T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRETERM VE TERM BEBEKLERİN ANNE SÜTÜNDEKİ TOTAL OKSİDAN SEVİYESİ VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN LAKTASYON EVRELERİNE GÖRE İNCELENMESİ

Dr. Aslı DENİZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2018

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRETERM VE TERM BEBEKLERİN ANNE SÜTÜNDEKİ TOTAL OKSİDAN SEVİYESİ VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN LAKTASYON EVRELERİNE GÖRE İNCELENMESİ

Dr. Aslı DENİZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özge AYDEMİR

ESKİŞEHİR
2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Aslı DENİZ'e ait "Preterm ve Term Bebeklerin Anne Sütündeki Total Oksidan Seviyesi ve Total Antioksidan Kapasitenin Laktasyon Evrelerine Göre İncelenmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı' nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. A. Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Üye	Doç. Dr. Özge AYDEMİR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Üye	Doç. Dr. Fatma Nur SARI Sağlık Bil. Ünv. Zekai Tahir Burak Sağ. Uyg. Arş. Mer. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …….. Tarih ve ……. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde çok büyük emekleri olan ve tezimin her aşamasında büyük bir sabır ile bana yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Özge AYDEMİR'e; tezin planlanma aşamasında katkıları olan yakın zamanda kaybettiğimiz değerli hocamız Prof. Dr. Sultan DURMUŞ AYDOĞDU'ya, çalışmamı yaparken yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KÜSKÜ KİRAZ'a, verileri toplamada yardımcı olan hemşire Zekiye SEKİLİ başta olmak üzere yenidoğan yoğun bakım hemşirelerine ve istatistiğin yapılmasında yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Muzaffer Bilgin'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

ÖZET

Deniz, A. Preterm ve term bebeklerin anne sütündeki total oksidan seviyesi ve total antioksidan kapasitenin laktasyon evrelerine göre incelenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Oksidatif stres (OS) hücresel metabolizma sırasında oluşan oksidanların antioksidanlarca etkisiz hale getirilememesi sonucunda oluşur. Yenidoğanlar intrauterin çevreden görece hiperoksik ekstrauterin çevreye geçiş sırasında OS'ye maruz kalırlar. Preterm bebekler antioksidan koruma mekanizmalarının immatür oluşu nedeniyle OS'ye daha yatkındırlar. Preterm anne sütü (AS), bebeğin ihtiyaçlarına paralel olarak birçok maddeyi daha yüksek oranlarda içerir. Çalışmamız laktasyonun farklı evrelerinde ve emzirmenin başı ve sonunda preterm AS'nin antioksidan/oksidan dengesini incelemek ve term AS ile karşılaştırmak için planlanmıştır. Gebelik haftası 32 (23-33) hafta 45 preterm ve 38 (37-40) hafta 41 term bebeğin AS'lerinde total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan seviyesi (TOS) ölçülmüş ve oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmıştır. Preterm bebek annelerinin kolostrum ve geçiş sütünde TAK ve TOS term bebeklerden daha düşük, matür sütte ise term bebeklere benzer bulunmuştur. Antioksidan/oksidan dengesini yansıtan OSİ'nin preterm bebeklerin geçiş sütünde daha düşük olduğu görülmüştür. Kolostrumda TAK'ın en yüksek olduğu ve laktasyonun seyrinde azalarak matür sütte en düşük düzeylere indiği saptanmıştır. Ancak preterm AS'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. TOS ve OSİ hem term hem preterm bebeklerde kolostrumda en düşük bulunmuştur. Preterm bebeklerin matür süt TAK ve TOS düzeylerinin son sütte ön süte göre yüksek, OSİ'nin benzer olduğu saptanmıştır. Term AS'de ise geçiş sütü TOS ve OSİ ön sütte son süte göre yüksek saptanmıştır. Çalışmamız preterm AS'de antioksidan/oksidan dengesinin korunduğunu ve geçiş sütünde OSİ'nin term AS'den daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak preterm AS'de TAK'ın term AS'den kolostrumdan itibaren düşük oluşu nedeniyle AS'nin veya anne diyetinin antioksidanlarla zenginleştirilmesinin preterm bebeğe fayda sağlayabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, antioksidan, oksidan, oksidatif stres, preterm bebek

ABSTRACT

Deniz, A. Evaluation of total oxidant status and total antioxidant capacity in breast milk of preterm and term neonates during the course of lactation. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskişehir, 2018. Oxidative stress (OS) is produced when oxidants formed during cellular metabolism can not be neutralized by antioxidants. Newborns are exposed to OS due to rapid shift from intrauterine to relatively hyperoxic extrauterine environment. Preterm newborns are particularly prone to OS because of their immature antioxidant defence mechanisms. Preterm breast milk (BM) contains higher levels of many bioactive molecules in parallel to increased requirements of the preterm neonates. This study was planned to investigate the balance between antioxidants and oxidants in preterm BM in different stages of lactation and within the same nursing episode and compare them with term BM. Total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant status (TOS) were measured and oxidative stress index (OSI) was calculated in BM of 45 preterm and 41 term newborns with 32 (23-33) weeks and 38 (37-40) weeks gestational ages, respectively. TAC and TOS were lower in colostrum and transitional milk of preterm newborns compared to term newborns, whereas mature milk of preterm and term newborns have similar TAC and TOS levels. OSI which represents the balance between antioxidants and oxidants was lower in transitional milk of preterm newborns. TAC was highest in colostrum and decreased through the course of lactation with lowest levels measured in mature milk, but decrease in TAC was not statistically significant in preterm BM. Lowest values of TOS and OSI were observed in colostrum. In preterm BM TAC and TOS were higher in hindmilk compared to foremilk and OSI was similar, whereas in term BM, TOS and OSI were higher in foremilk compared to hindmilk. Findings of this study showed that antioxidant/oxidant balance was preserved in preterm BM with lower OSI in transitional milk compared to term BM. However, as TAK is lower in preterm BM from the beginning of lactation, fortification of preterm BM or mother's diet with antioxidants may offer benefit to preterm newborns.

Key Words: Antioxidant, breast milk, oxidant, oxidative stress, preterm newborn

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Dönemi	3
2.1.1. Zamanında Doğum ve Term Bebek	3
2.1.2. Preterm Bebek	3
2.1.3. Preterm Bebeklerin Sınıflandırılması	3
2.1.4. Preterm Bebeklerin Sorunları	4
2.2. Oksidan ve Antioksidan Sistemler	5
2.2.1. Oksidatif Stres	5
2.2.2. Oksidan Sistemler	6
2.2.3. Antioksidan Sistemler	10
2.2.4. Oksidatif Stresin Lipidler Üzerindeki Etkisi	11
2.2.5. Oksidatif Stresin Proteinler Üzerindeki Etkisi	12
2.2.6. Oksidatif Stresin DNA Üzerindeki Etkisi	12
2.2.7. Oksidatif Stresin Sinyal İletimi Üzerine Etkisi	13
2.2.8. Serbest Radikallerin Hedef Organları	14
2.2.9. Serbest Oksijen Radikallerinin Ölçümü	14
2.2.10. Total Antioksidan Kapasite	14
2.3. Preterm Bebeklerde Oksidatif Stres İlişkili Hastalıklar	15
2.3.1. Oksidatif Stres İlişkili Akciğer Hasarı	16
2.3.2. Oksidatif Stres İlişkili Beyin Hasarı	19

Sayfa

2.3.3. Oksidatif Stres İlişkili Göz Hasarı 20
2.3.4. Oksidatif Stres İlişkili Bağırsak Hasarı 22
2.3.5. Oksidatif Stres İlişkili Kalp Hasarı 23
2.3.6. Oksidatif Stres Belirteçleri, Total Oksidan Seviye ve Total Antioksidan kapasite 24
2.4. Anne Sütü 25
2.4.1.Tarihçe 25
2.4.2. Anne Sütü Yararları 26
2.4.3. Anne Sütü İçeriği 27
2.4.4. Anne Sütünün Enerji İçeriği 28
2.4.5. Anne Sütünün Protein İçeriği 28
2.4.6. Anne Sütünün Karbonhidrat İçeriği 29
2.4.7. Anne Sütünün Yağ İçeriği 30
2.4.8. Anne Sütünün Vitamin ve Mineral İçeriği 30
2.4.9. Anne Sütünün Antienfektif Öğeleri 30
2.4.10. Anne Sütünün Antioksidatif Öğeleri 31
2.4.11. Anne Sütü Üretim Evreleri 33
2.4.12. Preterm Bebek İçin Anne Sütünün Önemi 36
2.4.13. Preterm Anne Sütünün Özellikleri 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM 39
3.1. Olgular 39
3.2. Klinik Veriler ve Tanımlar 39
3.3 Anne Sütü Örneklerinin Toplanması ve Saklanması 40
3.4. Anne Sütü Örneklerinde Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Seviyesinin Ölçülmesi 41
3.5. Örneklem Büyüklüğü ve İstatistiksel Analiz 42
4. BULGULAR 43
4.1. Preterm ve Term Bebeklerin Anne Sütlerinde Total Antioksidan Kapasitenin İncelenmesi 45
4.2. Preterm ve Term Bebeklerin Anne Sütlerinde Total Oksidan Seviyesinin İncelenmesi 48

Sayfa

4.3. Preterm ve Term Bebeklerin Anne Sütlerinde Oksidatif Stres İndekslerinin İncelenmesi 51
4.4. Preterm ve Term Bebeklerin Klinik Özellikleri ile Anne Sütlerinde TAK, TOS, OSİ Değerlerinin İlişkisi 53
4.5. Preterm ve Term Bebeklerin Annelerinin Klinik Özellikleri ile Anne Sütlerindeki TAK, TOS, OSİ Değerlerinin İlişkisi 55
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 66
KAYNAKLAR 69
EKLER
EK 1. Veri Toplama Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS	*2,2 - azino- bis- 3 - etilbenzthiazoline- 6 - sulfonic acid*
AGA	Gebelik haftasına uygun bebek
AP-1	Aktivatör Protein 1
AS	Anne sütü
ATP	Adenozin trifosfat
BPD	Bronkopulmoner displazi
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
DA	Duktus arteriyozus
DDA	Düşük doğum ağırlığı
DNA	Deoksiribonükleikasit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FAD	Flavin adenin nükleotid
GP	Glutatyon peroksidaz
GSH	Glutatyon
GSSG	Okside glutatyon
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
IVK	İntraventriküler kanama
İDDDA	İleri derecede düşük doğum ağırlığı
KAT	Katalaz
MDA	Malondialdehit
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NEK	Nekrotizan enterokolit
NF-Kb	Nükleer faktör kappa B
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksid sentetaz
O:O	Dioksijen
O_2^-	Süperoksit anyonu
OH^-	Hidroksil radikali
OS	Oksidatif stres
OSİ	Oksidatif stres indeksi
PDA	Patent duktus arteriosus

PVL	Periventriküler lökomalazi
RNÜ	Reaktif nitrojen ürünleri
ROP	Prematüre retinopatisi
ROT	Reaktif oksijen türleri
SGA	Gebelik haftasına göre küçük bebek
$_{S}$IgA	Sekretuar IgA
SOD	Süperoksit dismutaz
TAK	Total antioksidan kapasite
TBARS	*Thibarbitric Acid Reactive Substance*
TNFα	Tümör Nekrozis Faktör α
TOS	Total oksidan seviyesi
UNICEF	Birleşmiş Millerler Çocuklara Yardım Fonu

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Oksidatif Denge 6
2.2. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon 7
2.3. Oksijenin indirgenmesi ve serbest radikal oluşumu 8
2.4. Reaktif oksijen türlerine bağlı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri 12
2.5. Oksidatif stresin sinyal yolağı üzerindeki etkisi 13
2.6. Oksidanlar ve Antioksidanlar arasındaki denge ve sonucunda oluşan radikal ilişkili hastalıklar 16
2.7. Preterm bebeklerde hiperoksi sonrası akciğer hasarının mekanizması 18
2.8. Oksijen seviyesinin durumuna göre uyarılan enzimler sinyal yolakları üzerinden serbest oksijen radikallerini oluşturarak prematüre retinopatisine neden olmaktadırlar 22
4.1. Preterm bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü, matür sütte TAK düzeyleri karşılaştırması 46
4.2. Term bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü, matür sütte TAK düzeyleri karşılaştırması 47
4.3. Preterm bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü ve matür süt TOS düzeylerinin karşılaştırması 49
4.4. Term bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü ve matür süt TOS düzeylerinin karşılaştırması 50
4.5. Preterm bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü ve matür süt OSİ karşılaştırması 52
4.6. Term bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü, matür süt OSİ karşılaştırması 52

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Preterm bebeklerle ilgili neonatal problemler	5
2.2. Sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri	9
2.3. Antioksidanlar ve etki mekanizmaları	10
2.4. Oksidatif stres belirteçleri	24
2.5. Anne sütü/ emzirmenin bebek ve anne için yararları	27
2.6: Farklı doğum sonrası yaşlarda 100 ml başına anne sütü içeriği	35
2.7. Preterm bebeğe anne sütü verilmesinin önemi	36
2.8. Preterm ve term anne sütünün karşılaştırılması	38
4.1. Preterm ve term bebeklerin klinik özellikleri	44
4.2. Preterm ve term bebeklerin annelerinin klinik özellikleri	45
4.3. Preterm bebeklerde oksidatif stres ilişkili hastalıkların dağılımı	45
4.4. Preterm ve term bebeklerin anne sütlerinde TAK düzeyleri karşılaştırması	46
4.5. Preterm bebeklerin anne sütlerinde ön süt ve son süt TAK düzeylerinin karşılaştırılması	47
4.6. Term bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt TAK düzeylerinin karşılaştırılması	48
4.7. Preterm ve term bebeklerin anne sütlerinde TOS düzeyleri	48
4.8. Preterm bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt TOS düzeylerinin karşılaştırılması	50
4.9. Term bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt TOS düzeylerinin karşılaştırılması	51
4.10. Preterm ve term bebeklerin anne sütlerinde OSİ	51
4.11. Preterm bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt OSİ karşılaştırılması	53
4.12. Term bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt OSİ karşılaştırılması	53
4.13. Gesyastonel yaş ve doğum ağırlığı ile anne sütünde TAK, TOS, OSİ arasındaki ilişki	54
4.14. Annelerin yaşları ve vücut kitle indeksi ile anne sütü TAK, TOS ve OSİ arasında ilişki	55

1.GİRİŞ

Biyolojik sistemlerde enerji temini için karbonhidrat ve yağların yakılması, serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olur. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan sistemler arasındaki denge bozulduğunda, vücudun temel yapı elemanları olan protein, lipid, nükleik asit ve enzimlerin yapı ve işlevleri oksidatif hasar nedeni ile bozulabilmektedir (1). Yenidoğanlar doğum sonrası, düşük oksijenli intrauterin çevreden yüksek oksijenli ekstrauterin çevreye geçtiğinden oksidatif hasara yatkınlık meydana gelmektedir. Antioksidan enzimlerin miktar ve aktivitesinin artışı ancak gebeliğin son aylarında gerçekleştiği için yenidoğanlarda ve özellikle zamanından erken doğan pretermlerde serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan kapasitenin yeterli olmadığı gösterilmiştir (2). Preterm bebeklerde oksidatif hasarın respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriosus (PDA), periventriküler lökomalazi (PVL) ve intraventriküler kanama (IVK) gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (3,4).

Anne sütü (AS); yenidoğanda büyüme ve gelişme için gerekli olan tüm sıvı, enerji ve besin ögelerini içeren, biyoyararlılığı yüksek, sindirimi kolay, doğal bir besindir. Anne sütünün ve emzirmenin hem bebek, hem de anne için başta beslenme olmak üzere, gelişimsel, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönden pek çok sayıda yararları vardır (5). Anne sütü çeşitli enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar içerir ve antioksidan özellikleri açısından formulaya üstündür (6,7).

Preterm AS term AS'den bazı özellikleri açısından farklıdır. Preterm bebeklerin yüksek protein ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde preterm anne sütünde ilk günlerde protein ve mineral içeriği yüksek iken özellikle ikinci haftadan sonra azalmaktadır. Bu nedenle çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde AS ikinci haftadan sonra protein ve mineraller açısından zenginleştirilerek verilmektedir (8,9). Anne sütünün içeriği laktasyonun evrelerine göre değişiklik göstermektedir. İlk günlerde, protein ve biyoaktif maddelerden zengin iken zamanla yağ ve karbonhidrattan zengin hale gelir. Anne sütünün içeriği aynı emzirme seansı içerisinde de değişebilmektedir. Emzirmenin sonunda salgılanan son sütün yağ ve kalori içeriği daha fazladır (10). Emzirme süresi kısa olduğunda bebeğin kilo alımı yetersiz kalabilir.

Preterm ve term bebeklerin AS'de antioksidan ve oksidanların incelendiği çalışmalar birbirleriyle çelişen sonuçlar bildirmektedir (11,12). Preterm ve term bebeklerin AS'de antioksidanların kolostrumda en yüksek düzeylerde olduğu ve zamanla azaldığı gösterilmiştir (13-15). Aynı emzirme seansında ön süt ve son sütte antioksidan ve oksidanların düzeylerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Antioksidan sistem birçok birimden oluşur ve birimlerden biri azalırken diğeri artarak bir denge oluşturur. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları içeren total antioksidan kapasite (TAK), antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (16). Oksidan moleküllerin ayrı ayrı plazmadaki konsantrasyonunu ölçmek mümkün olmakla birlikte bu moleküller birbirlerini etkileyebileceğinden oksidan molekülleri ayrı ayrı ölçmek pratik değildir. Bu nedenle bütün oksidan durumu yansıtan total oksidan seviyesi (TOS) ölçümü geliştirilmiştir. Oksidatif stres indeksi (OSİ) ise TOS'un TAK'a bölünmesi ile elde edilen bir indeks olup oksidatif stresin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (17).

Bu çalışma laktasyonun farklı evrelerinde ve aynı emzirme seansının başlangıcı ve sonunda preterm AS' de TAK ve TOS düzeyleri ile OSİ'yi incelemek ve term AS ile karşılaştırmak için planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Dönemi

Doğumdan sonraki ilk 28 gün yenidoğan dönemidir. Bu dönem intrauterin yaşamdan ekstrauterin yaşama geçişin gerçekleştiği, birçok fizyolojik ve biyokimyasal değişikliğin yaşandığı bir uyum sağlama dönemidir. Yenidoğan dönemi aynı zamanda mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu yaşamın en riskli dönemlerinden biridir. Yenidoğan döneminde yaşanan sorunların birçoğu asfiksi, erken doğum, konjenital anomaliler ve doğumun istenmeyen etkilerine bağlı uyum problemleri nedeniyle oluşur (18). Yenidoğan ölümleri bebek ölümlerinin %62'sini, 5 yaş altı ölümlerin ise %43'ünü oluşturmaktadır. Ayrıca yenidoğan döneminde yaşanan sorunlar hayat boyu devam edecek sakatlıklara neden olabilmektedir. Erken doğum ve bununla ilişkili komplikasyonlar yenidoğan dönemindeki mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir (19).

2.1.1. Zamanında Doğum ve Term Bebek

Son adet tarihinin ilk gününü takiben gebelik haftası 37 0/7 hafta ile 38 6/7hafta arası doğan bebekler erken term, 39 0/7 hafta ile 40 6/7 hafta arası doğan bebekler term, 41 0/7 ile 41 6/7 hafta arası doğan bebekler ise geç term bebektir (20).

2.1.2. Preterm Bebek

Preterm bebek; 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce canlı doğan bebektir. 37 haftalık gebelik süresi tamamlanmadan önce doğan preterm bebekler, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki bebek ölümleri ve ciddi kalıcı sekellerin en temel nedenidir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından 2012'de yayınlanan ve 184 ülkenin yer aldığı "Erken Doğum Hakkında Küresel Eylem Raporu", dünyada preterm doğum oranlarının %5-18 arasında değişmekte olduğu bildirirken, ülkemizde 2010 yılı canlı doğum sayısı 1.298.300, preterm doğum oranı ise %11.97 olarak belirtilmişti. Son yıllarda pek çok ülkede preterm doğum oranlarının yükselişte olduğu, 1995 yılından günümüze, preterm doğum oranlarında iki kata yakın artış olduğu görülmektedir (21,22).

2.1.3. Preterm Bebeklerin Sınıflandırılması

Preterm bebeklerin sınıflandırılması doğdukları gebelik haftalarına, doğum ağırlıklarına ve intrauterin büyüme ve gelişme özelliklerine göre yapılır. Preterm

bebeklerin doğum haftalarına göre sınıflandırılmasına göre; gebelik haftası; 28 haftadan az olan bebekler ileri derece preterm, 32 hafta altında olanlar çok preterm, 32-34 hafta arası olanlar orta derecede preterm, 34-37 hafta arası olanlar ise geç preterm olarak tanımlanmıştır (23). Doğum ağırlığına göre yapılan sınıflandırmada; 2500 gr'ın üstünde doğan bebekler normal olarak kabul edilir. Doğum ağırlığı 2500 gr altındaki bebekler düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gr altındakiler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gram altındaki bebekler ise ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (İDDDA) bebekler olarak adlandırılır (24).

2.1.4. Preterm Bebeklerin Sorunları

Preterm bebekler hem kısa dönem, hem de uzun dönem morbiditeler açısından yüksek risk altındadır. Birçok organ sisteminin erken doğuma bağlı immatür oluşu preterm bebeklere özgü hastalıklara neden olur. Emme, yutma, nefes alma koordinasyonunun 34-36 haftadan önce sağlanamaması ve immatür öğürme refleksi nedeni ile aspirasyon riski artmaktadır. Preterm bebekler, pulmoner immatürite ve sürfaktan eksikliği nedeni ile genişleyebilirliği sınırlı akciğerler, immatür solunum kontrolü sonrası meydana gelebilecek apne, bradikardi, RDS, BPD, pnömotoraks, pnömomediastinum, interstisyel amfizem, konjenital pnömoni açısından risk altındadır. Vücut yağ depolarının azlığı nedeni ile hipotermi riski yüksektir. Kardiyovasküler sistem hastalıklarından PDA ve hipotansiyona yatkınlardır. Duktus arteriozusun açık kalması, akciğerlerin fazla kanlanmasına neden olarak pulmoner gaz değişimini bozmaktadır. Hematolojik hastalıklardan anemi riski yüksektir. Preterm bebekler, gastrointestinal açıdan yetersiz absorpsiyon, beslenmede güçlük, zayıf motilite, NEK, direk ve indirek hiperbilirubinemi, spontan izole gastrointestinal perforasyon riskleri ile karşı karşıyadır. Metabolik ve endokrin sistem immatüritesi nedeniyle hipoglisemi, hipokalsemi, hiperglisemi, geç metabolik asidoz riski artmıştır. Olgunlaşmamış serebral damarlar ve yetersiz serebral otoregülasyon nedeni ile subependimal kanama, IVK ve PVL'ye eğilim fazladır. Böbrek fonksiyonunun olgunlaşmamış olması, glomeruler filtrasyon ve tübüler fonksiyonların yetersizliği, hiponatremi, hipernatremi, hiperkalemi, renal tübüler asidoz, renal glukozüri ve ödeme neden olabilmektedir. Preterm bebekler, infeksiyona karşı artmış duyarlılığa sahip olup konjenital, perinatal, nazokomiyal infeksiyonlar açısından risk altındadır. Preterm bebeklerde ileri dönemde bilişsel

becerilerde bozulma, motor kayıplar, görme ve işitme kayıpları gibi duyusal kayıplar, davranışsal ve psikolojik problemler, ortopedik sorunlar term bebeklere göre daha sık görülmektedir. Tablo 2.1'de preterm bebeklerle ilgili neonatal problemler verilmiştir (25,26).

Tablo 2.1. Preterm bebeklerle ilgili neonatal problemler- Carlo WA (25)' dan alınmıştır.

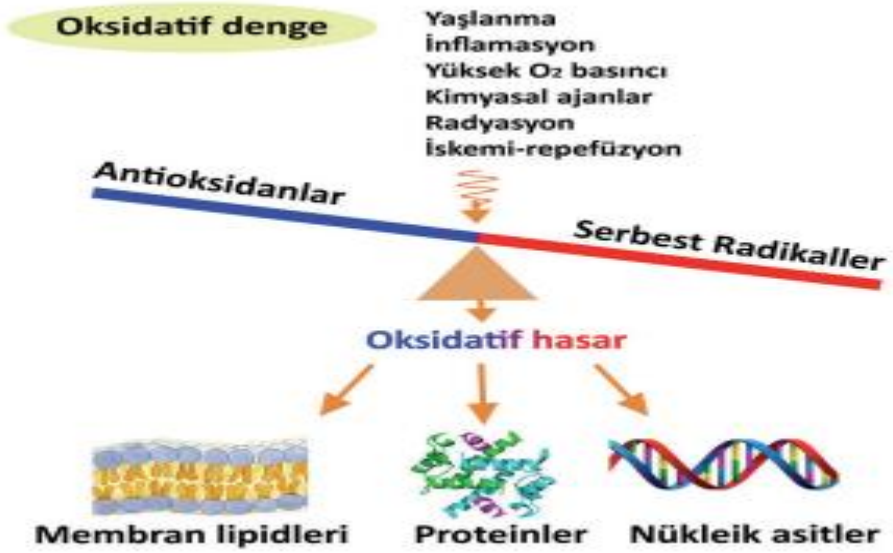
Solunum	Respiratuar distres sendromu Bronkopulmoner displazi Pnömotoraks, pnömomediastinum, interstisyel anfizem Konjenital pnömoni Apne
Kardiyovasküler	Patent duktus arteriyozus Hipotansiyon Bradikardi (apne ile birlikte)
Hematolojik	Anemi
Gastrointestinal	Yetersiz gastrointestinal fonksiyon-zayıf motilite Nekrotizan enterokolit Hiperbilirubinemi-direkt/indirekt Spontan izole gastrointestinal perforasyon
Metabolik-Endokrin	Hipokalsemi Hipoglisemi Hiperglisemi Geç metabolik asidoz
Merkezi Sinir Sistemi	İntraventriküler kanama Periventriküler lökomalazi Konvülziyonlar Prematüre retinopatisi Sağırlık, hipotoni
Renal	Hiponatremi Hipernatremi Hiperkalemi Renal tübüler asidoz Renal glukozüri Ödem
Diğer	Enfeksiyonlar (konjenital, perinatal, nazokomiyal: bakteriyel, viral, fungal, protozoal)

2.2. Oksidan ve Antioksidan Sistemler

2.2.1. Oksidatif Stres

Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stres hücresel metabolizma sırasında oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROT) antioksidanlar tarafından yeterli ölçüde etkisiz hale getirilememesi sonucunda ortaya çıkar. Reaktif oksijen türleri en çok mitokondrial oksidatif fosforilasyon sırasında üretilir. Buna ek olarak iskemi

reperfüzyon hasarı, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve çeşitli kimyasal ajanlara maruz kalma sonucunda da ROT açığa çıkar (Şekil 2.1). Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup hücre içi lipid, protein ve deoksiribonükleikasit (DNA) gibi makromoleküllerdeki çift bağlara saldırarak zincirleme oksidasyon reaksiyonları başlatırlar. Sonuç olarak hücre hasarı veya ölümü meydana gelir. Oksidatif stres birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır (1,2,27).

