

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM BİLİM DALI**

**SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE BESLENME ŞEKLİ VE FEKAL
KALPROTEKTİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.**

Dr. Birgül Altunsoy Kertmen

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Vildan Ertekin**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2008**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İç Kapak.....	ii
İçindekiler.....	iii
Tez Onay Yazısı.....	v
Teşekkür.....	vi
Türkçe Özet.....	vii
İngilizce Özet.....	ix
Kısaltmalar.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
DOĞAL BESLENME.....	2
Anne Sütünün İçeriği.....	3
Protein ve nonprotein nitrojen.....	3
Karbonhidratlar	4
Lipidler	4
Vitaminler	5
Mineraller.....	6
Mikroorganizmalara Karşı Koruyucu Etkisi.....	7
Glukokonjugatlar ve Oligosakkaritler.....	7
Lipidler	9
İmmüniteyi düzenleyici ajanlar.....	10
Hücreler.....	10
Nükleotidler	10
Hormonlar ve Büyüme Faktörleri	11
YAPAY BESLENME	11
Protein miktarı ve kalitesi	12
Protein hidralizatları ve alerji gelişimi	13
Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri	13
Mamalarda kullanılan probiyotik ve prebiyotikler	13
Nükleotidler	13
KARIŞIK BESLENME	14
PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER	14

Prebiyotikler	15
Probiyotikler	16
KALPROTEKTİN	18
Kalprotektin yapısı.....	18
Kalprotektinin dağılımı.....	19
Membran kalprotektininin fizyolojik rolü	20
Vücut sıvılarındaki kalprotektinin fizyolojik rolü.....	20
Kalprotektin sentezinin kontrolü.....	21
Enflamasyon olan dokularda kalprotektinin hücreden salınımı	21
Respiratuar sistem	21
Böbrek	21
Cilt	21
Oral kavite	21
Eklemler	22
Klinik durumlarda inflamatuvar bir marker olarak kalprotektin... ..	22
Organ transplantasyonu	22
Pulmoner hastalıklar	22
Romatoid Artrit	22
Barsak inflamasyonu ve fekal kalprotektin	22
MATERYAL VE METOD	25
Gaita örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi.....	25
Verilerin değerlendirilmesi	26
BULGULAR	27
TARTIŞMA	41
SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57
EK 1	

TEZ ONAYI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kararı ile “Süt Çocukluğu Döneminde Beslenme Şekli ve Fekal Kalprotektin seviyeleri arasındaki ilişki” adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Birgül Altunsoy Kertmen tarafından çalışılması uygun görülmüş ve seçilen konu incelenmek üzere 06.03.2006 tarih ve 91 sayı ile Etik Kurula gönderilmiştir. Tez, Etik Kurul tarafından 17.03.2006 tarihli 3 nolu oturumunda incelenerek etik kurallara uygunluk onayını aldıktan sonra, Dahili Tıp Bilimleri’ nin 08.05.2006 tarih ve 2 sayılı oturumunda oy birliği ile kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında aldığım uzmanlık eğitimim sırasında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Cahit Karakelleoğlu, tezimin proje ve fikir yapısını hazırlayan Sayın Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu, tezimin yöneticiliğini üstlenen Sayın Doç. Dr. Vildan Ertekin ve kliniğimizin tüm değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez kapsamında yer alan gaytada fekal kalprotektin çalışılmasını yöneten Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Nuri Bakan' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında bana sevgileriyle sınırsız destek olan biricik oğlum Batuhan ve eşim İbrahim' e, bütün eğitim hayatım boyunca en büyük desteğim olan annem Güner Altunsoy, babam A. Zeki Altunsoy ve kardeşlerim Özlem, Özkan ve Arzu' ya saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmeyi önermektedir. Fakat bazen anne sütü verilemediği durumlarda anne sütüne en yakın olan formülalar kullanılmaktadır. Kalprotektin, nötrofildeki çözünür sitoplazma proteinlerinin majör komponentidir. Fekal kalprotektinin gastrointestinal kanal inflamasyonunu göstermek için kullanılabilecek önemli bir marker olduğu farkedilmiştir.

Bu çalışmada, infantlarda beslenme şekilleri ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişki ve toplumda anne sütü ile beslenmeyi etkileyen faktörler araştırılmıştır. Elde edilen fekal kalprotektin değerlerinin sonraki çalışmalar için referans olarak kullanılabileceği de düşünülmektedir.

Çalışmaya farklı beslenme şekilleri uygulanan sağlıklı 80 infant dahil edildi. 1.grup (n=20) tek başına anne sütü, 2. grup (n=20) anne sütü + formula, 3.grup (n=20) tek başına prebiyotikli formula, 4. grup tek başına standart formula ile beslenen infantlardan oluşturuldu. 41 tanesi kız, 39' u erkek; ortalama yaş 2.9 ± 1.3 ay (1–5.5 ay) idi. Olguların ayrıntılı beslenme şekilleri sorgulandı ve annelere anket formu uygulandı. Infantların gayta örneklerinde kalprotektin konsantrasyonlarına bakıldı.

Annelerin formülaya başlamasının en sık nedeni anne sütünün yetmemesi idi. Çalışmamızdaki olguların fekal kalprotektin düzeyi 11.54 ± 7.3 mg/L (4–28.9 mg/L) idi. Fekal kalprotektin seviyeleri tek başına anne sütü alanlarda 8.53 ± 3.51 mg/L (4–15.6 mg/L), anne sütü+formula alanlarda 9.57 ± 3.81 mg/L (4–16 mg/L), prebiyotikli formula alanlarda 11.34 ± 6.04 mg/L (5.75–28.9 mg/L), standart formula alanlarda 16.08 ± 5.97 mg/L (9.32–27.51 mg/L) idi. Tek başına anne sütü alan grupla, anne sütü + formula ve prebiyotikli formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin konsantrasyonları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Buna karşın, standart formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin konsantrasyonları anne sütü ($p=0.0001$), anne sütü + mama ($p=0.0001$) ve prebiyotikli formula ($p=0.02$) ile beslenen infantlardan anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç olarak, fekal kalprotektin düzeyi aracılığı ile intestinal enflamasyon araştırılmış ve en düşük değer tek başına anne sütü ile beslenen infantlarda bulunmuştur. Infant beslenmesinde, formula verilse bile anne sütüne devam edilmesinin enflamasyonu baskıladığı düşünülmüştür. İntestinal kolonizasyonun daha sağlıklı oluşmasını hedefleyen

prebiyotik destekli formulaların, standart formulaya göre daha olumlu fizyolojik etkiler oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, formula, prebiyotik, enflamasyon, fekal kalprotektin.

ABSTRACT

The Relationship Between Fecal Calprotectin Levels and Feeding Types in Infancy Period.

World Health Organization (WHO) recommends that mothers feed their infants with breast milk only for the first six months. But, when breast milk can not be given, the formulas that are most like the breast milk can be used.

Calprotectin is a major component of the soluble cytosol proteins. Fecal calprotectin is a potentially important clinical test as a marker of inflammation in the gastrointestinal tract.

The aim of our study was to evaluate association between feeding types in infants and fecal calprotectin levels, and the factors affecting feeding breast fed in the community. It is also thought that the fecal calprotectin levels being obtained in this study can be used as reference values for future studies.

The study include 80 healthy infants (41 girls, 39 boys; age range: 1-5.5 months) fed with different feeding types. The 1st group (n = 20): infants fed with only breast milk, 2nd group (n = 20): breast milk + formula, 3rd group (n = 20): only formula with prebiotic and 4th group (n=20): only standard formula. Comprehensive feeding methods of the subjects were investigated and questionnaire forms were applied to the mothers. Fecal calprotectin levels of the infants were measured with ELISA method.

The most common reason for formula fed was inadequency of their breast milk. Fecal calprotectin level in the total group was 11.54 ± 7.3 mg/L (range: 4–28.9). Fecal calprotectin level was 8.53 ± 3.51 mg/L (range: 4– 15.6) in group 1 (only breast fed), 9.57 ± 3.81 mg/L (range: 4–16) in group 2 (breast milk+formula), 11.34 ± 6.04 mg / L (range: 5.75–28.9) in group 3 (prebiotic formula fed), 16.08 ± 5.97 mg/L (range: 9.32-27.5) in group 4 (standart formula fed). In comparison of the groups in terms of fecal calprotectine levels while there was not any significant difference between group 1 with 2 and 3; group 4 had significantly higher calprotectin values when compared to group 1 ($p=0.0001$), group 2 ($p=1.0001$) and group 3 ($p=0.02$).

As a result, intestinal inflammation was investigated using fecal calprotectin levels and the lowest level was found in group 1 (only breast fed). In infant feeding, even formula is utilized, the continuation to breast-feeding is thought to suppress inflammation. The results, of this study revealed that formulas supported with prebiotics have more positive

physiological effects and more healthy intestinal colonization formation than standard formulas.

Key Words: Breast milk, formula, prebiotic, inflammation, fecal calprotectin.

KISALTMALAR

kDa	: Kilodalton
Ca	: Kalsiyum
Zn	: Çinko
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü.
mg	: Miligram
g	: Gram
dI	: Desilitre
L	: Litre
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
HSV1	: Herpes Simpleks Virüs Tip 1
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
GIS	: Gasrointestinal Sistem
LDL	: Low Dansity Lipoprotein
RNA	: Ribonükleik Asid
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
LCPUFA	: Uzun Zincirli Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
AA	: Araşidonik Asit
DHA	: Dokozahekzaenoik Asit
FOS	: Fruktooligosakkarid
GOS	: Galaktooligosakkarid
ANCA	: Antinötrofil Stoplazmik Antikor
Th1	: T Helper 1
CRP	: C-Reaktif Protein
JRA	: Jüvenil Romatoid Artrit
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
İBS	: İrritabl Barsak Sendromu
μg	: Mikrogram

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalprotektin orjinal olarak ilk kez 1980 yılında granülositlerin stoplazmasından izole edilmiş ve L1 protein olarak isimlendirilmiştir (1). Nötrofil savunmasında merkezi bir rol aldığı ve antimikrobal (bakterisid ve fungusid) etki ve aktivitesinin olduğu bulunmuş; sonraları kalprotektinin enflamasyonu işaret eden bir belirleyici olduğu fark edilmiştir (2). Bu protein, dominant olarak nötrofillerde bulunmakla beraber daha az miktarda monosit ve aktive makrofajlarda da bulunmaktadır (3). Kalprotektin S100 ailesinden, moleküler ağırlığı 36.5 kDa olan, Ca ve Zn bağlayıcı bir proteindir. İnsan nötrofillerinde total proteinin yaklaşık % 5' ini, stoplazma proteinlerinin ise % 60' ından fazlasını oluşturur (1, 4, 5). Nötrofil aktivasyonunda ve monositlerin endotele adhezyonunda kalprotektin serbest kalır. Serum veya vücut sıvılarında potansiyel, klinik enflamatuvar bir belirleyici olarak saptanabilir (2).

Kalprotektin konsantrasyonu plazma, sinovyal sıvı, idrar ve feçesde ölçülebilir. Fekal kalprotektin miktarı plazmadan yaklaşık 6 kez daha fazladır (6). İn vitro ve in vivo çalışmalarda kalprotektinin yıkıma dirençli olduğu gösterilmiştir. Gaytada uzun süre (oda sıcaklığında 1 hafta) stabil kalabilmektedir (7).

Artmış fekal kalprotektin konsantrasyonları, mide ca, kolorektal ca, kolon poliplerinde ve kronik enflamatuvar bağırsak hastalıklarında tespit edilmiştir (7–12).

Fekal kalprotektin çok küçük miktarda dışkı örneklerinde (yaklaşık 0,1gr) ticari ELİSA kitleriyle gösterilebilir. Bu test pediatrik gastroenterologlar için potansiyel olarak, inflamatuvar ve fonksiyonel barsak hastalıklarının ayırıcı tanısında non invaziv, ucuz ve güvenilir bir tetkik gibi görülmektedir (13–15).

Biz bu çalışmamızda beslenme şekli ve fekal kalprotektin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık. Anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörleri ve tek başına anne sütü alan, karışık beslenen (anne sütü+formula) ve tek başına formula (standart formula ve prebiyotikli formula) ile beslenen sağlıklı infantlarda fekal kalprotektin seviyelerini ölçüp, beslenme ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmada anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörler ve farklı beslenme uygulanan sağlıklı Türk bebeklerinde dışkı kalprotektin düzeyi saptanacaktır. Formula ile beslenmenin muhtemel bir enflamasyona neden olup olmadığı görülecek ve elde edilen değerler referans olarak kullanılabilir.

GENEL BİLGİLER

Bebeğin doğumundan ilk iki yaşı sonuna kadar olan beslenmesi tüm yaşamını etkiler. Bu dönem optimal büyüme, sağlıklı bir yapı ve davranış gelişimi için kritik olan pencere dönemidir. Bu nedenle, yarının büyükleri çocukların bazı biyolojik ve psikososyal gereksinimleri karşılanmalıdır (16).

Sağlıklı beslenme stratejilerinin ilk yıllarda benimsenmesi önem kazanır. Bebek beslenmesinde doğumdan itibaren anne sütü ile beslenmenin büyük önem taşıdığı bilinmektedir. Günümüzde bebeklerin doğumdan itibaren ilk 6 ay boyunca yalnız anne sütü ile beslenmesi ve bu süreç içinde su dahil hiçbir ek besin verilmemesi önerilmektedir. İlk 6 ay tek başına anne sütü ile beslenme, daha sonra uygun ek besinlerin başlatılması ve emzirmenin iki yıl sürdürülmesi; süt çocuğu için ideal bir beslenmedir (16-18). Fakat ülkemizde ilk 1 ayda emzirme oranı %96.1 iken , 4. ayda %82.3' e, 10. ayda %50.6' ya düşmektedir (19). Anne sütü ile beslenmenin yılda 1.3 milyon bebeğin ölümünü önleyebileceği hesaplanmaktadır (20).

Bebek beslenmesinde yapılan yanlışlıklar, uzun dönemde bozuk entellektüel düzey ve düşük çalışma kapasitesine neden olmaktadır. Bu da hem ergenlikte hem de erişkin hayatta sağlığı olumsuz etkilemektedir. Bu nedenlerle, sağlıklı ve doğru beslenme için geliştirilecek öneriler ve uygulamalar son derece önemlidir.

DOĞAL BESLENME

Doğal beslenme bebeğe anne sütüne ek olarak hiçbir yiyecek ve su dahil içecek (vitamin ve mineral damlaları dışında) verilmemesidir (18).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Pediatri Akademisi bebeklerin 0–6 ay yalnızca anne sütü ile beslenmelerini, 6. ayda mutlaka ek gıdalara geçilmesini ve emzirmenin 2 yıl ve ötesine sürdürülmesini tavsiye etmektedirler (21). Bebekler doğumdan sonraki ilk yarım ile bir saat içinde emzirilmeye başlanmalıdır. Emmenin en aktif olduğu bu sürenin geçirilmesi emzirme başarısı ve süresini olumsuz yönde etkilemektedir. Anne ve bebek aynı odada olmalı böylece bebek ağladıkça beslenmelidir (18).

Laktasyonun başlaması prolaktine bağlıdır. Doğumu izleyen günlerde bebeğin emmesi ile kan dolaşımına prolaktin salınımı olur (22). Bebeğin sık sık ve uygun teknikle emzirilmesi, süt salgılanmasını sağlayan en önemli faktördür ve süt yapımının sürekliliğini sağlar. Dolayısıyla bebek daha iyi tartı alır, meme sorunları azalır ve emzirme alışkanlığı daha kolay yerleşir. Her emzirmede ilk gelen süt daha fazla laktoz

içeren ve insülin salınımını uyaran önsüttür. Emzirmenin sonuna doğru ise yağ içeriği daha fazla olan ve doyumluk hissi veren son süt salgılanır(18).

Anne Sütünün İçeriği

Anne sütü içinde çok sayıda bileşen bulunduran, biyolojik olarak yaşayan bir sıvıdır. Başlıca sıvı faz (% 87), kazein moleküllerinin bulunduğu kolloid faz (% 0.3), yağ globülleri (% 4), yağ globül membranları ve canlı hücrelerden oluşmaktadır. Anne sütünün içeriği bir anneden diğerine ve aynı annenin sütünde değişkenlik gösterir. Bu değişiklikler makro ve mikronutrientlerde görülebilir (17, 23).

Protein ve Nonprotein Nitrojen: Laktasyonun başlangıcında 15.8 g/L olan protein miktarı laktasyonun tam olarak yerleştiği dönemde 8–9 g/L dolayındadır. Biyolojik yararlığı çok yüksek olduğu için, konsantrasyonu inek sütündekinden çok düşük olmasına karşın yenidoğan ve süt çocuğunun gereksinimini karşılamaktadır. Anne sütünde bulunan protein, aminoasitleri sağlamak dışında da görevlere sahiptir. Bunlar arasında enfeksiyonlara karşı koruyucu faktörler (immünglobulinler, lizozimler, laktoferrin), vitaminleri taşıyan proteinler (folat, vitamin D ve vitamin B12 bağlayan proteinler gibi), hormonlar (tiroksin ve kortikosteroid bağlayan protein) enzimler (amilaz, safra tuzları ile stimüle olan lipaz) ve diğer biyolojik olarak aktif proteinler (insülin, epidermal büyüme faktörü, prolaktin) sayılabilir (17,18).

Nonprotein nitrojen kompartmanında ise 200' den fazla bileşik bulunmaktadır. Bunların başlıcaları serbest aminoasitler, karnitin, taurin, aminoşekerler, nükleik asitler, nükleotid ve poliaminlerdir. Annenin beslenme durumu sütündeki protein dağılımını değiştirebilmektedir (17, 24).

Kazein; ester bağlı fosfat, yüksek oranda prolin ve çok düşük miktarlarda sistin içeren ve pH 4–5' de çözünürlüğü az olan bir süt proteindir. Dört alt grubu vardır; alfa, beta, kappa ve gamma. İnsan sütünde beta kazein, inek sütünde ise alfa kazein hakim durumdadır. Kazein insan sütü proteinlerinin % 40' ını, inek sütü proteinlerinin % 80' ini oluşturur. Daha düşük kazein içermesinin yanı sıra, içerdiği kazein miçellerinin çapının inek sütü kazein miçellerine göre küçük olması da, anne sütünün yenidoğanın fizyolojik gereksinimlerine uygunluğunun bir diğer göstergesidir. Süt kazeini pH 4–5' de presipite edildiğinde, geriye kalan protein fraksiyonuna whey proteinleri denilmektedir. İnek sütünde whey proteini oranı % 21, insan sütünde ise % 65' dir. İnek sütü whey proteinlerinin büyük bir kısmını oluşturan ve allerjenitesinden sorumlu olan beta-laktoglobulin anne sütünde yoktur. Anne sütü whey proteininin büyük bir kısmını alfa laktalbumin, laktoferrin, lizozim, immünglobulinler ve serum albumini oluşturur. Anne

sütü whey proteinlerinin dominant proteini olan alfa laktalbümin, laktoz sentetaz enziminin de yapısına girer (17, 25, 26).

Anne sütü içerdiği nispeten düşük konsantrasyonlardaki fenilalanin ve tirozin ile bu aminoasitlerin yenidoğan döneminde metabolize edilme hızındaki düşüklüğe uyum gösterir. Treonin de whey proteininde yüksek oranda bulunur. Taurin, inek sütünde hemen hiç yokken, anne sütünde glutamik asitten sonra konsantrasyonu en yüksek aminoasittir. Taurin anne sütündeki büyümeyi düzenleyen en önemli faktörlerdendir. Ayrıca taurinin hücre membranının bütünlüğünü sağladığı, retina zedelenmesini önlediği düşünülmektedir. Anne sütü proteinleri ribozomlarda sentezlenir. Sentez için gerekli esansiyel aminoasitler anne kanından, nonesansiyel olanlar ise aynı yolla veya meme bezlerinde sentez edilerek sağlanır (17,18, 27).

Karbonhidratlar: Laktoz, anne sütündeki başlıca karbonhidrattır (68 g/L) ve miktarı çok fazla değişmeyen besin öğelerinden biridir. Anne sütünde glikoz bulunsa da konsantrasyonu düşüktür (0.02 g/L). Anne sütünün büyük bir bölümü su olduğundan (>% 80) osmotik etkisiyle su çekilmesine neden olan laktozun süt yapımında büyük payı vardır. Anne sütünde bulunan diğer karbonhidratlar nükleotid şekerler, glikolipidler, glikoproteinler ve oligosakkaridlerdir (17,18).

Lipidler: Anne sütünün sağladığı enerjinin % 40–50' si yağlardan elde edilir. Yağların % 97–98' i trigliserid şeklindedir (18). Anne sütünde bulunan diğer lipidler ise yağda eriyen vitaminler (A, D, E ve K vitaminleri), karotenoidler, yağ asitleri, sterol ve hidrokarbonlardır. Lipid miktarı 30–50 g/dL arasında değişmektedir. Enerji sağlamaları yanı sıra anne sütünde bulunan lipidler retina ve beyin gelişimi için de gereklidir. Hücre membran yapısına girdiği ve sütteki yağda eriyen vitamin ve hormonların taşıyıcısı olduklarından, yağ asitlerinin bebeğin gelişmesinde ayrı bir önemi vardır. Anne sütü linoleik, alfa linoleik, araşidonik asit ve dekozaheksaenoik asit gibi esansiyel yağ asitlerinden zengindir. Anne sütünde hakim olan yağ asidi palmitik asittir. Yenidoğanda pankreatik lipaz tam gelişmediğinden lingual lipaz ve gastrik lipazla birlikte anne sütünde bulunan ve safra asitleri ile stimüle olan lipazın yağ sindirimindeki rolü büyüktür (17).

Anne sütünün yağ içeriği laktasyon dönemine göre değişir. İlk beş gün içinde salgılanan sütte (kolostrum) 2 gr/dL olan yağ konsantrasyonu, beşinci günden onbeşinci güne doğru (geçiş dönemi sütü) 2.5–3 g/dL' ye, onbeşinci günden sonra salgılanmaya başlayan sütte (matür süt) 3.5–4.5 g/dL' ye ulaşır ve sabit kalır. Sabahları düşük olan yağ konsantrasyonu günün ilerleyen saatlerinde artar. Bir emzirme döneminin sonuna doğru salgılanan sütte, emzirmenin başlangıcında salgılanan süte

göre yağ oranı yüksektir. Emzirme döneminin sonuna doğru salgılanan ve yağdan zengin olan bu sütü alan çocuk, doygunluk hissederek memeyi bırakır. Bu ise anne sütünün üstün fizyolojik özelliklerinden biridir. Beyin gelişimi, hücre proliferasyonu, miyelinizasyon ve retinal fonksiyonlar için gerekli poliansatüre yağ asitleri ve sinir sisteminin gelişiminde rolü olan kolesterol de anne sütünde yüksek oranda bulunmaktadır. Yağ sentezi için, uzun zincirli yağ asitleri anne kanından elde edilmektedir. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri ise asiner hücrelerce sentezlenir. Anne sütünde % 95 oranında uzun zincirli yağ asitleri, % 5 oranında orta zincirli yağ asitleri bulunmaktadır. Annenin diyetindeki değişiklik, anne sütü yağ konsantrasyonundan çok, yağların dağılımını değiştirmektedir (17, 26, 28, 29).

