

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**ANNE SÜTÜ ADEZYON MOLEKÜLÜ DÜZEYLERİNİN GEBELİK
HAFTASINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI VE İLK 3 AYLIK
DÖNEMDEKİ DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ahmet DOKSAL
Tbp. Kd. Ütđm.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi

ANKARA
2010

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**ANNE SÜTÜ ADEZYON MOLEKÜLÜ DÜZEYLERİNİN GEBELİK
HAFTASINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI VE İLK 3 AYLIK
DÖNEMDEKİ DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ahmet DOKSAL
Tbp. Kd. Ütđm.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlığı Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıŐtır.

TEZ DANIŞMANI
Vedat KÖSEOĞLU
Prof. Tbp. Kd. Alb.

**Ankara
2010**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Anne sütü adezyon molekülü düzeylerinin gebelik haftasına göre karşılaştırılması ve ilk 3 aylık dönemdeki değişimlerinin değerlendirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Kd. Alb. Vedat KÖSEOĞLU

(Ünvanı, Adı Soyadı)

Üye :

(Ünvanı, Adı Soyadı)

Üye :

(Ünvanı, Adı Soyadı)

Üye :

(Ünvanı, Adı Soyadı)

Üye :

(Ünvanı, Adı Soyadı)

ONAY :

Tbp. Kd. Ütgm. Ahmet DOKSAL’ın 25/01/2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 13 Mart 2009 tarih ve 0530-2636-09/1549 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışma term ve preterm doğum yapan annelerin sütündeki adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1) seviyesinde bir farklılık olup olmadığını saptamayı amaçlamaktadır.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, Anabilim Dalı Başkanımız ve kıymetli hocam Prof. Tbp. Tuğa. Okan ÖZCAN'a, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve hocam olarak her zaman desteğini hissettiğim, tez danışmanım Prof. Dr. Vedat KÖSEOĞLU'na, tez çalışmalarım sırasındaki değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. S. Ümit SARICI'ya, ilgi ve yardımlarından dolayı GATA İmmünoloji B. D. personeline, çocuk hekimi olarak yetişmemde çok büyük emeği geçen, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarıma, çok güzel zamanlar geçirdiğimiz kliniğimiz uzman doktorlarına ve asistanlarına, klinik personeline, canım kadar sevdiğim anneme, babama ve yanımda olmasa da desteğini hep hissettiğim Ezgi ENGİN'e teşekkür ederim.

Ahmet DOKSAL

ÖZET

Anne Sütü Adezyon Molekülü Düzeylerinin Gebelik Haftasına Göre Karşılaştırılması ve İlk 3 Aylık Dönemdeki Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Anne sütü içeriği bebeğin yaşına ve fizyolojik özelliklerine göre değişen en uygun besleyicidir. Anne sütünün önemli miktarda adezyon molekülleri içerdiği ve bunun da neonatal immün sistemi etkileyebileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada merkezimizde Haziran 2009 ile Kasım 2009 tarihleri arasında 20 term (>37 hafta) ve 20 preterm bebek (<37 hafta) annesi olmak üzere toplam 40 olgu alındı. Araştırmayla term ve preterm doğum yapan annelerin sütünde adezyon molekül seviyesinde farklılık olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Olgulardan postpartum dönemde anne sütü örnekleri alındı. Anne sütünün alındığı dönemde infantların fizik incelemeleri yapıldı, büyüme ve gelişmeleri kaydedilip üç ay boyunca enfeksiyon hastalıkları açısından takip edildi. Alınan anne sütlerinde sICAM-1 ve sVCAM-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Çalışmamızda kolostrumdaki sICAM-1 ve sVCAM-1 düzeylerini, geçiş sütü ve matür süte oranla daha yüksek miktarda saptadık. Term doğum yapan annelerin sütünde, preterm doğum yapan annelere göre sICAM-1 düzeyi daha yüksek saptanırken, sVCAM-1 düzeyleri, preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin annelerinde daha yüksek bulundu.

Enfeksiyon geçiren iki bebeğin anne sütünde sVCAM-1 düzeyi çok düşük saptandı. Preterm bebeklerin adezyon molekülleri bakımından desteklenmeleri gerekliliğini ve anne sütündeki adezyon moleküllerinin seviyesindeki azalma ile enfeksiyon geçirme sıklığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler : Anne sütü, Adezyon molekülü, Term, Preterm

Yazar adı : Tbp. Kd. Ütgm. Ahmet DOKSAL

Danışman : Prof. Tbp. Kd. Alb. Vedat KÖSEOĞLU

SUMMARY

Comparison of the Adhesion Molecule in Breast Milk According to Birth Age and Assessment of Adhesion Molecule Transition in the During First Three Months

Breast milk content depends on the baby's age and physiological characteristics that are most appropriate feeder. Breast milk contains significant amounts of adhesion molecules and it has been displayed that they may affect the neonatal immune system.

Twenty term, 20 preterm infant mother were enrolled between November 2009 and June 2009 in our hospital. we aimed to determine if there is any difference between term-preterm infant mother milk in terms of adhesion molecules.

Breast milk samples were taken in postpartum period. Physical examination were performed in infants, growth and development scales were recorded and infants have been followed for infectious diseases for three months. sICAM-1 and sVCAM-1 levels were measured by ELISA method.

We found the sICAM-1 and sVCAM-1 levels of colostrum were higher than sICAM-1, sVCAM-1 levels of transition and mature milk in our study. sICAM-1 levels were found higher in milk of term infant mother than preterm infant mother, but sVCAM-1 levels were higher in milk of preterm-low birth weight infant mother than term infant mother.

sVCAM-1 levels were too low in the milk of two mothers whose infants had infection.

Further studies are needed if preterm infants should be supplemented or not in terms of adhesion molecules and if there is a correlation between decreasing adhesion molecules and infection or not.

Key words : Breast milk, Adhesion molecule, Term, Preterm

Author : Ahmet DOKSAL, MD

Counselor : Vedat KOSEGLU, MD, Professor of Pediatrics

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇ KAPAK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANNE SÜTÜ	3
2.1.1. Tarihsel Olarak Anne Sütü Kullanımı	3
2.1.2. Dünyada ve Türkiye’de Anne Sütü ile Beslenme	3
2.1.3. Laktasyonun Başlaması ve Anne Sütü	4
2.1.4. Anne Sütünün Beslenme Dışı Özellikleri	5
2.1.5. Anne Sütü İçeriği	5
2.1.5.1. Mineraller	7
2.1.5.2. Karbonhidratlar	8
2.1.5.3. Lipitler	8
2.1.5.4. Proteinler	9
2.1.6. Anne Sütünde Bulunan Antimikrobiyal Faktörler.....	10
2.1.6.1. İmmünoglobulinler	11
2.1.6.2. Laktoferrin.....	12
2.1.6.3. Laktoperoksidaz	13
2.1.6.4. Lizozim	13
2.1.6.5. İmmün Hücreler	13
2.1.6.6. Adezyon molekülleri	14
2.1.6.7. Diğer Anti-İnfektif Faktörler	15
2.1.7. Anne Sütü ve Enfeksiyon.....	17

2.1.7.1. Akut Otitis Media	17
2.1.7.2. Heamophilus İnfluenza Tip B Enfeksiyonları	18
2.1.7.3. Diyare	18
2.1.7.4. Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	18
2.1.7.5. İdrar Yolu Enfeksiyonu	19
2.1.7.6. Herpes Virüs Enfeksiyonları	19
2.1.8. Prematürelde Anne Sütünün Enfeksiyonlardan Koruyucu Etkisi.	19
2.1.9. Aşı Yanıtını Artırma	20
2.2. HÜCRELERİN ADEZYONU.....	20
2.2.1. Hücre Bağlantı Kompleksleri.....	22
2.2.1.1. Sıkı (Occluding) Bağlantılar	22
2.2.1.2. Tutturucu (Anchoring) Bağlantılar	22
2.2.1.3. Gap Junctionlar (Neksus)	23
2.2.2. Hücre Adezyon Molekülleri	24
2.2.2.1. Yapı ve Fonksiyonları	25
2.2.3. Hücre Adezyon Molekülleri Çeşitleri	26
A. İmmünoglobulin Süperailisi	26
B. Selektinler	33
C. İntegrinler	36
B. Kaderinler.....	38
2.2.4. Adezyon Kaskadı.....	41
2.2.4.1. Endotel Hücresinin Aktivasyonu	42
2.2.4.2. Lökositlerin Damar Dışına Göçü.....	42
GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
BULGULAR.....	47
4.1. Grupların Genel Özellikleri	47
4.2. sICAM-1 Düzeyleri ile İlgili Bulgular	50
4.3. sVCAM-1 Düzeyleri ile İlgili Bulgular	54
TARTIŞMA.....	59
SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
sICAM-1	: Çözünebilir İntersellüler Adezyon Molekülü-1
sVCAM-1	: Çözünebilir Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
E-Selektin	: Endotelyal-Selektin
L-Selektin	: Lökosit-Selektin
IFN- γ	: İnterferon-Gama
IL	: İnterlökin
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
LFA-1	: Lenfosit Fonksiyon-İlişkili Antijen-1
VLA-4	: "Very Late Antigen"-4
GİS	: Gastrointestinal Sistem
NVY	: Normal Vajinal Yol
CS	: Sezaryen
CEACAM-1	: Hücre-Hücre Adezyon Molekülü
sPECAM-1	: Çözünebilir Platelet Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
Ig	: İmmünoglobulin
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NK	: Naturel-Killer Hücre
TLR	: "Human Toll-Like" Reseptör

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1. Hücre bağlantı kompleksleri	21
2.2. İmmüoglobulin süperaillesinin yapısı	28
2.3. Selektinlerin yapısı.....	34
2.4. İntegrinlerin yapısı.....	37
2.5. Kaderinlerin yapısı	39
2.6. Adezyon kaskadı.....	41
2.7. İntegrinlerin aktivasyonu	43
4.1. Gruplarda anne sütü sICAM-1 düzeylerinin zamana göre değişimi.....	51
4.2. Gruplarda anne sütü sVCAM-1 düzeylerinin zamana göre değişimi.....	55

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA) 2003 emzirme oranı	4
2.2. Anne sütü ve emzirmenin bebek ve anne için yararları	6
2.3. Anne sütündeki antimikrobiyal faktörler ve görevleri	11
2.4. Adezyon molekülleri ve ligandlar	27
2.5. Nötrofillerin endotelial bariyerden geçişi sırasında etkili olan mediyatörler	44
4.1. Olguların özellikleri	47
4.2. Olguların ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri	49
4.3. Olgularda enfeksiyon gelişimi.....	50
4.4. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeyleri	51
4.5. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin anne yaşına göre değişimi	52
4.6. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin doğum şekline göre değişimi.....	52
4.7. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin cinsiyete göre değişimi	53
4.8. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin doğum ağırlığına göre değişimi.....	53
4.9. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin doğum sayısına göre değişimi.....	54
4.10. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeyleri.....	54

4.11. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin anne yaşına göre değişimi.....	56
4.12. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin doğum şekline göre değişimi.....	56
4.13. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin cinsiyete göre değişimi.....	57
4.14. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin doğum ağırlığına göre değişimi	57
4.15. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin doğum sayısına göre değişimi	58

1. GİRİŞ

Anne sütü doğumdan sonra ilk altı ay süresince tek başına bebeğin fizyolojik ve psikososyal ihtiyaçlarını mükemmelen bir şekilde karşılar, anne ve bebek bağının kurulmasında da önemli rol oynar. Anne sütü ile beslenmenin yararları sadece anne sütü ile beslenme süreci ile sınırlı kalmayıp, ileri yaşam sağlığı üzerine de önemli oranda olumlu etkileri vardır. Bu nedenle sağlıklı yaşamın temellerinin atılmasında anne sütü ile beslenmenin önemi tartışılmaz (1, 2).

Yalnız anne sütü ile beslenen bebeklerde enfeksiyon görülme riski azdır. Term bebekler ve bazı preterm bebekler doğumdan hemen sonra yeterli emebilecek kapasiteye sahiptirler. Yüksek riskli olan ve çok düşük doğum ağırlıklı bebekler genellikle anne sütü alamaz. Bebek oral beslenecek düzeye gelinceye kadar anne sütü sağılarak verilmelidir (3).

Anne stünün içeriği; gestasyon yaşına, laktasyon sırasında ve annenin diyetine bağlı olarak değişir. Anne stünün koruyucu özelliği humoral ve hücrenel bileşiklerden oluşan direkt etkili antimikrobiyal sistemin yanı sıra bazı immünmediatör ve immnreglatr ajanlarla da olmaktadır (2). Son on yılda anne stünde sıklıkla proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinler çalışılmıştır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütçü almayanlara göre solunum yolları enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit gibi enfeksiyon hastalıkları daha az görülmektedir (3).

Bir yenidoğanın immün sisteminin rölatif olarak immatür olduğu kabul edilmektedir. Yenidoğanlar doğumdan önce plasenta yoluyla ve doğumdan sonra anne style aldıkları antikörler vasıtasıyla kendi immün sistemleri gelişene kadar enfeksiyonlardan korunurlar. Bu antikörler annenin dolaşımındaki antikörler ile aynıdır ve annenin maruz kaldığı çevresel antijenlere karşı gelişmiştir. Bu nedenle anne dışındaki kişiler bebeğe mümkün olduğunca az dokunmalıdır (3).

Yenidoğanlar özellikle solunum yolları ve gastrointestinal sistem (GİS) mukozası yoluyla edinilen enfeksiyonlara karşı hassastır, enfeksiyonlar zor lokalize olurlar ve basit enfeksiyonlar bile kolaylıkla yayılabilirler (3).

Endotelyal hücrelerle lökositler arasında adeziv etkileşimi sağlayan bir grup hücre yüzey molekülünün 1980'lerin ortalarından itibaren moleküler olarak saptanması, adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerimizin hızla artmasına neden olmuştur. Daha sonraki yıllarda adezyon moleküllerinin, histogenez, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev aldıkları belirlenmiştir (4). Bununla birlikte inflame dokuya lökositlerin yönelişini sağlayan özgül ve düzenli bir adezyon kaskadı mevcuttur (5). Bu kaskatta bulunan adezyon reseptörlerinden intersellüler adezyon molekülü 1 (sICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (sVCAM-1)'in çözünebilir (soluble) formunun anne sütündeki miktarı ve fonksiyonları üzerine literatürde çok az sayıda çalışma vardır.

Adezyon molekülleri anne sütünde de bulunmaktadır, buna karşılık hiç biri formül mamada bulunmaz. Anne sütündeki adezyon molekülleri meme dokusunun epitelyal hücrelerinden salınmaktadır. Yapılan çalışmalarda anne sütünün önemli miktarda ICAM-1 ve VCAM-1 içerdiği, minimal düzeyde E-selektin ve L-selektin içerdiğini ve bunun da neonatal immün sistemi etkileyebileceğini gösterilmiştir. 4 adezyon molekülünün de anne sütünden önemli miktarlarda fizyolojik olarak geçtiği ve immünmediatör, anjiogenetik ve matürasyonel potansiyeli olduğu düşünülmektedir (6).

Bu çalışmanın amacı, anne sütündeki adezyon molekülü seviyesinin gebelik haftasıyla ilişkisini araştırmaktır. Araştırmayla term ve preterm doğum yapan annelerin sütünde adezyon molekül seviyesinde farklılık olup olmadığı ve gebelik haftasına göre değişimi, farklılık varsa bu farklılığın anne yaşı, multiparite, doğum ağırlığı, doğum şekliyle değişkenlik gösterip göstermediğini ve enfeksiyon sıklığıyla ilişkisini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anne Sütü

Anne sütü tüm bebekler için ideal bir besindir. Anne sütü içeriği bebeğin yaşına ve fizyolojik özelliklerine göre değişen en uygun besleyicidir. Bu nedenle anneler emzirme konusunda desteklenmelidir (3). Bebeğe ilk besin olarak kolostrum verilmesi çok önemlidir. Bebeklere ilk 6 ay sadece anne sütü verilmeli, altıncı ayda ek gıdalara geçilmelidir. Anne sütü verilmesine yaşamın ilk bir yılı boyunca devam edilmelidir. Anne sütünün temiz bir besin olması ve verilirken biberon gibi bir araç gerektirmemesi nedeniyle de kontaminasyon riski yoktur (1, 3).

2.1.1. Tarihsel Olarak Anne Sütü Kullanımı

Eski Mısır'da, M.Ö. 1550'de, Ebers Papirusu'nda; bebeğin üç yaşına kadar anne sütü alması gerektiği yazılmıştır. Babilliler'de, baştanrıçalarını bebeğini emzirirken tanımlamışlardır. Yakut Türkleri'nde; analık tanrıçasının, bebeğini anne sütü ile canlandırdığına dair inanışlar vardır. Rönesans döneminde; Avrupa'da yazılan kitaplarda da, anne sütünün bebekler için en iyi besin olduğu belirtilmiştir (7). Endüstri devrimi ile birlikte; kadınların çalışma hayatına girmesi, emzirme oranlarının azalmasına ve formül mamalarının modern anneliğin simgesi halinde yaygınlaşmasına neden olmuştur. 1970'lerden sonra; bilim adamlarının anne sütü ile beslenmenin yararını benimsemeleri ile, anne sütü kullanımı yeniden hızla artmıştır (7).

2.1.2. Dünyada ve Türkiye'de Anne Sütü ile Beslenme

Dünyada; Türkiye'nin de içinde bulunduğu pek çok ülke tarafından imzalanan ve uygulamaya konulan Çocuk Hakları Sözleşmesi'nde, "anne sütü ile beslenme hakkı" üzerinde önemle durulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü de, anne sütünün ve emzirmenin vazgeçilmez değeri hakkında eğitim verme ve anne sütü alma süresini uzatma çabası içindedir.

1998 ve 2003 yıllarında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nın sonuçlarına göre; Türkiye'deki emzirme oranları değerlendirildiğinde, anne sütüyle beslenmenin yaygın olmasına karşın, doğru uygulanması ile ilgili sorunların bulunduğu görülmektedir (8, 9). Bu

sorunların başlıcaları; i) annelerin doğumdan önceki dönemde emzirme konusunda yeterince bilgilendirilmemesi, ii) emzirmeye başlarken annelere sağlık personeli desteğinin eksik verilmesi ya da verilmemesi, iii) doğumdan sonra emzirmeye geç başlanması, iv) ek gıdalara çok erken ya da çok geç başlanması, v) anne sütü ile beslemeye başlamadan önce ilk besin olarak su, şekerli su, vb verilmesi, vi), biberon, emzik kullanılmasıdır (9). Dünyada anne sütü kullanımı hızla artarken aynı durum ülkemiz için de geçerlidir. Ülkemizde yapılan Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA)-2003'e göre emzirme oranı ve süresi Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA) 2003 Emzirme oranı

Ay	Hiç emzirilmeyen %	Sadece anne sütü %	Anne Sütü ve Ek Besin %
0-2 Ay	1.8	43.5	54.7
2-3 Ay	6.2	15.7	78.1
4-5 Ay	13.4	10.6	76
6-7 Ay	18.8	1.8	79.4

2.1.3. Laktasyonun Başlaması ve Anne Sütü

Doğumdan sonra; anne bebek ilişkisi ve nöroendokrin sistem, laktasyonu kontrol eder. Plasental hormon sekresyonu durduktan sonra, endokrin hipotalamik uyarı ile ön hipofizden prolaktin, nöral uyarı ile arka hipofizden oksitosin salgınır. Bebeğin emmesi ile oluşan uyarı, prolaktin ve oksitosin salgınımı ile sonuçlanan nöral sistemi aktive eder. Prolaktin, süt üretimini; oksitosin, süt salgınımını tetikler. Bu durum süt akış refleksi (let-down refleksi) olarak tanımlanır (10).

Süt, meme bezinde sentezlenerek ve kan bileşenlerinin süte taşınması ile oluşur. Süte özgül proteinler; meme sekretuar hücrelerinde sentezlenir, veziküller içine alınır ve alveolar lümene salgınır. Monovalan iyonlar (sodyum, potasyum, klor); aktif taşıma sistemleri ile süte taşınır. Lipit damlaları; meme bezinin sekretuar hücreleri içinde görülebilir. Bunlar, süt-yağ globül membranı ile çevrilidir. Sekretuar hücrelerin apikal membranından süte salgınırlar (10). Sütte; yağ damlalarından oluşan yağ kısmı, suda çözünen

bileşikleri içeren çözünür kısım, kalsiyum ve laktozla beraber asitte çökebilir proteinleri içeren kazein-mişel kısmı ve hücresel kısım bulunmaktadır (10).

2.1.4. Anne Sütünün Beslenme Dışı Özellikleri

Anne sütünün besleyici özellikleri dışında hem bebek hem de anne için çok sayıda yararları vardır (Tablo 2.2).

2.1.5. Anne Sütü İçeriği

Her annenin sütü bebeğinin gereksinimlerine göre değişen niteliktedir. Anne sütünün içeriği; annenin genetik özelliklerinden, diyet alışkanlığından, sosyoekonomik düzeyden, gebelik ve emzirme süresinden etkilenmektedir (11). Anne sütü, üç fazda salınır. İlk 3-4 gün boyunca salınan sarı renkli, kıvamlı; yüksek oranda immünoglobulin (Ig), yağ, yağda eriyen vitaminler ve protein içeren süte "kolostrum" denir. Laktasyonun 5-15. günleri arasında salınan süt, geçiş sütü; 15. günden sonra salınan süt ise olgun süt olarak adlandırılır. Literatürde; kolostrum süresini ilk 6 güne kadar, geçiş sütü süresini de 1 aya kadar kabul eden çalışmalar bulunmaktadır (12, 13). Geçiş süresince; protein, kalsiyum, sodyum ve yağda eriyen vitamin oranı düşmekte; su içeriği, laktoz, yağ, suda eriyen vitaminler ve toplam kalori içeriği artmaktadır (10).

Bebek; dinamik bir sıvı tüketmektedir. En iyi büyüme ve gelişmeyi sağlamak için anne sütü özgül, farklı ve işlevsel bir içeriğe sahiptir (10).

Anne sütünün besinsel ve immünolojik özelliği; prematüre ve miyadında doğmuş bebeklerin anne sütleri arasında belirgin fark göstermektedir. Prematüre doğmuş bebeğin anne sütünün, immünolojik özelliklerinin farklı olması; bebeğin yetersiz uyarısına, annenin hormonal değişikliklerine, ya da prematüre doğuma yol açan diğer altta yatan faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (10). Ancak bir çalışmada da; erken laktasyon döneminde ana immünolojik ve besinsel içerikler, prematüre ve miyadında doğmuş bebeklerin anne sütlerinde benzer bulunmuştur (14). Anne sütü; %86-87.5 su, %0,3 kazein moleküllerinin koloidal dağılımı, %4 yağ globüllerinin emülsiyonu, yağ globül membranları ve canlı hücrelerden oluşmaktadır (15).

