

Süt Sfingolipidlerinin Sağlık Üzerine Etkisi

Tuğba Dedebaş, Zübeyde Öner

Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta
E-posta: zubeyde@mmf.sdu.edu.tr

ÖZET

Sfingolipidler, hayvansal ve bitkisel ürünlerde değişik oranlarda bulunur. Bu ürünler arasında süt ve süt ürünleri en iyi sfingolipid kaynağıdır. Sütçülük atıkları olan yayıkaltı ve peyniraltı suyu lipidlerinde oldukça yüksek orandadır. Peyniraltı suyunda bulunan sfingolipidler sütçülük katkıları olarak nitelendirilebilir ve fonksiyonel gıdalarda ticari olarak kullanılabilirler. Son zamanlarda sağlık üzerine etkilerinden dolayı büyük bir öneme sahiptir. Sfingolipidler, bazı prokaryotik hücre ve virüslere ek olarak bütün ökaryotik hücrelerde de bulunur. Sfingolipidlerin ince bağırsakta sindirilmeleri sonucu oluşan sindirim ürünleri olan seramid, sfingozin ve sfingomiyelin çok yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir. Sfingomiyelin kolesterol taşınımını ve metabolizmasını etkiler. Aynı zamanda damar sertliğini ya doğrudan ya da kolesterol gibi diğer risk faktörlerine etki ederek önler. Sfingolipidlerin damar sertliği için risk faktörü olan plazma kolesterolünü azalttığı farelerle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca fareler üzerinde yapılan birçok çalışmada seramid, sfingozin ve sfingomiyelin gibi biyolojik aktif bileşiklerin kolon kanseri riskini azalttığı belirlenmiştir. Bu biyolojik aktif bileşikler hücre gelişimini durdurucu ve hücre yıkımı üzerine birçok etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Sfingolipid, Sfingozin, Süt yağı, Kolesterol, Kolon kanseri

Effect of Milk Sphingolipids on Human Health

ABSTRACT

Sphingolipids are present in animal and vegetable products at various amounts. Among various sources, dairy and dairy products are considered the best. High amounts of sphingolipids can be found in butter serum and whey lipids. Sphingolipids of whey origin are regarded as dairy additives, thus they can be used as functional ingredients in foods. Recently, the beneficial effects of sphingolipids on human health have increased studies on these constituents. Sphingolipids are found in eukaryotic organisms as well as in some prokaryotes and viruses. Highly bioactive metabolites like ceramid, sphingosine and sphingomyelin are formed during the digestion of sphingolipids in the intestines. Sphingomyelin has an effect on the cholesterol transport and metabolism, and it may prevent atherosclerosis by either directly or by affecting other risk factors like cholesterol. Animal studies in rats have indicated that sphingolipids may reduce plasma cholesterol, a risk factor for atherosclerosis. Furthermore, some studies in rats have concluded that bioactive metabolites such as ceramid, sphingosine and sphingomyelin are affective compounds in reducing the risk of colon cancer. These bioactive compounds may have an influence on cell proliferation and apoptosis.

Key Words: Sphingolipid, Sphingosine, Milk lipids, Cholesterol, Colon cancer

GİRİŞ

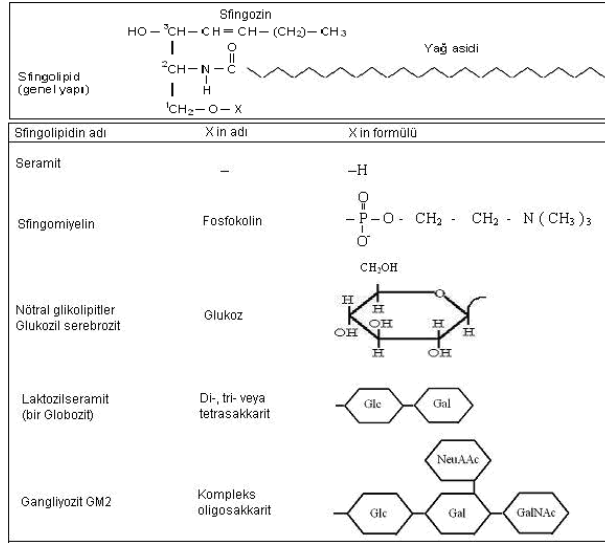
İlk kez 1884 yılında J.L.W. Thudichum tarafından beyinde yer alan kimyasal bileşiklerin tanımlanması sırasında izole edilmiş olan sfingolipidler, bazı prokaryotik ve virüslere ek olarak ökaryotik organizmaların membranlarında yapısal bileşikler olarak önemli görevler yapmaktadırlar. Sfingolipidler fonksiyonel bileşenlerdir, düşük konsantrasyonlarda sadece yapı üzerine etkili olmayıp aynı zamanda düzenleyici fonksiyonları da vardır Sfingolipidler süt ve