Vitaminler: Anne sütündeki vitamin miktarı, annenin vitamin alımı ve beslenme durumundan etkilenmektedir. Annenin vitamin alımı yetersizse sütündeki vitamin düzeyleri de düşük olmakta ve annenin vitaminle desteklenmesine iyi yanıt vermektedir. Annenin beslenmesi yeterli ise vitamin düzeyleri stabil seyreder ve ek vitamin verilmesiyle konsantrasyonlarında büyük bir değişiklik olmaz. Anne sütünde bulunan suda eriyen vitamin konsantrasyonları annenin diyeti, özellikle de yakın zamandaki beslenme şekli ile yakından ilişkilidir. Buna karşılık yağda eriyen vitamin konsantrasyonları hem geçmişteki diyetin bir göstergesi olarak vücut depolarını, hem de son zamanlardaki diyet özelliklerini yansıtır.

Anne sütü ile beslenen çocukların bir yıl boyunca 400 IU vitamin D almaları önerilmektedir. Yenidoğan bebeklerin vitamin K depoları kısıtlıdır. Her yenidoğana, özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklere, doğumda vitamin K' nın suda eriyen preparatından 1 mg intramusküler olarak verilmesi önerilmektedir. Oral vitamin K verildi ise geç hemorajik hastalığı önleyebilmek için 1-2 haftalıkken ve 1 aylıkken tekrarlanmalıdır. Sütteki vitamin E düzeylerinin artabilmesi için anneye önemli miktarda vitamin E desteği verilmelidir. Vitamin E düzeylerinin anne sütünde yüksek olması bazı oksidan maddelerin bebekte hemoliz yapmasını önler. Suda eriyen vitaminler de (biotin, kolin, folat, inozitol, niasin, pantotenik asit, riboflavin, tiamin, vitamin B12, vitamin B6, vitamin C) anne sütünde bulunur. Anne sütündeki folat ve vitamin B12 proteinlere bağlı durumda bulunmaktadır. Bağlı halde bulunması bu vitaminlere gereksinimi olan mikroorganizmaların çoğalmasına engel olur. Vejeteryan annelerin bebeklerinde vitamin B12 eksikliği gelişmektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin serum karnitin düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Karnitinin, yağ asitlerinin mitokondrilere girerek metabolize edilmelerindeki rolü düşünüldüğünde anne sütünün metabolik açıdan bir üstünlüğü daha ortaya çıkmaktadır (17, 18, 27, 30, 31).

Mineraller: Anne sütünün mineral bileşimi annenin diyeti ile büyük bir değişim göstermez. Bu regülasyonun annedeki mineral depoları kullanılarak olduğu düşünülmektedir. Anne sütündeki minerallerin biyoyararlanımı oldukça yüksektir (18).

Tablo1. Anne sütünde bulunan mineraller ve eser elementler

Mineral ve iyonik bileşenler	Eser elementler
Bikarbonat	Krom
Kalsiyum	Kobalt
Klor	Bakır
Sitrat	Flor
Magnezyum	İyot
Fosfat	Demir
Potasyum	Manganez
Sodyum	Molibden
Sülfat	Nikel
	Selenyum
	Çinko

Anne sütünde potasyum iyonlarının sodyum iyonlarından fazla olması, hücre içi sıvılarla uyumluluk göstermesini sağlar. Sodyum içeriğinin düşük olması immatür böbrek fonksiyonları için uygundur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde hipernatremik dehidratasyon daha az görülür (26).

Anne sütüyle beslenen çocukların bağırsak pH' sınırın asit tarafta olması, kazein oranının düşük olması, yağların iyi absorbe olması ve fosfor oranının düşük olması gibi nedenlerle; konsantrasyonu düşük olmasına karşın anne sütü kalsiyumunun absorpsiyon oranı yüksektir (28).

Anne sütünde bulunan demirin biyoyararlanımı öylesine yüksektir ki, diğer bütün besinlerde bulunan demirin % 5–10' u absorbe olabilirken, anne sütündeki demirin % 60' ı absorbe edilebilir (32). Özel bir bağlayıcı içerdiğinden anne sütündeki çinkonun emilimi de daha iyidir. Sütteki iyot miktarı, bölgeden bölgeye ve annenin diyetine göre değişir. Florun anne sütündeki miktarının yeterliliği tartışmalıdır. Su kaynaklarında flor içeriği 0.3 ppm' den az olan bölgelerde 6. aydan itibaren flor eklenmesi tavsiye edilmektedir (33, 34).

Mikroorganizmalara Karşı Koruyucu Etkisi

Anne sütünün gastrointestinal sistem ve solunum sistemi enfeksiyonlarından koruduğu çok eskiden beri bilinmektedir. İmmün sistem anne sütünde bulunan bileşenler tarafından düzenlenmektedir.

Enfeksiyonlara karşı koruyuculuk başlıca iki mekanizma ile gerçekleşmektedir:

1) IgA, IgG ve IgM aracılıklı klasik korunma ve anne sütünde bulunan bazı bileşenlerin mikroorganizma ve virüsleri bağlamaları

2) Bebeğin immün sisteminin maturasyonunu hızlandırarak (17).

Anne sütü içindeki koruyucu maddeler, gastrointestinal sistemde bulunan enzimler, pH değişiklikleri ve safra asitlerinden etkilenmezler. Koruyucu etkileri sinerjistik ve enflamatuar reaksiyon yaratmadan etkili olurlar (17,35).

Anne sütünde sekretuar IgA başta olmak üzere IgG, IgM, IgD ve IgE gibi immünglobulinler bulunmaktadır (36). Spesifik mikroorganizmalara karşı immün koruyucu maddeler yanında, anne sütünde nonspesifik olarak ve immün aracılık olmadan bebeği koruyan faktörler de vardır. Laktoferrin, demiri kendisine bağlayıp zararlı mikroorganizmaların kullanımına elverişli demir miktarını azaltarak etkili olur. Laktoferrinin ayrıca bakterisidal, antiviral, anti-enflamatuar ve sitokin işlevlerini düzenleyici etkilerinin de olduğu saptanmıştır (37). Lizozim, bakteri duvarında N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit arasındaki 1–4 bağlarını hidrolize ederek etkili olur. Gram pozitif bakteriler üzerinde daha çok etkindir. Diğer birçok koruyucu maddenin aksine anne sütündeki lizozim konsantrasyonu laktasyon ilerledikçe artmaktadır. Anne sütünün lizozim konsantrasyonu 10 mg/dL olup, inek sütündekinin yaklaşık 3000 katı kadardır (38,39). Oldukça glikolize bir anne sütü proteini olan K-kazein' in, *H.pylori*' nin mide mukozasına tutunmasını, *S.pneumonia* ve *H.influenza*' nın solunum sistemi epiteline tutunmasını inhibe ettiği bilinmektedir. Bağırsaklarda zararlı mikroorganizmaların çoğalmasını önleyen *Bifidobacterium bifidum*' un çoğalmasını sağlayan bir K-kazein yıkım ürünü de vardır (17, 35).

Glukokonjugatlar ve oligosakkaridler: Anne sütünde 130' dan fazla çeşitte oligosakkarid bulunmaktadır. Bunlar arasında en iyi bilinenler müsin-1 ve laktadherin' dir (17, 40).

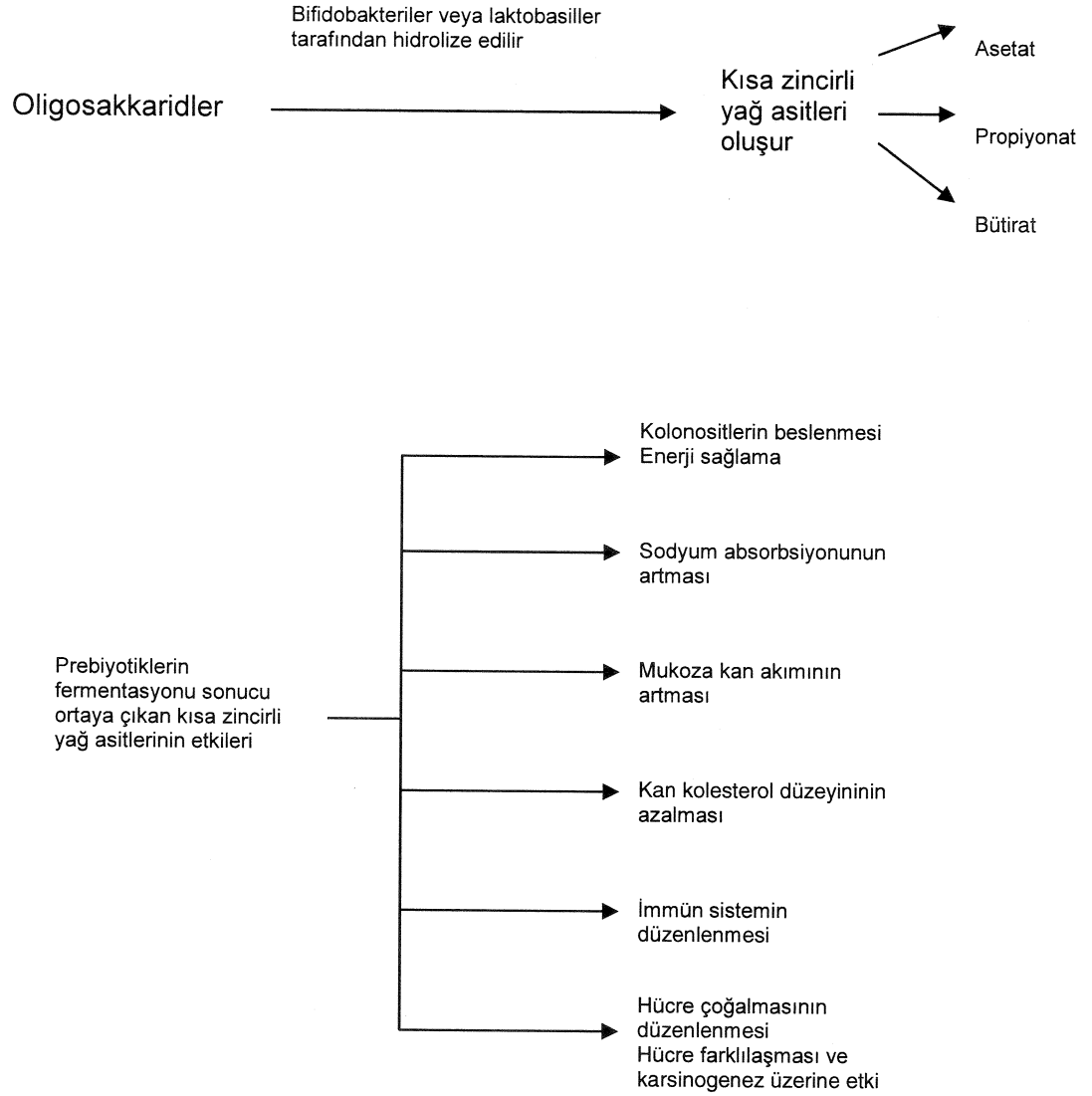
İnsan sütündeki oligosakkarid miktarı laktasyon dönemlerine göre değişiklik göstermektedir. Kolostrumdaki oligosakkarid konsantrasyonu 15–23 g/L iken, geçiş sütü ve matür sütte ise 8–12 g/L' dir. Anne sütündeki oligosakkaridlerin % 75–85' i nötral, % 15–25' i asidik oligosakkaridlerdir (41).

Anne sütündeki oligosakkaridler, postnatal intestinal floranın gelişmesinde prebiyotik olarak önemli bir rol oynarlar (42, 43).

İnsan sütündeki oligosakkaridler çok kompleks moleküllerdir. Prebiyotik etkilerinden başka birçok fonksiyonel etkileri de tanımlanmıştır (42). Oligosakkaridlerin kendileri, hücre yüzey reseptör analogu gibi hareket ederek, patojen mikroorganizmaları kendilerine bağlayarak dışkı ile atılımını sağlarlar (41).

Yaşamın ilk aylarında bağırsak kolonizasyonu çok hızlıdır. Bu sayede stabil bir mikroçevre oluşur. Bağırsak mikroflorasının kalite ve kantitesi yaş, atopi ve diyetle ilişkilidir. Oligosakkaridler, insan sütünde bifidojenik faktör olarak tanımlanmışlardır. İnsan sütündeki oligosakkaridlerin üst gastrointestinal sistem (GİS) enzimlerine dirençli olduğu gösterilmiştir (44). Bu özellik prebiyotikler için şarttır. İnsan sütü oligosakkaridleri, bifidobakterilerin baskın olmasında önemli rol oynadığı gibi patojen bakterilerin de çoğalmasını engelleyici etkileri vardır. Bifidobakteri dominant floranın bebeği enfeksiyonlardan koruduğu kabul edilmektedir. Anne sütünün önemli kısmını oluşturan oligosakkaridler (n-asetil glukozamin dahil), glukoz, galaktoz, fukoz oligomerleri, glikoproteinler gibi prebiyotikler, bifidobakteriler için spesifik üreme faktörleridir. Anne sütüyle beslenen infantlarda bifidobakteri baskın floranın gelişmesi 7. günden sonra olmaktadır (42).

Bakteriyel floranın yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli maddeler üst GİS' de sindirim ve absorpsiyona uğrayamadığı için kolona gelen artık materyalden oluşmaktadır (45). Kolona değişikliğe uğramadan gelen bu oligosakkaridler bakteriler tarafından hidrolize edilir. Hidroliz işlemi özellikle bifidobakteri tarafından gerçekleştirilir. Fermentasyon işlemi sonunda kısa zincirli yağ asitleri, organik asitler ve kısa zincirli karboksil asitleri ortaya çıkar. Kısa zincirli yağ asitlerinin sağlığımız açısından çeşitli yararlı etkileri vardır. Bağırsak pH' sını düşürür. Bu ortamda, mineral özellikle de kalsiyum emilimi daha iyi olur. Asit ortamda yararlı mikroorganizmalar çoğalabilirken, patojen mikroorganizmalar çoğalamaz. Kısa zincirli yağ asitleri bağırsak epitel hücreleri için enerji kaynağıdır. Kısa zincirli yağ asitlerinin her birinin (propionat, asetat, piruvat) ayrı işlevleri vardır. Propionik asit, hepatik yağ asidi sentezini inhibe ederek serum LDL düzeylerini düşürür. Asetat, kuvvetli bir asit olduğundan bağırsak pH' sını düşürür. Bütirat ise kolon hücrelerinin yakıtıdır, kanserli hücrelerin çoğalmasını baskılayarak kolon karsinogenezi etkiler (41).



Şekil 1. Oligosakkaridlerin bağırsak bakterileri tarafından fermentasyonu sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri ve bunların sağlığımız üzerindeki olumlu etkileri (41)

Lipidler: Anne sütündeki yağlar başlıca iki mekanizma ile antienfektif özellik gösterirler: Yağ globül membranında bulunan glukokonjugatlar, bazı bakteri ve virüslere karşı bağlayıcı rol oynarlar. Yağ sindirimi sonucu ortaya çıkan trigliseridler, yağ asitleri ve monogliseridler ise kılıf içeren virüsler (RSV, HSV1), bakteriler (H.influenza, grup B, Streptokoklar, S.epidermidis) ve protozoolar (G.lambliia) üzerinde deterjan etkisi yaparlar (17, 37).

İmmüniteyi Düzenleyici Ajanlar: Bunların en iyi bilinenleri sitokinlerdir ve hemen bütün bileşenleri anne sütünde bulunur. TNF- α , interlökin1, 6, 8 ve interferon-& enflamasyonu artırır, interlökin 10 ise enflamasyonu baskılar. Sitokinler ve reseptörlerinin kolostrumdaki konsantrasyonu daha yüksektir (17, 46).

Hücreler: Anne sütünde epitel hücreleri, lökositler, lenfositler, makrofajlar, ve nötrofiller bulunmaktadır. Bu hücreler yenidoğan bebeğin bağırsaklarında aktiftir (36, 40).

Nükleotidler: RNA ve DNA' nın yapı taşları olan nükleotidler, bütün hücrelerdeki metabolik süreçleri (temel olarak biyosentezleri) yürüten enerjice zengin bileşiklerdir. Nükleotidler birçok biyolojik olayda anahtar rol oynarlar. Nükleik asid ve koenzim yapısına girerler, hücrede kimyasal enerjiyi taşırlar, bazıları da sellüler haberleşmede aracıdır (47, 48). Nükleotidlerin yapısında, bir azotlu baz, bir pentoz monosakkaridi ve bir, iki veya üç tane fosfat grubu bulunur. Azotlu baz ve pentozun birleşmesiyle nükleozid oluşur. Nükleozide fosfatın bağlanmasıyla nükleotid (mononükleotid, nükleozidmonofosfat) oluşur. Nükleozidlerin fosfat esterleri olan nükleotidler, yapılarında bulunan nükleozide göre adlandırılırlar. Nükleotidlerin biyosentez ve enerji dönüşümlerinde kullanılan aktif şekilleri, difosfat ve trifosfat şekilleridir (48).

İnsan sütündeki nükleotidler, protein olmayan nitrojenin % 5' lik bölümünü oluştururlar (49). Anne sütündeki nükleotidler; serbest nükleotidler, nükleozidler, bazlar, nükleik asitler ve diğer bileşikler (Örn. UDP-galaktoz) dir (17).

Endojen olarak sentezlenebilen bu maddeler esansiyel besin olarak sınıflandırılmaz ve eksikliklerinde klasik yoksunluk sendromları ortaya çıkmaz, ancak endojen yapım yetersiz olduğunda esansiyel hale gelir. Diyet nükleotidlerine gereksinim özellikle hayatın erken dönemlerinde hızlı büyüme ve kısıtlı besin alımı nedeniyle artar (50).

Anne sütü, ilk aylarda nükleotidlerin tek doğal kaynağıdır ve bebeklerin nükleotid gereksiniminin 1/3' ünü karşılamaktadır. Oranları inek sütünden daha yüksektir. Anne sütünde nükleotid konsantrasyonu 0.4–7 mg/dL arasında değişir. Total nükleotid miktarı 30–70 mg/L olarak bildirilmiştir (17). Özellikle prematürelerde nükleotid gereksinimi artmıştır. Nükleotidler laktasyon boyunca kademeli olarak azalır. Kışın yaza göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (49).

Çalışmalar diyetteki nükleotidlerin immün fonksiyonları düzenlemede rolü olabileceğini, T bağımlı antijenlere karşı olan humoral immün yanıtı stimüle ederek total antikor düzeylerini ve immünglobülin yapımını artırabileceğini göstermiştir. Bazı aşılara (Hib aşısı ve Difteri toksoidi) karşı antikor yanıtlarını artırdığı gösterilmiştir (51). Bazı

nükleotidler, laktobasillus bifidus' un çoğalmasını kolaylaştırarak zararlı mikroorganizmaların bağırsaklarda çoğalmasını engellerler (17). Nükleotid destekli gıdalarla beslenen hayvanlarda infeksiyon sonrası yaşam oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu verileri destekleyecek şekilde yapılan çalışmalar anne sütü ve nükleotid destekli formullarla beslenen infantlarda natural killer (NK) sitotoksitesinin ve makrofajlarca IL-2 yapımının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hızlı bölünen hücreler içeren GiS üzerinde de nükleotidlerin belirgin etkisi vardır. Nükleotid ile desteklenmiş olarak beslenen hayvanların, GİS büyüme ve maturasyonunun hızlandığı ve hasar sonrası daha çabuk düzeldiği görülmüştür. İntestinal damarlar üzerine de oral olarak verilen nükleotidlerin etkisi olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (47, 50).

Hormonlar ve Büyüme Faktörleri

Anne sütünde bulunan hormonlar yapısal olarak serumda bulunanlardan farklıdır. Hormonlar memelerde yapılıyor veya anne serumundan süte geçiyor olabilir. Serumdan süte geçen hormonlar meme dokusunda değişime uğruyor olabilir. Prolaktin, büyüme hormonu (GH), *tiroid stimulan hormon* (TSH), *tiroid releasing hormon* (TRH), Somatostatin, *gonadotropin releasing hormon* (GnRH), T4, T3, rT3, parathormon, östrojen, progesteron ve adrenal steroidler anne sütünde bulunan başlıca hormonlardır (17).

Anne sütünde en yüksek konsantrasyonda bulunan büyüme faktörü epidermal büyüme faktörüdür (*epidermal growth factör*, EGF). Prematüre bebeği olan annelerin sütlerinde EGF konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü, koloni uyarıcı faktör ve eritropoetin anne sütünde bulunan diğer büyüme faktörleridir (17, 18, 23, 31).

YAPAY BESLENME

Yapay beslenme hiç anne sütü verilmeden uygulanan beslenme biçimidir. Bu beslenmede olanak varsa bileşimi anne sütüne çok yakın olan formül sütleri (endüstri sütleri) kullanılmalıdır. Temiz ve uygun hazırlama koşullarında formül sütleri ile sindirim sorunları nadirdir ve yapay beslenmenin sakıncaları en aza indirilmiş olur. Ancak bu besinlerin aileye önemli bir ekonomik yük getireceği de bilinmelidir (18, 52).

Mamaların temel besleyicileri (protein, lipit ve karbonhidrat) anne sütü dışındaki sütlerden sağlanmakta ya da biyosentez yoluyla elde edilmektedir. Mamalar her ne kadar anne sütüne benzetilmeye çalışılırsa çalışılsın, sonuçta anne sütü ile beslenen bebeklerin aldıkları protein, lipit miktarı ve kalitesi, oluşan bakteriyel bağırsak florası farklı olacaktır. Son zamanlarda bebek mamalarının içeriklerini anne sütüne yaklaştırmaya çabalarının ötesinde, bebek mamalarına fonksiyonel bir özellik kazandırma

abaları vardır. Bilindiği gibi fonksiyonel besinler, temel beslenmenin ötesinde yarar sağlayan besin veya diyet öğeleridir. Mamalara fonksiyonel özellik kazandırmak için uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA), nükleotidler, probiyotik ve prebiyotikler eklenmekte, protein yapılarında kalitatif ve kantitatif değişiklikler oluşturulmaya çalışılmakta, hidrolize proteinler kullanılmaktadır. Bir mamayı değerlendirirken iki konuya özellikle dikkat edilmelidir.

1) Mamanın içeriğindeki protein, karbonhidrat, lipit miktarları ve kalitesi

2) Mamanın prebiyotik, pH' yı asidik tarafa kaydıran molekül, probiyotik ve nükleotid içeriği (53).

