



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İLK GÜN KOLOSTRUMUNDA İMMÜNGLOBULİN A,
İMMÜNGLOBULİN M DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF
KAPASİTELERİN ANNENİN YAŞI, DOĞUM SAYISI, BEBEK
CİNSİYETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Davut Sinan KAPLAN
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cahit BAĞCI

GAZİANTEP
2013



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İLK GÜN KOLOSTRUMUNDA İMMÜNGLOBULİN A,
İMMÜNGLOBULİN M DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF
KAPASİTELERİN ANNENİN YAŞI, DOĞUM SAYISI, BEBEK
CİNSİYETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Davut Sinan KAPLAN
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cahit BAĞCI

GAZİANTEP

2013

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince sadece akademik olarak değil hayatın her aşamasına hazırlanmamda büyük emeği olan, öğrencilerinin fikir ve düşüncelerine değer veren, hakkını ödeyemeyeceğim kıymetli Hocam Sayın Prof. Dr. Cahit BAĞCI'ya

Tezin her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Ecir Ali ÇAKMAK'a

Doktora eğitimime katkıları olan Fizyoloji A.D. öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Ramazan BAL, Sayın Doç. Dr. Beyhan CENGİZ, Sayın Doç. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Tuncer DEMİR'e

Farklı üniversitelerde öğretim üyesi olan ve doktora eğitimime katkıları olan Hocalarım Sayın Prof. Dr. Sadrettin PENÇE ve Sayın Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK'a

İyi niyeti ve desteğinden dolayı Sayın Enstitü Müdürü Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU ve tezdeki parametrelerin ölçüm ve değerlendirmesinde katkıları bulunan Sayın Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya

Tezin her aşamasındaki organizasyonu ve özellikle de preanalitik kısmındaki desteğinden dolayı, dostluğunu esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Mustafa Örkmez'e

Her zaman yardım ve desteğini hissettiğim kıymetli dostum Öğr. Gör. Hakim ÇELİK'e Örneklerinin toplanması sırasında katkıları bulunan Sayın Uzm. Dr. Özge KÖMÜR, Sayın Uzm. Dr. Seyhun SUCU ve katkısı bulunan bütün hemşirelere

Doktora eğitimim boyunca sıklıkla soru ve problemlerimize maruz kalan Sayın Enstitü Sekreteri Eşref Şefik ERCAN'a

Bizleri hemen her gün görmesine rağmen sabırla misafir eden Sayın Rektör Danışmanı Sekreteri H. Olcay TOHUMCU'ya

Arkadaşlıklarını ve manevi desteklerini esirgemeyen bölüm arkadaşlarıma

Bana yıllarca sonsuz sabırla katlanma zahmetini gösteren Ailem Fatoş & İhsan KAPLAN çiftine ve Ablam Uzm. Dr. Nurgül KAPLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından TF.13.06 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi.....	5
2.1.1. Meme Gelişimi (Mamogenez).....	5
2.1.2. Meme Yapısı.....	6
2.1.3. Gebelikte Meme Fizyolojisi.....	8
2.1.4. Süt Yapımı (Laktogenez).....	8
2.1.5. Hormonlar ve Süt Yapımı.....	10
2.1.5.1. Progesteron.....	10
2.1.5.2. Prolaktin.....	10
2.1.5.3. Kortizol.....	13
2.1.5.4. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH).....	14
2.1.5.5. Prolaktin İnhibe Edici Faktör (PIH).....	14
2.1.5.6. Oksitosin.....	14
2.1.6. Süt Sekresyonu	15
2.1.7. Süt Yapımının Devamlılığı (Galaktopoez).....	16
2.1.8. Emzirme.....	16
2.2. Anne Sütünün Yapısı ve Fizyolojisi.....	17
2.2.1. Kolostrum.....	18
2.2.2. Geçiş Sütü.....	19

2.2.3.	Olgun Süt.....	19
2.2.4.	Yapısal Özellikleri.....	19
2.2.4.1.	Kalori Yoğunluğu.....	20
2.2.4.2.	Süt Hacmi ve Depolama Kapasitesi.....	20
2.2.4.3.	Süt Rengi.....	21
2.2.4.4.	Besleyici değeri.....	21
2.2.4.5.	Yağ İçeriği.....	22
2.2.4.6.	Laktoz.....	23
2.2.4.7.	Protein.....	23
2.2.4.8.	Vitamin ve Mineraller.....	24
2.2.5.	Anne Sütünün İmmünolojik Özellikleri.....	25
2.2.5.1.	Hücreler.....	25
2.2.5.2.	İmmünglobulinler.....	27
2.2.5.3.	Diğer Biyoaktif Maddeler.....	30
2.2.5.4.	Anne Sütünün Koruyucu Özellikleri.....	33
2.2.6.	Anne Sütündeki Oksidan ve Antioksidanlar	34
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1.	Araştırma Yöntemi.....	36
3.2.	Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	36
3.3.	Araştırma Kapsamına Alınmayacak Durumlar.....	36
3.4.	Araştırma Protokolü.....	37
3.5.	Yapılan Ölçümler ve İzlenen Parametreler	37
3.5.1.	Örneklerin Hazırlanması.....	37
3.5.2.	Total Oksidan Kapasite (TOK) Ölçümü	38
3.5.3.	Total Antioksidan Kapasite (TAK) Ölçümü.....	38
3.5.4.	Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü.....	39

3.5.5.	İmmünglobulin A (İgA) ve İmmünglobulin M (İgM) Ölçümü.....	40
3.5.6.	Verilerin Değerlendirilmesi.....	40
4.	BULGULAR	42
4.1.	Total Oksidan Kapasite (TOK) Seviyeleri.....	43
4.2.	Total Antioksidan Kapasite (TAK) Seviyeleri.....	45
4.3.	Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	46
4.4.	İmmünglobulin A (İgA) Değerleri.....	48
4.5.	İmmünglobulin M (İgM) Değerleri.....	49
5.	TARTIŞMA	55
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	63
7.	KAYNAKLAR	65
	ÖZGEÇMİŞ	79

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Kolostrum ve olgun sütteki çeşitli bileşenler.....	18
Tablo 2.	Laktasyonun 1.-28. günleri arasında (kolostrumdan- olgun süte) bebeklerin süt tüketimi, kolostrum ve olgun sütteki laktoz, yağ, protein değişimleri	23
Tablo 3.	1-36. Laktasyon günleri arasındaki süt kompozisyonu (Ortalama \pm s.s.).....	24
Tablo 4.	Anne sütünde bulunan anti bakteriyel faktörler ve fonksiyonları.....	31
Tablo 5.	Anne sütünde bulunan antiviral faktörler ve fonksiyonları.....	32
Tablo 6.	Anne sütünde bulunan antiprotozoan faktörler ve fonksiyonları.....	32
Tablo 7.	Anne sütünün antiinflamatuvar özellikleri.....	33
Tablo 8.	Kolostrum örneği toplanan annelere ve bebeklerine ait demografik özellikler.....	42
Tablo 9.	Bir günlük kolostrumda total oksidan kapasite değerleri ve gruplara göre değişimleri (n=85).....	44
Tablo 10.	Bir günlük kolostrumda total antioksidan kapasite değerleri ve gruplara göre ortalamaları (n=90).....	45
Tablo 11.	Kolostrum örneklerinde hesaplanan OSİ değerleri ve gruplara ait ortalamalar.....	46
Tablo 12.	Kolostrum örneklerindeki İgA miktarları ve gruplara göre incelenmesi (n= 76)	48
Tablo 13.	Kolostrum örneklerindeki İgM miktarları ve gruplara göre incelenmesi (n=73).....	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Meme yapısı ve alveolün anatomik görünümü	7
Şekil 2.	Alveolar hücrelerin laktogenezdeki değişimleri.....	9
Şekil 3.	Gebelikte, doğumda, postpartum dönemde ve emzirme anındaki hormon seviyeleri.....	11
Şekil 4.	Total oksidan kapasite grafiği.....	52
Şekil 5.	Total antioksidan kapasite grafiği	52
Şekil 6.	Oksidatif stres indeksi grafiği.....	53
Şekil 7.	İmmünglobulin-A grafiği.....	53
Şekil 8.	İmmünglobulin-M grafiği.....	54

KISALTMALAR

AA	Araşidonik asit
ACTH	Adreno cortico tropic hormone
BALT	Bronchial-associated lymphoid tissue
CMV	Cytomegalovirus
DHA	Doksaheksanoik asit
GALT	Gut-associated lymphoid tissue
hCG	Human corionic gonadotropin
IL-6	Interleukin-6
IgA	Immunoglobulin-A
IgM	Immunoglobulin-M
İgA	İmmünglobulin-A
İgD	İmmünglobulin-D
İgE	İmmünglobulin-E
İgG	İmmünglobulin-G
İgM	İmmünglobulin-M
MER	Meme ejeksiyon refleksi
NSVD	Normal spontan vaginal doğum
OSİ	Oksidatif stres indeksi
OSI	Oxidative stres index
PIH	Prolactin inhibiting hormone
pİgR	Polimerik immünglobulin reseptörü
RIA	Radio immune assay
ROT	Reaktif oksijen türleri
RSV	Respiratory syncytial virus
sİgA	Sekretuar immünglobulin-A
TAK	Total antioksidan kapasite
TNF- α	Tumor necrosis factor
TOK	Total oksidan kapasite
TSH	Tiroid stimülan hormon
TAC	Total antioxidant capacity
TOC	Total oxidant capacity

ÖZET

İLK GÜN KOLOSTRUMUNDA İMMÜNGLOBULİN A, İMMÜNGLOBULİN M DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF KAPASİTELERİN ANNENİN YAŞI, DOĞUM SAYISI, BEBEK CİNSİYETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Davut Sinan KAPLAN
Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cahit BAĞCI
Eylül 2013, 79 sayfa

Kolostrum, yapısında bulunan immünglobulinler, antioksidanlar ve diğer çok sayıdaki savunma elemanlarını konsantre şekilde bulunduran bebekler için ilk savunmada görev alan yaşam destekleyici bir sıvıdır.

Bu çalışmada laktasyonun ilk günü, sabah 10:00-12:00 saatleri arasında annelerden alınan kolostrumda TAK, TOK, OSİ, İgA ve İgM düzeylerini belirlemeyi, ayrıca tüm bu parametrelerin anne doğum sayısı, anne doğum yaşı ve bebek cinsiyeti ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma, toplam 90 anneden alınan kolostrum örnekleri santrifüj aşamalarından geçirilerek pellet ve yağ tabakası ayrıldıktan sonra kolostrum serumu haline gelen örneklerde gerçekleştirilmiştir. Kolostrum TAK, TOK ve OSİ değerleri, otomatik bir analizörde, İgA ve İgM ölçümleri ise tam otomatik nefelometre ölçülmüştür.

Bu çalışmadan elde edilen verilerle laktasyonun ilk 24 saatinde meme bezlerinden salgılanan kolostrum örneklerinde TAK, TOK, OSİ değerleri ve bu değerlerin anne doğum sayısı, anne doğum yaşı ve bebek cinsiyeti ile ilişkisi, ayrıca kolostrum İgA ve İgM değerlerinin bebek cinsiyetine göre değişiklik gösterebileceği ilk kez tanımlanmış oldu. Yapılan ölçümlerde kolostrum TAK seviyesi, anne doğum sayısı, anne doğum yaşı ve bebek cinsiyeti ile anlamlı bir değişiklik göstermezken, TOK ve OSİ değerleri 18-30 yaşında doğum yapan annelerde, 30 yaşından sonra doğum yapanlara göre anlamlı şekilde daha düşük bir seviyede bulundu. Kolostrum İgA ve İgM değerleri primipar annelerde multipar annelere oranla anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken, anne yaşı ile herhangi bir değişiklik görülmedi. Ayrıca kız bebeklerin emzirildiği kolostrumda erkek bebeklere oranla anlamlı şekilde yüksek İgA ve İgM değerleri elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, İmmünglobulin, Kolostrum, Total oksidan, Total antioksidan.

ABSTRACT

DETERMINATION OF COLOSTRUM IMMUNOGLOBULIN A, IMMUNOGLOBULIN M CONCENTRATIONS AND OXIDATIVE CAPACITY, EFFECT OF MATERNAL AGE, PARITY AND INFANT GENDER IN THE FIRST DAY OF LACTATION.

Davut Sinan KAPLAN
Ph.D Thesis, Department of Physiology
Supervisor: Prof. Dr. Cahit BAĞCI
September 2013, 79 page

Colostrum contains concentrated immunoglobulins, antioxidants and many other immune components and it is a life supporting liquid for the first defense of neonates.

The aims of this study were to determine level of total antioxidant capacity (TAC), total oxidant capacity (TOC), oxidative stress index (OSI), concentration of IgA and IgM in the colostrum from mothers, which is taken in the first day of lactation and at times between 10:00-12:00 a.m. It was also aimed if there is any relationship between all these parameters and maternal age, maternal parity and infant gender.

The analysis was performed in serum samples of colostrum, which were collected from 90 mothers. Values of TAC, TOC and OSI were measured using an automatic analyzer with kits. IgA and IgM measurements were performed using commercially available IgA and IgM kits by fully automated nephelometry.

With data obtained from this study, relationship between levels of TAC, TOC, OSI in the first 24 hours of lactation and maternal age, parity and infant gender and also concentrations of IgA and IgM could change dependency on the gender of the infant have for the first time been documented. But, mothers of 18 to 30 years old ages have significantly lower colostrum TOC and OSI level compared with the mother of older than 30 years old age. IgA and IgM values of primiparous mother's colostrum significantly higher than those in multiparous mothers, while there were no correlation between the age of the mother and concentration of IgA and IgM. Also significantly higher colostrum IgA, and IgM values were obtained in the female infants fed colostrum than male's fed.

Keywords: Breast milk, Colostrum, Immunoglobulin, Total oxidant, Total antioxidant.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anne sütü, bebek beslenmesinde altın standart olarak kabul edilir. Çünkü optimal büyüme ve gelişme ancak anne sütü olarak mümkündür. Anne sütü, besinleri bebeğe aktarabilir, biyokimyasal sistemleri etkileyebilir, immüniteyi güçlendirebilir ve pek çok patojeni yok edebilir. Bu nedenle zaman zaman “beyaz kan” olarak da adlandırılmıştır. Yeni laboratuvar tekniklerinin gelişmesiyle anne sütündeki çeşitli enzim, hormon, immün faktörler ve antioksidanlar üzerine pek çok araştırma yapılmış ve sonuç olarak, konuyla ilgili çalışan pek çok araştırmacı anne sütünün yaşam destekleyici olduğunu söylemiştir.

Lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidasyon ürünlerinin ortamda artması oksidatif stresi yansıtır. Oksidatif stresin derecesini, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oksidasyon gücü ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge belirlemektedir. Antioksidan savunmanın amacı; ROT’un neden olacağı olumsuz etkilere karşı organizmayı korumaktır (1). Bebekler doğum esnasında artan ROT üretimi nedeniyle oksidatif strese maruz kalmakta ve aynı zamanda E vitamini yada glutasyon peroksidaz gibi antioksidanlarda da azalma ile karşı karşıya kalmaktadırlar (2). Kronik akciğer hastalığı, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi ve intraventriküler-periventriküler kanama gibi yenidoğanda sıklıkla görülebilen bozuklukların çoğunun antioksidan kapasite ve oksidatif stres arasındaki dengesizlik nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (3).

İmmünglobulin A (İgA) kolostrumda en fazla bulunan antikordur. Doğum sonrası (postpartum) 4. haftaya kadar bir düşüş olsa da, önemli düzeyde İgA ilk yıl boyunca korunur ve hatta yaşamının ikinci yılında bebek kısmen emzirilirken bile sütte önemli miktarda bulunmaktadır (4). İmmünglobulin A, annenin kişisel özellikleriyle ve bebeğin doğum haftasıyla ilgili değişiklik gösterebilmektedir. Miadından önce (< 37 hf.) doğum yapan annelerin kolostrum ve sütlerinde, miadında (37-42 hf.) doğum yapanlara oranla, İgA’ nın da içinde bulunduğu pek çok savunma elemanı daha fazla bulunmaktadır (5)

Annenin yaşı ile ilgili yapılan çalışmalarda, İgA düzeyleri ve anne yaşı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (6, 7). Annenin doğum sayısı ve immünojenik parametrelerin değerlendirildiği çalışmalarda tek doğum yapmış (primipar) annelerin, çoklu doğum yapanlara (multipar) oranla kolostrum veya olgun sütlerinde daha fazla

İgA bulunduğunu gösterirken (8, 9), bazıları ise doğum sayısı ve İgA arasında bir ilişki bulamamışlardır (6, 10). Yeni doğan, enfeksiyonlara karşı korunmada İmmünglobulin M (İgM) üretme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle kolostrumdaki İgM oranı emzirme boyunca gitgide düşme eğilimindedir (11). İmmünglobulin M, annenin kişisel özellikleriyle ve bebeğin doğum haftasıyla ilgili İgA' dan daha az değişiklik göstermektedir. Miadından önce doğum yapan annelerin kolostrum ve sütlerinde, miadında doğum yapanlara oranla, İgM düzeylerinde bir fark bulunmamıştır (6, 11). İgA ile benzer şekilde, primipar annelerde İgM düzeyi, multipar annelere oranla daha yüksek bulunmuştur (12). Powe C. E. ve arkadaşlarının 2010 yılında Harvard Üniversitesinde yaptıkları çalışma ile kız ve erkek bebekler tarafından tüketilen sütlerde bazı farklar tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre erkek bebeklerin emzirildiği anne sütünün enerji içeriği, kız bebeklerin emzirildiği anne sütü enerji içeriğinden %25 oranında daha yüksek bulunmuştur (13). Rhesus maymunlarında yapılmış çalışmalarda da erkek ve kız yavruların emzirildiği sütte kortizol ve kalsiyum miktarlarının farklı olduğu tespit edilmiştir (14, 15). Ayrıca çeşitli hastalıklara yakalanma sıklığı ve bebek ölümleri ile ilgili bebek cinsiyetinin rol oynadığını gösteren çok sayıda araştırma vardır.

Biz bu çalışma ile laktasyonun ilk günü, sabah 10:00-12:00 saatleri arasında annelerden alınan kolostrumda total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan kapasite (TOK), oksidatif stres indeksi (OSİ), İgA ve İgM düzeylerini belirlemeyi, ayrıca tüm bu parametrelerin anne doğum sayısı, anne doğum yaşı ve bebek cinsiyeti ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık. 24 saatlik kolostrum örneklerinde yapılacak olan TAK, TOK, OSİ ölçümleri literatürde bir ilk olacaktır. Aynı zamanda literatürde kolostrum İgA ve İgM düzeylerinin bebek cinsiyeti ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kolostrum içeriğinin laktasyonun ilk gününde bebek cinsiyeti, anne doğum yaşı ve sayısı ile ilişkili olup olmadığının bilinmesi, ayrıca ilk kez bazı parametrelere bakılıyor olması laktasyon, gebelik ve yeni doğan fizyolojisinin ortaya konması bakımından önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi

Yapılan bu tez çalışmasının daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle meme anatomisini ve süt üretiminin fizyolojik basamaklarını bilmek önemlidir. Bununla birlikte sütün yapısal özellikleri, emzirme ile ilgili temel bilgiler ve yeni doğanın fizyolojisi hakkında bilgi sahibi olmak aynı şekilde önem arz eder.

Meme bezlerinin gelişimsel döngüsü 4 ana fazda incelenmektedir. Bunlar; memelerin büyüme ve gelişimi (Mamogenez), süt yapımı (Laktogenez), süt yapımının devamlılığı (Galaktogenez) ve memelerin eski haline döndüğü involüsyon evreleridir (4).

2. 1. 1. Mamogenez

Meme sistemi vücudumuzdaki diğer organ sistemlerine benzemez. Diğer organ sistemlerinin hiçbiri doğumdan ergenliğe, gebeliğe ve laktasyona kadar ki süreçte memede meydana gelen boyut, şekil ve fonksiyon değişikliğini göstermezler (4).

Meme kelimesi köken olarak bebeklerin meme ararken ‘mamma’ sesini çıkararak ağlamasından türetilmiş olan Latince ‘mamae’ kelimesinden alır (4).

Embriyonik olarak meme gelişimi gebeliğin 4. haftasında aksillada iki paralel meme izinin belirmesiyle başlar. Bu izler 5. haftada birer tümsek şeklini alır, 6.-7. haftalarda hücrelerin ventrolateral kısma yerleşmesiyle daha da kalınlaşır ve göğüs duvarı içine doğru büyürler. 12. ve 16. haftalar arasında bu özelleşmiş hücreler, meme başı ve areoladaki düz kasları farklılaştırırlar. Ayrıca, bu süreçte epiteliyal hücreler, meme içine doğru tomurcuklanırlar daha sonra ağaç benzeri epiteliyal dalları ve en sonda alveolleri oluştururlar (16).

Plasental cinsiyet hormonlarının fetal dolaşıma katılmasıyla epiteliyal dallardan kanal oluşumu uyarılır. Bu işlem fetüs 32 haftalık oluncaya kadar devam eder. 32. haftadan 40. haftaya kadar olan dönemde fetal meme bezleri orjinal boyutunun 4 katı kadar

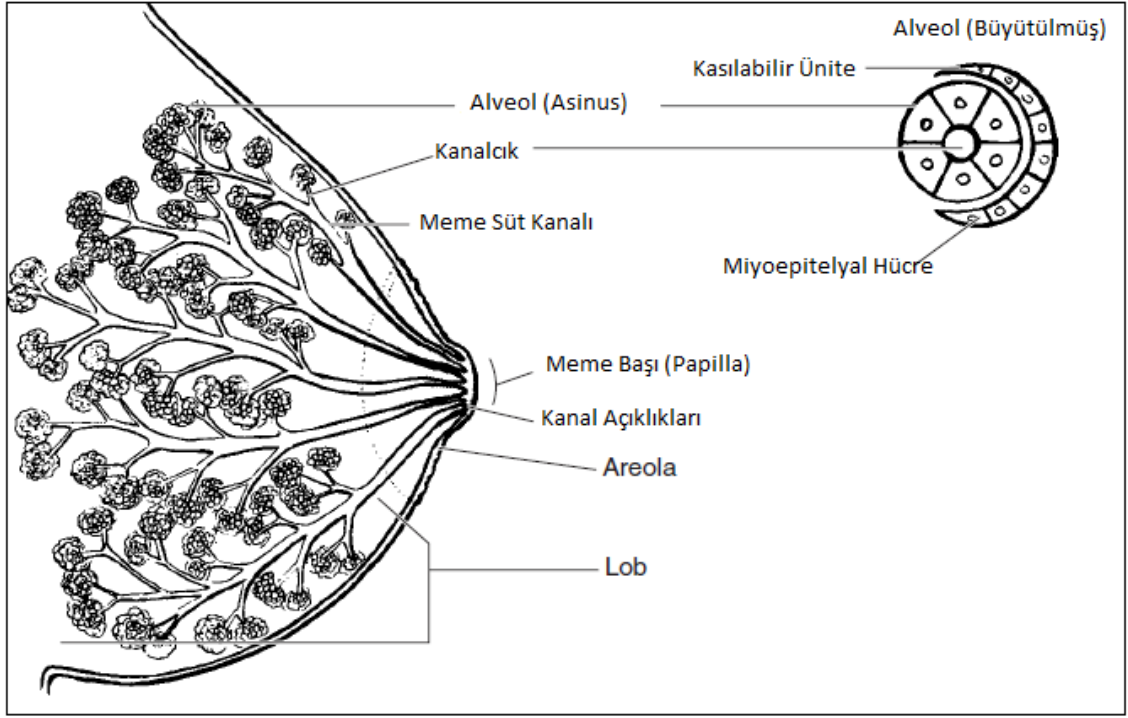
büyür. Meme başı ve areola da büyüyerek pigmentlenmeye başlar. Doğumdan sonra yeni doğanın memesinden kolostral bir sıvı salgılanabilir (17).

Çocukluk döneminde meme bezlerinin gelişimi genel büyüme ile sınırlıdır. Halbuki ergenlik dönemindeki kız çocuklarda östrojen, hipofizer faktörler ve muhtemelen büyüme hormonu meme gelişiminde en önemli etkiyi oluştururlar. Bu dönemde, daha sonradan olgun meme bezlerindeki alveolleri oluşturacak olan epitelyal tomurcuklar ve küçük kanalcıklar oluşmaktadır (17).

Meme gelişimi tam olarak memenin boyutlarının ve meme başı pigmentasyonunun arttığı gebelik döneminde tamamlanır. Uterus dışında gebelikte ve laktasyonda bu kadar dramatik değişiklikler gösteren başka bir organ yoktur. Meme bezlerindeki yeni tomurcuklanmalar yaklaşık 35 yaşına kadar devam eder. Ayrıca, progesteron, prolaktin ya da plasental laktojen memenin son dönemdeki gelişimi ve değişimi için gereklidir (17).