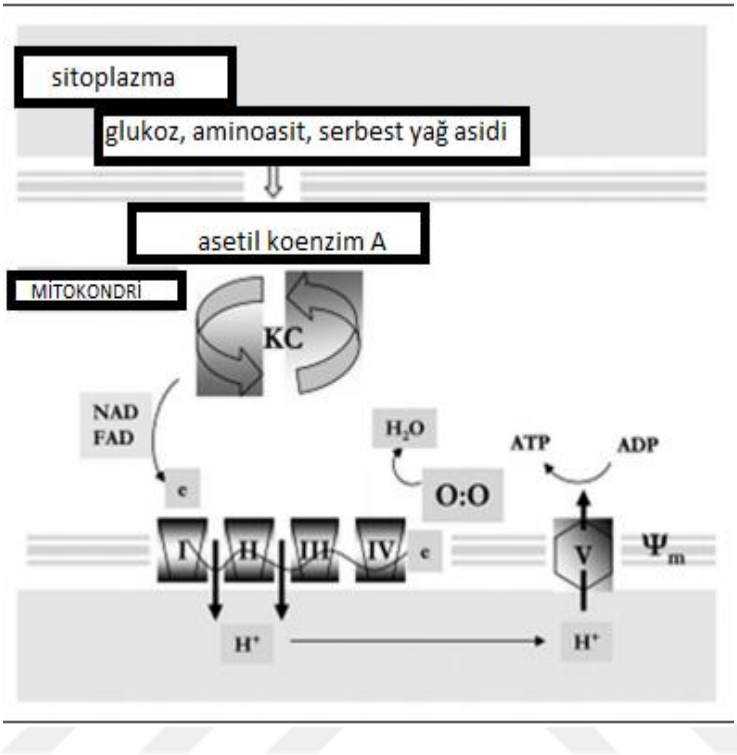


Şekil 2.1. Oksidatif denge- Özcan ve ark. (27)'dan alınmıştır.

2.2.2. Oksidan Sistemler

Hücrenin canlılığını devam ettirebilmesi için enerjiye ihtiyacı vardır. Memelilerde hücresel metabolik işlemler sırasında enerji üretilirken oksijen açığa çıkar. Temel oksitlenebilir moleküller olan glikoz, amino asitler ve yağ asitleri asetil-koenzim A'ya dönüştürülür. Asetil-koenzim A, mitokondride Kreb's döngüsünde metabolize olur. Bu sırada açığa çıkan yüksek enerjili elektronlar nikotinamid adenin dinükleotit (NAD), flavin adenin nükleotid (FAD) gibi elektron taşıyıcıları ile elektron transfer zincirine aktarılır. Elektron transfer zinciri mitokondriyal membranda elektrokimyasal proton gradiyenti oluşturur. Bu esnada açığa çıkan enerji ile yüksek enerjili bir bileşik olan adenozin trifosfat (ATP) sentezi gerçekleşir. Eş zamanlı olarak oksijenin doğada bulunan formu olan dioksijen (O:O) hidrojen

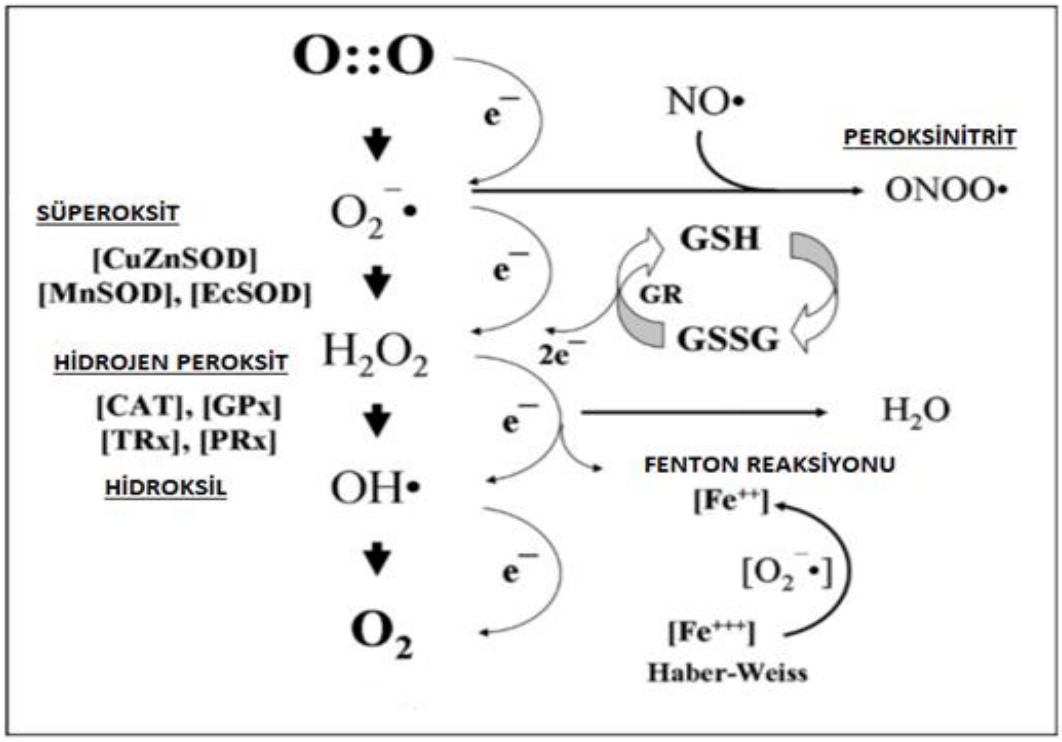
iyonları ile birleşerek tetravalan indirgenme reaksiyonuna girer ve su oluşur (2). Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon Şekil 2.2'de şematize edilmiştir.



Şekil 2.2. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon-Escobar ve ark. (2)'dan alınmıştır.

Bir molekül glukozdan 34 molekül ATP sentezlenmesini sağlayan mitokondriyal aerobik metabolizma sadece 4 ATP sentezi sağlayabilen anaerobik metabolizmaya kıyasla oldukça verimlidir ve memelilerin yaşamlarını sürdürebilmeleri için gereklidir. Ancak oksijenin tetravalan indirgenmesi her zaman gerçekleşmez. Fizyolojik koşullarda mitokondride bulunan oksijenin %1-2 kadarı sadece kısmi olarak süperoksit anyonuna (O_2^-) indirgenir. Süperoksit anyonu, süperoksit dismutaz (SOD) ile hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürülür ve H_2O_2, katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidazın (GP) etkisiyle su ve oksijene dönüştürülür. Demir, bakır, çinko gibi geçiş metallerinin varlığında, H_2O_2, hidroksil radikaline (OH^-) dönüşebilir buna Fenton reaksiyonu denir. Ayrıca, O_2^-, nitrik oksit (NO) varlığında, peroksinitrite dönüşebilir (Şekil 2.3). Oksijenin bu reaksiyonlarda her

seferinde bir elektronla indirgenmesi ROT oluşumuna yol açar. Bu kimyasallardan bazıları, serbest radikal olarak bilinen oldukça reaktif kimyasal maddelerdir. Serbest radikal hasarını yenmek için, hücreler hem antioksidan savunma hem de tamir sistemleri geliştirirler. Bununla birlikte, hipoksi gibi belirli koşullar altında serbest oksijen radikalleri, antioksidan savunmayı aşarak oksidatif stres ve hücre hasarına neden olur (2).



Şekil 2.3. Oksijenin indirgenmesi ve serbest radikal oluşumu- Escobar ve ark. (2)'dan alınmıştır.

Atomlarda elektronlar belirli enerji düzeyinde, birbirlerine zıt momentli çiftler halinde bulunurlar. Serbest radikaller, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif, kısa ömürlü bileşiklerdir. Kararsız yapıda oluşan serbest oksijen radikalleri kararlı hale gelebilmek için hücrelere saldırır ve hücre bileşenlerine zarar verir. Bu radikaller serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatarak hücrede karbon merkezli O_2^-, H_2O_2, OH^-, organik hidroperoksit,

hipoklorit, peroksinitrit, alkoksi ve radoksi radikalleri gibi çeşitli oksidanların oluşumuna neden olurlar (28).

Süperoksit radikali, zayıf bir serbest oksijen radikalidir. Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü olup H_2O_2' nin ana kaynağıdır. Oksijen molekülüne bir elektron eklenmesi ile oluşur. Mitokondriyal elektron transfer zincirinde ATP'nin ana kaynağıdır, bu sebeple hayatın devamı için önemlidir. Ancak bazı hastalıkların patofizyolojisinde rol alır (29).

Hidrojen peroksit, serbest radikal değildir. Ancak metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olduğu için oksitleyici olarak düşünülmektedir (30). Metal iyonların varlığında reaktif türler oluşmaktadır. Hidrojen peroksit, proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile reaksiyona girerek yüksek oksidasyon özelliği olan reaktif demir formlarını oluşturmaktadır buna Fenton reaksiyonu denir. Süperoksit, bakır gibi geçiş metalleri ve radikal türleriyle kolay reaksiyona girer ve H_2O_2 ile Haber Weis reaksiyonu oluşturarak toksik hidroksil radikalini oluşturur (31).

Hidroksil radikali en reaktif, kuvvetli radikaldir. Tüm fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilen, biyolojik reaksiyonlarda da kullanılan ajandır. Hidroksil radikalinin meydana getirdiği en önemli biyolojik reaksiyon, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur. Oluştuğu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton koparark yeni radikaller oluşur ve hücresel hasara sebep olur (28). Başlıca serbest radikaller Tablo 2.2'de tanımlanmıştır.

Tablo 2.2. Serbest radikaller, simgeler ve kimlikleri- Dündar ve ark.(31)'dan alınmıştır.

Radikal	**Simge**	**Tanımlama**
Hidrojen	$H^{\bullet}$	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	$O_2^{\bullet -}$	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	$OH^{\bullet}$	En toksik oksijen metaboliti radikal
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O_2^{-}	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksi radikal	$HO_2^{\bullet}$	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır
Peroksil radikal	ROO^{-}	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili,lipidlere lokalize olur
Triklorometil	CCl_3	CCl_4 metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	$RS^{\bullet}$	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	$RO^{\bullet}$	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L-arginin amino asitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO_2	NO'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir

2.2.3. Antioksidan Sistemler

Lipid, karbonhidrat, protein ve DNA gibi maddelerin oksidasyonunu önlemek amacıyla, serbest oksijen radikali oluşumunu engelleyen, temizlenmesini sağlayan, oluşabilecek hasarın onarımı veya önlenmesine katkıda bulunan savunucu maddelere antioksidan denir (32).

Antioksidan maddeler ekzojen veya endojen olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Endojen antioksidanlar ise enzim yapıda olanlar ve enzim yapıda olmayanlar olarak ikiye ayrılır. Tablo 2.3' de bazı antioksidan türleri ve etki mekanizmaları verilmiştir (33).

Tablo 2.3. Antioksidanlar ve etki mekanizmaları- Gutteridge JM (33)' den alınmıştır.

Ekzojen antioksidanlar	
Antioksidan	**Etki Mekanizması**
Askorbik asit	Hidroksil radikallerini temizler
β-Karoten	Yağda çözünür radikaller ile singlet oksijeni temizler
Vitamin E	Yağda çözünür, zincir kırıcı etki gösterir
Endojen antioksidanlar	
Enzim yapıda olmayanlar	
Albümin	Bakır ve Hem grubu bağlar, HOCl'u ortamdan temizler
Seruloplazmin	Bakır iyonlarını bağlar, H_2O_2'i kullanılarak bakırın reoksidasyonunu sağlar
Transferrin	Ferrik haldeki demir iyonlarını bağlar.
Laktoferrin	Ferrik haldeki demir iyonlarını düşük pH değerlerinde bağlar
Haptoglobin	Hemoglobini bağlar
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar
Bilirübin	Peroksil radikallerini temizler
Glikoz	Hidroksil radikallerini temizler
Ürat	Radikalleri temizler ve metalleri bağlar
Melatonin	Hidroksil radikallerini temizler
Mukus	Hidroksil radikallerini temizler
Enzim yapıda olanlar	
Süperoksit dismutaz	Süperoksit radikalini temizler. $O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$
Katalaz	Hidrojen peroksiti (yüksek konsantrasyonda ise) ortamdan uzaklaştırır. $2H_2O_2 + O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2$
Glutatyon peroksidaz	Hidrojen peroksiti (düşük konsantrasyonda ise) ortamdan uzaklaştırır. $H_2O_2 + 2\ GSH \longrightarrow GSSG + 2H_2O$
Sitokrom oksidaz	Oksijenin suya indirgenmesi sırasında aktif oksijenin ortama salınımını engelleyerek ROT (H_2O_2, $OH^\bullet$, O_2^-) oluşumunu engeller.

GSH: Redükte glutatyon, GSSG: Okside glutatyon.

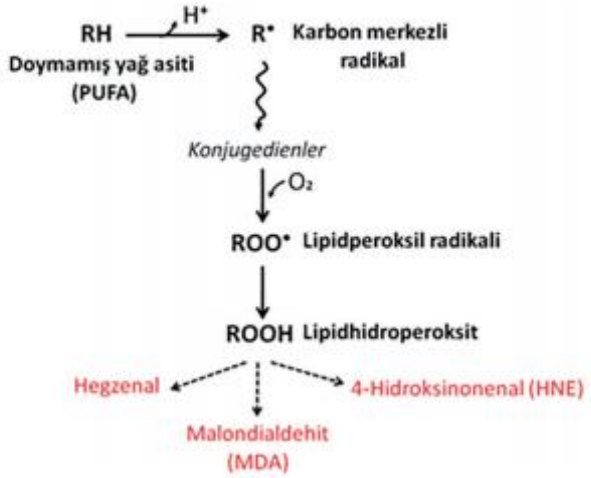
Antioksidanlar işlevlerine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılır. Primer antioksidanlar; SOD, GP, ferritin, seruloplazmin, haptoglobulin, metal bağlayıcı proteinler, hemopeksin, yeni serbest radikal oluşumunu engeller. Sekonder antioksidanlar; C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin zincir kırıcı reaksiyonlar oluşturarak serbest radikalleri uzaklaştırır. Tersiyer antioksidanlar, DNA onarımı yapan enzimler ise serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarır (34).

Oksidan ve antioksidan durumun düzenlenmesi, hücre canlılığı, aktivasyonu, proliferasyonu ve organ fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Patolojik koşullarda, antioksidan sistemlerin yetersiz kalması sonucunda oluşan oksidatif stres çeşitli hastalıklara neden olur (1).

2.2.4. Oksidatif Stresin Lipidler Üzerindeki Etkisi

Serbest radikallerin hücre üzerindeki en önemli etkisi membran lipidlerinin peroksidasyonudur. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi hücre içi organellerin membran fosfolipidlerindeki doymamış yağ asitleri, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrar ve oksidatif hasara neden olur. Peroksil radikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerinin oksidasyonu sonrası, radikallerin ve aldehitlerin oluşmasına yol açan hidroperoksitlerin meydana gelmesine neden olur. Bu maddelerin yıkılması sırasında oluşan aldehitler lipid peroksidasyonu enzimleri tarafından düzenlenen fizyolojik bir süreçtir. Ancak kontrolsüz lipid peroksidasyonu, membrandaki fosfolipidlerin yıkımı hücrenin bariyer etkisini bozarak hücre içi organellerinin hasarına yol açar. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen hasar geri dönüşümsüzdür (35,36).

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan en önemli aldehid malondialdehittir (MDA) ve lipid peroksidasyonu derecesiyle korelasyon gösterir. Malondialdehit, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasını ve polimerizasyonunu sağlayan membran özelliklerini bozmaktadır. Membrandaki yağ asitlerinin peroksidasyonuyla oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran geçirgenliğinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına, membran iyon transportunun ve enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır (31,37). Şekil 2.4’te ROT’a bağlı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri şematize edilmiştir.



Şekil 2.4. Reaktif oksijen türlerine bağlı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri-Özcan ve ark. (27)'dan alınmıştır.

2.2.5. Oksidatif Stresin Proteinler Üzerindeki Etkisi

Proteinler, serbest radikallerden çoklu doymamış yağ asitlerine kıyasla daha az etkilenir. Serbest oksijen radikallerine maruz kaldıklarında aminoasitlerin modifikasyonu, fragmantasyonu, agregasyonu veya çapraz bağlanmaları gibi hasarlar meydana gelir ve devamında fonksiyonel değişikliğe yol açarak hücre metabolizmasını bozar. Oksidasyon reaksiyonları sonucu protein moleküllerinin yapısı değişir ve denatürasyon oluşur. Ayrıca serbest radikaller; enzimlerin, nörotransmitterlerin, reseptör proteinlerin ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir (2). Oksidatif stres sonucu oluşan protein karbonil türleri, oksidatif stresi değerlendirmede kullanılan önemli bir belirteçlerdir (27).

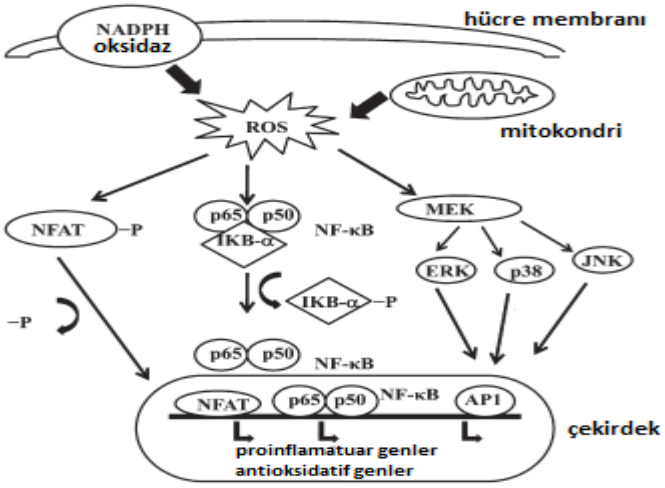
2.2.6. Oksidatif Stresin DNA Üzerindeki Etkisi

Oksidatif DNA hasarı başta karsinogenezis, nörodejeneratif, kardiyovasküler, otoimmun hastalıklar gibi çok sayıda hastalığın patogenezinde rol oynar. Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikali, pürin ve pirimidin bazlarının oksidasyonu ile, baz modifikasyonları, baz delesyonları ve zincir kırılmalarına sebep olabilmektedir. Özellikle pirimidinler en hassas yapılardır. DNA zincirinin hasar görmesi, DNA çift sarmalının bölünmesi sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gerçekleşebilmektedir. DNA'nın oksidatif hasara uğraması sonucu 8-hidroksiguanin oluşur. Diğer yandan bakır iyonları DNA'nın özellikle

guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlanarak, H_2O_2 ile etkileşime girmesi ile DNA hasarına neden olur. DNA hasar miktarını belirlemede 8-hidroksiguanin sık kullanılan bir belirteçtir. (1,27)

2.2.7. Oksidatif Stresin Sinyal İletimi Üzerine Etkisi

Oksidatif stres, sinyal iletiminde rol oynayan birkaç genin ekspresyonunu indükleyebilir. Yüksek glutatyon (GSH)/ okside glutatyon (GSSG) oranı hücrenin oksidatif hasarından korunması için önemlidir. Bu oranın bozulması Nükleer faktör kappaB (NF-kB), aktivatör protein 1(AP-1) , aktive T hücre nükleer faktörü ve hipoksi ile indüklenebilir faktör l gibi inflamatuar proçesi etkileyen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur. Reaktif oksijen türleri ile aktive olan transkripsiyon faktörleri, sinyal iletimi ile hücre içi kaskad sistemlerini aktive eder. Tirozin kinaz reseptörleri, epidermal büyüme faktörü reseptörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi büyüme hormonu reseptörleri, platelet aktive edici büyüme faktörü, protein tirozin fosfataz ve serin/treonin kinazlar ROT' un hedefleridir. Ekstraselüler sinyal yolaklarını etkileyen JNK ve p38, mitojen aktive proteinkinaz aktivitesini uyarır ve hücrelerde proliferasyon, diferansiasyon, apoptozis mekanizmalarını aktive eder. Sonuç olarak oksidatif hasar sonrası sinyal iletim yolakları proinflamatuar, inflamatuar proçesleri uyararak çekirdek hasarına neden olur (1) (şekil 2.5).



Şekil 2.5. Oksidatif stresin sinyal yolağı üzerindeki etkisi-
Birben ve ark. (1)'dan alınmıştır.

2.2.8. Serbest Radikallerin Hedef Organları

Çok sayıda hastalık serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, İVK, PVL, travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri etyopatogenezinde rol alır. Gözlerde katarakt, retinopati, maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Solunum sisteminde; astım, amfizem, RDS, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbreklerde; glomerülonefrit ve böbrek yetmezliği oluşumunda rol almaktadır. Kron hastalığı, NEK, hemoglobin ve immün sistem hastalıkları oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca serbest oksijen radikalleri erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde de rol oynamaktadır (38).

2.2.9. Serbest Oksijen Radikallerinin Ölçümü

Kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikaller kısa ömürlü oldukları için laboratuar koşullarında ölçülmesi zordur. Genellikle spin rezonans ve spin trapping metotlarıyla ölçülürler. Serbest radikallere bağlı oluşan ürünlerin ölçümü daha pratiktir. Serbest radikallerin en önemli etkisi lipid peroksidasyonudur. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu MDA gibi aldehidler oluşur. Günümüzde serbest radikal ölçümünde en çok kabul gören yöntem *thibarbitric acid reactive substance* (TBARS), MDA veya *2,2-azino-bis-3-etilbenzthiazoline-6-sulfonic acid* (ABTS) belirteçlerini kullanarak ölçüm yapmaktır (17,39).

2.2.10. Total Antioksidan Kapasite

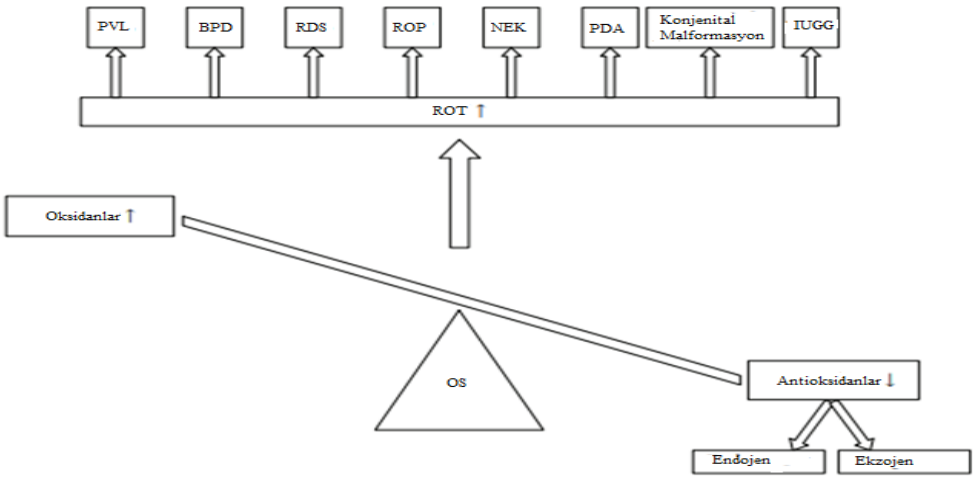
Organizmalar, metabolik ve fizyolojik reaksiyonlar sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden antioksidan sisteme sahiptir. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'ini meydana getirmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi vermektedir. Bu nedenle TAK ölçümü giderek daha çok kabul görmektedir (40).

Yenidoğanlarda plazma TAK, hastalıktan ve uygulanan tedavilerden etkilenmektedir. Örneğin hemoliz ile plazma bilirubin düzeyinin artması veya fototerapi ile azalması, anüri ile ürik asit seviyesinin artması veya diüretiklerle azalması gibi nedenlerle TAK'ta değişiklikler meydana gelebilmektedir (41).

2.3. Preterm Bebeklerde Oksidatif Stres ile İlişkili Hastalıklar

Fetal hayat, ekstrauterin hayatla karşılaştırıldığında nispeten hipoksik bir süreçtir. Uterin arteriyal parsiyel oksijen basıncı 4kPa (25-30mmHg), annenin arteriyal parsiyel oksijen basıncı 9kPa (80-90mmHg)'dır. Doğumdan hemen sonra spontan solunumun başlamasıyla alveoler kapiller gaz değişimi ile parsiyel oksijen basıncı 5-10 dakika içerisinde 80-90 mmHg'a yükselir (42). Bu ani değişiklik postnatal adaptasyonda rol oynayan genlerin ekspresyonunu tetiklemek için gerekli olan fizyolojik bir oksidatif strese neden olur. Fetal dönemden neonatal döneme geçişte hem kan içeriği hem de dokulara oksijen geçişi dakikalar içerisinde erişkinlerdeki kadar artmakta ve bunun ROT üretiminde artışa neden olduğu düşünülmektedir (43).

Antioksidan enzimlerin miktar ve aktivitesinin artışı ancak gebeliğin son aylarında gerçekleştiği için zamanından erken doğan bebeklerde serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan kapasite yeterli değildir (2). Preterm bebekler, yüksek oksijen konsantrasyonuna maruziyetlerinin daha fazla olması, infeksiyon ve inflamasyona yatkınlıklarının olması, annede preeklampsi, obezite veya diyabet gibi hastalıklar nedeniyle intrauterin kronik hipoksiye daha sık maruz kalmaları ve serbest demir seviyelerinin yüksekliği nedeniyle term bebeklere göre oksidatif strese daha yatkınlardır. Oksidatif stres, yenidoğan döneminde ve özellikle preterm bebeklerde etkilediği organa göre farklı klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olur. Akciğerlerde BPD, gözde ROP, gastrointestinal sistemde NEK, santral sinir sisteminde İVK ve PVL, kardiyovasküler sistemde PDA preterm bebeklerde görülen başlıca oksidatif stres ilişkili hastalıklardır (44-46) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki denge ve sonucunda oluşan radikal ilişkili hastalıklar- Özsürekçi ve ark. (46)'dan alınmıştır.