süt ürünlerinde 0,5-1 µmol/gr, et ve et ürünlerinde 0,3-0,5 µmol/gr, meyve ve sebzelerde ise < 0,1-2 µmol/gr bulunur. Gıdalarla alımında vücut ihtiyacının karşılanması düşünülmez ve günlük alım miktarı 0,3-0,4 g arasındadır [1, 2, 3, 4].

Membran lipidlerinin ikinci büyük sınıfını oluşturan sfingolipidler, içerdikleri temel gruplar esas alındığında sfingofosfolipidler ve glikosfingolipidler olmak üzere iki sınıfta değerlendirilirler [5]. Glikosfingolipidler seramid'e karbonhidratların bağlanması sonucu oluşur.

Sfingomiyelinler gliserofosfolipidler gibi negatif fosfat grubu ve pozitif yüklü azotlu baz taşıdıklarından amfipatik yapıya sahiptirler. Sfingomiyelinler, hayvan hücrelerinin plazma membranlarında bulunurlar. Beyin ve sinir dokusunda bol miktardadırlar. Miyelinli nöronların aksonlarını saran ve izole eden miyelin kılıf, iyi bir sfingomiyelin kaynağıdır [3].

Sfingolipidler bir veya iki hidrofobik açil zincirlerden ve hidrofilik baştan oluşan orta büyüklükte ($\pm 400-800$ Da) amfilik moleküllerdir. Hidrofilik kısım organofosfat grupları veya mono ve disakaritlerden hidrofobik kısım ise seramid bir parçadan meydana gelir [6, 7]. Diğer membran lipidlerinden farklı olarak gliserol yerine bir uzun zincirli aminoalkol olan "sfingozin" içeren kompleks lipidlerdir [8]. Yapısal olarak çeşitlilik gösterirler ve yapısında 70'in üzerinde uzun zincirli baz (sphingoid), onlara amid-bağlı yağ asidi ve 300'den fazla ana grup vardır [9].



Şekil 1. Sfingolipidlerin yapısı [10]

Sfingolipidlerin ana bileşeni olan sfingozin, 18 karbonlu bir bileşik olup uzun bir CH_2 zinciri, bir trans-çift bağı ve iki hidroksil grubu içeren doymamış bir amil alkindür [11]. Sfingozinin amino grup azotuna yağ asidinin amid bağı ile bağlanması sonucu seramid oluşur. Seramide fosforil kolin bağlanmasıyla, aynı zamanda sfingofosfolipid sınıfından olan sfingomiyelin oluşur [3].

SÜT ÜRÜNLERİNDE SFİNGOLİPİDLER

Sfingolipidler birçok gıdanın bileşiminde yer alır. Fakat sfingolipid içeriği ve gıdaların bu açıdan sınıflandırılması henüz yeterli kadar yapılmamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda birkaç gıda grubu sfingolipid kaynağı olarak gösterilmiştir. Sfingolipidler, et, süt, balık ve soya fasülyesi gibi ürünlerde bulunmaktadır [12]. Bu ürünler arasından süt ve süt ürünleri en iyi sfingolipid kaynaklarıdır. Meyve ve sebzeler oldukça az oranda sfingolipid içerir (100 $\mu\text{mol/kg}$) ancak soya fasülyesi mükemmel bir sfingolipid kaynağıdır (2400 $\mu\text{mol/kg}$) [13].

