

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANNE SÜTÜNÜN OSTEOPONTİN DÜZEYİ İLE MATERNAL  
BESLENME VE BEBEK SAĞLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dyt. Ayşegül AKSAN**

**Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2019**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANNE SÜTÜNÜN OSTEOPONTİN DÜZEYİ İLE MATERNAL  
BESLENME VE BEBEK SAĞLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dyt. Ayşegül AKSAN**

**Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. F. Gülhan SAMUR**

**ANKARA**

**2019**

## ONAY SAYFASI

### ANNE SÜTÜNÜN OSTEOPONTİN DÜZEYİ İLE MATERNAL BESLENME VE BEBEK SAĞLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dyt. Ayşegül AKSAN

Danışman: Prof.Dr. F.Gülhan SAMUR

Bu tez çalışması 01.02.2019 tarihinde jürimiz tarafından “Beslenme ve Diyetetik Programı”  
nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

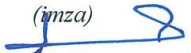
**Jüri Başkanı:**

Prof.Dr. Efsun KARABUDAK  
(Gazi Üniversitesi)

(imza) 

**Üye:**

Prof.Dr. Mendane SAKA  
(Başkent Üniversitesi)

(imza) 

**Üye:**

Prof.Dr. Aylin AYAZ  
(Hacettepe Üniversitesi)

(imza) 

**Üye:**

Doç.Dr. Aslı AKYOL MUTLU  
(Hacettepe Üniversitesi)

(imza) 

**Üye:**

Dr.Öğr.Üyesi Pelin BİLGİÇ  
(Hacettepe Üniversitesi)

(imza) 

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

01 Şubat 2019

(imza) 

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Diclehan ORHAN

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- ✘ Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

04 / 02 / 2019

(İmza)

Ayşegül Aksan

i

<sup>i</sup>"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ay aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir
- \* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanının Prof.Dr. Gülhan SAMUR danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

(İmza)  
Ayşegül AKSAN

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince sabır, anlayış ve hoşgörü ile her zaman yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Gülhan Samur'a,

Tez izleme komitesinde görev alarak değerli katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Efsun Karabudak ve Prof. Dr. Aylin Ayaz'a,

Çalışmamın gerçekleşmesinde büyük desteği olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı hocalarından Prof. Dr. Songül Yalçın başta olmak üzere tüm bölüm çalışanlarına,

Bilimsel ve manevi destekleri için Prof. Dr. Jürgen Stein, Prof. Dr. Heinfried Radeke'ye ve hem sıcak dostlukları hem de her an her konuda sınırsız destekleri için Dr. Karima Farrag, Dr. Eleni Leventi, Dr. Johanna Gräfin zu Erbach-Erbach, Natalie Awali ve Janet Collins'e,

Tez çalışmam süresince destekleri için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'ndeki hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Her anımda desteklerini hissettiğim, her gün biraz daha büyüyen ikinci ailem, çekirdek aileme, hem dostlukları hem de bilimsel destekleri ile hayatımı aydınlatan değerli dostlarım Aslıhan Özdemir, Damla Gümüş, Aysel Şahin Kaya, Mehmet Akif Şahin ve Dilem Tuğal'a

Gizli kahramanlarım, hayatımın her anında sevgi, anlayış ve sabırla yanımda olan annem Mukadder Çakmak, babam Sadri Çakmak, kardeşlerim Caner Çakmak, Sevtap Cüstan Çakmak'a

Her sıkıntımın çözüm ortağı, güç ve cesaret kaynağım, en büyük desteğim, en iyi arkadaşım, sevgili eşim Sami Aksan'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Araş. Gör. Ayşegül AKSAN**

