

**KONJUGE LİNOLEİK ASİT
METABOLİZMASI ve SAĞLIK
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Osman Onur KARA
Yüksek Lisans Tezi
Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Danışman:
Doç. Dr. Ömer ÖKSÜZ
TEKİRDAĞ-2009**

T.C.

NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KONJUGE LİNOLEİK ASİT
METABOLİZMASI ve SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ**

Osman Onur KARA

GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ÖMER ÖKSÜZ**

TEKİRDAĞ-2009

Her hakkı saklıdır

Doç. Dr. Ömer ÖKSÜZ danışmanlığında, Osman Onur KARA tarafından hazırlanan bu çalışma .../.../... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Burhan ARSLAN

İmza:

Üye: Doç. Dr. Ömer ÖKSÜZ

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Murat TAŞAN

İmza:

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Orhan DAĞLIOĞLU

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KONJUGE LİNOLEİK ASİT METABOLİZMASI ve SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Osman Onur KARA

Namık Kemal Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ömer ÖKSÜZ

Konjuge linoleik asit bir omega-6 esansiyel yağ asidi olan linoleik asitin (C18:2, cis-9, cis-12) yapısal ve pozisyonel izomer gruplarından oluşur. Konjuge linoleik asit rumende linoleik asitin stearik aside biyohidrojenasyonunda ara madde olarak yada meme bezlerinde Δ^9 desaturaz enzimi aracılığıyla oluşturulmaktadır.

Konjuge linoleik asit, rumen mikroorganizmalarının konjuge linoleik asit ve öncüllerinin oluşmasındaki öneminden dolayı ağırlıklı olarak geviş getiren hayvanların etinde ve sütünde bulunur. Konjuge linoleik asit 28 farklı izomeri kapsar. Bunlardan cis-9, trans-11 ve trans-10, cis-12 izomerleri biyolojik aktif olan izomerlerdir. Doğal olarak en yüksek miktarda bulunan konjuge linoleik asit izomeri cis-9, trans-11 izomeridir.

Konjuge linoleik asitin, kanser, kalp ve damar hastalıkları, diyabet, vücut kompozisyonu, bağışıklık sistemi ve kemik sağlığı üzerinde faydalı etkileri mevcuttur. Ancak hayvan modellerinde elde edilen başarılı sonuçlar klinik çalışmalara henüz tam olarak yansımamıştır.

Ayrıca biyolojik etkileri nedeniyle konjuge linoleik asitin, hayvancılık, insan sağlığı ve beslenme ile olan ilişkileri hızla büyüyen alanlardır ve fonksiyonel gıdalardaki olası kullanım alanı, gıda endüstrisinde ürün üretimi boyunca proseslerdeki teknolojik etkileri ve bu proseslerin konjuge linoleik asit üzerine etkilerini ilgi çekici hale getirmektedir. Tüm bu konular bu çalışmada ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Konjuge linoleik asit, sağlık, beslenme, biyosentez, metabolizma

2009, 172 sayfa

ABSTRACT

MSc. Thesis

CONJUGATED LINOLEIC ACIDS METABOLISM and THEIR EFFECTS ON THE HEALTH

Namık Kemal University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Main Science Division of Food Engineering

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ömer ÖKSÜZ

Conjugated linoleic acid consists of a group of geometric and positional isomers of the omega-6 essential fatty acid, linoleic acid (C18:2, cis-9, cis-12). Conjugated linoleic acid is formed as an intermediate during the biohydrogenation of linoleic acid to stearic acid in the rumen. Also conjugated linoleic acid is formed by the Δ^9 desaturase enzyme in the mammary glands.

Conjugated linoleic acid is found predominantly in milk and meat of ruminants due to the importance of rumen microorganism in the formation of conjugated linoleic acid and its precursors. Conjugated linoleic acid refers to 28 different isomers and cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 isomers among the isomers of conjugated linoleic acid active as biologically. The most abundant isomer of conjugated linoleic acid in nature is the cis-9, trans-11 isomer.

Conjugated linoleic acid exerts beneficial effects on cancer, cardiovascular disease, diabetes, body composition, immune system and bone health. However successful effects in animal studies have not been yet completely reflected in clinical studies.

Also due to the biological effects of conjugated linoleic acid, its relate to animal agriculture, human health and nourishment are rapidly expanding fields and possible use in functional food products, very interesting subjects are conjugated linoleic acid's technological effects in processes of food industry and processes effects to conjugated linoleic acid. All this matter was researched in this study.

Key words: Conjugated linoleic acid, health, nutrition, biosynthesis, metabolism

2009, 172 pages

KISALTMALAR DİZİNİ

AA:	Araşidonik asit
bFGF:	Temel fibroplast gelişme faktörleri
BMI:	Vücut kütle indeksi
COX:	Siklooksijenaz
ÇDYA:	Çoklu doymamış yağ asitleri
DHA:	Dokosaheksanoik asit
DMA:	Dimetilbenzantrasen
DPA:	Dokosapantenoik asit
EFAD:	Esansiyel yağ asidi noksanlığı
EPA:	Eikosapantenoik asit
GC:	Gaz kromatografisi
HDL-C:	Yüksek yoğunluklu protein kolesterolü
HPLC:	Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
ID:	İnsülin direnci
KLA:	Konjuge Linoleik Asit
KLNA:	Konjuge Linolenik Asit
KYA:	Konjuge yağ asitleri
LA:	Linoleik asit
LDL-C:	Düşük yoğunluklu protein kolesterolü
LPL:	Lipoprotein lipaz
NO:	Nitrik oksit
PPAR:	Peroksizom proliferasyon-aktivated reseptör
RA:	Rumenik asit
SD:	Spragu Dawley
SCD:	Steroil koenzim A desatüraz
SREBP:	Sterol düzenleyici element tutucu proteinler
SYD:	Süt yağı düşüşü
TDYA:	Tekli doymamış yağ asitleri
TG:	Trigliserit
TNF- α :	Tümör faktör-alfa nekrozu
TYA:	<i>Trans</i> yağ asiti
UCP:	Çiftleşmemiş protein
VA:	Vaksenik asit
VEGF:	Vasküler endotelial gelişme faktörleri
VLDL-C:	Çok düşük yoğunluklu protein kolesterolü
YAME:	Yağ asidi metil esterleri

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. YAĞLAR.....	3
2.1. Yağların Kimyasal Yapısı.....	3
2.2. Yağ Asitleri.....	5
2.2.1. Yağ asitlerinin gösterimi ve adlandırılması.....	6
2.2.2. Doymuş yağ asitleri.....	7
2.2.3. Doymamış yağ asitleri.....	7
2.2.4. Konjuge yağ asitleri.....	10
2.2.5. Esansiyel yağ asitleri.....	12
3. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN BİYOSENTEZİ ve SÜT YAĞINDAKİ KAYNAĞI.....	15
3.1. Rumendeki Lipit Metabolizması.....	17
3.2. <i>Cis-9, trans-11</i> Konjuge Linoleik Asit (Rumenik Asit).....	25
3.3. <i>Trans-7, cis-9</i> Konjuge Linoleik Asit.....	26
3.4. Δ^9 Desaturaz Enzim Sistemi.....	26
3.5. Minör Konjuge Linoleik Asit İzomerleri.....	28
4. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN BESİNSEL KAYNAKLARI.....	31
5. SÜT YAĞINDAKİ KONJUGE LİNOLEİK ASİT İÇERİĞİNİN MODİFİKASYONU.....	35
5.1. DiyetSEL ve Besinsel Etkiler.....	35
5.1.1. Mera otlatmasının süt yağındaki konjuge linoleik asit üzerine etkisi.....	39
5.1.2. Bitkisel yağların süt yağındaki konjuge linoleik asit üzerine etkisi.....	39
5.1.3. Deniz ürünleri yağlarının süt yağındaki konjuge linoleik asit üzerine etkisi.....	40
5.1.4. Bitkisel ve deniz ürünleri yağlarının karışımının süt yağındaki konjuge linoleik asit üzerine etkisi.....	40
5.2. Fizyolojik Faktörler.....	40
6. SÜT ÜRÜNLERİNDEKİ TEKNOLOJİK ETKİLER.....	43
7. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN <i>TRANS 10, CIS 12</i> İZOMERİ ve LİPİTMETABOLİZMASI.....	51
7.1. Süt Yağı Sentezinin Kısıtlanması.....	51
7.2. Diyet İndüklü Süt Yağı Düşüşü.....	54
7.3. Konjuge Linoleik Asit'in Yönetim Aracı Olarak Kullanımı.....	56
8. ET ve ÜRÜNLERİNDEKİ KONJUGE LİNOLEİK ASİT MİKTARI.....	58
8.1. Etteki Konjuge Linoleik Asit Miktarı.....	58
8.2. Et Ürünlerindeki Konjuge Linoleik Asit Miktarı.....	60
9. ET ve ET ÜRÜNLERİNDEKİ KONJUGE LİNOLEİK ASİT MİKTARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	61
9.1. Beslenme Şeklinin Konjuge Linoleik Asit Miktarı Üzerine Etkisi.....	61
9.1.1. Ruminantlardaki etkileri.....	61
9.1.1.1. Mera otlatmasının etteki konjuge linoleik asit miktarı üzerindeki etkisi.....	62
9.1.1.2. Yağlı tohumlarla beslemenin etteki konjuge linoleik asit miktarı üzerindeki etkisi... 65	
9.1.1.3. Bitkisel yağlarla beslemenin etteki konjuge linoleik asit miktarı üzerindeki etkisi... 66	
9.1.1.4. Balık yağıyla beslemenin etteki KLA miktarı üzerindeki etkisi..... 68	

9.1.2. Monogastrik hayvanlardaki etkileri.....	68
9.2. İşleme ve Saklama İşlemlerinin Ette Konjuge Linoleik Asit Miktarı Üzerindeki Etkisi.....	69
10. BİTKİSEL YAĞLARDA KONJUGE LİNOLEİK ASİT.....	70
11. İNSANLARIN BESLENME İLE KONJUGE LİNOLEİK ASİT ALIMI.....	71
12. TRANS YAĞ ASİTLERİ ve SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ.....	74
12.1. <i>Trans</i> Yağ Asitlerinin Oluşumu.....	74
12.2. <i>Trans</i> Yağ Asitlerinin Sağlık Üzerine Etkileri.....	76
13. KONJUGE LİNOLEİK ASİT'İN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ.....	78
13.1. Konjuge Linoleik Asit ve Vücut Kompozisyonu.....	78
13.1.1. Hayvan çalışmaları.....	78
13.1.2. Yağ dokusu genlerini farklı etkileyen Konjuge Linoleik Asit izomerleri.....	82
13.1.3. Klinik çalışmalar.....	84
13.2. Konjuge Linoleik Asit ve Kardiyovasküler Sağlık.....	90
13.2.1. Hayvan çalışmaları.....	90
13.2.2. Klinik çalışmaları.....	94
13.3. Konjuge Linoleik Asit ve Karsinogenesis.....	99
13.3.1. Konjuge linoleik asit ve gastrointestinal ve kolon kanseri.....	101
13.3.1.1. İn vitro çalışmalar.....	101
13.3.1.2. Hayvan çalışmaları.....	102
13.3.1.3. Klinik Çalışmaları.....	103
13.3.2. Konjuge linoleik asit ve Göğüs Kanseri.....	104
13.3.2.1. İn vitro çalışmalar.....	104
13.3.2.2. Hayvan çalışmaları.....	105
13.3.2.3. Klinik çalışmaları.....	107
13.3.3. Konjuge linoleik asit ve Prostat Kanseri.....	108
13.3.3.1. İn vitro çalışmalar.....	108
13.3.3.2. Hayvan çalışmaları.....	109
13.4. Konjuge Linoleik Asit ve Anjiyogenez.....	109
13.5. Konjuge Linoleik Asit ve İnsülin Direnci.....	112
13.5.1. Hayvan çalışmaları.....	112
13.5.2. Klinik çalışmalar.....	114
13.6. Konjuge Linoleik Asitin İnflamasyon Medyatörleriyle İlişkisi ve İmmün Sisteme Etkisi.....	117
13.6.1. İn vitro çalışmalar.....	118
13.6.2. Hayvan ve ex vivo çalışmalar.....	119
13.6.3. Klinik çalışmalar.....	122
13.7. Konjuge Linoleik Asit ve Kemik Sağlığı.....	125
13.7.1. İn vitro çalışmalar.....	125
13.7.2. Hayvan çalışmaları.....	126
13.7.3. Klinik Çalışmalar.....	126
14. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN ANALİZİ.....	128
15. SONUÇ.....	130
16. KAYNAKLAR.....	132
ÖZGEÇMİŞ.....	172

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Trigliserit, digliserit ve monogliseritin kimyasal yapıları	4
Şekil 2.2. Yağ asidinin yapısı	5
Şekil 2.3. Karbon zincirinde <i>cis</i> ve <i>trans</i> konfigürasyonları	8
Şekil 2.4. <i>Cis</i> ve <i>trans</i> izomerik yapıları	9
Şekil 2.5. Konjuge yağ asitlerinin gösterimi	10
Şekil 2.6. Konjuge yağ asiti izomerlerinin yapıları	11
Şekil 2.7. Esansiyel yağ asitleri	12
Şekil 2.8. Esansiyel yağ asitlerinin metabolizması	13
Şekil 3.1. Linoleik asit, <i>cis 9</i> , <i>trans 11</i> KLA ve <i>trans 10</i> , <i>cis 12</i> KLA'nın yapıları	16
Şekil 3.2. Linoleik asit ve konjuge linoleik asit izomerlerinin üç boyutlu yapıları	17
Şekil 3.3. Rumenik asidin (<i>cis-9</i> , <i>trans-11</i> KLA) ineklerde ruminal ve endojen sentezinin yolları	18
Şekil 3.4. <i>Butyrivibrio Fibrosolvans</i> bakterileri	19
Şekil 3.5. <i>Cis 9</i> , <i>trans 11</i> KLA'nın biyosentezi	22
Şekil 3.6. C18 doymamış yağ asitlerinin ruminantlarda biyohidrejenasyon yolu	23
Şekil 3.7. Vakkenik asidin (<i>trans-11 18:1</i>) rumenik aside (<i>cis-9</i> , <i>trans-11</i> KLA) dönüşümünü gösteren Δ^9 -desaturaz enzim sistemi	28
Şekil 3.8. Rumenik asitin ruminal biyohidrojenasyon yolu	30
Şekil 7.1. Abomasuma infüze edilen <i>trans 10</i> , <i>cis 12</i> KLA dozu ve (i) süt yağı verimindeki değişim ve (ii) süt yağına <i>trans 10</i> , <i>cis 12</i> KLA salgısı arasındaki ilişki	53
Şekil 7.2. Linoleik asidin normal koşullarda ve diyet indüklü SYD süresinceki ruminal biyohidrojenasyonunun genel şekli	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Önemli doymuş yağ asitlerinin bazı özellikleri	7
Çizelge 2.2. Önemli doymamış yağ asitlerinin bazı özellikleri	8
Çizelge 3.1. Yetişkin ve süt veren sığırlardaki <i>trans</i> C18:1 ve konjuge C18:2 yağ asitlerindeki çift bağ pozisyon ve ruminal çıkış aralığı	24
Çizelge 4.1. Bazı gıdaların KLA içerikleri	32
Çizelge 4.2 Süt ve süt ürünlerindeki pozisyonel ve geometrik konjuge C _{18:2} yağ asidi izomerlerinin aralığı	34
Çizelge 5.1. Süt yağında KLA konsantrasyonunu etkileyen diyetel faktörler	38
Çizelge 6.1. İşlenmiş süt ürünlerinde KLA miktarları	50
Çizelge 8.1. Bazı çiğ et türlerindeki ortalama KLA miktarı	58
Çizelge 8.2. Bazı et ürünlerindeki ortalama KLA miktarı	60
Çizelge 9.1. İntramasküler yağ asitlerinde bulunan CLA miktarında oluşan beslenmeye bağlı değişimler	63
Çizelge 11.1. Beslenme ile günlük toplam KLA alımı	73
Çizelge 13.1. KLA yada izomerlerinin vücut kompozisyonu üzerine etkisi	88
Çizelge 13.2. KLA yada izomerlerinin kardiyovasküler sağlık üzerine etkileri	98
Çizelge 13.3. Konjuge linolik asitlerin farklı kaynaklarıyla beslenmiş farelerde meme kanserinin önlenmesi	106
Çizelge 13.4 KLA yada izomerlerinin karsinogenesisteki etkisi	111
Çizelge 13.5. KLA yada izomerlerinin insülin direnci üzerine etkileri	116
Çizelge 13.6. KLA yada izomerlerinin inflamatuvar medyatörler üzerine etkisi	124
Çizelge 13.7. KLA'nın kemik sağlığı üzerine etkileri	127

1.GİRİŞ

İnsanların gerek zihinsel gerekse fiziksel fonksiyonlarını yerine getirebilmesi, onların beslenme durumuyla yakından ilgilidir. Sağlıklı yaşama, büyüme, gelişme, zihinsel ve bedensel fonksiyonlarının sürekliliği ancak yeterli ve dengeli beslenme ile sağlanabilir (Çelebi ve Karaca 2006). Dolayısıyla iyi kalitedeki gıdaların yeterli miktarda temini insan sağlığı ve mutluluğu için gereklidir. Geviş getiren hayvanlardan sağlanan süt ve et ürünleri enerji, yüksek kalitede protein, faydalı mineraller ve vitaminler içermesinden dolayı insan beslenmesinde besleyici gıdaların önemli kaynaklarını temsil eder (Anonymous 1988, Demment ve Allen 2003). Besleyici gıdaların kalitesi, beslenme ve sağlık arasındaki bağlantı hakkında artan tüketici bilincinden dolayı gıda seçimlerinde artan bir itibara sahiptir. Birçok gıda geleneksel besleyici içeriğiyle bağlantılı olarak faydalı etkilere sahip olan mikro bileşenlere sahiptir ve bunlar genellikle “fonksiyonel gıda” bileşenleri olarak adlandırılırlar (Bauman ve Lock 2006). İngiliz Beslenme Vakfı, Haziran 1994’de fonksiyonel gıdalar hakkında yaptıkları açıklamada fonksiyonel gıdaların ortak özelliklerini; (i) gıda formunda ürünlerdir (kapsül veya toz halinde olmayan), (ii) doğal gıda bileşenleridir, (iii) diyetin bir parçası olarak kontrolsüz tüketimde güvenilir olmalıdır, (iv) sağlığa olan faydaları etiket ve yapılan reklamlara uygun olmalıdır şeklinde bildirdiler (Teko 1999).

Diyetle alınan yağın genellikle sağlık için negatif etkilere sahip olduğu düşünülse de aslında özellikle bazı yağlar insan sağlığı için esansiyel olup diyetle bulunmaları zorunluluk teşkil eder. Yağ insan diyetinde esansiyel makro besleyicidir ve biyomoleküller için enerji ve hidrofobik komponentlerin kaynağıdır (Jump ve ark. 1996). Yağ ve yağ asitlerinin esansiyel besin olarak bilinen en önemli rolleri enerjinin ideal depolanma formu olmalarıdır (Sampath ve Ntambi 2005). Yağlar protein ve karbonhidratların iki katı civarında 9 kcal enerji sağlarlar (Jurgens 1993, Giese 1996). İnsanlar için yağ kaynakları kısmen hayvansal orjinli gıdalar (süt ürünleri ve et) kısmende bitkisel orjinli gıdalardır (Gunstone 2001). Diyetsel yağ asitlerinin kontrol yada düzenleyici olarak farklı hücrel proseslerde çok geniş bir çeşitlilikte etkiye sahip olduğu iyi bilinmektedir (de Jonge ve ark. 1996). Yağ asitleri hücrel seviyede hücre membranı fosfolipit tabakasında esansiyel bir kısım olup steroid ve prostaglandinler gibi sinyalizatör moleküllerin öncüleridirler (Pariza ve ark. 2000, Sampath ve Ntambi 2005). Bu moleküller metabolizmada kan basıncı, kan pıhtılaşması, kan lipid seviyeleri, bağışıklık ve enflamasyon tepkilerini denetlemek gibi önemli görevlere sahiptirler. İşte insan diyetinde ağırlıklı olarak geviş getiren hayvanlardan elde edilen ürünlerle sağlanan konjuge linoleik

asit (KLA)'de bu tipte güçlü biyolojik etkilere sahip bir yağ asiti ve fonksiyonel gıda bileşenidir.

Geviş getiren hayvanlarda KLA izomerlerinin bulunması çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) rumendeki biyohidrojenasyonu ile ilişkilidir. Bu hayvanların vücut dokuları, yağ dokuları ile bunlardan elde edilen süt ve süt ürünleri zengin KLA kaynaklarıdır. Hayvansal yağlar çoğu bitkisel yağlardan nispeten daha doymuştur ve bu ÇDYA'ların rumen bakterileri tarafından biyohidrojenasyonunun bir sonucudur. KLA'nın bazı potansiyel sağlık faydaları açıklanmıştır. KLA'nın olası antikarsinojenik ve antiadipojenik aktiviteleri yanında hayvan modelleriyle yapılan biyomedikal araştırmalarda KLA'nın bir çok pozitif sağlık etkisi olduğu bildirilmiştir.

KLA'nın biyolojik etkilerini Pariza ve Hargraves (1985) ızgara sığır etinin karsinojenik özelliklerini araştırırken tesadüfen keşfetmişlerdir. Yaptıkları çalışmada ızgara sığır etindeki yağ asitlerinin prokarsinojenikten ziyade antikarsinojenik özellikler göstermiştir. Bu keşiften beri, KLA'nın insan ve hayvanlardan sağlanan hücre kültürlerinde ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda sağlıkla ilgili bozukluklara karşı bazı faydalı etkileri rapor edilmiştir. Böylelikle KLA'nın antiadipojenik (Wonsil ve ark. 1994, Park ve ark. 1997, Park ve ark. 1999, Pariza ve ark. 2001), antikarsinojenik (Karmali ve ark. 1984, Ha ve ark. 1987, Ha ve ark. 1990, Ip ve ark. 1991, Liew ve ark. 1995, Belury ve ark. 1996, Ip ve ark. 1999, Bani ve ark. 1999, Belury 2002), antiaterojenik (Lee ve ark. 1994, Nicolosi ve ark. 1997, Moya ve ark. 1999, Kritchevsky ve ark. 2000, Gavino ve ark. 2000, Koba ve ark. 2002), antidiyabetik (Lee ve ark. 1994, Houseknecht ve ark. 1998, Ryder ve ark. 2001) ve antiinflamatuvar (Miller ve ark. 1994, Yu ve ark. 2002, Iwakiri ve ark. 2002, Yang ve Cook 2003, Harbige 2003) özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.

Bu tezin amacını KLA hakkında yapılmış olan pek çok araştırma verilerinden hareketle KLA'nın biosentezi, et ürünleri ve süt ürünlerindeki sentezi ile bulunma oranları ve arttırılma yolları, bir fonksiyonel gıda bileşeni olarak fonksiyonel gıda üretiminde oynayabileceği rolü, gıda üretim teknolojisinde ürünlerdeki bileşiminin son ürün üzerindeki etkileri, KLA'nın biyolojik rolüne ve onun saflaştırılmış izomerlerinin (*c9t11* ve *t10c12*) sağlıkla ilgili bozukluklarda hücre kültürlerinde, hayvanlarda ve klinik çalışmalardaki etkilerinin ortaya konulması oluşturmaktadır.

2.YAĞLAR

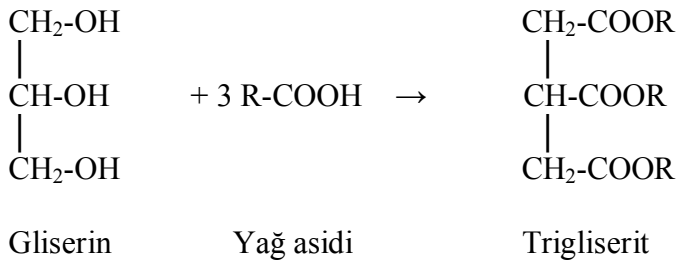
Yağlar suda çözünmeyen, eter, benzen, kloroform ve aseton gibi organik çözücülerde çözünen, esterleşebilen organik maddelerdir. Bitkisel veya hayvansal materyalden bu çözücülerle ekstrakte edilebilirler. Direkt veya potansiyel olarak yağ asitleri ile ilişkileri olan heterojen bileşikler olarak da tanımlanabilirler. Temel olarak karbon, hidrojen ve oksijenden oluşmakla birlikte bazılarında azot, fosfor ve kükürtte bulunur. Lipitlerde C ve H atomlarının miktarları O miktarına göre daha fazladır. Yağlar insan beslenmesinde vazgeçilmez bir besin maddesidir. Beslenme ile alınan yağlar vücutta enerji kaynağı olarak depolanır. Lipitler olarak da adlandırılırlar. Yoğunlukları sudan daha düşüktür. Bu nedenle süt gibi sıvı gıdalarda yüzeyde toplanma eğilimindedirler. Katabolizmaları sırasında çok miktarda enerji verirler fakat yıkımları için karbohidrat ve proteinlerden daha fazla oksijene gereksinim duyarlar. % 80 gibi bir oranda yakıt olarak kullanılırlarken, % 5-10 luk kısmı membran yapısına katılırlar. Geri kalan çok küçük bir miktar ise, enzim kofaktörü, elektron taşıyıcısı, ışık adsorblayan pigment, hidrofobik kanca, emülsifiyan ajan, hormon, intraselüler elçi, dokuların tanınması, tür spesifitesi ve immünitesi gibi çok önemli görevleri yerine getirirler (Oysun 1987, Metin 1996, Nas ve ark. 2001, Kayahan 2005, Demirci 2006).

2.1.Yağların Kimyasal Yapısı

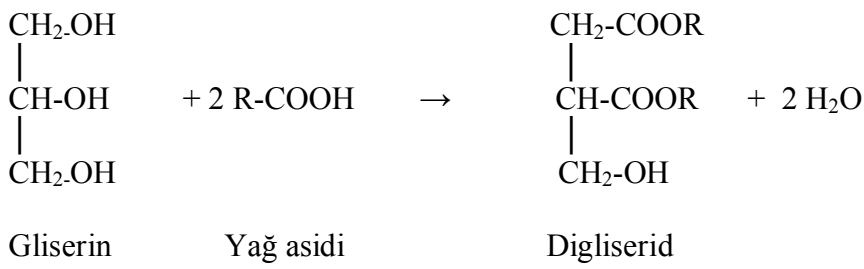
Gerçek yağlar olarak da adlandırılan trigliseritler, 3 değerli bir alkol olan gliserin ile 3 farklı yada aynı yağ asidinin esterleşmesiyle oluşurlar. Eğer gliserin bir yağ asidi ile esterleşmişse monogliserit, iki yağ asidi ile esterleşmişse digliseritler olarak adlandırılır. Esterleşme, gliserinle yağ asidi arasında meydana gelen tepkimede H iyonunun katalitik etkisiyle oluşur (Kayahan 2005, Demirci 2006).

Mono, di ve trigliseritlerin hepsi birden nötral yağlar olarak adlandırılır. Kimyasal yapıları aşağıda gösterildiği gibidir (Şekil 2.1).

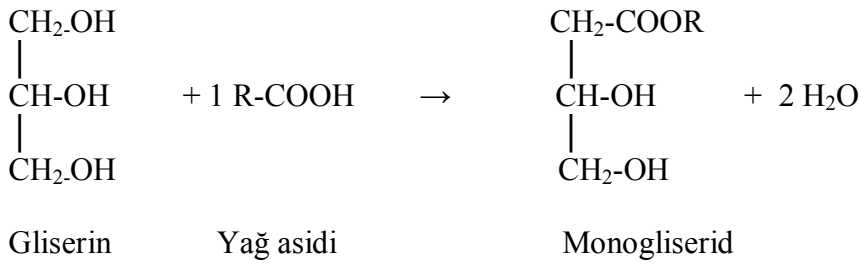
a-



b-



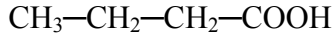
c-



Şekil 2.1. Trigliseritin (a), digliseritin (b) ve monogliseritin (c) kimyasal yapıları (Metin 1996, Anonymous 2009a)

2.2.Yağ Asitleri

Yağ asitleri fonksiyonel grupları –COOH olan organik bileşiklerdir. Kapalı formülleri R-COOH'dır. Aşağıda gösterildiği gibi yağ asidi, alkil ve karboksil grubundan oluşur;

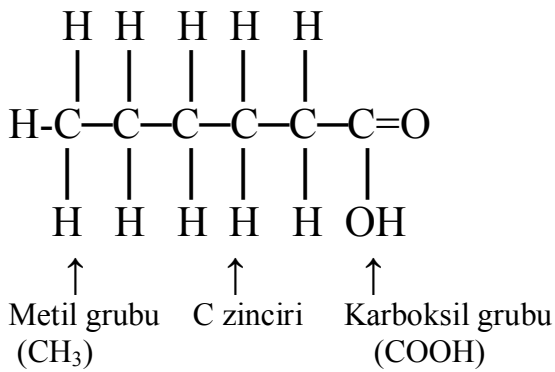


Buradan genel formüllerinin $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ olduğu görülebilir.

Doğada en zengin yağ asiti içeriğine süt yağı sahiptir. Yağ asitleri özellikle doymamış olanları, yağın biyolojik ve kimyasal özelliklerini doğrudan etkilerler (Metin 1996).

Zincir uzunluğu genelde 12-24 karbondur. 2 veya 2 nin katları olan sayılarda C atomu içerirler. En çok rastlanan yağ asitleri 16-18 C'ludur.Yağ asitlerinin zincir uzunlukları arttıkça ve doymuş hale geldikçe erime noktası yükselir. En kısa zincirli yağ asidi oda sıcaklığında sıvı halde bulunmaya en fazla eğilimi olanıdır. Yağ asitleri C zinciri uzunluğuna göre kısa, orta ve uzun olarak ayırılacak olunursa; 8 C'luya kadar olanları kısa, 8-14 orta ve 14'den uzun olanları da uzun zincirli yağ asitleri olarak adlandırılabilir. Yağların molekül ağırlıklarının büyüklüğü zincir uzunluklarıyla paralellik gösterir (Oysun 1987, Kayahan 2005).

Her yağ asidinin sonunda –COOH (karboksil) grubu mutlaka vardır. Şekil 2.2'de yağ asidinin yapısı gösterilmiştir.

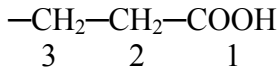


Şekil 2.2. Yağ asidinin yapısı (Anonymous 2009b)

Yapılarında çift bağ içeren yağ asitlerine doymamış, çift bağ içermeyenlere doymuş yağ asidi denir. Doymamış yağ asitlerinden yalnızca tek çift bağ içerenlere tekli doymamış yağ asitleri, birden fazla çift bağ içerenlere çoklu doymamış yağ asitleri denir (Kayahan 2005) .

2.2.1.Yağ asitlerinin gösterimi ve adlandırılması

Zincirdeki C atomları COOH grubundan başlayarak numaralandırılır:



Doymamışlığı vurgulamak için Δ simgesi kullanılır. Çift bağların zincirin kaçınıcı atomlarında olduğu da deltanın üzerine yazılarak gösterilir. Δ^9 gibi, çift bağın kaçınıcı karbon atomundan sonra olduğu belirtilir (Metin 1996, Kayahan 2005).

Sistemantik adlandırmada C sayısının Latince isminin sonuna doymamış yağ asitlerinde –eik eki, doymuş yağ asitlerinde –oik eki getirilir.

Örneğin 18 C’lu tek çift bağ içeren doymamış oleik asit;

Oktadekenoik asit şeklinde adlandırılırken,

18 C’lu doymuş yağ asidi stearik asit;

Oktadekanoik asit olarak adlandırılır

9. ve 12. karbon atomlarından sonra çift bağa sahip olan linoleik asidin adlandırması yukarıdaki bilgilerin ışığında: $\Delta^{9,12}$ -Oktadekadienoik asit olarak belirtilir.

Yağ asitleri kısaca aşağıdaki gibi de gösterilebilir. Bu gösterime n gösterimi denir. Numaralandırma metil ucundan başlar (Metin 1996, Kayahan 2005).

Linoleik asidin gösterimi;

İki çift bağa sahip
↑
18: 2n-6 → son çift bağın (metil grubuna göre) yeri
↓
karbon
zincir uzunluğu

2.2.2. Doymuş yağ asitleri

Genel formülleri $C_nH_{2n}O_2$ şeklindedir. Doymuş yağların molekül ağırlıkları arttıkça viskozite ve kırılma indisleri artar ve yoğunlukları düşer. Ayrıca zincir uzunlukları yani molekül ağırlıkları arttıkça erime noktaları yükselir. Bu nedenle doymuş yağ asitleri bir yağın sıvı katı olma durumunu ve sertliği üzerinde önemli derecede etkinliğe sahiptirler. Önemli doymuş yağ asitlerinden bazıları bütirik asit (4 C'lu), palmitik asit (16 C'lu) ve stearik asittir (18 C'lu) (Oysun 1987, Metin 1996).

Bütirik asit suda tamamen kapronik asitte kısmen çözünür ve bu özelliklerinden yararlanarak süt yağlarında 'Reichert-Meissl Sayısı' belirlenir (Metin 1996).

Hayvansal yağlar doymuş yağ asitlerince zengin yağlardır. Çizelge 2.1'de önemli doymuş yağ asitlerinin bazı özellikleri verilmiştir.

Çizelge 2.1. Önemli doymuş yağ asitlerinin bazı özellikleri (Nas ve ark. 2001, Demirci 2006)

Yağ asidi	Karbon sayısı	Erime noktası (°C)	Kaynağı
Bütirik asit	C-4:0	-8	Süt yağı
Kapronik asit	C-6:0	-2	Süt yağı
Palmitik asit	C-16:0	63	Hayvansal ve bitkisel
Stearik asit	C-18:0	70	Hayvansal ve bitkisel

2.2.3. Doymamış yağ asitleri

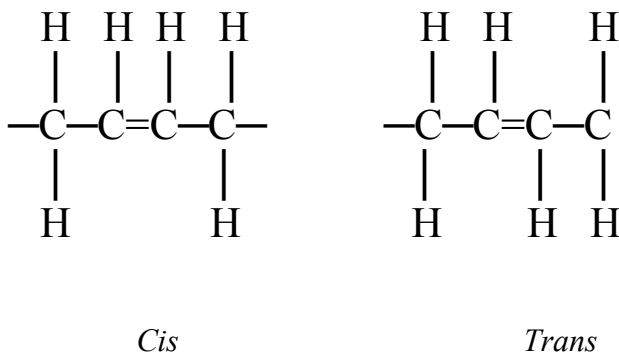
Yapılarında bir veya daha fazla çift bağ içerirler. Yağın fiziksel ve kimyasal özelliklerini önemli bir şekilde etkilerler. Genelde bitkisel kaynaklıdır. Önemli doymamış yağ asitlerinden bazıları linoleik asit (18 C'lu), linolenik asit (18 C'lu), araşidonik asit (20 C'lu) ve oleik asittir (18 C'lu). Oleik asit aynı zamanda tabiatta en yaygın bulunan yağ asididir. Araşidonik asitten sentezlenen prostaglandinlerde birçok biyolojik özelliğe sahiptir (Kayahan 2005, Demirci 2006).

Doymamış yağ asitleri oda sıcaklığında sıvı halde bulunurlar. Bu yağ asitlerince zengin yağlar hidrojenize edilerek yarı sıvı yada katı hale getirilebilir. Çift bağları sayesinde kimyasal tepkimelere kolaylıkla girerler. Çift bağ sayısı arttıkça erime noktası düşer. Doymamış yağ asitlerinde çift bağ sayısı arttıkça oksidasyona uğramaları kolaylaşır (Oysun 1987, Demirci 2006).

Çizelge 2.2. Önemli doymamış yağ asitlerinin bazı özellikleri (Nas ve ark. 2001, Demirci 2006)

Yağ asitleri	Zincir uzunluğu, çift bağ sayısı	Erime noktası (°C)	Kaynak
Palmitoleik asit	C-16:1	1	Balık ve Hayvansal Yağlar
Oleik asit	C-18:1	13	Hayvan ve Bitki Yağları
Linoleik asit	C-18:2	-6	Soya Yağı
Linolenik asit	C-18:3	-11	Keten ve Soya Yağı
Araşidonik asit	C-20:4	-50	Hayvansal Yağlar

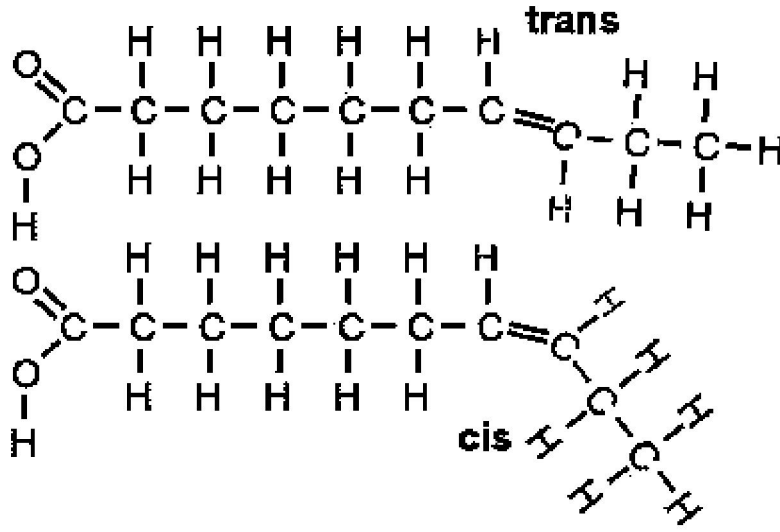
Doymamış yağ asitlerindeki çift bağlı C atomlarının bağlı oldukları H atomlarının zincirin aynı tarafında yada zıt yönlerde olmalarına göre *cis* yada *trans* olarak adlandırılır. H atomları aynı taraftaysa *cis*, zıt yöndelerse *trans* olarak adlandırılır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Karbon zincirinde *cis* ve *trans* konfigürasyonları (Taşan ve Dağlıoğlu 2005)

Cis formundaki yağ asitlerinin erime noktaları *trans* formundakilerden daha düşüktür.

Cis konfigürasyonunun olduğu yerde zincirde burkulma vardır. *Trans* konfigürasyonsa doymuş yağlar gibi düzdür. Bu düzlük yağ molekülünün kristal yapısının kuvvetlendirdiğinden erime noktasını yükseltmektedir. *Cis* izomeride H iyonlarının aynı tarafta bulunmasından kaynaklı yağ asiti molekülünün eğilmesi Şekil 2.4’de görülmektedir (Taşan ve Dağlıoğlu 2005).



Şekil 2.4. *Cis* ve *trans* izomerik yapıları (Anonymous 2009c)

Doymamış yağ asitleri alken yapısında olanlar (çift bağ içerenler) ve alkin yapısında olanlar (üçlü bağ içerenler) şeklinde ayrılabilir. Alken yapısında olanlarda tek çift bağlı olanlar monoenik yağ asitleri, birden fazla çift bağlı olanlar poliyenik yağ asitleri şeklinde adlandırılır. Poliyenik yağ asitlerinde, yağ asitlerinin yapısında yer alan çift bağlar karbon zincirinde münavebeli olarak sıralanıyorsa konjuge yağ asitleri, düzensiz bir şekilde sıralanıyorsa isolen yağ asitleri olarak adlandırılır (Kayahan 2005).

2.2.4. Konjuge yağ asitleri

Yağ asitleri çift bağların bağlı buldukları yere göre Şekil 2.5’de gösterildiği gibi konjuge ve konjuge olmayan yağ asitleri şeklinde ayrılır. Konjuge yağ asidinde yapıdaki çift bağlar bir doymuş bir doymamış şekilde yani iki çift bağlı karbonun bir tek tek bağlı C ile ayrılması şeklindedir (Metin 1996).

a-



b-



Şekil 2.5. Konjuge yağ asitlerinin gösterimi (Metin 1996)

a- konjuge yağ asiti zinciri, b- konjuge olmayan yağ asidi zinciri

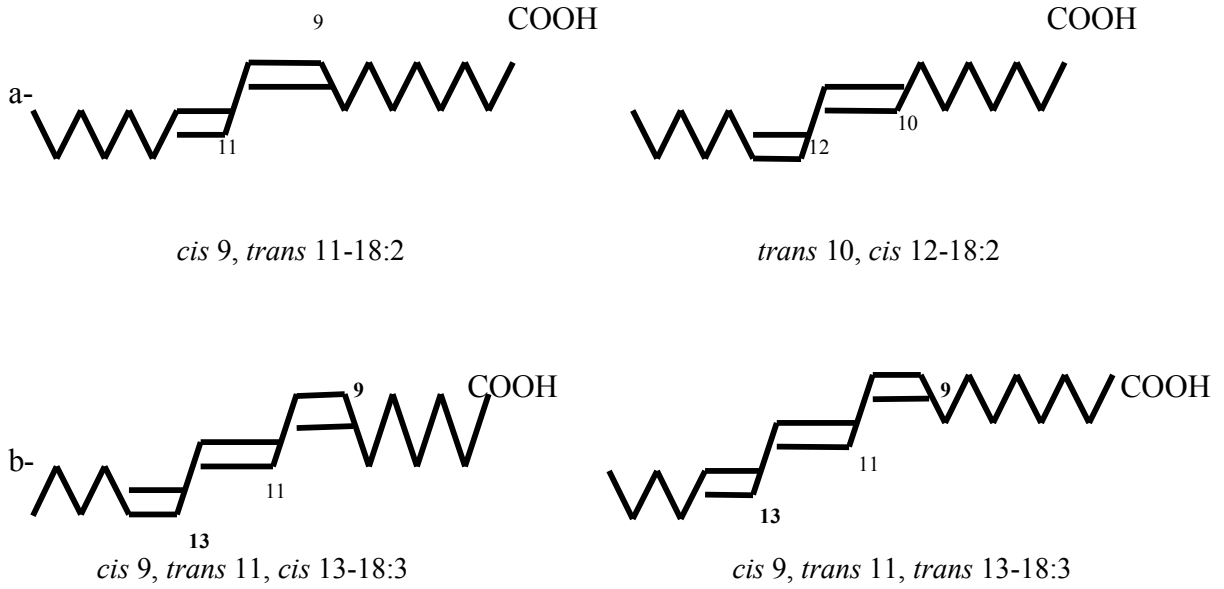
Konjuge yağ asitleri (KYA) çoklu doymamış yağ asitlerinin konjuge çift bağlı geometrik ve pozisyonel izomerleridir. Konjuge yağ asitlerinin sağlığa bir çok faydalı etkileri (obezite, diyabet, hipertansiyon, damar sertliği) rapor edilmektedir. Ancak her KYA izomerinin sahip olduğu biyolojik etkiler ve mekanizmaları farklılık sergilemektedir (Nagao ve Yanagita 2005).

Alkali katalizli interesterifikasyon, sabun teşekkülü ve kısmi hidrojenasyon işlemleri esnasında da çoklu doymamış yağ asitlerinin konjugasyonu ile konjuge yağ asitleri oluşur (Nas ve ark. 2001).

Sahip oldukları konjuge yapıya bağlı olarak kimyasal tepkimelere meyilli olmaları nedeniyle konjuge yağ asitleri sanayide çok yönlü işlenebilmektedirler. Konjugasyona bağlı olarak kromofor yapı içermeleri, belirli dalga boylarındaki ışığı soğurmalarını ve yapısında yer aldıkları bileşiklerde saptanabilmelerini sağlar (Kayahan 2005).

Konjuge yağ asitlerinde oksidasyon ve polimerizasyon reaksiyonları çok daha kolay meydana gelmektedir (Nas ve ark. 2001).

Konjuge yağ asitlerinin yapıları Şekil 2.6’da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Konjuge yağ asiti izomerlerinin yapıları (Nagao ve Yanagita 2005)
a- konjuge dienoik asitler, b- konjuge trienoik asitler

KYA’lar arasında en çok bilinen ve üzerinde çalışmalar yapılanları linoleik asidin KYA formu olan KLA izomerleridir. Yine bitki tohumu yağlarında mevcut olan linolenik asitin konjuge izomeri olan konjuge linolenik asitinde (KLNA) biyolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Kishino ve ark. 2003). KLA ve KLNA doğal gıdalarda oldukça az miktarlarda bulunurlar (Nagao ve Yanagita 2005). Bunların dışında, sorbik asit, trikosanoik asit, punisinik asit, α -eleostearik asit ve α -parinarik asit doğada rastlanan konjuge yağ asitlerinden bazılarıdır. Bunlardan sorbik asit koruyucu madde olarak gıda sanayinde yaygın olarak kullanılır (Kayahan 2005).

KLA’nın dışındaki konjuge yağ asitleri doğada çeşitli tohum yağlarında bulunurlar. Fakat KLA ile ilgili yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında onların biyolojik aktiviteleriyle ilgili o kadar kapsamlı çalışmalar yapılmamıştır (Wahle ve ark. 2004).

İsolen yağ asitleride beslenme açısından büyük önem arz eden esansiyel yağ asitlerini içerirler. Esansiyel yağ asitleri metil grubundan başlanarak yapılan numaralandırmaya göre ω 3 ve ω 6 gruplarında yer alırlar (Kayahan 2005).

2.2.5. Esansiyel Yağ Asitleri

Yapılarında çift bağ içeren ve hayvanlarda gıdalarla alınması zorunlu olan yağ asitleridir. Eksikliğinde deri epitel hücrelerinde bozukluklar, gelişmede yavaşlama, verim düşüklüğü ve kısırlık görülür. Bu yağ asitlerinin bu kadar önemli olmalarının nedeni,

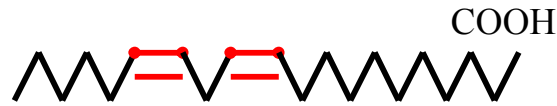
1. Fosfolipidlerin yapı taşı olmaları

- Hücre zarının yapısal elemanı
- Yağların kanda taşınması
- Kanın pıhtılaşması
- Sinir dokudaki sifingomyelin yapısı

2. Vücutta kalp damar hastalıkları yönünden önem taşıyan prostaglandin ve benzeri maddelerin sentezinde rol oynamalarıdır (Kayahan 2005, Anonymous 2009d).

Şekil 2.7'de esansiyel yağ asitlerinin yapıları gösterilmiştir.

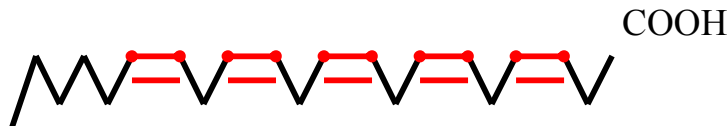
- Linoleik asit (LA) 18:2 (9,12) n-6



- α -Linolenik asit (ALNA) 18:3 (9,12,15) n-3



- Araşidonik asit (AA) 20:4 (5,8,11,14) n-6

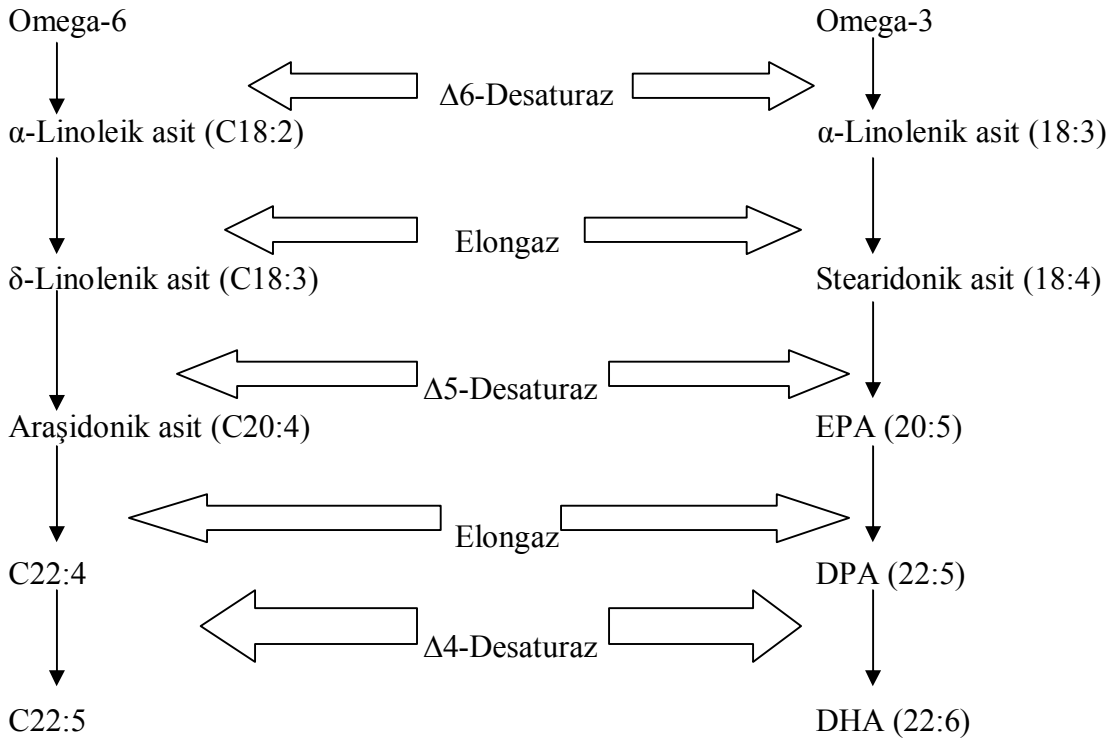


Şekil 2.7. Esansiyel yağ asitleri

Esansiyel yağ asitleri, sağlıklı hücre oluşumu için, gelişim ve büyüme için, beyin ve sinir sistemi fonksiyonları için ve hormon benzeri bileşenlerin üretimi için gereklidir. Linoleik asitin yetişkin erkeklerde 13 g/gün, yetişkin kadınlarda 8 g/gün alınmalıdır. α -Linolenik asitide yetişkin erkekler 1,3 g/gün, yetişkin kadınlar 0,8 g/gün tüketmesi tavsiye edilmektedir (Anonymous 2006a).

Linoleik asit ve α -linolenik asit Δ -desaturaz enzimlerinin yokluğundan dolayı insanda sentezlenemezler (Takiguchi ve ark. 1999). Ancak linoleik asit ve α -linolenik asit daha uzun ve daha doymamış yağ asitleri olan araşidonik asit, EPA (Eikosapantenoik asit) ve DPA (Dokosapantenoik asit)'nın öncüleridirler. Bu yağlar hücre membranlarının ve eikosanoitlerin (leukotrinler ve tromboksinler gibi) oluşması için gereklidirler (Gropper ve ark. 2005).

Şekil 2.8'de esansiyel yağ asitlerinin metabolizmaları gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Esansiyel yağ asitlerinin metabolizması (İşleroğlu ve ark. 2005)
EPA:Eikosapantenoik asit DPA:Dokosapantenoik asit DHA: Dokosaheksanoik asit

Omega-6 yağ asitleri genellikle bitkisel orjinli, omega-3 yağ asitleri ise bitkisel ve deniz ürünleri kaynaklıdır (Gunstone 2001).

Diyetle alınan yağ asitlerinde optimum omega-3/omega-6 oranı 0,4-0,5 olarak tavsiye edilmektedir. Fakat insan diyetinde genelde bu oran 0,1-0,2 civarındadır. Bu nedenle omega-3 yağ asitlerince zengin gıdalar (balık yağı yüksek derecede omega-3 yağ asitleri içerir) diyetde daha fazla yer almalıdır (Macrae ve ark. 2005).

Esansiyel yağ asiti noksanlığı böbreklerde yüksek derecede kireçlenmeye neden olur. Ayrıca kemiklerdeki kalsiyumun böbreklere kayması nedeniyle kemiklerde kötüleşmeye neden olur (Biran ve ark. 1964).

3. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN BİYOSENTEZİ ve SÜT YAĞINDAKİ KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN KAYNAĞI

Süt yağında tahmini olarak 400'ün üzerinde yağ asidi vardır. Bunlardan bazıları memeye kanla taşınırken bazıları meme bezinde sentezlenir. 2-28 arasında karbon sayısına sahip bu yağ asitleri arasında doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış, *cis*, *trans*, konjuge ve dallanmış yapıda keto ve hidroksi türlerde olanlar mevcuttur (Deman ve Deman 1983).

Süt yağındaki bu yağ asitlerinden bütirik asit ve KLA gibi bazıları tüketici sağlığı açısından çok önemli biyolojik, fizyolojik ve besinsel özelliklere sahiptir (Parodi 1997).

Linoleik asitin biyohidrojenasyonu esnasında bir veya iki çift bağının yer değiştirmesiyle KLA oluşur (Şekil 3.1). KLA ÇDYA'nın bir grubunu oluşturan oktadesedienoik asitin pozisyonel ve stereoizomerlerini kapsar. Linoleik asit (LA)'den farklı olarak çift bağlı KLA metilen grubu içermez. Onun yerine ağırlıklı olarak 8 ve 10, 9 ve 11, 10 ve 12, yada 11 ve 13 pozisyonlarında *cis* (c) yada *trans* (t) konfigürasyonda konjuge çift bağlar (bir tek bağ ile ayrılmış iki çift bağ şeklinde) mevcuttur (Bhattacharya ve ark. 2006). KLA'nın çift bağları *cis* yada *trans* formunda bulunabilir. Ancak bu bağlardan bir tanesinin *trans* formunda bulunması bu bileşiğin biyolojik olarak aktif olduğunu gösterir (Jenson, 2002).

Konjuge linoleik asit omega-6 esansiyel yağ asidi olan LA'in 28 geometrik ve pozisyonel izomerini kapsar. Doğal gıdalardaki majör KLA izomeri diyetteki alınan KLA'nın %90'dan fazlasını oluşturan *c9t11* izomeridir (Fritsche ve Steinhart 1999).

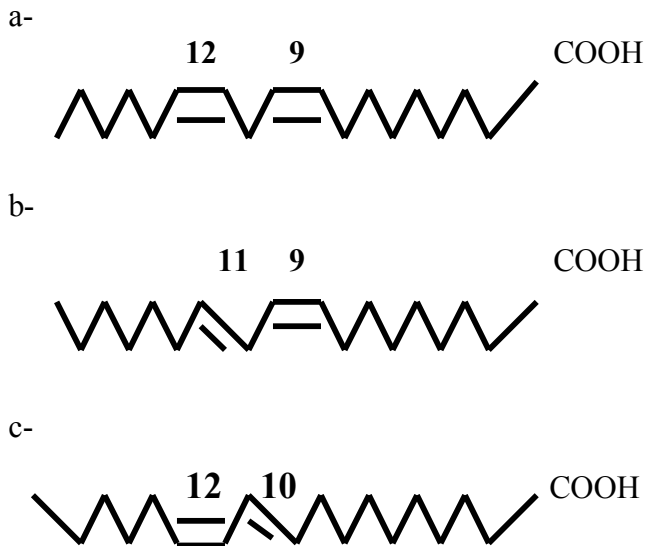
Ticari olarak KLA izomerlerinin hazırlanması alkali şartlarda LA'nın ısıtılmasıyla yada LA'nın kısmi hidrojenasyonu ile yapılmaktadır (Kepler ve ark. 1966, Banni 2002). KLA'nın sağlık üzerine faydalı etkileri onun iki izomerine: *cis* 9, *trans* 11 (*c9t11*) ve *trans* 10, *cis* 12 (*t10c12*) izomerlerine atfedilmektedir. Saflaştırılmış *c9t11* ve *t10c12* izomerlerin üretilmeye başlanması, izomerlerin sağlıkla ilgili bozukluklar üzerindeki etkilerinin üzerinde çalışılabilmesine olanak sağlamıştır. Şekil 3.2'de iki KLA izomerinin yapısı linoleik asit ile karşılaştırılmıştır. Ticari preparatlardaki en genel KLA kullanım biçimi izomerlerin (yaklaşık %40-45) eşit seviyelerde *c9t11* ve *t10c12* izomerlerini içeren şekildedir (Bhattacharya ve ark. 2006). Ticari prepatlarda *c9t11* ve *t10c12* izomerleri %85-90 oranında ve birbirlerine eşit

miktarda bulunurlar (Pariza ve ark. 2001, Kelly ve ark. 2001, Steinhart ve ark. 2003).

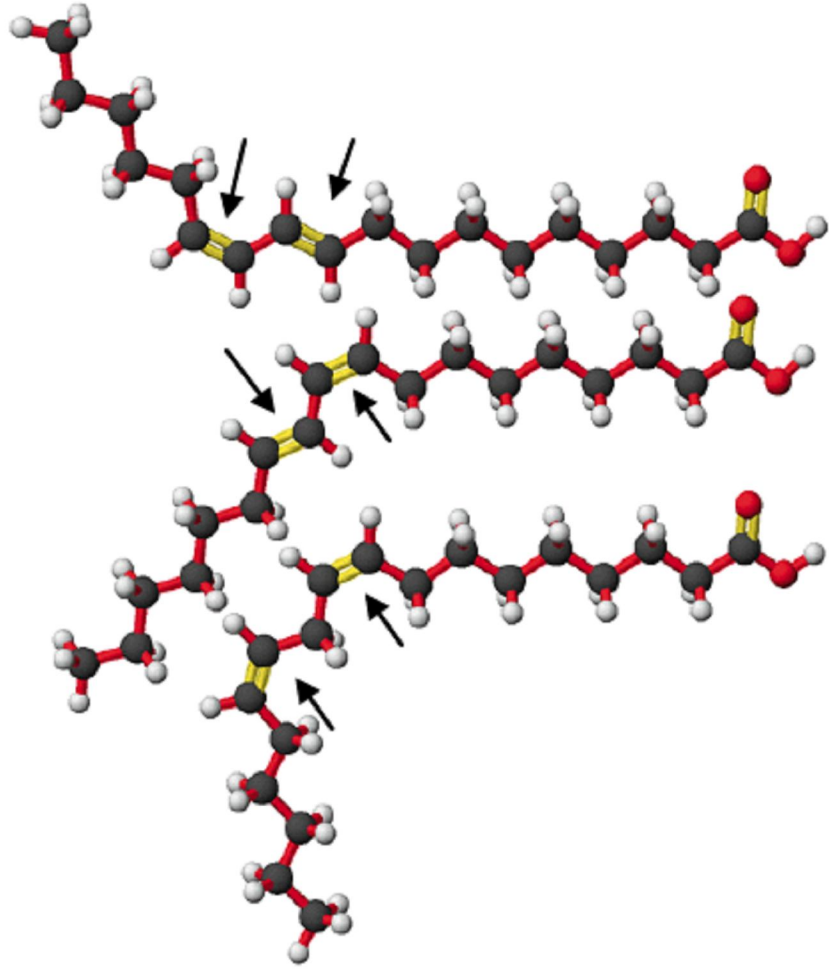
KLA doğal olarak LA'nın rumende bakteriyel biyohidrojenasyon prosesi ile sığır eti, koyun eti ve süt ürünleri gibi ruminant gıda ürünlerinde bulunur. KLA rumendeki *Butyrivibrio fibrisolvens* ve diğer rumen bakterileri tarafından linoleik asitin stearik asite biyohidrojenasyonu sırasında ara madde olarak veya *11* C18:1'in endojen dönüşümünden meydana getirilmektedir (Chin ve ark. 1992, Lin ve ark. 1995, Parodi 1997).

KLA'nın sentezi temel olarak rumendeki mikrobiyal flora ile linoleik asitten ve meme bezlerindedeki vaksenik asitten (VA) sentezi şeklinde olduğu için en temel kaynağı ruminantlardan sağlanan süt ve süt ürünleridir (Griinari ve Bauman 1999).

Ruminantlarda KLA biyosentezinin iki temel şekli vardır: Doymamış yağ asitlerinin rumendeki biyohidrojenasyonunda ara madde olarak oluşması ve yağ doku yada meme bezlerinde Δ^9 desaturaz ile doymamış yağ asitlerinin biyohidrojenasyonunda bir diğer ara ürün olan vaksenik asitten endojen sentezidir. Laktasyon dönemindeki ineklerin süt yağındaki KLA'nın %64-78'lik kısmının vaksenik asitin endojen çevrimi yoluyla meme bezlerinde oluştuğu saptanmıştır. Bu nedenle endojen vaksenik asit çevrimi süt yağındaki temel KLA kaynağı olmalıdır (Griinari ve ark. 2000, Corl ve ark. 2001).



