

Breastfeeding is nature's health plan. ~Author Unknown

[The Quote Garden](http://www.quote-garden.com)



<http://www.quote-garden.com/breastfeeding.html>

A Giant in Reproductive Epidemiology



David Barker
1938 - 2013

Barker hypothesis

Fetal origins hypothesis

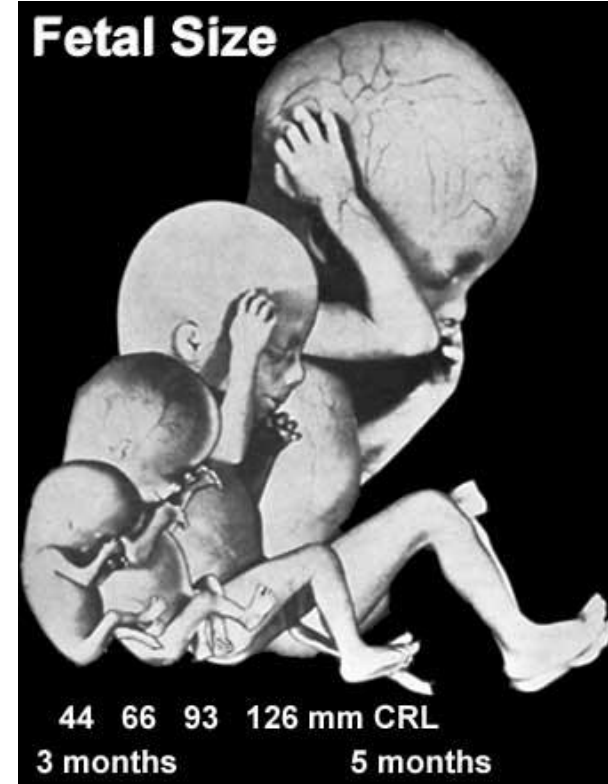
Thrifty (tutumlu) gene hypothesis

Small baby syndrome

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)
<http://www.dohadsoc.org>

Fetal orijin hipotezi (Barker Hipotezi)

- Düşük doğum ağırlığı ve doğumda zayıf olma ileriki yıllarda bazı hastalıklar için belirleyicidir.
 - Erişkin hastalıkların fetal orijini
 - Küçük bebek sendromu
 - “Thrifty” fenotip



Barker Hipotezi (Fetal orijin hipotezi) intrauterin beslenmenin ileri yaşamda sağlığı etkileyici özellikleri bulunduğunu söyler



Pek çok erişkin hastalığı intrauterin hatta konsepsiyondan önce başlar. Perinatal ve prenatal beslenme ile doğmadan önce sağlıklı kalmak mümkündür

Epigenetik

- Genomik DNA dizisinde bozukluk oluşturmada bazı etkiler gen ekspresyonunu (fenotip) değiştirir.
- Bu değişiklikler alt jenerasyonlara aktarılabilir.



Nütrisyonel programlamanın moleküler mekanizmaları:

Epigenetik

- CpG motiflerinin metilasyonu
- Histonların metilasyon, asetilasyonu ve biyotininilizasyonu
- Kodlama yapmayan mikro RNA'lar

Hipometile



Sarı fare

Kanser, diyabet ve obesite
riski ↑
Yaşam süresi kısa

Anne farenin;

çinko,
metiyonin,
betain,
kolin,
folat
vitamin B₁₂



ile
desteklenmesi...

Hipermetile



Agouti faresi

Kanser, diyabet ve obesite
riski ↓
Yaşam süresi uzun





Kraliçe arı larvaları: Kraliçe arı larvaları “queen cups” denilen ve içi “royal jelly” ile dolu hücrelerde büyür.

**"You can't change your parents,
but
you can change your epigenetics"**

Anne sütünde aşağıdaki özelliklerin saptanması bebek beslenmesinde görüşleri değiştirmiştir:

Anne sütünde oldukça geniş bir spektrumda **biyolojik bileşenler** bulunmaktadır

Bu bileşenler bebeğin gastrointestinal sisteminde farklı hedeflere yönelmektedir

Bebeklerin gastrointestinal sisteminde bazı işlevleri modifiye etmektedir

Biyolojik bileşenler sadece gastrointestinal sistemle etkileşmemekte, absorbe olup sistemik dolaşıma geçerek farklı organ sistemlerinin işlev ve bütünlükleri üzerinde etkide bulunmaktadır.

Meme bezleri; s t ocuğunun temel besin kaynağı olan sütü üreten özellikli bir organdır.

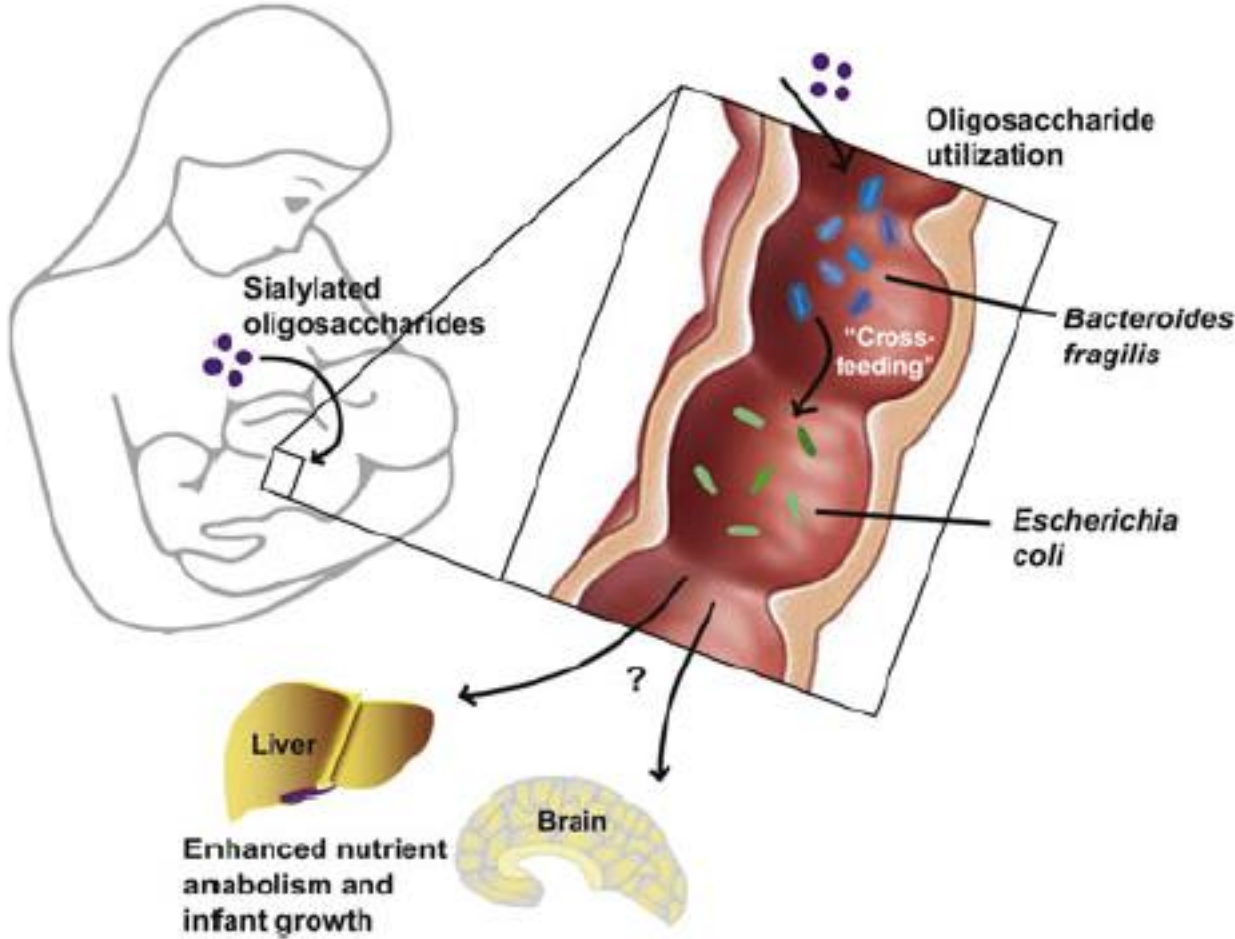
Anne sütü; s t ocuğunun sağlığına en önemli katkıyı verir.

Anne sütü; s t ocuğunu yalnızca enfeksiyon hastalıklarına değil, **kronik hastalıklara** karęı da korur.

Anne sütü ayrıca; s t ocuğunun bağırsaklarının gelişimine yardımcı olan, süt emilimini kolaylaştıran ve onu besin almaya hazır hale getiren büyüme faktörlerini de içerir.

Anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerdeki enflamatuvar hastalık sıklıkları karşılaştırıldığında; anne sütünün antiinfektif ve prebiyotik özellikleri yanısıra, gastrointestinal sistem immün gelişimi ve matürasyonu ve işlevleri üzerinde etkileri olan **bileşenler** iğerdiği anlaşılmaktadır.

Bebek için optimal nütrisyon sağladığı gibi immün koruma da sağlamaktadır.



Anne sütündeki sialylated (sialile) oligosakkaritler bağırsak bakterileri için yakıt görevi görür.

Bakteriler tarafından üretilen metabolit ve diğer bazı faktörler bebeğin büyüme ve gelişmesinde rol oynar.

Mathers JC. Proc Nutr Soc. 2016 Nov 7:1-11.
[Epub ahead of print]

Bashiardes S, et al. Cell Metab 2016;23:393–394.

Anne sütü proteininin yaklaşık %70'ini çeşitli **büyüme faktörleri** ve **whey proteinleri** oluşturmaktadır.

Bu proteinlerin çeşitli yararlı etkileri vardır:

- Bağırsak florasının büyüme ve gelişmesini olumlu etkilemektedir
- Amino asit sağlamaktadır
- Sütte bulunan demir, kalsiyum ve vitamin B₁₂ gibi besin ögelerinin sindirim ve vücuda alınmasını kolaylaştırmaktadır
- İmmün sistemi güçlendirerek patojen bakteri, virus ve mantarlara kar ı korumaktadır

Anne sütü klinik yararları gösterilmiş **biyolojik olarak aktif moleküllerden** zengindir.

Gelişme ve immünite üzerinde olumlu etkileri olan bu moleküllerin etki mekanizmalarını araştıran çalışmalarda enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklarda, kanser ve diğerk bazı durumlarda klinikte kullanılabilecek çok sayıda **süt bileşeni** bulunmuştur.

Örneğın **laktoferrin**; yüksek riskli gruplarda etkin bir antimikrobiyal ve antiviral ajan olması yanısıra akciğerk kanseri tedavisinde etkin potansiyel bir adjuvandır.

Son birkaç 10 yıl içerisinde bebek mamalarının içeriğinde çeşitli modifikasyonlar yapılmış olmasına karşın mama ile beslenen bebeklerin performansları anne sütü alanlarındakinden farklılıklar göstermektedir:

- Büyüme
- İmmün işlevler
- Uzun süreli etkileri

Bu farklılıklara bir olası açıklama; mamalarda olmayan ya da düşük miktarlarda bulunan **bazı bileşenlerin** anne sütünde zengin olmasıdır

Mamalarda kompozisyon standardize ve sınırlıdır.

Anne sütü kompozisyonu ise; dinamik, beslenme sırasında değişim gösterebiliyor, diüurnal değişiklikler, laktasyon boyunca, bir anneden diğerine ve bir popülasyondan diğerine kompozisyonu değişebiliyor...

Anne sütünün kompozisyonunu etkileyen faktörler arasında anneye ve çevreye ilişkin faktörler ve ekspresyon sonrası işlemler (saklama ve pastörizasyon gibi) sayılabilir

Biyoaktiviteler

- Enzimatik aktivite
- Besin ögesi absorpsiyonunun sağlanması
- Büyümenin stimülasyonu
- İmmün sistemin modülasyonu
- Patojenlere karşı defans

Antimikrobiyal aktiviteler

- Yararlı mikroorganizmaların stimülasyonu (prebiyotik etkileri)
- Patojenlerin öldürülmesi veya çoğalmalarının inhibisyonu
- Patojenlerin tutunma ve invazyonlarının önlenmesi

Besin ögeleri (nütrientler); insan sağlığı için esansiyel olan moleküller olarak tanımlanabilir

Biyoaktif veya fonksiyonel moleküller ise; insan sağlığı için esansiyel oldukları gösterilmemiş, fakat biyolojik işlevleri modüle etme yetenekleri ile sağlığı etkileyebilen moleküllerdir

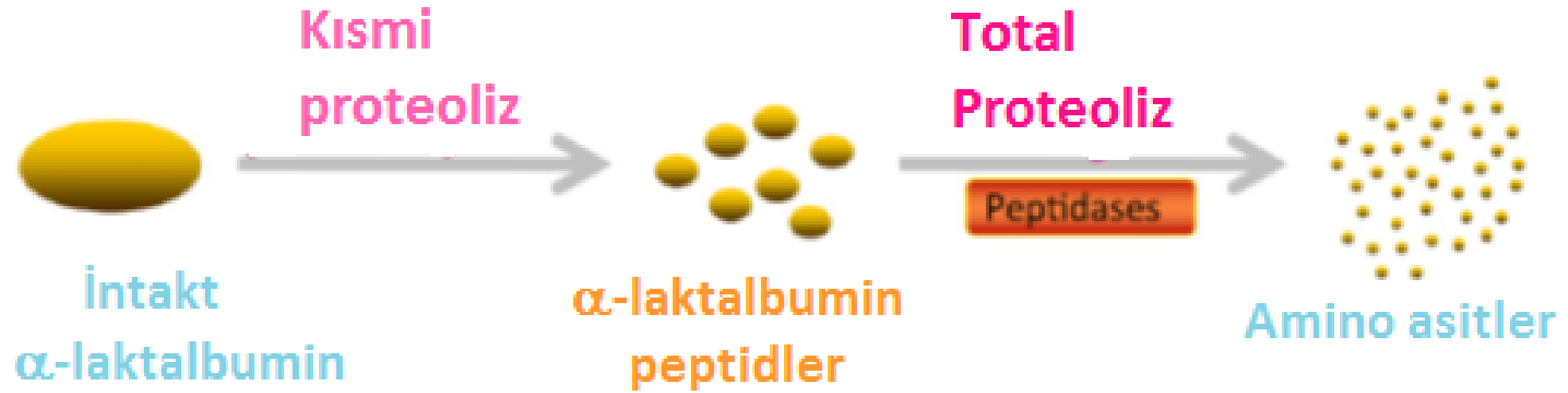
Besinlerdeki biyoaktif bileşenler şöyle tanımlanabilir:
“biyolojik süreçler veya substratları etkileyerek vücudun durumunu ve işlevlerini ve bunların sonucu olarak da sağlığı etkileyen maddeler”

Anne sütünde bulunan biyoaktif maddelerin kaynakları:

- Meme bezleri epitelinde yapılıp, salınır
- Bazıları anne sütündeki hücreler tarafından yapılır
- Bazıları da anne serumundan meme bezleri epiteline aktarılır

Biyoaktif proteinler

- Laktoferrin
- Lizozim
- Salgısal IgA
- Haptokorrin
- Laktoperoksidaz
- α -laktalbumin
- Safra asitleri ile stimüle olan lipaz
- β - ve κ -kazein
- Tümör büyüme faktörü β



- Prebiyotik peptidler
- GLF peptid
- Mineral şelatörleri
- Antibakteriyal peptidler

- İyi dengelenmiş kompozisyon
- Trp, Lys ve Cys'den zengin



İmmün matürasyonu düzenleyen ve böylece kronik hastalık riskini etkileyen ilk mikroorganizmalar ile karşılaşma ve bağırsak kolonizasyonunu düzenleyen faktörler

Anne sütünde bulunan **biyoaktif maddeler**; proflaktik veya tedavi amaçlı kullanılmak üzere test edilmektedir.