## ÖZET

**Aksan, A. Anne Sütünün Osteopontin Düzeyi İle Maternal Beslenme ve Bebek Sağlığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2019.** Osteopontin (OPN) glikozile bir fosfoproteindir. Matür anne sütündeki OPN düzeyini etkileyebilecek maternal faktörleri ve anne sütü OPN düzeyi ile yeni doğan sağlığı arasındaki olası ilişkiyi araştırmak amacıyla planlanan bu araştırmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Ünitesi'nde takip edilen 85 birey katılmıştır. Bireylere genel özelliklerini ve sağlık durumlarını, besin tüketim sıklıklarını ve bebeklerinin genel özelliklerini değerlendirmeye yönelik anket formu uygulanmış, annelerin boy uzunluğu ve vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ) ile bebeklerin boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve baş çevresi ölçümleri alınarak kaydedilmiştir. Bireylerden anne sütü (5 mL) örnekleri alınmış ve bu süt örneklerinde ELISA yöntemi ile osteopontin analizi yapılmıştır. Anne sütünün osteopontin düzeyi ortalama  $137,1 \pm 56,8$  mg/L olarak saptanmıştır. Anne sütü OPN düzeyi; laktasyon döneminde D vitamini desteği kullanan annelerde kullanmayanlara göre daha yüksek ( $p < 0,05$ ), antibiyotik kullanan ve sigara kullanan annelerde kullanmayanlara göre daha düşük ( $p < 0,05$ ) bulunmuştur. Gebelikte aşırı ağırlık kazanan bireylerin anne sütü OPN düzeylerinin yeterli ve düşük ağırlık kazananlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Laktasyon döneminde şişman olan bireylerin anne sütü OPN düzeyleri zayıf ve normal bireylere göre daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Yapılan regresyon modellemesinde gebelikte ağırlık kazanımının ( $\beta = -3,048$ ,  $p = 0,012$ ) ve maternal BKİ'nin ( $\beta = -6,267$ ,  $p = 0,000$ ) anne sütü OPN düzeyi ile negatif yönde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Maternal BKİ ve gebelikte ağırlık kazanımına göre düzeltilen regresyon modellemesinde maternal enerji alımı ile anne sütü OPN düzeyi arasında negatif yönde ilişki belirlenmiştir ( $\beta = -0,038$ ,  $p = 0,001$ ). Maternal BKİ ve enerji alımına göre düzeltilen anne sütü OPN düzeyleri ile diğer maternal diyet bileşenleri arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon modelinde, enerji dışındaki diğer diyet bileşenleri ile anne sütü OPN düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Anne sütü OPN düzeyleri persentillere ayrılarak sınıflandığında, anne sütü OPN düşük olan annelerin bebeklerinin birinci ve üçüncü ay vücut ağırlıkları anne sütü OPN düzeyi normal ve yüksek olan annelerin bebeklerinden anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Anne sütü OPN düzeyi düşük olan annelerin bebeklerinin doğum, 1. ve 3. ay boy uzunlukları anne sütü OPN düzeyi normal ve yüksek olan annelerin bebeklerinden anlamlı ölçüde düşüktür ( $p < 0,05$ ). Anne sütü OPN düzeyleri ile bebeklerin baş çevresi ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. ( $p < 0,05$ ). Anne sütü OPN düzeyi daha yüksek olan annelerin bebeklerinin daha iyi büyüme paternine sahip olduğu ve ateş şikayeti ile hastaneye başvurma sıklıklarının daha düşük olduğu gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Bu çalışmanın sonuçlarına göre anne sütü OPN düzeyi maternal faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermekte ve bu farklılıklar bebeklerin immün sistem gelişimini ve büyümesini etkileyebilmektedir. Bu nedenle yeterli ve dengeli bir maternal beslenme örüntüsünün oluşturulması konusunda anneler desteklenmeli ve eğitilmelidir. Ayrıca anne sütü alamayan bebekler için standart fomulalara osteopontin eklenmesi konusunda da daha fazla araştırma, uygulama ve devlet politikaları gündeme gelmelidir.