Yapılan araştırmalar sonucu sfingolipidlerin yayıkaltı ve peyniraltı suyu lipidlerinde oldukça yüksek oranlarda bulunduğu tespit edilmiştir [11]. Peyniraltı suyunun protein olmayan bileşikleri olan sfingolipidler değerli sütçülük katkıları olarak nitelendirilebilirler ve fonksiyonel gıdalarda ticari olarak kullanılabilirler [14].

Sütün baskın sfingolipidi sfingomiyelindir. Sfingomiyelinler toplam inek sütü fosfolipidlerinin yaklaşık 1/3'nü oluştururken toplam insan sütü fosfolipidlerinin % 38'ini oluşturduğu yapılan çalışmalar sonucu rapor edilmiştir [15].

Süt ürünlerindeki sfingolipidler çoğunlukla süt yağı globül membranına yerleşmiştir. Süt yağının oluşumu sırasında, yağ damlacıkları bu membran tarafından sarılır ve bu sayede süt serumunda yağ damlacıkları dengelenir. Bu membrandaki sfingolipidler çoğunlukla spesifik membran proteinleri ile birleşir. Sıcaklık, yağ, sütün bakteriyolojik kalitesi, laktasyon dönemi ve mevsim süt yağı globül membranının yapısını etkileyebilir. Isıl işlem, homojenizasyon, havalandırma ve çalkalama gibi işlemler yağsız süte geçen süt yağı globül miktarını artırır [6, 16].

Tablo 1. Farklı Süt Ürünlerindeki Sfingolipid Miktarları [17]

Süt Ürünleri	Sfingolipid Miktarı (mg/100g)
Tereyağ	27-71
Yayıkaltı	1-19
Çedar Peyniri	39
Cottage Peyniri	139
Krema	19-54
Quark Peyniri	10
Süt Tozu	6
Peyniraltı Suyu	5

Holstein ve Jersey ırkı ineklerin sütlerinde yapılan çalışmalar sonucu sfingomiyelin konsantrasyonları belirlenmiş ve Jersey ırkı ineklerden elde edilen süt yağının Holstein ırkı ineklerden elde edilen süt yağına göre sfingomiyelin miktarı süt yağ içeriğinin fazla olmasından dolayı daha yüksek oranda bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise beslenmelerine bakılmaksızın, ilk defa doğum yapan ineklerle, yaşlı inekler karşılaştırılmış ve ilk doğum yapan ineklerde sfingomiyeline bağlı stearik asit miktarının oldukça fazla ve palmitik asit miktarının ise daha az olduğu gösterilmiştir [18].

GIDALARDAKİ SFİNGOLİPİDLERİN YAPISAL DEĞİŞİMİ

Sfingolipidler, ana grupları ve yağ asitleri açısından gıda çeşitlerine göre değişim gösterir. Hayvansal kökenli (et, süt tavuk vb.) pek çok gıda, birçok farklı ana gruplarına (fosfotidil kolin, glukoz, N-asetil glukozamin, N-asetil galaktozamin, fruktoz ve galaktoz) ve seramid yapısından oluşan geniş spektrumlu kompleks (sfingomiyelin, serebrozit ve gangliyozit) sfingolipidlere sahiptir [2, 19]. Örneğin; süt litrede 39-119 mg sfingomiyelin, 6-11 mg glukosilseramid, 6.5-15 mg laktosilseramid ve yaklaşık 11 mg gangliyozit içerir [2]. Süt sfingomiyelinin lipid yapısı çoğunlukla sfingosin ve

16:0 , 22:0 ve 23:0 karbonlu major yağ asitlerine sahiptir [20]. Buna karşılık bitkilerin kompleks sfingolipidleri çoğunlukla glukoz, mannoz ve inositol bağlı seramidleridir.

