaklarını da arttırabilir.

PAS Proteinlerinin Antioksidan Aktiviteleri

Biyolojik sistemlerdeki oksidasyon reaksiyonları birçok hastalıklara, örneğin damar sertliği ve kansere neden olmaktadır. Lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidasyonu hücre zarlarının yapısının ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Ayrıca sistemdeki enzimler de zarar görebilir. Bütün bunlar hastalık ya da hastalık nedenlerini oluştururlar (5). Gıdalarla vücudun antioksidan sisteminin güçlendirilmesi sağlıklı bir yaşam için çok önemlidir. Gıdalardaki en önemli antioksidan besin öğeleri tokoferoller (vitamin E ve benzerleri), karotenler, askorbik asit, selenyum, flavonoidler, polifenoller, konjuge linoleik asit, β -alanin-histidin içeren dipeptidler ve diğerleridir (6).

Suda çözünür antioksidanların PAS içerisindeki varlığı asit PAS'ın yüksek (> 6.000 Da) ve düşük (< 5.000 Da) moleküler ağırlıklı fraksiyonlarının, fosfatidilkolin liposomlarının demir tarafından oksidasyonunu inhibe etmesiyle anlaşılmış ve değerlendirilmiştir. Daha sonra antioksidan bileşenlerin moleküler ağırlığını bulmak için, ultrafiltrasyon ile değişik fraksiyonlara ayrılmış ve test edilmiştir. Sonuçta, antioksidan bileşenlerin moleküler ağırlığının 500-3.000 Da arasında olduğu tespit edilmiştir (7). Kloroformla ekstraksiyon ve ısı antioksidan aktivitesine etki etmediği için bu moleküllerin polar ve ısıya dayanıklı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu düşük moleküler

ler ağırlıklı asit PAS antioksidanların demir, lipoksinaz, aktif oksijen, demir radikalleri ve hidroksil radikalleri tarafından kataliz edilen lipid oksidasyonlarını inhibe edebildiği ve dolayısıyla onların aktivitesinin sadece metal iyonlarını şelat etmekle değil, ayrıca serbest radikalleri etkisiz hale getirmekle olduğu belirlenmiştir. Bunların fizyolojik pH'da aktif olduğu, fakat aktivitenin pH'nın düşmesiyle azaldığı ve pH 5.0'ın altında inaktif oldukları tespit edilmiştir (7). Sonraki çalışmalar bu antioksidanların tatlı PAS'dan da elde edilebileceğini göstermiştir. Sütün LTLT (düşük sıcaklık uzun süre) pastörizasyonu PAS antioksidan aktivitesini çok az etkilemesine rağmen HTST (yüksek sıcaklık kısa süre) işlemi aktiviteyi önemli ölçüde azaltmıştır (6).

Dondurularak kurutulmuş asit PAS ultrafiltrasyon permeatının %3 oranında tuzlu domuz kıymasına katılması -15°C'de 28 gün depolama esnasında tiobarbitirik asit reaktif moleküllerin oluşumunu %44-51 oranında azaltmıştır. Fakat aynı preparat tereyağında ışık ile kataliz edilen yağ oksidasyonunu önleyememiştir. Bu çalışmalar PAS antioksidanlarının su-içinde-yağ tipi emülsiyon ürünleri için kullanılmasını önermiştir (6).

PAS'daki bu antioksidanların varlığı çok önemli bir fonksiyonel özelliktir. Bu moleküllerin izole edilmesi, etki mekanizmalarının analizi ve ticari olarak üretimi daha çok araştırma gerektiren bir alandır.

PAS Proteinlerinin Bağışıklık İşlevine Etkileri

Normal farelerin diyetine %20 oranında PAS proteinini eklenmesi T-hücreleri antijenine cevap olarak üretilen antikor konsantrasyonunda önemli artışlara neden olmuştur (8). Daha sonra bu proteinlerin pnömokok infeksiyonuna karşı koruyucu etkisi, insan kalın bağırsak kanseri tümörlerini azaltıcı etkisi ve B-lenfosit sentezini arttırıcı etkileri tespit edilmiştir (8-11).