Ballard O, Morrow AL. Pediatr Clin N Am 2013;60:49-74.



Risk Factors for Malnutrition and Environmental Enteric Dysfunction—You Really Are What You Eat

At least one-third of all child deaths are attributable to undernutrition, which translates into the unnecessary loss of about 3.1 million young lives annually.¹

Undernutrition (defined broadly as fetal growth restriction, deficits in weight, length, lean body mass, and/or critical micronutri-

specified), with soil pica defined as eating 500 mg to >50 g of soil per day.⁹ Thus, exploration of the environment by mouth-ing objects and soil is considered developmentally normal, but

the real issue arises when we try to balance the health risks vs the developmental benefit of this behavior, especially in resource-poor

See related articles,
p 34 and p 40

The Journal of Pediatrics

Volume 178, Pages A1-A12, 1-312 (November 2016)

Pages 7-8

Sana Syed, Christopher P. Duggan



Geophagy Is Associated with Growth Faltering in Children in Rural Bangladesh

Jamie Perin, PhD¹, Alvin Thomas, BS¹, Lauren Oldja, MSPH¹, Shahnawaz Ahmed, MBBS², Tahmina Parvin, MS², Sazzadul Islam Bhuyian, BS², Bidduth Sarker, MSS², Shwapon K. Biswas, MBBS^{2,3}, Abu S. G. Faruque, MBBS, MPH², R. Bradley Sack, ScD, MD¹, and Christine M. George, PhD¹

Objective To determine the relationship between geophagy (mouthing of dirt, sand, clay, or mud) and growth faltering in young children.

Study design We examined linear growth as height and weight standardized by age and sex, and weight standardized by height, in a cohort of children aged 6-36 months in rural Mirzapur, Bangladesh. We determined geophagy behavior at baseline through caregiver report. Anthropometric measurements were assessed at baseline and at a 1-year follow-up.

Results We found that among children not stunted at baseline, those with caregiver-reported geophagy at baseline grew less over 1 year compared with their peers, with a difference in the change of standardized height for age and sex of -0.31 (95% CI, -0.61 to -0.01).

Conclusion These findings show that caregiver-reported geophagy was associated with growth faltering in a pediatric population in rural Bangladesh. Future studies are needed to learn more about this exposure pathway and its relevance to child growth. (*J Pediatr* 2016;178:34-9).



Maternal Prenatal Nutrition and Birth Outcomes on Malnutrition among 7- to 10-Year-Old Children: A 10-Year Follow-Up

Jing Zhou, PhD¹, Lingxia Zeng, PhD¹, Shaonong Dang, PhD¹, Leilei Pei, PhD¹, Wenlong Gao, PhD², Chao Li, PhD¹, and Hong Yan, PhD^{1,3}

Objectives To identify postnatal predictors of malnutrition among 7- to 10-year-old children and to assess the long-term effects of antenatal micronutrient supplementation on malnutrition.

Study design A follow-up study was conducted to assess the nutritional status of 7- to 10-year-olds (1747 children) whose mothers participated in a cluster-randomized double-blind controlled trial from 2002 to 2006.

Results The rate of malnourished 7- to 10-year-olds was 11.1%. A mixed-effects logistic regression model adjusted for the cluster-sampling design indicated that mothers with low prepregnant midupper arm circumference had boys with an increased risk of thinness (aOR 2.05, 95% CI 1.11, 3.79) and girls who were more likely to be underweight (aOR 2.01, 95% CI 1.05, 3.85). Antenatal micronutrient supplementation was not significantly associated with malnutrition. Low birth weight was significantly associated with increased odds of malnutrition among boys (aOR 4.34, 95% CI 1.82, 10.39) and girls (aOR 7.50, 95% CI 3.48, 16.13). Being small for gestational age significantly increased the odds of malnutrition among boys (aOR 1.75, 95% CI 1.01, 3.04) and girls (aOR 4.20, 95% CI 2.39, 7.39). In addition, household wealth, parental height, being picky eater, and illness frequency also predicted malnutrition.

Conclusions Both maternal prenatal nutrition and adverse birth outcomes are strong predictors of malnutrition among early school-aged children. Currently, available evidence is insufficient to support long-term effects of antenatal micronutrient supplementation on children's nutrition. (*J Pediatr* 2016;178:40-6).

Trial registration www.isrctn.com: ISRCTN08850194.

A growing body of literature is solidifying an association between growth failure and the syndrome of **environmental enteric dysfunction (EED)**.

EED is defined by “abnormal intestinal absorptive and barrier function, as well as increased inflammation and mucosal abnormalities”.

The Journal of Pediatrics
Volume 178, Pages A1-A12, 1-312 (November 2016)

Pages 7-8

Sana Syed, Christopher P. Duggan

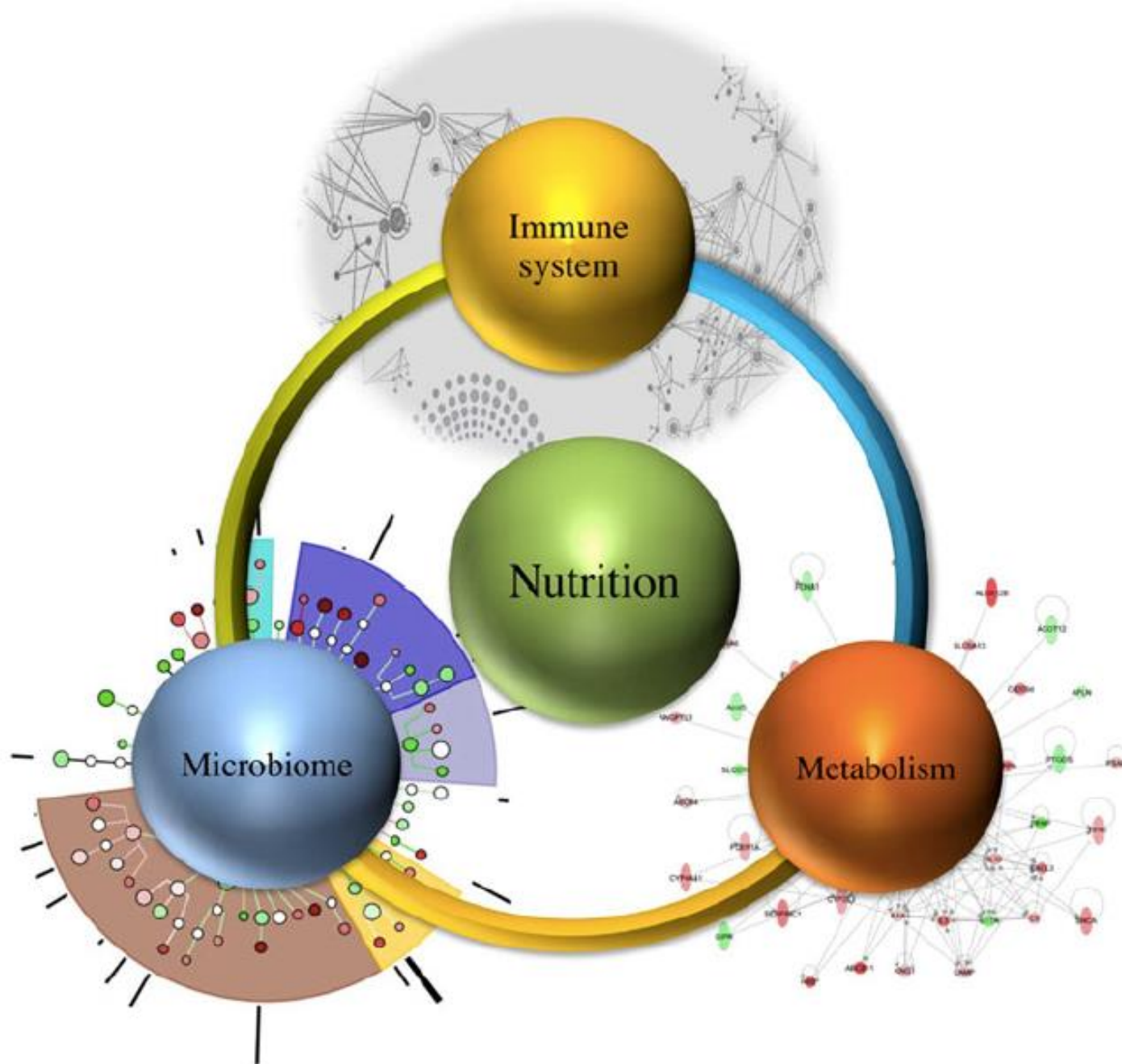
Poor nutrition in the **first 1000 days of a child's life** can lead not just to being underweight and stunted but also impaired cognitive ability and reduced school and work performance.

We also have understood better that children thrive best when we seek to improve **both their environment along with their caregiver health and nutritional status.**

The Journal of Pediatrics
Volume 178, Pages A1-A12, 1-312 (November 2016)

Pages 7-8

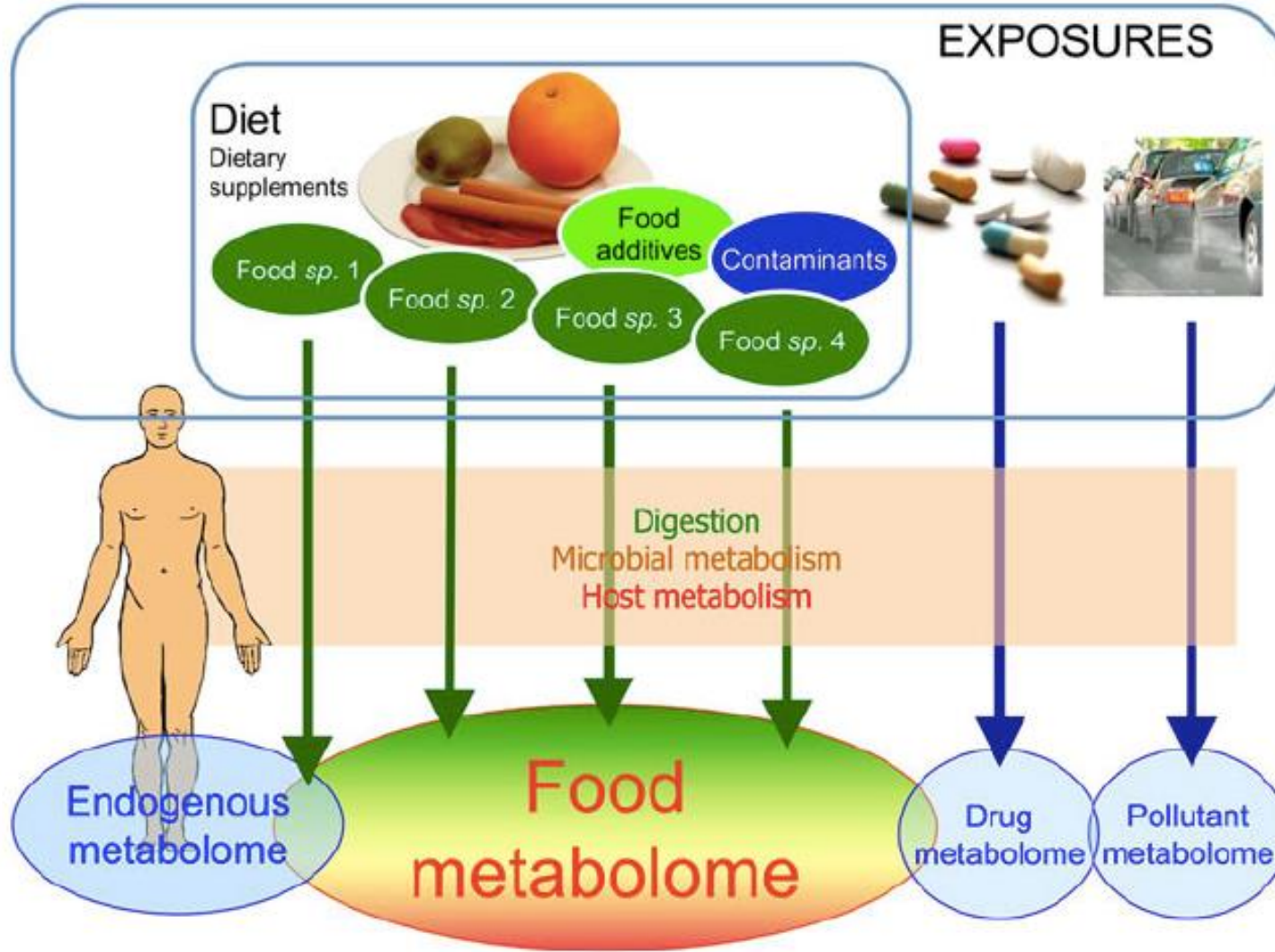
Sana Syed, Christopher P. Duggan



Beslenme, mikrobiyom,
immün sistem ve
metabolizma etkileşimi

Mathers JC. Proc Nutr Soc. 2016 Nov 7:1-11.
[Epub ahead of print]

Verma M, et al. Front Nutr. 2016 Feb 16;3:5.



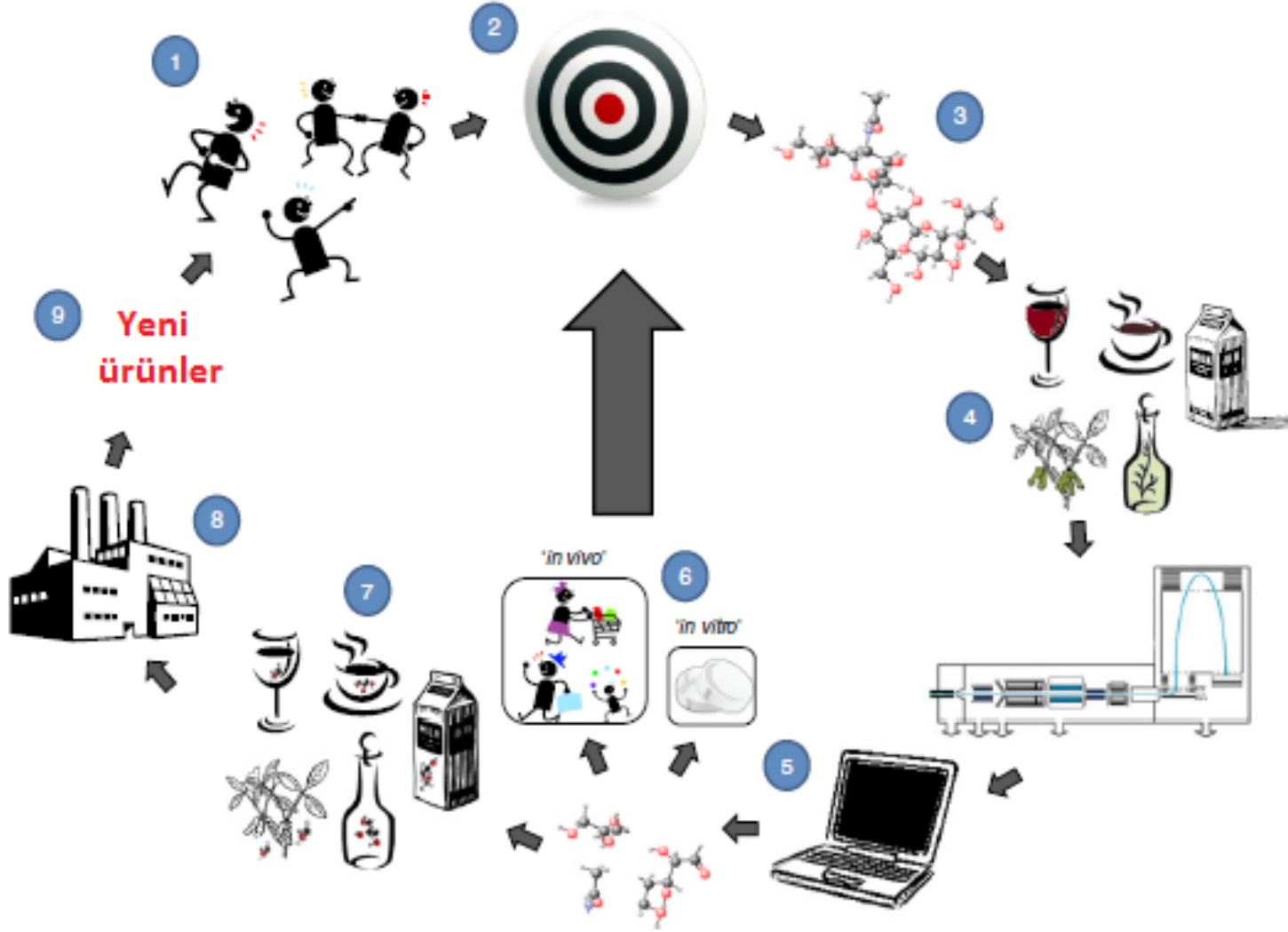
İdrar, kan tükürük gibi vücut sıvılarının metabolit kompozisyonu; tüketilen besinlerin sindirim ve metabolizmaları sonrası bu besinlerin metabolit kompozisyonlarına ilişkin bilgiler verir.