Serbest oksijen radikallerinin DNA, lipidler ve proteinlerin üzerine zararlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Bu biyolojik moleküllerin kronik hipoksi sonrası da ortaya çıkabileceği görülmüş olup oksidatif stresin prenatal dönemde ortaya çıkması sonrası konjenital malformasyonlar, intrauterin büyüme geriliği gibi hastalıklara da neden olabileceği saptanmıştır. Sonuç olarak serbest radikallerin hücre bütünlüğüne, hücre zar fonksiyonuna, organel membranlarına ve protein sentezine hasarı fetal morbiditenin ana nedenidir (46).

2.3.1. Oksidatif Stres ile İlişkili Akciğer Hasarı

Respiratuvar distres sendromu ve sonucunda gelişen BPD, preterm bebeklerde solunum yetmezliğinin en sık nedenidir. Respiratuar distres sendromu insidansı gebelik haftası azaldıkça artar. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yıllarında yürüttüğü elektronik hasta veritabanına göre hastalık insidansı 32 hafta altı 3490 preterm bebekte %70,3 iken aynı oran 28 hafta altı 1539 preterm bebekte %86,5 olarak bulunmuştur (47). Hastalığın patofizyolojisinde, en önemli neden olarak akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveolar surfaktan eksikliği rol oynar. Bir fosfolipid karışımı olan surfaktan, yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasında görev alır. Sürfaktan eksikliğinde yaygın atelektaziler gelişir ve buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesinin ve gaz değişiminin bozulması söz konusudur. Surfaktan eksikliğinin yanısıra yenidoğanların doğum sonrası aniden

yüksek oksijene maruz kalması ROT'u arttırır ve antioksidan sistemi inhibe eder. Oksidatif stres, sitokinlerin ve interlökin 6, interlökin 8, Tümör Nekrozis Faktör α (TNFα) gibi inflamatuar proçeslerin artışına neden olur. Yüksek oksijen maruziyeti, vasküler ve alveolar endotelyal hücrelerin harabiyetine neden olur ve sonucunda RDS meydana gelir (46).

Respiratuar distres sendromu klinik olarak, doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme, solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Solunum yetmezliği kan gazı değerleri ile tespit edilebilir ve tanı akciğer grafisinde buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü ile desteklenir (48).

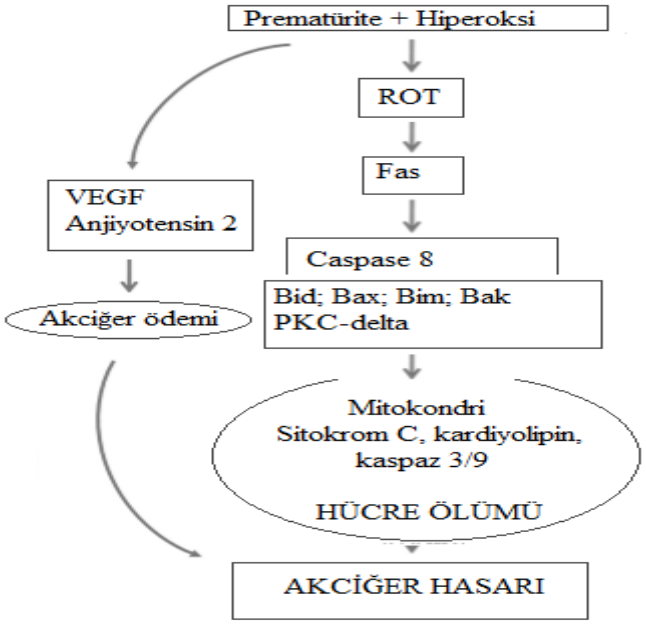
Bronkopulmoner displazi, oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon ile tedavi edilen preterm bebeklerde gelişen kronik akciğer hastalığıdır. Çoğunlukla İDDDA preterm bebeklerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, doğumdaki gebelik yaşına bağlı olarak, gebelik yaşı < 32 hafta olanlar için postmenstrüel 36. haftada ve gebelik yaşı ≥ 32 hafta olanlar için postnatal 28. günde veya taburculuk zamanında devam eden ≥ %21 O_2 gereksinimi olarak tanımlanmıştır (49).

Hastalığın patofizyolojisinde azalmış alveolar hacim, surfaktan eksikliği, immatür ekstraselüler matriks, inflamasyon, oksijen maruziyeti sonrası oluşan serbest oksijen radikalleri rol oynamaktadır. Oksidatif stresin inflamatuar ve proinflamatuar sitokinlerin salınımını arttırarak solunum yolu epitel hücre hasarı ve sürfaktan inaktivasyonuna neden olması, pozitif basınçlı ventilasyonun inflamasyonu tetiklemesi, PDA varlığının pulmoner kan akımını arttırararak nötrofil marjinasyonunu stimüle etmesi sonrası akciğer hasarı oluşturması ile karakterizedir (47).

Doğum sonrası ilk haftalarda yüksek oksijen düzeylerine maruziyet BPD ile ilişkilendirilmiştir. Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde klinik ve radyolojik bulgular ortaya çıkmadan önce oksidatif hasar belirteçlerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (50,51). Preterm bebeklerde yaşamın ilk haftalarında plazma F2 izoprostan düzeylerindeki artış BPD gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (52).

Son yıllarda ROT'un transkripsiyon faktörlerini tetikleyici etkisi olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla, ROT'un uzun dönem negatif etkileri, serbest

radikallerin sadece hücre hasarı değil aynı zamanda sinyal iletimi ve apopitoz aktivasyonu sonucu da olabilir. İnflamasyon, hiperoksi, oksidatif stres arasında yakın bağ vardır. Preterm bebeklerde diğer yaş gruplarından farklı ve dezavantajlı olarak yüksek düzeyde oksijenle karşılaşma sonucunda reaktif oksijen ve reaktif nitrojen ürünleri (RNÜ) üretimi dahil olmak üzere oksidatif streste artış meydana gelir. Prematüre ve hiperoksi maruziyeti bir yandan vasküler endotelyal büyüme faktörü ve anjiyopoietin-2 gibi pulmoner ödeme yol açan alveoler kapiller membranı bozan mediyatörlerin salınmasına yol açar. Diğer yandan proinflamatuar sitokinlerde artış sonrası ROT'un oluşması, apopitoz yolaklarını etkileyerek mitokondrial hasarı ve sonucunda da akciğer hasarını meydana getirir (53).



Şekil 2.7. Preterm bebeklerde hiperoksi sonrası akciğer hasarının mekanizması-Bhandari ve ark. (53)'dan alınmıştır.

Oksidatif durumun artışı beraberinde; protein oksidasyonu ile karbonilleri, karbonhidrat oksidasyonu ile hidrokarbonları, lipid oksidasyonu ile plazma aldehidleri ve MDA'yı meydana getirir. Tüm bunların etkisiyle hücresel yapılarda hasar ve hücre ölümü gerçekleşir. Oksidatif durumun artışı, matriks metalloproteinleri aracılığı ile akciğerde fibrozis ve klinik sonucu olarak BPD'ye

neden olur (54). Yapılan bir çalışmada, preterm yenidoğanlarda, plazma MDA düzeyinin oksijen tedavi süresi ve ventilatör desteğiyle paralel şekilde arttığı, idrar MDA düzeyinin ise oksijen tedavisi süresinden bağımsız olarak BPD'li yenidoğanlarda arttığı görülmüştür (55).

Ayrıca antioksidatif savunmada genetik varyasyon da olabilir. Preterm bebeklerde yapılan bir çalışmada, glutatyon-S-transferaz-P1 izoformunun düşük olmasının oksijen toksisitesine hassasiyeti arttırarak BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir (56).

Tyson ve arkadaşlarının (57) yaptığı bir çalışmada İDDDA bebeklerde A vitamini desteği verilmesinin kronik akciğer hastalıkları oluşma riskini azalttığı gösterilmiştir. E vitamini desteği, doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan yenidoğanlarda BPD'den koruyucu etki göstermemiştir (58). C vitamininin BPD'den koruyucu etkisi konusunda yeterli çalışma yoktur, fakat C vitamininin prooksidan özellikleri olduğu gözardı edilmemelidir. Antioksidan enzimler olan çinko, bakır, manganez, SOD ve katalazın intratrakeal veya parenteral tedavisinin BPD'yi azaltıp azaltmadığı konusunda deneysel ve klinik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen kesin faydalı olduğu konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (59).

2.3.2. Oksidatif Stres ile İlişkili Beyin Hasarı

Gebeliğin 10-20. haftaları arasında nöroblast ve glioblastların kaynaklandığı bölgeye subependimal germinal matriks adı verilir. Germinal matriksi destekleyen olgunlaşmamış damarların yetersizliği nedeniyle oluşan kanamaya germinal matriks kanaması denilmektedir. Bu olguların %80'inde ependim boyunca ve ventrikül içerisine de kanama ortaya çıkmaktadır. Bu kanamalar IVK olarak adlandırılır. Preterm bebeklerdeki beyin hasarının çoğu intrakraniyal kanama ile oluşur. Pretermlerde aktif hücre proliferasyonunun fazla olduğu ve damarlanması yoğun olan germinal matriks bölgesi kanama için riskli bir bölgedir. Germinal matriks 36. gebelik haftasından sonra regresyona uğrar. Bu nedenle gebelik haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar yüksektir (60).

İntraventriküler kanama sonrası eritrositlerden çıkan demire bağlı beyaz cevherde serbest radikal hasarı oluşabilir. Ayrıca kanama sonrası sitokin artışı olarak nöronlar ve gliada hasar meydana gelebilir. Germinal matriksin harabiyeti beyaz cevherin normal gelişimi için gereken glial öncü hücrelerin tükenmesine yol açabilir.

Tüm bu etkilerin sonucunda PVL oluşur (61). Periventriküler lökomalazi, lateral ventrikülleri çevreleyen serebral beyaz cevherde nekrozla karakterizedir. Preterm yenidoğanlarda majör nörolojik sekellerin prekürsörüdür (62).

Periventriküler lökomalazi patogenezinde; serebral beyaz cevher vaskülarizasyonun tamamlanmamış olması, serebral kan akışı bozuklukları sonrası oluşan iskemik hasar, oligodendroglial prekürsor hücrelerin matürasyon bozukluğu, maternal fetal inflamasyon ve infeksiyonun oksidatif strese neden olması, glutamat, serbest radikal hücrelerin artışı ve antioksidan sistem azlığı ile artmış nöronal hasar, hemoraji sonucu artmış serbest demirin oligodendrositlerde farklılaşma yaratması yatar (46). Bu hastalığın oluşumunun multifaktöriyel olmasının yanı sıra serbest radikallerin etkisi olduğu düşünülmektedir. En önemli neden iskemidir. Hipoksi mikroglia hücrelerinin aktive olması ile birlikte merkezi sinir sisteminde toksik oksijen ve nitrojen radikalleri ortama salınarak glutamat oluşumunu artırır. NMDA reseptör aktivasyonu ile mitokondriyal disfonksiyonu, nitrik oksit sentaz aktivasyonu, araşidonik asit metabolizması sonucu artmış fagositoz aktivasyonu, artmış serbest demir ile Fenton reaksiyonu sonrası artan serbest radikaller ve glutamat, PVL de oluşan hasarın temel ajanlarıdır. Lipid, protein, DNA hasarına neden olan birçok oksidatif stres belirteci çalışılmıştır fakat kabul edilebilir, ölçülebilir belirteçler prostonoidler ve serbest demirler olarak belirlenmiştir. Lipid peroksidasyon ürünü olan prostonoidler plazma, hücre, doku, idrar, BOS, safra, bronkoalveolar lavajda olabilir. Oksidatif hasarın değerlendirildiği lipid peroksidasyon ürünleri izoprostan, nöroprostan, izofuran, nörofuranlardır. Bu belirteçlerin artması sonrası IVK, PVL'nin etyolojisinde serbest radikallerin yer aldığı düşünülür (63). Selüler antioksidan enzimler olan SOD, KAT ve GP immatür beyin dokularında düşük saptanmıştır (64).

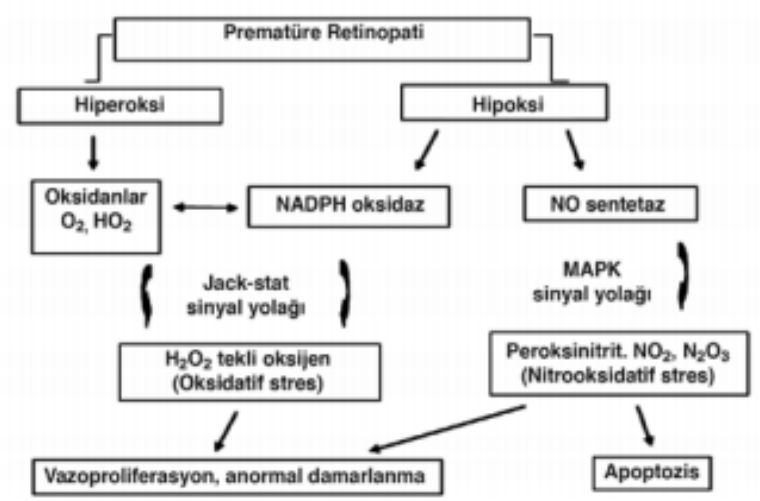
2.3.3. Oksidatif Stres ile İlişkili Göz Hasarı

Oksidatif stres, göz hastalıklarından ROP etiyolojisinde önemli yer alır. Preterm infantların, gelişimini tamamlamamış retina damarlarından kaynaklanan fibrovasküler proliferasyon sonucu retina dekolmanı ve körlüğe kadar gidebilen hastalığına ROP denir. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası ne kadar düşükse ROP riski o kadar fazladır (65).

Prematüre retinopatisi iki faz şeklinde gelişmektedir. İlk faz olan hiperoksi fazında, oksijene duyarlı olan retina damarlarında daralma ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi vazoproliferatif faktörlerde azalma meydana gelmektedir. Serbest radikaller, hiperoksiye yanıt olarak endotel hasarı oluşturur. İkinci faz hipoksi fazında ise, göreceli olarak hipoksik kalan retina damarlarında artan metabolik ihtiyaç nedeni ile vazoproliferasyon ve neovaskülarizasyon meydana gelir. Her iki fazda da oksidatif streste rol oynayan jak-stat sinyal yolakları indüklenmekte ve serbest radikaller artmaktadır (66).

Hiperokside süperoksit oluşumu artarken, hipokside ise NADPH oksidaz enzimi aktive olmakta ve ROT üretimine neden olarak oksidatif streste esas rolü oynamaktadır. Reaktif oksijen türleri, protein ve karbonhidratların kovalent bağlarını yıkarak ve lipid peroksidasyonuna neden olarak hücrenin fizyolojik durumunu bozar. Retinadaki fotoreseptörlere ve fotoreseptördeki çoklu doymamış yağ asitlerine zarar vererek ROP'a neden olur. Hipoksi tarafından indüklenen başka bir enzim olan nitrik oksid sentetaz (NOS), NO oluşumunu sağlayarak RNÜ üretimi ile nitrooksidatif strese neden olur. Nitrik oksit hem koruyucu hem de proanjiyogenik özelliğe sahiptir. Fakat retinanın durumu oksidan duruma doğru kaydığı zaman NOS aktivasyonu artmakta, RNÜ'yü oluşturararak arteriollerde kıvrım artışına ve genişlemeye neden olmaktadır. Tekrarlayan oksijen dalgalanmaları ile oluşan serbest radikaller apopitozise sebebiyet vererek avasküler retinaya yol açmakta ve anormal damar gelişiminde anahtar rol oynayan vasküler endotelyal büyüme faktörü ve onun sinyal yolağını uyarmaktadır. Bu yolağın uyarılması retinada Müller hücrelerinden eritropoietin üretimini engellemekte ve fizyolojik vasküler gelişimi bozmaktadır (67).

Altmış preterm bebeğin dahil edildiği bir çalışmada ROP gelişme riski yüksek olan bebeklerde herhangi bir predispozan faktörü olmayan bebeklere kıyasla 30-32. haftada lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve antioksidan enzimler SOD ve GP düzeylerinin arttığı, izlemde ise MDA yüksek kalırken SOD ve GP azaldığı gösterilmiştir (68).



Şekil 2.8. Oksijen seviyesinin durumuna göre uyarılan enzimler sinyal yolakları üzerinden serbest oksijen radikallerini oluşturarak prematüre retinopatisine neden olmaktadırlar. Aydın ve ark. (66)'dan alınmıştır.

2.3.4. Oksidatif Stres İlişkili Bağırsak Hasarı

Nekrotizan enterokolit, yenidoğan döneminde görülen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan, bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterize gastrointestinal bir hastalıktır (69). Hastalığın patofizyolojisinde, bakteriyel lipopolisakkaritlerin artışının NOS aktivasyonunu indüklemesi (70), inflamasyon, iskemi ve hipoksi sonrası TNFα, interlökin 6 gibi inflamatuar sitokinlerin salınımı, proinflamatuar mediatör olan platelet aktive faktörün salınımı ile serbest radikallerin oluşumu yer alır. Diğer yandan iskemik periyod sırasında ATP hipoksantine katalize olur, barsak reperfüzyonu gerçekleştiğinde oksijen tekrar dokuların içine girer ve hipoksantin ksantin oksidazla reaksiyona girerek süperoksit anyonunu, hidrojen peroksiti ve hidroksil radikalini oluşturur. Serbest radikal artışı intestinal mukozal hasar, ülserasyon ve nekroza yol açarak NEK'e neden olur (71). Aydemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NEK gelişen bebeklerde, gelişmeyen bebeklere göre TOS düzeylerinin ve OSİ'nin daha yüksek olduğu saptanmış, NEK'in oksidatif stresle ilişkili olduğu düşünülmüştür (72).

Anne sütü; lenfositler, makrofajlar, lizozimler, laktoferrin, laktoperoksidaz, kompleman komponentleri, antistafilokokal ajanlar, $_S$IgA başta olmak üzere

immunglobulinler gibi laktobasillerin üremesini sağlayan faktörleri içermesi sayesinde NEK'e karşı koruyucu özelliktedir. Bunun yanı sıra AS, NEK patofizyolojisinde rol alan mediatörlerden biri olan platelet aktive edici faktörün yıkımında anahtar enzim olan PAF-asetil hidrolaz enzimini içermektedir (73).

Perrone ve arkadaşlarının çalışmasında, kord kanında saptanan ileri düzey okside protein ürünleri, serbest demir ve total hidroperoksit düzeyleri, intrauterin oksidatif stres ve NEK gelişme riski ile korele saptanmıştır (74). Miller ve arkadaşlarının çalışmasında, NEK oluşturulan hayvan modelinde SOD verilmesinin intestinal hasarı önleyebileceği bildirilmiştir (75). Tümör nekroz faktör α ve beraberinde inflamatuar ve proinflamatuar mediatörlerin artışı ile intestinal hasar oluşması sonrası, N-asetilsistein düzeylerinde ciddi azalma meydana geldiği ve N-asetilsistein desteğinin antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleriyle bağırsak hasarında koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmüştür (76). Enteral glutamin ve arginin tedavisinin oksidatif stres üzerine etkili olduğu ve NEK'i önlemeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür (77). Son olarak güçlü bir antioksidan olan melatoninin de intestinal mukozal hasarı azalttığı düşünülmüştür (73). Bu tür çalışmalar oksidan ilişkili hücresel hasarda antioksidan kullanımına ve bu terapilerin yakın gelecekte yaygınlaşmasına ışık tutmaktadır.

2.3.5. Oksidatif Stres İlişkili Kalp Hasarı

Duktus arteriyozus (DA) intrauterin dönemde fetusun yaşamsal şantıdır ve altıncı gebelik haftasında gelişir (78). Asendan aortanın sol subklavian arteri verdiği yerin distali ile ana pulmoner arter arasındaki köprüdür. Doğumdan sonra kapanması gereken bu bağlantının devam etmesine PDA denir. Term yenidoğanların hemen hepsinde ilk 72 saatte fonksiyonel kapanma gerçekleşirken pretermlerde duktusun kapanmaması birçok morbiditeye neden olmaktadır (79).

1971'de yapılan çalışmada DA üzerinde oksijen sensörleri olduğu gösterilmiştir (80). Daha ileri çalışmalar, DA'nın oksijen değişimlerinden ve serbest oksijen radikallerinin redoks tepkimelerinden etkilendiğini göstermiştir (81). İntrauterin hipoksi PDA'nın açıklığını sağlar. Doğumla birlikte artan oksijen ile ortaya çıkan ROT, potasyum kanalları, voltaj kapılı kalsiyum kanalları, mitokondriyal hasar, endotelin 1 ilişkili vasküler yanıt üzerinden duktus kapanmasını

etkiler. Kapanmamış DA organlarda hipoperfüzyona bağlı olarak NEK, BPD, akut renal yetmezlik gibi hastalıklara neden olabilir (82).

2.3.6. Oksidatif Stres Belirteçleri, Total Oksidan Seviye ve Total Antioksidan Kapasite

Oksidatif stres, lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA ve izoprostanlar; oksidatif DNA hasar göstergesi olan 8 hidroksiguanin; protein peroksidasyonu sonucu oluşan ileri oksidasyon protein ürünleri ve karbonil proteinler; lipid ve protein metabolizması sonucu olan total hidroperoksit ölçümü ile belirlenir. Antioksidan düzeyleri ise SOD, GP, KAT, glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktaz, alfa-tokoferol, askorbik asit, glutatyon, ubikinon, sistein ile gösterilir (83,84). Oksidatif stres belirteçleri tablo 2.4'de verilmiştir.

Tablo 2.4. Oksidatif stres belirteçleri- Ayşe Eken (83)'den alınmıştır.

	Parametreler
1.Radikallerin ölçümü:	Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi
2.Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü	a)Lipid peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi: MDA, aldehitler, izoprostanlar b)Protein hasarının belirlenmesi: İleri oksidasyon protein ürünleri c)DNA hasarının belirlenmesi: 8-hidroksi-2'-guanozin
3.Antioksidan savunma sisteminin ölçümü	a)Antioksidan enzimlerinin değerlendirilmesi: Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon-s-transferaz, glutatyon reduktaz b)Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi c)Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü: Alfa-tokoferol, askorbik asit, glutatyon, melatonin
4.Enzim kofaktörlerin ölçümü	Cu, Zn, Mn, Fe elementleri

Son zamanlarda farklı metotlarla birçok örnekte total antioksidan ve total oksidan durum belirlenebilmektedir. Erel tarafından geliştirilen otomatize bir metotla total oksidan seviye ve total antioksidan kapasite kolay bir şekilde ölçülebilmektedir. Total oksidan durum; çözeltide bulunan serbest radikallerin plazmada bulunan antioksidanlarca supresyonunun kalorimetrik olarak ölçümüne dayanır. Total

antioksidan kapasite ise örneklerde bulunan radikallerin ortamdan kaldırılmasına dayanır. Kalorimetrik yöntemlerle ölçülebilmektedir (11).

2.4. Anne Sütü

2.4.1. Tarihçe

Anne sütü, insanlığın başlangıcından süt çocuğu dönemi boyunca, yegane ve alternatifsiz gıda olarak yerini almıştır. 20. yüzyılın başlarında süt endüstrisinin gelişmesi ile formulaların kullanımının yaygınlaşması, şehirleşmenin ve çalışan kadın sayısının artması, hazır mama firmalarının reklam kampanyaları AS ile beslenme oranlarının 1930 ile 1970 yılları arasında hızla azalmasına sebep olmuştur. Bu yıllarda tıp dünyasında da AS ile beslenme, süt çocuğu beslenme planlamasına gerekli önem verilmemiş, erken aylarda ek gıdalara başlanması teşvik edilmiştir. 1970'li yıllara gelindiğinde, yapılan akademik çalışmalar sonrasında AS'nin besleyici ve immunolojik üstünlüklerinin gösterilmesi ve batı toplumunda doğal beslenme konusundaki bilinçlenme, emzirmenin yeniden önem kazanmasına yol açmıştır (85). Anne sütü ile beslenmenin bilimsel çevrelerce önemsenmesi, faydalarının üzerinde durulması uluslararası örgütleri harekete geçirmiştir. 1977 yılında DSÖ, bütün ülkelerin sağlık düzeylerini yükseltmeyi hedefleyen, "2000 Yılına Kadar Herkese Sağlık" programında "güvenli anne ve çocuk sağlığı" için AS ile beslenmenin önemi vurgulamıştır. 1980'li yıllarda Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) tarafından "Çocuk Yaşatma ve Geliştirme Devrimi" adı altında hedefler ortaya koyulmuştur, öncelikli dört hedefinden biri AS ile beslenmenin desteklenmesidir (86).

1979' da Amerikan Pediyatri Akademisi'nin yayınlamış olduğu bildiride miadında doğan bütün yenidoğanların emzirilmeleri gerektiği, sağlık personelinin emzirme ve süt çocuğunun beslenmesi konusunda eğitim görmeleri, basın yayın organlarında eğitici aynı zamanda teşvik edici yayınlar yapılması, okullarda AS'nin ders programlarına dahil edilmesi ve annelerin doğum öncesi emzirme konusunda teorik ve pratik olarak bilgilendirilmelerinin gerekliliği belirtilmiştir (87). 1990 yılında UNICEF ve DSÖ "Emzirmenin Korunması, Özendirilmesi ve Desteklenmesinde" doğum hizmetlerinin rolüne ilişkin on öneriyi içeren ortak bir bildirge yayınlamışlardır. Bu on öneriyi gerçekleştiren hastanelere "Bebek Dostu Hastaneler" denilmesi kararlaştırılmıştır. Ülkemizde doğumların %85'inin

hastanelerde yapılması bu kavramın geliştirilmesini desteklemiştir. “ Bebek Dostu Hastane ” olarak başlayan çalışmalar, 2001 yılında AS’nin desteklenmesinde önemi olan birinci basamak sağlık kuruluşlarını da içine alacak şekilde genişletilmiştir (20).