Uzun yıllar süren araştırmalar sonucu PAS proteinlerinin bağışıklık-arttırıcı biyolojik aktivitesinin, belli bir kritik konsantrasyondan daha fazla bulunması zorunlu ve sıcağa dayanıklı sistin-zengin proteinlerin varlığına bağlı olduğu belirlenmiştir. 66.000 moleküler ağırlığındaki (MA) serum albumininde 17 tane; 76.000 MA'daki laktoferrinde 17 tane; 14.000 MA'daki α -laktoalbuminde 4 tane; 18.400 MA'daki β -laktoglobulinde 2 ve 166.000 MA'daki immünglobulin I'de 4 tane sistin aminoasiti bulunmaktadır (12).

Immunocal™ ismi verilen sistin-zengin denatüre olmamış bir PASPK üretilmiştir. Fareler 5×10^6 sayı-

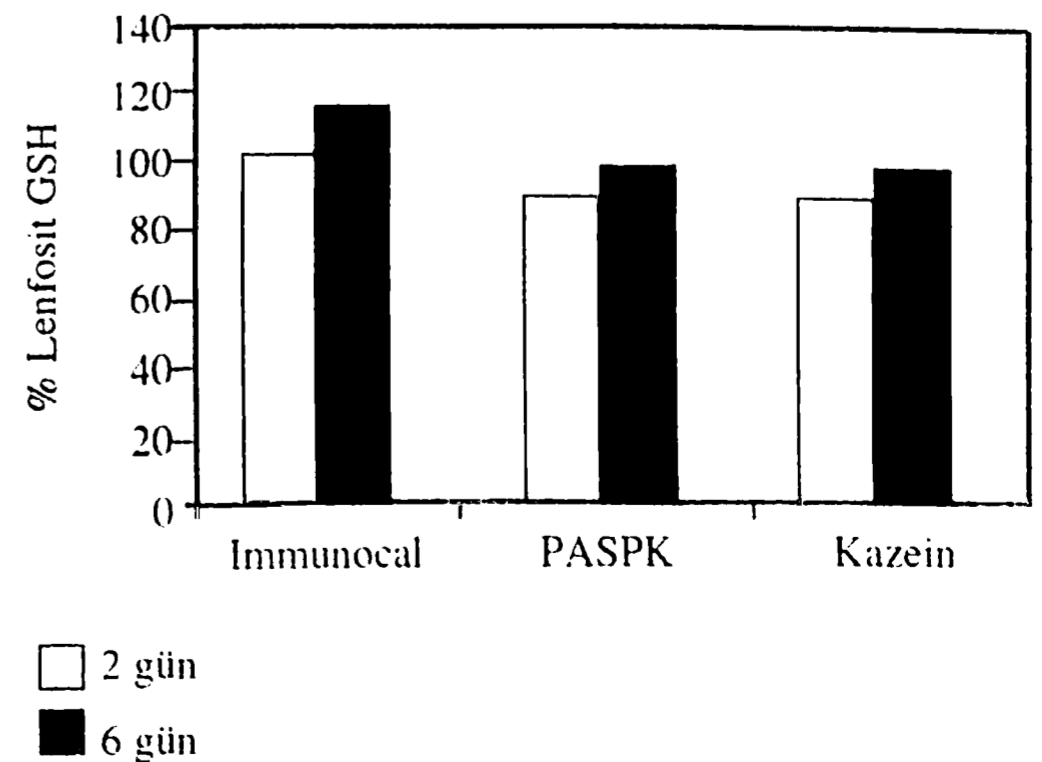
sında koyun kırmızı kan hücreleri ile aşılandıktan sonra Immunocal, ticari PASK ve kazein ile 20 g protein/100 g diyet olacak şekilde 3 hafta beslenmiş ve lenfosit glutatyon (GSH) konsantrasyonu ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 1'de gösterilmiştir (13).