Şekil 3.1. Linoleik asit (a), *cis 9, trans 11* KLA (b), *trans 10, cis 12* KLA (c)



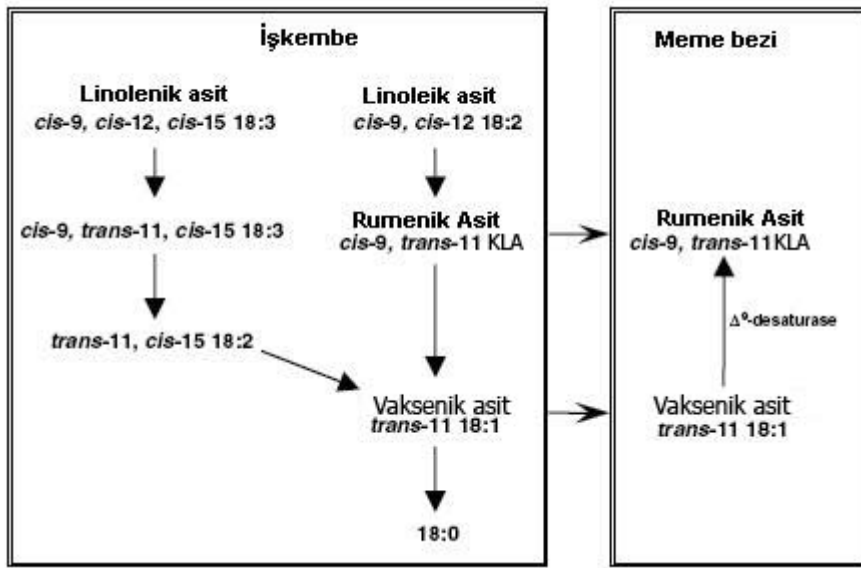
Şekil 3.2. *c9t11* ve *t10c12* KLA ve kaynak LA'nın üç boyutlu yapıları (Education 1996). (Üstte *t10c12* KLA, ortada *c9t11* KLA ve altta linoleik asit (*cis 9, cis 12*)).

3.1. Rumendeki Lipit Metabolizması

Diyetsel lipitlerin rumen biyohidrojenasyonu, ruminantlardaki yağdaki yüksek doymuş yağ oranından sorumludur. Bu durum bazı açılardan insan sağlığı açısından istenmeyen bir özelliktir. Biyohidrojenasyonlar da ara ürün olan yağ asitlerinden biri olan ruminant yağındaki KLA içeriğinin ise bir çok faydalı etkiye sahip olduğu varsayılır (Bauman ve ark. 1999).

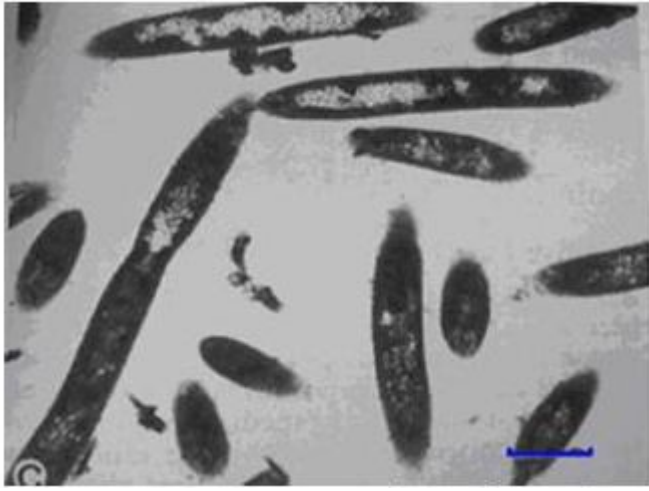
Diyetsel lipitler rumene girince ilk önce lipoliz ile serbest yağ asitleri, gliserol ve bazı şekerler oluşur (Harfoot ve Hazlewood 1988). Bu durum mikrobiyal lipaz tarafından katalize edilen

ester bağlarının hidrolizi ile gerçekleşir (Dawson ve Kemp 1970). Daha sonra ÇDYA'nin izomerizasyonu veya biyohidrojenasyonu gerçekleşir. Eğer biyohidrojenasyonda tüm çift bağlar tek bağına dönüşürse doymamış yağ asidi tamamen doymuş olur. Ancak her zaman bu olmaz ve ara ürün olarak çeşitli yağ asitleri meydana gelir. KLA'da bu yağ asitlerindendir (Byers ve Schelling 1988). Ruminantlarda birbirini izleyen indirgenme adımları linoleik asidi *c9t11* KLA izomerine, daha sonra vaksenik aside ve son olarak stearik aside dönüştürür (Şekil 3.3) (Harfoot ve ark. 1988).



Şekil 3.3. Rumenik asidin (*cis 9, trans 11* KLA) ineklerde ruminal ve endojen sentezinin yolları. Vaksenik asit (*trans-11* 18:1) elde edilen linoleik ve linolenik biyohidrojenasyon yolları rumen kutucuğunda ve Δ^9 -desaturaz ile endojen sentezi de meme bezi kutucuğunda gösterilmiştir (Bauman ve Lock 2006).

Butyrivibrio fibrisolvens ve diğ er bazı rumen bakterileri doymamış yağ asitlerinin biyohidrojenasyonunda rol alırlar (Ş ekil 3.4) (Bauman ve ark. 1999). Biyohidrojenasyonda birkaç biyokimyasal adım ve farklı türde rumen bakterileri yer alır (Kemp ve Lander 1984). Karbon zincirindeki çift bağlar indirgenerek yağ asidi daha doymuş hale gelir. Son ürün stearik asittir (Harfoot ve Hazlewood 1988). Ruminant diyeti yüksek miktarda linoleik asit (C18:2) yada linolenik asit (C18:3) içermesine rağmen (Latham ve ark. 1972) adipoz doku ve süte yalnızca az bir miktar doymamış yağ asidi aynen geçer (Bauman ve Lock 2006).



Ş ekil 3.4. *Butyrivibrio fibrosolvens* bakterileri (Anonymous 2009e)

Linoleik asitin biyohidrojenasyonu *cis-12* çift bağının linoleat izomeraz enzimi vasıtasıyla izomerizasyonu ile *c9t11* KLA izomerinin oluşmasıyla başlar (Kepler ve Tove 1967). İkinci reaksiyon da *c9t11* KLA'nın vaksenik asite dönüşmesi şeklindedir (Ş ekil 3.5). Yani *c9t11* KLA (rumenik asit) sadece bir ara üründür. Bu dönüşüm bir redüktaz tarafından katalizlenir. VA hem linoleik hem de linolenik asitin biyohidrojenasyonunun ara ürünü durumundadır (Ş ekil 3.5). Son olarak da vaksenik asit stearik asite yavaş bir biçimde hidrojene olur (Tanaka ve Shigeno 1976). Bu yavaş indirgenme sayesinde vaksenik asit rumende birikerek daha fazla absorbe olabilmektedir (Bauman ve ark. 1999). Bu adım yine rumende *trans* yağ asidi birikimine neden olur (Keeney 1970). İneklerin sütlenmesi için beslenmesi tipik olarak %4 ile

5 arasında, linoleik ve linoleik aside dönüşen temel ÇDYA'ların bulunduğu yağ içerir ve bu yağ sırasıyla başlıca besinsel konsantrelerden ve yemlerden alınır. Besinsel lipidler rumene girdiği zaman ilk adım, trigliseritlerdeki, fosfolipitlerdeki ve glikolipitlerdeki ester bağlantılarının hidrolizidir. Besinsel lipidlerin hidrolizi rumen bakterileri tarafından üretilen ekstraselüler lipazları içerir; rumen hidrolizinde rumen protozoası ve fungusinin veya salgı veya bitki lipazlarının önemli rolleri olduğu da ileri sürülmektedir (Bauman ve Lock 2006).

Rumen de olan besinsel lipidlerin ikinci ana dönüşümü ÇDYA'ların biyohidrojenasyonudur ve bu proses ilk olarak yağ asitlerinin serbest halde olmasını gerektirir. *Butyrivibrio fibrosolvens*'in de aralarında bulunduğu bazı bakterilerin, konjuge c/t çift bağı oluşturmak ve bu konjuge yağ asitlerini hidrojene etmek için ÇDYA'nın çift cis bağlarını izomerize etme kapasitesi vardır çünkü enzimlerin linoleat (linoleik asit tuzu) izomerazını ve KLA'nın redüktozunu açığa çıkarırlar. Bu aşamadan linoleat izomeraz enzimi sorumludur (Bauman ve Lock 2006). İzomeraz enzimi biyohidrojenasyonun ilk adımını katalizleyen enzimdir. *Butyrivibrio fibrisolvens*'den gelen izomeraz bakteriyel hücre membranına bağlı tanecikli bir enzimdir ve cis-9, cis-12 dien sistemi için tam bir substrata ve serbest bir karboksil grubuna gereksinimi vardır (Kepler ve Tove 1967 Kepler ve ark. 1970). Bu enzimin kinetik özellikleri sınırlı sayıda bakteride karakterize edilmiştir (Kepler ve Tove 1967, Kepler ve ark. 1970, Yokoyama ve Davis 1971, Kemp ve ark. 1984). Kemp ve Lander (1984) biyohidrojenasyonla alakalı olan rumen bakterilerini metabolik metotlarına göre iki gruba ayırdı. Grup A 18 karbonlu ÇDYA'ları trans 18:1 yağ asitlerine hidrojene edebilen bakterileri, çok az bir tür, içermektedir. Grup B ise trans 18:1 yağ asitlerini stearik aside hidrojene edebilen bakteriler olarak tanımlanmıştır (Harfoot and Hazlewood 1997).

Linoleik asitten rumende oluşan KLA'nın çok büyük bir kısmı vaksenik asit ve stearik aside biyohidrojene olur (Palmquist 1993).

Aşağıda linoleik asitin rumendeki biyohidrojenasyon basamakları belirtilmektedir (Kemp ve Lander 1984, Harfoot ve Hazelwood 1988, Bauman ve ark. 1999):

Grup A bakterileri:

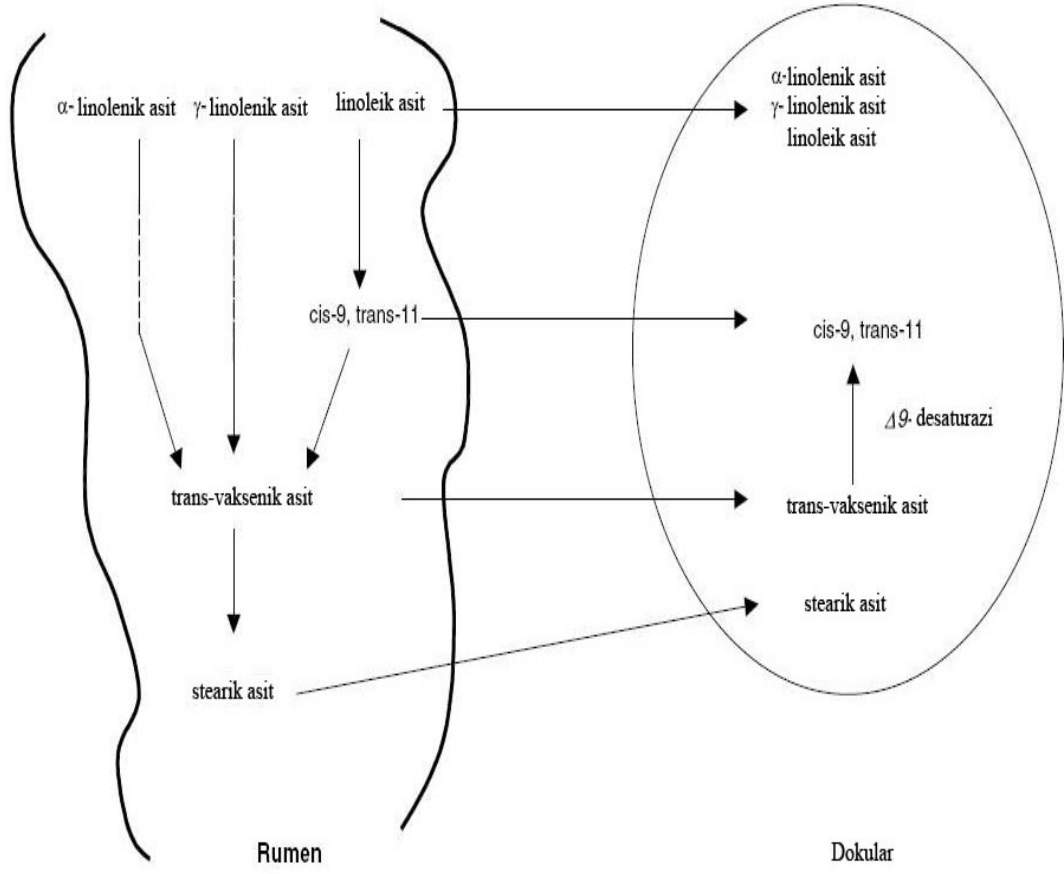
- 1- LA'nın 12. sıradaki karbonu 11. sıraya transfer olur dolayısıyla *c9t11* KLA meydana gelir.
- 2- Hızlı bir biyohidrojenasyonla *cis-9* bağı ayrılarak *trans*-vaksenik asit oluşur.

Grup B bakterileri:

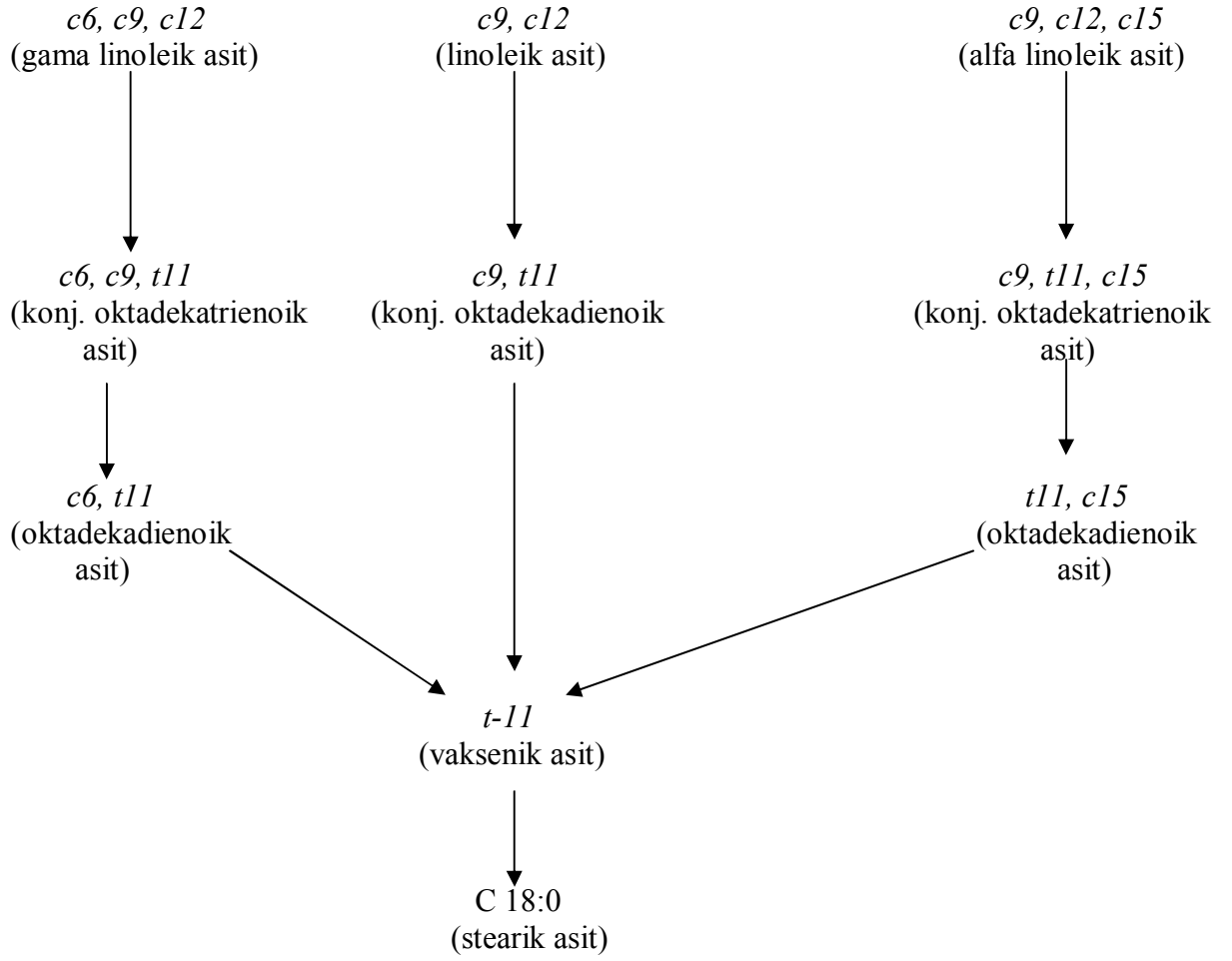
- 3- Vaksenik asit stearik asite çevrilir.

(KLA) *T10c12* izomerinde benzer biçimde bakteriyel izomerazlar aracılığıyla oluşur ancak o linoleik asitten oluşurken linolenik asitten oluşup oluşmadığı açık değildir (Khanal ve Dhiman 2004).

Analitik tekniklerin gelişmesiyle rumende meydana gelen biyohidrojenasyon prosesinin karmaşıklığını anlayabilme yetisi kazanılmıştır. RA ve VA ara ürünlerini içeren ana yollar olmasına ek olarak başka yollar da olmalıdır. Yetişkin sığırlar ve süt veren ineklerden elde edilen sınırlı bilgiye dayanarak *trans-18:1* ve KLA izomerlerinin biyohidrojenasyon sırasında oluşan ve rumenden çıkan miktarlarının aralığı Çizelge 3.1'de gösterilmektedir (Bauman ve Lock 2006). Yine Şekil 3.6'da farklı konfigürasyonlardaki linoleik asit izomerlerinin hepsinin de rumen biyohidrojenasyonlarında stearik asite dönüşümlerinde VA'nın ara ürün olduğu gösterilmiştir.



Şekil 3.5. *c9t11-18:2*'nin biyosentezi (Schmid ve ark. 2005).



Şekil 3.6. C18 doymamış yağ asitlerinin ruminantlarda biyohidrejenasyon yolu (Harfoot ve Hazelwood 1988).

Çizelge 3.1. Yetişkin ve süt veren sığırlardaki *trans* C18:1 ve konjuge C18:2 yağ asitlerindeki çift bağ pozisyon ve ruminal çıkış aralığı (Bauman ve Lock 2006).

<i>Trans</i> 18:1		Konjuge 18:2	
İzomer	Ruminal çıkış (g/gün)	İzomer	Ruminal çıkış (g/gün)
<i>trans</i> 4	0,5-0,7	<i>trans</i> 7, <i>cis</i> 9	<0,01
<i>trans</i> 5	0,4-0,6	<i>trans</i> 7, <i>trans</i> 9	<0,01-0,05
<i>trans</i> 6-8	0,4-6,7	<i>trans</i> 8, <i>cis</i> 10	0,01-0,02
<i>trans</i> 9	0,8-6,2	<i>trans</i> 8, <i>trans</i> 10	<0,01-0,10
<i>trans</i> 10	1,7-29,1	<i>cis</i> 9, <i>cis</i> 11	<0,01
<i>trans</i> 11	5,0-121,0	<i>cis</i> 9, <i>trans</i> 11	0,19-2,86
<i>trans</i> 12	0,5-9,5	<i>trans</i> 9, <i>trans</i> 11	0,22-0,55
<i>trans</i> 13+14	6,5-22,9	<i>trans</i> 10, <i>cis</i> 12	0,02-0,32
<i>trans</i> 15	3,2-8,5	<i>trans</i> 10, <i>trans</i> 12	0,05-0,06
<i>trans</i> 16	3,1-8,0	<i>cis</i> 11, <i>trans</i> 13	0,01-0,10
		<i>trans</i> 11, <i>cis</i> 13	0,01-0,46
		<i>trans</i> 11, <i>trans</i> 13	0,09-0,40
		<i>cis</i> 12, <i>trans</i> 14	<0,01-0,05
		<i>trans</i> 12, <i>trans</i> 14	0,08-0,19

pH'nın düşerek rumen bakteri popülasyonunun değişmesiyle biyohidrojenasyon yolları ve son ürünleri değişebilir (Leat ve ark. 1977, Bauman ve ark. 1999). Linoleik asit ve linolenik asitin biyohidrojenasyonunda yer alan bakterilerin rumen koşullarındaki yaşayabilirlikleri açısından rumen pH'sı önemli rol oynar. Rumen pH'sı 6.0 yada üzerinde olduğunda rumen kültüründe *trans* vaksenik asit ve KLA miktarına pozitif etkide bulunur (Troegeler-Meynadir ve ark. 2003). Hayvanın diyetinin içeriğine göre rumen pH'sı doğrudan etkilendiğinden alınan diyetle rumende sentezlenen *trans* vaksenik asit ve KLA miktarı bu yönden de etkilenir.

Alınan besin miktarından ziyade beslenme tipi, biyohidrojenasyona etki eden asıl faktör olarak görülmektedir ve rumen çevresindeki indirgenmiş gıda değişiklikleri, yağ asidi ara ürünlerinde önemli değişikliklerle sonuçlanan biyohidrojenasyon yolunun kaymasına sebep olabilmektedir (Bauman ve Lock 2006).

3.2. *cis 9, trans 11* Konjuge Linoleik Asit (Rumenik Asit)

Rumenik asitin (RA) inek sütünde yüksek miktarda olması olası değildir. Çünkü biyohidrojenasyonda bir ara ürün olduğundan dolayı dokulara dağılımı sınırlıdır (Wahle ve ark. 2004). RA sütteki toplam yağ asitlerinin %0,5 kadar az bir kısmını oluşturur. Rumenik asitin endojen sentez kaynağı olan ve süt, peynir, yoğurt, tereyağı ve eti içeren ruminant kaynaklı gıdaların yağındaki majör *trans* tekli doymamış yağ asiti olan vaksenik asit de (*trans 11-18:1*) %2,4 civarındadır (Jiang 1998). Süt yağındaki RA'nın %70'i meme bezlerindeki adipoz dokuda ve diğer dokularda Δ^9 desaturazın aktivitesi ile vaksenik asitten sentezlenir (Bickerstaffe ve Annison 1970, Griinari ve Baumann 1999). Sütteki *c9t11* KLA oluşumunun başlıca yolu bu şekilde vaksenik asitin KLA'ya dönüşümüdür (Pariza ve ark. 2001). Bazı çalışmalarda vaksenik asit konsantrasyonunun süt yağındaki RA ile korelasyon halinde olduğu bildirilmiştir (Jiang ve ark. 1996, Bauman ve ark. 1999). Bu yakın ilişki ruminantların adipoz dokularındaki Δ^9 desaturazın yüksek konsantrasyondaki mevcudiyetiyle açıklanmıştır (Corl ve ark. 2002).

KLA'nın bilinen ilk sentez şekli rumende linoleik asitin biyohidrojenasyonu esnasında ara ürün olarak ortaya çıkmasıdır. Rumen işlevi ve süt ve doku lipidlerinde bulunan KLA özü arasında güçlü bir bağlantı olmasına rağmen yalnızca oldukça düşük bir miktarda KLA rumen ve ince bağırsaktan absorbe edilmektedir (Griinari ve Bauman 1999). Rumen biyohidrojenasyonunda bir başka ara üründe vaksenik asittir. Süt yağındaki VA ve RA seviyeleri arasında yakın doğrusal bir ilişki gözlenmiştir (Jiang ve ark. 1996, Jahreis ve ark. 1997, Lawless ve ark. 1998, Griinari ve Bauman 1999). Bu iki yağ asidi ara ürünü konseptte uygun olarak rumendeki tam biyohidrojenasyondan kaçmıştır ve sonradan sindirim alanında absorplanıp süt yağı sentezi için kullanılmıştır. Beslenme çalışmaları, keten tohumu yağı ve linolenik asidin diğer kaynaklarıyla beslenildiği zaman süt yağındaki KLA yağının arttığını göstermiştir (Kelly ve ark. 1998a, Dhiman ve ark. 2000, Lock ve Garnsworthy 2002). RA linolenik asidin biyohidrojenasyonunda ara ürün değildir, VA hem linoleik hem de linolenik asidin biyohidrojenasyonunda ara ürün olarak oluşur. VA'nın RA'ya oranı rumen sıvısında >50:1 olmasına rağmen sütte sadece yaklaşık 3:1'dir. Griinari ve Bauman (1999) bu faktörlere dayanarak endojen sentezin VA'nın substrat olduğu Δ^9 -desaturaz enzimini içeren sentezle birlikte, süt yağında bulunan RA'nın önemli bir kaynağı olabileceğini ileri sürdüler (Şekil 3.7) (Bauman ve Lock 2006). Yine Knight ve ark. (2003) KLA ve *trans*-vaksenik asit

arasındaki sıkı bağıntıları göz önüne alarak, vaksenik asitin desaturasyonunun kas lipidlerindeki KLA'nın temel kaynağı olduğu sonucuna varmışlardır.

Yapılan çalışmalarda farklı besinler ve deneysel yaklaşımlar kullanan araştırmacılar benzer sonuçlarına göre; süt yağındaki RA'nın ana kaynağı endojen sentezdir (Griinari ve ark. 2000, Corl ve ark. 2001, Lock ve Garnswoerthy 2002, Shingfield ve ark. 2003, Kay ve ark. 2004) (Şekil 3.7). Bu yüzden endojen sentez, süt yağındaki en baskın izomer olan *c9t11*'e temeldir ve süt yağında VA ile RA arasında gözlenen nispeten sabit oran Δ^9 -desaturaz için substrat ürün ilişkisini işaret etmektedir (Bauman ve Lock 2006).

3.3. *Trans-7, cis-9* Konjuge Linoleik Asit

Toplam KLA'nın %3-16'sını oluşturur. Süt yağındaki ikinci bol bulunan KLA izomeridir. Ruminal kaynaklı *trans 7 18:1*'den Δ^9 -desaturaz ile endojen sentezi başlıca üretim yoludur (Corl ve ark. 2002).

Yurawecz ve ark. (1998) süt yağındaki *trans-7, cis-9* KLA'nın varlığını ilk kanıtlayanlar oldular ve bunu yaparken gümüş nitrat-HPLC, GC-MS ve Fourier dönüşüm kızıl ötesi spektroskopinin kombinasyonlarını kullanmışlardır. Bu KLA izomeri GC'nin rutin kullanımında RA ile birlikte ayrıştığı için daha önce saptanamamıştır. Bu yüzden bilimsel literatürde bildirilen RA konsantrasyonları *trans-7, cis-9* KLA'yı bir bileşen gibi içermektedir. Çalışmalarda süt yağındaki *trans-7,cis-9* KLA genellikle RA'nın %10'u civarındadır ve muhtelif katları diğer KLA izomerlerinden büyüktür (Sehat ve ark. 1998, Yurawecz ve ark. 1998, Bauman ve ark. 2000, Corl ve ark. 2002, Piperova ve ark. 2002). Fare karaciğerinden alınan Δ^9 -desaturaz ile yapılan eski araştırmalar *trans-7 18:1*'in bu enzime substrat olarak hizmet ettiğini kanıtlamıştır (Mahfouz ve ark. 1980, Pollard ve ark. 1980). Rumen çıkışında düşük miktarda bulunur (Bauman ve Lock 2006).

3.4. Δ^9 -desaturaz Enzim Sistemi

Griinari ve Bauman (1999), dokulardaki ve süt yağındaki KLA'nın önemli bir kısmının Δ^9 -desaturaz aktivitesi ile endojen sentez orjinli olduğunu belirttiler. Griinari ve ark. (2000) süt yağındaki tüm KLA'nın %64'ünün endojen sentez kaynaklı olduğunu gösterdiler. Buradan süt yağındaki KLA'nın başlıca kaynağının endojen sentez olduğu varsayımı çıkmaktadır.

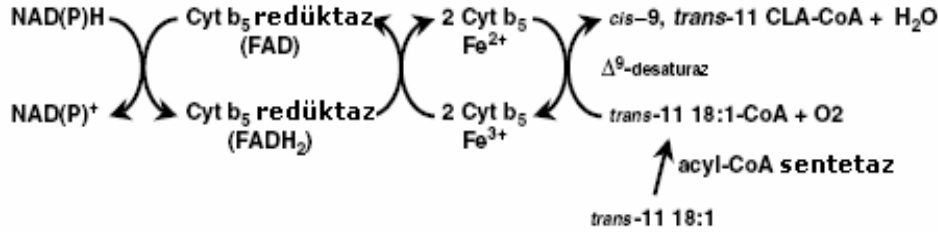
KLA'nın doku yağ konsantrasyonuyla *trans* vaksenik asitin konsantrasyonu arasında yüksek korelasyon ($r^2=0.84$) gözlenmiştir. Yine koyun etinde (Bolte ve ark. 2002) ve keçi süt yağında (Chilliard ve ark. 2003) artan KLA miktarının yüksek *trans* vaksenik asit miktarıyla ilişkili olması post ruminal sentezin bu ürünlerde bulunan KLA'nın oluşmasındaki hakim sentez olduğunu gösteren bir örnektir (Khanal ve Dhiman 2004).

Desaturaz sistemi NAD(P)-sitokrom b_5 redüktaz, sitokrom b_5 , asil-CoA sentetaz ve Δ^9 -desaturazı içeren bir multienzim kompleksidir (Şekil 3.7) (Bauman ve ark. 1999). Steroil CoA ve palmitoil CoA Δ^9 -desaturazın majör substratlarıdır ve bunlar sırasıyla oleoil-CoA ve palmitoleoil-CoA'ya dönüşürler (Ntambi 1999). Bu reaksiyonun yağ asidi ürünleri özellikle membran akışkanlığının sürdürülebilmesi için fosfolipitlerin ve trigliseritlerin önemli komponentleridirler (Bauman ve ark. 1999).

Δ^9 -desaturazın türlere göre dokulardaki dağılımı farklılık gösterir. Kemirgenlerde mRNA konsantrasyonu ve enzim aktivitesi en fazla karaciğerdeyken (Ntambi 1995) gelişmekte olan koyunlarda ve sığırlarda mRNA bolluğu ve enzim aktivitesi adipoz dokuda oldukça yüksek miktarda Δ^9 -desaturaz bulunduğunu göstermiştir (Wahle, 1974; St. John ve ark. 1991; Chang ve ark. 1992; Cameron ve ark. 1994; Page ve ark. 1997). Geviş getiren hayvanların karaciğeri kemirgenlerinkine karşılık ihmal edilebilir bir aktiviteye sahiptir. Hem büyükbaş (Cooney ve Headon 1989, Chung ve ark. 2000) hem de küçükbaş hayvanların (Ward ve ark. 1998) Δ^9 -desaturaz genleri klonlanmış ve sadece tek bir gen bulunmuştur. Bu insanlardakine benzerdir. Fakat sıçanlarda genin iki izoformunun tanımlanması ve farelerde üç izoformunun karakterize edilmesinden dolayı kemirgenlerde farklılık gösterir (Ntambi ve Miyazaki 2004). Ruminantlardaki *c9t11* KLA'nın temel kaynağının adipoz doku olduğu ileri sürülebilir (Bauman ve ark. 1999). Meme bezi ruminantlarda *c9t11* KLA izomerinin sentezinin Δ^9 -desaturaz aktivitesine de bağlı olarak yapıldığı bir yerdir (Kinsella 1972). Laktasyon boyunca *c9t11* KLA'nın endojen sentezindeki başlıca yer meme bezleridir. Δ^9 -desaturazın mRNA ekspresyonu ve enzim aktivitesi diyetdeki değişiklik, hormonal denge ve fizyolojik durumdan etkilenir (Bauman ve ark. 1999).

Endojen sentezin süt yağındaki *trans*-7, *cis*-9 KLA'nın ve RA'nın en baskın kaynağı olması Δ^9 -desaturazın KLA biyolojisindeki kritik rolünü vurgulamaktadır. Bu enzim burada Δ^9 -desaturaz olarak tanımlanmasına rağmen stearik asidin onun en yaygın substratı olmasından dolayı biyokimya alanında stearoil-CoA desaturaz olarak da bilinir (Bu tezde iki isimde

kullanılmıştır). Ruminantlardaki Δ^9 -desaturaz hakkındaki bilgi sınırlıdır, şu anki bilgiler asıl olarak kemirgenler üzerinde yapılan araştırmalardan gelmektedir (Bauman ve Lock 2006).



Şekil 3.7. Vaksenik asidin (*trans*-11 18:1) rumenik aside (*cis*-9, *trans*-11 KLA) dönüşümünü gösteren Δ^9 -desaturaz enzim sistemi (Bauman ve Lock 2006).

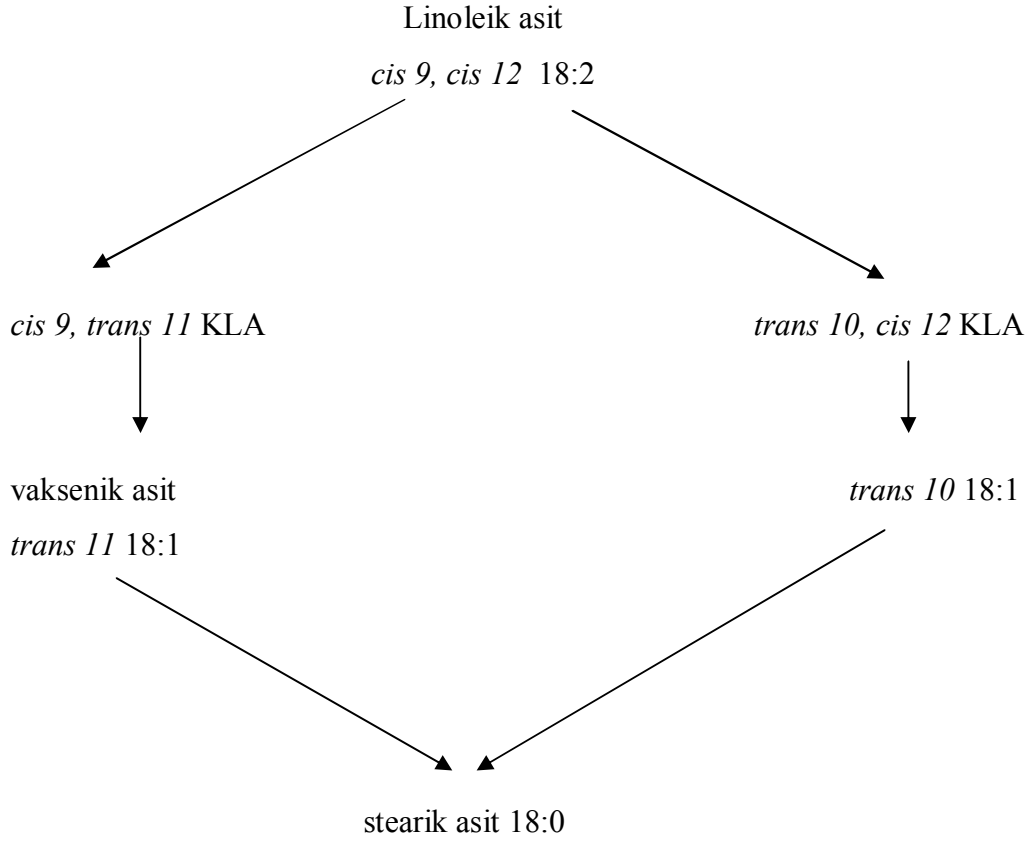
3.5. Minör Konjuge Linoleik Asit İzomerleri

Minör KLA izomerleri rumende, sütte ve doku yağlarında bulunur (Piperova ve ark. 2002). Bunlar daha önce belirtilen sentez yollarından başka biçimlerde de sentezleniyor olabilirler. Shorland ve ark. (1957) bu yağ asitlerinin çift bağ migrasyonu ile anaerobik rumen bakterilerinin enzimatik biyohidrojenasyonu ile oluştuğunu ileri sürdüler. Minör KLA izomerleri sütte, ette ve rumende geniş çeşitlilikte bulunurlar (Khanal ve Dhiman 2004). Bu muhtemelen ruminal bakterilerin sahip olduğu çeşitli *cis*, *trans* izomerler sayesinde. Minör *cis-trans*, *trans-cis*, *cis-cis* ve *trans-trans* izomerleri rumen sıvısı (Corl ve ark. 2002) ve duodenal sıvıda (Piperova ve ark. 2002, Shingfield ve ark. 2003) büyük ölçüde saptanmışlardır. Endojen sentezlerinin olup olmadığı ise henüz tam olarak bilinmemektedir. Et yada sütte çoğu %0,05'in altında olduğundan biyolojik özellikleri henüz belirlenmemiştir. Piperova ve ark. (2002) bu izomerlerden bazılarını duodenal sıvıda tespit etmişler ve miktarlarının Rumen sıvısında süt yağına göre daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Diyet ve diğer faktörlerin süt ve et yağındaki minör KLA izomerlerine etkisiyle ilgili bilgiler sınırlıdır.

Beslenmenin rumen çıkışına ve süt yağının diğer KLA molekülleri içeriğine etki ettiği gösterilmiştir, buna rağmen süt yağında toplam KLA moleküllerinin küçük bir kısmı daima değişmeden kalır. Örnek olarak linoleik asit besinsel ekler tarafından zengindir ve *trans*-11,

cis-13 KLA, *trans-11*, *trans-13* KLA , *cis-12*, *trans-14* KLA ve *trans-12*, *trans-14* KLA'nın oranlarına göre artar (Griinari ve ark. 2000a, Griinari ve Shingfield 2002). 9,11 ve 10,12 çift bağ pozisyonuna sahip *trans-trans* KLA izomerlerinin rumen çıkışı, alınan gıdalar yüksek oranda konsantreler (Piperova ve ark. 2002) veya balık yağı eki (Shingfield ve ark. 2003) içerdiğinde artar. Kraft ve ark. (2003) Alp'lerde otlatılan ineklerden aldıkları süt yağında *trans-11*, *cis-13* KLA'nın toplam KLA'nın %2 ila %8'ini teşkil ettiğini belirtmişlerdir. Kramer ve ark. (2004) Alp ineklerinin sütünden üretilen peynir örneğinde bu izomerden yüksek konsantrasyonda bulduklarında bu durumu doğruladılar ve ayrıca Yak sütü yağında (Cruz-Hernandez ve ark. 2004) da kayda değer konsantrasyonda olduğunu gözlemlediler. Kraft ve ark. (2003) *trans-11*, *cis-13* KLA'nın, Alp otlarındaki lipid içeriğine dayanan linolenik asidin rumen biyohidrojenasyonu yoluyla üretilmiş olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Fakat bu kesin olarak kanıtlanmamıştır. Sonuç olarak, beslenmenin KLA üzerindeki etkileriyle ilgili çoğu araştırma minör KLA'ların tam aralığını çözmek için gereken detaylı analitik metotları kullanmamıştır. Bu yüzden rumen biyohidrojenasyon yollarını daha fazla tanımlamak ve onların spesifik rumen bakterileri ve gıdalarla olan ilişkilerini kanıtlamak gelecek araştırmalar için önemli alanlardır (Bauman ve Lock 2006).

C9t11 izomeri ile beraber KLA'nın biyolojik aktif iki izomerinden biri olan *t10c12* KLA rumen kaynaklıdır ve endojen olarak üretilmez. *M. elsdenii* linoleik asitin *cis* 12 çift bağı yerine *cis* 9 çift bağı izomerize eder. Böylece *t10c12* KLA üretilir. (KLA) *T10c12* izomeri daha sonra *B. fibrosolvans* redüktaz yoluyla *trans* 10 18:1'e biyohidrojene olur. Daha sonra *trans* 10 18:1 stearik asite indirgenir (Şekil 3.8) (Griinari ve Bauman 1999).



Şekil 3.8. Rumenik asitin ruminal biyohidrojenasyon yolu (Griinari ve Bauman 1999)

Aşağıda bazı KLA izomerlerinin sentezlendikleri yer ve biçimleri özetlenmiştir;

Cis 9, trans 11 KLA: Rumen biyohidrojenasyonunda ara madde olarak + dokularda endojen sentez (Griinari ve Bauman 1999).

Trans 10 cis 12 KLA: Rumen biyohidrojenasyonunda ara madde olarak (Griinari ve Bauman 1999).

Trans 7, cis 9 KLA: Dokularda endojen sentez (Corl ve ark. 2002).

Minör KLA izomerleri: Kesin olarak belirlenememiştir. Yalnızca ruminal olarak üretilmeleri olasıdır (Piperova ve ark. 2002).

4. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN BESİNSEL KAYNAKLARI

KLA'nın en önemli kaynağı geniş getiren hayvanların vücut dokuları ve özellikle de yağ dokusu ile süt ve süt ürünleridir (Kelly ve ark. 2001, Wang ve Jones 2004, Wahle ve ark. 2004). Kümes hayvanları ve yumurtalarında daha az miktarda olmakla beraber önemli KLA kaynaklarıdır. Hindi eti tavuk etinden daha fazla miktarda (yaklaşık 2,5 mg KLA/g yağ) KLA içerir. Bitkisel kaynaklı gıdalarda ise çok düşük miktarlarda bulunabilir. Bitkisel yağlarda rafine proseslerindeki ısıtma, ağartma ve deodorizasyon gibi işlemlerin etkisiyle az miktarda KLA oluşmaktadır (0,6-0,9 mg KLA/g yağ) (Wahle ve ark. 2004). Ruminant et kaynaklarından danada en az miktarda bulunurken (yaklaşık 2,7 mg KLA/g yağ) en yüksek koyun etinde (yaklaşık 5,6 mg KLA/g yağ) bulunur. Sığır etinde 2,9-4,3 mg KLA/g yağ aralığında bulunur. Süt, peynir ve yoğurt gibi süt ürünlerindeki KLA konsantrasyonunun hayvanın diyetine bağlı olarak 3,6-6,2 mg KLA/g yağ arasındaki oranlarda olduğu bildirilmiştir (Jiang ve ark. 1996, Fritsche ve Steinhart 1998). Su ürünlerinde yine oldukça düşük miktarlarda (0,1-0,9 mg KLA/g yağ arasında) bulunur (Chin ve ark. 1992, Shantha ve Decker 1993, McGuire ve ark. 1999). Yumurta sarısında da minimal miktarda KLA bulunmaktadır (Watkins ve ark. 2001).

KLA'dan zengin gıdalar ve içerdikleri KLA miktarları Çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Bazı gıdaların KLA içerikleri*

Gıda	KLA miktarı (mg/g yağ)
Taze sığır eti	4,3
Kuzu eti	5,6
Dana eti	2,7
Sığır kıyması	4,3
Tavuk	0,9
Taze hindi eti	2,5
Homojenize süt	5,5
%2 yağlı süt	4,1
Konsantre süt	7,0
Ayran	5,4
Tereyağı	4,7
Yoğurt	4,8
Çedar peyniri	4,1
Dondurma	3,6
Beyaz peynir	4,5
Safran çiçeği yağı	0,7
Ayçiçeği yağı	0,4
Kanola yağı	0,5
Mısırözü yağı	0,2
Yumurta sarısı	0,6
Somon balığı	0,3
Alabalık	0,3
Domuz eti	0,6

* (Mac Donalds 2000, İnanç 2006, Kurban ve Mehmetoğlu 2006)

KLA bir yağ asiti olduğundan dolayı süt yağı ve kas yağında bulunmaktadır. Yaklaşık olarak KLA alımının %60'ını süt ürünleri sağlarken, et ürünleriyle %32'si sağlanır (Shantha ve Decker 1993). KLA izomerlerinin toplamı sığır etindeki toplam yağ asitlerinin yaklaşık %1'ini (Rule ve ark. 2002) ve süt ürünlerindeki toplam yağ asitlerinin %2'sini oluşturur (Bauman ve ark. 1999). Süt ürünleri arasında peynir en temel KLA kaynağıdır, sırasıyla erkek ve kadınlarda toplam alınan KLA'nın %30 ve %33'ü peynir kaynaklıdır (Chin ve ark. 1992).

Booth ve ark. (1933) ilk olarak, yaz yağından elde edilen yağ asitlerinin 230 μm 'de çok daha kuvvetli spektrofotometrik absorpsiyon sergilemesiyle kış yağından elde edilen yağ asitlerinden farklılık gösterdiğini kanıtladılar. Sonradan bu dalga boyundaki adsorpsiyonun konjuge çift bağ çiftinden kaynaklandığı sonucuna varıldı (Moore 1939). *C9t11*

oktadekadienoik asidi süt yağındaki konjuge çift bağ çifti içeren yağ asidi olarak tanımlayan ilk kişi Parodi (1977)'dir. Analitik tekniklerin gelişmesiyle geviş getiren hayvanlardaki süt yağının ve vücut yağının, çift bağ çiftinin pozisyon farkından (rn: 7-9, 8-10, 9-11, 10-12, 11-13) veya geometrik yönelim farkından (*cis-trans*, *trans-cis*, *cis-cis* ve *trans-trans*) kaynaklanan birçok KLA izomerinin olduğu keşfedildi. KLA izomerleri ve onların süt ve süt ürünlerindeki yaklaşık seviye aralıkları izelge 4.2'de özetlenmiştir (Bauman ve Lock 2006).

C9t11 büyükbaş hayvan yağındaki toplam KLA'nın %57'den %85'e kadarını, süt ürünlerinde %73'den %93'e kadarını oluşturduğundan dolayı başlıca izomerdir ve geviş getiren hayvanların rumeninde diyetle alınan LA'in bakteriyel hidrojenasyonu oluşma mekanizmalarından biri olduğu için rumenik asit olarak adlandırılır. (Kepler ve Tove 1967, Shantha ve Decker 1993, Kramer ve ark. 1998, Shantha ve ark. 1995). Çok daha az KLA içeren bitkisel yağlardaysa *c9t11* toplam KLA'nın %50'den azını oluşturur. *C9t11* KLA'nın hidrojenasyonu ile oluşan vaksenik asit ise süt ve süt ürünlerindeki majör doymamış tek çift bağlı yağ asididir (Parodi 1997, Wahle ve ark. 2004)

İkinci yaygın izomer de toplam KLA'nın yaklaşık %10'nunu temsil etmesiyle *trans-7*, *cis-9* KLA'dır. Diğer KLA izomerlerinin her biri düşük konsantrasyonda bulunurlar, genel olarak hayvan yağındaki toplam KLA'nın %0,5'den azını temsil ederler (Bauman ve Lock 2006). Ancak izomerlerin miktarları hayvanın diyetine, çevresel faktörlere, yaşa, yetiştirmeye, mevsime, tür ve genetik faktörlere göre değişkendir (McGuire ve McGuire 1999, Jahreis ve ark. 1997).

Çizelge 4.2. Süt ve süt ürünlerindeki pozisyonel ve geometrik konjuge C_{18:2} yağ asidi izomerlerinin aralığı (Bauman ve Lock 2006).

izomer	toplam KLA izomerlerindeki %
<i>trans 7, cis 9</i>	1,2-8,9
<i>trans 7, trans 9</i>	<0,1-2,4
<i>trans 8, cis 10</i>	<0,1-1,5
<i>trans 8, trans 10</i>	0,2-0,4
<i>cis 9, trans 11</i>	72,6-91,2
<i>trans 9, trans 11</i>	0,8-2,9
<i>trans 10, cis 12</i>	<0,1-1,5
<i>trans 10, trans 12</i>	0,3-1,3
<i>cis 11, trans 13</i>	0,2-4,7
<i>trans 11, cis 13</i>	0,1-8,0
<i>trans 11, trans 13</i>	0,3-4,2
<i>cis 12, trans 14</i>	<0,01-0,8
<i>trans 12, trans 14</i>	0,3-2,8
<i>cis-cis izomerleri</i>	0,1-4,8

5. SÜT YAĞINDAKİ KONJUGE LİNOLEİK ASİT İÇERİĞİNİN MODİFİKASYONU

KLA'nın sağlığa faydalı etkilere sahip olması ve özellikle süt ürünlerindeki potansiyel fonksiyonel gıda bileşeni olma özelliği, süt yağı KLA içeriğine etki eden faktörlerin tanımlanması için araştırma yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bu faktörler yağdaki KLA miktarının artırılması yönünde değerlendirilmelidir. Bunun için önemli etkenler (i) gıdadaki 18-karbon ÇDYA öncülerini arttırmak (linoleik ve linolenik asitler); (ii) VA'nın ara ürün olarak üretildiği rumen biyohidrojenasyon yollarını korumak; (iii) VA'nın birikmesi için 18-karbon ÇDYA'ların biyohidrojenasyondaki son adımını engellemek, (iv) meme bezindeki Δ^9 -desaturazı ve VA'nın RA'ya desaturasyonunu arttırmaktır. Ayrıca KLA'ca zenginleştirilmiş ürünlerin pazarlanmasından önce süt ürünlerinin kalitesine ve müşteri uygunluğuna olan etkileride araştırılmalıdır (Bauman ve Lock 2006).

5.1. Diyetel ve Besinsel Etkiler

İnek sütü yağı, KLA'nın en yaygın zengin ve doğal kaynağıdır. 1 gram yağdaki miktarı 2-37 mg arasındaki değerlerde belirlenmiştir (Parodi 1999, Stanton ve ark. 2003). Majör KLA izomeri olan *cis9 trans11* KLA'nın toplam yağ asitlerindeki miktarı 51,5 mg /g'dır (Bell ve ark. 2006) (Çizelge 4.2). Süt yağı içeriğindeki KLA oranının en önemli faktörü beslenmedir. Yüksek değerler genellikle, taze ot beslenmesi ile ortaya çıkar (Dhiman ve ark. 1999, Chilliard ve ark. 2000, Collomb ve ark. 2001, Chilliard ve ark. 2001, Collomb ve ark. 2002, Stanton ve ark. 2003, Lock ve Bauman 2004). Çok sayıda araştırma süt yağındaki KLA içeriğine etki eden en önemli faktörün gıda olduğunu ve beslenmeyle orantılı olarak birkaç kat arttırılabileceğini göstermiştir (Chilliard ve ark. 2000, Chilliard ve ark. 2001, Stanton ve ark. 2003, Lock ve Bauman 2004). Süt KLA'sını arttırmanın bir yolu gıda yoluyla alınan 18-karbon ÇDYA'ları arttırmaktır. Böylece rumen biyohidrojenasyonu için daha fazla substrat sağlanır. Linoleik ve linolenik asidin diyetel takviyeleri en kolay olarak bu yağ asitlerince zengin bitki yağları katılarak arttırılabilir (Collomb ve ark. 2006).

Doymamış yağların hayvanın diyetine eklenmesi süt yağındaki KLA ve *trans*-vaksenik asit miktarını arttırmaktadır (Chouinard ve ark. 2001).

Bazı yağlı tohumlar zengin çoklu doymamış yağ asiti kaynağı durumundadırlar. Bu yağlarla hayvanın beslenmesi süt yağ asiti içeriğini insanlar için daha faydalı besin değerine

dönüştürürler (Kennelly 1996). Linoleik asit (C18:2) ve linolenik asit (C18:3)ce zengin tohum yağlarıyla besleme, KLA ve α -linolenik asit gibi sağlığa faydalı yağ asitlerinin oranını artırır. Keten tohumu α -linolenik asit açısından zengindir. Ayçiçeği yağında linoleik asit açısından zengindir (Mustafa ve ark. 2003). Süt ve peynir de ayçiçeği ve keten tohumlarıyla beslemede C 18:2 ve C18:3 konsantrasyonlarında artış görülmüştür (Zhang ve ark. 2005).

Bazı bitki yağlarının süt yağındaki KLA seviyesi artışında etkili olduğu görülmüştür. Örnek olarak soya fasulyesi, ayçiçeği, kolza ve keten tohumu yağları yeme ilave edilerek süt yağındaki KLA miktarı arttırılmıştır (Kelly ve ark. 1998a, Dhiman ve ark. 2000, Chouinard ve ark., 2001, Lock ve Garnsworthy, 2002).

18-karbon ÇDYA'ların ineklerin besinine katılan miktarı, ÇDYA'ların rumen bakterilerinin metabolizması üzerinde sahip olabileceği ters etkiden (rumen fermantasyonunu ve hayvansal performansı azaltıcı) dolayı sınırlıdır (Jenkins 1993). Bu yüzden ineklerin yemlerinde toplam lipit %7'den az olacak şekilde sınırlandırılmıştır. Bu ek lipitlerin daha yüksek bir limitte kullanımını sağlar. Yüksek miktarda yağ eklendiğinde süt yağının KLA içeriğinin 10 kata kadar arttığı gözlenmiştir. Fakat rumen bakterisinin negatif etkilerinden dolayı bu artış seviyesi geçicidir ve birkaç hafta içinde artışlar 4-5 katta sabitlenecek şekilde düşer (Bauman ve ark. 2000).

Diyetsel ve besinsel faktörler süt yağındaki KLA miktarını, biyohidrojenasyonun son basamağını kısıtlayarak arttırabilir (Şekil 3.7). Bu genellikle rumen çevresinin direkt veya dolaylı olarak değişmesinden kaynaklanır; net sonuç VA'nın, KLA'nın endojen sentezi için olan öncünün rumen çıkışındaki miktarının arttırılmasıyla birikimidir. Sınırlı sayıda bakteri türünün biyohidrojenasyonun son basamağını gerçekleştirebildiği görülmüştür ve muhtemelen rumen çevresindeki değişiklikler bu türlerde indirgenmeyi başlatmakta veya VA'nın stearik aside indirgenme kapasitesinin düşmesine sebep olmaktadır (Bauman ve Lock 2006).

Taze otların bol olduğu zamanlarda KLA miktarının en yüksek olduğu bildirilmiştir (Riel 1963, Bani ve ark. 1996, Jahreis ve ark. 1997, Lock ve Garnsworthy 2003).

Süt yağındaki KLA miktarının arttırılması için en etkili diyetel işlem 18-karbon ÇDYA'ların miktarının arttırılması ve rumen çevresinin modifiye edilmesidir. Bu konuda yapılan en geniş çalışmalar taze ot kullanımıyla ilgilidir ve taze ot kullanımıyla yapılan çok sayıda çalışma süt

yağındaki KLA miktarının 2-3 kat artışıyla sonuçlanmıştır (Stanton ve ark. 1997, Kelly ve ark. 1998b, Dhiman ve ark. 1999). Mevsimsel faktörlerin sütteki KLA miktarına etkileri; taze otlar bol olduğunda miktar en yüksek seviyededir ve üreme mevsimi süresince düşer (Riel, 1963, Banni ve ark. 1996, Auldist ve ark. 2002, Lock ve Garnsworthy, 2003). Genel olarak, besindeki en yüksek taze ot oranına sahip üretim sistemleri süt yağındaki en yüksek KLA seviyesini vermiştir. Örnek olarak Jahreis ve ark. (1997), yaz ayları boyunca otlatılan ineklerin bütün bir yıl boyunca barınakta tutulan ve silajla beslenen ineklere göre sütlerinde daha yüksek KLA seviyesine sahip olduğunu belirtmişlerdir (Bauman ve Lock 2006).

Taze otların kullanımının süt yağındaki KLA miktarının artışında çarpıcı etkisi olmasına rağmen benzer artış bitkisel yağ/yağlı tohumlar ve balık yağı/balık besini ilaveleri gibi standart besin içerikleriyle de sağlanabilir. Ayrıca ilavelerin kombinasyonunu içeren diyetel rejimlerin sütteki KLA seviyesini arttırıcı etkisi olduğuna bazı kanıtlar vardır. Örnek olarak; Whitlock ve ark. (2002) bitki ve balık yağının beraber kullanılmasının ayrı ayrı kullanılmalarına göre daha yüksek seviye verdiğini gözlemlediler. Süt yağındaki KLA miktarını arttırmak için tasarlanan bütün diyetel durumlarda, biyohidrojenasyonun normal VA yolunun korunması en önemli durumdur. Eğer biyohidrojenasyonda kayma meydana gelirse *trans* yağ asitlerinin düzeni değişir ve VA'nın rumen çıkışında düşüş olur ve bunun bir sonucu olarak süt yağındaki KLA seviyesinde de düşüş olur (Bauman ve Lock 2006).

Süt yağında KLA konsantrasyonunu etkileyen diyetel faktörler Çizelge 5.1'de özetlenmiştir.

Süt yağındaki KLA üzerinde merada otlatmanın, bitkisel yağların, deniz yağlarının ve bitki ve deniz yağı bileşiminin etkileri aşağıda ayrı başlıklar halinde ele alınmıştır.

Çizelge 5.1. Süt yağında KLA konsantrasyonunu etkileyen diyetel faktörler (Bauman ve ark. 1999).

Diyetel Faktör	Süt yağındaki KLA içeriği	Referans ^a
Lipid substrat		
Doymamış ve doymuş yağ	Doymamış yağın eklenmesi artırır	13
Bitkisel yağlar		
Bitkisel yağın tipi	Doymamış yağ asitleri yüksek yağlar artırır	2,7,11,14
Bitkisel yağın seviyesi	Doza bağlı artış	2,5,7
Bitkisel yağların Ca tuzları	Arttı	11
Yağlı tohumlar		
Taze tohumlar	Etki yok	7, 11
İşlenmiş tohumlar	Arttı	10,11,16,22
Yağlı mısır tohumu ve silajı	Minimal etki	3,11
Yan ürün hayvan yağı	Minimal etki	11
Rumen çevresi değiştiricileri		
Yem konsantrasyon oranı	Değişken etki	4,12,13
Yapısal olmayan karbonhidrat seviyesi	Minör etki	12,25
Kısıtlanmış besleme	Değişken etki	1,4,10
Balık yağları/Balık öğünü	Arttı	3,11,19
Deniz algi	Arttı	23
İyonoforlar	Değişken etki	3,12,18
Diyetel tamponlar	Nitelikli fiber ile az miktarda etki	12
Kombinasyon		
çayırdan otlama	Korunulmuş yemden daha yüksek	1,3,6,8,9,15
Gelişme aşamasındaki ot	Doğal yemden daha az artış	12
KLA eki	Doza bağlı artış	17,20,21,22

^aSemboller sırasıyla: 1: Timmen ve Patton 1988, 2: Tesfa ve ark. 1991, 3: Dhiman ve ark. 1996, 4: Jiang ve ark. 1996, 5: McGuire ve ark. 1996, 6: Zegarska ve ark. 1996, 7: Dhiman ve ark. 1997, 8: Jahreis ve ark. 1997, 9: Precht ve Molckentin 1997, 10: Stanton ve ark. 1997, 11: Chouinard ve ark. 1998a, 12: Chouinard ve ark. 1998b, 13: Grinari ve ark. 1998, 14: Kelly ve ark. 1998a, 15: Kelly ve ark. 1998b, 16: Lawless ve ark. 1998, 17: Loo ve Herbein 1998, 18: Sauer ve ark. 1998, 19: Chilliard ve ark. 1999, 20: Chouinard ve ark. 1999a, 21: Chouinard ve ark. 1999b, 22: Dhiman ve ark. 1999a, 23: Franklin ve ark. 1999, 24: Giesy ve ark. 1999, 25: Solomon ve ark. 2000.

5.1.1. Mera otlatmasının süt yağındaki konjuge linoleik asit üzerine etkisi

Yapılan bazı çalışmalar, otçul beslemenin kış için kapalı yemlemeye geçildiğinde, günlük süt veren ineklerin kısa sürede süt yağı KLA konsantrasyonlarını yükseltebilmekte ve bu süt yağı KLA içeriğinin diyetlerindeki ot oranına göre artmakta olduğunu doğrulamaktadır (Stanton ve ark. 1997, Kelly ve ark. 1998, Dhiman ve ark. 1999). Otlanın KLA zenginleştirme etkisi; biyohidrojenasyonun ve VA'nın bir formasyonu, alt tabaka olan α -linolenik asidin ve midedeki asit ile onun alt tabaka desatürasyonundan meme tabakasındaki *c9t11* KLA'ya yaptığı etkiye dayalıdır. Günlük diyetlerinin hepsini ot alan ineklerin, süt yağı KLA miktarı (22,1 mg/g yağ), günlük sadece 1/3 (8,9mg/g) yada 2/3 (14,3 mg/g yağ) ot ile beslenmesi yapanlardan daha yüksek olduğu anlaşılmıştır (Dhiman ve ark. 1999). Çayırda yapılan bu çalışma, *Poa pratensis*, *Elytrigia repens*, *Bromus inermis* ve *Trifolium repens*'dan oluşmaktadır. Arta kalan diyet, yonca otu, mısır ve kavrulmuş soyayı içermektedir (Collomb ve ark. 2006).

5.1.2. Bitkisel yağların süt yağındaki konjuge linoleik asit üzerine etkisi

Tamamıyla farklı yağ asidi bileşimlerine sahip farklı yağlı tohumlardan elde edilen bitkisel yağların, süt yağı KLA konsantrasyonlarına farklı şekilde etki etmeleri beklenebilir (Stanton ve ark. 2003). Bitkisel yağların farklı türlerinin karşılaştırılmaları, linoleik asit zenginliğinin, artan KLA konsantrasyonunun en etkili nedeni olduğunu göstermektedir (Kelly ve ark. 1998, Dhiman ve ark. 2000, Stanton ve ark. 2003, Collomb ve ark. 2004a, Collomb ve ark. 2004b). Farklı yağ besleme şekilleri, (yüksek oleik asit içeren yerfıstığı yağı, yüksek linoleik asit içeren ayçiçeği yağı, yüksek linolenik asit içeren keten yağı ve keten tohumu) süt yağındaki KLA'nın zenginlik derecesinde farklı etkiler göstermiştir. 2 haftalık ayçiçek yağı beslemeleri sonucu (53 g/kg, kuru maddede), süt yağındaki KLA konsantrasyonu 1 gram süt yağında 24,4 mg olarak bulunmuştur. Bu aynı koşullar altında keten yağı (16,7 mg/g yağ) veya yerfıstığı yağından (13,3 mg/g yağ) elde edilen sonuçlardan büyüktür (Kelly ve ark. 1998). Keten yağı takviyesi yüksek konsantrasyon diyetlerde ineklerin süt yağındaki toplam konjuge 18:2 yağ asitleri, keten yağı takviyesi olmayan veya keten tohumu yağı olan veya olmayan düşük konsantrasyondan daha fazla çıkmıştır (Loor ve ark. 2005). Keten tohumu KLA miktarını arttırmaktadır (Gonthier ve ark. 2005). Dhiman ve ark. (2000) soya fasulyesi yağının, aynı zamanda linoleik asitçe zengin, süt yağındaki KLA miktarını yükseltmede ketenden daha etkili olduğunu göstermişlerdir (Collomb ve ark. 2006).