Tablo 2.2. Anne sütü ve emzirmenin bebek ve anne için yararları

Bebek için yararları	Anne için yararları
<p>1- Sağlık yönünden</p> <p>Akut ve kronik hastalıkların riskini azaltır</p> <ul style="list-style-type: none">• Alt solunum yolu enfeksiyonları• Otitis media• Bakteriyel menenjit• İdrar yolu enfeksiyonları• Nekrotizan enterokolit• Allerjik hastalıklar• Ani bebek ölümü sendromu• İnsuline bağımlı diyabet• İshal• Lenfomalar• Obezite• Crohn hastalığı• Ülseratif kolit• Kronik gastrointestinal hastalıklar <p>2- İmmün sistemi güçlendirir</p> <ul style="list-style-type: none">• Antikorlar, salgısal Ig A• Hücrel immünite, canlı hücreler• Normal floranın oluşmasına yardım• Prebiyotik ve probiyotik özellikleri• Enfeksiyonlara karşı korur• Aşıların etkinliğini artırır <p>3- Büyüme-Gelişme ve Psikolojik yönden yararları</p> <ul style="list-style-type: none">• Anne-bebek ilişkisini kuvvetlendirir• Bebeğin ruhsal, bedensel ve zeka gelişimine yardımcı olur.• Dikkat azlığı sendromu, ilgisizlik gibi olgularda anne sütü alımı önem kazanmaktadır• Çene diş gelişimini iyi yönde etkiler• Büyüme faktörleri, organ ve doku olgunlaşmasını sağlar	<p>1- Sağlık yönünden</p> <ul style="list-style-type: none">• Emzirme, göğüs kanseri, over kanseri endometrium kanseri ve meme kanserine yakalanma riskini azaltır• Emzirme, anneyi ileride ortaya çıkacak kemik erimesinden (osteoporozis) korur• Emzirme, uterusun eski haline dönmesine yardımcı olur, anneyi aşırı kan kaybından ve anemiden korur• Emziren annelerde endometrozis ilerleme hızı daha düşüktür• Emzirme kilo vermeyi kolaylaştırır. Emzirme, kadının günlük enerji gereksinimi yaklaşık 500-600 kkalori artırır. Sağlıklı ve doğru beslenen anne, emzirme sırasında enerji harcadığından ve süt üretimi için yağ dokusu kullanıldığından daha kolay ağırlık kaybederler <p>2- Psikolojik yönden</p> <ul style="list-style-type: none">• Annelik duygusunun gelişmesine neden olur• Emzirme, anne ile bebek arasındaki bağı güçlendirir• Emziren annelerin kendilerine güvenleri fazladır bu durum süt verimini olumlu yönde etkiler• Emzirmek anne için doğal bir sakinleştiricidir

Laktoz, yağ, protein, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, albumin gibi besleyici bileşikler; sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), klor (Cl), demir, magnezyum (Mg), çinko (Zn), bakır, selenyum gibi mineral ve eser elementler; azotlu bileşikler, vitaminler, enzimler; immünolojik olarak aktif hücreler ve çözülmüş ürünler içermektedir (15).

Anne sütü; laktasyon sürecinde, sürekli değişiklik göstermektedir. Allen ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmada; protein, Na, K ve sitrat; laktasyonun 1. ve 6. ayları arasında anne sütünde % 25 civarında azalma göstermiştir. Laktoz, iyonize Ca ve glukoz % 10 artarken; Cl % 10 azalmıştır. Mg düzeyi ise laktasyon süresince küçük bir değişiklik göstermiştir. Total protein içeriği; laktasyon süresince azalırken, lipit içeriği ise artmıştır (16).

2.1.5.1. Mineraller

Anne sütünün mineral içeriği; inek sütü ve formül mamalara göre daha düşüktür. Olgunlaşmakta olan böbreğe oluşturduğu solüt yük de, inek sütü ve formül mamalarına göre düşüktür. Anne sütündeki Na, K, Cl, Ca, Zn, P ve demirin biyoyararlanımı fazladır. Prematüre bebekler için de; anne sütüne, Ca ve Na ekleme ihtiyacı duyulabilmektedir (10).

Na, K, Cl iyonlarının konsantrasyonu; anne sütünde, diğer memeli türlerine göre oldukça düşüktür. Bu iyonların total konsantrasyonu anne sütünde yaklaşık 25 mmol/L, inek sütünde 82 mmol/L, keçi sütünde 100 mmol/L, fare sütünde ise Na ve K içeriği 75 mmol/L'dir (16). Anne sütü, plazma ile izoozmotiktir. Ana ozmotik bileşen olan laktoz; suyu çeker. Bu nedenle; monovalan iyonlar (Na, K, Cl), düşük konsantrasyonda bulunmaktadır (15).

Meme sekretuar hücrelerindeki, elektriksel potansiyel fark; sütteki elektrolit konsantrasyonlarını belirler. Olgun sütteki; ortalama Na, K, Cl düzeyleri; sırasıyla 7, 15 ve 12 mEq/L'dir (17). Mastit veya meme bezi inflamasyonunda; anne sütünde Na ve Cl içeriği artmaktadır. Çünkü meme epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlar açılır ve plazmadan, anne sütüne elektrolit kaçıışı olur (15). Anne sütünde Ca, P ve Mg içerikleri ise; sırasıyla 32-43, 14-15 ve 3 mg/dl'dir. Mg; anne sütünün total mineral kitlesinin, % 1.43-2.45'ini oluşturmaktadır (18). Anne sütündeki Ca, P ve Mg oranları;

anne serumundaki değerler ile ilişkili değildir. Sadece Greer ve ark. (19), annenin Ca alımı ile süt konsantrasyonu arasında zayıf bir ilişki gözlemiştir. Aynı çalışmada; anne sütü P düzeyinin, laktasyon süresi arttıķa düştüğü; Ca ve Mg düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Ancak diğer bir çalışmada da; laktasyon süresi arttıķa anne sütünde, Mg'un 10 günden sonra, P'un 90 günden sonra, Ca'un ise 20 günden sonra azaldığı görülmüştür (20).

2.1.5.2. Karbonhidratlar

Anne sütünde bulunan temel çeker ve enerji kaynağı laktozdur. Laktoz, glukoz ve galaktozdan oluşan bir disakkarittir. Galaktoz; glikojen sentezine ve santral sinir sisteminde gangliozid yapısına katılması nedeniyle çok önemlidir. Ayrıca, yüzden fazla oligosakkarit bulunmaktadır. Oligosakkaritlerin bebeklik döneminde, gastrointestinal patojenlere bağlanarak enfeksiyondan koruyucu etkileri vardır (21).

2.1.5.3. Lipitler

Anne sütündeki kalorisinin, %50'si yağlardan karşılanmaktadır. Anne sütünün total yağ içeriği 30-50g/L arasındadır. Yağ asitleri, triaçilgliseroller olarak esterlenmiş ve süt yağının %98'ini oluşturmaktadır. Triaçilgliseroller; prostaglandin, steroid ve fosfolipitlerin öncülüdür. Yağda znen vitaminlerin de taşıyıcısıdır. Yağ asitlerinin küçük bir kısmı fosfolipit formundadır. Fosfolipitler; süt-yağ globlnn, lipit çekirdeğini çevreleyen ve stabilize eden membran içinde bulunmaktadır. Ayrıca, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LC-PUFA'lar), nervonik asit ve kolin ncldrler. LC-PUFA'lardan, araşidonik asit (C20:4 ω -6) ve dokozaheksaenoik asit (C22:6 ω -3) retina ve beyin membranlarının fosfolipit tabakasına katılır. Bilişsel gelişim ve görmede önemlidirler. Ayrıca atopiden korudukları düşünülmektedir (22). Prematüre doğmuş bebeklerin anne sütünde LC-PUFA daha fazla bulunmaktadır. Bu da; prematüre bebeklerin, bu esansiyel yağ asitlerine artmış ihtiyaını yansıtılmaktadır (23). Kolesterol; diğer önemli bir anne sütü yağ içeriğidir. Anne sütünde, ortalama kolesterol düzeyi 12 mg/dl; formül mamalarında eser düzeydedir. Anne sütünün, ileri yaşlarda hiperkolesterolemiyi önlediği ve iskemik kalp hastalığından ölümleri azalttığını belirten çalışmalar

bulunmaktadır (24, 25). Anne sütü lipitlerinin, antimikrobiale özelliği de vardır (26). Süt-yağ globulininin hem iç hem de membran bileşenleri; bebeğin gastrointestinal sisteminde, mikroorganizmalara karşı korunma sağlarlar (27). Ayrıca trigliserit hidrolizi ile oluşan bileşikler; zarflı virüsleri, bakteri ve protozoonları parçalarlar (28). Anne sütündeki en değişken içerik, yağlardır. Düzeyleri; laktasyon süresi, günlük ritim, gebelik haftası, annenin menstrüel siklusu, doğum sayısı, diyet alışkanlığı, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, mevsimler, etnik farklılıklar ve ilaçlardan etkilenebilmektedir (29). Doğum sayısının artması ve süt miktarının fazla olması, anne sütünde yağ içeriğinin düşük olmasına neden olmaktadır (30). Miyadında doğuş bebek annelerinin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerinin, total lipit içeriği; prematüre doğmuş bebek annelerinin sütlerine göre fazladır. Miyadında doğmuş bebek annelerinin sütlerinde; laktasyon süresi ilerledikçe, yağ içeriği artmaktadır (11).

Süt lipitleri suda çözünebilirler. Bu nedenle; meme epitel hücresinde, yağ globülü oluşur ve apikal hücre membranına doğru hareket eder ve giderek büyür. Alveolar lümene atılır. Bu süreçte globül, hücre membranının bir kısmıyla kaplanır. Buna, süt-yağ globül membranı denir. Süt-yağ globülünün içinde, triaçilgliseroller bulunmaktadır. Süt-yağ globülü; laktasyonun ilk gününden 4. gününe kadar giderek küçülür. Olgun sütte ise; ilk aydan itibaren, laktasyon süresinin sonuna kadar giderek büyümektedir (31). Kolostrumdaki süt-yağ globüllerinin, olgun süte göre daha küçük olması; kolostrumun membran miktarının yani, fosfolipit ve kolestrol içeriğinin daha fazla olmasını göstermektedir (32).

Anne sütünün lipit profili, formül mamalarına göre oldukça farklıdır. Her ne kadar mamalar adapte edilmeye çalışılsa bile; anne sütü lipitleri, bebek tarafından daha verimli şekilde emilir (10).

2.1.5.4. Proteinler

Olgun anne sütünün total protein içeriği 1.0 g/dL civarındadır. Ancak prematüre bebek annelerinin sütünde, total protein içeriği daha yüksektir. Whey proteini, anne sütünün temel proteindir. Anne sütü proteinlerinin %70'ini oluşurmaktadır. Whey proteinini; immünoglobulin, lizozim, laktoferrin,

enzim, sitokinler, peptit hormonlar, alfa-laktalbumin (Ca için taşıyıcı protein) oluşturur. Whey proteinlerinin bir kısmı da, albuminden oluşur. Whey (asitte çözünür) / kazein (asitte çöker) oranı, laktasyon süresi arttıkça azalmaktadır. Bu oran erken sütte %90, olgun sütte %60'dır (33).

Poliaminler, nükleotidler, kreatinin, üre, serbest amino asitler, karnitin ve taurin; non-protein nitrojen içeriğini oluştururlar. Taurin; safra tuzu konjügasyonunda, beyin ve retina gelişiminde önemlidir. Karnitin ise, yağ asidi metabolizmasında kullanılmaktadır. Nükleotidler; intestinal gelişimi, demir emilimini, lipit metabolizmasını düzenler (10). Ayrıca doğal öldürücü (NK) hücre sitotoksitesinin artması ve interlökin-2 salınımının artması gibi immünolojik rolleri de vardır (34).

2.1.6. Anne Sütünde Bulunan Antimikrobiyal Faktörler

Anne sütünün içeriği; gestasyon yaşına, laktasyon esnasında ve annenin diyetine bağlı olarak değişir. Anne sütü, interlökin, laktoferrin, lizozim, adezyon molekülleri ve yüksek IgA içeriğine bağlı antienfektif özelliklere sahiptir (Tablo 2.3). Anne sütü diyarenin insidansını ve ağırlığını azaltır. Ayrıca antiinflamatuar ajanlar içerir (35).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütü almayanlara göre solunum yolları enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit gibi enfeksiyon hastalıkları daha az görülmektedir. Bir yenidoğanın matür bir immün sistemi yoktur ve efektif bir immün cevap oluşturamaz (1).

Anne sütünün içerdiği proteinler antimikrobiyal aktivite göstermektedir. İmmunoglobulinler anneden yenidoğana pasif immünitinin transferini sağlayan önemli koruyucu proteinlerdir. Kolostrumda immunoglobulinler yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Anne sütünde immunoglobulinlere ek olarak başka proteinlerin de antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlardan en önemlileri laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozim ve N-asetil-b-D-glukozaminidazdır (36).

Tablo 2.3. Anne sütündeki antimikrobiyal faktörler ve görevleri

Salgısal IgA	İntestinal epiteli lüminal antijenlerden korur Yenidoğan immün sistemini aktive eder
Laktoferrin	Demir için bakterilerle kompetisyon
Lizozim	Antibakteriyel etkinlik Hücre duvarı lizisi
Bifidus faktör	Kolonda laktik asit florasının etkinliği
Makrofajlar	Bakteri fagositozu
Lenfositler	B lenfositlerden immünoglobulin salınımı T lenfositlerden sitokin salınımı
Proteaz inhibitörleri	Sütteki biyoaktif proteinlerin yıkımını engeller
Kompleman	Bakteriyel lizise destek
İnterferon	Antiviral etkinlik
Oligosakkaritler	Bakterilerin epitele adezyonunun engellenmesi
B12 ve folat bağlayıcı proteinler	Vitaminler için bakterilerle kompetisyon
Antistafilokokal faktör	Stafilokoklara karşı koruma
Antigiardiyal faktör	Gierdia intestinalise karşı koruma
Trofik faktör	Barsak gelişiminin hızlanması
Dokosaheksaenoik ve araşidonik asit	Nöral dokularda ve beyinde hücre membranı elemanı
Antioksidanlar	Serbest radikallerden korunma
Adezyon molekülleri	İmmün sistem matürasyonu

2.1.6.1. İmmünoglobulinler

Bebekler doğumda bazı immünoglobulinlere sahiptir, ancak spesifik antijenlere karşı kazanılmış yanıt yetersizdir. Üç ana immünoglobulinden (IgG, IgA, IgM) sadece IgG plasental bariyeri geçebilir. Buda spesifik viral enfeksiyonlara karşı immüniteyi sağlar. Doğumda bebeğin IgG düzeyi anneninkine eşittir veya hafif yüksektir. Bu hayatın ilk birkaç ayında pasif

immüniteyi sağlar. IgA ve IgM plasental bariyeri geçemez ancak fetus tarafından yapılabilir. IgM'in erişkin düzeylere ulaşması 2 yaş civarındadır. IgM'in rölatif olarak düşük düzeyleri bebeği enterik enfeksiyonlara daha hassas kılar. Anne sütünde en fazla bulunan immunoglobulin IgA'dır. Bu antikor iki bileşenden oluşmaktadır ve salgısal bileşeni bu antikoron gastrik asit ve sindirim enzimleri tarafından yıkılmasını önlemektedir. Doğumda IgA düzeyleri çok düşüktür ve salgısal IgA tükürük düzeyleri erişkin düzeyine 2 ay civarında ulaşır. Salgısal IgA barsak ve solunum sisteminde büyük oranlarda bulunmaktadır; solunum yolu, GİS ve göz enfeksiyonlarına karşı korur (36).

2.1.6.2. Laktoferrin

Demir bağlayan bir glikoproteindir, ilk olarak inek sütünde daha sonra da anne sütünde izole edilmiştir. Sekresyonlarda (anne sütü, gözyaşı, tükürük, semen) ve lökositlerde yüksek oranlarda saptanmıştır. İnek sütünde ki konsantrasyonu yaklaşık 0.2 gr/lt iken kolostrumda 0,5-1 gr/lt. kadar yüksek oranda saptanmıştır. Bir çok biyolojik olayda rol oynamaktadır, antibakteriyal ve antiinflamatuvar aktivite gösterir. GİS enfeksiyonları üzerine koruyucudur (37). İmmunoglobulin ve diğer koruyucu proteinlerle sinerjik olarak lokal, salgısal immün sistem içerisinde rol almaktadır. Dokularda demir bağlayarak antioksidan etkisi gösterir. Bir çok mikroorganizma büyüme ve gelişmeleri için demire ihtiyaç gösterir ve laktoferrin demir kullanımını engelleyerek bakterilerin büyümesini baskılar. Laktoferrin bakteriyostatik aktivite gösterir. Özellikle Gram negatif bakterilerden yüksek oranda demire ihtiyacı olanlara (örneğin koliform bakteriler); mastitin major patojeni (*S.aureus*) ve bazı Gram pozitif mikroorganizmalara antimikrobiyal etki gösterir. Streptokok ve *Vibrio cholerae*'ya karşı demir kullanımını engellemeden bağımsız etkili bakterisidal etkinliği vardır. Enterik demirin emilimini sağlar, bu nedenle yaşamları için demire ihtiyaç gösteren enteropatojenik *E.coli*'nin oluşturduğu enfeksiyonları da önler (37).

2.1.6.3. Laktoperoksidaz

Peroksidaz enzimleri oksidatif mekanizmalara bağlı olarak bakterileri öldürür. Peroksidaz aktivitesi bir çok ekzokrin bez salgılarında (tükürük, göz yaşı, bronşiyal sekresyonlar, intestinal sekresyonlar ve süt) mevcuttur. Süt peroksidazı laktoperoksidaz olarak adlandırılmaktadır ve anne sütünde bulunan immunoglobulin dışı koruyucu proteinlerden birisidir, meme bezinde mikrobiyal invazyon üzerine de koruyucu rolü olan bir enzimdir. İnek sütüyle karşılaştırıldığında anne sütü daha yüksek laktoferrin ve lizozim içerirken, laktoperoksidaz aktivitesi 20 kat daha düşüktür (36).

2.1.6.4. Lizozim

Özellikle anne sütü olmak üzere bir çok türün sütünde bulunmaktadır. C-lizozim ve g-lizozim olmak üzere iki tipi vardır. Anne sütünde c tipi bulunmaktadır. İnek sütü her iki tipi de içermektedir, bu iki tip bir çok vücut sıvısında ve midesinde bulunmaktadır. Lizozim bakteri hücre duvarının bir parçası olan peptidoglikanın iki bileşeni arasındaki glikosidik bağın oluşumunu önleyerek bakterileri öldürür. İnek sütünde lizozim aktivitesi belirlenememektedir ve ısıya dayanıksızdır, anne sütünde ise bu aktivite yüksektir. Kolostrumda lizozim konsantrasyonu çok yüksektir. Bu enzimin fonksiyonları laktoferrin ve IgA ile ilişkilidir. Özellikle lizozimin E. coli üzerindeki etkisi IgA ile birlikte olmaktadır. Sütte düşük oranda bulunan askorbat ve peroksit ile birlikte bazı salmonella türlerine lizis etkisi gösterir. Sütün ısıtılması E. coli üzerine lizozimin aktivitesini azaltmaktadır. Lizozim aynı zamanda hasar gören dokuya nötrofillerin göçünü sınırlandırarak antiinflamatuvar bir ajan gibi fonksiyon göstermektedir (37).

2.1.6.5. İmmün hücreler

Anne sütünde lökositler bol miktarda bulunmaktadır. En fazla kolostrumda bulunmaktadır ve bunların çoğu nötrofildir. Bu nötrofiller bebeklerin barsaklarında fagosit gibi davranmaya devam etmektedirler. Doğumdan 6 hafta sonra kaybolurlar. Bunların aynı zamanda memeyi enfeksiyondan korumak gibi fonksiyonları olduğu da düşünülmektedir. İkinci sıklıkta makrofajlar bulunmaktadır ve kolostrumdaki lökositlerin %40'ını

oluşturmaktadırlar. Anne sütünde bulunan nötrofillerden daha aktiftir. Aynı zamanda lizozim üretir ve bu şekilde GİS'teki miktarını artırır. Lenfositler anne sütündeki lökositlerin %10'unu oluşturur, bunların da %20'si antikor üreten B lenfositlerdir. Geri kalanı ise enfekte hücreleri direkt öldüren ya da immün sistemin diğer komponentlerinin göçünü sağlayan kimyasal uyarıları gönderen T lenfositlerdir. Anne sütündeki lenfositler E. coli enfeksiyonu varlığında çoğalırlar (38).

2.1.6.6. Adezyon molekülleri

Hücre adezyon molekülleri hemen hemen tüm hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen glikoprotein moleküllerinden oluşan bir gruptur. Hücrelerin, sıklıkla da lökositlerin, birbirlerine, endotel hücrelerine veya ekstraselüler matrikse bağlanmalarını sağlayan yüzey proteinleridirler. Adezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar (39-41). Adezyon molekülleri dört sınıfta incelenmektedirler; integrinler, selektinler, immünooglobulin süper ailesine dahil adezyon molekülleri ve kaderinler. Bir de fonksiyonel olarak adezyon görevi gören ama yukarıdaki gruplar içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri vardır (39).

Yapılan çalışmalarda insan sütünün önemli miktarda sICAM-1 ve sVCAM-1 içerip minimal düzeyde çözünebilir E ve L-selektin içerdiği ve bunun neonatal immün sistemi etkileyebileceği belirtilmektedir (6). Bu 4 adezyon molükülünün de anne sütünden önemli miktarlarda fizyolojik olarak geçtiği ve immünmediatör, anjiogenetik ve matürasyonel potansiyeli olduğu belirtilmiştir. Bu moleküller yenidoğanları solunum sistemi ve GİS enfeksiyonlarına karşı korurlar (6). Yenidoğanın yaşamının ilk günlerinde immün reaksiyon riskinin yüksek olduğu ve buna bağlı atipi, çölyak, inflamatuvar hastalıklar gibi bazı sitokin ve solubl reseptörlerle kronik inflamasyonun yol açabildiği belirgin hastalıkları baskırlar. Ayrıca büyümeyi hızlandırır. Yenidoğanın immün sistem matürasyon ve gelişme sürecinde akciğer, bağırsak gibi dokuların farklılaşması ve matürasyonunda pozitif rol oynarlar (6). Anne sütündeki ICAM-1'in konsantrasyonu anne sütüyle

beslenen infantlarda ICAM-1'in inflamasyon baskılayıcı fonksiyonlarının da olabileceği düşündürmektedir (43). Yapılan bir çalışmada ICAM-1'in kolostrum ve matür sütte önemli miktarda bulunduğu ancak formül mamalarda önemsiz miktarda olduğu saptanmıştır. Sonuçta ICAM-1; anne sütüyle beslenen yenidoğanın korunmasında ve bağışıklık sisteminin gelişiminde önemli olduğu belirtilmiştir (43).

Hücre-hücre adezyon molekülü (CEACAM-1); anne sütünün lipid bölümünde bulunur ve meme morfogenezinde önemli bir molekül olup yenidoğanın bağırsaklarından anne sütündeki lipid parçacıklarının emilmesinde rol alır (44).

Platelet endotelial hücre adezyon molekülü (sPECAM-1) anne sütünde düşük ve azalan konsantrasyonlarda bulunur. sPECAM-1; doğumda itibaren neonatal immün sistemin bir komponentidir ve yetişkinlerde daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Muhtemelen immatüritenin göstergesidir. sPECAM-1 düzeyleri üzerinde doğum şeklinin önemli bir etkisi vardır (sezaryenle doğum yapan annelerin sütünde daha düşüktür). Doğum şeklinin etkisi hem sütte hem de yenidoğanların serumunda saptanmıştır (45).

2.1.6.7. Diğer Anti-İnfektif Faktörler

Anne sütündeki bazı hormonlar (örneğin kortizol), bazı proteinler (örneğin epidermal büyüme faktörü), sinir büyüme faktörü, insülin-benzeri büyüme faktörü ve somatomedin C mukozal bir bariyer oluşturarak mikroorganizmaların invazyonunu engeller (35). İnterferon anne sütünde bulunan ve lökositler tarafından üretilen en önemli antiinfektif ajandır, güçlü bir antiviral etkinliği vardır (36). Bifidus faktör anne sütünde bulunur ve barsak florasında bulunan Gr(+) basillerin özellikle Lactobacillus bifidus'un çoğalmasını tetikleyerek patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engeller (37). Anne sütünde bulunan ve musin olarak adlandırılan, protein ve karbonhidratlardan oluşan büyük bir molekül bulunmaktadır. Bunlar bakteri ve virüsleri bağlama kapasitesine sahiptirler (35). B12 bağlayıcı protein mikroorganizmaları B12 vitamininden yoksun bırakarak antibakteriyel etkinlik gösterir (36). Serbest yağ asitleri, suçiçeği virüsü gibi zarflı virüslerin membranlarını hasarlayarak virüslerin ölümüne neden olur (35).