2.1.2. Meme Yapısı

Olgun glandüler bir meme dokusunun temel üniteleri, kanalcıkların sonlarına yerleşmiş sekretuar asiner ünitelerden oluşan alveollerdir. Alveoldeki her sekretuar hücre kümesi miyoepitelyal hücrelerle çevrilmiştir. Bu kasılabilir kısımlar sütün kanalcıklar içerisine gönderilmesini sağlar. Kanallar gebeliğin 32. haftasına kadar ektodermal katmanın içine doğru büyüyerek kanalize olurlar. Daha sonra her kanalcık büyük kanalların içlerine doğru olacak şekilde komşuları ile birleşir (Şekil 1.) (18).



Şekil 1. Meme yapısı ve alveolün Anatomik görünümü (4).

Meme kanalları, meme başından dışa açılmadan önce herhangi bir genişleme göstermezler. Kontras opasifikasyon görüntüleri bunu doğrulamaktadır (19). Her meme 15-20 meme lobundan oluşmakta ve her lob 10-100 arasında alveol içermektedir. Yapılan çalışmalarda meme loblarının birbirleriyle bağlantılı olduğu bulunmuştur (20).

Meme loblarının çevresinde kişiden kişiye farklılık gösteren kalın bir yağ tabakası bulunur. Bazen bu yağ tabakası memenin yarısından fazlasını oluşturabilir. Yağ dokusunun miktarı ne süt depolama kapasitesini, ne süt üretimini etkilememektedir (21).

Her bir memenin ortalama ağırlığı 150-200 gramdır ve bu ağırlık laktasyon sırasında 400-500 grama çıkar. Laktasyon başladıktan sonra, 6 ve 9. aylar arasında meme ağırlığı hafifçe düşmeye başlar. Bu ağırlık kaybının meme yağ dokusunun süt yapımı için mobilize olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (22).

2.1.3. Gebelikte Meme Fizyolojisi

Gebelik esnasında meme daha büyük bir hal alır, deri daha ince görülür ve toplar damarlar daha belirgin hale gelir. Areolanın çapı, erken gebelikte yaklaşık 34 mm. doğumdan sonra ise yaklaşık 50 mm. artar (16).

Gebelikte serum hormonları, meme büyümesini uyarırlar. Meme başı büyümesi serum prolaktin seviyesiyle alakalı iken areolar büyüme, serum plasental laktojenle ilgilidir (23). Östrojen ve progesteron kendi spesifik etkilerini gebelik esnasında gösterir. Östrojen kanal proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarırken, progesteron meme loblarının, lobüllerin ve alveollerin boyutunu artırır. ACTH ve büyüme hormonu, prolaktin ve progesteronla sinerjistik bir etki göstererek meme büyümesini uyarır (23).

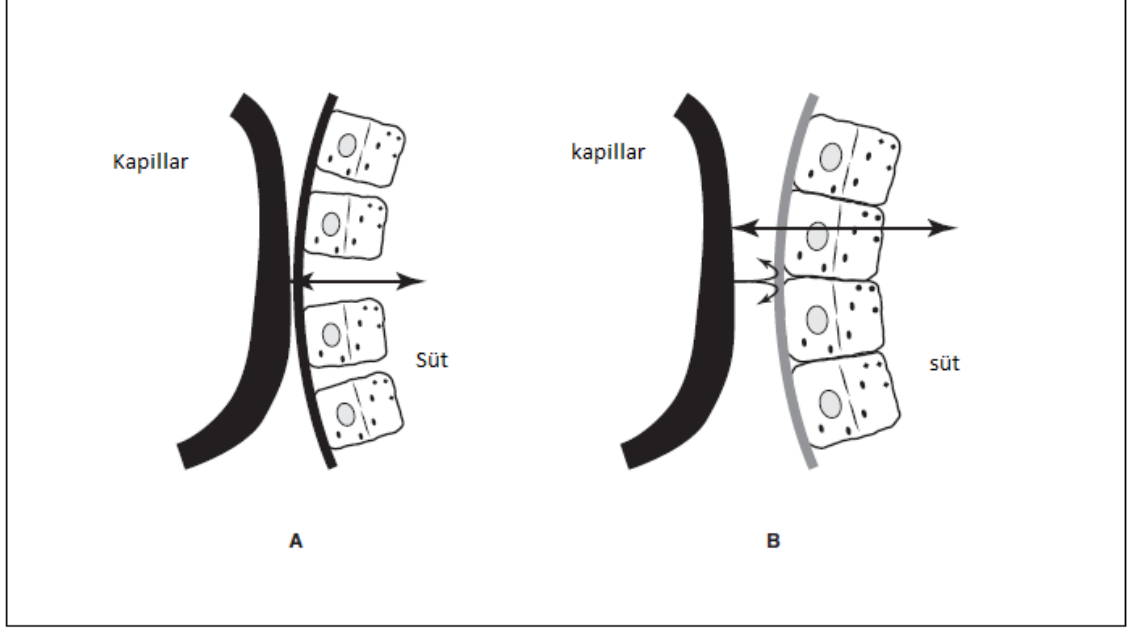
2.1.4. Süt Yapımı (Laktogenez)

Gebelikten emzirmeye geçiş dönemi Laktogenez olarak isimlendirilir. Gebeliğin ilk yarısında süt kanal ağları proliferer olur ve lobül gelişimi daha da artar. Gebeliğin 2. yarısı boyunca sekretuar aktivite hızlanır ve alveoller, kolostrum üretimi sebebiyle şişmiş haldedir (24). Gebeliğin 16. haftasından sonra gebelik devam etmese bile laktasyon oluşmaktadır. Doğumdan hemen önce ve doğum sırasında yeni bir mitotik aktivite dalgası meme bezlerindeki total DNA miktarını artırır (16).

Gebeliğin ortasından sonuna kadarki dönemde meme bezlerindeki süt sekresyonu I. evre laktogenez olarak adlandırılır. Laktogenez I'de meme boyutları artar ve alveollerdeki epitel hücreler süt üretimi yapabilen sekretuar hücreler haline dönüşür. Bu dönemde, yağ damlacıkları bu hücrelerin içinde birikirler, plazma laktoz ve α -laktalbumin konsantrasyonu artar. Doğumdan sonra bol süt sekresyonunun başladığı döneme laktogenezin II. evresi denir. Doğumdan sonra 2. gün ile 8. gün arasında bir dönemde başlar (18).

Laktogenez II doğumdan sonra serum progesteron ve muhtemelen östrojen seviyesinin ani düşüşü ile tetiklenir. Ayrıca, buna sütte sodyumun, kloritin, proteinin düşüşü, laktozun ve süt yağlarının artışı eşlik eder. Hücresel metabolizmadaki bu değişimler, alveolar hücreler arasındaki bağlantıların kapanması sebebiyledir. Laktasyondan önce (laktasyonun ilk 3-4 günü dahil), alveolar hücreler arasında geniş aralıklar vardır.

Laktogenez II' nin başlamasından hemen önce, bu aralıklar hücrelerin birbirlerine yaklaşmaları ile kaybolur (Şekil 2.) (18).



A; alveolar hücreler arasındaki geniş açıklıklar (Laktogenez II başlamadan önce), B; alveolar hücreler arasındaki açıklık kapanmıştır (4).

Şekil 2. Alveolar hücrelerin laktogenezdeki değişimleri.

Laktasyonun başlaması için aşağıdaki hormonal değişiklikler gereklidir:

- Progesteron seviyesinin düşmesi,
- Ön hipofizden laktogenezi uyaran ve süt salgısını başlatan prolaktinin serbestlenmesi,
- Sütün bebek veya pompalarla boşaltılması,
- Arka hipofizden oksitosinin salgılanması.

Meme bezlerinin involüsyonu, süt üreten epitelyal hücrelerin süttten kesme döneminde işe yaramayacaklarından, kaldırılması işlemidir. İnvölüsyon iki basamakta meydana gelir. İlk basamakta sekretuar epitelyal hücreler ölür. İkinci basamakta ölen hücrelerin yerine adipositler gelir (25).

2.1.5. Hormonlar ve Süt Yapımı

Laktogenez II, plasentanın atılması ile düşen progesteron seviyesi sayesinde tetiklenir ve bunu prolaktin hormonunun artması takip eder. Laktasyon sırasındaki bu hormonal değişikliklerin büyük bir kısmı radyo immün assay (RIA) çalışmalarıyla bulunmuştur. Doğum sonrası (postpartum) periyot, progesteronun düşmesi ve prolaktinin artması ile karakterizedir ki bu hormonlar kortizolle, tiroid stimulan hormonla (TSH), prolaktin inhibe edici hormonla (PIH) ve oksitosinle sinerjistik bir etki göstererek laktasyonun devamlılığını sağlarlar. Eğer hormonlar arasındaki bu etkileşim gestasyonel ovarial teka lutein kistleri (26) ya da polikistik over sendromu (27) gibi hastalıklarla bozulursa, laktogenez gecikir ve muhtemelen baskılanır.

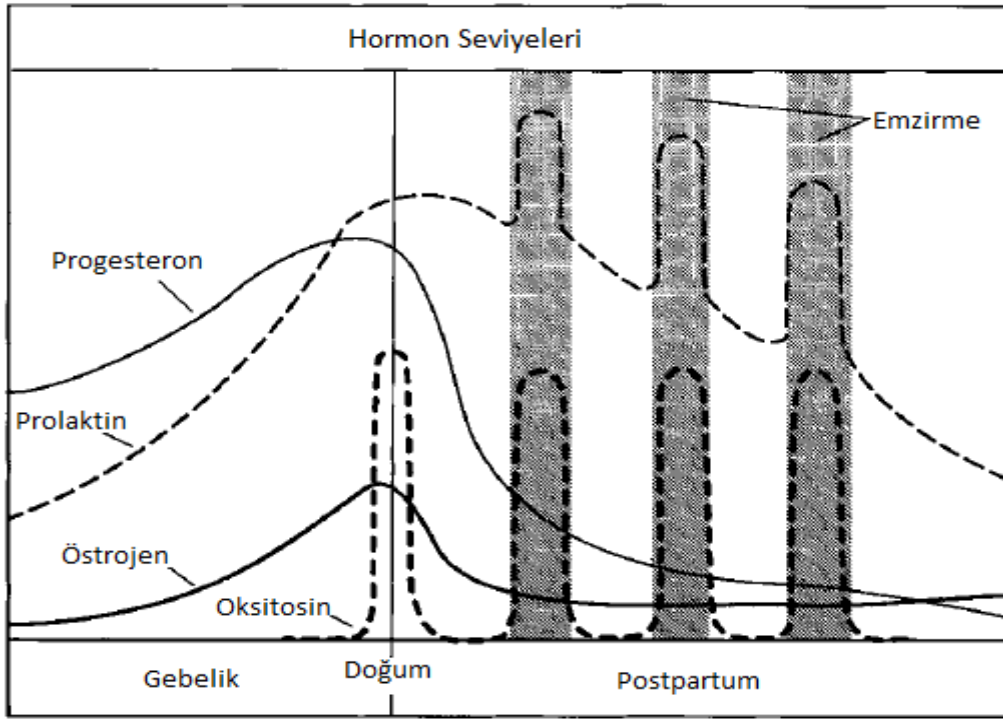
2.1.5.1. Progesteron

Progesteron gebeliği korumak için gerekli olan ve gebelik boyunca yüksek kalan bir hormondur. Laktasyonu, gebelik boyunca alveolar hücrelerin prolaktin aktivasyonunu reseptör düzeyinde etkileyerek inhibe eder. Progesteronun inhibe edici etkisi o kadar kuvvetlidir ki doğumdan sonra plasenta atılıncaya kadar devam eder. Doğumu izleyen ilk 4 gün boyunca progesteron yaklaşık on kat düşer. Progesteronun bu ani düşüşü, zaten belli bir düzeyde bulunan prolaktinin, laktogenez tetiklemesine sebep olur. Laktasyon bir kez başladıktan sonra artık süt biyosentezinin ana hormonu prolaktindir (16).

2.1.5.2. Prolaktin

Prolaktin, laktasyonun başlatılması ve sürdürülmesi için gereken esas hormondur. Oksitosin, sütün meme başına indirilmesi için anahtar rol oynamasına rağmen, prolaktin yokluğunda süt üretimi mümkün olmamaktadır. Gebelikte ön hipofizden salgılanan prolaktin, meme kütlelerinin artışı ve hücre farklılaşması gibi önemli görevleri olan bir hormondur. Anjiyotensin II., GnRH ve vazopressinin içinde bulunduğu bir grup peptid yapılı hormon prolaktin salgısını stimüle eder. Prolaktin seviyesinin gebelikten önceki 10-20 ng/ml'lik düzeyinden, doğumdaki 200-400 ng/ml'lik pikine kadarki süreçte devamlı artışı meme kanallarının ve alveollerin olgunlaşması ve çoğalmasını uyarır (16).

Doğumdan sonra, progesteron ve östrojenin ani düşüşü, ön hipofizde prolaktinin üzerindeki inhibisyonu kaldırır ve prolaktinin büyük bir kısmı uykuda olmak üzere konsantrasyonu 7 ila 20 kata kadar artar (4). Prolaktinin emzirme dönemlerindeki pik salınımları, konsantrasyonunu kararlı bir düzeyde tutar (Şekil 3.).



Şekil 3. Gebelikte, doğumda, postpartum dönemde ve emzirme anındaki hormon seviyeleri.

Laktogenez II'yi takiben süt sekresyonu endokrin-otokrin kontrole kayarken, prolaktin sekresyonu hipotalamusun kontrolü altında devam eder. Bu kontrol, çoğunlukla inhibitör şekildedir. Hipotalamus ve hipofiz arasındaki inhibitör etki kesilirse, prolaktin seviyesi yükselir. Galaktopoez boyunca, laktasyonun devam etmesi hipotalamus ve sütün memeden boşalmasına bağlıdır. Meme başı uyarıldığında ve süt boşaldığında, hipotalamus dopamin salgısını inhibe eder. Prolaktin inhibe edici hormon veya dopamindeki düşüş, prolaktin salgısını ve süt üretimini tetikler (28).

Plazma prolaktin seviyesi, doğumdan hemen sonra en yüksek seviyesine çıkar fakat, meme başının uyarılma sıklığına, şiddetine ve süresine bağlı olarak yükselme ve düşme periyotları oluşur. Emzirmeden yaklaşık 45 dakika sonra plazma prolaktin seviyesi,

kandakinin 2 katına çıkmaktadır (16). Meme başı lidokain yapılarak hissizleştirildiğinde, prolaktinin yükselmesi meydana gelmez (17).

Düzenli aralıklarla emziren annelerde prolaktin seviyesi, doğumdan sonraki (postpartum) ilk 6 ay yüksek kalır. Postpartum ilk 6 ayda serum prolaktin seviyesi, emzirmelere yanıt olarak 2 kattan fazla artabilir (29). Eğer anne emzirmeyi bırakırsa, prolaktin seviyesi 7 gün içerisinde gebelik öncesi seviyesine geri düşer (16).

Laktasyon sırasında maternal prolaktin düzeyleri aşağıda tarif edildiği gibidir.

- Sirkadien ritmi izler; gece uyku esnasında seviyesi, gün içindeki seviyesinden daha yüksektir.
- Laktasyon boyunca yavaş yavaş azalır (29, 30). Fakat anne emzirdiği müddetçe yüksek düzeyde kalır (31).
- Bebeğin emmesi ile yükselir; çok emzirme yüksek serum prolaktin seviyesi demektir. 24 saat içerisinde 8'den fazla emzirme, emzirmeler arasında oluşan prolaktin düşüşlerinden korur (30, 32).
- 2 bebek emzirildiğinde, prolaktin seviyesi de ikiye katlanır (16).
- Ovaryumların FSH'ya cevabını inhibe ederek, ovulasyonu geciktirir. Postpartum 1 yıl boyunca adet görmeyen (amenoreik) kadınlarda, adet gören kadınlara oranla daha yüksek düzeyde seyreder (29, 31).
- Memenin kanlanmasıyla ilişkili değildir (16).
- Sigara kullanımı ile konsantrasyonu düşer (33). Bira tüketimi ise konsantrasyonunu artırır (34).
- Anksiyete ve psikolojik stresle artar (35). Emzirme ve süt ejeksiyon refleksi, annede yatıştırıcı etkiye sahiptir.
- Depresyondaki annelerde, serum prolaktin seviyesi daha düşüktür (36).

Gebe olmayan ya da laktasyonda olmayan kadınlarda, normal prolaktin seviyesi 20 ng/ml veya daha azdır. Laktasyondaki kadınlarda, postpartum 10. Güne kadar ortalama prolaktin seviyesi 90 ng/ml dir. Daha sonra bu düzey yavaş bir şekilde düşer fakat, 180 gün boyunca yüksek kalır (44 ng/ml). Post partum 180 güne kadar, amenoreik kadınlarda 110 ng/ml, adet görenlerde 70,1 ng/ml düzeylerindedir (29).

Prolaktin, anne sütünde bulunmaktadır. Prolaktinin sütte bulunması, laktasyonun oluşumu ve sürdürülmesinde rol oynar. Sütteki prolaktin konsantrasyonu,

plazmadakinden düşüktür ve geçiş sütünde en yüksek konsantrasyonda bulunur (43 ng/ml). Ön sütte (foremilk), arka süte (hindmilk) oranla daha yüksektir (30). Prolaktinin daha sulu olan ön sütte bulunması, bebeğin intestinal sıvı ve elektrolit değişimi üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir (37). Süt prolaktin seviyesi her iki memede aynıdır ve sabah en yüksek düzeyde bulunur (38). Anne sütündeki prolaktin düzeyi giderek düşer ancak, olgun sütte postpartum 40. Haftaya kadar tespit edilebilecek düzeyde bulunmaktadır (11 ng/ml) (37).

Erken laktasyon döneminde emzirme sıklığı arttıkça, süt üretimi artmıştır. Çünkü emzirme, meme bezlerindeki prolaktin reseptör oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu reseptörlerin sayıları, erken laktasyon döneminde artmakta daha sonra sabit kalmaktadır (16).

Doğumdan sonraki ilk 4 gün, ilk kez doğum yapmış annelerde, birden fazla doğum yapan annelere kıyasla daha fazla serum prolaktin düzeyi saptanmıştır. Fakat, birden fazla doğum yapmış olan annelerin süt hacimleri, ilk kez doğum yapan annelere oranla daha fazladır. Araştırmacılar birden fazla bebeği olan annelerin meme bezlerindeki reseptör sayısının daha yüksek olmasından dolayı, prolaktin az olmasına rağmen süt hacimlerinin yüksek olduğunu düşünmektedirler. Ayrıca bu durum birden fazla doğum yapan annelerin bebeklerinin neden daha hızlı ağırlık kazandığını da açıklamamıza yardımcı olmaktadır (39).

2.1.5.3. Kortizol

Prolaktinin varlığında meme sistemi üzerine sinerjistik etkisi olan ana glikokortikoid kortizoldür (16). Prolaktin sayesinde alveolar epiteliyal hücrelerin yerini süt veren hücreler alır. Hücrelerdeki bu değişim öncesinde kortizol ve insüline maruz kalındığında meydana gelmektedir. Adrenal bezden salgılanan glikokortikoidler laktasyon boyunca hücre membranından su geçişini düzenler. Yüksek kortizol düzeyleri laktogenezin gecikmesi ile alakalıdır (40).

2.1.5.4. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

TSH meme büyümesini ve laktasyonu teşvik eden bir hormondur. Postpartum 3-5. günlerde önemli derecede plazmada artış göstermektedir (16).

2.1.5.5. Prolaktin İnhibe Edici Hormon (PIH)

Hipotalamik kaynaklı olan PIH; ya dopaminin kendisi ya da dopamin aracılı bir maddedir. Dopaminin uyarılması, prolaktin sekresyonunu baskılar. Bromokriptin de dopamin agonisti olduğundan, laktasyonu baskılamaktadır. Ayrıca, meme başının uyarılması ve sütün boşaltılması PIH ve dopamini baskılamakta böylelikle prolaktin seviyesi artarak, memede süt üretimini meydana getirmektedir (41).

2.1.5.6. Oksitosin

Emzirmeye cevap olarak arka hipofizden salgılanan oksitosin, sütün memeden boşaltılması amacıyla alveollerin etrafını saran miyoepitelyal hücrelerde kontraksiyona sebep olur ve süt ejeksiyon refleksini başlatır. Oksitosin, pulsatil dalgalar halinde salınarak, damar yoluyla meme miyoepitelyal hücrelerde bulunan reseptörlerine ulaşır. Sebep olduğu kasılmalarla sütü alveollerden süt kanalına ve en nihayetinde bebeğin ulaşabileceği meme başına kadar çıkmaya zorlar. Pek çok kadın süt ejeksiyonu sırasında basınç artışı, karıncalanma ve sıcaklık hissetmektedir. Ejeksiyon hissedildiğinde süt kanallarının çapında önemli ölçüde genişleme olduğu ultrasonik görüntülemelerle incelenmiştir (42).

Oksitosin, laktasyonun devamlılığı için çok önemli bir rol üstlenir. Emzirme esnasında veya meme uyarıldığında, oksitosin artış dalgaları gösterir. Kan oksitosin düzeyi uyarılmayı takiben 1 dakika içinde yükselir ve uyarı kesildikten 6 dakika sonra taban seviyesine düşer. Oksitosinin bu düşüş ve yükseliş dalgaları, anne uzun dönem emzirse bile laktasyon boyunca her emzirmede gözlenir (4).

Oksitosinin diğer önemli özelliklerinden biri de uterusu kasabilmesidir. Uterus kasılmaları doğum sonrası involüsyonu ve kanamaları kontrol altında tutmaya yardım eder. Uterus sadece emzirme esnasında kasılmakla kalmaz, emzirmeden sonra 20 dk.

boyunca devam eder. Bu kasılmalar, ilk günlerde ağrı verici olsa da involüsyon tamamlandıktan sonra anne için keyif verici bir hal alır. Oksitosin ayrıca periferel damar yataklarında dilatasyona sebep olarak sistemik arterial basıncı arttırmadan kan akışını arttırmak gibi periferel etkiler de gösterir. Sonuç olarak, emzirme esnasında menapozdaki ateş basmasına benzemeyen bir vücut ısı artışı olur (43). Yeni annelerin pek çoğu emzirirken susadıklarını ifade etmektedir ve bu durum plazma oksitosin düzeyiyle yakından alakalı gibi görünmektedir (44). Acil sezaryen ile doğum yapan (45) ya da stres altında doğum yapan (46) annelerde emzirme esnasında daha düşük oksitosin seviyesine sahip bulunmuşlardır. Meme masajları, plazma oksitosin seviyesini yükseltmektedir (47).

Annelerin yaşadığı, emzirme sırasındaki sakinleşme, oksitosin tarafından oluşmaktadır. Oksitosin enjekte edilen sıçanlarda sedasyon, düşük kan basıncı ve düşük kortikosteroid seviyesi gözlenmiştir (48). Bebeklerini emziren annelerdeki stres, formüla ile besleyen annelere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (49). Strese maruz kalındığında laktasyondaki anneler, laktasyonda olmayanlara göre daha düşük ACTH, kortizol, glikoz ve norepinefrin seviyesine sahip bulunmuşlardır (50).

2.1.6. Süt Sekresyonu

Hipotalamus aracılığı ve alveolar hücrelerdeki kavşakların sıkı bir biçimde kapanması ile küçük damlalar halinde hücre membranı boyunca alveolar kanallara depolanmak için göç eden bir süt sekresyonu oluşur. Her emzirme periyodundan sonraki süt sentez hızı 17 ml/sa. ile 33 ml/sa. arasında değişmektedir (51). Süt sentezi memenin doluluğu ile ilişkilidir. Örneğin 6 saat boyunca bebeğini emzirmeyen bir annenin süt sentez hızı her 90 dakikada emziren anneye göre daha düşük olduğu yapılan çalışma ile gösterilmiştir (23).

İyi vaskülarize olmuş sekretuar hücreler anne kanından su, laktoz, aminoasit, yağ, vitamin, mineral ve çeşitli bileşikleri çıkararak bunları yeni doğan için süt haline dönüştürür. Gebelik esnasında biriktirilen adipoz dokular, süt sentezine substrat sağlamak için kullanılır. Sütün gelmesi ya da hızlı bir şekilde üretiminin artması, memede dolgunluk yaratmakta ve doğumdan 3-4 gün sonra alveolar hücre kavşaklarının kapanması ekstraselüler sıvıdan alveol lumenine direkt geçişi engellemektedir. Böylece

sütteki sodyum, klorit ve laktoz konsantrasyonu değişir. Anneler, sütü dışarı atmak için kasılan miyoepitelyal hücreler sebebiyle memelerinde bir sıkışma hissederler, bu fizyolojik yanıtı meme ejeksiyon refleksi (MER) denir (18).