5.1.3. Deniz ürünleri yağlarının süt yağındaki konjuge linoleik asit üzerine etkisi

Balık yağının bitki yağlarına göre süt yağında KLA miktarını arttırmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (Chilliard ve ark. 2000, 2001). İn vivo yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi balık yağı ile beslemede VA rumen çıktısını arttırmaktadır (Shingfield ve ark. 2003) ve in vitro çalışmalara göre VA'nın 18:0'a düşüşü dokosahekzenoik asit (22:6n-3) tarafından engellenmiştir (AbuGhazaleh ve Jenkins 2004). Süt yağındaki VA miktarı hızlıca yükselmiştir, fakat bu durum geçicidir ve balık yağı beslemesinden 5 gün sonra düşmektedir. Bu düşüş *trans-10* 18:1 konsantrasyonlarında aşamalı artmasıyla ilişkilendirilebilir (Collomb ve ark. 2006).

5.1.4. Bitkisel ve deniz ürünleri yağlarının karışımının süt yağındaki konjuge linoleik asit üzerine etkisi

Balık ve deniz ürünleri yağlarının karışımlarının süt yağı içindeki KLA miktarına etkisi üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır (AbuGhazaleh ve ark. 2002, AbuGhazaleh ve ark. 2004, Lynch ve ark. 2005, Allred ve ark. 2006, Shingfield ve ark. 2006) ve %0,5 balık yağı ve %2 soya yağı beslenmesinde üç-dört kat KLA miktarı artışı bulunmuştur (AbuGhazaleh ve ark. 2002, AbuGhazaleh ve ark. 2004). %1 balık yağı ve %2 soya fasulyesi yağı birleşimi katkılı mısır temelli toplam karışım oranı eki VA+KLA miktarının %16 dan fazla artmasına neden olmuştur (Lynch ve ark. 2005). Shingfield ve ark. (2006) balık yağı ve ayçiçeği yağı takviyeli beslemede *c9t11* KLA miktarında ani yükselme ve 5 günde 53,7 mg/g yağ asidi ile en yükseğe ulaşma ve 15 günde 23,5mg/g yağ asidi ile düşüş olduğunu bildirdiler. Ayrıca palm ve balık yağı ile preslenmiş soya fasulyesi veya soya fasulyesi yağı birleştirilmesi (Allred ve ark. 2006), AbuGhazaleh ve ark.'nın (2002, 2004) balık yağı ve soya fasulyesi çalışmaları kadar etkilidir (Collomb ve ark. 2006).

5.2. Fizyolojik Faktörler

Cins (Lawless ve ark. 1999, Kelsey ve ark. 2003) ve laktasyon sayısının veya yaştan (Stanton ve ark. 1997), KLA seviyesi üzerinde küçük bir etkisi vardır. Ancak, inekler arasında KLA seviyesinde büyük değişim bulunabilir (Kelly ve ark. 1998, Peterson ve ark. 2002a, Kelsey ve ark. 2003). Bütün hayvanların, aynı diyetle beslenmelerine rağmen aynı gün içerisinde

örneklendiği sütteki KLA miktarında, 3 kat özgün değişim meydana gelebilir (Kelsey ve ark. 2003).

Fizyolojik faktörler de süt yağındaki KLA miktarında bir etkiye sahiptir. Hayvan sürülerinde yapılan araştırmalar (Riel 1963, Kelly ve Bauman 1996) süt yağındaki KLA miktarının 8 kat aralığında olduğunu göstermiştir ve bu farklar daha önce de tartışıldığı gibi büyük ölçüde besin ve beslenmeye ilişkin etkilerden yansımaktadır. Buna rağmen aynı besini tüketen sürüdeki inekler arasında önemli farklar gözlenmiştir. Mısır bazlı tam karışık yemlerden otlara kadar değişen aralıktaki gıdaları içeren araştırmaların hepsi süt yağındaki KLA miktarının ineklerde 2-3 kat aralığında olduğunu göstermiştir (Kelly ve ark. 1998a, b, Lawless ve ark. 1998, Peterson ve ark. 2002b, Lock ve Garnsworthy, 2002, 2003). Aynı yemi tüketen ineklerde KLA miktarı aynı 2-3 kat aralığında gözlenmiştir. Bu varyasyon büyük oranda, (1) VA'nın rumen çıkışında daha küçük derecede KLA'ya, (2) Δ^9 -desaturazın miktarına ve aktivitesine bağlıdır (Bauman ve Lock 2006).

Sütteki KLA seviyesini çoğaltmanın bir yolu da endojen sentezi arttırmaktır. Şüphesiz Δ^9 -desaturazdaki çeşitlilik başlı başına genetik nedenlerden dolayıdır (Bauman ve ark. 2003), fakat tam olarak tetkik edilmemiştir. Buna rağmen, dolaylı bir değerlendirme mümkündür. Çünkü süt yağı Δ^9 -desaturaz için ürün/substrat ilişkisini temsil eden dört ana yağ asidi çiftine (miristoleik/miristik asit, palmitoleik/palmitik asit, oleik/stearik asit ve RA/VA) sahiptir. Bu yağ asidi çiftlerinin oranları Δ^9 -desaturaz aktivitesini temsil eden bir desaturaz indeksinde belirtilmiştir. Bu hipotezi tetkik etmek için yapılan bir araştırmada, Kelsey ve ark. (2003) süt yağındaki RA miktarındaki ve desaturaz indeksindeki çeşitliliğin aynı besini tüketenlerde yaklaşık 3 kat olduğunu buldular (Bauman ve Lock 2006).

Kelsey ve ark. (2003) ve Lock ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmalarda fizyolojik faktörlerin süt yağındaki KLA seviyesine olan etkilerini makul sayıda ineğin aynı yemle beslenmesiyle yaptıkları çalışmalarda süt yağındaki KLA miktarının ve desaturaz indeksinin laktasyon derecesi veya eşitliğiyle hiçbir ilişkisinin olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca süt yağındaki KLA miktarının ve desaturaz indeksinin süt verimi, süt yağı yüzdesi veya süt yağı verimiyle de hiçbir ilgisinin olmadığını gözlemlemişlerdir (Kelsey ve ark. 2003, Lock ve ark. 2005). Kelsey ve ark. (2003) tarafından yapılan araştırma aynı yemle beslenen 200'ün üzerinde inek içermektedir. Holstein ve Brown Swiss cinsleri arasında hiçbir fark göstermemiştir (Bauman ve Lock 2006).

Δ^9 -desaturazın aktivitesi arttırıldığında sadece süt yağındaki KLA seviyesini etkilemez, ayrıca bu enzimin ürünü olan diğer doymamış yağ asitlerini de arttırır. Bu değişikliklerin bir sonucu olarak süt yağının doymuş/doymamış içeriği insan sağlığı açısından faydalı yönde değiştirilebilir. Buna örnek bir çalışma olarak Reh ve ark. (2004) süt yağındaki yağ asidi kompozisyonunu geliştirmek için, meme bezinde daha fazla Δ^9 -desaturaza sahip transgenik keçiler üretmek için çalışmaları gösterilebilir (Bauman ve Lock 2006).

6. SÜT ÜRÜNLERİNDEKİ TEKNOLOJİK ETKİLER

Yağ süt ürünlerinde strüktürel özelliğe sahiptir. Mesela yağsız peynirler aşırı katı kolaylıkla ufalanıp kırılıp dağılma özelliği gösterirler. Yağ peynire elastikiyet kazandırmaktadır. Fazlası da tat aroma hatalarına neden olur (Gönç 2002).

Süt teknolojisinde süt yağında bazı etkiler sonucunda ürün kalitesini etkileyen hidrolizasyon ve oksidasyon tepkimeleri meydana gelebilir (Metin 1996).

Süt ürününde süt yağı lipaz enziminin etkisiyle gliserin ve yağ asitlerine parçalanabilir, böyle durumlarda ransit tat oluşur. Pastörizasyon işlemi gerçekleşiyorsa sütteki doğal lipaz enzimi (lipoproteinlipaz) inaktif hale gelir (72 °C 15 sn). Yalnız ortamda bulunan bakterilerin sahip olduğu lipaz enzimi ısıya daha çok dayanıklıdır ve acılaşımaya neden olur (Oysun 2002). Lipolitik parçalanma (lipoliz) mekanik işlemler etkisiyle hızlanır; homojenizasyonda, santrifüj pompadan yüksek basınçla geçirilmesi, taşınma sırasında çalkalanması gibi nedenlerle trigliseritlerin parçalanması da serbest yağ asitlerini artırır. Hızlı sıcaklık değişimleri ve süütün dondurulup tekrar eritilmesi de lipaz aktivitesini arttıran etkenlerdir. Laktasyon döneminde ineklerin belli bir süre devam eden yetersiz beslenmesi de sütteki lipaz aktivitesini artırır. Ayrıca üretimin hijyenik koşullarda yapılması, fazla gecikmeden ısıl işlem uygulanması da lipolizden kaçınılması için alınabilecek önlemlerdir (Gönç 2002). Sütte bulunan lipaz serumda bulunur ancak süt soğutulunca yağ globülü membranına taşınır ve aktif hale gelir. Bu nedenle süt soğutulup karıştırılırsa lipoliz teşvik edilmiş olur. Ancak çok soğukta muhafaza etme de lipaz aktivitesini azaltır (Oysun 2002).

Süt ürünlerinden yoğurttan üretim esnasında trigliseritler hidrolize uğrarlar ve serbest yağ asitleri artar, tereyağında ise lipoliz, lipolitik mikroorganizmaların varlığıyla bağlantılıdır. Peynir de, peynir üretiminde bakteriyel lipazın daha ziyade peynir pıhtısında toplanması sebebiyle hidrolize hassas olabilmektedir (Oysun 1987, Yaygın 2000, Gönç 2002).

Yağların hidrolizasyonunda uzun zincirli yağ asitleri keskin tat ve kokuları olmadığı için kaliteyi kısa zincirli yağ asitleri kadar belirgin biçimde etkilemezler ancak hidrolizasyon otooksidasyonu tetikleyen bir olaydır ve uzun zincirli yağ asitleri oksidasyonun meydana gelmesinde etkili olurlar. Bu açıdan uzun zincirli yağ asitlerinin hidrolizasyonu da büyük önem arz eder (Metin 1996).

Otooksidasyon doymamış yağ asitlerinin atmosferdeki oksijenin katalitik etkisiyle yükseltgenmesi ve peroksit, hidroperoksitlerin meydana gelmesidir. Doymamış yağ asitlerinde bulunan çift bağlar havanın oksijeni ile kolayca oksidasyona uğrarlar. Çift bağ sayısı arttıkça oksidasyon daha hızlı gelişir. Oksidasyonda kötü tat ve koku yanında insan sağlığı için olumsuz bileşikler açığa çıkar. Doymamış yağların fazlalığı ve ortamdaki oksijen tepkimenin başlamasında iki temel unsurdur (Oysun 1987, Metin 1996).

Süt ürünlerinin kalitesinde KLA miktarı lipolizden ziyade oksidasyonda önem gösteriyor olmalıdır. Kısa zincirli yağ asitleri ve doymamış yağ asitleri ne kadar fazla ise yağın erime noktası o ölçüde düşük olur. Süt yağı diğer hayvansal yağlara göre daha düşük, bitkisel yağlara göreyse daha yüksek sıcaklıklarda erir. Erime noktası yağ asidi kompozisyonuyla doğrudan ilişkilidir. Süt yağı normalde vücut sıcaklığında erimiş durumda bulunmakla birlikte içerisindeki doymamış yağ asitlerinin artışı bu erime noktasını düşürecektir. Bir yandanda doymamış yağ asiti oksidasyon ve ransit tat oluşmasına yol açabilmektedir. Buna karşın sütte yüksek derecede ısıtma ile sülfidril bileşiklerinin antioksidan vazifesi yapmasıyla oksidasyon önlenir. Ayrıca KLA'ca zenginleştirilmiş süt ürününü oksidasyondan korumak için lesitin gibi antioksidan maddeler ilave edilebilir (Oysun 1987).

Soğukta muhafaza, sütün bünyesindeki O₂'in uzaklaştırılması, ışıktan korumanın yanında nem oranı az olan ortamda tutmak oksidasyona karşı alınabilecek önlemlerdir. Ayrıca ağır metaller oksidasyonu katalizlerler. Süt ve ürünlerinin üretim proseslerinde paslanmaz çelikten ekipman kullanılmalıdır. Yine askorbik asit de otooksidasyonu hızlandıran bir etkendir (Oysun 1987, Metin 1996).

Süt ürünlerinde KLA toplam yağ asitlerinin %2'sini oluşturur (Bauman ve ark. 1999).

Değiştirilmiş yağ asiti profili süt ürünlerinin fiziksel veya kimyasal özelliklerini değiştirebilmektedir. Ancak preslenmiş soya fasulyesi, balık yağı ve bunların birleşimleri pastörize sütte duyuşal özelliklerde herhangi bir ters etki göstermemiştir (Ramaswamy ve ark. 2001). Avramis ve ark. (2003) balık öğünü takviyeli beslenme ile üretilen modifiye süttten üretilmiş süt ürünlerinin kalitesi üzerinde çalışmışlardır. Balık öğünlü süt ve kontrol pastörize ve UHT süt (%2 yağ) arasında renk, tat ve tat stabilitesi açısından hiçbir fark bulunmamıştır. Jones ve ark. (2005) zenginleştirilmiş UHT sütte kontrol UHT süte göre daha düşük yağ

globül boyutu olduğunu gösterdiler. Baer ve ark. (2001) güneş ışığıyla oksidasyona uğramış olsa bile depolanmasının ardından balık yağı diyetiyle veya kontrol diyetle beslenen ineklerden elde edilen pastörize sütün tat karakteristikleri arasında önemli fark gözlememişlerdir. Bununla birlikte, bakır oksidatif tadı eklenen sütlerde depolamadan 2 günden sonra bu tat modifiye sütlerde daha çok hissedilmiştir. Lynch ve ark. (2005) göre yüksek KLA ve VA (%16'nın üstünde) seviyesi içeren pastörize (bu süt ineklere ek olarak soya fasülyesi yağı ve balık yağı verilerek üretilmiştir) ve %2 yağlı homojenize sütün yağ asidi bileşimi ve duyu kalitesi, 14 gün yarılanma ömrü ardından ışığa mağruz kalmasına rağmen stabil kalmıştır (Collomb ve ark. 2006).

Buna zıt olarak Lacasse ve ark. (2002) korumalı (%3) ve korumasız (%3,7) balık yağı ile beslenmiş ineklerin homojenize ve pastörize sütünün tadında bozulma olduğunu bildirmişlerdir. Ancak çalışmalarında kullandıkları balık yağı ilavesi miktarı diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksektir. Yine diğer bir çalışmada, süte %1 veya %2 KLA (sentetik) ilavesi pastörize sütte bitkisel yağ veya otsu bir tat ile sonuçlanmıştır (Campbell ve ark. 2003). Herzallah ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada ise, farklı sıcaklıklarda geleneksel pastörizasyon ve sütün kaynamasının, sütteki (zenginleştirilmemiş) KLA miktarı üzerinde önemli bir etkisi bulunmamıştır. Diğer taraftan UHT ısıtma ve mikrodalga uygulaması sütteki KLA miktarında önemli düşüşe sebep olmuştur (Collomb ve ark. 2006).

Aşağıda peynirde KLA miktarını etkileyen faktörlerden bazıları verilmiştir;

- Çiğ süt karakteristikleri (Hanson ve ark. 1999)
- Mikroflora (Jiang ve ark. 1998)
- Olgunlaştırma süresi (Chin ve ark. 1992)
- İşleme teknolojisi (Shantha ve ark. 1995)
- Isıtma işlemi (Shantha ve ark. 1995)
- Kullanılan renninin oğlak yada koyun kaynaklı olması (Prandini ve ark. 2001)
- Havayla temas (Shantha ve ark. 1995)
- Sodyum kazeinat ekleme, propil galat yada askorbik asit gibi hidrojen donörleri ekleme (Shantha ve ark. 1995)
- Peynir suyu tozu, yağsız süt tozu, demir ekleme (Shantha ve ark. 1995).

Garcia-Lopez ve ark. (1994) KLA seviyesinin peynirlerde proses şartlarından etkilenip etkilenmediğini araştırdıklarında; çiğ sütteki KLA miktarı 9,5 mg/g yağ iken bitmiş üründe

10,7 mg/g yağ olduğunu bulmuşlardır. Bu artışın çiğ materyalin ısıtılmasından kaynaklı olduğu ileri sürülmüştür. İzomerik dağılımda belirgin bir farklılık olmamıştır. Yine yapılan bir çalışmada KLA içeriğinin peynirde olgunlaştırma öncesi ve sonrası miktarını değerlendirilmiştir ve olgunlaşan peynirde KLA miktarının arttığı bildirilmiştir. Bu durumun linoleik yada linolenik asitin mikrobiyal enzimatik reaksiyonlarla izomerizasyonu yada linoleik asitin oksidasyonu kaynaklı olabileceği bildirilmiştir (Ha ve ark. 1989). Ancak peynir üretimindeki KLA oluşumunun arkasındaki mekanizma henüz aydınlatılamamıştır.

Olgunlaşmada KLA üretimi için uygun pH 5,6-5,8 civarındadır (Kim ve Liu 2002). Olgunlaşma esnasında emmental ve rokfor peynirlerinde propionibakterlerin aktivitesiyle LA'dan KLA oluşumu devam etmektedir (Wo ve ark. 1984, Chamba ve Perreard 2002). Yine Lavillonniere ve ark. (1998) komte peynirlerinde 1 yıllık olgunlaşmada 17,2 mg/g yağ 5 aylık olgunlaşmada 16,1 mg/g yağ olarak KLA miktarında az bir artış gözlediler. Zlatanov ve ark. (2002) ise sert peynirlerde olgunlaştırma zamanı uzadıkça KLA miktarının arttığını bildirdiler.

Tahıl temelli beslenmeye ot yemi takviyesi yapılan ineklerin sütünden elde edilen Edam peynirinde KLA içeriğinde farklılık olmadığı gösterilmiştir (Ryhanen ve ark. 2005). Yine Dhiman ve ark. (1999) mozzarella peyniri üretiminde soya fasülyesi ve pamuk tohumu yağı ile beslenen ineklerinin sütlerinde sırasıyla 6,9 mg/g yağ ve 6,0 mg/g yağ KLA ve peynirde 7,3 mg/g yağ ve 6,0 mg/g yağ KLA miktarı gözlediler.

Avramis ve ark. (2003) balık yağı katkısı ile beslenen ineklerden elde edilen inek sütünden yapılmış Cheddar peynirinin ilk 3 ay olgunlaşma sonrasında hızla olgunlaştığını ve daha çok arzu edilen yapı ve Cheddar tadında olduğunu bulmuşlardır. KLA ile zenginleştirilmiş süttten yapılan peynir normalden daha yumuşaktır. Jones ve ark (2005) balık yağı ile beslenmiş ineklerden elde edilen süt ile peynir üretmişlerdir. Deneysel olarak üretilen peynirlerin KLA miktarı kontrole oranla yedi kat fazla ve kontrolden oldukça yumuşaktır. Ayrıca KLA ile zenginleştirilmiş süttten elde edilen Edam peynirleri de kontrol peynirlerinden daha yumuşak yapıya sahip oldukları görülmüştür (Ryhanen ve ark. 2005). KLA ile zenginleştirilmiş peynirin yumuşak yapısı muhtemelen KLA ile zenginleştirilmiş süttteki doymamış yağ asitlerinin yüksek miktarına bağlıdır. KLA ile zenginleştirilmiş süttün, yağ globülü azalmıştır ve kazein misel boyutu kadar kazein miseli protein dağılımı değişmiştir. Bu durum ayrıca bu süttten peynir yapım özelliklerini de etkileyebilir (Avramis ve ark. 2003). Luna ve ark. (2005)'nin yaptıkları çalışmada ise, bezir tohumu katkısı ile beslenmiş koyundan elde edilen

KLA ile zenginleştirilmiş süten yapılmış peynirin duyuşal karakteristikleri kontrol peynirinden farklı olmamıştır. Ne toplam miktar ne de KLA'nın izomer profili olgunlaşma sırasında değişmemiştir. Khanal ve ark. (2005) yaptıkları farklı bir çalışmada, otlakta otlayan ineklerin Cheddar peyniri KLA miktarı, silaj ve tohumla beslenmiş inek sütünden üretilmiş peynirden 3 kat daha fazla olduğunu ileri sürdüler. Ayrıca KLA oranı yüksek peynirin müşteri kabullenmesinin KLA oranı düşük ürününki ile aynı olduğu öne sürülmüştür (Collomb ve ark. 2006).

Lb. Acidophilus, *Lb. Casei*, *Lc. lactis*, *Lc.lactis ssp. lactis*, *P. Freudenreichii* bakterileri ile yapılan çalışmalarda peynir ve yoğurtta starter kültürlerin KLA miktarını artırdığı rapor edilmiştir (Wang ve ark. 2007). Yine bifidobakterler üzerinde yapılan bir çalışmada linoleik asiti KLA'ya in vitro olarak çevirebilen bifidobakter süt ürünü starter bakteri türleri belirlenmiştir (Coakley ve ark. 2003).

LA'nın KLA'ya dönüşümünün izomeraz enzimi aktivitesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Lin ve ark. 2002, 2003, Lin 2006). Süt ürünlerindeki KLA miktarını arttırmak için potansiyel bir yaklaşım serbest linoleik asidi KLA'ya mikrobiyel dönüştürmektir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Das ve ark. (2005) besiyer yıkayıcıda lipaz mayası ve *propionibakter* birlikte, kuru tuzlanmış peynirde serbest linoleik asit mevcut olmasına rağmen KLA miktarını arttıramamışlardır. Lin (2003) tarafından yürütölen çalışmalarda *Lactobacillus acidophilus* ve yoğurt bakterisi içeren karıştırılmış kültürle hazırlanmış yoğurt setinde KLA üretimi linoleik asidin (%0,1) eklenmesi ile önemli ölçüde artmıştır. Yakın zamanda, Lin ve ark. (2005) *Lb. delbrueckii ssp. bulgaricus*'un poliakrilamid ile pH'7 de immobilize edildiğinde KLA oluşumunu yükseltmede etkili olduğuna ve laktik asit bakterilerinin immobilizasyonu ile KLA üretiminin artması potansiyeline işaret etmişlerdir (Collomb ve ark. 2006).

Fermente süt ürünlerinde *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* bakterilerinin bazı türleri linoleik asiti KLA'ya çevirme yeteneğine sahiptirler (Jiang ve ark. 1998, Lin ve ark. 1999).

Bu alanda yapılan bazı çalışmalarda;

Shantha ve ark. (1995) süt ve yoğurt arasında KLA miktarında değişiklik gözlememişlerdir.

Boylston ve Beitz (2002) sütün yoğurt üretimi ve 7 günlük depolama esnasında KLA miktarında değişiklik olmadığını gözlemişlerdir. Kim ve Liu (2002) ise sütün *Lc. lactis* ile fermentasyonunda KLA miktarının arttığını saptamışlardır. Bu farklı sonuçlar bakteri türü, kültür konsantrasyonu, ortamın pH'sı gibi etmenlerinde yoğurttaki KLA miktarında etki sahibi olabileceğini göstermektedir.

Yine birçok çalışmada yağ asidi içeriğinin doymamış yağ ilave ederek değiştirilerek daha yumuşak tereyağı elde edildiği gösterilmiştir (Ramaswamy ve ark. 2001, Baer ve ark. 2001, Gonzalez ve ark. 2003, Avramis ve ark. 2003, Ryhanen ve ark. 2005). Modifiye yağ asidi bileşimi ile kremanın yayılma süresi normalden daha uzun olmuştur (Avramis ve ark. 2003, Gonzalez ve ark. 2003). Bunun modifiye sütteki daha yüksek doymamış yağ miktarı ve daha küçük yağ globülü boyutuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Avramis ve ark. 2003). KLA ile zenginleştirilmiş tereyağının tadında önemli bir değişiklik kayıt edilmemiştir (Baer ve ark. 2001, Ramaswamy ve ark. 2001). Modifiye edilmiş sütün yapılan tereyağında depolama stabilitesi iyi görünmektedir. Serbest yağ asidi ve peroksidaz değerlerinin normal beklenen değerler arasında kaldığı bildirilmiştir (Baer ve ark. 2001, Ramaswamy ve ark. 2001, Ryhanen ve ark. 2005).

KLA ile zenginleştirilmiş süt ürünleri sağlık açısından ilgi çekici bir konudur. Süt yağındaki KLA seviyesinin beslenme formülasyonu ve süt yağı KLA'sının yükseltilmiş olduğu ineklerin seçimiyle birkaç kat arttırılabildiği bilinmektedir. Fakat KLA ile zenginleştirilmiş gıdaları pazarlamanın ve tüketici onayını sağlamada prosesin ve depolamanın ve KLA ile zenginleştirilmiş gıdaların son duymusal karakterinin etkilerinin de önemi vardır. Birçok süt ürününün imalatında mikrobik fermentasyon da meydana gelir ve bunun KLA miktarı üzerine etkileri özel bir ilgi alanıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, gıda üretim proseslerinin KLA miktarı üzerine hiç etkisi olmadığı veya çok az etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Shantha ve ark. 1992, 1995, Werner ve ark. 1992, Jiang ve ark. 1997, Lin ve ark. 1999, Gnadig ve ark. 2004). Parodi (2003), KLA miktarındaki herhangi bir değişimin işlem veya depolamayla olan ilgisinin, diyet formülasyonlarının varyasyonlarıyla ve inekler arasındaki farklılıklarla karşılaştırıldığında minimal düzeyde olduğunu bildirmiştir. Bu yüzden, süt ürünlerindeki son KLA konsantrasyonu büyük ölçüde ham süt yağındaki KLA oranına ve son ürünün yağ içeriğine bağlı olmalıdır (Collomb ve ark. 2006).

Ryhanen ve ark. (2005) zenginleştirilmiş KLA içeren süt ürünü üretmek için yaptıkları çalışmada hayvanın diyetine kolza tohumu yağı ekleyip kontrol olarak da tahıl bazlı konsantre yem kullanmışlardır. Yağ asidi kompozisyonu değişmiş, KLA oranı artmıştır. KLA'nın artışıyla kısa zincirli ve orta zincirli yağ asitleriyle toplam doymuş yağ asitleri oranı azalmıştır. Buna mukabil tekli ve çoklu doymamış yağ asitleriyle *trans* yağ asitleri miktarı artmıştır. Proses işlemleri KLA miktarını etkilememiştir. Çiğ sütteki KLA miktarı üretilen Edam peyniri ve tereyağı ürünündede aynı kalmıştır. Edam peyniri ve tereyağı daha yumuşak bir yapı göstermişlerdir. Ayrıca ürünlerin organoleptik özelliklerinin iyi olduğu bildirilmiştir.

KLA ile zenginleştirilmiş süt ürünlerinin tüketici onayı ayrıca onların tadına ve organoleptik özelliklerine bağlıdır. Kötü kokularının temel nedeni yağ asidi oksidasyonudur. Çünkü KLA ile ilgili olarak süt yağının arttırılması için kullanılan gıda formülasyonu metotları genellikle süt yağındaki doymamış yağ asitlerinin oranının artmasına neden olmaktadır (Lock ve Bauman 2004). Doğal yollardan zenginleştirilmiş süt ürünlerinin (genellikle 2-3 kat arttırılmış süt yağı KLA'sına sahip) duyu karakteristikleri ve kalitesi üzerine yapılan çalışmalar, genellikle zenginleştirilmemiş süt ürünlerinden hiçbir fark taşımadığını göstermiştir (Ramaswamy ve ark. 2001a, b, Baer ve ark. 2001, Avramis ve ark. 2003, Gonzalez ve ark. 2003). Lacasse ve ark. (2002) ise korunmuş balık yağıyla (kuru maddenin %3'ü) veya korunmamış balık yağıyla (kuru maddenin %3,7'si) beslenen ineklerden alınan %2,7 yağlı sütün koku ve tat bakımından önemli derece düşük olduğunu ileri sürdüler. Yalnız bu çalışmada oldukça fazla miktarda balık yağı kullanılmıştır (Collomb ve ark. 2006).

Lynch ve ark. (2005), standart %2 yağlı sütü ve yaklaşık 10 kat daha yüksek KLA seviyesine sahip %2 yağlı sütü koku, organoleptik ve depolama karakterleri bakımından karşılaştırmışlardır. Doğal yollardan zenginleştirilmiş sütte KLA'yı 47 mg/g yağ asidi, VA'yı 121 mg/g yağ asidi kadar bulmuşlardır. Sütün ilk ve pastörizasyondan 14 gün sonra üçgen tat testleriyle yapılan değerlendirilmesinde hiçbir koku farkı bulunmamıştır.

Chambell ve ark. (2003) üretim işlemi sırasında süt yağının sentetik KLA'yla güçlendirilmesini içeren yeni alternatif bir yaklaşım kullanmışlardır. Yağsız süte lipit oksidasyonunu yavaşlatmak için E vitaminiyle ve biberiye ekstraktıyla birlikte %1 veya %2 KLA içeren trigliserit eklemişlerdir. Tanımlayıcı algısal analiz de güçlendirilmiş sütün otlu/sebze yağı tadına sahip olduğu ve tüketici onayının düşük olduğu görülmüştür, bununla beraber çikolata tadı eklendiğinde tüketici onayı artmıştır (Collomb ve ark. 2006).

Aşağıda Çizelge 6.1’de işlenmiş süt ürünlerindeki KLA miktarları verilmiştir.

Çizelge 6.1. İşlenmiş süt ürünlerinde KLA miktarları (Chin ve ark. 1992)

Süt ürünü	Toplam KLA (mg/g yağ)	<i>c9t11</i> izomer (%)
Homojenize süt	5,5	92
Tereyağı	4,7	88
Yoğurt	4,8	84
Dondurma	3,6	86
Süzme peynir	6,1	92
Krema	4,6	90
İşlenmiş peynir	6,7	93
Çeddar peyniri	3,6	93
Kolbi peyniri	4,9	95
Düşük yağlı gravyer peyniri	4,5	83
Süzme peynir	6,1	92
Krem peyniri	3,8	88
Mozarella	4,9	95
Parmesan (Parma peyniri)	3,0	90

7. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN *TRANS 10, CIS 12* İZOMERİ ve LİPİT METABOLİZMASI

Çağımızın getirdiği yeni beslenme alışkanlıklarında yer alan yüksek yağ tüketimi obezite ve kalp damar hastalıkları gibi bazı rahatsızlıkları yaygın hale getirmiştir. Ancak özellikle bazı yağlar vücutta üretilemezler ve besin yoluyla alınmaları elzemdir. Esansiyel yağ asitleri hücre membran yapısında bulunurlar ve prostaglandinlerin üretiminde öncü olarak yer alırlar (Byers ve Schelling 1988). Yine araştırmalar ÇDYA'nın membran kompozisyonunun değişmesini içeren çeşitli mekanizmalarla gen ekspresyonunu etkilediklerini göstermiştir (Clarke ve Jump 1994, Jump ve Botolin 2005). Son yıllarda tüketicinin tercihinde toplam yağ tüketiminde hayvansal yağların oranı düşme eğilimindeyken buna mukabil bitkisel yağların oranı artmaktadır. Özellikle marketlerin raflarında yağsız süt ve süt ürünlerinin giderek daha fazla sayıda yer aldığı görülmektedir.

Tipik olarak fiziksel biçimde yağ içeriği üründen ayrılabilir. Bu fiziksel kaldırmaya alternatif bir yol prosten önce ürünün yağ içeriğini azaltmaktır. Daha inekleyen sütün yağını ayarlamak ve yağ kompozisyonunu etkilemek mümkündür. Böylece fiziksel kaldırma işleminin masrafından da kurtulabilir. Kompozisyonda olması istenen KLA gibi olası sağlık yararlarına sahip yağ ve yağ asitleri süt ve süt ürünlerinin besinsel değerini artırırlar.

Yukarıdaki tüm bahislerden ve özellikle süt ürünlerinde besinsel içeriği doğal yolla istenilen şekilde ayarlamak için bir araç olarak *t10c12* izomerinin lipit metabolizması üzerindeki etkisi ve süt yağ miktarını azaltması ilgi çekici bir konudur.

7.1. Süt Yağı Sentezinin Kısıtlanması

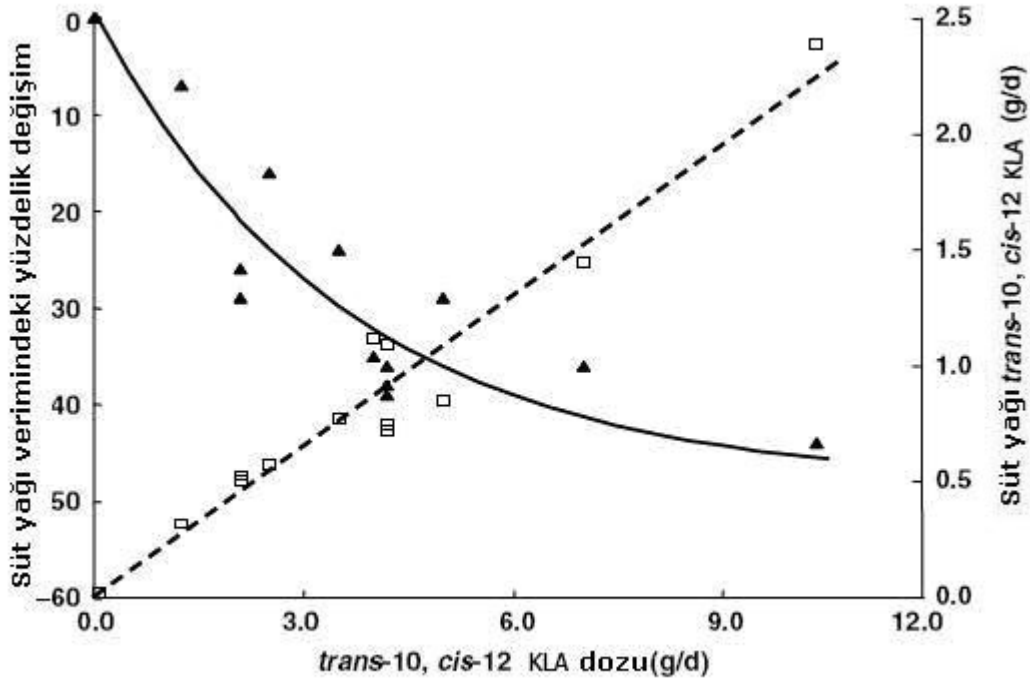
Genel olarak yapılan hayvan çalışmalarında 10. karbondan *trans* çift bağ içeren yağ asitlerinin süt yağında değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir (Grinari ve ark. 1998). Bununla birlikte *trans-8*, *cis-10* KLA, *cis-11*, *trans-13* KLA ve *trans-10*, *trans-12* KLA'yı içeren KLA izomerlerinin abomasal infüzyon yoluyla incelenmiş ve bütün bu izomerlerin süt bezinden alınması ve süt yağına katılmasına rağmen hiçbiri süt yağı sentezi hızına etki etmemiştir. (Perfield ve ark. 2004a, b). *t10c12* KLA'nsa süt yağında düşüşe neden olurken protein, laktoz ve diğer yağsız kuru madde içeriğine etki etmediği bilinmektedir (Lor ve Herbein 1998). Genel teori *t10c12*

yağ asitlerinin süt yağındaki azalmayı de novo lipit sentezini memede azaltarak oluşturduğudur (Loor ve Herbein 1998, Piperova ve ark. 2000, Baumgard ve ark. 2001).

Baumgard ve arkadaşları (2000) spesifik KLA izomerlerinin süt yağı sentezine olan diferansiyel etkisine ilk kanıtı bildirmişlerdir. KLA'nın *trans10cis12* izomeri abomasal infüzyonunun RA'nın hiç etkisi olmamasına rağmen süt yağı sentezinin hemen azalmasıyla sonuçlandığını kanıtlamışlardır. Linoleik ve linolenik asidin eikozonoidlere dönüşme metabolizmasındaki ilk adım Δ^6 -desaturazla katalizlenmesidir. Δ^6 -desaturazın *t10c12* KLA üzerindeki etkisiyle oluşan metabolik *cis-6, trans-10, cis-12* 18:3'tür. *Cis-6, trans-10, cis-12* 18:3'ün yanında bu yağ asidinin incelenmesi, bu konjuge trienoik 18:3 yağ asitlerinin ne süt sentezine ne de daha başka salgısal değişkene etki etmediği kanıtlanmıştır (Sæbø ve ark. 2005).

Süt yağı veriminin düşüşü ve *t10c12* KLA'nın abomasal infüzyon dozu arasında doğrusal bir ilişki vardır (Şekil 7.1). (KLA) *T10c12* izomeri ineklerdeki süt sentezinde çok kuvvetli bir inhibitördür; 2,0g/l'lik bir dozu (<%0.01 kuru madde girişi) süt yağı sentezini %20 düşürmüştür. (KLA) *T10c12* izomeri ayrıca süt yağına eklendiğinde ilişki doğrusaldır (Şekil 7.1). Yedi çalışmanın özeti süt yağına abomasal infüzlenmiş *t10c12* KLA'nın transfer veriminin ortalama %22 olduğunu göstermiştir (de Veth ve ark. 2004). (KLA) *T10c12* izomerinin abomasal dozu artırıldığında süt yağı veriminin eş zamanlı olarak düşmesi göz önünde tutulduğunda süt yağındaki transferin doğrusal ilişkisi dikkate değerdir. Bu, süt yağı sentezinde kullanılan önceden oluşmuş yağ asitlerinin, KLA içeren azalmayı düzenleyen mekanizmalarının meme alımı ve *t10c12* KLA'nın süt yağına karışmasında, daha az etkisi olduğunu göstermektedir ama bu farklılığın gerçek nedeni bilinmemektedir (Bauman ve Lock 2006).

KLA üzerindeki ilk araştırmalar da süt yağı salgısındaki düşüşün bütün uzunluklardaki yağ asidi seviyesinde azalmaya neden olduğunu fakat en çok de novo sentezlilerin etkilendiği bildirilmiştir (Loor ve Herbein 1998, Chouinard ve ark. 1999a, b). Araştırmalar *t10c12* KLA'ya odaklandığında ve farklı doz aralıklarını içerecek şekilde genişletildiğinde, süt yağındaki indirgenmenin sentezize de novo yağ asitleri üzerine daha düzgün dağıtıldığı (kısa zincir ve orta zincir uzunluğu) ve daha uzun zincirli yağ asitlerinin kandan alındığı keşfedildi (Bauman ve Lock 2006).



Şekil 7.1. Abomasuma infüze edilen *trans-10, cis-12* KLA dozu ve (i) süt yağı verimindeki değişim (▲; $y = -48.26 - 49.03 \exp^{-0.2782x}$; $R^2 = 0.86$), ve (ii) süt yağına *trans-10, cis-12* KLA salgısı (□; $y = 0.2175x + 0.0111$; $R^2 = 0.94$) arasındaki ilişki (Bauman ve Lock 2006).

Süt yağındaki yağ asidi oranının belirgin bir kaymasıyla sonuçlanan Δ^9 -desaturazın kısıtlanması gibi bir durum sadece süt yağı üretimini >%20 kadar düşüren *t10c12* KLA dozlarında gözlenmiştir. *T10c12* KLA'nın daha düşük dozlarında Δ^9 -desaturaz için ürün/substrat'ı temsil eden yağ asidi oranı etkilenmemiştir (Baumgard ve ark. 2001, Peterson ve ark. 2002a, de Veth ve ark. 2004).

KLA ilaveli ineklerin sütündeki yağ asidi konsantrasyonunda gözlenen değişiklik süt yağı senteziyle ilgili proseslerden çoğunun etkilenmiş olabileceğini göstermektedir. Baumgard ve ark. (2002), meme dokusunda *t10c12* KLA ile işlem gördükten 5 gün sonra elde edilen bazı lipojenik enzimler için mRNA miktarını ölçmek üzere ilk çalışmayı yürütmüşlerdir. Süt yağı verimindeki %48'lik düşüşün genler için mRNA miktarında da aynı ölçüde düşüşe karşılık geldiğini bulmuşlardır. Bu genler, dağıtıcı yağ asitlerinin taşınması ve yükseltilmesiyle ilgili enzimler için (lipoprotein lipaz ve protein bağlayıcı yağ asidi), de novo yağ asidi sentezi için (asetil CoA karboksilaz ve yağ asidi sentaz), yağ asitlerinin doymamış hale getirilmesi için (Δ^9 -desaturaz) ve trigliserid sentezi (gliserol fosfat asetiltransferaz ve açilgliserol fosfat

açıltransferaz) kodlanmıştır. Büyük baş hayvan meme epitel hücresi kullanılarak yapılan sonraki çalışma da hücrelerin *trans10cis12* KLA ile inkübe edildiğine benzer sonuçlar vermiştir (Peterson ve ark. 2004).

Süt yağı üretimindeki düşüşün meme bezindeki anahtar lipojenik enzimlerin koordine düzenini içerdiği ve lipit sentezinin merkezi düzenleyicisi olarak en mantıklı adayların sterol düzenleyici element tutucu proteinler (SREBP)'ler olmalıdır. Farelerde SREBP'nin lipit metabolizmasının düzenlenmesindeki rolü mükemmel bir şekilde karakterize edilmiştir (yağ asidi sentezinin yolunda ve metabolizmasında anahtar enzimlerin genlerinde düzenleyiciler için sterol tepki elementleri) (Shimano 2001, Horton ve ark. 2002). Peterson ve ark. (2004) büyük baş hayvanların meme epitelyum hücrelerinin de SREBP içerdiğini bulmuşlardır. Bu hücrelerdeki lipit sentezinde *t10c12* KLA'nın SREBP-1'in proteolitik aktivasyonunun inhibisyonu sırasında indirgendiğini ve sonraki indirgenmenin genlerin aktarımsal aktivasyonunda olduğunu kanıtladılar. Bu yüzden, *trans10cis12* KLA yoluyla mekanizmanın süt yağı sentezine olan etkileri transkripsiyon faktörünün aktivasyonunda değişiklikler içeriyormuş gibi görünmektedir (Bauman ve Lock 2006).

7.2. Diyet indüklü süt yağ düşüşü

İneklerde belirli besinsel durumlarda süt yağı içeriği ve veriminde düşüş meydana gelir. Bu genellikle süt yağı düşüşü (SYD) olarak adlandırılır. Doğal olarak SYD'ye diyetel bazı komponentler yol açar (Dawis ve Brown 1970). Ancak diyetin dışında da SYD'yi etkileyen hayvanın fizyolojik durumu, laktasyon aşaması ve vücut şartları gibi bir çok faktör vardır (Sutton 1989, Palmquist 1993).

SYD'yi oluşturan etmenlerden biri de *trans* yağ asitleridir (Davis ve Brown 1970). *T10c12* KLA izomerin SYD'den sorumlu izomer olduğu Piperova ve ark. (2000), Baumgard ve ark. (2000, 2001) bildirdiler. Baumgard ve ark. (2000) *t10c12* KLA ve *c9t11* KLA kullanarak yaptıkları çalışmada *t10c12* KLA'nın süt yağı sentezini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini benzer miktarda *c9t11* KLA'nınsa etki göstermediğini buldular.

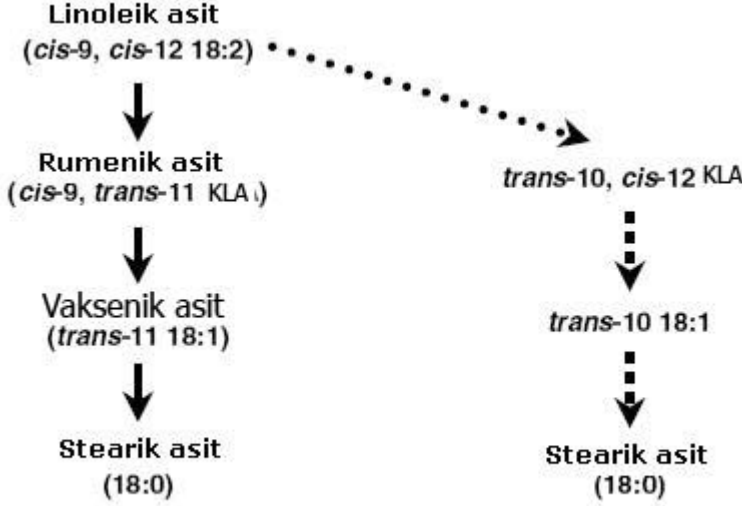
SYD süt yağ ürününü %20'nin üzerinde azaltır. Süt yağ ürünü yarisına kadar azalabilirken protein, laktoz gibi diğer süt komponentlerinde ve sağılan süt miktarında azalma olmaz (Bauman ve Griinari 2001). SYD boyunca süt yağ konsantrasyonu ve kompozisyonu değişir.

Kompozisyon uzun zincirli yağ asitlerine doğru kayar ve bu durum de novo sentezdeki azalmaya işaret eder (Davis ve Brown 1970, Bauman ve Griinari 2003).

SYD, lifli gıda bakımından düşük nişasta bakımından yüksek beslenme, balık veya bitki ekleri içeren beslenme ve otların işlenmesiyle (örn: öğütme ve tane haline getirme) efektif fiber oranı düşürülmüş beslenme şekillerinde gözlenmektedir. Van Soest (1994) diyetel indüklü SYD'nin ineklerin pancarla beslendiği bir çalışmayla 1845 kadar erken bir zamanda rapor edildiğini bildirmiştir. 1894'de ineklerin balık yağıyla beslendiğinde SYD'nin oluştuğu bildirilmiştir (Opstvedt 1894). 1900'lerin başında da yağ ekli diyetlerin SYD'ye neden olduğu bildirildi (Dann ve ark. 1935, Williams ve ark. 1939).

Piperova ve ark. (2000), Offer ve ark. (2001), Peterson ve ark. (2003), diyet indüklü SYD'nin rumen biyohidrojenasyonu yolunda bir kaymayla ilgili olduğunu, Şekil 7.2'de gösterildiği gibi, saptamışlardır.

Bauman ve Griinari (2001) rumen biyohidrojenasyonunun SYD üzerindeki merkezi rolünü fark ettiler ve “ belirli koşullar altında rumen biyohidrojenasyonu yolları süt yağı sentezinin potansiyel inhibitörü olan benzersiz yağ asitleri ara ürünlerini üretmek için değişime uğrar” önerisinde bulundular. Bu biyohidrojenasyon teorisi olarak adlandırıldı ve diyet indüklü SYD'nin genellikle süt yağındaki *t10c12* KLA seviyesiyle bağlantılı olduğu kanıtlandı (Bauman ve Griinari, 2001, Peterson ve ark. 2003, Piperova ve ark. 2004). Ayrıca Bauman ve Griinari yağ asidi sentezini kısıtlayan benzersiz biyohidrojenasyon ara ürünlerinin SYD'ye yol açan beslenme koşulları altında da üretilebildiğini ileri sürdüler (Perfield ve ark. 2002, Peterson ve ark. 2003, Piperova ve ark. 2004). Süt yağındaki *t10c12* KLA seviyesi diyet indüklü SYD'nin başlamasıyla yüksek derece bağlantılıdır (Bauman ve Griinari, 2003).



Şekil 7.2. Linoleik asidin normal koşullarda (düz çizgi) ve diyet indüklü süt yağ düşüşü süresinceki (kesikli çizgi) ruminal biyohidrojenasyonunun genel şekli (Bauman ve Lock 2006).

Diyet indüklü SYD'nin mekanizmasıyla ilgili son araştırmalar, mRNA'daki (süt yağı senteziyle ilgili anahtar enzimlerin) çokluğun azalmasıyla koordineli bir ilişkisi olduğunu göstermektedir (Piperova ve ark. 2000, Ahnadi ve ark. 2002, Peterson ve ark. 2003). Sonuç olarak diyet indüklü SYD, *trans10cis12* KLA'nın ve muhtemelen rumendeki diğer biyohidrojenasyon ara ürünlerinin üretiminde doğal bir olaydır ve yağ asitlerinin memedeki sentezinde düşüşle ve süt yağı salgısında indirgenmeyle sonuçlanır. KLA biyolojisindeki bilginin artmasıyla diyet indüklü SYD fizyolojisiyle ilgili bilgilerinde artmasına katkı sağlayacaktır (Bauman ve Lock 2006).

7.3. Konjuge Linoleik Asitin Yönetim Aracı Olarak Kullanımı

Süt yağı verimini düşürmek için KLA'nın besinsel ilavesi süt üretiminde yönetim aracı olarak potansiyel bir kullanıma sahiptir. Bu durumda aktiflik gösterecek KLA izomeri süt yağı sentezi üzerinde etkiye sahip olan *t10c12* KLA'dır. Süt sentezi için gereken enerjinin yarısından fazlasının süt yağı için gerekli olması nedeniyle süt yağı ana değerdir, bu nedenle süt yağı çıkışındaki bir düşüş diğer amaçlar için kullanılacak enerjinin idareli kullanımıyla sonuçlanır. Ticari durumlar süt yağına dayanan kota sistemiyle çalışan marketlerdeki uygulamalar içermektedir, besinsel durumlar ise ihtiyaçlarını karşılayacak yeterli enerjiyi harcayamadıkları durumlardır. İki durumdan sonuncusunun örnekleri, laktasyonun

başlamasını, erken laktasyon periyodunu ve ısı stresi veya iklimsel koşullara bağlı besin kıtlığı gibi ters çevresel koşulları içerir (Bauman ve Grinari 2003).

Perfield ve ark. (2002) ineklerin geç laktasyonunu kullanarak yaptıkları ilk uzun süreli araştırmada süt yağı üretimindeki düşüşün (%23'lük azalma) 20 haftadan fazla işlem periyodunda sağlandığını, oysa süt verimi ve diğer süt bileşenlerinin, hamileliğin korunumunun ve inek sağlığının bundan etkilenmediğini gözlemlemişlerdir. Süt yağı seviyesindeki tutarlı bir düşüş, farklı laktasyon seviyelerinde ve farklı besleme ve yönetim uygulamaları altındaki primiparioz ve multiparioz inekleri içeren, işlem süresi 3 ile 20 hafta arasında değişen ve KLA'nın kalsiyum tuzlarını kullanarak yapılan sonraki çalışmalarda da gözlenmiştir (Giesy ve ark. 2002, Bernal-Santos ve ark. 2003, Moore ve ark. 2004, Piperova ve ark., 2004, Selberg ve ark. 2004).

8. ET VE ÜRÜNLERİNDE KLA MİKTARI

8.1. Etteki Konjuge Linoleik Asit Miktarı

Etteki yağ asidi kompozisyonu ve kolesterol seviyesi insan sağlığı ve ürün kalitesi üzerine etkileriyle ilgili artan bir ilgiye sahiptir. Etteki KLA miktarı üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde ülkeden ülkeye etteki KLA miktarları farklılıklar göstermektedir. Bu durum mevsime ve hayvanın diyetine, hayvanın türüne, hayvanın yaşına, çevresel koşullara, hayvanın bireysel fizyolojik özelliklerine, KLA analizindeki metot farklılıklarına bağlı olabilir (Wood ve ark. 2004).

Çizelge 8.1’de genellikle insan diyetlerinde kullanılan farklı hayvan türlerindeki KLA miktarı kısaca gösterilmektedir. Ruminant hayvanların etinde ruminant olmayan hayvanlarınkinden daha fazla KLA bulunur. Farklı etler karşılaştırıldığında koyun etinin en yüksek miktarda KLA içerdiği saptanmıştır (Fogerty ve ark. 1988, Fritsche ve Steinhart 1988, Chin ve ark. 1992).

Chin ve ark. (1992) koyun etinde 5,6 mg/g, sığır etinde 2,9-4,3 mg/g, dana etinde 2,7 mg/g ve tavuk etinde 0,9 mg/g yağ bulunduğunu bildirdiler. Fogerty ve ark. (1988) et yağında 960-1310 mg/100 g yağda *c9t11* KLA miktarı ve yağsız ette 6-43 mg/100 g yağda *c9t11* KLA miktarı bildirdiler. Yine tavuk yağında 120-130 mg/100 g *c9t11* KLA miktarı bildirdiler (Fogerty ve ark. 1988).

Bütün hayvanlar arasında en yüksek oranda KLA miktarı kanguruların adipoz dokularında (38 mg/g yağ asidi) bulundu (Engelke ve ark. 2004). KLA miktarlarında rastlanan farklılıklar yalnızca farklı hayvan türleri arasında değil, aynı türün kas dokularında da bildirilmiştir. Ma ve ark. (1999) çalışmaları sırasında, sığır etinde oldukça düşük oranda (1,2–3,0 mg/g yağ) KLA bulmalarının mevsimsel değişiklikler, hayvanın genetik özellikleri ve üretim çalışmaları gibi çeşitli etken faktörlerini açıklamıştır. Dufey (1999) tarafından bildirilen farklı ülkelere gelen sığır etindeki KLA miktarı , Arjantin ve Brezilya en yüksek, Amerika ise en düşük miktarlarda olmak üzere %70’e varan değişiklikler göstermiştir (3,6–6,2 mg/g yağ). Bu bulgularda görülen değişiklikler, besleme rejimlerinin ülkelere göre farklılık göstermesine bağlanmaktadır (Schmid ve ark. 2006).

Çizelge 8.1. Bazı çiğ et türlerindeki ortalama KLA miktarı (Schmid ve ark. 2006)

Referans	Kuzu	Sığır	Dana	Domuz	Tavuk	Hindi	At
				(mg/g yağda)			
Chin ve ark. (1992)	5,6	2,9–4,3 ^b	2.7	0,6	0,9	2,5	
Shantha ve ark. (1994)		5,8–6,8 ^b					
Dufey (1999)	11,0 ^c	3,6–6,2 ^{a,c}		0.7 ^c			0,6 ^c
Ma ve ark. (1999)		1,2–3,0 ^{b,c}					
Raes ve ark. (2003)		4,0–10,0 ^{a,c}					
Badiani ve ark. (2004)	4,32						
				(mg/g YAME)			
Fritsche and Steinhardt (1998)	12,0 ^c	6,5 ^c		1,2 / 1,5 ^{b,c}	1,5 ^c	2,0 ^c	
Rule ve ark. (2002)		2,7–5,6 ^{a,b,d}			0,7 ^d		
Wachira ve ark. (2002)	8,8–10,8 ^c						
Knight ve ark. (2004)	19,0 ^c						

YAME= yağ asidi metil ester.

^aFarklı üretim sistemlerinin/ülkelerin eti

^bFarklı hayvanlardan farklı karkas-gövde parçaları

^cYalnızca *c9t11-18:2* ölçülmüştür.

^dYalnızca *c9t11-18:2* ve *t10c12-18:2* ölçülmüştür.

Farklı hayvan dokuları, farklı hayvan türleri ya da farklı beslenmiş hayvanlar veya aynı cinsten ayrı ayrı hayvanlar arasındaki KLA miktarı farklılıkları bildirilmiştir. Hayvandan hayvana görülen geniş değişkenlerden ötürü, Shantha ve ark. (1994) ve Raes ve ark. (2003) türler ya da et kasları arasındaki KLA miktarlarında önemli farklar olduğunu gösterememiştir. Arpa ağırlıklı beslenen iki melez sığır (Wagyu geni olan ya da olmayan) karşılaştırıldığında, Mir ve ark. (2000a) *pars costalis* diafragmatik kaslarda birbirine yakın KLA miktarlarına (1,7 ve 1,8 mg/g yağ) rastlamıştır. Wagyu geni olan melezlerin kaslardaki toplam lipid oranı daha yüksek olduğu için her bir kuru maddedeki KLA oranı daha yüksek çıkmıştır. Bunun aksine, East Friesian ve Romney kuzularının toplam KLA miktarları (mg/g kuru madde) arasında, Romney kuzularının intramasküler yağ oranı daha fazla olmasına rağmen belirgin bir fark görülmemiştir. (Knight ve ark. 2004). Wachira ve ark. (2002) farklı besinsel yağ

kaynaklarının etkileri ve türlerin koyunun *longissimus dorsi* kasındaki KLA miktarı üzerindeki etkileri karşılaştırıldı ve besinsel etkiler arasında bir cins (türlerin) etkisi olan Soay kuzularının Suffolk ve Friesland kuzularından belirgin derecede daha fazla KLA doku konsantrasyonuna sahip olduğu görüldü (Schmid ve ark. 2006).

8.2 Et Ürünlerindeki Konjuge Linoleik Asit Miktarı

Et ürünleri Chin ve ark. (1992) ve Fritsche ve Steinhardt (1998) tarafından analiz edilmiştir ve bu bulgular Çizelge 8.2’de kısaca gösterilmiştir. Et ürünündeki gram yağ başına düşen KLA miktarı ham (işlenmemiş çiğ et) halindekiyle benzerlik göstermektedir ve genelde işleme yönteminden etkilenmediği görülmektedir (Chin ve ark. 1992, Fritsche ve Steinhardt 1998).

Çizelge 8.2. Bazı et ürünlerindeki ortalama KLA miktarı (mg/g YAME) (Fritsche ve Steinhardt, 1998, Chin ve ark. 1992)

Et ürünleri	Örnek Sayısı	KLA miktarı
Salam	2	4,2
Baharatlı küçük sosis	2	3,7
Domuz kanı sosisi	2	3,0
Mortadella	2	2,9
Wiener sosisi	4	1,5/3,6
Karaciğer sucuğu	2	3,3
Pişmiş jambon	2	2,7
Frank biftek	2	3,3
Frank hindi	2	1,6
Tütsülenmiş et sosis	2	3,8
Tütsülenmiş domuz pastırması	7	0,8-2,6
Tütsülenmiş domuz sucuğu	3	2,4
Tütsülenmiş Alman sucuğu	2	4,4
Tütsülenmiş jambon	2	2,9
Tütsülenmiş hindi	2	2,4
Kıyma	2	3,5
Konserve sığır eti	2	6,6
Küfelenmiş et	2	3,0

9. ET VE ET ÜRÜNLERİNDEKİ KONJUGE LİNOLEİK ASİT MİKTARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Etteki KLA miktarı üzerinde mevsim değişiklikleri, hayvanın kalıtsal özellikleri ve üretim çalışmaları gibi bir çok faktörün dışında en önemli faktör beslenme şeklidir. Çünkü beslenme şekli KLA'nın oluşumu için alt yapıyı hazırlamaktadır. Bu güne kadar yapılan çalışmalar sütteki KLA içeriğini değiştirmeye odaklanmıştır. Kaslardaki KLA miktarını değiştirmek için fazla çalışma yapılmamıştır. KLA üretimi ruminantlarda doğal olarak diyetel linoleik asitten kaynaklandığından çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetel alımının artışının ette KLA miktarını arttırması beklenir. Otlar yüksek miktarda çoklu doymamış yağ asidi içerir (Mulvihill 2001). Shantha ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada otla beslenen ineklerin etlerinde tahılla beslenenlere göre 1,5 kat fazla KLA bulunduğunu gösterdiler. Yapılan başka bir çalışmada sığırların diyetine n-3 yağ asitleri eklenince diyetine doymuş yağ asidi eklenen sığırlarla karşılaştırıldığında KLA oranının 2-3 kat fazla olduğu belirlenmiştir (Enser ve ark. 1999). Çalışmayı yapanlar n-3 yağ asitlerinin KLA miktarını arttırmasının KLA'nın *trans* vaksenik asite çevriminin inhibe olmasından kaynaklandığını ileri sürdüler. Yine yapılan başka bir çalışmada boğalar ve enenmiş boğalar arasında KLA içeriğinde fark bulunmamıştır. Bu durum etteki KLA içeriğine hormonal statünün etki etmediğini gösterir (Mulvihill 2001).