Formül sütleri anne sütüne adapte ve yarı adapte olmak üzere iki ana grupta toplanmaktadır. Adapte mamalar, anne sütüne en yakın, whey/kazein oranları 60/40, protein ve mineral içerikleri azaltılmış, böbrek solüt yükü düşük mamalardır. Karbonhidrat içeriği laktozdur. Ozmolariteleri ve enerji değerleri anne sütüne yakındır. Yarı adapte mamaların whey/kazein oranları daha yüksek (50/50, 20/80), protein ve mineral içeriği yüksek, böbrek solüt yükü yüksek, karbonhidrat içerikleri ise laktoz ve maltodekstrindir. Yarı adapte mamalar, aşırı huzursuz ve doymadığı düşünölen bebekler için üretilmiştir. Ayrıca piyasada özel içerikli mamalar (düşük laktozlu, laktozsuz, soya proteinli gibi) bulunmakta ve bazı özel durumlarda süt çocuklarına verilmektedir. Yapay beslenmede en önemli nokta hazırlanan besinlerin ve kullanılan kapların temizliğidir (18).

Protein Miktarı ve Kalitesi: Mama ile beslenen bebeklerin anne sütü ile beslenen bebeklerle karşılaştırıldığında % 65–70 daha fazla protein aldıkları hesaplanmıştır. Anne sütü ile beslenme süresine bağlı olarak, anne sütü alan bebeklerde fazla kiloluluk ve şişmanlığın daha az olarak izlendiği bilinmektedir (17,18).

Bu bulgulardan sonra bebek mamalarının anne sütü ile benzer plazma aminoasit kompozisyonu oluşturması çabalarına yoğunluk verilmiştir. Çok sayıda çalışma, bebek mamalarının pek çok aminoasidin plazma düzeyini ve kan üre konsantrasyonunu, anne sütüne göre yükselttiğini göstermektedir. Kazein oranının yüksek olduğu mamalar (whey/kazein oranı: 20/80) plazma fenilalanin ve tirozin düzeyini yükseltirken, bu mamalarla plazma triptofan düzeyi düzeyi düşük kalmaktadır. Whey proteini ağırlıklı mamaların (whey/kazein oranı 60/40) ise hipertreoninemi yarattığı gözlenmiştir. Whey/kazein oranı 50/50 olan mamalarla beslenen bebeklerde anne sütü ile oluşun plazma aminoasit kompozisyonuna daha çok yaklaşılmıştır. İnek sütü proteini bazlı mamalarda, triptofan diğer nötral aminoasitlere göre daha düşüktür ve bu düşüklük α -laktalbumin ile bağlantılıdır. Düşük proteinli bebek mamaları, α -

laktalbuminle zenginleştirildiğinde elde olunan serum aminoasit kalıbı anne sütü ile beslenen bebeklerdekine benzemektedir. Triptofan ve metabolitleri yenidoğanda, açlık-tokluk, uyku-uyanıklılık ritimlerinin düzenlenmesi ve beyin gelişimi için gereklidir (18, 53).

Protein Hidralizatları ve Alerji Gelişimi: Anne sütünün alerji gelişimini önlemede etkili olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak 4–6 ay anne sütü ile beslenen, alerji bakımından riskli, yani annesi ve babasında alerji öyküsü olan bebeklerde, aynı yatkınlığı olduğu bilinen, ancak mama ile beslenen bebeklere göre daha az sıklıkla alerjik belirtilerin geliştiği gösterilmiştir (54, 55). Yaklaşık 50 yıldır inek sütü proteininin ileri derecede hidrolize edilmesi, inek sütü alerjisi olduğu bilinen bebekler için üretilen mamalar da kullanılmıştır. Fakat bunlarda, yüksek maliyet ve tat bozukluğu gibi olumsuzluklar olmuştur. Ancak 1985 yılında ilk kez, kısmen hidrolize edilmiş mamaların kullanıma sunulması ile bu olumsuzluklar azaltılmış, standart mamalara alternatif alerji gelişimini önleyici mamalara ulaşılmıştır (53).

Uzun Zincirli Çoklu Doymamış Yağ Asitleri: Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA) olarak adlandırılan, araşidonik asit (AA) ve dokozaheksaenoik (DHA) asit sinir sistemi ve görme fonksiyonlarının gelişiminde önemlidir (18,56). Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler bile öncü maddelerden LCPUFA sentezleyebilir, fakat bu miktar istenilen şekilde nörolojik gelişim için yeterli değildir. (57, 58). Bu nedenle mamalarda LCPUFA desteği yapılmalıdır. Miadında doğan bebekler için hazırlanmış inek sütü proteinli mamaların, total yağ asitlerinin en az % 0,2 kadarının DHA, % 0.35' inin AA olması, pretermier için hazırlanan mamalarda ise total yağ asitlerinin % 0.35' ini DHA' nın, % 0.40' inin ise AA' nın oluşturması gerekmektedir (53).

Mamalarda Kullanılan Probiyotik ve Prebiyotikler: Bifidobakteriler ve laktobasillus türleri genel olarak en çok probiyotik olarak kullanılan ajanlardır. Prebiyotikler sindirilmeyen oligosakkarid yapılarıdır (59). Endüstriyel olarak kullanılan prebiyotiklerden biri yaklaşık 40 yıldır bebek mamalarında kullanılan laktulozdur. Bitkilerden elde edilen fruktooligosakkarid (FOS) ve sentetik galaktooligosakkaridler (GOS) mamalarda kullanılan diğer prebiyotiklerdir. Bebek mamalarına eklenen prebiyotiklerin yaklaşık % 10' u FOS yapısında, geri kalan % 90 kadarı GOS yapısındadır. Term bebekler için geliştirilen mamaların bu şekilde desteklenmesi doza bağımlı olarak bağırsaktaki laktobasillus ve bifidobakterilerin artışını sağlamaktadır. Bu olay mamaları anne sütüne biraz daha yaklaştırmaktadır (53).

Nükleotidler: Anne sütüne mümkün olduğunca benzetmek çabaları içinde bebek mamalarına nükleotidler eklenmektedir. Anne sütünde varlığı bilinen 13 nükleotidin beşi

bebek mamalarına eklenmiştir. Sitidin, üridin, guanozin, ve inosinin sodyum tuzları suda çözünür olduğu ve hidrolize olup nükleozid şeklinde emildikleri için bebek mamalarında kullanılmaktadır. Nükleotidlerle desteklenmiş mamalarla beslenen bebeklerde natural killer aktivitesinin anne sütü ile beslenenlerden farklı olmadığı, standard mamalarla beslenen bebeklerden daha fazla olduğu, yine bu grupta uyarılmış hücrelerde interlökin-2 üretiminin ve difteri toksoidine ve H. influenza tip B aşısına immün yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Yine klinik çalışmalar nükleotid destekli mamalarla beslenen bebeklerde standart mamalar ile beslenen gruba göre ishal sıklığının daha az olduğunu göstermektedir. Diyetle nükleotid eklenmesinin şimdiye kadar olumsuz bir etkisi bildirilmemiştir. Mamalara nükleotid eklenmesi göreceli olarak yeni bir uygulama olduğu için uzun süreli etkilerinin belirlenebilmesi için uzun bir süreye gereksinim vardır (53).

KARIŞIK BESLENME

Anne sütü alan bebeğe ek olarak başka sütlerin veya sütlü besinlerin verilmesidir. Karışık beslenme için başlıca endikasyon anne sütü ile beslenen ve herhangi bir sağlık sorunu olmayan bebekte tartı artmasında duraklama ve bu durumun alınan tüm önlemlere karşın düzelmemesidir. Bu durum ancak haftalık veya daha sık aralıklarla tekrarlanan tartı ölçümleri ile saptanabilir. Bu karara varabilmek için bebek 1-2 hafta izlenmelidir. En önemli nokta karışık beslenmenin biberonla değil, kaşıkla veya bardaktan içirerek yapılmasıdır. Bu, anne sütünün devamı için gereklidir (18).

PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER

Mukozal yüzeyler sürekli olarak mikroorganizmalar, süperantijenler, toksinler, mitojenler, allerjenler, mikroflora ve bunun komponentleri ile temas halindedir. İntestinal mikroflora patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve çoğalmasını engelleyerek konağın savunmasındaki olumlu etkilerinin yanı sıra birçok intestinal metabolik olayda ve immünmodülasyonda görev almaktadır. İntestinal mikroflora yapı elemanları, immün sistemde önemli değişikliklerin olduğu doğumdan sonraki dönemde lokal ve sistemik immün yanıtın şekillenmesinde önemli roller oynamaktadır (59).

Gastrointestinal sistem normal florası doğumda sterilken yenidoğan döneminde kazanılmakta ve yaşam boyu sabit kalmaktadır. Floranın kaynağı doğum sırasında yutulan annenin vajinal ve fekal florasıdır. Doğumdan sonraki 48. saatte kolonda Enterobakteri, Stafilokok ve Streptokok' lardan oluşan bakteriler bulunmaktadır. İkinci ve beşinci günlerde oluşan Bifidobakteriler birinci haftadan sonra gayta florasına hakim olmakta, Entorokok, Bakteriodes, Clostridium gibi patojenlerde azalmaktadır (41, 60).

GİS immün sistemini kullanıma hazırlayan bu bakterilerdir ve bunlar olmaksızın immün sistemin normal fonksiyon göremeyeceği kanıtlanmıştır (60).

Yaşamın ilk haftalarında anne sütü ile beslenen bebeklerin bağırsak florasında bifidobakteriler baskın iken mama ile beslenen bebeklerin bağırsaklarında enterobakter türü baskındır. Altı ay dolayında mama ile beslenen bebeklerin florasında bifidobakteriler yer almakta ise de anne sütü alanlarınkinden daha azdır ve flora dağılımı oldukça karmaşıktır. Bir yaşında anne sütü ve mama ile beslenen çocukların bağırsak floraları birbirine benzer ve erişkin florasına yakındır (61–63).

Bir kez oluştu mu erişkin florasının kalıcı şekilde değiştirilmesi mümkün değildir. Yenidoğan bağırsak flora gelişiminin önemi anlaşıldığından bu yana bu bebeklerin beslenmesi için prebiyotik ve probiyotik içeren mamalar üretilmeye başlanmıştır (41).

Prebiyotikler

Prebiyotikler intestinal florada bulunan, bir tür veya sınırlı sayıdaki birkaç tür mikroorganizmanın çoğalmasını ve/veya aktivitesini seçici olarak aktive ederek konağın sağlığını olumlu yönde etkileyebilen, sindirilemeyen karbonhidratlar olarak tanımlanmaktadır (59). Prebiyotikler kolondaki yararlı (Laktobasillus, Bifidobakteri gibi) mikroflora tarafından selektif olarak kullanılırken, toksin üreten Clostridium' lar proteolitik Bakteriodes' ler ve toksijenik E. Koli gibi potansiyel patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engellemektedir. Besinler ile alınan mide ve ince bağırsakta daha önce sindirilemeyen prebiyotikler kolon mikroflorasınca fermente edilir ve açığa çıkan metabolitler mikroflora için enerji kaynağı oluşturur (41, 59, 60).

Bir besin bileşeninin prebiyotik özellik taşıyabilmesi için aşağıdaki özelliklerinin olması beklenir (64–66):

- Sindirime dirençli olmalı
- Kolon mikroflora bakterileri tarafından hidrolize edilmeli
- Bir veya kısıtlı sayıda olmak üzere daha çok bakterinin çoğalmasını stimüle etmeli,
- Konakçının sağlığı üzerinde olumlu etkileri olmalı.

Besinlerde bulunan prebiyotikler Tablo 2' de, prebiyotiklerin yararlı etkileri ise Tablo 3' de özetlenmiştir (59).

Tablo 2. Besinlerde bulunan prebiyotikler

• Laktuloz	• Galakto-oligosakkaridler
• Laktosukroz	• İzomalto-oligosakkaridler
• Fruktu-oligosakkaridler	• Gluko-oligosakkaridler
• Soya fasülyesi oligosakkaridleri	• Ksilolo-oligosakkaridler

Tablo 3: Prebiyotiklerin yararlı etkileri

-
- Mikrofloranın kompozisyonunu ve aktivitesini olumlu yönde etkiler
 - Bağırsak hareketlerini düzenler
 - Minerallerin (Ca ve Mg gibi) emilimini ve biyoyararlanımını artırır.
 - Kan kolesterol ve trigliserid düzeylerini olumlu yönde düzenler.
 - Kolon kanser gelişim riskini azaltır.
 - Konağın immün sistemini güçlendirir.
-

Bağırsak florası ile ilgili değişik bakteri ve toksinlerin GİS ile solunum yolu mukozasına bağlanmasını ve kolonizasyonunu, içerdiği oligosakkaridler ile sağlayan anne sütü prebiyotikler için önemli bir kaynaktır. Anne sütündeki oligosakkaridler çözünür bir reseptör gibi hareket ederek yenidoğanı basit sistem enfeksiyonlarına karşı korur (60).

Böylece sağlıklı olma halinin devamlılığı için “bağırsak bakterilerinin manipülasyonu” yaklaşımı ortaya çıkmış ve diyetle bağırsak florasının manipülasyonu bugün için beslenme biliminin en popüler uğraşı alanlarından biri haline gelmiştir (65, 67).

Bebekler için hazırlanan mamalara laktuloz ilave edilirse bebeklerin kolonik mikroflora yapısının, anne sütü ile beslenen bebeklerin florasına benzediğini; bebek şayet laktuloz içermeyen formula ile beslenirse bebeklerin florasının yetişkin florasına benzediğini araştırmalar 1959’ da ortaya koymuştur. Bu bulgulara dayanarak Japonlar bebek ürünlerine laktuloz koymaya başlayan ilk ülkedir. Avrupa’ da hala bebekler için hazırlanan formulalarda majör karbonhidrat kaynağı laktulozdur (68).

Bitkilerden elde edilen edilen FOS ve sentetik GOS mamalarda kullanılan diğer prebiyotiklerdir (53). Prebiyotikler dışkılama sıklığına ve dışkı yumuşaklığına da etki eder. Prebiyotik destekli tüm bebek mamalarının çok iyi tolere edildiği ve yan etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (41, 53).

Probiyotikler

Besinlerle birlikte veya ayrı olarak alınan mukozal ve sistemik immüniteyi düzenleyerek, bağırsaklarda besinsel ve mikrobiyal dengeyi sağlayarak konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalara probiyotik denir (41). Probiyotik ile tedaviye “bakteriyel yerine koyma tedavisi”, “bakteriyoterapi” ve “patojen mikroorganizmaların patojen olmayanlar ile kontrolü tedavisi” şeklinde adlandırmalarda yapılmaktadır (41, 65).

İntestinal floranın metabolik aktivitesi oldukça yüksek olup karaciğerinkine yakındır, bu nedenle de bağırsak bakterilerinden “unutulmuş organ” olarak söz edilir (69, 70). Bu bakteriler, endojen ve ekzojen karbon ve enerji kaynaklarının fermentasyonundan sorumludur. Oligosakkaridlerin fermentasyonu ile ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri konakçı için yararlıdır. Probiyotik mikroorganizmaların bazıları da vitamin sentezi yapar (69).

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların çoğu laktik asit bakterileri grubundan olup (en fazla *Lactobacillus*’ lar, *Bifidobacterium*’ lar), diğer türden mikroorganizmalar da (*S.boulardii*) probiyotik olarak kullanılmaktadır. Laktik asit bakterilerinin bakteriyal ve viral ishalin şiddetini ve süresini azalttığı; *Lactobacillus casei subspecies rhamnosus* (LGG) ile fermente edilmiş sütün, rotavirus kaynaklı ishalin şiddetini ve süresini azalttığı; bağırsakta IgA sekresyonu ve lokal interferon salınımını artırdığı ve barsak geçirgenliğini azalttığı saptanmıştır (60).

Çocukluk çağında değişik hastalık durumlarında etkinliği gösterilmiş probiyotik olarak kullanılan bazı mikroorganizmalar ve probiyotiklerin kullanım alanları Tablo 4 ve 5’ de özetlenmiştir (61, 71, 72).

Tablo 4: Probiyotik olarak kullanılabilen bazı mikroorganizmalar

-
- *Lactobacillus GG*
 - *Lactobacillus reuteri*
 - *Lactobacillus bulgaricus*
 - *Lactobacillus fermentum*
 - *Bifidobacterium lactis*
 - *Bacillus seereus*
 - *Saccharomyces boulardii*
 - *Lactobacillus rhamnosus*
 - *Lactobacillus acidophilus*
 - *Lactobacillus casei*
 - *Bifidobacterium bifidum*
 - *Bacillus subtilis*
 - *Streptococcus thermophilus*
-

Tablo 5: Probiyotiklerin kullanıldığı hastalık ve durumlar

• Beslenme: Daha iyi sindirebilme, bazı vitamin ve minerallerin emilimini artırma
• Kabızlık: Bağırsak motilitesini düzenleme
• Enfeksiyonları önleme ve tedavi etme
Rotavirüs ishali
Seyahat ilişkili ishal
Antibiyotik ile ilişkili ishal
C.difficile ile ilişkili ishal
H.pylori
Hastane enfeksiyonları
• Diş çürüklerini önleme
• Laktoz intoleransının önlenmesi
• Serum kolesterol düzeyinin düşürülmesi
• Karaciğer ve böbreğin katabolik yükünü azaltma
• Kanser oluşumunun azaltılması
• İnflamatuar bağırsak hastalıklarının tedavisi ve atakların önlenmesi
• Alerjik hastalıkların engellenmesi
• İmmün sistemi güçlendirme

KALPROTEKTİN

Kalprotektin, artmış granülosit yapımı için plazma markeri aranırken, granülositlerin stoplazmasında var olan, antimikrobik bir protein olarak keşfedilmiştir (5). Daha sonra, kalprotektinin inflamasyonu işaret eden bir marker olduğu fark edilerek, bu molekülün enflamatuar hücrelerin endotelial hücrelerle birlikte aktivasyonunda rol oynadığı gözlenmiştir (73–75). Kalprotektin’ in birçok değişik hücreyi etkileyen fonksiyonları aktif enflamasyonla ilişkilidir. Bu çoğunlukla otoimmün reaksiyonlar ve allograft rejeksiyonlarda Th ilişkili cevap veya antibakteriyel savunma mekanizmasını içerir (2).

Kalprotektinin Yapısı

Kalprotektin 36,5 Kd ağırlığında hafif (MRP8) ve ağır (MRP14) iki zincirden oluşan, heterodimer yapısında, kalsiyum bağlayıcı protein S100 ailesinin bir üyesidir (76–79). Kalsiyum bağlanmasıyla şekil değişikliği tetiklenir; MRP8/14 heterodimerik

kompleks tetramerize olur ve heterotetramer haline dönüşür (80). Bu Ca bağlanmış durum diğer proteinlerin bağlanmasına olanak verir. Kalprotektin ayrıca çinko bağlayıcı alanlar da içerir. Bu, çinko bağlayıcı kapasite, diğer S100 ailesi üyelerinden daha yüksektir. Kalprotektinin çinko bağlama kapasitesi kalsiyumun bağlanmasından etkilenmez. MRP8 ve MRP14'ün her ikisi de histidin temelli Zn bağlayıcı sıralar (His-X-X-X-His motif) içerir. Bunlar, kalprotektinin antibakteriyel aktivitesinde rol oynar (81). Kalprotektinin özellikleri Tablo 6' da özetlenmiştir.

Tablo 6: Kalprotektinin özellikleri

İsimlendirme	Kalprotektin, MRP8/14 protein, Calgranulin, L1 protein, 27E10 antijen (74, 76, 82, 83)
Moleküler ağırlığı	36,5 kDa (4,5)
Yapısı	2 kalsiyum bağlayıcı protein içeren MRP8 ve MRP14 heterodimer yapı (S100A8, S100A9) (80, 83, 84)
Yapısal ilişki	S100 protein ailesi (70, 85,86)
Dağılım	Nötrofil, monosit, akut faz makrofajları, endotel ve epitel hücrelerinde (76, 83, 87, 88, 89, 90)
Fonksiyonları	Myeloid hücrelerin endotel ve ekstrasellüler matrikse adhezyonu ve efektör hücrelerin aktivasyonu (CD11b aktivasyonu gibi) ve enflamatuar olaylarda önemli bir rolü var. Çinko bağlayıcı etkisiyle direkt antibakteriyel etkisi mevcut (91,92, 93, 94, 95).

Kalprotektinin Dağılımı

Kalprotektin esas olarak nötrofillerde ve mononükleer fagositlerin alt gruplarında bulunur. Nötrofillerde kalprotektin' in miktarı fazladır ve total proteinlerin % 5' ini stoplazmik proteinlerin yaklaşık yarısını oluşturur (1, 4). Kalprotektin stimüle edilmiş nötrofil ve monositlerden ekstrasellüler olarak salgılanır, hücre bozulması ve/veya ölümü sonucu açığa çıkar (96). Hücre ölümünden sonra kalprotektin, mikrobisidal nükleohistonlarla birlikte abse veya inflamasyon sıvısına salınır. İmmünohistokimyasal çalışmalar kalprotektinin sadece nötrofiller ve aktive doku makrofajlarında değil, nonkeratinize squamöz epitel ve bazen böbrek tübüllerinde de bulunduğunu göstermiştir. Bazı mukoza epitel hücreleri de kalprotektin açığa çıkarır (97). Kalprotektinin çözünür formu plazmada (sağlıklı insanlarda referans aralığı <2 mg/L), idrarda, vücut salgılarında, intestinal sıvı ve feçesde bulunur (7, 89). Candidyazisli

hastaların tükürüğünde yüksek kalprotektin seviyelerinin olduğu ve ciddi candida enfeksiyonu ile kalprotektin seviyeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (98).

Membran Kalprotektininin Fizyolojik Rolü

Kalprotektin' in hücrel adhezyondaki rolü, monositlerin, fibronektin ve kollajene bağlanmasını inhibe etmesi olarak saptanmıştır. Diğer bir yandan bu ekstrasellüler matriks proteinleri, kalprotektinin salınımına paralel olarak inflamatuvar sitokinler olan TNF- α , interlökin 6 ve süperoksit anyon salınımını da uyarır (93). Kalprotektin salınımı ve yüksek TNF- α düzeyleri arasındaki ilişki bronkoalveolar lavajla elde edilen insan alveolar makrofajlarında gösterilmiştir (99).

İn vitro çalışmalar; endotelial heparansülfat proteoglikanlarının, kalprotektinin MRP14 subünitesi ile etkileşerek, endotelial hücrelere bağlı lökositlerin ekstrasvazasyonunda kalprotektinin önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (82). Kalprotektin için kabul edilen diğer iki reseptör CD36 molekülü ve RAGE' (*receptor for advanced glycation end products*= ilerlemiş glikasyon son ürün reseptörü) dir (100, 101). Kalprotektin' in mikrovasküler endotel hücrelere bağlanması arasıdonik asit tarafından indükleniyor olabilir (102). Kalprotektinin sinyal yolları tam olarak aydınlanmamıştır ama MAP kinaz kaskadı aktivasyonunu içermektedir (103).

Monosit kalprotektininin aktive endotelle etkileşmesi, kalprotektinin serbestleşmesine neden olur (104). Bu da bize akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda, vücut sıvılarında yüksek düzeyde kalprotektin bulunmasını açıklayabilir. Serbestleşen kalprotektin, inflamasyonda monositlerdeki CD11b ekspresyonunu artırarak ve transendotelial migrasyon mekanizmasında yer alarak etki gösterir (94).