**Anahtar kelimeler:** maternal diyet, olgun süt, osteopontin, anne sütü osteopontini



## ABSTRACT

**Aksan, A. Assessment of the Relationship between Osteopontin Levels in Breast milk, Maternal Nutrition and Health of the Baby. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Programme of Nutrition and Dietetic, PhD Thesis, Ankara, 2019.** Osteopontin (OPN) is a glycosylated phosphoprotein. Eighty-five subjects who have their routine check-up visits at Hacettepe University Faculty of Medicine Ihsan Dogramaci Children's Hospital Social Pediatrics Unit participated in this study which aimed to examine OPN levels of mature breast milk and maternal factors that possibly affect OPN level and possible relations between breast milk OPN levels and newborn's health. A questionnaire was applied to evaluate general characteristics of subjects and their health status, food frequencies with amounts and general characteristics of infants and height and weight of mothers and height, weight and head circumference infants were recorded. Subjects were asked to breastfeed their babies (10 minutes average), then milk samples (5 ml) were taken in glass bottles (pyrex teflon covered glass bottle). Osteopontin analysis of milk samples were analysed by ELISA method. Osteopontin level of breast milk were determined as  $137.1 \pm 56.8$  mg/L. Breast milk osteopontin levels were higher in mothers who had vitamin D supplementation ( $p < 0.05$ ) than who did not have and lower in mothers who used antibiotics ( $p < 0.05$ ) than who did not use during lactation period. Breast milk osteopontin levels of mothers who smoke were also lower than who did not smoke ( $p < 0.05$ ). Subjects who had excessive weight gain during pregnancy had lower breast milk osteopontin levels than who had adequate or normal weight gain ( $p < 0.05$ ). According to BMI classification during lactation period, breast milk osteopontin levels of obese subjects were found lower than lean and normal subjects ( $p < 0.05$ ). A negative correlation determined between breast milk osteopontin levels and weight gain during pregnancy ( $\beta = -3.048$ ,  $p = 0.012$ ) and maternal BMI ( $\beta = -6.267$ ,  $p = 0.000$ ) in regression modelling. In fixed regression modelling according to maternal BMI and pregnancy weight gain, there was a negative correlation between maternal energy intake and breast milk osteopontin levels ( $\beta = -0.038$ ,  $p = 0.001$ ). In regression modelling which was calculated to assess relations breast milk levels which were fixed according to maternal BMI and energy intake and other maternal diet components, there were not significant relation between diet components except energy and breast milk osteopontin levels ( $p > 0.05$ ). When breast milk osteopontin levels classified by quartiles, 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> month weights of infants whose mother had lower breast milk osteopontin levels were significantly lower than infants whose mother had normal and high breast milk osteopontin levels ( $p < 0.05$ ). Similarly, heights of infants whose mother had lower breast milk osteopontin levels were significantly lower than infants whose mother had normal and high breast milk osteopontin levels ( $p < 0.05$ ). There were not any significant relation between breast milk osteopontin levels and head circumference of infants. It was observed that mothers with higher breast milk OPN had better growth patterns and the frequency of fever complaints and hospital admission was lower ( $p < 0.05$ ). According to the results of this study, breast milk OPN levels vary depending on maternal factors and these differences can affect the immune system development and growth of infants. For this reason, mothers should be supported and educated in establishing an adequate and balanced maternal feeding pattern. In addition, more research, implementation and state policies should be implemented in the addition of osteopontin to standard formulae for babies who cannot get breast milk.

**Keywords:** maternal diet, mature milk, osteopontin, human milk osteopontin

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	vii
ABSTRACT AND KEYWORDS	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayım	4
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
2.1. Osteopontin Tanımı	5
2.2. Osteopontin Yapısı ve İşlevleri	5
2.3. Osteopontin Ekspresyonu	8
2.4. Osteopontinin Sağlık Etkileri	8
2.4.1. Osteopontin ve Biyomineralizasyon	9
2.4.2. Osteopontin ve İmmün Sistem	11
2.4.3. Osteopontin ve Karsinogenez	20
2.4.4. Osteopontin ve Diğer Sağlık Etkileri	26
2.5. Anne Sütü Osteopontini	29
2.5.1. Anne Sütü Osteopontininin Özelleşmiş Yapısı	29
2.5.2. Anne Sütü Osteopontininin Biyolojik Rolü	30
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	<b>34</b>
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	34
3.2. Araştırmanın Genel Planı	35

3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	36
3.3.1. Anket Formu	36
3.3.2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	37
3.3.3. Antropometrik Ölçümler	39
3.3.4. Biyokimyasal Parametreler	41
3.3.5. Osteopontin Analizi	41
3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	42
<b>4. BULGULAR</b>	44
4.1. Bireylere Ait Genel Özellikler	44
4.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular	51
4.3. Bireylerin Beslenme Durumlarına İlişkin Bulguları	54
4.4. Bebeklerin Genel Özellikleri	63
4.5. Anne Sütündeki Osteopontin Düzeyi ve Bu Düzeyin Maternal Etmenler ile İlişkilendirilmesi	67
4.6. Anne Sütündeki Osteopontin Düzeyi ile Bebeğin Büyüme ve Sağlık Durumunun İlişkilendirilmesi	84
<b>5. TARTIŞMA</b>	89
5.1. Bireylere İlişkin Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi	89
5.1.1. Vitamin - Mineral Desteği Kullanımı	91
5.1.2. Bitkisel Destek Kullanımı	95
5.1.3. İlaç Kullanımı	96
5.1.4. Sigara ve Alkol Kullanımı	97
5.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	97
5.3. Bireylerin Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	100
5.3.1. Enerji Alımı	100
5.3.2. Makro Besin Ögeleri ve Posa Alımı	101
5.3.3. Mikro Besin Ögeleri Alımı	104
5.3.4. Besin Gruplarının Bir Günlük Tüketim Miktarları	107
5.3.5. Diyet İnflamatuvar İndeks Skoru	110
5.4. Bebeklere Ait Özelliklerin Değerlendirilmesi	111
5.4.1. Bebeklerde Antropometrik Özellikler	111