9.1. Beslenme Şeklinin Konjuge Linoleik Asit Miktarı Üzerindeki Etkisi

9.1.1. Ruminantlardaki etkileri

Etteki KLA miktarını etkileyen çok sayıda besin ögesi vardır (Çizelge 8.1). Genellikle, kaslardaki KLA miktarının yüksek olması intramasküler yağ miktarının yüksek olmasına bağlanmaktadır (Raes ve ark. 2004). Asıl sorun, mg/g cinsinden belirtilen intramasküler yağdaki KLA oranının bir takım besleme stratejileri ya da besin öğeleriyle arttırılıp arttırılamayacağıdır. Bu güne kadar yapılan çalışmalar bir takım besin takviyelerinin et yağ asitlerindeki KLA miktarını olumlu yönde etkilemek için kullanılabileceğini açıkça ortaya koymaktadır (Schmid ve ark. 2006).

Hayvanın diyeti süt ve et ürünlerinden sağlanan sağlığa faydalı etkilerde anahtar rol oynar (Kelly ve ark. 1998). Ahırda beslenen hayvana göre yalnızca otlayarak beslenen hayvanda

KLA miktarı iki kat fazladır. Sütteki ÇDYA miktarının oranı da benzerdir (Dhiman ve ark. 1999).

Hayvan beslenmesinde yeşil otlar ÇDYA'lar için başlıca diyetsel kaynaktırlar. Alternatif olarak balık yağı ve yağlı tohumlardır (Mansbridge ve Blake 1997). Loo ve ark. (2005) ineklerin diyetine keten tohumu yağı, balık yağı ve ayçiçeği yağı ekiyle KLA miktarında artış sağladılar (Loo ve ark. 2005).

9.1.1.1. Mera otlatmasının etteki konjuge linoleik asit miktarı üzerindeki etkisi

Ahır besisinden mera besisine geçişin KLA miktarını arttırdığı gözlenmiştir. French ve ark. (2000) artan ot tüketimiyle orantılı olarak, danaların intramasküler yağındaki (*longissimus dorsi* kası) KLA miktarında bir artış belirlemiştir. Ahırda beslenenlerin 3,7 mg/g YAME (yağ asidi metil ester) düzeyiyle kıyaslandığında, otlayan danaların artan ot tüketimiyle birlikte 5,4, 6,6, ve 10,8 mg KLA/g YAME düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Ot silajı da KLA miktarını aynı oranda olmasa da olumlu yönde etkilemiştir (4,7 g/g YAME). Poulson ve ark. (2004), tahıl ağırlıklı besi ünitesi düzenine göre beslenen danalara kıyasla (13,1 ve 2,0 mg/g YAME), meralarda yetiştirilen danaların *longissimus* ve *semitendinosus* kasında 6.6 kat daha fazla KLA olduğunu bildirmiştir. Gelişme döneminde tahıla dayalı bir diyetle beslenen ve fiziksel olgunluk döneminde merada otlatılan danaların, fiziksel olgunluk döneminde de tahılla beslenmeye devam eden danalardan (8,0 ve 2,0 mg/g YAME), 4 kat daha fazla KLA doku miktarına sahip olduğu görülmüştür. Danaların fiziksel olgunluk döneminde ahır yerine merada beslenmesinin intramasküler yağdaki KLA miktarında (5,3 ve 2,5 mg/g YAME *longissimus dorsi* kasında) artışa sebep olduğu başka çalışmalarla da onaylanmıştır (Realini ve ark. 2004).

Çizelge 9.1'de intramasküler yağ asitlerinde bulunan KLA miktarlarındaki beslenmeye bağlı değişimler gösterilmiştir (Schmid ve ark. 2006).

Çizelge 9.1. İntramasküler yağ asitlerinde bulunan KLA miktarında oluşan beslenmeye bağlı değişimler (Schmid ve ark. 2006).

Besin (takviye edici gıda)	Sığır	Koyun	Domuz	Tavuk	Kaynaklar
Otlama	+, ±	+			French ve ark. (2000), Poulson ve ark. (2004), Nuernberg ve ark. (2004)Aurousseau ve ark. Nuernberg ve ark. (2004), Santos-Silva ve ark. (2002), Sonon ve ark. (2004), Realini ve ark. (2004)
Ayçiçeği tohumu	+	+			Casutt ve ark. (2000), Santos-Silva ve ark. (2003)
Aspir tohumu		+			Kott ve ark. (2003), Bolte ve ark. (2002)
Keten tohumu	±, +				Casutt ve ark. (2000), Strzetelski ve ark. (2001), Stasiniewicz ve ark. (2000), Wachira ve ark. (2002), Enser ve ark. (1999), Demirel ve ark. (2004)
Kolza tohumu	(-)				Casutt ve ark. (2000)
Soya	±, +				Madron ve ark. (2002), Aharoni ve ark. (2004)
Nohut		+			Priolo ve ark. (2003)
Öğütülmüş keten	+				Aharoni ve ark. (2004)
Ayçiçek yağı	+	+			Ivan ve ark. (2001), Mir ve ark. (2003), (2002), Noci ve ark. (2005)
Keten tohumu (bezir)yağı	±				Szumacher-Strabel ve ark. (2001)
Kolza tohumu yağı	±	±			Strzetelski ve ark. (2001), Stasiniewicz ve ark. (2000), Szumacher-Strabel ve ark. (2001)
Aspir yağı		+			Mir ve ark. (2000b)
Soya yağı	±, _	+			Beaulieu ve ark. (2002), Griswold ve ark. (2003), Santos-Silva ve ark. (2004)
Balık yağı	+	±			Enser ve ark. (1999),

				Demirel ve ark. (2004), Wachira ve ark. (2002)
KLA		+	+	Lauridsen ve ark. (2005), Bee (2001), Eggert ve ark. (2001), Joo ve ark. (2002), Ramsay ve ark. (2001), Thiel-Cooper ve ark. (2001), Demaree ve ark. (2002), Aletor ve ark. (2003), Du and Ahn (2002), Sirri ve ark. (2003), Szymczyk ve ark.(2001)
Kısmen hidrojene edilmiş bitkisel/hayvansal yağ			+	Gla'ser ve ark. (2000, 2002)
Ruminal olarak muhafaza Edilmiş lipid takviye gıdası		±		Scollan ve ark. (2003)

+ belirgin oranda artışı, _ belirgin oranda azalışı, , ± etki görülmediğini, parantezler ise belli belirsiz değişimleri ifade etmektedir.

Merada otlayan hayvanların etindeki artan KLA miktarı ottaki yüksek ÇDYA düzeyine bağlanmaktadır (özellikle n-3 18:3, n-6:n-3 oranıyla yaklaşık 1:3–5). Belirleyici tek etken olmasa da, besinsel ÇDYA miktarı daha önce de belirtildiği gibi *trans* yağ asidinin rumen bakterileri tarafından üretilmesini tayin etmektedir (Lawson ve ark. 2001). Ancak bu tek başına saman ve ot silajının KLA üretim miktarında farklılıklar göstermesinin sebebini açıklamamaktadır (Schmid ve ark. 2006).

Mera otlatması sadece KLA miktarında artışa neden olmaz, yağ asidi bileşimini de etkiler. Beslenme diyetine ot dahil edilmesiyle, sığır adipozu ve kas dokularında ÇDYA doymuş yağ asidindeki artışın yanı sıra n-6:n-3 ÇDYA oranında bir azalma görülmüştür (French ve ark. 2000, Nuernberg ve ark. 2002, Realini ve ark. 2004). Kuzulardaki n-6:n-3 ÇDYA oranında da bir azalma görülmüştür (Aurousseau ve ark. 2004, Santos-Silva ve ark., 2002). Ayrıca otların içerdiği ÇDYA oranı olgunluk seviyeleri ve aldıkları ışık seviyesi gibi bir çok faktöre bağlıdır (Dewhurst ve Scollan 1998).

9.1.1.2. Yağlı tohumlarla beslemenin etteki konjuge linoleik asit miktarı üzerindeki etkisi

Diyete yağlı tohumlar eklemenin kas lipidlerindeki KLA miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, bütün yağlı tohumlar aynı etkiyi göstermemektedir. Casutt ve ark. (2000), ahırda beslenen Brown Swiss ırkı boğaların gıdasına ayçiçeği, kolza ya da keten tohumu ilave etmiştir (besinsel yağ miktarını % 3 oranında arttırmıştır). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (5,6 mg/g YAME), ayçiçeği grubunun derialtı yağlarındaki KLA miktarı önemli ölçüde artarken (7,8 mg/g YAME), keten tohumu gurubunda bir değişiklik gözlenmemiş (5,5 mg/g YAME) kolza tohumu grubunun KLA miktarında (4,6 mg/g YAME) azalma görülmüştür (Schmid ve ark. 2006).

Wachira ve ark. (2002), diyete keten tohumu katarak üç kuzu ırkında KLA seviyesini (*longissimus dorsi* kasındaki yağ asidi ortalama 10 ve 16 mg/g) yükseltmişlerdir. Kuzular üzerinde yapılan başka bir çalışma da keten tohumlarının KLA miktarını arttırıcı etkisini doğrulamıştır (Demirel ve ark. 2004).

Ayçiçeği ve keten tohumlarına ek olarak, aspir tohumunun da kuzuların kas dokusundaki bağlıl KLA miktarını arttırdığı görülmüştür. Kott ve ark. (2003), kuzuları aspir tohumu takviyeli (% 6 aspir yağı içeren) ya da takviye içermeyen kontrol grubu olarak iki şekilde beslemiştir. Aspir tohumu takviyesi *longissimus lumborum* kasında önemli oranda daha fazla KLA miktarı ile sonuçlanmıştır (4,1 ve. 9,0 mg/g YAME). Benzer sonuçlar Bolte ve ark. (2002) tarafından da rapor edilmiştir. Kuzuları öğütölmüş ya da öğütölmemiş yüksek-linoleat (linoleik asit tuzu) veya yüksek-oleat (oleik asit tuzu) aspir tohumları (% 5 ilave yağ) ile beslediler. En yüksek KLA miktarının elde edildiği yüksek-linoleat aspir tohumu kullanılan kontrol diyetiyle (mg/g YAME; yüksek-linoleat: 9,2; yüksek-oleat: 5,7 ve kontrol: 3,7) karşılaştırıldığında aspir tohumu takviye edilen her iki diyette de *semitendinosus* ve *longissimus dorsi* kasındaki KLA miktarı oldukça yüksek çıkmıştır (Schmid ve ark. 2006).

Kuzuların diyetinde soya küspesi ve mısır yerine nohut kullanılması da diyetdeki nohut miktarının % 20 ya da % 42 olmasına bakılmaksızın (mg/g YAME; kontrol: 4.9, % 20 nohut: 8.5, ve % 42 nohut: 8.9) *lingussimus dorsi* kasındaki KLA miktarını arttırmıştır (Priolo ve ark. 2003).

Ayçiçeği ya da soya takviyesi sonucu süt yağında görülen KLA artışıyla kıyaslandığında (Lawless ve ark. 1998, Dhiman ve ark. 2000, Collomb ve ark. 2004), aynı takviyelerle etteki KLA miktarında görülen artış oldukça düşüktür. Bu durum, KLA'nın intramasküler lipidlere süt yağlarına olduğundan daha zor transfer olması ya da daha az miktarda yağ tohumu eklenmiş olmasıyla ilgili olabilir. Genelde, kuzuda ve sığırdaki, sütte olduğundan çok daha az miktarda *c9t11-18:2* bulunur (Raes ve ark. 2004). Aspir ya da ayçiçeği gibi linoleik asit yönünden zengin yağ tohumlarının ruminant diyetine dahil edilmesi, KLA miktarını arttırmanın en etkili yolu gibi görünmektedir. Diyetle yağ tohumu takviyesi yalnızca KLA miktarını arttırmakla kalmaz, adipoz dokunun yağ asidi kompozisyonu üzerinde de modifiye edici bir etkisi vardır. Yağ asitlerinin 18:1, 18:2 ve 18:3 konsantrasyonları, bu yağ asitlerinin alımıyla doğru orantılı olarak arttırılmaktadır. Ancak, doymamış yağ asitlerinin ruminal biyohidrojenasyonundan dolayı, aynı zamanda hayvan dokularındaki doymuş yağ asiti miktarı da artmaktadır (Casutt ve ark. 2000).

9.1.1.3. Bitkisel yağlarla beslemenin etteki konjuge linoleik asit miktarı üzerindeki etkisi

Yağlı tohumlarla eşdeğer olan bitkisel yağlar KLA miktarı üzerinde benzer etkiler göstermektedir. Et sığırlarında, fiziksel olgunluk döneminde arpa ağırlıklı diyetle % 3 ve % 6 oranında ayçiçek yağı eklenmesi *longissimus* kasındaki KLA miktarını sırasıyla 2,0; 2,6; 3,5 mg/g yağ oranında arttırmıştır (Mir ve ark. 2003). Ayçiçek yağı, et sığırlarının hem gelişme hem de fiziksel olgunluk dönemlerindeki beslenme diyetlerine eklendiği zaman daha bariz bir artış beklenebilmektedir. Arpa ve saman ağırlıklı bir diyetle ayçiçek yağı takviyesinde bulunulduğunda *longissimus* kası lipidlerindeki KLA miktarı 12,3'e çıkarken, kontrol gurubunda bu oran 2,8 mg/g YAME olarak gözlenmiştir (Mir ve ark. 2002). Noci ve ark. (2005), kesimden önceki 142 gün boyunca, diyetle kullanılan yem miktarına kilogram başına 0,55 ve 110 g. ayçiçek yağı takviyesi yapmalarının sonucunda sığırların *longissimus dorsi* kas lipidlerindeki miktarını 4,3, 6,3 ve 9,1 mg KLA/g YAME olarak kaydetmişlerdir. Kuzularda, arpa ağırlıklı diyetle ayçiçek yağı takviyesi (kuru maddenin % 6'sı kadar) intramasküler KLA miktarında artışa (kaburga kaslarında: 3,9 ve 5,2 mg/g yağ) sebep olmuştur (Ivan ve ark. 2001).

Kolza yağı ve bütün kolzanın olumlu etkileri görülmemiştir. Yapılan üç çalışmanın (ikisi et sığırları ve biri de kuzular üzerinde) hiçbirinde *m. longissimus dorsi* kasındaki KLA

miktarında kolza yağı ilavesinin (kuru maddenin % 6'sı kadar) ardından bir artış gözlenmemiştir (Stasiniewicz ve ark. 2000, Strzetelski ve ark. 2001, Szumacher ve ark. 2001).

Bitkisel yağlar etteki KLA miktarını bakteri izomerasyonu ve/veya rumendeki biyohidrojenasyon için altyapıyı hazırlayan ÇDYA takviyesiyle etkilemektedir. Eğer lipid ruminal izomerizasyon ve/veya biyohidrojenasyona dayanıklıysa KLA (ne rumende ne de endojenik olarak) üretilemez. Çünkü Scollan ve ark. (2003)'nın ot silajına ek olarak yem diyetiyle beslenen Charolais sığırlarında gözledikleri gibi öncülleri yoktur. Soya, keten tohumu ve ayçiçek yağlarının karışımını kapsayan ruminal olarak muhafaza edilen lipid takviyesi ile lipid kaynağı olan Megalac karşılaştırılmıştır. İşlemlerin arasında *Longissimus thoracis* kas dokusundaki nötral lipidin KLA miktarında pek bir fark görülmemiş ve ruminal muhafaza edilen lipid karışumlu diyet uygulandığında fosfolipid kısımdaki KLA miktarında çok hafif bir düşüş gözlenmiştir (Schmid ve ark. 2006).

KLA miktarının yanı sıra, diyete doymamış yağ asitleri eklendiğinde kuzuların ve et sığırlarının kas ve adipoz dokularındaki yağ asidi kompozisyonlarında değişimler olduğu bildirilmiştir (Bolte ve ark. 2002, Casutt ve ark. 2000, Enser ve ark. 1999, Kott ve ark. 2003, Mir ve ark. 2000b, Mir ve ark. 2003, Stasiniewicz ve ark. 2000, Strzetelski ve ark. 2001, Wachira ve ark. 2002). Bu şekilde etteki yağ asidi kompozisyonu yağ asidi takviyesine göre değiştirilebilmektedir (Casutt ve ark. 2000, Raes ve ark. 2004). Ancak, bitkisel yağlar ruminantlar için oldukça pahalı bir besin takviyesidir ve oksidasyona tohumlardan daha duyarlıdır. Aharoni ve ark. (2005) Friesian boğa yavrularının saman ağırlıklı besi (kilo aldırma) diyetinde soya yağı ile tam yağlı soya takviyeleri karşılaştırılmıştır. Yağı alınmış soya küspesi intramasküler yağdaki KLA miktarını arttırmada serbest yağdan 20 kat daha etkili olmuştur. Tam yağlı soya takviyesinde intramasküler yağda soya yağında görülenden daha yüksek oranda ÇDYA ve daha düşük oranda doymuş yağ asidi ve tekli doymamış yağ asitleri görülmüştür. Bunun sebebi kabaca öğütülmüş tohumların ruminal biyohidrojenasyona karşı yağlara kısmen koruma sağlaması olabilir (Casutt ve ark. 2000, Scheeder, 2004). Bu nedenle, serbest yağlar yerine yağlı tohumların kullanılması tercih sebebi olabilir (Schmid ve ark. 2006).

9.1.1.4 Balık yağıyla beslemenin etteki konjuge linoleik asit miktarı üzerindeki etkisi

Balık yağı takviyeleriyle beslemek KLA'yı arttırmanın başka bir yöntemidir. Enser ve ark. (1999), balık yağı takviyeli bir diyetle beslenen Charolais sığırlarının *longissimus lumborum* kasındaki KLA miktarında 3,2'den 5,7 mg/g YAME artışı bildirmiş fakat aynı zamanda bütün keten tohumunun KLA konsantrasyonunu arttırmada daha etkili olduğunu da gösterilmiştir. Üç ayrı ırk kuzu üzerinde uygulanan benzer besleme metodlarında balık yağının etkisi görülmezken (ortalama degerler 10,0 ve 11,0 mg/g YAME), keten tohumuyla önemli bir artış kaydedilmiştir (Wachira ve ark. 2002). Yalnızca çok küçük miktarlarda linolenik ve linoleik asit bulunduğu için ve uzun zincir *n-3* yağ asidi KLA'ya ya da *trans*-vaksenik aside izomerize/hidrojene edilmediği için KLA düzeyinde gözlenen artışın sebebi henüz tam olarak netleştirilememiştir. Bu yüzden, balık yağında bulunan uzun zincir *n-3* yağ asidi linolenik ve/veya linoleik asitlerin biyohidrojenasyonuna engel olabilmekte ya da Δ^9 desaturazını etkileyebilmektedir (Raes ve ark. 2004). Chow ve ark. (2004), balık yağının son biyohidrojenasyon aşaması olan stearik aside dönüşümü inhibe ederek *trans*-vaksenik asitin ruminal birikimini arttırdığı önermesinde bulunmuşlardır. Böylece, endojen KLA sentezi için daha fazla olanak sağlanacaktır (Schmid ve ark. 2006).

Bağlı KLA miktarı, olatmayla ya da et sığırı ve kuzuların yem diyetine zengin linolenik ve linoleik asit kaynakları ilave edilerek arttırılabilmektedir. Ayrıca, genel yağ asidi profili de değişmektedir. Değişimler genellikle takviye edilen yağ asitlerine bağlıdır ve daha düşük *n-6:n-3* ÇDYA oranı ve azalan doymuş yağ asidi ve artan ÇDYA doku miktarlarıyla insan sağlığı açısından da yararlı görülmektedirler (Schmid ve ark. 2006).

9.1.2. Monogastrik hayvanlardaki etkileri

Ruminantlarla kıyaslandığında, monogastrik hayvanlardaki beslenmeyle alınan yağlar sindirim ve özümsemeden önce değişmeden kalır. Bu yüzden, bir diyetle, endojen KLA sentezine altyapı oluşturmak üzere *trans* yağ asitleri (örneğin vaksenik asit) ya da dokudaki KLA miktarını arttırmak üzere KLA'nın kendisi mutlaka bulunmalıdır. Daha yüksek doymuş yağ oranı daha sıkı mide ve bel ile sosis üretiminde daha az sorun oluşmasını sağlar. Ancak insan sağlığı açısından arzu edilir bir durum değildir. Hur ve ark. (2003) %5 KLA eklenen diyetle 5 hafta beslemeyle yaptıkları çalışmada ise insan sağlığı açısından faydalı etki sağlayabilecek yumurta sarısında kolesterol seviyesinde belirgin bir azalma gözlediler. KLA

eklenmesiyle görülen bu azalmanın plazmadaki VLDL, LDL ve trigliserit konsantrasyonunun azalmasıyla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

9.2. İşleme ve Saklama İşlemlerinin Ette Konjuge Linoleik Asit Miktarı Üzerindeki Etkisi

Hayvanların, doğal olarak oluşan KLA miktarını etkileyen beslenme şeklinin yanı sıra, KLA'nın işleme tabi tutulduğunda etkilenip etkilenmediğini ya da ne şekilde etkilendiği de önem arz eder. Shantha ve ark. (1994) kızartma, ızgara, mikrodalga ve fırında pişen etlerde KLA içeriğinde bir değişiklik saptamamışlardır. Buzdolabında sığır etinin bekletilmesi ette oksidatif zarara yol açmıştır. Fakat bu durum KLA içeriğini etkilememiştir (Shantha ve ark. 1994).

Ma ve ark. (1999) pişmiş ette KLA miktarında çok az artış gözlediler.

Badiani ve ark. (2004) hem kuru ısıyla pişirme hem de nemli ısıyla pişirme yönteminin, kuzu etindeki bir gram yağ asidinde bulunan KLA miktarında önemli bir değişime neden olmadığını ileri sürdüler.

Maranesi ve ark. (2005) hem fırınlama hem de mikrodalga pişirme yönteminin kuzu kaburga-filetolarındaki YAME yüzdesinde bulunan KLA miktarını etkilemediğini bildirmiştir.

Sonuç olarak bu güne kadar yapılan çalışmalarda işleme ve saklama işlemlerinin etteki KLA miktarı üzerinde önemli etkiye sahip olmadığı söylenebilir.

10. BİTKİSEL YAĞLARDA KONJUGE LİNOLEİK ASİT

Fritsche ve Steinhart (1998) KLA'nın bitkisel yağların kısmi hidrojenasyonu esnasında oluştuğunu bildirmişlerdir.

Hidrojenasyon ile yağın erime noktası artırılarak kısmen veya tamamen katı hale getirilir ve hidrojenasyonun derecesine göre yağdaki doymamış yağ asitlerindeki çift bağların bir kısmı tamamen yok edilirken diğer önemli bir kısımda bu işlem esnasında *cis*, *trans* ve pozisyon izomerizasyonuna uğrarlar. Bitkisel yağlar iki amaçla hidrojenasyona tabi tutulur. Bunlardan birincisi çift bağların sayısını azaltmak, böylece oksidasyona duyarlılığı azaltmak ve tat stabilitesini arttırmaktır. İkinci amaç ise fiziksel özellikleri değiştirerek, ürünün kullanım alanlarını arttırmaktır (Nas ve ark. 2001). Kısmi hidrojenasyon yağın yapısındaki bir kısım doymamış bağların hidrojen basıncı altında ve yüksek sıcaklıkta doyurulmasıdır. Kısmi hidrojenasyon işlemi sıvı yağlardaki doymamış yağ asitlerini daha doymuş hale getirir. Yağa kısmi hidrojenasyon değil de tümüyle hidrojenasyon işlemi uygulanırsa bütün doymamış yağ asitleri stearik asite dönüşerek doymuş hale dönüşür ve *trans* yada konjuge yağ asitleri içermez (Anonymous 2009f).

Yine Wahle ve ark. (2004) bitkisel yağların işlenmesindeki rafine proseslerindeki ısıtma, ağartma ve deodorizasyon işlemleri esnasında küçük miktarlarda (0,6-0,9 mg/g yağ) KLA oluştuğunu bildirdiler. Evans ve ark. (2002)'da bitkisel yağlarda 0,2-0,7 mg/g yağ arasında KLA bulunabildiğini bildirmişlerdir.

Lavillonniere ve ark. (1998) yağlarda yüksek derecede ısıtma ile KLA miktarının arttığını rapor etmişlerdir.

Tokuşoğlu (2008) ham mısır yağına göre rafinasyon işleminde mısır yağındaki KLA miktarının 2,2 kat arttığını bildirmiştir.

Yukarıda verilen çalışma sonuçlarında belirtildiği gibi her ne kadar yağların işlenmesi sırasında belli miktarda KLA oluşabiliyorsa da bitkisel yağlardaki KLA miktarı hayvansal yağlara oranla çok düşük miktarlarda kalmaktadır (Chin ve ark. 1992) (Çizelge 4.1).

11. İNSANLARIN BESLENME İLE KONJUGE LİNOLEİK ASİT ALIMI

KLA'nın başlıca kaynağı olan ve insan beslenmesinde büyük önemi olan ruminant hayvanlarda yağ oranı düşük olmasına rağmen doymuş yağ miktarı fazladır. Mesela kas içi koyun yağı yaklaşık %53 doymuş, %34 tekli doymamış ve %13 çoklu doymamış yağ asiti içerir (Morbidini ve ark. 2001). Bu doymuş yağ asiti oranının azaltılarak esansiyel yağ asitlerini de ve KLA'yıda içeren ÇDYA'ların artırılması insan beslenmesi için büyük önem taşır.

Kırmızı et tüketimindeki bölgesel farklılıklar diyetteki KLA alımını doğrudan etkiler. Henüz tam olarak kanıtlanmasa da KLA ruminant eti tüketmenin bir diğer pozitif faydası olabilir. İnsan diyetinde KLA temel olarak ruminant hayvanların et ve süt ürünlerinden sağlanmaktadır. İnsan diyetindeki KLA alımının yaklaşık 2/3'ünü süt ve süt ürünlerinden 1/4'ü et ve et ürünlerinden karşılanmaktadır (Fritsche ve ark. 1999). Süt ürünlerinde tahmini 3-9 mg/g yağ KLA mevcuttur (Shantha ve Decker 1992). Ette 3-8 mg/g yağ KLA mevcuttur (Shantha ve ark. 1994). Ip ve ark. (1995) 70 kg.'lık bir insanın KLA'nın faydalı etkilerinden yararlanabilmesi için 3,0 g/gün KLA tüketmesi gerektiğini tahmin ettiler. Ritzenthaler ve ark. 2001 *c9t11* KLA izomerin kansere karşı koruyucu etki gösterebilmesi için erkeklerde 620 mg kadınlarda 441 mg alınması gerektiğini ileri sürdüler ve ruminant yağlardan günlük ortalama KLA alımının 150-200 mg olduğu tahmin ettiler (Ritzenthaler ve ark. 2001). Günde 95 mg KLA alımının kadınlarda meme kanserini azaltmada olumlu etkiler göstermeye yeterli olacağı hipotezinde bulunulmuştur. Hesaplamalar, artan süt tüketimiyle azalan meme kanserini ilişkilendiren epidemiolojik verilere dayanarak yapılmıştır (Enser ve ark. 1999, Knekt ve ark. 1996). Öte yandan, Ha ve ark. (1989), fareler üzerinde yaptıkları deneylerden, insan sağlığına faydalı etkiler sağlanması için günde 3,5 g alınması gerektiği sonucuna varmıştır ve aynı sebeple Ip ve ark. (1994)'da günde 3 g alınması gerektiğini öne sürmüştür. Ancak tüm bu değerler yaklaşık varsayımlardır ve çoğunlukla hayvansal verilerden yapılan çıkarımlardır. Bu yüzden, deneysel insan verileri elde etmeye ihtiyaç vardır.

KLA alımı tüketme olanağı olan gıdaların farklılığı, yeme ve pişirme pratiklerinin farklılığından dolayı ülkeden ülkeye değişir. 123 İsveçli erkek üzerinde yapılan İsveç çalışmasında ortalama *c9t11* alımı 0,16 g/gün (Jiang ve ark. 1997) olarak bildirilmiştir. Bir Alman çalışmasında ise 0,35 g/gün kadınlarda ve 0,43 g/gün erkeklerde *c9t11* KLA olarak

bildirildi (Fritsche ve Steinhart 1998). Ayrıca Finlandiya’da 40-310 mg/gün arasında ABD’de ise 52-137 mg/gün arasında KLA alımı gözlenmiştir (Anonymous 2000). Anonymous (2000) normal diyetel metotlarla bu miktarın 500 mg’ın üzerine çıkarılmasının olası olmadığı bildirilmiştir. Wolff ve Precht (2002) 15 Avrupa Birliği ülkesinde süt tüketimiyle alınan KLA miktarını değerlendirmiştir. Kişi başına düşen günlük ortalama alım miktarını 140 mg (İspanya) ile 380 mg (İrlanda) arasında değişken olarak ölçmüşlerdir. Bu veriler, et ve diğer gıdalar hesaba katılmadan sadece süt ürünleri üzerinden elde edildiği için, asıl alım miktarı daha fazladır. Fremann ve ark. (2002), tahminen 7 günlük beslenme kayıtlarının hesaplandığı 52 kız öğrencinin plazma trigliserit ve fosfolipidlerdeki *c9t11-18:2* miktarını karşılaştırmıştır. Günlük 320 mg KLA alındığı görüşü daha önceki çalışmalarda varılan sonuçlarla tutarlılık göstermiştir. Et ve et ürünleri günlük KLA alımına % 14’ten daha az katkıda bulunmuştur. Kanada’da yapılan (Ens ve ark. 2001), 22 Kanadalının (kadın ve erkek olmak üzere) 1 haftalık beslenme kayıtlarını analiz eden çalışmada kaydedilen *c9t11-18:2* miktarı günlük ortalama 95 mg olmak üzere 15 ila 174 mg arasında seyretmiştir.

Şu ana kadar ölçülen ortalama KLA alım miktarları, farklı gıda çeşitleri ve gıdaların değişik KLA değerlerinden ötürü ülkelere göre değişmektedir (Çizelge 11.1). Optimal besinsel alım miktarı da hala belirsizdir.

Çizelge 11.1. Beslenme ile günlük toplam KLA alımı (kişi başına düşen günlük değerler)

Kaynak	Ülke	Yöntem	Denekler	Günlük alım (mg)
Fritsche ve Steinhardt (1998)	Almanya	1 haftalık beslenme kaydı	? erkek ? kadın	440 ± ? 360 ± ?
Jahreis (1997)	Almanya	1 haftalık beslenme kaydı	? erkek ve kadın	309 ± ?
Fremann ve ark. (2002)	Almanya	1 haftalık beslenme kaydı	57 kadın	323 ± 79
Jiang ve ark. (1999)	İsviçre	1 haftalık beslenme kaydı ve 24 saatlik beslenme kaydı	123 erkek	160 ± 60
Wolff ve Precht (2002)	AB	kişi başı ve yıllık süt tüketimi	? erkek ve kadın	140–380 ^{a,b}
Ens ve ark. (2001)	Kanada	1 haftalık beslenme kaydı	22 erkek ve kadın	95 ± 41
Ritzenthaler ve ark. (2001)	ABD	3 günlük beslenme kaydı	46 erkek 47 kadın	212 ± 14 151 ± 14

? miktar bilinmemektedir

^a yalnızca süt ürünlerinden alım

^b AB ülkelerinde görülen ortalama değer aralıkları

Günümüzde, KLA'nın sağlığa olumlu etkileriyle ilgili yapılan açıklamalar çoğunlukla hayvanlar üzerinde yapılan deneylerden alınan sonuçlara dayanmaktadır ve henüz insanlar için kesinlik kazanmamıştır. İnsanlar üzerinde yapılan deneylerde genelde sentetik KLA takviyeleri kullanılmaktadır ve bunlar besinlerdeki doğal izomer kompozisyonunu yansıtmamaktadır. Doğal KLA kaynaklarının (ruminantlardan elde edilen et ve süt) insan sağlığı üzerinde benzer etkileri olup olmadığını daha sonraki araştırmalar netleştirecektir (Schmit ve ark. 2005).

12. TRANS YAĞ ASİTLERİ ve SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

12.1. *Trans* Yağ Asitlerinin Oluşumu

Trans yağ asitleri rumende doymamış yağ asitlerinin biyohidrojenasyonunda ara madde olarak, bitkisel yağların işlenmesindeki kısmi hidrojenasyon aşamasında (yağın yapısındaki bir kısım doymamış bağların hidrojen basıncı altında ve yüksek sıcaklıkta doyurulması) ve yağların yüksek sıcaklıkta ısıtılma ve kızartılmalarıyla oluşur. Yine kümes hayvanlarının yağında besleme kaynaklı düşük miktarda *trans* yağ asidi mevcuttur (Kayahan 2005, Anonymous 2007).

Doğal olarak bazı hayvanların sindirim sisteminde meydana gelen *trans* yağ asitleri et, süt ve süt ürünlerinde bulunurlar. Bunlar en çok C18 tekli doymamış yağ asitleri ve hemen hemen yarısında vaksenik asittir (18:1 *trans* 11). Bu yağ asitleri hidrojenasyon sonucu oluşan sentetik *trans* yağların zararlı sağlık etkilerine sahip değildirler. Tamamen zararsız oldukları söylenemesede zararlı etkileri sınırlı ve faydalı etkileriyle dengelenmektedir (Anonymous 2009g).

Doğal olarak inek, keçi, koyun gibi hayvanların rumeninde mikrobiyal hidrojenasyon ile oluşan *trans* yağ asitleri toplam karkas yağında %1-8 arasında bulunurlar. Bu oranı hayvanın beslenmesini değiştirerek değiştirmek mümkündür (Anonymous 2009h).

Aşırı ısıtmaylada çok yüksek sıcaklıkta cis bağlar *trans* bağlara izomerize olmaya başlar. Normal proses şartlarında bu oluşan *trans* yağlar %1'in altındadır (Anonymous 2009h).

İnsan sağlığı açısından en çok önem arz eden kısmi hidrojenasyon işlemi esnasında oluşan *trans* yağ asitleridir.

Yağların yağ asiti kompozisyonu yağın fiziksel ve kimyasal özelliklerini doğrudan etkiler. Yağlarda doymamış yağ asiti miktarı arttıkça erime noktası düşmektedir (Oysun 1987). Yağ teknolojisinde, kısaca doymamış yağ asitlerinin çift bağlarının hidrojen ile doyurulması işlemi olan hidrojenasyon işlemi ile istenen fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip yağ eldesi sağlanır. Hidrojenasyon kazanında sıvı, katı ve gaz olarak üç faz bulunur. Doymamış yağ asitleri sıvı, katalizör katı ve hidrojen gaz fazını oluşturur. Bu üç faz kazanda yüksek basınç ve sıcaklık

altında karıştığında hidrojenlenme gerçekleşir. Bu üç faz arasında gerçekleşen heterojen ve katalitik tepkimede doymamış yağ asitleri ile hidrojenin katalizör yüzeyine transferleri, tepkimenin hızı ve yağ asidi kompozisyonu üzerindeki seçici etkisi açısından büyük önem arz eder. Hidrojenin ve doymamış yağ asitlerinin katalizör yüzeyine transfer olabilmeleri için de katalizörün yağın içerisinde homojen olarak dağılmış olması, hidrojenin de yağ içerisinde çözülmüş olması gerekmektedir. Bu üç fazın bir arada bulundurulma şartlarına göre yağdaki doymuş, doymamış yağ asiti miktarı, işlem sırasında meydana gelecek izomerizasyon sonucu oluşacak *trans* yağ asiti miktarı, yağın erime noktası ve sertlik derecesi belirlenir. Yağın bu özelliklerini kullanan katalistin tipi, yağdaki katalist konsantrasyonu, hidrojenasyon ortamının hidrojen gazı basıncı, hidrojenasyon ortamının reaksiyon sıcaklığı, hidrojen gazının ortama dağılım derecesi faktörleri etkiler (Nas ve ark. 2001, Kayahan 2005).

Trans yağ asitleri (TYA) içeren bazı gıdalar:

- süt, peynir ve tereyağı
- yumurta
- bazı et ve et ürünleri
- sıvı yağlar (özellikle ısıtıldıklarında)
- kısmi hidrojene bitkisel yağlar
- bisküvi, kek ve tatlılar
- fast food yiyecekler
- cips ve kızartmalardır (Anonymous 2006b).

Gıdalardaki TYA miktarları geniş bir çeşitliliktedir. Bazı gıdalarda toplam yağ asitleri içinde %20-40 civarında bulunabilirlerken, doğal gıdalarda genelde toplam yağ asitlerindeki miktarları %10'un altındadır (Anonymous 2006b).

Gıdalardaki TYA'lar infrared spektroskopi, gaz likit kromatografisi, yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) ve gümüş iyon ince tabaka kromatografisi gibi bazı tekniklerle saptanabilmektedir. Yalnız şu anki teknikler ruminant ürünlerde doğal olarak oluşan TYA ile sıvı yağların kısmi hidrojenasyonu esnasında oluşan TYA'ni birbirinden ayıramamaktadır (Anonymous 2004).

12.2. *Trans* Yağ Asitlerinin Sağlık Üzerine Etkileri

Beslenme alışkanlıklarında kısmi hidrojene yağlar yüz yılı aşkın bir süredir yer almaktadır. Bunun sonucunda meydana gelen *trans* yağ asidi tüketimiyle sağlık üzerine bilimsel olarak araştırılmış pek çok zarar verici etki saptanmıştır (Anonymous 2009f). Bu zararlı etkilerin en belirginini kalp ve damar rahatsızlıkları üzerine olan etkileridir. 1980'lerde TYA'nin hayvan çalışmalarında hiperkolesterolemik etkileri not edilmeye başlanmıştır. 1990'larda yapılan insan ve hayvan çalışmalarında ise kan lipitleri üzerindeki etkileri nedeniyle kalp ve damar hastalıkları riskini yükselttikleri kanıtlanmıştır (Anonymous 1999).

Trans yağ asitleri kalp damar sağlığı açısından doymuş yağlara göre 1,5-2 kat civarında daha büyük risk oluşturmaktadır. Avrupa ülkelerinde ve Amerika'da gıdaların etiketleri üzerinde *trans* yağ asidi içeriklerinin belirtilmesi zorunluluğu getirilmiştir. Ülkemizde de *trans* yağ asidi içeriğinin etikette belirtilmesi zorunlu kılınmıştır (Kayahan, 2005).

Trans yağ asitleri doymuş yağ asitleri gibi LDL kolesterol miktarını artırırken HDL kolesterol miktarını düşürür ve kalp hastalıkları riskini yükseltir (Taşan ve Dağlıoğlu 2005).

Trans yağ içermeyen diyetlerle karşılaştırıldığında, beslenmede alınan *trans* yağ asit miktarı toplam enerji miktarının % 4'ünün üzerindeyse LDL seviyesinin arttığı görülürken, bu oran % 5 – 6'nın üzerindeyse HDL miktarında da düşme belirlenmektedir (Anonymous 2009f). Yine Thomas ve ark. (1981) koroner kalp rahatsızlığından ölenlerin adipoz dokularından aldıkları örneklerde ortalamadan daha yüksek miktarda TYA tespit ettiler.

Trans yağ asitlerinin kanserle olan ilişkisi henüz tam netlik kazanmamıştır. Kohlmeier ve ark. (1997) menopoz sonrası göğüs kanseri ile adipoz dokudaki *trans* yağ asidi konsantrasyonu arasında ilişki olduğunu ileri sürdüler. Bununla beraber Holmes ve ark. (1999) göğüs kanseri olmayan kadınlarda uzun süreli yaptıkları bir çalışmada daha düşük TYA alımının göğüs kanseri riskini azaltmadığı sonucuna varmışlardır.

Tip 2 diyabet rahatsızlığının gelişimi ve TYA alımı arasında özellikle obez kadınlarda pozitif ilişki saptanmıştır (Anonymous 2003).

Dünya sağlık örgütü, günlük enerji ihtiyacının en fazla %1'inin *trans* yağlardan karşılanmasını tavsiye etmektedir. Bunun sağlanması için yemeklerde ve salatalarda zeytin yağı gibi doğal olarak üretilen hidrojene olmayan yağların kullanımı, proses gıdalarda kısmi hidrojene yada doymuş yağlardan ziyade hidrojene olmayan yağların kullanımı, fast food tarzı tüketimde aşırıya kaçmama gibi önlemler uygulanabilir (Anonymous 2005)

Toplam *trans* yağ asitleri içerisinde miktarları az olmakla birlikte, konjuge linoleik asit ve vaksenik asit gibi rumen biyohidrojenasyonu kaynaklı doğal bazı *trans* yağ asitleri sağlık üzerinde faydalı etkilere sahiptirler.

13. KONJUGE LİNOLEİK ASİT'İN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

13.1. Konjuge Linoleik Asit ve Vücut Kompozisyonu

13.1.1. Hayvan çalışmaları

Gelişmekte olan fare, sıçan ve domuz gibi hayvanlarda KLA'in 0,5-2 g/100 g diyet ile alınımının vücudun yağ içeriğini azalttığı belirtilmiştir (Wahle ve ark. 2004). KLA'den zengin diyetin sıçanlarda yağ hücresi sayısından ziyade boyutunda azalma yaptığı kaydedilmiştir (Azain ve ark. 2000). Bazı araştırmacılar ise %1 oranında KLA alınımının adipositte apoptozisi indükliyerek beyaz yağ dokusu kitlesini azalttığını bildirmişlerdir (Tsuboyama ve ark. 2000). Yine KLA'in invitro adiposit proliferasyonu ve farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (Brodie ve ark. 1999).

Park ve ark. (1997) ilk kez ICR erkek ve dişi farelerde (%50 *c9t11* ve %50 *t10c12*) %0,5 KLA alınımının vücut yağ kütlelerinin küçülmesi ve yağsız vücut kütlelerinin artışı sağladığını göstermişlerdir. İleri sürülen mekanizmalar lipolizisin artışı, yağ asidi oksidasyonunun artışı yada adipozitlerde yağ asidi alınımının azalmasıdır. Farklı hayvan modellerinde yapılan sonraki çalışmalar bu bulguları güçlendirmiştir ve eşit oranlarda iki izomeri içeren KLA'nın yağ kütlelerini küçülttüğünü ve yağsız kütleyi artırdığını göstermiştir (West ve ark. 1998, Houseknechy ve ark. 1998, Ostrowska ve ark. 1999, Delany ve ark. 1999, Delany ve West 2000, West ve ark. 2000, Tsuboyama ve ark. 2000).

Domuzların %0,05 – 1 oranında KLA karışımı izomerlerle beslenmesi de, besleme etkinliğini artırırken tüm vücut ağırlığını etkilemeden yağları azaltmıştır (Cook ve ark. 1999). Benzer olarak, büyüyen yavru domuzların 8 hafta boyunca %0,07 – 0,5 oranında KLA izomerleriyle beslenmesi, kontrol domuzlarınkine (Ostrowska ve ark. 1999) göre beslenme etkinliğini ve yağsız vücut kütlelerini artırırken, yağ birikintilerini azaltmıştır. Sprague-Dawley (SD) farelerinin %0,25 – 0,5 oranında ham KLA izomerlerinin bir karışımıyla 5 hafta boyunca beslenmesi, büyüme veya yiyecek alım oranını etkilemeden retroperiperitoneal ve parametrial yağ tamponunun ağırlığını azalttı (Azain ve ark. 2000). Daha ötesi, yağ tamponundaki bu azalmaların, hücre sayısındaki azalmadan çok yağ dokusundaki azalmadan kaynaklandığı söylenebilir.

Saflaştırılmış izomerlerin yada *c9t11* ve *t10c12* izomerlerce zenginleştirilmiş KLA'nın sağlanabilirliği in vivo ve in vitro çalışmalardaki yenilikleri çabuklaştırmıştır. *T10c12* izomerin yağ kütlesini azaltmada başlıca yer aldığı, *c9t11* izomerin bu etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir. Hamsterler %1 KLA, %0,2 *c9t11* KLA yada %1 LA içeren aşırı kolesterolemik diyetle beslendiklerinde KLA izomer karışımıyla beslenen hayvanların en düşük ağırlık artışı gösterdikleri görüldü (Gavino ve ark. 2000). Bir diğer çalışma *t10c12* zenginleştirilmiş diyet alımıyla *c9t11* ile zenginleştirilmiş diyetle beslenenlere göre vücut yağının belirgin oranda azaldığı görüldü (Park ve ark. 1999). Zucker diyabetik yağlı sıçanlardaki çalışmada diyetle %1,5 KLA (%47 *c9t11*+%47,9 *t10c12*) alımı ağırlık kazanımını ve yağ kütlesini küçülmüş, halbuki diyetle %91 *c9t11* içeren KLA alımında bu parametreler üzerinde etki sağlanmamıştır. Bu, yağ kütlesi kaybından *t10c12* izomerin sorumlu olduğunu ispatlamaktadır (Ryder ve ark. 2001). Saflaştırılmış *c9t11* ve *t10c12* izomerlerinin ve 3T3L1 adipozit kültürünün kullanıldığı in vitro çalışmalar *t10c12*'nin KLA'nın yağ azaltıcı etkilerinden sorumlu izomer olduğunu daha ileri bir şekilde destekleyen kanıtlar sağlamıştır (Park ve ark. 1999, Choi ve ark. 2000).

Hayvanlarda KLA'in vücut kompozisyonunda yaptığı değişiklik fareler en hassas olmak üzere bunu hamster ve sıçan izleyecek şekilde türe göre değişmektedir (Pariza 2000). Yapılan bir çalışmada farelerde %0,5 KLA içeren diyetin vücut ağırlığını değiştirmeksizin yağ dokusunda erkekde %57, dişide %60 azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (Park ve ark. 1997). Bu bulgu %1 KLA içeren diyetin farelerde yağ dokusunda azalmaya sebep olduğu benzer bir çalışma ile de doğrulanmıştır (Tsuboyama ve ark. 2000). KLA'nın hayvanlarda vücut kompozisyonuna etkisi üzerine yapılmış pek çok çalışma izomer karışımı ile yapılmıştır. Yine son zamanlarda *c9t11* ve *t10c12* izomerleriyle ayrı ayrı yapılan bazı çalışmalarda da bu izomerlerin yağ metabolizması üzerine olan etkilerinin farklı olduğu görülmüş ve fare ve hamsterlerde vücut yağını azaltmada *t10c12* izomerin *c9t11* izomerinden çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (Park ve ark. 1997, Gavino ve ark. 2000, Wang ve Jones 2004, Wahle ve ark. 2004, Pariza 2000).

Burada KLA'nın yada onun izomerlerinin vücut kompozisyonu üzerindeki etkileriyle ilgili en son bilgiler özetlendi. Navarro ve ark. (2003) 6 haftalık %0,5 LA, *c9t11* KLA yada *t10c12* KLA eklenen aterojenik diyetle beslenen hamsterler üzerinde çalışmışlardır. Vücut ağırlığında farklılık olmamasına rağmen *t10c12* ile beslenen hamsterlerde yağ kütlesi belirgin oranda azalmıştır (Navarro ve ark. 2003). Benzer bir çalışmada %0,5 *t10c12* KLA içeren

aterojenik diyetle 6 hafta beslenen hamsterlerde yağ kütlesi küçülmüştür (Simon ve ark. 2006), fakat aterojenik diyet alımıyla ilgili insülin direncini (ID) önlemek başarılammıştır. Wargent ve ark. (2005) 3 hafta boyunca *t10c12* izomeri alımıyla genetik olarak obez farelerde vücut ağırlık artışının ve beyaz yağ pedinin azaldığını gözlemişlerdir. Vahşi tipteki ve steroil-CoA desaturaz 1 (SCD1) olmayan farelerde yapılan çalışmada *t10c12* KLA'nın yağ kütlesini azalttığı ve lipojenik enzimlerin mRNA ekspresyonunu, yağ asit sentezini ve çiftleşmemiş protein 2 (UCP-2)'yi artırdığı ve *t10c12* KLA'nın antiobezite etkilerinin SCD 1 gen ekspresyonu ve enzim aktivitesinden bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (Kang ve ark. 2004).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar KLA'nın antiadipozite etkileri üzerinde diyetel yağ tiplerinin etkilerini değerlendirmişlerdir. Son yapılan bir çalışmada KLA izomer karışımı (%1,5, 4 hafta) diyet yanında doymuş yağ (hindistan cevizi yağı) yada doymamış yağ (mısır yağı) verilen SD sıçanlarında adipozite üzerinde etki göstermemiştir (Kloss ve ark. 2005). Diğer bir çalışmada 14 gün boyunca KLA karışımı alımının farelerde vücut yağı üzerindeki etkileri denenmiştir. Önceden kontrol olarak soya yağı, kokonut yağı (esansiyel yağ asiti noksan (EFAD)) ve balık yağı içeren diyetle 42 gün boyunca beslenmişlerdir (Hargrave ve ark. 2004). KLA kontrol ve EFAD diyetle beslenen farelerde vücut ağırlığını ve epididimle ilgili yağ kütlesini belirgin şekilde azaltmıştır fakat periton arkasındaki yağ kütlesinde bu etki gözlenmemiştir. Bu çalışma KLA'nın EFAD diyetde yağ kütlesini azaltmada daha etkili oluyor görüldüğünü ileri sürmektedir. Bununla beraber son zamanlarda rapor edilen benzer bir grupta kokonat yağıyla beslenen farelerde esansiyel yağ asitleriyle de beslenmişler fakat yalnızca kokonat yağıyla beslenen kontrol fareleriyle yağ kütlesinde herhangi bir farklılık görülmemiştir. KLA'nın etkisinin EFAD'dan bağımsız olabileceği ileri sürülmüştür (Hargrave ve ark. 2005). SD sıçanlarında yapılan 6 haftalık bir çalışmada yüksek seviyede KLA (%21) içeren hidrojene edilmiş soya fasülyesi yağının etkisi değerlendirilmiş; kasıksal, epididime ait ve periton ardı adipoz depoların KLA katkısıyla belirgin ölçüde küçüldüğü bulunmuştur (Choi ve ark. 2004). Hidrojene edilmiş soya fasülyesi yağının KLA içeriğinin yüksek olmasına rağmen *t10c12* KLA diyet formülasyonunda epeyce düşüktü. Son zamanlarda gösterildiğine göre 14 hafta boyunca %0,4 KLA(50:50 *c9t11+t10c12*) ve ortalama egzersizin kombinasyonuyla yüksek yağlı diyetle beslenen BALB/C erkek farelerde vücut yağ kütlesi azalmış ve yağsız kütle artmıştır. Bu KLA'nın serum leptin seviyesinin azalmasını indüklemesi, peritoneal yağ pedlerinde daha düşük leptin mRNA ekspresyonu ve egzersisin indüklemesiyle oksijen tüketimi ve enerji giderinin artmasıyla ilişkilidir (Bhattacharya ve ark. 2005). Buna zıt olarak, %1,0 *c9t11* izomeri, %1,0 *t10c12* izomeri yada

%2 KLA (%1,0 *c9t11* ve %1,0 *t10c12*) içeren diyetle beslenen yetişkin erkek Wistar sıçanlarında 6 hafta boyunca ortalama fiziksel aktivite kombinasyonu ile yapılan çalışmada vücut kompozisyonu ya da vücut ağırlığı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (Mirand ve ark. 2004). Daha sonra yapılan bir çalışmada benzer grup KLA izomerlerinin yetişkin Wistar sıçanlarında adipoz ağırlığını belirgin bir şekilde etkilemeksizin adipoz dokularda lipogenesisi uyardığı görüldü (Faulconnier ve ark. 2004). Ergin ya da olgun hayvanlarda yapılan çalışmalarda gelişmekte olan hayvanlarda görülen dramatik sonuçlar görülmemektedir. Ayrıca yağ kütlesi kaybında fareler sıçanlara göre KLA'ya daha duyarlıdır. 10 hafta boyunca diyetle KLA izomer karışımı alımıyla mısır yağı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında orta yaşlı C57BL/6 dişi farelerde yağ kütlesinin belirgin şekilde küçüldüğünü yaşa bağlı yağsız kütle kaybını önlediğini ve sürdürdüğünü daha yüksek gastroneki ve kuadriseps kas ağırlığı bulunmuştur (Bhattacharya ve ark. 2006).

KLA karışımı izomer diyetiyle beslenen farelerde yağ dokularının ölümünde (apoptosis) (Buisson ve ark. 2000) bilinen bir başlatıcı olan tümör faktör-alfa nekrozu (TNF- α) seviyeleri de artmıştır. Bununla beraber Yamasaki ve ark. (1999) KLA-tedavili hayvanların beyaz yağ dokuları, karaciğer ve kan serumunda daha düşük trigliserid (TG) seviyeleri buldurmasına rağmen, %1 – 2 oranında KLA karışımı izomerlerle beslenen SD farelerinde, kontrol farelerine kıyasla, vücut ağırlığı, gıda alımı, veya beslenme etkinliğinde herhangi bir değişimin olmadığını buldular. Üstelik, bu dokuların her birindeki esterleri değiştirilmemiş /değişmemiş yağ asitleri seviyeleri de azalmıştır. Bu veri, KLA diyetinin, birkaç hayvan türünde yağ dokularını azalttığını bu nedenle, obezite bağlantılı hastalıkların gelişimini çekinik hale getirdiğini ima etmektedir. Bununla beraber, izoenerjik diyetin bir bölümü olarak, sekiz hafta boyunca %1 KLA karışımı izomerlerle beslenen domuzların, ısı üretimi, enerjiyi tutma veya vücut ağırlığında herhangi bir değişim görülmemiştir (Muller ve ark. 1999). İkinci olarak, obez SD farelerinin, 9 haftalık yiyecek kısıtlama periyoduna ek olarak 8 hafta boyunca %2 oranında KLA karışımı izomerlerle beslenmesi, kontrol fareleriyle kıyaslandığında, lipoprotein lipazlarında (LPL) azalma görülmemesine rağmen, yeniden yağ kazanımı, plazma leptinleri ve insülin seviyelerinde herhangi bir farklılık sergilemedi (Buisson ve ark. 2000). Böylece, seviye, izomer ve KLA tedavisinin süresi kadar, yaş, tip ve hayvan türünün metabolizmik yapısı gibi deneysel şartlar da, KLA'nın vücut kompozisyonunu etkilemesinde bütüncü bir rol oynar.

KLA alımıyla yağ indirgenmesinde rol alan bazı mekanizmaların enerji harcanmasını artırdığı (West ve ark. 1998), yağ oksidasyonunu artırdığı (West ve ark. 1998), adipozit büyüklüğünü küçülttüğü (Tsuboyama ve ark. 2000, Azain ve ark. 2000), enerji alımını azalttığı (West ve ark. 1998) ve yağ asiti metabolizması ile lipogenesisinde rol alan enzimlerin inhibisyonunun (Park ve ark. 1999, Tsuboyama ve ark. 2000) gerçekleştiği ileri sürülmektedir. Çiftleşmemiş proteinler (UCP-2 VE UCP-3) diyet indüklü termogenesisinde ve enerji harcanmasında anahtar rol alırlar. Çiftleşmemiş protein 2 iskelet kaslarında ve adipoz dokuda yüksek oranda eksprese iken UCP-3 ise esas olarak iskelet kaslarında eksprese olur. Beyaz adipoz dokularda UCP-2 proteininin ekspresyonunun düzenlenmesine KLA'nın vasıta olduğu ve bunun enerji harcanmasını artıran mekanizmalardan biri olduğu ileri sürülmüştür (Ryder ve ark. 2001, Choi ve ark. 2004).

KLA'in hayvanlarda vücut yağını azaltmasında lipid depolanması ve mobilizasyonundaki anahtar enzimlerin aktivitelerini değiştirmesi dışında aynı zamanda adiposit proliferasyonu ve farklılaşmasını azaltması ve adipositlerde apoptozisi stimule etmesinde rolü vardır (Tsuboyama ve ark. 2000, Wang ve Jones 2004). Leptin seviyesi ve yağ dokusunda adiponektin mRNA miktarının *trans10cis12* izomeri ile beslenen sıçanlarda kontrol veya *cis9trans11* ile beslenenlere göre daha az olması *trans10cis12* izomerinin vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerinin bu hormonların seviyelerini değiştirerek de olabileceğini düşündürmektedir (Wang ve Jones 2004, Wahle ve ark. 2004).

13.1.2. Yağ dokusu genlerini farklı etkileyen konjuge linoleik asit izomerleri

Trigliserit zengini adiposit kültüründe, KLA'nın olgun önadipositlerin farklılaşmasını ve büyümesini engellediği gösterildi. Örneğin, Park ve ark. (1997), erişkin murin kültüründe 3T3-L1 adipositlerine, ham KLA izomer karışımlarının 20-200 µM ile 2 gün boyunca uygulanmasıyla, kontrol kültürlerine oranla %8 daha az yağ, %66 daha düşük LPL aktivitesi ve %22 oranında daha fazla gliserol (örneğin lipoliz) saldıgını göstermişlerdir. Bunun akabinde Park ve ark. (1999), 44µM *trans-10cis12* KLA karışımı veya 100 µM ham KLA karışımı uygulanmış olgun 3T3-L1 adiposit kültürünün, kontrol kültürüne kıyasla, %66 daha az LPL aktivitesine, %55 daha az TG içeriğine ve 1,8 kat daha fazla lipolize sahip olduğunu gösterdi. Tersine olarak, kültürlerle, *c9t11* veya *trans9, trans11* izomerleri uygulamanın, hücrel yağ durumu üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Bununla beraber araştırmacılar,

KLA'nın önadipositlerde hücre çoğalması veya farklılaşma üzerindeki etkisini araştırmamışlardır.

Satory ve Smith (1999) düşük seviyelerde (1-6 μ M) ham KLA izomerlerinin bir karışımının, 3T3-L1 (ön) adipositlerinin hücre yenilenmesini azalttığını, buna karşın farklılaşma oranını arttırdığını bulmuşlardır (geçici yağ birikimleri). Bu verinin tersine, Brodi ve ark. (1999) bir 25-100 μ M ham KLA izomerleri karışımının 3T3-L1 kültüründe önadiposit hücre proliferasyonunu engellediğini buldu. Üstelik, iki kritik bilgi transkripsiyon faktörünün mRNA seviyeleri, peroksizom proliferasyon-aktive edilmiş reseptör gamma (PPAR γ) ve CCATT artırıcı bağlayıcı protein alfa (C/EBP α) ve yağ dokusu yağsı asit bağlayıcı protein (aP2), kontrol kültürlerine kıyasla, KLA-uygulanmış kültürlerde daha düşük olması, KLA'nın (ön)adiposit farklılaşmasını azalttığını işaret etmektedir.

Evans ve ark. (2000) ve Park ve ark. (1999) KLA izomerleri karışımı ve KLA'nın daha belirli *t10c12* izomerinin, 3T3-L1 önadipositlerinin farklılaşmasında TG içeriğini azalttığını gösterdi. Üstelik tüm farklılaşma süresi boyunca KLA *t10c12* uygulanan TG bileşeninin, farklılaşma süresinin sadece ilk 3 ve son 3 gününde KLA *t10c12* izomerinin uygulandığı kültürden fazla en alt boyuta azaltılırken, bu etkilerin süreden bağımsız olduğu görüldü (Evans ve ark. 2001). Evans ve ark. (2000, 2001) karışık KLA izomerleri ve *t10c12* KLA izomerlerinin TG düşürücü etkilerinin hatta dışsal antioksidanların varlığında bile önemli derecede olması, yağ peroksidasyonlarının KLA'nın TG düşürücü etkilerinde bir rol oynamadıklarına işaret etmektedir. Son olarak, eşzamanlı 3T3-L1 önadipositlerinin ilavesi ve linoleik asit dozlarındaki artışın, yalnız *t10c12* uygulanan kültürlerle kıyasla, TG bileşeninde bir doz bağımlı artışla sonuçlanması, KLA'nın TG birikimini baskılamasının tersine çevrilebilir olduğuna işaret ediyor (Evans ve ark. 2001). Linoleik asit ilavesi aynı zamanda, elektron mikroskopuyla görüldüğü üzere, *trans10cis12* KLA izomeri uygulamasıyla gelen bazı yapısal değişiklikleri de önlemiştir (Evans ve ark. 2001). Linoleik asitin bu kurtarma etkisi aynı zamanda, KLA uygulanmış, insan hepatosit (Igarashi ve Miyazawa 2001) ve adiposit kültürlerinde de görülmüştür (Brown ve ark. 2001a, Brown ve ark. 2001b).

Adiposit farklılaşması ve gen ifadeleri üzerine KLA etkilerinin araştırılmasında, Choi ve ark. (2000), 10-100 μ M arası *t10c12* KLA'nın, steroil-CoA desaturaz-1 (SCD-1) gen ifadesini, 3T3-L1 adipositlerindeki PPAR γ 2, C/EBP α , aP2, SCD-2 yağsı asit sentez gen ifadesini etkilemeden küçülttü. SCD-1, TG nin sentezi ve depolanması için gerekli, palmitoleik

asit(16:1) ve oleik asit (18:1) dahil olmak üzere tekli doymamış yağ asitlerindeki (TDYA), palmitat (16:0) ve stearik asit (18:0) gibi doymuş yağ asitlerinin doymamış yağ asitlerine dönüştürülmesinden (desatürasyon) sorumludur. Benzer olarak, Brown ve ark. (2002), *t10c12* KLA yada *c9t11* KLA izomerleriyle insan (ön) adipositleri farklılaştırılmasında PPAR γ veya C/EBP α protein seviyelerine etkisi kesin ya da kronik olmamakla birlikte, *t10c12* izomeri SFA:TDYA oranını artırmıştır. Bu, *t10c12* KLA'nın TDYA sentezlerini seçerek azalttığı, bu nedenle SFA'nın TDYA'ya oranının, adipozit farklılaşmasını etkilemeden kendiliğinden arttığına işaret ediyor.