Vücut Sıvılarındaki Kalprotektin'in Fizyolojik Rolü

Kalprotektin'in antimikrobial aktivitesi ve apoptozisi indükleyici etkisi vardır. Bu etki ortamdaki çinko ile ters döndürülebilir. Çinkonun salınımıyla, kalprotektin matriks metalloproteinazlarını ve embriyonik gelişimde, angiogeneze, yara iyileşmesinde, inflamasyonda, kanser ve doku yıkımında önemli olan çinko bağımlı enzimleri inhibe eder. Bu şekilde kalprotektin vücutta pek çok önemli yapının regülasyonunda rol alır. Kalprotektin ayrıca çinko için yarışarak mikrobial artışı da inhibe eder. Konak savunmasında önemli bir antimikrobial mekanizma olan kalprotektin' in histidinden zengin bölümüyle çinko şelasyonu sağlanır (81, 91).

Kalprotektinin 50–250 $\mu\text{g/mL}$ lik konsantrasyonları E.Koli, Stafilokok aureus, Stafilokok epidermidis' i inhibe ederken daha düşük konsantrasyonları (4–32 $\mu\text{g/ml}$) Candida albicans' ı inhibe etmek için yeterlidir. Kalprotektin eksprese eden hücreler Listeria monositogenes ve Salmonella enterika serovar tifimiyum invazyonuna direnç

gösterebilir (105). Muhtemelen kalprotektin defans mekanizmasında nötrofil ve konak hücre stoplazmasını invaze eden mikroplara karşı, kalprotektin salgılayan hücreleri koruyarak yer almaktadır (2).

Kalprotektin Sentezinin Kontrolü

Kalprotektin' in lokal kontrolünde proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra genetik faktörler de önemli olabilir (2). Önceden tanımlanmamış olan çinko metabolizmasındaki konjenital defekt 1997' de Sampson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (106). Bu araştırmacılar çinko yüksekliği olmasına rağmen (çocuğun çinkosu >200 mmol/L, referans değerleri 11–18 mmol/L), paradoksik olarak çinko eksikliği semptomları olan bir hastanın plazma kalprotektin düzeyini çok yüksek bulmuşlardı. Bu hastada çinko eksikliğinin nedeninin, muhtemelen kalprotektin' in kontrolsüz çinko bağlaması olabileceği düşünüldü. Hiperkalprotektinemi çinko eksikliği ve generalize inflamatuvar hastalık yapar. Son dönemde kalprotektin disregülasyonu olan ve rekürren enfeksiyon, hepatosplenomegali, anemi ve sistemik enflamasyon geliştiren yeni hastalar raporlanmıştır. Bunlar yeni bir hastalık başlığı veya sendrom oluşturmuştur (95).

Enflamasyon Olan Dokularda Kalprotektin'in Hücreden Salınımı

Respiratuvar Sistem: Kalprotektin pozitif makrofaj yüzdesi, bronkoalveolar nötrofil oranıyla koreledir (107). Deneysel yöntemle E.Koli ile enfekte edilen amniotik kavitede, E.Kolinin translokasyonundan sonraki birkaç saatte fetal domuz akciğerlerinde kalprotektin salınımında hızlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir (108). Sadece solunum yolu enfeksiyonların da değil, akciğer transplantasyonu akut rejeksiyon reaksiyonlarında da kalprotektin pozitif olan makrofajların sayısı artar (109).

Böbrek: Kalprotektin pozitif makrofajlar, erken akut rejeksiyon markerı olarak kullanılabilir (110, 111). Kalprotektin pozitif makrofajlar benzer bir şekilde ANCA pozitif renal vaskülitlerde de önemli bir rol oynar (112). Kalprotektin'in böbrekteki salınımı sadece mononükleer fagositlerle sınırlı değildir. Tubuler epitel hücrelerinde ve kolektör kanallarda da bulunur (87, 97, 113).

Cilt: Kalprotektin, infiltrate edici inflamatuvar hücrelerden salınır ve cilt karsinogeneziinde de yeralır (82). Kalprotektin, tüm dermatozlarda bulunabilir (114). İlaça bağlı epidermal nekrozu takiben, kalprotektin suprabazal katmanlarda ve büllöz cildin epidermisi üzerinde bulunabilir (115). Kalprotektin pozitif makrofajlar, ürtikerle, kontakt dermatitle ve melanomanın lokal progresyonuyla ilişkili bulunmuştur (116–118).

Oral kavite: Kalprotektin yapısal olarak gingival keratinositlerden de salınır. Periodontitis' de yüksek seviyeler bulunur. Kalprotektin, *Pophyromonas gingivalis* ile enfeksiyona rezistans sağlar (105).

Eklemler: Kalprotektin özellikle sabit doku makrofajları için değil, fakat dokuyu infiltrate eden makrofajlar için hali hazırda önemli bir markerdir. Bu nedenle Romatoid Artritde de yeri vardır (119).

Klinik Durumlarda Enflamatuvar Bir Marker Olarak Kalprotektin

Serum kalprotektin düzeylerinin artışı farklı immün ve immünpatolojik reaksiyonlarda; özellikle akut inflamasyon veya Th1 aracılı cevaplarda ortaya çıkar. Bazı açılardan sensitivitesi ile ilgili olarak kalprotektin, CRP gibi geleneksel inflamatuvar markerları geride bırakmış görünmektedir (2).

Organ Transplantasyonu: Son verilerimizde böbrek veya kalp allograft alıcılarında bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak ve ayrıca akut rejeksiyon reaksiyonlarında kalprotektinin serum düzeylerinin hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Kalprotektin organ transplantasyonlarındaki komplikasyonlarda diğer enflamatuvar markerlarla birlikte çok sensitif bir belirleyici olabilir (120). Kalprotektin bakteriyel sistemik enfeksiyonlar için çok spesifiktir (121). Kalprotektinin böbrek allograft transplantasyonunda kullanılabilirliği diğer çalışmacılar tarafından da onaylanmıştır (122).

Pulmoner Hastalıklar: Kalprotektin insan akciğerlerindeki inflamatuvar reaksiyonların çok erken fazında değerli bir markerdir (123). Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasındaki ayırmda CRP ile karşılaştırılabilir seviyede görünmektedir. Hayatı tehdit eden sepsis, menenjit, pnomoni gibi durumlarda seviyesi normal değerlerinin 40-130 katına çıkar (73). Sağlıklı kontrol grubu ve pulmoner sarkoidozu olanlarla karşılaştırılınca aktif tüberküloz olan hastalar, kalprotektin'in önemli derecede artan plazma seviyelerine sahiptir. Mikobakteryum tüberkülozunda, insan kalprotektin' i hastalık ağırlaştıkça ve kronikleştikçe artar (124).

Romatoid Artrit: Romatoid inflamasyon aktive proinflamatuvar Th1 hücreleri tarafından yönlendirilmektedir (125). Plazma kalprotektin konsantrasyonlarının hastalığın aktivasyonunu ve eklem inflamasyonunu göstermede uygun bir marker olduğu gösterilmiştir (126). JRA da kalprotektinin patolojik aktiviteyi göstermede geleneksel markerlara göre daha üstün olduğu görülmüştür (104).

Bağırsak Enflamasyonu ve Fekal Kalprotektin

Abdominal şikayetleri olan hastalardan sadece çok az bir kısmı organik kökenli bir hastalığa sahiptirler. Ama bu ayrımı basit noninvaziv klinik bir testle yapmak zordur. Bu hastalara başka tanı prosedürleri de uygulanması gerekebilir. Fakat bunlar hem pahalı hem de belirli bir risk içeren invaziv girişimlerdir. Birçok kişi inflamatuvar bağırsak hastalıkları için noninvaziv bir fekal marker tespit etmeye çalışmıştır. Nötrofil elastaz,

lökosit esteraz, interlökin 1 β , interlökin 1 reseptör antagonist, tümör nekroz faktör- α , PAF aseter ve eozinofilik katyonik protein gibi markerlar inflamatuvar bağırsak hastalıklarında gaytada tespit edilmektedir ve aktive hastalıkta konsantrasyonları inaktif hastalığa nazaran yüksektir. Bununla beraber bu markerların feçesde instabil olmaları rutin pratik kullanımlarını engellemektedir (127). Fekal kalprotektin ise gaytadaki proteolitik bozulmaya dirençli ve kalsiyum bulunan ortamlarda da stabil kalabilen bir proteindir. Gayta örneklerinde, oda sıcaklığında yaklaşık 7 gün stabil olarak kalabilir (7).

Kullanışlı ticari ELİSA kitleri geliştirilerek çok az miktarda gayta ile fekal kalprotektin seviyelerinin bakılabilmesi sağlanmıştır (128). Orjinal ölçümlerde fekal kalprotektin konsantrasyonları litre başına gram olarak ölçülürken, daha yeni yöntemlerde gram başına mikrogram olarak ölçülmüştür (129) .

Kalprotektin gayta örneklerinde uzun süre (oda sıcaklığında 1 hafta) stabil kalabilir. Bu nedenle bu test laboratuara nonsteril kaplarda gönderilmiş olan 1–2 gramlık gayta örneklerinde yapılabilir (7). Gelişmiş ELİSA kitlerinde poliklonal antikor kullanımı ile kalprotektinin 6 epitopu ayırt edilebilir. Bu nedenle yanlış düşük değerler azaltılabilir. Daha önemlisi bu sayede sensitivitesi artar ve normal ve inflame mukozadaki değerler kesin olarak ayrılabilir (129). Fekal kalprotektin konsantrasyonunun, İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan yetişkin ve çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre yükseldiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (127, 129). Bununla beraber irritabl bağırsak sendromu (İBS) olan hastalarda ise fekal kalprotektin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuyla benzer olarak bulunmuştur (12, 129). İBH' lı olanlarda fekal kalprotektin seviyelerinin artması inflame mukozada bağırsak lümenine nötrofil migrasyonunun artmasına bağlanmıştır. Fekal kalprotektin konsantrasyonunun intestinal inflamasyon yaratan başka durumlarda da bakteriyel gastroenterit gibi artması bu hipotezi desteklemektedir (6). Fekal kalprotektin konsantrasyonları intestinal permeabilite düzeyiyle korelasyon gösterir. İBH' lı hastaların fekal kalprotektin konsantrasyonları, hastalığın aktivasyonunun endoskopik ve histolojik durumuyla korelasyon göstermektedir (129–131). Böylece inflamatuvar bağırsak hastalığının aktivasyonunun takibinde, tedaviye yanıtı gözlemlenmede ve relapsları belirlemekte kullanılabilir bir marker olarak görülmektedir.

Sağlıklı bireylerde fekal kalprotektin seviyelerini belirleyebilmek için birçok önemli çalışma yapılmıştır. Roseth ve arkadaşlarının yaptığı orjinal bir çalışmada fekal kalprotektin değerleri sağlıklı yetişkinlerde 2 mg/L olarak bulunmuş ve pozitif sonuç için cut of değeri olarak 10 mg/L önerilmiştir (7). Daha yeni tekniklerle yapılan analizlerde ise

üst limitin 50 µg/gr olarak değiştirilmesi önerilmiştir (129). Yeni ve eski tekniklerle bakılan fekal kalprotektin seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (132).

Referans değerleri erişkinlerde oluşturulduğu gibi çocuklar içinde oluşturulmuş ve aynı cut off değerleri kullanılmıştır (6). Fakat ilginç olarak yaşamın ilk yılı içindeki infantlarda sağlıklı çocuk ve yetişkinlere nazaran fekal kalprotektin konsantrasyonlarında kayda değer bir yükseklik tespit edilmiştir (13, 14). Infantlarda kalprotektin düzeylerindeki artışta diyetin rolü olduğunu gösteren bazı kaynaklar vardır. Golden ve arkadaşları fekal kalprotektin düzeylerinin anne sütü alan bebeklerde formula ile beslenen bebeklere göre daha düşük olduğunu bulmuştur (133), ama Campeotto ise bu iki grup arasında bir fark bulmamıştır (14).

Şu andaki bilgilerimize göre literatürde sağlıklı infantlarda beslenme şekli ile fekal kalprotektin seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren sadece iki çalışma bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu ilişki araştırılacaktır.

MATERYAL VE METOD

Anne sütü alımını etkileyen faktörler ve beslenme şekilleri ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan bu çalışma Erzurum ili merkez sağlık ocaklarına aşılama için getirilen 1-6 ay arası sağlıklı süt çocuklarında yapıldı. Alan çalışması 8 aylık bir dönemde (Mart-Ekim 2006) tamamlandı. Velilerin imzası ile tasdik edilmiş yazılı izinleri olan infantlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamıza term (38–40 haftalık) doğmuş, herhangi bir enfeksiyonu olmayan (Üst solunum yolu enfeksiyonu dahil), çocuğun büyüme ve gelişmesini engelleyen ciddi bir konjenital anomalisi olmayan, 1-6 ay arası, sağlıklı 80 infant alındı.

Çalışmaya dahil edilen infantlar beslenme şekillerine göre (bu beslenme tarzının en az 1 aydır uygulanması şartıyla) 20 kişilik 4 grup halinde oluşturuldu.

- 1) Tek başına anne sütü alanlar
- 2) Anne sütü+Formula ile beslenenler
- 3) Tek başına prebiyotikli formula ile beslenenler
- 4) Tek başına standart formula (prebiyotiksiz) ile beslenenler

Çalışmaya alınan infantların anne ve babalarına anket formları (Ek 1) uygulandı.

Çocuğu tanımlayıcı bilgiler olarak cinsi, yaşı, hangi formulanın kullanıldığı (prebiyotikli-prebiyotiksiz), mamanın nasıl hazırlandığı ve başka ek besinler verilip verilmediği, mamaya başlama nedeni, D vitamini kullanıp kullanmadığı sorgulandı. Aileyi tanımlayıcı bilgiler olarak, ailenin ekonomik durumu, ebeveynlerin eğitim seviyesi ve tek başına anne sütü ile beslenmede etkili olan faktörler (çevre, büyükler, sağlık kurumları, basın yayın gibi) sorgulandı.

Aynı zamanda bu farklı beslenme şekilleri uygulanan infantların antropometrik ölçümleri de takip edildi. İlk karşılaşma ve onu takip eden 2 ay içinde 1 ay arayla toplam üç kez boy, baş çevresi, vücut ağırlığı ölçüldü.

Formula haricinde ek besinlere başlanmış olan ve malnütrisyonu olan infantlar çalışmaya dahil edilmedi. Bütün olguların gayta örneklerinde fekal kalprotektin düzeyleri çalışıldı.

Gayta Örneklerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Çalışma şartlarına uygun infantların aileleri bilgilendirilip yazılı izinleri alındıktan sonra anket formu dolduruldu.

Gayta örnekleri olguların bezlerinden (gayta yaptıktan sonraki 5 dk içinde) alınarak petri kutularına konuldu. Çalışma gününe kadar -20 derecede saklandı.

Tüm örnekler toplandıktan sonra -20 dereceden çıkarılarak +4 derecede 1 gece bekletildi. Bütün örnekler *Calprotectin Elisa Kit' iyle (İmmünderagnostik, Germany)* Atatürk Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuarında çalışıldı. Bütün numuneler aynı gün ve aynı kişi tarafından çalışıldı.

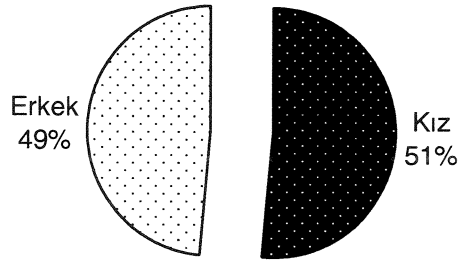
Her örnekten 80 mg alınıp 4 mL *extraction buffer* ile en az 30 sn *Vortex* ile karıştırıldı. Bu süspansiyondan 1 mL alınarak *Ependhorf* tüplerine konuldu. 5 dk 13 000 *rpm'* de *HERMLE* firmasına ait Z383K isimli santrifüj cihazında santrifüj edilerek örnekler hazırlandı. Santrifüjden sonra üst faz alınarak deneysel aşamaya geçildi. Örnekler *Calprotectin Elisa Kit (İmmünderagnostik, Germany)* kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Ölçümler BİO-TEK firmasına ait *Power Wave XS ELİSA* cihazında yapıldı.

Verilerin değerdendirilmesi

Tek başına anne sütü ile beslenen grup kontrol grubu olarak kabul edildi. Elde edilen veriler SPSS 11.0 paket programında çalışıldı. Ortalama standart deviasyon (SD), Ki-kare ve Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada beslenme şekillerine göre, Mart-Ekim 2006 tarihleri arasında Erzurum İli Sağlık Ocaklarına aşılama için getirilen sağlıklı infantlar seçildi. Bunların 41' i kız (% 51), 39' u (49) erkekti (Şekil 2).

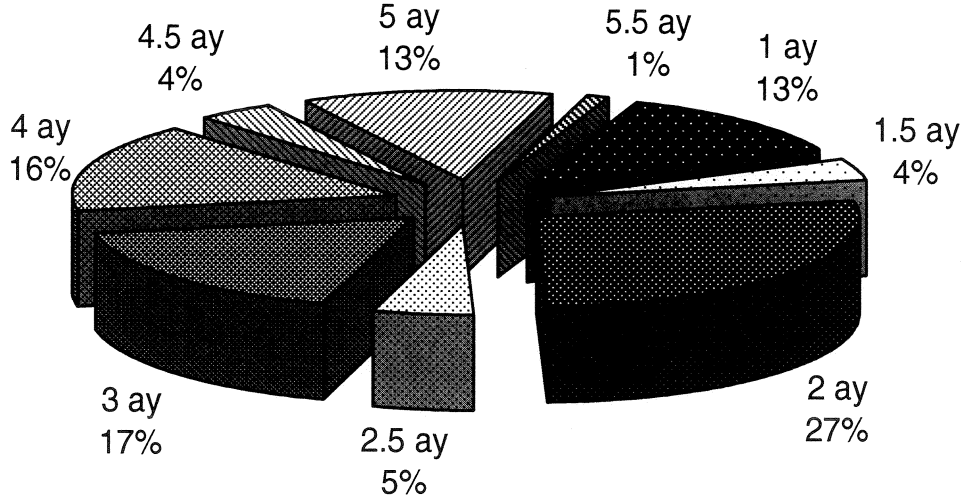


Şekil 2. Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmamıza 1-6 aylık infantlar alındı. Ortalama yaş 2.9 ± 1.3 ay (1–5.5 ay) idi (Tablo 7 ve Şekil 3).

Tablo 7. Çalışmaya alınan infantların yaş dağılımı

Yaş (ay)	Olgu (n)	Yüzde (%)
1.00	10	13.0
1.50	3	4.0
2.00	22	27.0
2.50	4	5.0
3.00	14	17.0
4.00	13	16.0
4.50	3	4.0
5.00	10	13.0
5.50	1	1.0
Toplam	80	100.0



Şekil 3. Çalışmaya alınan infantların yaş dağılımı

Çalışma grubumuza dahil edilen 80 olgunun 20' si tek başına anne sütü ile, 20' si anne sütü+formula ile, 20' si tek başına standart formula ile ve 20' si ise tek başına prebiyotikli formula ile besleniyordu. Anne sütü ile beslenen grup kontrol grubu olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan vakaların ailelerine, bebeğin beslenme şekli ve ailelerin gelir durumunu gösteren bir anket uygulandı (Bkz. Ek 1). Ayrıca çalışmaya alınan infantların ilk gördüklerinde ve daha sonra 1 aylık aralarla iki kez antropometrik ölçümleri yapıldı. Malnütrisyonu veya enfeksiyonu olan olgular çalışmaya alınmadı.

Karışık beslenme ve yapay beslenme uygulanan infantların annelerine formulaya başlama nedenleri soruldu. En sık mamaya başlama nedeni, 45 annede (%75) anne sütünün yetmemesi idi. 5' i (% 8.3) ikiz bebekleri olduğu için (anne sütünün yetmemesi neden gösterilerek), 4 anne (% 6.7) ilaç kullandığı için, 3 anne (% 5.0) bebek emmeyi reddettiği için, 2 anne (% 3.3) çalıştığı için, 1 annede (% 1.7) yarık damak dudak anomalisi nedeniyle bebeğini emziremediği için formula kullanmaya başladıklarını söylediler. Sebep olarak anne sütünün yetmediğini söyleyen annelerin hiçbirisinin bebeklerinin, gelişim ve kiloları bir sağlık kuruluşu veya bir doktor tarafından takip edilmemişti. Anne sütünün yetmemesi çocuğun çok sık ağlaması, çok sık uyanması gibi annenin gözlemlerine dayanıyordu (Tablo 8).

Tablo 8. Annelerin formülaya başlama nedenleri

Formül 'ya başlama nedeni	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Anne sütü yetmediği için	45	75.0
İkiz olduğu için	5	8.3
Anne ilaç kullandığı için	4	6.7
Bebek emmediği için	3	5.0
Çalıştığı için	2	3.3
Yarık damak dudak	1	1.7
Toplam	60	100.0

Formulayı doğru hazırlama şekli mamaların kullanım kılavuzuna göre 30 cc. suya bir ölçek mama (ölçek mamaların içinden çıkıyordu) şeklindeydi. Karışık ve yapay beslenme uygulayan grupta formulanın nasıl hazırlandığı soruldu. 52 (% 86.7) anne formulayı doğru şekilde, 4 anne (% 6.7) normalden çok sulandırarak, 4 annede (% 6.7) normalden az sulandırarak hazırlıyordu (Tablo 9).

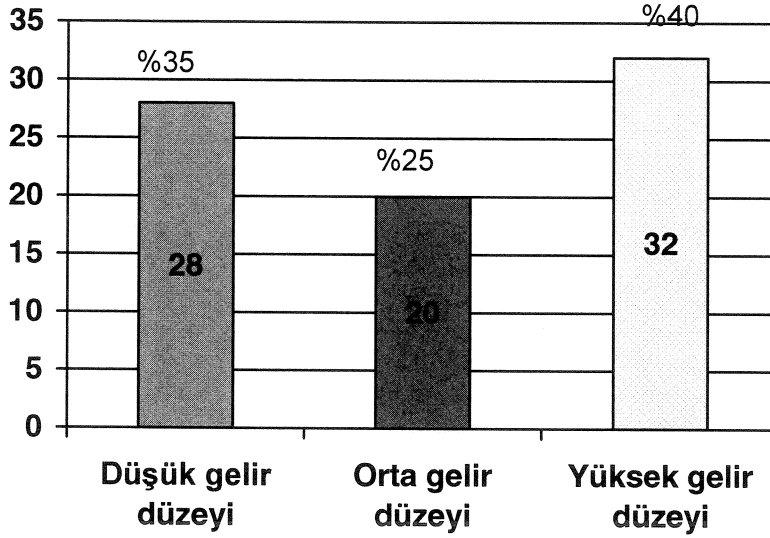
Tablo 9. Annelerin formula hazırlama şekilleri

Formül hazırlama şekli	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Doğru şekilde	52	86.6
Çok sulandırarak	4	6.7
Az sulandırarak	4	6.7
Toplam	60	100.0

Ailelerin gelir düzeyi sorgulandığında 28 ailenin (% 35) düşük, 20 ailenin (% 25) orta ve 32 ailenin (% 40) yüksek gelir düzeyine sahip olduğu görüldü (Tablo 10 ve Şekil 4).