Immunocal, lenfositlerde çok daha fazla GSH üretimine neden olmuştur. Benzer şekilde Immunocal diyetinin sağlıklı farelerde 3 ay uygulanması hücre GSH oranını %5-10 arttırmıştır (14). PASPK'ların bağırsakta sindirimi sonucu açığa çıkan sistin doğrudan kana geçmekte ve hücreye girer girmez 2 sistine parçalanmakta ve kolayca γ -glutamilsistein sentaz enzimi tarafından GSH sentezinde kullanılmaktadır. Bu mekanizma neden Immunocal'ın iyi bir sistin dağıtım sistemi olduğunu açıklamaktadır (15).

Bir başka çalışmada, 0.5 g/kg Immunocal 6 ay süreyle 10 AIDS'li çocuğa verilmiş ve hastalarda %5.2-22 ağırlık artışı olmuştur. Ayrıca bu hastaların başlangıçta düşük olan kan hücresi GSH'leri %7-305 oranında artış göstermiştir (16). Sonuç olarak denatüre edilmeden PAS'dan sistin-zengin proteinlerin daha ucuz ve verimli metotlarla izolasyonu ve fonksiyonel özelliklerinin araştırılması oldukça gündemde olan bir araştırma konusudur.

PAS Proteinlerinin Antitümör ve Antikanser Aktiviteleri

Zengin ve fonksiyonlu proteinlerden oluşan PAS proteinlerinin geniş kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerinin araştırılmasına rağmen, fizyolojik fonksiyonları henüz tam bilinmemektedir. Eski çağlardan beri PAS prolaktik ve terapötik amaçlarla çeşitli kültürlerde kullanılmıştır, ancak bilimsel olarak bu fonksiyonların araştırılmasına son zamanlarda başlanmıştır (11).



Şekil 1. Üç değişik diyetle beslenen farelerde (N= 10) lenfosit glutatyon seviyesi (13).

Kafa ve boyun kanseri olan hastalar çok uzun ve riskli operasyonlara tabii tutulmaktadır. Operasyonlar genellikle larenksin (gırtlak) ve farenksin (yutak) uzaklaştırılması, boyundaki lenf bezlerinin alınması, mandiblenin (altçene kemiği) bir kısmının alınması ya da dilin kesilmesi komplikasyonlarını beraberinde getirir. Kafa ya da boyun bölgesi kanseri olan insanlarda disfaji, odinofaji, kanser kaşeksisi ve tad alma bozuklukları gibi diğer rahatsızlıklarda görülür. Dolayısıyla bu hastalarda çok ciddi malnütrisyon, enerji (bağışıklık sisteminin çökmesi), yaralarda iyileşmenin gecikmesi, operasyon sonrası komplikasyonları ve vücudun kansere karşı zafiyeti görülür (17,18).

PAS proteinleri gösterdikleri nütrisyonel ve fonksiyonel özellikleri ile kanser hastaları için çok uygun bir besin maddesi olmaktadır. PAS proteinleri bağışıklık sistemini geliştirmekte, dokularda antioksidan kapasiteyi arttırmakta ve vücuda iyi besin öğeleri temin etmektedir (19).

Kaplowitz ve Ookhtens, PAS proteinlerinin nükleofilik glutasyonu (GSH) konjuge ettiğini ve bunun DNA ve diğer nükleofilik hücre bileşenlerini koruduğunu bulmuştur (20). Glutasyonun (GSH) gen fonksiyonunu normalize ettiği ve tümör anjiogenezisi inhibe ettiği ve dolayısıyla kansere karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (21). Son olarak da, Bounous ve arkadaşları sütün antitümör bileşenlerinin PAS proteinleri olduğunu belirtmişlerdir (15).

Sonuç olarak; cerrahlar PAS proteinlerini kafa ve boyun kanseri hastaları için, operasyondan önce ve sonra tümörlere karşı koruyucu ve aynı zamanda hastanın bağışıklık sistemini geliştirici olduğu için tercih etmektedirler. PAS proteinlerinin operasyondan sonra potansiyel olarak ortamda bulunan mikroskopik kanser hücrelerini bağladıkları ve metakronos tümörlerin gelişme olasılığını azalttıkları belirlenmiştir (19).