Besin metabolom incelemesi tüketilen besinler ve yeme alışkanlıkları konularında bilgiler verir.

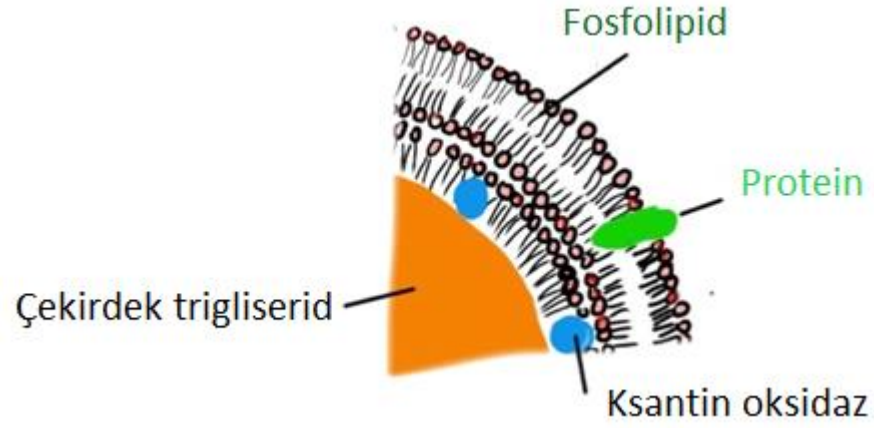
Mathers JC. Proc Nutr Soc. 2016 Nov 7:1-11. [Epub ahead of print]

Scalbert A, et al. Am J Clin Nutr 2014;99: 1286–308.

Fonksiyonel bileşen geliştirme döngüsü



1. İstenilen optimal fizyolojik koşulların belirlenmesi
2. Sağlık hedefleri
3. Potansiyel biyoaktif mediatörlerin belirlenmesi
4. Biyoaktif bileşenleri ortaya çıkaracak laboratuvar ve ileri analiz teknikleri
6. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalara olanak verecek miktarlarda biyolojik bileşen elde edilmesi
7. Besinlerdeki miktarların pilot çalışmalara elverişli miktarlarda bulunması
8. Bunlar sağlandıktan sonra çevreye zarar vermeyecek şekilde endüstriyel üretime geçiş
9. Toplum sağlığında olumlu gelişmeler



**Süt yağ globül membran
proteinleri...**

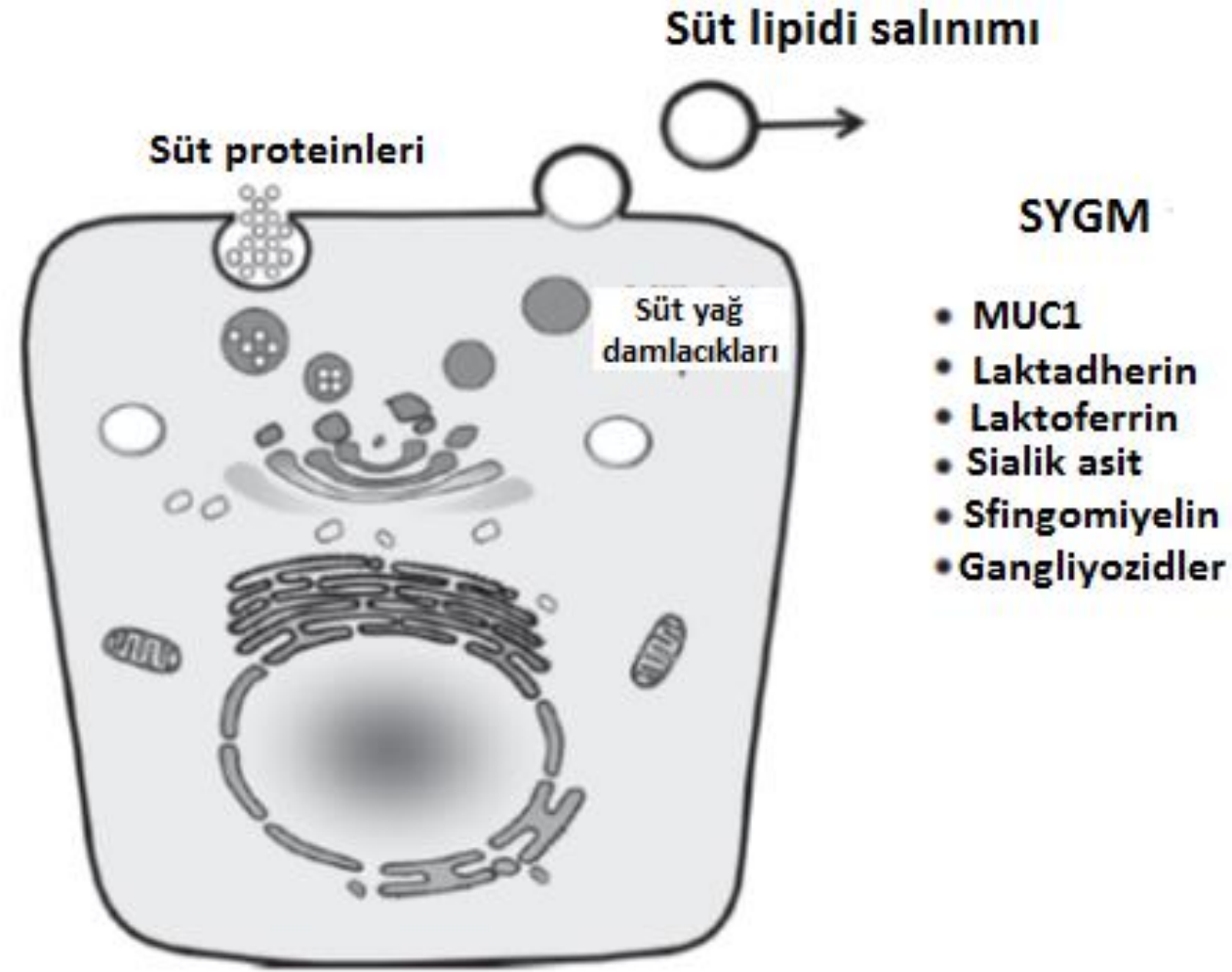
Anne sütünde karbohidratlardan sonra ikinci büyük bileşen; **yağlardır**.

Ancak, bu güne kadar sadece enerji ve ω -3 ve ω -6 yağ asitleri kaynağı olarak görülmüştür.

Laktasyon dönemindeki meme dokusunda lipidler paketlenip salgılanır.

Epitel hücre sitoplazmasında protein ve fosfolipid/kolesterol tabakası ile çevrili triaçilgliserol damlacıkları bulunur.

Bu damlacıklar apikal membranla füzyon yoluyla ya da çevreleri salgısal veziküller ile sarıldıktan sonra ekzositoz yoluyla hücreden salgılanır.



**Anne sütü yağ globül membranı (SYGM)
ve yapıtaşları**

Sütün sentezlenmesi sırasında; triaçilgliseroller meme bezi hücrelerinin endoplazmik retikulumunda “yağ damlacıkları” oluşturmak üzere biraraya gelir ve polar lipidler ve proteinler ile etrafları kaplanır.

Etrafları tek tabaka zarla kaplı yağ damlacıkları meme bezi epitel hücrelerinin apikal kısmına hareket eder. Alveolar lümene geçişi sırasında bu kez hücre membranı ile kaplanır. Yüzeyde karbohidratlar, glikoproteinler ve glikolipidler vardır.

Lipid damlacığının çevresine iki tabaka halinde plazma membranı ya da salgısal vezikülden gelen fosfolipid/kolesterol ve protein, glikoprotein içeren iki tabakanın da eklenmesi ile 3 katlı bir tabaka oluşur.

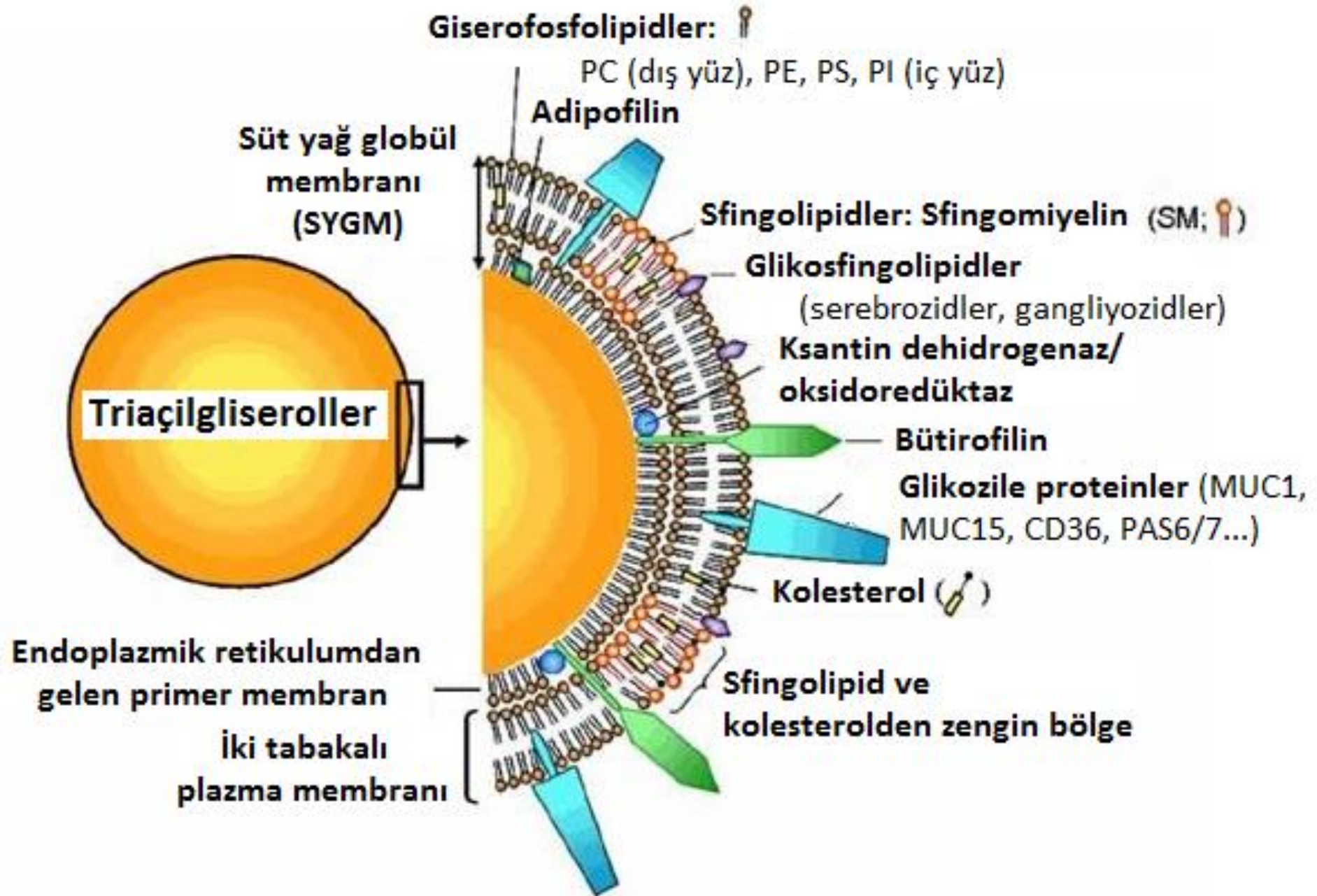
Proteinler bu 3 katlı membranın her tarafında bulunurken karbohidrat ve glikoproteinler hidrofilik dış kısmında bulunur. Salgılanan yağ damlacıklarını çevreleyen bu membrana süt yağ globül membranı **(SYGM)** denir, lipid/protein oranı $\sim 1/1$ dir.

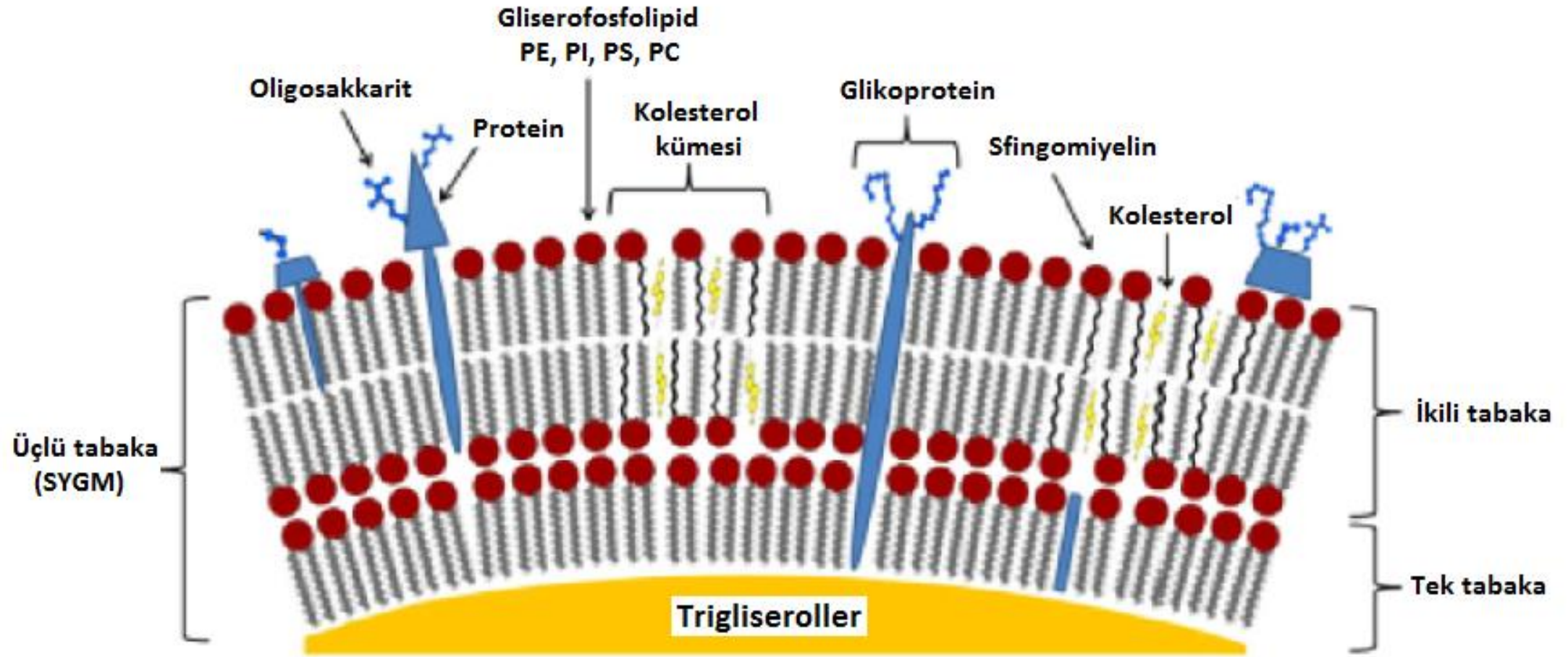
Böylece 4 tabakadan oluşan **süt yağ globül membranı** oluşur:

“Core” kısmını çevreleyen protein ve polar lipidlerden oluşan tabaka

Polar lipidler, proteinler, glikoproteinler ve kolesterol içeren iki katlı tabaka

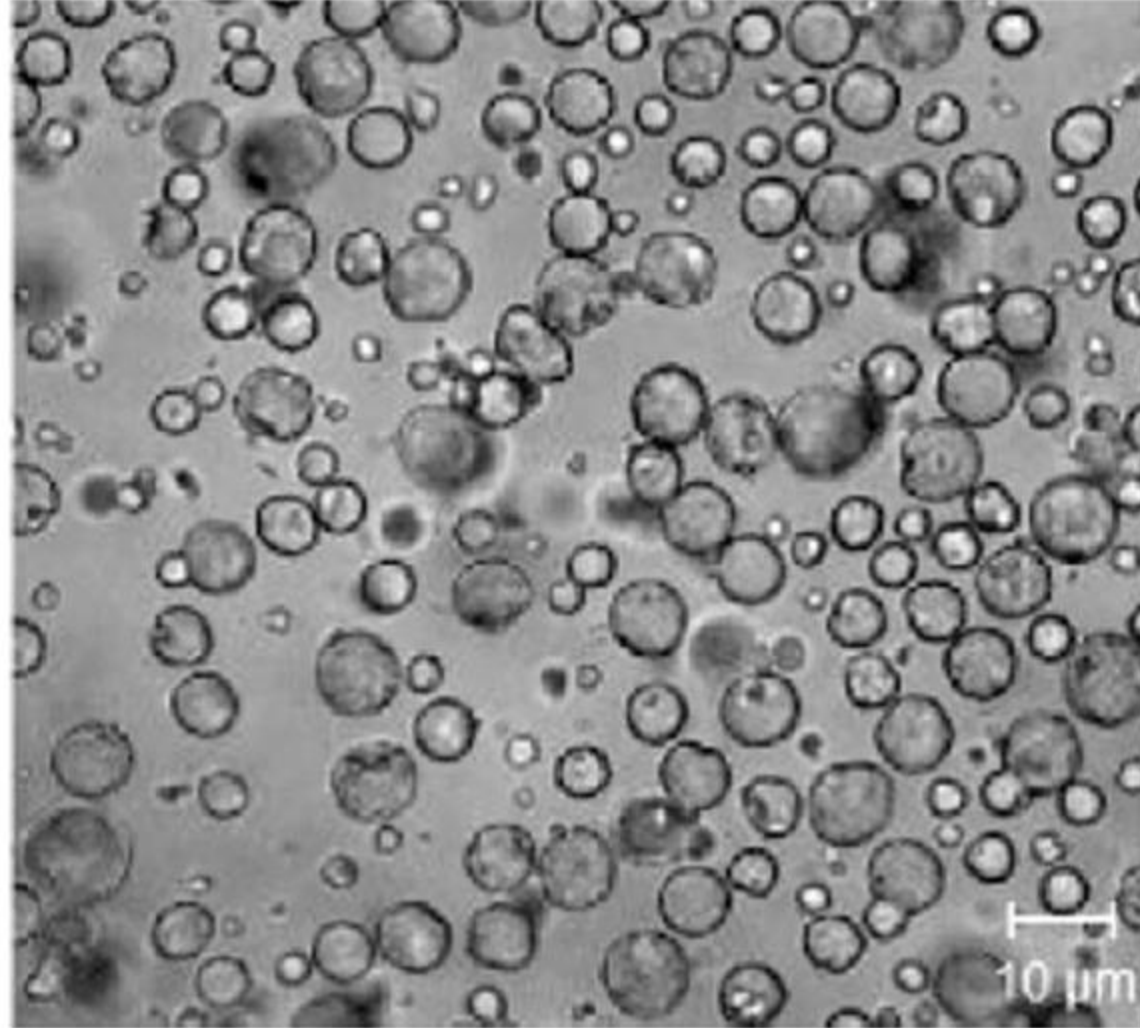
Apikal bölgeye ilerleme sırasında core kısmıyla sürüklenen sitoplazma tabakası





Süt yağ globül membranının yapısal modeli

Anne sütü yağ globüllerinin mikroskopik görüntüsü



Sütte **yağ globüllerinin** bulunduğunu ilk kez 1674 yılında Van Leeuwenhook mikroskopik olarak göstermiştir.

Bundan sonra **süt yağ globüllerinin** kimyasal yapısı, fiziksel ve kolloidal özellikleri konusunda çalışmalar yapılmıştır.

1960 ve 1970'li yıllarda inek sütü ile çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Bu membran sadece sütte bulunmakta ve sütün sıvı ortamında yağları stabilize etmektedir.

Önemli işlevleri vardır:

- Çocuk ve mikrobiom için immünolojik ve nütrisyonel açıdan önemli bileşenler içerir,
- Bu şekilde paketlenildiğinde bileşenlerinin biyolojik aktivitesi korunmakta ve yağların sindirimi kolaylaşmaktadır

Süt yağ globül membranı (SYGM) çok sayıda biyoaktif bileşen içermektedir.

Günümüz süt işleme teknolojisi **SYGM**'nin bebek mamalarına katılmasına olanak vermiştir

Az sayıdaki randomize çift kör çalışma; **SYGM**'nin mamalara katılmasının güvenli olduğuna, nörolojik gelişim ve enfeksiyonlara direnç üzerinde olumlu etkileri olduğuna işaret etmektedir.

Kolin; metil gruplarından oldukça zengin bir bileşik olup, membran bileşenleri olan fosfatidilkolin, sfingomiyelin ve kolin plazmalojenlerin, nörotransmitter olan asetilkolinin öncüsüdür.

Hernell O, et al. J Pediatr 2016; 173S: S60-65.

Kolin; folata benzer şekilde metabolize edilir ve onun gibi santral sinir sistemi gelişimi için gereklidir.

Fetus ve yenidoğan bebekte **kolin** düzeyleri yüksektir.

Farelerde **kolin** metabolizması bloke edildiğinde veya **kolin** alımı kısıtlandığında nöral tüp defektleri gelişmektedir. Benzer şekilde **kolin** alımı düşük kadınların bebeklerinde de nöral tüp defekti riski kolin alımı yeterli olanlara göre iki kat artmıştır.

Gebeliğin ilk yarısında **kolin** alımı düşük bulunan kadınların bebekleri 18 aylıkken değerlendirildiğinde (Bayley ölçeği ile) kognitif gelişimleri iyi olmadığı saptanmıştır.

Sıçanlarda **kolin** desteğinin bellek ve öğrenmeyi geliştirdiği gösterilmiştir.

Sıçanlarda ağızdan **kolin** desteğinin etkili bulunduğu 2 kritik dönem; nörogenez ve snaptogenez dönemleridir.

İnsanlarda bunun karşılığı uterus içi yaşamdan 4 yaşına kadar olan dönemdir.

Sfingomiyelin (SM), glikosfingolipidler ve gangliyozidler **SYGM**'de bulunan başlıca polar lipidlerdir, standart bebek mamalarında bulunmaz.

SM ve glikosfingolipidlerin sindirim ve absorpsiyonu sonucu seramid, sfingozin ve sfingozin-1-fosfat gibi biyoaktif metabolitler ortaya çıktığından ve intakt gangliyozidler sindirim sistemi üzerinde yararlı etkilere sahip olduğundan bağırsak sağlığı ve immün matürasyon açısından önemlidir.

Sfingomyelin ve metabolitleri (seramid, sfingoziin, seramid-1-P, sfingoziin-1-P) hücre sinyalizasyonunda ikincil bir messenger olarak rol oynar; apoptoz, hücre yaşamı, hücre proliferasyonu ve enflamasyonu düzenler.

Hernell O, et al. J Pediatr 2016; 173S: S60-65.

Myelinizasyonun inhibe edilmiş olduğu deneysel sıçan modeline **sfingomiyelin** verildiğinde miyelinizasyonun arttığı gösterilmiştir.

Oral **sfingomiyelin** desteği ile sıçanlarda bağırsak matürasyonu artmıştır.

Sıçanlarda **sfingomiyelinin** bağırsaklardan kolesterol emilimini azaltıp, antikolesterolemik etkide bulunduğu saptanmıştır.

Oshida K, et al. *Pediatr Res* 2003;53:589-93.

Motouri M, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:241-7

Bir pilot çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebekler anne sütüne ek olarak sfingomiyelin ile zenginleştirilmiş (bütün fosfolipidlerin %20 si sfingomiyelin) mama ve standart mama (sfingomiyelin bütün fosfolipidlerin %13'ü) alacak şekilde randomize edilmiştir.

Altı-18 aylar arasında nörolojik gelişimleri değişik ölçeklerle (Bayley, Fagan) değerlendirildiğinde sfingomiyelin ile zenginleştirilmiş mama desteği alan bebeklerde performansın ve görsel uyarılma potansiyellerinin daha iyi olduğu görülmüştür.

Ganglioidler; sialik asit içeren glikosfingolipidlerdir, nöronal büyüme ve matürasyon, nöritogenez, sinaptogenez ve miyelinizasyonda rol oynar.

Çeşitli deneysel hayvan modellerinden elde olunan sonuçlar diyetteki **gangliyoidler**in hayatın erken dönemlerinde beyin gelişimi ve yaşam boyu optimal beyin fonksiyonları için gerekli olduğunu ortaya koymuştur.

Hernell O, et al. J Pediatr 2016; 173S: S60-65.

Gurnida ve arkadaşları ve Endonezya'da **inek sütü gangliyozidleri** ile zenginleştirilmiş mamanın zenginleştirilmemiş mama ile kognitif işlevler üzerindeki etkisini araştırmıştır.

Toplam 70 sağlıklı sütçocuğu gangliyozid destekli mama alacak (n=35, 29'u kriterleri karşılamış), kontrol mama alacak (n=35, 30'u kriterleri karşılamış) şekilde iki gruba ayrılmış. Anne sütü alan bir grup daha oluşturulmuş (n=40, 32'si kriterleri karşılamış).

24 haftalık iken Griffiths Mental Developmental Scale ile değerlendirme yapılmış, serum gangliyozid düzeyleri ölçülmüş.

El ve ayak koordinasyonu IQ (129.5 vs 122.0, $P = .006$), performans IQ'su (131.1 vs 123.2, $P < .001$) ve genel IQ (125.4 vs 120.6, $P = .041$) kontrol grubuna göre **gangliyozid** desteği alan grupta yüksek bulunmuş.

Gangliyozid desteği alan grupta anne sütü ile beslenenlere göre fark bulunmamış.

Poppitt ve arkadaşları Hindistan da 8-24 aylık 450 s t ocuğunu 12 hafta süreyle 2 gr **gangliyozid** ile desteklenmiş veya desteklenmemiş süt tozu alacak şekilde iki gruba ayırmış.

İshal sıklığı açısından iki grup arasında fark bulunamamış.

Yazarlar, çalışmanın yürütüldüğü sırada rotavirus sıklığının az olmasının bu sonuçta etkisi olduğunu düşünmüştür.

Kolesterol santral ve periferik sinir sisteminde miyelin gelişiminde esansiyel ve hız ayarlayıcıdır.

Miyelinize glial hücrelerin farklılaşması, miyelin membran biyogenezi ve matür miyelinin işlevselliğinde de rol oynar.

Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP), BRCA1, BRCA2 ve beta-glukuronidaz inhibitörlerinin antikanser etkileri vardır.

Helikobakter pilori inhibitörü mide hastalıklarını önlemekte,

bütirofilin multiple sklerozu baskılamaktadır.

Bütirofilin, MUC1, PAS6/7 (lactadherin), CD14, toll like reseptör 1 ve 4 ve ksantin oksidazın antimikrobiyal etkisi vardır.

Bunların hepsi anne sütü **SYGM**'da bulunan proteinlerdir.

Laktadherin, bütirofilin, ksantin oksidaz ve alkale fosfatazin antimikrobiyal etkileri olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir.

Örneğin, rotavirus replikasyonunu önlemektedir.

SYGM içindeki **fosfolipid** ve **gangliyozidler** beynin yapıtaşları olup nörogelişimi desteklemektedir.

Yolken RH, et al. J. Clin. Invest 1992; 90:1984–91.

Sialik asit; 9 karbonlu bir şekerdir, serbest halde bulunduğu gibi gangliyozidler, glikoproteinler ve oligosakkaritlerin yapısal ve işlevsel bileşenidir.

Mama ile beslenen bebeklerin tükürüğünde bulunan serbest ve total **sialik asit** düzeyleri anne sütü ile beslenenlerinkine göre düşük bulunmuştur.

Sialik asit doğada en yüksek oranda beyinde bulunmaktadır, optimal nörolojik işlevlerin gelişmesi için gerekli bir anne sütü bileşenidir.

SYGM ile karşılaşmanın çeşitli yararlı etkileri vardır:

- Anti-karsinojenik
- Hipokolesterolemik
- Multiple sklerozun süpresyonu
- Öğrenme ve kognitif işlevlerde olumlu yönde gelişme

In vitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde **SYGM**'nin antibakteriyal ve antiviral etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

İnsanlardaki alışmalar kısıtlıdır.

Tam yağlı sütle beslenen çocuklarda az yağlı sütle beslenenlere göre intestinal enfeksiyon sıklığının düşük olduğu saptanmıştır.

Bir alışmada **SYGM** desteğinin çocuklarda ateşli atak sayısını önemli ölçüde dřrdėė gösterilmiştir.

SYGM mamalara eklenebilecek besleyici olduğu kadar fonksiyonel bir bileşen özelliği taşımaktadır.

Altı çift kör randomize kontrollu çalışma bulunmuştur. Zavaleta ve arkadaşlarının çalışmasında 6-11 aylık anne sütü alan Peru'lu bebekler çalışmaya alınmıştır (n=550, 499 u kriterleri karşılamış)

Bebekler 6 ay süreyle 40 gr/gün dozunda çeşitli mikronütrientler yanısıra **SYGM** protein içeren ve içermeyen tamamlayıcı beslenme alacak şekilde iki gruba ayrılmış.

İshal sıklığı açısından iki grup arasında fark bulunmamış, ancak longitudinal ishal prevalansı ve kanlı ishal sıklığı **SYGM** grubunda daha düşük (3.84 e karşın %4.37, $P<0.05$) bulunmuştur.

Belçika da veereman-Wauters ve arkadaşları fosfolipidten zengin **ASYG** membran konsantresinin 2.5-6 yaş okul öncesi yaştaki çocuklar üzerindeki etkisini araştırmış.

253 çocuk (182'i kriterleri karşılamış) 200 ml/gün çikolatalı sütü fosfolipid ilavesiz ve 500 mg fosfolipid ile desteklenmiş olarak alacak şekilde iki gruba ayrılmış. 4 ay süreyle çalışma devam etmiş.

Veereman-Wauters G, et al. Nutrition 2012;28:749-52.