2.1.7. Süt Yapımının Devamlılığı (Galaktopoez)

Memeler sütü depolayan pasif bezler değildir. Aksine hormonlar yerine bebek tarafından güdülen aktif birer organdır. Sütün memeden boşaltılması, süt üretiminin devamlılığını kolaylaştırır. Süt üretimi, annenin süt üretme kapasitesinden ziyade bebeğin iştahını yansıtır ki üretim kapasitesi bebeğin ihtiyaçlarından birkaç kat yüksek olabilir (52). Süt memeden düzenli bir şekilde boşaltıldığı sürece, alveolar hücreler neredeyse süresiz bir biçimde süt üretmeye devam eder.

2.1.8. Emzirme

Emme davranışı, fetüs henüz anne karnındayken gelişir. 24 haftalık bir fetüs emme refleksi göstermeye başlar. 28 haftalık miadından önce doğmuş bebekler, artık emme-yutkunma-nefes alma döngüsünü koordine edebilirler (53).

Bebeklerin emme ve yutkunma frekansı, beslenmenin farklı aşamalarında değişim gösterebilmektedir. Beslenmenin ilk 2 dakikasında yapılan ölçümlerde dakikada 72.4 emme meydana gelirken, 2-4. dakikalarda 70.8 emme ve 4-7. dakikalarda tekrar artarak 73.3 emmeye kadar çıkmaktadır (4).

Wolff'un yeni doğanda yapmış olduğu çalışmada, emme davranışını iki kategoriye ayırmıştır. Bunlar; devamlı süt akışının olduğu besleyici emme ve genellikle uyuma esnasında oluşan besleyici olmayan emmedir. Besleyici olmayan emme davranışı özellikle prematür doğanlarda gelişime oldukça yardımcıdır. Bebeğin peristaltik hareketlerinde artış, sindirim sekresyonunda artış ve ağlamada azalma gibi faydaları vardır (4).

Bebeğin meme emme davranışı ultrasonografi ve diğer tekniklerle çok ayrıntılı şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmalardan en dikkat çekici olan, bebeğin her iki meme ile

beslenmesi esnasında emme gücünde hiçbir değişiklik olmamasına rağmen, ilk memeye oranla ikinci memenin süt transferinde %58'lik bir düşüş yaşanmasıdır (54).

Bebeklerin ne sıklıkla beslenmesi gerektiği ile ilgili 1999 yılında Hornel ve ark. 506 isviçreli annenin 6 ay boyunca bebeklerini 24 saatlik periyotlarda ortalama 8 kere emzirdiklerini bulmuşlardır. Bu sonuçlar ayrıca Howie ve ark.'nın ve Quandt'ın çalışmalarıyla benzerdir (55-57). Fakat farklı bir çalışmada, ortalama günlük emzirme sayısı 15 olarak bulunmuştur (58). Avustralyalı annelerle yapılan başka bir çalışmada günlük ortalama 11 sayısına ulaşılmıştır (59). Araştırmacılar, sık emzirmenin süt üretimine katkı sağladığını vurgulamışlardır. Pek çok hastane 4 saatlik beslenme programları uygulamaktadır fakat, bu daha çok biberonla beslenme için doğrudur. Çünkü, formüle ile beslenen bebeklerin mideleri 4 saati aşkın bir zamanda boşalırken anne sütünde bu zaman yaklaşık 1.5 saattir. Bu sebeple daha sık beslemek anormal değildir. Konuyla ilgili olarak yayınlanan pediatri kitaplarında günde 10-12 besleme normal olarak kabul edilmiştir (60).

2.2. Anne Sütünün Yapısı ve Fizyolojisi

Anne sütü zaman zaman “beyaz kan” olarak da adlandırılır. Çünkü, intrauterin yaşamdaki plasental kana benzer olarak kabul edilir. Aslında anne sütü tıpkı kan gibi besinleri taşıyan, biyokimyasal sistemleri etkileyebilen, immün sistemi kuvvetlendiren ve patojenleri yok edebilen şekilsiz yaşayan bir dokudur. Yeni laboratuvar tekniklerinin gelişmesiyle, anne sütündeki çeşitli enzim, hormon, immün faktörler ve antioksidanlar üzerine pek çok araştırma yapılmış ve sonuç olarak, anne sütünün çok önemli bir yaşam destekleyicisi olduğu anlaşılmıştır.

Anne sütü, tıpkı diğer memelilerde olduğu gibi türe spesifiktir. Bebeklerin optimum şartlarda büyümesi, gelişmesi ve hastalıklardan korunması için gerekli olan antienfektif ve besleyici değere sahip bir gıdadır. Doğumda bebeklerin immün sistemi zayıf fakat tam olarak oluşmuştur. Yeni karşılaşılan bakterilere karşı cevap oluşturmak için aktive olur ancak, tam kapasite ile çalışıp bebeği koruması için biraz zamana ihtiyacı vardır (61). Ulusal ve uluslararası sağlık organizasyonları, annelere doğumdan sonraki bir yıl emzirmelerini hatta bir yıldan sonra da kendileri ve bebekleri için emzirmenin faydalı olduğunu duyurmaktadır (62).

Laktasyon boyunca bebeğin uterus dışı yaşama fizyolojik adaptasyon sağlaması açısından önemli olan anne sütü, kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt olarak isimlendirilir. İsimlerdeki bu ayırım sadece terminolojik olarak değil aynı zamanda yapısal anlamda da birbirlerinden farklı oldukları için yapılmıştır.

2.2.1. Kolostrum

Kolostrum; yoğun, sarımsı renkte ve ilk birkaç gün (1-5.gün) memeden salgılanan süttür (63). Doğuma kadar meme alveollerinde ve kanallarında bulunan maddelerin, doğumdan hemen sonra yeni salgılanmış sütle karışması ile kolostrum oluşur (4). Kolostrum bileşimindeki maddelerin hem özellikleri, hem de miktarı açısından olgun süttten farklıdır (Tablo 1.).

Tablo 1. Kolostrum ve olgun süttteki çeşitli bileşenler (4).

Kolostrum Ve Olgun Süt Kompozisyonu

Bileşenler (100 ml)	Kolostrum 1-5 Gün	Olgun süt > 30 Gün	Bileşenler (100 ml)	Kolostrum 1-5 Gün	Olgun süt > 30 Gün
Enerji, kcal	58	70	D Vitamini, µg	-	0.04
Laktoz, g	5.3	7.3	E Vitamini, µg	1280	315
Total nitrojen, mg	360	171	K Vitamini, µg	0.2	0.21
Protein nitrojen, mg	313	129	Suda Çözünen Vitaminler		
Nonprotein nitrojen, mg	47	42	Tiamin, µg	15	16
Total protein, g	2.3	0.9	Riboflavin, µg	25	35
Kazein, mg	140	187	Niasin, µg	75	200
α-laktalbumin, mg	218	161	Folik asit, µg	-	5.2
Laktoferrin, mg	330	167	B ₆ Vitamini, µg	12	28
İgA, mg	364	142	B ₁₂ Vitamini, ng	200	26
Üre, mg	10	30	C Vitamini, mg	4.4	4.0
Kreatin, mg	-	3.3	Mineral ve İzelementler		
Total yağ, g	2.9	4.2	Kalsiyum, mg	23	28
Kolesterol, mg	27	16	Sodyum, mg	48	15
Yağda Çözünen Vitaminler			Potasyum, mg	74	58
A Vitamini, µg	89	47	Demir, µg	45	40
Beta-karoten, µg	112	23	Çinko, µg	540	166

2.2.2. Geçiş Sütü

Kolostrum ve olgun süt arasında üretilen süttür. İçeriği kademeli olarak değişir. Geçiş sütü, doğumdan sonra yaklaşık 6. gün ile 2 haftaya kadarki süt olarak kabul edilir (63).

2.2.3. Olgun Süt

Olgun sütün bileşenlerine bakıldığında, bazı suda yaşayan memelilerin dışında hemen hemen bütün memelilerde en yüksek oran, suya aittir. Diğer bütün bileşenler suda çözülmüş, dağılmış ya da süspanse halde bulunur (16). Doğumdan sonra 14. Günden laktasyon sonuna kadar devam eden süt olarak kabul edilir (63). Su, yeni doğanın termo regülasyonu için çok önemlidir. Çünkü, ısı kaybının %25'i akciğerden ve deriden buharlaşan su yardımıyla olmaktadır. Dolayısıyla laktasyondaki annelerin bol miktarda su tüketmeleri gerekir (16).

2.2.4. Yapısal Özellikleri

Anne sütü; besleyici proteinlerden, nitrojen bileşiklerinden, lipitlerden, oligosakkaritlerden, vitaminlerden ve belli minerallerden zengindir. Bunlara ek olarak anne sütü; hormonları, enzimleri, büyüme faktörlerini ve pek çok tipte koruyucu ajanı içerir. Anne sütünün yaklaşık %10'u enerji ve büyüme için gerekli kuru maddeden oluşur. Geri kalanı, hidrasyonu sağlamak için hayati olan sudan ibarettir (4).

Erken dönem salgılanan kolostrumun pH'sı 7.45 iken laktasyonun 2. Haftasından sonra bu değer 7.0'ye düşmektedir. 10. aya kadar bu değer tekrar 7.4'e kademeli bir şekilde yükselir. Meydana gelen bu pH değişimlerinin önemi henüz bilinmemektedir (64). Bebekler anne sütünü formüla sütlere göre daha çabuk sindirmektedirler. Ortalama gastrik yarı-boşalma zamanı anne sütü için 48 dakika iken formüla sütlere bu zaman yaklaşık 78 dakikadır (4).

Sağlıklı miadında ve miadından önce doğmuş bebekler, sıcak ve kuru iklime sahip bölgelerde yaşasalar bile, enerji ihtiyaçlarını karşılayan anne sütü aynı zamanda yeterli seviyede sıvı ihtiyaçlarını da karşılayabilmektedir (65, 66). Ağırlıklı olarak anne sütü

alan bebekler, formüla alanlara göre büyümede ilk 3 ay daha fazla bir artış görülmüş ve ilk yıl boyunca herhangi bir olumsuzlukla karşılaşmamıştır (67).

2.2.4.1. Kalori Yoğunluğu

Anne sütünün kalori içeriği ya da enerji yoğunluğu genellikle 65 kcal/dl olarak kabul edilmiş olmasına rağmen yayınlardaki değerler değişebilmektedir. Bu değeri Garza ve ark. 57.7 kcal/dl, Lepage ve ark. 66.6 kcal/dl ve Lemons ve ark. 72.2 kcal/dl olarak rapor etmişlerdir (4). Anne sütünü altın standart olarak kabul eden Amerikan Pediatri Akademisi ticari formüla sütlerde kalorinin 67 kcal/dl olması gerektiğini önermektedir.

Anne sütü emen ve formüla süt ile beslenen bebeklerin enerji tüketimleri çok farklıdır. Çünkü, enerji alımları da önemli ölçüde değişiklik gösterir. 4 aylık yaşta günlük toplam enerji kullanımı, minimum enerji tüketimi, uyku esnasındaki metabolik hız, rektal ısı ve kalp hızı anne sütü emen bebeklerde formüla ile beslenen bebeklere oranla daha düşüktür. Ayrıca total vücut suyu ve yağsız kitle anne sütü alan bebeklerde düşük, vücut yağı ise daha yüksektir (68). 8 aya kadar anne sütü alan bebekler, formüla ile beslenen bebeklere oranla yaklaşık 30.000 kcal. daha az enerji tüketmişlerdir (69).

2.2.4.2. Süt Hacmi ve Depolama Kapasitesi

Kolostrum, yeterli büyüme ve gelişmeyi sağlayacak kadar kalori içermektedir. Hacim olarak postpartum ilk 24 saatlik periyotta ortalama 37ml (7-123ml) salgılanmaktadır (70). Yeni doğan yaklaşık olarak her öğünde 7-14 ml emmektedir (4). Üretilen süt hacmi ilk 36 saatlik periyotta gitgide artmakta izleyen 49 -96 saatlerde dramatik bir artış göstererek 5. Gün yaklaşık günde 500 ml'ye çıkmaktadır. Daha sonraki artışı çok yavaş gerçekleştirerek 6. Ayda yaklaşık günde 800 ml'ye (550 -1150 ml/gün) çıkmaktadır (30, 38, 71).

Artık anne sütü üretiminin ve tüketiminin bebeğin talebiyle alakalı olduğu iyi bilinmektedir. Bebekler kendi süt ihtiyaçlarını kendi kendilerine düzenleme kapasitesine sahiptirler. Laktasyonun bu önemli konsepti yaygın olarak incelenmiş ve aşağıdaki fizyolojik temellere ulaşılmıştır.

- Meme süt üretimini bebeğin talebine göre dengeler.
- Meme süt sentez miktarını, bir emzirmeden diğerine çok hızlı bir şekilde değiştirebilir.
- Memeler bebeğin ihtiyaç duyduğu süt miktarından daha fazla üretme kapasitesine sahiptir.
- Büyük boyutlardaki memeler daha fazla süt depolama kapasitesine sahiptir. Bu durum annenin daha esnek emzirme aralıklarına sahip olması anlamına gelir.
- Toplam süt depolama kapasitesi ile toplam süt üretimi arasında bir ilişki yoktur. Küçük boyutlarda memeye sahip anneler daha fazla süt üretimi yapabilirler fakat sık emzirmeleri gerekir.
- Yüksek oranda meme boşalması, emzirmeden sonra yüksek oranda süt sentezi yapılmasını sağlar. Bu nedenle annelerin emzirme esnasında sık aralıklarla diğer memeye geçmeleri yanlıştır. Mümkünse bir meme tamamen boşaltılmalıdır.
- Emzirmeler arasındaki sürenin artışı (6 saate kadar) süt sentezini düşürüyormuş gibi görünmemektedir.
- Süt üretimi, genellikle sağ memede sol memeye oranla daha fazla bulunmuştur. (21, 23, 30, 52, 71-73).

2.2.4.3. Süt Rengi

Anne sütü çeşitli renklerde gelebilir. Normalde beyaz veya sarımsı renktedir. Anne çok fazla yeşil sebze yerse veya nifedipin içeren ilaçlar alırsa, süt yeşil renkte gelebilir. Benzer şekilde havuç benzeri sarı sebzeler tüketildiğinde de sarı renkte süt gelmesi normaldir. Paslı boru sendromu olarak bilinen, sütün duktal kanamalar sebebiyle pembe veya kırmızı renkte geldiği durumlar olabilmektedir (74).

2.2.4.4. Besleyici Değeri

Büyüme, bebeklik döneminde en üst düzeydedir. 4 haftaya kadar bebekler yaklaşık 10 g/kg/gün şeklinde ağırlık kazanır. Daha sonra, ilk yılın sonuna kadar bu artış 1g/kg/gün'e düşer. Anne sütü alan ve formüle süt ile beslenen bebekler arasında, büyüme açısından farklar vardır. İlk 3-4 ay sadece anne sütüyle veya karışık olarak beslenen bebekler, sadece formüle ile beslenen bebeklere oranla ya aynı ya da daha fazla ağırlık artışına

sahiptirler (75). Bu zamandan sonra, özellikle de 6-20 aylık yaş aralığında, formüla yada karışık beslenen bebekler, anne sütü ile beslenenlerden daha fazla ağırlığa sahiptirler (76).

2.2.4.5. Yağ İçeriği

Sütün kalori değerinin yaklaşık yarısını karşılayan yağ, anne sütünün en değişken bileşenidir. Anneden anneye ve laktasyonun dönemine göre değişiklik gösterir. Anne sütünün total yağ içeriği 22-62 g/L arasındadır ve emzirme sıklığından bağımsızdır (59). Son süt, ilk sütten en az 2 kat daha fazla yağ içermektedir (77). Miadından önce doğmuş bebeğe sahip anneler, miadında bebeği olanlardan %30 daha fazla yağ içeren süte sahip oldukları için sütlerindeki enerji daha fazladır. Süt yağının ana bileşeni trigliseridlerdir (%98-%99). Bunlar bebeğin sindirim sisteminde ve sütün kendisinde bulunan lipaz yardımıyla hızlı bir şekilde serbest yağ asitlerine ve gliserole parçalanırlar (4).

Anne sütünün lipit fraksiyonu, esansiyel yağ asitlerini içerir. Yağ asitlerinin alımı ile ilgili temel konu; beyin gelişimi üzerine olan etkisidir. Beyin dokusunun en hızlı büyüdüğü dönem, gebeliğin son trimesteridir ve büyüme yaşamın ilk yılına kadar devam eder. Anne sütü ile beslenen ve formüla ile beslenen bebekler arasında plazma yağ asit kompozisyonu bakımından çok açık bir fark vardır. Anne sütünde geniş ölçüde uzun zincirli çoklu doymamış (poliansature) yağ asitleri bulunmaktadır. Bunlar süt yağının yaklaşık %88'ini oluştururlar (78).

Uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri arasında, yüksek görme keskinliği ve bilişsel yetenekle yakından ilgili olan doksaheksanoik asit (DHA) ve araşidonik asit (AA) vardır. Yapılan çalışmalarda bazı araştırmacılar bebeğin görme keskinliği ve zekası ile, DHA ve AA alımı arasında doğru orantı bulurken (79), bazıları böyle bir avantaj bulamamıştır (80). Daha sonra Caspi ve ark.'nın yaptığı çalışma ile FADS2 geninin belli bir formuna sahip olan bebeklerin, anne sütündeki DHA ve AA'den zeka, hafıza ve yaratıcılık gibi özelliklerin altında yatan nörolojik bağlantıları arttıran enzimler sentezleye bildiklerini ve bebeklerin yaklaşık %90'ının bu özellikteki gene sahip olduğunu açıklamışlardır (81).

2.2.4.6. Laktoz

Bir disakkarit olan laktoz, anne sütünde en fazla bulunan karbonhidrattır. Ayrıca daha az miktarda oligosakkarit, galaktoz ve fruktoz da anne sütünde bulunur. Annenin diyetinden etkilenebilmesine rağmen laktoz olgun sütte yaklaşık 7 g/dl düzeyinde bulunur (4).

Laktoz, kalsiyum emilimini, galaktoz ve glikozun hızlı büyüyen beyin dokusuna enerji sağlaması için çabuk bir şekilde metabolize edilmesini uyarır. Bazı oligosakkaritler de *Laktobassillus Bifidus* gibi faydalı bakterilerin çoğalmasını uyararak, patojen bakterilerin bağırsaklara yerleşmesini engeller (82).

Laktozun basit şekere parçalanarak bebekler tarafından kullanılması laktaz enzimi ile olmaktadır. Bu enzim, bebeğin intestinal mukozasında doğumdan itibaren mevcuttur. Kongenital laktaz eksikliği oldukça nadir görülür (83).

2.2.4.7. Protein

Tablo 2 ve tablo 3’de bir günlük kolostrumdan başlayarak bir aya kadarki olgun süt örneklerinde laktoz, yağ ve protein değerleri verilmiştir. Tablodaki protein değerlerine bakıldığında ilk gün ile ikinci gün arasında neredeyse yarı yarıya bir düşüş görülmüş ve bu düşüş ilk ay boyunca devam etmiştir. Laktoz ve yağda ise proteinin aksine bir günlük kolostrumda düşüktür ve bir ay boyunca kademeli bir şekilde artış göstermektedir (84).

Tablo 2. Laktasyonun 1.-28. günleri arasında (kolostrumdan- olgun süte) bebeklerin süt tüketimi, kolostrum ve olgun sütteki laktoz, yağ, protein değişimleri.

Postpartum Gün							
Bileşen	1	2	3	4	5	14	28
Tüketim (gr/24 sa.)	50	190	400	625	700	1100	1250
Laktoz (gr/L)	20	25	31	32	33	35	35
Yağ (gr/L)	12	15	20	25	24	23	29
Protein (gr/L)	32	17	12	11	11	8	9

Tablo 3. 1-36. Laktasyon günleri arasındaki süt kompozisyonu (Ortalama \pm s.s.).

Lak.Gün	Bileşenler (gr/dl)		
	Total Protein	Laktoz	Trigliseroller
1	2.95 \pm 0.86	4.07 \pm 0.98	2.14 \pm 0.86
3	1.99 \pm 0.22	4.98 \pm 0.76	3.01 \pm 0.77
5	1.82 \pm 0.21	5.13 \pm 0.54	3.06 \pm 0.45
8	1.73 \pm 0.27	5.38 \pm 0.97	3.73 \pm 0.70
15	1.56 \pm 0.42	5.42 \pm 0.76	3.59 \pm 0.86
22	1.51 \pm 0.27	5.34 \pm 0.96	3.87 \pm 0.68
29	1.5 \pm 0.27	4.01 \pm 1.13	4.01 \pm 1.13
36	1.4 \pm 0.26	5.34 \pm 1.31	4.01 \pm 1.20

Anne sütü kazein ve süt serum proteinleri içerir. Kazein ve serum proteinleri bebeğin ihtiyaçlarını karşılamak için laktasyon boyunca değişim gösterir. Kazein, laktasyonun ilk günlerinde düşükken daha sonra hızlı bir yükseliş göstermektedir. Serum proteinleri ise laktasyonun ilk günlerinde yüksekken daha sonra düşerek devam eder. Bu değişimler, süt serumu/kazein oranı ile gösterilir ve laktasyonun başlangıcında 90/10 iken yani; immünglobulinlerden zengin olan kolostrumda total proteinlerin %90'lık kısmı serum proteini iken %10'u kazeindir. Olgun sütte bu oran 60/40 ve geç laktasyon döneminde 50/50 şeklinde değişmektedir (85).

Süt serum proteinleri, midede asitleştirilerek yumuşarlar ve lor peyniri kıvamına gelirler. Bu proteinlerin sindirimi kolaydır ve bebek için sürekli bir besin akışı sağlar. Buna karşın kazein henüz tamamlanmamış sindirim sistemine sahip bebekler için sindirilmesi zor bir proteindir. Süt serum proteinleri 5 büyük kısımdan oluşur. Bunlar; 1. α -laktalbumin, 2. serumalbumin, 3. laktoferrin, 4. immünglobulinler ve 5. lizozimdir. Son üç protein savunma sistemi açısından oldukça önemlidir. Laktoferrin, bebeği demir eksikliğine karşı korur ve demir eksikliği olan annelerde daha yüksek bulunmuştur (86).

2.2.4.8. Vitamin ve Mineraller

Tablo 1'de kolostrumda ve olgun sütte bulunan vitamin ve minerallere ilişkin değişimler gösterilmiştir. Anne sütündeki vitaminler beslenme ve genetik farklılıklardan

dolayı anneden anneye değişim gösterebilmektedir. Genel olarak laktasyon ilerledikçe suda çözünen vitaminler artar, yağda çözünen vitaminler ise düşmektedir. Yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K), annenin stoklarından kullanıldıkları için diyetten en az etkilenen vitaminlerdir (4).

Anne sütündeki toplam mineral miktarı magnezyum hariç oldukça sabittir. Mineraller, laktasyonun ilk günlerinde yüksek konsantrasyonda olmasına rağmen, laktasyon boyunca yavaş yavaş düşmektedir. Annenin yaşına veya diyetine göre, mineraller çok az değişim göstermektedir. Bunun nedeni vücut stoklarından kullanılmasından kaynaklanabilir (87).

2.2.5. Anne Sütünün İmmünolojik Özellikleri

İmmün yanıt, aktif veya pasif olarak oluşur. Pasif bağışıklığa örnek olarak, doğumdan önce fetüse, plasenta aracılığıyla geçen maternal antikolar verilebilir. Pasif immünolojik koruma, bebeğin kendi immün sistemi yanıt vermediği sürede oluşur ve geçicidir. Emzirme, aynı zamanda aktif bir immün yanıtı uyararak, uzun süreli bir koruma sağlayabilir. Aktif bağışıklık, belli bir antijene maruz kaldığında uzun süreli bellek formüle edebildiğinden özel bir bağışıklıktır. Daha sonra aynı antijenle tekrar karşılaştığında, immün cevap oluşturur. Annenin poliovirus ya da rubella (kızamıkçık) immünizasyonu veya herhangi bir zayıflatılmış (attenüe) virüs immünizasyonu, onun sütüne geçtiğinden, bebek için de aktif bağışıklık sağlar (4). Araştırmalar, anne sütü alan bebeklerin aşuya olan cevaplarının, anne sütü almayanlarla karşılaştırıldığında daha güçlü olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca, kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı olduktan sonra, sadece anne sütü alanlarda interferon-gama üretimi artmıştır (88).