PAS proteinlerinin farelerde dimetilhidrazine ile oluşturulan kolon kanserine karşı koruyucu ve bu etkinin kazein, et ve soya diyetlerinden çok daha fazla olduğu bulunmuştur (22). PAS proteinleri ile beslenen farelerin dokularında yapılan analizler, bunların antioksidan durumunun daha yüksek (doku GSH olarak) ve dışkı yağ oranının daha düşük olduğunu belirtmiştir.

PAS protein fraksiyonlarının etkisini belirlemek için değişik fraksiyonlar izole edilmiş ve kanser model çalışmalarında kullanılmıştır. Bu proteinlerin etkisi, hayvanlara yem olarak verilmeleri ve tümör başlangıç hücrelerinin daha sonra sayımı ile belirlenmiştir.

Tablo 2'de diyetteki protein türünün tümör oluşumuna etkisi özetlenmiştir (23).

Görüldüğü gibi soya diyetinin β -laktoglobulin veya laktoferrin ile takviyesi tümör hücresi sayısında önemli düşümlere neden olmuştur. Yalnız PASPK ise en düşük tümör sayısını vermiştir (23).

Bütün bu bulgular denatüre edilmemiş PAS proteinlerini önemli miktarda taşıyacak yeni gıda ürünlerinin ve içeceklerinin geliştirilmesinin gıda endüstrisi için yeni bir potansiyel ve araştırmacılar için yeni ufuklar taşıdığını göstermektedir. Ayrıca, izole edilmiş protein ya da peptidlerle daha fazla klinik çalışmaya da ihtiyaç vardır.

PAS Proteinlerinin Hücre Büyümesi ve Doku Onarımı Aktiviteleri

PAS'dan elde edilen bir protein ekstraktının bazı memeli hücre kültürlerinin gelişmesini desteklediği görülmüş ve buna PAS büyüme faktörleri ekstraktı (PASBFE) adı verilmiştir. Bu materyalin büyüme faktörlerinin bir bileşimi olduğunun anlaşılması, bu protein ekstraktının potansiyel olarak tedavi amaçlı kullanılmasını gündeme getirmiştir. Sindirim sistemi rahatsızlıkları, gut hastalığı ve yaraların iyileştirilmesinde kullanılma potansiyeli mevcuttur (24). Katyondeğişimiyle 1 ton PAS'tan yaklaşık 60 g büyüme faktörü izole edilmiş ve içerisinde hangi büyüme faktörlerinin bulunduğu tespit edilmiştir (Tablo 3) (25).

Lifli hücrelerde, PAS büyüme faktörleri önemli ölçüde hücre çoğalmasına neden olmuştur. Hatta bu etki bovin serumundan daha fazla bulunmuştur. Epitel hücrelerinde ise PASBFE büyümeyi inhibe etmiş ve seruma verilen reaksiyonu da azaltmıştır (25).

Sindirim sistemimizde Crohn hastalığı, ülser, kolit ve gastrit gibi birçok atrofik ve iltihaplı hastalıklar görülür. Bunların bazısı oral olarak verilen büyüme

Tablo 2. Diyetteki Protein Kaynağının Farelerde Kalın Bağırsak Tümör Öncüleri Üzerine Etkisi (23)

Diyetteki Protein Kaynağı*	Tümör Öncüleri Sayısı**
Soya ezmesi	7.54
Soya ezmesi + β -laktoglobulin	3.29
Soya ezmesi + laktoferrin	3.00
PAS protein konsantresi	2.43

* Diyetin %15'i proteindir. β -laktoglobulin ve laktoferrin %5 olacak şekilde eklenmiştir

** Soya ezmesi istatistiksel olarak diğerlerinden önemli ölçüde farklıdır ($p < 0.05$, ANOVA).

Tablo 3. PAS'ta Bulunan Büyüme Faktörleri (25)