Tablo 10. Ailelerin gelir düzeyine göre dağılımları

Gelir düzeyi	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Düşük	28	35.0
Orta	20	25.0
Yüksek	32	40.0
Toplam	80	100.0



Şekil 4. Çalışmaya alınan olguların ailelerinin gelir düzeyi

Ailelerinin gelir düzeyiyle formülasyona başlama arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldığında, ekonomik düzeyi düşük olan 28 annenin 6' sı (% 21.5), gelir düzeyi orta olan 20 annenin 2' si (% 10), gelir düzeyi yüksek olan 32 annenin 12' si (% 37.5) tek başına anne sütü veriyordu. Formülasyona başlama ile gelir düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 11, $X^2=5.26$, $P=0.07$).

Tablo 11. Formülasyona başlama ile gelir düzeyi arasındaki ilişki

Ailelerin Gelir Seviyesi	Beslenme Şekli				Toplam Olgu Sayısı (n)
	Tek Başına Anne Sütü Alanlar		Karışık ve Yapay Beslenme Uygulananlar		
	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)	
Düşük Gelir Seviyesi	6	21.5	22	78.5	28
Orta Gelir Seviyesi	2	10	18	90	20
Yüksek Gelir Seviyesi	12	37.5	20	62.5	32
Toplam					80

$X^2=5.26$, $P=0.07$

Çalışmaya alınan olguların annelerini bebek beslenmesi ile ilgili bilgileri nereden öğrendikleri soruldu. 30 anne (% 37.5) sağlık personelinden (ebe, hemşire, doktor), 18 anne (% 22.5) çevre ve büyüklerden, 28 anne (% 35) her ikisinden (sağlık personeli,

yakın çevre ve büyükler), 4 annede (% 5) yazılı veya görsel basından aldıkları bilgiler doğrultusunda karar verdiklerini söylediler (Tablo 12).

Tablo 12. Annelerin bebeklerinin beslenmesi ile ilgili bilgi kaynakları

Bilgi kaynakları	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
Sağlık personeli	30	37.5
Her ikisi (Sağlık personeli, yakın çevre ve büyükler)	28	35
Çevre ve büyükler	18	22.5
Basın (Yazılı veya görsel basın)	4	5.0
Toplam	80	100.0

Annelere beslenme ile ilgili herhangi bir problemde sağlık kuruluşlarından (Sağlık ocağı veya hastanelerde) aldıkları desteği yeterli bulup bulmadıkları soruldu. 58 anne (% 72.5) sağlık kuruluşlarını yeterli bulurken, 15 anne (% 18.8) kısmen yeterli, 7 anne (% 8.7) ise yetersiz bulunduğunu ifade etti (Tablo 13).

Tablo 13. Annelerin sağlık kuruluşlarının yeterliliği hakkındaki değerlendirmeleri

Yeterli mi?	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
Evet	58	72.5
Kısmen	15	18.8
Hayır	7	8.7
Toplam	80	100.0

Annelerin eğitim düzeyi sorgulandığında, 4 anne (% 5) hiç eğitim almamış fakat okuryazardı. 51 anne (% 63.8) ilkokul mezunu, 1 anne (% 1.2) ortaokul mezunu, 15 anne (% 18.8) lise mezunu, 9 anne (%11.2) üniversite mezunu idi. Annelerde yüksek öğrenim görenlerin oranının düşük olduğu görülmüyordu. Annelerde lise ve üniversite eğitimi alan kişi sayısı 24 (% 30.1) idi (Tablo 14).

Tablo 14. Annelerin Eğitim Durumu

Anne Eğitim Düzeyi	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
Okuryazar	4	5.0
İlkokul	51	63.8
Ortaokul	1	1.2
Lise	15	18.8
Üniversite	9	11.2
Toplam	80	100.0

Babaların eğitim seviyesi sorgulandığında ise, 18 baba (% 22.5) ilkokul, 6 baba (% 7.5) ortaokul, 36 baba (% 45) lise mezunu, 20 baba (% 25) üniversite mezunuydu. Babaların 56' sı (% 70) lise ve üniversite eğitimi almıştı (Tablo 15).

Tablo 15. Babaların eğitim durumu

Baba Eğitim Düzeyi	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
İlkokul	18	22.5
Ortaokul	6	7.5
Lise	36	45.0
Üniversite	20	25.0
Toplam	80	100.0

Annelerin eğitim seviyeleri ile infantların beslenme şekli arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldığında ise sadece okuryazar olup hiç eğitim almayan 4 annenin (% 100) hepside karışık veya yapay beslenme uyguladığı görüldü. İlkokul mezunu olan 51 anneden 9' u (% 17.6) tek başına anne sütü verirken, 42' si (% 82.4) karışık veya yapay beslenme uyguluyordu. Ortaokul mezunu olan 1 anne (% 100) tek başına anne sütü veriyordu. Lise mezunu olan 15 annenin 6' sı (% 40) tek başına anne sütü verirken, 9' u (% 60) karışık veya yapay beslenme uyguluyordu. Üniversite mezunu olan 9 annenin 4' ü (% 44.4) tek başına anne sütü verirken, 5' i (% 55.6) karışık veya yapay beslenme uyguluyordu.

Annelerin eğitim düzeyi arttıkça tek başına anne sütü alma oranı artıyordu. Fakat bu istatistiki olarak anlamlı değildi (Tablo 16, $X^2=9.42$, $P=0.051$).

Tablo 16. Annelerin eğitim düzeyi ile infantların beslenme şekillerinin karşılaştırılması

Annelerin Eğitim Düzeyi	Beslenme Şekilleri				Toplam
	Tek başına anne sütü alanlar		Anne sütü+formula veya tek başına formula alanlar		
	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)	
Okuryazar	0	0	4	100	4
İlkokul	9	17.6	42	82.4	51
Ortaokul	1	100	0	0	1
Lise	6	40	9	60	15
Üniversite	4	44.4	5	55.6	9
Toplam	20		60		80

$$X^2=9.42, P=0.051$$

Baba eğitim seviyesi ile beslenme şekli arasındaki ilişki araştırıldığında, ilkokul mezunu olan 18 babanın 3'ünde (% 16.7), ortaokul mezunu olan 6 babanın 1'inde (%16.7), lise mezunu olan 36 babanın 7'sinde (% 19.4), üniversite mezunu olan 20 babanın 9'unda (% 45) bebekler anne sütü ile besleniyordu. Babaların eğitim düzeyi ile tek başına anne sütüyle beslenme ve formulaya başlama arasında istatistikî olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 17).

Tablo 17. Babaların eğitim düzeyi ile infantların beslenme şekillerinin karşılaştırılması

Babaların Eğitim düzeyi	Beslenme Şekilleri				Toplam Olgu sayısı (n)
	Tek başına anne sütü alanlar		Anne sütü+formula veya tek başına formula alanlar		
	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)	
İlkokul	3	16.7	15	83.3	18
Ortaokul	1	16.7	5	83.3	6
Lise	7	19.4	29	80.6	36
Üniversite	9	45	11	55	20
Toplam	20		60		80

$$X^2=5.75, P=0.13$$

Çalışma grubumuzda 80 olgudan 60' ı (%75) düzenli, 5' i (%6.3) düzensiz olarak D vitamini kullanıyor; 15' i (% 18.8) D vitamini kullanmıyordu (Tablo 18).

Tablo 18. Annelerin D vitamini kullanma durumu

D Vitamini Kullanımı	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
Evet	60	75.0
Hayır	15	18.8
Düzensiz	5	6.2
Total	80	100.0

Olguların Fekal Kalprotektin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm vakalarda ortalama fekal kalprotektin değeri 11.54 ± 7.30 mg/L (4-28.9 mg/L) olarak bulundu. Kızlarla erkekler arasında fekal kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldığında; kızların fekal kalprotektin düzeyi 11.15 ± 5.4 mg/L (4-26.20 mg/L), erkeklerin fekal kalprotektin değeri 11.62 ± 6.0 mg/L (4-28.90 mg/L) idi. Kızlarla erkeklerin fekal kalprotektin seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 19).

Tablo 19. Kız ve erkeklerde fekal kalprotektin değerlerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Olgu sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min- Max (mg/L)
Kız	41	11.15 ± 5.4	4-26.20
Erkek	39	11.62 ± 6.0	4- 28.90

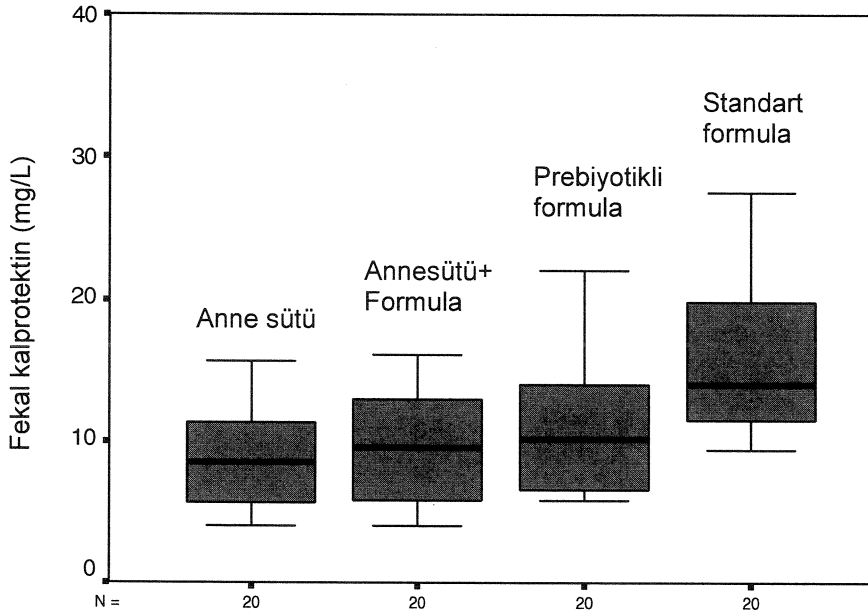
P=0,8

Beslenme şekillerine göre fekal kalprotektin seviyeleri, tek başına anne sütü alanlarda 8.53 ± 3.51 mg/L (4–15.6 mg/L), anne sütü+formula alanlarda 9.57 ± 3.81 mg/L (4–16 mg/L), prebiyotikli formula alanlarda 11.34 ± 6.04 mg/L (5.75–28.9 mg/L), standart formula alanlarda 16.08 ± 5.97 mg/L (9.32–27.51 mg/L) idi (Tablo 20).

Tablo 20. Beslenme şekillerine göre fekal kalprotektin seviyeleri

Beslenme şekli	Olgu sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min- Max (mg/L)
Anne sütü	20	8.53 ± 3.51	4.0-15.6
Anne sütü +formula	20	9.57 ± 3.81	4.0-16.0
Prebiyotikli formula	20	11.34 ± 6.04	5.75-28.9
Standart formula	20	16.08 ± 5.97	9.32-27.51

Çalışmamızın amacı doğrultusunda infantlarda beslenme şekilleri ile fekal kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldı. En yüksek fekal kalprotektin seviyesi standart formula ile beslenenlerde bulundu (Şekil 4).



Şekil 4: İnfantların beslenme şekillerine göre fekal kalprotektin düzeyi.

Tek başına anne sütü alan 20 infant, geri kalan 60 infantla (karışık beslenme ve yapay beslenme uygulananlarla) karşılaştırıldığında, tek başına anne sütü alan infantlarda fekal kalprotektin düzeyi 8.53 ± 3.51 mg/L (4–15.6 mg/L) iken, karışık ve yapay beslenme uygulanan infantlarda ise fekal kalprotektin değeri 12.33 ± 5.97 mg/L (4–28.90 mg/L) ile daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiki olarak anlamlıydı (Tablo 21, $p=0.01$).

Tablo 21. Anne sütü alan infantlarla karışık ve yapay beslenme uygulanan infantların fekal kalprotektin seviyelerinin karşılaştırılması.

Beslenme şekli	Olgu sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min- Max (mg/L)
Anne sütü	20	8.53 ± 3.51	4.0-15.6
Annesütü+formula, Standart formula ve Prebiyotikli formula	60	12.33 ± 5.97	4.0-28.90

P=0.01

Tek başına anne sütü alan ve anne sütü+formula alan infantların fekal kalprotektin değerleri, tek başına formula ile beslenen (prebiyotikli ve standart formula) infantların fekal kalprotektin değerleri ile karşılaştırıldı. Tek başına anne sütü ve anne sütü+formula alanların fekal kalprotektin değeri 9.05 ± 3.66 mg/L (4–16 mg/L), tek başına formula alanların (standart ve prebiyotikli) fekal kalprotektin değeri 13.71 ± 6.39 mg/L (5.75–28.90 mg/L) olarak bulundu. Tek başına formula alanların fekal kalprotektin değeri, tek başına anne sütü ve anne sütü+formula ile beslenen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 22, $p=0.007$).

Tablo 22. Doğal ve karışık beslenme uygulanan infantlarla, yapay beslenme uygulanan infantların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması.

Beslenme şekli	Olgu sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min-Max (mg/L)
Annesütü ve Annesütü+formula	40	9.05 ± 3.66	4.0-16.0
Formula (standart ve prebiyotikli)	40	13.71 ± 6.39	5.75-28.90
$P=0.007$			

Tek başına anne sütü alan infantların fekal kalprotektin değerleri 8.53 ± 3.51 mg/L (4–15.6 mg/L), anne sütü+formula alan infantların fekal kalprotektin değeri 9.57 ± 3.81 mg/L (4–16 mg/L) olarak bulundu. Anne sütü+formula alan infantlarla, tek başına anne sütü ile beslenen infantların fekal kalprotektin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 23, $p=0.37$).

Tablo 23. Tek başına anne sütü alan infantlarla, karışık beslenme uygulanan infantların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması.

Beslenme şekli	Olgu sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min-Max (mg/L)
Annesütü	20	8.53 ± 3.51	4.0–15.6
Annesütü+formula	20	9.57 ± 3.81	4.0–16.0
$P=0.37$			

Tek başına formula alan (prebiyotikli ve standart formula dahil) infantların fekal kalprotektin düzeyi 13.71 ± 6.39 mg/L (5.75–28.9 mg/L) idi. Tek başına anne sütü ile beslenen infantların fekal kalprotektin değeri 8.53 ± 3.51 mg/L (4–15.6 mg/L) idi. Tek başına formula alan infantlarla, tek başına anne sütü ile beslenen infantların fekal kalprotektin değeri karşılaştırıldığında; tek başına formula alan infantların fekal

kalprotektin değerleri, tek başına anne sütü alan infantların fekal kalprotektin değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 24, $p=0.001$).

Tablo 24. Tek başına anne sütü alan infantlarla, tek başına formula alan infantların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Beslenme şekli	Olgu sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min-Max (mg/L)
Annesütü	20	8.53 $\pm$ 3.51	4.0-15.6
Formula (standart ve prebiyotikli-)	40	13.71 $\pm$ 6.39	5.75-28.9
P=0.001			

Formula mama ile beslenen 40 infantın 20 tanesi prebiyotikli formula, 20 tanesi Standart formula ile beslenen bebeklerden seçilmişti. Prebiyotikli formula ile beslenenlerin fekal kalprotektin düzeyleri 11.34 $\pm$ 6.04 mg/L (5.75–28.9 mg/L) , standart formula ile beslenenlerin 16.08 $\pm$ 5.97 mg/L (9.32–27.51 mg/L) idi. Prebiyotikli formula ve standart formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin değeri karşılaştırıldığında standart formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin değeri prebiyotikli formula ile beslenenlerden anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 25, $p=0.02$).

Tablo 25. Prebiyotikli formula alan infantlarla, standart formula alan infantların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Beslenme şekli	Olgu sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min-Max (mg/L)
Prebiyotikli formula	20	11.34 $\pm$ 6.04	5.75-28.9
Standart formula	20	16.08 $\pm$ 5.97	9.32-27.51
P=0.02			

Karışık beslenme uygulanan infantların fekal kalprotektin düzeyleri (9.57 $\pm$ 3.81 mg/L), tek başına standart formula alan infantların fekal kalprotektin düzeylerinden (16.08 $\pm$ 5.97 mg/L) anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 26, $p=0.0001$)

Tablo 26. Anne sütü ve formula alan infantlarla tek başına standart formula alan infantların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Beslenme şekli	Olgu Sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min-Max (mg/L)
Anne sütü + formula	20	9.57 $\pm$ 3.81	4.0–16.0
Standart formula	20	16.08 $\pm$ 5.97	9.32–27.51

Tek başına anne sütü ile beslenen ve tek başına standart formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldı. Anne sütü ile beslenen bebeklerin fekal kalprotektin değeri 8.53 $\pm$ 3.51 mg/L (4-15.6 mg/L) iken, standart formula ile beslenen bebeklerin fekal kalprotektin değerleri 16.08 $\pm$ 5.97 mg/L (9.32-27.51 mg/L) idi. Standart formula ile beslenen bebeklerin fekal kalprotektin değeri anne sütü alanlardan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 27, p=0.0001).

Tablo 27. Tek başına anne sütü alan infantlarla, standart formula alan infantların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Beslenme şekli	Olgu sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min- Max (mg/L)
Anne sütü	20	8.53 $\pm$ 3.51	4.0-15.6
Standart formula	20	16.08 $\pm$ 5.97	9.32-27.51

P=0.0001

Tek başına anne sütü ile beslenen infantların fekal kalprotektin düzeyleri prebiyotikli formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin düzeyleri ile karşılaştırıldı. Prebiyotikli formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin değeri 11.34 $\pm$ 6.04 mg/L (5.75-28.9 mg/L) idi. Tek başına anne sütü ile beslenen infantların fekal kalprotektin değeri 8.53 $\pm$ 3.51 mg/L (4-15.6 mg/L) idi. Anne sütü ile beslenen infantlarla, prebiyotikli formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 28, p= 0.08).

Tablo 28. Tek başına anne sütü alan infantlarla, prebiyotikli formula alan infantların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Beslenme şekli	Olgu sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min- Max (mg/L)
Anne sütü	20	8.53 $\pm$ 3.51	4.0-15.6
Prebiyotikli formula	20	11.34 $\pm$ 6.04	5.75-28.9

P=0.08

Kalprotektin, Ca bağlayıcı protein S100 ailesine dahil olduğu için, fekal kalprotektin düzeyleriyle D vitamini kullanımı arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Düzenli olarak D vitamini kullanan 60 olgunun fekal kalprotektin değeri 11.26 ± 5.31 mg/L (4.0–27.5 mg/L) iken, D vitamini kullanmayan 15 olgunun fekal kalprotektin değeri 9.12 ± 3.83 mg/L (4.0–16.0 mg/L) idi. D vitaminini düzensiz kullanan 5 olgu karşılaştırmaya dahil edilmedi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 29, $p=0.09$).

Tablo 29. Düzenli olarak D vitamini kullanan olgularla D vitamini kullanmayan olguların fekal kalprotektin seviyelerinin karşılaştırılması.

D vitamini kullanımı	Olgu Sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L)	Min- Max (mg/L)
Evet	60	11.26 ± 5.31	4.0- 27.5
Hayır	15	9.12 ± 3.83	4.0-16.0

$P= 0.09$

Fekal kalprotektin değerlerinin infantil dönemde yaşla (ay) değişip değişmediğini görmek için olgu grubumuzu 3 aydan küçük olanlar (1. grup) ve 3 ay ve daha büyük olanlar (2. grup) olarak ikiye ayırdık. 1. grubun ortalama fekal kalprotektin değeri 11.50 ± 6.18 mg/L (4.0–28.90 mg/L), 2. grubun ortalama fekal kalprotektin değeri 11.26 ± 5.24 mg/L (4.0–26.20 mg/L) idi. Her iki değer arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 30).

Tablo 30. 3 aydan küçük olan ve 3ay ve daha büyük olan infantların fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması.

Yaş Aralığı	Olgu Sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min-Max (mg/L)
1*	39	11.50 ± 6.18	4.00-28.90
2*	41	11.26 ± 5.24	4.00-26.20
Toplam	80		

$P=0.85$ 1* = 3 aydan küçük olan infantlar; 2* = 3 ay ve daha büyük olan infantlar

En son olarak çalışmamızda ki beslenme şekilleri ile fekal kalprotektin seviyeleri arasındaki ilişki Tablo 31' de özetlendi.

Tablo 31. Beslenme şekilleri ve fekal kalprotektin seviyeleri arasındaki ilişki

	Olgu Sayısı (n)	Fekal kalprotektin (mg/L) Ortalama $\pm$ SD	Min- Max (mg/L)	P
Anne sütü- Anne sütü+formula Tek başına formula	40	9.05$\pm$ 3.66	4.0-16.0	0.007
Anne sütü	20	8.53 $\pm$ 3.51	4.0-15.60	
Anne sütü+ formula	20	9.57 $\pm$ 3.81	4.0-16.0	0.37
Anne sütü Anne sütü+ formula veya sadece formula	20	8.53 $\pm$3.51	4.0-4.0	0.01
	60	12.33$\pm$ 5.96	4.0-28.90	
Prebiyotikli formula	20	11.34 $\pm$ 6.04	5.75-28.90	0.02
Standart formula	20	16.08 $\pm$ 5.96	9.32-27.51	
Anne sütü Sadece formula	20	8.53$\pm$3.51	4.0-15.60	0.001
	40	13.71$\pm$6.39	5.75-28.90	
Anne sütü	20	8.53 $\pm$ 3.51	4.0-15.60	0,08
Prebiyotikli formula	20	11.34 $\pm$ 6.04	5.75-28.90	
Anne sütü Standart formula	20	8.53$\pm$3.51	4.0-15.60	0.0001
	20	16.08$\pm$5.97	9.32-27.51	
Anne sütü + formula	20	9.57 $\pm$ 3.81	4.0-15.60	0.0001
Standart formula	20	16.08 $\pm$ 5.97	9.32-27.51	

TARTIŞMA

Bebeğin doğumundan itibaren ilk iki yılın sonuna kadar olan beslenmesi tüm yaşamını etkiler. Aynı zamanda bu dönemde büyüme duraklaması, bazı besin öğelerinin eksikliği ve ishal gibi çocukluk çağı hastalıkları sık görülür. Sağlıklı beslenme stratejilerinin ilk yıllarda benimsenmesi giderek önem kazanmaktadır (16).

WHO tüm bebekler için yaşamın ilk altı ayı tek başına anne sütünü önermektedir. Anne sütü bebeğin gereksinim duyduğu besin maddelerini uygun miktar ve kalitede içermesi ayrıca enfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri ile harika bir besindir (54, 134).