5.4.2. Bebeklerde Beslenme Özellikleri	113
5.4.3. Bebeklerde Genel Sağlık Durumu	114
5.5. Anne Sütündeki Osteopontin Düzeyi ve Bu Düzeyin Maternal Etmenler ile İlişkilendirilmesi	115
5.6. Anne Sütündeki Osteopontin Düzeyi ve Bu Düzeyin Bebek Büyüme ve Sağlığı ile İlişkilendirilmesi	122
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	124
6.1. Sonuçlar	124
6.2. Öneriler	131
<b>7. KAYNAKLAR</b>	135
<b>8. EKLER</b>	176
Ek 1: Tez Orjinallik Raporu	
Ek 2: Dijital Makbuz	
Ek 3: Etik Kurul Onayı	
Ek 4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	
Ek 5: Anket Formu	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>µg</b>	Mikrogram
<b><math>\bar{X}</math></b>	Aritmetik ortalama
<b>BEBİS</b>	Beslenme destekli bilgisayar bilgi sistemi
<b>BKİ</b>	Beden Kütle İndeksi
<b>BSP</b>	Sialoprotein
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>cm</b>	Santimetre
<b>ÇDYA</b>	Çoklu doymamış yağ asidi
<b>Dİİ</b>	Diyet inflamatuvar indeks skoru
<b>DHA</b>	Dokozahegzaenoik asit
<b>dl</b>	Desilitre
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DMP-1</b>	Dentin matriks protein 1
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>DRI</b>	Dietary Reference Index (Diyet Referans Değerleri)
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>DSPP</b>	Dentin sialofosfoprotein
<b>EFGR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermal büyüme faktör reseptörü)
<b>ELİSA</b>	Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
<b>EPA</b>	Eikozapentaenoik asit
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Amerika Besin ve İlaç Dairesi)
<b>g</b>	Gram
<b>GIP</b>	Glukoz bağımlı insulintropik polipeptit
<b>IgA</b>	İmmünglobulin A
<b>IGF-1</b>	Insulin-like growth factor (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1)
<b>IgG</b>	İmmünglobulin G
<b>IgM</b>	İmmünglobulin M
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IOM</b>	Institute of Medicine (Ulusal Tıp Akademisi)

<b>kg</b>	Kilogram
<b>kkal</b>	Kilokalori
<b>L</b>	Litre
<b>m</b>	Metre
<b>m<sup>2</sup></b>	Metrekare
<b>MEPE</b>	Matriks ekstraselüler fosfoglikoprotein
<b>mg</b>	Miligram
<b>mL</b>	Mililitre
<b>MMP</b>	Matriks metalloproteinaz
<b>MS</b>	Multiple Skleroz
<b>ng</b>	Nanogram
<b>NK</b>	Natural killer hücre
<b>OPN</b>	Osteopontin
<b>PDGF</b>	Platelet kaynaklı büyüme aktörü
<b>S</b>	Sayı
<b>SS</b>	Standart sapma
<b>SLE</b>	Sistemik lupus eritamozis
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için istatistik paketi)
<b>TBSA</b>	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
<b>TDYA</b>	Tekli doymamış yağ asidi
<b>VEGF</b>	Vasküler endotelial büyüme faktörü

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b>	OPN ve varyantlarının yapısal özellikleri	6
<b>2.2.</b>	OPN'nin doğal ve edinsel immüitenin düzenlenmesindeki rolü	12
<b>2.3.</b>	OPN'nin immün sistem hücrelerinde inflamasyon ve apoptozis ile ilişkili rolü	21
	A. Gebelikte ağırlık kazanımı AS osteopontin düzeyi ile ilişkisi	
<b>4.1.</b>	B. Laktasyon dönemindeki BKİ'nin AS osteopontin düzeyi ile ilişkisi	81