2.4.2. Anne Sütü Yararları

Anne sütü, doğumdan itibaren altı ay sonuna kadar olan dönemde, bebeğin fizyolojik ve psikososyal ihtiyaçlarını en iyi şekilde tek başına karşılayabilen tek gıdadır. Anne sütü ile beslenme; bebeklerin büyüme ve gelişmelerine uygun, en doğal beslenme biçimidir. Bebeğin ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenmesi, altıncı aydan sonra ek besinlerle birlikte anne sütü almaya devam etmesi ve emzirmenin iki yaşının sonuna kadar sürdürülmesi bebeğe sayısız yararlar sağlar. Tüm beslenme şekillerine üstünlüğü evrensel bir gerçek olarak kabul edilmektedir (88).

Anne sütü, yenidoğanda uygun büyüme ve gelişme için gerekli olan tüm sıvı, enerji ve besin ögelerini içeren, biyoyararlılığı yüksek, sindirimi kolay doğal bir besindir. Anne sütünün ve emzirmenin; hem bebek, hem de anne için başta beslenme olmak üzere, sağlık, bağışıklık, gelişimsel, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönden pek çok sayıda yararları vardır (Tablo2.5)(5,89).

Anne sütünün faydaları, sadece aktif beslenme sürecinde değil yetişkin dönem de devam etmektedir. Anne sütünün; arterioskleroz, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, alerjik hastalıklar, kanser, otoimmün hastalıklardan korunma ve bilişsel gelişimde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir (90).

Tablo 2.5. Anne sütü/ emzirmenin bebek ve anne için yararları- Samur GE (89)'den alınmıştır.

BEBEK İÇİN YARARLARI	**ANNE İÇİN YARARLARI**
1-Sağlık yönünden akut ve kronik hastalıkların riskini azaltır • Alt solunum yolu infeksiyonları • Otitis media • Bakteriyel menenjit • İdrar yolu infeksiyonları • Nekrotizan enterokolit • Allerjik hastalıklar • Ani bebek ölümü sendromu • İnsuline bağımlı diyabet • İshal • Lenfomalar • Obezite • Crohn's hastalığı / Ülseratif kolit • Kronik gastrointestinal hastalıklar	**1-Sağlık yönünden** •Emzirme, göğüs kanseri, over kanseri endometrium kanseri ve meme kanserine yakalanma riskini azaltır. •Emzirme, anneyi ileride ortaya çıkacak osteoporozisten korur. •Emzirme, uterusun eski haline dönmesine yardımcı olur, anneyi aşırı kan kaybından ve anemiden korur. •Emziren annelerde endometrozisin ilerleme hızı daha düşüktür. •Emzirme kilo vermeyi kolaylaştırır.
2- Bağışıklık sistemini güçlendirir • Antikorlar, salgısal Ig A • Hücresel immünite, canlı hücreler • Normal floranın oluşmasına yardım • Prebiyotik ve probiyotik özellikleri • Enfeksiyonlara karşı korur. • Aşıların etkinliğini artırır.	**2- Psikolojik yönden** •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.
3- Büyüme-Gelişme ve Psikolojik yönden yararları •Anne-bebek ilişkisini kuvvetlendirir •Bebeğin ruhsal, bedensel ve zekâ gelişimine yardımcı olur. •Dikkat eksikliği sendromu, ilgisizlik gibi olgularda anne sütü alımı önem kazanmaktadır. •Çene diş gelişimini iyi yönde etkiler •Büyüme faktörleri, organ ve doku olgunlaşmasını sağlar	

2.4.3. Anne Sütü İçeriği

Anne sütü, süt bezlerinin olağanüstü bileşiminden oluşan bir besin öğesidir. Emzirme başlangıcındaki süt, emzirme sonundaki sütten farklıdır. Aynı zamanda AS'nin içeriği laktasyon seyri esnasında da değişir. Kolostrum, geçiş dönemi sütü ve olgun sütten belirgin şekilde farklıdır. Anne sütü sadece proteinler, lipidler, karbonhidratlar, mineraller, vitaminler, eser elementler gibi besin maddelerinden oluşmaz, aynı zamanda sIgA, lökositler, oligosakkaridler, lizozim, laktoferrin, interferon-ϒ, nükleotidler, sitokinler gibi immün sistemle ilişkili çok sayıda öğeyi de içinde barındırır. Bu bileşiklerin bazıları gastrointestinal sistemde, bazıları da üst

solunum yollarında pasif koruyucu rol üstlenir. Anne sütü ayrıca bebeğin büyüme ve gelişiminde önemli rol oynayan esansiyel yağ asitleri, enzimler, hormonlar, büyüme faktörleri, poliaminler gibi biyolojik olarak aktif bileşikleri de içerir (91-93).

Maternal beslenme, diyet, doğum yaşı ve laktasyon süresi, emzirme süresi ve emzirme zamanı, doğumda gebelik haftası, annenin tekrar gebe kalması, metabolik hastalıklar, ilaç kullanımı, mevsimler, yaş gibi değişkenler AS'nin içeriğini etkileyen faktörlerdir (94).

2.4.4. Anne Sütünün Enerji İçeriği

Anne sütünün enerjisine katkısı olan temel besin ögeleri yağlar ve karbonhidratlardır. Ana karbonhidratı laktozdur ve enerji gereksiniminin %40'ını sağlar. Anne sütü %3,5-4,5 oranında yağ içerir, bu yağ enerji gereksiniminin %40-50'sini sağlar. Anne sütündeki yağ asitlerinin kaynağı, annenin yağ depoları ile diyetten gelen yağlardır. Bu yüzden laktasyon süresince annenin enerji alımının arttırılması gerekmektedir (95,96).

2.4.5. Anne Sütünün Protein İçeriği

Anne sütünde bulunan proteinler kazein ve whey proteinleridir. Laktasyonun başlarında kazein/whey oranı 30/70 ile 20/80 aralığında değişmekteyken laktasyonun sonlarına doğru bu oran 50/50 olmaktadır. Bu oran AS proteininin kolayca sindirilmesi, emiliminin yüksek olması ve vücut proteinlerine dönüşme oranının yüksek olmasına neden olur. Protein içeriğinin %60'ını sindirimi kolay ve biyolojik değeri yüksek olan whey proteini oluşturur. Kazein ise önemli bir aminoasit kaynağı, mineral kaynağı, immunmodulatör, antienfektif, antiinflamatuar ve prebiyotik ajandır (97).

Anne sütünde antiinfektif özellik gösteren proteinler whey proteini fraksiyonundadır ve bu proteinlerin en önemli bileşenleri α-laktalbümin, laktoferrin, lizozim, immünoglobulinler ve serum albüminidir; α-laktalbümin, esansiyel aminoasit kaynağı olup laktoz sentetaz enzim yapısına girer ve antiinfektif, antikanserojen, antiinflamatuar ajandır (98,99).

Anne sütünde bulunan total proteinlerin %10-25'ini oluşturan laktoferrin, demir bağlayıcı özelliği olan bir proteindir ve bakteriostatik etkisiyle bebekleri gastrointestinal infeksiyonlardan, korur. Aynı zamanda AS'deki demirin

biyoyararlılığını arttırır (100). Anne sütünde, solunum ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere çoğu sistemde etki gösteren protein yapısındaki büyüme faktörleri vardır. Bunlar; epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, insüline benzer büyüme faktörü, meme kaynaklı büyüme faktörü, koloni uyarıcı faktör, taurin, etanolamin, fosfoetanolamin ve interferondur (89). Bu proteinlerden taurin, büyümeyi düzenleyen, hücre membranının bütünlüğünü sağlayan ve retina harabiyetini önleyen önemli bir aminoasittir (101). Bir diğer önemli peptid beyinde bir nörotransmitter gibi davranıp intestinal sistemde major enerji kaynağı olan glutamindir (102). Anne sütü içeriğinde tiroid hormonları, insülin, leptin, adiponektin, glukagon benzeri peptid, obestatin, parathormon, kortizon gibi hayati önemi olan hormonlar mevcuttur. Glutamik asit, sistin, taurin, fenilalanin gibi serbest aminoasitler, peptidler, karnitin, kreatin, nükleik asitler, nükleotidler, ürik asit, üre de AS'de bulunan nonprotein nitrojenlerdir (97).

2.4.6. Anne Sütünün Karbonhidrat İçeriği

Anne sütünde karbonhidratların çoğunluğunu bir disakkarit olan laktoz oluşturmaktadır. Laktoz; kalsiyum, magnezyum gibi minerallerin emilimini artırır, beyin ve spinal kordda galaktolipidlerin yapısına girerek beyin gelişiminde rol oynar, kemik mineralizasyonunu olumlu yönde etkiler. Anne sütünde önemli miktarlarda glikoz, galaktoz gibi basit şekerler, bebeği enfeksiyonlardan koruma özelliği olan oligosakkaritler ve diğer bazı kompleks karbonhidratlar da bulunmaktadır. Anne sütünde, aminoasit ve proteinlere bağlı bulunan, glikoprotein ve glikopeptid içeren karbonhidratlara, laktobasillus bifidusun büyümesini uyardığından "bifidus faktör" veya "büyüme faktörü" adı da verilir. Anne sütü alan bebeklerde bu faktör bağırsaklardaki bakteriyel florada yoğundur (103,104).

2.4.7. Anne Sütünün Yağ İçeriği

Yağlar, bir yandan enerji kaynağı açısından diğer yandan da sinir sisteminin gelişimi açısından AS'nin en önemli bileşenidir. Anne sütünün enerjisinin %50'den fazlası yağlardan sağlanmaktadır. Anne sütünün yağlarının % 98'i trigliseridlerden meydana gelir. Trigliserid yapısında yüksek miktarda bulunan yağ asitleri ise

palmitik ve oleik asittir. Ayrıca AS'nin çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin olması beyin gelişimi, miyelinizasyon, retinal işlevler ve hücre proliferasyonunun normal olmasını sağlar. Anne sütü yağının, sindirim ve emilimi inek sütüne oranla çok daha kolaydır. İçerdiği yağ asitleri bileşimi ve lipaz enzimi, bebekte yağ emilimini kolaylaştıran etmenlerdendir (102,105).

2.4.8. Anne Sütünün Vitamin ve Mineral İçeriği

Anne sütünde bulunan vitaminler, D ve K vitamini dışında çoğu bebeğin ihtiyacını karşılayacak miktardadır. Minerallerin AS'deki düzeyleri düşük olsa da, işlevleri azımsanmayacak derecede yüksektir. D vitamin eksikliği sonrası oluşabilecek kemik mineralizasyonu kusuru, rikets benzeri hastalıkların önlemesi amacıyla doğumdan sonra 400 IU/gün D vitamini verilmesi önerilmektedir. Yenidoğan hemorajik hastalığı nedeni olan K vitamini eksikliği ise doğum sonrası düşük dozda K vitamin desteği ile önlenmeye çalışılmaktadır (97).

Anne sütünün büyük inorganik bileşenleri kalsiyum ve fosfor miktarı ile selenyum miktarı, annenin diyetinden etkilenmektedir. Anne sütünde bulunan eser elementler; çinko, demir, bakır, krom, magnezyum ve selenyumdur. Bu elementlerin sütteki miktarı laktasyon süresine göre farklılık göstermektedir. Kolostrumdaki demir ve bakır miktarı, matür sütle aynıdır. Buna karşın çinko ve selenyum miktarı kolostrumda daha fazladır (106).

2.4.9. Anne Sütünün Antiinfektif Öğeleri

Laktoferrin, lizozim, fibronektin, sIgA, musin, oligosakkaritler, lipidler AS'deki antimikrobiyal faktörlerdendir. Lizozim, bağırsak duvarında N-asetil glukazamin ve N-asetilmuramik asit arasındaki 1-4 bağları hidrolize ederek bakterisidal etki gösterir. Fibronektin, özellikle C3 opsonin, antijenle birleşerek antijeni fagositoza hassas kılan antikor olarak görev alır. A, C, E vitaminleri, KAT, GP, alfa-1 antitripsin, alfa-1 antikemotripsin, prostoglandin $E_{1\text{-}2}$, antiinflamatuar faktörlerdir. Ayrıca, AS'de interlökinler, interferon gama ve TNFα gibi immünomodülatörler bulunmaktadır. İnterferon, antiviral etkili ve bakteriostatik etkisi olan bir proteindir. Nükleotidler, bağırsakta zedelenen kısımları onarır, bazı aşılara karşı antikor yanıtını arttırır. Mikroorganizmanın fagositozunu, lenfokin, sitokin yapımını güçlendirir, bağırsak pH'sını düşürür. Diyareye yol açan

mikroorganizma ve mantarların üremesine engel olan *Lactobacillus bifidus* adlı bakterinin oluşumunu sağlar, çoğalmasını kolaylaştırır. Monosit, makrofaj, nötrofil, T ve B lenfositleri ise hücresel bileşenleri oluşturmaktadır. Anne sütü bu özellikleri ile bebeği sepsis, bakteriyemi, menenjit, solunum yolları enfeksiyonları, gastroenteritler, üriner sistem enfeksiyonları, akut otitis mediyadan korur. Bunun yanı sıra Tip 1 diabetes mellitus, lenfoma, kron hastalığı, çölyak hastalığı ve atopik hastalıkların gelişim riskini azaltır (97,98,107,108).

2.4.10. Anne Sütünün Antioksidatif Öğeleri

Anne sütü; KAT, SOD, GP gibi enzimatik antioksidanlar; koenzim Q_{10}, A,C,E vitaminleri, glutatyon, ürik asit, glukoz, transferrin, laktoferrin, seruloplazmin, bilirubin, bakır, çinko, selenyum gibi nonenzimatik antioksidanlar içerir (6,7,13,15).

Glutatyon peroksidaz, KAT, SOD gibi enzimatik antioksidanlar, etkilerini radikal oluşumunu engelleyerek ya da radikalleri ve H_2O_2 ile diğer peroksitleri uzaklaştırarak gösterir. Süperoksit dismutaz, O_2^- ve H_2O_2 radikallerinin moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Glutatyon peroksidazın, selenyum bağlı ve selenyum bağlı olmayan iki farklı türü bilinmektedir. Her iki glutatyon türü de H_2O_2 indirgenmesi için kullanılmaktadır. Eritrositlerde ve diğer dokularda, prostetik grup olarak selenyum içeren GP enzimi, H_2O_2 ve lipid peroksitlerinin parçalanmasını sağlar, böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidasyona karşı korur. Katalaz ise H_2O_2 ve OH^- radikallerini su ve oksijene parçalayarak serbest radikal hasarının önler. Ayrıca bu enzimler, enzimatik olmayan antioksidanların üretimi veya yenilenmesi reaksiyonlarına katkıda bulunur (109,110).

Laktoferrin, dokularda serbest demiri bağlar ve hücreleri demir bağımlı lipid peroksidasyonunundan koruyarak antioksidan özellik gösterir. Laktoferrin, antioksidan özelliğinin yanısıra antibakteriyel, antiviral, immunmodulatör aktivite gösterir (100,111) Seruloplazmin ferro demiri, ferri demire yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu önler. Transferrin ise serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu önler (112).

Glutatyon karaciğerde sentezlenen glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan tripeptittir. Glutatyonda, tiyol grubu ve ϒ glutamin bağı gibi iki önemli yapı vardır. Yapısındaki sisteinin tiyol grubundan ve hücre içindeki yüksek konsantrasyonundan dolayı önemli bir antioksidan olan glutatyon'un %99'dan fazlası indirgenmiş formda

(GSH) bulunur (113). Önemli bir indirgeyici güç olan GSH, hücre içi proteinlerin, sistein, dihidrolipoat ve koenzim A gibi moleküllerin tiyol gruplarının, askorbat, α-tokoferol gibi antioksidan moleküllerin korunmasında, ayrıca DNA'nın deoksiribonüklozid öncüllerinin oluşması için ribonükleotidlerin indirgenmesinde kullanılır. Glutatyon ayrıca hücrelerin oksidatif hasara, toksik bileşiklere, radyasyona karşı korunmasında, bazı ilaçların inaktivasyonunda, östrojen, prostaglandin ve lökotrienler gibi bazı endojen bileşiklerin metabolik olaylarında yer alır. Hücresel glutatyon, tiyol gruplarını ve α-tokoferol gibi diğer membran bileşiklerini koruyarak hücre membranının oksidan hasara karşı korunmasını sağlamakta, bunun yanısıra, serbest radikallerle direkt reaksiyona girerek, GP'ye ve Glutatyon S transferaz'a substrat olmasıyla bir antioksidan olarak davranmaktadır (114,115).

Doğada yaygın şekilde bulunan, yağda çözünen E vitamini zincir kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin hasarına karşı membran lipidlerindeki yağ asidlerini korumaktır. E vitaminin en aktif formu α-tokoferol olup hücredeki ana membrana bağlı antioksidandır. Membran yüzeyinde antioksidan etki göstererek ve membran stabilizasyonunu sağlayarak görev yapmaktadır (116,117).

Sitozolde bulunan C vitamini, lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini sonlandırarak, lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını önler. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerine engel olur. Oksidasyon ve redüksiyon tepkimesinde koenzim olarak görev alır, serbest radikal savunmasında rol oynar (118).

A vitamini, serbest radikalleri biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce yakalayan ve zincir kıran, peroksit radikallerinin oluşumunu engelleyen bir antioksidandır. β-karoten, singlet oksijeni baskılayarak yağ dokuya zarar veren peroksitlerin oluşumunu önler. Karotenoidler zincir kırıcı etki yaparak kanser, ateroskleroz ve diğer bazı hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilir (28).

Bilirubin, kandaki yağ asidlerini taşıyan albumine bağlanarak yağ asidi peroksidasyonunu önleyen antioksidandır (119). Selenyum, çinko, bakır enzimatik antioksidanlarınların yapısında kofaktör olarak rol alan, ROT'a karşı katalitik görev yapan non enzimatik antioksidanlardır (120).

Koenzim Q_{10}, canlı organizmaya enerji sağlanmasında önemli rol oynayan elektron taşıma zincirinin kofaktörü, mitokondri gibi çeşitli organelleri ve hücreleri çevreleyen lipid membranların bileşeni olan lipofilik bir antioksidandır. Koenzim Q_{10}, mitokondriyal iç membranında elektron ve proton transportuna katılır ve oksidatif stresi azaltarak, hücre ve dokularda serbest radikal hasarını önler (121).

Anne sütü antioksidan özellik açısından formulaya üstündür (6,7). Anne sütünün antioksidan özelliği ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur (15,120,122). Son yıllarda yapılan çalışmalarda enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları içeren ve antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler veren TAK ölçümü tercih edilmektedir (11,12,123).

2.4.11. Anne Sütü Üretim Evreleri

Anne sütü beslenme sağlık, immünolojik, gelişimsel, psikolojik, sosyal, ekonomik ve çevresel olmak üzere sayısız yararlar içermektedir. Anne sütü kişiye özgündür ve diğer tüm yenidoğan beslenme yöntemlerinden özel ayrıcalıklar içermektedir. Anne sütünün içeriği, doğumda gebelik haftasına ve laktasyonun evrelerine göre değişmektedir. Her anne bebeği için en uygun sütü üretir. Erken doğum yapan anne kendi bebeğinin gereksinimine uygun biçimde süt üretmektedir (5,124).

Laktasyonun seyri sırasında günler ilerledikçe AS'nin içeriğinde değişiklikler olmaktadır. Doğumdan sonra salgılanmaya başlayan süt, ilk 5 gün kolostrum, 5-15. günlerde geçiş sütü ve 15-20. günden sonrasında ise matür süt olarak adlandırılmaktadır. Aynı zamanda aynı emzirme seansının başlangıcı ve sonunda da AS içeriği değişmektedir. Yapılan çalışmalar, emzirmenin başlangıcında karbonhidrattan zengin ön süt ile emzirmenin sonundaki yağdan zengin son sütün içerik açısından birbirinden farklı olduğunu göstermiştir (10,97).

Kolostrumun özellikleri:

Doğumdan sonraki ilk beş günde salgılanan, içermiş olduğu β-karotene bağlı olarak sarı, yapışkan, yoğun süte kolostrum adı verilir. Bileşim özellikleri yenidoğanın ilk günlerdeki gereksinimleri açısından büyük önem taşımaktadır. Kolostrum olgun sütten daha fazla oranda protein içerir. Whey protein/kazein oranı 90/10' dir. Yağ ve laktoz içeriği olgun süte oranla daha azdır. Çoklu doymamış yağ

asitleri yönünden zengindir. A, D, E, K ve B12 vitaminleri, sodyum, klor ve çinko içeriği olgun süte göre daha yüksektir. Kolostrumda sIgA düzeyi yüksek bir konsantrasyondadır. Fakat haftalar sonrasında AS'deki düzeyi düşer (125-127). Normal barsak florasının oluşmasına katkı sağlar ve mekonyum çıkarılmasını kolaylaştıran laksatif ve proteolitik etkiye sahiptir. Kolostrumun içerdiği kompleman, makrofaj, lenfosit, laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozim komponentleri ve antikorlar yenidoğanı infeksiyonlara karşı korur. Doğar doğmaz ilk AS alan bebeklerin gastrointestinal sistemleri tümüyle immünoglobülinler ile kaplanarak mukozal bir tabaka oluşur ve bebeğin dış ortamdan gelecek patojen mikroorganizmalara karşı korunması sağlanır. Barsağın olgunlaşmasını sağlayan, allerji ve intolerans gelişmesini önleyen epidermal büyüme faktörlerini içerir. Ayrıca ilk günlerde kolostrumdaki hücrelerin çoğu nötrofillerden, daha sonraki günlerde ise makrofajlardan oluşmuştur. Her iki tip hücre fagositoz ve interferon sentezi ile bebeği infeksiyonlardan korumaktadır. Kolostrumda bulunan lenfositlerin yarısı T-lenfositlerdir. B lenfositler IgA'yı oluştururlar. Bu yüzden kolostrum, bebeğin ilk aşısı olarak nitelendirilmektedir (89,128-131).

Geçiş Sütü:

Kolostrumdan sonra salgılanmaya başlayan ve doğum sonrası 6–15. günlerde devam eden süttür. Geçiş sütünün protein, mineral, immunglobulin içeriği kolostruma göre düşük; laktoz, yağ ve toplam enerji içeriği ise yüksektir. Suda çözünebilen vitaminleri miktarı artar, yağda çözünebilen vitaminlerin miktarı azalır (127).

Matür Süt:

Anne sütü besin ögelerinin miktarı; laktasyon süresince kişiler arasındaki biyokimyasal farklılıklara, annenin diyet içeriğine, laktasyon dönemlerine ve emzirme süresinin uzunluğuna göre değişebildiği için AS'nin makro ve mikronutrientlerinin miktarları geniş bir dağılım göstermektedir. Anne sütü bileşiminin %88 ve daha fazla oranı su içermektedir. Matür AS, 69kkal/100mL enerji, %7 protein, %42 laktoz, %51 yağ içerir (89). Tablo 2.6'da laktasyonun farklı evrelerinde AS'nin makronutrient içeriği verilmiştir (132).

Tablo 2.6: Farklı doğum sonrası yaşlarda 100 ml başına anne sütü içeriği- Gidrewicz ve ark. (132)' dan alınmıştır.

	Enerji (kkal)	Protein (g)	Lipid (g)
Preterm			
Kolostrum	60 (45-75)	2,2 (0,3-4,1)	2,6 (0,5-4,7)
Geçiş sütü	71 (49-94)	1,5 (0,8-2,3)	3,5 (1,2-5,7)
Matür süt	77 (61-92)	1,4 (0,6-2,2)	3,5 (1,5-5,5)
Term			
Kolostrum	60 (44-77)	1,8 (0,4-3,2)	2,2 (0,7-3,7)
Geçiş sütü	67 (47-86)	1,3 (0,8-1,8)	3,0 (1,2-4,8)
Matür süt	66 (48-85)	1,2 (0,8-1,6)	3,3 (1,6-5,1)

Emmeye başladığında bebeğin aldığı ilk süt önsüt olarak adlandırılır. Önsüt miktar olarak fazladır, karbonhidrattan zengindir fakat yağ oranı düşüktür. Emzirme ilerledikçe, sütün miktarı azalırken içindeki yağ oranı giderek artmaya başlar. Emzirmenin sonuna doğru gelen miktar olarak az fakat yağ açısından zengin yüksek kalorili süt ise son süt olarak adlandırılır (133-135).

Kent ve arkadaşları; bebeğin etkin bir biçimde emdiği sürece ve anne emzirme sürelerini kısa tutmaya çalışmadığı sürece, emzirme düzeninden bağımsız olarak her bebeğin gün içinde aynı oranda yağı alacağını savunmuştur (136).

Aynı emzirme seansında son süt, A ve E vitaminleri açısından önsüte göre daha zengindir. Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada ise sonsütün peptid açısından zengin olduğu saptanmıştır fakat ön süt ve son süt arasında protein içeriği açısından fark bulunmamıştır (137).

2015 yılında yapılan bir çalışmada, kolostrumun yüksek antioksidan düzeyine sahip olduğu, zamanla AS'nin antioksidan düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Lipid peroksidasyon ürünü olan oksidatif stres markerı MDA düzeyinin laktasyon dönemi ilerledikçe arttığı, antioksidan olan nitrik oksit, laktoferrin, katalaz, süperoksid dismutaz aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir (15).

2.4.12. Preterm bebek için anne sütünün önemi

Anne sütünün term bebeklere olduğu gibi preterm bebeklere de yakın ve uzun dönemde sağladığı üstünlükler tartışmasızdır. Tablo 2.7'de preterm bebeğe AS verilmesinin önemi vurgulanmıştır (138-139).

Tablo 2.7. Preterm bebeğe anne sütü verilmesinin önemi- Türk Neonatoloji Derneği, Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberinden (138) alınmıştır.

• Whey ağırlıklı protein içerir.
• Besinlerin (özellikle yağlar, çinko ve demir) emilimi daha iyidir.
• Düşük böbrek solüt yükü sağlar.
• Omega-3 yağ asitleri fazladır.
• Anti-infektif faktörleri içerir.
• Nekrotizan enterokolit ve geç neonatal sepsis gelişimine karşı koruyucudur.
• Anne-bebek bağlanmasını sağlar.
• Prematüre retinopatisi riskini ve şiddetini azaltır.
• Adölesan dönemde kan basıncı ve lipoprotein profilleri daha idealdir. Metabolik sendrom gelişme riskini azaltır.