2.2.5.1. Hücreler

Anne sütü başlıca 2 grup akyuvar içerir. Bunlar; fagositler ve lenfositlerdir. Akyuvarların yaklaşık %90'ı fagosit olmasına rağmen lenfositlerin (%10) bebek için çok önemli koruyucu etkileri vardır. Hücrelerin konsantrasyonu ve çoğunlukta olan hücre tipi laktasyon boyunca değişebilmektedir (4). Kolostrumda, makrofaj, lenfosit,

nötrofil ve epitelyal hücrelerin ortalama sayıları 4000/mm³ kadardır (84). Kolostrumda hücre sayısı yüksek iken daha sonra ani şekilde düşmektedir.

Makrofajlar, anne sütünde bulunan dominant fagositlerdir. Makrofajlar, İgA sentezlememelerine rağmen İgA salarlar. Veriler makrofajların doğrudan hücrel işbirliği ile veya antijen sunarak T-hücre yanıtını arttırdığını göstermektedir. Kolostrumdaki makrofajlar, immünglobulinleri depolama veya taşıma için iyi birer araç olarak görev yaparlar. Kolostral makrofaj kültürlerinde, önemli miktarda İgA ve İgG artışı gözlenmiştir (84). Memede herhangi bir yangı olduğunda, polimorf nükleer fagositlerin sayısı artar. Çünkü artık esas amaç; bebeğe koruma kazandırmak değil meme dokusunu korumaktır (89).

Anne sütünde, T-lenfositler, B-lenfositler ve bazı T-hücre alt grupları bulunmaktadır. Laktasyonun erken safhalarında toplam akyuvarların %4'ünü lenfositler, lenfositlerin de %83'ünü T-lenfositler oluşturur (90). Lenfositler çeşitli yollarla antijenleri tanıyan ve yok eden hücre aracılı bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Bu tür bağışıklık, antikordardan korunmak için, hücreleri kalkan yapan virüslerin yok edilmesi için önemlidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerle diğer bebekler arasında, farklı tipte lenfosit alt grupları bulunduğu rapor edilmiştir (91).

Doğumdan sonraki ilk hafta hızla azalan ve azalmaya devam eden T-hücreler, özelleşmiş ve yayılmış halde bulunan bellek T-hücrelerini aktif hale getirebilirler (90). Bellek hücreleri aktif bağışıklık sisteminde anahtar bir rodedir. T-hücreler, parçalanmadan önce birkaç hafta yaşayabilmelerine rağmen, bellek hücreleri uzun süreli koruma sağlamak için yıllarca yaşayabilmektedir.

B-hücreler de T-hücrelere benzer fonksiyonel özelliklere sahiptir. Meme içindeki epitelyal dokulara göç ederek daha önce annenin çevresinde karşılaşılan patojenlere karşı antikor salgırlar (92, 93). Örneğin, Nijerya'da yaşayan ve malaryaya maruz kalmış annelerle, Washington'da yaşayan annelerin süt örnekleri incelenmiş ve Nijerya'dan alınan örneklerde daha fazla antimallarya antikor (İgA) bulunmuştur (94). Ayrıca, hücre içermeyen, yağı alınmış ve filtre edilmiş kolostrum ve olgun süt örnekleri B-hücre çoğalması ve antikorları arttırıcı bir etki göstermiş fakat, formülalar böyle bir etki göstermemiştir (95).

İmmün sistem hücrelerine ek olarak, Cregan ve ark. anne sütünde meme kök hücrelerinin varlığını gösterdi. Böylece, gelecekte insan sütünün meme kök hücre kaynağı olarak kullanılabilceğini bildirmiştir (96). Meme kök hücrelerinin bebek için immünolojik bir önemi olup olmadığına dair bir bilgi henüz saptanmamıştır.

2.2.5.2. İmmünglobulinler (İg)

İmmünglobulinler, bir immünojene yanıt olarak, plazma hücreleri tarafından üretilen proteinlerdir. Beş tip immünglobulin bulunmaktadır. Bunlar; 1- İgA, 2- İgM, 3- İgG, 4- İgE ve 5- İgD'dir. İmmünglobulinler glikoprotein yapısındadır. B-hücre yüzeylelerinde membrana bağlı olarak bulunabildikleri gibi, kanda serbest bulunabilen formları plazma hücreleri tarafından salgılanabilir. Plazma hücresi, antijenle karşılaşmış olan B-hücre reseptörünün uyarılması ve B-hücrelerin aktive olarak kana İg. salgılayan bir forma farklılaşması ile oluşur (97).

İg. molekülü dört polipeptid zincirinden meydana gelmiştir. Bu zincirlerin ikisi 50 kDa. molekül ağırlığına sahip ağır zincirdir. Diğer iki zincir ise, 22 kDa. molekül ağırlığındaki hafif zincirdir (98). İmmünglobulinlerde ağır zincirde meydana gelen değişiklikler antikor molekülünün farklılaşmasına neden olmaktadır. Bu farklılıklar sebebiyle daha alt gruplara ayrılmışlardır. İgG'nin dört alt sınıfı (İgG₁, İgG₂, İgG₃, İgG₄), İgA'nın iki alt sınıfı (İgA₁, İgA₂), İgM'nin iki alt sınıfı (İgM₁, İgM₂) vardır. İgG alt sınıfları kompleman sistemi aktive etmektedirler. Viral enfeksiyonlarda önemli rolleri vardır (99). Antijenle uyarıya ilk cevabı veren İgM'nin serumda tespit edilmesi akut bir enfeksiyonun göstergesidir. Ayrıca fetüsta oluşan ilk antikor sınıfıdır (100). İgA vücut salgılarında en fazla bulunan antikordur. İgA mukozal savunmada rol oynar. Genel enfeksiyonlardan çok lokal enfeksiyonlarda etkilidir. Fagositoza yardım eder. Virüslerin mukozadan girişlerinin önlenmesinde önemlidir (99).

İmmünglobulinlerin bilinen bütün tipleri anne sütünde bulunmaktadır. İmmünglobulinler, elektroforez, kromatografi, radyoimmün assay ve nefelometri gibi çeşitli yöntemlerle çalışılabilmektedir. İmmünglobulinlerin tüm türleri kolostrumda olgun süte oranla daha fazla bulunurlar ve laktasyonun seyrine göre değişiklik göstermektedirler (101). Çalışmamızda, özellikle yenidoğanın savunmasında çok önemli olan, anne sütü ve kolostrumda miktarları diğer antikor tiplerinden daha yüksek

bulunan, sekretuar özellikleri sebebiyle süte ve kolostruma geçişlerinin fazla olduğunu bildiğimiz ve ayrıca düşük pH'ya diğer antikor tiplerinden daha dayanıklı olan İgA ve İgM antikorlarının kolostrumdaki miktarlarının araştırılması tercih edilmiştir.

İmmunglobulin A özellikle de sekretuar İgA (sİgA) kolostrumda çok fazla bulunur. Postpartum 4. Haftaya kadar bir düşüş olsa da, önemli düzeyde İgA, ilk yıl boyunca korunur ve hatta yaşamının ikinci yılında bebek kısmen emzirilirken bile sütte önemli miktarda bulunmaktadır (4). Anne sütündeki ve serumundaki İg oranları farklıdır. Ancak anneden bebeğe geçen İg'ler bağışıklık için çok önemli bir anahtar rol oynar. Serumda bulunan ana antikor İgG'dir ve 12.1 gr/L düzeyinde bulunur. İgA ise İgG'nin yaklaşık 5/1 düzeyinde yani, 2.5 gr/L'dir. Anne sütü ve kolostrum için serum değerlerinin tersi geçerlidir denebilir. Kolostrum İgA düzeyi 17.4 gr/L, olgun süt İgA düzeyi 1 gr/L, kolostrum İgG düzeyi 0.43 gr/L, olgun süt İgG düzeyi ise 0.4 gr/L seviyesinde bulunmuştur. Kolostrum ve sütte bulunan İgA ve İgG hem serumdan süte geçer hem de meme bezlerinden sentezlenirler (84, 102). Aslında kolostrum ve olgun süt İgA düzeyleri alındıkları laktasyon günüyle alakalı olarak çeşitli yayınlarda farklı miktarlardadır. Bu değerlerden bazıları; kolostrumda 10 gr/L, olgun sütte 1 gr/L (103), kolostrumda 12 gr/L, olgun sütte 1 gr/L (104), kolostrumda (sİgA) 1.384 gr/L, olgun sütte 0.62 gr/L (105), kolostrumda 130 gr/L, geçiş sütünde 1.6 gr/L (10), kolostrumda 5.61 gr/L (6), kolostrumda 6.5 gr/L (5), kolostrumda 2.25 gr/L (11), kolostrumda (sİgA) 2.41 gr/L (9) gibi değişiklik göstermektedir.

İmmunglobulin A, annenin kişisel özellikleriyle ve bebeğin doğum haftasıyla ilgili değişiklik gösterebilmektedir. Miadından önce doğum yapan annelerin kolostrum ve sütlerinde, miadında doğum yapanlara oranla, İgA'nın da içinde bulunduğu pek çok savunma elemanı daha fazla bulunmaktadır (5, 106, 107). Annenin yaşı ile ilgili yapılan çalışmalarda İgA düzeyleri ve anne yaşı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (6, 7). Annenin doğum sayısı ve immünolojik parametrelerin değerlendirildiği çalışmalarda birbirleriyle çelişen araştırmalar mevcuttur. Araştırmalardan bazıları tek doğum yapmış annelerin, çoklu doğum yapanlara oranla kolostrum veya olgun sütlerinde daha fazla İgA bulunduğunu açıklarken (8, 9), bazıları ise doğum sayısı ve İgA arasında bir ilişki bulamamışlardır (6, 10).

Sekretuar İgA, bağırsak aracılı lenfoid doku (GALT) veya bronş aracılı lenfoid doku (BALT) adı verilen özel bir lenfosit trafik yolağı sayesinde sekretuar immün sistem

tarafından salgılanır. Bu yolla, bağırsak veya solunum mukozalarında spesifik antijenlere maruz kalmış lenfoid hücrelerin meme dokusunda gelişmesine ve sİgA salgılamasına olanak tanır. GALT ve BALT yolağından meme bezlerine doğru oluşan bu immünolojik yanıt göçü, mukozal immün sistemin benzersiz yapısını destekler (108).

Anne kolostrum ve sütündeki sİgA, yeni doğan bebeklerin sindirim sistemi için önemli pasif immünolojik koruma sağlar çünkü bebeğin kendi İgA'ları yetersizdir ve ancak doğumdan sonra birkaç ayda artabilir. sİgA, daha çok bebeğin bağırsak mukozasını koruyor gibi görünmektedir. Bebeğin bağırsak mukozasından çok az emilir çünkü, süt yağ damlacığının membranına bağlıdır ve dışkıda büyük oranda tespit edilmiştir (109). Herhangi bir İg'in bağırsak mukozasından emilebilirliği hala tartışma konusu olmasına rağmen, İgA'nın %10'u emiliyor gibi durmaktadır. %75'lik bir kısmı da dışkıda tespit edilmiştir. Ayrıca bütün antikorlar dışkıda bulunmaktadır (110).

Anne sütünde pek çok mikroorganizmayı (bakteri, parazit, virüs, mantar) tanıyabilen spesifik İgA'lar bulunmaktadır. İgA'ların tanıyabildiği bakteri türleri; *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter pylori*, *V. cholerae*, *Hemofilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, streptokok grup B, tip III, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*, *Klebsiella pnömoni*, *Listeria monocytogenes* iken tanıyabildiği parazitler; *Entamoeba histolytica*, *Giardia*, *Strongyloides stercoralis* ve *Candida albicans* olarak tespit edilmiştir (111, 112). Anne sütünde sİgA'sı bulunan virüsler; enterovirüsler (*poliovirus*, *coxsackie*, and *echovirus*), *cytomegalovirus (CMV)*, *herpes simplex virus*, *human immunodeficiency virus (HIV)*, *Semliki Forest virus*, *respiratory syncytial virus (RSV)*, *rubella*, *reovirus type 3*, *rotavirus*, *Norovirus*, *porcine coronavirus* ve kızamık sayılabilir. Ayrıca anne sütünde CMV, RSV ve kızamıkçığa karşı salgılanmış İgG ve İgM antikorları, *Parvovirus B19*' a karşı oluşturulmuş İgE bulunur (112).

3 aya kadar - 20°C' de saklanmış olan süt örneklerinde İgA, İgM, İgG, kompleman C3, C4, laktoferrin ve lizozim miktarlarında önemli kabul edilen bir düşüş görülmemiştir (113). sİgA, IL-6 ve TNF- α 'nın 4°C' de ve - 20°C' de korunduğunu son olarak Hines ve ark. göstermiştir (114).

sİgA, serum İgA' dan antijenik özellikler bakımından farklıdır. İgA, hem laktasyondaki meme dokusunda hem de laktasyonda olmayan meme dokusunda sentezlenebilir. sİgA,

yapısındaki farklılıktan dolayı düşük mide pH'sına ve proteolitik enzimlere daha dayanıklıdır. Kolostrum ve sütteki İgA ve İgM çoğunlukla sekretuar tiptedir. Meme bezlerindeki plazma hücreleri tarafından salgılanırlar. Bu plazma hücreleri GALT sisteminin bir parçasıdır. İgA ve İgM'nin kolostrum ve süte meme epiteliyal hücreleri boyunca transepiteliyal geçişi, dimerik İgA ve pentamerik İgM'yi bağlayabilen, polimerik immünglobulin reseptörü (pİgR) aracılığı ile olur. İgA ve İgM'nin polimerik doğası, peptit yapıdaki J-zinciri ile bağlanmasıyla ortaya çıkar. pİgR için yüksek affiniteye sahip J-zinciri sadece İgA ve İgM' de bulunur (115).

İgM, organizmanın daha önce karşılaşmadığı bir antijene maruz kaldığında ilk sentezlenen antikor sınıfıdır. Düşük bir spesifiteye sahip olduğundan, enfeksiyonları yenmede daha düşük bir kapasitesi vardır (115). Yeni doğan, enfeksiyonlara karşı korunmada İgM üretme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle kolostrumdaki İgM oranı, emzirme boyunca gitgide düşme eğilimindedir (11). Erken kolostrum döneminde İgM konsantrasyonu yaklaşık 1.6 gr/L iken 4. gün bu değer 0.1 gr/L'ye düşmektedir (116). Farklı çalışmalarda değişiklik gösterebilen seviyelerde İgM düzeyleri tespit edilmiştir. Kolostrum İgM düzeyi 0.47 gr/L (6) ve 0.17 gr/L (117) gibi değerlerde bulunmuştur. İmmünglobulin M, annenin kişisel özellikleriyle ve bebeğin doğum haftasıyla ilgili İgA'dan daha az değişiklik göstermektedir. Miadından önce doğum yapan annelerin kolostrum ve sütlerinde, miadında doğum yapanlara oranla, İgM düzeylerinde bir fark bulunmamıştır (6, 11). İgA ile benzer şekilde, İlk kez anne olanlarda İgM düzeyi, birden fazla doğum yapmış annelere oranla daha yüksek bulunmuştur (12).

2.2.5.3. Diğer Biyoaktif Maddeler

Kolostrum ve anne sütünde daha önce pek çok araştırmacı tarafından çalışılmış ve tespit edilmiş antibakteriyel (Tablo 4), antiviral (Tablo 5), antiprotozoan (Tablo 6) ve antiinflamatuvar (Tablo 7) maddeler bulunmaktadır. Bu maddelerin olası etki mekanizmaları ve etkiledikleri patojenler ayrı ayrı tablolar halinde gösterilmiştir.

Tablo 4. Anne sütünde bulunan anti bakteriyel faktörler ve fonksiyonları (84).

Faktörler	Tahmin edilen aktivasyon mekanizması	Etkilediği organizma	Etkilendiği ısı
Bifidus faktörü	Laktobasillerin çoğalmasına neden olarak G.İ. kanalda belli bakterilerin çoğalmasını engeller.	Shigellae, salmonella ve bazı <i>E.coliler</i> de dahil olmak üzere Enterobakteriler	Kaynatmaya dayanıklı
Komplement sistem elemanları	Oponik, kemotaktik ve bakteriolitik aktivite	<i>E.coli</i>	56° C' de 30dk. Isıtıldığında parçalanır
Lizozim	İgA, peroksit veya askorbatla bakterinin lizisine neden olur.	<i>E.coli</i> , Salmonella	62° C' de 30dk. Isıtıldığında kayıplar (%0-%23) oluşur. 15dk. Kaynatıldığında tamamen yıkılır.
Laktoferrin	Ferik demiri bağlar	<i>E.coli</i> <i>Candida albicans</i>	62° C' de 30dk'da 2/3'ü parçalanır.
Laktoperoksidaz	Bakterileri oksidize eder.	<i>E.coli</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	Muhtemelen kaynatıldığında yok olur.
Antikor olmayan proteinler: reseptör benzeri glikolipid veya glikoprotein	Bakteriyel yapışmayı engeller.	<i>Vibrio cholerae</i>	15dk. Kaynatılmaya dayanıklıdır.
Gangliosidler (GM1-benzeri)	GM1 hücre zarı gangliozid reseptörlerine enterotoksin bağlanmasını engelleyerek etki eder.	<i>E.coli</i> ve <i>Vibrio cholerae</i> enteretoksinleri	Kaynatmaya dayanıklıdır.
Laktoz olmayan karbonhidratlar	Stabil toksinlerin aksiyonunu engeller	<i>E.coli</i> stabil toksinleri	85° C' de 30dk. Isıtılmaya dayanıklıdır.
Süt hücreleri (makrofajlar, polimorf nükleer lökositler, B-T lenfositler)	Fagositozla : <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. Enteritidis</i> . Sensitize lenfositlerle: <i>E.coli</i>		62° C' de 30dk'da parçalanırlar.

Tablo 5. Anne sütünde bulunan antiviral faktörler ve fonksiyonları (84).

Faktörler	Tahmin edilen aktivasyon mekanizması	Etkilediği organizma	Etkilendiği ısı
Lipitler (doymamış yağ asitleri ve monogliseridler)	Lipit zarflı virüsleri inaktive edebilir.	<i>Herpes simplex</i> <i>Semliki Forest virus</i> <i>Influenza</i> <i>Ross River virus</i>	30 dk. Kaynatmaya dayanıklı.
Makromoleküller	Yapışma ve penetrasyonu önler.	<i>Herpes simplex</i> <i>Coxsackievirus B₄</i> <i>CMV</i> Rotavirus	56 °C’de 30 dk. ısıya dayanıklıdır. 30 dk. Kaynatıldığında parçalanır.
α2-Makroglobulin proteini	Hemaglutinin aktivasyonunu engeller.	<i>Influenza</i> <i>Parainfluenza</i>	15 dk. kaynatılmaya dayanıklıdır.
α1-Antitripsin	Tripsin bağımlı inhibisyon	<i>Rotavirus</i>	10 dk. kaynatılmaya dayanıklıdır.
Süt hücreleri	Virüs veya fitohemaglutininle uyarılmış interferon, fitohemaglutininle uyarılmış lenfokin, herpes simplex virüse uyarılmış sitokin, CMV, herpesvirus, kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa uyarılmış lenfosit.		62,5 °C’de 30 dk. yıkılırlar.

Tablo 6. Anne sütünde bulunan antiprotozoan faktörler ve fonksiyonları (84).

Faktörler	Tahmin edilen aktivasyon mekanizması	Etkilediği organizma	Etkilendiği ısı
Safra tuzu sitümlasyonlu lipaz	Yağ asitleri ve monogliseridler üreterek organizmaları etkilediği düşünülmekte.	<i>Giardia lamblia</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	62,5 °C’de 1 dk.da parçalanır.
Lipazolmayan makromoleküller	Bilinmiyor	<i>Giardia lamblia</i>	20 dk. Kaynatmaya dayanıklıdır.

Tablo 7. Anne sütünün antiinflamatuvar özellikleri (84).

Antiinflamatuvar ajanlar	Etki mekanizmaları
Laktoferrin	Komplement sistem elemanlarını inhibe eder.
sIgA	Bakteriyel tutunmayı engeller, nötrofil kemotaksisini engeller, antijen penetrasyonunu sınırlandırır.
Lizozim	Nötrofil kemotaksisini inhibe eder
Katalaz	Hidrojen peroksiti parçalar.
α-Tokoferol	Oksijen radikallerinin tutucularıdır.
Sistein	-
Askorbik asit	-
Histaminaz	Histamin miktarını düşürür.
Arilsülfataz	Lökotrienleri azaltır.
α1-Antikemotripsin	İnflamatuvar enzimleri inhibe eder.
α1-Antitripsin	-
Prostaglandinler (E2, F2α)	Nötrofil degranülasyonunu ve lenfosit aktivasyonunu inhibe eder.
Gebelikle ilişkili α2-glikoproteini	Lenfosit blastogenezisini inhibe eder.
Oligosakkaritler	Mikrobia tutunmayı engeller.
Epidermal büyüme faktörleri	Mukozal bariyerleri kuvvetlendirir.

2.2.5.4. Anne Sütünün Koruyucu Özellikleri

Emzirmenin, sindirim ve solunum yolları enfeksiyonlarına karşı koruduğu uzun yıllardır bildirilmektedir (118). Yeni çalışmalar da emzirmenin bebekleri ishale, solunum yolu enfeksiyonlarına ve orta kulak iltihabına karşı koruduğunu göstermektedir (119-122). Bireysel makaleler anne sütünün idrar yolu enfeksiyonları ve neonatal sepsise karşı koruyucu olduğunu belirtmiştir (123, 124). Pakistan, Peru, Gana, Hindistan, Nepal ve Bangladeş'te yapılan çeşitli makalelerde bebek ölümlerinin, ağırlıklı olarak anne sütü ile beslenen bebeklerde daha düşük olduğunu belgelemişlerdir (125-128).

Anne sütünün immünolojik yararlarını gösterebilmesindeki en önemli hususlardan biri laktasyonun süresidir. Raisler ve ark. tarafından yapılan çalışmada 7000' den fazla bebekte hastalıkların önlenmesinde anne sütünün dozu incelenmiş ve anne sütü ile hastalıklar arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu açıklamışlardır. Çalışmada sadece

anne sütüyle beslenen bebeklerde en düşük oranda hastalık saptanmıştır (129). Daha sonra yapılan çok sayıda çalışma ile de bu doz ilişkisi kanıtlanmıştır.

2.2.6. Anne Sütündeki Oksidan ve Antioksidanlar

Serbest radikaller dış yörüngelerinde paylaşılmamış elektron içeren kimyasal bileşiklerdir. Paylaşılmamış elektrona sahip moleküller kararsız bir haldedir ve son derece reaktiftir. Bu moleküller farklı moleküllerle etkileşime girerek dış yörüngesindeki elektronu eşleme ve kararlı duruma gelme eğilimindedirler. Bu durum reaktif oksijen türlerinin (ROT) hasarı ile sonuçlanır (130). Fizyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksid, aktive nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranıdır (131).

Serbest radikaller doymamış yağ asitlerini, proteinleri, DNA ve diğer bileşikleri etkileyerek çeşitli hastalıklara sebebiyet verebilir. Ayrıca bazı radikallerin faydalı biyolojik etkileri de bulunmaktadır (132). Lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidasyon ürünlerinin ortamda artması oksidatif stresi yansıtır. Oksidatif stresin derecesini, reaktif oksijen türlerinin oksidasyon gücü ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge belirlemektedir. Antioksidan savunmanın amacı ROT'un neden olacağı olumsuz etkilere karşı organizmayı korumaktır (1). Total antioksidan kapasite (TAK) biyolojik sıvılarda mevcut olan antioksidanların ve membranları ve diğer hücrel komponentleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (133). Antioksidanlar birbirleri ile etkileşim halindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başına yaptıkları etkiden daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu nedenle total antioksidan kapasiteyi ölçmek antioksidanların tek tek ölçülmesinden daha kıymetli bilgi verebilir. Çünkü TAK ortamda bulunan antioksidan maddelerin toplam aktivitesini yansıtır ve daha doğru bir yaklaşım sağlar (134).

Anne sütü ve kolostrumda bulunan antioksidan maddeleri belirlemek amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre anne sütünde albumin, bilirubin, sistein, ürik asit, glutatyon, koenzim Q10 ve laktoferrin gibi antioksidanlar bulunmaktadır (135-137). Bunlara ek olarak anne sütünde doğal olarak bulunan vitamin A, C ve E'nin de antioksidan özellikleri vardır (138). Ayrıca, anne sütü katalaz, süperoksit dismutaz ve

glutatyon peroksidaz gibi serumdakinden birkaç kat fazla oranda antioksidan enzimler içerir (139, 140).