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. OPN'nin otoimmün hastalıklar üzerine tanımlanmış immün aracılı etkileri	16
2.2. OPN'nin bazı kanser türleri ile ilişkili tanımlanmış biyolojik işlevleri	23
3.1 Gebelik öncesi BKİ sınıflamasına göre gebelik döneminde ağırlık kazanımı önerileri	40
3.2. Korelasyon katsayılarının değerlendirilmesi	43
4.1. Annelerin yaş, öğrenim durumu, medeni durum ve çalışma durumuna göre dağılımı	45
4.2. Annelerin ilk gebelik yaşı, gebelik sayısı ve yaşayan çocuk sayılarına göre dağılımı	46
4.3. Bireylerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde vitamin- mineral desteği kullanım durumlarına göre dağılımı	47
4.4. Annelerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde bitkisel destek kullanım durumlarına göre dağılımı	48
4.5. Annelerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde ilaç kullanımı durumlarına göre dağılımı	50
4.6. Annelerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde sigara ve alkol kullanımı durumlarına göre dağılımı	51
4.7. Bireylerin gebelik öncesi ve laktasyon dönemi antropometrik ölçümleri	52
4.8. Bireylerin gebelik ve laktasyon dönemlerinde BKİ sınıflamalarına göre dağılımı	53
4.9. Bireylerin gebelik öncesi BKİ sınıflamalarına göre gebelik dönemindeki ortalama ağırlık kazanımları (kg)	53
4.10. Bireylerin IOM kriterlerine göre gebelikte ağırlık kazanımı değerlendirmelerinin dağılımı	54
4.11. Laktasyon döneminde bireylerin günlük ortalama enerji ve makrobesin öğeleri alım miktarlarına göre dağılımı	56



4.12.	Laktasyon döneminde bireylerin günlük ortalama vitamin ve mineral alımlarına göre dağılımı	58
4.13.	Laktasyon döneminde bireylerin günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının gereksinmeyi karşılama oranları (%)	59
4.14.	Annelerin laktasyon döneminde günlük enerji ve besin öğesi alımlarının gereksinimi karşılama düzeylerine göre dağılımı	60
4.15	Bireylerin laktasyon döneminde ortalama besin grupları tüketim miktarları	61
4.16.	Annelerin tükettikleri besin gruplarının günlük porsiyonlarının DSÖ önerilerine göre yeterliliği	62
4.17.	Laktasyon döneminde bireylerin diyet inflamatuvar indeks skorları (Dİİ)	63
4.18.	Bebeklerin antropometrik ölçümlerinin aritmetik ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S), alt ve üst değerleri	64
4.19.	Bebeklerin antropometrik ölçümlerinin persentil değerlerine göre dağılımı	65
4.20.	Bebeklerin ilk emzirilme zamanlarına, emzirme süre ve sıklığına göre dağılımları	66
4.21.	Bebeklerin laktasyonun ilk 3 ayında ateş şikâyeti ile hastaneye başvurma sıklıklarına göre dağılımı	67
4.22.	Anne sütünün ortalama osteopontin düzeyi ve persentil kesim noktaları	67
4.23.	Maternal özelliklere göre ortalama anne sütü osteopontin düzeyleri	69
4.24.	Gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon döneminde vitamin-mineral desteği kullanım durumlarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri	71
4.25.	Gebelik ve laktasyonda bitkisel destek ve ilaç kullanım durumuna göre anne sütü osteopontin düzeyleri	73
4.26.	Bireylerin gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon döneminde sigara kullanım durumlarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri	74

- 4.27. Annelerin gebelik öncesi ve laktasyon döneminde BKİ ve gebelikte ağırlık kazanım durumuna göre anne sütü osteopontin düzeyleri 76
- 4.28. Laktasyon döneminde bireylerin enerji, makrobesin öğeleri ve posa alımları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki 78
- 4.29. Laktasyon döneminde bireylerin vitamin ve mineral alımları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki 79
- 4.30. Laktasyon döneminde bireylerin ortalama besin grupları tüketim miktarları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki 80
- 4.31. Diyet İnflamatuvar İndeksi ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki 81
- 4.32. Anne sütü osteopontin düzeyi ile gebelikte ağırlık kazanımı ve laktasyon dönemi BKİ arasındaki ilişkiye yönelik regresyon analizi 83
- 4.33. Bireylerin enerji ve besin öğeleri alımının anne sütü osteopontin düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik regresyon analizi 84
- 4.34. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğumda, birinci ve üçüncü aydaki vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (SS), alt ve üst değerleri 87
- 4.35. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğumdan başlayarak ateş yükselmesi nedeniyle hastaneye başvurma sayılarına göre dağılımı 89