Preterm bebekler, term AS'ye göre daha çok kalori, yağ ve protein içeren kendi anne sütleri ile daha hızlı büyüme sağlarlar. Ancak preterm doğum yapan annenin sütünde protein ve sodyum içeriği ilk iki haftada yeterli olsa da giderek azalır ve eksiklik ortaya çıkar. Bu eksiklik özellikle çok hızlı büyüyen ve gereksinimleri çok fazla olan 32 haftadan ve 1500 gramdan küçük bebekler için önem taşır. Anne sütüne ayrı ayrı mineral, enerji, protein ekleyerek son yıllarda da çoklu bileşenli güçlendiricilerle çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin artan gereksinimleri karşılanmaya çalışılmaktadır (96,138).

2.4.13. Preterm Anne Sütünün Özellikleri

Preterm sütün term süte göre farklılıkları vardır. Preterm bebeklerin anne sütünde total nitrojen, protein nitrojen, uzun zincirli yağ asitleri, orta zincirli yağ asitleri, kısa zincirli yağ asitleri, sodyum, klor, magnezyum, demir, çinko düzeyleri

term bebeklerin anne sütüne göre daha fazladır. (139-142). Atkinson ve arkadaşlarının (143,144) yaptığı çalışmalarda, preterm bebeklerin AS'deki nitrojen içeriğinin, laktasyonun ilk aylarındaki protein içeriğinin ve yağ miktarının, term AS'den daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Preterm AS'deki laktoz içeriği term bebeğin AS'ye göre daha düşüktür. Preterm AS enerji içeriği term AS'den daha fazladır. Kalsiyum ve fosfor miktarı preterm AS'de term AS'ye göre minimal daha fazladır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için hem term hem de preterm AS'deki kalsiyum ve fosfor yetersizdir. (145-148).

Preterm AS yüksek oranda linoleik asit içerir. Anne sütündeki lipaz ve diğer bazı enzimler sayesinde bu yağ kolayca sindirilebilir. 1500 gramın altında doğan bebekler AS'deki yağın % 90' ını, inek sütü bazlı mamaların içindeki yağın ise sadece % 68' ini emebilir. Anne sütünün içeriği laktasyonun evresine, örneğin alınma saatine, annenin beslenme derecesine, annenin bireysel özelliklerine göre değişmektedir. Anne sütü içeriğinin zamansal değişimini inceleyen çalışmalara ilave olarak, preterm anne sütlerinin, termde doğanlarla karşılaştırılması amacıyla da bir takım çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar preterm anne sütlerinde, termlere göre daha yüksek oranda nitrojen ve daha düşük oranda laktoz bulunduğunu belirtmiştir. Laktasyon süresi arttıkça protein içeriğinin azaldığı, laktoz, yağ ve enerjinin arttığı saptanmıştır (149,150). Tablo 2.8 'de preterm ve term AS karşılaştırılmıştır.

Preterm ve term bebeklerin anne sütünde antioksidan ve oksidanların incelendiği çalışmalarda birbirinden farklı yöntemler kullanılmış ve birbirleriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. (7,11,12,151). Preterm ve term bebeklerin AS'de antioksidanların kolostrumda en yüksek düzeylerde olduğu ve zamanla azaldığı gösterilmiştir (13,15,152). Aynı emzirme seansında ön süt ve son sütte antioksidan ve oksidanların düzeylerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 2.8. Preterm ve term bebeklerin anne sütlerinin karşılaştırılması-Türk Neonatoloji Derneği Preterm ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberinden (138) alınmıştır.

Besin ögeleri(birim/l)	Preterm geçiş 6-10gün	Preterm olgun 22-30 gün	Term olgun 30 gün
Makronutrientler			
Toplam protein,gr	19±0,5	15±1	12±1,5
Enerji, Kcal	660±60	690±50	640±80
Yağ, gr	34±6	36±4	34±4
Karbonhidrat, gr	63±5	67±4	67±5
Mineraller			
Kalsiyum,mmol	8±1,8	7,2±1,3	6,5±1,5
Fosfor, mmol	4,9±1,4	3,0±0,8	4,8±0,8
Magnezyum, mmol	1,1±0,2	1,0±0,3	1,3±0,3
Sodyum, mmol	11,6±6,0	8,8±2,0	9,0±4,1
Klor, mmol	21,3±2,2	14,8±2,1	12,8±1,5
Potasyum,mmol	13,5±2,2	12,5±3,2	13,0±2,0
Eser elementler			
Demir, mg	23	22	22
Çinko, mikromol	58±13	33±14	15-46
Bakır, mikromol	9,2±2,1	8,0±3,1	3,2-6,3
Mangan,mmol	6±8,9	7,3±6,6	3-6
İyot, mikromol	-	1,25	-
Vitaminler			
A Vitamini, IU	500-4000	500-4000	600-2000
D Vitamini, IU	40	40	-
E Vitamini, IU	2,9-14,5	2,9-14,5	2-3
K Vitamini, IU	0,7-5,3	0,7-5,3	1,2-9,2
Folat, mg	33	33	1,8

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif kontrollü kohort çalışması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalında 20.01.2017-20.01.2018 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulun 19.01.2017 tarihli 45425468/03 sayılı olumlu kararı alındıktan sonra başlanmıştır. Ayrıca Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştıma Projeleri Komisyonu onayı ile çalışma bütçesi oluşturulmuştur.

3.1. Olgular

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi' nde doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen gebelik haftası 34 haftanın altında olan preterm bebekler dahil edildi. Kontrol grubu olarak da yine hastanemizde doğan gebelik haftası 37 haftanın üzerindeki term bebekler alındı. Annesinde sigara içme, ilaç kullanımı, madde bağımlılığı, mastit, enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalık olanlar, bebek beslenmesi için yeterli AS olmayanlar ve takiplere gelmediği için AS alınamayanlar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan bebeklerin aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair onamları alındı.

3.2. Klinik Veriler ve Tanımlar

Çalışmaya alınan bebekler ve annelerine ait klinik bilgiler veri toplama formuna kaydedildi (Ek-1).

Annelerin yaş, vücut kitle indeksi, gebelikte tartı alımı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı tarafından tanısı konulan Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebeliğin hipertansif hastalıkları gibi gebelikle ilişkili en sık görülen hastalıkları olup olmadığı sorgulandı. Annelerin kullandıkları ilaç, sigara kullanım hikayesi, vitamin kullanım hikayesi kayıt altına alındı.

Preterm ve term bebeklerin gebelik haftaları, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, APGAR skorları, doğum şekli, bebeğin beslenme şekli, vitamin kullanımı kaydedildi. Bunlara ek olarak preterm bebeklerde patogenezinde oksidatif stresin yer aldığı bilinen RDS, BPD, NEK, ROP, PDA, PVL, İVH gibi hastalıkların varlığı da kayıt altına alındı.

Bebeklerin doğum ağırlığı ölçümleri tamamen çıplak olarak doğar doğmaz daha önceden kalibre edilmiş dijital terazi (*NECK*® dijital bebek terazisi) ile yapıldı. Gebelik haftası, annelerin son adet tarihi, varsa prenatal ultrasonografi ile yapılan günleme verileri ve doğum sonrası Yeni Ballard Skoru (153) ile belirlendi. Gebelik haftalarına göre doğum ağırlıkları Lubchenko'nun intrauterin büyüme eğrilerine (154) göre değerlendirildi ve gebelik yaşına göre 10. persantilin altında ağırlığı olan bebekler gebelik haftasına göre küçük (SGA), gebelik yaşına göre 10-90. persantiller arasında ağırlığı olan bebekler gebelik haftasına uygun (AGA) olarak kabul edildi. Yenidoğan bebekleri doğar doğmaz karşılayan hekim tarafından 1. ve 5. dakikada kas tonusu, kalp atışı, çevresel uyaranlara refleks yanıtı, cilt rengi ve solunumuna göre APGAR skoru (155) belirlendi.

Respiratuar distres sendromu tanısı preterm bebeklerde doğumdan hemen sonra başlayan solunum sıkıntısı ve eşlik eden hastalığa özgü akciğer radyografisi bulguları ile konuldu (47). Bronkopulmoner displazi gebelik haftası < 32 hafta olan preterm bebekler için postmenstrüel 36. haftada ve gebelik haftası ≥ 32 hafta olanlar için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında devam eden ≥ %21 O_2 gereksinimi olarak tanımlanmıştır (49). Patent duktus arteriosus klinik ve ekokardiyografik bulgularla hemodinamik anlamlı bulunan ve tedavi gerektiren duktus açıklığı olarak belirlendi. Nekrotizan enterokolit Modifiye Bell Evrelemesine göre evre 2 ve 3 NEK olarak tanımlandı (156). İntraventriküler kanama Papile sınıflandırmasına göre evre 3 ve 4 kanama olması olarak tanımlandı (157). Prematüre retinopatisi ise "Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group" tarafından tanımlanan kriterlere göre tedavi gerektiren ROP olarak belirlendi (158).

3.3. Anne Sütü Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Çalışmaya alınan bebeklerin annelerinden kolostrum (doğum sonrası ilk 5. gün), geçiş sütü (doğum sonrası 6-14. gün) ve matür süt (doğumdan 15. gün sonra) örnekleri alındı. Kolostrum örneği emzirme öncesi elle veya pompa ile sağılan sütten 0,5 ml alındı. Geçiş sütü ve matür süt örneği için ise annenin tek göğüsü en az 20 dk boyunca elektrikli pompa ile sağıldı. Sağma işleminin başında (ön süt), sonunda (son süt) ve sağılan sütün tümünden 0,5 ml' lik örnekler alındı. Anne sütü örnekleri biyokimyasal analiz yapılıncaya kadar -80° C' de saklandı.

3.4. Anne Sütü Örneklerinde Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Seviyesinin Ölçülmesi

Preterm ve term bebeklerin annelerinden alınan anne sütlerinde, Erel Metodu ile (Rel Assay Diagnostic®) TAK ve TOS düzeyleri ölçüldü ve OSİ hesaplandı. Ölçümler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuarında COBAS c501 (Roche® Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe gerçekleştirildi. Ölçüm öncesinde lipid kısmının uzaklaştırılması için anne sütleri 10000 g' de on dakika santrifüj edildi. Total antioksidan kapasitesi kitinin ölçüm limitleri içinde çalışabilmek için örnekler, %0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ile 1/10 oranında dilüe edildi. Total oksidan kapasitesi dilüsyon yapılmadan direkt çalışıldı.

Total antioksidan kapasite: Erel yöntemi ile ölçüldü. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS+ molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox (vitamin E analogu) ile kalibre edilmektedir. Birimi mmol Trolox equivalent/L' dir. Erel yöntemi ile ölçülen TAK proteinlerin serbest sülfidril grupları (%52.9), ürik asit (%33.1), Vitamin C (%4.7) , total bilirübin (%2.4) , Vitamin E (%1.7) ve diğer antioksidanlardan (%5.2) oluşur.

Total oksidan seviyesi ise Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle ölçüldü. Bu ölçüm metodunun prensibi, örnekte bulunan oksidanların ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlemesine dayanır. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Birimi:µmol H2O2 Eqv./L'dir. En önemli birleşenleri hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksittir.

Oksidatif stres indeksi ise total oksidan seviyenin total antioksidan seviye (TOS/TAS) bölünmesi ile hesaplanır. Birimi: AU'dur.

Primer sonlanım noktası: Preterm ve term bebeklerin AS'de antioksidan oksidan dengesinin Erel Metodu ile ölçülen TAK, TOS düzeyleri ve OSİ kullanılarak karşılaştırılması.

Sekonder sonlanım noktaları:

1) Laktasyonun farklı evrelerinde (kolostrum, geçiş sütü, matür süt) AS'de TAK, TOS düzeyleri ve OSİ seyrinin incelenmesi.

2) Tek bir emzirme seansında ön süt ve son sütün TAK, TOS düzeyleri ve OSİ seyrinin incelenmesi.

3.5. Örneklem Büyüklüğü ve İstatistiksel Analiz

Preterm ve term bebeklerin AS'de TAK düzeyleri arasındaki farkın belirlenebilmesi için %80 güçle örneklem büyüklüğü her iki grup için 34 olarak hesaplanmıştır. Örneklem analizi, Turhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki veriler kullanılarak yapılmıştır (12).

Sürekli veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (Q_1- Q_3) olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak tanımlanmıştır. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen 2 grup karşılaştırmasında Mann- Whitney- U, 3 ve üzeri grup karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda farklı ölçüm zamanlarının karşılaştırılmasında iki yönlü varyans analizi (tek faktör tekrarlı) veya Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Oksidatif Stres parametrelerinin (TAK, TOS, OSİ) aralarındaki ilişkilerinin yönü ve büyüklüğü Spearman Korelasyon testi ile gerçekleşti. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Yates Ki-Kare, Fisher kesin Ki-Kare testleri uygulandı. İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS Statistics 21.0 paket programında yapıldı. Önemlilik düzeyi olarak $p< 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 45 preterm ve 41 term bebek alındı. Preterm bebeklerin gebelik haftası 32 (23-33) hafta, term bebeklerin ise 38 (37-40) hafta saptandı ($p<0,001$). Preterm bebeklerin doğum ağırlığı 1580 (530-2450) g, term bebeklerde 3265 (2080-4585) g bulundu ($p<0,001$).

Preterm bebeklerin 40 tanesi (% 88,9) AGA, 5 tanesi (% 11,1) SGA, term bebeklerin 38 tanesi (% 92,7) AGA, 3 tanesi (% 7,3) SGA bebekti. Preterm ve term bebekler arasında SGA oranı açısından fark saptanmadı ($p=0,71$).

Preterm bebeklerin 21'i (%46,7) kız, 24'ü (%53,3) erkek; term bebeklerin ise 17'si (%41,5) kız, 24'ü (%58,5) erkek idi. Cinsiyet dağılımı açısından term ve preterm bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,789$).

Preterm bebeklerde; 4 bebeğin (% 8,9) vajinal yolla, 41 bebeğin (%91,1) sezaryenle; term bebeklerde ise 12 bebeğin (%29,3) vajinal yolla, 29 bebeğin (%70,3) sezaryenle doğduğu saptandı. Preterm bebeklerin term bebeklere kıyasla daha yüksek oranda sezaryen ile doğduğu görüldü ($p=0,032$).

Preterm bebeklerin 5. dakika APGAR skoru 9 (8-10) , term bebeklerin ise 10 (10-10) idi. Preterm ve term bebeklerin APGAR skorlaması karşılaştırıldığında preterm bebeklerin skorunun daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$).

Bebeklerin beslenmeleri değerlendirildiğinde, preterm bebeklerde 28 bebek (%67) AS, 14 bebek (%33) AS ve formula ile beslenmekteydi. Term bebeklerde ise 23 bebek (%56) AS, 18 bebek (%44) AS ve formula ile beslenmekteydi ($p=0,45$). Beslenme şekli açısından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Preterm ve term bebeklerin klinik özellikleri Tablo 4.1 de özetlenmiştir.

Yenidoğan bebeklerin annelerinin özellikleri incelendiğinde; preterm doğum yapan annelerin yaş ortalamasının 30,3 ± 5,7 yıl, termde doğum yapan annelerin ise 28,1 ± 4,6 yıl olduğu görüldü. Preterm bebeklerin annelerinin yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,047$). Annelerin vücut kitle indeksi preterm bebek grubunda 28,3 (24,8-31,2) kg/m^2; term bebek grubunda ise 28,6 (26,6-33,12) kg/m^2 idi ($p=0,199$). Gebelikte tartı alımı preterm grubunda 10 (6,5-15) kg; term grubunda 13 (8-16) kg saptandı ($p=0,158$).

Tablo 4.1. Preterm ve term bebeklerin klinik özellikleri.

Klinik özellikler	Preterm (n = 45)	Term (n = 41)	p
Gebelik haftası	32 (23-33)	38 (37-40)	<0,001**
Doğum ağırlığı, g	1580 (530-2450)	3265 (2080-4585)	<0,001**
SGA	5	3	0,71 *
Cinsiyet (kız/erkek)	21 / 24	17 / 24	0,789 δ
Doğum şekli (Vajinal doğum /sezeryan)	4 / 41	12 / 29	0,032 δ
APGAR	9 (8-10)	10 (10-10)	<0,001**
Beslenme şekli (AS/ASM)	28/14	23/18	0,45 δ

Veriler sayı ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. SGA, gebelik haftasına göre küçük bebek; AS, anne sütü; ASM, anne sütü+mama. *Fisher kesin ki-kare test, **Mann Whitney U test, δYates ki-kare test.

Preterm bebeklerin anneleri, gebeliğin sık görülen hastalıkları açısından incelendiğinde; 14 anneye GHT, yedi anneye GDM, dokuz anneye preeklampsi tanısı konulduğu görüldü. Term bebeklerin annelerinde ise iki annenin GHT tanısı, sekiz annenin ise GDM tanısı aldığı görüldü. Gestasyonel Hipertansiyon (p=0,004) ve preeklampsi (p=0,003) preterm bebeklerin anneleri arasında daha sık görülmekteydi. Preterm ve term bebeklerin anneleri arasında GDM oranı açısından anlamlı fark görülmedi (p=0,84).

Annelerin vitamin kullanımı sorgulandığında preterm grubunda beş annenin vitamin takviyesi almadığı, term grubunda ise tüm annelerin vitamin takviyesi aldığı saptandı (p=0,057). Vücut kitle indeksi, gebelikte tartı alımı, vitamin kullanımı açısından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Preterm ve term bebeklerin annelerinin klinik özellikleri.

Klinik özellikler	Preterm (n = 45)	Term (n = 41)	p
Anne yaşı, yıl	30,33 ± 5,7	28 ± 4,6	0,047 ¥
Anne vücut kitle indeksi, kg/m^2	28,3 (24,8-31,2)	28,6 (26,6-33,12)	0,199 **
Gebelikte tartı alımı, kg	10 (6,5-15)	13 (8-16)	0,158**
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	7	8	0,843 ð
Gestasyonel Hipertansiyon	14	2	0,004 ð
Preeklampsi	9	0	0,003*
Vitamin kullananlar	40	41	0,057*

Veriler sayı ve ortalama ± SS şeklinde verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (%25-%75) şeklinde verilmiştir. ¥Independent samples test, **Mann Whitney U testi, ðYates ki-kare test, *Fisher kesin ki-kare test.

Preterm bebekler, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları boyunca geçirmiş oldukları oksidatif stres ilişkili hastalıklar açısından tarandı. Takip süresince 21 bebeğin RDS, 18 bebeğin BPD, beş bebeğin NEK, 4 bebeğin ROP, 12 bebeğin PDA, iki bebeğin PVL, iki bebeğin IVH tanısı aldığı görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Preterm bebeklerde oksidatif stres ilişkili hastalıkların dağılımı.

Respiratuvar Distres Sendromu, n (%)	21 (%47)
Bronkopulmoner Displazi, n (%)	18 (%40)
Nekrotizan Enterokolit, n (%)	5 (%11)
Prematüre Retinopatisi, n (%)	4 (%9)
Patent Duktus Arteriosus, n (%)	12 (%27)
Periventriküler Lökomalazi, n (%)	2 (%4)
Intraventriküler Hemoraji, n (%)	2 (%4)

4.1. Preterm ve Term Bebeklerin Anne Sütlerinde Total Antioksidan Kapasitenin İncelenmesi

Preterm bebeklerin AS'de kolostrum TAK 6,9±2,2 mmol Trolox equivalent/L, geçiş sütü TAK 6,7±1,8 mmol Trolox equivalent/L, matür süt TAK 6,3±1,8 mmol Trolox equivalent/L bulundu. Term bebeklerin AS'de kolostrum TAK 10,9±3,5 mmol Trolox equivalent/L, geçiş sütü TAK 8,3±2,7 mmol Trolox

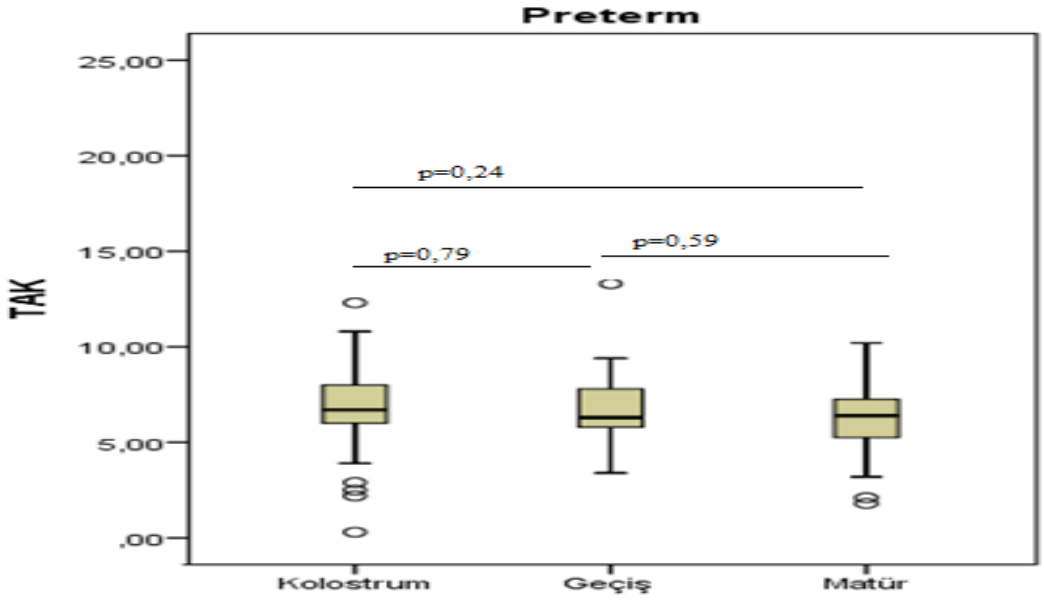
equivalent/L, matür süt TAK 6,7±1,8 mmol Trolox equivalent/L bulundu. Preterm bebeklerin kolostrum (p<0,001) ve geçiş sütü (p=0,001) TAK düzeyleri, term bebeklere göre anlamlı derecede düşük saptandı. Preterm bebeklerin matür süt TAK düzeyleri, term bebeklerin matür süt TAK düzeylerine göre benzer bulundu (p=0,502) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Preterm ve term bebeklerin anne sütlerinde TAK düzeyleri karşılaştırması.

TAK düzeyi	Preterm	Term	p
Kolostrum	6,9 ± 2,2	10,9 ±3,5	<0,001
Geçiş sütü	6,7 ±1,8	8,3 ±2,7	0,001
Matür süt	6,3 ±1,8	6,7 ±1,8	0,502

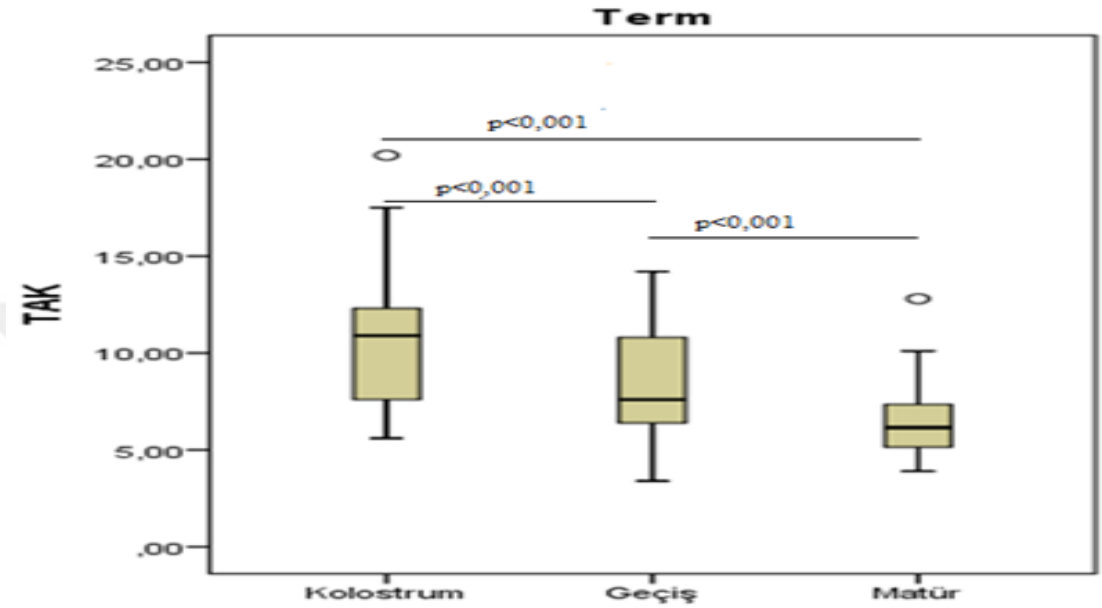
Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiş ve İki yönlü varyans analizi (tek faktör tekrarlı) ile karşılaştırılmıştır. TAK, total antioksidan kapasite (mmolTroloxeq/L).

Preterm bebeklerin kolostrum, geçiş ve matür sütleri karşılaştırıldığında TAK düzeylerinin kolostrumdan matür süte doğru azaldığı görüldü, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Preterm bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü, matür sütte TAK düzeyleri karşılaştırması. TAK, total antioksidan kapasite (mmolTroloxeq/L).

Term bebeklerin kolostrum, geçiş sütü, matür süt TAK düzeyleri karşılaştırıldığında, kolostrumda TAK düzeyi en yüksek, matür süt TAK düzeyi en düşüktü. Kolostrumdan matür süte doğru TAK düzeyinin azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Term bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü, matür sütte TAK düzeyleri karşılaştırması. TAK, total antioksidan kapasite (mmolTroloxeq/L).

Preterm bebeklerin annelerinin geçiş sütünde ön süt ve son süt TAK düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken, matür sütte son süt TAK düzeyi ön süt TAK düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Preterm bebeklerin anne sütlerinde ön süt ve son süt TAK düzeylerinin karşılaştırılması.

TAK düzeyi	Ön süt	Son süt	p
Geçiş sütü	6,9±2,0	6,7±2,1	0,16
Matür süt	6,1±2,0	6,5±2,2	0,03

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiş ve Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. TAK, total antioksidan kapasite (mmolTroloxeq/L).

Term bebeklerin annelerinin geçiş sütü ve matür sütlerinde ön sütten ve son sütten alınan örneklerin TAK düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Term bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt TAK düzeylerinin karşılaştırılması.

TAK düzeyi	Ön süt	Son süt	p
Geçiş sütü	8,0±2,2	8,3±3,0	0,25
Matür süt	6,0±1,7	6,4±2,1	0,61

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiş ve Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. TAK, total antioksidan kapasite (mmolTroloxeq/L).