Fibronektin, kendisine karşı spesifik antikoru bulunmayan mikroorganizmaların fagositler tarafından fagositozunu artırır. Salgısal IgA gibi fibronektin de inflamasyonu azaltır ve inflamasyon nedeniyle hasarlanmış dokuların tamirine yardım eder (35). Anne sütünde bulunduğu düşünülen ve henüz tanımlanamayan bazı maddelerin bebeğin lizozim, laktoferrin ve salgısal IgA'yı kendisinin üretmesini stimüle ettiği de düşünülmektedir. Bu üç madde anne sütü ile beslenen bebeklerin idrarlarında yüksek oranda bulunmuştur ve bebeğin üriner sistem mukozasında üretildiği düşüncesine varılmıştır (36).

Anne sütünde bulunan ancak bilinmeyen bazı maddelerin de bebeklerin kendi fibronektinin üretimine yol açtığını bazı kanıtlar göstermektedir (46). Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) lökosit üretimi için başlıca uyarıcıdır. Anne sütü önemli miktarda G-CSF içerir. Term ve preterm bebeklerin annelerinin sütlerinde G-CSF doğumda ve 6 hafta sonrasına kadar saptanabilir. Zamanında doğum yapan annelerin sütlerinde prematüre doğum yapan annelerin sütlerine göre 2 kat daha fazla miktarda G-CSF bulunmuştur, bu da G-CSF gestasyon boyunca üretiminin giderek arttığını düşündürür. G-CSF düzeyleri doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde anne sütünde en yüksek düzeylerde saptanmıştır. Formula mamalara eklenen G-CSF'in sadece %5'i sindirim sonrasında barsaklarda kalırken, anne sütündeki G-CSF'in %85'inden fazlası sindirim sonrasında barsaklarda kalmaktadır. Yapılan çalışmalarda anne sütündeki G-CSF'in sindirim esnasında korunmasını sağlayan bazı özellikleri belirlenmeye çalışılmış ve bebeklerin bu proteini absorbe etmiş olabilecekleri düşünülmüştür (47). Bazı araştırmacılarda barsaklarda G-CSF reseptörlerini saptamışlardır (48). G-CSF reseptörleri enterosit villuslarında bol miktarda bulunmaktadır ve bu reseptör ile ilişkili spesifik proteinler (Janus Tirozin kinaz I, Janus Tirozin kinaz II ve Tirozin kinaz II) bu hücrelerin sitoplazmalarında bulunmaktadır (48).

Anne sütü özellikle kolostral fazda önemli miktarlarda oligosakkarit içermektedir. Hayatın ilk ayı içerisinde anne sütü ile beslenen bebeklerin idrarında yüksek oranda oligosakkarit tespit edilmiştir. Hamileliğin son

trimestırı, emziren anneler ve bazı metabolik hastalığı olan kişiler dışında diğer insanlarda idrarda eser miktarda bulunur. Bu oligosakkaritler konak hücre yüzeyindeki reseptörlerle benzerlik gösterirler, bakteriyel adezyonun inhibisyonu yoluyla enfeksiyonlara, özellikle üriner sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki göstermektedirler (49). Anne sütündeki oligosakkaritler farenks ve yanak epitel hücrelerine Streptococcus pneumoniae'nın adezyonunu engeller. Anne sütü çok miktarda ksantin oksidaz içermektedir. Ksantin oksidaz ve nitritler birlikte yenidoğan gastrointestinal sisteminde nitrikoksitin oluşumuna yol açar, oluşan nitrik oksitin Enterobactericia, E. coli ve Salmonella enteritidis'in metabolizmasını baskıladığı gösterilmiştir (50).

2.1.7. Anne Sütü ve Enfeksiyon

Bebeklerin anne sütü aldığı dönemde daha az ciddi solunum yolu enfeksiyonu ve ishal oldukları, hastalandıklarında da daha az dehidrate kaldıkları ve daha az hastaneye yatış durumları olduğu saptanmıştır. Anne sütünün enfeksiyonlar üzerine koruyucu etkisini göstermek için 1992-1993 yılları arasında 212 çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebek üzerinde yapılmış bir çalışmada enfeksiyon insidansı, anne sütü alanlarda %29.3, formula ile beslenenlerde %47.2, sepsis insidansı anne sütü alanlarda %19.5, formula ile beslenenlerde %32.6 bulunmuştur (51).

2.1.7.1. Akut Otitis Media

Anne sütünün orta kulak enfeksiyonlarından 4 mekanizmayla koruduğu gösterilmiştir:

- 1) Anne sütünde bir çok antibakteriyel madde vardır.
- 2) Anne sütü alan bebekler daha dik pozisyonda beslenir, bu sayede sütün östaki borusuna kaçması önlenir, aynı zamanda kaçan anne sütü formulaya göre orta kulağı daha az irrite eder.
- 3) Anne sütü alan bebekler daha az sıklıkta ve daha az ciddi soğuk algınlığı geçirir. Bu da daha az akut otitis media demektir.
- 4) Anne sütü alan bebeklerde daha az allerji oluşur. Orta kulakta oluşan effüzyon daha azdır, bu ise bakteriel çoğalmayı engeller.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tekrarlayan akut otitis media ve solunum yolu enfeksiyonlarının risk faktörlerini araştırmak için 1990'da yapılan bir çalışmada, kısa süreli anne sütü ile beslenmenin en önemli risk faktörü olduğu belirlenmiştir (52). Akut otitis media risklerini araştıran 1989'da yapılan bir çalışmada, erkek cinsiyet, kardeş öyküsü ve emzirmemenin en önemli faktörler olduğu saptanmıştır (53). İsveç'te 1994'de yapılan bir çalışmada ise anne sütü almayan 2, 6 ve 10 aylık çocukların da, anne sütü alan aynı yaştaki çocuklara göre daha yüksek oranda orta kulak enfeksiyonu epizodu bulunmuştur (54).

2.1.7.2. Heamophilus İnfluenza Tip B Enfeksiyonları

Heamophilus influenza tip B enfeksiyonlarında risk faktörleri üzerine yapılan bir çalışmada, 6 aydan kk bebeklerde emzirmenin koruyucu rolü olduğu saptanmıştır (55). Anne sütünde bulunan salgısal IgA'nın Heamophilus influenza'nın nazofarenjial kolonizasyonuna karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (56).

2.1.7.3. Diyare

Anne sütü ile beslenen bebeklerde rotavirüs enfeksiyonlarında anlamlı derecede azalma saptanmıştır (57). Bir yaşın altındaki çocukların anne sütü ile beslendikleri dönemlerde formül mama ile beslenenlere göre akut diyare insidansı daha düşük bulunmuştur (58-60). Endüstrileşmiş toplumlarda formül mama ile beslenen bebeklerde ishal riskinde 3-4 kat artmış bulunmaktadır. Orta ve ağır rotavirüs enfeksiyonları ise formüla ile beslenen bebeklerde 5 kat daha yaygındır (61).

2.1.7.4. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Anne sütü almayan bebeklerde alanlara göre yılda 2 veya daha fazla solunum yolu enfeksiyonu atağı geçirme riski iki kat daha fazla bulunmuştur (62). Sigara içen annelerin bebeklerinde yapılan bir çalışmada, anne sütü almayanlarda solunum yolu enfeksiyonları 7 kat daha fazla saptanmıştır. Emzirmenin sigaranın olumsuz etkilerini azalttığı bulunmuştur (63).

Hayatın ilk yılı içerisinde emzirme ile daha düşük RSV enfeksiyonu insidansı arasında ilişki görülmüştür (62).

2.1.7.5. İdrar Yolu Enfeksiyonu

Enfeksiyon gelişimi için epitel yüzeyine bakteriyel adezyon olması gerekir. Adezyon ise bakterinin konak hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanmasıdır. Bir çok reseptör hücre membranı üzerinde yer alan, yapısında oligosakkarit bulunan glikoprotein ve glikolipidlerden oluşur. Hayatın ilk ayı içerisinde anne sütü ile beslenen bebeklerin idrarında yüksek oranda oligosakkarit tespit edilmiştir. Bu oligosakkaritler konak hücre yüzeyindeki reseptörlerle benzerlik gösterir ve bakteriyel adezyonun baskılanması yoluyla enfeksiyonlara karşı özellikle de üriner sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkiye sahiptir (64, 65). Lizozim, laktoferrin ve salgısal IgA'da anne sütü ile beslenen bebeklerin idrarlarında yüksek oranda bulunmuştur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde bu moleküllerin emilememesine bağlı olarak üriner sistem mukozasında üretildiği düşüncesine ve sonuç olarak anne sütünün lokal olarak immüniteyi artırdığı sonucuna varılmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklerin daha düşük edinilmiş idrar yolu enfeksiyonuna sahip olduğu görülmüştür (64).

2.1.7.6. Herpes Virüs Enfeksiyonları

Anne sütünün herpes virus tip 2 (HSV 2) kontaminasyonuna karşı yenidoğanları korumada rol oynadığı bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada 94 anne sütü örneğinin 48'inde HSV 2'ye karşı nötralize edici etkinlik olduğu saptanmıştır (66).

2.1.8. Prematürelde Anne Sütünün Enfeksiyonlardan Koruyucu Etkisi

Prematür bebekler için anne sütünün önemli bir avantajı, nekrotizan enterokolit (NEK) ve geç sepsis gelişimini önlemesidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin beslenmeyi daha iyi tolere ettiği saptanmıştır (51). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, formula ile beslenenler anne sütü alanlar ile karşılaştırıldığında, NEK insidansının 20 kat arttığı görülmüştür (67). Otuz

dört haftanın altındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, 34. haftadan sonra anneden transplasental olarak geçen Ig'lerden yararlanamazlar (68). Bu bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında patojenik mikroorganizmalarla karşı karşıya kalırlar ve bu dönemde anne sütüyle aldıkları defans faktörlerinden yarar sağlayabilirler (69-70). Preterm bebeklerin annelerinin sütündeki, salgısal IgA, lizozim, laktoferrin, interferon konsantrasyonları term bebeklerin annelerinin sütleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (71-74). Anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde sepsis insidansı ve mortalitesi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca anne sütü ile erken enteral beslenmenin geç sepsis riskini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (75).

Preterm çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde anne sütünün enfeksiyonlar üzerine koruyucu etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, doz ile ilişkisi değerlendirilmiş ve 50 ml/kg/gün ve daha fazla anne sütü ile beslenen bebeklerde sepsis oranları daha düşük bulunmuştur (76).

2.1.9. Aşı Yanıtını Artırma

İmmunize bebeklerde antikor düzeyleri anne sütü alanlarda formula mama ile beslenenlere göre daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular emzirmenin ilk bir yılda aktif humoral immün yanıtı artırdığını gösteren güçlü kanıtlardır (77). Anne sütü ile beslenen bebeklerde, formula mama ile beslenen gruba göre antikor düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca anne sütü ile beslenen bebeklerde peroral ve parenteral aşılarla serum ve salgısal yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir (78).

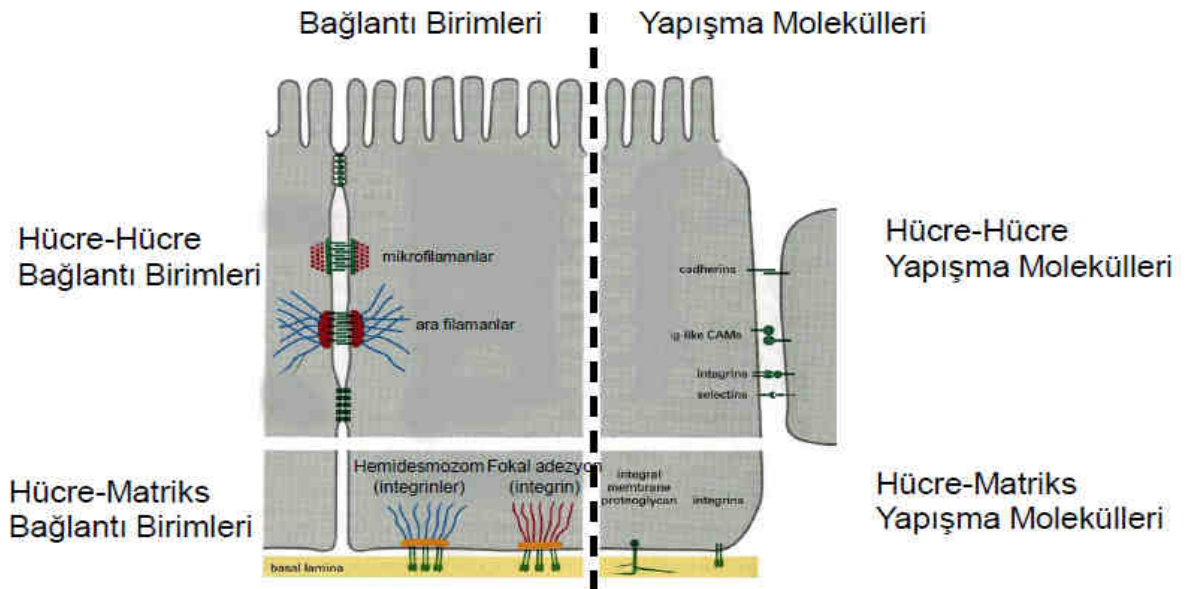
2.2. Hücrelerin Adezyonu

Hücreler birbirlerine membranlarında bulunan çeşitli yapıların yardımıyla yapışırlar ve bu sayede hem birbirlerine bağlanırlar, hem de birbirlerinden haberdar olurlar (79). Yine sadece hücrelere değil, ekstrasellüler matrikse de bağlanarak belli bir yerde lokalize olup doku ve organları oluştururlar. Hücre adezyonu dokuların oluşumu, normal fonksiyonunu yapabilmesi ve üç boyutlu yapısının korunabilmesi için çok

önemlidir. Dokuların oluşumu ve devamlılığı hücrelerin sürekli olarak yapıp yenilediği, yani tekrar tekrar düzenlediği bazı moleküllerle sağlanır (80).

Hücreler arasındaki bağlanma seçici olmalıdır, çünkü gelişim sırasında bir çok farklı tipteki hücre, göçleri sırasında birbirleriyle karışıklık olmadan, uygun şekilde bağlanabilmelidir. Ayrıca göç eden bu hücreleri dokuyu oluşturacakları yere çekecek kimyasal maddelere ihtiyaç vardır. Hücrelerin gidecekleri yere ulaşmaları için, geçecekleri yoldaki hücrelerin yüzeylerinde ve ekstrasellüler matrikste adezyon molekülleri bulunması gerekir. Hücrelerin buldukları ortamda benzer hücrelere yapıştıkları ve bunu sağlayan tanıma sistemleri olduğu bilinmektedir (81). Yapılan çalışmalarda farklı dokulara ait hücreler bir kültür ortamında birleştirildiklerinde; aynı dokudan olan hücrelerin biraraya geldikleri gözlenmiş ve buna da adezyon moleküllerinin yol açtığı düşünülmüştür (82).

Hücre adezyonuna aracılık eden biyokimyasal yapılar; adezyon moleküllerini (reseptörlerini), ekstrasellüler matriks moleküllerini ve adezyon plak proteinlerini içeren üç belli başlı sınıfı kapsayan multiprotein komplekslerdir (81) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Hücre bağlantı kompleksleri

2.2.1. Hücre Bağlantı Kompleksleri

Vertebralılarda hücreler birbirlerine değişik bağlantı kompleksleriyle bağlanırlar. Bunlar sıkı (occluding) bağlantılar, tutturucu (anchoring) bağlantılar ve gap junctionlar (neksus)'dır (81).

2.2.1.1. Sıkı (Occluding) Bağlantılar

Hücreler arasından madde geçişine izin vermeyen, bir bariyer görevi yapan bağlantılardır. Bağlanan iki hücre arasında hiç intersellüler boşluk bulunmamaktadır. Bunlar claudin ve okludin adlı iki transmembran proteiniinin, her birinin intersellüler alandaki ucu ile komşu hücrede benzeriyle bağlanmalarından oluşur. Bu proteinlerin hücre içindeki ucu ise Zonula Okludens Protein-1, 2 ve 3 (ZO-1,2,3) adı verilen intrasellüler proteinlerdir ve bunlar ile hücre iskeletindeki aktine bağlanırlar (81, 83).

2.2.1.2. Tutturucu (Anchoring) Bağlantılar

Bir kısmı, aktin flamanlarının bağladığı hücre-hücre (adherens bağlantılar) ve hücre-matriks (focal adhesion) bağlantılarından oluşurken, bir kısmı, intermediate flamanlarının bağladığı hücre-hücre (desmozom) ve hücre-matriks (hemidesmozom) bağlantılarından oluşur. Tutturucu bağlantılarda iki protein molekülü ön plana çıkar (81).

Birincisi hücre içinde bulunan ve aktin veya intermediate flamanlarla transmembran proteinleri arasındaki bağı sağlayan intrasellüler tutturucu proteinler (katenin, vinkulin, a-aktinin, desmoplakin, plakoglobin, talin, paxillin) ve diğeri de bir ucuyla aynı hücrede bulunan intrasellüler tutturucu protein ile bağlanan diğeri ucuyla da diğeri hücrede kendine benzer proteinle bağlanan transmembran adezyon proteinleridir (81).

Transmembran adezyon proteinleri iki farklı şekil içerir. Birincisi, tutturucu bağlantıların hücre-hücre bağlantılarını (hem adherens, hem de desmozomlarda) sağlayan kaderin ailesidir (e-kaderin, desmoglein,

desmokollin). Diğeri ise, tutturucu bağlantıların hücre-matriks bağlantılarını (fokal adezyon ve hemidesmozom) sağlayan integrin ailesidir (81).

Tutturucu bağlantıların hücre-hücre bağlanması alt grubunda yer alan adherens bağlantıların transmembran proteinleri E-kaderindir. E-kaderinler ekstrasellüler uçlarıyla birbirlerine bağlanırken, hücre içinde aktin flamanlarına katenin, a-aktinin ve vinculin proteinleriyle bağlanmaktadır. Yine hücre-hücre bağlanması alt grubunda yer alan desmozomlar, desmoglein ve desmocollin kaderinlerle hücrelerarası alanda birbirlerine bağlanmakta, hücre içinde ise desmoplakin ve plakoglobin proteinleri ile intermediate flamanlara bağlanmaktadır (78).

Tutturucu bağlantıların hücre-matriks bağlantıları alt grubunda yer alan fokal bağlantıların transmembran proteinleri integrinlerdir. İntegrinler hücre dışındaki ekstrasellüler matrikste fibronektin ve diğer ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanırken; hücre içinde talin, vinkulin, a-aktinin ve paxillin proteinleri ile aktin flamanlarına bağlanmaktadır. Yine hücre-matriks bağlantıları alt grubunda yer alan hemidesmozomların transmembran proteinleri integrinlerdir. İntegrinler, hücre dışındaki ekstrasellüler matrikste laminin-5, kollajen-4 ve diğer ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanırken; hücre içinde desmoplakin-benzeri proteinlerle intermediate flamanlara bağlanmaktadır (81).

2.2.1.3. Gap Junctionlar (Neksus)

Altı adet konneksin proteininin oluşturdukları konneksonlar, bağlantı kurulan komşu hücrelerde karşı karşıya gelerek intersellüler kanalları oluşturarak, iyon ve 1000 Da altındaki küçük moleküllerin geçişine olanak sağlamaktadırlar (83).

2.2.2. Hücre Adezyon Molekülleri

Hücreler; hem ekstrasellüler matrikse, hem de diğer benzer ya da farklı hücrelere sürekli veya geçici olarak bağlanırlar. İşte bu bağlantı yerinde oluşan kompleks yapıda bulunan ve yukarıda açıklanan üç ana yapıdan birisi hücre adezyon molekülleridir (80). Hücrelerin diğer hücrelerle ve ekstrasellüler matriksle etkileşimlerinde görev alan adezyon moleküllerinin; embriyogenez, hücre büyümesi ve farklılaşması, sitotoksite, antijen sunumu, virüs ve parazitlere bağlanma, inflamasyon, damar dışına çıkma, tümör hücreleriyle etkileşim, tümör invazyonu ve metastazı, dokuya özel gen ekspresyonu, sinyal iletimi gibi birçok olayda rolü olduğu bilinmektedir (84). Adezyon moleküllerinin sentezi nöral uyarı, büyüme faktörleri, cAMP, hormonlar ve nörotransmitterler ile düzenlenir (85). Adezyon molekülleri hem hücre göçü ve yayılması gibi olaylarda hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde, hem de gen transkripsiyonu, apoptozis, proliferasyon, reseptör aktivasyonu ve sekresyon gibi olayları gerçekleştirmede rol alan sinyal iletiminde görev alırlar (86). Birçok hücre içi sinyal yolu hücrenin özel ekstrasellüler moleküllere bağlanması ile aktive olur. Bu sinyal oluşumu tirozinin fosforillenmesi, mitozisi aktive eden protein kinaz aktivasyonuna, pH değişikliklerine ve bazı dokuya özel gen aktivasyonunu içerir (84).

Adezyon molekülleri membrana bağlı olduğu gibi, bazen de membrandan ayrılarak çözülmüş şekilde plazmada bulunabilir. Ama bu miktar olarak oldukça azdır. Hücre yüzeyindeki adezyon molekülleri seviyesi ile bunların plazmada çözülmüş halde bulunan şekillerinin seviyesi arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar bulunamamıştır (87).

Hücre adezyonunda Ca^{+2} oldukça gerekli bir iyondur. Ca^{+2} iyonu içermeyen medyumlarla yapılan çalışmalarda hücreler arasındaki birtakım bağlantıların zayıfladığı ve kaybolduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bağlantıların bir kısmı devam etmiştir. Bundan yola çıkılarak, bu bağlantı mekanizmaları ikiye ayrılmıştır. Ca^{+2} -bağımlı (calcium-dependent system;

CaDS) ve Ca^{+2} -bağımsız sistem (calcium-independent system; CIDS) (87). Ca^{+2} -bağımlı sistem, Ca^{+2} iyonu varlığında tripsin ve diğer proteolitik enzimlere karşı Ca^{+2} 'un koruyuculuğu altındadır ve dolayısıyla Ca^{+2} -bağımsız sisteme göre daha dayanıklıdır. Ca^{+2} iyonu yokluğunda ise durum tam tersi olmaktadır (88).

Adezyon molekülleri inflamasyon bölgesine nötrofillerin göç etmesinde başlıca rolü oynar. İnflamasyon bölgesine lökositlerin göçü çeşitli aşamaları kapsayan dinamik bir süreçtir (89).

2.2.2.1. Yapı ve Fonksiyonları

Adezyon molekülleri üç karakteristik özellik taşır:

1. Transmembranal glukoproteinlerdir. Hücre içini dış ortama bağlarlar. En büyük olan ekstraselüler kısım, membranöz kısım ve hücre içine doğru ilerleyen sitoplazmik fonksiyonel kısımdan oluşurlar.
2. Dışarıdan gelen bir uyarının (bu bir hücre veya matrikse bağlı bir molekül olabilir) ekstraselüler kısımda konformasyonel değişime yol açması ile aktive olurlar. Hücre adezyon molekülüne bağlanan molekül adezyon molekülünün ligandı olarak isimlendirilir ve özgül olması şarttır.
3. Hücre içinde bağlı buldukları diğer moleküller sayesinde hücre fonksiyonunu etkileyebilirler. Bazıları hücre iskeleti ile bazıları da hücresel enzimlerle bağlantılıdır. Reseptör ligand birleşmesi hücrede morfolojik veya kimyasal bir değişime yol açar.

Adezyon moleküllerinin çoğu hücre-hücre adezyonunda, integrinler ise aynı zamanda hücre matriks etkileşiminde yer alır. Ligand, hücre adezyon molekülü ile aynı gruptan ise homofilik ligand (kaderinlerin ligandları yine kaderinlerdir) farklı adezyon molekülü grubundan ise heterofilik ligand olarak

isimlendirilir (selektinler immünoglobulin süperailisi ile bağlantı kurarlar dolayısıyla birbirlerinin heterofilik ligandırlar). Bazen hücre adezyon molekülü olmayan bir molekül ligand olabilir (integrinlerin bir kısmı matriksteki kısa peptid zincirlerine bağlanırlar) (90).