Tersine olarak, Ding ve ark.(2000), izole edilmiş olgun domuz adipositlerine 24 saat için 50-300 μ M *c9t11* KLA uygulamasının *t10c12* KLA yada linoleik asitle karşılaştırıldığında oil red o (ORO) boyamada artış göstermiştir. Bununla beraber hiçbir izomer PPAR γ mRNA ekspresyon seviyesini değiştirmemiştir. KLA PPAR γ için olası ligand rolüne sahip olsada burada PPAR γ ekspresyonunu indüklememiştir.

KLA, izomer tipine ve konsantrasyonuna, uygulama periyoduna, kültür şartlarına ve türüne bağlı olarak adipozit farklılaşması üzerinde farklı etkilere sahip olabilir. KLA'nın TG birikimini nasıl engellediğini ve daha spesifik olarak lipid metabolizmasına karşı preadipozit farklılaşmasını etkiliyormu diye tam olarak saptamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

13.1.3.Klinik çalışmalar

KLA yada onun izomerlerinin etkilerini insanda deneyen az miktarda çalışma yapılmıştır. Batı toplumunda obez sayısının giderek artması ve bunun da metabolik sendrom'la ilişkisi yüzünden KLA'in etkileri önemli olmakla birlikte bulgular çelişkilidir. Yapılan klinik çalışmaların çoğunda hayvan çalışmalarında sağlanan önemli bulgular elde edilememiştir. Sağlıklı yetişkin kadınlarda yapılan ilk çalışmalardan bir tanesinde 64 gün boyunca yağsız kütle, yağ kütle ve yağ kütle yüzdesi üzerinde 3 g/gün KLA alımının etkisi ayçiçeği yağı plaseboyla karşılaştırılmıştır. Enerji harcanımı, yağ oksidasyonu ve solunum değişim oranı gibi diğer parametrelerde ayrıca ölçülmüştür. Çalışmada vücut kompozisyonu ve diğer parametrelerin hiçbirinde farklılık görülmemiştir (Zambell ve ark. 2000). Sedanter genç kadınlarda 45 gün boyunca 2,1 g KLA/gün alımı vücut kompozisyonunda herhangi bir

değişikliği indüklememiştir. Bu çalışmada 10 farklı yerden deri katı kalınlığının ölçülmesiyle vücut yağı ölçülmüştür (Petridou ve ark. 2003). Bununla beraber sağlıklı egzersis yapan insanlarda (KLA, 1,8 g/gün) ve fazla kilolu ve obez insanlarda (KLA, 1-7, 3-4, 5,1 ve 6,6 g/gün) Norveç'te yapılan iki çalışmada 12 haftada vücut ağırlığını belirgin şekilde etkilemeden yağ kütlesini azaltmıştır (Blankson ve ark. 2000, Thom ve ark. 2001). Blankson ve ark. (2000)'nın çalışması KLA'in insan vücut kompozisyonu üzerine doza bağlı etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmada 60 obez veya fazla kilolu kadın ve erkek gönüllü 5 gruba ayrılmış ve plasebo grubuna 9 g/gün zeytin yağı verilirken diğer gruplara değişik dozlarda (1,7- 3,4- 5,1 ve 6,8 g/gün) KLA izomer karışımı içeren ve zeytin yağı ile 9 g'a tamamlanmış diyet 12 hafta süre ile verilmiştir. 3,4 ve 6,8 g/gün KLA alan gönüllülerde vücut ağırlığı değişmemekle beraber plasebo grubu ile karşılaştırıldığında vücut yağ kitlesinde anlamlı derecede azalma gözlenmiş ve 3,4 g/gün KLA'in 12 hafta süre ile kullanımının obez ve fazla kilolularda vücut yağ kitlesini azaltmakta yeterli olacağı sonucuna varılmıştır. Thom ve ark. (2001) ise 10'ar kişilik normal kilolu, egzersiz yapan gönüllülerden oluşan deney grubuna 1,8 g/gün KLA karışımı, kontrol grubuna ise hidrojel vermişler ve her iki grubun vücut ağırlığında 12 hafta sonunda fark olmamasına rağmen KLA verilen grubun vücut yağ oranında kontrol grubu ile kıyaslandığında %4 azalma gözlemişler ve KLA'in egzersiz yapan sağlıklı insanlarda da vücut yağını azalttığı sonucuna varmışlardır. 2001'de yapılan bir diğer çalışmada metabolik sendromlu orta yaşlı obez erkeklerde 4 hafta boyunca 4,2 g/gün KLA alımının adipoz dokudaki değişim ve kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisi değerlendirilmiştir (Riserus ve ark. 2001). Sagittal abdominal çapın (abdominal obezitenin ölçüsü olarak) KLA alımıyla küçülmesi hariç, faktörlerin hiç birinde değişiklik olmamıştır. Çalışma KLA'nın belki tüm obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde etki göstermeden yalnızca abdominal yağ kütlesini küçültüyor olabileceği sonucunu çıkartmaktadır. Aynı yılda sağlıklı gönüllülerde Yunanistan'da yapılan bir çalışmada 4 hafta boyunca 0,7 g/gün KLA verilmiş sonraki 4 haftada 1,4 g/gün KLA verilmiş ve yağ kütlesinde küçülme görülmüştür (Mougios 2001). Bununla beraber, KLA ekinin (6 g/gün, 28 gün) boyunca toplam vücut kütlesi, yağ kütlesi, yağsız kütlesi yada vücut yağı oranı üzerinde etki görülmemiştir (Kreider ve ark. 2002). Metabolik sendromlu obez bireylerde 12 hafta boyunca *t10c12* izomer kullanılarak yapılan çalışmada abdominal yağ kütlesi ve vücut ağırlığı azalmıştır. Fakat kontrol diyettede aynı azalma görülmüştür (Riserus ve ark. 2002a). Smedman ve ark. (2001) sağlıklı kadın ve erkekte oluşan deney grubuna 4,2 g/gün KLA karışımı kontrol grubuna ise zeytin yağı vermişler ve vücut ağırlığının, vücut kütle

indeksi (BMI)'nin ve abdominal çapın değişmemesine rağmen KLA verilen grupta vücut yağ oranının %3,8 oranında azaldığını bulmuşlardır. Mougios ve ark. (2001) da benzer şekilde ilk 4 hafta süresince 0,7 g/gün ve ikinci 4 hafta ise 1,4 g/gün KLA karışımı verdikleri gönüllülerde 8 haftalık süre sonunda vücut ağırlığı ve BMI'nin değişmediğini fakat vücut yağ oranının %3 azaldığını göstermişlerdir. Gauller ve ark. (2004) KLA'in uzun etkisini incelemek amacı ile bir yıl boyunca sağlıklı, fazla kilolu veya obez 180 kadın ve erkek gönüllüyü üç gruba ayırarak 1. gruba KLA-serbest yağ asidi, 2. gruba KLA-trigliserid ve plasebo grubuna zeytinyağı vermişler ve KLA kullanımının vücut yağ kitlesinde önemli bir azalmaya sebep olduğunu göstermişlerdir. Benzer bir çalışmada 4,2 g/gün KLA'in obez erkeklerde abdominal çevreyi azalttığı görülmüş ve bunun visseral yağı azaltması ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır (Riserus ve ark. 2001). Metabolik sendromda bir risk faktörü olduğu için visseral yağdaki cüzi bir azalma bile bu hastalığın tedavisinde önemlidir (Riserus ve ark. 2001, Wahle ve ark. 2004).

Hollanda'da yapılan ilginç bir çalışmada çok düşük kalori diyetinden (kilo kaybını indükleyen) sonra 13 hafta boyunca fazla kilolu insanlarda 1,8 yada 3,6 g/gün KLA eki verilmiş ve vücut ağırlığını yeniden kazanımı etkilemeksizin metabolik oran ve yağsız vücut kütlesi artmıştır (Kamphuis ve ark. 2003). Blankson ve ark. (2000) ve Thom ve ark.(2001) tarafından yapılan önceki çalışmalarda vücut ağırlığındaki net küçülmeye göre vücut yağında çok büyük düzeyde azalma gösterilmiştir ve yağsız vücut kütlesinin artmışta olabileceği ileri sürülmüştür. Bu her iki çalışmada gönüllüler haftada üç kez 90 dakikalık yoğun antrenman programları yada egzersislere tabi tutulmuşlardır. Bu çalışmalarda egzersiz yapmanın KLA'nın yağ azaltıcı etkisini artırıyor gibi görüldüğünü ayrıca insandaki yağsız kütleyi artırmaya yardımcı olduğu ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılara göre KLA birikmiş vücut yağını azaltmaktan ziyade yeniden kilo kazanılmasının önlenmesinde daha önemlidir. Sağlıklı şişman insanlar üzerinde rapor edilen iki uzun dönem KLA çalışması yapılmıştır (Gaullier ve ark. 2004, Gaullier ve ark. 2005). Birinci çalışmada, 12 ay boyunca (erkek ve kadın; ortalama vücut kütle endeksi, 25-30 kg/m²) dir. İki çalışmada da KLA-serbest yağ asidi, KLA-triasilgliserol formunda alınmıştır. Zeytin yağı da plasebo olarak kullanılmıştır. KLA-serbest yağ asidi, KLA-triasilgliserol'un her ikisinde vücut yağ kütlesini belirgin şekilde küçültmüştür. KLA-serbest yağ asidi besleme olanlar plasebo ile karşılaştırıldıklarında daha yüksek yağsız vücut kütlesine sahiptiler. İkinci çalışmada bir 12 ay daha 3,4 g/gün KLA-triasilgliserol kullanılmış ve yağ kütlesinde 24 ay boyunca küçülme gözlenmiştir. Bu durumun KLA'nın

vücut yağ kütlesindeki ve ağırlıktaki ilk indirgenmeyi sürdürmesinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür.

Özet olarak bazı kısa ve uzun dönem çalışmalarda sağlıklı ve obez, sedentary ve egzersis yapan insanlarda vücut ağırlığı üzerinde belirgin etki olmaksızın yağ kütlesini indirgemedi KLA'nın faydalı etkilerine işaret edilmiştir. Kimi çalışmalarda KLA'nın insanlarda uzun süreli etkisinin vücut ağırlığını değiştirmeksizin vücut yağını azaltmak yönünde olduğu ve artmış fiziksel aktiviteyle birlikte bu etkilerinin maksimum düzeyde olduğu kaydedilirken (Pariza 2004, Bhattacharya ve ark. 2005) kimi çalışmalarda da insanlar üzerinde KLA'nın vücut ağırlığı ve vücut yağ asidi oranına önemli bir etkisinin olmadığına ilişkin sonuçlar elde edilmiştir (Zambell ve ark. 2000, Malpuech ve ark. 2004). Bununla beraber hayvanlarda dramatik etkiler görülmüş, özellikle farelerde, insanlarda yapılan çalışmaları yansıtmayan sonuçlar elde edilmiştir. Bu belki kısmen insan çalışmalarında kullanılan KLA dozunun hayvan çalışmalarında kullanılanlardan çok daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca yapılan hayvan çalışmaları çoğunlukla genç gelişme çağındaki fare ve sıçanlarda yapılmış halbuki insanlarda genellikle yetişkin gönüllüler kullanılmıştır. KLA'nın vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri yetişkin hayvanlarda genç hayvanlardaki kadar kesin sonuçlar göstermemiştir. Bulgular çizelge 13.1'de özetlenmiştir.

Tüm vücuttaki etkilerine bakarak KLA'nın lipid metabolizmasındaki anahtar enzimlerin aktivitesini değiştirdiği tahmin edilebilir. KLA verilen deney hayvanlarında adipozitlere lipid girişini sağlayan lipoprotein lipaz aktivitesinin azaldığı, değişik dokularda ise palmitoil karnitin açıl transferaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Böylece, lipolizin hızlandığı yağ mobilizasyonunun arttığı ve KLA'nın etki mekanizmasında buna dayanabileceği sonucuna varılmıştır. Bunu enerji kaybındaki artmada destekleyebilir (Ha ve ark. 1987, Park ve ark. 1997, Park ve ark. 1999, Wang ve Jones 2004).

KLA izomer karışımı yada tek tek izomerlerin vücut kompozisyonunu düzeltmede ve özellikle yağ kütlesini azaltmada tavsiye edilmeden önce ergenlerde ve yetişkinlerde geniş gruplarda daha çok insan denemesine acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır. KLA ve yürüme yada koşu bandı gibi ortalama egzersis kombinasyonu insanlarda vücut ağırlığını ve yağ kütlesini azaltmada ve yağsız kütleyi düzeltmek için ideal bir yaklaşım olabilir. İleride yapılacak kısa ve uzun dönem klinik çalışmalar farklı yaş gruplarını içermelidir (Bhattacharya ve ark. 2006).

Çizelge 13.1. KLA yada izomerlerinin vücut kompozisyonu üzerine etkisi*

Model	Belirli bulgular	Referanslar
Sıçan, fare yada domuzlar	↑ yağsız kütle ↓ yağ kütlesi	(Park ve ark. 1997, Houseknecht ark. 1998, Ostrowska ve ark. 1999, Delany ve West 2000, Tsuboyama ve ark. 2000)
Fare	<i>c9t11</i> ile zenginleştirilmiş diyetle karşılaştırıldığında <i>t10c12</i> zenginleştirilmiş diyetde; ↓ yağ kütlesi esansiyel yağ asidi noksan diyetle beslenen farelerde; ↓ vücut ağırlığı ve epididimal yağ kütlesi	(West ve ark. 2000) (Hargrave ve ark. 2004)
ZDF sıçanları	KLA ↓ ağırlık kazanımı zenginleştirilmiş <i>c9t11</i> ; ↔ yağ kütlesi	(Ryder ve ark. 2001)
Aterojenik diyetle beslenen hamstırlar	<i>c9t11</i> ile karşılaştırıldığında KLA'da ↓ ağırlık kazanımı <i>c9t11</i> 'de yağ kütlesi ↔ <i>t10c12</i> 'de yağ kütlesi ↓	(Gavino ve ark. 2000) (Navarro ve ark. 2003) (Simon ve ark. 2006)
SCD1 noksan fareler	↓ SCD 1 ekspresyonundan bağımsız <i>t10c12</i> ile obezite	(Kang ve ark. 2004)
Hareketli yüksek yağlı diyetle beslenen fareler	↓ vücut ağırlığı, yağ kütlesi ↑ yağsız kütle	(Bhattacharya ve ark. 2005)
Hareketli yetişkin sıçanlar	↔ vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, adi poz ağırlığı	(Mirand ve ark. 2004, Faulconnier ve ark. 2004)
Sedentary genç kadınlar	45 gün; 2.1 g KLA/gün ↔ vücut yağı	(Mirand ve ark. 2004, Faulconnier ve ark. 2004)
Sağlıklı yetişkin kadınlar	↔ 64 gün, 3g/gün KLA yağ kütlesi, yağ yüzdesi, yağsız kütle	(Zambell ve ark. 2000)
Sağlıklı hareketli insanlar	12 hafta; 1.8 g/gün KLA ↓ yağ kütlesi ↔ vücut ağırlığı ↑ yağsız kütle ↔ 6 g KLA/gün; 28 gün vücut kütlesi, yağ kütlesi yağsız kütle, vücut yağ yüzdesi	(Thom ve ark. 2001) (Kreider ve ark. 2002)
Fazla kilolu/obez insanlar	12 hafta farklı dozlarda ↓ yağ kütlesi ↔ vücut ağırlığı ↑ yağsız kütle 13 hafta ↑ yağsız kütle 12 ay KLA-TG ve KLA-SYA ↓ yağ kütlesi KLA-SYA ↑ yağsız kütle	(Blankson ve ark. 2000) (Kamphuis ve ark. 2003) (Gaulhier ve ark. 2004)

	24 ay 3.4 g KLA-TG/gün; ↓ yağ kütlesi	(Gaullier ve ark. 2005)
	4 hafta; 4.2 g KLA/gün; ↓ abdominal yağ kütlesi	(Riserus ve ark. 2001)
	↔ toplam yağ kütlesi 18 hafta ↔ yağ kütlesi, yağsız kütle	(Malpuech ve ark. 2004)
	4 hafta ↔ abdominal, subkütan adipoz doku (KLA süt yağı olarak eklenerek)	(Desroches ve ark. 2005)
	12 hafta; t10c12 ↔ vücut yağı, abdominal yağ, vücut ağırlığı (sonuç kontrolle benzer)	(Riserus ve ark. 2002b)
Sağlıklı gönüllüler	8 hafta ↓ yağ kütlesi (4 hafta 0.7 g/gün+4 hafta 1.4 g/gün)	(Mougios ve ark. 2001)

↓: azalma ↑: artış ↔ : etkisiz
* (Bhattacharya ve ark. 2006)

13.2.Konjuge Linoleik Asit ve Kardiyovasküler Sağlık

13.2.1.Hayvan çalışmaları

Hayvanlarla yapılan birkaç çalışma KLA izomerlerinin karışımının besinsel eklentilerinin aterosklerotik lezyonları düşürdüğünü göstermiştir (Lee ve ark. 1994 Nicolosi ve ark. 1997, Kritchevsky ve ark. 2000, 2002). Buna rağmen ateroskleroz şüpheli C57BL/6 faresi üzerinde yapılan bir çalışma da KLA'nın aterosklerotik lezyonlarda hiçbir etkisinin olmadığı ve hatta onların gelişmesini sağladığı ileri sürülmüştür (Munday ve ark. 1999). Saf izomerlerle yapılan çalışmalar son zamanlarda, RA ve *t10c12* KLA'nın tavşanlarda kolesterol bakımından uyarılmış ateronejazın düşmesinde eşit derecede etkili olduğunu kanıtlamıştır (Kritchevsky ve ark. 2004). RA'nın ApoE ile uyuşturulmuş farede aterosklerotik lezyonların gerilemesine sebep olması özel önem taşımaktadır (Toomey ve ark. 2003).

Tavşanlardaki ilk çalışmada %14 yağ (yüksek yağ) ve %0,1 kolesterol içeren aterojenik diyetle beslendiler ve 22 haftada kontrol diyeti ve (0,5 g/gün) KLA içeren diyet karşılaştırıldığında KLA ile beslenen tavşanların aortlarında aterosklerozisin daha düşük olduğu görüldü (Lee ve ark. 1994). %1 KLA ile tavşanlarda alınan diyete %0.1-0.2 kolesterol eklenerek aterosklerotik yapılan diyetle 90 gün beslenince, aterosklerozis %30 gerileme göstermiştir (Kritchevsky ve ark. 2000). Benzer grupla yapılan tamamlama çalışmasında 90 gün boyunca %0.2 kolesterol içeren diyetle beslenen tavşanlarda KLA karışımı ve izomerler tek olarak %90 saflıkta diyetin %1'ini oluşturacak şekilde kullanılmışlardır. KLA grupları arasında fark gözlenmemiştir (Kritchevsky ve ark. 2004). %0.05 kadar KLA tavşanlardaki aterosklerotik lezyonların büyüklüğünü azaltmıştır. Bu durum diyetteki KLA içeriğiyle ters orantılı olarak artmıştır (Kritchevsky ve ark. 2002). Bu diyetteki düşük KLA içeriğinin insanda faydalı etkiler oluşturabileceği yönünde düşünmeye değer bir durumdur (Bhattacharya ve ark. 2006).

%10 doymuş yağ ve %0,12 kolesterol ve (%0,06, %0,11 yada %1,1) KLA ile 11 hafta boyunca beslenen hamsterlerde aterosklerozisin azaldığı fakat linoleik asitle elde edilen sonuçlarında benzer olduğu görülmüştür (Nicolosi ve ark. 1997). KLA izomer karışımının linoleik asit kontrol grubuna göre %20 doymuş yağ ve %0,12 kolesterol ile beslenen hamsterlerde aterosklerozis lezyonlarını önlemede daha etkili olduğu görülmüştür (Wilson ve ark. 2000). Yakınlarda yapılan bir çalışmada *c9t11* ve *t10c12* KLA (%1) kontrol grubu linoleik asite göre aterojenik yüksek yağ, yüksek kolesterol diyetiyle beslenen Suriye

hamsterlerinde sonuçlar istatistik olarak belirgin olmasada yağlı lezyonlarda küçülme göstermiştir (Mitchell ve ark. 2005). Yakında yapılan bir diğer çalışmada 12 hafta boyunca %20 süt yağı ile beslenen hamsterlerde diyete %1 *c9t11* KLA eklenince aortik lipid tortusunun belirgin derecede daha düşük olduğu görüldü (Valeille ve ark. 2005). Bu çalışmalar diyette yüksek miktarda doymuş yağ içeriği bulunduğu KLA'nın yada izomerlerinin daha etkili olabileceklerini ileri sürmüşlerdir. Sürpriz bir şekilde C57BL/6 fare aterosklerozis modellerinde KLA aortik yağlı hatların gelişimini artırmıştır (Munday ve ark. 1999). Buna zıt olarak %0,6 KLA içeren yapısal lipidlerin C57BL/6 farelerde zeytin yağı ve domuz yağı eklenen diyetlerle karşılaştırıldığında aortik yağlı hatları küçülttüğü görülmüştür (Lee ve ark. 2005). Aterosklerozis eğilimli %1 kolesterol, 80:20 (*c9t11:t10c12*) KLA izomer karışımı (%1) ile beslenen ApoE noksan farelerde aterosklerozis %1 doymuş yağla karşılaştırıldığında tamamen ortadan kalkmıştır (Toomey ve ark. 2006).

Toplam plazma kolesterolü ve başlı başına lipoprotein konsantrasyonlarının ikisinde de olan değişiklikler ateroskleroz riskinin temel etkenlerini kapsamaktadır ve bu hayvan modellerinde KLA'nın kolesterol ve lipoprotein metabolizması üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bazı çalışmalara yol göstermiştir. Çoğu KLA izomerlerinin bir karışımından oluşan sentetik bir kaynak kullanmışlardır ve bunların bazıları kan lipiti değişkenlerinde faydalı değişiklikler olduğunu gösterirken bazıları da hiç etki göstermemiş sonuçlar birbirine uyumsuzluk göstermiştir (Bauman ve ark. 2005).

Aterojenik risk faktörleri üzerinde aterosklerotik lezyonlardan farklı olarak KLA yada onun izomerlerinin etkilerinin epey çok varyasyonu vardır. Hiperkolesterolemik hamsterlerde KLA toplam kolesterolü, trigliseritleri ve yüksek yoğunluklu olmayan lipoproteinleri, yüksek yoğunluklu protein kolesterolünü (HDL-C) etkilemeksizin, linoleik asitle karşılaştırıldığında azaltmıştır (Nicolosi ve ark. 1997). Bir diğer çalışmada KLA karışımı ve *t10c12* izomeri düşük yoğunluklu protein kolesterolünü (LDL-C) ve yüksek yoğunluklu protein kolesterolünü azaltmıştır fakat çok düşük yoğunluklu protein kolesterolünü (VLDL-C) artırmıştır. *C9t11* izomerinse etkisi görülmemiştir (de Deckere ve ark. 1999). Bu çalışma lipid profilini etkileyen aktif KLA izomerinin *t10c12* izomeri olabileceğini ileri sürmektedir. Yüksek yağ beslemeli hamsterlerde yapılan bir diğer çalışmada %1 KLA izomer karışımı %0,2 *c9t11* KLA yada linoleik asitle karşılaştırıldığında yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü etkilemeden daha düşük trigliserit ve total kolesterol sağlamıştır. Buradada *t10c12* izomerin aktif izomer olabileceği ileri sürülmüştür (Gavino ve ark. 2000). Zıt olarak yakında yapılan

kolesterolce zengin (0,6 g/kg) diyetle beslenen erkek hamsterlerdeki çalışmada %0,5 *c9t11* KLA diyete eklenmiş ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü/ düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü oranını düzeltmiştir (Valeille ve ark. 2004). Yukarıdaki bulgulara benzer olarak, bir diğer çalışma %1 *c9t11* içeren diyetin hamsterlerde yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterolü/ yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü oranını belirgin derecede azalttığını göstermiştir (Valeille ve ark. 2005). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada %21 KLA içeren hidrojene soya fasülyesi yağıyla 6 haftada trigliserit, toplam kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü seviyeleri azalmış, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü/toplam kolesterol oranı ise artmıştır (Choi ve ark. 2004). Nicolosi ve ark. (1997) KLA veya tek tek izomerlerinin hamsterlerde torasik aorta ve aortik arkta kolesterol ile indüklenmiş ateroskleroza azalttığını göstermişlerdir (Bhattacharya ve ark. 2006).

Tavşanlarda KLA karışımının toplam kolesterolü ve trigliseriti azalttığı önceden gösterilmiştir. Fakat sonraki çalışmalar kardiyovasküler risk faktörlerini de artırdığını göstermiştir (Lee ve ark. 1994, Kritchevsky ve ark. 2000). Kritchevsky ve ark. (2000) tavşanlarda %0,1-0,2 kolesterol içeren diyetle indüklenen aterosklerozun diyete %0,1 KLA ilave edilmesi ile inhibe olduğunu göstermişlerdir. 3 g/100 g KLA karışımı SD sıçanlarında ayçiçeği yağıyla karşılaştırıldığında düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü etkilemeden çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü düşürmüştür (Stangl 2000a). Bu etkileri doza bağlıdır ve verilen KLA dozu %0,5 gibi daha yüksek bir değere çıkarıldığında inhibe olan aterosklerozun oranı artmıştır. Tavşanlarda oluşmuş aterosklerotik plakta KLA ile oluşan bu düzelmelerin KLA'nın plaktan dışarıya lipid transferini sağlamasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Wahle ve ark. 2004). Tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada %3 ve %5 KLA izomer karışımının düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü düşürdüğü görüldü (Stangl 2000b). %0,6 KLA içeren yapısal lipidlerle yada KLA ile beslenen C57BL/6 farelerde kendi kontrol gruplarıyla karşılaştırıldıklarında yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü düzelmiş ve serumda toplam kolesterol ve trigliserit seviyeleri azalmıştır (Munday ve ark. 1999, Lee ve ark. 2005).

KLA'nın yada izomerlerinin antiaterosklerotik ve yağ düşürücü etkilerinin altında yatan mekanizmalar *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda henüz tam olarak belirlenememiştir. İleri sürülen bazı mekanizmalar onların rolünün Stearoyl-Coa desaturaz (SCD), peroksizom

proliferatör activated reseptörleri (PPAR_s), SREBPs üzerlerinde olduğunu iddia etmektedir. Peroksizom proliferator-activated receptorleri lipid ve glukoz dengesini kontrol eden, genlerin ekspresyonunu düzenleyen ligand-activated nükleer reseptörlerdir. Böylelikle aterosklerozise yatkınlık sağlayan major metabolik rahatsızlıklar ayarlanmaktadır (Pineda ve ark. 1999). Ayrıca, peroksizom proliferator-activated reseptörlerin arteriyel duvarda anti iltihabi ve lipid düzenleyici etkileri vardır. Bu nedenle aterosklerozise karşı ilginç moleküler hedeflerdir (Marx ve ark. 2001). Peroksizom proliferatör activated reseptör α yağ asidi oksidasyonu ve enerji homeostazisinde yer alan genlerin ekspresyonunu düzenler. Yağ asitleri ve onların türevleri (eikosanoidler, 8S-HETE) ve lökotrin B₄ (PPAR_s)'in doğal ligandlarıdır. Peroksizom proliferatör activated reseptör γ esas olarak adipoz dokuda eksprese olur ve trigliseritce zengin lipoproteinleri kaldırmada kritik olan lipoprotein lipazı içeren lipid depolanmasını geliştiren genlerin ekspresyonunu indükler (Barbier ve ark. 2002).

KLA, PPAR- α için bir ligand ve aktivatördür ve bu transkripsiyon faktörünün lipoprotein lipaz, yağ asidi bağlayıcı protein ve açıl koenzim A oksidaz gibi pek çok enzimin gen ekspresyonunu düzenliyor olması KLA'nın lipid ve glukoz metabolizması, enerji dengesi ve termogenezdaki etkilerini açıklayan bir diğer mekanizmadır (Sterchele ve ark. 1994, O'Shea ve ark. 2004).

Saf izomerlerle yapılan çalışmalarda lipid metabolizmasındaki düzenleyici anahtar modülatör olarak *c9t11* izomerin *t10c12* izomerden daha çok etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür. Peroksizom proliferatör activated reseptör α için *c9t11* ve *t10c12* izomerlerin her ikisinde ligand olduğu halde *c9t11* izomerin daha etkili bir aktivatör olduğu ileri sürülmektedir (Moya ve ark. 1999). Bununla beraber son bulgularda KLA besleme PPAR α noksan farelerin daha düşük plazma trigliserit seviyesine sahip olduğu ileri sürülmüş ve KLA'nın yağ düşürücü etkisi PPAR α 'dan bağımsız olabileceği ileri sürülmüştür (Peters ve ark. 2001). Sterol düzenleyici element-tutucu protein 1 izoformları yağ asitleri ve trigliserit sentezini düzenlerler (Pai ve ark. 1998). Yapılan çalışmalar karaciğer SREBP-1c ekspresyonunun nükleer hormon reseptörü olan karaciğer X reseptörüne (LXR) bağlı olduğu ileri sürülmüştür. *C9t11* izomeri LXR- α ve SREBP-1c'nin ekspresyonlarının mRNA düzenleyişini azaltmakta halbuki *t10c12* izomer etki etmemektedir (Roche ve ark. 2002). Sonuç olarak *c9t11* izomerin hepatik SREBP-1'in bölünmesi ve sentezini azaltarak lipid metabolizmasını pozitif olarak etkilediği ileri sürülmüştür. Bu durum hepatik LXR α 'nın ekspresyonunun işleyişinde dönüştürmektedir. Sterol düzenleyici element tutucu protein 1c FAS ve SCD'yi içeren yağ

asidi uzatması ve yağ asidi sentezi için gereken gen transkripsiyonunu artırır (Iwano ve ark. 2005). Steroil-CoA desaturaz gen ekspresyonu yüksek miktarda düzenlenmiş ve diyetel lipidler, hormonlar, peroksizomal proliferatörler vb. tarafından etkilenmiş olabilir (Ntambi 1999). Steroil-Coa desaturaz noksan farelerde trigliserit ve kolesterol esterleri daha düşük seviyede sentezlenmiştir (Miyazaki ve ark. 2000). SCD1 noksan hayvanlarda ayrıca VLDL düşük seviyede üretilir ve VLDL üretim oranının kendisinin SCD1 aktivitesini etkiliyor olabileceği ileri sürülmüştür (Miyazaki ve ark. 2000). Her iki izomerinde göğüs tümör hücrelerinde SCD aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Choi ve ark. 2002). Fakat *t10c12* izomeri HepG2 hücreleri ve 3T3-L1 hücrelerinde *c9t11* izomeriyle karşılaştırıldığında daha düşük SCD aktivitesi ve ekspresyonu göstermiştir (Choi ve ark. 2000). Bu nedenle SCD1 aktivitesinin inhibisyonu KLA'nın yağ düşürücü etkisine dahil olan mekanizmalardan biri olabilir.

Ayrıca hipertansiyon kardiyovasküler rahatsızlık riskini yükselten genel patolojik durumla ilgilidir. Nagao ve ark. obezite, diabet ve obeziteyi birlikte yada hipertansiyon geliştirmeye eğilimli çeşitli sıçan modellerinde kan basıncını ve hipertansiyonu düşürmede KLA (50:50) yada *t10c12* izomerin etkisini tutarlı bir şekilde göstermişlerdir fakat *c9t11* izomer etki göstermemiştir (Nagao ve ark. 2003a, Nagao ve ark. 2003b).

13.2.2. Klinik çalışmaları

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında KLA'nın yada izomerlerinin kardiyovasküler sağlıktaki risk faktörleri üzerine olan etkileriyle ilgili çok az çalışma vardır ve bu çalışmalar arasında epey varyasyonlar mevcuttur. Benito ve ark. (2001) %11,4 *c9t11* izomer ve %14,7 *t10c12* izomer içeren 3,9 g/gün KLA alımı sonrası plazma lipid yada lipoprotein seviyesinde değişim olmadığını rapor ettiler. Smedman ve Vessby (2001) 12 hafta boyunca 4,2 g/gün KLA alımının serum lipid yada lipoprotein konsantrasyonlarını etkilemediğini göstermişlerdir. Petridou ve ark. (2003) tarafından obez olmayan genç sedanter kadınlarda yapılan çalışmada 45 gün boyunca 2,1 g/gün KLA ekinin serum trigliserit, toplam kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-C) üzerinde etki göstermediği tekrar rapor edilmiştir. Buna karşın Moigios ve ark. (2001) 4 hafta boyunca 0,7 g/gün KLA ekiyle serum toplam kolesterol ve trigliseritin yanında HDL-C'inde küçüldüğünü göstermişlerdir (Bhattacharya ve ark. 2006).

Günde 3 g. KLA izomer karışımı (%50 *c9t11*+ %50 *t10c12*) alımı trigliserit seviyesini azaltmış, halbuki %80 *c9t11*+%20 *t10c12* normolipidemik öznelde VLDL-C'yi küçültmüştür. Bununla beraber LDL-C ve HDL-C üzerinde etki olmamıştır (Noone ve ark. 2002). Yakın zamanda *c9t11* yada *t10c12* ile zenginleştirilmiş KLA ekiyle sağlıklı erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada plazma trigliserit, LDL-C/HDL-C ve TC/HDL-C oranları *t10c12* izomerle artmış *c9t11* izomerle küçülmüştür (Tricon ve ark. 2004). 8 hafta boyunca 3 g/gün KLA (50:50 *c9t11* ve *t10c12*) alımıyla tip-2 diyabet hastalarında C reaktif protein ve interlökin 6 benzeri CVD inflamatuvar markırlarını etkilenmeksizin, HDL-C artmış ve LDL-C/HDL-C oranı azalmıştır (Moloney ve ark. 2004). Metabolik sendromlu obez adamlarda yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca 3,4 g/gün KLA karışımı yada *t10c12* KLA alımıyla HDL-C küçülmüştür (Riserus ve ark. 2002b). Bununla beraber obez erkeklerde daha sonra yapılan bir çalışmada *c9t11* KLA serum lipitleri yada lipoproteinlerde kontrol zeytin yağıyla karşılaştırıldığında herhangi bir değişimi indüklememiştir (Riserus ve ark. 2004). KLA'nın güvenliğinin ve etkilerinin değerlendirildiği son zamanlarda yapılan bir çalışmada, fazla kilolu insanlarda 24 ayda KLA'nın (trigliserit formunda eklenerek) plazma TC ve LDL-C'de küçülme gösterdiği HDL-C ve trigliserit seviyelerinde değişiklik göstermediği gözlemlendi (Gaulhier ve ark. 2005). Fazla kilolu bireylerde LDL fenotip B ile yapılan bir diğer çalışmada içilebilir süt ürünleri olarak 13 hafta boyunca 3 g/gün *c9t11* ve *t10c12* izomerlerin alımı LDL-C, HDL-C ve trigliserit serum seviyelerinde etki göstermemiştir (Naumann ve ark. 2005).

Biyomedikal modellerle yapılan çalışmalardan alınan sonuçlar potansiyel gösterdiğinden beri gıdalarda KLA tüketiminin insanlarda aterojen risklere olan etkilerine bariz ilgi vardır. Hastalık riskleri için yedek biyomarkırların kullanımı insanlarda aterosklerozda kansere göre daha kolay başarılabilir ve farklı lipoproteinlerin bağıl çokluğunun birincil önemde olmasıyla birkaç genetik ve çevresel risk faktörü tanımlanmıştır (Lusis, 2000). Bu güne kadar gıdalardan sağlanan KLA'nın alımının ateroskleroz risk faktörleriyle ilgili herhangi bir epidemik çalışma yapılmamıştı. Buna rağmen KLA'nın farklı gıda kaynaklarından besinsel alımının etkilerinin yeterli değerlendirilmesi özel sınırlamalar ortaya koymaktadır (Bhattacharya ve ark. 2006).

KLA'nın antiaterojenik etkisinde serum kolesterolünü (Nicolosi ve ark. 1997, Gavino ve ark. 2000) azaltması yanında karaciğerden apolipoproteinB100 sentezini azaltması (Pal ve ark. 2005) da etkili oluyor olabilir. KLA inflamatuvar sitokinlerin ve ayrıca, endotel ve düz kas hücrelerinde sitokinlerin indüklediği adezyon moleküllerinin ekspresyonunu mRNA ve

protein düzeyinde azaltır (Wahle ve ark. 2004). KLA membran fosfolipidlerine dahil olarak membran akışkanlığını ve eikozanoid sentezini etkiler ve böylece intrasellüler olayları değiştirir. Memelide eikozanoid sentezindeki azalma majör faydalı anti-aterosklerotik etkidir. Endotelde eikozanoidlerin sentezi KLA karışımı ve *c9t11* izomeri ile inhibe olurken, *t10c12* izomeri eikozanoidlerin oluşumunu artırır (Urquhart ve ark. 2002). *C9t11* izomeri eikozanoidlerin sentezini azaltırken *trans10cis12* izomeri plazma lipid seviyelerinde daha etkilidir (Bhattacharya ve ark. 2006).

KLA'nın kapsül formunda olduğu besinsel ekleri içeren bazı insan müdahale çalışmaları plazma lipid değişkenlerinin ikincil gözlemler olduğunu fakat en çok kullanılan karışık KLA izomerleri olduğunu ve değişken sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (Bauman ve ark., 2005). Bununla birlikte yakın zamanlarda iki çalışma sağlıklı deneklerde RA'nın kan lipitleri üzerindeki özel etkilerini inceledi; RA ve *t10c12* KLA'nın 50:50 oranında karışımını içeren KLA eki, 80:20 oranında KLA izomer karışımının (RA: *t10c12* KLA) belirgin bir şekilde VLDL kolesterol konsantrasyonunu düşürmesiyle ve RA'nın hepatik lipid metabolizmasını değiştirmesindeki rolüne kanıt sağlayarak, plazma trigliserolünü ve VLDL'yi belirgin bir şekilde geliştirdi (Noone ve ark. 2002). Saf KLA izomerlerinin kullanımıyla RA ve KLA'nın sağlıklı insanlarda kan lipitleri üzerine ters etkisi olduğu gözlemlendi; plazma trigliserol, toplam plazma kolesterolü, LDL-kolesterol ve LDL:HDL kolesterolü *t10c12* KLA ile karşılaştırıldığında RA eklenmesi boyunca daha düşük olmuştur (Tricon ve ark. 2004). Eş bir çalışma KLA izomerlerinin plazmaya, aynı boyuttaki hücresel lipitlere doza bağımlı bir biçimde kolayca birleştiğini göstermiştir (Burdge ve ark. 2004). Bu verilerin sınırlı olmalarına rağmen hayvan modellerinde belirlenen KLA'nın bazı anti-ateroskleroz özelliklerinin insanlara kadar genişleyeceğine dair destek sağlamaktadır. Genellikle hayvan modellerini kullanan ateroskleroz çalışmalarındaki faydalı etkiler plazmada değişiklikler içermemişlerdir. Bu yüzden insanlardaki KLA çalışmaları eikozanoid ve sitokin bağlantılı etkilerin de önemli olabileceği muhtemel role odaklanmışlardır (Bhattacharya ve ark. 2006).

Özetle, hayvan çalışmaları KLA alımının aterosklerotik lezyonların gelişimini önlediğini ve azalttığını tutarlı bir şekilde göstermiştir. Bununla birlikte bu çalışmalardan çıkan sonuçlardan biri KLA'nın yada onun izomerlerinin plazma lipitleri ve lipoproteinler benzeri kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki faydalı etkileri tutarsızdır ve aterosklerozis oluşumu üzerindeki faydalı etkileri ile olan mecburi korelasyon yoktur. Farklı oranlarda izomerlerin yada saf izomerlerin antihiperlipidemik ve antiaterosklerotik aktivitelerinin açık

bir şekilde kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Hayvanlarda uzun dönemli yapılan çalışmalardaki etkilerinde KLA ve onun aterosklerozis üzerine etkisi üzerinde bilgi yetersizliği mevcuttur ve yakın gelecekte bunun üzerinde çalışılmalıdır. Bazı hayvan çalışmalarında görülen KLA alımının faydalı etkileri klinik çalışmalara yansımamıştır. İnsan çalışmalarıyla ilgili bilgiler genellikle lipoproteinlerin ve aterojenik lipidlerin plazma seviyeleri üzerinedir. Antiaterosklerotik yada plak gerilemesi çalışmaları hayvan çalışmalarında oldukça tutarlıdır fakat insan çalışmaları için bu söylenemez. İnsan çalışmalarındaki bilgilerin tutarsızlığı kısmen KLA ekinin periyot ve dozajı, deneklerin metabolik durumları, diyet kontrolleri ve kullanılan kontrol çeşidi açısından olan farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bununla beraber yakın zamandaki gözlemde 24 ay süreli yapılan bir çalışmada fazla kilolu sağlıklı gönüllülerde KLA'nın bazı aterojenik risk faktörlerini azalttığı cesaret verici bir gözlemde. KLA'nın kardiyovasküler etkileri Çizelge-13.2'de özetlenmiştir. KLA yada saf KLA izomerlerinin insanlarda kardiyovasküler sağlığı geliştirmede tavsiye edilmesi için farklı popülasyonlar üzerinde daha uzun dönemli çalışmalara acil bir şekilde ihtiyaç duyulmaktadır (Bhattacharya ve ark. 2006).

Çizelge 13.2. KLA yada izomerlerinin kardiyovasküler sağlık üzerine etkileri (Bhattacharya ve ark. 2006).

Model	Belirli bulgular	Referanslar
Aterosklerozis	↓ KLA ve %90 zenginleştirilmiş izomerler, tavşanlarda	(1)
	↔ düşük yağ diyeti ↓ yüksek yağ diyeti, hamsterlerde	(2)
	↔ c9t11 ve t10c12 aterojenik diyet, hamsterlerde	(Mitchell ve ark. 2005)
	↓ c9t11 süt yağında, hamsterlerde,	(Vaille ve ark. 2005)
	↑ KLA C57BL/6 fare 80:20 c9t11: t10c12	(Munday ve ark. 1999)
	↓ ApoE ^{-/-} fare	(Toomey ve ark. 2006)
Yağlar ve lipoproteinler	↓ TC, TG, lipoproteinler ↔ HDL-C,	(Nicolosi ve ark. 1997)
	hiperkolesterolemik hamstırlar	
	↓ TC, TG ↔ HDL-C yüksek yağ diyeti hamsterler	(Gavino ve ark. 2000)
	c9t11 ↑ HDL-C, HDL-C/LDL-C	(Vaille ve ark. 2004, 2005)
	hamsterler	
	KLA içeren soya fasülyesi yağında;	(Choi ve ark. 2004)
	↓ TC, TG ↑ HDLC/kolesterol, sıçanlar	
↑ HDLC/TC ↓ TG C57BL/6 fareler	(Munday ve ark. 1999)	
Serum ve hepatik TG		
↓ t10c12 ↔ c9t11	(Macarulla ve ark. 2005)	
↓ TC, TG tavşanlar	(Lee ve ark. 1994)	
↑ TC, TG tavşanlar	(Kritchevsky ve ark. 2000)	
Hipertansiyon	↓ kan basıncı ve hipertansiyon kan basıncı ve hiper tansiyon ↔ c9t11 ↓ t10c12	(3) (Nagao ve ark. 2003)
Abdominal obez erkekler	12 hafta KLA, t10c12	(Riserus ve ark. 2002b)
	↓ HDL-C 12 hafta c9t11	(Riserus ve ark. 2004)
	↔ lipitler, lipoproteinler	
Tip 2 diyabetik hastalar	↓ LDL-C/HDL-C ↑ HDLC	(Moloney ve ark. 2004)
Normolipidemik özneler	50:50 ↓ TG 80:20 ↓ VLDL-C	(Noone ve ark. 2002)
Sağlıklı gönüllüler	↔ lipitler, lipoproteinler	(4)
	↓ TG, kolesterol, HDL-C	(Mougiös ve ark. 2001)
	↑ TG, LDL-C/HDL-C	(Tricon ve ark. 2004)
	C9t11 ile zenginleştirilmiş	(Gaullier ve ark. 2005)
	↓ kolesterol, LDL-C ↔ HDL-C, TG	
LDL fenotip B ile fazla kilolular	↔ serum lipitleri, 13 hafta c9t11 ve t10c12	(Naumann ve ark. 2005)

1: (Lee ve ark. 1994, Nicolosi ve ark. 1997, Hayek ve ark. 1999, Kritchevsky ve ark. 2000, Yamasaki ve ark. 2003) 2: (Nicolosi ve ark. 1997, Kelley ve ark. 2002) 3: (Nagao ve ark. 2003, Inoue ve ark. 2004) 4: (Benito ve ark. 2001, Smedman ve ark. 2001)

13.3. Konjuge Linoleik Asit ve Karsinojenesis

KLA'nın antimutajen özelliğinin orijinal keşiflerinden beri (Pariza ve ark. 1979, Ha ve ark. 1987) antikarsinojenik özellikleri yaygın ilgi görmüştür. Kanser çeşitlerinin çoğu için biyomedikal modeller vardır ve bunların çoğu KLA'nın antikarsinojen özelliğini araştırmak için kullanılmıştır (Scimeca, 1999, Belury, 2002, Banni ve ark. 2003, Parodi, 2004). Bu insan kanser hücre çizgilerini, nakledilmiş hücre çizgilerini ve organ site karsinoma modelleri içermektedir. Kanser araştırmalarındaki son değerler ve KLA'nın besinsel eklerinin kimyasal olarak uyarılmış deri papilomalarının inhibisyonunda, ön mide neoplazisinde ve kolon ve meme bezi tümörleri ve preneoplastik lezyonlarda etkili olduğu görülmüştür (Parodi, 2004, Bauman ve ark. 2005). Çalışmaların büyük çoğunluğunda sebze yağından sentetik olarak üretilmiş KLA izomerlerinin genellikle 2 veya 4 baskın izomer içeren bir karışımı kullanılmıştır; 2 izomerli karışım neredeyse eşit oranda RA ve *trans10cis12* KLA içerir oysa 4 izomerli karışım *trans8cis10* ve *cis11trans12* izomerlerini de içerir. KLA'nın antikarsinojenik özelliği, özellikle kimyasal olarak uyarılmış meme kanseri üzerinde olan çalışmalarda dikkat çekicidir; KLA'nın besin yoluyla alımı tümör sayısında ve oluş derecesinde doza bağlı bir düşüş sağlar (Ip ve ark. 1991) ve besindeki yağ çeşidi ve seviyesinden bağımsızdır (Ip ve ark. 1991, 1994). En etkileyici durum, karsinojen uygulanması daha sonra olsa bile KLA'nın peripubertal periyot boyunca beslenmesi meme tümörü gelişmesine karşı koruma sağlıyor olmasıdır (Thompson ve ark. 1997). Diğer taraftan, fareler yaşlanana kadar KLA eklenmesi almadıklarında ve olgun meme bezlerine sahip olduklarında koruyucu etki sadece tümör artışı periyodu boyunca KLA'nın karsinojen uygulamasını takiben sürekli beslenmesiyle başarılmıştır (Ip ve ark. 1995).

Fonksiyonel gıda yaklaşımının kullanılması kanser önleme stratejisi olarak birçok avantaja sahiptir. İnsan beslenmesinde süt ürünleri yağlarında KLA baskın olarak bulunduğu için, doğal yollardan zenginleştirilmiş tereyağından temin edilen KLA'nın antikarsinojenik potansiyelini araştırmak için olan bir seri çalışma fare prepubertal meme kanseri modeli

kullanmıştır. süt yağındaki RA'ların büyük bir kısmı VA'dan endojen olarak sentezlenir ve bunun bir sonucu olarak süt yağındaki VA ve KLA seviyeleri yaklaşık olarak 3:1 oranındadır ve buna uyumlu bir şekilde değişir (Bauman ve ark., 2003; Palmquist ve ark.,2005). Bu yüzden zenginleştirilmiş tereyağı VA ve RA'ca yüksektir. İlk araştırma, RA'nın doğal formda (trigliseritler halinde esterleşmiş; Ip ve ark., 1999) besin maddesi olarak temin edildiğinde etkili bir karsinogen olduğunu kanıtlamıştır. Önemli olarak, RA'nın doku konsantrasyonları VA/RA'ca zenginleştirilmiş tereyağıyla beslenen farelerde birbirine yakın miktarda kimyasal olarak sentezlenmiş RA ile beslenen farelere göre daha fazladır (VA'nın endojen sentezinden olabildiğini önererek). Memeliler Δ^9 -desaturaza sahiptir ve VA'yı RA'ya dönüştürebilme kabiliyetinin insanları da içeren birkaç türde olduğu kanıtlanmıştır (Turpeinen ve ark. 2002, Palmquist ve ark. 2005). Ek olarak Banni ve ark. (2001) fareleri saf VA'nın artan miktarlarıyla beslemenin RA'nın doku konsantrasyonunda aşamalı bir artışla sonuçlandığını ve meme tümörleri için erken belirleyici olan premalignant meme lezyonlarında düşüşe karşılık geldiğini gözlemlediler. Sonraki araştırmalar VA/RA'ca zenginleştirilmiş tereyağından türeyen besinsel VA'nın, KLA'nın meme yağ pedinde doza bağlı birikimiyle sonuçlandığını, bu durumun beraberinde tümörün oluş derecesinde ve tümör sayısında paralel olarak azalmasını getirdiğini (Corl ve ark., 2003), VA'nın antikarsinojenik özelliklerinin çoğunlukla, belki de yalnızca, Δ^9 -desaturaz yoluyla RA'ya dönüşümü vasıtasıyla olduğunu (Lock ve ark., 2004) kanıtlamıştır. Bu yüzden süt yağından türeyen VA ve RA'nın her ikisi de antikarsinojeniktir ve bu preklinikal araştırmalar serisi meme kanserinin önlenmesinde VA ve RA'ca zenginleştirilmiş süt ürünlerinin fonksiyonel gıda yaklaşımında kullanımının uygulanabilirliğini açıkça kanıtlamıştır.

Premalignant lezyonlar ve tümörler hücre çoğalma hızının hücre ölümünden üstün olduğunda büyürler ve bu güne kadarki araştırmalar KLA'nın antikarsinojenik özelliklerinin çok sayıda mekanizma içerdiğini ileri sürdüler. Bunlar hücre çoğalmasında bir düşüşü, apoptosiz hızında artışı, anjiyogenezin kısıtlanmasını, bağışık hücre çevresinin modülasyonunu, eikozanoid sinyalizasyon yollarında değişimi ve olası antioksidan rolü içerirler (Belury 2002, Ip ve ark. 2003). Belirli mekanizmalar, ayarlanmış spesifik doku işleme bağımlı olarak önemli bir şekilde çeşitlilik gösterebilirler. KLA faaliyetinin mekanizmalarındaki çeşitlilikten yararlanma fırsatı dokuların düzeltilmesinde ve KLA'nın etkili olduğu kanser tiplerinde temel oluşturabilir.

KLA'nın sağlığın korunmasındaki ve kanserin önlenmesindeki spesifik rolünün değerlendirilmesi zordur. Kanser gelişmesinin uzun yıllar almasından beri besinsel KLA'nın sağlığa faydalı olmasının ve bu hastalığın önlenmesinde belgelendirilmesi çözümlenmesi gereken temel sorundur. Epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (Aro ve ark. 2000, McCann ve ark. 2004). Bu tutarsızlık şaşırtıcı değildir. Süt ürünleri birçok üretilmiş gıdanın reçetesinde kullanılmaktadır. KLA'nın yağ asidi olması ve süt ürünlerinin yağ asidi miktarı bakımından geniş çeşitlilik göstermesi, süt yağının KLA miktarı bakımından geniş çeşitlilik göstermesi ve RA analizinin zor olmasından dolayı KLA alımını ölçmek zordur ve bildirilen miktarlar genellikle hatalıdır (Parodi 2004, Bauman ve ark. 2005). Düşürülmüş kanser riskini tahmin etmek için biyomarkırları son noktalar olarak kullanan besinsel müdahale başka bir yaklaşımdır, fakat bu güne kadar göğüs kanseri ve diğer kanser çeşitlerinin çoğu için görüş birliğine varılmış biyomarkırlar yoktur. Fonksiyonel gıdalardaki besinsel KLA'nın kanserin önlenmesindeki rolünün değerlendirilmesinde bazı zorluklar vardır ve bu yüzden insan sağlığına olan etkilerini ölçmek için kullanılan geleneksel yaklaşımların çoğu önemli sınırlamaya sahiptir (Bauman ve Lock 2006).

13.3.1. Konjuge linoleik asit ve gastrointestinal ve kolon kanseri

KLA'nın gastrointestinal ve kolon kanseri üzerine olan faydalı etkileriyle ilgili bilgiler genel olarak hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalardan çıkarılmaktadır.

13.3.1.1. İn vitro çalışmalar

İn-vitro çalışmalarda KLA'nın HT-29 kolon kanser hücrelerinin gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Çalışmada KLA HT-29 hücrelerin hücre çoğalmasını inhibe etmiş ve apoptozisini indüklemiştir. Bunu ErbB3 sinyalini ve P13-kinaz/Akt yolunu down-regüle etme vasıtasıyla gerçekleştiriyor olabilir (Cho ve ark. 2003). Daha sonra yapılan bir çalışmada KLA'nın faydalı etkilerinin kısmen insulin benzeri gelişne faktörleri IGF-II sentezini azaltma ve ekstra sellüler sinyal-düzenleyici kinaz-1/2 yolunu ve IGF-1 reseptör sinyalini down-regüle etme yetenekleriyle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (Kim ve ark. 2003). Benzer grup *t10c12*'nin Caco2 kolon kanser hücrelerini IGF-II salgılanmasını azaltarak inhibe ettiğini *c9t11* izomerinse etkide bulunmadığı göstermiştir (Kim ve ark. 2002). İlginç bir şekilde HT-29 kanser hücrelerinde doza bağlı olarak *t10c12* canlı hücre sayısını azaltarak benzer sonuçlar göstermiştir. *C9t11* izomeri ise etki göstermemiştir. *t10c12* izomerinin IGF II

sekresyonunun inhibisyonunda baştan sona aracılık etmesiyle H-29 hücrelerinin inhibisyonu gerçekleşmiştir (Cho ve ark. 2003). Daha sonra yapılan bir çalışmada *t10c12* izomeri HT-29 hücrelerinde Akt aktivasyonunun inhibisyonuna yol açan ErbB3 sinyalini modüle eder, *c9t11* ise etki göstermemiştir (Cho ve ark. 2005). Bir diğer grupta KLA'nın fizyolojik konsantrasyonu ile siklin bağlı kinaz inhibitör p21 indüksiyonuyla kanser hücrelerinin gelişimi inhibe edilmiştir (Lim ve ark. 2005). Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada *t10c12* izomeri hücre çoğalmasını baskıladığı ve apoptozisi indüklediği ve ayrıca insan kolorektal kanser hücrelerindeki proapoptotik gen-nonsteroidal anti-inflamatuar drug-activated gen 1'in ekspresyonunu indüklediği gösterildi. Linoleik asit yada *c9t11* izomeri etki göstermemiştir (Lee ve ark. 2006).

13.3.1.2. Hayvan çalışmaları

1990'ların başlarında yapılan bir çalışmada benzeopren tarafından indüklenen fare ön midesindeki tümör oluşumu başlangıcını KLA'nın inhibe ettiği gösterilmiştir ve bulunan KLA α -tokoferol yada butile hidroksitoluenden daha güçlü antioksidan etkiye sahiptir (Ha ve ark. 1990). Sonraki yapılan bir çalışmada %98 saf *c9t11* ve *t10c12* KLA izomerleri benzeopren tarafından indüklenen ön mide neoplazasında izomerlerin tek olarak KLA izomer karışımıyla karşılaştırıldığında daha güçlü inhibitör etkiye sahip oldukları işaret edilmiştir (Chen ve ark. 2003). KLA, F344 sıçanlarında 2-amino-3-metilimidazo kuinolinein tarafından indüklenen kolon karsinogenesisine karşı koruyucu etki göstermiştir (Liew ve ark. 1995). Son zamanda yapılan bir çalışmada KLA'nın diyetle 30 hafta boyunca %1 oranında alınarak SD sıçanlarında muhtemelen apoptozisin indüklenmesi yoluyla kolonda tümör başlangıcını indükleyen 1,2-dimetilhidrazini azalttığı gösterildi (Park ve ark. 2001). Benzer çalışmada PGE₂, tromboksin B₂ ve araşidonik asitin mukozal seviyeleri düşerek tümör oluşumunun azalmasında eikosanoidlerin rolüne işaret etmiştir. Benzer yılda yapılan bir çalışmada azoksimetanın tek dozu ile kolon karsinogenesisinin gelişmesinin indüklenmesi üzerine KLA'nın etkileri çalışılmıştır (Ealey ve ark. 2001). SD sıçanları 12 hafta boyunca %1 KLA ile beslenmiş kontrol ile karşılaştırıldığında anormal kript odakları yada ortalama kript çokluklarında herhangi bir farklılık görülmemiştir. Çalışma KLA ile beslenen farelerde insülin seviyesinin yükselmesiyle sonuçlanmıştır ve bu durum KLA'nın kolon kanserine inhibitör etkisine karşılık olabilir. KLA'nın meme ve kolon karsinogenesisi DMH ve 7,12-dimetilbenzantrasin ile muamele ederek indüklenen SD sıçanları üzerindeki doza bağlı inhibitör etkisi denenilen bir grupta diyetle %1 KLA'nın, her iki hedef

organdada karsinogenesisi baskılamak için optimal seviye olduğu bulunmuştur (Cheng ve ark. 2003). Yapılan bir çalışmada SD sıçanlarındaki DMH indüklü kolon karsinogenesisi üzerinde ki KLA'nın etkileri denenmiştir. Apoptotik indeks değerlerinin yükselmesi, PGE₂, tromboksan B₂ küçülmesi KLA'nın faydalı etkilerinin kolonik mukozal hücrelerin sinyal transdüksiyonunda modifikasyon boyunca arabuluculuk etmesiyle gerçekleşiyor olabileceğine işaret eder (Kim ve Park 2003). BALB/c nu/nu faresinde yakın zamanda yapılan bir çalışmada MKN28 (insan gastrik kanser hücreleri) ve Colo320 (insan kolon kanser hücreleri) peritoneal kavitelere inoküle edilmiş ve KLA alımıyla peritoneal kavitedeki metastatik odakların küçüldüğü gösterilmiştir ve bu durum KLA'nın insan gastrik ve kolon kanser hücrelerinin metastazını inhibe ettiğini işaret etmektedir (Kuniyasu ve ark. 2005). Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada önceki çalışmalardaki bulguları doğrulamıştır. %1 KLA'nın PGE₂ seviyelerini düşürerek ve Bax/Bcl-2 oranını artırarak sıçanlarda kolon kanserini azalttığı gösterilmiştir (Park ve ark. 2004).

13.3.1.3.Klinik Çalışmaları

Yapılan yalnızca bir insan çalışması yüksek yağlı süt ürünleri ve KLA alımının kolorektal kanser riskini azaltıyor olabileceğini ileri sürmüştür (Larsson ve ark. 2005). İsveç Mamografi Enstitüsü çalışmasında yüksek yağlı süt ürünlerinin iki servisinin günlük artışında kolorektal kanser riski %13 azalmıştır ve distal kolon kanseri riski %34 küçülmüştür. Çalışmada yüksek yağlı süt ürünlerinin koruyucu etkisinin yalnızca kısmen KLA alımına bağlı olabileceği sonucu çıkarılmıştır (Bhattacharya ve ark. 2006).

Özetle in vivo ve in vitro çalışmalarda KLA'nın (her iki izomerinde eşit oranda bulunduğu) ve özellikle *t10c12* izomerin yalnız olarak GIC ve kolon kanserini önlediği ileri sürülmüştür. Bununla beraber insanlarda yapılan çalışmaların yokluğu şu an için KLA'nın GIC ve kolon kanseri için terapi olarak tavsiye edilmesini güçleştirmektedir (Bhattacharya ve ark. 2006).