Sfingolipidler, ince ve kalın bağırsakta sindirimleri sonucu seramid ve sfingozine parçalanırlar. Daha sonra bu parçalanma ürünleri olan seramid ve sfingozin ince bağırsak hücreleri tarafından absorbe edilerek yağ asitlerine parçalanır veya sfingolipid oluşturmak üzere tekrar birleşirler[17, 21]. Buna karşın, sindirilen sfingolipidlerin hepsi absorbe edilmezler. Nyberg ve ark [22], yaptıkları bir çalışma sonucu sfingomiyelin, seramid ve sfingozinin önemli bir miktarını ince bağırsakta, kalın bağırsakta ve dışkıda tespit etmişlerdir. Radyoaktif madde ile işaretlenmiş bileşikler farelere uygulandığında birçok sfingolipid metabolitlerinin bağırsak mukozasında kaldığını ancak sadece küçük bir miktarın lenf veya kan yolu ile vücuda geçtiğini göstermiştir.

SFİNGOLİPIDLERİN KANSER ÜZERİNE ETKİLERİ

Sfingomiyelin, seramid ve sfingozinin, kolon kanser hücrelerinde etkin olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir [17, 23]. Tümör oluşumu kimyasal yolla tetiklenmiş ya da genetik bozulma ile sağlanmış fareler üzerinde yapılan testlerde 0,025- 0,1 g/100g sfingolipidlerin kanserin hem erken hem de geç safhalarını inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca, tümör tipinde de önemli bir değişim gerçekleşmiştir; kötü huylu lenf kanserinden, daha iyi huylu adenomalara değişim olmuştur [17, 20, 24, 25]. Sfingolipidlerin etkilerinin tedavi edici olduğu kadar önleyici oldukları da bulunmuştur, yani, fareler tümör başlangıcından önce ve sonra sfingomiyelin ile beslendiğinde tümörde küçülme gözlenmiştir [26]. Farklı sfingolipid konsantrasyonlarının, sfingomiyelinaz aktivitesinde düşüş meydana getirdiği Hertvig ve ark. [27], tarafından tespit edilmiştir. Benzer bulgular, kolon kanser gelişimi riski yüksek olan kronik kolitli hastalar için de rapor edilmiştir [17, 28]. Bütün bu çalışmalar, sfingolipidlerce zengin gıdaların kolon kanserini önlemede ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda süt kaynaklı diğer sfingolipidler olan glukozilseramid, laktozilseramid ve gangliozid GD3'ün de benzer etkiler gösterebildiği ve kanser hücresi oluşumunu % 50–60 oranında inhibe edebildiği belirlenmiştir [3,11].

SFİNGOLİPIDLERİN KOLESTROL ÜZERİNE ETKİLERİ

İnce bağırsaktan kolesterolün emiliminde sfingolipidler önemli rol oynar. Yapılan birçok çalışmada sfingomiyelinin farelerde kolesterol absorpsiyonunu önemli düzeyde düşürdüğü belirlenmiştir. Bazı araştırmacılar tarafından bu düşüşün sebebi olarak sütte bulunan uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin neden olduğunu belirtmişlerdir. Gıdaya %0,1, %0,5 ve % 5 oranlarında süt sfingomiyelin'nin ilavesi, kolesterol absorpsiyonunda sırayla % 20,4, % 53,8 ve % 85,5

düşüş sağlamıştır Sütten elde edilen sfingomiyelin, diğer kaynaklardan elde edilenlere göre kolesterol absorpsiyonunu daha fazla sağlamıştır [17, 29, 30, 31]. Nyberg, Duan, ve Nilsson [22] tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada kolesterol varlığında sfingolipid metabolitlerinin % 38'i dışkıda tespit edilirken, herhangi bir sterol bulunmadığında, bu oran % 16 olarak bulunmuştur.

SFİNGOLİPIDLER VE DİĞER ÖNEMLİ ETKİLERİ

Seramid ve sfingozin hücre türlerinin gelişimi üzerine ince ve kalın bağırsakta ölümcül bir etki gösterir. Bu etki hücrede çekirdeğe olan iletişimi etkilediği gibi, hücre gelişimini durdurucu ve hücre yıkımı üzerinde de birçok etkiye sahiptir. Sfingolipidlerin parçalanma ürünü olan sfingozin, elektriksel uyarı ile açılan Ca^{+2} kanalları doğrudan birbirini etkileyerek Ca^{+2} homeostazisini değiştirdiğinden dolayı kuvvetli sinyalizasyon molekülüdür [4].