Bebekler doğum esnasında artan ROT üretimi nedeniyle oksidatif strese maruz kalmakta ve aynı zamanda E vitamini yada glutatyon peroksidaz gibi antioksidanlarda da azalma ile karşı karşıya kalmaktadırlar (2). Kronik akciğer hastalığı, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi ve intraventriküler-periventriküler kanama gibi yenidoğanda sıklıkla görülebilen bozuklukların çoğu antioksidan kapasite ve oksidatif stres arasındaki dengesizlik nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (3). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yenidoğan sarılığı için kullanılan fototerapi tedavisi oksidatif stresle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle fototerapinin ve solunum gücünü bulan bebeklere uygulanan oksijen tedavisinin uygulanırken daha dikkatli düşünülmesi gerektir (141).

Kolostrumun sahip olduğu yüksek antioksidan kapasite nedeniyle, bebeğin intrauterin yaşamdan 4-5 kat daha fazla oksijen içeren dış dünyaya uyum sağlamasında ve çeşitli bozukluklardan korunmasında etkili olabilir (142). Çalışmalarda, formüla sütün antioksidan özellikleri anne sütünden daha yüksek bulunmasına rağmen (143), anne sütü ile beslenen bebeklerde, albümin, ürik asit, C vitamini, ve kan antioksidan kapasitesi, formüla ile beslenen bebeklerde daha yüksek bulunmuştur (135).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Yöntemi

Araştırmaya katılmak için uygun özellikleri taşıyan annelere (n=90) bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup imzalatıldı. Tüm gönüllülere çalışmanın içeriği anlatılarak bilgileri bilgi formuna işlendi. Araştırma ve olur formu 18.12.2012 tarihli 471 karar numaralı, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan izin doğrultusunda düzenlenmiştir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma kriterlerine uygun annelerden kolostrum örneklerinin toplanması işlemi Gaziantep Şehitkamil Devlet Hastanesi Doğum Kliniğinde ve Gaziantep 75. Yıl Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Doğum Kliniğinde Ocak-Mart 2013 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Alınan kolostrum örneklerinde bakılacak tüm parametreler ve ön işlemler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapılmıştır.

3.3. Araştırma Kapsamına Alınmayacak Durumlar

- Prematüre (< 37 hf.) veya Postmatüre (>42 hf.) doğum yapmış anneler.
- Doğumun ardından 24 saat ve üzerinde bir zaman geçmesi.
- Prenatal veya postnatal herhangi bir patolojik sorunu olan bebekler.
- Annede hipertansiyon, diyabet, preeklampsi öyküsünün olması.
- Doğum sonrası genel sağlık problemleri bulunan anneler.
- Doğum ağırlığı 2500 gr. altında 4000 gr. üstünde olan bebekler.
- Anemi varlığı bulunan bebekler.
- İlaç tedavisi alan anneler.
- Fototerapi ve kan değişimi uygulanan bebekler.
- Sezaryenle veya güç doğum yapan anneler.
- Meme dokusuna herhangi bir plastik cerrahi uygulanmış anneler.

3.4. Araştırma Protokolü

Araştırmanın evreni; çalışmaya t miadında (37-42 hf.), sağlıklı, normal spontan vaginal doğum (NSVD) yapmış anneler dahil edilmiştir. Örneklem; belirtilen hastanelerin doğumhanelerine gelen annelerden doğum gerçekleştikten en geç 24 saat içerisinde ve sabah saat 10:00-12:00 saatleri arasında toplanmış kolostrum örneklerinden oluşmaktadır. Her iki devlet hastanesine gelen annelerin sosyoekonomik düzeyleri birbirine çok yakın olduğu gözlenmiştir. Ayrıca annelerin hemen hepsinin yakın veya aynı mahallede oturduğu doldurulan formlar neticesinde tespit edilmiştir. Araştırma için toplam 115 anne ile görüşülmüş, bunların 100 tanesi araştırmaya katılmayı kabul etmiştir. 100 anneden ancak 90 tanesinden yeterli miktarda (~ 4ml) kolostrum örneği alınabilmiştir. Süt örnekleri uygun makinelerle steril tüplere alınmıştır.

3.5. Yapılan Ölçümler ve İzlenen Parametreler

İlgili hastanelere doğum için başvuran annelerden alınan kolostrum örnekleri soğuk zincirle Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalına getirilmiştir. Örnekler getirilir getirilmez kullanılacakları güne kadar -80°C' de bekletilmiştir. alışmalar Tıp Fakültesi Fizyoloji Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı ve Tıp Fakültesi hastanesi Merkez Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.5.1. Örneklerin Hazırlanması

Ölçümler için kullanılacak kolostrum örnekleri -80°C' den çıkartıldı ve eriyinceye kadar oda ısısında bekletildi. Eriyen örnekler daha sonra Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında 680 g. / 10 dakika / 4°C' de santrifüj edildikten sonra üstte kalan (süpernatant) yağlı kısım ve en alttaki pellet dağıtılmadan ortadaki serum kısmı 1.5 ml'lik steril tüplere alınmıştır. Yarı saydam serumların olduğu tüpler tekrar 10000 g. / 30 dakika / 4°C' de santrifüj edildi ve aynı şekilde süpernatant ve pellet kısımları dağıtılmadan tamamen saydamlaşmış ve kullanıma hazır olan serum kısımları 1.5 ml'lik steril tüplere ayrıldı (144). Hazırlanan örneklerin total antioksidan kapasitesi (TAK), total oksidan kapasitesi (TOK) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) Tıbbi Biyokimya

Anabilim Dalı laboratuvarında, İmmünglobulin A ve M ölçümleri ise Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır.

3.5.2. Total Oksidan Kapasite (TOK) Ölçümü

TOK ölçümleri otomatik bir analizörde (Tokyo Boeki, Prestige 24, Tokyo, Japan), Erel tarafından daha önce geliştirilen kitler (Rel Assay Diagnostics Total Oxidant Status Assay Kit) kullanılarak ölçülmüştür. Bu yöntemde, oksidan kapasitesi ölçülecek olan örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin, ferroz iyonu ferrik iyonuna kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik bir metottur (145).

Kullanılan Ayıraçlar;

- Reaktif 1: 114 mg ksilenol orange ve 8.18 gr NaCl 900 ml 25mM H₂SO₄ içerisinde çözülür. 100 ml gliserol çözeltiye ilave edilir. Nihai reaktif 150 mcM ksilenol orange, 140 mM NaCl ve 1.35 M gliserol bulunmaktadır. Reaktifin pH değeri 1.75 dir.
- Reaktif 2: 1.96 gr ferröz amonyum sülfat ve 3.17 gr o-dianisidin dihidroklorit 1000 ml 25mM H₂SO₄ içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Nihai reaktif 5 mM ferröz amonyum sülfat ve 10 mM o-dianisidin dihidrokloritten oluşmaktadır.

Çalışma Prensibi; Örnekte bulunan oksidanlar ferröz ion-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonuna okside ederler. Reaksiyon ortamı içerisinde bol miktarda mevcut olan gliserol molekülleri oksidasyonu hızlandırmaktadır. Ferrik iyon, asidik ortamda ksilenol orange ile renkli bir bileşim oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, örnek içinde mevcut olan oksidan moleküllerin toplam miktarı ile ilgilidir. Deney hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri olarak verilir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq./L}$) (145).

3.5.3. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Ölçümü

TAK ölçümleri otomatik bir analizörde (Tokyo Boeki, Prestige 24, Tokyo, Japan), Erel tarafından daha önce geliştirilen kitler (Rel Assay Diagnostics Total Antioxidant Status

Assay Kit) kullanılarak ölçülmüştür. Bu yöntem, güçlü reaktif oksijen türlerine karşı örneklerde bulunan total antioksidan kapasiteyi ölçen bir metottur (134).

Kullanılan Ayıraçlar;

- Reaktif 1: Clark ve Lubs solüsyonu (75 mM, pH 1.8), 5.591 gr KCl 1000 ml deiyonize su içerisinde çözülerek elde edilir. Hidroklorik asit (%36.5, 6.41 ml) 1000 ml deiyonize su ile seyreltilerek hazırlanır (son konsantrasyon 75 mM). Hazırlanan KCl çözeltisi (800 ml) ve HCl (200 ml) çözeltisi pH metre altında son pH 1.8 olacak şekilde karıştırılır. Hazırlanan karışım içerisinde orthodianisidine dihidroklorid (3.17 gr) çözülür (son konsantrasyon 10 mM) ve daha sonra 0.01764 gr $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bu solüsyon içinde çözdürülür (son konsantrasyon 45 μM).
- Reaktif 2: Hidrojen peroksit solüsyonu (7.5 mM), 0.641 ml ticari H_2O_2 çözeltisi (% 35, Merck) ve 1000 ml Clark ve Lubs çözeltisi ile seyreltilerek hazırlandı. Hidrojen peroksit konsantrasyonu 240 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak teyit edilmiştir.

Çalışma Prensipleri; Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü ROT indirgenmiş renksiz o-dianisidin moleküllerini düşük pH'da sarı-kahverengi renkte dianisidyl radikallerine okside eder. Örneklerde bulunan antioksidanlar oksidasyon reaksiyonlarını ve renk oluşumunu engeller. Bu reaksiyonlar spektrofotometre ile ölçülebilir. Renk oluşumunun baskılanması Trolox ile kalibre edilebilir. Bu deneyin sonuçları litredeki milimolar cinsinden Trolox eşdeğeri ile ifade edilir (mmol Trolox Eq./L) (134).

3.5.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü

Oksidatif stres indeksi (OSİ), örneklerin toplam oksidan kapasite (TOK) düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan kapasite (TAK) oranına yüzdesi olarak belirtilir (146).

3.5.5. İmmünglobulin A (İgA) ve İmmünglobulin M (İgM) Ölçümü

İgA ve İgM ölçümleri tam otomatik ve rutin laboratuvarlarında kullanılan nefelometre (BN ProSpec, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany) ile ticari olarak bulunan İgA ve İgM kitleri (Siemens N Antiserum to Human İgA, Siemens N Antiserum to Human İgM) kullanılarak ölçülmüştür.

Kullanılan Ayıraçlar;

- Yüksek derecede saflaştırılmış insan immünglobulin A ve immünglobulin M antikorlarının tavşanlarla immünizasyonu sonucunda sıvı tavşan serumundan elde edilmiş antiserum A ve M reaktiflerinden oluşmaktadır (Antiserum to human IgA – α chain, Antiserum to human IgM – μ chain). Koruyucu olarak antiserumlara sodyum azid (< 1gr/L) eklenmiştir.
- Kolostrum serumunda çok yoğun konsantrasyonda bulunan İgA ölçümü için 20/1 oranında seyreltme işlemi uygulanmıştır. Seyreltici, firmanın nefelometre için ürettiği özel bir sıvıdır (Siemens N- Diluent).

Çalışma Prensipleri; İnsan vücut sıvılarında bulunan proteinler, eklenen spesifik antikorlarla immünokimyasal reaksiyona girer ve 840 nm'lik dalga boyuna sahip ışık demeti, antijen-antikor kompleksinin bulunduğu küvetten geçirilir. Nefelometri, antijen-antikor komplekslerinin ışık saçma miktarlarını ölçer. Saçılan ışık miktarı, geniş bir konsantrasyon aralığında yüklenen örneklerdeki antijen-antikor komplekslerinin konsantrasyonu ile orantılıdır. Ölçümün hassasiyeti, antijenlere veya antikorlara eklenen lateks molekülleri ile artırılır ve bu işlem küçük molekülleri bile hassas bir şekilde ölçmeye yardımcı eder.

3.5.6. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Science (SPSS) Versiyon 11,5 (SPSS inc, Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Ölçümler Parametrik test varsayımlarını sağladığı için ($n > 30$) iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız örneklem t testi, Student T testi) kullanılmıştır. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade

edilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında p değeri kullanılarak değerlendirilmeye çalışıldı ve p değerleri <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, NSVD ve miadında doğum yapmış, bebekte veya annede herhangi bir patoloji bulunmayan ve laktasyonun ilk 24 saati içerisinde bulunan 90 anneden sabah 10:00-12:00 saatlerinde alınan kolostrum örnekleri kullanılmıştır. Daha önceden açıklanan şekilde serum haline getirilmiş ve çalışmaya hazır halde bulunan kolostrum örneklerinde laktasyonun ilk günündeki İgA, İgM, TAK, TOK ve OSİ düzeyleri incelenmiştir. Ayrıca bu incelemeler annenin doğum sayısı, doğum yaşı ve bebeğin cinsiyeti gibi kişisel özelliklerle birlikte ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Tablo 8. Kolostrum örneği toplanan annelere ve bebeklerine ait demografik özellikler.

Karakteristik	N (%)	Genel Ortalama ± S.S. (min.-maks.)
Yaş		28.11 ±6.8
18-30	61 (67.8)	
>30	29 (32.2)	
Doğum say.		3.13 ±1.9
Primipar	18 (20)	
Multipar	72 (80)	
Cinsiyet		
Kız	39 (43.3)	
Erkek	51 (56.7)	
Bebegin Doğum Ağırlığı (gr)	90 (100)	3215.92 ±387 (2500-4000)
Bebegin Uzunluğu (cm)	90 (100)	49.78 ±0.7 (48-52)
Doğum Haftası	90 (100)	39.24 ±0.9 (37-40)
Doğumun Şekli	90 (100)	NSVD

Araştırma kapsamına alınan ve kolostrum örnekleri toplanan annelerin ve bebeklerinin demografik özellikleri çalışmanın güçlü ve güvenilir olması açısından önemlidir. Tablo 8’ de verilen özellikler incelenecek olursa, annelerin ortalama doğum yaşı 28.11 olarak bulunmakta, bunların 61’i (%67.8) 18-30 yaş aralığındayken, 29’u (%32.2) 30 yaşından büyüktür. Annelerin (n=90) ortalama doğum sayısı 3.13’tür. Annelerin 18’i (%20) ilk doğumunu (Primipar) ve dolayısıyla ilk laktasyon sürecini yaşarken, 72’si (%80) birden fazla doğum yapmış annelerden (Multipar) oluşmaktadır. Toplanan kolostrumların 39’u (%43.3) kız, 51’i (%56.7) erkek bebek dünyaya getiren annelere aittir. Tüm bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3215.92 gr. (2500-4000) dır. 2500 gramdan hafif veya 4000 gramdan ağır bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bebeklerin tümünün doğumdan sonra boyları ölçülmüş ve ortalama 49.78 cm. (48-52) olarak bulunmuştur. Bebeklerin doğum haftası ortalama 39.24 (37-40) haftadır. Miadından önce doğan veya prematüre (<37 hf.) bebekler, postmatüre veya miadından sonra doğan (> 42) bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Annelerin hepsi normal spontan vaginal doğum (NSVD) yapmışlar ve daha önce belirtildiği gibi anne yada bebekten herhangi birinin problemlili olması veya tedavi sürecinde olması çalışma dışı bırakılmalarına sebep olmuştur.

4.1. Total Oksidan Kapasite (TOK) Seviyeleri

Serum halinde hazırlanan kolostrum örnekleri otomatik bir analizörde, uygun kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar anne ve bebeklerin özelliklerine göre değerlendirildi. Ölçümlerde miktar olarak yetersiz olan numuneler istatistik değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Tablo 9. Bir günlük kolostrumda total oksidan kapasite değerleri ve gruplara göre değişimleri (n=85).

Gruplar	N (%)	TOK ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq./L) Ortalama \pm St. Sapma	P
Cinsiyet			
Kız	36 (42.3)	2.81 \pm 1.6	0.94
Erkek	49 (57.7)	2.79 \pm 1.3	
Yaş			
18-30	58 (68.2)	2.57 \pm 1.3	0.03*
>30	27 (31.8)	3.28 \pm 1.4	
Doğum say.			
Primipar	18 (21.2)	2.76 \pm 1.3	0.90
Multipar	67 (78.8)	2.81 \pm 1.4	
Genel ort.	85 (100)	2.80 \pm 1.4	-

* Ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ifade etmektedir. Student T testi uygulanmıştır. %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Bir günlük kolostrum örneklerine ait TOK değerleri, tablo 9’da anne ve bebeğin demografik özelliklerine göre oluşturulan gruplar içerisinde uygun istatistik testleri ile incelendi. Elde edilen veriler doğrultusunda, kız doğum yapmış annelerin (n=36 (%42.3)) ortalama TOK değeri 2.81 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq./L olarak bulunmuş ve erkek doğum yapmış annelerin (n= 49 (% 57.7)) ortalama TOK değeri kızlarınkine çok yakın 2.79 olarak tespit edilmiştir. Erkek ve kız doğum yapan annelerin kolostrumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0.949$). Anneler doğum yaptığı yaşlara göre sınıflandırıldığında; 18-30 yaşlar arası doğum yapanların (n=58 (%68.2)) kolostrum TOK değerleri ortalama 2.57 iken nispeten daha yaşlı (>30) doğum yapan annelerde (n= 27 (%31.8)) TOK değeri yükselerek 3.28 olarak bulunmuştur. 30 yaşından sonra doğum yapan annelerin kolostrumdaki oksidan değerleri daha genç olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.03$). Anne doğum sayılarına göre değerlendirme yapıldığında; ilk kez anne olanlardan (n=18

(%21.2)) aldığımız kolostrum TOK değeri 2.76, multipar annelerden alınan kolostrum TOK değeri primiplarlara çok yakın 2.81 olarak tespit edilmiştir. Primipar ve multipar annelerin kolostrum TOK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p= 0.900). 85 anneden alınan kolostrum örneklerinin ortalama TOK değeri, normal kan serumuna göre çok düşük bir değer olan 2.80 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq./L olarak bulunmuştur.

4.2. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Seviyeleri

TAK seviyeleri, TOK seviyelerine benzer şekilde, serum halinde hazırlanan kolostrum örnekleri otomatik bir analizörde, uygun kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar anne ve bebeklerin demografik özelliklerine göre değerlendirildi.

Tablo 10. Bir günlük kolostrumda total antioksidan kapasite değerleri ve gruplara göre ortalamaları (n=90).

Gruplar	N (%)	TAK (mmol Trolox Eq./L) Ortalama \pm St. Sapma	P
Cinsiyet			
Kız	39 (43.3)	1.85 \pm 0.2	0.89
Erkek	51 (56.7)	1.84 \pm 0.2	
Yaş			
18-30	61 (67.8)	1.84 \pm 0.2	0.69
>30	29 (32.2)	1.86 \pm 0.3	
Doğum say.			
Primipar	18 (20)	1.90 \pm 0.2	0.21
Multipar	72 (80)	1.83 \pm 0.2	
Genel ort.	90 (100)	1.84 \pm 0.2	-

° Student T testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. P<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bir günlük kolostrum örneklerine ait TAK seviyeleri tablo 10'da gösterilmiştir. Bulgulara göre; kız bebeklerin (n=39 (%43.3)) tükettiği kolostrumda ortalama TAK

değeri 1.85 mmol Trolox Eq./L, erkek bebeklerin (n=51 (%56.7)) tükettiği kolostrumda ise TAK değeri benzer şekilde 1.84 olarak görülmektedir. Tahmin edileceği üzere gruplar arasında istatistiki bir anlamlı fark yoktur (p=0.89). Annelerin doğum yaşları incelendiğinde; 18-30 yaş aralığında doğum yapanlarda (n=61 (%67.8)) kolostrum TAK değeri ortalama 1.84, 30 yaşın üstünde doğum yapanların kolostrum TAK seviyesi yine çok yakın bir değer olan 1.86 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=69). Primipar annelerden (n=18 (%20)) alınan kolostrumlarda ortalama TAK seviyesi 1.90, Multipar annelerden (n= 72 (%80)) alınan kolostrumlarda ortalama TAK seviyesi de 1.83 olarak bulunmuştur. Doğum sayılarına göre de diğer gruplarda olduğu gibi TAK seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p=0.21). Anne ve bebeğin demografik özelliklerinden neredeyse hiç etkilenmemiş olan kolostrum antioksidan düzeyi, toplanan bütün örnekler birlikte incelendiğinde; 90 annenin kolostrum TAK değeri ortalama 1.84 mmol Trolox Eq./L olarak tespit edilmiştir.

4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Bir günlük kolostrum örneklerinde yapılan TAK ve TOK ölçümleri sonrasında otomatik analizör belirli formüllerle, yüklenen örneklerdeki oksidatif stres seviyesini hesaplayabilmektedir. Hesaplamalar sonrasında elde edilen ve örnekteki oksidatif stres hakkında çok kıymetli bilgi veren değerler belirlenen gruplar içinde karşılaştırılarak incelenmiştir. Ölçümlerde miktar olarak yetersiz olan numuneler istatistik değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Tablo 11. Kolostrum örneklerinde hesaplanan OSİ değerleri ve gruplara ait ortalamalar (n=85).

Gruplar	N (%)	OSİ Ortalama ± St. Sapma	P
Cinsiyet			
Kız	36 (42.3)	0.15 ±0.08	0.96
Erkek	49 (57.7)	0.15 ±0.06	
Yaş			
18-30	58 (68.2)	0.14 ±0.06	0.03*
>30	27 (31.8)	0.17 ±0.07	
Doğum say.			
Primipar	18 (21.2)	0.14 ±0.05	0.60
Multipar	67 (78.8)	0.15 ±0.07	
Genel ort.	85 (100)	0.15 ±0.07	-

* Ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ifade etmektedir. Student T testi uygulanmıştır. %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Kolostrum örneklerindeki TAK ve TOK değerlerine bütüncül bir bakış açısıyla yaklaşmamızı sağlayan OSİ değerleri, doğan bebeklerin cinsiyet özelliğine göre değerlendirildiğinde; kız doğum yapan annelerden (n=36 (%42.3)) alınan kolostrum örneklerinin ortalama OSİ değeri 0.15, erkek doğum yapanlarda (n=49 (%57.7)) bu değer neredeyse aynı 0.15 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0.96). Annelerin doğum yaptığı yaş ve kolostruma geçen oksidanların oluşturduğu OSİ beraber değerlendirildiğinde; 18-30 yaş aralığında anne olanların (n=58 (%68.2)) OSİ değeri 0.14 iken, 30 yaşından sonra anne olanların (n=27 (%31.8)) OSİ değerleri daha yüksek bir değerde 0.17 olarak bulunmuştur. TOK değerleriyle benzer olan bu sonuçlar doğum yapılan yaş ve oksidatif kapasiteler arasında bir ilişki olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. İstatistiksel olarak da yaş grupları arasındaki ortalama OSİ değerleri anlamlı bulunmuştur (p= 0.03). Annelerin doğum sayılarına bakılırsa; primipar annelerin (n=18 (%21.2)) OSİ değerleri (0.14) ve multipar annelerin (n=67 (%78.8)) OSİ değerleri (0.15) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

(p=0.60). 85 annenin kolostrum örneklerinden elde edilen genel ortalama OSİ değeri 0.15 olarak bulunmuştur.