13.3.2. Konjuge linoleik asit ve göğüs kanseri

13.3.2.1. İn vitro çalışmalar

MCF-7 göğüs kanseri hücrelerinde yapılan ilk çalışmalarda KLA'nın kültürde gelişmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Fakat MCF-7 hücrelerinde daha fazla sitotoksik etki görülmüştür (Shultz ve ark. 1992). Bir başka çalışmada KLA'nın linoleik asitle karşılaştırıldığında estrogen reseptör-pozitif MCF-7 hücreleri üzerinde hücre döngüsü inhibitör etkisi olduğu halbuki estrogen reseptör-negatif MDA-MB-231 hücreleri üzerinde etkisi olmadığı gösterildi (Durgam ve Fernandes 1997). KLA, MCF-7 hücrelerinin timidin birleşmesini ve gelişmesini inhibe eder, halbuki linoleik asitin stimulatör olduğu bulunmuştur (Cunningham ve ark. 1997). KLA'nın lipoksigenaz inhibitörüyle beraber eklenmesi sinerjik gelişme baskılanması ile sonuçlanır ve KLA'nın etkisinin lipoksigenaz inhibisyonunda aracı olarak rol almasından kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür. KLA antioksidan enzimlerin aktivitesini indüklesede, MCF-7 hücrelerinde sitotoksik etkide olduğu ve lipid peroksidasyonunu indüklediği gösterilmiştir (O'Shea ve ark. 1999). Benzer grup başlıca *c9t11* izomeri içeren süt yağı trigliseritlerindeki KLA'nın belirli biçimde kanser hücrelerini küçülttüğü halde MCF-7 hücreleri boyunca sitotoksik olduğuna işaret etmiştir (O'Shea ve ark. 2000). Benzer bir grupta yapılan bir diğer çalışmada KLA izomerlerinin MCF-7 hücrelerindeki gelişme baskılayıcı etkisine işaret etmiştir. Bu etki araşidonik asit dağılımı ve PG profilinin değişmesiyle ilgili olabilir (Miller ve ark. 2001). Bir çalışmada KLA'nın prostaglandin E₂'ye bağlı sinyal-transdüksiyon yolu, protein kinaz C yada fosfolipaz C vasıtaları olmaksızın MCF-7 hücrelerinin gelişmelerinin inhibisyonunu indüklediği gösterilmiştir (Park ve ark. 2000). Diğer bir çalışmada MCF-7, MDA-MB-231 ve MCF-10a memeli hücrelerinin çoğalması KLA tarafından belirgin bir biçimde inhibe edilmiştir. Hücre tipine bağlı olarak bağımsız yollarla ve p53'e bağlı olarak KLA'nın proapoptotik etkide olduğu ileri sürülmüştür (Majumder ve ark. 2002). Bir diğer çalışma KLA yada onun izomerlerinin esansiyel yağ asidi metabolizmasını etkileyerek PGE₂ ve tümör gelişimi redüksiyonununa yol açıyor olabileceğini göstermiştir (Ma ve ark. 2002). İki KLA izomeri MCF-7 hücrelerinde hücre çoğalmasını ayrı mekanizmalarla inhibe ederler. Bu durumun rapor edildiği bir diğer çalışmada *t10c12* izomerin hücre çoğalmasını insulin ve estrogeni indükleyerek inhibe edilmesini sağlarken epidermal gelişme faktörlerine etkide bulunmadığı gösterildi. Bu faktörlerden hiçbiri *c9t11* izomerin hücre çoğalmasındaki inhibitör rolünde etkiye sahip değildir (Chujo ve ark. 2003). Yakın zamanda yapılan bir çalışma KLA izomerlerinin estrogen reseptör α ekspresyonunu mRNA ve protein seviyelerinde down-regüle ettiği ve tutucu

nükleer proteinleri standart estrogen cevap elementine küçülttüğü gösterildi. Bu çalışmada KLA izomerlerinin MCF-7 hücrelerinde belirgin biçimde antiestrogenik özelliklere sahip olduğu ve bu durumun göğüs kanser hücrelerindeki antitümör aktivitelerini kısmen açıkladığı ileri sürülmektedir (Tanmahasamut ve ark. 2004). Çalışmada estrogen-yanıtsız MDA-MB-231 göğüs hücre hattında KLA'nın antiapoptotik protein Bcl-x'in seviyesini azalttığı ve proapoptotik protein Bak'ı up-regule ettiği gösterildi. Çalışma KLA'nın mitokondrial yolunda dahil olduğu mekanizmalarla apoptozisi tetiklediği sonucunu çıkarmıştır (Miglietta ve ark. 2006). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KLA'nın MCF-7 hücrelerinde hücre çoğalmasını küçültmesinin fosforillenmiş nükleer lokalizasyonunun artışıyla, p53 proteininin aktive edilmesiyle ve transkripsiyon faktörü FKHRSer256'nın nükleer lokalizasyonunun küçülmesiyle ilgili olduğu gösterilmiştir (Albright ve ark. 2005). MCF-7 kanser hücreleri insan göğüs stromal hücrelerinde *c9t11* ve *t10c12* KLA izomerlerinin varlığında ko-kültüre yapıldığında her iki izomerde MCF-7 kanser hücrelerindeki protein seviyesi ve VEGF-A mRNA ekspresyonunu azaltmıştır (Wang ve ark. 2005). Bununla beraber iki izomerden *t10c12* KLA daha aktiftir (Bhattacharya ve ark. 2006).

13.3.2.2. Hayvan çalışmaları

KLA'nın yada onun izomerlerinin göğüs kanseri riskini azaltıcı etkisiyle ilgili çok az sayıda hayvan çalışması mevcuttur. KLA'nın dimetilbenzantrasen(DMA) tarafından indüklenen meme tümörlerinin gelişimini inhibe etmede etkili bir ajan olduğu bulunmuştur. Sıçanlar 2 hafta boyunca %0,5, %1 yada %1.5 KLA eklenmiş diyetle beslendiler. Meme adenokarsinomları %60 kadar küçüldü. KLA diyetiyle beslenen sıçanlarda ayrıca final tümör oluşumu ve kümülatif tümör ağırlığı daha düşüktü. (Ip ve ark. 1991). Sıçanlar üzerine yapılan bir başka çalışmada KLA'nın sıçanlarda meme kanseri insidansını azalttığı ve bu koruyucu etkisinin doza bağlı olduğunu göstermişlerdir (Ip ve ark. 1995). Hubbard ve ark. (2000) sıçanlarda mürin meme kanseri modelinde KLA'nın antimetastatik etkisini gösterdiler. DMA'nın indüklediği meme kanserinin inhibisyonunda KLA'nın etkilerinin değerlendirildiği ilginç bir çalışmada artan oranlarda ve farklı tipte yağlar içeren diyetle beslenen hayvanlarda çalışıldı. Sonuçlar KLA'nın koruyucu etkisinin yağ çeşidi veya seviyesi tarafından etkilenmediğini gösterdi (Ip ve ark. 1996). 14 hafta boyunca %1 KLA alımıyla yapılan bir diğer çalışmada severe combined immunodefisiyans (SCID) farelerde insan göğüs adenokarsinom hücreleri (MDA-MB468)'nin gelişimi belirgin bir biçimde inhibe edilmiştir ve akciğer, periferal kan ve kemik iliğine metastazın önlenmesi tümör baskılanmasında

KLA'nın rolünü desteklemektedir (Visonneau ve ark. 1997). %20 yağ diyetiyle beslenen farelerle yapılan bir çalışmada gecikme süresi, metastaz ve aktarılabılır murin meme tümörlerinin pulmoner tümör ağırlığı üzerinde KLA'nın belirgin biçimde inhibitör etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Hubbard ve ark. 2000). Ip ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada KLA'nın göğüs kanserini sahip olduğu antianjiyojenik aktivitesi nedeniyle önlüyor olabileceğine işaret etmişlerdir. Bu çalışmada bu farklı bölümlerde tartışılmıştır. Çizelge 13.3'de KLA'nın farelerde meme kanseri üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmadan uyarlanmıştır (Ip ve ark. 1999)

Çizelge 13.3. Konjuge linoleik asitlerin farklı kaynaklarıyla beslenmiş farelerde meme kanserinin önlenmesi*(Bauman ve Lock 2006).

Besinsel işlem	Besindeki toplam KLA (%)	KLA miktarı (μ /mg yağ)		Meme tümörleri	
		Plazma	Meme yağı	Oluş derecesi	Toplam no
Kontrol yağı	0,1	5,4 ^a	7,2 ^a	28/30 ^a (%93)	92 ^a
Yüksek KLA yağı	0,8	23,3 ^c	36,5 ^c	15/30 ^b (%50)	43 ^b
Kontrol yağı& sentetik KLA	0,8	18,4 ^c	26,2 ^b	16/30 ^b (%53)	46 ^b

*Besinsel işlemler süt kesmede başlatılmış ve 30 gün sürdürülmüştür. Meme tümörlerini harekete geçirmek için bütün hayvanlara metilnitrozüre enjekte edilmiştir ve KLA içermeyen %5 mısır yağı diyetine dönüştürülmüştür. Bu besinle 24 hafta beslenmişler ve daha sonra doku analizi için feda edilmişlerdir. Aynı kolondaki üst simgeler (a,b,c) farklılık göstermektedir (p<0,05).

13.3.2.3.Klinik çalışmaları

İnsanlarda göğüs kanseri riskini azaltma ve KLA arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma yapılmıştır. 2002'deki iki rapor (Hollanda grup çalışma ve turları, Fransa) hastaların diyetlerindeki yada adipoz dokudaki KLA içeriğinin göğüs kanseri riskinin daha düşük olmasıyla ilgisi olmadığına işaret etmektedir (Voorrips ve ark. 2002, Chajes ve ark. 2002). Başka bir çalışmada Chajes ve ark. (2003) lokalize göğüs kanseri olan bir grup hastada göğüs adipoz dokusundaki KLA içeriğini değerlendirmişler ve bu hastalarda metastaz riski ve KLA arasındaki ilgiyi bulmaya çalışmışlardır. Çalışmanın sonuçları bir sonuca varmasada daha yüksek KLA alımının metastaz üzerinde koruyucu etki gösteriyor olabileceği hipotezini güçlendirmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada, 1992 den 1995'e kadar menapoz öncesi ve menapoz sonrasındaki kadınlarda diyetsel yada serum KLA ile göğüs kanseri arasındaki ilişki temiz bir şekilde kurulmuştur. KLA'ca zengin gıdaların bazı faydalı etkileri oluyor olabileceği ileri sürülmüştür (Aro ve ark. 2000). Göğüs kanseri hastaları üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışmada KLA alımı ve göğüs kanseri riski arasında hiçbir ilişki kurulmadığı halde menopoz öncesi kadınlardaki tümör biyolojisi ve KLA arasında marjinal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Menopoz sonrası kadınlarda bu ilişki gözlenmemiştir (McCann ve ark. 2004).

KLA'nın antikanserojen etkisi eikozanoid üretimini değiştirmesi yolu ile olabilir. KLA'nın araşidonik asit üretimini, lökotrien B4 salınımını ve serum PGE₂ seviyesini azalttığı hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Kelly 2001, Nakanishi ve ark. 2003, Yamasaki ve ark. 2003).

Apoptozisin KLA tarafından indüklenmesi de KLA'nın antikanserojen etkisini gösterdiği olası bir yoldur. Onkogen regülasyonu ve eikozanoid üretimi ile indüklenen apoptozise majör iki KLA izomerinin etkileri farklıdır. *T10c12* izomeri eikozanoid oluşumu ve COX-2 enzimini etkilerken, *c9t11* izomeri onkogenlerin ekspresyonunda etkilidir (Wahle ve ark. 2004).

KLA'nın antikanserojen etkisindeki diğer bir olası mekanizmada östrojen aracılı mitojenik aktivite üzerine olan etkisidir. KLA ile muamele edilen östrojen reseptörü pozitif MCF-7 hücrelerinin G0/G1 fazında kaldığı gösterilmiştir (Schonberg ve Krokan 1995).

KLA'nın meme dokusunda total ve nötral fosfolipid seviyesine etkisi olmamakla beraber memede epitelyum yoğunluğunu ve lobüler ve terminal son keselerde DNA sentezini azalttığı gösterilmiştir(Thompson ve ark. 1997). Buda KLA'nın memede antikanserojen etkisindeki bir başka olası mekanizmadır.

Bani ve ark. (1999) KLA alımının artması ile meme ve karaciğer dokuları ile plazma retinol seviyesinde artma olduğu görmüş ve bunun da memede antikanserjen etkisinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. KLA ile PPARs arasındaki ilişkinin de antikanser etkisinde rolü olabileceği kaydedilmiştir (Moya ve ark. 1999).

Sonuç olarak hayvan ve hücre çalışmaları sonuçları KLA'nın göğüs kanserine karşı faydalı etkilerine işaret ediyor olsada, insanlarda şimdiye kadar yapılan çok az çalışmada göğüs kanseri riskinin azalması ve diyetsetel KLA arasında ilişki olduğu açık bir şekilde ortaya konmamıştır. Kadınlarda göğüs kanseri üzerinde KLA'nın potansiyel risk ve faydalarının anlaşılması için saf KLA ekleriyle iyi kontrol ve dizayn edilmiş uzun dönem insan çalışmaları yapılmalıdır.

13.3.3. Konjuge linoleik asit ve prostat kanseri

13.3.3.1. İn vitro çalışmalar

İn vitro PC-3 prostat karsinoma hücre sıraları üzerinde KLA izomerlerinin etkisi iki çalışmada değerlendirilmiştir (Palombo ve ark. 2002, Ochoa ve ark. 2004). İki çalışmada da KLA izomerlerinin antiproliferatif etkilerinin farklı olduğu *c9t11* izomerle karşılaştırıldığında *t10c12* izomerin daha etkili olduğu gösterilmiştir. İlk çalışma kaspasa bağlı apoptozisi *t10c12*'nin indüklediğini göstermiştir. İkinci çalışmada, *t10c12*'nin bcl-2 ekspresyonunun küçülmesini ve p21(WAF/Cip 1) ekspresyonunu arttırdığı , halbuki *c9t11*'in 5-lipooksigenaz ve siklooksigenaz ekspresyonunu etkileyerek eikosanoidlerin üretiminin değişmesini indüklediği gösterilmiştir. Çalışmada *t10c12* nin etkisinin apoptozisin modülasyonu boyunca ve hücre döngüsü kontrolü vasıtasıyla oluyor iken *c9t11*'in AA metabolizmasının değişiminde aracı olması şeklinde olduğu sonucu çıkarılmıştır. LNCaP prostat hücrelerinde yakın zamanda yapılan bir çalışmada KLA izomerlerinin antiproliferatif ve protein kinaz C izoformları üzerinde değişken etkilere sahip olabileceği bu durumda antitümörajenik aktivitelerini kısmen açıklıyor olabileceğine işaret edilmiştir (Song ve ark. 2004). Özetle in vitro bilgilerde, *c9t11* ve *t10c12* izomerlerin her ikisinde de prostat kanserine karşı faydalı etkilere sahip

olabileceği farklı yollarda aracılık ediyor olabilecekleri ileri sürülmektedir (Bhattacharya ve ark. 2006).

13.3.3.2. Hayvan çalışmaları

DU-145 insan prostatik karsinom hücreleri enjekte edilmiş SCID farelerinde yapılan in vivo çalışmada linoleik asit eklenmiş yada normal diyet verilmiş farelerle karşılaştırıldığında 14 hafta boyunca diyetsel olarak %1 KLA alımı lokal tümör ağırlığını ve akciğer metastazını küçültmüştür (Cesano ve ark. 1998). Buna zıt olarak KLA, R-3327-AT-1 tümör hücreleriyle inoküle edilen Kopenhak farelerinde prostat tümör hücrelerinin artışı ve gelişmesini inhibe etmemiştir. Ayrıca yapılan kontrollerde KLA tümör değerini belirgin şekilde artırmıştır (Cohen ve ark. 2003). KLA'nın göğüs kanserine zıt olarak, prostat kanseri üzerinde faydalı etkileri olduğuna dair belirli sonuca ulaşan çok az sayıda in vivo ve in vitro deney mevcuttur (Bhattacharya ve ark. 2006).

13.4. Konjuge Linoleik Asit ve Anjiyogenez

Yapılan bir çalışmada sıçan in vivo olarak implante olmuş göğüs tümöründe anjiyogenezi KLA'nın inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada CD2/F(1) farelere verilen anjiyogenik zorluktan sonra 6 hafta boyunca %1 ve %2 KLA verilmiştir (Masso-Welch ve ark. 2002). KLA ile beslenen farelerin vasküler endotelial gelişme faktörlerinin (VEGF) daha düşük meme bezi ve serum seviyesine sahip olduğu gösterildi. Benzer bir çalışmada *c9t11* ve *t10c12* izomerleri doza bağlı olarak in vitro anjiyogenezi inhibe etmişlerdir. KLA'nın antianjiyogenik etkisinin dolaylı yoldan olabileceği, kısmen VEGF'nin ve onun reseptörü Flk-1'in inhibisyonu yoluyla olabileceği ileri sürülmüştür. Temel fibroplast gelişme faktörleri (bFGF) bir çok tümörde etkili anjiyogenik faktör ekspresyonunu sağlar. Bir başka çalışmada KLA bFGF indüklü anjiyogenezi in vivo olarak inhibe etti ve bFGF indüklü endotelial hücre çoğalmasını ve DNA sentezini in vitro olarak azalttığı gösterildi (Moon ve ark. 2003). Masso-Welch ve ark. (2004) tarafından daha sonra yapılan bir çalışmada *c9t11* ve *t10c12* KLA'nın her ikisi diyetle %1.0 ve %0.5 mevcudiyetle in vivo olarak anjiyogenezi inhibe etti ve CD2/F(1) farelerinde VEGF'yi azalttı. Bununla beraber proanjiyogenik hormon leptin yalnızca diyetle *t10c12* izomeriyle azaldı. Tüm sonuçlarda ortaklaşa ileri sürülen KLA ve onun izomerlerinin antianjiyogenik aktiviteleri nedeniyle kısmen göğüs kanserini önüyor

olabileceğidir. KLA'nın kanserde klinik uygulaması için onun antianjiyogenik aktivitesi üzerine daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır (Bhattacharya ve ark. 2006).

KLA ve onun saflaştırılmış izomerlerinin kanser hücre hatları ve hayvan modelleri üzerindeki etkisi Çizelge 13.4'de özetlenmiştir.

Çizelge 13.4. KLA yada izomerlerinin karsinojenesteki etkisi (Bhattacharya ve ark. 2006)

Fonksiyon	Belirli bulgular	Referanslar
Anjiyogenesis	in vivo ↓ farelerde anjiyogenesis in vitro ↓ <i>c9t11</i> ve <i>t10c12</i> ile anjiyogenesis in vivo ↓ <i>c9t11</i> ve <i>t10c12</i> ile anjiyogenesis	(1) (2) (Masso ve ark. 2004)
Prostat kanseri	in vivo ↓ SCID farede tümör yükü ve akciğer metastazı in vivo ↔ prostat tümör hücreleri gelişme ve artışı in vitro ↓ <i>t10c12</i> ve <i>c9t11</i> izomerler farklı yollarla fakat <i>t10c12</i> <i>c9t11</i> 'den daha fazla antiproliferatif	(Cesano ve ark. 1998) (Cohen ve ark. 2003) (3)
Göğüs kanseri	in vivo ↓ sıçanlarda karsinojenesteki kimyasal indüklenmesi in vivo ↓ yer değiştirebilir göğüs kanser hücreleri ve metastazları in vitro ↓ MCF-7 göğüs kanser hücrelerinde hücre döngüsü in vitro ↓ KLA yada izomerleriyle MCF-7 göğüs kanser hücrelerinde gelişme baskılayıcı in vitro ↓ insan göğüs stroma hücreleriyle kültüre edilmiş MCF-7 hücrelerindeki VEGF-A, KLA izomerleri ile ↓ MCF-7 hücrelerinin çoğalması KLA izomerleri farklı mekanizmalarla KLA izomerleri MCF-7 hücrelerinde antiestrogenik özelliklere sahiptir. İnsanda adipoz dokudaki yada diyetteki KLA içeriği göğüs kanseri riskinin büyüklüğüyle ilgili değildir. diyetsel yada serum KLA ile göğüs kanseri riski arasında ilişki yoktur.	(4) (5) (Durgam ve Fernandes 1997) (6) (Wang ve ark. 2005) (Chujo ve ark. 2003) (Tanmahasamut ve ark. 2004) (7) (8)
Gastrointestinal/kolon kanseri	↓ BAP indüklü ön mide tümörgenesisi KLA ve izomerleriyle(%98 saf) ↓ kimyasal indüklü kolon	(9) (10)

karsinojenesisi	
↔ azoksimetan indüklü	(11)
karsinojenesisi	
↑ <i>t10c12</i> Min fare modelinde	(Rajakangas ve ark. 2003)
karsinojenesisi	
↓ insan gastrik ve kolon	(Kuniyasu ve ark. 2005)
kanser hücrelerinin metastazı	
↓ HT-29 kolon kanser	(12)

1: (Masso ve ark. 2002, Ip ve ark. 2003, Moon ve ark. 2003) 2: (Masso ve ark. 2002, Ip ve ark. 2003) 3: (Palombo ve ark. 2002, Ochoa ve ark. 2004) 4: (Ip ve ark. 1991, 1996) 5: (Visonneau ve ark. 1997, Hubbard ve ark. 2000) 6: (O'Shea ve ark. 2000, Faseb 2002) 7: (Voorips ve ark. 2002, Chajes ve ark. 2002) 8: (Aro ve ark. 2000, McCann ve ark. 2004) 9: (Ha ve ark. 1990, Chen ve ark. 2003) 10: (Liew ve ark. 1995, Park ve ark. 2001, Cheng ve ark. 2003, Kim ve ark. 2003, Park ve ark. 2004) 11: (Ealey ve ark. 2001, Rajakangas ve ark. 2003) 12: (Cho ve ark. 2003, Kim ve ark. 2003)

13.5. Konjuge Linoleik Asit ve İnsülin Direnci

13.5.1. Hayvan çalışmaları

Obezite ve diyabet olan ZDF sıçan modellerinde diyetle %1,5 50:50 KLA karışımı alımı glukoz toleransındaki bozulmayı düzeltti ve hiperinsülineminin değerini düşürdü (Houseknecht ve ark. 1998). Benzer modellerle yapılan bir diğer çalışmada 50:50 KLA izomer karışımı glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını düzeltti. Glukoz ve insülin seviyelerinin artış hızlarını azalttı (Ryder ve ark. 2001). Benzer bir çalışmada; %91 oranında zenginleştirilen *c9t11* izomeri bu parametreler üzerinde herhangi bir etki yapmadı. Bu iki çalışmadan alınan sonuçlara göre insülin direncinde faydalı etkilere sahip izomer *t10c12* izomeri gibi görünmektedir. Bununla beraber her iki çalışmada çok kısa bir süreyi kapsamaktadır (14 gün). ZDF sıçanlarında yapılan bir diğer ilginç çalışmada 50:50 KLA karışımı ve *t10c12* (%90 zenginleştirilmiş) her ikisindedeki %1,5 alımda oral glukoz tolerans testinde glukoz ve insülin cevabını küçültmüştür (Henriksen ve ark. 2003). Diğer taraftan %76 zenginleştirilmiş *c9t11* izomer bu tür sıçanlarda metabolik olarak nötral etki gösterdi. Nagao ve ark. (2003) KLA'nın glukoz ve insülinin plazma değerini düşürdüğü ve ZDF sıçanlarının beyaz adipoz dokularındaki mRNA ekspresyonunu ve plazma adiponektin seviyesini yükselterek hiperinsülinemi önlediği bulundu (Bhattacharya ve ark. 2006).

Buna zıt olarak, C57BL6 dişi farelerde %1 KLA alımı 4 g yağ/100 g diyet olan yarı saflaştırılmış diyetle hepatomegali ve insülin direnci benzeri lipoatrofik diabetinin

semptomları ile vücut yağ kütlesi belirgin biçimde azaldı (Tsuboyama ve ark. 2000). Sonraki bir çalışmada farelerde 34 g yağ/100 g diyetle %1 KLA alımı ile plazma insülin seviyelerinin normal olduğu ve karaciğer ağırlığının %45 arttığı kanıtlanmıştır. Halbuki %0.1 KLA insülin direncini ve belirlenmiş hepatomegaliyi indüklememiştir ve diyetdeki KLA alımının ve diyetdeki yağ miktarının farelerde lipodistrofinin belirleyicisi olabileceği ileri sürülmüştür (Tsuboyama ve ark. 2003). Bir diğer çalışmada ob/ob farelerinde *t10c12* alımı serum glikoz ve insülin seviyelerini yükseltmiş ve insülin direncini indüklemiştir (Roche ve ark. 2002). Yine bir başka çalışmada diyetle %1 KLA alımı yüksek metabolik oranlı ve düşük metabolik oranlı farelerde insülin toleransını düzeltmedi (Hargrave ve ark. 2003). Ohashi ve ark. (2004) normal C57BL/6, hafif obez/diyabetik KK ve aşırı obez/diyabetik KKAY farelerde %0.5 KLA'nın etkisini karşılaştırdılar. Hipergisemi ve hiperinsülinemiyle ilgili insülin direnci ile birlikte karaciğer ağırlığının arttığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada genetik olarak obez C57BL/lep^{ob}/lep^{ob} farelerde %1.5 KLA karışımı yada zenginleştirilmiş *t10c12* izomer eklenmiş diyetin 2 hafta boyunca alımı glukoz ve insülin seviyesini yükseltmiş, başarısız glukoz tolerans testine sebep olmuştur (Wargent ve ark. 2005). Bununla beraber diyet 10 hafta boyunca sürdürüldüğünde KLA glukoz ve insülin seviyelerinin her ikisinde de faydalı etkilere sahipti. Çalışma ilk KLA'nın insülin direncinde negatif etkiye sahip olabiliyorken uzun dönemli kullanımda KLA insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını düzeltmiştir (Bhattacharya ve ark. 2006).

Çalışmalarda KLA'nın etkisinin diyetdeki yağ içeriğine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. SD sıçanlarında yapılan ilginç bir çalışmada *c9t11* yalnız, *t10c12* yalnız yada izomer karışımı olarak %1,0 KLA alımının yüksek yağlı diyetle beslenen kontrol fareleriyle karşılaştırıldığında glukoz toleransını artırdığı insülin direnci indeksini küçülttüğü ve her iki KLA izomerinde insülin direnci üzerine faydalı etkilere sahip oldukları ileri sürülmüştür (Choi ve ark. 2004). Ayrıca yüksek yağlı (%20) diyetle beslenen BALB/C farelerde %0.5 KLA alımı ile serum glukoz ve insülin seviyeleri azalarak insülin duyarlılığının düzeldiği bulundu (Bhattacharya ve ark. 2006). İlginç bir şekilde, yakın zamanda farelerde insülin direnciyle ilgili yapılan bir çalışmada %1 KLA alımının plazma adiponektin seviyesini azaltarak insülin direncini indüklediği gösterildi (Winzell ve ark. 2005).

13.5.2. Klinik çalışmalar

Riserus ve ark. (2002a, 2004) tarafından yapılan iki çalışmada *t10c12* ve *c9t11* izomerlerinin her ikisinde insanlarda kardiyovasküler rahatsızlıklarda risk olan insülin duyarlılığını azaltıyor olabileceği ileri sürüldü. Birinci çalışmada abdominal obez adamlarda 3,4 g/gün KLA izomer karışımı ve saflaştırılmış *t10c12* izomerin 12 hafta boyunca alımıyla yapıldı. İkinci çalışmada 12 hafta boyunca 3 g/gün *c9t11* izomer alımıyla yapıldı. Plaseboyla karşılaştırma yapıldığında *c9t11*'le beslenenlerde lipit peroksidasyon artışı ve insülin duyarlılığında %15 azalma gözlemlendi. *T10c12* izomeri insülin direncini ve glisemiye artırdı. Halbuki KLA izomer karışımı (%35,9 *t10c12*+%35,4 *c9t11*) herhangi belirli bir değişimi indüklemedi. İlginç bir şekilde abdominal obez insanlarda yapılan önceki çalışma 4,2 g/günlük KLA dozuyla plaseboyla karşılaştırıldığında hiperinsülinemi yada hiperglisemi indüklenmedi (Riserus ve ark. 2001). Bununla beraber çalışma çok daha kısa bir süreyi (4 hafta) kapsıyordu. Abdominal obez adamlarda yapılan bir diğer çalışmada *t10c12* KLA izomeri alımıyla lipit peroksidasyonu ve insülin direncinin artışı arasında ilişki bulunduğunu gösterdiler (Riserus ve ark. 2002b). Fakat çalışmada C-reaktif proteinlerin ve insülin direncinin belirgin biçimde artışı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Abdominal obez adamlarda yapılan bir diğer çalışmada *t10c12*'nin proinsülini, proinsülin/insülin oranını ve C-peptit konsantrasyonlarını kontrol yağla beslenen subjelerle karşılaştırıldığında artırdığı gösterilmiştir (Riserus ve ark. 2004). Bununla beraber adiponektin belirgin biçimde değişmemiştir. Proinsülinin değişimi fakat proinsülin/insülin oranının değişmemesi insülin duyarlılığının bozulmasıyla ilgilidir. Çalışmada obez bireylerde *t10c12* izomerin hiperinsülinemiyi indüklediği bu durumun insülin konsantrasyonunun bağımsız bir şekilde değişimi, insülin duyarlılığının bozulmasıyla ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (Bhattacharya ve ark. 2006).

Buna zıt olarak önceki raporlarda genç sedanter insanlarda KLA'nın insülin duyarlılığını düzelttiği bulunmuştu (Eyjolfson ve ark. 2004). 8 hafta boyunca KLA izomer karışımıyla beslenen yada ayçiçeği yağıyla beslenen plasebolarda 4 ve 8 hafta boyunca oral glukoz tolerans testi uygulandı. KLA insülin duyarlılık indeksini 8 hafta sonra artırdı. Bu durum insülin seviyesinin hızlanmasının azalmasıyla korele bir şekildeydi. Bununla beraber KLA gruplarında epeyce bir çeşitlilik vardı. Ayrıca örnek boyutuda oldukça küçüktü (KLA, 10 subje; plasebo, 6 subje) (Bhattacharya ve ark. 2006).

Yakın zamanda LDL fenotip B'li fazlaca kilolu bireylerde yapılan bir çalışmada 13 hafta boyunca 3 g/gün *c9t11* yada 3g/gün *t10c12* alımıyla glukoz yada insülin plazma seviyelerinde herhangi bir değişimi indüklememiştir (Naumann ve ark. 2005).

Özet olarak, insülin direnci üzerine KLA'nın etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda çalışma süresi (14 gün vs. 5 ay) açısından farklılıklar mevcuttur. Hayvanların metabolik durumu (normal yada diabetik) ve kullanılan türlerde (fare, sıçan) farklıdır. Sıçan modellerinde KLA faydalı gibi görünürken, fare modellerinde insülin direncini indüklüyor gibi görülmektedir ki bu durum hepatomegali ile birlikte yağ kütlelerinin hızlı kaybı ile ilgili olmalıdır. İlginç bir şekilde sıçan çalışmalarında karaciğerin genişlemesi görülmemiştir. Yapılan bir çalışmada KLA yüksek yağ diyetiyle beslenen BALB/C farelerde lipodistrofiyi indüklememiştir (Bhattacharya ve ark. 2006). Ayrıca KLA izomer karışımı (50:50) ve *t10c12* izomerin sıçan modellerinde glukoz toleransını ve insülin direncini düzeltmesi fakat *c9t11* izomerin böyle bir etki göstermemesi *t10c12* izomerin biyolojik aktif izomer olduğunu göstermektedir (Bhattacharya ve ark. 2006).

KLA'nın insülin direnci ve glukoz kontrolü üzerine olan yukarıda andığımız zıt etkileri türe, kullanılan izomer çeşidine ve doza göre değişmekle birlikte kullanıldığı metabolik durumun en önemli faktör olduğu kaydedilmiştir. Normal glisemik kontrolde insülin direnci oluştururken bozulmuş glukoz toleransında genellikle yararlı olduğu ileri sürüldü (Kelley ve Erickson 2003, Wahle ve ark. 2004, Pariza 2004). KLA ve saflaştırılmış izomerlerinin insülin direnci üzerine faydalı yada zararlı etkilerinin dahil olduğu mekanizmaları tam olarak anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. KLA yada izomerlerinin insülin direnci üzerine olan etkileri Çizelge 13.5'de özetlenmiştir. KLA'nın insülin direncinin gelişmesi üzerine etkisinin sonuçlarını belirlemek için saflaştırılmış izomerlerin insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerindeki etkilerinin uzun dönemli ve geniş örnek kitlesine sahip daha fazla klinik çalışmalarda analiz edilmesi gereklidir (Bhattacharya ve ark. 2006).

Çizelge 13.5. KLA yada izomerlerinin insülin direnci üzerine etkileri*

Model	Belirgin bulgular	Referanslar
ZDF sıçan modellerinde obezite ve diyabet	KLA ↓ hiperinsülinemi, glukoz ve insülin hızlanması ↑ adiponektin ↔ gliroz toleransı, insülin duyarlılığı	(1)
Yüksek yağ diyeti+ SD sıçanları	IR indeksi ↑ glukoz toleransı KLA, <i>c9t11</i> ve <i>t10c12</i>	(Choi ve ark. 2004)
Yüksek yağ diyeti+ BALB/C fareleri	KLA ↓ glukoz, insülin, IR indeksi	(Bhattacharya ve ark. 2005)
C57BL/6 fare	↑ IR, düşük yağ diyetle hepatomegali ↔ IR yüksek yağ diyeti ↓ karaciğer lipodistrofisi yüksek yağ diyetiyle ↑ karaciğer lipodistrofisi, IR, hiperinsülinemi, hiperglisemi <i>t10c12</i> (2 hafta sonra) ↑ glukoz, insülin ↓ glukoz, insülin(10 hafta sonra) <i>t10c12</i> ↑ glukoz, insülin, IR	(2) (Ohashi ve ark. 2004) (Wargent ve ark. 2005) (Roche ve ark. 2002)
Abdominal obez erkekler	<i>t10c12</i> ↓ insülin duyarlılığı ↑ IR, glisemi, proinsülin, proinsülin/insülin oranı lipit peroksidasyonu <i>c9t11</i> ↓ insülin duyarlılığı ↑ lipit peroksidasyonu KLA ↔ hiperinsülinemi, hiperglisemi, insülin duyarlılığı	(Roche ve ark. 2002) (3)
Genç sedentary insanlar	↑ insülin duyarlılık indeksi ↓ insülin hızlanması	(Eyjolfson ve ark. 2004)
LDL fenotip B’li fazla kilolu insanlar	↔ 13 hafta <i>c9t11</i> ve <i>t10c12</i> ile glukoz ve insülin plazma seviyeleri	(Naumann ve ark. 2005)
Fazla kilolu sağlıklı	12 ve 24 ay ↔ glukoz ve insülin	(4)

1: (Houseknecht ve ark. 1998, Ryder ve ark. 2001, Nagao ve ark. 2003, Henriksen ve ark. 2003) 2: (Tsuboyama ve ark. 2000, 2003) 3: (Riserus ve ark. 2001, 2002b, 2004) 4: (Gaullier ve ark. 2004, 2005)
* (Bhattacharya ve ark. 2006).

13.6. Konjuge Linoleik Asitin İnflamasyon Medyatörleriyle İlişkisi ve İmmün Sisteme Etkisi

Proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6, IL-1, vb.) anti-inflamatuvar sitokinler (IL-10, interferon- γ (IFN- γ), vb.), eikosanoidler (prostaglandinler, leukotrienler) ve nitrik oksit (NO) anahtar inflamasyon mediatörleridir. Bunlar ω -3 ve ω -6 yağ asitlerini içeren ÇDYA'nın diyetel alımıyla düzenlenir (Bhattacharya ve ark. 2006).

Yağ asidi seviyesindeki değişikliklerin hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda immün fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Diyet yağ asidi profili kan yağ asidi ve dolayısıyla hücrelere giren yağ asidi profilini yansıtır. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin immün fonksiyonlara etkisi geniş biçimde incelenmiş olmasına rağmen KLA'nın hayvan ve insanda immün sisteme etkisi ile ilgili az çalışma vardır (Harbige 2003). İmmün sistemin endotoksin gibi enfeksiyöz bir ajana cevabı aktive olmuş lökositlerden IL-1 ve TNF- α gibi pek çok sitokini salgılatmaktır (Suffredini ve ark. 1999). TNF- α inflamatuvar cevapta önemli bir role sahiptir ve kaşeksi, aterosklerozis, kanser, obezite ve romatizma gibi bir çok kronik immünopatolojide anahtar düzenleyicidir. IL-1 ve TNF- α fosfolipaz A2'yi aktifleştirerek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit (AA)'i serbestleştirir ve bu yolla inflamatuvar cevapta önemli olan prostoglandin ve lökotrien gibi eikozanoidlerin sentezlenmesine sebep olur. AA'in lipooksijenazla mı yoksa siklooksijenaz (COX) enzimi ile mi reaksiyona gireceği, ortamda bulunan ve enzimle reaksiyona girmek için yarışan diğer ÇDYA'ların konsantrasyonuna bağlıdır (Dinarello 1999). Ortamdaki bu ÇDYA'lar ise diyet ve membranlardan sağlanmaktadır (Wahle ve Rotondo 1999)

KLA'nın asıl etkisini direkt veya PPARs gibi hücre içi regülasyon yollarını değiştirerek gösterdiği bildirilmiştir (Moya ve ark. 1999). PPARs daha önce bahsedildiği gibi enerji dengesi yanında immün fonksiyonlarla ilgili genlerin ekspresyonunda da etkilidir (O'Snea ve ark. 2004). PPARs lenfosit ve monosit proliferasyonu, apoptoz ve inflamasyon ile ilgili pek çok genin ekspresyonu yolu ile immün sistemde etkilidirler (O'Snea ve ark. 2004). Farmakolojik PPAR- γ agonistleri periferel kanda mononükleer hücrelerden TNF- α ve IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini mRNA ekspresyonu seviyesinde inhibe etmektedir (Jiang ve ark. 1998, Wahle ve ark. 2004).

13.6.1. İn vitro çalışmalar

Jurkat T hücrelerinde, KLA belirgin şekilde IL-2 ve IFN- γ ekspresyonunu artırır ve hücre çoğalmasını inhibe eder (Luongo ve ark. 2003). RAW 264.7 makrofaj hücreleri IFN- γ ile uyarıldığında, KLA, prostaglandin PGE₂, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve NO gibi inflamatuvar medyatörlerin üretimini azaltmıştır. Ayrıca KLA'nın TNF- α ve NOS'un indüklenebilir, COX 2 nin mRNA ekspresyonunu azalttığı ve RAW 264.7 hücrelerinde PPAR- γ 'yı aktivite ettiği gösterilmiştir (Yu ve ark. 2002). Bir başka çalışmada KLA izomer karışımı ve c9t11 izomerin yalnız olarak TNF- α üretimini inhibe ettiği fakat t10c12 izomerin etki göstermediği gösterildi (Yang ve Cook 2003). KLA'nın linoleik asit kontrolle karşılaştırıldığında RAW 264.7 hücrelerinde TNF- α ekspresyonunu uyarıcı NF- κ B ligand(RANKL)ının aktivatör reseptörünü belirgin şekilde inhibe ettiği bulundu (Bhattacharya ve ark. 2006). RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO ve PGE₂ üretiminin hemde COX-2 ve indüklenebilir NO sentezinin LpS indüklü mRNA ve protein ekspresyonunu KLA'nın azalttığı belirlendi (Iwakiri ve ark. 2002). KLA, NF- κ B nükleer protein-DNA bağlayıcı afinitesini hemde nükleer p65 ve sitoplazmik fosforillenmiş I κ B α LPS indüklü protein ekspresyonunu belirgin biçimde küçültmüştür. İlginç bir çalışmadan alınan bilgiye göre KLA RAW 264.7 makrofajlarında NF- κ B aktivasyonunun modülasyonu yoluyla LPS indüklü inflamatuvar olaylarını inhibe ediyor olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada RANKL ile uyarıldıklarında osteoklastogenesis ölçerek RAW 264.7 makrofajlarda KLA ile muamelede linoleik asitle muamele edilen hücrelerle karşılaştırıldığında NF- κ B DNA bağlayıcı aktivitesinin belirgin biçimde inhibisyonu sağlanmıştır (Bhattacharya ve ark. 2006).

İnsan aortik endotelial hücreleri saf KLA izomerleriyle muamele edildiğinde, muamele edilmemiş hücrelerle karşılaştırıldığında NO, PGE₂, 6-keto F_{1 α} ve TXB₂'nin üretiminin daha az olduğu gösterildi (Eder ve ark. 2003). Ayrıca KLA ile muamele edilmiş hücrelerde fosfolipaz A₂'nin mRNA ekspresyonu ve aktivitesinin daha düşük olması COX yolu için araşidonik asitin elde edilebilirliğinin azalması ile bozulan eikosanoid oluşumuna işaret eder. Ko-kültüre insan bronşiyal epitelyal hücreleri ve eosinofillerde, eosinofil katyonik protein oluşumunu inhibe etmede c9t11 izomeri t10c12 izomerle yada linoleik asitle karşılaştırıldığında daha etkilidir (Jaudszus ve ark. 2005). Ayrıca benzer çalışmada c9t11 izomerin IL-8 mRNA ve protein seviyelerini azalttığı ve hücre gelişimini inhibe ettiği gösterildi. Sütten kesilmiş domuzlardan izole edilen periferel kan mononükleer hücreleri c9t11 ve t10c12 izomerlerle muamele edilmiş ve kültüre edilmiş ve her iki izomerinde PPAR-

γ aktivasyonunu artırdığı ve IL-6, TNF- α ve IL-1 β 'nin ekspresyonu ve üretimini baskıladığı gösterilmiştir. Bununla beraber çalışmada KLA'nın proinflamatuvar sitokinler üzerindeki inhibitör aktivitesi *t10c12* izomere atfedilmiştir (Changhua ve ark. 2005). Kanser hücreleri üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda prostaglandin üretimi ve diğer inflamatuvar medyatörler üzerinde etki yada küçülme gösterilmemiştir (Park ve ark. 2000, Ma ve ark. 2002, Kim ve ark. 2002, Park ve ark. 2004).

KLA'in makrofajlardan TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir (Song ve ark. 2005). In vivo ve hücre kültürlerinde KLA'in eikozanoidlerin özellikle de ağrı, ödem ve ateş gibi inflamtuvar semptomların oluşmasında önemli rolü olan PGE 2 sentezini azalttığı belirtilmiştir (Nakanishi ve ark. 2003). KLA'in bu etkisi COX için AA ile yarışıyor olmasından ve TNF- α 'nın eikozanoidler üzerine olan etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, KLA eikozanoid sentezinde LA gibi prekürsördür (Sebedio ve ark. 1997). KLA'in bu yağ asitlerine asıl etkisi ise COX enziminin gen ekspresyonunu süprese etmesi yoluyla (Iwakiri ve ark. 2002). Eikozanoid sentezinde yaptıkları bu değişiklikler sitokin sentezi ve antijen oluşumunu da kapsayan immün fonksiyonlarda önemlidir (O'Snea ve ark. 2004).

13.6.2. Hayvan ve ex vivo çalışmalar

Bazı hayvan çalışmalarında KLA'nın proinflamatuvar stokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen BALB/C farelerinde KLA'nın ve egzersisin etkisi üzerine yakın zamanda yapılan deneyde sedanter farelerin serumlarındaki IL-6 ve TNF- α 'nın düştüğü gösterildi (Bhattacharya ve ark. 2006). Ayrıca kontrol diyetle beslenen farelerle karşılaştırıldığında TNF- α üretiminin artışını egzersisinde aracılığıyla KLA'nın önlediği gösterildi (Bhattacharya ve ark. 2005). Bir başka çalışmada erkek ICR farelerde 8 hafta boyunca diyetel olarak %1 KLA alımıyla serum TNF- α ve leptin seviyelerinin azaldığı linoleik asitle zenginleştirilmiş diyetle karşılaştırılarak gösterilmiştir (Akahoshi ve ark. 2002). Sonuçlar farelerde yağ kütlelerinin küçülmesiyle korelasyon göstermekteydi (Akahoshi ve ark. 2002). Zıt olarak 3-4 hafta boyunca %1 KLA ve farklı diyetlerle beslenen erkek sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada epididimal ve perirenal yağın belirgin şekilde azalmasına rağmen leptin ve TNF- α 'nın serum seviyeleri üzerinde etki bulunmamıştır (Sugano ve ark. 2001). SD sıçanlarında yapılan bir diğer çalışmada diyetteki %1,5 KLA'nın diyetin yağ içeriğine bakmaksızın serum TNF- α 'yı azalttığı gösterildi (Yamasaki ve ark.

2003). KLA izomer karışımıyla (50:50) 10 hafta boyunca beslenen 12 aylık C57BL/6 dişi farelerin serumlarında TNF- α ve IL-6 seviyelerinin daha düşük olduğu gösterildi (Bhattacharya ve ark. 2006). Bununla beraber bir diğer çalışmada TNF- α mRNA ekspresyonu %1 KLA ile beslenen C57BL/6 dişi farelerden izole edilen adipozitlerde 12 kat artmıştır (Tsuboyama ve ark. 2000).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 14 gün boyunca %2 KLA ile beslenen LPS sorunlu sütten kesilen domuzlarda KLA'nın gelişme depresyonunu azalttığı, IL-6 ve TNF- α 'nın mRNA ekspresyonunu ve üretimini önlediği ve splin ve timusta IL-10 ve PPAR- γ 'nın ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Changhua ve ark. 2005). Yang ve Cook (2003) BALB/c farelerini kullanarak diyetel KLA'nın vücut ağırlık kaybı üzerindeki etkisini çalıştılar. LPS enjeksiyonundan sonra besleme yapıldı ve KLA'nın anoreksia ve LPS indüklü vücut ağırlık kaybına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bulundu. Plazma TNF- α seviyesi KLA besleme farelerde CO besleme farelerle karşılaştırıldığında daha düşüktü. Benzer bir çalışmada IFN- γ ve/yada LPS'ye in vitro olarak maruz bırakılan TNF- α ve NO üretimini ölçmek için peritoneal resident makrofajları sağlandı. Diyetel muameleyle beslenen farelerin peritoneal makrofajlarında TNF- α üretiminde farklılık bulunmadı. Fakat kontrol besleme farelerle karşılaştırıldığında KLA besleme farelerin makrofajlarında daha az NO üretimi gözlemlendi. KLA besleme farelerde 44 saat konkanavalin A (conA) ile splenositler uyarıldığında interlökin 4 azaldı. Bununla beraber IL-2 ve IL-2/IL-4 oranı yükselmiştir (Bhattacharya ve ark. 2006).

Yapılan bir çalışmada genç C57BL/6NCrIBR fareleri (4 aylık) 8 hafta boyunca %1 KLA ile beslendi ve conA ve fitohemaglutinine cevap olarak kontrol farelerinden daha büyük splenosit çoğalması oldu. Yaşlı farelerde (22 aylık) conA'ya cevap olarak splenosit çoğalması kontrol farelerine göre çok daha fazla miktarda oldu. KLA ile beslenen genç farelerde splenosit IL-2 daha yüksek iken buna karşın KLA besleme yaşlı farelerde kontrol fareleriyle karşılaştırıldığında daha az splenosit IL-2'ye sahipti (Hayek ve ark. 1999). Yamasaki ve ark. (2003) kontrol, KLA karışımı, *c9t11* ve *t10c12* ile beslenen C57BL/6 farelerinden splenositler izole ettiler ve in vitro olarak conA ile uyarılma gerçekleştirildi. *C9t11* izomer kontrol ve *t10c12* ile beslenen farelerle karşılaştırıldığında TNF- α üretimini belirgin şekilde artırdı. Kelley ve ark. (2002) 56 gün boyunca %0,5 *c9t11* ve %0,5 *t10c12* KLA izomerleri alımının C57BL/6 dişi farelerdeki immün hücre fonksiyonunun benzer şekilde etkilendiğini gösterdiler. İzomerlerin lenfosit çoğalması, sayılı immün hücreleri yada prostaglandin salgısı

üzerinde in vitro etkileri olmamasına rağmen her iki izomerde IL-4 üretiminin azalması, IL-6 ve TNF- α 'nın artışı ile sitokin cevabına pozitif etkiye sahip değildirler. Bu çalışma *c9t11* ve *t10c12* izomerlerin aktiviteleri arasında immün fonksiyon üzerine etkilerinde fark olmadığına işaret etmektedir. Broiler tavuklarında yakın zamanda yapılan bir çalışmada 6 hafta boyunca farklı dozlarda (0, 2,5, 5,0 ve 10,0 g/kg diyet) KLA ile besleme yapıldı (Zhang ve ark. 2005). KLA conA'ya cevap olarak PBMC çoğalmasını artırdı ve koyun kırmızı kan hücrelerinde yanıt olarak antikor üretimini artırdı. Ayrıca diyetle %1 KLA ile sistemik ve periferik kan limfotik PGE₂ sentezini azalttı. Çalışmada broiler tavuklarında KLA'nın gelişme performansını değiştirmeksizin immün fonksiyonu artırdığı sonucu çıkarılmıştır (Bhattacharya ve ark. 2006).

Sugano ve ark. (1998) KLA ile beslenen sıçanların IgA, IgG ve IgM konsantrasyonları yükselirken IgE seviyelerinin azaldığını gözlemişlerdir. Aynı araştırmacılar KLA'nın sadece spesifik immün cevabı güçlendirmekle kalmayıp aynı zamanda gereğinden fazla indüklenmiş immün sistemin istenmeyen olumsuz etkilerini azalttığını bildirmişlerdir. Song ve ark.'nın (2005) yaptığı çalışmada da benzer şekilde KLA'nın IgA ve IgM konsantrasyonlarını yükseltirken IgE seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. *T10c12* izomeri ile beslenen sıçanlardan alınan lenfositlerin kontrol veya *c9t11* izomeri ile beslenenlere göre daha fazla IgA ve IgM ürettikleri gösterilmiştir (Yamasaki ve ark. 2003).

Yang ve ark. (2000) tarafından yapılan iki çalışmada otoimmün eğilimli NZB/WF1 farelerinde KLA'nın etkileri değerlendirildi. Birinci çalışmada süttten kesilmeden sonra KLA kullanıldı ve KLA, KLA besleme farelerde ilkin proteinüri gelişmesine rağmen kontrol diyeti besleme farelerle karşılaştırıldığında ömrü uzattı ve böbrek rahatsızlığıyla ilgili vücut ağırlık kaybını önledi. İkinci çalışmada KLA yada kontrol diyet olarak CO kullanıldığında yalnızca böbrek rahatsızlığı atağından sonraki farelerde süttten kesildikten sonra laboratuvar yiyecek diyeti ile sürdürüldü (Yang ve Cook 2003). Burada KLA ile muamele edilen farelerde vücut ağırlığında daha az azalma ile daha uzun ömür görüldü. Her iki çalışmada KLA'nın down-regule edici otoimmünite karşısında bazı koruyucu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Bhattacharya ve ark. 2006).

13.6.3. Klinik çalışmalar

KLA'nın insanlarda immun fonksiyon üzerine etkilerini değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Kelley ve ark. (2001) tarafından yapılan ilk çalışmada 20-41 yaş arası genç kadınlarda 9 hafta boyunca 3.9 g/gün KLA ekiyle beyaz kan hücrelerinin, lenfositlerin ve onların kapsadığı maddelerin, monositlerin, PHA'ya cevap olarak T hücresi ve B hücresi lenfosit çoğalmasının, influenza aşısı ile immunizasyon sonrası serum antikor titre miktarının sirkülasyon sayısı gibi immün durumları üzerine etki göstermemiştir. PBMCs subjelerden izole edildiğinde in vitro uyarıldı, KLA, prostaglandin PGE₂, LTB₄, IL-1 β , TNF- α ve IL-2'yi değiştirmedir. Ayrıca TNF- α 'nın ürettiği monositlerin yüzdesi ve IFN- γ ve IL-2'nin ürettiği T hücrelerinin yüzdesi değişmedi. Erkeklerde yapılan KLA izomer karışımı (%50 *c9t11*+%50 *t10c12*) yada *c9t11*'ce zenginleştirilmiş KLA (%80 *c9t11*+%20 *t10c12*) kullanılarak yapılan sonraki bir çalışmada benzer sonuçlar gösterildi. Uyarılmış PBMC'de lenfosit çoğalması ve PGE₂, TNF- α , IL-6, IL-2, IL-4, IFN- γ benzeri immün cevapların değişimi başarısız oldu (Albers ve ark. 2003). Nugent ve ark. (2005) tarafından benzer oranda KLA izomerlerinin eklenmesiyle kontrol linoleik asitle karşılaştırıldığında herhangi bir immunolojik faydaya sahip olmadıkları gösterilmiştir (Bhattacharya ve ark. 2006).

Sağlıklı insan subjelerinde yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca %80 *c9t11* ve *t10c12* KLA alımıyla immün fonksiyonun pozitif etkileniyor olabileceği gösterilmiştir (Tricon ve ark. 2004). Her iki izomerde T hücre lenfosit aktivasyonunu benzer şekilde azalttı ve PBMC içeriğiyle *c9t11* ve *t10c12* izomerler negatif korelasyondaydı. Bununla beraber lenfositin alt küme popülasyonu, sitokin üretimi yada C-reaktif proteinin serum konsantrasyonları üzerinde izomerler etki göstermedi. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca KLA trigliserit formunda (50:50 *c9t11* ve *t10c12*) 3 g/gün kullanılarak kontrol olarak ayçiçeği yağı kullanılarak genç sağlıklı gönüllülerde immün cevap üzerine etkileri araştırıldı (Song ve ark. 2005). Çalışmada KLA eklenen subjelerde, IgA, IgM ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10'un plazma seviyelerinin yükseldiği ve IgE ve proinflamatuvar sitokinler; IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin küçüldüğü bulundu. Gecikmiş tip hipersensitivite ayrıca KLA alımıyla azalmıştır (Bhattacharya ve ark. 2006).

KLA'nın ve izomerlerinin anti yada proinflamatuvar etkileri çizelge 13.6'da özetlenmiştir. Çeşitli hayvan modellerinde yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar KLA'nın sitokin ve prostaglandin üretimi üzerinde uzlaştırıcı etkilere sahip olduğunu gösterdiler. Bazı

çalışmaların *t10c12* izomerin *c9t11* izomerle karşılaştırıldığında daha fazla anti-inflamatuvar etkiye sahip olabileceğine işaret etmesine rağmen bu durumun hayvan çalışmaları kadar hücre çalışmalarında doğrulanması gerekir. KLA'nın PGE₂ ve NO üretimi üzerindeki etkileri hayvan ve hücre çalışmalarında tutarlıdır. KLA'nın mRNA ekspresyonu ve COX-2 ve İNOS proteininin inhibisyonu yoluyla PGE₂ ve NO'yu azalttığı açık bir şekilde tespit edilmiştir. Deneysel subjelerden izole edilen PBMCs yada plazmada yapılan klinik çalışmalar KLA'nın bazı hayvan ve hücre çalışmalarında görülen anti inflamatuvar etkisini desteklememektedir. Genç sağlıklı gönüllüler üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışmada proinflamatuvar IL-10 üretiminde artış ve IL-1 β ve TNF- α 'da azalma olduğu gösterilmiştir (Song ve ark. 2005). KLA yada onun izomerlerini immün fonksiyonu düzeltmede tavsiye edebilmek için obez ve sağlıklı insanlarda daha fazla çalışma yapmaya gereksinim vardır (Bhattacharya ve ark. 2006).

Çizelge 13.6. KLA yada izomerlerinin inflamatuvar medyatörler üzerine etkisi (Bhattacharya ve ark. 2006)

Model	Belirli bulgular	Referanslar
Jurkat T hücreleri	↑ IL-2, IFN- γ	(Luongo ve ark. 2003)
IFN- γ /LPS ile sitümüle RAW hücreleri	↓ PGE ₂ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, NO ↓ COX-2, iNOS ve TNF- α 'nın mRNA ekspresyonları	(1)
RANKL ile uyarılmış RAW hücreleri	↓ TNF- α	(Bhattacharya ve ark. 2006)
LPS ile uyarılmış RAW hücreleri	↓ iNOS, COX-2, PGE ₂ ve NO'nun mRNA ve protein ekspresyonları	(Cheng ve ark. 2004)
İnsan bronşiyal epiteliumyal hücreleri	<i>c9t11</i> ↓ IL-8 mRNA ve protein seviyeleri	(Jaudszus ve ark. 2005)
LPS ile uyarılmış RAW hücreleri	KLA ve <i>t10c12</i> ; ↓ TNF- α <i>c9t11</i> ; ↔ TNF- α	(Yang ve Cook 2003)
İnsan aortik endotelial hücreleri	↓ NO, PGE ₂ , 6-keto F ₁ - α , TXB ₂	(Eder ve ark. 2003)
Domuzlardan kültüre PBMCs	<i>c9t11</i> , <i>t10c12</i> ↓ IL-1 β , TNF- α , IL-6	(Changhua ve ark. 2005)
Kemik organ kültürü	↓ PGE ₂	(Li ve Watkins 1998)
Fare epidermisi ve murin keratinositleri	↓ PGE ₂ (215-217)	
İnsan osteoblast benzeri hücre hatları	KLA ve <i>t10c12</i> ile ↓ PGE ₂ <i>c9t11</i> ile ↔ PGE ₂	(Cusack ve ark. 2005)
Kültüre osteoartrit kondrositleri	↓ PGE ₂	(Shen ve ark. 2004)
SD sıçanları	↓ TNF- α (diyetin yağ içeriğinden bağımsız)	(Yamasaki ve ark. 2003)
Yüksek-yag diyetle BALB/C fareleri	↓ TNF- α , IL-6	(Bhattacharya ve ark. 2005)
C57BL/6 fareleri	<i>c9t11</i> , <i>t10c12</i> ↑ TNF- α , IL-6 ↓ IL-4	(Kelley ve ark. 2002)
ICR fareleri	↓ TNF- α	(Akahoshi ve ark. 2002)
Genç ve yaşlı C57BL/6 fareleri	↔ PGE ₂	(Hayek ve ark. 1999)
Domuzlar	↓ PGE ₂	(Lai ve ark. 2005)
Kolon tümörü indüklü sıçanlar	↓ PGE ₂ kolonik mukozada	(Park ve ark. 2004)
BALB/C fare, kaşeksi	↓ plazma TNF- α ↓ peritonel makrofajlarda NO	(Yang ve Cook 2003)
C57BL/6 fare adipozitleri	↑ TNF- α mRNA ekspresyonu	(Tsuboyama ve ark. 2000)
Genç kadın	↔ stokinler, eikosanoidler,	(2)

Sağlıklı erkek gönüllüler	PBMCs'de T hücreleri 80:20 ve 50:50 <i>c9t11/t10c12</i> alımıyla ↔ stokinler, eikosanoidler,	(3)
Sağlıklı subjeler	PBMC'de limfosit çoğalması %80 zenginleştirilmiş <i>c9t11/t10c12</i> izomerleriyle ↓ T hücre limfosit aktivasyonu ↔ CRP, stokinler, limfosit altkümeleri	(Tricon ve ark. 2004)
Sağlıklı gönüllüler	↑ IgA, IgM, IL-10 ↓ IgE, TNF- α , IL-1 β ,	(Song ve ark. 2005)

1: (Yu ve ark. 2002, Iwakiri ve ark. 2002) 2: (Kelley ve ark. 2000, 2001) 3: (Albers ve ark. 2003, Nugent ve ark. 2005)

13.7. Konjuge Linoleik Asit ve Kemik Sağlığı

KLA'nın etkili bir şekilde vücut yağ kütleini azaltarak (Gauillier ve ark. 2005), vücut ağırlığını azaltması KLA'nın kemik üzerindeki etkiside önemli kılmaktadır. Vücut ağırlığının azalması ile kemik kütleinin azalması ilişkilidir (Avenell ve ark. 1994, Hannan ve ark. 2000).

13.7.1. İn vitro çalışmalar

KLA'nın kemik kütleini azalttığına yönelik deliller yoktur. Aslında daha çok onun kemik üzerinde faydalı etkileri bulunmuştur. Fizyolojik eşdeğer seviyede KLA ile insan osteoblast benzeri hücreleri MG63 ve SaOS₂ muamele edilmiştir. KLA herhangi bir kötü etki göstermemiştir. Hücrelerde apoptozis yada sitotoksisite görülmemiştir (Cusack ve ark. 2005). KLA'nın kemik üzerine olan indirekt etkileri insan intestinal-benzeri CaCo2 hücreleri kullanılarak yapılan çalışmada kanıtlanmıştır. Bu hücreler KLA ile muamele edildiğinde hücrelere daha fazla kalsiyumun mobilize edilebildiği bulunmuştur (Jewell ve ark. 2003). Laboratuarda yapılan bir deneyde RAW 264,7 hücreleri kullanarak KLA doz cevaplı çalışma gerçekleştirildi. Bu hücreler 5 gün muamele edildi ve TRAP için boyandı. Çok çekirdekli TRAP-pozitif hücre sayısının test edilen KLA'nın en düşük konsantrasyonunda(1 μ M) belirgin bir şekilde azaldığı bulunmuştur (Bhattacharya ve ark. 2006).