Ateşli gün sayısı, ishal, kabızlık, doktor ziyareti, ilaç kullanımı, okula gidilemeyen gün sayısı yönleri ile karşılaştırma yapılmış.

Fosfolipid desteği alan grupta ateşli gün sayısı daha düşük (mean SD: 1.71 _ 2.47 vs 2.60 _ 3.06, P = .028), internal (P<0.003), eksternal (P<0.005) ve total (P<0.002) davranış bozukluğu parental skarlama değerleri düşük bulunmuş.

İsveç’de mama ile beslenen bebekler; standart mama ile beslenenler (n=80, 72’si kriterleri karşılamış), ve proteinden zengin **SYGM** protein desteği alanlar (n=80, 73’ü kriterleri karşılamış) olmak üzere iki gruba ayrılmış.

12 aylıkken Bayley ölçeğine göre destek alan grupta kognitif skorlar daha iyi, anne sütü ile beslenenlerden farklı değil. Otit sıklığı daha düşük, ateş düşürücü kullanım sıklığı daha düşük...

Preterm bebeklerin anne s  t   ile beslenmeleri   ok   nemlidir. Preterm bebekler   ok sayıda besin   gesi i  in yetersiz depolarla do  arlar, hızlı bir yakalama b  y  mesi ya  arlar, bu da nutrient gereksinimlerini daha da arttırır.

ASYG i  indeki bile  enlere de b  y  k olasılıkla gereksinimler artmı  tır. Anne s  t  n  n **SYGM** ile desteklenmesi teorik olarak yararlı olabilir.

Etkili olabilece  i d     n  len alanlar: NEC, beyin geli  imi, ROP ve enfeksiyonlar. Extremely preterm bebeklerde kafa   evresi geli  imine katkısı g  sterilmi  tir.

Preterm bebek mamaları ve “postdischarge” mamaların **SYGM** ile desteklenmesi d     n  lebilir.

SYGM desteğinin nörolojik gelişim üzerindeki etkileri dikkate alındığında diğer bazı durumlarda da nörolojik gelişimi desteklemek amaçlı kullanılabileceği düşünölebilir.

SYGM travmatik, vasköler, enflamatuvar, malign veya iyatrojenik zedelenmelerde iyileşme sürecini destekleme amaçlı kullanılabilir.

Term bebeklerde ilk bir haftadan başlayarak **SYGM** kullanımının güvenilir olduğu anlaşılmaktadır.

Bu sonuç; anne sütü ile beslenen ve mama ile beslenen bebekler arasındaki performans açığıııı kapamada mamalara **SYGM** desteğinin yapılabileceğine işaret etmektedir.

Bir çalışmada **SYGM** destekli beslenen bebeklerde egzema oranının yüksek olduğuna işaret edilmiştir.

Bu çalışmada sayı kısıtlı olup, egzema skorum sistemi kullanılmamıştır. Bir başka çalışmada döküntü riski belirlenmemiştir. Bundan sonraki çalışmalarda egzema sıklığını belirlemek için skorum sistemi kullanmanın gerekliliğı ortaya çıkmıştır.

Önceki yıllarda mama üretim aşamasında **SYGM** atılmaktaydı.

SYGM'da sialik asit, gangliyozidler, sfingomiyelin, kolin, gliserofosfolipidler, proteinler ve kolesterol bulunmaktadır.

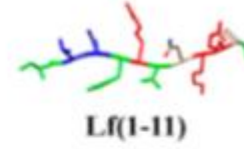
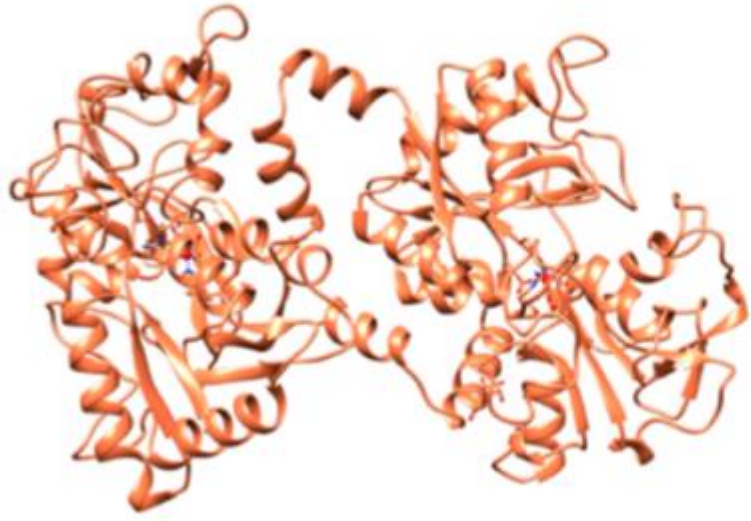
Mamalarda bu bileşenler bulunmaktadır, ancak anne sütündeki miktarların alt sınırındadır.

Buradan hareketle; mamalarda bitkisel yağ karışımları ve emülsifiye edici ajanlarla sütte bulunan yağların işlevselliğinin kazandırılamayacağı anlaşılmıştır.

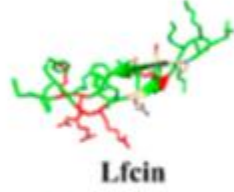
Süt yağ globül membranları bu amaçla kullanılabilir.

Ancak halen bilgilerimiz kısıtlıdır. Çalışmalar küçük ölçekli, girişimler heterojen, **SYGM** dozu ve verilme süresi farklı, farklı yaşlar ve büyüme dönemleri.

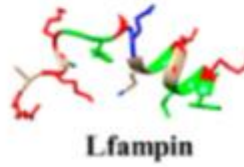
Daha kalitesi yüksek DBRCT, iyi belirlenmiş fraksiyonlar kullanılarak yapılmış çalışmalar sonucu **SYGM**'nin sağlık üzerindeki etkileri konusunda daha kesin çıkarımlar yapılabilir.



Lf(1-11)



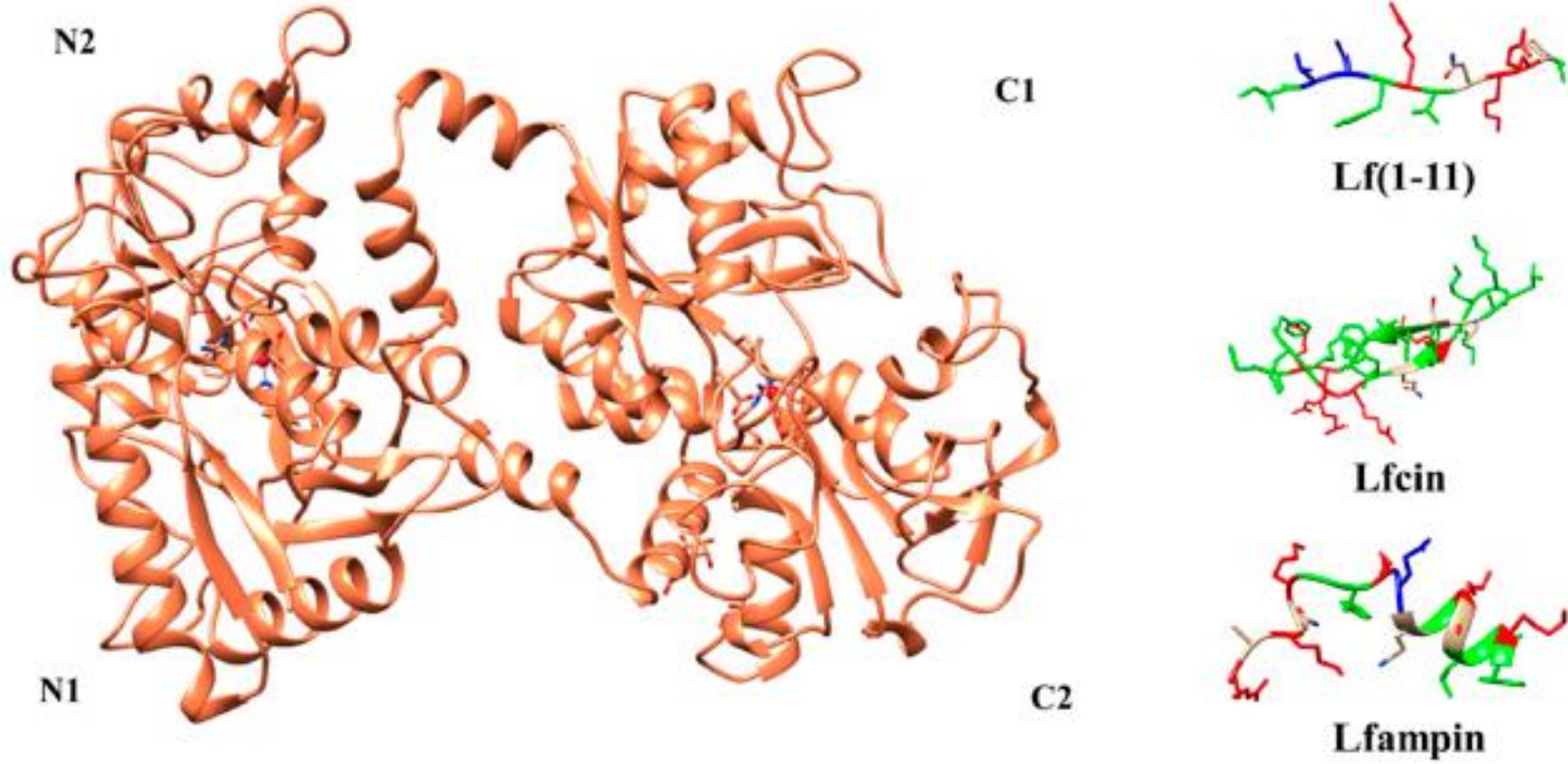
Lfcin



Lfampin

Laktoferrin...

Laktoferrinin 3 boyutlu yapısı



Laktoferrin; 80 kDa, katyonik glikoprotein özelliğinde non-hem demir bağlayıcı bir proteindir.

Yüksek afinite ile demiri bağlaması sonucu demire duyarlı mikroorganizmalar üzerinde mikrobiyostatik etki yapar.

Doğrudan mikrobisidal etkisi olduğu da belirtilmektedir.

Laktoferrin; anne s  t   alan memelileri enfeksiyonlara kar  şı korumaktadır.

  ocuklara rekombinan **laktoferrin** desteği verildiğinde 6 aydan daha uzun bir s  re ishal s  resi ve sıklığı azalmaktadır.

Laktoferrin destekli mama ile beslenen çocuklarda standart mama ile beslenenlere göre yaşamın ilk 12 ayında solunum yolu enfeksiyonları riski azalmaktadır.

Neonatal yoğun bakım ünitelerinde nozokomial sepsis önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.

Düşük doğum ağırlıklı bebeklere **inek sütü laktoferrini** verildiğinde ilk 45 gün içerisinde bakteriyal sepsis sıklığı %70 oranında azalmaktadır.

Fungal sepsis oranının da azaldığı belirtilmektedir.

Manzoni P, et al. JAMA 2009;302:1421–1428.

Oral Lactoferrin to Prevent Nosocomial Sepsis and Necrotizing Enterocolitis of Premature Neonates and Effect on T-Regulatory Cells

Ilke Mungan Akin, MD¹ Begum Atasay¹ Figen Dogu² Emel Okulu, MD¹ Saadet Arsan¹
H. Deniz Karatas, PhD² Aydan Ikiniciogullari² Tomris Turmen¹

¹ Division of Neonatology, School of Medicine, Ankara University,
Ankara, Turkey

² Division of Pediatric Allergy and Immunology, School of Medicine,
Ankara University, Ankara, Turkey

Address for correspondence Ilke Mungan Akin, MD, Barbaros Mah.
Bilgen Konut B Blok D: 36, Kosuyolu, Uskudar, Istanbul, Turkey
(e-mail: ilkemungan@gmail.com).

Am J Perinatol 2014;31:1111–1120.

Türkiye'den randomize kontrollu bir çalışma:

VLBW veya 32 haftadan önce doğmuş 50 yenidoğan
2 gruba ayrılmış

Çalışma grubu 200 mg inek sütü laktoferrini,
kontrol grubu plasebo almış

Nozokomial sepsis ve NEC epizodları kaydedilmiş
inek sütü laktoferrini alan grupta sepsis oranı düşük
bulunmuş (4.4 e karşılık 17.3/1000 hasta günü).

İstatistiksel olarak farklılık bulunmasa da laktoferrin
proflaksisinin nozokomial sepsisi azalttığı sonucuna
varılmıştır.

143 çocuğu içeren çift kör çalışmada **laktoferrin** ve **lizozim** birlikte verildiğinde akut ishal süre ve şiddetinde önemli bir azalma olmuştur.

Bu gözlem; biyoaktif bileşenlerin sinerjistik etkisini ortaya koymaktadır.

Zavaleta N, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:258–264.

Lizozim anne sütünde yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir enzimdir (inek sütünde bulunanın 3000 katı)

Lizozim; laktoferrin ile yakından ilişkilidir. İlk önce Gram (-) bakterilerin dış membran liposakkaritlerine bağlanır ve membranda bir delik açar.

Lizozim buradan bakteri glikomatriksine girer ve bakteriyi parçalar.

Laktoferrin kronik hepatit C ve diğ er bazı viral enfeksiyonlarda adjuvandır.

İnterferon ve ribavirin ile birlikte rekombinan **laktoferrin** verildiğinde standart tedaviye göre HCV titresinde önemli azalma olmuştur.

Kaito M, et al. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1894–1897.

İmmün düzenleyici, anti-anjiyojenik ve proapoptotik özellikleri dikkate alındığında; akciğer kanseri tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmaktadır.

Parodi PW. Curr Pharm Des 2007;13:813–828.

Laktoferrinin biyolojik işlevleri

Demir absorpsiyonunun artırılması/kolaylaştırılması

Bakteriyostatik ajan

Bakterisidal ajan

Fagositik öldürme

Büyüme faktörü

İmmünostimülan faktör

Transkripsiyon faktörü (?)