4.4. İmmüoglobulin A (İgA) Değerleri

Laktasyonun ilk günü içerisinde sabah saat 10:00-12:00 saatleri arasında annelerden toplanan kolostrumlar daha önce anlatılan ön işlemlerden geçirilerek, rutin laboratuarlarda kullanılan ve güvenilir sonuçlar veren nefelometre (BN ProSpec, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany) ile cihaza uygun kitler kullanılarak İgA ölçümleri yapılmıştır. Yapılan ölçümler sonrasında örneklem, anne ve bebeğin özellikleri ile belirlenen gruplar arasında karşılaştırmalar yapılarak sonuçlar incelenmiştir. Ölçümlerde miktar olarak yetersiz olan numuneler istatistik değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Tablo 12. Kolostrum örneklerindeki İgA miktarları ve gruplara göre incelenmesi (n=76)

Gruplar	N (%)	İgA (gr/L) Ortalama ± St. Sapma	P
Cinsiyet			
Kız	34 (44.7)	33.75 ±15.0	0.02*
Erkek	42 (55.3)	25.82 ±14.2	
Yaş			
18-30	49 (64.5)	29.16 ±15.2	0.87
>30	27 (35.5)	29.75 ±14.9	
Doğum say.			
Primipar	18 (23.7)	35.95 ±15.7	0.03*
Multipar	58 (76.3)	27.33 ±14.3	
Genel ort.	76 (100)	29.37 ±15.0	-

* Ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ifade etmektedir. Student T testi uygulanmıştır. %95 güven aralığında p< 0.05 anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Tablo 12’de kolostrum örneklerinden elde edilen ortalama İgA miktarlarının gruplar halinde değerleri ve yapılan istatistik testi sonuçları bulunmaktadır. Çalışmada bebekler arasındaki cinsiyet farkı göz önünde bulundurularak yapılan İgA ölçümlerinde, kız bebek dünyaya getirmiş annelerin (n=34 (%44.7)) kolostrumlarında ortalama 33.75 gr/L İgA, erkek bebek dünyaya getirmiş annelerin (n=42 (%55.3)) kolostrumlarında ise daha düşük bir değer 25.82 gr/L İgA tespit edilmiştir. Bebek cinsiyetine göre değişim gösteren ve aynı zamanda kolostrumda bulunan en yoğun antikör olan İgA, yapılan istatistik testi sonuçlarına göre de anlamlı şekilde (p= 0.02) kız bebeklerin emdiği kolostrumda erkeklerinkine nazaran daha yüksek bulunmuştur. Anne doğum yaşına göre yapılan ölçümlerde; 18-30 yaşında doğum yapan annelerin (n=49 (%64.5)) kolostrumlarında ortalama 29.16 gr/L İgA düzeyine, 30 yaşından büyük annelerin (n=27 (%35.5)) kolostrumlarında da benzer şekilde 29.75 gr/L İgA düzeyine rastlanmıştır. Anne doğum yaşı ve kolostrum İgA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0.87). Doğum sayısı ve kolostrum İgA içeriği birlikte değerlendirildiğinde ise primipar annelerin (n=18 (%23.7)) kolostrumunda 35.95 gr/L İgA bulunurken, multipar annelerin (n=58 (%76.3)) kolostrumunda 27.33 gr/L gibi daha düşük bir değerde İgA bulunmuştur. İlk kez anne olanların, daha önceden anne olanlarla karşılaştırıldığı bu kısımda, yapılan istatistik testleri de primipar annelerin multipar annelere oranla anlamlı şekilde daha yüksek İgA içeriğine sahip kolostrumları olduğunu göstermiştir (p=0.03). Bütün gruplar göz ardı edilerek yapılan tüm annelerin (n=76 (%100)) genel İgA ortalaması 29.37 gr/L olarak tespit edilmiştir.

Tablo 12’de yer almayan ancak bebekler arasındaki cinsiyet farkı göz önünde tutularak oluşturulan ve sadece erkek bebek doğuran anne kolostrumlarına yer verilerek yapılan doğum sayısı ve anne yaşının İgA miktarları ile ilişkisinin değerlendirildiği İstatistiksel çalışmalarda, anlamlılık bakımından mevcut tablodan herhangi bir farkı olmadığı için tekrar etmeye gerek duyulmamıştır.

4.5. İmmünglobulin M (İgM) Değerleri

İgA ölçümünde olduğu gibi İgM ölçümünde de çalışmaya hazır hale getirilmiş ve laktasyonun ilk gününde araştırma kapsamına alınan uygun annelerden toplanan kolostrum örnekleri nefelometre ve cihaza uygun kitler yardımıyla ölçülmüştür. Ölçüm

sonucunda elde edilen kolostrum örneklerine ait İgM değerleri anne ve bebeğin demografik özelliklerine göre ayrı gruplar halinde incelenmiştir.

Tablo 13. Kolostrum örneklerindeki İgM miktarları ve gruplara göre incelenmesi (n=73).

Gruplar	N (%)	İgM (gr/L) Ortalama ± St. Sapma	P
Cinsiyet			
Kız	31 (42.5)	2.12 ±1.4	0.02*
Erkek	42 (57.5)	1.45 ±0.9	
Yaş			
18-30	52 (71.2)	1.80 ±1.2	0.45
>30	21 (28.8)	1.57 ±1.1	
Doğum say.			
Primipar	12 (16.4)	2.73 ±1.3	0.01*
Multipar	61 (83.6)	1.54 ±1.0	
Genel ort.	73 (100)	1.74 ±1.2	-

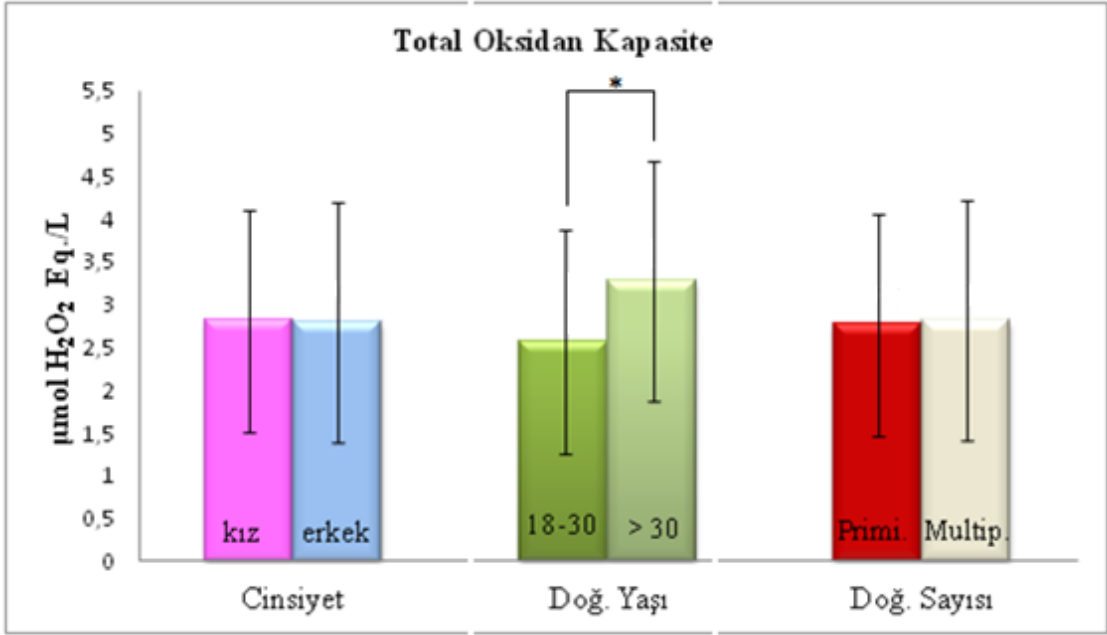
* Ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ifade etmektedir. Student T testi uygulanmıştır. %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Tablo 13’de toplanan kolostrum örneklerinden ölçülen ortalama İgM miktarları ve bu miktarların çalışma gruplarına göre dağılımı ile istatistik sonuçları verilmiştir. Araştırmada doğan bebeklerin cinsiyetlerine göre yapılan gruplandırmada; kız bebek dünyaya getiren annelerden (n=31 (%42.5)), doğumdan sonra en geç 24 saat içerisinde alınan kolostrum örneklerinin ortalama İgM değeri 2.12 gr/L olarak bulunurken, erkek bebek dünyaya getirenlerin (n=42 (%57.5)) ortalama kolostrum İgM değeri daha düşük bir değer 1.45 gr/L olarak tespit edilmiştir. Kız bebeklerin ilk gün emdiği kolostrum örneklerinde İgA’ da olduğu gibi İgM miktarlarında da erkek bebeklerin emdiği kolostrumdan daha yüksek bir miktarda İgM bulunmuştur. Bu fark uygun istatistik testleriyle analiz edilmiş ve gruplar arasındaki ortalama İgM değerleri kız bebeklerin emdiği kolostrumda erkek bebeklere nazaran anlamlı şekilde yüksek İgM olduğu sonucuna varılmıştır (p=0.02). Annelerin doğum yaptığı yaşlar dikkate alındığında; 18-

30 yaşlar arası doğum yapan annelerin (n=52 (%71.2)) kolostrum İgM miktarı 1.80 gr/L, 30 yaşından büyük bir yaşta doğum yapan annelerin (n=21 (%28.8)) kolostrum İgM miktarı kısmen daha genç olan annelerinkine yakın bir değerde 1.57 gr/L olarak bulunmaktadır. İstatistiksel olarak anne doğum yaşı ve kolostrum İgM miktarı arasında anlamlı bir ilişki yoktur (p=0.45). İlk kez anne olanlar ve daha tecrübeli anneler arasında oluşturulan grupların İgM değerleri incelendiğinde; primipar annelerin (n=12 (%16.4)) kolostrum İgM miktarları ortalama 2.73 gr/L olarak bulunurken, tecrübeli multipar annelerin (n=61 (%83.6)) kolostrum İgM değerleri çok daha düşük miktarda 1.54 gr/L olarak bulunmuştur. İlk bebeklerini doğuran annelerde, kolostrum İgM miktarları, birden fazla doğum yapmış annelerle kıyaslanmış ve istatistiksel olarak ilk kez doğum yapan annelerin kolostrum İgM miktarlarının, doğum sayısı birden fazla annelere oranla anlamlı olarak daha yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir (p=0.01). Tüm annelerin (n=73 (%100)) kolostrum örneklerinde kişisel özellikleri göz ardı edilerek İgM değerlerine bakılmış ve ortalama 1.74 gr/L olarak gösterilmiştir.

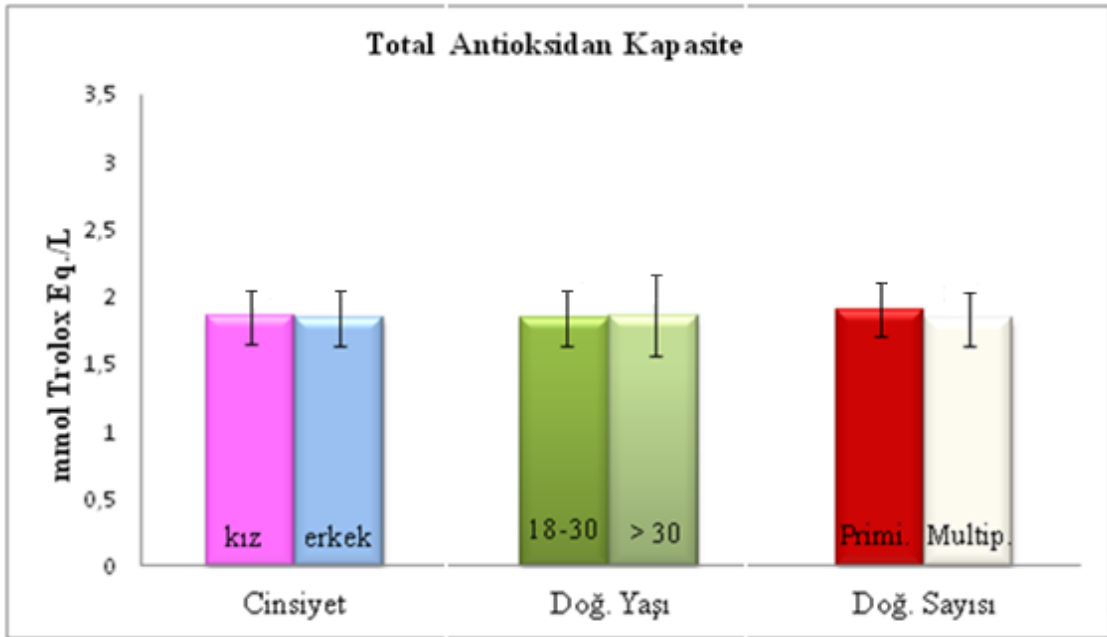
Tablo 13’de yer almayan ancak bebekler arasındaki cinsiyet farkı göz önünde tutularak oluşturulan ve sadece erkek bebek doğuran anne kolostrumlarına yer verilerek yapılan doğum sayısı ve anne yaşının İgA miktarları ile ilişkisinin değerlendirildiği İstatistiksel çalışmalarda, anlamlılık bakımından mevcut tablodan herhangi bir farkı olmadığı için tekrar etmeye gerek duyulmamıştır.

Kolostrumda bakılan her parametreyi anne veya bebeğin özelliklerine göre ayrı ayrı gözlemlemek için çeşitli grafikler çizilmiştir. Bu grafikler demografik özellikler ile anne kolostrumu arasındaki ilişkiye bütüncül bir bakış açısı sağlamakta ve istatistiksel anlamlılıkları göstermektedir.

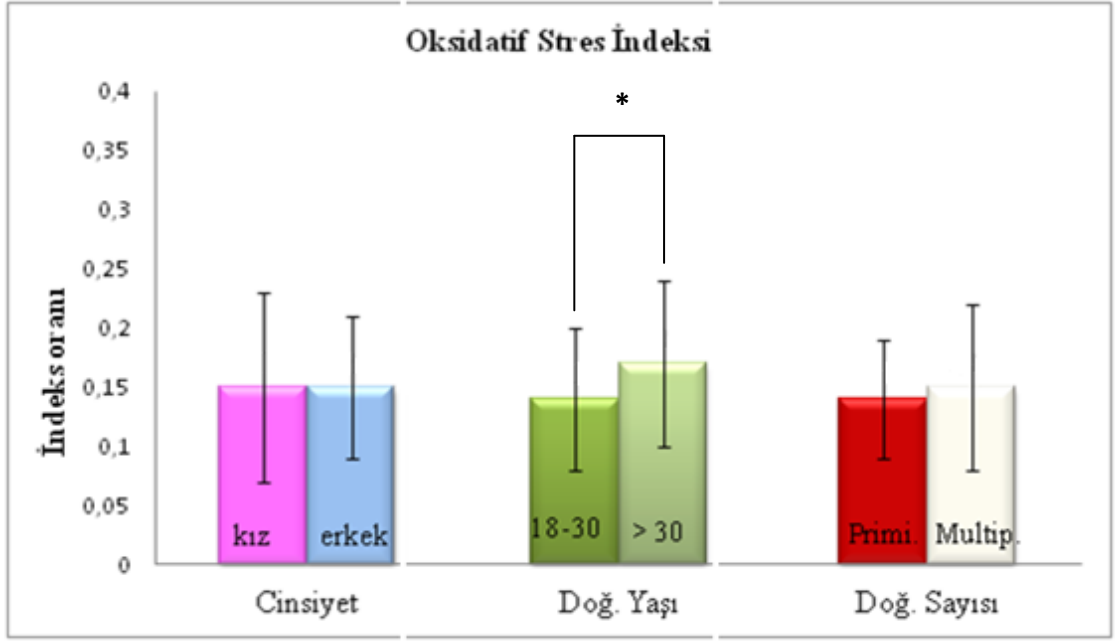


* Ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ifade etmektedir. Student T testi uygulanmıştır. %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Şekil 4. Total oksidan kapasite grafiği

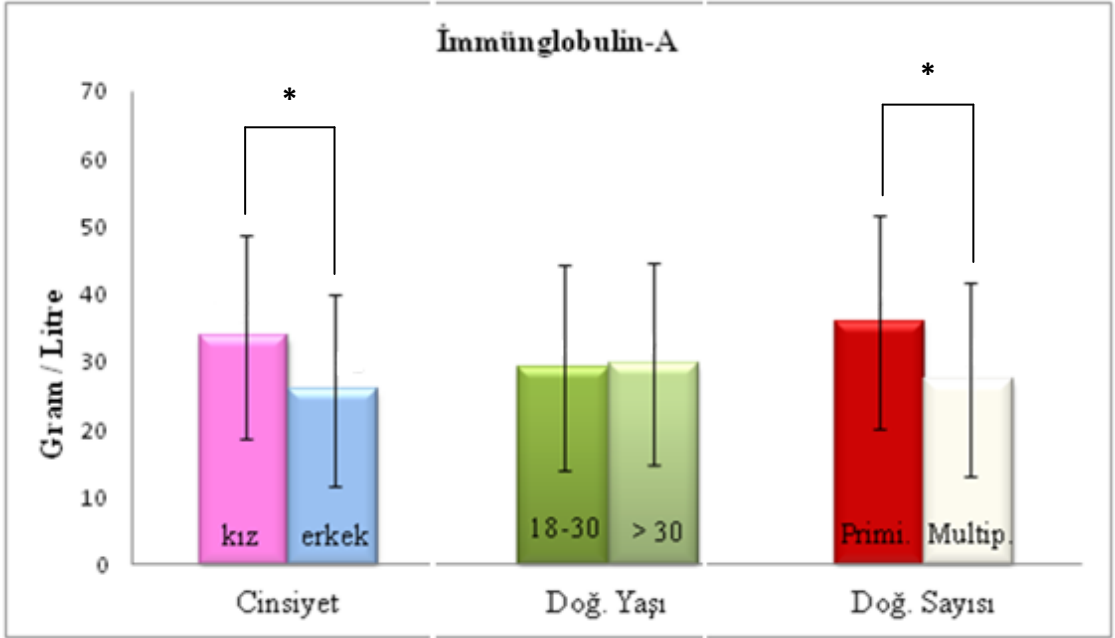


Şekil 5. Total antioksidan kapasite grafiği



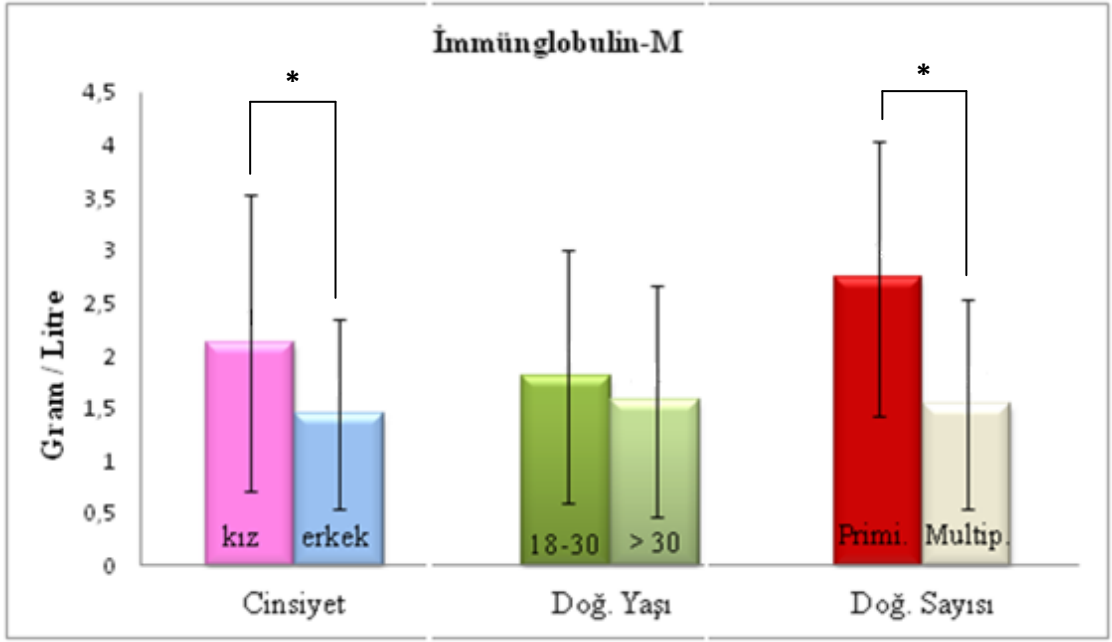
* Ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ifade etmektedir. Student T testi uygulanmıştır. %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Şekil 6. Oksidatif stres indeksi grafiği.



* Ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ifade etmektedir. Student T testi uygulanmıştır. %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Şekil 7. İmmünglobulin-A grafiği.



* Ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ifade etmektedir. Student T testi uygulanmıştır. %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Şekil 8. İmmünglobulin-M grafiği.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma laktasyonun ilk 24 saatinde meme bezlerinden salgılanan kolostrum örneklerinde TOK, TAK ve OSİ değerlerinin tespit edildiği ve ilk çalışmadır. Bu nedenle bir günlük kolostrumda TOK, TAK ve OSİ değerleri ilk kez bebek cinsiyeti, anne doğum sayısı ve anne doğum yaşı ile birlikte incelenmiştir. Ayrıca literatürde İgA ve İgM düzeylerinin bebek cinsiyeti ile ilişkili olduğunu gösteren başka bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Bilindiği gibi pek çok hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan ve vücut için toksik olan reaktif oksijen türleri özellikle intrauterin yaşamdan 4-5 kat daha fazla oksijen içeren (142) dış dünyaya gelmiş, fizyolojik uyumunu sağlamaya çalışan yeni doğan için daha fazla öneme sahiptir. Bebekler zaten yeni bir ortamda bulunmalarının tüm vücutta oluşturduğu strese ek olarak, doğum esnasında artan; ROT üretimi nedeniyle oksidatif strese maruz kalmakta ve aynı zamanda E vitamini yada glutatyon peroksidaz gibi antioksidanlarda da azalma ile karşı karşıya kalmaktadırlar (2). Maalesef yenidoğan sarılığı için kullanılan fototerapi tedavisi ve solunum güçlüğü bulunan bebeklere uygulanan oksijen tedavisinin oksidatif stresi arttırdığı son yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (141). Bu nedenle fototerapinin ve oksijen tedavisi uygulanırken daha dikkatli düşünülmesi gerekir. Vücutta meydana gelen oksidatif stresin derecesini, reaktif oksijen türlerinin oksidasyon gücü ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge belirlemektedir. Antioksidan savunmanın amacı ROT' un neden olacağı olumsuz etkilere karşı organizmayı korumaktır (1). Kolostrumda ve olgun anne sütünde albumin, bilirubin, sistein, ürik asit, glutatyon, koenzim Q10 ve laktoferrin gibi antioksidanlar bulunmaktadır (135-137). Bunlara ek olarak anne sütünde doğal olarak bulunan vitamin A, C ve E'nin de antioksidan özellikleri vardır (138). Ayrıca, anne sütü katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi serumdakinden birkaç kat fazla oranda antioksidan enzimler içerir (139, 140). Çalışmalarda, formüla sütün antioksidan özellikleri anne sütünden daha yüksek bulunmasına rağmen (143), anne sütü ile beslenen bebeklerde, albümin, ürik asit, C vitamini ve kan antioksidan kapasitesi, formüla ile beslenen bebeklerden daha yüksek bulunmuştur (135). Ayrıca çalışmalarda kolostrumun anne kan serumundakinden, geçiş sütünden ve olgun süttten daha yüksek TAK seviyesine sahip olduğunu (142) ve total antioksidan kapasitenin -80°C 'de

saklanmış kolostrumda anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı gösterilmiştir (147). Biz de çalışmamızda 90 anneden laktasyonun ilk günü sabah 10:00-12:00 saatleri arasında topladığımız kolostrum örneklerinde ortalama TAK seviyesini 1.84 mmol Trolox Eq./L olarak tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda annelerin doğum sayısına, doğum yaptığı yaşa ve bebek cinsiyetine göre değerlendirilen kolostrum TAK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışma sayesinde kolostrum TAK seviyesinin anne ve bebeğin demografik özelliklerinden etkilenmeyen oldukça stabil bir değeri olduğu söylenebilir. TAK düzeyinin anneden kaynaklanan dış faktörlerden çok az etkilenmesi, antioksidan kapasite ve oksidatif stres arasındaki dengesizlik nedeniyle olduğu düşünülen kronik akciğer hastalığı, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi ve intraventriküler-periventriküler kanama gibi yenidoğanda sıklıkla görülebilen bozuklukların (3) önlenmesi açısından önemli olduğu, yeni doğanı yüksek oksijen bulunan dış dünyadan, her koşulda kolostrum ve anne sütü ile sabit bir antioksidan kaynağı takviyesiyle korunmasına yardımcı olduğu kanısını uyandırmıştır.

Aynı zamanda çalışmada TOK düzeyleri de değerlendirilmiş ve 85 annenin kolostrumlarında ortalama 2.80 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq./L olarak bulunmuştur (tablo 10). Bu değer sağlıklı insanların normal kan değerleri ile karşılaştırıldığında yaklaşık 5 kat daha düşük bulunmaktadır (148, 149). Gerek TAK düzeyinin kan serumundan daha yüksek bulunması (148) ve gerekse TOK seviyesinin serumun 1/5 düzeyinde bulunması antioksidanların ve oksidanların kolostruma seçici olarak geçtiklerini göstermekte ve kolostrumun önemli bir yaşam destekleyici olduğunun da bir kanıtıdır. Bilindiği gibi pek çok hastalığın etiolojisinde rol oynayan serbest radikaller yaşlanma üzerine etkili bulunmuş ve yaşlanmanın sebebi olarak moleküler oksidatif hasarın birikmesi gösterilmiştir (serbest radikal yaşlanma teorisi) (150). Çok sayıda tanımlayıcı çalışmada lipid, protein ve DNA hasarında oksidatif stresten kaynaklanan hasarların yaşla arttığı gösterilmiştir (151). Biz de çalışmamızda anne doğum yaşı ve kolostrum TOK düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermeye çalıştık ve 18-30 yaşları arasında doğum yapan annelerin (n=58) ilk günlük kolostrumlarında TOK düzeyi ortalama 2.57 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq./L olarak bulunurken, 30 yaşın üstünde doğum yapan annelerin (n= 27) kolostrum TOK değerleri yaşla alakalı olarak 3.28 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq./L olarak bulunmuştur (tablo 9). İstatistiksel olarak anne doğum yaşı ve kolostrum TOK düzeyi literatürle uyumlu bir şekilde, daha yaşlı annelerde daha genç annelere oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0.032). Ayrıca çalışmada kolostrum TAK değerleri ile benzer şekilde, doğum sayısı ve bebek

cinsiyeti ile kolostrum TOK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0.90, p=0.94$). Böylece kolostrum TOK değeri her ne kadar serum değerinden 5 kat az olsa da anne yaşlandıkça kolostruma geçen TOK düzeyinin anlamlı şekilde arttığı ve doğum yaşının kolostrum kalitesiyle ilişkili olabileceği gösterilmiş oldu.