4.2. Preterm ve Term Bebeklerin Anne Sütlerinde Total Oksidan Seviyesinin İncelenmesi

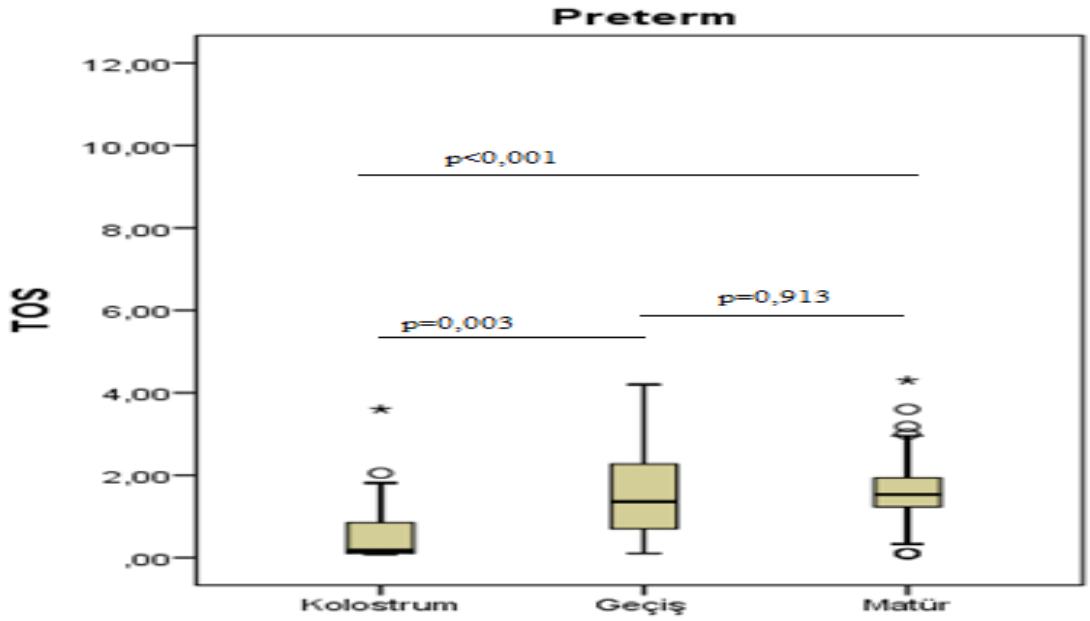
Preterm bebeklerin AS'de kolostrum TOS 0,55±0,70 μmolH_2O_2, geçiş sütü TOS 1,51±1,11 μmolH_2O_2, matür süt TOS 1,61±0,92 μmolH_2O_2 bulundu. Term bebeklerin AS'de kolostrum TOS 1,45±1,54 μmolH_2O_2, geçiş sütü TOS 3,16±2,34 μmolH_2O_2, matür süt TOS 2,14±1,79 μmolH_2O_2 bulundu. Preterm bebeklerin kolostrum ($p=0,005$) ve geçiş sütü ($p<0,001$) TOS düzeyleri term bebeklerinkine kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı. Preterm bebeklerin matür süt TOS düzeyleri de term bebeklerin matür süt TOS düzeylerine göre düşük bulundu, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,09$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Preterm ve term bebeklerin anne sütlerinde TOS düzeyleri.

TOS düzeyi	Preterm	Term	p
Kolostrum	0,55 ± 0,70	1,45 ± 1,54	0,005
Geçiş sütü	1,51 ± 1,11	3,16 ± 2,34	<0,001
Matür süt	1,61 ± 0,92	2,14 ± 1,79	0,09

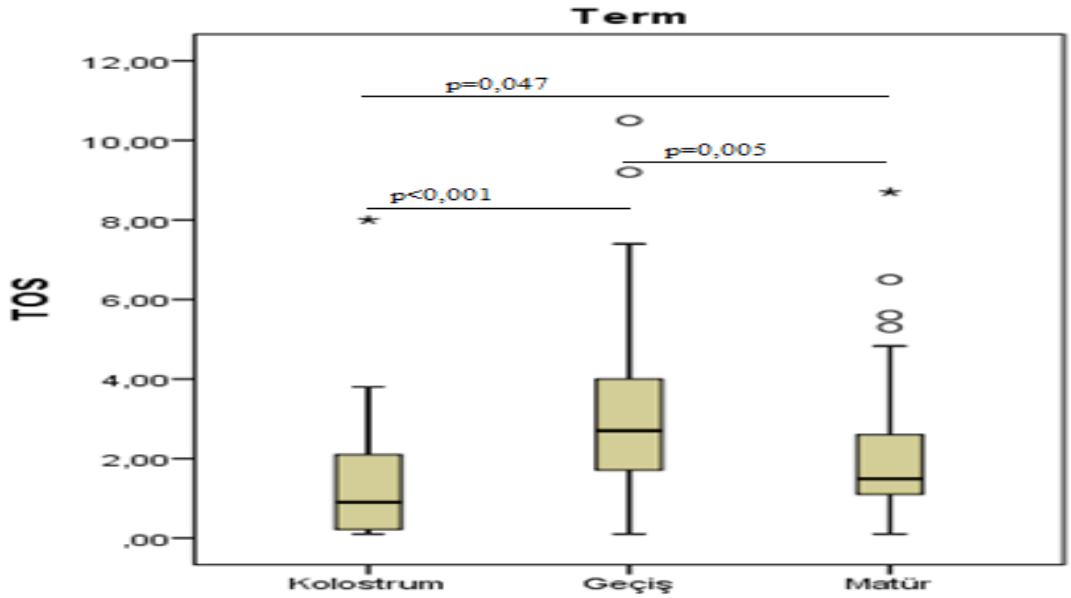
Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiş ve İki yönlü varyans analizi (tek faktör tekrarlı) ile karşılaştırılmıştır. TOS, total oksidan seviyesi (μmolH_2O_2).

Preterm bebeklerin kolostrum, geçiş sütü, matür süt TOS düzeyleri karşılaştırıldı. Kolostrum TOS düzeyleri geçiş sütü (p=0,003) ve matür süte (p<0,001) kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı. Geçiş sütü ve matür süt arasında TOS düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,913) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Preterm bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü ve matür süt TOS düzeylerinin karşılaştırması.
TOS, total oksidan seviye ($\mu molH_2O_2$)

Term bebeklerin kolostrum, geçiş sütü, matür süt TOS düzeyleri karşılaştırıldı. Kolostrum TOS düzeyleri geçiş sütü (p<0,001) ve matür süte (p=0,047) oranla düşük bulundu. Geçiş sütü TOS düzeyleri ise matür sütte kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,005) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Term bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü ve matür süt TOS düzeylerinin karşılaştırması. TOS, total oksidan seviye ($\mu molH_2O_2$).

Preterm bebeklerin annelerinin geçiş sütü ve matür sütlerinde, ön sütten ve son sütten alınan örneklerin TOS düzeyleri karşılaştırıldı. Geçiş sütünde ön süt ve son süt karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,15); fakat matür sütün, son süt TOS düzeyi ön süt TOS düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (P=0,04) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Preterm bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt TOS düzeylerinin karşılaştırılması.

TOS düzeyi	Ön süt	Son süt	p
Geçiş sütü	1,71±1,71	1,62±1,57	0,15
Matür süt	1,53±0,88	1,86±1,62	0,04

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiş ve Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. TOS, total oksidan seviye ($\mu molH_2O_2$)

Term bebeklerin annelerinin geçiş sütünde son süt TOS düzeyi ön süte göre anlamlı derecede düşük saptandı (p=0,02). Matür sütte ise ön süt ve son sütün TOS düzeyleri benzer bulundu (p=0,34) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Term bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt TOS düzeylerinin karşılaştırılması.

TOS düzeyi	Ön süt	Son süt	p
Geçiş sütü	3,41±2,81	2,82±2,34	0,02
Matür süt	1,98±1,64	1,85±1,76	0,34

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiş ve Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. TOS, total oksidan seviye ($\mu molH_2O_2$).

4.3. Preterm ve Term Bebeklerin Anne Sütlerinde Oksidatif Stres İndekslerinin İncelenmesi

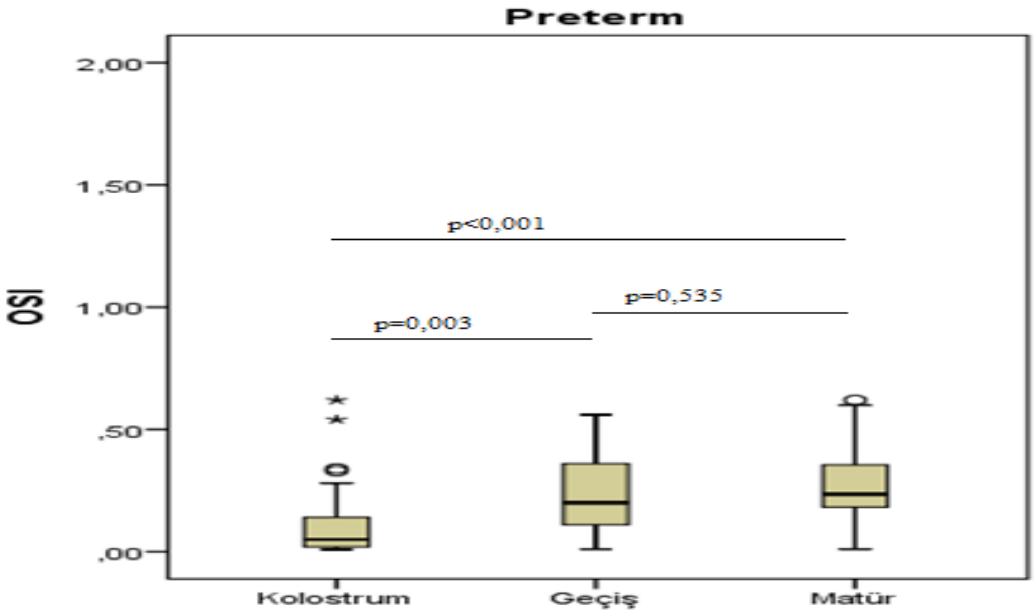
Preterm bebeklerin AS'de kolostrum OSİ 0,10±0,14 AU, geçiş sütü OSİ 0,23±0,15 AU, matür süt OSİ 0,27±0,16 AU bulundu. Term bebeklerin AS'de kolostrum OSİ 0,15±0,16 AU, geçiş sütü OSİ 0,37±0,28 AU, matür süt OSİ 0,32±0,19 AU bulundu. Preterm bebeklerde term bebeklere kıyasla kolostrum ($p=0,207$), geçiş sütü ($p<0,001$) ve matür süt ($p=0,281$) OSİ düşük saptandı, ancak bu düşüklük yalnızca geçiş sütünde istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 4.10. Preterm ve term bebeklerin anne sütlerinde OSİ.

OSİ	Preterm	Term	p
Kolostrum	0,10 ± 0,14	0,15 ± 0,16	0,207
Geçiş sütü	0,23 ± 0,15	0,37 ± 0,28	<0,001
Matür süt	0,27 ± 0,16	0,32 ± 0,19	0,281

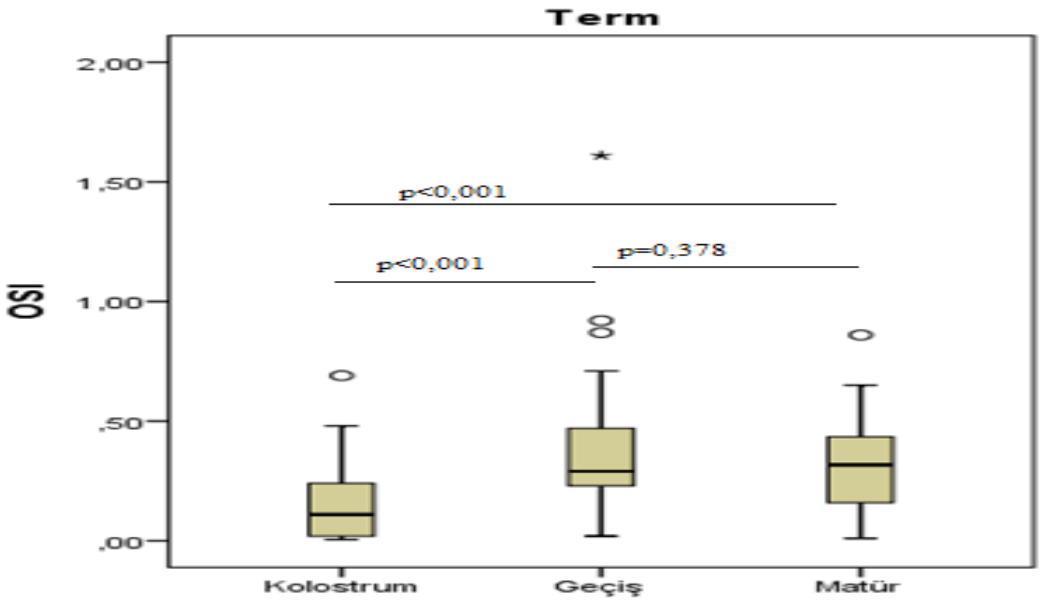
Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiş ve İki yönlü varyans analizi (tek faktör tekrarlı) ile karşılaştırılmıştır. OSİ, oksidatif stres indeksi (AU)

Preterm bebeklerde kolostrum, geçiş sütü ve matür süt OSİ karşılaştırıldı. Kolostrum OSİ, geçiş ($p=0,003$) ve matür süte ($p<0,001$) göre anlamlı derecede düşük saptandı. Geçiş sütü ve matür süt arasında OSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,535$) (Şekil 4.5)



Şekil 4.5. Preterm bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü ve matür süt OSİ karşılaştırması. OSİ, oksidatif stres indeksi (AU).

Term bebeklerin OSİ karşılaştırmasında da kolostrum OSİ, geçiş süt ($p<0,001$) ve matür süte ($p<0,001$) kıyasla düşük bulundu. Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Geçiş sütü ve matür süt arasında OSİ' de anlamlı fark saptanmadı ($p=0,378$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Term bebeklerin anne sütünde kolostrum, geçiş sütü, matür süt OSİ karşılaştırması. OSİ, oksidatif stres indeksi (AU).

Preterm bebeklerin annelerinin geçiş sütü ve matür sütlerinde, ön sütten ve son sütten alınan örneklerde OSİ karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu görüldü (p=0,27 ve p=0,35) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Preterm bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt OSİ karşılaştırılması.

OSİ	Ön süt	Son süt	p
Geçiş sütü	0,24±0,19	0,24±0,20	0,27
Matür süt	0,28±0,24	0,28±0,15	0,35

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiş ve Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. OSİ, oksidatif stres indeksi (AU).

Term bebeklerin annelerinin geçiş sütü ve matür sütlerinde, ön sütten ve son sütten alınan örneklerde OSİ karşılaştırıldı. Geçiş sütünde; son süt OSİ, ön süte göre anlamlı düşük saptandı (p=0,023). Matür sütte de, son süt OSİ ön süte göre düşüktü, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,051).

Tablo 4.12. Term bebeklerin anne sütlerinde ön süt, son süt OSİ karşılaştırılması.

OSİ	Ön süt	Son süt	p
Geçiş sütü	0,44±0,36	0,32±0,20	0,023
Matür süt	0,39±0,46	0,28±0,19	0,051

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiştir ve Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. OSİ, oksidatif stres indeksi (AU).

4.4. Preterm ve Term Bebeklerin Klinik Özellikleri ile Anne Sütlerinde TAK, TOS, OSİ Değerlerinin İlişkisi.

Gebelik haftası ile AS TAK, TOS, OSİ arasındaki ilişki incelendiğinde kolostrum ve geçiş sütünde TAK düzeyi ile gebelik haftası arasında pozitif korelasyon saptandı. Aynı zamanda kolostrum ve geçiş sütünde TOS düzeyi ile gebelik haftası arasında da pozitif korelasyon mevcuttu. Oksidatif stres indeksi ile gebelik haftası arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.13).

Doğum ağırlığı ile AS TAK, TOS, OSİ arasındaki ilişki incelendi. Kolostrum ve geçiş sütünde TAK ve TOS düzeyi ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon

saptandı. Geçiş sütü OSİ ile doğum ağırlığı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptanırken, kolostrum ve matür sütte OSİ ve doğum ağırlığı arasında ilişki bulunamadı (Tablo 4.13). Preterm ve term bebeklerden SGA olanların anne sütlerinde TAK, TOS ve OSİ, AGA olanlarla karşılaştırıldı ve fark saptanmadı.

Bebeklerin cinsiyetleri ile anne sütlerinde TAK, TOS ve OSİ karşılaştırıldığında kız ve erkek bebeklerin düzeyleri benzer bulundu. Hastaların doğum şekli açısından TAK, TOS, OSİ düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.13. Gesyastonel yaş ve doğum ağırlığı ile anne sütünde TAK, TOS, OSİ arasındaki ilişki.

	Gebelik haftası		Doğum ağırlığı	
	r	p	r	p
Kolostrum TAK	0,583	<0,001	0,542	<0,001
Geçiş sütü TAK	0,303	0,005	0,326	0,002
Matür süt TAK	-0,034	0,760	0,009	0,935
Kolostrum TOS	0,296	0,006	0,289	0,007
Geçiş sütü TOS	0,332	0,002	0,383	<0,001
Matür süt TOS	0,009	0,932	0,066	0,552
Kolostrum OSİ	0,050	0,648	0,064	0,561
Geçiş sütü OSİ	0,193	0,076	0,241	0,025
Matür süt OSİ	0,040	0,715	0,075	0,500

Spearman's rho test. TAK, total antioksidan kapasite (mmolTroloxeq/L); TOS, total oksidan seviye (μmolH_2O_2/L); OSİ, oksidatif stres indeksi (AU).

Preterm bebeklerin anne sütlerinde TAK, TOS ve OSİ değerlerinin RDS, BPD, NEK, ROP, PDA, PVL, IVH tanısı olan ve olmayan bebekler arasında benzer olduğu görüldü.

4.5. Preterm ve Term Bebeklerin Annelerinin Klinik Özellikleri ile Anne Sütlerindeki TAK, TOS, OSİ Değerlerinin İlişkisi

Annelerin yaşları ile kolostrum TAK ve kolostrum TOS düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Annelerin yaşları ile OSİ arasında korelasyon bulunamadı. Annelerin vücut kitle indeksi ile geçiş sütü OSİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Vücut kitle indeksi ile TAK ve TOS düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Annelerin yaşları ve vücut kitle indeksi ile anne sütü TAK, TOS ve OSİ arasında ilişki.

	Yaş		Vücut kitle indeksi	
	R	p	r	p
Kolostrum TAK	-0,256	0,017	0,033	0,766
Geçiş sütü TAK	-0,109	0,317	-0,055	0,615
Matür süt TAK	-0,118	0,287	0,083	0,455
Kolostrum TOS	-0,235	0,029	0,009	0,931
Geçiş sütü TOS	-0,049	0,651	0,085	0,438
Matür süt TOS	0,036	0,745	0,126	0,253
Kolostrum OSİ	-0,153	0,158	0,005	0,965
Geçiş sütü OSİ	-0,021	0,848	0,222	0,040
Matür süt OSİ	0,077	0,488	0,043	0,696

Spearman's rho test. TAK, total antioksidan kapasite (mmolTroloxeq/L); TOS, total oksidan seviye ($\mu molH_2O_2/L$); OSİ, oksidatif stres indeksi (AU).

Gebelikte kilo alımı ile AS'de TAK, TOS ve OSİ arasında korelasyon saptanmamıştır. Preeklampsi ve gestasyonel HT tanısı olan ve olmayan annelerin sütlerinde TAK, TOS düzeyleri ve OSİ karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi.

Preterm ve term bebeklerin annelerinde gestasyonel diyabetes mellitus olanlar ve olmayanların TAK, TOS düzeyleri ve OSİ karşılaştırıldığında term bebeklerin annelerinin TAK, TOS düzeyleri ve OSİ arasında anlamlı fark görülmedi. Preterm

bebeklerin annelerinde ise GDM olan annelerin matür sütlerindeki TAK düzeyi GDM olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,041). Kolostrum ve geçiş sütü TAK düzeyleri ise GDM olan ve olmayan anneler arasında benzerdi. Kolostrum, geçiş sütü, matür süt TOS düzeyleri GDM olan ve olmayan annelerde benzerdi. Oksidatif stres indeksi açısından değelendirildiğinde kolostrum ve geçiş sütü OSİ açısından anlamlı fark görülmedi fakat matür süt OSİ, değeri GDM olan annelerde anlamlı derecede düşük saptandı (p=0,032).

5. TARTIŞMA

Fetal hayat ekstrauterin hayatla karşılaştırıldığında nispeten daha hipoksik bir ortamdır. Doğumdan sonra, spontan solunumun başlamasıyla parsiyel oksijen basıncı hızla yükselmekte ve postnatal adaptasyon sırasında fizyolojik bir oksidatif strese neden olmaktadır. Preterm bebekler organ sistemlerinin immatüritesi, yüksek oksijen konsantrasyonuna maruziyetin ve enerji ihtiyacının fazla olması, sık enfeksiyon ve inflamasyon maruziyeti, antioksidan savunma mekanizmalarının az gelişmiş oluşu ve yüksek serbest demir seviyesi gibi nedenlerden dolayı term bebeklere göre oksidatif strese daha yatkındır. Oksidatif stres prematüre bebeklerde görülen ROP, NEK, RDS, BPD, IVK, PVL gibi hastalıkların etiyolojisinde rol almaktadır (2-4,46,152).

Anne sütü, üstün nütrisyonel özelliklerinin yanı sıra büyüme, gelişme ve immüniteyi destekleyen birçok biyoaktif maddeyi de içermektedir. Çeşitli enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar içeren AS doğum süreci ile oksidatif strese maruz kalan bebeği bu yönden de desteklemektedir (6,7). Anne sütü ile beslenen bebeklerde formula ile beslenenlere kıyasla antioksidan kapasitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (123,159). Preterm doğum yapan annenin süt içeriğinin özellikle laktasyonun ilk günlerinde bebeğinin ihtiyaçları doğrultusunda bazı farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (8,9). Bu prospektif kontrollü kohort çalışması preterm AS'nin oksidatif stresten koruyucu özelliğinin term AS'den daha iyi olduğu hipotezini test etmek üzere planlanmıştır. Anne sütünün içeriğinin laktasyonun evrelerine göre değişiklik gösterdiği bilindiğinden (10) ölçümler kolostrum, geçiş sütü ve matür sütte ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda antioksidan ve oksidanların laktasyonun seyri boyunca ve aynı emzirme seansı içindeki değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır. Antioksidan/oksidan sistem içinde bir bileşendeki azalma sistem içinde yer alan başka bir bileşenin artışla kompanze edilebilmektedir. Total antioksidan kapasite ve TOS ölçümleri antioksidan ve oksidanların dengesini daha güvenilir bir şekilde yansıtmaktadır (16,17). Bu nedenle çalışmamızda preterm ve term AS'nin oksidan antioksidan içeriğinin karşılaştırılmasında oksidan ve antioksidan maddelerden bir veya bir kaçının ayrı ayrı ölçülmesi yerine TAK ve TOS düzeylerine bakılması ve OSİ hesaplanması tercih edilmiştir.

Prematüre bebeklerde oksidatif stres ilişkili hastalıkların görülme sıklığı gebelik haftası küçüldükçe artmaktadır (46). Bu nedenle çalışmamızda serbest radikal ilişkili hastalıklar açısından daha riskli olan 34 haftadan küçük orta, çok ve ileri derecede preterm bebeklerin anne sütleri zamanında doğan bebeklerin anne sütleriyle karşılaştırıldı. Annede oksidatif stres artışı ile ilişkili olabilecek sigara kullanımı, ilaç kullanımı, madde bağımlılığı, kronik hastalıklar, enfeksiyöz ve enflamatuvar durumlar çalışmadan dışlama kriterleri olarak kabul edildi (160-162). Çalışmaya alınan preterm ve term bebekler SGA oranı ve cinsiyet dağılımı açısından benzerdi. Literatürdeki benzer çalışmalarla (11,13,163) uyumlu olarak SGA olma ve cinsiyetin AS TAS, TOS ve OSİ değerlerini etkilemediği görüldü. Preterm bebek grubumuzun APGAR skorları istatistiksel olarak term bebek grubundan düşük saptandı. Ancak preterm bebek grubunda da APGAR skorlarının normal kabul edilen 7-10 puan arasında olması nedeniyle bu farkın klinik olarak anlamlı olmadığı düşünüldü. Çalışmamıza alınan tüm bebekler AS almaktaydı. Anne sütüne ek olarak formula mama alma oranları da gruplar arasında benzerdi.

Sezaryen ile doğum oranı preterm bebek grubumuzda daha yüksekti. Sezaryen doğum anne ve bebekte oksidanların artışına neden olabilmektedir.(164,165). Anne sütünde antioksidan ve oksidanları inceleyen çalışmalar çoğunlukla doğum şeklinin etkisi olmadığını bildirmektedir (13,163). Ancak Şimşek ve arkadaşları genel anestezi altında sezaryen ile doğum yapan annelerin kolostrumunda vajinal doğum yapanlara kıyasla TAK ve glutatyon peroksidazın düşük, TOS ve OSİ'nin ise yüksek olduğunu bildirmiştir (166). Gruplar arasında sezaryen sıklığının farklı olmasının sonuçlarımız üzerine etkili olabileceği düşünülerek sezaryen ve vajinal doğum yapan annelerin sütlerinde TAK, TOS ve OSİ karşılaştırıldı. Doğum şeklinin kolostrum, geçiş sütü veya matür sütün TAK, TOS ve OSİ değerleri üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Çalışmamızda preterm bebek annelerinin term bebek annelerinden yaşca daha büyük olduğu görüldü. Oksidatif stresin yaşlanma sürecinde rol oynayan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Özellikle orta yaşın üzerindeki bireylerde yaşla oksidatif stres belirteçlerinde artış olduğu bildirilmiştir (167). Çalışmalar anne yaşının, AS'nin antioksidan ve oksidan içeriği üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar vermiştir.

Kaplan ve arkadaşları anne yaşının kolostrum TAK üzerine etkisinin olmadığını, ancak genç annelerde TOS ve OSİ'nin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (168). İki farklı çalışmada ise AS'nin TAK, TOS ve OSİ değerlerinin anne yaşından etkilenmediği bildirilmiştir (13,163). Çalışmamızda anne yaşı arttıkça kolostrum TAK ve TOS değerlerinin düştüğü saptanmıştır, ancak arada zayıf düzeyde bir ilişki vardır.