Seramid ve seramid 1 fosfat gibi sfingolipidler immün sistemin gelişimi, aktivasyonu ve regülasyonu açısından önemli role sahiptir. Bu bileşikler normal sütte düşük oranda bulunurken kolostrum sütünde yüksek oranda bulunurlar [32].

Süt ürünlerindeki sfingolipidler kozmetik endüstrisinde hammadde olan seramid üretiminde kullanılır. Margarin, mayonez, çikolata ve instant ürünler gibi ürünlerde emülsifiye, kabartma ve ıslatma özelliklerinden dolayı sfingolipidler yaygın bir şekilde gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır [6].

Süt yağı mide-bağırsak enfeksiyonlarında önleyici etkiye sahiptir. Genellikle gram pozitif bakteriler gram-negatif bakterilere göre lipidlere daha duyarlıdır. C_{10} , C_{12} yağ asitleri ve sfingolipidlerin yağ asitleri bakterisidal etkiye sahiptir [33].

SFİNGOLİPIDOZLAR

Membranlarda mevcut bulunan sfingolipidlerin sentez ve yıkımı miktarları daima sabit olmalıdır. Yıkım için gerekli olan özgün bir hidrolaz enziminin kısmen ya da tamamen eksik olması durumunda sfingolipidler lizozomlarda birikir. Bu eksikliklerden dolayı oluşan hastalıklar sfingolipidozlar olarak adlandırılır. Sfingolipidozlar, hidrolaz enziminin eksikliği sonucu, sinir dokusunda önemli bozukluklar ortaya çıkar ve erken ölüme yol açabilir. Doğumdaki görülme sıklıklarına göre oluşan sfingolipidozlar şunlardır [34];

Gaucher hastalığı Beta galaktozidaz enzim eksikliğinde ortaya çıkar 3 tipi vardır. Bulguları kaba yüz görünümü, büyük dil, dişetlerine hiperplazi ve eklem sertlikleridir. Tay-Sachs hastalığı N-Asetil heksosamidaz enzim eksikliğinde ortaya çıkar. Gözde kırmızı lekeler, körlük, kas zayıflığı, ölümcüldür. Fabry hastalığı Lizozomal asit seramidaz aktivitesi eksikliğinde ortaya çıkar. Kırmızı-mor deri döküntüleri, böbrek ve kalp yetmezliğine sebep

olur. Krabbe hastalığı Galaktoserebrosid beta galaktozidaz enzim eksikliğinde ortaya çıkar. Mental gerilik, körlük, sağırılık görülür. Sandoff hastalığı Tay-sach hastalığı ile aynı olup ilerleme hızı daha fazladır. Her bozukluğa özgün bir lizozomal hidrolitik enzim eksikliği bulunur. Bu yüzden her hastalıkta sadece tek bir sfingolipid tutulan organda birikir. Enzim eksikliği genellikle yaşamın ilk aylarından hemen sonra ölüme sebep olur (Gaucher ve Fabry hastalığı hariç). Sfingolipidozlar otozomal resesif hastalıklardır (Fabry hastalığı hariç). Sfingolipidozların görülme sıklığı çoğu toplumlarda düşüktür. Fakat Gaucher ve Tay-Sachs hastalıkları Yahudilerde ve Japonlarda sıklıkla görülür [35].