Alınan kolostrum örneklerinde toplam oksidan kapasite (TOK) düzeylerinin, toplam antioksidan kapasite (TAK) oranına yüzdesi alınarak hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ) aslında kolostrumların genel oksidatif kapasitesini gösteren önemli bir parametredir. Çünkü aynı kolostrumda bulunan TOK ve TAK düzeyleri oranlanarak elde edilmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz OSİ değerleri TOK seviyesindeki değişimlerle paralel olarak anne doğum yaşı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p=0.03, n=85$). Yine TOK değişimleri ile paralel olarak, anne doğum sayısı ve bebek cinsiyeti ile herhangi bir değişiklik göstermemiştir ($p=0.60, p=0.96$). 85 anne kolostrumundaki ortalama OSİ değeri ise 0.15 olarak, serum OSİ değerlerinin (148, 149) yaklaşık yarısı kadar bulunmuştur.

Çalışmada, araştırma kapsamına alınan annelerin bilgileri kayıt altına alınırken sosyoekonomik düzeylerinin birbirine çok yakın ve hatta annelerin yaşadıkları mahallelerin aynı veya komşu mahallelerden oluşması gözlemsel olarak dikkat çekmiştir. Literatürde yukarıdaki örneklere benzer şekilde, çeşitli yöntemlerle çalışılan TAK seviyeleri genellikle kolostrumdaki antioksidan çeşitlerini belirlemeye, formüla süt ve anne sütü alan bebekler arasındaki farkı göstermeye veya farklı hastalıkların TAK, TOK seviyeleri üzerine olan etkilerine yoğunlaşmıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamızla benzer herhangi bir çalışmanın bulunmaması, literatürde ilk kez tespit edilen 24 saatlik kolostrum örneklerindeki TAK, TOK ve OSİ değerlerinin referans değer olarak kabul edilmesine neden olabilir.

Anne sütü ve kolostrumda bulunan koruyucu maddeler arasında en çok dikkat çekici olan ve miktar olarak diğer savunma elemanlarından fazla bulunan immünglobulinlerdir. Biz bu çalışmada oksidatif kapasitelerin yanı sıra İgA ve İgM antikorlarının ilk gün salgılanan kolostrumdaki miktarına ayrıca, bunların anne ve bebeklere ait demografik özelliklere göre değişimlerine de yer verdik. Anne sütünde ve kolostrumda bulunan İg'lerin bebeği çok sayıda hastalıktan koruduğu yıllardır bilinmektedir. Pakistan, Peru, Gana, Hindistan, Nepal ve Bangladeş'te yapılan çeşitli yayınlar bebek ölümlerinin, anne sütü ile beslenen bebeklerde daha düşük olduğunu

belgelemiştir (125-128). Bellagio Çocuk Yaşatma Çalışma Grubu tarafından yayınlanan sistematik bir derlemede de tüm bebeklerin %90'ı 6 ay boyunca sadece anne sütüyle emzirildiği takdirde 5 yaşından önce meydana gelecek çocuk ölümlerinin % 13' ünün önlenebileceği hesaplanmıştır (152). Yeni çalışmalar da emzirmenin bebekleri ishale, solunum yolu enfeksiyonlarına, orta kulak iltihabına, idrar yolu enfeksiyonları ve neonatal sepsise karşı koruyucu olduğunu belirtmiştir (119-124, 153). İg'lerin hepsi anne sütünde vardır. Kolostrumda olgun süte oranla daha fazla bulunurlar ve laktasyonun seyrine göre değişiklik göstermektedirler (101). Aslında kolostrumdaki İg'ler miktarlarına göre değerlendirildiğinde; serumdakinden farklı olarak, en çok İgA ve daha sonra da İgM bulunmaktadır. Anne sütünde pek çok mikroorganizmayı (bakteri, parazit, virüs, mantar) tanıyabilen spesifik İgA'lar bulunur. Yeni doğanın yaşamında çok kıymetli ve araştırmaya değer bulduğumuz kolostrum İgA miktarını çalışmamıza dahil edilen tüm annelerde (n=76) ortalama 29.37 gr/L olarak tespit ettik. Literatürdeki kolostrum İgA değerleriyle ilgili yapılan diğer çalışmalarda ise bizimkinden ve bir birinden farklı olarak; 10 gr/L (103), 12 gr/L (104), 5.61 gr/L (6), 6.5 gr/L (5), 2.25 gr/L (11) ve 17.4 gr/L (84) gibi çeşitli değerlerle karşılaştık. Çalışılan yöntemlere göre küçük farklılıklar bulunmasına rağmen bizim çalışmamızla ve bir birleri ile aynı metot ile ölçülen İgA değerlerinde bile bu fark bulunmaktadır. Daha sonra yapılan ayrıntılı incelemede, örneklerde değerleri verilen İgA düzeylerinin bizim çalışmamızdan farklı olarak, laktasyonun 1-5. günleri arasında alındığı veya laktasyonun 1-3. günleri arasında alındığı görülmüştür. Fakat Hennart P. F.ve ark. yaptığı çalışmada laktasyonun ilk günü ile ikinci günü arasında İgA miktarının neredeyse 2 kat düşüş gösterdiğini tespit etmişlerdir. Zaten kolostrumda bulunan total protein miktarı da tablo 2 ve tablo 3 de gösterilen Saint L. ve ark. (154), Hibberd C. M. ve ark. (155) yaptığı çalışmalarda laktasyonun 1. Günündeki total proteinin 2. ve 3. günlerde neredeyse yarı yarıya fark ettiğini tespit etmişlerdir. Dolayısıyla kolostrum İgA değerlerinin laktasyonun 1.ve 2. günleri arasında bu kadar fazla değişiklik göstermesi bu çalışmalarda araştırılan çeşitli konuların güvenilirliğinin azaldığını göstermektedir. Yaptığımız çalışma ve literatür taramalarına dayanarak anne sütü veya kolostrumda, bundan sonra yapılacak çalışmaların tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi daha dar bir laktasyon periyodunda ve hatta aşağıda açıklayacağımız sebeplerden ötürü aynı saatte alınmış örneklerde, aynı cinsiyette doğum yapan ve aynı doğum sayısına sahip annelerde çalışılması gerektiği açıktır. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz değer, diğerlerinden yaklaşık 2 kat daha yüksek olmasının sebebi her ne kadar diğer çalışmalardaki annelerin yaşadıkları yerle,

beslenme şekilleri ve genetik faktörlerden dolayı olabileceği söylenebilirse de biz bu farkın daha çok laktasyonun günü ile alakalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Doğum sayısının meme bezlerine nasıl bir etkisi olduğu henüz bilinmemesine rağmen, yapılan çalışmalarda doğum sayısının meme bezlerini etkileyebildiği tartışılmıştır. Doğumdan sonraki ilk 4 gün, primipar annelerin multipar annelere göre daha fazla serum prolaktin düzeyine sahip oldukları saptanmıştır. Fakat, multipar annelerin süt hacimleri, primipar annelere oranla daha fazla bulunmuştur. Araştırmacılar multipar annelerin meme bezlerindeki reseptör sayısının daha yüksek olmasından dolayı, prolaktin az olmasına rağmen süt hacimlerinin yüksek olduğunu düşünmektedirler. Ayrıca bu durum birden fazla doğum yapan annelerin bebeklerinin neden daha hızlı ağırlık kazandığını da açıklamaya yardımcı olmaktadır (39). Doğum sayısının anne sütü ve kolostrum İgA düzeylerine etkisini gösteren başka çalışmalar primipar annelerin, multipar annelere oranla kolostrum veya olgun sütlerinde daha fazla İgA bulunduğunu açıklarken (8, 9), bazıları ise doğum sayısı ve İgA arasında bir ilişki bulamamışlardır (6, 10). Biz de çalışmamızda primipar annelerin (n=18) kolostrumunda 35.95 gr/L İgA bulunurken, multipar annelerin (n=58) kolostrumunda 27.33 gr/L gibi daha düşük bir değerde İgA tespit ettik. Yapılan istatistik testleri de primipar annelerin multipar annelere oranla anlamlı şekilde daha yüksek İgA içeriğine sahip kolostrumları olduğunu göstermiştir (p=0.03). Literatürde doğum sayısı ve İgA arasında ilişki bulamayan yayınların doğum sayısı değerleri, bizim çalışmamızda yaptığımız gibi primipar ve multipar olarak değil direkt olarak ortalama çocuk sayısı yüksek grup ve ortalama çocuk sayısı düşük grup şeklinde karşılaştırarak yapmışlardır.

Anne doğum yaşının kolostrum İgA miktarına etkisini araştıran makaleler İgA düzeyleri ve anne yaşı arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır (6, 7). Biz de yaptığımız çalışmada 18-30 yaşları arasında doğum yapan annelerin (n=49) kolostrumlarında ortalama 29.16 gr/L İgA düzeyine, 30 yaşından büyük annelerin (n=27) kolostrumlarında da benzer şekilde 29.75 gr/L İgA düzeyine rastladık. Anne doğum yaşı ve kolostrum İgA düzeyi arasında diğer çalışmalarla paralel bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik (p=0.87). Yaptığımız çalışmaya ve benzer diğer çalışmalara göre anne doğum yaşının anne sütü ve kolostrum İgA düzeylerine etkisi olmadığı, anne hangi yaş aralığında olursa olsun İgA gibi yeni doğan için yaşamsal önemi olan bir immünolojik faktörü yeterli miktarda sunduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda araştırmayı planladığımız parametrelerden bir diğeri de bebek cinsiyetinin anne sütü kompozisyonuna etkisi olabileceği düşüncesi idi. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda bebek cinsiyetinin anne sütü ile ilişkisi araştırılmış ve şaşırtıcı sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin, Powe C. E. ve ark. yaptıkları çalışmada bebek cinsiyetinin anne sütü kompozisyonunda bazı değişikliklere sebep olabileceği gösterilmiştir (13). Bu çalışmaya göre erkek bebeklerin emzirildiği anne sütünün enerji içeriği, kız bebeklerin emzirildiği anne sütü enerji içeriğinden %25 oranında daha yüksek bulunmuş ve bu farkın bebekler henüz fetal yaşamda iken bazı hormonların etkisi ile anne meme bezlerini etkileyerek cinsiyete özgü bir süt üretilmesine neden olduğu tartışılmıştır (13). Benzer bir çalışmada Sullivan ve ark. tarafından Rhesus maymunlarında yapılmış ve erkek yavruların emzirildiği sütte kortizol miktarı dişilerinkinden daha yüksek bulunmuştur (14). Hinde K. ve ark. tarafından Rhesus maymunlarında yapılan bir diğer çalışmada da anne sütü kalsiyum miktarı dişi yavru doğuran maymunlarda, erkek doğuranlara göre daha yüksek bulunmuştur (15). Annelerin meme çevresi ve bebek cinsiyeti ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada ise kız bebeğe gebe annelerde meme çevresinin, erkek bebeğe gebe annelerin meme çevresinden daha çok arttığını göstermişlerdir. Gebelik sırasında plasentadan salgılanan insan koryonik gonadotropin seviyesinin (hCG) cinsiyetle alakalı olabileceği bu nedenle meme bezlerinin farklı içerikli sütler salgıladığı tartışılmıştır (156). Hormon seviyelerindeki farklılıklar meme bezlerindeki, dolayısıyla kolostrum ve anne sütü içeriğindeki cinsiyet temelli değişikliklerin mekanizmasını oluşturuyor olabilir. Biz de çalışmamızı bebek cinsiyetinin kolostrum İg içeriğinde farklılığa sebep olabileceği düşüncesiyle ve anne hormonlarının sirkadyen ritmini göz önüne alarak tüm kolostrum örneklerini, laktasyonun ilk günü sabah 10:00-12:00 saatleri arasında toplayarak gerçekleştirdik. Çalışmamızda kız bebek dünyaya getirmiş annelerin (n=34) kolostrumlarında ortalama 33.75 gr/L İgA, erkek bebek dünyaya getirmiş annelerin (n=42) kolostrumlarında ise 25.82 gr/L İgA tespit ettik. Yapılan istatistikler sonrasında da bebek cinsiyeti ve kolostrum İgA miktarları arasındaki ilişkinin kız bebeklerin tükettiği kolostrumda anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu (p=0.02). Literatürde daha önce bu ilişkiyi gösteren başka çalışmaya rastlanmadı. Yaşamın ilk günlerinde çok önemli olan İg'lerin kız bebekler lehine daha yüksek miktarda bulunması çeşitli hastalıklardan erkeklere oranla daha iyi korunabileceğini akla getirmiştir. Bebek cinsiyeti ve hastalıkların incelendiği çalışmalarda erkek bebekler orta kulak iltihabı (157), hırıltılı solunum (158), nekrotizan enterekolit (159), ani bebek ölüm sendromu

(160), büyüme geriliği (161), sepsis (162) gibi hastalıklarla ve asfiksi sebebiyle meydana gelen bebek ölümleriyle (163) kız bebeklere oranla anlamlı şekilde daha sık karşılaşmaları çok dikkat çekicidir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ışığında kolostrumda miktar olarak en fazla bulunan ve yeni doğan için en önemli antikor olan İgA' nın kız bebeklerin emzirildiği kolostrumda erkek bebeklerinkine nazaran anlamlı şekilde daha yüksek bulunmasının, genetik faktörlerin yanı sıra erkek cinsiyetin kızlara oranla hastalıklara yakalanmada bir risk faktörü olması ile ilişkili olabileceği düşüncesini akıllara getirmiştir.

Kolostrumdaki miktarları bakımından 2. sırada yer alan ve bu çalışmada araştırılan bir diğer antikor İgM dir. İgM, organizmanın daha önce karşılaşmadığı bir antijene maruz kaldığında ilk sentezlenen antikor sınıfıdır. Düşük bir spesifiteye sahip olduğundan, enfeksiyonları yenmede daha düşük bir kapasitesi vardır (115). Yeni doğan, enfeksiyonlara karşı korunmada İgM üretme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle İgM oranı emzirme boyunca gitgide düşme eğilimindedir (11). İgA da olduğu gibi İgM değerleri de farklı çalışmalarda değişiklik gösterebilen seviyelerde tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen kolostrum İgM düzeyi 0.47 gr/L (6) ve 0.17 gr/L (117) gibi değerlerdir. Fakat Mata L. J. ve ark. daha ayrıntılı yaptıkları bir diğer çalışmada erken kolostrum döneminde İgM konsantrasyonu yaklaşık 1.6 gr/L iken 4. gün bu değer 0.1 gr/L' ye düştüğü tespit edilmiştir (116). Bizim çalışmamızda da laktasyonun ilk günü çalışma kapsamındaki bütün annelerin (n=73) ortalama kolostrumun İgM değeri en son verilen literatür örneğine çok yakın olarak, 1.74 gr/L bulunmuştur. Bu durum gene İgA sonuçlarında olduğu gibi ortalama İgM değerlerini düşük bulan çalışmalarda kolostrumun laktasyonun 1.-3. veya 1.-5. günleri arasında alınmasından kaynaklanabileceği düşünülmüş, daha dar bir zaman aralığında çalışan diğer makalede İgM değerinin laktasyonun erken dönemi ve laktasyonun 4. günü arasında ne kadar değişebildiğini gösterilmiştir. Miadından önce doğum yapan annelerin kolostrum ve sütlerinde, miadında doğum yapanlara oranla, İgM düzeylerinde bir fark bulunmamıştır (6, 11). İgA ile benzer şekilde, primipar annelerde kolostrum İgM düzeyi, multipar annelere oranla daha yüksek bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel şekilde primipar annelerde (n=12) ortalama kolostrum İgM düzeyi 2.73 gr/L olarak bulunurken, multipar annelerin (n=61) kolostrum İgM değerleri çok daha düşük miktarda 1.54 gr/L olarak bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (p=0.01). Doğum sayısının kolostrum kompozisyonunu nasıl etkilediği

henüz tam olarak açık olmamasına rağmen, yukarıda verilen örneklerde prolaktin gibi bazı hormonları etkileyebildiği gösterilmiştir. Doğum sayısı ve kolostrum İgM içeriği arasındaki bu ilişki endokrin sebeplerden dolayı oluşuyor olabilir. Yaptığımız çalışmada annelerin doğum yaptığı yaşlar dikkate alındığında; 18-30 yaşlar arası doğum yapan annelerin (n=52) kolostrum İgM miktarı 1.80 gr/L, 30 yaşından büyük bir yaşta doğum yapan annelerin (n=21) kolostrum İgM miktarı kısmen daha genç olan annelerinkine yakın bir değerde 1.57 gr/L olarak bulunmaktadır. İstatistiksel olarak anne doğum yaşı ve kolostrum İgM miktarı arasında anlamlı bir ilişki yoktur (p=0.45). Daha önce İslam S.K. ve ark. yaptığı çalışmada da bizim bulgularımızla aynı doğrultuda, anne doğum yaşı ve kolostrum İgM miktarı arasında bir fark bulunmamıştır (6). Araştırmada doğan bebeklerin cinsiyetlerine göre yapılan gruplandırılarda; kız bebek dünyaya getiren annelerden (n=31), alınan kolostrum örneklerinin ortalama İgM değeri 2.12 gr/L olarak bulunurken, erkek bebek dünyaya getirenlerin (n=42) ortalama kolostrum İgM değeri daha düşük bir değer 1.45 gr/L olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak tıpkı İgA miktarlarında olduğu gibi kız bebeklerin emdiği kolostrumda erkek bebeklere nazaran anlamlı şekilde yüksek İgM olduğu sonucuna varılmıştır (p=0.02). Literatürde bebek cinsiyeti ile İgM ilişkisini gösteren başka çalışmaya rastlanmamasına rağmen yukarıda örneklendirilen ve tartışılan, çeşitli hastalıklara yakalanmada erkek cinsiyetin bir risk faktörü olması belki de immünolojik olarak kız bebeklere oranla dezavantajlı olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmadan elde edilen verilerle laktasyonun ilk 24 saatinde meme bezlerinden salgılanan kolostrum örneklerinde TAK, TOK, OSİ değerleri ve bu değerlerin anne doğum sayısı, anne doğum yaşı ve bebek cinsiyeti ile ilişkisi, ayrıca kolostrum İgA ve İgM değerlerinin bebek cinsiyetine göre değişiklik gösterebileceği ilk kez tanımlanmış oldu.
2. Daha önce yapılan ve çeşitli faktörlerin İg'ler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda kolostrum örnekleri laktasyonun ilk 3 veya ilk 5 gününde alınmış ve bu durum, laktasyonun 1. ve 2. günü arasında çok ciddi İg farklılıkları olduğundan sakıncalı olabileceği düşünülmüştür.
3. İnsan vücudu yaşlandıkça artan oksidan maddelerin ve oksidatif stresin aynı şekilde kolostrum örneklerinde de anne yaşı ile ilişkili olduğu ancak antioksidanların bu durumdan etkilenmediği saptandı.
4. Literatürle aynı doğrultuda, primipar annelerle multipar annelerin kolostrum İgA ve İgM değerlerinde anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Primipar annelerin kolostrum İgA ve İgM miktarında görülen artış, fetal yaşamda salgılanan bazı hormonların ilk bebekte daha yüksek olması aynı zamanda salgılanan süt hacmi ve bebeklerin ağırlık kazanma hızları gibi özelliklerin doğum sayısı ile ilişkili bulunması çalışmamızda elde ettiğimiz İg farkının hormonal bazı mekanizmalarda meydana gelen değişikliklerden dolayı oluştuğunu düşündürmüştür.
5. Henüz mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen kız bebek dünyaya getiren annelerin kolostrumlarında, erkek bebek dünyaya getirenlerinkine göre daha yüksek İgA ve İgM değerleri bulunması dikkat çekmiştir. Bu durumun bebek fetal yaşamdayken cinsiyet farklılıklarından dolayı oluşan bazı endokrin mekanizmaların anne meme bezlerinin yapısında meydana getirdiği değişikliklerden dolayı oluştuğu düşünülmüştür.

6. Kız bebekler tarafından tüketilen kolostrumlarda İgA ve İgM bakımından anlamlı bir artışın olması literatürde pek çok yeni doğan hastalığının erkek bebeklerde daha sık görülmesi ile ilişkili olabileceği tartışılmıştır.

Sonuç olarak; cinsiyet ve anne sütü ilişkisinin mekanizması henüz tam olarak bilinmediğinden daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Anne sütü ve kolostrum bebeklerin kişisel ihtiyaçlarına göre salgılandığından süt bankalarından temin edilecek sütlerde bebek cinsiyeti, doğum sayısı, anne doğum yaşı, bebeklerin doğum haftası gibi özellikler mümkün olduğunca göz önünde bulundurulmasının bebek için faydalı olabileceği düşünülmüştür. Beyaz kan olarak da isimlendirilen anne sütü tıpkı kan nakillerinde olduğu gibi en azından belli özellikler bakımından uyumlu bebekler arasında transfer edilmelidir. Bunlara ek olarak anne sütünün ve kolostrumun bebekler için faydaları tartışılmaz olduğundan ülkemizde çok geride olan emzirme programları oluşturulmalı, anneleri ve bilim insanlarını konuyla ilgili bilgilendirecek kaynaklar yazılmalı ve yayınlanmalı, toplumun dini, ahlaki düşüncelerine saygılı olacak şekilde süt bankaları oluşturulmalı veya süt alamayan bebeklere hızlı bir şekilde sütannelere yönlendiren programlar düzenlenmelidir. Bebek ölümleri ve hastalıklarının anne sütü alan bebeklerde çok daha az karşılaştığı düşünüldüğünde ülke çapında yukarıda sayılan programların yaygınlaştırılması zorunludur. Tedavi masrafları ve süt yerine kullanılan mamalar için ayrılan bütçeler düşünüldüğünde süt bankaları, emzirme programları veya daha geleneksel olan süt anne uygulamaları ülke ekonomisine de faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Szlagatys-Sidorkiewicz A, Zagierski M, Jankowska A, Luczak G, Macur K, Baczek T, et al. Longitudinal study of vitamins A, E and lipid oxidative damage in human milk throughout lactation. *Early human development*. 2012;88(6):421-4.
2. Friel JK, Friesen RW, Harding SV, Roberts LJ. Evidence of oxidative stress in full-term healthy infants. *Pediatric research*. 2004;56(6):878-82.
3. Thibeault DW. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. *American journal of perinatology*. 2000;17(4):167-81.
4. Riordan J, Wambach K. *Breastfeeding and human lactation*. 4th ed. Sudbury, Mass.: Jones and Bartlett Publishers; 2010. xxiii, 912 p. p.
5. Castellote C, Casillas R, Ramirez-Santana C, Perez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG, et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *The Journal of nutrition*. 2011;141(6):1181-7.
6. Islam SK, Ahmed L, Khan MN, Huque S, Begum A, Yunus AB. Immune components (IgA, IgM, IgG, immune cells) of colostrum of Bangladeshi mothers. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2006;48(6):543-8.
7. Bachour P, Yafawi R, Jaber F, Choueiri E, Abdel-Razzak Z. Effects of smoking, mother's age, body mass index, and parity number on lipid, protein, and secretory immunoglobulin A concentrations of human milk. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2012;7(3):179-88.
8. Prentice A, Prentice AM, Cole TJ, Whitehead RG. Determinants of variations in breast milk protective factor concentrations of rural Gambian mothers. *Archives of disease in childhood*. 1983;58(7):518-22.
9. Kawano A, Emori Y. Changes in maternal secretory immunoglobulin a levels in human milk during 12 weeks after parturition. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2013;25(3):399-403.
10. Hennart PF, Brasseur DJ, Delogne-Desnoeck JB, Dramaix MM, Robyn CE. Lysozyme, lactoferrin, and secretory immunoglobulin A content in breast milk: influence of duration of lactation, nutrition status, prolactin status, and parity of mother. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;53(1):32-9.