Anne sütüne ulaşamadığı durumlarda ise anne sütüne benzetilmeye çalışılarak üretilmiş formulaların kullanımı önerilmektedir. Bu formulalar ile anne sütünün besin değerine tam ulaşmak, anne sütünün bileşimindeki günlük değişiklikleri yakalamak olanaklı değildir. Formula ne kadar anne sütüne benzetilmeye çalışılırsa çalışılsın, sonuçta anne sütü ile beslenen bebeklerin aldıkları protein, lipid miktarı ve kalitesi, oluşan bağırsak florası farklı olacaktır (54).

Çalışmamıza alınan olguların formula ile beslenen grubun annelerine (60 olgu), formulaya başlama nedenleri sorulduğunda 45' i (% 75) anne sütü yetmediği için formulaya başladığını, bebeklerinin beslenmesinde hangi bilgi kaynaklarından etkilendikleri sorulduğunda 76 olgu (% 95) sağlık kuruluşları, çevre ve büyüklerden yardım aldıklarını; emzirmeyle ilgili herhangi bir problem yaşadıklarında sağlık kuruluşlarından aldıkları destek ve ilgiyi yeterli görüp görmedikleri sorgulandığında ise 58 olgu (% 72.5) yeterli bulduklarını; ifade etti.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2003 verilerine göre Türkiye' de çocukların tamamına yakını (% 97) anne sütü ile beslenmiştir. Buna karşın, araştırma, anne sütü ile beslenmeye başlamanın oldukça geç olduğunu göstermektedir; emzirilen çocukların sadece yarısı doğumdan sonraki bir saat içinde emzirilmeye başlanmıştır. Doğumun ilk günü içinde emzirilmeye başlanan çocukların oranı yüzde 84' tür. Tüm çocuklar için ortalanca emzirme süresi 1998' de bulunan süreden iki ay uzun olup 14 aydır. Tek başına anne sütü alan bebeklerde ortalanca emzirilme süresi çok kısa olup tüm alt gruplar için bir aydan daha azdır. Türkiye'de çocuklar oldukça uzun bir süre emzirilmelerine karşın, ek gıdaya çok erken yaşlarda başlanmaktadır. Hayatın ilk ayında her 5 bebekten 2' si tek başına anne sütü ile beslenmektedir. Çocukların yüzde 23' ü doğumdan sonraki iki ay içerisinde diğer ek gıdaları almışlardır. Bebekler 2–3

aylık olduğuunda, yalnız yüzde 16' sı tek başına anne sütü ile beslenmektedir. 2-3 aylık çocuklarda ek gıda alanların yüzdesi artarak yüzde 78' e çıkmıştır (135).

2006 yılında yayınlanan Tunçel ve arkadaşlarının (136) Samsun' da yaptıkları bir çalışmada; formulaya başlama nedeni olarak bebeğin emmek istememesi (% 34.2) ve anne sütünün yetmemesi (% 32.9) en önemli nedenler olarak bildirilmiştir ki, bizim çalışmamızda anne sütünün yetmemesi nedeni % 75' lik bir oranla birinci sırada olup, bebeğin meme almaması % 5 ile dördüncü sıradadır. Yine bu çalışmada toplanan olguların % 37.6 sının gebeliği sırasında ve doğum sonrası dönemde emzirme ile ilgili bilgi almadığı, bilgi alan annelerin bilgi kaynakları ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak sağlık çalışanları ve yakın çevre olarak (sırasıyla % 56.3 ile ebe-hemşire, % 27.8 yazılı görsel basın, % 10.6 hekim, % 5.3 ile akraba ve arkadaş) bildirilmiştir.

Sanlı ve arkadaşlarının (137) 2006 da yayınladığı çalışmada ise, anneler bebeklerini emzirme kararını verirken evdeki büyüklerin ve çevrenin yanı sıra çeşitli basılı eğitim malzemeleri ile basın yayın organları ya da sağlık çalışanları tarafından verilen bilgilerden etkilendiklerini belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada annelerin formula başlama kararını nasıl verdikleri konusundaki ifadeleri sık uyanma, annenin ilaç kullanması, annenin hamile kalması, kayınvalidenin isteği, formulanın daha besleyici olduğu şeklindedir. Tunçel ve arkadaşlarının (138) yaptığı diğer bir çalışmada ise, sütten kesme nedenleri sütün yetmemesi (% 28.7), işe başlama (% 20.4), yeterince anne sütü verildiğinin düşünülmesi (% 19.4) ve bebeğin emmek istememesidir (% 17.6).

Bu çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak bebek beslenmesinde annelerin bilgi kaynağı olarak sağlık personeli birinci sırada olmakla birlikte özellikle Sanlı ve arkadaşlarının (137) çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi, çevre ve büyüklerinde önemli bir etkisinin olduğu görülmektedir. Yine Koçoğlu ve arkadaşlarının (139) çalışmasında kayınvalidesi ile oturan ailelerde bebek beslenmesinde söz sahibi olan kişinin daha çok kayınvalide olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı çalışma anne sütünün ilk 6 ayda en yararlı besin olduğunun annelerin % 91.2' si tarafından bilindiğini, ne kadar süre tek başına yeterli olduğunu ise annelerin ancak % 58.8'inin bildiğini ortaya koymuştur.

Bu çalışmaların bize gösterdiği annelerin eğitim ve sosyal düzeyleri ne olursa olsun hepsinin anne sütünün çocuklarının gelişimi ve hastalıklardan korunması için en yararlı besin olduğunu bildiği ve anne sütü vermeye başladığı görülmüştür. Zaten Türkiye' de emzirmenin yaygın olduğu ve tüm çocukların % 97' sinin bir süre emzirilmiş olduğu bilinmektedir (135). Ancak, esas endişe yaratan aşama, annelerin ne zaman

formulaya başlanması gerektiği konusundaki kararlarıdır. Aile büyüklerinin ve yakınlarının bu konudaki önerileri, çoğu zaman bebeğin kilo alımını değerlendirmeden, gereksiz ek gıdalara başlanarak bebeğin anne sütünden uzaklaşmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

Bizim olgu grubumuzda annelere emzirmeyle ilgili olarak sağlık kuruluşlarından aldıkları desteği yeterli görüp görmedikleri sorulduğunda 58 olgu (% 72.5) yeterli 15 olgu (% 18.8) kısmen yeterli, 7 olgu (% 8.8) yetersiz bulunduğunu söyledi. Sanlı ve arkadaşlarının çalışması, annelerin özel doktor muayenelerine veya hastanelerin sağlam çocuk polikliniklerine gittikleri zaman beslenme konusunda sözlü olarak eğitildiklerini ve yazılı materyallere ulaşabildiklerini, ancak gebelik takipleri ya da çocuklarını aşılama için sağlık ocağına götürmelerine rağmen bu sırada kendilerine anne sütü ve beslenme ile ilgili bilgilerden söz edilmediğini göstermiştir (137). Tunçel ve arkadaşlarının çalışmasında toplanan olguların % 37.6' sının gebeliği sırasında ve doğum sonrası dönemde emzirme ile ilgili bilgi almadığı ifade edilmiştir (136). Doğumların % 95.4' ünün hastanede gerçekleştiği göz önüne alındığında, annelerin tamamına yakınının, en azından bir kez sağlık personeli ile karşılaştığı ve bu durumun "kaçırılmış fırsat" olduğu söylenebilir. Dolayısıyla, annelerle her karşılaşma bir fırsat olarak kabul edilmeli ve eğitim amacıyla değerlendirilmelidir.

Tunçel ve arkadaşlarının (138) yaptığı çalışmada anne adayları ve annelerle yakın ilişkide olan ve anne sütünün yararlarını her fırsatta dile getirmesi beklenen ebelerin, anne sütü ve emzirme konusunda yeterli bilgiye sahip olmakla birlikte; uygulamada genel toplum davranışlarına benzer davranışlarda bulundukları ve hastanede formula verilmeyenlerin tek başına anne sütü ile daha uzun süre beslendikleri saptanmıştır. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının (140) 2000 yılında yayınladıkları araştırmada da hastanede formula verilmesinin tek başına anne sütü ile beslenme oranını azalttığı gösterilmiştir. Ebeler ve hekimler anne sütü gibi halka eğitim vermeleri beklenen bir konuda uygulamaları ile örnek olmak yükümlülüğündedir. Sadece anne sütü verme süresini uzatmak için hastanede formula verilmesinin önüne geçilmesi, bunun için "bebek dostu hastanelerin" yaygınlaşması ve uygulamalarının kontrol edilmesi, emzirme süresinin uzatılması için de hem emzik hem de biberon kullanımının önüne geçilmesi gerekmektedir. Bunun için annelerin bebek sahibi olmadan önce ve olduktan sonra, anne sütü ve emzirme ile ilgili yeterli bilgi edinmeleri sağlanmalıdır. Saner ve arkadaşlarının (141) çalışmasında; 3. ay sonunda emzirme oranı, doğumdan hemen sonra ve 2–3. günde bilgi verilenlerde % 95 oranında bulunurken; sadece bir

kez görüşülen ile hiç görüşülmeyenlerde sırasıyla % 50 ve % 20 olarak bulunmuştur. Çalışma birebir eğitimin önemini çarpıcı şekilde vurgulamaktadır.

Çalışmamızda 52 olgu (% 86.7) formulayı doğru şekilde 4 olgu (% 6.7) çok sulandırarak, 4 olgu (% 6.7) az sulandırarak hazırlamaktaydı. Hazır formülada kullanımın artmasına rağmen pahalı olması nedeniyle çok sulandırılarak kullanıldığı bildirilmektedir (142). Türkiye’ de formül kullanımı ile ilgili pek veri olmamasına rağmen bizim çalışmamızda çok sulandırma oranının az olması özellikle malnütrisyonu olmayan bebeklerin seçilerek çalışmaya alınmış olması olabilir.

Çalışmamızda ailenin gelir düzeyi, annenin ve babanın eğitim seviyesi ile beslenme şekli arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Tunçel ve arkadaşlarının (136) 2006’ da yaptıkları çalışmada annelerin eğitim düzeyi ile tek başına anne sütü ile beslenme arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ünsal ve arkadaşlarının (143) 2005’ de yayınladıkları çalışmalarında bizim sonuçlarımızla uygun olarak anne yaşı, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, aile tipi ve ailenin yaşadığı yer ile ilk altı ay tek başına anne sütü verme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada bizden farklı olarak, aile gelir düzeyinin yüksek olmasının anne sütü verme süresini kısalttığı bildirilmektedir. Altıncaynak ve arkadaşlarının (144) çalışmalarında da annenin eğitim düzeyi yükseldikçe anne sütü verme süresinin kısaldığı bildirilmiştir. TNSA 2003 sonuçlarına göre de tek başına anne sütü alan bebeklerde, ortanca emzirilme süresi çok kısa olup tüm alt gruplar için bir aydan daha azdır. Yine TNSA 2003’ de eğitimi olmayan annelerin çocukları daha uzun süre emzirdikleri bulunmuştur (135). Bundan farklı olarak, Yılmaz ve arkadaşlarının (145) 1999’ da gerçekleştirdikleri çalışmada ise üniversite mezunu annelerin daha uzun süre anne sütü verdiği görülmüştür. Bizim çalışmamıza maksimum 6 aylık bebekler dahil edildiği ve seçilmiş bir grup alındığı için emzirme süresiyle ilgili bir verimiz yoktur.

Ülkemizde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel riketsin bebek ve çocukları etkileyen önemli bir sorun olduğu, hastalığın sıklığının % 1.67–19 arasında değiştiği bildirilmektedir. Doğurganlık yaşındaki kadınların yetersiz D vitamini alımı, örtünme ve yaşam tarzı nedeniyle yetersiz güneş ışığı alma gibi nedenlerle ortaya çıkan maternal D vitamini yetersizliği, nutrisyonel rikets sıklığının artmasına yol açan önemli bir nedendir. Bu nedenle yenidoğan döneminden itibaren D vitamini desteği önem kazanmaktadır (146). Türkiye’ de infantlarda düzenli D vitamini kullanma oranı bilinmemektedir ama bizim olgu grubumuzda düzenli D vitamini kullanma oranı % 75 idi. Çalışma grubumuz sağlık ocaklarına düzenli aşılama için getirilen olgulardan

seçildiği için bu oran düşük olarak değerlendirildi. Sağlık personelinin özellikle ebe ve hemşirelerin bu konuda daha iyi eğitilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Kalprotektin 36,5 Kd ağırlığında, kalsiyum bağlayıcı protein S100 ailesinin bir üyesidir (76–79).

Kalprotektin esas olarak nötrofillerde ve mononükleer fagositlerin alt gruplarında bulunur. Yapılan çalışmalarda kalprotektinin inflamasyonu işaret eden bir marker olduğu fark edilmiştir (73, 74). Kalprotektin stimüle edilmiş nötrofil ve monositlerden ekstrasellüler olarak salgılanır ve hücre bozulması veya ölümü sonucu açığa çıkar (96). Fekal kalprotektin gaytadaki proteolitik bozulmaya dirençli ve kalsiyum bulunan ortamlarda da stabil kalabilen bir proteindir. Gaita örneklerinde oda sıcaklığında yaklaşık 7 gün stabil olarak kalabilir (7). Fekal kalprotektin konsantrasyonunun İBH' ı lığı olan yetişkin ve çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre yükseldiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (12, 129). İBH' ı lığı olanlarda fekal kalprotektin seviyelerinin artması inflame mukozada bağırsak lümenine nötrofil migrasyonunun artmasına bağlanmıştır. Fekal kalprotektin konsantrasyonunun intestinal inflamasyon yaratan başka durumlarda da artması (bakteriyel gastroenterit gibi) bu hipotezi desteklemektedir (6).

Literatürde sağlıklı infant ve çocuklarda fekal kalprotektin seviyesi ile ilgili olarak birçok çalışma yayınlanmasına karşın fekal kalprotektin konsantrasyonları ve beslenmeyle ilişkisi hakkındaki çalışmalar yetersizdir. Biz, çalışmamızda fekal kalprotektinin intestinal inflamasyonu göstermesinden faydalanarak, beslenme şekillerine göre fekal kalprotektin seviyeleri arasında bir fark olup olmadığını görmek, formülasyona bağlı muhtemel bir inflamasyonu tespit etmek istedik.

Çalışma grubumuzun ortalama fekal kalprotektin seviyesi 11.54 ± 7.3 mg/L (4–28.9 mg/L), anne sütü alanlarda 8.53 ± 3.51 mg/L (4–15.6 mg/L), karışık beslenenlerde 9.57 ± 3.81 mg/L (4–16 mg/L), prebiyotikli formula ile beslenenlerde 11.34 ± 6.04 mg/L (5.75–28.9 mg/L), standart formula ile beslenenlerde ise 16.08 ± 5.96 mg/L (9.32–27.51 mg/L), olarak bulundu. Kız ve erkek infantlar arasında fekal kalprotektin seviyeleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,8$). Kız ve erkekler arasında fekal kalprotektin seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmaması yapılan diğer çalışmalarla uyumluydu (6, 13, 147).

Literatürde sağlıklı infantlarda fekal kalprotektin değerlerinin, daha büyük çocuklar ve yetişkinlerden yüksek olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir.

Roseth' in (7) orjinal bir çalışmasında sağlıklı yetişkinlerde ortalama fekal kalprotektin seviyesi 2 mg/L bulunmuş ve cut of değeri olarak da 10 mg/L önerilmiştir. Farklı tekniklerle yapılan çalışmalarda ise yetişkinlerde cut of değeri 50 μ g/g olarak

önerilmiştir (128). Sağlıklı çocuklarda da buna benzer değerler elde edilmiştir. Bunn ve arkadaşlarının (127) çalışmalarında sağlıklı kontrol grubunda (ortalama yaş 6.8 yıl) fekal kalprotektin seviyesi 2.1 mg/L, Ülseratif Kolit' de 11.5mg/L (ortalama yaş 10.9 yıl) ve Crohn hastalığında 14.0 mg/L (ortalama yaş10.9) olarak bulunmuştur. Yine Bunn ve arkadaşlarının (148) bir başka çalışmalarında kolonoskopi ve Tc⁹⁹ tarama incelemesi öncesi 36 çocukta (yaş grubu 2.3–15.4) sağlıklı çocuklarda fekal kalprotektin seviyesi 4.9 mg/L, Crohnlu hastalarda 13.3 mg/L, ülseratif koliti olan çocuklarda 18.3 mg/L bildirilmiştir. Bu çalışmalardaki veriler Tablo 32' de özetlenmiştir.

Tablo 32: Daha önce yapılmış olan çalışmalardaki sağlıklı ve İBH'lı olan çocuklardaki fekal kalprotektin değerleri

		Ort. Yaş(yıl)	Ort. fekal kalprotektin Değeri (mg/L)
Bunn ve ark. (Şubat 2001) (127)	Sağlıklı	6.8	2.1
	Ülseratif Kolit	10.9	11.5
	Crohn	10.9	14
Bunn ve ark. (Temmuz 2001) (148)	Sağlıklı		4.9
	Ülseratif Kolit	8.5	13.3
	Crohn		18.3
Carroll ve ark. (2003)(149)	Preterm	12/365	98
Bizim çalışmamız	Sağlıklı	2.9/12	11.54

Olgu grubumuzun tamamının ortalama fekal kalprotektin konsantrasyonu sağlıklı çocuklarda bildirilen değerlerden çok daha yüksek iken, İBH' lığı olan çocukların fekal kalprotektin konsantrasyonları ile benzerlik göstermekteydi.

Farklı tekniklerle (gram başına mikrogram olarak) yapılan çalışmalarda da sağlıklı infantlarda yüksek fekal kalprotektin düzeyleri gösterilmiştir. Aşağıdaki tablolar (Tablo 33, 34, 35, 36) incelendiğinde; bizim sonuçlarımızla benzer olarak, sağlıklı infantların fekal kalprotektin düzeylerinin, sağlıklı çocuk ve yetişkinlerden yüksek, İBH' lığı olan çocukların fekal kalprotektin konsantrasyonlarıyla benzer olduğu görülmektedir. Tablo 33' de sağlıklı yetişkinlerde bulunan fekal kalprotektin değerleri, Tablo 34' de sağlıklı çocuklarda bulunan fekal kalprotektin değerleri, Tablo 35' de

sağlıklı infantlarda bulunan fekal kalprotektin değerleri, Tablo 36' de İBH' lığı olan çocuklarda bulunan fekal kalprotektin değerleri özetlenmiştir.

Tablo 33. Sağlıklı yetişkinlerde fekal kalprotektin değerleri (µg/g.)

Referans	Yıl	Vaka sayısı	Ort.fekal calprtectin değerleri(µg/g)
Wassel ve ark.(150)	2004	27	9.3
Dolwani ve ark.(151)	2004	26	10
Costa ve ark.(152)	2003	34	11
Carroccio ve ark.(153)	2003	10	20
Ton ve ark.(128)	2000	59	26
Poullis ve ark.(154)	2004	320	27
Husebye ve ark.(132)	2001	19	30

Tablo 34. Sağlıklı çocuklardaki fekal kalprotektin değerleri (µg/g)

Referans	Yıl	Vaka sayısı	Ort. fekal kalprotektin değerleri (µg/g)
Fagerberg ve ark.(6)	2003	117	14
Carroccio ve ark.(153)	2003	10	15
Nissen ve ark.(155)	2004	21	17
Berni Canani ve ark.(147)	2004	76	28
Olafsdottir ve ark.(13)	2002	24	40
Rugtveit ve ark.(15)	2002	15	49

Tablo 35. Sağlıklı infantlardaki fekal kalprotektin değerleri (µg/g)

Referans	Yıl	Vaka sayısı	Yaş	Ort. fekal kalprotektin değerleri (µg/g)
Campeotto ve ark.(14)	2004	69	1 hafta	167
Nissen ve ark.(155)	2004	16	1–2 hafta	235
Rugtveit ve ark.(15)	2002	20	6 hafta	264
Rugtveit ve ark. (15)	2002	20	3 ay	269
Olafsdottir ve ark.(13)	2002	27	6 hafta	278
Nissen ve ark. (155)	2004	11	1–2 hafta*	150

*preterm infant

Tablo 36. İBH' lığı olan çocuklarda fekal kalprotektin değerleri (µg/g)

Referans	Yıl	Vaka sayısı	Ort. fekal kalprotektin değerleri (µg/g)
Carraccio ve ark.(153)	2003	8	260*
Berni Canani ve ark. (156)	2006	17	305*
Nissen ve ark.(155)	2004	18	237***
Olafsdottir (13)	2002	17	293***
Berni Canani ve ark.(156)	2006	10	340**

* Crohn ** Ülseratif Kolit ***İBH

Olafsdottir ve arkadaşlarının (13) çalışmalarında infantil koliği olan infantlar, sağlıklı infantlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklar ve rekürren karın ağrısı olan çocuklarda fekal kalprotektin seviyeleri araştırılmış ve yaşla negatif korelasyonunun olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı infantların fekal kalprotektin seviyeleri 1 yaşından büyük sağlıklı çocuklardan anlamlı olarak yüksek ve İBH' lığı olanlarla benzer bulunmuştur. Yine Golden ve arkadaşları (133) infantlarda kalprotektin seviyelerinin çocuk ve yetişkinlerden yüksek olduğu ve kendi içlerinde de yaş arttıkça bir azalma olduğu bildirilmiştir. Preterm bebeklerde de matür yenidoğanlar gibi yüksek fekal kalprotektin düzeyleri bulunmuştur. Carrol ve arkadaşlarının (149) prematürelerdeki NEC (Nekrotizan enterokolit) ile ilgili olarak yaptıkları çalışmalarında NEC' li grupta fekal kalprotektin konsantrasyonu 288,4 mg/L iken, kontrol grubunda (ortalama gestasyonel yaş 30 hafta) fekal kalprotektin seviyesi 98 mg/L olarak bulunmuştur. Nissen ve arkadaşları da (155) sağlıklı pretermelerde (ortalama gestasyonel yaş 31 hafta) fekal kalprotektin seviyesini 150 µg/g olarak bildirmişlerdir.

Fekal kalprotektinin infantlarda yüksek olmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili birçok teori öne sürülmüştür.

Örneklerin toplanma şekillerinin fekal kalprotektin konsantrasyonlarını değiştirebileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi gayta örnekleri çocukların bezlerinden alınmış olup; bu yöntem bu yaş grubundaki fekal kalprotektin yüksekliğine katkıda bulunabilir. Çünkü çocuk bezi gaytanın sıvı kısmını absorbe ettiği için fekal kalprotektin seviyesi daha yüksek konsantrasyondaymış gibi

bulunabilir. Olafsdottir ve arkadaşlarının (13) çalışmasında 5 aynı infanttın, bezden (çocuk kakasını yaptıktan 5 dk. sonra) ve direkt olmak üzere iki farklı örnekte fekal kalprotektin çalışılmış ve bezden alınan örneklerde fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı olarak %30 daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu dönemde fekal kalprotektin seviyeleri yetişkinlerden çok daha yüksek olduğu için bu %30'luk fark tek başına açıklayıcı değildir.