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Anne sütü; zaman içerisinde bebeğin ihtiyaçlarına göre değişiklik gösterebilen ve değişen gereksinmeyi yaşamın ilk 6 aylık döneminde tek başına karşılayabilen eşsiz bir besindir (1-4). Anne sütü, bebeğin enerji ve besin öğeleri gereksinimini karşılamasının yanında, içerdiği biyoaktif proteinler, lipitler, oligosakkaritler ve immünomodulator komponentler ile yenidoğanın ekstrauterin yaşama geçiş sürecini de en iyi şekilde yönetmektedir (5, 6).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar anne sütü ile beslenen bebeklerde nekrozitan enterokolit, lösemi ve lenfomalar, enfeksiyöz hastalıklar, alerji ve astım, çölyak, diyabet gibi immün aracılı hastalıkların gelişme riskinin çeşitli nedenlerle anne sütü alamayan bebeklere oranla daha düşük olduğunu göstermektedir (7-12). Ayrıca; anne sütü ile beslenen bebeklerde barsak mikrobiyotasının anne sütü almayan bebeklere göre farklı olduğu gözlenmiş ve bu farkın immün aracılı hastalık insidansındaki azalma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (7, 8). Anne sütü ile beslenen bebeklerin kognitif gelişiminin daha iyi olduğu, bu bebeklerde ilerleyen yaşlarda obezite ve kronik hastalıkların gelişim riskinin de azaldığı gösterilmiştir (9, 10).

Anne sütünün üstünlüğünün olası nedenlerinden bir tanesinin diğer hayvan sütleri ve bebek formulaları ile karşılaştırıldığında biyoaktif bileşen içeriğinin yüksek düzeyde olması olduğu düşünülmektedir (3, 5, 11). Anne sütünün biyoaktif olarak tanımlanan yapıları oligosakkaritler dışında sıklıkla protein ya da peptitlerden oluşan yapılardır. Bu yapılardan bir kısmı büyük ilgi görmüş, laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozim, IgA,  $\alpha$ -laktoalbumin, kazein gibi peptit yapılı bileşenlerin antibakteriyal ve opioist agonist etkilerinin yanı sıra immün uyarıcı etkileri de araştırılmış ve tanımlanmıştır (12-15). Ancak potansiyel bir biyoaktif bileşen olan osteopontin (OPN) günümüze kadar daha az ilgi görmüş ve osteopontinin anne sütündeki biyolojik işlevleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (16).

Osteopontin, birçok farklı dokuda sentezlenebilen, idrar, kan ve süt gibi vücut sıvılarında da bulunan, negatif yüklü bir proteindir (17-19). Osteopontin; farklı doku,

organ ve vücut sıvılarına özgü çeşitli post-translasyonel modifikasyonlara, alternatif translasyonlara ve proteolitik ayrılmalara uğradığından bulunduğu yere özgü işlev kazanabilmektedir. Diğer dokulara oranla anne sütü, kord kanı ve bebek plazmasında çok yüksek miktarlarda bulunması bebeğin büyüme ve gelişmesinde önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir (12).

Anne sütünde bulunan osteopontinin temel rolünün erken bebeklik döneminde immün sistem ve sinir sistemi gelişimi olduğu düşünülmektedir, ancak halen doğrudan ve dolaylı tüm işlevleri ve bu işlevlerin oluşmasında nasıl rol üstlendiği tam olarak anlaşılammıştır (16). Anne sütü ve kord kanında yüksek miktarlarda osteopontin bulunması, bu bileşenin laktogenez ve/veya bebeğin gelişiminin ve uzun dönem sağlığının programlanması üzerinde önemli rolü olduğuna işaret etmektedir (12). İn vitro çalışmalar sütte bulunan osteopontinin bebek intestinal sisteminde proteolize kısmi olarak dirençli olduğunu göstermiştir ki bu bulgu osteopontinin potansiyel bir biyoaktif bileşen olduğunu netleştirmektedir (20).

Donovan ve ekibinin (21) rhesus maymunları ile yaptıkları çalışmada; yaşamın ilk üç aylık döneminde osteopontin eklenmiş formula ile beslenen yavrularda gen ekspresyonunun anne sütü ile beslenen yavrulardakine benzer şekilde olduğu gözlenmiştir. Osteopontinin hücre döngüsü progresi (örn: CUX1), hücreler arası iletişim, hücre hareketliliği, hücre sağ kalımı (örn: EGFR) ve sindirim sistemi regülasyonu (FOX genleri) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Diyet osteopontininin integrin proteinlere bağlanabilmesi ve CD44 ile iyi tanımlanmış olan ilişkisi de osteopontinin birçok gen ve bu genler ile ilişkili yolları etkilediği görüşünü güçlendirmektedir (21).