Büyüme Faktörü	Konsantrasyon (ng/mL)
IGF-I	22
IGF-II	24
FGF-I	0.2
FGF-II	0.2
PDGF-BB	4
TGF-beta	3

faktörlerinin hücre onarımı etkisi ile tedavi edilebilir. Deneysel bir fare besleme çalışmasında bu etki ispatlanmıştır. Kemoterapik bir madde olan metotreksat günde 3 defa 2.5 mg/kg olarak farelere enjekte edilmiş ve ince bağırsak mukozasındaki hasar takip edilmiştir. Bu yapısal hasar 5. gün sonunda bağırsaktaki hasarlı mukoza bölgeleri sayılarak tespit edilmiştir. Bu farelerin PAS büyüme faktörleri ile beslenmesi mukoza hasarını %75 oranında azaltmıştır. Metotreksat alan farelerin yarısına 5. günden sonra bu kimyasal verilmemiş ve 12 gün sadece PAS büyüme faktörleri ile beslenmiştir. Bundan sonra mukoza-daki hasarın tamamı iyileşmiştir (24).

Kronik iyileşmeyen yaralar, örneğin periferik venos ve diyabetik ülserleri önemli risklere ve ölümlere neden olmaktadır. PAS büyüme faktörlerinin yaraların iyileşmesi, gut hastalığı gibi alanlarda kullanımı biyoteknoloji, tıp ve veterinerlik açısından heyecan verici gelişmelere açıktır. Bu ürünün doğal oluşu, ekonomik olması ve kolay bulunabilir olması diğer avantajlarıdır. Burada en önemli konu bu ürünün üretilebileceği temiz teknolojinin geliştirilmesidir (24).

SONUÇ ve ÖNERİLER

İçerisinde önemli organik maddeler bulunan PAS bileşenlerinin fonksiyonel, besinsel ve terapötik özelliklerinin belirlenmesi, yeni kullanım alanları ve avantajlar oluşturmaktadır. PAS proteinlerinin bu önemli farmakolojik özellikleri ileride çeşitli endüstriler için önemli kullanım alanları ve avantajlar oluşturabilir. PAS proteinlerinin antioksidan özellikleri, onları önemli bir gıda katkı maddesi yapmaktadır. Gerçekten de bu ürün bebek, yaşlı ve hasta beslemesinde çok iyi sonuçlar verebilir. Aynı şekilde tümör ve kansere karşı koruyucu olması çok değerli tıbbi işlevleridir. Yaraların ve yanıkların iyileştirilmesi, hücre büyümesinin kontrolü ve doku antioksidan kapasitesinin artırılması diğer önemli fonksiyonlardır. Bütün bu bulgular besin değeri zaten çok yüksek olan PAS proteinlerinin önemli farmakolojik ve tera-