Laktoferrinin etki mekanizmaları

Mikrobisidal etkileri

Hücre membranının zarar görmesi

Demir sekestrasyonu

Biyofilm oluşumunun önlenmesi

Virulans faktörlerinin proteolizi

Glikozaminoglikanlara bağlanarak bakterilerin konakçı hücreye tutunmasının önlenmesi

“anoikisi” başlatır, içinde bakteri bulunduran hücreler apoptozise uğrar

Bağırsak florasında bulunan normal bakterilerin çoğalmasını sağlar

Antikanser etkileri

Hücre döngüsünün arresti

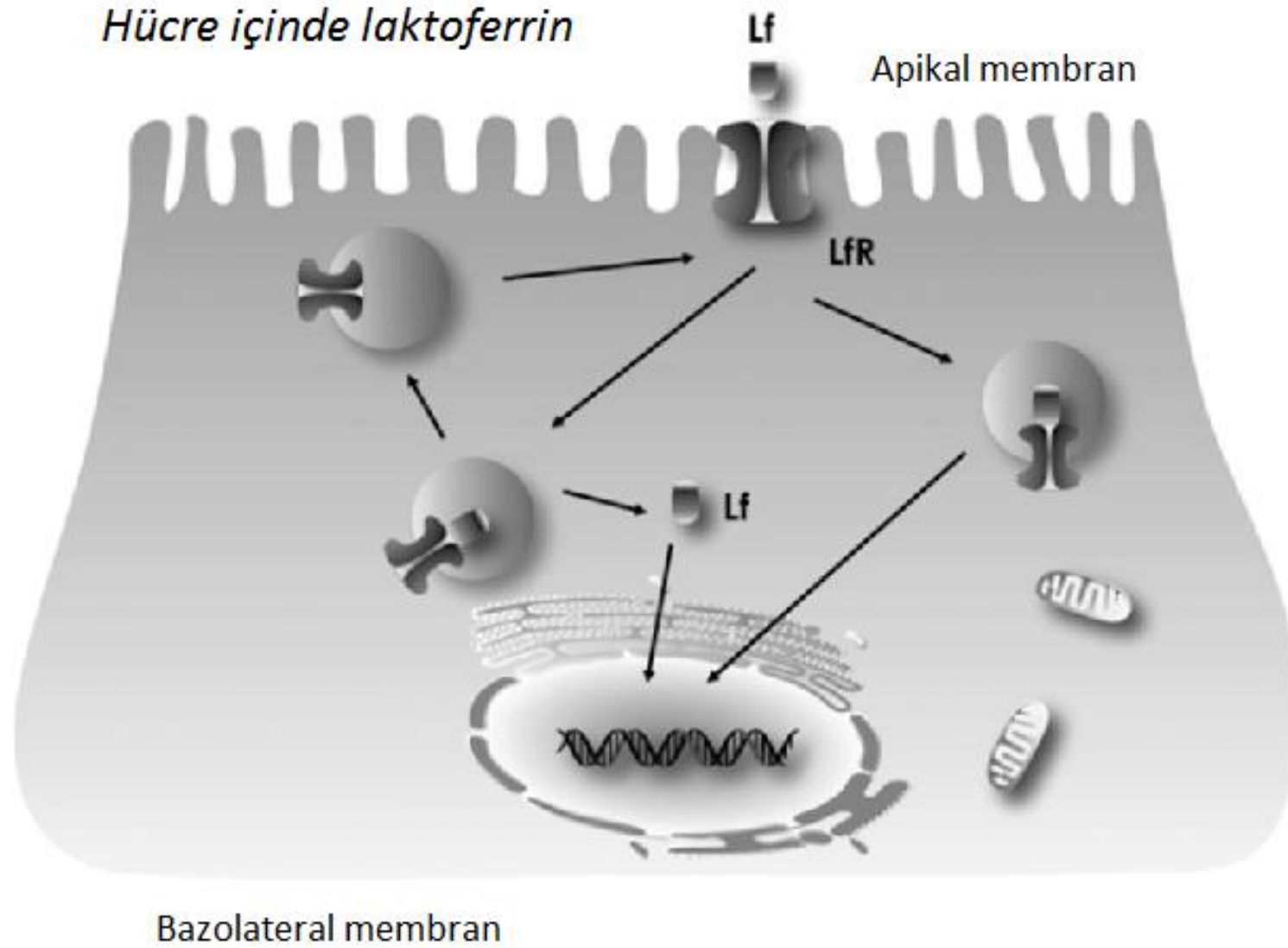
Apoptozun artması

Anti-anjiyogenez

Anti-metastaz

İmmün düzenleme

Nekrozun artması



Laktoferrin bir transkripsiyon faktörü gibi hareket etmektedir. Lf: laktoferrin, Lfr: laktoferrin reseptörü

Laktoferrinin perinatolojideki diğer kullanım alanları

- Prematüre retinopatisi
- Bronkopulmoner displazi
- Preterm doğumun önlenmesi
- Gebelikteki demir eksikliği anemisinin tedavisi

Sharma D, Shastri S. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:763-770.

İnek sütü laktoferrin konsantrasyonu 0.03 – 0.1 gr/L

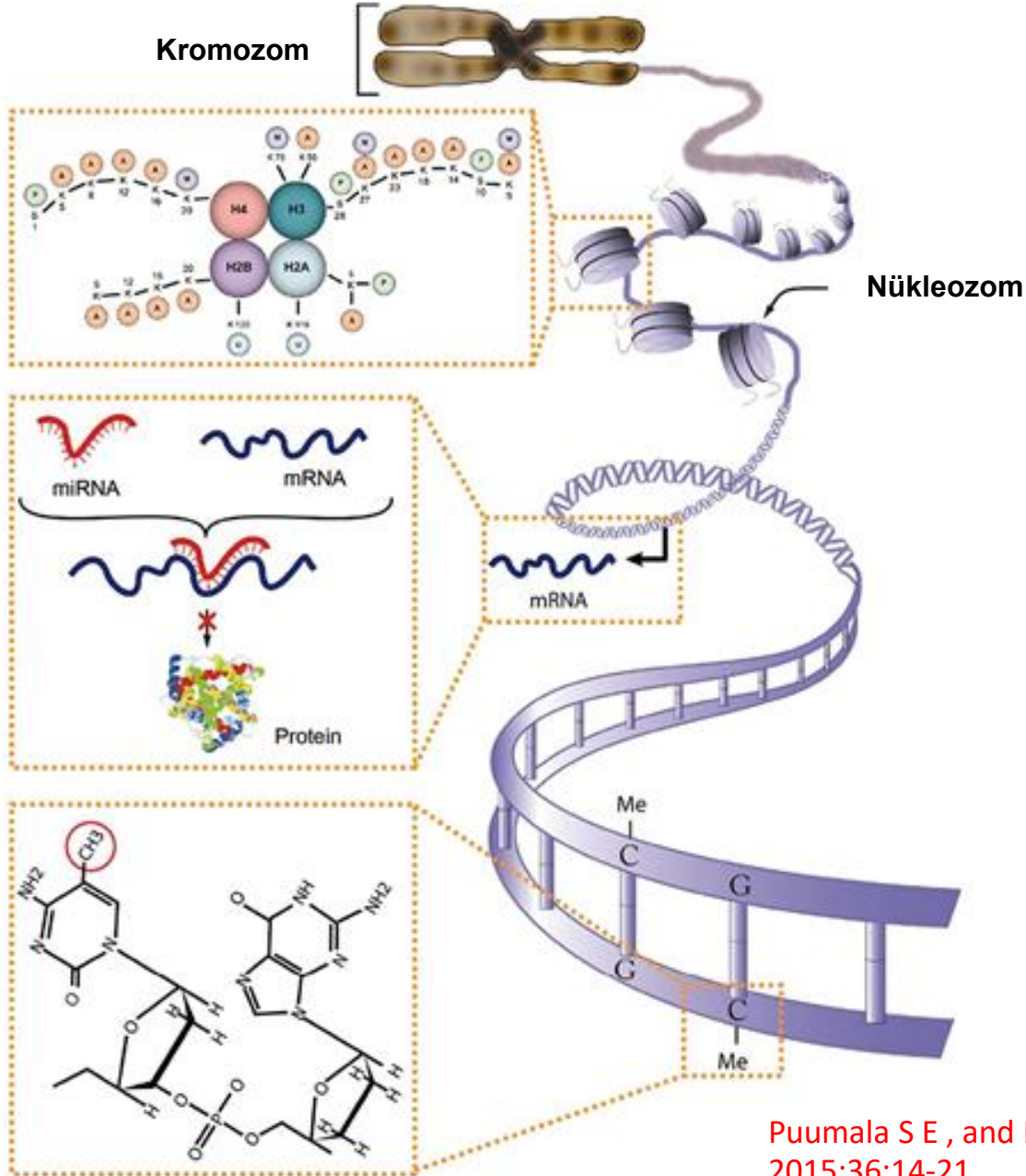
Anne sütü laktoferrin konsantrasyonu 0.44 – 4.4 gr/L

Sütçocuğu mamaları laktoferrin ile desteklenmeli mi?

microRNA'lar...

Histon
modifikasyonları

Kromozom



Nükleozom

RNA
düzeyinde
değişiklikler

DNA
metilasyonu

Puumala S E , and Hoyme H E Pediatrics in Review
2015;36:14-21.

miRNA'lar ilk kez 1993 yılında keşfedilmiştir, posttranslasyon aşamasında gen ekspresyonunu etkilemektedir.

mRNA üzerinden etkili olur, mRNA'nın proteine translasyonunu inhibe eder ve/veya yıkımını sağlar.

Kodlanmayan oldukça küçük (yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda) RNA'lardır.

Sharp JA, et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2014;19:289-302.
Alsaweed M. Int J Environ Res Public Health 2015;12:13981-14020

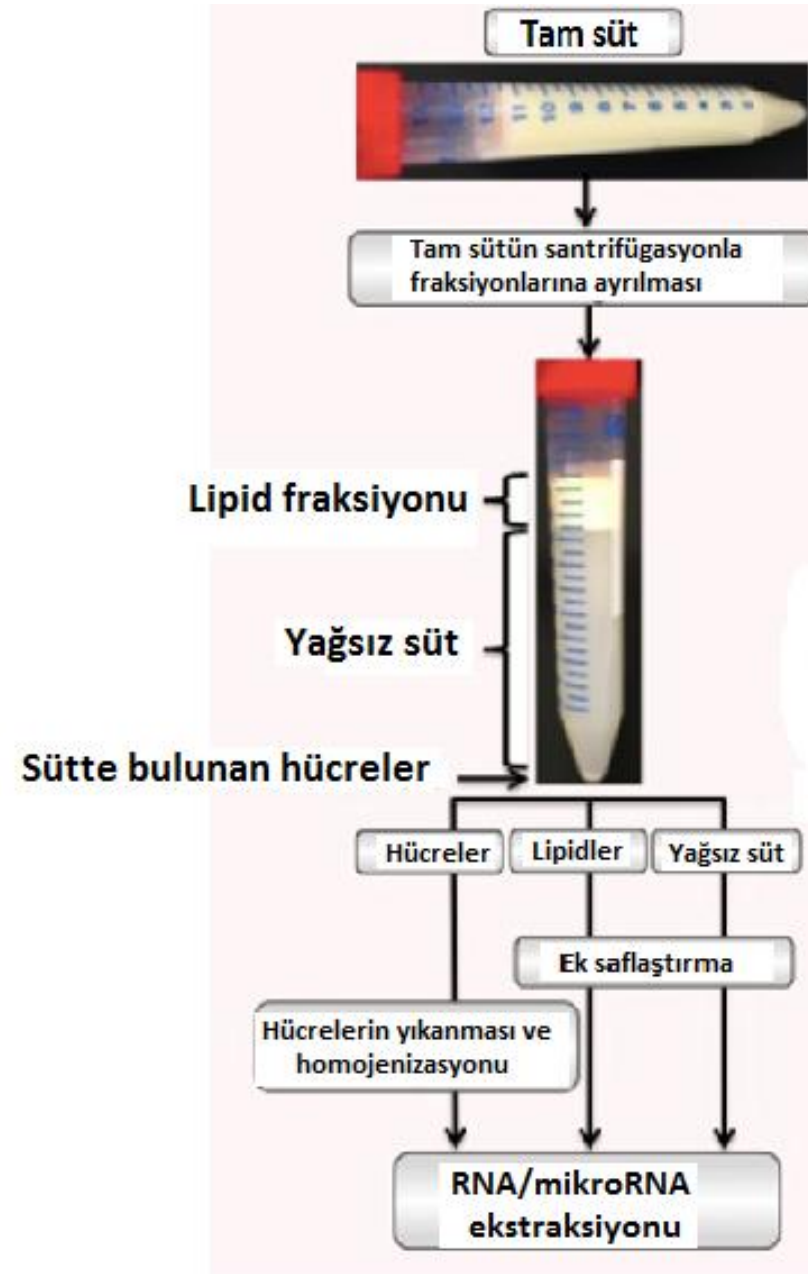
Anne sütü; beslenmeyi sağlayan, stocuğunun immün sisteminin matürasyonunu kolaylaştıran kompleks bir sıvıdır.

Son alışmalar **miRNA** içerdiğine de işaret etmektedir. **miRNA**'ların immün sistemi düzenlediği bilindiğinden anne sütünün stocuğunun immün sisteminin gelişimi açısından ne denli önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

miRNA'lar; translasyona uğramayan RNA'lar olup, mRNA'ların transkripsiyon sonrası modifikasyonunda rol oynar ve böylece protein düzeylerini düzenler.

Meme bezleri diğer protein ve peptidlerle birlikte **miRNA**'ları da paketleyip salgılar.

Gen regülasyonundaki rolleri dikkate alındığında **miRNA**'lar gelişmede anahtar rol oynar.



miRNA'ların işlevleri:

- T ve B hücrelerinin gelişimi
- Enflamatuvar mediyatörlerin salınması
- Nötrofil ve monositlerin proliferasyonu
- Dendritik hücre ve makrofajların farklılaşması
- Hematopoez
- Kalp kasının gelişimi
- İnsülin salınımı
- Nöroenez

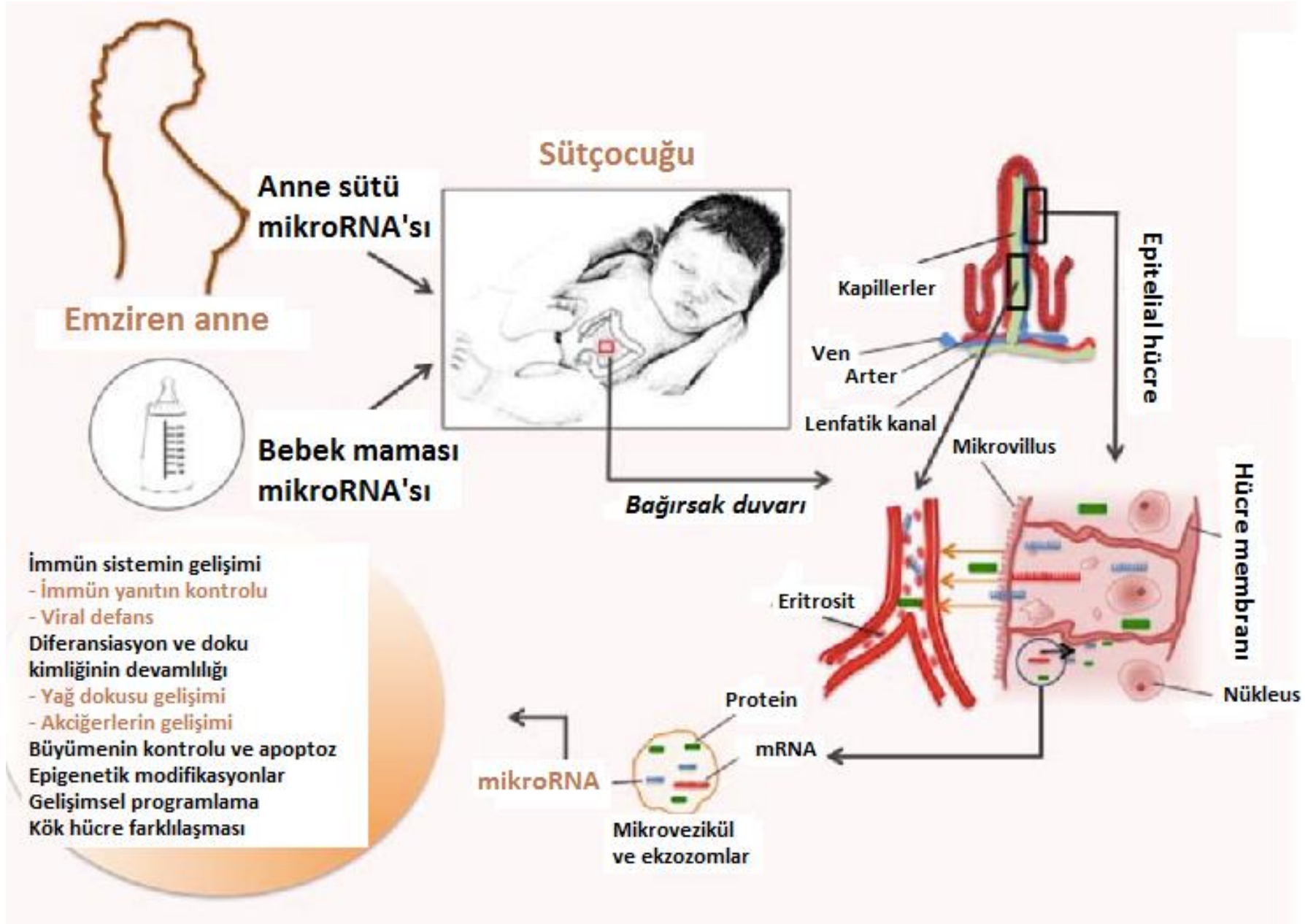
miRNA ların “upregölasyon” veya “downregölasyonu” bazı kanser tiplerinde tümörün başlangıcı ve ilerleyişı ile ilişkili bulunmuştur.