SONUÇ

Sfingolipidler birçok gıda maddesinde bulunmaları ve potansiyel biyolojik aktiviteleri nedeniyle fonksiyonel gıda bileşenleri olarak değerlendirilir. Gıdalarda farklı miktarlarda bulunan sfingolipidler insan beslenmesi ve sağlığı üzerine önemli rol oynar. Bilindiği gibi bağırsak kanserleri ve birçok kanser-diyet ile ilişkilendirilmektedir. Sfingolipidler ve onların parçalanma ürünleri sağlık ile yakın ilişkilendirilmiştir. Bunların kanser, LDL-kolesterolün azalması, immün sistemin regülasyonu ve patojen bakterilerin inhibisyonu üzerinde önemli etkileri bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Gıdalarla alınan sfingolipidler günlük enerji ihtiyacına herhangi bir katkısı yoktur. Temel gıda maddesi olarak da kabul edilmez. Ancak biyolojik aktiviteleri nedeniyle gıdaların fonksiyonel bileşenleridir. Bu anlamda damar sertliği ve kolon kanseri gibi hastalıkların tedavisinde etkileri ortaya konmuştur. Ancak bu bileşiklerin biyolojik işlemlerdeki karmaşıklığı nedeniyle bu konudaki çalışmaların insanlarda ve hayvanlarda daha yoğun yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Merrill, H.A. JR., Schmelz, E.M., Wang, E., Schroeder, J.J., Dillehay, D.L., Riley, R.T., 1995. Role of dietary sphingolipids and inhibitors of sphingolipid metabolism in cancer and other diseases. *American Institute of Nutrition* 95: 1677-1681
- [2] Vesper, H., Schmelz, E.M., Nikolova-Karakashian, M.N., Dillehay, D.L., Lynch, D.V., Merrill, A.H. JR., 1999. Sphingolipids in food and the emerging importance of sphingolipids to nutrition. *American Society for Nutritional Sciences* 129: 1239-1250.
- [3] Altınışık, M., 2006. www.mustafaaltinisik.org.uk/67-1-2-07.ppt.10.07.2009 ,11:00.
- [4] Ribar, S., Karmelic, I., Mesaric, M., 2007. Sphingoid bases in dairy products. *Food Research International* 1-7.
- [5] Kınık, Ö., Kavas, G., 2001. Sfingolipidler: Metabolizmaları ve sağlık üzerindeki etkileri. *Dünya Gıda* 9: 89-91.
- [6] Rombaut, R., Camp, J.V., Dewettinck, K., 2006. Phospho- and sphingolipid distribution during processing of milk, butter and whey. *International*

- Journal of Food Science and Technology* 41: 435-443.
- [7] Vanhoutte, B., Rombaut, R., Dewettinck, K., Van der Meeren, P., 2004. Phospholipids. In: *Food Analysis*, 2nd edn (edited by L.M.L. Nollet), 349-382.
- [8] Bell, R.M., Hannun, Y.A., Merrill, H.A. JR., 1993. Sphingolipids and their metabolites. *Advances in Lipid Research*, 25.
- [9] Merrill, H.A. JR., Schmelz, E.M., Wang, E., Dillehay, D.L., Rice, L.G., Meredith, F., Riley, R.T., 1997. Importance of sphingolipids and inhibitors of sphingolipid metabolism as components of animals diets. *Journal of Nutrition* 127: 830-833.
- [10] www.biochem.arizona.edu.sphingolipid. 31.05. 2009 05:29:53 GMT.
- [11] Gürsoy, O., Kınık, Ö., 2004. Süt yağının antikanserojenik ajanları: sfingolipidler. *Akademik Gıda* 2(11): 27-28.
- [12] Olsson, M., Duan, R-D., Ohlsson, L., Nilsson, A., 2004. Rat intestinal ceramidase: purification, properties, and physiological relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287: 929-937.
- [13] Schmelz, E.M., 2000. Dietary sphingomyelin and other sphingolipids in health and disease. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 25: 135-139.
- [14] Karagözlü, C., Bayarar, M., 2004. Peyniraltı suyu proteinlerinin fonksiyonel özellikleri ve sağlık üzerine etkileri. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 41(2): 197-207.
- [15] Pfeuffer, M., Schrezenmeir, J., 2001. Sphingolipids: metabolism and implications for health. *Bulletin International Dairy Federation* 363: 47-51.
- [16] Toklu, G.Ş., 2001. Süt yağı ve antikarsinojenik bileşenleri. *Dünya Gıda Yayınları*, 9, 86- 88.
- [17] Rombaut, R., Dewettinck, K., 2006. Properties, analysis and purification of milk polar lipids. *International Dairy Journal* 16: 1362-1373.
- [18] Graves, E.L.F., Beaulieu, A.D., Drackley, J.K., 2007. Factors affecting the concentration of sphingomyelin in bovine milk. *J. Dairy Science* 90: 706-715.
- [19] Merrill, A.H. JR., Sweeley, C.C., 1996. Sphingolipids: metabolism and cell signaling. Elsevier Ltd., 43-73.
- [20] Schmelz, E.M., Dillehay, D.L., Webb, S.K., Reiter, A., Adams, J., Merrill, A.H. JR., 1996. Sphingomyelin consumption suppresses aberrant colonic crypt foci and increases the proportion of adenomas versus adenocarcinomas in CF1 mice treated with 1,2-dimethylhydrazine: implications for dietary sphingolipids and colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 56: 4936-4941.
- [21] Schmelz, E. M., Crall, K. J., Larocque, R., Dillehay, D. L., ve Merrill, A.H. 1994. Uptake and metabolism of sphingolipids in isolated intestinal loops of mice. *Journal of Nutrition* 124: 702-712.
- [22] Nyberg, L., Duan, R. D., ve Nilsson, A. 2000. A mutual inhibitory effect on absorption of sphingomyelin and cholesterol. *Journal of Nutritional Biochemistry* 11: 244-249.
- [23] Duan, R. D. 2005. Anticancer compounds and sphingolipid metabolism in the colon. *In vivo*, 19: 293-300.