13.7.2.Hayvan çalışmaları

KLA'nın kemikle ilgili etkileri üzerine hayvanlarda ilk çalışma 1999'da yapıldı. Li ve ark. (1999) genç erkek SD sıçanlarında 42 günlük uygulamadan sonra KLA'nın IGF-I ve IGFBP'nin modülasyonu ile kemik metabolizmasını düzenlediğini rapor ettiler. Daha yakın bir zamanda genç erkek Wistar sıçanları üzerine yapılan bir çalışmada 8 haftanın üzerinde kullanılan KLA ekinin kalsiyum absorpsiyonunu arttırdığı fakat kemik kütlesi üzerinde ölçülebilir bir etki göstermediği bulundu (Kelly ve ark. 2003). 12 aylık ovariektomize Fisher sıçanlarında yapılan bir diğer çalışmada 8 haftalık KLA ekinin kemik rezorpsiyon oranını azalttığı gösterildi (Kelly ve ark. 2004). Genç BALB/C erkek fareleri üzerinde laboratuarda yapılan bir çalışmada tibia fibula bağlantısındaki saf kortikal kemik kütlesinde ve proksimal tibial metafisisteki kortikal kemik kütlesi ve lumbardaki kemik kütlesi artmıştır (Bhattacharya ve ark. 2006). Dişi C57Bl/6 üreme dönemi bitmiş fareler kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada 10 hafta boyunca KLA uygulamasıyla dördüncü bel omuru ve femoral diyafizde kemik kütlesinin arttığı gösterilmiştir (Bhattacharya ve ark. 2006).

13.7.3. Klinik Çalışmalar

KLA'nın kemik üzerine olan etkilerini açıklamak için insanlarda birkaç çalışma yapılmıştır. KLA'nın etkilerini rapor eden bir klinik çalışma idman egzersiz direnci altındaki erkek atletler üzerinde yapılmıştır. Kemik turnover, kemik kütle ve sertliği markırlarında belirgin bir değişiklik görülmemiştir (Kreider ve ark. 2002). Sağlıklı erkekler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada KLA ekinin kemik metabolizması markırlarında herhangi bir değişikliğe yol açmadığı rapor edilmiştir (Doyle ve ark. 2005). Düzenli olarak diyetlerinde daha fazla KLA tüketen menapoz sonrası kadınlarda BMD değerleriyle KLA alımı arasında özellikle ön kollarda ve Ward üçgeninde pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bununla beraber daha fazla KLA tüketenlerde istatistik olarak belirgin farklılıklar yalnızca toplam ön kol BMD değerlerinde gözlenmiştir (Brownbill ve ark. 2005).

İn vitro çalışmalar KLA'nın osteoblast hücrelere toksik olmadığını göstermiştir. Bu hücreler kemik oluşumunda temel olarak yer alırlar. Ayrıca KLA'nın kalsiyumun hücrelere absorpsiyon oranını artırdığını ve osteoklastogenesis'i azaltmaya kabiliyetli olduğu gösterilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda KLA'nın sıçanlarda ve farelerde kemik kütlesini artırdığına dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Hayvan çalışmalarında ayrıca in vitro

çalışmalarda kalsiyum absorpsiyonunun artışının KLA'nın kemik kütleini artırmasını sağlayan mekanizmalardan bir tanesi olduğu ileri sürülmüştür. Klinik çalışmalardan elde edilen bilgilerde oldukça destekleyicidir. Vücut ağırlığı başarılı bir şekilde azalırken kemik kütlei üzerinde negatif bir etki olmadığı gösterilmiştir. KLA'nın kemiğe zararlı olmadığı sonucu çıkartıldı ama belki kemik üzerinde faydalıda olabilir. Menapoz sonrası kemik kaybında kötü etkilere sebep olduğu bulunan hormon yerine terapi olarak KLA'nın kullanılabilmesinden önce yeni klinik çalışmalara acil olarak gereksinim duyulmaktadır. Çizelge 13.7'de KLA'nın kemik biyolojisi üzerine olan etkilerini özetlenmektedir.

Çizelge 13.7. KLA'nın kemik sağlığı üzerine olan etkileri (Bhattacharya ve ark. 2006)

Modeller	Bulgular	Referanslar
MG63, SaOS ₂ hücre hatları	Toksisite yada apoptosis yok	(Cusack ve ark. 2005)
CaCo2 hücre hatları	↑ kalsiyum absorpsiyonu	(Jewell ve ark. 2003)
RAW 264.7 hücre hatları	↓ osteoklastogenesis	Rahman ve ark.(basılm.)
SD sıçanları	IGF-I, IGFBP modülasyonu	(Li ve ark. 1999)
Wistar sıçanları	↑ kalsiyum absorpsiyonu	(Kelly ve ark. 2003, 2004)
Ovariektomize Fischer sıçanları	↓ kemik resorpsiyon oranı	(Kelly ve ark. 2004)
BALB/C fare	↑ kemik kütlei	(Bhattacharya ve ark. 2006)
C57BL/6 fare	↑ kemik kütlei	
Atletler	↔ kemik değişimi markırları	(Kreider ve ark. 2002)
Sağlıklı yetişkinler	↔ kemik değişimi markırları	(Doyle ve ark. 2005)

Kemik üzerinde KLA'nın gösterdiği etkilerin mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir.

14. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN ANALİZİ

KLA analizinde ek izomerizasyonlardan kaçınarak geometrik ve pozisyonel izomerleri ayırmak ve miktarını belirlemek önemlidir. Asit katalizli karşılıklı esterleşmeye yol açan kimyasal tepkimeler genel izomerizasyona yol açarlar ve *trans*, *trans* KLA izomerlerini belli oranlarda artırır. Ayrıca başka istenmeyen reaksiyonlarda neden olabilirler (Shantha ve ark. 1993, Yurawecz ve ark. 1999, Christie ve ark. 2001). Sodyum metoksit kullanarak yada metanolde potasyum hidroksi ile süt yağlarındaki gliserolipitler izomerizasyona uğramaksızın hızlıca esterleşirler. Serbest KLA asit katalize prosedürleriyle metile olmalıdır. Detaylara özenli bir şekilde eğilmek kaydıyla hafif bor trifluorit-metanol yada sülfirik asit kullanılabilir (Christie ve ark. 2001). Özellikle yeni hazırlanmış ayraç ve minimum reaksiyon süresi gereklidir. Yurawecz ve ark. (1999) asit metilasyon kullanarak uygulanan tekniğin minimum negatif etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Collomb ve ark. 2006)

Spesifik izomerlerin konsantrasyonlarını saptamak için ve bütünüyle KLA izomerlerini ve onlarla ilişkili yağ asitlerini nicelemek için sıklıkla analitik metotların bir kombinasyonu gerekmektedir (Christie,2003, Kramer ve ark. 2004). KLA'nın analizi tipik olarak KLA'nın örnek içinde diğer yağ asitlerinden ayrılabilen türevlerine dönüşümünü gerektirir, genellikle ya gaz kromatografisi (GC) ya da HPLC ile yapılır (Yurawecz ve ark. 1999).

GC çoğu diğer analitik yaklaşıma temel sağlar ve KLA'nın analizi için kanıtlanmış en kesin metot alkali katalizli metilasyondur (Yurawecz ve ark. 1999). Sodyum metoksi, konjuge çift bağa izomerize olmaması ve metoksi yapı oluşturmama avantajına sahip olmasından dolayı en çok kullanılan katalizördür. Kramer ve ark. (1997) bu prosedürün başlıca trigliserit içeren örnekleri tamamen metillediğini fakat serbest yağ asitlerini metillemediğini kanıtladılar. Christie (1982) tarafından açıklanan ve Chouinard ve ark. (1999) tarafından yüksek uçuculuğa sahip kısa zincir yağ asitlerinin kaybını en aza indirmek için modifiye edilen *trans* metilasyon prosedürü, yaygın olarak kullanılır ve sütteki yağ asitlerinin analizi için kullanılması tavsiye edilir. GC analizinde göz önüne alınması gereken önemli bir etken de kolonun tipidir. Genellikle uzun (100-120m) yüksek polaritede kolonlar kullanılır ve bu kolonlar KLA izomerleri ve özellikle *trans* 18:1 yağ asitleri için makul bir ayırma derecesi sunarlar (Dobson 2003, Christie 2003). Buna rağmen *trans*-7, *cis*-9 KLA ve RA birlikte ve diğer KLA izomerleri özellikle biri diğer izomere göre daha düşük konsantrasyonda ise tipik GC prosedürüyle ayrılamazlar (Bauman ve Lock 2006).

Lipit sınıflarının karışımını içeren KLA içeriklerinin ve hayvan dokusu profillerinin veya biyolojik sıvıların analizi daha zordur. Bütün metilenmiş yağ asitleri için iki basamaklı metilasyon prosedürü önerilir. Kramer ve ark. (1997) birçok farklı asit/baz katalizör kombinasyonunu değerlendirdiler ve yağ asitlerinin çoğunluğunun en az KLA izomerizasyonu ile metilasyonunun sonuçlandığı, sodyum metoksitin hafif bir asidik metilasyonla takip edildiğinin en uygunu olduğu sonucuna vardılar. Buna rağmen hafif boron triflorid veya %1'lik metanolik sülfürik asidin en düşük sıcaklık ve reaksiyon zamanında kullanımı çoğu kez başarılıdır (Bauman ve Lock 2006).

Biyolojik örneklerdeki KLA'nın tam karakterizasyonunun gerektiği durumlarda ilave analitik metotlar uygundur. Çoğu zaman GC'nin ve gümüş iyon-HPLC'nin bir kombinasyonu kullanılır ve bu KLA'nın pozisyonel ve geometrik izomerlerinin mükemmel bir ayrımını ve tespitini sağlar. Ek olarak, gaz kromatografisi-kütle spektrometrisinin kullanımı yağ asitlerindeki çift bağların pozisyonunu (Dobson 2003) ve bu bağların KLA izomerlerindeki yönelimini (Michaud ve ark. 2003) tanımlayabilecek bir tekniktir (Bauman ve Lock 2006).

KLA analizi basit veya kapsamlı olabilir. Özel amaçlar ve analitik verinin beklenen kullanımı kapsamında hangi KLA izomerinin ayrılması, tanımlanması ve nicelenmesi gerektiğine karar verilir (Christie 2003).

15. SONUÇ

Beslenmemizde elzem olan yağ tüketiminde yapılması gereken tüketilen miktarın azaltılırken sağlık açısından faydalara sahip içerikteki yağların toplam yağ tüketimi içindeki miktarının arttırılmasıdır. Bunun için öncelikle gıdalardaki yağ asiti çeşit ve miktarlarının belirlenmesi şarttır.

Hiperlipidemi, obezite, kanser, osteoporoz ve şeker hastalığı yaşlanma prosesi boyunca, beslenme şekli ve yaşam tarzı tercihleriyle ilgili olarak, çağımızda dert olan ciddi sağlık problemleridir. KLA hücresel fonksiyonu değiştirir. Sağlık literatüründen elde edilen en son bilgilere göre, genel olarak hücre döngüsü ve hayvan çalışmaları KLA ve bireysel izomerlerinin (*c9t11* ve *t10c12*) sağlık üzerinde pek çok faydalarına işaret etmektedir. KLA'nın iki biyolojik aktif izomeri olan *c9t11* ve *t10c12* izomerleri ele aldığımızda *c9t11* izomerin antikarsinogenik, *t10c12* izomerinde lipit metabolizması ve vücut kompozisyonu üzerine olan etkileri ön plana çıkmaktadır.

KLA ile ilgili olarak hayvan modelleriyle ve in vitro çalışmalar epey sayıda yapılmışken bu güne kadar KLA'nın insan deneklerle insan sağlığına etkileri üzerine çok az çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlarda oldukça çeşitlilik göstermektedir. Bazı hayvan modellerinde görülen faydalı etkiler insan çalışmalarında görülmemiştir. KLA'nın etkileri doza, izomer çeşidine, türe, KLA kaynağına (sentetik yada diyetten sağlanması) ve kullanıldığı metabolik duruma göre değişmektedir. Bu nedenle hayvan çalışmalarında genelde daha yüksek dozların kullanılmış olması da göz önünde tutulması gereken bir husustur. Ayrıca diyetten sağlanan KLA'da *c9t11* izomeri yüksek miktarda bulunurken *t10c12* izomerin miktarı düşüktür. İki izomerde farklı biyolojik etkilere sahip olduğundan diyetteki alım ile izomerlerin çeşitli oranlarda zenginleştirilmiş şekilde alımlarının deneysel sonuçlara etki etmesi kaçınılmazdır. Bir başka hususta bir çoklu doymamış yağ asidi olan KLA'nın lipit peroksidasyonuna karşı son derece duyarlı olmasıdır. Zenginleştirilmiş KLA kullanılacak olması durumunda raf ömrünü artırma ve ransiditeyi önlemek için yeterli miktarda antioksidan eklenmeside deneysel sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

KLA olası biyolojik etkileri nedeniyle fonksiyonel gıda üretiminde ön plana çıkmaktadır. KLA izomerleri ve onların hayvancılık, beslenme ve insan sağlığı ile olan ilişkileri hızla

büyüyen alanlardır. Özellikle insan diyetinde KLA'nın temel kaynaklarından olan süt ve süt ürünleri zengin besleyici ve yararlı özellikleriyle fonksiyonel gıdalar alanında umut vaat etmektedir ve KLA'nın fonksiyonel özellikleri de süt ürünlerinin önemine katkı sunmaktadır.

Gıdada KLA'nın miktarı üzerinde üretim proseslerinin fazla etkili olmadığı daha çok hayvanın beslenmesiyle ve kısmende fizyolojik özellikleriyle ilgili olduğu görülmektedir. İnsan beslenmesinde yer alan süt, et, yumurta gibi hayvansal ürünlerde yağ kompozisyonunu değiştirmek ve KLA miktarını artırmak mümkündür. Yine süt yağı miktarının düşüşüyle KLA miktarının artışı arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu durum, hayvan beslenmesinde KLA biyosentezini artıracak şekilde beslemeyle yada doğrudan KLA takviyesi ile süt ve süt ürünlerinin yağ miktarı ve kompozisyonu üzerinde etkili bir biçimde kullanılabileceğini göstermektedir. Bu şekilde ürünün yapısal özellikleri ve besinsel bileşimini doğrudan etkilemek mümkündür.

Bu güne kadar yapılan çalışmaların ışığında, insanda sağlıkla ilgili rahatsızlıkları ve bozuklukları önlemek için KLA'yı tavsiye etmek için yeterli kanıt mevcut değildir. Bu nedenle özellikle iyi kontrollü ve uzun süreli çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

16. KAYNAKLAR

- AbuGhazaleh A.A. ve Jenkins T.C. (2004). Short communication: Docosahexaenoic acid promotes vaccenic acid accumulation in mixed ruminal cultures when incubated with linoleic acid. *Journal of Dairy Science*, 87, 1047-1050.
- AbuGhazaleh A.A., Schingoethe D.J., Hippen A.R., Whitlock L.A. (2002). Feding fish meal and extruded soybeans enhances the conjugated linoleic acid (CLA) content of milk. *Journal of Dairy Science*, 85, 624-631.
- AbuGhazaleh A.A., Schingoethe D.J., Hippen A.R., Kalscheur K.F. (2004). Conjugated linoleic acid increases in milk when cows fed fish meal and extruded soybeans for an extended period of time. *Journal of Dairy Science*, 87, 1758-1766.
- Aharoni Y., Orlov A., Brosh A. (2004). Effects of high-forage content and oilseed supplementation of fattening diets on conjugated linoleic acid (CLA) and *trans* fatty acids profiles of beef lipid fractions. *Animal Feed Science and Technology*, 117, 43-60.
- Aharoni Y., orlov A., Brosh A., Granit R., Kanner J. (2005). Effects of soybean oil supplementation of high forage fattening diet on fatty acid profiles in lipid depots of fattening bull calves and their levels of blood vitamin E. *Animal Feed Science and Technology*, 119, 191-202.
- Ahnadi C.E., Beswick N., Delbecchi L., Kennelly J.J., Lacasse P. 2002. Addition of fish oil to diets for dairy cows. II. Effects on milk fat and gene expression of mammary lipogenic enzymes. *J. Dairy Res.* 69, 521-531.
- Akahoshi A, Goto Y, Murao K. Conjugated linoleic acid reduces body fats and cytokine levels of mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002;66:916– 20.
- Albers R, van der Wielen RP, Brink EJ, Hendriks HF, Dorovska-Taran VN, Mohede IC. Effects of *cis*-9, *trans*-11 and *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid (CLA) isomers on immune function in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:595 – 603.
- Albright CD, Klem E, Shah AA, Gallagher P. Breast cancer cell targeted oxidative stress: enhancement of cancer cell uptake of conjugated linoleic acid, activation of p53, and inhibition of proliferation. *Exp Mol Pathol* 2005;79:118– 25.
- Aletor VA, Eder K, Becker K, Paulicks BR, Roth FX, Roth DA. The effect of conjugated linoleic acids or an alpha-glucosidase inhibitor on tissue lipid concentrations and fatty acid composition of broiler chicks fed a low-protein diet. *Poultry science*, 2003, 82, 796-804.
- Allred S.L., Dhiman T.R., Brennand C.P., Khanal R.C., McMahon D.J., Luchini N.D. (2006). Milk and cheese from cows fed calcium salts of palm and fish oil alone or in combination with soybean products. *Journal of Dairy Science*, 89, 234-248.
- Anonymous 1988: National Research Council (1988). *Designing Foods: Animal Product Options in the Marketplace*. National Academy Pres, Washington, D.C.

- Anonymous 1999: Ascherio A.A., Stampfer M.J., Willett W.C. Background and scientific review. *Trans fatty acids and coronary heart disease*. 1999, s. 21. Harvard School of Public Health, Harvard University. www.hsph.harvard.edu/reviews/transfats.pdf
- Anonymous 2000: Gunstone F.D. (2000). Conjugated linoleic acid MyInfield Research Services Ltd. Scottish Crop Research Institute, Invergowrie, Dundee DD2 5DA, UK <http://www.britanniafood.com/english/index.htm>/Accessed: 2005.
- Anonymous 2003: Stender S., Dyerberg J. The influence of trans fatty acids on health. 4th edition (2003), s. 86 DNC Publication No: 34 www.meraadet.dk/default.asp?id=1370
- Anonymous 2004: European Food Safety Authority (EFSA). (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the presence of trans fatty acids in foods and the effect on human health of the consumption of trans fatty acids. *The EFSA Journal*, 81, 1-49. www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.html
- Anonymous 2005: American Heart Association. Trans fatty acids, butter and margarine. October 2005. www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4776
- Anonymous 2006a: National Health and Medical Research Council (NHMRC). Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand, including Recommended Dietary Intakes. Commonwealth of Australia, p 37, (2006). www.nhmrc.gov.au
- Anonymous 2006b: International Union of Food Science&Technology (IUFOST). Trans fatty acids. *Scientific Information Bulletin* May 2006.
- Anonymous 2007: Institute of Food Science&Technology (IFST) Bulletin of March 2007. Trans fatty acids. www.ifst.org
- Anonymous 2009a: www.kimyaevi.org
- Anonymous 2009b: www.hidden-diabetes-cures.com
- Anonymous 2009c: www.biology.clc.uc.edu
- Anonymous 2009d: www.biyokimyaci.net
- Anonymous 2009e: <http://www.micro.org.pl>
- Anonymous 2009f: Olgun Z., Özçelik B. Trans yağ asitleri ve sağlık üzerine etkileri. *Gıda Teknolojisi Dergisi*. www.gıdateknolojisi.com.tr
- Anonymous 2009g: <http://www.tfx.org.uk>
- Anonymous 2009h: www.northamerica.croklaan.com

- Aro, A., Mannisto, S., Salminen, I., Ovaskainen, M.L., Kataja, V., Uusitupa, M. 2000. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutr. Cancer*. 38, 151–157.
- Auldridge M.J., Kay J.K., Thomson N.A., Napper A.R., Kolver E.S. 2002. Concentrations of conjugated linoleic acid in milk from cows grazing pasture or fed a total mixed ration for an entire lactation. *Proc. NZ Soc. Anim. Prod.* 62, 240-247.
- Aurousseau B., Bauchart D., Calichon E., Micol D., Priolo A. (2004). Effect of grass or concentrate feeding systems and rate of growth on triglyceride and phospholipid and their fatty acids in the *M. longissimus thoracis* of lambs. *Meat Science*, 66, 531-541.
- Avramis C.A., Wang H., McBride B.W., Wright T.C., Hill A.R. (2003). Physical and processing properties of milk, butter and Cheddar cheese from cows fed supplemental fish meal. *Journal of Dairy Science*, 86, 2568-2576.
- Avenell A, Richmond PR, Lean ME, Reid DM. Bone loss associated with a high fibre weight reduction diet in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:561 – 6.
- Azain M.J., Hausman D.B., Sisk M.B., Flatt W.P., Jewell D.E. Dietary conjugated linoleic acid reduces rat adipose tissue cell size rather than cell number. *J Nutr* 2000; 130: 1548-54.
- Badiani A., Montellato L., Bochicchio D., Anfossi P., Zanardi E., Maranesi M. (2004). Selected nutrient contents, fatty acid composition, including conjugated linoleic acid and retention values in separable lean from lamb rib loins as affected by external fat and cooking method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 5187-5194.
- Baer RJ., Ryali J., Schingoethe DJ., Kasperson KM., Donovan DC., Hippen AR. (2001). Composition and properties of milk and butter from cows fed fish oil. *Journal of Dairy Science*, 84, 345-353.
- Baer RJ., Ryali J., Schingoethe DJ., Kasperson KM., Donovan DC., Hippen AR., Franklin ST. (2001). Composition and properties of milk and butter from cows fed fish oil. *Journal of Dairy Science*, 84, 345-353.
- Banni S., Carta G., Contini MS., Angioni E., Deiana M., Dessi MA. (1996). Characterization of conjugated diene fatty acids in milk, dairy products and lamb tissues. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 7, 150-155.
- Banni S., Angioni E., Casu V., Melis M.P., Scrugli S., Carta G. et al. An increase in vitamin A status by the feeding of conjugated linoleic acid. *Nutr Cancer* 1999; 33:53-7.
- Banni, S., Angioni, E., Murru, E., Carta, G., Melis, M.P., Bauman, D.E., Dong, Y., Ip, C. 2001. Vaccenic acid feeding increases tissue levels of conjugated linoleic acid and suppresses development of premalignant lesions in rat mammary gland. *Nutr. Cancer*. 41, 91–97.
- Banni S. Conjugated linoleic acid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:261 – 6.

- Barbier O., Tora I.P., Duguay Y. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22: 717-26.
- Bauman DE., Bumgard LH., Corl BA., Griinari JM. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants. *Proceedings of the American Society of Animal Science*, 1999.
- Bauman DE., Barbano DM., Dwyer DA., Griinari JM. 2000. Production of butter with enhanced conjugated linoleic acid for use in biomedical studies with animal models. *J. Dairy Sci.* 83, 2422-2425.
- Bauman DE., Griinari JM. 2001. Regulation and nutritional manipulation of milk fat: Low fat milk syndrome. *Livest. Prod. Sci.* 70, 15-29.
- Bauman DE., Griinari JM. 2003. Nutritional regulation of milk fat synthesis. *Ann. Rev. Nutr.* 23, 203-227.
- Bauman, D.E., Lock A.L., Corl B.A., Ip C., Salter A.M., Parodi P.W. 2005. Milk fatty acids and human health potential role of conjugated linoleic acid and trans fatty acids. In: *Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism and Impact of Nutrition on Gene Expression, Immunology and Stress.* (K. Sejrsen, h. Hvelplund, and M.O. Nielsen, eds.), s. 523–555, Wageningen Academic Publishers, Wageningen, The Netherlands. Academic Publishers.
- Bauman DE. ve Lock AL. Conjugated linoleic acid: Biosynthesis and Nutritional Significance. *Advanced Dairy Chemistry, Volume 2: Lipids*, 3rd edition (2006).
- Baumgard LH., Corl BA., Dwyer DA., Saebø A., Bauman DE. 2000. Identification of the conjugated linoleic acid isomer that inhibits milk fat synthesis. *Am. J. Physiol.* 278, R179-R184.
- Baumgard LH., Sangster JK., Bauman DE. Milk fat synthesis in dairy cows is progressively reduced by increasing supplemental amounts of *trans* 10-*cis* 12 conjugated linoleic acid (CLA). *J. Nutr.* 131: 1764-1769, (2001).
- Baumgard LH., Matitashvili E., Corl BA., Dwyer DA., Bauman DE. 2002. Trans 10, cis 12 conjugated linoleic acid decreases lipogenic rates and expression of gene involved in milk lipid synthesis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85, 2155-2163.
- Beaulieu AD., Drackley JK., Merchen NR. (2002). Concentrations of conjugated linoleic acid (cis 9, trans 11-octadecadienoic acid) are not increased in tissue lipids of cattle fed a high concentrate diet supplemented with soybean oil. *Journal of Animal Science*, 80, 847-861.
- Bee G. (2001). Dietary conjugated linoleic acids affect tissue lipid composition but not de novo lipogenesis in finishing pigs. *Animal Research*, 50, 383-399.
- Bell J.A., Griinari J.M., Kennelly J.J. (2006). Effect of safflower oil, flaxseed oil, monensin and vitamin E on concentration of conjugated linoleic acid in bovine milk fat. *Journal of Dairy Science*, 89, 733-748.

- Belury MA, Nickel KP, Bird CE, Wu Y. Dietary conjugated linoleic acid modulation of phorbol ester skin tumor promotion. *Nutr Cancer* 1996;26:149 – 57.
- Belury MA. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J Nutr* 2002;132:2995 – 8.
- Belury MA. Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Nutr* 2002;22:505 – 31.
- Benito P, Nelson GJ, Kelley DS, Bartolini G, Schmidt PC, Smon V. The effect of conjugated linoleic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids* 2001;36:229–36
- Bernal-Santos G., Perfield J.W., Barbano D.M., Bauman D.E., Overton T.R. 2003. Production responses of dairy cows to dietary supplementation with conjugated linoleic acid (CLA) during the transition period and early lactation. *J. Dairy Sci.* 86, 3218-3228.
- Bhattacharya A., Rahman MM., Sun D. The combination of dietary conjugated linoleic acid and treadmill exercise lowers gain in body fat mass and enhances lean body mass in high fat-fed male BALB/C mice. *J Nutr* 2005; 135:1124-30.
- Bhattacharya A., Banu J., Rahman M., Causey J., Fernandes G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *Journal of Nutritional Biochemistry* 17 (2006) 789-810.
- Biran L.A., Bartley W., Carter C.W. ve Renshaw A. Studies on essential fatty acid deficiency. Effect of the deficiency on the lipids in various rat tissues and the influence of dietary supplementation with essential fatty acids on deficient rats. *Biochem J* 93, 492-498, (1964).
- Blankson H., Stakkestad J.A., Fagertun H., Thom E., Wadstein J. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000;130:2943-8.
- Bolte M.R., Hess B.W., Means W.J., Moss G.E., Rule D.C. Feding lambs high-oleate or high linoleate safflower seeds differentially influences carcass fatty acid composition. *J. Anim. Sci.*, 80: 609-616, (2002).
- Boylston T.D., Beitz D.C. (2002). Conjugated linoleic acid and fatty acid composition of yogurt produced from milk of cows fed soy oil and conjugated linoleic acid. *Journal of Food Science*, 67, 1973-1978.
- Brodie A., Manning V., Ferguson K., Jewell D., Hu C. Conjugated linoleic acid inhibits differentiation of pre and post confluent 3t3-l1 preadipocytes but inhibits cell proliferation only in pre confluent cells. *J Nutr* 129 (1999) 602-606.
- Brown J., Evans M., McIntosh M. linoleic acid partially reverses the suppressive effects of conjugated linoleic acid on preadipocyte triglyceride content, *J Nutr Biochem* 12 (2001) 381-387.

- Brown J., Halverson Y.D., Lea-Currie R., Geigerman C., McIntosh M. Linoleic acid partially reverses the suppressive effects of conjugated linoleic acid on preadipocyte triglyceride content, *J. Nutr Biochem* 12 (2001) 381-387.
- Brown J., Halverson Y.D., Lea-Currie R., Geigerman C., McIntosh M. Trans 10, cis 12, but not cis 9 trans 11 conjugated linoleic acid attenuates lipogenesis in primary cultures of stromal vascular cells from human adipose tissue, *J Nutr* 131 (2001) 2316-2321.
- Brown J., Fabiyi O., Lea-Currie R., Storkson J., Pariza M., McIntosh M. Trans 10, cis 12 conjugated linoleic acid decreases triglyceride content by altering lipid metabolism but not ppar γ expression in primary cultures of human (pre)adipocytes. *FASEB J* 16 (2002) 1015
- Brownbill RA, Petrosian M, Ilich JZ. Association between dietary conjugated linoleic acid and bone mineral density in postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005;24:177– 81
- Byers F.M., Schelling G.T. Lipids in ruminant nutrition. S. 571-623, *The Ruminant Animal: Digestive physiology and nutrition.* (1988).
- Byers F.M. ve Schelling G.T. Lipids in ruminant nutrition. S. 571-623, *The ruminant animal: Digestive physiology and nutrition.* Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, (1988).
- Cameron P.J., Rogers M., Oman J., May S.G., Lunt D.K., Smith S.B. Stearoyl coenzyme A desaturase enzyme activity and mRNA levels are not different in subcutaneous adipose tissue from Angus and American Wagyu steers. *J. Anim. Sci.* 72:2624-2628, (1994).
- Campbell W., Drake M.A., Larick D.K. (2003). The impact of fortification with conjugated linoleic acid (CLA) on the quality of fluid milk. *Journal of Dairy Science*, 86, 43-51.
- Casutt M.M., Scheeder M.R., Ossowski D.A., Sutter F., Sliwinski B.J., Danilo A.A., ve ark. (2000). Comparative evaluation of Rumen protected fat, coconut oil and various oilseeds supplemented to fattening bulls. 2. Effects on composition and oxidative stability of adipose tissues. *Archiv der Tierernahrung*, 53, 25-44.
- Cesano A, Visonneau S, Scimeca JA, Kritchevsky D, Santoli D. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Res* 1998;18:1429– 34.
- Chajes V, Lavillonniere F, Ferrari P. Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue is not associated with the relative risk of breast cancer in a population of French patients *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:672– 3
- Chajes V, Lavillonniere F, Maillard V. Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue of breast cancer patients and the risk of metastasis. *Nutr Cancer* 2003;45:17– 23
- Chamba J.F., Perreaed E. (2002). Contribution of propionic acid bacteria to lipolysis of Emmental cheese. *Lait*, 82, 33-44.

- Chang J.H.P., Lunt D.K., Smith S.B. Fatty acid composition and fatty acid elongase and stearoyl-CoA desaturase activities in tissues of steers fed high oleate sunflower seed. *J. Nutr.* 122:2074-2080, (1992).
- Changhua L, Jindong Y, Defa L, Lidan Z, Shiyan Q, Jianjun X. Conjugated linoleic acid attenuates the production and gene expression of proinflammatory cytokines in weaned pigs challenged with lipopolysaccharide. *J Nutr* 2005;135:239–44.
- Chen BQ, Xue YB, Liu JR. Inhibition of conjugated linoleic acid on mouse forestomach neoplasia induced by benzo (a) pyrene and chemopreventive mechanisms. *World J Gastroenterol* 2003;9:44–9.
- Cheng JL, Futakuchi M, Ogawa K. Dose response study of conjugated fatty acid derived from safflower oil on mammary and colon carcinogenesis pretreated with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and 1,2-dimethylhydrazine (DMH) in female Sprague–Dawley rats. *Cancer Lett* 2003;196:161– 8.
- Cheng WL, Lii CK, Chen HW, Lin TH, Liu KL. Contribution of conjugated linoleic acid to the suppression of inflammatory responses through the regulation of the NF-kappaB pathway. *J Agric Food Chem* 2004;52:71 – 8
- Chilliard Y., Chardigny J.M., Chabrot J., Ollier A., Sebedio J.L., Doreau M. 1999. Effects of ruminal or post-ruminal fish oil supply on conjugated linoleic acid (CLA) content of cow milk fat. *Proc. Nutr. Soc.* 58:70A.
- Chilliard Y., Ferlay A., Mansbridge R.M., Doreau M. (2000). Ruminant milk fat plasticity: Nutritional control of saturated, polyunsaturated, trans and conjugated fatty acids. *Annals of Zootechnology*, 49, 181-205.
- Chilliard Y., Ferlay A., Doreau M. (2001). Effect of different types of forages, animal fat or marine oils in cow's diet on milk fat secretion and composition, especially conjugated linoleic acid (CLA) and polyunsaturated fatty acids. *Livestock Production Science*, 70, 31-48.
- Chilliard Y., Ferlay A., Rouel J., Lamberet G. A review of nutritional and physiological factors affecting goat milk lipid synthesis and lipolysis. *J. Dairy Sci.*, 86:1751-1770, (2003).
- Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Compos Anal* 1992;5:185 – 97.
- Cho HJ, Kim WK, Kim EJ. Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation and ErbB3 signaling in HT-29 human colon cell line. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G996– G1005.
- Cho HJ, Kim WK, Jung JI. Trans-10, cis-12, not cis-9, trans-11, conjugated linoleic acid decreases ErbB3 expression in HT-29 human colon cancer cells. *World J Gastroenterol* 2005;11:5142– 50.

- Choi Y., Kim Y., Han Y., Park Y., Pariza M., Ntambi J. the trans 10 cis 12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-coa desaturase 1 gene expression in 3t3-11 adipocytes, *J Nutr* 130 (2000), 1920-1924.
- Choi JS, Jung MH, Park HS, Song J. Effect of conjugated linoleic acid isomers on insulin resistance and mRNA levels of genes regulating energy metabolism in high-fat-fed rats. *Nutrition* 2004;20:1008– 17.
- Chouinard P.Y., Corneau L., Bauman D.E., Butler W.R., Chilliard Y., Drackley J.K. 1998a. Conjugated linoleic acid content of milk from cows fed different sources of dietary fat. *J. Dairy Sci.* 81
- Chouinard P.Y., Corneau L., Kelly M.L., Griinari J.M., Bauman D.E. 1998b. Effect of dietary manipulation on milk conjugated linoleic acid concentrations. *J. Dairy Sci.* 81.
- Chouinard P.Y., Corneau L., Barbano D.M., Metzger L.E., Bauman D.E. 1999a. Conjugated linoleic acids alter milk fatty acid composition and inhibit milk fat secretion in dairy cows. *J. Nutr.* 129:1579-1584.
- Chouinard P.Y., Corneau L., Saebo A., Bauman D.E. 1999b. Milk yield and composition during abomasal infusion of conjugated linoleic acids in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 82:2737-2745.
- Chouinard P.Y., Corneau L., Butler W.R., Chilliard Y., Drackley J.K., Bauman D.E. (2001). Effect of dietary lipid source on conjugated linoleic acid concentrations in milk fat. *Journal of Dairy Science*, 84, 680-690.
- Chow T.T., Fievez V., Moloney A.P., Raes K., Demeyer D., de Smet S. (2004). Effect of fish oil on in vitro Rumen lipolysis, apparent biohydrogenation of linoleic and linolenic acid and accumulation of biohydrogenation intermediates. *Animal Feed Science and Technology*, 117, 1-12.
- Christie W.W. 1982. A simple procedure for the rapid transmethylation of glycerolipids and cholesteryl esters. *J. Lipid Res.* 23, 1072-1075.
- Christie W.W., Sebedio J.L., & Juaneda P. (2001). A practical guide to the analysis of conjugated linoleic acid (CLA). *Inform*, 12, 147-152.
- Christie W.W. 2003. Analysis of conjugated linoleic acid: an overview, *Advances in conjugated linoleic acid research*, Vol. 2, S. 1-12, AOCS Pres, Champaign, IL
- Chujo H, Yamasaki M, Nou S, Koyanagi N, Tachibana H, Yamada K. Effect of conjugated linoleic acid isomers on growth factor induced proliferation of human breast cancer cells. *Cancer Lett* 2003;202:81–7.
- Chung M., Ha S., Jeong S., Bok J., Cho K., Baik M., Choi Y. 2000. Cloning and characterization of bovine stearoyl CoA desaturase 1 cDNA from adipose tissues. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64, 1526-1530.

- Clarke S.D., Jump D.B. Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Annu. Rev. Nutr.* 14:83-98, 1994.
- Coakley M.R., Ross P., Nordgren M., Fitzgerald G., Devery R., Stanton C. 2003. Conjugated linoleic acid biosynthesis by human-derived *Bifidobacterium* species. *J. Appl. Microbiol.*, 94: 138-145.
- Cohen LA, Zhao Z, Pittman B, Scimeca J. Effect of soy protein isolate and conjugated linoleic acid on the growth of DunningR-3327-AT-1 rat prostate tumors. *Prostate* 2003;54:169–80.
- Collomb M., Bütikofer U., Sieber R., Bosset J.O., Jeangros B. 2001. Conjugated linoleic acid and trans fatty acid composition of cows' milk fat produced in lowlands and highlands. *Journal of Dairy Research*, 68, 519-523.
- Collomb M., Bütikofer U., Sieber R., Jeangros B., Bosset J.O. (2002). Composition of fatty acids in cow's milk fat produced in the lowlands, mountains and highlands of Switzerland using high resolution gas chromatography. *International Dairy Journal*, 12, 649-659.
- Collomb M., Sieber R., Bütikofer U. (2004). CLA isomers in milk fat from cows fed diets with high levels of unsaturated fatty acids. *Lipids*, 39, 355-364.
- Collomb M., Sollberger H., Bütikofer U., Sieber R., Stoll W., Schaeren W. (2004). Impact of a basal diet of hay and fodder beet supplemented with rapeseed, linseed and sunflowerseed on the fatty acid composition of milk fat. *International Dairy Journal*, 14, 549-559.
- Collomb M., Schmid A., Sieber R., Wechsler D., Ryhanen E.L. 2006. Conjugated linoleic acids in milk fat: Variation and physiological effects. *International Dairy Journal* 16, 1347-1361.
- Cooney A., Headon D.R. 1989. Molecular cloning of the bovine gene encoding the stearyl coenzyme-A desaturase. *Biochem. Soc. Trans.* 17, 382-383.
- Corl BA., Baumgard LH., Dwyer DA., Griinari JM., Phillips BS., Bauman DE. The role of $\Delta 9$ -desaturase in the production of cis 9 trans 11 CLA. *J. Nutr. Biochem.* 12, 622-630, (1998).
- Corl BA., Baumgard LH., Griinari JM., Delmonte P., Morehouse KM., Yurawecz M., Bauman DE. Trans-7, cis-9 CLA is synthesised endogenously by delta-9 desaturase in dairy cows. *Lipids.* 37: 681-688, (2001).
- Corl BA., Baumgard LH., Griinari JM., Delmonte P., Morehouse KM., Yurawecz MP., Bauman DE. (2002). Trans 7 cis 9 CLA is synthesized endogenously by $\Delta 9$ -desaturase in dairy cows. *Lipids.* 37, 681-688.
- Corl, B.A., Barbano, D.M., Bauman, D.E., Ip, C. 2003. cis-9, trans-11 CLA derived endogenously from trans-11 18:1 reduces cancer risk in rats. *J. Nutr.* 133, 2893–2900.

- Choi Y., Park Y., Storkson JM., Pariza MW., Ntambi JM. Inhibition of stearoyl-CoA desaturase activity by the cis 9 trans 11 isomer and the trans 10 cis 12 isomer of conjugated linoleic acid in MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;294:785-90.
- Choi N., Kwon D., Yun SH., Jung M.Y. Selectively hydrogenated soybean oil with conjugated linoleic acid modifies body composition and plasma lipids in rats. *J Nutr Biochem* 2004; 15:411-7.
- Cook M., Jerome D., Crenshaw T., Buege P., Pariza M., Albright K., Schmidt S., Scimeca J., Lotgren P., Hentges E. Feeding conjugated linoleic acid improves feed efficiency and reduces carcass fat in pigs. *Adipocyte Biology and Hormone Signaling Symposium. University of Wisconsin-Madison Dept. Biochemistry* (1999) S67.
- Cunningham DC, Harrison LY, Shultz TD. Proliferative responses of normal human mammary and MCF-7 breast cancer cells to linoleic acid, conjugated linoleic acid and eicosanoid synthesis inhibitors inculture. *Anticancer Res* 1997;17:197– 203.
- Cusack S, Jewell C, Cashman KD. The effect of conjugated linoleic acid on the viability and metabolism of human osteoblast-like cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:29– 39.
- Çelebi Ş. ve Karaca H. Yumurtanın besin değeri, kolesterol içeriği ve yumurtayı n-3 yağ asitlerince zenginleştirmeye yönelik çalışmalar. *Atatürk üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 37(2): 257-265 (2006).
- Çelik L. Konjuge linoleik asidin ruminantlarda biyosentezi, fizyoloji ve lipid metabolizması üzerine etkileri. *Hayvansal Üretim* 2006 47 (1): 1-7.
- Dann W.J., Moore T., booth R.G., Golding J., Kon S.K. 1935. A new spectroscopic phenomenon in fatty acid metabolism. The conversion of “proabsorptive” to “absorptive” acids in the cow. *Biochem J.* 29: 138-146.
- Davis C.L., Brown R.E. 1970. Low fat milk syndrome. *Physiology of Digestion and Metabolism in the Ruminant.* S. 545-565.
- Dawson R.M.C., Kemp P. Biohydrogenation of dietary fats in ruminants. *Physiology of Digestion and Metabolism in the Ruminant* s. 504-518, (1970).
- de Deckere EA., van Amelsvoort JM., McNeill GP., Jones P. Effects of conjugated linoleic acid (CLA) isomers on lipid levels and peroxisome proliferation in the hamster. *Br J Nutr* 1999; 82:309-17.
- de Jonge H.W., Dekkers D.H., Bastiaanse E.M. ve ark. Eicosapentanoic acid incorporation in membrane phospholipids modulates receptor-mediated phospholipase C and membrane fluidity in rat ventricular myocytes in culture. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 28:1097-1108, (1996).
- Deman L., Deman J.M. Trans fatty acids in milk fat. *Journal of the American Oil Chemists' Society* 60, 1095-1098, 1983.

- Demaree SR., Gilbert CD., Mersmann HJ., Smith SB. (2002). Conjugated linoleic acid differentially modifies fatty acid composition in subcellular fractions of muscle and adipose tissue but not adiposity of postweanling pigs. *Journal of Nutrition*, 132, 3272-3279.
- DeLany JP, Blohm F, Truett AA, Scimeca JA, West DB. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol* 1999;276:R1172 – 9.
- DeLany JP, West DB. Changes in body composition with conjugated linoleic acid. *J Am Coll Nutr* 2000;19:487S – 93S.
- Demirel G., Wood JD., Enser M. (2004). Conjugated linoleic acid content of the lamb muscle and liver fed different supplements. *Small Ruminant Research*, 53, 23-28.
- Demirci M. Gıda Kimyası. Namık Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Müh. Bölümü (2006).
- Demment MW., Allen LH. Animal source foods to improve micronutrient nutrition and human function in developing countries. *J. Nutr.* 133. Suppl. 2 3875S-4062S (2003).
- De Veth MJ., Griinari JM., Pfeiffer AM., Bauman DE. 2004. Effect of CLA on milk fat synthesis in dairy cows: Comparison of inhibition by methyl esters and free fatty acids and relationships among studies. *Lipids*. 39, 365-372.
- Dewhurst RJ., Scollan N., 1998. Forages, Fat Fitness and Flavour. *Iger Innovations*, s. 35-39.
- Dhiman TR., Anand GR., Satter LD., Pariza M. 1996. Conjugated linoleic acid content of milk from cows fed different diets. *J. Dairy Sci.* 79.
- Dhiman TR., Satter LD., Pariza MW., Gali MP., Albright K. 1997. Conjugated linoleic acid (CLA) content of milk from cows offered diets rich in linoleic and linolenic acid. *J. Dairy Sci.* 80.
- Dhiman TR., Anand GR., Satter LD., Pariza MW. Conjugated linoleic acid content of milk from cows fed different diets. *J. Dairy Sci.* 82, 2146-2156, (1999).
- Dhiman TR., Satter LD., Pariza MW., Gali MP., Albright K., Tolosa MX. (2000). Conjugated linoleic acid (CLA) content of milk from cows offered diets rich in linoleic and linolenic acid. *J. Dairy Sci.* 83, 1016-1027.
- Ding S., McNeel R., Mersmann H. Conjugated linoleic acid increases the differentiation of porcine adipocytes in vitro, *Nutr Res* 20 (2000) 1569-1580.
- Dobson G. 2003. Gas chromatography-mass spectrometry of conjugated linoleic acids and metabolites. In: *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*, Vol 2, s. 13-36, AOCS Pres, Champaign IL.
- Doyle L, Jewell C, Mullen A, Nugent AP, Roche HM, Cashman KD. Effect of dietary

supplementation with conjugated linoleic acid on markers of calcium and bone metabolism in healthy adult men. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:432–40.

Du M, Ahn DU. (2002). Effect of dietary conjugated linoleic acid on the growth rate of live birds and on the abdominal fat content and quality of broiler meat. *Poultry Science*, 81, 428-433.

Dufey PA. (1999). Fleisch ist eine CLA-Nahrungsquelle. *Agrarforschung*, 6, 177-180.

Durgam VR, Fernandes G. The growth inhibitory effect of conjugated linoleic acid on MCF-7 cells is related to estrogen response system. *Cancer Lett* 1997;116:121–30.

Ealey KN, el-Sohehy A, Archer MC. Conjugated linoleic acid does not inhibit development of aberrant crypt foci in colons of male Sprague–Dawley rats. *Nutr Cancer* 2001;41:104–6

Eder K, Schleser S, Becker K, Korting R. Conjugated linoleic acids lower the release of eicosanoids and nitric oxide from human aortic endothelial cells. *J Nutr* 2003;133:4083–9.

Education D.o.C. CLA chemical structures. *Journal of Chemical Education* 1996; 73(12):A302-A3.

Eggert JM., Belury MA., Kempa-Stecko A., Mills SE., Schinckel AP. (2001). Effects of conjugated linoleic acid on the belly firmness and fatty acid composition of genetically lean pigs. *Journal of Animal Science*, 79, 2866-2872.

Engelke C.F., Siebert B.D., Gregg K., Wright A.D.G., Vercoe P.E. 2004. Kangaroo adipose tissue has higher concentrations of cis 9 trans 11 conjugated linoleic acid than lamb adipose tissue. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 13, 689-692.

Ens J.G., Ma D.W.L., Cole K.S., Field C.J., Clandinin M.T. (2001). An assessment of cis 11 linoleic acid intake in a small group of young Canadians. *Nutrition Research*, 21, 955-960.

Enser N., Scollan N.D., Choi N.J., Kurt E., Hallet K., Wood J.D. Effect of dietary lipid on the content of conjugated linoleic acid (CLA) in beef muscle. *Anim. Sci. J.* 69, 143-146, (1999).

Evans M., Geigerman C., Cook J., Curtis L., Kuebler B., McIntosh M. Conjugated linoleic acid suppresses triglyceride content and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes, *Lipids* 35 (2000) 899-910.

Evans M., Geigerman C., Curtis L., Kuebler B., Park Y., Pariza M., McIntosh M. Trans 10, cis 12 conjugated linoleic acid reduces triglyceride content while differentially affecting ppar2 and ap2 expression in 3T3-L1 preadipocytes, *Lipids* 36 (2001) 1223-1232

- Evans M., Lin X., Odle J., McIntosh M. (2002). Trans 10, cis 12 conjugated linoleic acid increases fatty acid oxidation in 3T3-L1 preadipocytes. *Journal of Nutrition*, 132, 450-455.
- Eyjolfson V, Spriet LL, Dyck DJ. Conjugated linoleic acid improves insulin sensitivity in young, sedentary humans. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:814– 20.
- Faulconnier Y., Arnal M.A., Patureau Mirand P., Chilliard Y. Isomers of conjugated linoleic acid decrease plasma lipids and stimulate adipose tissue lipogenesis without changing adipose weight in post-prandial adult sedentary or trained Wistar rat. *J Nutr Biochem* 2004; 15:741-8.
- Franklin ST., Martin KR., Baer RJ., Schingoethe DJ., Hippen AR. 1999. Dietary marine algae increases concentrations of conjugated linoleic, docosahexaenoic and transvaccenic acids in milk of dairy cows. *J. Nutr.* 129:2048-2052.
- Fremann D., Linseisen J., Wolfram G. (2002). Dietary conjugated linoleic acid (CLA) intake assessment and possible biomarkers of CLA intake in young women. *Public Health Nutrition*, 5, 73-80.
- French P., Stanton C., Lawless F., O’Riordan EG., Monahan FJ., Caffrey PJ (2000). Fatty acid composition, including conjugated linoleic acid, of intramuscular fat from steers offered grazed grass, grass silage or concentrate-based diets. *Journal of Animal Science*, 78, 2849-2855.
- Fritsche J., Steinhart H. (1998). Analysis, occurrence and physiological properties of trans fatty acids (TFA) with particular emphasis on conjugated linoleic acid isomers (CLA)-a review. *Fett/Lipid*, 100, 190-210.
- Fritsche J., Rickert R., Steinhart H. Formation, contents and estimation of daily intake of conjugated linoleic acid isomers and trans fatty acids in foods. *Advances in conjugated linoleic acid research 1: 378-396 AOCS Pres Champaign, IL, (1999).*
- Fogerty AC., Ford GL., Svorons D. (1988). Octadeca-9, 11-dienoic acid in foodstuffs and in the lipids of human blood and breast milk. *Nutrition Reports International* 38 (5): 937-44.
- Garcia-Lopez S., Echeverria E., Tsui I., Balch B. 1994. Changes in the content of conjugated linoleic acid (CLA) in processed cheese during processing. *Food Res. Int.* 27, 61-64.
- Gaullier JM., Halse J., Hoye K. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:1118-25.
- Gaullier JM., Halse J., Hoye K. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J Nutr* 2005;135:778-84.
- Gavino VC, Gavino G, Leblanc MJ, Tuchweber B. An isomeric mixture of conjugated linoleic acids but not pure cis-9, trans-11-octadecadienoic acid affects body weight gain and plasma lipids in hamsters. *J Nutr* 2000;130:27 – 9.

- Giese J. Fats, oils and fat replacers. *Food Technol.* 50:78-83 (1996).
- Giesy J.G., Viswanadha S., Hanson T.W., Falen L.R., McGuire M.A., Skarie C.H., Vinci A. 1999. Effects of calcium salts of conjugated linoleic acid (CLA) on estimated energy balance in Holstein cows early in lactation. *J. Dairy Sci.* 82.
- Giesy J.G., McGuire M.A., Shafii B., Hanson T.W. 2002. Effect of dose of calcium salts of conjugated linoleic acid (CLA) on percentage and fatty acid content of milk fat in mid-lactation Holstein cows. *J Dairy Sci.* 85, 2023-2029.
- Glaser KR, Scheeder MRL, Wenk C. (2000). Dietary C18:1 trans fatty acids increase conjugated linoleic acid in adipose tissue of pigs. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 102, 684-686.
- Glaser KR, Wenk C, Scheeder MR. (2002). Effect of feeding pigs increasing levels of C 18:1 trans fatty acids on fatty acid composition of backfat and intramuscular fat as well as backfat firmness. *Archiv der Tierernahrung*, 56, 117-130.
- Gnadig S., Chamba J.F., Perreard E., Chappez S., Chardigny J.M., Rickert R., Steinhart H., Sebedio J.L. 2004. Influence of manufacturing conditions on the conjugated linoleic acid content and the isomer composition in ripened French Emmental cheese. *J. Dairy Res.* 71, 367-371.
- Gonthier C., Mustafa A.F., Ouellet D.R., Chouinard P.Y., Berthiaume R., Petit H.V. (2005). Feeding micronized and extruded flaxseed to dairy cows: Effects on blood parameters and milk fatty acid composition. *Journal of Dairy Science*, 88, 748-756.
- Gonzalez S., Duncan S.E., O'Keefe S.F., Summer S.S., Herbein J.H. (2003). Oxidation and textural characteristics of butter and ice cream with modified fatty acid profiles. *Journal of Dairy Science*, 86, 70-77.
- Gönç S. (2002). Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü, peynir teknolojisi ders notları.
- Griinari JM., Dwyer DA., McGuire MA., Bauman DE., Palmquist DL., Nurmela KV. 1998. Trans-octadecenoic acids and milk fat depression in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 81: 1251-1261.
- Griinari JM., Bauman DE. 1999. Biosynthesis of conjugated linoleic acid and its incorporation into meat and milk in ruminants. In: Yurawecz MP, Mossoba MM., Kramer JKG., Pariza MW., Nelson GJ. *Advances in conjugated linoleic acid research.* AOCS Press, Champaign IL, s 180-200.
- Griinari JM., Corl BA., Lacy SH., Chouinard PY., Nurmela KVV., Bauman DE. Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating dairy cows by $\Delta 9$ -desaturase. *J. Nutr.* 130:2285-2291, (2000).

- Griinari JM., Shingfield KJ. 2002. Effect of diet on milk fat trans fatty acid and CLA isomer composition in ruminants. Abstracts 93rd AOCS Annual Meeting. AOCS Pres, Champaign, IL.
- Griswold KE., Apgar GA., Robinson RA., Jacobson BN., Johnson D., Woody H.D. (2003). Effectiveness of short term feeding strategies for altering conjugated linoleic acid content of beef. *Journal of Animal Science*, 81, 1862-1871.
- Gropper S., Smith L., Groff L. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, (2005).
- Gunstone FD. Why are structured lipids and new lipid sources required? *Structured and Modified Lipids*. Inc. New York, NY, p. 1-9 (2001).
- Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 1987;8: 1881 – 7.
- Ha Y.L., Grimm N.K., Pariza M.W. 1989. Newly recognized anticarcinogenic fatty acids: identification and quantification in natural and processed cheeses. *J. Agric Food Chem* 37: 75-81
- Ha YL, Storkson J, Pariza MW. Inhibition of benzo(a)pyrene induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res* 1990;50:1097 – 101.
- Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:710 – 20.
- Hanson T.W., McGuire M.A., Luedecke L.O., Bates M., Clark S., Nguyen A. 1999. Conjugated linoleic acid in dairy products is unchanged from milk throughout processing and aging of Cheddar cheese and ghee. *J. Dairy Sci.* Vol. 82, Suppl. 1, s. 17.
- Harbige L.S. Fatty acids, the immune response and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids* 2003; 38:323-41.
- Hargrave KM, Azain MJ, Kachman SD, Miner JL. Conjugated linoleic acid does not improve insulin tolerance in mice. *Obes Res* 2003;11:1104– 15.
- Hargrave K.M., Meyer B.J., Li C., Azain M.J., Baile C.A., Miner J.L. Influence of dietary conjugated linoleic acid and fat source on body fat and apoptosis in mice. *Obes Res* 2004; 12:1435-44.
- Hargrave K.M., Azain M.J., Miner J.L. Dietary coconut oil increases conjugated linoleic acid induced body fat loss in mice independent of essential fatty acid deficiency. *Biochim. Biophys Acta* 2005;1737:52-60.
- Harfoot C.G. ve Hazelwood G.P. Lipid metabolism in the rumen. (Hobson P.N. ed.) s. 285-322, Elsevier Applied Science, London, UK, (1988).
- Hayek MG, Han SN, Wu D, et al. Dietary conjugated linoleic acid influences the immune

response of young and old C57BL/6NCrIBR mice. *J Nutr* 1999;129:32 – 8.

Henriksen EJ, Teachey MK, Taylor ZC. Isomer-specific actions of conjugated linoleic acid on muscle glucose transport in the obese Zucker rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E98– E105

Herzallah S.M., Humeid M.A., Al İsmail K.M. (2005). Effect of heating and processing methods of milk and dairy products on conjugated linoleic acid and trans fatty acid isomer content. *Journal of Dairy Science*, 88, 1301-1310.

Holmes M.D. (1999). Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *J. Amer. Med. Assoc.* 281 (10), 914-20.

Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S. 2002. SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J. Clin. Invest.* 109, 1125-1131.

Houseknecht KL, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244:678

Hubbard NE, Lim D, Summers L, Erickson KL. Reduction of murine mammary tumor metastasis by conjugated linoleic acid. *Cancer Lett*2000;150:93–100.

Hur S.J., Kang G.H., Jeong J.Y., Yang H.S., Ha Y.L., Park G.B., Joo S.T., 2003. Effect of dietary conjugated linoleic acid on lipid characteristics of egg yolk. *Asian-australas. J.Anim. Sci.* 16, 1165-1170.

Igarashi M., Miyazawa T. The growth inhibitory effect of conjugated linoleic acid on a human hepatoma cell line, hepg2 is induced by a change in fatty acid metabolism, but not the facilitation of lipid peroxidation in the cells, *Biochim Biophys Acta* 1530 (2001) 162-71.

Inoue N, Nagao K, Hirata J, Wang YM, Yanagita T. Conjugated linoleic acid prevents the development of essential hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:679– 84.

Ip C, Chin SF, Scimeca JA, Pariza MW. Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res* 1991;51:6118 – 24.

Ip C., Singh M., Thompson HJ., Scimeca JA. (1994). Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Research*, 54, 1212-1215.

Ip C. Scimeca JA. *Nutr Cancer* 1995;24:241-7.

Ip MM, Masso-Welch PA, Shoemaker SF, Shea-Eaton WK, Ip C. Conjugated linoleic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of normal rat mammary epithelial cells in primary culture. *Exp Cell Res* 1999;250:22 – 34.

Ip C, Banni S, Angioni E, et al. Conjugated linoleic acid-enriched butter fat alters mammary

gland morphogenesis and reduces cancer risk in rats. *J Nutr* 1999;129:2135 – 42.

Ivan M., Mir PS., Koenig KM., Rode LM., Neill L., Entz T. ve ark. (2001). Effects of dietary sunflower seed oil on Rumen protozoa population and tissue concentration of conjugated linoleic acid in sheep. *Small Ruminant Research*, 41, 215-227.

Iwakiri Y, Sampson DA, Allen KG. Suppression of cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase expression by conjugated linoleic acid in murine macrophages. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67:435 – 43.

Iwano S., Nukaya M., Saito T., Asanuma F., Kamataki T. A possible mechanism for atherosclerosis induced by polycyclic aromatic hydrocarbons. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335:220-6.

İnanç N. Konjuge linoleik asit: Obezitede etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 15(2) 137-141, 2006.

Jahreis G., Fritsche J., Steinhart H. (1997). Conjugated linoleic acid in milk fat: High variation depending on production system. *Nutr. Res.* 17, 1479-1484.

Jaudszus A, Foerster M, Kroegel C, Wolf I, Jahreis G. Cis-9,trans-11-CLA exerts anti-inflammatory effects in human bronchialepithelial cells and eosinophils: comparison to trans-10,cis-12-CLA and to linoleic acid. *Biochim Biophys Acta* 2005;1737:111– 8.

Jenkins T.C. (1993). Lipid metabolism in the Rumen. *J. Dairy Sci.* 76: 3851-3863.

Jenson, R.C. The composition of bovine milk lipid. *J. Dairy Sci.* 85: 295-350, (2002).

Jewell C, Cashman KD. The effect of conjugated linoleic acid and medium-chain fatty acids on transepithelial calcium transport in human intestinal-like Caco-2 cells. *Br J Nutr* 2003;89:639–47.

Jiang J., Björck L., Fonden R., Emanuelson M. (1996). Occurrence of conjugated cis 9 trans 11 octadecenoic acid in bovine milk: Effects of feed and dietary regimen. *J. Dairy Sci.* 79, 438-445.

Jiang J., Björck L., Fonden R. Conjugated linoleic acid in Swedish dairy products with special reference to the manufacture of hard cheeses. *International Dairy Journal*, 7, 863-867, (1997).

Jiang J., Björck L., Fonden R. 1998. Production of conjugated linoleic acid by dairy starter cultures. *J Appl Microbiol* 85: 95-102.

Jiang J., Wolk A., Vessby B. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 70: 21-27, 1999.

Jones EL., Shingfield KJ., Kohen C., Jones AK., Lupoli B., Grandison AS. (2005). Chemical, physical and sensory properties of dairy products enriched with conjugated linoleic acid. *Journal of Dairy Science*, 88, 2923-2937.