İnfantil dönemdeki yüksek fekal kalprotektin değerlerini açıklayabilmek için anne sütünde fekal kalprotektin seviyeleri çalışılmış fakat plazmadakinden daha düşük bulunmuştur (13). Bu da infantil dönemdeki yüksek fekal kalprotektin değerlerini açıklamada yardımcı olmamıştır.

Bu yüksekliğin yaşamın erken dönemlerinde bağırsak lümenine nötrofil veya makrofaj göçüne bağlı olabileceğini ileri sürülmüştür. Yaşamın ilk haftasında intestinal kolonizasyonun yerleşmesi ve intestinal flora tarafından güçlü kemotaktik ajanların üretilmesi (*formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine* gibi) granülositlerin transepitelyal göçünü stimüle edebileceği ve fekal kalprotektinin intraluminal konsantrasyonunu artırmaya yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (15).

Bazı yazarlar da yüksek kalprotektin konsantrasyonlarının intestinal matüriteye bağlı olarak geçirgenliğin artışından dolayı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (14). Gastrointestinal kanalın maturasyonu, intestinal permeabilite ile ilişkili olarak doğumdan itibaren işleyen dinamik bir süreçtir. Doğumda yüksek olan intestinal permeabilite yaşamın ilk haftasında progresif olarak azalmaya başlar. Bazı faktörler, postnatal yaş, beslenme metodu gibi, intestinal maturasyonun gelişmesinde rol oynayarak intestinal permeabilitenin azalmasını sağlarlar (157). Bezerra ve arkadaşlarının (158) çalışmalarında yenidoğanlarda laktoza karşı intestinal permeabilite yetişkinlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş, Weaver ve arkadaşları (159) ise laktuloz ve mannitol içeren formüllerle beslenen yenidoğanlarda pasif intestinal permeabiliteyi araştırmışlar ve laktuloza karşı, oral beslenmenin 4. gününde intestinal permeabilitenin matürleştiğini bulmuşlardır. Mukozal bariyerin artmış geçirgenliği bağırsak lümenine granülosit göçünü artırıcı etki yapabilir. Dikkat edildiğinde yüksek kalprotektin seviyelerinin İBH'li olan yetişkinlerde intestinal geçirgenliğin artmasına bağlı olduğu görülmektedir. Berstad ve arkadaşları (160) Crohn hastalığında yüksek fekal kalprotektin seviyeleri ile intestinal permeabilite arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle özellikle çocuklarda artmış intestinal permeabilite incelenmiş ve intestinal inflamasyonla ilişkili bulunmuştur (14).

Olgu grubumuzda beslenme şekilleri ile fekal kalprotektin seviyeleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldığında; anne sütü, karışık beslenme ve prebiyotikli formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yokken, standart formula ile beslenen bebeklerin fekal kalprotektin düzeyi diğer üç grubun fekal kalprotektin düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu.

Literatürde infantların beslenme şekilleri ve fekal kalprotektin düzeyleri ile ilgili olarak iki çalışma bildirilmiştir.

Golden ve arkadaşları (133) anne sütü ile beslenen infantların fekal kalprotektin düzeyinin formula ile beslenenlerden anlamlı olarak düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Yalnız bu çalışmada formulanın prebiyotikli olup olmadığı bildirilmemiş idi, muhtemelen standart formula idi. Bizim çalışmamızda bu çalışmayla uyumlu olarak anne sütü ile beslenen bebeklerde, standart formula alan bebeklere göre fekal kalprotektin düzeyleri daha düşük olarak bulundu.

Golden, anne sütü alan bebeklerde fekal kalprotektin konsantrasyonunun daha düşük olmasını anne sütünün immün süpresif etkilerine ve anne sütü alan bebeklerde intestinal geçirgenliğin daha hızlı azalmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. (133). Bununla ilgili olarak yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Grazioso ve arkadaşları (161) insan sütü ve nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada; hem colostrumun hem de matür sütün antioksidan özellikleri olduğu, nötrofil enzimlerini (*myeloperoxidaz* β -*glucuronidaz*, ve lizozim) ve fagositik aktiviteyi deprese ettiklerini ve antienflamatuvar özellikleri olduğunu bildirmişlerdir. Bode ve arkadaşları (162) ise insan sütündeki oligosakkaridlerin antienflamatuvar etkileri olduğunu göstermişlerdir. Shulman ve arkadaşları (163) ise anne sütüyle beslenmenin formuyla karşılaştırıldığında intestinal geçirgenlikte azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın Colome ve arkadaşlarının (157) çalışmasında ise anne sütü veya formula (prebiyotikle desteklenmiş veya desteklenmemiş) ile beslenen infantların intestinal geçirgenlikleri arasında bir fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda prebiyotikli formula ile beslenen bebeklerde fekal kalprotektin konsantrasyonlarının, standart formula ile beslenenlerin aksine anne sütüyle beslenenlerle benzer bulunmuş olması, bize haklı olarak bu farklılığın nedeninin prebiyotiklere ve prebiyotiklerin sağladığı anne sütü ile beslenen bebeklerdekine benzer intestinal floraya bağlı olabileceğini düşündürdü.

Campeotto ve arkadaşlarının (14) çalışmasında ise anne sütü, standart formula ve prebiyotikli formula ile beslenen 3 grupta fekal kalprotektin seviyeleri karşılaştırılmış (anne sütü 204 μ g/g, standart formula 148 μ g/g, prebiyotikli formula 144 μ g/g)

aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yalnız bu çalışmada gayta örnekleri yaşamın ortalama 4. gününde (3-7gün) alınmıştır. Bizim çalışmamıza alınan bebekler gayta örnekleri alındığında en az 1 aydır formula (prebiyotikli veya prebiyotiksiz) kullanmaktaydılar ki beslenme şeklinin ince bağırsaklarda yaptığı muhtemel bir etkileşimi saptamak açısından 1 aylık bir beslenme periyodunun daha anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Anne sütü ile beslenen infantlarda intestinal florada bifidobakterilerin baskın hale gelmesi 6–7.günlerde olur (42). Euler ve arkadaşlarının (164) yaptığı fruktooligosakkaridle desteklenmiş formulaların intestinal flora üstündeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında ise, intestinal floranın başta benzer olduğu gruplar arası farkın 7. günden sonra oluştuğu bildirilmiş, Boehm ve arkadaşları (165) ise GOS ve FOS destekli formulalarla beslenen preterm infantlarda bifidojenik etkinin 14. günde gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Prebiyotikler bildiğimiz gibi intestinal florada bulunan sınırlı sayıdaki birkaç tür mikroorganizmanın çoğalmasını sağlayan sindirilemeyen besin bileşikleri olarak tanımlanmaktadır (60). Doğumdan hemen sonra barsak florasında E.Koli ve Streptokoklar baskındır. Bebek anne sütü aldıkça, bunlar azalırken Bifidobakteriler artmaya başlar. Yaşamın ilk haftasında anne sütü ile beslenen bebeklerin bağırsak florasında Bifidobakteriler baskın iken formula ile beslenen bebeklerin bağırsaklarında Enterobakter türleri baskındır (46). Anne sütünün oluşturduğu floranın bebek için yararlı olduğu geniş bir konsensusla kabul edilmiştir (42). Anne sütünün majör komponenti olan oligosakkaritler insan sütünün “bifidojenik faktörü” olarak tanımlanırlar (43). Anne sütü ile beslenen bebeklerde Bifidobakterilerin tam olarak baskın hale geçmesi postnatal 7. günde olurken, yaşamın birinci ayında bu flora stabilleşir ve patojen mikroorganizmaların çoğalmasını baskılar (44). Yenidoğan bağırsak flora gelişiminin önemi anlaşıldığından bu yana anne sütü alan bebeklerdeki intestinal florayı oluşturmak için prebiyotik ve probiyotik içeren formulalar üretilmeye başlanmıştır.

Günümüzde probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımı ile normal mikrofloranın oluşturulabileceğine yaygın olarak inanılmaktadır (44). İnsan sütündeki oligosakkaridler çok kompleks moleküllerdir. İnfant formulalarındaki oligosakkaritler, anne sütündeki oligosakkaritlerin yapısal olarak eş ve benzeri değildir. Bu nedenle diğer orjinli oligosakkaridler bifidojenik etkileri açısından test edilmişlerdir. Bu konuyla ilgili olarak en önemli oligosakkaridler Galaktooligosakkarid (GOS) ve fruktooligosakkarid (FOS) dir. GOS laktozdan enzimatik olarak sentez edilir ve insan sütündeki GOS’la yapısal olarak birçok benzerlik taşır (42). Fermentasyonları sonucu kısa zincirli yağ asitlerini oluşturan fruktooligosakkaritlerin kolondaki enflamatuvar ve neoplastik hücrelerin

kontrolünde etkili olabileceği bildirilmiştir. Fruktooligosakkaritlerin fermentasyonu sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri (bütirat, propiyonat, asetat) sodyum, kalsiyum ve su emilimini artırmakta, ileal ve kolonik epitelyal hücrelerin çoğalmasını sağlamaktadır. GİS motilitesinin düzenlenmesinin yanı sıra, mukozanın kan akımını artırarak, kolon epiteli üzerinde trofik etki göstermektedirler (41).

Prebiyotikle desteklenmiş formulalar ve anne sütü ile beslenen infantlarla ilgili olarak literatürde birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak insan sütünün nötr oligosakkaridleriyle benzerlik sağlamak için prebiyotik olarak % 90 oranında kısa-zincirli galaktooligosakkarid ve % 10 oranında uzun-zincirli fruktooligosakkarid içeren karışımlar kullanılmış ve bunların prebiyotik etkilerinin doza bağımlı olduğu bildirilmiştir (44, 166, 167).

Bakker-Zierikzee ve arkadaşları (168) yaşamın ilk 4 ayındaki bebeklerde GOS ve FOS içeren formulaların etkilerini araştırmış; GOS ve FOS'lu formulalarla beslenen bebeklerin intestinal florasının metabolik aktivitesini (pH, asetat oranı gibi) anne sütüyle beslenenlerle benzer bulmuşlardır. Knol J. ve arkadaşları (169) ise standart ve prebiyotikli formula ile beslenen iki grubu karşılaştırmış, prebiyotikli grupta Bifidobakteri oranının anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmiştir (169). Yine başka bir çalışmada % 90 galaktooligosakkarid ve %10 fruktooligosakkarid olacak şekilde prebiyotik karışımı ile desteklenmiş formula ile beslenen preterm infantlarda Bifidobakteri oranı anne sütü ile beslenenlere benzer, standart formula ile beslenenlerde ise düşük bulunmuştur (165). Biz de çalışmamızda GOS ve FOS karışımı ile desteklenmiş prebiyotikli formula kullandık.

Prebiyotiklerin bağırsaklardaki antienflamatuar etkileri hem intestinal flora aracılığıyla, hem de fermentasyonları sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitlerinin mukozal inflamasyonu inhibe edici etkisiyle oluşmaktadır. Yararlı floranın metabolik ürünleri bağırsak epitel hücrelerinde mukozal bütünlüğü sağlar ve proinflamatuar ajanlarla yarışarak mukozaya tutunmalarını engellerler (170).

İntestinal floranın bağırsak inflamasyonu ile ilişkisi birçok çalışmada bildirilmiştir. İlk olarak Onderdonk ve arkadaşları 1981' de (171) germ-free (Germ-free: Germfree tekniklerle bir izolatörde oluşturulan, yaşatılan ve virüs, bakteri, mantar, protozoa ve diğer saprofitik veya parazitik formları içeren tüm canlıların olmadığı gösterilen histerektomili hayvan) hayvanlarla yaptıkları çalışmalarında, bu hayvanlarda bağırsak inflamasyonu olmadığı, GİS' de bakteriyel kolonizasyon oluştuğundan sonra İBH' lığı geliştiğini bildirmişlerdir. İkinci olarak Swidsinski ve arkadaşları (172) Crohn

hastalığında, inflame mukozada *Bakteroides* ve *Enterobakteri* türlerinin konsantrasyonlarının yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Buna karşın yararlı bakterilerin, immün cevabı artırıp immünitinin düzenlenmesinde etkili olduğu; intestinal geçirgenliği azaltıp, epitelyal savunma mekanizmasını artırdığı ve mukozal inflamasyonu engellediği gösterilmiştir (173, 174, 175). Zhang ve arkadaşları (176) İBH' lığı olan hastalarda, probiyotik olarak *Lactobasillus Rhamnosus* kullanmışlar ve doza bağımlı olarak ($1 \times 10^{6-8}$ cfu/L), TNF- α bağımlı IL-8 düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Gionchetti ve arkadaşları (177) laktobasillus, bifidobakteri ve streptokok türlerinden oluşan bir probiyotik karışımını, poşitis sonucu cerrahi rezeksiyon uygulanmış ülseratif kolitli hastalara her gün vermiştir. 9 aylık takip sonucunda, kontrol grubunda relaps oranı % 100 iken probiyotik karışımı alan grupta relaps oranı % 15 olarak bulunmuştur. Mimura ve arkadaşları da (178) poşitisli hastalarda yine aynı probiyotik karışımı kullanmışlar, remisyon oranı probiyotik alan grupta % 85, plasebo grubunda ise % 6 olarak bildirilmiştir. Arslanoğlu ve arkadaşları (179) yaşamın ilk 6 ayında prebiyotikli formulaların tekrarlayan enfeksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırmışlar prebiyotikli formula ile beslenen bebeklerde enfeksiyon görülme sıklığı ve tekrarlama oranının azaldığı bulunmuş ve bu etki intestinal floranın immünmodülatör etkisine bağlanmıştır. Casellas ve arkadaşları (180) ise Ülseratif Kolitli hastaların bir bölümüne oligofruktoz ile zenginleştirilmiş inülin bir bölümüne plasebo (maltodekstrin) vermiş, birinci grupta 7. günde fekal kalprotektin seviyesinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiş, diğer grupta ise bir değişiklik olmamıştır.

Sonuç olarak fekal kalprotektin düzeyi aracılığı ile intestinal inflamasyon araştırılmış, en düşük değer tek başına anne sütü ile beslenen infantlarda bulunmuştur. Infantlarda; formula alsalar bile, anne sütünün devam edilmesinin inflamasyonu baskıladığı düşünülmüştür. Anne sütünün hiç verilemediği infantlarda, prebiyotikli formula ile beslenenlerde fekal kalprotektin seviyesinin anne sütü ile beslenen bebeklerdekine benzer olması, prebiyotiklerin intestinal florayı anne sütü alan bebeklerdekine benzer yapması ve bu intestinal floranın olumlu etkilerine ve fermentasyon sonucu oluşan metabolik ürünlerin (kısa zincirli yağ asitleri) antiinflamatuvar etkilerine bağlanabilir. İntestinal kolonizasyonun daha sağlıklı oluşmasını hedefleyen formula modifikasyonunun standart formulaya göre daha olumlu fizyolojik etkiler oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

Yinede bu konuda bizim çalışmamızın bir başlangıç olduğu, özellikle infant ve çocuklarda beslenmenin metabolik etkileri ile ilgili olarak geniş çaplı araştırmalar yapılması gerektiğini vurgulamaktayız.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Erzurum ili merkezinde beslenme şekillerine göre 20' şer kişilik 4 grup (tek başına anne sütü, anne sütü+formula, tek başına formula (standart ve prebiyotikli formula olmak üzere) seçilerek gayta örneklerinde kalprotektin çalışıldı. Aynı zamanda olguların annelerine anket formu uygulanarak tek başına anne sütü ile beslenme ve formulaya başlama nedenleri de sorgulandı.

1. Annelerin formulaya başlamalarındaki en sık etkenin; kilo takibi yapılmadığı halde, çocuğun çok ağlaması, sık sık uyanması gibi nedenlerle anne sütünün yetmediğini düşünmeleri olduğu görüldü.
2. Annelerin, bebeklerinin beslenmesi ile ilgili en çok yararlandıkları kaynakların, sağlık çalışanları, aile büyükleri ve yakın çevre olduğu görüldü. Annelerin bebek beslenmesinde basın yayın organlarından yararlanma oranı (% 5) çok düşüktü. Bu oranın bu kadar düşük bulunması çalışmanın Sağlık ocaklarında yapılması ile ilişkilendirildi.
3. Bu nedenle ilk 6 ay tek başına anne sütü ile beslenmede sağlık çalışanlarına önemli bir görev düştüğü, daha sağlıklı bir nesil için sağlık çalışanlarının sık aralıklarla hizmet içi eğitimden geçmesi ve annelerin anne sütü vermesi için eğitilmeleri ve desteklenmeleri gerektiği düşünüldü.
4. Çalışmaya alınan olguların ortalama fekal kalprotektin değerleri $11,54 \pm 7,30$ mg/L (4–28.9 mg/L) bulundu. Önceki çalışmalarda bildirildiği gibi, sağlıklı çocuk ve yetişkinlerin fekal kalprotektin değerlerinden daha yüksek idi.
5. Fekal kalprotektin seviyeleri tek başına anne sütü alanlarda 8.53 ± 3.51 mg/L (4–15.6 mg/L), anne sütü+formula alanlarda 9.57 ± 3.81 mg/L (4–16 mg/L), prebiyotikli formula alanlarda 11.34 ± 6.04 mg/L (5.75–28.9 mg/L) ve standart formula alanlarda 16.08 ± 5.97 mg/L (9.32–27.51 mg/L) idi.
6. Tek başına anne sütü ile beslenen infantlarda fekal kalprotektin düzeyi en düşük olarak bulunmuştur. Bu sonuç; beslenme şekilleri ile intestinal enflamasyon arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmamızda, ilk 6 ay tek başına anne sütü verilmesinin gerekliliğini bir kez daha göstermektedir.
7. Tek başına anne sütü, anne sütü+formula, prebiyotikli formula ile beslenen infantların fekal kalprotektin seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

8. İnfantlara formula verilse bile anne sütüne devam edilmesinin önemli olduğu görülmektedir.
9. Standart formula ile beslenen grubun fekal kalprotektin seviyesi tek başına anne sütü, anne sütü+formula ve prebiyotikli formula ile beslenen infanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu.
10. Standart formula alan grupta, diğer gruplara oranla fekal kalprotektin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunması; buna karşın prebiyotikli formula alanlarla anne sütü alanların fekal kalprotektin düzeylerinin benzer olması; bize bu farklılığın, prebiyotiklerin direkt veya intestinal florada yaptıkları etki nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.
11. Anne sütü ile beslenemeyen bebeklerde standart formula yerine daha sağlıklı intestinal kolonizasyonun oluşmasını hedefleyen modifiye edilmiş formulaların kullanımı daha iyi fizyolojik etkiler oluşturduğu düşünüldü.
12. Bulduğumuz fekal kalprotektin değerlerinin bundan sonra infanlarda yapılacak diğer çalışmalar için referans değerleri olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Fagerhol MK, Dale I, Anderson I. Release and quantification of leukocyte derived protein (L1). *Scand j.Haematol* 1980; 24: 393–8.
2. I Striz, I. Trebichawsky. Calprotectin a pleotropic molekül in acute and chronic inflammation. *Physiol Res* 2004; 53: 245–253.
3. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leucocytes. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 24–34.
4. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Fagerhol MK. Emerging role of calprotectin in gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18: 756–762.
5. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I: Purification and partial characterization of highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem* 1983; 134: 1–6.
6. Fagerberg UL, Lööf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 468–472.
7. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27: 793–798.
8. Roseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK et al. Fecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? *Scand J Gasroenterol* 1993; 28: 1073–1076.
9. John B, Kronborg O, Ton HI, Kristinsson J, Fuglerud P. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. *Scand J Gasroenterol* 2001; 36: 291–296.
10. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium -111- labeled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34: 50–54.
11. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 247–255.
12. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B et al. A Simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut.*2000; 47: 506–513.
13. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Fecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr* 2002; 91: 45–50.
14. Campeotto F, Butel MJ, Kalach N, Derrieux S et al. High fecal calprotectin concentrations in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: 353–355.

15. Rugtveit J, Fagerhol MK. Age dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 34: 323–324.
16. Kalkanoğlu SS. Tamamlayıcı beslenme. Katkı Pediatri 2006; 28;s.179-189.
17. Coşkun T. Anne sütü ile beslenme. Katkı Pediatri 2003; 25; s.185–198.
18. Gür E. Sağlam çocuğun beslenmesi I. İlk 6 ayda süt çocuğunun beslenmesi. Oşar Z, Erkan T. Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme. İstanbul: CTF Basımevi 2004; s.147–155.
19. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1998. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, s.123–130.
20. WHO/UNİCEF-Sağlık Bakanlığı; 1990'lı Yıllarda Bebeklerin Anne Sütüyle Beslenmesi. 1992: s.11–20.
21. American Academy of Pediatrics: Pediatric Nutrition Hand Book. Comittee on Nutrition, 3rd ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics 2003.
22. Coşkun T. Laktasyonun anatomi ve fizyolojisi. Katkı Pediatri Dergisi 2003; 25: s.163–183.
23. Demirkol M, Hüner G. Beslenme içinde. Cantez T, Ömeroğlu RE, Baysal SU, Oğuz F. İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2003; s.137–140.
24. Raiha NC, Axelsson IE. Protein nutrition during infancy. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 745–64.
25. Yenson M. “İnsan Biyokimyası”, İstanbul,1984, s. 334.
26. Özalp İ. Besleyici olarak anne sütü. Katkı Ped. Derg.1991; 5–6: s.510–20.
27. Giray H. Anne sütü ile beslenme. Sted 2004;13; s:12–15.
28. Gökçay G, Garibağaoğlu M. Beslenme ve beslenme bozuklukları içinde. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2002; s.183.
29. Gür E. Anne sütü ile beslenme. Turk Ped Arch 2007; 42; s11–5.
30. Nuhoğlu A, Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Beslenme, KTÜ Tıp Fakültesi Yayınları, Trabzon 1989.
31. Özalp İ. Anne sütü ve anne sütü ile beslenme. Katkı Ped. Derg.1996; 1; s.37–52.
32. Heird WC. .Nutrition in. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Teksbook of Pediatrics 17th Edition 2004. p.158.
33. Slusser W, Powers NG. Breastfeeding update 1 immunology, nutrition and advocacy Pediatr Rev.1997; 18: 111–19.
34. Powers NG, Slusser W. Breastfeeding update 2 Clinical Lactation Management. Pediatr Rev 1997;18;1: 47–56.