- [24] Schmelz, E. M., 2004. Sphingolipids in the chemoprevention of colon cancer. *Frontiers in Bioscience* 9: 2632-2639.
- [25] Schmelz, E. M., Sullards, M. C., Dillehay, D. L., ve Merrill, A. H. 2000. Colonic cell proliferation and aberrant crypt foci formation are inhibited by dairy glycosphingolipids in 1,2-dimethylhydrazine-treated CF1 mice. *Journal of Nutrition* 130: 522-527.
- [26] Lemonnier, L. A., Dillehay, D. L., Vespremi, M. J., Abrams, J., Brody, E., Schmelz, E. M. 2003. Sphingomyelin in the suppression of colon tumors: Prevention versus intervention. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 419: 129-138.
- [27] Hertervig, E., Nilsson, A., Nyberg, L., ve Duan, R. D. 1997. Alkaline sphingomyelinase activity is decreased in human colorectal carcinoma. *Cancer* 79: 448-453.
- [28] Sjoqvist, U., Hertervig, E., Nilsson, A., Duan, R. D., Ost, A., Tribukait, B., 2002. Chronic colitis is associated with a reduction of mucosal alkaline sphingomyelinase activity. *Inflammatory Bowel Diseases* 8: 258-263.
- [29] Eckhardt, E. R. M., Wang, D. Q. H., Donovan, J. M., Carey, M. C. 2002. Dietary SM suppresses intestinal cholesterol absorption by decreasing thermodynamic activity of cholesterol monomers. *Gastroenterology* 122: 948-956.
- [30] Noh, S. K., ve Koo, S. I. 2004. Milk sphingomyelin is more effective than egg sphingomyelin in inhibiting intestinal absorption of cholesterol and fat in rats. *Journal of Nutrition* 134: 2611-2616.
- [31] Lopez, C., Madec, M-N., Jimenez-Flores, R., 2009. Lipid rafts in the bovine milk fat globule membrane revealed by the lateral segregation of phospholipids and heterogeneous distribution of glycoproteins. *Food Chemistry* doi: 10.1016/j.foodchem.2009.09.065
- [32] Cinque, B., Marzio, L.D., Centi, C., Di Rocco, C., Riccardi, C., Cifone, M.G., 2003. Sphingolipids and the immune system. *Pharmacological Reserach* 47: 421-437.
- [33] Akalın, S., Gönç, S., Ünal, G., 2006. Functional properties of bioactive components of milk fat in metabolism. *Pakistan Journal of Nutrition* 5(3): 194-197.
- [34] Champe, P.C., Harvey, R.A., 1997. Lippincott's Illustrated reviews serisinden: Biyokimya, Nobel Yayınları, 191-202s. İstanbul.
- [35] Hizel, S. <http://yukle.tibbiyeli.net/dosyalar/48690828bc/sfingolipid.ppt>.10.07.2009 11:05.
-