2.2.3. Hücre Adezyon Molekülü Çeşitleri

Endotel hücresi ile lökosit ilişkisini sağlayan bu moleküller, yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre çeşitli gruplara ayrılır. Bunlar; İmmünoglobulin süperailisi, Selektinler, İntegrinler ve Kaderinler'dir. Bu moleküllerin hemen hepsi transmembran glikoproteinleridir (91). Kaderinler, integrinler ve selektinler Ca^{+2} -bağımlı sisteme dahil moleküllerdir. İmmünoglobulin süperailisinden olanlar ise Ca^{+2} -bağımsız sisteme dahildirler (91, 81). Adezyon molekülleri Tablo 2.4'te sunulmuştur.

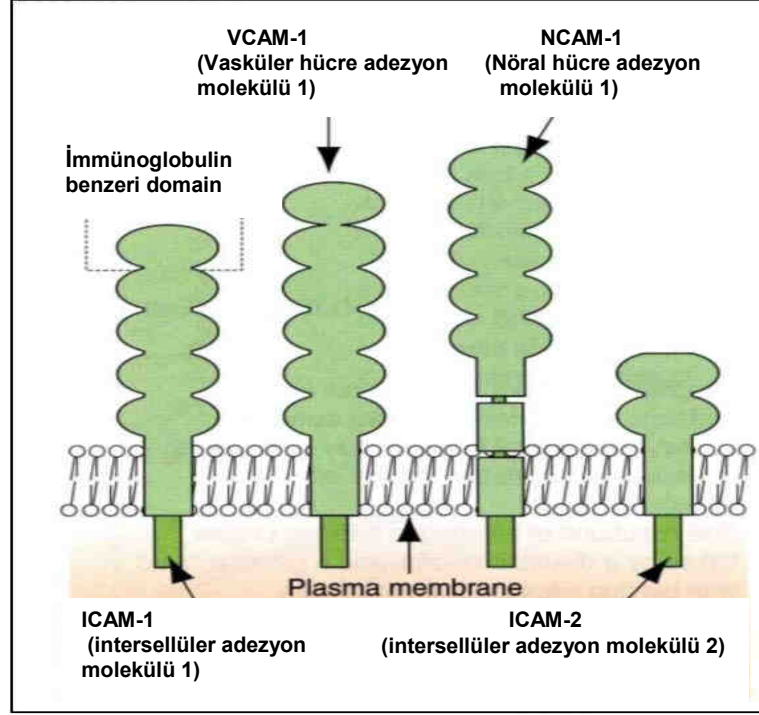
A. İmmünoglobulin Süperailisi

İmmünoglobulin süperailisinin ismi, ekstrasellüler kısırında bulunan amino asit dizilerinin bir veya daha fazla bir bölümü immünoglobulinlerin ağır ve hafif zincirlerinin amino asit dizilerine benzedikleri için verilmiştir. Ayrıca, fonksiyon olarak da benzedikleri söylenebilir (86). Bu immünoglobulin benzeri ünitelerin her biri 70-110 aa uzunluğunda ve birbirlerine β zincirleri arasındaki disülfid köprüleriyle bağlıdır. Diğer üç grup adezyon moleküllerinin aksine, bu grup Ca^{+2} bağımsız sisteme dahildir (85). Bu ailenin üyeleri tipik olarak büyük bir aminoterminal ekstrasellüler domain, tek bir transmembran helikal segment ve sitoplazmik bir uç içerirler (Şekil 2.2). İmmünoglobulin domainleri V, C1 ve C2 gibi tiplere ayrılır. V ve C1 tipleri genelde immün sistemde rol alırken, C2 tipi daha çok hücre adezyon moleküllerinde bulunur (92). Yine bu ailenin bazı üyeleri immünoglobulin domainlerinin altına bağlı fibronektin tip 3 tekrarları içerir (91). Transmembran bölümü ise membranla glikan fosfotidilinositol aracılığı ile iletişim içindedir. Çok geniş ve farklı hücre tipleri üzerinde bulunurlar ve birçok farklı biyolojik olaya eşlik ederler (80).

Tablo 2.4. Adezyon molekülleri ve ligandlar

Adezyon molekülü	Dağılım	Ligandları	Fonksiyon
İmmünooglobulin süperailisi			
ICAM-1 (CD54)	Endotel hücresi, lenfosit	LFA-1, Mac-1	Sıkı adezyon, Migrasyon
ICAM-2 (CD102)	Endotel hücresi	LFA-1, Mac-1	Sıkı adezyon
ICAM-3 (CD50)	Endotel hücresi, lökosit	LFA-1	Sıkı adezyon
PECAM-1 (CD31)	Lökosit, platelet, endotel hücresi	PECAM-1, $\alpha_4\beta_3$	Sıkı adezyon, migrasyon
MAdCAM-1	Mukoza HEV	L-selektin, $\alpha_4\beta_7$	Yuvarlanma
VCAM-1 (CD106)	Endotel hücresi	VLA-4, $\alpha_4\beta_7$	Sıkı adezyon
JAM-A	Endotel hücresi, lökosit	JAM-A, LFA-1	Sıkı adezyon, Migrasyon
JAM-B	Endotel hücresi	JAM-B, JAM-C, VLA-4	Sıkı adezyon, migrasyon
JAM-C	Endotel hücresi, lökosit	Mac-1	Sıkı adezyon, migrasyon
Selektinler			
E-selektin (CD62E)	Endotel hücresi	PSGL-1'de bulunan sialize, fukozile yapılar	Tutunma, yuvarlanma
P-selektin (CD62P)	Endotel hücresi, trombosit	PSGL-1'de bulunan sialize, fukozile yapılar	Tutunma, yuvarlanma
L-selektin (CD62L)	Lökosit	CD34, MAdCAM-1	Tutunma, yuvarlanma
Selektin ligandları			
E-selektin ligand (ESL-1)	Lökosit	E-selektin	Tutunma, yuvarlanma
P-selektin ligand-1 (PSGL-1/CD162)	Lökosit	E-, P-, L-selektin	Tutunma, yuvarlanma
İntegrinler			
β_1 ailesi			
$\alpha_4\beta_1$ (CD49/CD29) (VLA-4)	Lenfosit, bazofil, NK eozinofil	VCAM-1, fibronektin	Sıkı adezyon, migrasyon
β_2 ailesi			
$\alpha_L\beta_2$ (CD11a/CD18) (LFA-1)	Lökositler	ICAM-1, -2, fibrinojen	Sıkı adezyon, migrasyon
$\alpha_M\beta_2$ (CD11b/CD18) (Mac-1)	Nötrofil, monosit, NK, eozinofil	ICAM-1, fibrinojen, C3bi	Sıkı adezyon, migrasyon
$\alpha_X\beta_2$ (CD11c/CD18) (P150,95)	Miyeloid hücreler	ICAM-1, fibrinojen, C3bi	Sıkı adezyon
$\alpha_D\beta_2$ (CD11d/CD18)	Lökosit, eozinofil	VCAM-1, ICAM-3	Sıkı adezyon
β_3 ailesi			
$\alpha_V\beta_3$ (gpIIb/IIIa)(CD41/CD61)	Trombositler vWF, vitronektin, PECAM-1	Fibronektin, fibrinojen	Trombosit migrasyonu proliferasyonu
β_7 ailesi			
$\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1)	Lenfosit, eozinofil, NK	MAdCAM-1, VCAM-1	Sıkı adezyon
Kaderinler			
E-kaderin	Epitel hücresi	Katenin, Aktin	Sıkı adezyon
N-kaderin	Nöral hücreler	Katenin, Aktin	Sıkı adezyon
P-kaderin	Plasenta	Katenin, Aktin	Sıkı adezyon
T-kaderin	Timus	Katenin, Aktin	Sıkı adezyon
M-kaderin	Kas	Katenin, Aktin	Sıkı adezyon

VLA-4: Very late antigen, **LFA:** Leukocyte function associated antigen, **VCAM-1:** Vascular cell adhesion molecule, **ICAM-1, -2, -3:** Inter-cellular adhesion molecule-1, -2, -3, **PSGL-1:** P-selectin glycoprotein ligand-1, **LPAM-1:** Lymphocyte-Peyer's patch adhesion molecule-1, **MAdCAM-1:** Mucosal addressin cell adhesion molecule, C3bi: Inactive form C3b, **PECAM-1:** Platelet endothelial cell adhesion molecule, **HEV:** High endothelial venules, **JAM-A, -B, -C:** Junctional adhesion molecule-A, -B, -C.



Şekil 2.2. İmmünoglobulin süperailisinin yapısı

İmmünoglobulin ailesi için belirtilecek belki de en önemli şey; bu ailenin gelişen sinir sisteminde aksona yol gösteren ve nöral bağlantılar kuran, bunların bakım ve devamını sağlayan birçok farklı üyesinin olmasıdır (80). Bu ailenin üyelerinin birçok bakımdan benzeşmesi ortak prekürsör bir genden evrimleştiklerini düşündürmektedir. İmmünoglobulin süperailisinin üyeleri işlev gördükleri yere ve eksprese oldukları hücrelere göre isimlendirilirler; bunlar Nöral-CAM (N-CAM), ICAM, VCAM, PE-CAM, Mukozal Adressin-CAM (Mad-CAM), CD2 (LFA-2) ve CD58 (LFA-3)'dir.

Homofilik veya heterofilik bağlantı yapabilirler. N-CAM ve PECAM gibi immünoglobulin süperailisine dahil bazı adezyon molekülleri; hem homofilik, hem de heterofilik bağlantı yapabilirken, ICAM ve VCAM-1 gibi bazıları ise sadece heterofilik bağlantılar yapabilmektedir (92, 86).

a. Nöral (N)-CAM: N-CAM hem komşu hücrelerin N-CAM'i ile homofilik, hem de heparin, heparan sülfat gibi ekstrasellüler matriks proteinleri ile heterofilik olarak bağlanabilir (93). Ca^{+2} bağımsız sisteme dahildirler (94). Gelişim sırasında belirli zamanlarda sentezlenmesi, onun

hücre adezyonunda, hücre farklılaşmasında, hücre bölünmesinde ve hücre göçünde rolü olduğunu göstermektedir. Genellikle sinir sisteminde bulunması nedeniyle bu isim verilmiştir. Embriyo ve erişkin sinir sisteminde nöronal membranlarda bol bulunur (95,96). Nöron agregasyonunda, nörit büyümesinde, sinir demetlenmesinde ve kas-sinir etkileşimlerinde rol alır. Glial hücrelerde ve epidermis gibi diğer hücrelerde bulunmasıyla sadece sinir sisteminde değil, gelişmekte olan kalp, böbrek, kas, kıkırdak, deri gibi mezenşimal dokularda da etkin olduğu gösterilmiştir. Öğrenme ve hafızada etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (97).

b. Platelet-Endotel (PE)-CAM: PE-CAM en sık endotel hücrelerinde sentezlenir. Bu adezyon molekülü sürekli eksprese edilir. Yapılan çalışmalarda özgül antikolarıyla blokajı yapıldığında, lökositlerin migrasyonunun engellendiği görülmüştür (85). N-CAM gibi, homofilik adezyonun yanında heterofilik adezyon da yapabilmektedir (80). Heterofilik bağlantı yapmaları nedeniyle; hem trombosit, polimorfonükleer lökosit, monosit ve bazı T hücre alt gruplarının yüzeyinde, hem de transmigrate olacakları damar bölgelerindeki endotel hücre yüzeyinde bulunan intersellüler bileşke (bağlantı noktaları)'lerde bulunduğu ve bu hücrelerin migrasyonunda rol aldığı bilinmektedir (86).

c. Mukozal Adressin (Mad)-CAM: Mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun yüksek endotelli venüllerinde eksprese edilir. Peyer plakları, intestinal sistemin lamina propriası ve lenf nodüllerindeki endotelde bulunurlar ve integrinlerle ($\alpha4\beta7$ ve $\alpha4\beta1$) birleşerek lökositlerin ve lenfositlerin endotele yapışarak, yuvarlanmasına ve migrasyonuna yardım ederler (85).

d. CD2 (Lökosit Fonksiyon Antijen-2; LFA-2): T lenfositler ve Naturel-Killer (NK) hücrelerden eksprese olurlar. T lenfositler için hedef hücre olarak kabul edilecek olan hücrelerde eksprese edilen immünoglobulin süperailisinin bir başka üyesi olan LFA-3'e bağlanarak T hücrelerin aktivasyonuna ve hedef hücrelere adezyonuna katılırlar (98).

e. **CD58 (LFA-3)**: Endotel, epitel, fibroblast, eritrosit ve lökositlerde sentezlenirler. T ve NK hücreler üzerindeki LFA-2 ligantlarına bağlanarak T hücrelerin hedef hücreler ve makrofajlarla olan ilişkilerine aracılık ederler. Ayrıca, T hücrelerle eritrositlerin birbirlerine bağlanarak rozet formasyonu oluşturmasını sağlarlar (98).

f. **İntersellüler (I) CAM**: İntersellüler adezyon molekülleri, vücutta endotel ve lökositleri de içeren bir çok hücrede sentezlenirler. Genellikle inflamasyona cevaben lökositlerin endotelden geçerek inflamasyon alanına göçlerinde rol alırlar ve kendi aralarında üç gruba ayrılırlar; ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 (86).

ICAM-1; Ig süperaillesinden bir glikoprotein olup 80-115 kDa molekül ağırlığındadır (99). ICAM-1'in geni insanda 19. Kromozom üzerine lokalizedir. ICAM-1'in üçüncü ve dördüncü Ig-benzeri kısmı (domaini) arasındaki ayırıcı bölgesi kısa olan, beş adet Ig-benzeri bölümü içerir. LFA-1 integrinlerle 1. ve 2. kısmı ile bağlanırken, Mac-1 ile 3. kısmı ile bağlanır (89).

Endotel hücrelerinde sentezlenir. İnflame olan dokuların postkapiller venüllerinin içinde lökositlerin yuvarlanmasına ve sıkı yapışmasına aracılık ederler. Ama yuvarlanmadan daha çok, sıkı bağlanarak emigrasyona ve mikrovasküler permeabilite artışına sebep olurlar (100). Endotel yüzeyindeki ICAM-1, lökosit yüzeyindeki Lökosit Fonksiyon Antijen-1 ve Mac1-integrinlerle heterofilik bağlantı yapar (85). Bunun yanında T hücre aracılı savunma sisteminde önemli rolü vardır (101). Antijen sunan monosit-makrofaj gibi hücrelerde (APC) eksprese edilen ICAM-1, T lenfositlerdeki LFA-1 ile etkileşime girer. Histamin gibi sitokin inhibitörleri monositlerdeki ICAM-1 yapımını inhibe eder (102).

ICAM-1 normalde endotel hücrelerinde ve lenfositlerde oldukça az miktarlarda sentezlenirken; endotoksin, TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerle sentezi çok ciddi olarak artmaktadır (86).

ICAM-1 sağlıklı insanda normal damar düz kas hücre yüzeyinde bulunmamasına rağmen, aterosklerotik lezyonlu damarlarda düz kas hücrelerinde VCAM-1 ile birlikte bulunmaktadır (86).

ICAM-1'in sentezini artıran faktörlerin başında Tümör Nekrozis Faktör- α , İnterlökin- $I\beta$ gibi sitokinler, lipopolisakkaritler ve endotoksinler gelir. Ayrıca IL- $I\alpha$, IFN- γ , ve TGF- β ICAM-1 sentezini artırırken, IL-4 ve IL-10 bu sentezi değiştirmemektedir. Yapılan hücre kültürü çalışmalarında; özellikle endotoksinler, TNF- α , IL- $I\beta$ 'nin ortama verildikten 8 saat sonra, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonları artarak maksimuma ulaştığı ve 48-72 saat yüksek seviyede kaldığı görülmüştür (100). İn vivo çalışmalarda ise, bu maddelerle yapılan endotel aktivasyonundan 2 saat sonra ICAM-1 seviyeleri yükselmeye başlamış, 5 saatte maksimal düzeye erişmiş ve 24 saat bu yüksekliğini korumuştur (100). VCAM-1'in de-novo ekspresyonunu artırırken, ICAM-1'i upregüle etmektedir (103). IFN- γ ile aktive olan süperfisial mesane kanser hücreleri ICAM-1'i yeniden eksprese ederken, IFN- γ ile muameleden önce ICAM-1 ekspresyonu yapmamaktaydı. ICAM-1; lenfokinlerle aktive olmuş NK hücrelerin, mesane kanser hücrelerine bağlanarak onları öldürmesini sağlamaktadır (84). Endotel hücreleri tarafından sentezlenen nitrik oksit, sitokinlerin artırdığı ICAM-1 ve VCAM-1 üzerinde azaltıcı bir etkiye sahiptir. Aterosklerozun başlangıç safhalarında, nitrik oksidin azalmasına ikincil olarak ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda yükselme olmasının etkisiyle aterosklerozda artma olduğu görülmüştür (86). İskemi ve reperfüzyondan sonra endotel hücrelerindeki disfonksiyondan kaynaklanan NO azalması ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda artmaya, bu da endotel-lökosit etkileşiminin artarak transmigrasyonuna yol açmaktadır. Hasar bu lökositlerle oluşmaktadır. Bu etkileşimler en çok akışın yavaş seyrettiği venüllerde olmaktadır (104).

Mekanik güçler ve düzenli yoksunluk stresi, ICAM-1 de artmaya yol açarken, VCAM bu olaydan artma ya da azalma yönünde etkilenmemiştir (83).

ICAM-1 sentezi aynı zamanda hipoksi ile de artırılmaktadır. Miyokard endotelinde sürekli olarak yapılan ICAM-1 iskemi ve reperfüzyonu takiben artmaktadır (100).

Adezyon molekülleri bir çok hastalıkta anahtar bir rol oynarlar. Örneğin, rhinoviruslar nasal epitele epitel hücresi membranındaki ICAM-1 ile

tutunarak enfeksiyona neden olurlar (105). Orta kulak kolesteatomalarında da ICAM-1 ekspresyonunun normale göre çok fazla arttığı gösterilmiştir (106). Yine, ekstrahepatik kolestaziste inflamasyon alanına nötrofil göçü olması dolayısıyla yapılan çalışmalarda ICAM-1'in arttığı görülmüştür (107). ICAM-1'in viral hepatitlerde hepatosit ve lenfosit etkileşimlerinde de rolü olduğu rapor edilmiştir (108).

ICAM-1'in bir de çözünür formu (sICAM-1) bulunur ki; TNF- α 'nın indüklediği çözünür-ICAM-1, 5 saatte oluşmakta ve 12 saat yüksek kalmaktadır. Bunun alternatif splicing ile oluştuğunu düşündüren çalışmalar vardır. Yani, ICAM-1 ile sICAM-1 farklı mekanizmalarla sentezlenmektedir. Bunlar göstermiştir ki; Membrana bağlı ICAM-1 bozukluğu olan ve TNF- α ile stimüle edilen farelerde yapılan bir çalışmada sICAM-1 seviyelerinin anlamlı olarak arttığının gösterilmiştir (100).

ICAM-2'de ICAM-1'e benzer bir moleküldür. Amino asit dizilimlerindeki benzerlik yaklaşık %35 kadardır (106). İnsan ICAM-2'si 17. Kromozom üzerinde tek kopyalı bir gen olarak lokalizedir. Sadece 2 adet Ig-benzeri domaini vardır ve LFA-1'e bağlanan bölgesi bu iki domaindir (80). Diğer integrinler bu moleküle bağlanamamaktadır. ICAM-2 ekspresyonu ICAM-1 ve ICAM-3'ün aksine daha sürekli, ama ICAM-1'e göre daha azdır (109). ICAM-2 ekspresyonu sitokinlerden etkilenmemektedir. Bu yüzden de hücrelerin normal fonksiyonlarında rol aldıkları düşünülmektedir (89).

ICAM-3 ise; endotel hücrelerinde değil, non-aktif (dinlenen) lökositlerin yüzeylerinde daha güçlü eksprese edilirler. Bu hücreler aktive olduğunda onların podlarında (uzantıları) toplanarak daha fazla lökosit ile etkileşimi ve agregasyonu kolaylaştırır ve inflamasyon alanına hücreleri toplar ICAM-1 ile %48 oranında benzerlik göstermektedir. ICAM-1 ile oldukça benzeyen 5 adet Ig-benzeri bölgeye sahiptir ve sadece LFA-1 ile bağlanabilir (89). ICAM-1 ile LFA-1 arasında koreseptör olarak rol aldıkları düşünülmektedir (110).

g. Vasküler (V)-CAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü, ICAM-1'in aksine çok az hücrede görülmektedirler. Endotel hücresi, makrofaj ve kemik iliği stromal hücresi yüzeyinde görülür (85). VCAM-1 7 tane Ig-benzeri yapı içerir ve ligandıyla (VLA-4) ilk domainde yer alan NHa terminaliyle bağlanır

(89). Endotel yüzeyinde bulunan VCAM-1, inflamasyon bölgesinde lenfosit yüzeyindeki LPAM-1 ve nötrofil dışındaki lökositlerin yüzeyinde bulunan VLA-4 integrinlerle heterofilik olarak bağlanır (86, 111). VCAM-1'in tek bir geni vardır. Birkaç değişik integrin bağlanma alanı oluşumu ise, alternatif splicing ile olur. VCAM-1 de ICAM-1 gibi sağlıklı insanda normal damar düz kas hücre yüzeyinde bulunmamasına rağmen, aterosklerotik lezyonlu damarlarda düz kas hücrelerinde eksprese edildiği görülmüştür (86). Transforme olmuş endotel hücreleri ve tümör hücrelerinde, hem ICAM-1 hem de VCAM-1 ekspresyonu olabilmesine rağmen; normal endotel hücrelerinde TNF- α , IL-1 α , IL-1 β ve IL-4 gibi inflamatuvar mediatörlerle yapımları uyarılmaktadır (86). Ama IFN- γ , IL-10 ve TGF- β ile değişmemektedir (103). Değişik kaynaklardan elde edilen endotel hücreleriyle yapılan hücre kültür çalışmalarında, VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonlarının farklı olduğu görülmüştür (103). Nötrofilin damar dışına çıkması sırasında endotele ilk tutunmada (tethering) selektinler en önemli rolü oynarken, lenfosit bağlanmasında VCAM-1 en önemli rolü oynamaktadır. IL-4 de VCAM-1 ekspresyonuna ve dolayısıyla mononükleer hücre göçüne sebep olmaktadır (112).

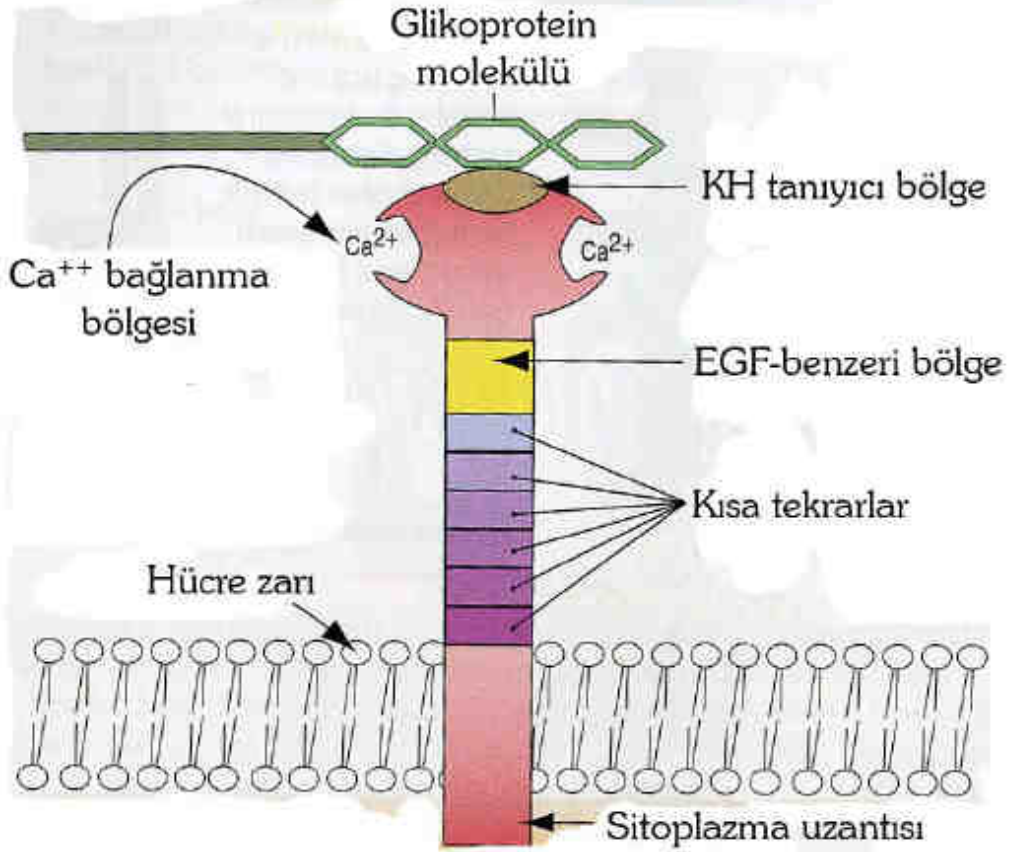
TNF- α ve IL-1 β 'nin ortama verilmesini takiben 24 saat içinde VCAM-1 ekspresyonu artar ve 72 saat yüksek seviyede kalır (103). Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjitiste ICAM-1 seviyeleri normale göre çok artarken, VCAM-1'in kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür (113).