- Joo ST., Lee JI., Ha YL., Park GB. (2002). Effects of dietary conjugated linoleic acid on fatty acid composition, lipid oxidation, color and water-holding capacity of pork loin. *Journal of Animal Science*, 80, 108-112.
- Jump D.B., Clarke S.D., Thelen A. ve ark. Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Prog. Lipid Res.* 35:227-241, (1996).
- Jump D.B., Botolin D, Wang Y ve ark. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *J.Nutr.* 135(11): 2503-2506, 2005.
- Jurgens M.H. *Animal Feding and Nutrition*. Seventh Ed. Kendall/Hunt Publishing Company. (1993).
- Kamphuis M.M., Lejeune M.P., Saris W.H. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition and resting metabolic rate in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:840-7.
- Kang K., Miyazaki M., Ntambi J.M., Pariza M.W. Evidence that the anti-obesity effect of conjugated linoleic acid is independent of effects on stearoyl-CoA desaturase 1 expression and enzyme activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315:532-7.
- Karmali R.A., Marsh J., Fuchs C. Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor. *J. Natl Cancer Inst* 1984; 73: 457-61.
- Kay J.K., Mackle T.R., Auldist M.J., Thomson N.A., Bauman D.E. Endogenous synthesis of cis 9 trans 11 conjugated linoleic acid in dairy cows fed fresh pasture. *J. Dairy Sci.* 87:369-378, (2004).
- Kayahan M. Yağ kimyası. TMMOB Gıda Müh. Odası kitaplar serisi: 18, (2005).
- Keeney M. Lipid metabolism in the Rumen. *Physiology of Digestion and Metabolism in the Ruminant*. S 489-503, (1970).
- Khanal R.C. ve Dhiman T.R. Biosynthesis of Conjugated Linoleic Acid (CLA): A Review. *Pakistan Journal of Nutrition* 3(2):72-81, (2004).
- Kelley DS, Taylor PC, Rudolph IL. Dietary conjugated linoleic acid did not alter immune status in young healthy women. *Lipids* 2000;35:1065 – 71.
- Kelley DS, Simon VA, Taylor PC. Dietary supplementation with conjugated linoleic acid increased its concentration in human peripheral blood mononuclear cells, but did not alter their function. *Lipids* 2001;36:669 – 74.
- Kelley DS, Warren JM, Simon VA, Bartolini G, Mackey BE, Erickson KL. Similar effects of *c9,t11*-CLA and *t10,c12*-CLA on immune cell functions in mice. *Lipids* 2002;37:725 – 8.
- Kelly M.L., Bauman D.E. 1996. Conjugated linoleic acid: A potent anticarcinogen found in milk fat. *Proc. Cornell Nutr. Conf.* 68-74.

- Kelly ML., Kolver ES., Bauman DE., Van Amburgh ME., Muller LD. 1998. Effect of intake of pasture on concentrations of conjugated linoleic acid in milk of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 81:1630-1636.
- Kelly M.L., Berry J.R., Dwyer D.A., Griinari J.M., Chouinard P.Y., van Amburgh M.E. (1998). Dietary fatty acid sources affect conjugated linoleic acid concentrations in milk from lactating dairy cows. *Journal of Nutrition*, 128, 881-885.
- Kelly O, Cusack S, Jewell C, Cashman KD. The effect of polyunsaturated fatty acids, including conjugated linoleic acid, on calcium absorption and bone metabolism and composition in young growing rats. *Br.J Nutr* 2003;90:743-05
- Kelly O, Cashman KD. The effect of conjugated linoleic acid on calcium absorption and bone metabolism and composition in adult ovariectomised rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;71:295– 301.
- Kelsey J.A., Corl B.A., Collier R.J., Bauman D.E. 2003. The effect of breed, parity and stage of lactation on conjugated linoleic acid (CLA) in milk fat from dairy cows. *J. Dairy Sci.* 86, 2588-2597.
- Kemp P., Lander D.J. Hydrogenation in vitro of alpha-linolenic acid to stearic acid by mixed cultures of pure strains of Rumen bacteria. *J. Gen. Microbiol.* 130, 527-533, (1984).
- Kennelly JJ. (1996). The fatty acid composition of milk fat as influence by feeding oilseeds. *Anim. Feed. Sci. Technol.* 60, 137-152.
- Kepler CR, Hirons KP, McNeill JJ, Tove SB. Intermediates and products of the biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J Biol Chem* 1966;241:1350 – 1354.
- Kepler CR., Tove SB. 1967. Biohydrogenation of unsaturated fatty acids;III: Purification and properties of a linoleate 12-cis, 11-trans isomerase from *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J.Biol. Chem.* 242, 5685-5692.
- Kepler CR., Tucker WP., Tove SB. Biohydrogenation of unsaturated fatty acids; Substrate specificity and inhibition of linoleate 12-cis, 11-trans-isomerase from *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J. Biol. Chem.* 245, 3612-3620, (1970).
- Khanal R.C., Dhiman T.R., Ure A.L., Brennand C.P., Boman R.L., McMahon D.J. (2005). Consumer acceptability of conjugated linoleic acid enriched milk and cheddar cheese from cows grazing on pasture. *Journal of Dairy Science*, 88, 1837-1847.
- Kim Y.J., Liu R.H., Bond D.R., Russell J.B. Effect of linoleic acid concentration on conjugated linoleic acid production by *Butyrivibrio fibrosolvens* A38. *Appl. Environ. Microbiol.* 66:5226-5230, (2000).
- Kim Y.J., Liu R.H. (2002). Increase of conjugated linoleic acid content in milk by fermentation with lactic acid bacteria. *Journal of Food Science*, 67, 1731-1838.

- Kim EJ, Kang IJ, Cho HJ, Kim WK, Ha YL, Park JH. Conjugated linoleic acid downregulates insulin-like growth factor-I receptor levels in HT-29 human colon cancer cells. *J Nutr* 2003;133:2675– 81.
- Kinsella J.E. Stearyl CoA as a precursor of oleic acid and glycerolipids in mammary microsomes from lactating bovine: possible regulatory step in milk triglyceride synthesis. *Lipids* 7:349-355, (1972).
- Kishino S, Ogawa J, Ando A, Iwashita T, Fujita T, Kawashima H ve Shimizu S. Structural analysis of conjugated linoleic acid produced by *Lactobacillus plantarum* and factors affecting isomer production. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 67, 179-182 (2003).
- Knekt P., Jarvinen R., Seppanen R., Pukkala E., Aromaa A. (1996). Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *British Journal of Cancer*, 73, 687-691.
- Knight TW, Knowles S, Death AF. (2003). Factors affecting the variation in fatty acid concentrations in lean beef from grass-fed cattle in New Zealand and the implications for human health. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 46, 83-95
- Knight TW., Knowles SO., Death AF., Cummings TL., Muir PD. (2004). Conservation of conjugated linoleic, trans-vaccenic and long chain omega-3 fatty acid content in raw and cooked lamb from two cross-breeds. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 47, 129-135.
- Koba K, Akahoshi A, Yamasaki M, et al. Dietary conjugated linolenic acid in relation to CLA differently modifies body fat mass and serum and liver lipid levels in rats. *Lipids* 2002;37: 343 – 50.
- Kohlmeier L. ve ark. (1997). Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on antioxidants, myocardial infarction and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 6(9): 705-10.
- Kott RW., Hatfield PG., Bergman JW., Flynn CR., Van Wagoner H., Boles JA. (2003). Feedlot performance carcass composition and muscle and fat CLA concentrations of lambs fed diets supplemented with safflower seeds. *Small Ruminant Research*, 49, 11-17.
- Kraft J., Collomb M., Mockel P., Sieber R., Jahreis G. 2003. Differences in CLA isomer distribution of cow's milk lipids. *Lipids*. 38, 657-664.
- Kramer J.K.C., Fellner V., Dugan M.E.R., Sauer F.D., Mossoba M.M., Yurawecz M.P. 1997. Evaluating acid and base catalyts in the methylation of milk and Rumen fatty acids with special emphasis on conjugated dienes and total trans fatty acids. *Lipids* 32, 1219-1228.
- Kramer J.K.G., Parodi P.W., Jensen R.G., Mossoba M.M., Yurawecz M.P., Adlof R.O. 1998. Rumenic acid: A proposed common name for the major conjugated linoleic acid isomer found in natural products. *Lipids*, 33, 835.

- Kramer J.K.C., Cruz-Hernandez C., Deng Z., Zhou J., Jahreis G., Dugan M.E.R. 2004. Analysis of conjugated linoleic acid and trans 18:1 isomers in synthetic and animal products. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 1137S-1145S.
- Kreider R.B., Ferreira M.P., Greenwood M., Wilson M. Effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training on body composition, bone density, strength and selected hematological markers. *J. Strength Cond Res* 2002;16:325-34.
- Kritchevsky D., Teper S.A., Wright S. Influence of conjugated linoleic acid (CLA) on establishment and progression of atherosclerosis in rabbits. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 472S-7S.
- Kritchevsky D.T.S., Wright S., Czamecki S.K. Influence of graded levels of conjugated linoleic acid (CLA) on experimental atherosclerosis in rabbits. *Nutr Res* 2002;22:1275-9.
- Kritchevsky D., Teper S.A., Wright S., Czamecki S.K., Wilson T.A. Conjugated linoleic acid isomer effects in atherosclerosis: growth and regression of lesions. *Lipids* 2004;39:611-6.
- Kuniyasu H, Yoshida K, Sasaki T, Sasahira T, Fujii K, Ohmori H. Conjugated linoleic acid inhibits peritoneal metastasis in human gastrointestinal cancer cells. *Int J Cancer* 2005.
- Kurban S. ve Mehmetoğlu İ. Konjuge linoleik asit metabolizması ve fizyolojik etkileri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2006; 4(2):89-100.
- Lacasse P., Kennelly JJ., Delbecchi L., Ahnadi CE. (2002). Addition of protected and unprotected fish oil to diets for dairy cows. Effects on the yield, composition and taste of milk. *Journal of Dairy Research*, 69, 511-520.
- Lai C, Yin J, Li D, Zhao L, Chen X. Effects of dietary conjugated linoleic acid supplementation on performance and immune function of weaned pigs. *Arch Anim Nutr* 2005;59:41 – 51.
- Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82:894– 900.
- Latham MJ., Storry JE., Sharpe ME. Effect of low roughage diets on the microflora and lipid metabolism in the rumen. *Appl. Microbiol.* 24:871-877, (1972).
- Lauridsen C, Mu H, Henckel P. (2005). Influence of dietary conjugated linoleic acid and age at slaughtering on performance, slaughter and meat quality, lipoproteins and tissue deposition of CLA in barrows. *Meat Science*, 69, 393-399.
- Lavillonniere F., Martin JC., Bougnoux P., Sebedio JL. (1998). Analysis of conjugated linoleic acid isomers and content in French cheeses. *Journal of American Oil Chemist's Society*, 75, 343-352.

- Lawless F., Murphy JJ., Harrington D., Devery R., Stanton C. (1998). Elevation of conjugated cis 9 trans 11 octadecadienoic acid in bovine milk because of dietary supplementation. *J. Dairy Sci.* 81, 3259-3267.
- Lawless F., Stanton C., L'Escop P., ve ark. (1999). Influence of breed on bovine milk cis 9 trans 11 conjugated linoleic acid content. *Livest. Prod. Sci.* 62, 43-49.
- Lawson RE, Moss AR, Givens DI. (2001). The role of dairy products in supplying conjugated linoleic acid to man's diet: a review. *Nutrition Research Reviews*, 14, 153-172.
- Leat WMF., Kemp P., Lysons RJ., Alexander TJJ. 1977. Fatty acid composition of depot fats from gnotobiotic lambs. *J Agric Sci* 88: 175-9.
- Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1994;108:19 – 25.
- Lee JH., Cho KH., Lee KT., Kim MR. Antiatherogenic effects of structured lipid containing conjugated linoleic acid in C57BL/6J mice. *J Agric Food Chem* 2005;53:7295-301.
- Lee SH, Yamaguchi K, Kim JS. Conjugated linoleic acid stimulates an anti-tumorigenic protein NAG-1 in an isomer specific manner. *Carcinogenesis* 2006.
- Li Y, Seifert MF, Ney DM. Dietary conjugated linoleic acid alter serum IGF-I and IGF binding protein concentrations and reduce bone formation in rats fed (n-6) or (n-3) fatty acids. *J Bone Miner Res* 1999;14:1153–62
- Liew C, Schut HA, Chin SF, Pariza MW, Dashwood RH. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f]quinoline-induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis* 1995;16:3037 – 43.
- Lim do Y, Tyner AL, Park JB, Lee JY, Choi YH, Park JH. Inhibition of colon cancer cell proliferation by the dietary compound conjugated linoleic acid is mediated by the CDK inhibitor p21CIP1/WAF1. *J Cell Physiol* 2005;205:107– 13.
- Lin H, Boylston TD, Chang MJ, Luedecke LO, Shultz TD. Survey of the conjugated linoleic acid contents of dairy products. *J Dairy Sci* 1995;78:2358 – 65.
- Lin TY., Lin CW., Lee CH. (1999). Conjugated linoleic acid concentration as affected by lactic cultures and added linoleic acid. *Food Chemistry*, 67, 1-5.
- Lin, TY., Lin CW., Wang YJ. (2002). Linoleic acid isomerase activity in enzyme extracts from *Lactobacillus acidophilus* and *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii*. *Journal of Food Science*, 67, 1502-1505.
- Lin TY. (2003). Influence of lactic cultures, linoleic acid and fructo-oligosaccharides on conjugated linoleic acid concentration in non-fat set yogurt. *Australian Journal of Dairy Technology*, 58, 11-14.

- Lin TY., Hung TH., Cheng TSJ. (2005). Conjugated linoleic acid production by immobilized cells of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* and *Lactobacillus acidophilus*. *Food Chemistry*, 92, 23-28.
- Lin TY. (2006). Conjugated linoleic acid production by cells and enzyme extract of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* with additions of different fatty acids. *Food Chemistry*, 94, 437-441.
- Lock AL. ve Garnsworthy PC. Seasonal variation in milk conjugated linoleic acid and D9-desaturase activity in dairy cows. *Livestock Production Sci.* 79(1):47-59, (2002).
- Lock AL. Garnsworthy PC. 2003. Seasonal variation in milk conjugated linoleic acid and Δ^9 desaturase activity in dairy cows. *Livest. Prod. Sci.* 79, 47-59.
- Lock, A.L., Corl, B.A., Barbano, D.M., Bauman, D.E., Ip, C. 2004. The anticarcinogenic effect trans-11 18:1 is dependent on its conversion to cis-9, trans-11 CLA by D9-desaturase in rats. *J. Nutr.* 134, 2698–2704.
- Lock AL., Bauman DE. (2004). Modifying milk fat composition of dairy cows to enhance fatty acids beneficial to human health. *Lipids*, 39, 1197-1206.
- Lock AL., Bauman DE., Garnsworthy P.C. 2005. Effect of production variables on the cis 9 trans 11 conjugated linoleic acid content of cows' milk. *J. Dairy Sci.* 88, 2714-2717.
- Loor JJ. ve Herbein JH. 1998. Exogenous conjugated linoleic acid isomers reduce bovine milk fat concentration and yield by inhibiting de novo fatty acid synthesis. *J. Nutr.* 128: 2411-2419.
- Loor JJ., Doreau M., Chardigny J., Ollier A., Sebedio JL., Chilliard Y. Effects of ruminal or duodenal supply of fish oil on milk fat secretion and profiles of trans fatty acids and conjugated linoleic acid isomers in dairy cows fed maize silage. *Anim. Feed Sci. Technol.* 119, 227-246, (2005).
- Luna P., de la Fuente MA., Juarez M. (2005). Conjugated linoleic acid in processed cheese during the manufacturing stages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 2690-2695.
- Luongo D, Bergamo P, Rossi M. Effects of conjugated linoleic acid on growth and cytokine expression in Jurkat T cells. *Immunol Lett* 2003;90:195– 201.
- Lynch J.M., Lock A.L., Dwyer D.A., Noorbakhsh R., Barbano D.M., Bauman D.E. (2005). Flavor and stability of pasteurized milk with elevated levels of conjugated linoleic acid and vaccenic acid. *Journal of Dairy Science*, 88, 489-498.
- Ma DWL., Wierzbicki AA., Field CJ., Clandinin MT. (1999). Conjugated linoleic acid in Canadian dairy and beef products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47, 1956-1960.
- Mac Donalds HB. Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *J Am Coll Nutr* 2000, 19:111-118.

- Macarulla MT, Fernandez-Quintela A, Zabala A. Effects of conjugated linoleic acid on liver composition and fatty acid oxidation are isomer-dependent in hamster. *Nutrition* 2005;21: 512–9.
- Macrae J., O'Reilly L., Morgan P. Desirable characteristics of animal products from a human health perspective. *Livestock Production Science* 94(2005) 95-103.
- Madron MS., Peterson DG., Dwyer DA., Corl BA., Baumgard LH., Beermann DH., ve ark. (2002). Effect of extruded full-fat soybeans on conjugated linoleic acid content of intramuscular, intermuscular and subcutaneous fat in beef steers. *Journal of Animal Science*, 80, 1135-1143.
- Mahfouz M.M., Valicenti A.J., Holman R.T. 1980. Desaturation of isomeric trans octadecenoic acids by rat liver microsomes. *Biochim. Biophys. Acta* 618, 1-12.
- Majumder B, Wahle KW, Moir S, et al. Conjugated linoleic acids (CLAs) regulate the expression of key apoptotic genes in human breast cancer cells. *Faseb J* 2002;16:1447–9
- Mansbridge R.J., Blake J.S. 1997. Nutritional factors affecting the fatty acid composition of bovine milk. *Br. J. Nutr.* 78.
- Maranesi M., Bochicchio D., Montellato L., Zaghini A., Pagliuca G., Badiani A. (2005). Effect of microwave cooking or broiling on selected nutrient contents, fatty acid patterns and true retention values in separable lean from lamb rib-loins, with emphasis on conjugated linoleic acid. *Food Chemistry*, 90, 207-218.
- Masso-Welch PA, Zangani D, Ip C. Inhibition of angiogenesis by the cancer chemopreventive agent conjugated linoleic acid. *Cancer Res* 2002;62:4383– 9.
- Masso-Welch PA, Zangani D, Ip C. Isomers of conjugated linoleic acid differ in their effects on angiogenesis and survival of mouse mammary adipose vasculature. *J Nutr* 2004;134:299–307.
- Marx N., Libby P., Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their role in the vessel wall: possible mediators of cardiovascular risk? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8:203-10.
- McCann, S.E., Ip, C., Ip, M.M., McGuire, M.K., Muti, P., Edge, S.B., Trevisan, M., Freudenheim, J.L. 2004. Dietary intake of conjugated linoleic acids and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer, Western New York Exposures and Breast Cancer Study (WEB study). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13, 1480–1484
- McGuire M.A., McGuire M.K., Guy M.A., Sanchez W.K. ve ark. 1996. Short term effect of dietary lipid concentration on content of conjugated linoleic acid (CLA) in milk from dairy cattle. *J. Anim. Sci.* 74:(Suppl. 1).
- McGuire M.A., McGuire M.K., Parodi P.W., Jensen R.G. *Advances in conjugated linoleic acid research*, vol 1. 1999, s. 295-306.

- Metin M. Süt Teknolojisi sütün bileşimi ve İşlenmesi. E.Ü. Mühendislik Fakültesi Yayınları No:33, (1996).
- Michaud A.L., Yurawecz M.P., Delmonte P., Corl B.A., Bauman D.E., Brenna J.T. 2003. Identification and characterization of conjugated fatty acid methyl esters of mixed double bond geometry by acetonitrile chemical ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 75, 4925-4930.
- Miglietta A, Bozzo F, Bocca C. Conjugated linoleic acid induces apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells through ERK/MAPK signalling and mitochondrial pathway. *Cancer Lett*2006;234:149–57
- Miller CC, Park Y, Pariza MW, Cook ME. Feeding conjugated linoleic acid to animals partially overcomes catabolic responses due to endotoxin injection. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198: 1107 – 12.
- Miller A, Stanton C, Devery R. Modulation of arachidonic acid distribution by conjugated linoleic acid isomers and linoleic acid in MCF-7 and SW480 cancer cells. *Lipids* 2001;36:1161– 8.
- Mir Z., Paterson L.J., Mir PS. (2000a). Fatty acid composition and conjugated linoleic acid content of intramuscular fat in crossbred cattle with and without Wagyu genetics fed a barley-based diet. *Canadian Journal of Animal Science*, 80, 195-197.
- Mir Z., Rushfeldt ML., Mir PS., Paterson LJ., Weselake RJ. (2000b). Effect of dietary supplementation with either conjugated linoleic acid (CLA) or linoleic acid rich oil on the CLA content of lamb tissues. *Small Ruminant Research*, 36, 25-31.
- Mir PS., Mir Z., Kubert PS., Gaskins CT., Martin EL., Dodson MV. (2002). Growth, carcass characteristics muscle conjugated linoleic acid (CLA) content and response to intravenous glucose challenge in high percentage Wagyu, Wagyu times Limousin and Limousin steers fed sunflower oil-containing diet. *Journal of Animal Science*, 80, 2996-3004.
- Mir PS., McAllister TA., Zaman S., Jones SDM., He ML., Aalhus JL. (2003). Effect of dietary sunflower oil and vitamin E on beef cattle performance, carcass characteristics and meat quality. *Canadian Journal of Animal Science*, 83, 53-66.
- Mirand P.P., Arnal-Bagnard M.A., Mosoni L., Faulconnier Y., Chardigny J.M., Chilliard Y. Cis 9 trans 11 and trans 10 cis 12 conjugated linoleic acid isomers do not modify body composition in adult sedentary or exercised rats. *J. Nutr* 2004; 134: 2263-9.
- Mitchell P.L., Langille M.A., Currie D.L. Effect of conjugated linoleic acid isomers on lipoproteins and atherosclerosis in the Syrian Golden hamster. *Biochim Biophys Acta* 2005;1734:269-76.
- Miyazaki M., Kim Y.C., Gray-Keller M.P., Attie A.D., Ntambi J.M. The biosynthesis of hepatic cholesterol esters and triglycerides is impaired in mice with a disruption of the gene for stearyl-CoA desaturase. *J. Biol Chem* 2000; 275:30132-8.

- Moloney F, Yeow TP, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2004;80:887–95.
- Moon EJ, Lee YM, Kim KW. Anti-angiogenic activity of conjugated linoleic acid on basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *Oncol Rep* 2003;10:617–21
- Moore T. 1939. Spectroscopic changes in fatty acids. *Biochem. J.* 33, 1635-1638.
- Moore C.E., Hafliger H.C., Mendivil O.B., Sanders S.R., Bauman D.E., Baumgard L.H. 2004. Increasing amounts of conjugated linoleic acid (CLA) progressively reduces milk fat synthesis immediately postpartum. *J. Dairy Sci.* 87, 1886-1895.
- Morbidini L., Sarti D.M., Pollidori P., Valigi A. (2001). Carcass meat and fat quality in Italian Merino derived lambs obtained with “organic” farming system. *Options Mediterraneennes Serie A* 46, 29-31.
- Mougiou V., Matsakas A., Petridou A. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem* 2001; 12:585-94.
- Moya S., Vanden Heuvel J., Blanchard S., Leesnitzer L., Belury M. Conjugated linoleic acid is a potent naturally occurring ligand and activator of ppar α . *J. Lipid Res.* 40 (1999) 1426-1433.
- Muller H., Stangl G., Kirchgessner M. Energy balance of conjugated linoleic acid treated pigs. *J Anim Physiol and Anim Nutr* 81 (1999).
- Mulvihill B. (2001). Ruminant meat as a source of conjugated linoleic acid (CLA). *Br. Nutr. Found.* 26, 295-299.
- Munday J.S., Thompson K.G., James K.A. Dietary conjugated linoleic acids promote fatty streak formation in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model. *Br J Nutr* 1999;81:251-5.
- Mustafa A.F., Chouinard P.Y., Christensen D.A. 2003. Effects of feeding micronized flaxseed on yield and composition of milk from Holstein cows. *J. Sci. Food Agric.* 83, 920-926.
- Nagao K., Inoue N., Wang YM., Yanagita T. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyper insulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:562-6.
- Nagao K., Inoue N., Wang YM. The 10trans, 12cis isomer of conjugated linoleic acid suppresses the development of hypertension in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;306:134-8.
- Nagao K. ve Yanagita T. Conjugated Fatty Acids in Food and Their Health Benefits. *Journal of Bioscience and Bioengineering.* Vol. 100, No:2, 152-157 (2005).
- Nas S., Gökalp HY., Ünsal M. Bitkisel Yağ Teknolojisi. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Ders Kitapları Yayın No: 005, (2001).

- Naumann E, Carpentier YA, Saebo A. Cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid (CLA) do not affect the plasma lipoprotein profile in moderately overweight subjects with LDL phenotype B. *Atherosclerosis* 2005
- Navarro V, Zabala A, Macarulla MT, et al. Effects of conjugated linoleic acid on body fat accumulation and serum lipids in hamsters fed an atherogenic diet. *J Physiol Biochem* 2003;59:193 – 9.
- Nicolosi RJ, Rogers EJ, Kritchevsky D, Scimeca JA, Huth PJ. Dietary conjugated linoleic acid reduces plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *Artery* 1997;22:266 – 77.
- Noci F, O’Kiely P, Monahan FJ, Stanton C, Moloney AP. (2005). Conjugated linoleic acid concentration in *M. longissimus dorsi* from heifers offered sunflower oil-based concentrates and conserved forages. *Meat Science*, 69, 509-518.
- Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2002;88:243–51
- Ntambi JM. The regulation of stearoyl-CoA desaturase (SCD). *Prog. Lipid Res.* 34:139-150, 1995.
- Ntambi JM. 1999. Regulation of stearoyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *J. Lipid Res.* 40, 1549-1558.
- Ntambi JM., Miyazaki M. 2004. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Prog. Lipid Res.* 43, 91-104.
- Nuernberg, K, Nuernberg G, Ender K, Lorenz S, Winkler K, Rickert R ve ark. (2002). N-3 fatty acids and conjugated linoleic acids of *longissimus* muscle in beef cattle. *European Journal of Lipid Science and Technolohy*, 104, 463-471.
- Nuernberg K., Dannenberger D., Nuernberg G., Scollan ND., Zupp W., Ender K. 2004. Dietary effect on n-3 fatty acids, CLA and C18:1 trans isomers in beef and lamb meat. *Journal of Animal Science*, 82, 333-334.
- Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1458 – 67
- Nugent AP, Roche HM, Noone EJ, Long A, Kelleher DK, Gibney MJ. The effects of conjugated linoleic acid supplementation on immune function in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2005;59: 742-50.
- Ochoa JJ, Farquharson AJ, Grant I, Moffat LE, Heys SD, Wahle KW. Conjugated linoleic acids (CLAs) decrease prostate cancer cell proliferation: different molecular mechanisms for cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 isomers. *Carcinogenesis* 2004;25:1185– 91

- Offer N.W., Marsden M., Phipps R.H. 2001. Effect of oil supplementation of a diet containing a high concentration of starch on levels of trans fatty acids and conjugated linoleic acids in bovine milk. *Anim. Sci.* 73, 533-540.
- Ohashi A, Matsushita Y, Kimura K, Miyashita K, Saito M. Conjugated linoleic acid deteriorates insulin resistance in obese/diabetic mice in association with decreased production of adiponectin and leptin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2004;50:416– 21.
- O'Shea M, Stanton C, Devery R. Antioxidant enzyme defence responses of human MCF-7 and SW480 cancer cells to conjugated linoleic acid. *Anticancer Res* 1999;19:1953– 9.
- O'Shea M, Devery R, Lawless F, Murphy J, Stanton C. Milk fat conjugated linoleic acid (CLA) inhibits growth of human mammary MCF-7 cancer cells. *Anticancer Res* 2000;20:3591– 601
- O'Shea M., Bassaganya-Riera J., Mohede I.C. Immuno modulatory properties of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1199-206.
- Opstvedt J. 1894. Fish fats. *Fats in animal nutrition*. Nottingham Easter School in Agricultural Science No 37, Butterworths, London, s. 53-82.
- Ostrowska E, Muralitharan M, Cross RF, Bauman DE, Dunshea FR. Dietary conjugated linoleic acids increase lean tissue and decrease fat deposition in growing pigs. *J Nutr* 1999;129:2037 – 42.
- Oysun G. Süt Kimyası ve Biyokimyası. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları, Yayın No: 18, (1987).
- Oysun G. (2002). Ege Üniversitesi Ziraat fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü, süt kimyası ders notları.
- Pai J.T., Guryev O., Brown M.S., Goldstein J.L. Differential stimulation of cholesterol and unsaturated fatty acid biosynthesis in cells expressing individual nuclear sterol regulatory element-binding proteins. *J Biol Chem* 1998;273:26138-48.
- Page A.M., Sturdivant C.A., Lunt D.K., Smith S.B. Dietary whole cottonseed depresses lipogenesis but has no effect on stearoyl coenzyme desaturase activity in bovine subcutaneous adipose tissue. *Comp. Biochem. Physiol.* 118B:79-84, (1997).
- Palmquist D.L., Beaulieu A.D., Barbano D.M. 1993. Feed and animal factors influencing milk fat composition. *J. Dairy Sci.* 76, 1753-1771.
- Palmquist, D.L., Lock, A.L., ShingWeld, K.J., Bauman, D.E. 2005. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants and humans. In: *Advances in Food and Nutrition Research* (S.L. Taylor, ed.), Elsevier Inc., San Diego, CA. pp. 179–217. vol 50.
- Palombo JD, Ganguly A, Bistran BR, Menard MP. The anti proliferative effects of biologically active isomers of conjugated linoleic acid on human colorectal and prostatic cancer cells. *Cancer Lett* 2002;177:163–72

- Pariza MW, Hargraves WA. A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis* 1985;6:591 – 3.
- Pariza MW., Park Y., Cook ME. Mechanisms of action of conjugated linoleic acid: evidence and speculation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 223:8-13, (2000).
- Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res* 2001;40:283 – 98.
- Park Y., Albright K., Liu W., Storkson J., Cook M., Pariza M. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice, *Lipids* 32 (1997) 853-858.
- Park Y. Storkson J. Albright K., Liu W., Pariza M. Evidence that trans 10, cis 12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice, *Lipids* 34 (1999) 235-41.
- Park Y, Allen KG, Shultz TD. Modulation of MCF-7 breast cancer cell signal transduction by linoleic acid and conjugated linoleic acid in culture. *Anticancer Res* 2000;20:669– 76.
- Park Y, Pariza MW. Lipoxygenase inhibitors inhibit heparinreleasable lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes and enhance body fat reduction in mice by conjugated linoleic acid. *Biochim Biophys Acta* 2001;1534:27– 33.
- Park HS, Cho HY, Ha YL, Park JH. Dietary conjugated linoleic acid increases the mRNA ratio of Bax/Bcl-2 in the colonic mucosa of rats. *J Nutr Biochem* 2004;15:229– 35.
- Parodi PW. 1977. Conjugated octadecenoic acids of milk fat. *J. Dairy Sci.* 60, 1550-1553.
- Parodi PW. Cow's milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *Journal of Nutrition* 127, 1055-1060, (1997).
- Parodi PW. 1999. Conjugated linoleic acid: the early years. *Advances in conjugated linoleic acid research*, Vol 1, s. 1-11.
- Parodi PW. 2003. Conjugated linoleic acid in food. *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*, Vol. 2, s. 101-122.
- Parodi, P.W. 2004. Milk fat in human nutrition. *Aust. J. Dairy Technol.* 59, 3–59.
- Perfield JW., Bernal-Santos G., Overton T.R., Bauman D.E. 2002. Effects of dietary supplementation of Rumen-protected conjugated linoleic acid in dairy cows during established lactation. *J. Dairy Sci.* 85, 26609-2617.
- Perfield JW., Delmonte P., Lock AL., Yurawecz MP., Bauman DE., 2004a. trans 10, trans 12 conjugated linoleic acid (CLA) reduces the $\Delta 9$ desaturase index without affecting milk fat yield in lactating dairy cow. *J. Dairy Sci.* 87 (Suppl. 1), 128.

- Perfield JW., Saebo A., Bauman DE. 2004b. Use of conjugated linoleic acid (CLA) enrichments to examine the effects of trans 8 cis 10 CLA and cis 11 trans 13 CLA on milk fat synthesis. *J. Dairy Sci.* 87, 1196-1202.
- Peters J.M., Park Y., Gonzalez F.J., Pariza M.W. Influence of conjugated linoleic acid on body composition and target gene expression in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-null mice. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1533:233-42.
- Peterson DG., Baumgard LH., Bauman DE. 2002. Milk fat response to low doses of trans 10, cis 12 conjugated linoleic acid (CLA). *J. Dairy Sci.* 85, 1764-1766.
- Peterson DG., Kelsey JA., Bauman DE. 2002. Analysis of variation in cis 9 trans 11 conjugated linoleic acid (CLA) in milk fat of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85, 2164-2172.
- Peterson D.G., Matitashvili E.A., Bauman D.E. 2003. Diet induced milk fat depression in dairy cows results in increased trans 10, cis 12 CLA in milk fat and coordinate suppression of mRNA abundance for mammary enzymes involved in milk fat synthesis. *J. Nutr.* 133, 3098-3102.
- Peterson DG., Matitashvili EA., Bauman DE. 2004. The inhibitory effect of trans 10, cis 12 CLA on lipid synthesis in bovine mammary epithelial cells involves reduced proteolytic activation of the transcription factor SREBP-1. *J. Nutr.* 134, 2523-2527.
- Petridou A., Mougios V., Sagredos A. Supplementation with CLA: isomer incorporation into serum lipids and effect on body fat of women. *Lipids* 2003;38:805-11.
- Pineda Tora I., Gervois P., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:151-9.
- Piperova L.S., Teter B.B., Bruckental I., Sampugna J., Mills S.E., Yurawecz M.P., Fritsche J. Mammary lipogenic enzyme activity, trans fatty acids and conjugated linoleic acids are altered in lactating dairy cows fed a milk fat depressing diet. *J. Nutr.* 130: 2568-2574, (2000).
- Piperova, L.S., Sampugna J., Teter B.B., Kalscheur K.F., Yurawecz M.P., Ku Y., Morehouse K.M., Erdman R.A. Duodenal and milk trans octadecenoic acid and conjugated linoleic acid (CLA) isomers indicate that postabsorptive synthesis is the predominant source of cis 9 containing CLA in lactating dairy cows. *J. Nutr.* 132:1235-1241, (2002).
- Piperova L.S., moallem U., Teter B.B., Sampugna J., Yurawecz M.P., Morehouse K.M., Luchini D., Erdman R.A. 2004. Changes in milk fat in response to dietary supplementation with calcium salts of trans-18:1 or conjugated linoleic fatty acids in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 87, 3836-3844.
- Pollard MR., Gunstone FD., James AT., Morris LJ. 1980. Desaturation of positional and geometric isomers of monoenoic fatty acids by microsomal preparations from rat liver. *Lipids* 15, 306-314.

- Poulson CS., Dhiman TR., Ure AL., Cornforth D., Olson KC. (2004). Conjugated linoleic acid content of beef from cattle fed diets containing high grain, CLA or raised on forages. *Livestock Production Science* 91, 117-128.
- Prandini A., Geromin D., Conti F., Masoero F., Piva A., Piva G. (2001). Survey on the level of conjugated linoleic acid in dairy products. *Italian Journal of Food Science*, 13, 243-253.
- Precht D., Molkentin J. 1997. Effect of feeding on conjugated cis- Δ 9, trans- Δ 11 octadecadienoic acid and other isomers of linoleic acid in bovine milk fats. *Nahrung* 41:330-335.
- Priolo A., Lanza A., Galofaro V., Fasone V., Bella A. (2003). Partially or totally replacing soybean meal and maize by chickpeas in lamb diets: intramuscular fatty acid composition. *Animal Feed Science and Technology*, 108, 215-221
- Raes K., Bacaen A., Dirinck P., De Winne A., Claeys E., Demeyer D. *Ve ark.* (2003). Meat quality, fatty acid composition and flavour analysis in Belgian retail beef. *Meat Science*, 65, 1237-1246.
- Raes K., de Smet S., Demeyer D. (2004). Effect of dietary fatty acids on incorporation of long chain polyunsaturated fatty acids and conjugated linoleic acid in lamb, beef and pork meat: a review. *Animal Feed Science and Technology*, 113, 199-221.
- Rainer L, Heiss CJ. Conjugated linoleic acid: health implications and effects on body composition. *J Am Diet Assoc* 2004;104:963 – 8 [quiz 1032].
- Rajakangas J, Basu S, Salminen I, Mutanen M. Adenoma growth stimulation by the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) is associated with changes in mucosal NF-kappaB and cyclinD1 protein levels in the Min mouse. *J Nutr* 2003;133:1943 –8
- Ramaswamy N., Baer RJ., Schingoethe DJ., Hippen AR., Kasperson KM., Whitlock LA. (2001). Composition and flavor of milk and butter from cows fed fish oil, extruded soybeans or their combination. *Journal of Dairy Science*, 84, 2144-2151.
- Ramsay TG., Evock-Clover CM., Steele NC., Azain MJ. (2001). Dietary conjugated linoleic acid alters fatty acid composition of pig skeletal muscle and fat. *Journal of Animal Science*, 79, 2152-2161.
- Realini CE., Duckett SK., Brito GW., Dalla Rizza M., De Mattos D. (2004). Effect of pasture vs. concentrate feeding with or without antioxidants on carcass characteristics, fatty acid composition, and quality of Uruguayan beef. *Meat Science*, 66, 567-577.
- Reh W.A., Maga E.A., Collette N.M.B., Moyer A., Conrad-Brink J.S., Taylor S.J., De-Peters E.J., Oppenheim S., Rowe J.D., BonDurant R.H., Anderson G.B., Murray J.D. 2004. Hot topic: Using a stearoyl-CoA desaturase transgene to alter milk fatty acid composition. *J. Dairy Sci.* 87, 3510-3514.
- Riel R.R. (1963). Physico-chemical characteristics of Canadian milk fat. *Journal of Dairy Science*, 46, 102-106.

- Riserus U., Berglund L., Vessby B. Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1129-35.
- Riserus U., Amer P., Brismar K., Vessby B. Treatment with dietary trans 10 cis 12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1516-21.
- Riserus U, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Arnlov J, Vessby B. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: a potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation* 2002;106:1925– 9.
- Riserus U, Vessby B, Arnlov J, Basu S. Effects of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:279– 83.
- Riserus U, Vessby B, Arner P, Zethelius B. Supplementation with trans 10 cis 12-conjugated linoleic acid induces hyperproinsulinaemia in obese men: close association with impaired insulin sensitivity. *Diabetologia* 2004;47:1016–9.
- Ritzenthaler KL., McGuire MK., Falen R., Shultz TD., Dasgupta N., McGuire M.A. Estimation of conjugated linoleic acid intake by written dietary assessment methodologies underestimates actual intake evaluated by food duplicate methodology. *Journal of Nutrition*, 131, 1548-1554, (2001).
- Roche HM., Noone E., Sewter C. Isomer-dependent metabolic effects of conjugated linoleic acid: insights from molecular markers sterol regulatory element-binding protein-1c and LXRalpha. *Diabetes* 2002;51:2037-44.
- Rule DC., Broughton KS., Shellito SM., Maiorano G. (2002). Comparison of muscle fatty acid profiles and cholesterol concentrations of bison, beef cattle, elk and chicken. *Journal of Animal Science*, 80, 1202-1211.
- Ryder JW, Portocarrero CP, Song XM. Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes* 2001;50:1149 – 57.
- Ryhanen EL., Tallavaara K., Griinari JM., Jaakkola S., Mantere-Alhonen S., Shingfield KJ. Production of conjugated linoleic acid enriched milk and dairy products from cows receiving grass silage supplemented with a cereal-based concentrate containing rapeseed oil. *International Dairy journal* 15 (2005) 207-217.
- Saebø A., Perfield J.W., Delmonte P.M., Yurawecz P., Lawrence P., Brenna J.T., Bauman D.E. 2005. Milk fat synthesis is unaffected by abomasal infusion of the conjugated diene 18:3 isomers cis 6, trans 8, cis 12 and cis 6, trans 10, cis 12. *Lipids* 40, 89-95.
- Sampath H., Ntambi J.M. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 25:317-340, (2005).

- Santos-Silva J., Bessa RJB., Santos-Silva F. (2002). Effect of genotype, feeding system and slaughter weight on the quality of light lambs II. Fatty acid composition of meat. *Livestock Production Science* 77, 187-194.
- Santos-Silva J., Bessa RJB., Mendes IA. (2003). The effect of supplementation with expanded sunflower seed on carcass and meat quality of lambs raised on pasture. *Meat Science*, 65, 1301-1308.
- Santos-Silva J., Mendes IA., Portugal PV., Bessa RJB. (2004). Effect of particle size and soybean oil supplementation on growth performance, carcass and meat quality and fatty acid composition of intramuscular lipids of lambs. *Livestock Production Science*, 90, 79-88.
- Satory D., Smith S. Conjugated linoleic acid inhibits proliferation but stimulates lipid filling of murine 3t3-l1 preadipocytes, *J Nutr* 129 (1999) 92-97.
- Sauer F.D., Fellner V., Kinsman R., Kramer J.K.G., Jackson H.A., Lee A.J., Chen S. 1998. Methane output and lactation response in Holstein cattle with monensin or unsaturated fat added to the diet. *J. Anim. Sci.* 76: 906-914.
- Scheeder MRL (2004). Markanter Zusatznutzen mit funktionellen Fettsäuren. *Lipide in Fleisch* pp. 52-68.
- Schmid A., Collomb M., Sieber R., Bee G. Conjugated linoleic acid in meat and meat products: A review. *Meat Science* 73 (2006) 29-41.
- Scollan ND, Enser M, Gulati SK, Richardson I, Wood JD. (2003). Effect of including a ruminally protected lipid supplement in the diet on the fatty acid composition of beef muscle. *British Journal of Nutrition*, 90, 709-716.
- Sehat N., Kramer J.K.G., Mossoba M.M., Yurawecz M.P., Roach J.A.G., Eulitz K., Morehouse K.M., Ku Y. 1998. Identification of conjugated linoleic acid isomers in cheese by gas chromatography, silver ion high performance liquid chromatography and mass spectral reconstructed ion profiles. Comparison of chromatographic elution sequences. *Lipids* 33, 963-971.
- Selberg K.T., Lowe A.C., Staples C.R., Luchini N.D., Badinga L. 2004. Production and metabolic responses of periparturient Holstein cows to dietary conjugated linoleic acid and trans-octadecenoic acids. *J. Dairy Sci.* 87, 158-168.
- Shantha NC., Decker EA., Ustunol Z. 1992. Conjugated linoleic acid concentration in processed cheese. *JAOCs* 69: 425-8.
- Shantha NC., Decker EA. Conjugated linoleic acid concentrations in processed cheese containing hydrogen donors, iron and dairy-based additives. *Food Chemistry* 47: 257-261, 1993.

- Shantha N.C., Decker E.A., Hennig B. (1993). Comparison of methylation methods for the quantification of conjugated linoleic acid isomers. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists International* 76, 644-649.
- Shantha N.C., Crum A.D., Decker E.A. (1994). Evaluation of conjugated linoleic acid concentrations in cooked beef. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 42: 1757-60.
- Shantha N.C., Decker E.A. 1995. Conjugated linoleic acid concentrations in cooked beef containing antioxidants and hydrogen donors. *J. Food Lipids*. 2, 57-64.
- Shantha N.C., Ram L.N., O'Leary J., Hicks C.L., Decker E.A. (1995). Conjugated linoleic acid concentrations in dairy products as affected by processing and storage. *Journal of Food Science*, 60, 695-697.
- Shantha N. ve ark. (1997). A research note on conjugated linoleic acid concentration in semimembranosus muscle of grass and grain fed and zeranol implanted beef cattle. *Journal of Muscle Foods* 8: 105-110.
- Shimano H. 2001. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. *Prog. Lipid Res.* 40, 439-452.
- Shingfield K.J., Ahvenjarvi S., Toivonen V., Arola A., Nurmela K.V., Huhtanen P., Griinari J.M. (2003). Effect of dietary fish oil on biohydrogenation of fatty acids and milk fatty acid content in cows. *Anim. Sci.* 77, 165-179.
- Shingfield K.J., Reynolds C.K., Hervás G., Griinari J.M., Grandison A.S., Beever D.E. (2006). Examination of the persistency of milk fatty acid composition responses to fish oil and sunflower oil in the diet of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 89, 714-732.
- Shorland F.B., Weenink R.O., Johns A.T., McDonald I.R.C. The effect of sheep-rumen contents on unsaturated fatty acids. *Biochem. J.* 67:328-333, (1957).
- Shultz T.D., Chew B.P., Seaman W.R. Differential stimulatory and inhibitory responses of human MCF-7 breast cancer cells to linoleic acid and conjugated linoleic acid in culture. *Anticancer Res* 1992;12:2143-5.
- Simon E., Macarulla M.T., Churruga I., Fernandez-Quintela A., Portillo M.P. Trans 10, cis 12 conjugated linoleic acid prevents adiposity but not insulin resistance induced by an atherogenic diet in hamsters. *J Nutr Biochem* 2006: 17:126-31.
- Sirri F, Tallarico N, Meluzzi A, Franchini A. (2003). Fatty acid composition and productive traits of broiler fed diets containing conjugated linoleic acid. *Poultry Science*, 82, 1356-1361.
- Smedman A., Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans-metabolic effects. *Lipids* 2001;36:773-81
- Smith S.B., Hively T.S., Cortese G.M., Han J.J., Chung K.Y., Castenada P. ve ark. (2002). Conjugated linoleic acid depresses the Δ^9 desaturase index and stearoyl coenzyme A

desaturase enzyme activity in porcine subcutaneous adipose tissue. *Journal of Animal Science*, 80, 2110-2115

- Solomon R., Chase LE., Ben-Ghedalia D., Bauman DE. 2000. The effect of nonstructural carbohydrate and addition of full fat extruded soybeans on the concentration of conjugated linoleic acid in the milk fat of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 83.
- Song HJ, Sneddon AA, Barker PA. Conjugated linoleic acid inhibits proliferation and modulates protein kinase C isoforms in human prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 2004;49:100–8.
- Song HJ, Grant I, Rotondo D. Effect of CLA supplementation on immune function in young healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:508 – 17.
- Sonon RN., Beitz DC., Trenkle AH., Russell JR., Rosmann R. (2004). Conjugated linoleic acid (CLA) concentrations in beef tissues from cattle finished on pasture initially with limited grain. *Journal of Animal Science*, 79, 134.
- Stangl GI. Conjugated linoleic acids exhibit a strong fat to lean partitioning effect reduce serum VLDL lipids and redistribute tissue lipids in food restricted rats. *J Nutr* 2000;130:1140-6.
- Stangl GI. High dietary levels of a conjugated linoleic acid mixture alter hepatic glycerophospholipid class profile and cholesterol-carrying serum lipoproteins of rats. *J Nutr Biochem* 2000;11:184-91.
- Stanton C., Lawless F., Kjellmer G., Harrington D., Devery R., Connolly JF (1997). Dietary influences on bovine milk cis 9 trans 11 conjugated linoleic acid content. *Journal of Food Science*, 62, 1083-1086.
- Stanton C., Murphy J., McGrath E., Devery R. 2003. Animal feeding strategies for conjugated linoleic acid enrichment of milk. *Advances in conjugated linoleic acid research*, Vol 2 (s. 123-145).
- Stasinniewicz T., Strzetelski J., Kowalczyk J., Osieglowski S., Pustkowiak H. (2000). Performance and meat quality of fattening bulls fed complete feed with rapeseed oil cake or linseed. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 9, 283-296.
- Steinhart H., Rickert R., Winkler K. Identification and analysis of conjugated linoleic acid isomers. *Eur J Med Res* 2003;8:370-2.
- Sterchele PF., Vanden Heuvel JP., Davis JW. 2nd Shrago E., Knudsen J., Peterson RE. Induction of hepatic acyl-CoA-binding protein and liver fatty acid-binding protein by perfluorodecanoic acid in rats. Lack of correlation with hepatic long chain acyl-CoA levels. *Biochem Pharmacol* 1994; 48(5):955-66.
- St. John LC., Lunt DK., Smith SB. Fatty acid elongation and desaturation enzyme activities of bovine liver and subcutaneous adipose tissue microsomes. *J. Anim. Sci.* 69:1064-1073, (1991).

- Strzetelski J., Kowalezyk J., Osiegowski S., Stasiniewicz T., Lipiarska E., Pustkowiak H. (2001). Fattening bulls on maize silage and concentrate supplemented with vegetable oils. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 10, 259-271.
- Sugano M, Akahoshi A, Koba K, et al. Dietary manipulations of body fat-reducing potential of conjugated linoleic acid in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65:2535 – 41.
- Sutton J.D. 1989. Altering milk composition by feeding. *J. Dairy Sci.* 72:2801-2814.
- Szymczyk B, Pisulewski PM, Szczurek W, Hanczakowski P. (2001). Effects of conjugated linoleic acid on growth performance, feed conversion efficiency, and subsequent carcass quality in broiler chickens. *British Journal of Nutrition*, 85, 465-473.
- Szumacher-Strabel M., Potkanski A., Cieslak A., Kowalczyk J., Czauderna M. (2001). The effects of different amounts and types of fat on the level of conjugated linoleic acid in the meat and milk of sheep. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 10, 103-108.
- Takiguchi T., Kobayashi M., Nagashima C., Yamaguchi A., Nishihara T. ve Hasegawa K. Effect of prostaglandin E2 on recombinant human bone morphogenetic protein-2-stimulated osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res* 34, 431-436. (1999).
- Tanaka K., Shigeno K. 1976. The biohydrogenation of linoleic acid by Rumen microorganisms. *Jpn J Zootech Sci* 47: 50-53.
- Tanmahasamut P, Liu J, Hendry LB, Sidell N. Conjugated linoleic acid blocks estrogen signaling in human breast cancer cells. *J Nutr*2004;134:674–80.
- Taşan M., Dağlıoğlu O. Trans yağ asitlerinin yapısı, oluşumu ve gıdalarla alınması. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi* 2(1), (2005).
- Teko Ş. Beslenmede Fonksiyonel ve Alışıl gelmişin Dışında Üretilen Gıdaların Gelişimi. *Dünya Gıda Dergisi*, s. 49-50, sayı 1999-3, (1999).
- Tesfa A.T., Tuori M., Syrjala-Qvist L. 1991. High rapeseed oil feeding to lactating dairy cows and its effect on milk yield and composition in ruminants. *Finn. J. Dairy Sci.* 49: 65-81.
- Thiel-Cooper RL., Parrish FC., Sparks JC., Wiegand BR., Ewan RC. (2001). Conjugated linoleic acid changes swine performance and carcass composition. *Journal of Animal Science*, 79, 1821-1828.
- Thom E., Wadstein J., Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. *J. Int Med Res* 2001;29:392-6
- Thomas L.H. ve ark. 1981. Hydrogenated oils and fats; presence of chemically modified fatty acids in human adipose tissue. *Amer. J. Clin. Nutr.* 34 877-886.
- Thompson, H.J., Zhu, Z.J., Banni, S., Darcy, K., Loftus, T., Ip, C. 1997. Morphological and biochemical status of the mammary gland as influenced by conjugated linoleic acid: Implication for a reduction in mammary cancer risk. *Cancer Res.* 57, 5067–5072.

- Timmen H., Patton S. 1988. Milk fat globules: fatty acid composition, size and in vivo regulation of fatty liquidity. *Lipids* 23: 685-689.
- Tokuşoğlu Ö. Conjugated linoleic acid (CLA). Cis 9, trans 11 and trans 10, cis 12 isomer detection in crude and refined corn oils by capillary GC. *Grasas Y Aceites*, 59(2) Abril-Junio 146-151, 2008.
- Toomey S., Harhen B., Roche H.M., Belton O. Profound resolution of early atherosclerosis with conjugated linoleic acid. *Atherosclerosis* 2006.
- Tricon S, Burdge GC, Kew S. Effects of cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on immune cell function in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1626 – 33.
- Troegeler-Meynadir A., Nicot M.C., Bayourthe C., Moncoulon R., Enjalbert F. Effects of pH and concentrations of linoleic acids on extent and intermediates of ruminal biohydrogenation in vitro. *J. Dairy Sci.* 86: 4054-4063, (2003).
- Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Tanemura K. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes* 2000;49:1534 – 42.
- Tsuboyama-Kasaoka N, Miyazaki H, Kasaoka S, Ezaki O. Increasing the amount of fat in a conjugated linoleic acid-supplemented diet reduces lipodystrophy in mice. *J Nutr* 2003;133:1793– 9.
- Turpeinen, A.M., Mutanen, M., Aro, A., Salminen, I., Basu, S., Palmquist, D.L., Griinari, J. M.2002. Bioconversion of vaccenic acid to conjugated linoleic acid in humans. *Am. J. Clin. Nutr* 76, 504–510.
- Van Soest P.J. 1994. *Nutritional Ecology of the ruminant*. Cornell University Pres, Ithaca, NY.
- Valeille K., Gripois D., Bloquit M.F. Lipid atherogenic risk markers can be more favourably influenced by the cis 9 trans 11 octadecadienoate isomer than a conjugated linoleic acid mixture or fish oil in hamsters. *Br J Nutr* 2004;91:191-9.
- Valeille K., Ferezou J., Amsler G. A cis 9 trans 11 conjugated linoleic acid rich oil reduces the outcome of atherogenic process in hyperlipidemic hamster. *Am J Physiol Heart Cire Physiol* 2005;289:H652-9.
- Visonneau S, Cesano A, Tepper SA, Scimeca JA, Santoli D, Kritchevsky D. Conjugated linoleic acid suppresses the growth of human breast adeno carcinoma cells in SCID mice. *Anticancer Res*1997;17:969–73
- Wachira AM., Sinclair LA., Wilkinson RG., Enser M., Wood JD., Fisher AV. (2002). Effects of dietary fat source and breed on the carcass composition, n-3 polyunsaturated fatty acid and conjugated linoleic acid content of sheep meat and adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 88, 697-709.

- Wahle KWJ. Desaturation of long chain fatty acids by tissue preparations of the sheep, rat and chicken. *Comp. Bio-chem. Physiol.* 48B:87-105, (1974).
- Wahle KW, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Prog Lipid Res* 2004;43: 553 – 87.
- Wang YW., Jones P.J. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:941-55.
- Wang LS, Huang YW, Sugimoto Y. Effects of human breast stromal cells on conjugated linoleic acid (CLA) modulated vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) expression in MCF-7 cells. *Anticancer Res* 2005;25:4061–8.
- Wang LM, Lv JP, Chu ZQ, Cui YY, Ren XH. 2007. Production of conjugated linoleic acid by *Propionibacterium freudenreichii*. *Food chemistry* 103 (2007) 313-318.
- Ward R.J., Travers M.T., Richards S.E., Vernon R.G., Salter A.M., Buttery P.J., Barber M.C. 1998. Stearoyl-CoA desaturase mRNA is transcribed from a single gene in the ovine genome. *Biochim. Biophys. Acta* 1391, 145-156.
- Wargent E., Sennitt MV., Stocker C. Prolonged treatment of genetically obese mice with conjugated linoleic acid improves glucose tolerance and lowers plasma insulin concentration: possible involvement of PPAR activation. *Lipids Health Dis* 2005;4:3
- Watkins BA, Lippman HE, Le Bouteiller L, Li Y, Seifert M.F. Bioactive fatty acids role in bone biology and bone cell function. *Prog. Lipid Res.* 40 (2001) 125-148.
- Werner S.A., Luedecke L.O., Shultz T.D. 1992. Determination of conjugated linoleic acid content and isomer distribution in three Cheddar-type cheeses: Effects of cheese cultures, processing and aging. *J. Agric. Food Chem.* 40, 1817-1821.
- West D., Delany J., Camet P., Blohm F., Truett A., Scimeca J. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the Mouse, *Am J Physiol* 275 (1998) R667-R672.
- West D., Blohm FY, Truett AA, DeLany JP. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *J Nutr* 2000;130:2471 – 7.
- Whitlock L.A., Schingoethe D.J., Hippen A.R., Kalscheur K.F., Baer R.J., Ramaswamy N., Kasperson K.M. 2002. Fish oil and extruded soybeans fed in combination increase conjugated linoleic acids in milk of dairy cows more than when fed separately. *J. Dairy Sci.* 85, 234-243.
- Whigham LD, Cook EB, Stahl JL. CLA reduces antigen-induced histamine and PGE(2) release from sensitized guinea pig tracheae. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280:R908 – 12.

- Whigham LD, Higbee A, Bjorling DE, Park Y, Pariza MW, Cook ME. Decreased antigen-induced eicosanoid release in conjugated linoleic acid-fed guinea pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R1104 – 12.
- Williams N.K., Cannon C.Y., Espe D. 1939. Two methods of feeding soybean fat to cows and their effect on milk and butterfat production and on the nature of the butterfat. *J. Dairy Sci.* 22:442-443.
- Wilson T.A., Nicolosi R.J., Chrysam M., Kritchevsky D. Conjugated linoleic acid reduces early aortic atherosclerosis greater than linoleic acid in hypercholesterolemic hamsters. *Nutr Res* 2000;20:1795-805.
- Winzell MS, Pacini G, Ahren B. Insulin secretion after dietary supplementation with conjugated linoleic acids and n-3 polyunsaturated fatty acids in normal and insulin-resistant mice. *Am J PhysiolEndocrinol Metab* 2005
- Wood J.D., Richardson R.I., Nute G.R., Fisher A.V., Campo M. ve ark. (2004). Effects of fatty acids on meat quality: a review. *Meat Science*, 66(1), 21-32.
- Wolff, R.L., Precht D. (2002). Reassessment of the contribution of bovine milk fats to the trans 18:1 isomeric acid consumption by European populations. Additional data for ruminic (cis 9, trans 11 18:2) acid. *Lipids*, 37, 1149-1150.
- Wonsil B., Herbein J., Watkins B. Dietary and ruminally derived trans-18:1 fatty acids alter bovine milk lipids. *J. Nutr.* 124, 556-565, (1994).
- Woo AH., Kollodge S., Lindsay RC. (1984). Quantification of major free fatty acids in several cheese varieties. *Journal of Dairy Science*, 67, 874-878.
- Yamasaki M., Mansho K., Mishima H., Kasai M., SuganoM., Tachibana H. Dietary effect of conjugated linoleic acid on lipid levels in white adipose tissue of Sprague-Dawley rats. *Biotechnol Biochem* 63 (1999) 1104-1106.
- Yamasaki M, Ikeda A, Oji M. Modulation of body fat and serum leptin levels by dietary conjugated linoleic acid in Sprague–Dawley rats fed various fat-level diets. *Nutrition* 2003; 19:30 – 5.
- Yang M, Pariza MW, Cook ME. Dietary conjugated linoleic acid protects against end stage disease of systemic lupus erythematosus in the NZB/W F1 mouse. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2000;22:
- Yang M, Cook ME. Dietary CLA decreased weight loss and extended survival following the onset of kidney failure in NZB/W F1 mice. *Lipids* 2003;38:21 – 4.
- Yaygın H. 1999. Yoğurt Teknolojisi. Akdeniz Üniversitesi Yayınları, Yayın No: 75, Antalya.
- Yokoyama MT., Davis CL. Hydrogenation of unsaturated fatty acids by *Treponema (borrelia)* strain B25, a Rumen spirochete. *J. Bacteriol.* 107, 519-527, (1971).
- Yu Y, Correll PH, Vanden Heuvel JP. Conjugated linoleic acid decreases production of pro-

inflammatory products in macrophages: evidence for a PPAR gamma-dependent mechanism. *Biochim Biophys Acta* 2002;1581:89 – 99.

Yurawecz MP., Roach JAG., Sehat N., Mossoba MM., Kramer JKG., Fritsche J., Steinhart H., Ku Y. 1998. A new conjugated linoleic acid isomer, 7 trans, 9 cis-octadecenoic acid, in cow milk, cheese, beef and human milk and adipose tissue. *Lipids*. 33, 803-809.

Yurawecz MP., Kramer JKG., Ku Y. (1999). Methylation procedures for Conjugated linoleic acid. *Advances in conjugated linoleic acid research*, Vol 1 (s. 64-82). Champaign IL, USA: AOCS Pres.

Zambell K.L., Keim N.L., Van Loan M.D. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on body composition and energy expenditure. *Lipids* 2000; 35:777-82.

Zegarska Z., Paszczyk B., Borejszo Z. 1996. Trans fatty acids in milk fat. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 5:89-96.

Zhang H, Guo Y, Yuan J. Conjugated linoleic acid enhanced the immune function in broiler chicks. *Br J Nutr* 2005;94:746 – 52.

Zhang R.H., Mustafa A.F., Zhao X. *Animal Feed Science and Technology* 127 (2006) 220-233.

Zlatanov S., Laskaridis K., Feist C., Sagredos A. (2002). CLA content and fatty acid composition of Grek Feta and hard cheeses. *Food Chemistry*, 78, 471-477.

ÖZGEÇMİŞ

Yazar, 1979 yılında Antalya'nın Serik ilçesinde doğmuştur. İlk ve orta öğrenimini Antalya'da bitirmiş ve yüksek öğrenimini Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümünde 2004 yılında tamamlamıştır. Bir süre özel sektörde çalıştıktan sonra 2005 yılında Tekirdağ Tarım İl Müdürlüğünde göreve başlamış ve aynı yıl Gıda Mühendisliği bölümünde yüksek lisansa başlamıştır.