pik kullanımlarını ortaya çıkarmaktadır. Burada moleküler seviyede çok daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ülkemizde PAS özellikle küçük işletmelerde lor yapımı dışında değerlendirilememekte ve çevre kirliliğine neden olmaktadır. PAS proteinlerinin önemini anlaşılması PAS'a daha çok değer verilmesi sonucuna katkıda bulunacak, ayrıca yeni araştırmacılar için yollar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kurt A. Süt Teknolojisi. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları No: 573, Erzurum, 1994:398.
2. Kurultay Ş, Öksüz Ö, Şimşek O, Kaptan B, et al. Fermente edilmiş ve fermente edilmemiş peyniraltı sularından meyve aromalı içecek yapımı üzerine bir araştırma. Demirci M (ed). Süt Mikrobiyolojisi ve Katkı Maddeleri, VI. Süt ve Süt Ürünleri Sempozyumu Tebliğler Kitabı. Tekirdağ, 2000:571.
3. Horton B. The whey processing industry: Into the 21st century. Whey, Proceedings of the Second International Whey Conference. Chicago, USA, 1998:12.
4. Huffman LM. The importance of whey protein fractions for WPC and WPI functionality. Whey, Proceedings of the Second International Whey Conference. Chicago, USA, 1998:197.
5. Halliwell B, Gutteridge JM, et al. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. Meth Enzymol, 1990;186:1.
6. Decker EA, Tak H, Verdecchia C, Horgan M, et al. Antioxidant activities of whey components. Whey, Proceedings of the Second International Whey Conference. Chicago, USA, 1998:285.
7. Colbert LB, Decker EA, et al. Antioxidant activity of an ultrafiltration permeate from acid whey. J Food Sci 1991;56:1248.
8. Bounous G, Stevenson M, Kongshavn PAL, et al. Influence of dietary lactalbumin hydrolysate on the immune system of mice and resistance to Salmonellosis. J Infect Dis 1981;144:281.
9. Bounous G, Letourneau L, Kongshavn PAL, et al. Influence of dietary protein type on immune system of mice. J.Nutr 1983;113:1415.
10. Bounous G, Shenouda N, Kongshavn PAL, Osmond DG, et al. Mechanism of altered B-cell response induced by changes in dietary protein type in mice. J Nutr 1985;115:1409.
11. Bounous G, Papenburg R, Kongshavn PAL, Gold P, et al. Dietary whey protein inhibits the development of dimethylhydrazine-induced malignancy. Clin Invest Med 1988;11:213.

12. Eigel WN, Butler JE, Ernstrom CA, Farrell HM, et al. Nomenclature of proteins of cow's milk. *J Dairy Sci* 1984;76:1599.
13. Bounous G. Immuno-enhancing properties of undenatured milk serum protein isolate in HIV patients. *Whey, Proceedings of the Second International Whey Conference*. Chicago, USA, 1998:293.
14. Bounous G, Batist G, Gold P, et al. Immunoenhancing property of dietary whey protein in mice: Role of glutathione. *Clin Invest Med* 1989;12:154.
15. Bounous G, Gold P, et al. The biological activity of undenatured dietary whey proteins: Role of glutathione. *Clin Invest Med* 1991;14:296.
16. Baruchel S, Viau G, Oliver R, Bounous G, Wainberg MA, et al. Nutraceutical modulation of glutathione with a humanized native milk serum protein isolate: Immunological applications in AIDS and cancer. In: Montagnier L, Pasquier C, Olivier C (eds). *Oxidative Stress in Cancer, AIDS, and Neurodegenerative Diseases*. M. Dekker Inc, New York, 1998:447.
17. Peck MD, Alexander JW, et al. The use of immunological tests to predict outcome in surgical patients. *Nutrition* 1990;6:16.
18. Tabet JC, Johnson JT, et al. Wound infection in head and neck surgery: Prophylaxis etiology and management. *J Otolaryngology* 1990;19:197.
19. Chmiel JF. Antitumor effects of dietary whey protein and its value for head and neck cancer patients. *Whey, Proceedings of the Second International Whey Conference*. Chicago, USA, 1998:310.
20. Kaplowitz N, Ookhtens M, et al. The regulation of hepatic glutathione. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985;60:1346.
21. Schwartz JL, Shklar G, et al. Glutathione inhibits experimental oral carcinogenesis, p53 expression, and angiogenesis. *Nutr Cancer* 1996;26:229.
22. McIntosh GH, Regester GO, Le Leu RK, Royle PJ, Smithers GW, et al. Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. *J Nutr* 1995;125:809.
23. Smithers GW, McIntosh GH, Regester GO, et al. Anti-cancer effect of dietary whey proteins. *Whey, Proceedings of the Second International Whey Conference*. Chicago, USA, 1998:306.
24. Regester GO, Belford DA, Goddard C, et al. Prospective clinical applications for a growth factor extract from whey gut disease and wound repair. *Whey, Proceedings of the Second International Whey Conference*. Chicago, USA, 1998:333.
25. Goddard C, Francis GL, Belford DA, et al. A growth factor supplement for cell culture purified from whey. *Whey, Proceedings of the Second International Whey Conference*. Chicago, USA, 1998:365.