VCAM-1'in de çözünür formu vardır. Bazı inflamatuvar hastalıklarda çözünür VCAM-1'in hastalığın aktivitesiyle bağlantılı olduğu görülmüştür (89). Örneğin, romatoid artritli hastaların sinoviasında bol olarak bulunması hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir (105). Bu çözünür formlar, lokal inflamasyon alanları veya dolaşım boyunca dağılarak inflamasyona uzak alanlardaki hücrelerin aktivasyonunda önemli rol oynarlar (89).

B. Selektinler

Selektinler lektin-benzeri küçük bir adezyon molekül ailesidir (80). Selektinler üç bölge içerir; en dışta N-terminal Ca^{+2} -bağımlı karbonhidrat tanıma bölgesi, EGF-benzeri bir bölge ve CRP-benzeri bir bölgedir (91) (Şekil 2.3). Diğer adezyon molekülleri proteinlere bağlanmasına rağmen;

selektinler, lökositlerin ve endotel hücrelerinin üzerindeki karbonhidrat olan ligandlarıyla birleşirler. Heterofilik bağlantı kurarlar ve hücre-hücre adezyonunda rol alırlar (80).



Şekil 2.3. Selektinlerin yapısı

İntegrinlerle bağlantı kurarlar. Selektinler glikolipidler ve glikoproteinler üzerindeki oligosakkaritlere bağlanırken, integrinler spesifik proteinlere bağlanırlar. Selektinler integrinlere göre daha zayıf bağlantı yaparlar. Bu da lökositlerin kan akımıyla yuvarlanmasına neden olur. Bu yuvarlanma integrinler ve immünoglobulin süperalesi ile karşılaşınca kadar devam eder. Bunlarla karşılaştığında güçlü adezyon olduğu için artık damar dışına çıkmaya başlarlar (81). Vasküler ve hematolojik sistemde kan hücreleriyle endotel hücreleri arasındaki bağlantılarda yer alırlar. Damar duvarına tutunma ve yuvarlanma sırasında inflamatuvar hücrelerin vasküler endotele adezyonunda ve lenfositlerin yüksek endotelli venüller boyunca yuvarlanmasına katkıda bulunurlar (114).

Bu küçük ailenin üç üyesi vardır. Bunlar Endotelial (E)-selektin, Lökosit (L)-selektin ve Platelet (P)-selektin'dir. Selektinlerin her üç elemanı da lökositlerin endotele zayıf olarak yapışmasına ve yuvarlanmasına neden olarak onların damar dışına çıkması için ilk şartı yerine getirmiş olurlar. Kardiyak iskemide yapılan çalışmalarda, selektinlere özel monoklonal antikorlarla bu moleküllerin baskılanması sonucu nekrozun önlenildiği görülmüştür (115). Sonuç olarak, iskemi ve reperfüzyonda oluşan doku hasarı, endotel hücreleriyle lökositlerin ilişkisinin kesilerek lökositlerin migrasyonu engellendiğinde en aza indirilmektedir (105).

a. E-Selektin: Eskiden ELAM-1 olarak isimlendirilen E-selektinler, aktive olmuş endotel hücrelerinde geçici olarak sentezlenirler (116). İnflamasyon sırasında ortaya çıkan interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör- α gibi sitokinlerle aktive olan endotel hücreleri tarafından yapılarak, 4-6 saatte bu hücrelerin yüzeyine eksprese edilirler (86). Bu moleküllerin lökositlerin, özellikle nötrofillerin endotele adezyonunun erken safhalarında rol aldığı bilinmektedir. Hem endotel hücre membranına yapışık, hem de çözünür formu endotel hücre aktivasyonun belirlenmesinde iyi bir belirteçtir (116). Kolşisin, endotel hücrelerindeki E-selektin moleküllerinin dağılımını değiştirerek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasını azaltır (97).

b. L-Selektin: Hemen tüm beyaz kan hücrelerinde, özellikle nötrofiller, monositler, T ve B lenfositler ve naturel killer hücrelerde sentezlenirken, hafıza hücrelerinin bazılarında sentezlenmezler. Lökositlerin aktivasyonunu takiben L-selektin ekspresyonu geçici olarak artar ve çok çabuk yok olurlar. Lökosit yüzeyindeki L-selektinde bir azalma veya saçılma varsa, bu daha önce bir lökosit aktivasyonu olduğunu gösterir. L-selektinin azalması lökositlerin daha az bağlanmasını sağlayan muhtemel bir anti-inflamatuvar kontrol mekanizmasıdır (116). Araştırmalar L-selektin, lenfositlerin dolaşımdan lenf noduna geçişinde rol oynamakta ve sentezlenmediğinde bu lenfositlerin lenf noduna geçemediğini göstermiştir (115).

c. P-Selektin: P-selektin, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin upregülasyonu ile trombositlerde sentezlenip onların α -granüllerinde, endotel hücrelerinde sentezlenip, sitoplazmalarındaki Weibel-Palade cisimciklerinde depolanırlar (86). Ayrıca, trombin ve liistamin gibi non-sitokin mediatörlerin stimülasyonu ile 10 dakika içinde hücre yüzeyine eksprese edilirler, ancak çok kısa bir süre içinde anlamlı olarak azalırlar (86, 116). Bu moleküller lökositlerin endotele yapışıp, yuvarlanmalarına ve trombositlere bağlanmasına yardım ederler. Kardiyak doku hasarlarında P ve L-selektinin bloke edilmesi, dokunun daha kolay iyileşmesini sağlamaktadır (116).

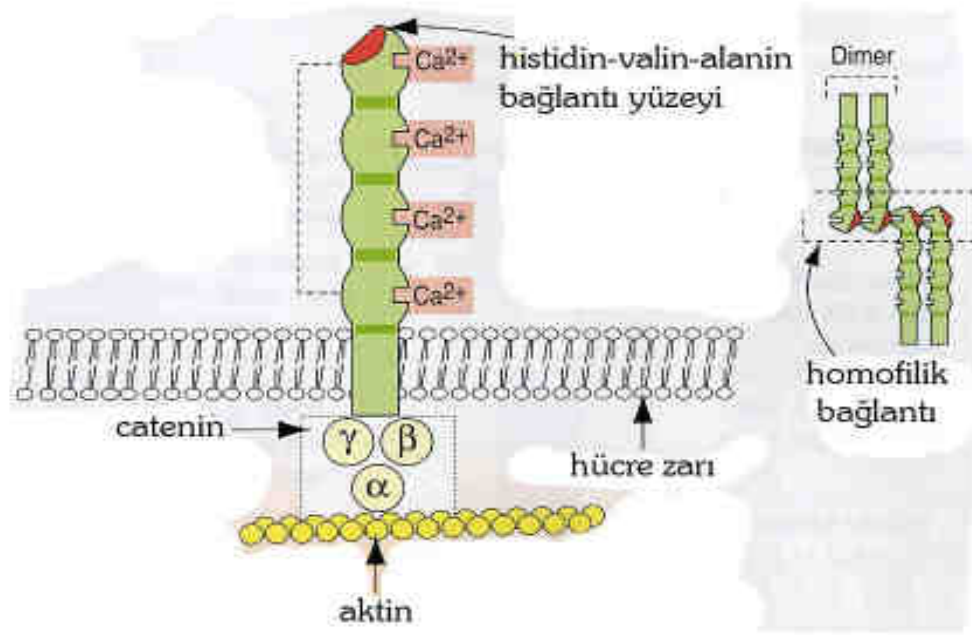
C. İntegrinler: Bir hücrenin ekstrasellüler matrikse ve bazal membrana bağlanabilmesi için hücre iskeletini buraya bağlayacak moleküllere ihtiyacı vardır. İntegrinler ekstrasellüler matriks proteinlerinden olan fibronektin, laminin ve kollajene bağlanan transmembran proteinleridir (81). İntegrinler de Ca^{+2} -bağımlı sisteme dahildirler. Hücrelerin bazal membran ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasında ve migrasyonlarında hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerine aracılık eden adezyon moleküllerindendir. İntegrinler insan vücudundaki hemen tüm hücrelerde bulunurlar ve embriyo gelişmesinden savunma mekanizmalarına kadar birçok fizyolojik olayda rol alırlar (117).

İntegrinlerin birçok alt tipi vardır. Birbirine non-kovalent bağlarla bağlı α ve β alt ünitelerinden oluşmuş heterodimerik yapıda plazma membran glikoproteinleridir. α alt ünitesi, birbirinden farklı α_1 ve α_2 alt ünitelerinin disülfid köprüleriyle birbirlerine bağlı ağır ve hafif zincirlerinden oluşur (91) (Şekil 2.4). Yirmiye yakın α ve ondan fazla β alt tipi tanımlanmıştır ve bunların değişik kombinasyonlarla oluşturduğu yirmiden fazla çeşide ayrılırlar (91).

büyüme ve farklılaşma için bir substrata bağlanmaya ihtiyaç duyarlar. Bağlanamazlarsa apoptozise giderler. Bu bağlanmada ana rolü integrinler üstlenmektedir (105).

D. Kaderinler: Ca^{+2} -bağımlı sisteme dahil, hücre-hücre adezyonunda yer alan, embriyoda doku farklılaşmasından erişkinde seçici hücre tanınmasından ve tüm yaşam boyunca normal doku mimarisinden sorumlu transmembran glikoproteinleridir (118). Kaderinler, her birinde 1 ile 3 arasında Ca^{+2} bağlama alanları içeren 3-5 homolog polipeptit tekrarları içerirler (91) (Şekil 2.5). Kaderinler; 723 ile 748 amino asit uzunluğunda, molekül ağırlıkları 120-140 kD arasındadır ve sadece kendine benzer moleküllerle yani homofilik olarak bağlanırlar (94). Hücrelerde bulunan ve birbirleriyle bağlanarak komşu hücrelerin birbirleriyle bağlanmasını sağlayan kaderinler; birbirilerini tanımalarını ve pozisyonlarını etkileyen sinyal iletiminde rol alırlar (119). Kaderinler, gelişmekte olan embriyodan apoptozisin düzenlenebilmesine ve farklı hücre gruplarının dokuları oluşturmak için biraraya gelmesine kadar birçok olayda görev alır. Hücrelerin fazla çoğaldığı durumlarda kaderinlerin kontakt inhibisyonu neden oldukları bilinmektedir (120). Tümörler gelişirken bu inhibisyonu durdurmak için kaderin yapımını azalttıkları veya başka nedenlerle kaderinlerdeki azalmayı takiben tümör geliştiği görülmüştür (119). Örneğin; metastaz yapma aktivitesi yüksek olan over tümörlerinde E-kaderin sentezinin düşük bulunduğu rapor edilmiştir (121).

Kaderinlerin yedi farklı tipi vardır. Genellikle buldukları dokuya göre isimlendirilirler. Ancak tanımlanmış bu kaderinlerin hiçbiri dokuya özel değildir. Kaderinler; Epitelyal (E)-kaderin, Nöral (N)-kaderin, Plasental (P)-kaderin, Vasküler endotelyal (VE)-kaderin, Retinal (R)-kaderin, Truncated (T)-kaderin ve Muscle (M)-kaderin olarak isimlendirilmişlerdir (122). Bir hücrenin farklı zamanlarda ve farklı fonksiyonlarına bağlı olarak sentezlediği kaderin tipleri de farklı olmaktadır (122).



Şekil 2.5. Kaderinlerin yapısı

a. E-Kaderin: Sıklıkla epitel hücrelerinde bulunmaktadırlar. Bu hücreler arasında adherens tipi hücresel bağlantılar kurarak, onların stabilizasyonuna yardım ederler. 124 kD ağırlığında ve komşu hücrelerle homofilik bağlantılar yaparlar (123). Ayrıca, embriyonun iki hücreli döneminden onaltı hücreli dönemine kadar olan dönemde hücrelerin birarada olmasından en fazla sorumlu olan adezyon molekülüdür (124). E-kaderinin tümör dokusunda azalması durumunda metastaz veya invazyonun arttığı görülmüştür (125).

b. N-Kaderin: Esas olarak nöral hücreler arasındaki seçici adezyonu sağlayan 127 kD ağırlığında bir moleküldür. Bir çok erişkin dokuda hem geçici hem de kalıcı olarak sentez edilirler. Mezodermden köken alan birçok yapıda, özellikle de kalp kasında kalıcı olarak sentez edilirler (97). İskelet kası, lens ve fibroblastlarda da bulunurlar (81). Gastrulasyonu takiben invajinasyon sırasında bazı ektoderm hücrelerinin hem E-kaderin hem de N-kaderin sentezlediği bilinmektedir. Ancak, bunlardan mezoderme farklılaşan hücrelerin E-kaderin sentezi yapmadıkları ama N-kaderin sentezine devam ettikleri görülür (82).

c. P-Kaderin: P-kaderin 118 kD ağırlığında ve adından da anlaşılacağı üzere plasentada bol bulunan ve adherens bağlantılar yapan bir kaderin tipidir. İlk olarak ekstraembriyonik dönemde görülürler. Blastosistin uterus epitel hücrelerine yapışmasında E-kaderin rol oynarken, gömülmesinde P-kaderin rol oynamaktadır (97). P-kaderin diğer kaderin tiplerinden farklı olarak daha nadir görülür. Epidermiste bazal hücrelerinin membranında, meme epitelinde, kornea endotelinde ve mezotelde görülür (123).

d. VE-Kaderin: Endotele özel ve homofilik adezyona aracılık eden bir kaderindir. Endotel hücrelerinin özellikle lateral yüzeylerinde bulunur ve burada bariyer görevi oluşturduğu düşünülmektedir. VE-kaderinin azaldığı durumlarda permeabilitede ve nötrofillerin damar dışına çıkmasında bir artış olduğu gözlenmiştir. Sadece endotelde bulunmadığı ayrıca periferik sinirlerin perinöriumunda da bulunduğu ve burada kan-sinir bariyerine eşlik ettiği düşünülmektedir. Embriyo gelişiminde vaskülogenezis ve endotel hücre farklılaşmasında rol oynar (97).

e. R-Kaderin: İlk olarak civciv retinasında bulunduğu için bu isim verilmiştir. Ayrıca; beyinde, timusta ve akciğerdeki düz kaslarda da bulunur. Gastrointestinal sistemde mide bezlerinin çukurcuk bölgeleri ve ince barsak absorptif hücrelerinde de sentezlenmektedir. Ayrıca pankreasta; duktus hücrelerinde, ekzokrin bezleri epitelial kanal hücrelerinin apikal ve bazolateral bölgelerinde ve asiner hücrelerin apikal bölgelerinde bulunmaktadır (126).

f. T-Kaderin: Timusta CD4+ ve CD8+ timositlerce sentezlenir. İnsan aortik medial membranlarında LDL'yi bağladığı bilinmektedir. Nöronlarda ve kasta da bulunmaktadır (81). Hücre büyümesini baskılayıcı etkilerinin olduğu düşünülmektedir (127). Embriyonik gelişimde nöral krest hücrelerinin göçünde de rolü vardır (128).

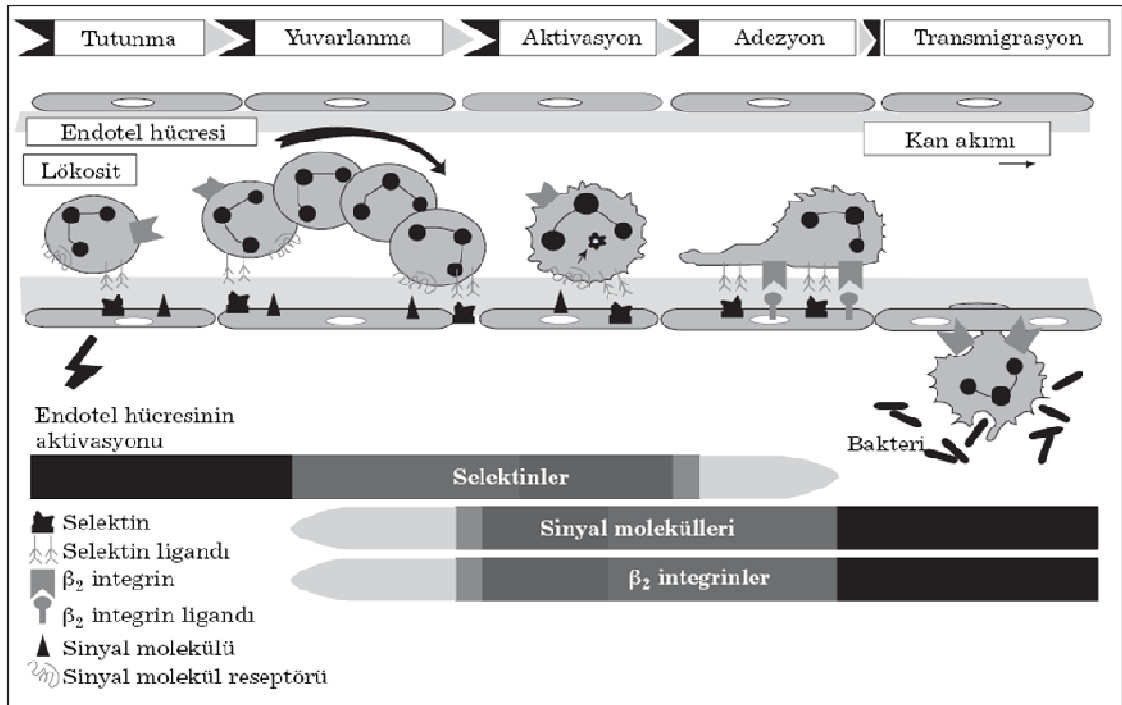
g. M-Kaderin: Gelişim sırasında çok spesifik olarak kas dokusunda bulunduğu belirlenmiştir. İlk olarak 11. ve 12. günlerde oluşan kaslarda ortaya çıkar ve doğuma kadar ekspresyonu devam eder ama doğumda

sentezi azalır. Erişkinde ise nöromusküler bileşkede, periferik sinirlerde özellikle Ranvier düğümlerinde ve kasta olduğu bilinmektedir. Ayrıca, doğumun 11. gününde beyinciğin granüler hücre tabakasındaki sinaptik bağlantıların kurulmasından sonra da sinaptik alanlarda varlığı gösterilmiştir (97).

Ayrıca kaderinlerden sınıflandırmaya girmeyen ve desmozomlarda yer alan Desmocollin ve Desmoglein'ler vardır. Bunlar deride bulunmakta ve hücre-hücre bağlantılarında yer almaktadır. Yine sınıflandırmaya girmeyen protokaderinler ise kimyasal sinapslarda yer alan ve nöronlarda görülen haberleşme bağlantılarında yer alırlar (81).

2.2.4. Adezyon Kaskadı

Lökosit adezyonu; endotel hücresinin aktivasyonundan, lökositin migrasyonuna kadar çeşitli aşamalardan oluşan bir kaskad halinde ilerler. Bu kaskad, endotel hücresinin aktivasyonu, lökositlerin tutunma (tethering) ve yuvarlanması (rolling), lökositlerin aktivasyonu, endotel hücreye adezyonu ve sıkıca tutunması ile transmigrasyonu aşamalarından oluşur (5) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Adezyon kaskadı

2.2.4.1. Endotel Hücresinin Aktivasyonu

İnflamatuvar ajanlar, travmatik ve oksidan uyarılar endotel hücresini aktive eder. Son zamanlarda doğal immün yanıt ve enfeksiyonda, endotel hücresinin aktivasyonunda rol oynayan ve mikrobiyal proteinleri tanıyan “Human Toll-Like” Reseptörler (TLR) tanımlanmıştır. TLR aracılığıyla proinflamatuvar sitokinler ve RANTES (IL-8 ailesine ait bir protein) gibi kemokinlerin salınımının uyarıldığı gösterilmiştir (129, 130). TLR-2 ile tanınan bakteriyel bir lipoprotein olan Braun lipoprotein endotel hücresini aktive edip lökositlerin adezyonuna katkıda bulunurken, açığa çıkan kemokinler de lökosit aktivasyonunda rol oynar (132).

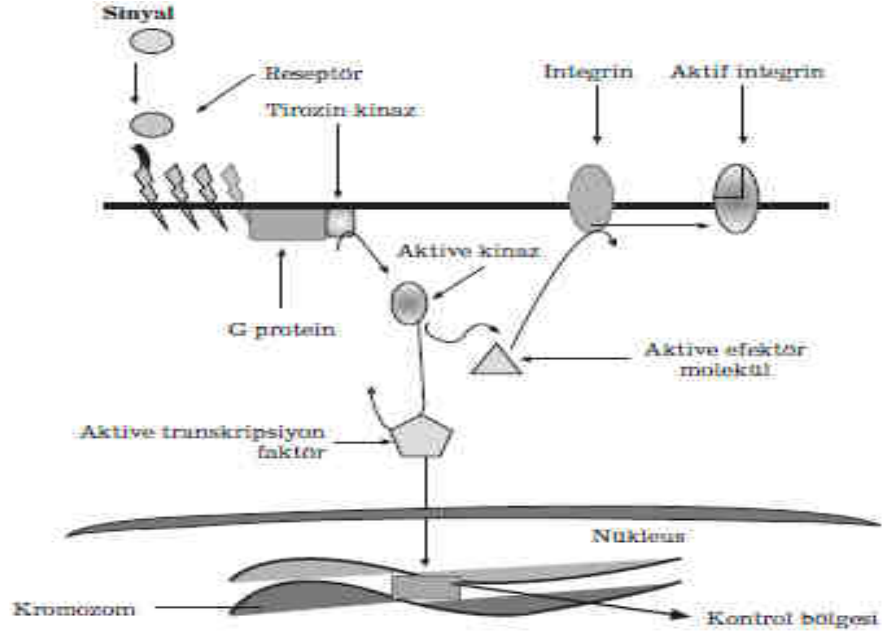
2.2.4.2. Lökositlerin Damar Dışına Göçü

Vücudun herhangi bir bölgesinde oluşan inflamasyon ve açığa çıkan sitokinler; bu bölgeye damarlar vasıtasıyla savunma hücrelerinin gelmesini ve bu hücrelerin damar duvarından çıkarak inflamasyon alanına gitmesini, bir başka deyişle lökositlerin inflamasyon alanına migrasyonunu sağlar. Hücrelerin damar dışına çıkması ise bir kaç aşamada olur (Tablo 2.5).

Tutunma (tethering); İlk aşama bağlanmadır. Endotel hücresinin aktivasyonu ile endotel yüzeyinde lökositlerin tutunmasında ve ardından dönerek ilerlemesinde rol alan E- ve P-selektinler eksprese olur. Bu safhada normalde dolaşımda serbestçe sürüklenen ve endotele yapışmayan lökositler, üzerlerinde bulunan L-selektin ile post-kapiller venüllerin duvarındaki endotel hücrelerinin membranında bulunan P-selektin yardımıyla zayıfça yakalanırlar (103).