Anne sütleri içerisinde en düşük osteopontin düzeyinin kolostrumda olduğu gözlenmiş (12, 22), postpartum üçüncü günden itibaren ise artış eğilimine geçtiği belirlenmiştir. Anne sütündeki makrofaj düzeyinin laktasyon süresince azaldığı bilinmektedir ancak osteopontin düzeyi laktasyon süresince büyük bir değişime uğramamaktadır. Bu durum anne sütündeki osteopontinin temel kaynağının makrofajlar değil meme dokusu epitelyal hücreleri olduğunu düşündürmektedir (22). Aktif laktasyon döneminde anne sütünde osteopontin üreten epitelyal hücrelerin

bulunmasının bebeklerde immün sistem gelişimi üzerinde etkili olduğuna dair bulguları desteklemektedir (22, 23).

Sınırlı da olsa var olan önemli veriler ışığında günümüzde bebek formulalarına osteopontin eklenmesi gündeme gelmiştir. Bu doğrultuda yapılan ilk ve şu an için tek insan çalışması olan Lönnerdal ve ekibinin (24) tamamladığı randomize kontrollü, çift kör çalışmada 240 bebek yaşamlarının ilk 6 aylık döneminde whey predominant standart formula (adapte formula), aynı bileşimin 65 mg/L ile 130 mg/L osteopontin eklenmiş formları ve anne sütü ile beslenmişlerdir. Sonuç olarak; standart bebek formulası ile beslenen bebeklerin 4. ay serumlarında anne sütü ile ya da osteopontin eklenmiş (65 mg/L ve 130 mg/L) formula ile beslenmiş bebeklerin serumlarına göre daha yüksek TNF- $\alpha$  ve interlökin-2 konsantrasyonlarına rastlanmıştır. Bu bulguyu destekler şekilde osteopontin eklenmiş formula ile beslenen bebeklerde standart formula ile beslenen bebeklere oranla yaşamın ilk 6 aylık döneminde daha az sıklıkta ateşlenme görülmüştür. Aynı çalışmada osteopontin eklenmiş formula (65 mg/L ve 130 mg/L) ve anne sütü ile beslenen bebeklerde ateş görülmesi sıklığı benzer bulunmuş, TNF- $\alpha$  ve diğer proinflatuar sitokinlerin düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir.

Yaşamın ilk döneminde standart formula ile beslenen bebeklerde TNF- $\alpha$  düzeyinin yüksek olması, erken dönem formula kullanımına karşı gelişen proinflatuar yanıtı işaret etmektedir (25). Osteopontin eklenmiş formulalarda TNF- $\alpha$  düzeyinin anne sütüne benzer bulunması osteopontinin immün sistem gelişimini olumlu yönde etkilediği varsayımını destekleyen bir diğer bulgudur.

Son dönemde osteopontinin dokulara özgü farklı işlevlere sahip olduğunun anlaşılması, anne sütünde yüksek miktarda osteopontin bulunması ve anne sütü osteopontininin immün sistem gelişimi ile ilişkili olabileceğinin ortaya atılması; anne sütünde bulunan osteopontinin yaşamın erken dönemindeki diğer olası biyolojik işlevlerinin araştırılmasını ilgi çekici hale getirmiştir (16, 26). Ancak konu hakkında bilinenler halen sınırlıdır (26). Anne sütündeki osteopontinin yapısı, miktarı ve işlevi ile ilgili yapılan çalışma sayısının oldukça az olmasının yanı sıra anne sütündeki osteopontinin miktarı için, halen bu alanda yapılan kapsamlı tek çalışma olan Schack ve ekibinin (12) verileri kabul edilmektedir.

## 1.2. Amaç ve Varsayım

Özellikle bebek formulalarına osteopontin eklenmesi görüşü, anne sütündeki osteopontin miktarı ile ilgili daha fazla ve çeşitli örneklemelerden oluşan araştırmalara gereksinimi arttırmaktadır. Anne sütü içeriğinin çok temel olarak maternal bazı faktörlerden (anne yaşı vb.) ve laktasyon döneminden ve kısmen maternal beslenmeden etkilendiği bilinmektedir. Bu durumda anne sütündeki osteopontin düzeyinin de laktasyon dönemlerine spesifik tanımlanması faydalı olabilir. Bu çalışma matür anne sütündeki (2-4 ay) osteopontin düzeyi hakkında fikir edinmek, bu düzeyi etkilemesi olası maternal faktörleri ve anne sütü osteopontin düzeyi ile yenidoğan sağlığı arasındaki olası ilişkiyi araştırmak amacıyla planlanmıştır. Bu çalışmanın temel amaçlarının yanısıra anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal diyet örüntüsü, maternal diyet inflamatuvar indeksi (DII) ve bebeğin enfeksiyonlara yakalanma sıklığı arasındaki olası ilişkinin varlığının da ortaya konması amaçlanmaktadır.