Bunlar arasında meme kanseri de vardır; onkogen miR-2'nin upregölasyonunun hastalığın başlaması ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

miRNA'lar plazma, idrar, tükürük, seminal sıvı, göz yaşı, serebrospinal sıvı ve sütte yüksek miktarlarda bulunmaktadır.

Anne sütünde bulunan **miRNA**'ların büyük bir kısmı laktasyon dönemindeki meme bezlerinde sentez edilmekte, daha küçük bir kısmı ise anne dolaşımından gelmektedir.

miRNA'lar büyük oranda meme bezlerinde sentezlendiğinden laktasyon dönemindeki göğüslerin sağlık durumu ve performansı, normal olmayan büyüme ile karakterize meme kanseri için bir marker olabilir.



Anne sütü; bebek için en ideal beslenmeyi sağlaması yanısıra stocuğunu enfeksiyonlardan korumakta ve gelişimsel rol oynamaktadır.

Bu işlevlerde **miRNA**'ların önemli rol oynadıkları düşünülmektedir.

Anne sütü **miRNA**'lardan oldukça zengindir, yaklaşık olarak 1400 matür **miRNA** içermektedir.

Anne sütünün lipid fraksiyonu ve hücreleri **miRNA**'lardan zengindir.

miRNA'lar enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün durumlarda anahtar rol oynar, hastalığın gelişme ve önlenmesi süreçlerini regüle eder.

İmmün aracılıklı allerjik hastalıklar gibi hastalıkların teşhisinde süt biyomarker'i olarak kullanılabilir.

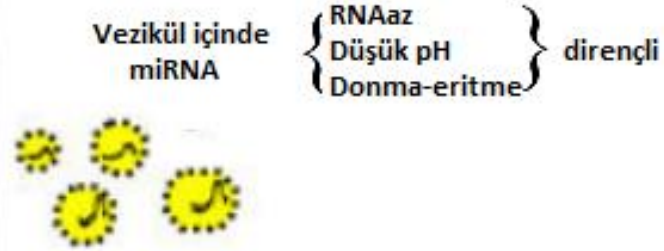
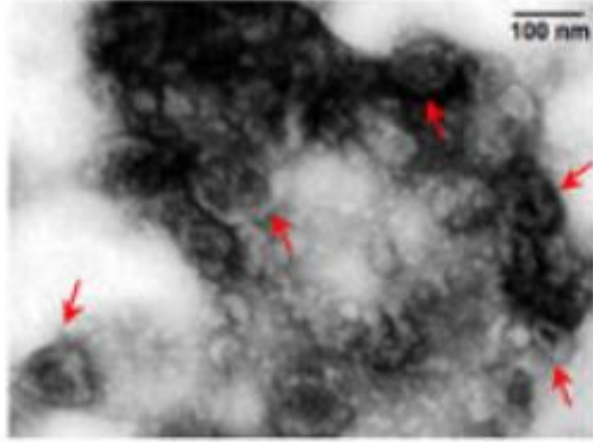
Halen mevcut olan veriler; anne sütünde kompleks bir **miRNA** sisteminin olduğuna, bunlar arasında sinerjistik ve antagonistik bir ilişki bulunduğuna ve sütçocuğunda ve laktasyon dönemindeki göğüslerde spesifik immün işlevleri kontrol ettiklerine işaret etmektedir.

Anne sütü; anneye ait somatik hücreler, yararlı mikro-organizmalar ve **miRNA**'lar gibi moleküller içeren biyolojik bir sıvıdır.

Bebek mamalarının çoğu inek sütü bazlı olduklarından lipid globülleri içinde ve hücrelerde **miRNA**'lar içermektedir.

Normalde **miRNA**'lar endrstride bebek maması hazırlama işlemlerine dayanıklıdır. Fakat sütün işlenmesi sırasında yağ globülleri ve hücreler ayrıştırılıp atıldıklarından mamadaki **miRNA** miktarı çiğ inek sütünde bulunanın çok altındadır

Anne sütünün sıvı kısmındaki **miRNA**'lar yalnızca serbest halde bulunmaz, taşıyıcı veziküller içinde paketlenmiş halde de bulunur. Bunlar arasında sütteki eksozomları, hücreleri ve süt yağ globülleri gibi diğer mikrovezikülleri de sayabiliriz.



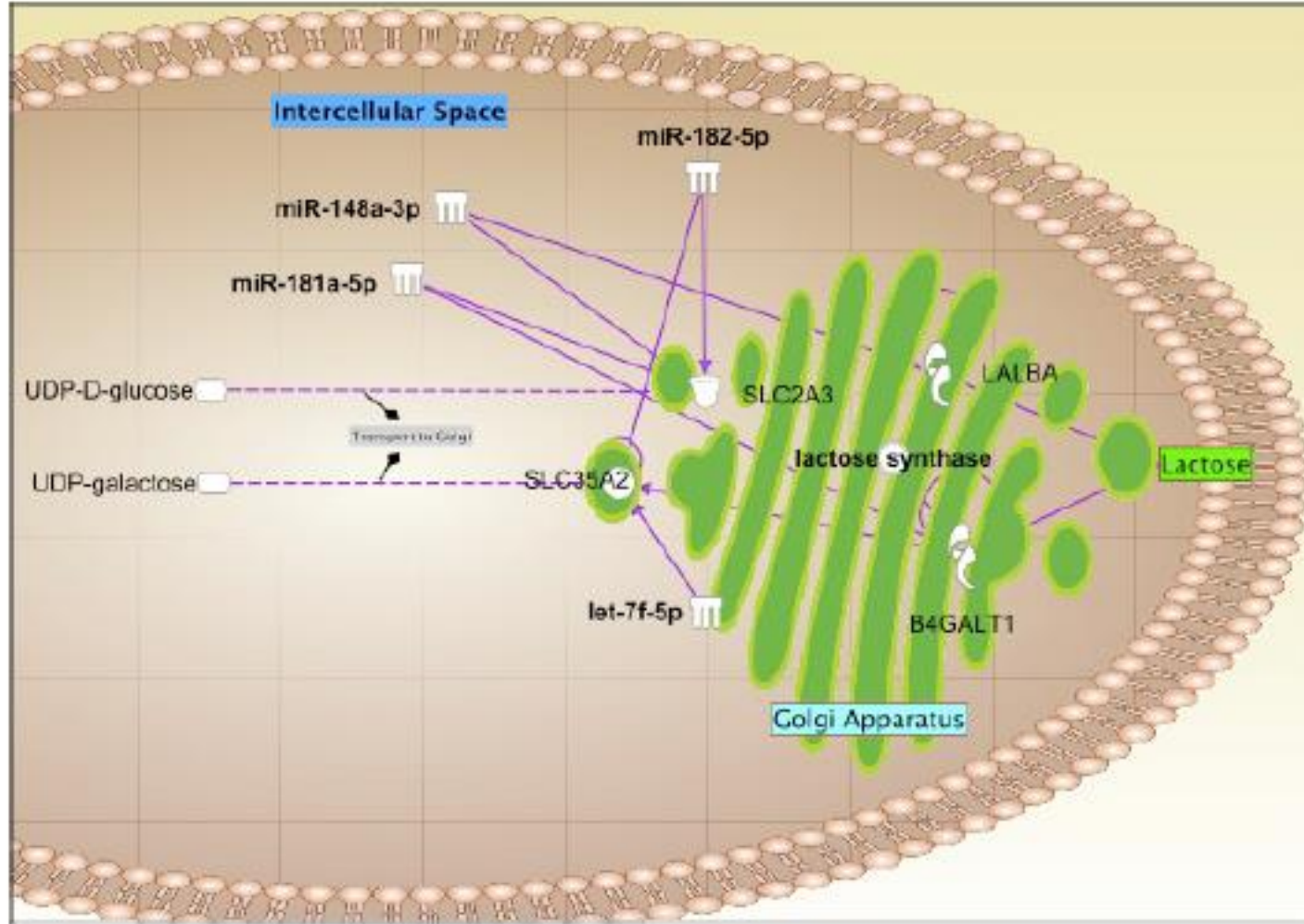
↓ Anne sütü miRNA'larının alımı



Anne sütü miRNA'ları aracılığı
immün gelişme

**Anne sütünde 30 - 300 nm
büyüklüğünde elektron-dens ve
elektron-lüsent ekzozoma benzer
veziküller**

Anne sütü vezikülleri içindeki
miRNA'lar süt çocuğu tarafından
alınır ve onun büyümesine
değişik yönleri ile katkıda bulunur.



Laktasyon döneminde meme bezlerinde laktoz sentezi sırasında regülasyonu sağlayan ve oldukça yüksek miktarlarda eksprese olan 4 miRNA (beyaz renkte gösterilmiştir). miR-182-5p ve let-7f-5p; SLC2A3'yi (UDP-glukoz transporter) ve SL35A2'yi (UDP-galaktoz transporter) regüle eder.

miRNA'ların “deregölasyonu” hastalıkları ortaya çıkarır ve bu hastalıklar için tanısal biyomarker olarak yararlanılabilir.

miRNA'ların biyomarker olarak kullanımı henüz erken evrelerdedir. Aralarında meme kanserinin de bulunduğu çeşitli durumlarda bir biyomarker olabileceği ileri sürölmüşdür.

Anne sütünde bulunan **miRNA**'lar laktasyon performansı ve mastit için de bir biyomarker olabilir.

miRNA'ların yararlı etkileri vardır, çok sayıda gelişimsel ve fizyolojik süreçlerde aktif rol oynar.

Çok sayıda normal işlevlerde önemli düzenleyici rol oynar:

- Kardiyak işlevler
- Diğer kardiyovasküler işlevler
- İmmün korunma
- Doku işlevleri

miRNA'lar oldukça stabildir, insanlara besinlerle, sütçocuklarına anne sütü ile aktarılır.

Bebek mamalarında biyolojik olarak aktif **miRNA** miktarı yetersiz olması yanında anne sütündeki **miRNA** profilinden çok farklı bir profile sahiptir.

Anne sütündeki **miRNA**'ların sütçocuğu ve anne açısından rollerinin anlaşılması anne sütüyle beslenme konusunda yeni ufuklar açacak, yeni teşhis ve tedavi boyutları kazandıracaktır.

Melnik BC, et al. Nutr Metab (Lond). **2016**;13:42.

Alsaweed M. Int J Environ Res Public Health 2015; 12: 13981-14020

Kosaka et al. Silence 2010;1:7

miRNA'lar; hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümü gibi geniş bir yelpazede hücresel işlevlerin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.

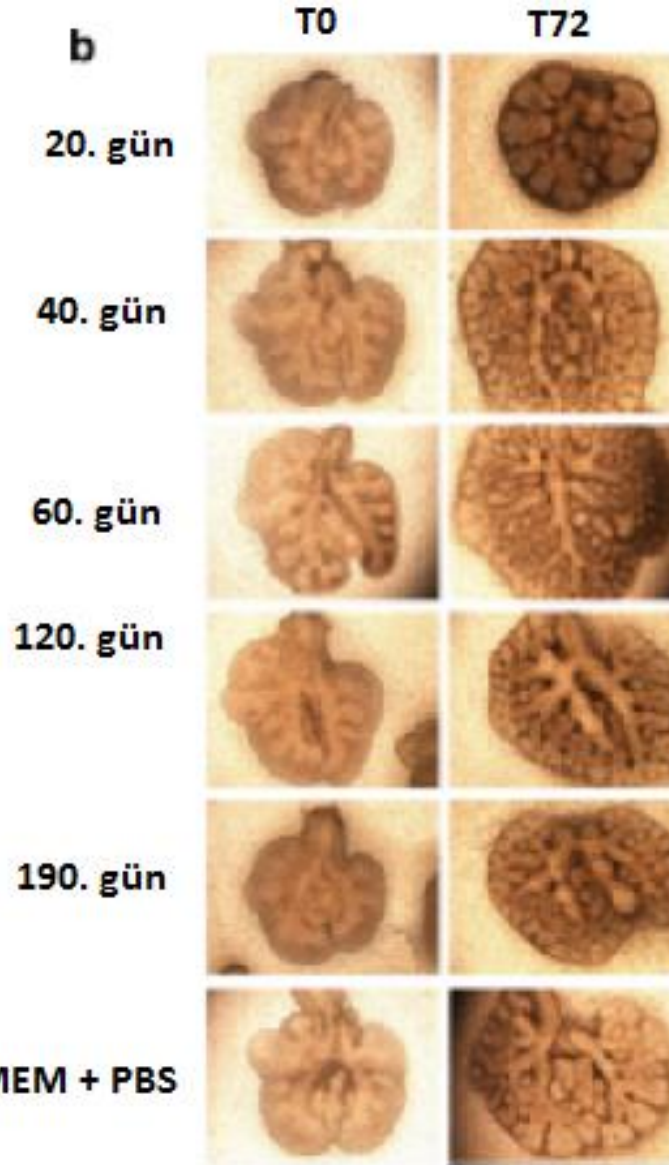
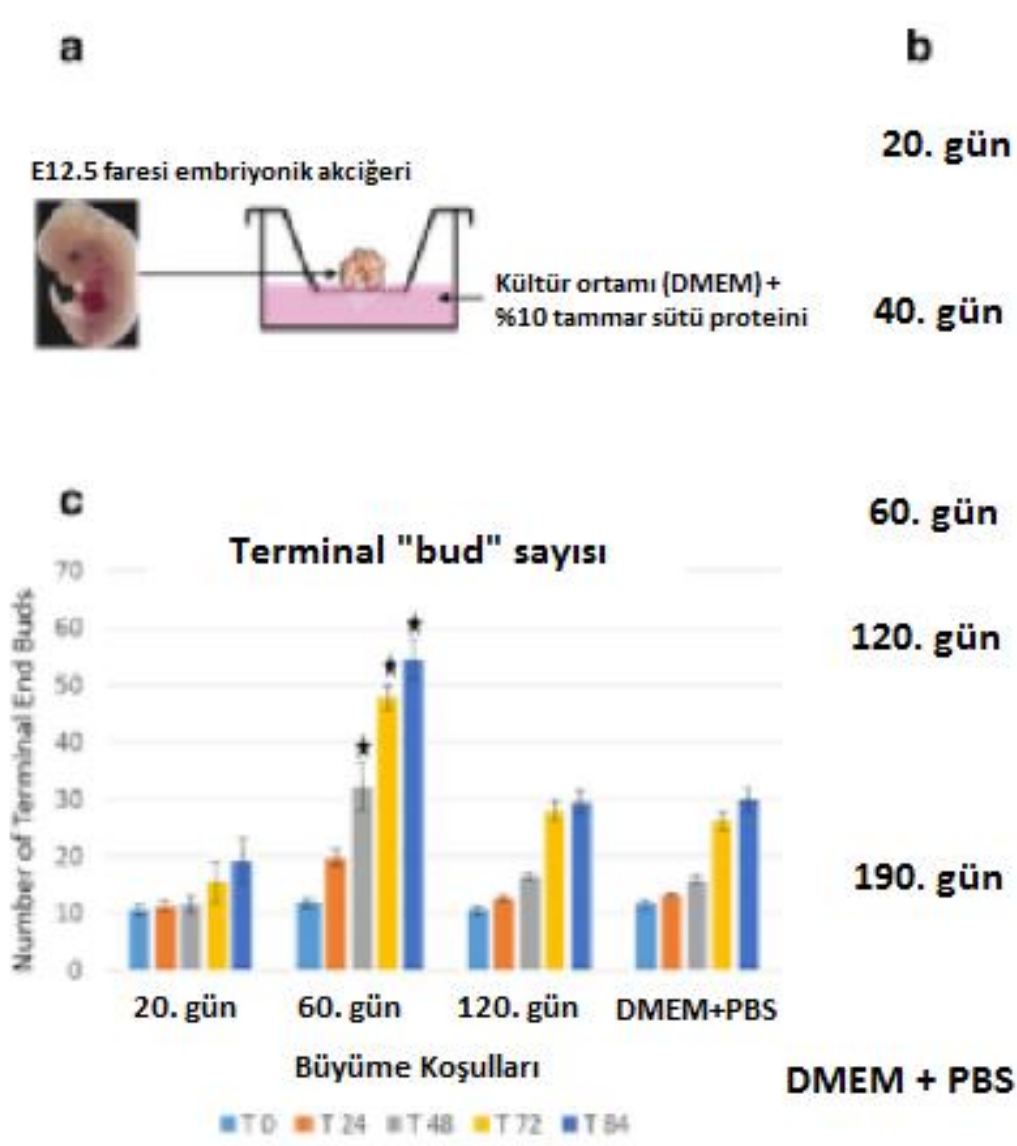
Son çalışmalarda anne sütü, tükürük, plazma ve idrar gibi vücut sıvılarında salgısal **miRNA**'lar olduğu gösterilmiştir.