Yuvarlanma (rolling); İkinci aşamadır. Yakalanan lökositlerin endotel hücreleriyle oluşturdukları zayıf bağlar kan akımının da etkisiyle ayrılır. Ancak biraz ileride tekrar yakalanırlar ve bu olay bir süre devam ederek lökositin iyice yavaşlamasına kadar devam eder. Bu aşamada L-selektin ve P-selektinin yanısıra endotel membranında bulunan E-selektin de olaya katılır. Yine sICAM-1 ve sVCAM-1’de bu olayda görev alır (132). Ayrıca lökositlerin yuvarlanması, üzerlerindeki sitokin reseptörleriyle inflamasyon bölgesinden gelen sitokin ve kimokinlerin etkileşimini artırır (109). Bu maddelerin

lökositlerle etkileşimi lökosit membranı üzerindeki integrinlerin aktivasyonunu sağlar (111, 86) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. İntegrinlerin aktivasyonu

Sıkı bağlantı (tight adhesion); İyice yavaşlayan ve membranlarındaki integrinler aktive olan lökositler endotel üzerinde bulunan immunoglobulin süperaillesinden bazı üyelerle sıkıca bağlanarak oldukları yerde kalırlar. İmmunoglobulin süperaillesinden ICAM-1, LFA-1 ve Mac-1 integrinlerle; VCAM-1 ise VLA-4 ve LPAM-1 ile bağlanır (86, 109).

Göç (transmigration); Bu son aşamada ise inflamasyon alanına gitmek üzere lökositler endoteli geçerler. Bu geçiş PECAM, ICAM-1 ve VCAM-1 yardımıyla olur (132). Bu olaylar zinciri bir takım birlikteliklerle uyarılırlar. Örneğin IL-8, E-selektin ve ICAM-1 sentezleri nötrofillerin damar dışına çıkmasını tetiklerken; VCAM-1, ICAM-1 ve MIP-1 β kemokininin oluşumu daha çok lenfositlerin damar dışına çıkmasını sağlar (112) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Nötrofillerin endotelial bariyerden geçişi sırasında etkili olan mediyatörler

	Yuvarlanma	PMNL Aktivasyonu	Adezyon	Transendotelial Migrasyon	Subendotelial Migrasyon
PMNL	<ul style="list-style-type: none">• SLe^x ve diğer siyaliye, fukosiyaliye yapılar• L-selektin	<ul style="list-style-type: none">• Sitokin, kemokin ve kemoatraktan reseptörleri	<ul style="list-style-type: none">• β_1 integrin• β_2 integrin• β_7 integrin• ICAM-3	<ul style="list-style-type: none">• PECAM-1• IAP (CD47)• β_1 integrin• β_2 integrin• β_7 integrin	<ul style="list-style-type: none">• β_1 integrin• β_2 integrin• CD44
Endotel hücresi	<ul style="list-style-type: none">• P-selektin• E-selektin• T-selektin ligandı (CD34, MadCAM-1)	<ul style="list-style-type: none">• Kemokinler (IL-8, MCP-1, MIP-1b)• PAF• E-selektin	<ul style="list-style-type: none">• ICAM-1• ICAM-2• VCAM-1• MadCAM-1	<ul style="list-style-type: none">• PECAM-1• IAP (CD47)• ICAM-1• VCAM-1	
Ekstra vasküler doku	<ul style="list-style-type: none">• Histamin• Trombin• Oksidan• LPS• Lökotrienler• Sitokinler (IL-1, TNF-α)	<ul style="list-style-type: none">• Sitokinler (GM-CSF, IL-5)• Kemoatraktanlar (C5a, fMLP)• Kemokinler (IL-8, MCP-1)	<ul style="list-style-type: none">• Sitokinler (TNF-α, IL-1, IFN-γ, IL-4)	<ul style="list-style-type: none">• Kemokinler• Kemoatraktanlar	<ul style="list-style-type: none">• Ekstraselüler matriks elemanları• Kemokinler• Kemoatraktanlar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma için Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Etik Kurulu'nun 17.04.2009 tarih ve 1491-860-09/1539 sayılı etik kurul kararı ile amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğuna dair izin alınmıştır.

Çalışmaya, Haziran 2009-Kasım 2009 tarihleri arasında GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A. D. polikliniğine başvuran 20 term (>37 hafta) (Grup 1) ve 20 preterm bebek (<37 hafta) (Grup 2) annesi olmak üzere toplam 40 olgu alındı. Allerji öyküsü olan, sigara kullanan, komplike doğum yapan, kronik bir hastalığı olan, sürekli ilaç kullanımı olan ve örnek alınma sırasında aktif enfeksiyon geçiren anneler çalışmaya alınmadı. Bu durum annelerden alınan öykü ve fizik incelemeyle değerlendirildi.

3. 2. Örneklerin Toplanması ve Yapılan Ölçümler

Olgulardan postpartum 3. gün (kolostrum), 15. gün (geçiş sütü), 1 ve 3. ay (matür süt) olmak üzere 4 defa anne sütü alındı. Anne sütünün alındığı dönemde infantların fizik incelemeleri yapıldı, büyüme ve gelişmeleri kaydedilip 3 ay boyunca enfeksiyon hastalıkları açısından takip edildi. Süt toplama işlemi; 'Medela Lactina® select' marka süt pompasıyla yapıldı. Alınan anne sütleri steril tüplere konulup 2-5°C de 2 saat bekletildikten sonra 5 °C soğutuculu santrifüjde 2 kez işlem den geçirildi. Sırasıyla dakikada 2000 devirle 10 dakika ve 2500 devirle 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemlerinden sonra örnekler, üstte kalan lipid tabakanın altındaki sıvı bölümden lipid parçacıklarınının geçmesini önlemek için ucuna 0,45 mikrometre por çaplı filtre (*Gema medical SL, Spain*) takılı steril enjektöre çekildi ve 2 cc'lik steril ependorf tüplere konulup -70 °C'de saklandı. Toplanan örnekler oda ısısında çözdürüldükten sonra GATA İmmünoloji BD Laboratuvarında sICAM-1 (*RayBiotech, USA*), sVCAM-1 (*RayBiotech, USA*) kitleri kullanılarak ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. ELISA kit ile in vitro olarak sICAM-1 ve sVCAM-1 seviyesini kantitatif olarak ölçüldü. Bu

yöntemde, insan sICAM-1 ve sVCAM-1 için ayrı ayrı spesifik antikorla kaplı 96 kuyucuklu plak kullanıldı. Standartlar ve örnekler kuyucuklara konuldu. sICAM-1'in ve sVCAM-1'in var olduğu örneklerin çalışıldığı kuyucuklarda immobilize antikorla bağlanma gerçekleşti. Kuyular hazırlanan yıkama solusyonu ile yıkandı ve sICAM-1 için biotinli anti-human sICAM-1 antikorunu, sVCAM-1 için biotinli anti-human sVCAM-1 antikorunu ilave edildi. İnkübasyon sonrasında kuyular yıkanarak bağlanmayan biotinli anti-human sICAM-1 antikorunu uzaklaştırıldı. HRP-konjuge streptavidin kuyulara ilave edildi. İnkübasyondan sonra kuyular tekrar yıkandı ve TMB substrat solusyonu ilave edildi. Örneklerdeki sICAM-1 miktarına göre renklenme gözlemlendi. Stop solüsyonunun eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüştü ve yoğunluk ELISA okuyucusun (*Alisei RADİM Reader*)'da 450 nm dalga boyunda okundu ve software kullanılarak log-log grafik ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı. Kullanılan kitlerin sICAM-1 sensitivitesi 15 pg/ml, VCAM-1 sensitivitesi 0.3 ng/ml'dir.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı ve SPSS v 15.0 for Windows (Chi.II., ABD) paket programı ile istatistiksel değerlendirme yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük-en yüksek) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmada değişkenlerin karşılaştırılmasında t testi, kategorik olanlarında ise Ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğuna karar verildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 20 term ve 20 preterm doğum gerçekleştiren toplam 40 anne dahil edildi. Annelerden alınan sütlerden sICAM-1 ve sVCAM-1 düzeyleri 3. gün, 15. gün, 1. ay ve 3. aylarında izlendi ve infantlar 3 ay süresince büyüme, gelişme ve enfeksiyon sıklığı yönünden değerlendirildi.

4.1. Grupların Genel Özellikleri

Grup 1 (term) ve Grup 2 (preterm)'nin genel özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Olguların özellikleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
Anne yaşı (yıl)*	29.20±5.26 (21-37)	27.40±6.72 (19-41)	0.35
Doğum sayısı**			
Nullipar	9 (45)	10 (50)	0.75
Multipar	11 (55)	10 (50)	
Gebelik yaşı (hafta)*	38.97±0.80 (38-41)	34.00±1.89 (30-36)	
Doğum şekli**			
NVY	11 (55)	10 (50)	0.75
Sezaryen	9 (45)	10 (50)	
Doğum ağırlığı (gram)*	3239.50±416.87 (2480-4000)	2351.50±531.19 (1520-2900)	<0.001
Cinsiyet**			
Erkek	12 (60)	6 (30)	0.057
Kız	8 (40)	14 (70)	

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

** : Değerler sayı (%) olarak verilmiştir.

Kısaltmalar: NVY: Normal vajinal yol

Ortalama anne yaşı Grup 1'de 29.20 ± 5.26 yıl iken, Grup 2'de ise 27.40 ± 6.72 yıl idi. Her iki grup anne yaşları açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Doğum sayıları incelendiğinde Grup 1'deki annelerin 11'i (%55) multipar, dokuzu (%45) nullipar iken, Grup 2'deki annelerin 10'u (%50) multipar ve 10'u (%50) nullipardı. Doğum sayısı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Grup 1'deki annelerin ortalama gebelik yaşı 38.97 ± 0.80 hafta ve Grup 2'deki annelerin ortalama gebelik yaşı 34.00 ± 1.89 hafta saptandı.

Doğum şekli açısından karşılaştırıldığında; Grup 1'deki 11 (%55) olgu NVY doğum yaparken dokuz (%45) olgu sezaryen (CS) ile doğum yapmıştı. Grup 2'deki 10 (%50) olgu NVY ve 10 (%50) olgu sezaryen ile doğum yapmıştı. Doğum şekli açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0.75$).

Doğum ağırlığı açısından karşılaştırıldığında Grup 1'deki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3239.50 ± 416.87 gram (g), Grup 2'deki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 2351.50 ± 531.19 g'dı. Her iki gruptaki bebekler doğum ağırlığı açısından karşılaştırıldığında Grup 2'deki bebeklerin doğum ağırlıkları Grup 1'dekilere oranla anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$).

Grup 1'deki 20 yenidoğandan sekizi (%40) kız iken 12'si (%60) erkekti. Grup 2'deki 20 yenidoğandan 14'ü (%70) kız, 6'sı (%30) erkekti. İki grubun cinsiyet açısından karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Olguların büyüme parametreleri incelendiğinde; ağırlık artışı açısından Grup 1'in ortalama ağırlığı 3. günde 3108.00 ± 424.66 g, 15. günde 3558.50 ± 445.63 g, 1. ayda 4466.50 ± 511.58 g ve 3. ayda 6095.00 ± 870.40 g olarak bulundu. Grup 2'nin ortalama ağırlığı ise 3. günde 2189.00 ± 482.53 g, 15. günde 2457.00 ± 537.48 g, 1. ayda 2862.24 ± 966.46 g ve 3. ayda 4871.50 ± 803.78 g olarak saptandı. Boy ölçümlerinin ortalama değerleri; Grup 1'de 3. günde 49.82 ± 1.81 santimetre (cm), 15. günde 50.95 ± 1.64 cm, 1. ayda 53.15 ± 1.49 cm ve 3. ayda 61.10 ± 2.78 cm olarak ölçüldü. Grup 2'nin ortalama boyu 3. günde 46.60 ± 2.84 cm, 15. günde 47.65 ± 2.78 cm, 1. ayda 49.60 ± 2.61 cm ve 3. ayda 55.40 ± 2.65 cm olarak ölçüldü. Baş çevresinin ortalama ölçümleri Grup 1'de 3. günde 34.64 ± 0.91 cm, 15. günde 35.88 ± 0.81

cm, 1. ayda 4466.50±511.58 cm, 3. ayda 40.31±1.20 cm ölçüldü. Grup 2'nin ortalama baş çevresi 3. günde 31.45±2.00 cm, 15. günde 32.53±2.09 cm, 1. ayda 34.57±1.76 cm, 3. ayda 37.71±1.50 cm ölçüldü.

Tablo 4.2. Olguların ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri

		Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
Ağırlık (g)*	3. gün	3108.00±424.66	2189.00±482.53	
	15. gün	3558.50±445.63	2457.00±537.48	
	1. ay	4466.50±511.58	2862.00±966.46	<0.001
	3. ay	6095.00±870.40	4871.00±803.78	
Boy (cm)*	3. gün	49.82±1.81	46.6±2.84	
	15. gün	50.95±1.64	47.6±2.78	
	1. ay	53.15±1.49	49.6±2.61	<0.001
	3. ay	61.10±2.78	55.4±2.65	
Baş çevresi (cm)*	3. gün	34.64±0.91	31.45±2.00	
	15. gün	35.88±0.81	32.53±2.09	
	1. ay	37.51±0.89	34.57±1.76	<0.001
	3. ay	40.31±1.20	37.71±1.50	

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Ağırlık, boy ve baş çevresinin 3. gün, 15. gün, 1. ay ve 3. ay takiplerinde Grup 1'deki bebeklerin ortalamaları Grup 1'e göre anlamlı yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 4.2).

Olgular 3 aylık dönemde enfeksiyon sıklığı açısından izlendi. Grup 1'deki 4 (%20) infantta takiplerde enfeksiyon saptandı. İki (%50) hastada üst solunum yolu enfeksiyonu ve 2 (%50) hastada akut konjonktivit tanısı kondu. Enfeksiyonlar; 3 hastada (%75) 15. günde, 1 hastada (%25) üçüncü ayda ortaya çıktı. Grup 2'de ise 4 (%20) infantta enfeksiyon saptandı. Enfeksiyonlar 4 infantta da (%100) üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde idi.

Enfeksiyonlar, 1 hastada (%25) 7. günde, bir hastada (%25) 1. ayda ve 2 hastada (%50) üçüncü ayda ortaya çıktı. Enfeksiyona yakalanma sıklığı ve enfeksiyona yakalanma zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Olgularda enfeksiyon gelişimi

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
Enfeksiyona yakalanma*	4 (20)	4 (20)	0.264
Üst solunum yolu enfeksiyonu	2 (10)	4 (20)	
Akut konjonktivit	2 (10)	-	
Enfeksiyona yakalanma zamanı* (postnatal)			0.255
7. gün	-	1 (25)	
15. gün	3 (75)	-	
1. ay	-	1 (25)	
3. ay	1 (25)	2 (50)	

*: Değerler sayı (%) olarak verilmiştir.

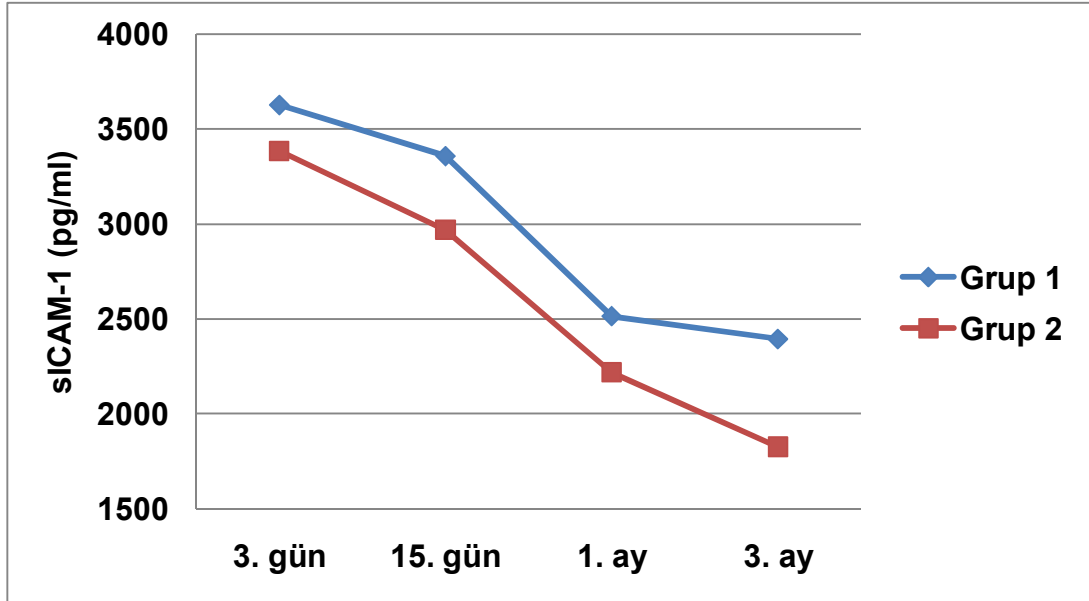
4.2. sICAM-1 Düzeyleri ile İlgili Bulgular

Anne sütündeki ortalama sICAM-1 değerleri postnatal 3. günde Grup 1'de 3629.38 ± 246.88 pg/ml ve Grup 2'de ise 3386.61 ± 431.10 pg/ml olarak saptandı. Grup 1'in 3. gün sICAM-1 düzeyi Grup 2'den daha yüksek bulundu ($p=0.035$). Grup 1'in 15. gün sICAM-1 değeri 3. gündeki seviyesinden daha düşük 3359.38 ± 379.45 pg/ml bulunmasına rağmen, Grup 2'nin de ortalama sICAM-1 değeri 2969.23 ± 719.01 pg/ml yine 3 gündeki değerinden daha düşük saptandı. 15. günkü Grup 1'in sICAM-1 düzeyi Grup 2'ye göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.038$). Birinci aydaki ortalama sICAM-1 değerleri Grup 1'de 2515.99 ± 458.76 pg/ml olarak saptanırken, Grup 2'de 2218.64 ± 541.21 pg/ml olarak bulundu. Birinci aydaki ortalama sICAM-1 değerleri Grup 1'de daha yüksek saptanmasına karşın, iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Postnatal 3. aydaki anne sütü analizlerinde ise Grup 1'in ortalama sICAM-1 değeri 2394.30 ± 321.21 pg/ml ve Grup 2'nin 1826.36 ± 615.10 pg/ml olarak saptandı. 3. ayda Grup 1'deki ortalama sICAM-1 düzeylerindeki yükseklik anlamlıydı ($p=0.001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeyleri *

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
3. gün	3629.38±246.88 (3349-4050)	3386.61±431.10 (2583-4152)	0.035
15. gün	3359.38±379.45 (2652-4055)	2969.23±719.01 (1203-4030)	0.038
1. ay	2515.99±458.76 (1535-3092)	2218.64±541.21 (806-3055)	0.069
3. ay	2394.30±321.21 (1698-2923)	1826.36±615.10 (373-3184)	0.001

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. Gruplarda anne sütü sICAM-1 düzeylerinin zamana göre değişimi

Her iki grupta da en yüksek ortalama sICAM-1 değerlerinin postnatal 3. günde olduğu ve giderek bu düzeylerin azaldığı dikkati çekmektedir. Grup 1'in ortalama değerleri 3. gün, 15. gün, 1. ay ve 3. ayda Grup 2'den belirgin olarak yüksek bulundu (Şekil 4.1).

Otuz yaş altı ve üstündeki annelerin sICAM-1 değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında 3. gün, 15. gün, 1. ay ve 3. aydaki değerler arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin anne yaşına göre değişimi *

	≤30 yaş (n=25)	>30 yaş (n=15)	P
3. gün	3504.92±373.23	3513.12±371.75	0.947
15. gün	3108.17±517.33	3257.86±729.34	0.453
1. ay	2317.41±474.36	2450.49±590.50	0.438
3. ay	2067.24±658.02	2182.15±364.40	0.539

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Annelerin doğum şekline göre sICAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında, NVY ile sezaryen ile doğum yapanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.005$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin doğum şekline göre değişimi *

	NVY (n=21)	CS (n=19)	P
3. gün	3537.80±307.13	3475.06±431.59	0.597
15. gün	3084.83±715.27	3252.14±445.28	0.386
1. ay	2424.32±509.03	2304.32±533.45	0.471
3. ay	2169.28±649.18	2045.18±459.00	0.494

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Bebeklerin cinsiyetine göre anne sütlerindeki sICAM-1 düzeyleri arasında farklılık olup olmadığı yönünde yapılan karşılaştırmada, erkek ve kız gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin cinsiyete göre değişimi *

	Erkek (n=18)	Kız (n=22)	P
3. gün	3527.35±412.84	3492.16±335.86	0.768
15. gün	3239.14±428.61	3103.07±716.27	0.483
1. ay	2317.29±655.32	2408.25±382.07	0.587
3. ay	2269.57±576.68	1980.04±529.66	0.107

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Doğum ağırlığı 2500 g altında doğan 9 infant ile 2500 g üstünde doğan 31 infant sICAM-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin doğum ağırlığına göre değişimi *

	<2500 g (n=9)	>2500 g (n=31)	P
3. gün	3433.67±538.18	3529.57±310.77	0.498
15. gün	3182.27±689.81	3159.09±585.09	0.920
1. ay	2349.80±754.55	2372.40±443.09	0.910
3. ay	2017.09±430.71	2137.40±599.71	0.579

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Doğum sayısına göre daha önce hiç doğum yapmamış (nullipar) ve birden fazla doğum yapmış (multipar) olgular arasında sICAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Anne sütündeki sICAM-1 (pg/ml) düzeylerinin doğum sayısına göre değişimi *

	Nullipar (n=19)	Multipar (n=21)	P
3. gün	3487.69±405.95	3526.37±338.93	0.745
15. gün	3042.09±545.10	3274.88±639.97	0.226
1. ay	2292.63±509.95	2434.89±527.51	0.392
3. ay	2204.37±531.04	2025.25±590.70	0.322

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

4.3. sVCAM-1 Düzeyleri ile İlgili Bulgular

Grupların sVCAM-1 ortalama değerleri 3. günde Grup 1'de 34.32±11.24 ng/ml ve Grup 2'de 38.51±11.92 ng/ml saptandı. İki grubun 3. günlük sVCAM-1 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.26). Grup 1'in 15. gün sVCAM-1 değerleri 3. gün değerlerinden daha düşük 13.78±7.23 ng/ml bulundu. Grup 2'nin de 15. günlük ortalama değerleri 21.14±11.55 ng/ml saptandı ve 3. gündeki değerinden daha düşük bulundu. Grup 2'nin 15. gün sVCAM-1 düzeyleri Grup 1'e göre anlamlı yüksek saptandı (p=0.021) (Tablo 4.10).