35. Goldman AS, Garza C, Nichols BL, Goldblum RM. Immunologic factors in human milk the first year of lactation. *J Pediatr.* 1982; 100: 563–67.
36. Alp H, Altınkaynak S, Yıldız L. Anne sütünün enfeksiyonlardan koruyucu etkisi, *Aile ve Toplum Dergisi* 1991; 1;1–4.
37. Hanson LA, Ahistedt S, Andersson B. Protective factors in milk and the development of the immün system. *Pediatrics*, 1985; 75: 172–176.
38. Chandra RK. İmmünological aspects of human milk. *Nutr Rev* 1978; 36: 265–22.
39. Ogra SS, Ogra PL. İmmunologic aspects of human colostrum and milk. *J.Pediatr* 1978; 92: 546–9.
40. Köksal N, Aydoğdu H, Şentürk E, Perçin K, Özkan H. Anne sütünün İmmünolojik Özellikleri. *Güncel Pediatri* 2005; 3: 74–77.
41. Coşkun T. Pro-, Pre-, ve Sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 128–48.
42. Boehm G, Jelinek J, Stahl B et al. Prebiotics in Infant Formulas. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 76–9.
43. Boehm G, Jelinek J, Stahl B, Knol J, Miniello V, Moro GE. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. *Acta Paediatr Suppl.* 2005; 94: 8–21.
44. Moro GE, Arslanoğlu S. Reproducing the bifidogenic effect of human milk in formula-fed infants: Why and how? *Acta Paediatrica*, 2005; 9: 14–7.
45. Özden A. Gastro-İntestinal Sistem ve Probiyotik-Prebiyotik, Synbiotik. *Güncel Gastroenteroloji*; 2005; 9: 124–33.
46. Field JC. The immünological compenents of human milk and their effect on immüne development in Infants. *J Nutr.* 2005;135:1–4.
47. Thorell L, Sjöberg LB, Hernell O. Nücleotides in human milk: sources and matabolism by the newborn infant. *Pediatr Res.* 1996; 40: 845–52.
48. Champe CP, Harvey RA. Lippincott' s Illusrated reviews seridinden: Biyokimya. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 1997; s:43–4.
49. Schlime E, Martin D, Meisel H. Nucleosides and nucleotides: natural bioactive substances in milk and colostrum. *Br J Nutr.* 2000; 1: 59–68.
50. İkizoğlu ÖY, Kırmaz C, Kasırga E, Yüksel H. Pediatrie İmmünnütrisyon. *Astım Alerji İmmünoloji* 2005; 3: 148–157.
51. Gutierrez-Castrellon P, Mora-Magana I, Diaz Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Ramirez-Mayans J, Solomon-Santibanez GA. Immun response to nucleotide – supplemented infant formulae systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2007; 98: 64–7.

52. Aydın A. Yapay beslenme ve ek gıdalar. Sever L, Gür E. Sağlam Çocuk İzlemi.. İstanbul: CTF Basımevi, 2003; s.79–84.
53. Tokatlı A. Bebek mamalarında altın standard, anne sütüne yaklaşmak. Katkı Pediatri Dergisi 2006; 28: s.200-210.
54. Akçakaya N. Hışıltılı (Wheezy) Çocuk: Allerji ve allerjik çocuğa yaklaşım. Yıldırım N, Akçakaya N, Aydemir EH, Öz F. Allerjiler. İstanbul: CTF Basımevi, 2001; s.45–51.
55. Schafer T. Prevention of Atopic Eczema. Evidence Based Guidelines Hautarzt 2005; 56: 232–240.
56. Koletzko B. Fats or Brains. Eur J Clin Nutr 1992; 46; 51–62.
57. Desci T, Koletzko B. Growth fatty acid composition of plasma lipid classes and plasma retinol and μ -tocopherol concentrations in fullterm infants fed formula enriched with ω -3 long chain polyunsaturated fatty acids. Acta Pediatr 1995; 84: 725–732.
58. Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson R. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast and formula fed infants. Am J Clin Nutr 1994; 60: 189–194.
59. Yılmaz M. Prebiyotik ve Probiyotikler. Güncel Pediatri 2004; 2: 142–145.
60. İnanç N, Şahin H, Çiçek B. Probiyotik ve Prebiyotiklerin sağlık üzerine etkileri. Erciyes Tıp Dergisi 2005; 27: 122–127.
61. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. J Pediatr Health Care 2003; 17: 277–283.
62. Caicedo RA, Schanler RJ, Li N, Neu J. The developing intestinal ecosystem implications for the neonate. Pediatr Res 2005; 58: 625–628.
63. Tannock GW. Can the gut microflora of infants be modified by giving probiotics to mothers?. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 244–246.
64. Manning TS, Gibson GR. Microbial gut interactions in health and disease. Prebiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 287–98.
65. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary Modulasyon of Human Colonic Microbiata Introducing the Concept of Prebiotics. J Nutr 1995; 125:1401–1412.
66. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics approaching a definition. Am J Clin Nutr 2001; 73: 361–364.
67. Tokunaga T. Novel physiological function of fructooligosaccharides. Bio Factors 2004; 21: 89–94.
68. Özden A. Laktuloz-Prebiyotik. Güncel Gastroenteroloji, 2005; 9: 209–22.

69. Gill HS, Guarner F. Probiotics and Human Health: a Clinical Perspective. *Postgrad Med J* 2004; 80: 516–26.
70. O’Sullivan GC, Kelly P, O’Halloran S. Probiotics: an emerging therapy. *Curr Pharm* 2005; 11: 3–10.
71. Kopp–Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assac* 2001; 101: 229–238.
72. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. Probiotics: Facts and Myths. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 958–966.
73. Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS, Dale I: Plasma levels of the leukocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44: 357–362.
74. Roth J, Goebeler M, Sorg C. S100A8 and S100A9 in inflammatory diseases. *Lancet* 2001; 357: 1041.
75. Srikrishna G, Panneerselvam K, Westphal V, Abraham V, Varki A, Freeze HH. Two proteins modulating transendothelial migration of leukocytes recognize novel carboxylated glycans on endothelial cells. *J Immunol* 2001; 166: 4678–4688.
76. Bhardwaj RS, Zotz C, Zwadlo-Klarwasser G et al. The calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 form a membrane associated heterodimer in a subset of monocytes/macrophages present in acute but absent in chronic inflammatory lesions. *Eur J Immunol* 1992; 22: 1891–1897.
77. Hunter MJ, Chazin WJ. High level expression and dimer characterization of the S100 EF-hand proteins, migration inhibitory factor-related proteins 8 and 14. *J Biol Chem* 1998; 273: 12427–12435.
78. Kligman D, Hilt DC: The S100 protein family. *Trends Biochem Sci* 1988; 13: 437–43.
79. Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK: Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet* 1990; 336: 763–65.
80. Strupat K, Rogniaux H, Van Dorsselaer A, Roth J, Vogl T: Calcium-induced noncovalently linked tetramers of MRP8 and MRP14 are confirmed by electrospray ionization-mass analysis. *J Am Soc Mass Spectrom* 2000; 11: 780–788.
81. Loomans HJ, Hahn BL, Li QQ, Phadnis SH, Sohnle PG. Histidine-based zinc-binding sequences and the antimicrobial activity of calprotectin. *J Infect Dis* 1998; 177: 812–14.

82. Gebhardt C, Breitenbach U, Tuckermann JP, Dittrich BT, Richter KH, Angel P. Calgranulins S100A8 and S100A9 are negatively regulated by glucocorticoids in a c-Fos-dependent manner and overexpressed throughout skin carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 4266–4276.
83. Roth J, Goebeler M, Wrocklage V, Van Den Bos C, Sorg C. Expression of the calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 in monocytes is regulated by a calcium-induced suppressor mechanism. *Biochem J* 1994; 301: 655–60.
84. Itou H, Yao M, Fujita I et al. The crystal structure of human MRP14 (S100A9), a Ca²⁺-dependent regulator protein in inflammatory process. *J Mol Biol* 2002; 316: 265–276.
85. Gebhardt C, Németh J, Angel P, Hess J. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Biochem Pharmacol.* 2006; 72: 1622–1631.
86. Lewit-Bentley A, Rety S. EF-hand calcium-binding proteins. *Curr Opin Struct Biol* 2000; 10: 637–643.
87. Doussiere J, Bouzidi F, Vignais PV. The S100A8/A9 protein as a partner for the cytosolic factors of NADPH oxidase activation in neutrophils. *Eur J Biochem* 2002; 269: 3246–3255.
88. Helbert MJ, Dauwe SE, De Broe ME. Flow cytometric immunodissection of the human distal tubule and cortical collecting duct system. *Kidney Int* 2001; 59: 554–564.
89. Pillay SN, Asplin JR, Coe FL. Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization. *Am J Physiol* 1998; 275: 255–261.
90. Roth J, Burwinkel F, Van Den Bos C, Goebeler M, Vollmer E, Sorg C. MRP8 and MRP14, S–100-like proteins associated with myeloid differentiation, are translocated to plasma membrane and intermediate filaments in a calcium-dependent manner. *Blood* 1993; 82: 1875–1883.
91. Clohessy PA, Golden BE. Calprotectin-mediated zinc chelation as a biostatic mechanism in host defence. *Scand J Immunol* 1995; 42: 551–556.
92. Eue I, König S, Pior J, Sorg C. S100A8, S100A9 and the S100A8/A9 heterodimer complex specifically bind to human endothelial cells: identification and characterization of ligands for the myeloid-related proteins S100A9 and S100A8/A9 on human dermal microvascular endothelial cell line–1 cells. *Int Immunol* 2002; 14: 287–297.

93. Mahnke K, Bhardwaj R, Sorg C: Heterodimers of the calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 are expressed on the surface of human monocytes upon adherence to fibronectin and collagen. Relation to TNF- α , IL-6, and superoxide production. *J Leukoc Biol* 1995; 57: 63–71.
94. Hogg N, Newton RA: The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol* 1998; 160: 1427–1435.
95. Sampson B, Fagerhol MK, Sunderkotter C et al. Hyperzincaemia and hypercalprotectinaemia: a new disorder of zinc metabolism. *Lancet* 2002; 360: 1742–1745.
96. Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol.* 2001; 70: 130–134.
97. Brandtzaeg P, Dale I, Fagerhol MK. Distribution of a formalin-resistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues. II. Normal and aberrant occurrence in various epithelia. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 700–707.
98. Kleinegger CL, Stoeckel DC, Kurago ZB. A comparison of salivary calprotectin levels in subjects with and without oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92: 62–67.
99. Zheng L, Teschler H, Guzman J, Hubner K, Striz I, Costabel U: Alveolar macrophage TNF-alpha release and BAL cell phenotypes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1061–1066.
100. Kerkhoff C, Klempt M, Sorg C: Novel insights into structure and function of MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9). *Biochim Biophys Acta* 1998; 1448: 200–211.
101. Hofmann MA, Drury S, Hudson BI et al. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun* 2002; 3: 123–135.
102. Eue I, Sorg C: Arachidonic acid specifically regulates binding of S100A8/9, a heterodimer complex of the S100 class of calcium binding proteins, to human microvascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001; 154: 505–508.
103. Schaefer AW, Kamiguchi H, Wong EV, Beach CM, Landreth G, Lemmon V. Activation of the MAPK signal cascade by the neural cell adhesion molecule L1 requires L1 internalization. *J Biol Chem* 1999; 274: 37965–37973.
104. Frosch M, Strey A, Vogl T et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful

- markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 628–637.
105. Nisapakultorn K, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin expression inhibits bacterial binding to mucosal epithelial cells. *Infect Immun* 2001; 69: 3692–3696.
 106. Sampson B, Kovar IZ, Rauscher A et al. A case of hyperzincemia with functional zinc depletion: a new disorder? *Pediatr Res* 1997; 42: 219–225.
 107. Striz I, Wang YM, Svarcova I, Trnka L, Sorg C, Costabel U. The phenotype of alveolar macrophages and its correlation with immune cells in bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1993; 6: 1287–1294.
 108. Splichal I, Trebichavsky I, Splichalova A, Ditetova L, Zahradnickova M. *Escherichia coli* administered into pig amniotic cavity appear in fetal airways and attract macrophages into fetal lungs. *Physiol Res* 2002; 51: 523–528.
 109. Frachon I, Fattal-German M, Magnan A et al. Emergence of inflammatory alveolar macrophages during rejection or infection after lung transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1621–1628.
 110. Burkhardt K, Bosnecker A, Hillebrand G et al. MRP8/14-positive macrophages as early acute cellular rejection markers, and soluble MRP8/14 and increased expression of adhesion molecules following renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 890–891.
 111. Goebeler M, Roth J, Burwinkel F, Vollmer E, Bocker W, Sorg C. Expression and complex formation of S100-like proteins MRP8 and MRP14 by macrophages during renal allograft rejection. *Transplantation* 1994; 58: 355–361.
 112. Rastaldi MP, Ferrario F, Crippa A et al. Glomerular monocyte-macrophage features in ANCA-positive renal vasculitis and cryoglobulinemic nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2036–2043.
 113. Rugtveit J, Scott H, Halstensen TS, Norstein J, Brandtzaeg P. Expression of the L1 antigen (calprotectin) by tissue macrophages reflects recent recruitment from peripheral blood rather than upregulation of local synthesis: implications for rejection diagnosis in formalin-fixed kidney specimens. *J Pathol* 1996; 180:194- 199.
 114. Kelly SE, Jones DB, Fleming S. Calgranulin expression in inflammatory dermatoses. *J Pathol* 1989;159: 17- 21.
 115. Paquet P, Pierard GE. Keratinocyte injury in drug-induced toxic epidermal necrolysis: simultaneous but distinct topographic expression of CD95R and calprotectin. *Int J Mol Med* 2002; 10: 145- 147.

116. Czarnetzki BM, Zwadlo-Klarwasser GZ, Brocker Eb, Sorg C. Macrophage subsets in different types of urticaria. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 93- 97.
117. Roth J, Sunderkotter C, Goebeler M, Gutwald J, Sorg C. Expression of the calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 by early infiltrating cells in experimental contact dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 140- 145.
118. Brocker EB, Zwadlo G, Holzmann B, Macher E, Sorg C. Inflammatory cell infiltrates in human melanoma at different stages of tumor progression. *Int J Cancer* 1998; 41: 562- 567.
119. Youssef P, Roth J, Frosch M et al. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane. *J Rheumatol* 1999; 26: 2523–2528.
120. Striz I, Jaresova M, Lacha J, Sedlacek J, Vítko S. MRP 8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantations. *Ann Transplant* 2001; 6: 6–9.
121. Jaresova M, Striz I, Cermakova J et al. Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infections. *Immunol Lett* 1999; 69: 355–358.
122. Burkhardt K, Radespiel-Troger M, Rupprecht HD et al. An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1947–1957.
123. Stockley RA, Dale I, Hill SI, Fagerhol MK. Relationship of neutrophil cytoplasmic protein (L1) to acute and chronic lung disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44: 629–634.
124. Pechkovsky DV, Zalutskaya OM, Ivanov GI, Misuno NI. Calprotectin (MRP8/14 protein complex) release during mycobacterial infection in vitro and in vivo. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 27–33.
125. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Immune features of seronegative and seropositive arthritis in early synovitis studies. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 348–353.
126. Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, Jonsson R, Brun JG. Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 351–354.
127. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 171–177.
128. Ton H, et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta*. 2000; 292: 41–54.

129. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 2006; 12: 524–534.
130. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by fecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion*. 1997; 58: 176–180.
131. Fagerberg UL, L  f L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 450–455.
132. Husebye E, Ton H, Johne B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 2683–2687.
133. Golden B, Bunn SK, Main M. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 324.
134. Coşkun T. Anne s  t   ile beslenmenin yararları. *Katkı Pediatri* 2003; 25: 199–202.
135. Türkiye Nüfus Ve Sağlık Araştırması 2003.
136. Tunçel KE, Dündar C, Canbaz S, Peşken Y. Bir   niversite Hastanesine Başvuran 0–24 Aylık   ocukların Anne Sütü İle Beslenme Durumlarının Saptanması. *C.  . Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2006; 10: 1–6.
137. Sanlı G, Kara B,   nalın CP, Samlı B, Sarper N, Gökalp AS. Annelerin emzirme ve süt çocuğu beslenmesi konusundaki bilgi, inanış ve uygulamaları: niteliksel bir araştırma. *Marmara Medical Journal* 2006;19;13–20.
138. Tunçel KE, Dündar C, Peşken Y. Ebelerin Anne Sütü ile İlgili Bilgi ve Uygulamaları. *The Medical Journal of Kocatepe* 2005; 6: 43–48.
139. Koçoğlu G, Polat H,   zg  r S. Ailelerin beslenme olanakları ve annelerin   ocuk beslenmesi konusundaki bilgileri ile çocukların fiziksel gelişimleri arasındaki ilişkiler. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1990; 19: 11–22.
140. Alıkayıfoğlu M, Ergin  z E, G  r E, Batlaş Z, Arvas A. Bir   niversite Hastanesine Devam Eden Annelerde Tek Başına Anne Sütü Verme Süresine Etki Eden Faktörler. *Türk Pediatri Arşivi*, 2000; 35: 148–155.
141. Saner G, Dağoğlu T, Uzkan I, Neyzi O. Promotion of breastfeeding in the postpartum mother. *Turk J Pediatr* 1985; 27: 63–68.
142. Arslan P. Türkiye’ de   ocuk Beslenmesi Ve Sağlık Sorunları. 8. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, Diyarbakır 2002.

143. Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan Ş, Hassoy H. Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 226–233.
144. Altınkaynak S, Ertekin V, Arıkan D, Güraksın A, Alp H. Annelerin Bebek Bakımı ve Beslenmesi ile İlgili Bilgi Düzeyleri. *Sendrom* 2002; 14: 74–80.
145. Yılmaz G, Gürakan B, Akgün S, Özbek N. Factors influencing breastfeeding for working mothers. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 30–34.
146. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrijonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224–241.
147. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT et al. Diagnostic value faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 467–470.
148. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: Validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 14–22.
149. Carrol D, Corfield A, Spicer R, Cairns P. Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotising enterocolitis. *Lancet* 2003; 361: 310–311.
150. Wassell J, Dolwani S, Metzner M, Losty H, Hawthorne A. Faecal calprotectin: a new marker for Crohn's disease? *Ann Clin Biochem.* 2004; 41: 230–232.
151. Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, Yong A, Hawthorne A. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 615–621.
152. Costa F, Mumolo MG, Bellini M. et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis.* 2003 Sep;35(9):642–647.
153. Carroccio A, Iacono G, Cottone M et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem.* 2003; 49: 861–867.
154. Poullis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendall MA. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 279–284.
155. Nissen AC, van Gils CE, Menheere PP, Van den Neucker AM, van der Hoeven MA, Forget PP. Fecal calprotectin in healthy term and preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 107–108.

156. Berni Canani R, de Horatio LT, Terrin G et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 9–15.
157. Colome G, Sieera C, Blasco J, Garcia MV, Valverde E, Sanchez E. Intestinal permeability in different feedings in infancy. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 69–72.
158. Bezerra JA, Thompson SH, Morse M, Koldovsky O, Udal JN Jr. Intestinal permeability to intact lactose in newborns and adults. *Biol Neonate* 1990; 58: 334–342.
159. Weaver LT, Laker MF, Nelson R. Intestinal permeability in the newborn. *Arch Dis Child.* 1984; 59: 236–241.
160. Berstad A, Arslan G, Folvik G. Relationship between intestinal permeability and calprotectin concentration in gut lavage fluid. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35: 64–69.
161. Grazioso CF, Buescher ES. Inhibition of Neutrophil Function by Human Milk. *Cell Immunol* 1996; 168: 125–132.
162. Bode L, Kunz C, Muhly-Reinholz M, Mayer K, Seeger W, Rudloff S. Inhibition of monocyte, lymphocyte, and neutrophil adhesion to endothelial cells by human milk oligosaccharides. *Thromb Haemost.* 2004; 92: 1402–1410.
163. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr Res.* 1998; 44: 519–523.
164. Euler AR, Mitchell DK, Kline R, Pickering LK. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 157–164.
165. Boehm G, Lidestri M, Casetta P et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: 178–181.
166. Selimoğlu MA. Anne sütü ve bağırsak motilitesi ile ilişkisi. *Güncel Pediatri* 2007; 5; 111–112.
167. Kapiki A, Costalos C, Oikonomidu C, Triantafyllidou A, Loukatau E, Pertrohilou V. The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum Dev* 2007; 83: 335–339.
168. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable

- Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr.* 2005; 94: 783–790.
169. Knol J, Scholtens P, Kafka C et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 36–42.
 170. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proceedings of the nutrition society* 2007; 66: 307–315.
 171. Onderdonk AB, Franklin ML, Cisneros RL. Production of experimental ulcerative colitis in gnotobiotic guinea pigs with simplified microflora. *Infect Immun.* 1981; 32: 225–31.
 172. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2002; 122: 44–54.
 173. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology.* 1999;116:1246–1249.
 174. Macpherson AJ, Uhr T. Compartmentalization of the mucosal immune responses to commensal intestinal bacteria. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1029: 36–43.
 175. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118: 229–241.
 176. Zhang L, Li N, Caicedo R, Neu J. Live and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J Nutr.* 2005;135:1752–1756
 177. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000; 119: 305–309.
 178. Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* 2004; 53: 108–114.
 179. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007; 137: 2420–2424.

180. Casellas F, Borruel N, Torrejón A et al. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 1061–1067.

Ek-1

HASTA TAKİP FORMU

1) Çocuğun Adı Soyadı:

2) Cinsiyeti:

3) Yaşı:

4) İlk görüldüğünde Boy: 1 ay sonra Boy: 2 ay sonra Boy:
BÇ: BÇ: BÇ:
VA: VA: VA:

5) Ailenin gelir düzeyi:

1) Asgari ücret (400 000) ve altı 2) Asgari ücret ve 2 katı 3) Asgari ücretin 2 katının üstü

6) Annenin eğitim durumu:

1) Okuryazar değil 2) Okuryazar 3) İlkokul 4) Ortaokul 5) Lise 6) Üniversite

7) Babanın eğitim durumu:

1) Okuryazar değil 2) Okuryazar 3) İlkokul 4) Ortaokul 5) Lise 6) Üniversite

8) Çocuğunuzu neyle besliyorsunuz?

1) Tek başına anne sütü 2) Karışık beslenme (anne sütü+formula) 3) Prebiyotikli formula
4) Standart formula

9) (Eğer anne sütü almıyorsa) Çocuğunuza neden anne sütü veremediniz?

10) Çocuğunuzun beslenmesinde sağlık kuruluşlarından alınan bilgiler doğrultusunda mı yoksa evde ki büyüklerin önerileri ya da basın organlarında gördükleriniz doğrultusunda mı hareket ediyorsunuz?

11) Çocuğunuzun beslenmesi ile ilgili problemlerde sağlık kuruluşlarından aldığınız desteği yeterli görüyor musunuz?

12) Eğer formula kullanıyorsanız bunu nasıl hazırlıyorsunuz? (Kaç cc' ye kaç ölçek mama koyuyorsunuz?)

13) D vitamini kullanıyor musunuz?

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE BESLENME ŞEKLİ VE FEKAL
KALPROTEKTİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Birgül ALTUNSOY KERTMEN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :23.12.2002

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :01.04.2008

Uzmanlık Sınavı Tarihi :01.04.2008

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Vildan ERTEKİN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP

Jüri üyesi : Doç. Dr. Vildan ERTEKİN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ayten KADANALI

Jüri üyesi : Doç. Dr. Metin İNGEÇ

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

NİSAN-2008
ERZURUM