Bu sıvılarda **miRNA**'ların gösterilmiş olması; bunların komşu hücre ve dokularda gen ekspresyonunu düzenleyen sinyaller olarak hareket ettiğini, hücre-hücre sinyalizasyonunu uyardığı ve sonuçta hücresel işlevleri düzenlediğini düşündürmektedir.

Knock-out fare ve zebra fish gibi laboratuvar hayvanlarındaki çalışmalar; **miRNA**'ların mRNA ekspresyonunu düzenleyerek fetal yaşamda karaciğer, beyin, böbrekler ve retinanın organogenezi ve morfogenezi gibi birçok biyolojik işlemde rolü olduğuna işaret etmektedir.

Gelişmekte olan akciğerler üzerinde yapılan çalışmalarda **miRNA**'ların akciğer gelişimini de düzenlediği sonucuna varılmıştır. Örneğin, miR-127 akciğerlerde “terminal bud” gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Sharp SA, et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia. **2014**;19:289-302.

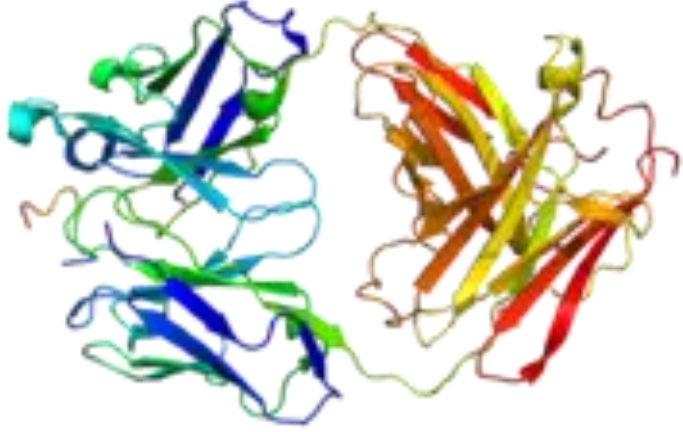


Tammar sütü akciğer gelişimini hızlandırmaktadır.

- a) Tammar sütü eklenmiş E12.5 fare akciğer kültürü
- b) 72 saat sonra (3 gün) 60. gün sütü ile kültüre edildiğinde gelişim hızlanmakta, 20. gün sütüyle kültüre edildiğinde ise diğer dönemlere göre gelişim duraklamaktadır
- c) Farklılaşmış akciğerde 20., 60. ve 120. günlerde terminal bud (tomurcuk) sayısı

Tammar sütündeki miRNA lar ve gelişim üzerindeki etkileri

miRNA	İşlevi
miR-148	Normal dokuların büyüme ve gelişmesi
miR-184	Santral sinir sisteminin gelişimi, nöral stem cell proliferasyonu ve farklılaşması arasındaki dengenin düzenlenmesi
miR-122	Karaciğer gelişiminde kilit rol oynaması
miR-22	Nöral sistem ve eritroid sistemin gelişim ve matürasyonu
miR-375	Hormon salgılayan dokularda ekspresyonu yüksek (pankreas ve hipofiz), pankreasın organogenezi düzenler
miR-204	Lens ve retina gelişimi
miR-30	Böbreklerin gelişimi



Osteopontin...

Osteopontin ilk kez 1989 yılında anne sütünde saptanmış
daha sonra inek sütünde de olduğu gösterilmiştir
34 kDa glikoproteindir

Beyin hücrelerinde, kemik, dentin, böbrekler, meme bezleri
epiteli, tükürük ve ter bezlerinde bulunur

Kvistgaard AS, et al. Food Chem Toxicol 2014; 73: 59-70.

Osteopontin anne sütünde yüksek miktarlarda bulunur [138 mg/L, %2.1 (Ağ/Ağ) total süt proteini]

Anne sütündeki osteopontin konsantrasyonu inek sütündekinden önemli oranda yüksektir.

Anne sütü osteopontin konsantrasyonu 100 – 300 mg/L

İnek sütü osteopontin konsantrasyonu 15 – 20 mg/L

Bebek mamalarında osteopontin 5 – 15 mg/L

Anne sütü ile beslenen bebeklerin
osteopontin tüketimi 25 mg/kg/gün

Oldukça fosforile, asidik bir glikoprotein olan **osteopontin** anne sütünde yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

İnek sütünde bulunan **osteopontin** ayrıştırılmış olup, ticari olarak hazırdır, bebek mamaları ve diğer bazı besinlere katılabilecek durumdadır.

Deney hayvanları ve sütçocuklarında yürütülen çalışmalar **osteopontinin** önemli biyolojik rollerini ortaya çıkarmıştır.

Osteopontin geniş bir yelpazede biyoaktivitelere sahip, multifonksiyonel, asidik bir proteindir. İşlevleri arasında:

- Kemik mineralizasyonu
- Kemik yeniden yapılandırılması (remodeling)
- Hücre adhezyon ve migrasyonu
- İmmün düzenleme
- Tümörigenez ve
- Embriyo gelişimi

sayılabilir

Yenidoğan fare yavruları; sütünde **osteopontin** bulunmayan knock-out anne fare tarafından beslendiğinde kognitif gelişmeleri, beyindeki **osteopontin** miktarı ve miyelin ilişkili protein düzeyleri normal anne fare tarafından beslenenlere göre düşük olmaktadır.

İnek sütü **osteopontini** katılmış mama ile beslenen rhesus maymunlarının ince bağırsak biyopsileri incelendiğinde bulgular; **osteopontinin** intestinal proliferasyon, hücre migrasyonu ve integrin reseptörlerine bağlanarak hücre kemotaksisini olumlu yönde regüle ettiği görüşünü desteklemektedir.

Sütçocuklarına **osteopontin** ile desteklenmiş mama verildiğinde normal mama alan bebeklere göre serum TNF- α düzeyleri ve ateşli gün sayısı düşük bulunmaktadır.

İmmün hücre profilleri anne sütü alan bebeklerinkine oldukça benzer bulunmuştur.

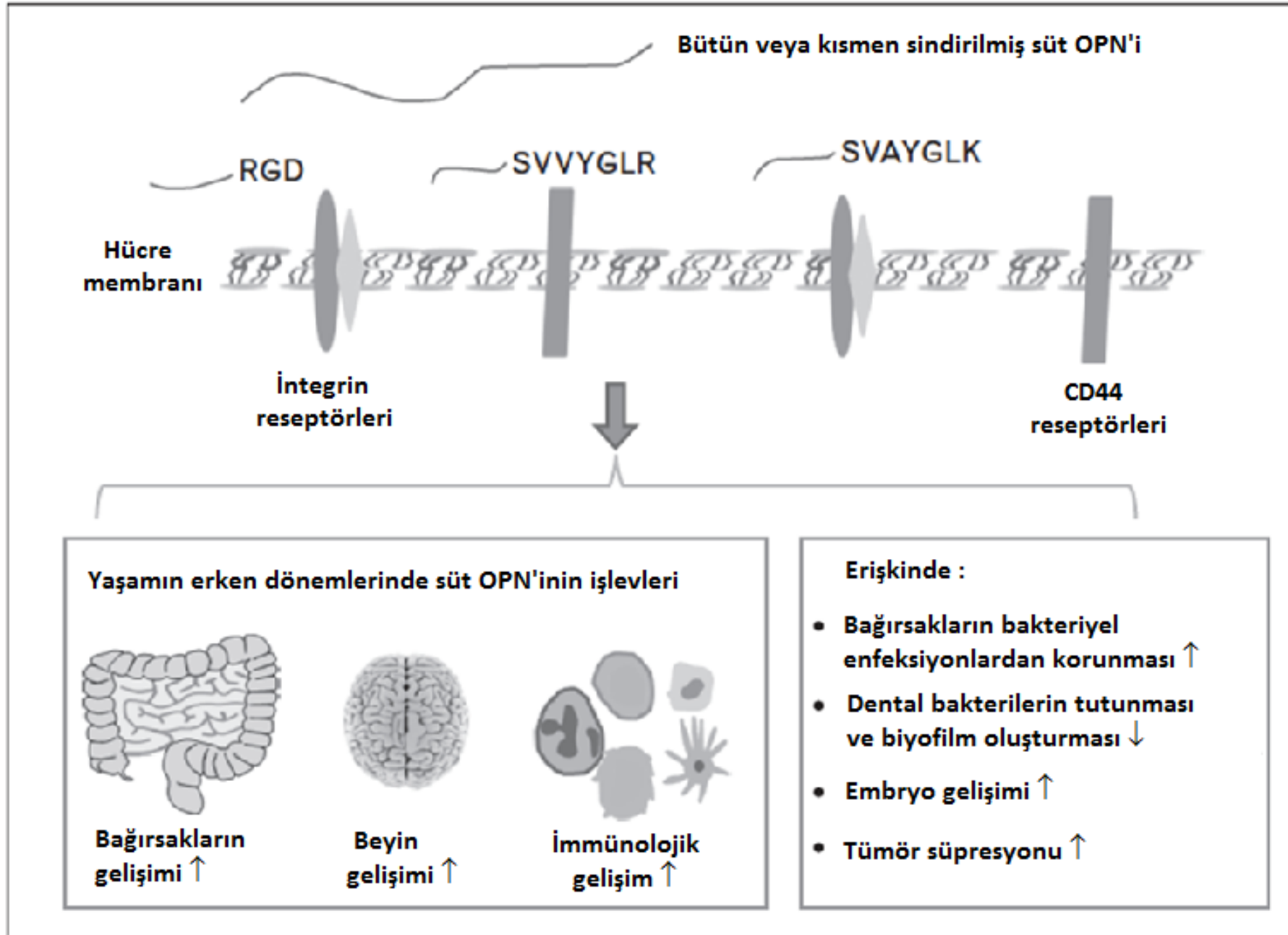
Osteopontin hedef hücreler üzerindeki integrin veya CD44 reseptörlerine bağlanarak işlevlerini yerine getirir, sinyal iletim yolağını harekete geçirir.

Jiang R, Lönnerdal B. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016, 19:214–219.

Süt **osteopontini** proteazların proteolitik etkisi sonucu ortaya çıkan farklı fosfopeptidlerin bir karışımıdır.

Sütte bulunan plazmin, matriks metalloproteinazları, trombin ve katepsin gibi proteazlar proteolitik yıkım yolu ile **osteopontin** işlevlerini düzenler.

Proteolitik işlem sonucu ortaya çıkan peptidler işlevlerini yerine getirmek üzere bir dizi integrinlere bağlanır.



Süt **osteopontini** erken süt çocukluğu döneminde immünolojik gelişmede rol oynuyor olabilir.

İlk günlerde gelen sütte (postpartum 3 - 7 günler) **osteopontin** en yüksek konsantrasyonda bulunur.

İmmünohistokimyasal ve immünositokimyasal boyamalarla aktif laktasyon dönemindeki süt bezlerinde makrofaj ve **osteopontin** üreten epitel hücreleri gösterilmiştir.

Anne sütü hücrelerindeki yüksek **osteopontin** ekspresyonu anne sütü ile beslenen sütçocuklarında immünolojik gelişimde büyük rol oynuyor olabilir.

Çin'de yapılan randomize kontrollu bir çalışmada sütçocukları anne sütü, normal çocuk maması ve inek sütü **osteopontini** destekli mama (65 veya 130 mg/L) alacak şekilde 1 aylıktan 6 aylık oluncaya kadar beslendiğinde; normal mama ile beslenenlerde serum proenflamatuvar sitokin TNF- α **osteopontin** destekli mama veya anne sütü alanlara göre yüksek bulunmuştur.

Jiang R, Lönnerdal B. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016, 19:214–219.

Bu veriler; **osteopontin**in immün işlevler üzerindeki etkisini desteklemektedir:

Osteopontin destekli mama alan süt çocuklarında ateşli epizodlar normal mama ile beslenenlere göre daha düşük oranda görülmüştür. Anne sütü ile beslenen çocuklardakine benzer sonuçlar alınmıştır.

Hayvan deneylerinde kontrol mama alanlara göre **osteopontin** destekli mama alanlarda nekrotizan enterokolit oranı düşük bulunmuştur.

Jiang R, Lönnerdal B. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016, 19:214–219.

In vitro ve *in vivo* alışmalarda **osteopontin**in intestinal gelişimi stimüle ettiği gösterilmiştir.

Yenidoğan bağırsağında bu protein nispeten proteolizise dirençli olduğundan bağırsaklara ulaşan **osteopontin** değişikliğe uğramadan (intakt olarak) bağırsak hücrelerine ulaşır.

Fare modellerinde yürütülen çalışmalar; süt **osteopontininin** yaşamın erken dönemlerinde beyin gelişimini olumlu etkilediğini göstermiştir.

Jiang R, Lönnerdal B. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016, 19:214–219.

Sütten **osteopontini** ayırtırmak olası hale gelince;
kolitin diyetle yönetiminde, karaciğeri alkolün zararlı
etkilerinden korumada ve dental biyofilme karşı
savaşmada kullanılabirliği araştırılmaya başlanmıştır.

Jiang R, Lönnerdal B. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016, 19:214–219.
Schlafer S, et al. PLoS One 2012; 7(8):e41534.

İnek sütünde bulunan **osteopontin** in vitro fertilizasyona destek amaçlı da denenmiştir.

İneklerde spermatozoa veya oositler **osteopontin** ile muamele edildiğinde (10 veya 100 gr/ml) fertilizasyon ve embriyo gelişiminde başarı sağlanmıştır.

Jiang R, Lönnerdal B. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016, 19:214–219

Anne sütü ile beslenme bebek beslenmesinde daima **ilk seçenek** olmalıdır

Ancak, bir nedenle bebeklerini kendi sütleri ile besleyememe şanssızlığı yaşıamış anneler de vardır ve **mama seçeneğini** kullanmak durumundadır

Mümkün olduğunca anne sütü incelemeleri ile yararlı özellikleri saptanan bileşenler katılmış mama seçenekleri sunulmalıdır.