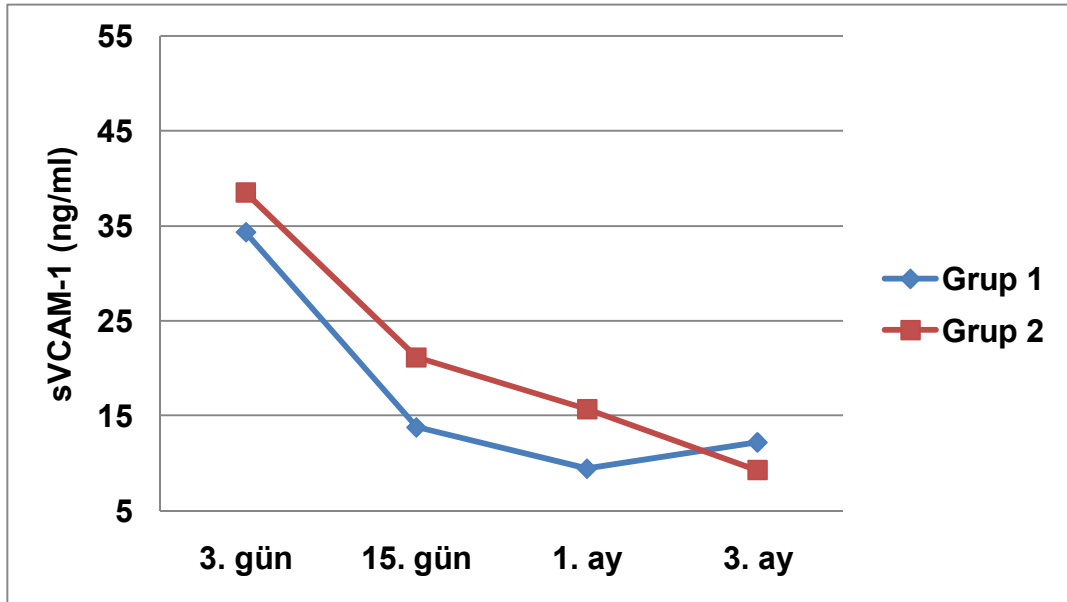
Tablo 4.10. Anne sütündeki sVCAM-1(ng/ml) düzeyleri *

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
3. gün	34.32±11.24 (16-55.4)	38.51±11.92 (15.9-59.3)	0.26
15. gün	13.78±7.23 (0.8-28.1)	21.14±11.55 (1.2-40.2)	0.021
1. ay	9.43±7.08 (1.8-25.1)	15.68±9.68 (3.4-35.2)	0.025
3. ay	12.15±6.49 (0.7-32.5)	9.25±6.51 (1.2-24.3)	0.167

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Birinci ay sVCAM-1 düzeyleri Grup 1'de 9.43 ± 7.08 ng/ml olarak saptanırken Grup 2'nin ortalama değeri 15.68 ± 9.68 ng/ml olarak bulundu. Birinci aydaki sVCAM-1 değerleri, Grup 2'de daha yüksekti ($p=0.0025$). Postnatal 3. ay sVCAM-1 değeri Grup 1'de 12.15 ± 6.49 ng/ml, Grup 2'de 9.25 ± 6.51 ng/ml bulundu. Ancak bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Her iki grupta da en yüksek sVCAM-1 düzeylerinin postnatal 3. günde olduğu ve giderek bu düzeylerin azaldığı dikkati çekmektedir. Ancak Grup 2'nin ortalama sVCAM-1 düzeyleri 3. gün, 15. gün, 1. ay ve 3. ayda giderek azalmasına rağmen, Grup 1'in üçüncü ay ortalama sVCAM-1 düzeyleri birinci aydaki değerlerinden yüksek bulundu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Gruplarda anne sütü sVCAM-1 düzeylerinin zamana göre değişimi

Anne yaşına göre sVCAM-1 değerleri karşılaştırıldığında 30 yaş altı ve 30 yaş üzeri olmak üzere iki grup arasında 3. gün, 15. gün ve 1. ay ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken, 3. ayda anlamlı yüksek bulundu ($p=0.006$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin anne yaşına göre değişimi *

	≤30 yaş (n=25)	>30 (n=15)	P
3. gün	37.43±11.91	34.73±11.35	0.484
15. gün	18.03±11.20	16.51±8.59	0.655
1. ay	11.91±8.92	13.62±9.21	0.567
3. ay	8.54±5.25	14.31±7.16	0.006

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Annelerin doğum şekline göre sVCAM-1 düzeyleri incelendiğinde, sadece 3.aydaki ortalama sVCAM-1 düzeyleri sezaryen ile doğum yapanlarda daha yüksek bulundu (p=0.030) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin doğum şekline göre değişimi *

	NVY (n=21)	CS (n=19)	P
3. gün	34.36±12.15	38.69±10.90	0.245
15. gün	17.68±11.05	17.22±9.49	0.889
1. ay	11.05±8.52	14.21±9.35	0.270
3. ay	8.57±5.45	13.05±7.06	0.030

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Kız bebeklerin anne sütü sVCAM-1 düzeyleri erkek bebek grubu ile karşılaştırıldığında, 3. gün ve 1. ay kız grubundaki sVCAM-1 düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit edildi (p=0.025 ve p=0.047) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin cinsiyete göre değişimi *

	Erkek (n=18)	Kız (n=22)	P
3. gün	31.92±10.64	40.09±11.32	0.025
15. gün	14.43±9.94	19.94±9.97	0.090
1. ay	9.46±6.86	15.08±9.79	0.047
3. ay	12.24±7.17	9.44±5.93	0.183

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Doğum ağırlığı 2500 g üstünde ve altında olan bebekler karşılaştırıldığında, 15. gün ve 1. ay anne sütü sVCAM-1 düzeyleri, 2500 g üzerinde doğan bebeklerde daha yüksekti (p=0.006 ve 0.004). Ancak, 3. gün ve 3. aydaki anne sütü sVCAM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin doğum ağırlığına göre değişimi *

	<2500 g (n=9)	>2500 g (n=31)	P
3. gün	42.33±7.37	34.70±12.16	0.083
15. gün	25.40±10.79	15.16±8.95	0.006
1. ay	19.91±8.68	10.42±7.94	0.004
3. ay	13.96±8.21	9.75±5.85	0.092

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Doğum sayısına göre gruplar karşılaştırıldığında belirgin fark olmamasına rağmen, sadece 15. günde multiparlarda sVCAM-1 düzeylerinde anlamlı yükseklik saptandı (p=0.046) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Anne sütündeki sVCAM-1 (ng/ml) düzeylerinin doğum sayısına göre değişimi *

	Nullipar (n=19)	Multipar (n=21)	P
3. gün	35.20±12.50	37.51±10.98	0.539
15. gün	14.10±8.56	20.51±10.81	0.046
1. ay	12.24±8.88	12.83±9.22	0.839
3. ay	9.10±5.11	12.15±7.50	0.145

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Üç aylık izlemlerinde enfeksiyon saptanan Grup 1'deki dört ve Grup 2'deki dört bebeğin anne sütü sVCAM-1 düzeyleri değerlendirildiğinde Grup 1'deki bir bebekte üst solunum yolu enfeksiyonu görüldüğü 15. gün sVCAM-1 düzeyi 4.82 ng/ml (ortalama: 13.78±7.23), Grup 2'deki bir bebekte bir aylıkken üst solunum yolu enfeksiyonu saptandığında birinci ay sVCAM-1 düzeyi 3.43 ng/ml (ortalama: 15.68±9.68) bulundu ve her ikisi de en alt değerlerdedi. Diğer enfeksiyon geçiren bebeklerin anne sütlerindeki sICAM-1 ve sVCAM-1 düzeyleri normaldi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kolostrumdaki sICAM-1 ve sVCAM-1 düzeyleri geçiş sütü ve matür süte oranla yüksek düzeyde saptanmıştır. Term doğum yapan annelerin sütünde preterm doğum yapan annelere göre sICAM-1 düzeyi yüksek saptanırken, sVCAM-1 düzeyleri ise preterm doğum yapan annelerin sütlerinde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Gebelik boyunca bulunduğu uterus içi ortam ve anneden geçen antikolar sayesinde iyi korunmuş bir çevrede gelişen bebek, doğumla birlikte maternal immünoglobulin G (IgG) desteğinden yoksun kalmakta ve mikroorganizmalarla dolu bir dünyaya adım atmaktadır (133). Yabancı antijen ve mikroorganizmaları tam tanımadığı için yetersiz bir immün yanıt oluşturmaktadır (133, 134). Yenidoğan bebekler, henüz immünolojik belleğin olmaması, özgül antikor sentezi gerçekleştirilememesi, kompleman ve fagositer sistem yönüyle de bazı eksikliklerin olması nedeniyle yetersiz bir immün sisteme sahiptir. Gebelik boyunca gelişimi devam eden yenidoğan immün sistemi gelişim ve olgunlaşmasını, büyük oranda üçüncü trimesterde ve hatta son gebelik haftalarında tamamlamaktadır (133-135). Bu nedenle terme yakın gebelik haftalarında doğan bebekler bile, 37-40 hafta arası doğan term yenidoğanlara göre daha fazla sayıda sepsis atağı geçirmektedir. Prematüre bebekte enfeksiyonlara açık olma durumu daha da belirgindir (136).

Anne sütünün immünnütrisyondaki yeri tartışılmazdır. Sekretuar IgA, IgG, IgM, IgE, IgD, makrofajlar, lenfositler, lizozim, interferon (IFN), laktoferrin, bifidus faktörü, hormonlar, taurin ve glutamin anne sütünün immünolojik, protektif ve trofik özelliklerini sağlayan temel maddelerdir. Bu özellikler ne kadar üzerinde çalışılırsa çalışılsın formül mamalar tarafından yerine konamamaktadır (137).

Anne sütündeki immünolojik fizyolojiyi anlamak amacı ile son 10 yılda özellikle proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler üzerine çok fazla sayıda araştırma yapılmıştır (138-143). Fakat immün cevapta önemli bir yeri olan adezyon moleküllerinin anne sütündeki durumu ile ilgili literatürde az

sayıda çalışma vardır (6, 42, 43, 45). Ancak, preterm ve term doğum yapan anne sütlerinin içeriğindeki sICAM-1 ve sVCAM-1 düzeylerini ve bunu etkileyebilecek faktörleri, enfeksiyon sıklığı ile ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmamızda bu sorulara cevap vermeyi amaçlamış bulunuyoruz.

Phocas ve ark. (144) yenidoğan serumunda sICAM-1 düzeylerinin birinci günde, 30. güne göre belirgin derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu değişikliklerin hem doğum şekli hem de gestasyonel haftaya bağlı olduğu bulunmuştur. sICAM-1 düzeyleri sezaryen ile doğanlarda NVY ile doğanlara göre belirgin düşük saptanmıştır. Ancak, cinsiyet ve doğum ağırlığına göre bir farklılık bulunmamıştır. 38. haftadan önce doğanlarda sICAM-1 düzeyleri 38. haftadan sonra doğanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur. Doğumdan itibaren 30. güne kadar sICAM-1 düzeylerinin belirgin artış göstermesi, başka bir çalışmada doğumdan sonra zamanla yenidoğan immün sisteminin çevresel etkenlere cevabının genişlediğini belirten bir çalışmayla örtüştüğü belirtilmiştir (144, 145).

Phocas ve ark. (144) yenidoğanların ilk 1 aylık dönemde serumundaki sICAM-1 düzeyindeki artışı yenidoğanın beslenmeye başlaması ile beraber gelişen gastrointestinal bakteriyel kolonizasyondaki ve anne sütüyle beslenmeye bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Yenidoğanda intestinal mikroflora, doğumdan sonra birkaç hafta içinde oluşur (146). Yenidoğanda mikroflora oluşması ve intestinal immün yanıt ilk birkaç haftada oluşurken, bu immün süreçte anne sütünün salınımindaki artışa bağlı olarak sICAM-1 düzeylerinin de yükseldiği saptanmıştır (144). Prematürelde serum sICAM-1 seviyelerinin term bebeklere göre yüksek oluşunun prematür doğumlara neden olan okült intrauterin enfeksiyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (144).

Çalışmamızda yenidoğanlarda sICAM-1'in serum düzeylerini incelemedik fakat sICAM-1 düzeylerinin anne sütünde kolostrumda daha yüksekken, 3. aya doğru belirgin olarak düştüğünü saptadık.

Çalışmamız; Phocas ve ark.'nın yaptığı çalışmayla beraber incelendiğinde yenidoğanın ilk günlerindeki sICAM-1 ihtiyacını anne

sütünden (özellikle kolostrumdan) sağladığı ve kendi bağırsak florasının gelişmesiyle beraber zamanla kanında artan sICAM-1 düzeyleriyle birlikte tam tersi olarak anne sütünde de seviyenin azaldığını saptadık. Yine çalışmamızda preterm doğum yapanların anne sütünde sICAM-1 düzeylerini term doğum yapan annelerin sütlerine göre daha düşük saptadık.

Rudloff ve ark. (42) 10 preterm doğum yapan (33±1 haftalık) annenin sütünde sICAM-1 düzeylerini ölçmüş ve tüm sütlerde önemli miktarda sICAM-1 saptamışlardır. Laktasyonun ilk ayındaki sICAM-1 değerleri çok değişken bulunmuştur. Sonuçta, hücre adezyon moleküllerinin anne sütüyle beslenen bebekler için önemli bağışıklık faktörleri olduğu ve anne sütündeki sICAM-1'in konsantrasyonunun anne sütüyle beslenen infantlarda inflamasyon baskılayıcı fonksiyonlarına dair spekülasyonları doğruladığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda da term ve preterm doğum yapan bütün anne sütlerinde sICAM-1 saptandı ve bu değerler ilerleyen aylarla beraber azalma gösteriyordu.

Malamitsi ve ark. (43) sağlıklı, sigara içmeyen ve term (38-41 haftalık) doğum yapan 20 annede serum ve anne sütünde sICAM-1 düzeylerini araştırmışlardır. Postpartum 2. gün kolostrum ve 5. gün matür süt örnekleri toplanmış ve 10 annenin süt toplama işleminden hemen önce kan örneği alınmıştır. Beş farklı formül mama da eş zamanlı olarak analiz edilmiştir. sICAM-1 konsantrasyonu kolostrumda matür süttten yüksek bulunmuştur. Anne serumunda sICAM-1 düzeylerinin 1. ve 2. ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuçta kolostrum ve matür sütte önemli miktarda sICAM-1 bulunduğu ortaya konmuştur. Ancak formül mamalarda önemsiz miktarlarda olduğu saptanmıştır. sICAM-1'in anne sütüyle beslenen yenidoğanın enfeksiyonlara karşı korunmasında ve bağışıklık sisteminin gelişiminde önemli rolü olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda da kolostrumda matür süte göre daha yüksek miktarda sICAM-1 saptandı.

Buescher ve ark. (147) anne sütünde sitokin antagonistleri ile adezyon molekül düzeylerini araştırmışlardır. Sonuçta kolostrumda, matür süte oranla

yüksek seviyede ve önemli miktarda sICAM-1 ve sVCAM-1 bulunduğu ve bu nedenle anne sütünün antiinflamatuvar etkinliğinin olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda da; term ve preterm doğum yapan annelerin sütünde sICAM-1 ve sVCAM-1 düzeyleri kolostrumda belirgin olarak yüksek bulundu. sVCAM-1 düzeyleri postnatal 15. gün ve 1. ayda preterm doğum yapan ve ayrıca 2500 g'ın altında doğum yapan annelerin sütünde yüksek bulundu. Koch ve ark. (148) sVCAM-1'in anjiyogenetik etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Bizde bu farklılığın preterm veya düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerde prenatal dönemde görülen yaygın anjiogenezisin yarım kalması ve sVCAM-1'in anjiogenetik etkiye katkıları olabileceğini düşündük.

Xyni ve ark. (6) emziren sağlıklı 53'ü NVY, 17'si sezaryen ile term doğum yapan 70 anne ve bebeklerinde adezyon molekül düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında; kolostrum ve geçiş sütünde önemli miktarda sICAM-1 ve sVCAM-1, az miktarda da E ve L-selektin bulunduğunu bildirmişlerdir. Postnatal 2. günkü anne sütünde 5. güne göre karşılaştırıldığında bütün adezyon moleküllerini belirgin yüksek saptanmıştır. Bu dört molekül anne sütünde çok değişken miktarlarda saptanmıştır. Bu moleküllerin kolostrumda yüksek olmasının anne sütünün yaşamın ilk günlerindeki antiinflamatuvar etkinliğinin daha yüksek olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (149). Ayrıca ilk günlerdeki bu yüksekliğin enfeksiyonlara açık yenidoğanı koruyabileceği belirtilmiştir (69). Kolostrumdaki yüksekliğin diğer bir nedeni de günlük kolostrum miktarının matür süte oranla daha düşük olduğu ve bu şekilde dengelenmiş olabileceği belirtilmiştir (150). Bu moleküllerin immünmediatör, anjiogenetik ve matürasyonel etkileri olabileceği de belirtilmiştir (148, 151, 152). Adezyon moleküllerinin yenidoğanları solunum yolları ve GİS enfeksiyonlarına karşı koruyabileceği ve diğer sitokinlerle birlikte, akciğer, GİS'in immün sistem matürasyonu farklılaşmasını hızlandıracığı belirtilmiştir (138-143, 153). Anne sütündeki adezyon moleküllerinin muhtemel kaynakları özellikle erken anne sütünde bol miktarda bulunan lökosit, makrofaj, bazı T hücreler, vasküler ve epitelyal hücre komponentleri olabilir (6). Ayrıca, kolostrumdaki sICAM-1 ve

sVCAM-1 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ölçüm yöntemleri aynı (ELISA) olmasına rağmen yedi farklı marka formül mama ve 5 farklı taze inek sütünde adezyon molekülü saptanmamıştır. İnek sütünde muhtemelen farklı epitoplara sahip adezyon molekülleri olması mümkündür. Formül mamalarda adezyon moleküllerinin saptanmaması, sadece formül mamalarla beslenen bebeklerin anne sütünün koruyucu etkilerinden yoksun kaldığını göstermektedir (6).

Kirshner ve ark. (44) hücre-hücre adezyon molekülü (CEACAM-1)'nin anne sütünün lipit bölümünde bulunduğunu ve meme morfogenezinde önemli bir molekül olduğunu, ayrıca yenidoğanın bağırsaklarından anne sütündeki lipit parçacıklarının emiliminde rol aldığını belirtmişlerdir.

Giannaki ve ark. (45) çözünür platelet endotelial hücre adezyon molekülünün (sPECAM-1) insan sütünde düşük ve azalan konsantrasyonlarda bulunduğunu saptamışlardır. Ayrıca sPECAM-1 düzeyleri, sezaryen ile doğum yapan annelerin sütünde daha düşük bulunmuş ve bunun sezaryen doğumlardaki dengesiz endotel homeostazından kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda anne sütündeki sICAM-1 düzeyi ile doğum şekli arasında anlamlı bir fark saptanmadı. sVCAM-1 için 3. gün, 15. gün ve 1. ay alınan örneklerde bir fark saptanmadı. Sadece 3. aydaki örneklerde sezaryen ile doğum yapanlarda yüksek saptandı. Ancak bu bulgu, doğum şeklinin etkisinin doğumdan hemen sonraki günlerde beklediğimizden dolayı farklılığın 3. ayda olması anlamlı kabul edilmedi.

Altı aylık izlemlerimizde, enfeksiyon geçiren sekiz bebeğin ikisinde aynı dönemde alınan anne sütü örneğinde sVCAM-1 düzeylerinin ortalamaların en altında bulunması, anne sütündeki sVCAM-1 düzeyi düşüklüğü ile üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme arasında ilişki olabileceğini düşündürdü. Ancak, aradaki bu ilişkinin kesin olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anne sütünün içeriği; gestasyon yaşına, laktasyon esnasında ve annenin diyetine bağlı olarak değişmektedir (35).

Çalışmamızda da;

1. Anne yaşı, 30 yaşın altında ve 30 yaşın üstünde iki grup incelendiğinde anne sütündeki sICAM-1 için anlamlı bir fark saptanmazken sVCAM-1 düzeylerinin 30 yaşın üzerindeki 3. ayda daha yüksek olduğu bulundu. Bunun nedeni konusunda daha geniş çalışma yapılmalıdır.
2. Bebeklerin cinsiyetine göre yapılan incelemede anne sütündeki sICAM-1 düzeyleri için kız ve erkek bebeğe sahip olan annelerde anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, sVCAM-1 düzeyleri kız bebeğe sahip annelerin sütününde, 3. gün ve 1. ayda daha yüksek saptandı. Yapılan bir çalışmada anne sütünün doğumdan sonra ilk bir ay içinde solunum yolları enfeksiyonlarına karşı, kız bebekleri, erkek bebeklerden daha fazla koruduğu bulunmuştur (154). Bu etkinin kız bebekleri olan annelerin sütlerinde daha fazla bulunan sVCAM-1 düzeylerine bağlı olabileceğini düşünüyoruz.
3. Doğum ağırlığına göre yapılan, 2500 g altında ve 2500 g üstünde doğum yapan annelerin sütlerinin karşılaştırmasında, sICAM-1 için anlamlı bir fark bulunmazken sVCAM-1 düzeyleri 2500 g doğum yapan annelerin sütününde 15. gün ve 1. ayda yüksek bulundu. Bu sonuç düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerde anjiyogenezesin devam etmesine ve VCAM-1'in anjiogenetik etkisi olmasına bağlandı (148).
4. Doğum sayısına göre yaptığımız karşılaştırmada ise sICAM-1 düzeyleri için anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, sVCAM-1 düzeyleri 15. günde multiparlarda daha yüksek saptandı. Bunun nedeni konusunda da ileri çalışma yapmanın gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Anne sütü (özellikle kolostrum) önemli miktarda sICAM-1 ve sVCAM-1 içermektedir.
2. Adezyon moleküllerinin kolostrum ve matür sütte önemli konsantrasyonlarda bulunması, anne sütü ile beslenmenin yenidoğan hastalıklara karşı korunmasında önemini ve muhtemelen bağışıklık sisteminin gelişiminde rolünü göstermektedir.
3. Preterm doğum yapan annelerde sICAM-1 düzeyleri term doğum yapanlara göre daha düşük bulundu. Bu sonuç preterm bebeklerin adezyon molekülleri bakımından desteklenmeleri gerektiğini düşündürmektedir. Ancak bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
4. sVCAM-1 düzeyleri özellikle 15. gün ve birinci ayda prematür doğanlarla, 2500 gramın altında doğanların anne sütünde yüksek saptandı. Bu anne sütündeki VCAM'ın yarım kalan anjiogenetik etkiye faydası olduğunu düşündürmektedir.
5. Enfeksiyon geçiren iki bebeğin anne sütlerindeki sVCAM-1 düzeyleri çok düşük saptandı. Bu sonuç infantlarda enfeksiyonlar ile anne sütü adezyon molekül düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu düşündürse de olgu sayısının azlığı nedeni ile bu durum kesin olarak ortaya konulamamıştır. Anne sütündeki adezyon moleküllerinin düzeylerindeki azalma ve enfeksiyon geçirme sıklığı arasındaki ilişkiyi araştırmak için daha geniş serili çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics, Work group on breastfeeding, Breastfeeding and the use of Human milk, Pediatrics., 100:1035-9, 1997.
2. Beaudry M., Dufour R., Marcoux S., Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. J Pediatr., 126:191-7, 1995.
3. Spear H. J., Breastfeeding & support. Awhonn Lifelines., 9:181-3, 2005.
4. Güç D., Adezyon molekülleri. Astım Allerji İmmünoloji., 2(2):95-102, 2004.
5. Yan H. C., Juhatz I., Pilewski J., Murphy G. F., Herlyn M., Albelda S. M., Human/severe combined immunodeficient Mouse chimeras. An experimental in vivo model system to study the regulation of human endothelial cell-leukocyte adhesion molecules. J Clin Invest 91(3):986±986.,1993.
6. Xyni K., Rizos D., Giannaki G., Sarandakou A., Phocas I., CA and Creatsas G.; Athens, Soluble form of ICAM-1, VCAM-1, E and L-selectin in human milk; Greece Mediators of Inflammation., 9, 133–140, 2000.
7. Samur G., Anne Sütü., Ankara: Klasmat Matbaacılık, 2008.
8. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1998. Ankara,1999.
9. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Ankara, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği; 2003.