Besinlerde bulunan antioksidan ve oksidan maddeler ve miktarları net bilinmediğinden ve aynı zamanda saklanma ve pişirilme şekline göre farklılık gösterebileceğinde anne diyetinin AS'ne etkisi değerlendirilemedi (169,170). Ancak annelerin emzirme döneminde antioksidan vitaminleri de içeren multivitamin kullanımları kaydedildi. Preterm ve term doğum yapan annelerin vitamin kullanım oranları benzer saptandı. Ayrıca çalışmaya alınan preterm ve term bebek anneleri gebelikte kilo alımı, vücut kitle indeksi ve gestasyonel diyabet sıklığı açısından da benzer bulundu. Literatürde Wonish ve arkadaşları (171) vücut kitle indeksi yükseldikçe oksidatif stresin arttığını göstermiştir. Biz de çalışmamızda vücut kitle indeksi ile geçiş sütü OSİ arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptadık.

Çalışmamızda GHT ve preeklampsinin preterm doğum yapan annelerde miadında doğum yapanlara kıyasla daha sık olduğu görüldü. Gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerde oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun arttığı ve tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren bileşiklerin (TBARS) düzeyinin kan basıncı değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (172). Erdem ve arkadaşları (173) GHT olan annelerin kolostrumunda normotansif annelere kıyasla TAK ve sülfidril gruplarının düşük, TOS ve OSİ'nin ise yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda hem preterm hem term AS'nin TAK, TOS ve OSİ değerlerinin GHT olan ve olmayan anneler arasında benzer olduğu görüldü. Preeklampside meydana gelen zayıf trofoblast invazyonu ve uteroplasental arterlerdeki yeniden şekillenme; hipoksiyi, endotel disfonksiyonunu ve reaktif oksijen türlerini arttırmaktadır. Preeklampsi ile oksidatif stres arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (174). Preeklamptik annelerin kolostrumunda Vitamin A ve E düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (175). Çalışmamızda preeklampsi tanısı olan ve olmayan annelerin sütlerinde, TAK, TOS düzeyleri ve OSİ arasında fark saptanmadı. Preterm

ve term AS arasındaki oksidatif stres parametreleri farkının annede GHT veya preeklampsi varlığı ile ilişkili olmadığı düşünüldü.

Gestasyonel diyabetes mellitus olan gebelerde plazma oksidan düzeylerinin, GDM olmayan gebelere göre yüksek olduğu bildirilmiştir (176). Preterm bebeklerin GDM olan ve olmayan annelerinde TAK, TOS ve OSİ incelendiğinde, GDM tanılı annelerin matür süt TAK düzeyinde yükseklik saptandı. Matür süt OSİ değerleri GDM tanılı annelerde daha düşük bulundu. Literatürde GDM olan annelerin sütlerinde antioksidan/oksidan dengesini inceleyen çalışma yoktur. Çalışmamız bu ilişkiyi incelemek üzere planlanmamıştır. Güvenilir sonuçlar için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde preterm ve term AS'nin antioksidan özelliklerini karşılaştıran çalışmalar birbirleri ile çelişkili sonuçlar bildirmektedir ve çoğu çalışma az sayıda denek ile yürütülmüştür. Anne sütünün oksidan içeriği ve antioksidan/oksidan dengesini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Sandal ve arkadaşları (11) preterm ve term bebeklerin kolostrum TAK, TOS ve OSİ değerlerinin benzer olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmada preterm hasta grubunda gebelik haftası terme yakın bebekler ağırlıktadır. Preterm ve term hasta grupları arasında fark bulunmaması iki grubun gebelik haftalarının birbirlerine yakın oluşuna bağlı olabilir. Friel ve arkadaşları (7) deneysel olarak oluşturulan oksidatif strese dayanıklılığın preterm ve term bebeklerin anne sütlerinde laktasyonun tüm evrelerinde benzer olduğunu göstermişlerdir. Hanna ve arkadaşları (177) tarafından yapılan benzer bir çalışmada preterm ve term AS'nin antioksidan aktiviteleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki çalışmada da az sayıda AS örneği incelenmiştir. Gebelik haftaları daha küçük ve daha fazla sayıda preterm bebeğin anne sütlerinin incelendiği başka bir çalışmada ise kolostrum TAK düzeylerinin preterm AS'de daha yüksek olduğu bulunmuştur (12). Bu bulguların aksine Quiles ve arkadaşları (151) koenzim Q, TAK, α ve γ tokoferol düzeylerinin preterm bebeklerin kolostrum ve geçiş sütünde term bebeklere kıyasla düşük, matür sütte ise benzer olduğunu göstermiştir. Anne sütünün önemli antioksidan enzimleri olan SOD aktivitesi term AS'de, selenyum glutatyon peroksidaz aktivitesi ise preterm AS'de yüksek saptanmıştır(122). Xavier ve arkadaşlarının (178) yaptığı bir çalışmada preterm ve

term bebeklerin anne sütleri laktasyonun farklı evrelerinde karşılaştırılmıştır. Term bebeklerin kolostrum, geçiş sütü, matür süt TAK düzeyleri daha yüksek saptanmış, ancak sadece kolostrumdaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Biz çalışmamızda Quiles ve arkadaşlarına (151) benzer şekilde preterm bebeklerin kolostrum ve geçiş sütünde TAK değerlerini term bebeklerinkine kıyasla daha düşük, matür sütte ise benzer saptadık. Çalışmamızda aynı zaman TOS ve OSİ değerleri de preterm ve term bebeklerin anne sütlerinde karşılaştırıldı. Preterm bebeklerin AS'de TOS laktasyon boyunca term bebeklerden daha düşük bulundu, ancak fark matür sütte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgulara paralel olarak kolostrum ve geçiş sütü TAK ve TOS değerleri ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptandı. Antioksidan/oksidan dengesini en iyi yansıtan parametre olan OSİ preterm AS'de term AS ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Ancak aradaki fark sadece geçiş sütünde anlamlıdır. Preterm AS'de TAK term bebeklere göre düşük saptansa da TOS düzeylerinin de daha düşük oluşu ile antioksidan/oksidan dengesinin sağlandığı görülmektedir.

Çalışmamızda sekonder sonlanım noktalarımızdan biri laktasyonun seyri sırasında AS'de antioksidan/oksidanların dengesinin belirlenmesiydi. Term bebeklerde TAK'ın kolostrumda en yüksek olduğu ve laktasyonun seyri süresince azalarak matür sütte en düşük düzeylere indiği görüldü. Preterm bebeklerde de benzer şekilde TAK'ın giderek azaldığı, ancak TAK düzeylerindeki bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Total oksidan seviyesi ve OSİ term bebeklerde geçiş sütünde en yüksek, kolostrumda en düşük, preterm bebeklerde ise matür sütte en yüksek kolostrumda en düşük saptandı. Preterm bebeklerde geçiş sütü ve matür süte göre kolostrumdaki TOS ve OSİ'deki düşüklük anlamlı iken matür süt ve geçiş sütü arasındaki farklılık anlamlı değildi. Yapılan çalışmalar AS'nin antioksidan özelliğinin kolostrumda en yüksek olduğu ve laktasyonun seyri içerisinde azaldığını desteklemektedir (13,14,15,178). Oksidanlar ise kolostrumda en düşük düzeylerde olup laktasyonun seyri sırasında artma eğilimindedir (15). Yuksel ve arkadaşları (15) term bebeklerin AS'de laktasyonun seyri sırasında lipid peroksidasyonu son ürünü MDA'nın giderek arttığını, antioksidan nitrik oksit ve laktoferrin düzeyleri ile antioksidan enzimler katalaz ve SOD aktivitesinin ise

giderek azaldığını göstermiştir. Yazarlar beslenmenin erken dönemde kolostrum ile başlamasının önemini vurgulamışlardır. Xavier ve arkadaşlarının (178) yaptığı çalışmada da term bebeklerin AS'de TAK düzeylerinin kolostrumda en yüksek olduğu, laktasyon ilerledikçe TAK düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Kolostrum ile geçiş sütü ve matür süt TAK düzeyleri arasındaki fark anlamlı iken, geçiş sütü ile matür süt TAK düzeyi arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Sarı ve arkadaşları (13) ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak term AS'de TAK düzeylerinin giderek azaldığını TOS düzeylerinin ise geçiş sütünde en yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ezaki ve arkadaşları (152) preterm bebeklerin AS TAK düzeyleri ile postnatal yaş arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Total antioksidan kapasite hem endojen hem egzojen antioksidanları yansıtmaktadır. Anne sütünde zamanla TAK'ın azalması daha çok egzojen antioksidanların azalması ile ilişkilendirilmiştir. Term ve preterm AS'nin incelendiği bir çalışmada endojen antioksidan enzimler KAT, GP ve SOD aktivitesinin doğum sonrası giderek yükseldiği gösterilmiştir (7,122). Başka bir çalışmada hem egzojen hem endojen kaynaklı bir antioksidan olan koenzim Q'nun term bebeklerin AS'de laktasyon ilerledikçe azaldığı, ancak preterm bebeklerde başından beri düşük olup laktasyonun seyrinde düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada TAK'ın hem term hem de preterm AS'de giderek azaldığı saptanmıştır (151). Mehta ve arkadaşları (179) preterm bebeklerde AS TAK düzeyi ile biyoaktif proteinlerin ilişkileri araştırdıkları çalışmalarında, TAK düzeyinin kolostrumda en yüksek olup laktasyon ilerledikçe düştüğünü aynı zamanda biyoaktif proteinlerden leptin, lizozim, laktoferrin düzeylerinin TAK ile korelasyon gösterdiğini saptanmıştır.

Aynı emzirme seansının, başlangıcı ve sonunda AS içeriği değişmektedir. Yapılan çalışmalar, emzirmenin başlangıcında karbonhidrattan zengin ve ön süt ile emzirmenin sonundaki yağdan zengin ve yoğunluğu fazla olan son sütün içerik açısından birbirinden farklı olduğunu göstermiştir (97,133,135). Aynı emzirme seansında son süt, A ve E vitaminleri açısından da önsüte göre daha zengindir (137). Çalışmamız AS'de aynı emzirme seansındaki ön süt ve son sütün antioksidan ve oksidan içeriğini bir arada inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda sadece geçiş sütü ve matür sütten ön süt ve son süt örnekleri alınmıştır. Kolostrumundan zengin içeriği nedeniyle çok değerli olması ve volüm olarak az salgılanması nedeniyle sadece tek

örnek alınmış, ön sütün son süt ile karşılaştırması yapılmamıştır. Preterm ve term bebeklerin geçiş sütleri ve matür sütleri karşılaştırıldığında, preterm bebeklerin matür süt TAK ve TOS düzeylerinin son sütte ön süte göre yüksek olduğu saptandı. Geçiş sütünde ise aynı emzirme seansı içinde TAK ve TOS düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı emzirme seansında OSİ açısından anlamlı fark saptanmadı. Matür sütün kolostrum ve geçiş sütüne göre, son sütün ise ön süte göre daha fazla lipid içerdiği bilinmektedir. Preterm bebeklerin matür sütünde son süt TOS'un yüksek olması artmış lipid oranı ve meydana gelen lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirilebilir. Total antioksidan kapasite ise son sütte yağda çözelen vitaminlerin daha yüksek düzeylerde olması ve artmış oksidanların etkisiz hale getirilebilmesi için artan enzimatik antioksidanlarla açıklanabilir. Term bebeklerin geçiş ve matür sütlerinde ise preterm bebeklerden farklı olarak ön süt ve son süt TAK düzeyleri benzer bulundu. Term AS'de geçiş sütü TOS ve OSİ ön sütte, son süte göre anlamlı derecede yüksek iken; matür sütte TOS düzeyi ve OSİ açısından fark saptanmadı.

Çalışmamızda preterm bebeklerin oksidatif stres ilişkili hastalıkları ile AS TAK, TOS düzeyi ve OSİ arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışmamızın hasta sayısı ve metodoloji olarak AS içeriğinin preterm bebeklerde oksidatif stres ilişkili hastalıklarla ilişkisini incelemek üzere dizayn edilmemiş olmasıdır. Oksidatif stres bu hastalıkların patogenezinde suçlanan faktörlerden sadece bir tanesidir. Ancak sonuçları etkileyecek birçok farklı durum söz konusudur. Anne sütünün antioksidan/oksidan içeriğinin oksidatif stres ilişkili hastalıklar üzerine etkisini incelemek için, daha yüksek hasta sayıları ile eşlik edebilecek diğer risk faktörlerinin birlikte değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız sırasında anne sütleri term bebek annelerinden bebeklerini kontrole getirdiği sırada, preterm bebek annelerinden ise ziyaret saatlerinde bebek beslenmesinden hemen önce hastanede standart bir yöntemle toplandı ve saklandı. Anne sütünün içeriği gün içerisinde, emzirme aralıklarına ve son öğünde tüketilen gıdalara göre değişkenlik gösterebilmektedir (180). Anne sütlerinin toplanma saatlerinin, önceki emzirmeyle arada geçen sürenin ve son öğünde tüketilen gıdaların standart olmayışı çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilecek diğer bir faktör anne sütlerinin dondurulması ve -80°C saklandıktan sonra çalışılmış olmasıdır. Buzdolabında saklama veya dondurma/çözdürme

süreçlerinin AS'nin antioksidan özelliklerini etkilediği bilinmektedir (178). Dondurularak saklanmadan en az etkilenen süt kolostrumdur. Üç ay süresince -80°C'de saklanan kolostrum örneklerinde TAK'da değişiklik olmadığı, ancak geçiş sütü ve matür sütün TAK düzeylerinin anlamlı dercede azaldığı saptanmıştır. Dondurma ve -80°C de saklamanın TOS'u etkilemediği görülmüştür (13,163). Çalışmamızda da geçiş sütü ve matür süt TAK düzeylerini dondurma ve saklama süreçleri etkilenmiş olabilir. Ayrıca örnekler her ne kadar sağıldıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda dondurulmuş ve çözünme sonrası hemen çalışılmış olsa da, sütün sağılması, taşınması ve çözüldükten sonra çalışılması sırasında bir süre ışık ve ısı maruziyeti söz konusudur. Işık maruziyeti özellikle kolostruma kıyasla lipid ve serbest yağ asidi içeriği daha yüksek olan geçiş sütü ve matür sütte lipid peroksidasyonunun artmasına neden olmuş olabilir (173,181,182). Geçiş sütü ve matür sütte TOS'un kolostruma göre yüksek saptanması bir ölçüde lipid içeriğinin fazla oluşu ile açıklanabilir. Yine benzer şekilde son sütte lipid miktarının daha yüksek olması (183) nedeniyle içeriğindeki oksidanlar zamanla yükselmiş olabilir. Preterm bebekler özellikle ilk haftalarda medikal olarak instabil oluşları ve emme yutma koordinasyonlarının yetersiz oluşu nedeniyle doğrudan anne göğsünü emerek beslenemezler. Preterm AS sıklıkla sağılarak saklanır ve orogastrik tüple bebeğe verilir. Preterm bebekler çalışmamızdakine benzer süreçlerden geçmiş AS ile beslenmektedir. Sonuç olarak çalışmamızda AS'nin maruz kaldığı manipulasyonlar içeriğinde değişikliklere neden olmuş olsa bile sonuçlarımız preterm bebek beslenmesinde kullanılan AS'nin özelliklerini yansıtmaktadır.

Anne sütünün antioksidan kapasitesi laktasyonun seyrinde giderek azalmasına ve dondurma ve saklama süreçlerinden etkilenmesine rağmen yapılan çalışmalarda her zaman formuladan daha yüksek bulunmuştur. Preterm anne sütünün de antioksidan kapasitesi preterm formulalardan üstündür (7,152). Anne sütü ile beslenen preterm bebeklerin idrarında hidroksil radikaline bağlı protein ve DNA hasarını gösteren belirteçler preterm formula ile beslenen bebeklerden daha düşük bulunmuştur (184).

Sonuçlarımız, örneklem büyüklüğü hesaplanarak yürütülen, oksidatif stres açısından en riskli olan orta, çok ve ileri derece preterm bebeklerin alındığı, laktasyonun seyri sırasında total antioksidan ve oksidan düzeylerini bir arada

değerlendirildiği bir çalışmayla elde edilmiş olması açısından değerlidir. Çalışmamız preterm AS'de antioksidan/oksidan dengesinin korunduğunu ve geçiş sütünde OSİ'nin term AS'den daha düşük olduğunu göstermiştir. Kolostrum oksidatif stresin en yoğun olduğu yaşamın ilk günlerinde yüksek antioksidan içeriği, düşük oksidan düzeyleri ile yenidoğan bebeği desteklemektedir. Prematüre bebeklerde oksidatif stres ilişkili riskler ilk haftalarda yoğun olarak devam etmektedir. Özellikle çok ve ileri derecede prematüre bebekler solunum problemlerinden kaynaklanan uzamış yüksek oksijen maruziyeti, enfeksiyon ve enflamasyona yatkınlık gibi nedenlerden dolayı ciddi risk altındadır. Preterm ve term AS'de TOS ve OSİ laktasyonun geçiş döneminden itibare yükselme eğilimindedir. Preterm AS'nin OSİ'sinin bu geçiş döneminde term AS'den daha düşük bulunmuş olması, oksidatif stres ilişkili hastalıkların temellerinin atıldığı bu dönemde AS'nin preterm bebeğe koruyuculuk sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber, preterm AS'de antioksidan kapasitenin term AS'ye kıyasla kolostrumdan itibaren düşük oluşu ve laktasyon seyrinde bir miktar azalıyor olması AS'nin antioksidanlarla zenginleştirilmesinin oksidatif stres açısından riskli olan preterm bebeğe fayda sağlayabileceği düşüncesini doğurmaktadır. Antioksidan olan vitamin A'nın rutin dozların üzerinde suplementasyonu, çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde ROP ve BPD'yi azaltmaktadır (185). Ancak SOD, N-asetil sistein, vitamin E ve vitamin C'nin BPD'ye karşı korumadığı gösterilmiştir (49). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde AS'nin mineral, enerji ve protein içeriğinin arttırılması için kullanılan AS güçlendiricileri aynı zamanda antioksidan olan A,C ve E vitaminlerini içermektedir (138). Ancak AS güçlendiricilerinin vitamin içeriği bebeğin günlük ihtiyacını karşılayacak miktarlardadır ve yeterli antioksidan koruma sağlamayabilir. Hangi antioksidanların ne dozda oksidatif stresden korunma sağlayabileceğini gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Anne sütünün içeriğindeki birçok madde anne plazmasındaki düzeyleri yansıtmaktadır (120). Annenin gebelik sırasında antioksidan vitamin alımının kolostrum ve geçiş sütünün, laktasyon sırasında antioksidan vitamin alımının ise geçiş sütü ve matür sütün antioksidan içeriği ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (186). Anne sütünün zenginleştirilmesi yerine anne diyetinin antioksidanlarca zenginleştirilmesi de düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda gebelik haftası 23-33 hafta aralığında olan 45 preterm ve gebelik haftası 37-40 hafta aralığında olan 41 term bebeğin anne sütlerinde laktasyonun farklı evrelerinde ve aynı emzirme seansının başında ve sonunda TAK, TOS ve OSİ değerleri incelenmiştir. Term ve preterm bebekler SGA oranı, cinsiyet dağılımı, AS ve formula ile beslenme oranları açısından benzer bulunmuştur. Sezeryan doğum oranı preterm bebek grubunda daha yüksek saptanmıştır. Cinsiyet, SGA olma ve doğum şeklinin kolostrum, geçiş sütü veya matür sütün TAK, TOS ve OSİ değerleri üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.
2. Çalışmaya alınan preterm bebek annelerinin term bebek annelerinden yaşca daha büyük olduğu görülmüştür. Annelerin yaşları ile kolostrum TAK ve kolostrum TOS düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Annelerin yaşları ile OSİ arasında korelasyon bulunamamıştır. Preterm ve term bebek anneleri gebelikte kilo alımı, vücut kitle indeksi, laktasyon süresince multivitamin ve gestasyonel diyabet sıklığı açısından benzer bulunmuştur. Annelerin vücut kitle indeksi ile geçiş sütü OSİ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ile TAK ve TOS düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Gestasyonel diyabetes mellitus olan preterm bebek annelerinin matür sütlerinde TAK GDM olmayanlara göre yüksek, OSİ ise düşük saptanmıştır. Term bebek annelerine GDM olma ve AS TAK, TOS ve OSİ arasında ilişki saptanmamıştır. Gestasyonel Hipertansiyon ve preeklampsi preterm bebek anneleri arasında daha sık saptanmıştır. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi tanısı olan ve olmayan annelerin sütlerinde, TAK, TOS ve OSİ arasında fark saptanmamıştır.
3. Preterm bebeklerin kolostrum ve geçiş sütünde TAK değerleri term bebeklerinkine kıyasla daha düşük, matür sütte ise benzer saptanmıştır. Preterm bebeklerin AS'de TOS laktasyon boyunca term bebeklerden daha düşük bulunmuştur, ancak fark matür sütte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgulara paralel olarak kolostrum ve geçiş sütü TAK ve TOS değerleri ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Antioksidan/oksidan dengesini en iyi yansıtan parametre olan OSİ preterm AS'de term AS ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Ancak aradaki fark sadece

geçiş sütünde anlamlıdır. Preterm AS'de, TAK term bebeklere göre düşük saptansa da, TOS düzeylerinin de daha düşük oluşu ile antioksidan/oksidan dengesinin sağlandığı görülmektedir.

4. Term bebeklerde TAK'ın kolostrumda en yüksek olduğu ve laktasyonun seyri süresince azalarak matür sütte en düşük düzeylere indiği saptanmıştır. Preterm bebeklerde de benzer şekilde TAK'ın giderek azaldığı, ancak TAK düzeylerindeki bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Total oksidan seviyesi ve OSİ term bebeklerde geçiş sütünde en yüksek, kolostrumda en düşük, preterm bebeklerde ise matür sütte en yüksek kolostrumda en düşük saptanmıştır. Preterm bebeklerde geçiş sütü ve matür süte göre kolostrumdaki TOS ve OSİ'deki düşüklük anlamlı iken matür süt ve geçiş sütü arasındaki farklılık anlamlı değildi.
5. Çalışmamız preterm ve term AS'de aynı emzirme seansında ön süt ve son sütün antioksidan ve oksidan içeriğini bir arada inceleyen ilk çalışmadır. Preterm bebeklerin matür süt TAK ve TOS düzeylerinin son sütte ön süte göre yüksek olduğu saptanmıştır. Geçiş sütünde aynı emzirme seansı içinde TAK ve TOS düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Preterm AS'de, ön süt ve son sütün OSİ'si benzer bulunmuştur. Term bebeklerin geçiş ve matür sütlerinde ise preterm bebeklerden farklı olarak ön süt ve son süt TAK düzeyleri benzer bulunmuştur. Term AS'de geçiş sütü TOS ve OSİ ön sütte son süte göre anlamlı derecede yüksek iken matür sütte TOS düzeyi ve OSİ açısından fark saptanmamıştır.
6. Preterm bebeklerin oksidatif stres ilişkili hastalıkları ile AS TAK, TOS düzeyi ve OSİ arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışmamız metodoloji olarak bu ilişkiyi test etmek üzere planlanmamıştır. Anne sütünün antioksidan/oksidan içeriğinin oksidatif stres ilişkili hastalıklar üzerine etkisini incelemek için, daha yüksek hasta sayıları ile eşlik edebilecek diğer risk faktörlerinin birlikte değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
7. Sonuçlarımız, örneklem büyüklüğü hesaplanarak yürütülen, oksidatif stres açısından en riskli olan orta, çok ve ileri derece preterm bebeklerin alındığı, laktasyonun seyri sırasında total antioksidan ve oksidan düzeylerini bir arada değerlendirildiği bir çalışmayla elde edilmiş olması açısından değerlidir.

Çalışmamız preterm AS'de antioksidan/oksidan dengesinin korunduğunu ve geçiş sütünde OSİ'nin term AS'den daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak preterm AS'de antioksidan kapasitenin term AS'ye kıyasla kolostrumdan itibaren düşük oluşu ve laktasyon seyrinde bir miktar azalıyor olması AS'nin veya anne diyetinin antioksidanlarla zenginleştirilmesinin oksidatif stres açısından riskli olan preterm bebeğe fayda sağlayabileceği düşüncesini doğurmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stres and antioxidant defense. World Allergy Organ J. 2012;5(1):9-19.
2. Escobar J, Cernada M, Vento M. Oxygen and oxidative stress in the neonatal period. Redox Biol. 2017;12:674-81.
3. Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. Br Med Bull. 1993;49(3):668-78.
4. Perrone S1, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Marzocchi B, Proietti F, Iacoponi F, Capitani S, Buonocore G. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. Early Hum Dev. 2010;86(4):241-4.
5. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2005;115:496-506.
6. Wada Y, Lönnerdal B. Bioactive peptides derived from human milk proteins - mechanisms of action. J Nutr Biochem. 2014;25(5):503-14.
7. Friel JK, Martin SM, Langdon M, Herzberg GR, Buettner GR. Milk from mothers of both premature and full-term infants provides better antioxidant protection than does infant formula. Pediatr Res. 2002;51(5):612-8.
8. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. J Pediatr. 2013;162:17-25.
9. Boyce C, Watson M, Lazidis G, Reeve S, Dods K, Simmer K, McLeod G. Preterm human milk composition: a systematic literature review. Br J Nutr. 2016;116(6):1033-45.
10. Kreissl A, Zwiauer V, Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Jilma B, Berger A, Haiden N. Human milk analyser shows that the lactation period affects protein levels in preterm breastmilk. Acta Paediatr. 2016;105(6):635-40.
11. Sandal G, Uras N, Gokmen T, Oguz SS, Erdeve O, Dilmen U. Assessment of oxidant/antioxidant system in newborns and their breast milks. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(5):540-3.

12. Turhan AH, Atici A, Muşlu N. Antioxidant capacity of breast milk of mothers who delivered prematurely is higher than that of mothers who delivered at term. Int J Vitam Nutr Res. 2011;81(6):368-71.

13. Sarı FN, Akdag A, Dizdar EA, Uras N, Erdeve O, Erel O, Dilmen U. Antioxidant capacity of fresh and stored breast milk: is -80°C optimal temperature for freeze storage?. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(6):777-82.

14. Marinkovic V, Rankovic-Janevski M, Spasic S, Nikolic-Kokic A, Lugonja N, Djurovic D, Miletic S, Vrvic MM, Spasojevic I. Antioxidative activity of colostrum and human milk: Effects of pasteurization and storage. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(6):901-6.