11. Koenig A, de Albuquerque Diniz EM, Barbosa SF, Vaz FA. Immunologic factors in human milk: the effects of gestational age and pasteurization. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association*. 2005;21(4):439-43.
12. Striker GA, Casanova LD, Nagao AT. [Influence of type of delivery on A, G and M immunoglobulin concentration in maternal colostrum]. *Jornal de pediatria*. 2004;80(2):123-8.
13. Powe CE, Knott CD, Conklin-Brittain N. Infant sex predicts breast milk energy content. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2010;22(1):50-4.
14. Sullivan EC, Hinde K, Mendoza SP, Capitanio JP. Cortisol concentrations in the milk of rhesus monkey mothers are associated with confident temperament in sons, but not daughters. *Developmental psychobiology*. 2011;53(1):96-104.
15. Hinde K, Foster AB, Landis LM, Rendina D, Oftedal OT, Power ML. Daughter dearest: Sex-biased calcium in mother's milk among rhesus macaques. *American journal of physical anthropology*. 2013;151(1):144-50.
16. Riordan J. *Breastfeeding and human lactation*. 3rd ed. Sudbury, Mass.: Jones and Bartlett; 2005. xxv, 819 p. p.
17. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatric clinics of North America*. 2001;48(1):13-34.
18. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. Schanler RJ, editor: *Pediatr Clin No Amer*; 2001.
19. Kopans DB. *Breast imaging*. Philadelphia: Pa: Lippincott; 1989. 20 p.
20. Geddes DT. Inside the lactating breast: the latest anatomy research. *Journal of midwifery & women's health*. 2007;52(6):556-63.
21. Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, Hartmann PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *Journal of anatomy*. 2005;206(6):525-34.
22. Hartmann P, Sherriff J, Kent J. Maternal nutrition and the regulation of milk synthesis. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1995;54(2):379-89.
23. Cregan MD, Hartmann PE. Computerized breast measurement from conception to weaning: clinical implications. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association*. 1999;15(2):89-96.

24. Russo J. RIH. Development of human mammary gland. Neville MD, Daniel, C. W., editor. New York: NY: Plenum; 1987. 67-93 p.
25. Watson CJ. Involution: apoptosis and tissue remodelling that convert the mammary gland from milk factory to a quiescent organ. *Breast cancer research : BCR*. 2006;8(2):203.
26. Hoover KL, Barbalinardo LH, Platia MP. Delayed lactogenesis II secondary to gestational ovarian theca lutein cysts in two normal singleton pregnancies. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association*. 2002;18(3):264-8.
27. Marasco L, Marmet C, Shell E. Polycystic ovary syndrome: a connection to insufficient milk supply? *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association*. 2000;16(2):143-8.
28. Chao S. The effect of lactation on ovulation and fertility. *Clinics in perinatology*. 1987;14(1):39-50.
29. Battin DA, Marrs RP, Fleiss PM, Mishell DR, Jr. Effect of suckling on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and estradiol during prolonged lactation. *Obstetrics and gynecology*. 1985;65(6):785-8.
30. Cox DB, Owens RA, Hartmann PE. Blood and milk prolactin and the rate of milk synthesis in women. *Experimental physiology*. 1996;81(6):1007-20.
31. Stallings JF, Worthman CM, Panter-Brick C, Coates RJ. Prolactin response to suckling and maintenance of postpartum amenorrhea among intensively breastfeeding Nepali women. *Endocrine research*. 1996;22(1):1-28.
32. Tay CC, Glasier AF, McNeilly AS. Twenty-four hour patterns of prolactin secretion during lactation and the relationship to suckling and the resumption of fertility in breast-feeding women. *Human reproduction*. 1996;11(5):950-5.
33. Baron JA, Bulbrook RD, Wang DY, Kwa HG. Cigarette smoking and prolactin in women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6545):482-3.
34. Mennella JA, Beauchamp GK. Beer, breast feeding, and folklore. *Developmental psychobiology*. 1993;26(8):459-66.
35. Hill PD, Chatterton RT, Jr., Aldag JC. Serum prolactin in breastfeeding: state of the science. *Biological research for nursing*. 1999;1(1):65-75.
36. Groer MW. Differences between exclusive breastfeeders, formula-feeders, and controls: a study of stress, mood, and endocrine variables. *Biological research for nursing*. 2005;7(2):106-17.

37. Yuen BH. Prolactin in human milk: the influence of nursing and duration of postpartum lactation. *AmJ Obstet Gynecol.* 1988;158:583-86.
38. Cregan MD, Mitoulas LR, Hartmann PE. Milk prolactin, feed volume and duration between feeds in women breastfeeding their full-term infants over a 24 h period. *Experimental physiology.* 2002;87(2):207-14.
39. Zuppa AA, Tornesello A, Papacci P, Tortorolo G, Segni G, Lafuenti G, et al. Relationship between maternal parity, basal prolactin levels and neonatal breast milk intake. *Biology of the neonate.* 1988;53(3):144-7.
40. Chen DC, Nommsen-Rivers L, Dewey KG, Lonnerdal B. Stress during labor and delivery and early lactation performance. *The American journal of clinical nutrition.* 1998;68(2):335-44.
41. Bohnet HG, Kato K. Prolactin secretion during pregnancy and puerperium: response to metoclopramide and interactions with placental hormones. *Obstetrics and gynecology.* 1985;65(6):789-92.
42. Ramsay DT, Mitoulas LR, Kent JC, Larsson M, Hartmann PE. The use of ultrasound to characterize milk ejection in women using an electric breast pump. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association.* 2005;21(4):421-8.
43. Marshall WM, Cumming DC, Fitzsimmons GW. Hot flushes during breast feeding? *Fertility and sterility.* 1992;57(6):1349-50.
44. James RJ, Irons DW, Holmes C, Charlton AL, Drewett RF, Baylis PH. Thirst induced by a suckling episode during breast feeding and relation with plasma vasopressin, oxytocin and osmoregulation. *Clinical endocrinology.* 1995;43(3):277-82.
45. Nissen E, Uvnas-Moberg K, Svensson K, Stock S, Widstrom AM, Winberg J. Different patterns of oxytocin, prolactin but not cortisol release during breastfeeding in women delivered by caesarean section or by the vaginal route. *Early human development.* 1996;45(1-2):103-18.
46. Ueda T, Yokoyama Y, Irahara M, Aono T. Influence of psychological stress on suckling-induced pulsatile oxytocin release. *Obstetrics and gynecology.* 1994;84(2):259-62.
47. Yokoyama Y, Ueda T, Irahara M, Aono T. Releases of oxytocin and prolactin during breast massage and suckling in puerperal women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 1994;53(1):17-20.

48. Uvnas-Moberg K. Oxytocin linked antistress effects--the relaxation and growth response. *Acta physiologica Scandinavica Supplementum*. 1997;640:38-42.
49. Groer M, Davis M, Casey K, Short B, Smith K, Groer S. Neuroendocrine and immune relationships in postpartum fatigue. *MCN The American journal of maternal child nursing*. 2005;30(2):133-8.
50. Altemus M, Deuster PA, Galliven E, Carter CS, Gold PW. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in lactating women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(10):2954-9.
51. Arthur PG, Jones TJ, Spruce J, Hartmann PE. Measuring short-term rates of milk synthesis in breast-feeding mothers. *Quarterly journal of experimental physiology*. 1989;74(4):419-28.
52. Daly SE, Hartmann PE. Infant demand and milk supply. Part 1: Infant demand and milk production in lactating women. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association*. 1995;11(1):21-6.
53. Nyqvist KH, Sjoden PO, Ewald U. The development of preterm infants' breastfeeding behavior. *Early human development*. 1999;55(3):247-64.
54. Prieto CR, Cardenas H, Salvatierra AM, Boza C, Montes CG, Croxatto HB. Sucking pressure and its relationship to milk transfer during breastfeeding in humans. *Journal of reproduction and fertility*. 1996;108(1):69-74.
55. Hornell A, Aarts C, Kylberg E, Hofvander Y, Gebre-Medhin M. Breastfeeding patterns in exclusively breastfed infants: a longitudinal prospective study in Uppsala, Sweden. *Acta paediatrica*. 1999;88(2):203-11.
56. Howie PW, McNeilly AS, Houston MJ, Cook A, Boyle H. Effect of supplementary food on suckling patterns and ovarian activity during lactation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6294):757-9.
57. Quandt SA. Patterns of variation in breast-feeding behaviors. *Social science & medicine*. 1986;23(5):445-53.
58. Cable TA, Rothenberger LA. Breast-feeding behavioral patterns among La Leche League mothers: a descriptive survey. *Pediatrics*. 1984;73(6):830-5.
59. Kent JC, Mitoulas LR, Cregan MD, Ramsay DT, Doherty DA, Hartmann PE. Volume and frequency of breastfeedings and fat content of breast milk throughout the day. *Pediatrics*. 2006;117(3):e387-95.

60. Klaus MH. The frequency of suckling. A neglected but essential ingredient of breast-feeding. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1987;14(3):623-33.
61. Larsson LA. *Immunobiology of Human Milk*. Amarillo: Tex: Pharmasoft; 2004.
62. U.S. Department of Health and Human Services. *Healthy People 2010*. Washington DC.2000.
63. Hester SN, Hustead DS, Mackey AD, Singhal A, Marriage BJ. Is the macronutrient intake of formula-fed infants greater than breast-fed infants in early infancy? *Journal of nutrition and metabolism*. 2012;2012:891201.
64. Morriss FH, Jr., Brewer ED, Spedale SB, Riddle L, Temple DM, Caprioli RM, et al. Relationship of human milk pH during course of lactation to concentrations of citrate and fatty acids. *Pediatrics*. 1986;78(3):458-64.
65. Almroth S, Bidinger PD. No need for water supplementation for exclusively breast-fed infants under hot and arid conditions. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1990;84(4):602-4.
66. Brown KH, Creed de Kanashiro H, del Aguila R, Lopez de Romana G, Black RE. Milk consumption and hydration status of exclusively breast-fed infants in a warm climate. *The Journal of pediatrics*. 1986;108(5 Pt 1):677-80.
67. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Shapiro S, Collet JP, Chalmers B, et al. Breastfeeding and infant growth: biology or bias? *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):343-7.
68. Butte NF, Wong WW, Fiorotto M, Smith EO, Garza C. Influence of early feeding mode on body composition of infants. *Biology of the neonate*. 1995;67(6):414-24.
69. Butte NF, Smith EO, Garza C. Energy utilization of breast-fed and formula-fed infants. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(3):350-8.
70. Hartmann PE. Lactation and reproduction in Western Australian women. *The Journal of reproductive medicine*. 1987;32(7):543-7.
71. Daly SE, Owens RA, Hartmann PE. The short-term synthesis and infant-regulated removal of milk in lactating women. *Experimental physiology*. 1993;78(2):209-20.
72. Daly SE, Hartmann PE. Infant demand and milk supply. Part 2: The short-term control of milk synthesis in lactating women. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association*. 1995;11(1):27-37.
73. Engstrom JL, Meier PP, Jegier B, Motykowski JE, Zuleger JL. Comparison of milk output from the right and left breasts during simultaneous pumping in mothers of

- very low birthweight infants. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2007;2(2):83-91.
74. Wilson-Clay B HK. *The breastfeeding atlas*, 4 rd edition. Manchaca: LactNews Press; 2008.
 75. Fawzi WW, Forman MR, Levy A, Graubard BI, Naggan L, Berendes HW. Maternal anthropometry and infant feeding practices in Israel in relation to growth in infancy: the North African Infant Feeding Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;65(6):1731-7.
 76. Dewey KG, Peerson JM, Brown KH, Krebs NF, Michaelsen KF, Persson LA, et al. Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis of US, Canadian, and European data sets. *World Health Organization Working Group on Infant Growth. Pediatrics*. 1995;96(3 Pt 1):495-503.
 77. Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta paediatrica*. 2005;94(9):1176-81.
 78. Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids*. 1999;34(12):1243-71.
 79. SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics*. 2000;105(6):1292-8.
 80. Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2003;88(5):F383-90.
 81. Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, Craig IW, Milne BJ, Poulton R, et al. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(47):18860-5.
 82. Dai D, Nanthkumar NN, Newburg DS, Walker WA. Role of oligosaccharides and glycoconjugates in intestinal host defense. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30 Suppl 2:S23-33.
 83. Montgomery RK, Buller HA, Rings EH, Grand RJ. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. *FASEB journal : official*

- publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 1991;5(13):2824-32.
84. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding : a guide for the medical profession. 7th ed. Maryland Heights, Mo.: Mosby/Elsevier; 2011. xiii, 1114 p. p.
 85. Kunz C, Lonnerdal B. Re-evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk. *Acta paediatrica*. 1992;81(2):107-12.
 86. Raiha NC. Nutritional proteins in milk and the protein requirement of normal infants. *Pediatrics*. 1985;75(1 Pt 2):136-41.
 87. Casey CE, Neville MC, Hambidge KM. Studies in human lactation: secretion of zinc, copper, and manganese in human milk. *The American journal of clinical nutrition*. 1989;49(5):773-85.
 88. Pabst HF, Spady DW, Pilarski LM, Carson MM, Beeler JA, Krezolek MP. Differential modulation of the immune response by breast- or formula-feeding of infants. *Acta paediatrica*. 1997;86(12):1291-7.
 89. Buescher E.S. PLK. Polymorphonuclear leukocytes in human colostrum and milk. Howell R.R. MRH, Pickering L.K, editor. Springfield: Ill: Charles C Thomas; 1986.
 90. Wirt DP, Adkins LT, Palkowetz KH, Schmalstieg FC, Goldman AS. Activated and memory T lymphocytes in human milk. *Cytometry*. 1992;13(3):282-90.
 91. Hawkes JS, Gibson RA. Lymphocyte subpopulations in breast-fed and formula-fed infants at six months of age. *Advances in experimental medicine and biology*. 2001;501:497-504.
 92. Bellig LL. Immunization and the prevention of childhood diseases. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG*. 1995;24(7):669-77.
 93. Newman J. How breast milk protects newborns. *Scientific American*. 1995;273(6):76-9.
 94. Kassim OO, Ako-Anai KA, Torimiro SE, Hollowell GP, Okoye VC, Martin SK. Inhibitory factors in breastmilk, maternal and infant sera against in vitro growth of *Plasmodium falciparum* malaria parasite. *Journal of tropical pediatrics*. 2000;46(2):92-6.
 95. Juto P. Human milk stimulates B cell function. *Archives of disease in childhood*. 1985;60(7):610-3.

96. Cregan MD, Fan Y, Appelbee A, Brown ML, Klopčič B, Koppen J, et al. Identification of nestin-positive putative mammary stem cells in human breastmilk. *Cell and tissue research*. 2007;329(1):129-36.
97. Chan TD, Gardam S, Gatto D, Turner VM, Silke J, Brink R. In vivo control of B-cell survival and antigen-specific B-cell responses. *Immunological reviews*. 2010;237(1):90-103.
98. K K. immunoloji. Bursa.Günes-Nobel Tıp Kitabevleri; 1997. 121-9 p.
99. Y Oz. Temel immünoloji. İstanbul, : Nobel Kitabevi; 1994. 66-128 p.
100. T C. Tıp ve Dis Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Sti.; 2004. 761-3 p.
101. Michael JG, Ringenback R, Hottenstein S. The antimicrobial activity of human colostrum antibody in the newborn. *The Journal of infectious diseases*. 1971;124(5):445-8.
102. Filteau SM. Milk components with immunomodulatory potential. *Advances in nutritional research*. 2001;10:327-50.
103. Chirico G, Marzollo R, Cortinovis S, Fonte C, Gasparoni A. Antiinfective properties of human milk. *The Journal of nutrition*. 2008;138(9):1801S-6S.
104. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatric research*. 2007;61(1):2-8.
105. Urwin HJ, Zhang J, Gao Y, Wang C, Li L, Song P, et al. Immune factors and fatty acid composition in human milk from river/lake, coastal and inland regions of China. *The British journal of nutrition*. 2013;109(11):1949-61.
106. Ballabio C, Bertino E, Coscia A, Fabris C, Fuggetta D, Molfino S, et al. Immunoglobulin-A profile in breast milk from mothers delivering full term and preterm infants. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2007;20(1):119-28.
107. Britton JR. Milk protein quality in mothers delivering prematurely: implications for infants in the intensive care unit nursery setting. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1986;5(1):116-21.
108. Okamoto Y, Ogra PL. Antiviral factors in human milk: implications in respiratory syncytial virus infection. *Acta paediatrica Scandinavica Supplement*. 1989;351:137-43.

- 109.Schroten H, Bosch M, Nobis-Bosch R, Kohler H, Hanisch FG, Plogmann R. Secretory immunoglobulin A is a component of the human milk fat globule membrane. *Pediatric research*. 1999;45(1):82-6.
- 110.Remington JS. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011. xiv, 1260 p. p.
- 111.Goldman AS. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *The Pediatric infectious disease journal*. 1993;12(8):664-71.
- 112.Noguera-Obenza M, Cleary TG. The role of human milk secretory IgA in protecting infants from bacterial enteritis. *Advances in nutritional research*. 2001;10:213-29.
- 113.Ogundele MO. Techniques for the storage of human breast milk: implications for anti-microbial functions and safety of stored milk. *European journal of pediatrics*. 2000;159(11):793-7.
- 114.Hines EP, Rayner JL, Barbee R, Moreland RA, Valcour A, Schmid JE, et al. Assays for endogenous components of human milk: comparison of fresh and frozen samples and corresponding analytes in serum. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association*. 2007;23(2):144-56.
- 115.Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*. 2011;3(4):442-74.
- 116.Mata LJ, Wyatt RG. The uniqueness of human milk. Host resistance to infection. *The American journal of clinical nutrition*. 1971;24(8):976-86.
- 117.Reddy V, Bhaskaram C, Raghuramulu N, Jagadeesan V. Antimicrobial factors in human milk. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1977;66(2):229-32.
- 118.Villalpando S, Hamosh M. Early and late effects of breast-feeding: does breast-feeding really matter? *Biology of the neonate*. 1998;74(2):177-91.
- 119.Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157(3):237-43.
- 120.Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics*. 2006;117(2):425-32.

121. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(3):224-8.
122. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics*. 2007;119(4):e837-42.
123. Hanson LA, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Seminars in neonatology* : SN. 2002;7(4):275-81.
124. Pisacane A, Graziano L, Mazzarella G, Scarpellino B, Zona G. Breast-feeding and urinary tract infection. *The Journal of pediatrics*. 1992;120(1):87-9.
125. Arifeen S, Black RE, Antelman G, Baqui A, Caulfield L, Becker S. Exclusive breastfeeding reduces acute respiratory infection and diarrhea deaths among infants in Dhaka slums. *Pediatrics*. 2001;108(4):E67.
126. Bahl R, Frost C, Kirkwood BR, Edmond K, Martines J, Bhandari N, et al. Infant feeding patterns and risks of death and hospitalization in the first half of infancy: multicentre cohort study. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005;83(6):418-26.
127. Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, Amenga-Etego S, Owusu-Agyei S, Kirkwood BR. Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics*. 2006;117(3):e380-6.
128. Mullany LC, Katz J, Li YM, Khatri SK, LeClerq SC, Darmstadt GL, et al. Breast-feeding patterns, time to initiation, and mortality risk among newborns in southern Nepal. *The Journal of nutrition*. 2008;138(3):599-603.
129. Raisler J, Alexander C, O'Campo P. Breast-feeding and infant illness: a dose-response relationship? *American journal of public health*. 1999;89(1):25-30.
130. Kilic K, A. K. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Talanta*. 2002(33(2)):110-8.
131. H. A. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Tıp Dergisi*,. 2008;3:(211-5).
132. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1993;300(2):535-43.
133. MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clinical biochemistry*. 1999;32(4):263-8.

134. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
135. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A, Selek S, Demirkol MR. Breast milk provides better antioxidant power than does formula. *Nutrition*. 2006;22(6):616-9.
136. Buescher ES, McIlheran SM. Colostral antioxidants: separation and characterization of two activities in human colostrum. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1992;14(1):47-56.
137. Goldman AS, Goldblum RM, Hanson LA. Anti-inflammatory systems in human milk. *Advances in experimental medicine and biology*. 1990;262:69-76.
138. Macias C, Schweigert FJ. Changes in the concentration of carotenoids, vitamin A, alpha-tocopherol and total lipids in human milk throughout early lactation. *Annals of nutrition & metabolism*. 2001;45(2):82-5.
139. Friel JK, Martin SM, Langdon M, Herzberg GR, Buettner GR. Milk from mothers of both premature and full-term infants provides better antioxidant protection than does infant formula. *Pediatric research*. 2002;51(5):612-8.
140. L'Abbe MR, Friel JK. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content of human milk from mothers of premature and full-term infants during the first 3 months of lactation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;31(3):270-4.
141. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *Jornal de pediatria*. 2007;83(4):319-22.
142. Zarban A, Taheri F, Chahkandi T, Sharifzadeh G, Khorashadizadeh M. Antioxidant and radical scavenging activity of human colostrum, transitional and mature milk. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2009;45(2):150-4.
143. Alberti-Fidanza A, Burini G, Perriello G. Total antioxidant capacity of colostrum, and transitional and mature human milk. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2002;11(4):275-9.
144. Ombra MN, Musumeci M, Simpoire J, Palano GM, Musumeci S. beta-Endorphin concentration in colostrums of Burkinabe and Sicilian women. *Nutrition*. 2008;24(1):31-6.
145. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.

146. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clinical biochemistry*. 2007;40(5-6):287-91.
147. Sari FN, Akdag A, Dizdar EA, Uras N, Erdeve O, Erel O, et al. Antioxidant capacity of fresh and stored breast milk: is -80 degrees C optimal temperature for freeze storage? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2012;25(6):777-82.
148. Atli M, Aslan M, Emin Kucukoglu M, Temur HB, Taskin A, Celik H. Peripheral lymphocyte DNA damage and oxidative status in football players after a three-day football tournament. *Internal medicine*. 2013;52(2):213-7.
149. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Celenk F, Karatas ZA, et al. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012;16(6):770-4.
150. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of gerontology*. 1956;11(3):298-300.
151. Lagouge M, Larsson NG. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *Journal of internal medicine*. 2013;273(6):529-43.
152. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS, Bellagio Child Survival Study G. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet*. 2003;362(9377):65-71.
153. Winberg J, Wessner G. Does breast milk protect against septicaemia in the newborn? *Lancet*. 1971;1(7709):1091-4.
154. Saint L, Smith M, Hartmann PE. The yield and nutrient content of colostrum and milk of women from giving birth to 1 month post-partum. *The British journal of nutrition*. 1984;52(1):87-95.
155. Hibberd CM, Brooke OG, Carter ND, Haug M, Harzer G. Variation in the composition of breast milk during the first 5 weeks of lactation: implications for the feeding of preterm infants. *Archives of disease in childhood*. 1982;57(9):658-62.
156. Galbarczyk A. Unexpected changes in maternal breast size during pregnancy in relation to infant sex: an evolutionary interpretation. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2011;23(4):560-2.

157. Lok W, Anteunis LJ, Meesters C, Chenault MN, Haggard MP. Risk factors for failing the hearing screen due to otitis media in Dutch infants. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2012;269(12):2485-96.
158. Venero-Fernandez SJ, Suarez-Medina R, Mora-Faife EC, Garcia-Garcia G, Valle-Infante I, Gomez-Marrero L, et al. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2013.
159. Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987-2009. *Pediatrics*. 2013;132(2):e443-51.
160. Moscovis SM, Hall ST, Burns CJ, Scott RJ, Blackwell CC. The male excess in sudden infant deaths. *Innate immunity*. 2013.
161. Kerstjens JM, de Winter AF, Sollie KM, Bocca-Tjeertes IF, Potijk MR, Reijneveld SA, et al. Maternal and pregnancy-related factors associated with developmental delay in moderately preterm-born children. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(4):727-33.
162. Herz K, Wohlmuth P, Liedtke B, Schmidt S, Hackeloer BJ, Hellmeyer L. [Late preterms: the influence of foetal gender on neonatal outcome]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2012;216(3):141-6.
163. Baez-Baez GL, Orozco-Valerio Mde J, Davalos-Guzman JC, Mendez-Magana AC, Celis A. [Drowning mortality trends in children younger than 5 years old in Mexico, 1979-2008]. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2012;64(6 Pt 1):529-34.

ÖZGEÇMİŞ

Davut Sinan KAPLAN, 1986 yılında Gaziantep/Nizip'te doğdu. İlkokul eğitimini Nizip Cumhuriyet İlkokulunda, orta ve lise eğitimini Gaziantep Anadolu Lisesinde tamamladı. Yüksek lisans eğitimini 2009 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesinde üçüncülükle tamamladı. Doktora eğitimine 2009 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında başladı. 2011 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalına Araştırma görevlisi olarak atandı ve halen bu görevi sürdürmektedir.