10. Remington J. S., Klein J. O., Baker C., Wilson C. B., *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia Wb. Saunders Company., 2006.
11. Rueda R., Ramírez M., García-Salmerón J. L., Maldonado J., Gil A. Gestational age and origin of human milk influence total lipid and fatty acid contents., *Ann Nutr Metab.* 42(1):12-22, 1998.
12. Meki A-RMA, Saleem T. H., Al-Ghazali M.H., Sayed A. A. Interleukins -6, -8 and -10 and tumor necrosis factor alpha and its soluble receptor I in human milk at different periods of lactation. *Nutr Res.*, 23:845–855, 2003.
13. Sala-Vila A., Castellote A. L., Rodriguez-Palmero M., Campoy C., López-Sabater M. C., Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): changes during lactation. *Nutrition.*, 21(4):467-73, 2005.
14. Montagne P., Cuillière M. L., Molé C., Béné M. C., Faure G. Immunological and nutritional composition of human milk in relation to prematurity and mother's parity during the first 2 weeks of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 29(1):75-80, 1999.
15. Picciano M. F., Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin North Am.*, 48(1):53-67, 2001.
16. Allen J. C., Keller R. P., Archer P., Neville M. C., *Studies in human lactation: milk composition and daily secretion rates of macronutrients in the first year of lactation.* *Am J Clin Nutr.*, 54(1):69-80, 1991.
17. Jensen R. G. (ed), *Handbook of Milk Composition.* San Diego: Academic Press., 1995.
18. Dórea J. G., Magnesium in human milk. *J Am Coll Nutr.*, 19(2):210-19, 2000.
19. Greer F. R., Tsang R. C., Levin R. S., Searcy J. E., Wu R., Steichen J. J., Increasing serum calcium and magnesium concentrations in breast-fed infants: Longitudinal studies of minerals in human milk and

- in sera of nursing mothers and their infants. *J Pediatr.*, 100(1):59-64, 1982.
20. Yamawaki N., Yamada M., Kan-no T., Kojima T., Kaneko T., Yonekubo A., Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *J Trace Elem Med Biol.*, 19(2-3):171-81, 2005.
 21. Newburg D. S., Do the binding properties of oligosaccharides in milk protect human infants from gastrointestinal bacteria? *J Nutr.*, 127:980-84, 1997.
 22. Galli E., Picardo M., Chini L., Passi S., Moschese V., Terminali O., et al. Analysis of polyunsaturated fatty acids in newborn sera: a screening tool for atopic disease? *Br J Dermatol.*, 130(6):752-6, 1994.
 23. Bitman J., Wood L., Hamosh M., Hamosh P., Mehta N. R., Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am J Clin Nutr.*, 38(2):300-12, 1983.
 24. Owen C. G., Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr.*, 88(2):305-14, 2008.
 25. Fall C. H., Barker D. J., Osmond C., Winter P. D., Clark P. M., Hales C. N., Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *BMJ.*, 28:801-5, 1992.
 26. Isaacs C. E., The antimicrobial function of milk lipids. *Adv Nutr Res.*, 10:271-85, 2001.
 27. German J. B., Dillard C. J., Composition, structure and absorption of milk lipids: a source of energy, fat-soluble nutrients and bioactive molecules. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 46(1):57-92, 2006.
 28. Hamosh M., Peterson J. A., Henderson T. R., et al. Protective function of human milk: The milk fat globule. *Semin Perinatol.*, 23:242-49, 1999.

29. Collins S. E., Jackson M. B., Lammi-Keefe C. J., Jensen R. G., The simultaneous separation and quantitation of human milk lipids. *Lipids.*, 24(8):746-9, 1989.
30. Tyson J., Burchfield J., Sentance F., Mize C., Uauy R., Eastburn J., Adaptation of feeding to a low fat yield in breast milk. *Pediatrics.*, 89(2):215-20, 1992.
31. Michalski M. C., Briard V., Michel F., Tasson F., Poulain P., Size distribution of fat globules in human colostrum, breast milk, and infant formula. *J Dairy Sci.*, 88(6):1927-40, 2005.
32. Rüegg M., Blanc B., The fat globule size distribution in human milk. *Biochim Biophys Acta.*, 23(1): 7-14, 1981.
33. Kunz C., Lönnerdal B., Re-evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk. *Acta Paediatr.*, 81(2):107-12, 1992.
34. Carver J. D., Pimentel B., Cox W. I., Barnes L. A., Dietary nucleotide effects upon immune function in infants. *Pediatrics.*, 88(2):359-63, 1991.
35. Kelleher S. L., Lonnerdal B., Immunological activities associated with milk. *Adv Nutr Res.*, 10:39-65, 2001.
36. Goldman A. S., The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *Pediatr Infect Dis J.*, 12:664-71, 1993.
37. Tat'yana G. K., Svetlana E. B., Dmitry V. S., et al. Multiple enzymic activities of human milk lactoferrin. *Eur J Biochem.*, 270:3353-61, 2003.
38. Filteau S. M., Role of breast-feeding in managing malnutrition and infectious disease. *Proc Nutr Soc.*, 59:565-72, 2000.
39. Frenette P. S., Wagner D. D., Adhesion molecules-part I. *N Engl J Med.*, 334:1527-9, 1996.

40. Steinberg M. S., Does differential adhesion govern self-assembly process in histogenesis? Equilibrium configurations and the emergence of a hierarchy among populations of embrionic cells. *J Exp Zool.*, 173:395-434, 1970.
41. Holtfreter J., Significance of the cell membrane in embrionic processes. *Ann NY Acad Sci.*, 49: 709-60, 1948.
42. Rudloff S., Thomas C., Kunz C., Soluble Intercellular Cell Adhesion Molecule 1 (sICAM-1) In Human Milk *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.*, Volume 22(4) 449 May, 1996.
43. Malamitsi-Puchner A., Giannaki, G., Sarandakou, A., Xyni, K.; Phocas, Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) In Breast Milk I. 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Greece *Pediatric Research.*, Volume 40(3) p 541, September, 1996.
44. Kirshner J., Hardy J., Wilczynski S., Shively J. E., Cell-cell adhesion molecule CEACAM1 is expressed in normal breast and milk and associates with beta1 integrin in a 3D model of morphogenesis. Duarte, CA, USA *J Mol Histol.*, Mar,35(3):287-99, 2004.
45. Giannaki G., Rizos D., Xyni K, Sarandakou A, Phocas I, sCD31/sPECAM-1 levels in breast milk and sera of mother-infant pairs in the early postpartum period. Neonatal Unit, Aretaieion University Hospital, Athens, Greece. *Creatsas G.Early Hum Dev.*, Apr;67(1-2):61-8, 2002.
46. Fukushima N., Nagashima K., Kuroume T., Fibronectin synthesis bioactivity in human breast milk. *Biol Neonate.*, 65:77-84, 1994.
47. Calhoun D. A., Lunoe M., Du Y., et al., Granulocyte colony-stimulating factor serum and urine concentrations in neutropenic neonates before and after the intravenous administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Pediatrics.*, 105:392-7, 2000.

48. Darlene A. C., Mathilde L., Yan D., Robert D. C., Granulocyte Colony-Stimulating Factor Is Present in Human Milk and Its Receptor Is present In Human Fetal Intestine. *Pediatrics.*, 105:p.e.7, 2000.
49. Giovanni V. C., Orazio G., Pierluigi G., Preliminary study of breastfeeding and bacterial adhesion to uroepithelial cells. *Lancet.*, 335:569-1, 1990.
50. Hancock J. T., Salisbury V., Cristina M., et al. Antimicrobial Properties of Milk: Dependence on Presence of Xanthine Oxidase and Nitrite. *Anitmicrobial Agents and Chemotherapy.*, 46:3308-10, 2002.
51. Hylander M. A., Strobino D. M., Dhanireddy R., Human milk feedings and infection Among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.*, 102:p.e.38, 1998.
52. Alho O., Risk factors for recurrent acute otitis media and respiratory infection in infacy. *Int J Ped otorhinolaryngology.*, 19:151-61, 1990.
53. Teele D. W., Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in Greater Boston: A prospective, cohort study. *J Infec Dis.*, 160:83-94, 1989.
54. Aniansson G., Alm B., Andersson B., et al. A prospective cohort study on breast-feeding and otitis media in Swedish infants. *Pediatr Infect Dis J.*, 13:183-8, 1994.
55. Cochi S. L., "Primary Invasive Heamophilus Influenza Type B Disease, A Population Based Assessment of Risk Factors". *Journal of Pediatrics.*, 108:997-89, 1986.
56. Harabuchi Y., Faden H., Yamanaka N., et al. Nasopharyngeal colonization with nontypeable Haemophilus influenzae and recurrent otitis media. *Tonawanda/Williamsville Pediatrics J Infect Dis.*, 170:862-6, 1994.
57. Gianino P., Mastretta E., Longo P., et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections symptomatic and asymptotic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect.*, 50:13-17, 2002.

58. Lerman Y., Slepon R., Cohen D., Epidemiology of acute diarrheal diseases in children in a high standard of living rural settlement in Israel. *Pediatr Infect Dis J.*, 13:116-22, 1994.
59. Huffman S., Combest C., Role of breastfeeding in the prevention and treatment of diarrhoe. *J Diarrhoeal Dis Res.*, 8:68-81, 1990.
60. Victora C. G., Smith P. G., Vaughan J. P., et al. Infant feeding and deaths due to diarrhea. A case-control study. *Am J Epidemiol.*, 129:1032-41, 1989.
61. Kvistgaard A. S., Pallesen L. T., Arias C. F., et al. Inhibitory effects of human and bovine milk constituents on rotavirus infections. *J Dairy Sci.*, 87:4088-96, 2004.
62. Holberg C. J., Risk factors of RSV associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *AMJ Epidemiol.*, 133:135-51, 1991.
63. Wood war A., 'Acute Respiratory Illnesses in Adelaide Children: Breast feeding modifies the effect of Passive Smoking'. *J Epidemiol in Comm Health.*, 44:224-30, 1990.
64. Giovanni V. C., Orazio G., Pierluigi G., Preliminary study of breastfeeding and bacterial adhesion to uroepithelial cells. *The Lancet.*, 335:569-71, 1990.
65. Hanson L. A., Protective effects of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr.*, 93:164-8, 2004.
66. Lopez I., Neutralising activity against herpes simplex virus in Human milk' *Breast Feeding REV.*, 11:56-8, 1990.
67. Lucas A., Cole T. J., Breastmilk and Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Lancet.*, 336:1519-23, 1990.
68. Goldman A. S., Chheda S., Keeney S. E., et al. Immunologic protection of the premature newborn by human milk. *Semin Perinatol.*, 18:495-501, 1994.

69. Groer M., Walker W. A., What is the role of preterm breast milk supplementation in the host defenses of preterm infants? Science vs fiction *Adv Pediatr.*, 43:335-58, 1996.
70. Schanler R. J., Hurst N. M., Human milk for the hospitalized preterm infant. *Semin Perinatol.*, 18:476-84, 1994.
71. Schanler R. J., Suitability of human milk for the low birth infant. *Clin Perinatol.*, 22:207-22, 1995.
72. Goldman A. S., Garza C., Nichols B., Effect of prematurity on the immunologic system in human milk. *J Pediatr.*, 101:901-5, 1982.
73. Gross S. J., Buckley R. H., Wakil S. S., Elevated IgA concentration in milk produced by mothers delivered of preterm infants. *J Pediatr.*, 99:389-393, 1981.
74. Murphy J. F., Neale M. L., Mathews N., Antimicrobial properties of preterm breast milk cells. *Arch Dis Child.*, 58:198-200, 1983.
75. Ronnestad A., Abrahamsen T. G., Medbo S., et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics.*, 115:269-76, 2005.
76. Furman L., Taylor G., Minich N., et al. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low birth weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 157:66-71, 2003.
77. Pabst H. F., Spady D. W., Effect of Breast Feeding on Antibody Response to Conjugate Vaccine. *Lancet.*, 336:269-70, 1990.
78. Van-Coric M., Antibody Responses to Parental & Oral Vaccines Where Impaired by Conventional and Low-Protein Formulas as Compared to Breast Feeding. *Acta Paediatr Scand.*, 79:1137-42, 1990.
79. Junqueira L. C., Carneiro J., Kelley R. O., *Temel Histoloji 8. Baskı.*, İstanbul. Bölüm: 11. s.:202-217, 1998.

80. Aplin A. E., Howe A., Alahari S. K., Juliano R. L., Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol. Rev.*, 50:197-263, 1998.
81. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., *Molecular Biology of The Cell.*, 4. Ed. New York. Chapter: 19. p.: 1065-1126, 2002.
82. Takeichi M., The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development.*, 102:639-655, 1988.
83. Ross M. H., Kaye G., Pawlina W., *Histology.*, 4. Ed. Chapter: 4 and 12. p.:96-II 1,326-355, 2003.
84. Syrigos K. N., Harrington K. J., Pignatelli M., Role of adhesion molecules in bladder cancer: an important part of the jigsaw., *Urology.* 53:428-434, 1999.
85. Desmet V. J., Adhesion molecules. *Hepato-Gastroenterology.*, 43:1099-1102, 1996.
86. Hope S. A., Meredith I. T., Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part 1. Their expression and role in atherogenesis. *Intern. Med. J.*, 33:380-6, 2003.
87. Takeichi M., Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *J. Cell. Biol.*, 15:A6A-A1A, 1977.
88. Atsumi T., Takeichi M., Cell association pattern in aggregates controlled by multiple cell-cell adhesion mechanisms. *Dev. Growth and Differ.*, 22:133-142, 1980.
89. Etzioni A., Adhesion molecules-their role in health and disease. *Pediatr Res.*, 39:191-8, 1996.
90. Freemont A. J., Adhesion molecules. *J Mol Pathol Clin Pathol.*, 51: 175-84, 1998.

91. Löster K., Kannicht C., Enzymatic quantification of cell-matrix and cell-cell adhesion. *Micron.*, 31:41-53, 2000.
92. Williams A. F., A year in the life of the immunoglobulin superfamily. *Immunol. Today.*, 8:298-303, 1987.
93. Tugay M., Filiz S., Dalcık H., Güvenç H. B., Dalcık C., Korkmaz M., Sözübir S., Expression of cell adhesion molecules in the adriamycin-induced esophageal rat model. *Cell Biology International.*, 27:929-933, 2003.
94. Filiz S., Dalcık H., Yardımoglu M., Gonca S., Ceylan S., Localization of N-CAM immunoreactivity in adult rat tissues. *Biotechnic.and Histochemistry.*, b-77:127-13, 2002.
95. Edelman G. M., Crossin K., Cell adhesion molecules: implication for a molecular histology. *Annu. Rev. Biochem.*, 60:155-190, 1991.
96. Dalcık C., Filiz S., Filiz M., Dalcık H., Immunohistochemical analysis of N-CAM of Pan-cadherin in the small intestine of intrauterine growth-retarded newborn rats caused by maternal protein malnutrition. *Acta Histochem.*, 105:183-190, 2003.
97. Filiz S., Hücre adezyon moleküllerinden N-CAM ve PAN-Kaderin immünreaktivitesinin erişkin sıçan dokularında dağılımının immünohistokimyasal yöntemle incelenmesi. KOU Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi., Kocaeli, 2000.
98. Jhonson J. P., Cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family and their role in malignant transformation and progression of metastatic disease. *Cancer Matastasis Rev.*, 10:11-22, 1991.
99. Pawankar R., Tomiyama S., Jinnouchi K., Ikezono T., Nonaka M., Yağı T. ICAM-1 Expression in the inner ear of rats following secondary immune reaction in the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol.*, 539:5-14, 1998.

100. Eppihimer M. J., Russel J., Langley R., Vallien G., Anderson D. C., Granger D. N., Differential expression of platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) in murine tissues. *Microcirculation.*, 5:179-88, 1998.
101. Stolpe A., Saag P. T., Intercellular adhesion molecule-1. *J. Mol. Med.*, 74:13-33, 1996.
102. Nishibori M., Takahashi H. K., Mori S., The regulation of ICAM-1 and LFA-1 interaction by autacoids and statins: a novel strategy for controlling mflammation and immune responses. *J. Pharmacol. Sci.*, 92:7-12, 2003.
103. Kelly K. A., Natarajan S., Ruther P., Wisse A., Chang M. H., Ault K. A., Chlamydia trachomatis ufection mduces mucosal addressin cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1, providing an nmunologic link between the fallopian tube and other mucosal tissues. *J. Infect.Dis.*, 184:885-91, 2001.
104. Lefer A. M., Role of the P-Litegrins and immunoglobulin superfamily members in myocardial ischemia-reperfusion. *Ann. Thorac. Surg.*, 68:1920-3, 1999.
105. Frenette P. S., Wagner D. D., Adhesion molecules-Part I. *N. Eng. J. Med.*, a- 334:1526-1529, 1996.
106. Bujia J., Holly A., Kim C, Scanady N., Kastenbauer E., Expression of human cams in middle ear cholesteatoma. *American Journal of Otolaryngology.*, 15:271-275, 1994.
107. Gulubova M. V., ICAM-1 expression in the liver of patients with extrahepatic cholestasis. *Acta Histochem.*, 100:59-74, 1998.
108. Volpes R., Adhesion molecules m viral hepatitis. *Hepato-Gastroenterology.*, 43:1106-1108, 1996.
109. Figarella-Branger D., Civatte M., Bartoli C., Pellissier J. F., Cytokines, chemokines, and cell adhesion molecules in inflamatory myopathies. *Muscle Nerve.*, 28:659-82, 2003.

110. Malik A. B., Lo S. K., Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol. Rev.*, 48:213-229, 1996.
111. Abbas K. A., Lichtman A. H., *Cellular and Molecular Immunology.*, 5. Ed. California. Chapter: 6. p.:105-127, Chapter: 11. p.:243-275, Chapter: 12. p.:275-298, 2003.
112. Fisher N., Afford S., Adams D. H., Adhesion molecules and alcoholic liver disease. *Hepatogastroenterology.*, 43:1113-6, 1996.
113. Broome U., Hauzenberger D., Klomtnek J., Adhesion molecules in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatogastroenterology.*, 43:1109-12, 1996.
114. Springer T. A., Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu. Rev. Physiol.*, 57:827, 1995.
115. Kansas G. S., Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood.*, 88:3259-3287, 1996.
116. Asmakopoulos G., Taylor K. M., Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann. Thorac. Surgeons.*, 66:2135-44, 1998.
117. Luscinca F. W., Lawler J., Integrins as dynamic regulators of vascular function. *Fasebj.*, 8:929-938, 1994.
118. Hyafil F., Babinet C., Jacob F., Cell-cell interactions in early embryogenesis: a molecular approach to the role of calcium. *Cell.*, 26:447-454, 1981.
119. Behrens J., Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat.*, 149:165-169, 1994.
120. Vleminckx K., Kemler R., Cadherins and tissue formation: integrating adhesion and signaling. *BioEssays.*, 21:211-220, 1999.

121. Hashimoto M., Niwa O., Nitta Y., Takeichi M., Yokoro K., Unstable expression of E-cadherin adhesion molecules in metastatic ovarian tumor cells. *Jpn. J. Cancer Res.*, 80:459-463, 1989.
122. Edelman G. M., Cell adhesion and morphogenesis: the regulator hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* 81:1460-1464, 1984.
123. Furukawa F., Fujih K., Horiguchi Y., Matsuyoshi N., Fujita M., Toda K., Imamura S., Wakita H., Shirahama S., Takigawa M., Roles of E- and P-cadherin in the human skin. *Microsc. Res. Tech.*, 38:343-352, 1997.
124. Hyafil F., Morello D., Babinet C., Jacob F., A cell surface glycoprotein involved in the compaction of embryonic carcinoma cells and cleavage stage embryos. *Cell.*, 21:927-934, 1980.
125. Vleminckx K., Vakaet L., Mareel M., Fiers W., Van Roy F., Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell.*, 66:107-119, 1991.
126. Sjodin A., Dahl U., Semb H., Mouse R-cadherin: expression during the organogenesis of pancreas and gastrointestinal tract. *Exp. Cell. Res.*, 221:413-425, 1995.
127. Kuzmenko Y. S., Kern F., Bochkov V. N., Tkachuk V. A., Resing T. S., Density and proliferation status-dependent expression of T-cadherin, a novel lipoprotein-binding glycoprotein: a function in negative regulations of smooth muscle cell growth. *FEBS Lett.*, 434:183-187, 1998.
128. Ranscht B., Bronner-Fraser M., T-cadherin expression alternates with migrating neural crest cells in the trunk of the avian embryo. *Development.* 111:15-22, 1991.
129. Bazzoni G., The JAM family of junctional adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol.*, 15:525-30, 2003.
130. Picard C., Puel A., Bonnet M., et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science.*, 299:2076-9, 2003.

131. McIntyre T. M., Prescott S. M., Weyrich A. S., et al. Cell-cell interactions: Leukocyte-endothelial interactions. *Curr Opin Hematol.*, 10:150-8, 2003.
132. Steinhoff G., Brandt M., Adhesion molecules in liver transplantation. *Hepatogastroenterology.*, 43:1117-23, 1996.
133. Lewis D. B., Gern J. E., Hill H. R., Freidlander S. L., La pine T. R., Lemanske R. F., Stiehm E. R., Relevance to the clinician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, Newborn Immunology.*, 36., 189-204. 2006.
134. Petrova A., Mehta R., Dysfunction of innate immunity and associated pathology in neonates. *Indian J Pediatr.*, 74.185-191. 2007.
135. Clapp D. W., Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol.*, 30: 69-72, 2006.
136. Wang M. L., Dorer D. J., Fleming M. P., et al., Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.*, 114: 372-376, 2004.
137. Levy J., Immunonutrition: The pediatric experience. *Nutrition.*, 14:641-7, 1998.
138. Munoz C., Endres S., Van Der Meer J., Schlesinger L., Arevalo M., Mnarello C., Interleukin-ip in human colostrum. *Res Immunol.*, 141:501-13, 1990.
139. Rudloff H. E., Schmalstieg Jr F. C., Mushtaha A. A., Palkowetz K. H., Liu S. K., Goldman A. S., Tumor necrosis factor-a in human milk. *Pediatr Res.*, 31:29-33, 1992.
140. Saito S., Maruyama M., Kato Y., Moriyama I., Ichijo M., Detection of IL-6 in human milk and its involvement in IgA production. *J Reprod Immunol.*, 20:267-76, 1991.

141. Palkowetz K. H., Royer C. L., Garofalo R., Rudloff H. E., Schmalstieg F. C., Goldman A. S., Production of interleukin-6 and interleukin-8 by human mammary gland epithelial cells. *J Reprod Immunol.*, 26:57-64, 1994.
142. Garofalo R., Chheda S., Mei F., et al., Interleukin-10 in human milk. *Pediatr Res.*, 37:444-9, 1995.
143. Saito S., Yoshida M., Ichijo M., Ichizaka S., Tsujii T., Transforming growth factor-beta (TG-3) in human milk. *Clin Exp Immunol.*, 94:220-44, 1993.
144. Phocas I., Sarandakou A., Giannaki G., Malamitsi-Puchner A., Rizos D., Zourlas P. A., Soluble Intercellular adhesion molecule-1 in newborn infants *Eur J Pediatr.*, 157: 153±156, 1998.
145. Bellanti J. A., Boner A. L., Valleta E., Immunology of the fetus and newborn. In: Klein J, Remington J (eds) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Saunders., New York, pp 850±871, 1989.
146. Petschow B. W., Talbott R. D., Response of biobacterium species to growth promoters in human and cow milk. *Pediatr Res.*, 29(2):208±213, 1991.
147. Buescher E., Stephen; Malinowska, Soluble Receptors and Cytokine Antagonists in Human Milk, Virginia Received., December 29, 1995; accepted July 9, 1996
148. Koch A. E., Halloran M. M., Haskell C. J., Shah M. R., Polverin P. J., Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature.*, 376:517–19, 1995.
149. Rudloff S., Niehues T., Rutsch M., Kunz C., Schroten H., inflammation markers and cytokines in breast milk of atopic and non-atopic women. *Allergy.*, 54:206-11, 1999.
150. Neville M. C., Keller R., Seacat J., et al., Studies on human lactation: milk volumes in lactating women during the onset of lactation and full lactation. *Am J Clin Nutr.*, 48:1375-86, 1988.

151. Springer., Adhesion receptors of the immune system *Nature.*, 346:425-34, 1990.
152. Bevilacqua M. P., Endothelial-Leucocyte adhesions molecules. *Ann Rev Immunol.*, 11:767-804, 1993.
153. Howie P. W., Forsyth J. S., Ogaston J. A., Clark A., du Foren V. C., Protective effect of breast feeding against infection. *B MJ.*, 300:11–16, 1990.
154. Sinha A., Madden J., Ross-Degnan D., Soumerai S., Platt R., Reduced risk of neonatal respiratory infections among breastfed girls but not boys. *Pediatrics.*, 112(4):e303, 2003.