15. Yuksel S,Yigit AA, Cinar M, Atmaca N, Onaran Y, Oxidant and antioxidant status of human breast milk during lactation period. Dairy Sci Technol. 2015;95:295-302.

16. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem 2004;37:277-85.

17. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;38(12):1103-11.

18. Carlo WA. The newborn infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics.19th ed. USA-Elsevier Health Sciences.2011.p.532-540.

19. Stanton BF, Behrman RE. Overview of pediatrics. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics.19th ed. USA- Elsevier Health Sciences. 2011.p.1-13.

20. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the defining "term" pregnancy workgroup. JAMA. 2013;309(23):2445-6.

21. Okumuş N. Prematüre ve sorunlarına genel bakış. İç: Okumuş N, editör. Hayata prematüre başlayanlar. Ankara: Aysun Yayıncılık; 2012.s.13-31

22. Howson CP, Kinney M, Lawn JE. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2012.p.1-126.

23. World Health Organization. Preterm Birth. http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth html [19/02/2018].

24. Walsh MC, Fanaroff AA. Epidemiology and perinatal services. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editörs. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant. 9th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011.p.19-32.

25. Carlo WA. The high-risk infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics.19th ed. USA-Elsevier Health Sciences. 2011.p.552-564.

26. Thilo EH, Rosenberg AA. The newborn infant. In: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR, editors. Lange current diagnosis and treatment. 20th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill. 2010.p.1-67.

27. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. J Clin Exp Invest. 2015;6 (3):331-6.

28. Sezer K, Keskin M. Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. F Ü Sağ Bil Vet Derg. 2014;28(1):49-56.

29. Karabulut H , Gülay MŞ. Serbest radikaller. MAKÜ Sağ Bil Enst Derg. 2016; 4(1):50-9.

30. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull.1993;49(3):481-93.

31. Dündar Y, Aslan R. Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller-antioksidanlar. İç: Dündar Y, Aslan R,editör. Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları;2000.s.5-22.

32. Şenses V, Özyazgan S, Akkan AG. Serbest oksijen radikalleri -1: Vücuttaki antioksidan sistemler. Türk Aile Hekimi Derg. 1999;3(1-2):5-11.

33. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 1995;41:1819-28.

34. Vladimirov IuA. Free radicals and antioxidants. Vestn Ross Akad Med Nauk.1998;7:43-51.

35. Siu GM, Draper HH. Metabolism of malonaldehyde in vivo and in vitro. Lipids. 1982;17:349-55.

36. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. J Neurochem. 1992;59(5):1609-23.

37. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem. 1993;26(5):351-7.

38. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets and their implication in various diseases. Indian J Clin Biochem. 2015;30(1):11-26.

39. Traverse JH, Nesmelov YE, Crampton M, Linstrom P, Thomas DD, Bache RJ. Measurement of myocardial free radical production during exercise using EPR spectroscopy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290(6):2453-8.

40. Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, Van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. Early Hum Dev. 2003;71:111-6.

41. Vlachos GD, Bartzeliotou A, Schulpis KH, Partsinevelos GA, Lazaropoulou C, Papadima C, Papastamataki M, Antsaklis A, Papassotiriou I. Maternal-neonatal serum paraoxonase 1 activity in relation to the mode of delivery. Clin Biochem. 2006;39(9):923-8.

42. Maltepe E, Saugstad OD. Oxygen in health and disease: regulation of oxygen homeostasis-clinical implications. Pediatr Res. 2009;65(3):261-8.

43. Friel JK, Friesen RW, Harding SV, Roberts LJ. Evidence of oxidative stres in full-term healthy infants. Pediatr Res. 2004;56(6):878-82.

44. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sánchez-Illana A, Nuñez-Ramiro A, Kuligowski J, Cháfer-Pericás C, Cernada M, Escobar J, Vento M. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. Redox Biol. 2017;12:674-81.

45. Yzydorczyk C, Mitanchez D, Buffat C, Ligi I, Grandvuillemin I, Boubred F, Simeoni U. Oxidative stress after preterm birth: origins, biomarkers, and possible therapeutic approaches. Arch Pediatr. 2015;22(10):1047-55.

46. Ozsurekci Y, Aykac Kubra. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 2768365.

47. Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman Ö. Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi, Türk Neonatoloji Derneği. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2017/12/Respiratuvar-Distres-Sendromu-ve-Surfaktan-Tedavi-Rehberi-2018.pdf [09/04/2018].

48. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. Respir Care. 2003;48:279-86.

49. Arslan S, Toygar AK, Oğuz S. Bronkopulmoner Displazi Korunma, Tedavi ve İzlem Rehberi, Türk Neonatoloji Derneği. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2018/01/tnd_bpd_rehberi_2018.pdf [09/04/2018].

50. Saugstat OD. Oxygen and oxidative stres in bronkopulmonary dysplasia. J Perinatal Med. 2010;28:1-7.

51. Ballard PL, Truog WE, Merrill JD, Gow A, Posencheg M, Golombek SG, Parton LA, Luan X, Cnaan A, Ballard RA. Plasma biomarkers of oxidative stress: relationship to lung disease and inhaled nitric oxide therapy in premature infants.Pediatrics. 2008;121(3):555-61.

52. Ahola T, Fellman V, Kjellmer I, Raivio KO, Lapatto R. Plasma 8-isoprostane is increased in preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia or periventricular leukomalacia. Pediatr Res. 2004;56:88-93.

53. Bhandari V. Hyperoxia-derived lung damage in preterm infants. Semin Fetal Neonatal Med. 2010;15:223-29.

54. Sarıcı ÜS. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2006; 49: 60-70.

55. Inder TE, Graham P, Sanderson K, and Taylor BJ. Lipid peroxidation as a measure of oxygen free radical damage in the very low birthweight infant. Arch Dis Child.1994;70:107-11.

56. Manar MH, Brown MR, Gauthier TW, Brown LA. Association of glutathione-S-transferaseP1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol. 2004;24:30-5.

57. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Lemons JA, Stevenson DK, Bauer CR, Korones SB, Fanaroff AA. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 1999;340(25):1962-8.

58. Watts JL, Milner R, Zipursky A, Paes B, Ling E, Gill G, Fletcher B, Rand C. Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1,500 g birth weight. Eur Respir J. 1991;4(2):188-90.

59. Saugstad OD. Broncopulmonary dysplasia-oxidative stres and antioxidants. Semin Neonatal. 2003;8:39-49.

60. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix- intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. editor. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia:W.B Saunders Co; 2008.p.517-88.

61. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventriküler kanama. İst Tıp Fak Derg. 2011;74(2):43-6.

62. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. N Engl J Med. 2000;343:378-84.

63. Tataranno ML, Perrone S, Buonocore G. Plasma biomarkers of oxidative stress in neonatal brain injury. Clin Perinatol. 2015;42(3):529-39.

64. Baud O, Greene AE, Li J, Wang H, Volpe JJ, Rosenberg PA. Glutathione peroxidase-catalase cooperativity is required for resistance to hydrogen peroxide by mature rat oligodendrocytes. J Neurosci. 2004;24(7):1531-40.

65. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2016, Türk Neonatoloji Derneği. http://neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/premature_retinopatisi_rehberi.pdf. [10/05/2018].

66. Akkoyun İ. Prematüre retinopatisinin patofizyolojisi. Turk J Ophthalmol. 2012;42:63-7.

67. Aydın ÜT, Aydın H, Çekiç O. Oksidatif stres ve prematüre retinopatisi. Turk J Ophthalmol. 2014;44:223-7.

68. Garg U, Jain A, Singla P, Beri S, Garg R, Saili A. Free radical status in retinopathy of prematurity. Indian J Clin Biochem. 2012;27(2):196-9.

69. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. Lancet. 2006;368(9543):1271-83.

70. Mutinati M, Pantaleo M, Roncetti M, Piccinno M, Rizzo A, Sciorsci RL. Oxidative stress in neonatology: a review. Reprod Domest Anim. 2014;49(1):7-16.

71. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Aversa S, Reiter RJ, Antonuccio P, Centorrino A, Romeo C, Impellizzeri P, Gitto E. Oxidative stress-mediated damage in newborns with necrotizing enterocolitis: a possible role of melatonin. Am J Perinatol. 2015;32(10):905-9.

72. Aydemir C, Dilli D, Uras N, Ulu HO, Oguz SS, Erdeve O, Dilmen U. Total oxidant status and oxidative stress are increased in infants with necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg. 2011;46(11):2096-100.

73. Çetinkaya M, Köksal N. Nekrotizan enterokolit. Güncel Pediatri. 2004;2:146-51.

74. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Cornacchione S, Longini M, Proietti F, Soubasi V, Benders MJ, Van Bel F, Buonocore G. May oxidative stress biomarkers incord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants?. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25:128-31.

75. Miller MJ, McNeill H, Mullane KM, Caravella SJ, Clark DA. SOD prevents damage and attenuates eicosanoid release in a rabbit model of necrotizing enterocolitis. Am J Physiol.1988;255:556-65.

76. Ozdemir R, Yurttutan S, Sarı FN, Uysal B, Unverdi HG, Canpolat FE, Erdeve O, Dilmen U. Antioxidant effects of N-acetylcysteine in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg. 2012;47(9):1652-7.

77. Kul M, Vurucu S, Demirkaya E, Tunc T, Aydinoz S, Meral C, Kesik V, Alpay F. Enteral glutamine and/or arginine supplementation have favorable effects on oxidative stress parameters in neonatal rat intestine. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(1):85-9.

78. Chiruvolu A, Jaleel M. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. Early Hum Dev. 2009;85(3):151-5.

79. Flanagan M, Yeager S, Weindling S. Cardiac disease. In: MacDonald Mhairi G, Seshia Mary M. K, Mullett Martha D, editors. Avery's Neonatology pathophysiology and management of the newborn. 6th ed. U.S.A: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.633-709.

80. Fay FS. Guinea pig ductus arteriosus. I. Cellular and metabolic basis for oxygen sensitivity. Am J Physiol. 1971;221(2):470-9.

81. Reeve HL, Tolarova S, Nelson DP, Archer S, Weir EK. Redox control of oxygen sensing in the rabbit ductus arteriosus.J.Physiol.2001;533:253-61.

82. Hamrick SEG, Hansman G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics. 2010;125(5):1020-30.

83. E Ayşe. Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. J Clin Anal Med. 2017:69-73.

84. Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in fetal and neonatal diseases. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(12):2575-8.

85. Tınaztepe K, Yurdakök M, Kınık E, Coşkun T. Anne sütü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 1991;34(4):321-51.

86. Bertan M, Özcebe H. 2000'li yıllarda herkese sağlık kavramı içinde anne sütü. Katkı Pediatri Dergisi. 1991;5(6):649-55.

87. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding a commentary in celebration of the international year of the child,1979. Pediatrics.1978:62(4):591-601.

88. American Academy of Pediatrics. Workgroup on breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 1997;100:1035-9.

89. Samur G. Anne sütü /emzirmenin bebek ve anne için yararları. İç: Samur G, editör. Anne sütü. Ankara. Klasmat Matbaacılık; 2008.s.9-12.

90. Horta, BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses. Geneva: World Health Organization; 2007.p.1-57.

91. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, Van Goudoever J. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(1):112-25.

92. Lawrence RA, Lawrence RM. Biochemistry of human milk. In: Lawrence RA, Lawrence RM, editors. Breastfeeding. A guide for the medical profession. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.p.105-70.

93. Hosea Blewett HJ, Cicalo MC, Holland CD, Field CJ. The immunological components of human milk. Adv Food Nutr Res. 2008;54:45-80.

94. Samur G. Mature (olgun) anne sütünün enerji ve besin ögeleri bileşimi. İç: Samur G, editör. Anne sütü. Ankara. Klasmat Matbaacılık; 2008.s.12-17.

95. Samur G, Topcu A, Turan S. Trans fatty acids and fatty acid composition of mature breast milk in turkish women and their association with maternal diet's. Lipids. 2009;44(5):405-13.

96. Köksal N, Akpınar R, Köse H, Sayrım K. Prematüre ve Yenidoğan Beslenmesi – Güncel Pediatri. 2003;1:59-72.

97. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of infant feeding: Key features of breast milk and infant formula. Nutrients. 2016;8(5):279.

98. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. Am. J. Clin. Nutr. 2003;77(6):1537S-43S.

99. Lonnerdal B. Human milk proteins: key components for the biological activity of human milk. Adv Exp Med Biol. 2004;554:11-25.

100. Adamkin DH. Mother’s milk, feeding strategies, and lactoferrin to prevent necrotizing enterocolitis. J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:25S-9S.

101. Ripps H, Shen W. Review: taurine: a "very essential" amino acid. Mol Vis. 2012;18:2673-86.

102. Agostoni C, Carratu B, Boniglia C, Lammardo AM, Riva E, Sanzini E. Free glutamine and glutamic acid in casien in human milk through a three-month lactation period. J. Pediatry. Gastroenterol. Nutr. 2000;31:508-12.

103. Özalp İ. Anne sütü ve anne sütü ile beslenme. Katkı Pediatri Dergisi.1996;1:37-53.

104. Özalp İ. Besleyici olarak anne sütü. Katkı Pediatri Dergisi.1991;12:510-520.

105. Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, Dimonda C, Hamill A, Bhutta AQ, Coronel E, Wilschanski M, Stephens AJ, Driscoll DF, Bistrian BR, Ware JH, Zaman MM, Freedman SD. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. J Pediatr. 2011;159(5):743-49.

106. Li C, Solomons NW, Scott ME, Koski KG. Minerals and trace elements in human breast milk are associated with guatemalan infant anthropometric outcomes within the first 6 months. J Nutr. 2016;146(10):2067-74.

107. Lepage P, Van de Perre P. The immune system of breast milk: antimicrobial and anti-inflammatory properties. Adv Exp Med Biol. 2012;743:121-37.

108. Goldman AS, Thorpe LW, Goldblum RM, Hanson LA. Anti-inflamatory properties of human milk. Acta Paediatr Scand. 1986;75(5):689-95.

109. Usta B, Ersan LY. Sütün antioksidan enzimleri ve biyolojik etkileri. U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi. 2013;27(2):123-30.

110. Lindmark-Månsson H, Akesson B. Antioxidative factors in milk. Br J Nutr. 2000;84(1):103-10.

111. Kanyshkova TG, Babina SE, Semenov DV, Isaeva N, Vlassov AV, Neustroev KN, Kul'minskaya AA, Buneva VN, Nevinsky GA. Multiple enzymic activities of human milk lactoferrin. Eur J Biochem. 2003;270(16):3353-61.

112. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. Kocatepe Vet J. 2009;2(2):56-60.

113. Meister A. Glutathione Metabolism. Methods Enzymol. 1995;251:3-7.

114. Meister A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; application in research and therapy. Pharmacol Ther. 1991;51:155-85.

115. Aksoy Y. Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. Türkiye Klinik Tıp Bilimleri. 2002;22:442-48.

116. White E, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6:769-74.

117. Pekiner BD. Vitamine as an antioxidant. J. Fac Pharm. 2003;32:243-67.

118. Pham-Huy LA,He H, Pham-Huyc C. Free radicals,antioksidants in disease and health. Int J of Biomedical Sci. 2008;4:89-96.

119. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997;3(4):92-5.

120. Wasowicz W, Gromadzinska J, Szram K, Rydzynski K, Cieslak J, Pietrzak Z. Selenium, zinc, and copper concentrations in the blood and milk of lactating women. Biol Trace Elem Res. 2001;79(3):221-33.

121. Gürkan AS, Dündar OB. Coenzyme Q_{10}. J. Fac. Pharm. 2005;34(2):129-54.

122. L'Abbe MR, Friel JK. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content of human milk from mothers of premature and full-term infants during the first 3 months of lactation. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31(3):270-4.

123. Alpinar A, Torun E, Özkaya E, Uzuner S, Erenberk U. Anne sütü ve mama ile beslenen süt çocuklarında toplam antioksidan düzeylerinin karşılaştırması. Türk Ped Arş. 2012;47:95-8.

124. Giray H. Anne sütüyle beslenme. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004;13(1):12-15.

125. Sanal Ö. Anne Sütünün İmmünolojik Özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi. 1991; 5(6): 521-5.

126. Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. 2016;62(6):584-93.

127. Golinelli LP, Aguila EMD, Paschoalin VMF , Silva JT and Conte-Junior CA. Functional Aspect of Colostrum and Whey Proteins in Human Milk. J Hum Nutr Food Sci. 2014;2(3):1035.

128. Godhia ML, Patel N. Colostrum- its composition, benefits as a nutraceutical- a review. Curr Nutr Food Sci. 2013;1(1):37-47.

129. McGrath BA, Fox PF, McSweeney PLH, Kelly AL. Composition and properties of bovine colostrum: a review. Dairy Sci. &Technol. 2016;96:133-58.

130. Britigan BE, Serody JS, Cohen MS. The role of lactoferrin as an anti-inflammatory molecule. Adv Exp Med Biol. 1994;357:143-56.

131. Elfstrand L, Månsson HL, Paulsson M,Nyberg L, Åkesson B. Immunglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrum and the effects of processing. Int. Dairy J. 2002;12(11):879-87.

132. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. BMC Pediatr. 2014;14:216.

133. Valentine CJ, Hurst NM, Schanler RJ. Hindmilk improves weight gain in low-birth-weight infants fed human milk. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994;18(4):474-7.

134. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Sağlıklı Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi, Türk Neonatoloji Derneği. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/term_beslenme_2018.pdf. [09/04/2018]

135. Bishara R, Dunn MS, Merko SE, Darling P. Nutrient composition of hindmilk produced by mothers of very low birth weight infants born at less than 28 weeks'gestation. J Hum Lact. 2008;24(2):159-67.

136. Kent JC. How breastfeeding works. J Midwifery Womens Health. 2007;52(6):564-70.

137. Nielsen SD, Beverly RL, Dallas DC.Peptides Released from foremilk and hindmilk proteins by breast milk proteases are highly similar. Front Nutr. 2017;4:54.

138. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi, Türk Neonatoloji Derneği. http://neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/premature_rehber_2018.pdf. [09/04/2018].

139. American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012;129(3): 827-41.

140. Aydın İ, Özgürtaş T, Turan Ö, Koç E, Hırfanoğlu İM. Preterm ve term yenidoğanların anne sütünün biyokimyasal karşılaştırması. Türk Biyokimya Dergisi 2009;34 (4);242-9.

141. Hibbard CM, Brooke OG, Carter ND, Haug M, Harzer G. Variations in the composition of breast milk during the first 5 weeks of lactation: Implications for the feeding of preterm infants. Arch Dis Child. 1982;57:658-62.

142. Guerrini P, Bosi G, Chierici R,Fabbri A. Human milk: Relationship of fat content with gestational age. Early Hum Dev. 1981;5(2): 187-94.

143. Atkinson SA, Anderson GH, Bryan MH. Human milk: Comparison of the nitrogen composition in milk from mothers of premature and fullterm infants. Am J Clin Nutr. 1980;33(4):811-15.

144. Atkinson SA, Radde IC, Chance GW, Bryan MH, Anderson GH. Macromineral content of milk obtained during early lactation from mothers of premature infants. Early Hum Dev. 1980;4(1):5-14.

145. Rassin DK, Gaull GE, Heinonen K, Raiha NCR. Milk protein quantity in low birth weight infant II- Effects of selected aliphatic aminoasids in plasma and urine. Pediatrics. 1997;59:407-22.

146. Yılmaz M, Satar M, Atıcı A, Hazır M, Konar A. Prematür ve matür bebek anne sütünün protein, whey proteini, yağ, laktoz ve enerji içeriği. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 1996;39:449-56.

147. Bhatia J. Human milk and the premature infant. J Perinatol. 2007;27:71-4.

148. Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. Clin Nutr. 2011;30(2):215-20.

149. Narang AP, Bains HS, Kansal S, Singh D. Serial composition of human milk in preterm and term mothers. Indian J Clin Biochem. 2006;21(1):89-94.

150. Mimouni FB, Lubetzky R, Yochpaz S, Mandel D. Preterm human milk macronutrient and energy composition: a systematic review and meta-analysis. Clin Perinatol. 2017;44(1):165-72.

151. Quiles JL, Ochoa JJ, Ramirez-Tortosa MC, Linde J, Bompadre S, Battino M, Narbona E, Maldonado J, Mataix J. Coenzyme Q concentration and total antioxidant capacity of human milk at different stages of lactation in mothers of preterm and full-term infants. Free Radic Res. 2006;40(2):199-206.

152. Ezaki S, Ito T, Suzuki K, Tamura M. Association between total antioxidant capacity in breast milk and postnatal age in days in premature infants. J Clin Biochem Nutr. 2008;42(2):133-7.

153. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991;119(3):417-23.

154. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics. 1966;37:403-08.

155. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg. 1953;32:260–67.

156. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am. 1986;33:179-201.

157. Papile LA, Burnstein J, Burnstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. 1978;92: 529-34.

158. Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. 2003; 121:1684-94.

159. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A, Selek S, Demirkol MR. Breast milk provides better antioxidant power than does formula. Nutrition. 2006;22(6):616-9.

160. Zagierski M, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Jankowska A, Krzykowski G, Korzon M, Kaminska B. Maternal smoking decreases antioxidative status of human breast milk. J Perinatol. 2012;32(8):593-7.

161. Goetzl L, Manevich Y, Roedner C, Praktish A, Hebbar L, Townsend DM. Maternal and fetal oxidative stress and intrapartum term fever. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(4):363.e1-5.

162. Ciragil P, Kurutas EB, Gul M, Kilinc M, Aral M, Guven A. The effects of oxidative stress in urinary tract infection during pregnancy. Mediators Inflamm. 2005;24(5):309-11.

163. Akdag A, Sari FN, Dizdar EA, Uras N, Isikoglu S, Erel O, Dilmen U. Storage at -80°C preserves the antioxidant capacity of preterm human milk. J Clin Lab Anal. 2014;28(5):415-8.

164. Compagnoni G, Lista G, Giuffre` B, et al. Coenzyme Q10 levels in maternal plasma and cord blood: correlations with mode of delivery. Biol Neonate 2004;86:104–7.

165. Nabhan AF, El-Din LB, Rabie AH, Fahmy GM. Impact of intrapartum factors on oxidative stress in newborns. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22:867–72.

166. Şimşek Y, Karabiyik P, Polat K, Duran Z, Polat A. Mode of delivery changes oxidative and antioxidative properties of human milk: a prospective controlled clinical investigation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(6):734-8.

167. Andriollo-Sanchez M, Hininger-Favier I, Meunier N, Venneria E, O'Connor JM, Maiani G, Coudray C, Roussel AM. Age-related oxidative stress and antioxidant parameters in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study. Eur J Clin Nutr. 2005;59(2):58-62.

168. Kaplan DS, Bağcı C, Örkmez M, Kömürcü Karuserci Ö, Sucu S, Çelik H, Taysı S. Colostrum immunoglobulins and oxidative capacity may be affected by infant sex and maternal age and parity. Turk J Med Sci. 2017;47:1-6.

169. Szeto YT1, Tomlinson B, Benzie IF. Total antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruits and vegetables: implications for dietary planning and food preservation. Br J Nutr. 2002;87(1):55-9.

170. Ramezani-Fard E, Romano N, Goh YM, Oskoueian E, Ehteshami F, Ebrahimi MJ. The effect of different cooking methods on fatty acid composition and antioxidant activity of n-3 fatty acids fortified tilapia meat with or without clove essential oil. Environ Biol. 2016;37:775-84.

171. Wonisch W, Falk A, Sundl I, Winklhofer-Roob BM, Lindschinger M. Oxidative stress increases continuously with BMI and age with unfavourable profiles in males. Aging Male. 2012;15(3):159-65.

172. Draganovic D, Lucic N, Jojic D. Oxidative stress marker and pregnancy induced hypertension. Med Arch. 2016; 70(6): 437–40.

173. Erdem M, Harma M, Harma IM, Arikan I, Barut A. Comparative study of oxidative stress in maternal blood with that of cord blood and maternal milk. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(2):371-75.

174. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. Front Physiol. 2014;5:372.

175. Fares S, Sethom MM, Kacem S, Ksibi I, Feki M, Jebnoun S, Kaabachi N. Retinol and alpha-tocopherol in the colostrum of lactating tunisian women delivering prematurely: Associations with maternal characteristics. Pediatr Neonatol. 2016;57(2):120-6.

176. Li H, Yin Q, Li N, Ouyang Z, Zhong M. Plasma Markers of Oxidative Stress in Patients with Gestational Diabetes Mellitus in the Second and Third Trimester. Obstet Gynecol Int. 2016;2016:3865454.

177. Hanna N, Ahmed K, Anwar M, Petrova A, Hiatt M, Hegyi T. Effect of storage on breast milk antioxidant activity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(6):518-20.

178. Xavier AM, Rai K, Hegde AM. Total antioxidant concentrations of breastmilk-an eye-opener to the negligent. J Health Popul Nutr. 2011;29(6):605-11.

179. Mehta R, Petrova A. Is variation in total antioxidant capacity of human milk associated with levels of bio-active proteins? J Perinatol. 2014;34(3):220-2.

180. Khan S, Prime DK, Hepworth AR, Lai CT, Trengove NJ, Hartmann PE. Investigation of short-term variations in term breast milk composition during repeated breast expression sessions. J Hum Lact. 2013;29(2):196-204.

181. Van Zoeren-Grobben D1, Moison RM, Ester WM, Berger HM. Lipid peroxidation in human milk and infant formula: effect of storage, tube feeding and exposure to phototherapy. Acta Paediatr. 1993;82(8):645-9.

182. Turoli D, Testolin G, Zanini R, Bellu R. Determination of oxidative status in breast milk and formula milk. Acta Paediatr. 2004;93:1569-74.

183. Sauerwald TU, Demmelmair H, Filder N, Koletzko B. Polyunsaturated fatty acid supply with human milk. Physiological aspects and in vivo studies of metabolism. Adv Exp Med Biol. 2000;478:261-70.

184. Ledo A, Arduini A, Asensi MA, Sastre J, Escrig R, Brugada M, Aguar M, Saenz P, Vento M. Human milk enhances antioxidant defenses against hydroxyl radical aggression in preterm infants. Am J Clin Nutr. 2009;89(1):210-5.

185. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(8):CD000501.

186. Alberti-Fidanza A, Burini G, Perriello G. Total antioxidant capacity of colostrum, and transitional and mature human milk. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002;11(4):275-9.