### **Varsayımlar:**

1. Matür anne sütünün osteopontin düzeyi maternal özelliklere göre farklılık gösterir.
2. Maternal diyet örüntüsü ve maternal diyetin inflamatuvar indeksi anne sütü osteopontin düzeyi ile ilişkilidir.
3. Anne sütü osteopontin düzeyi ile bebek sağlığı, gelişimi ve enfeksiyonlara yakalanma sıklığı arasında ilişki vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Osteopontinin Tanımı

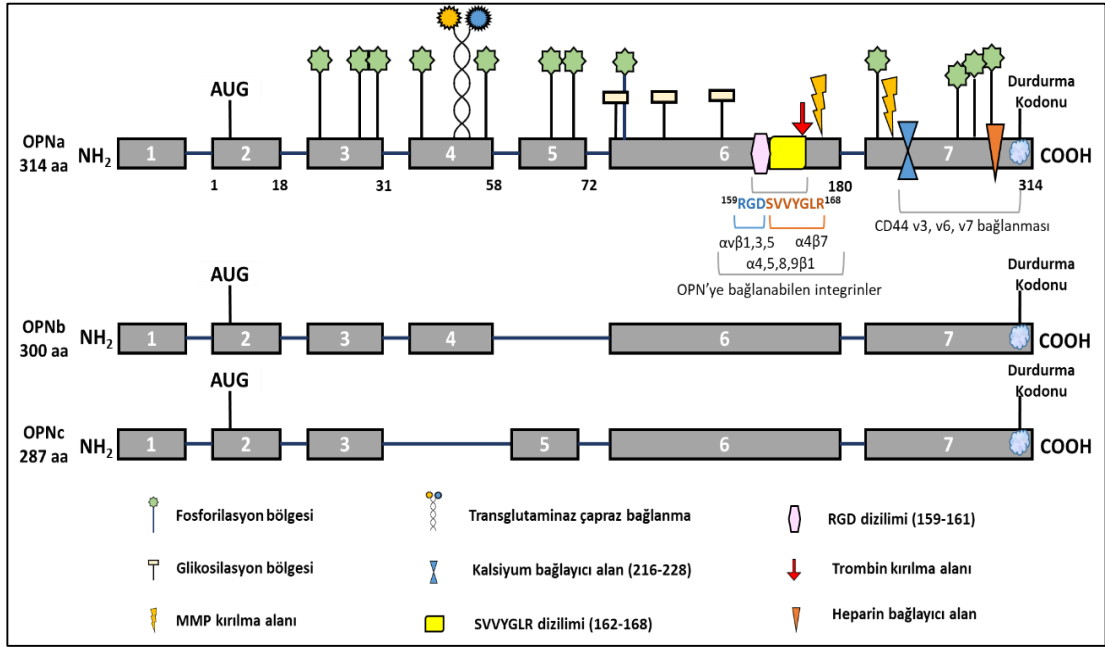
Osteopontin (OPN), glikozile bir fosfoproteindir. Vücutta birçok farklı doku ve hücrede eksprese edilir ve tüm vücut sıvılarına sekresyonu gerçekleşir. OPN, İlk kez 1985 yılında Franzen ve Heinegard (27) tarafından kemik dokudan izole edilmiş ve bir kemik doku fosfoproteini (sialoprotein 1- kemik dokunun majör ekstraselüler sialoproteini) olarak tanımlanmıştır. Sekrete fosfoprotein 1 (SPP 1), sialoprotein 1, 2ar, üropontin ve erken T-lenfosit aktivatörü – 1 (Eta-1) olarak da anılmaktadır. En sık kullanılan adı osteopontin Yunanca “osteon”, kemik, Latince “pons”, bağlayıcı, köprü kurucu anlamındaki kelimelerin birleşiminden oluşmuştur. Bu adlandırma OPN'nin tanımlanan ilk işlevlerini işaret etmektedir (27, 28).

### 2.2. Osteopontin yapısı ve işlevleri

Memelilerde bulunan OPN; fizyolojik pH'da negatif yüklüdür, arjinin-glisin-aspartik asit (RGD) dizisi, serin-valin-valin-tirozin-glutamat-löysin-arjinin (SVVYGLR) kriptik bölgesi, CD44- varyant reseptörü bağlanma bölgesi, kalsiyum bağlanma bölgesi, heparin bağlanma bölgesi, trombin kırılma bölgesi ve matris metalloproteinaz (MMP) kırılma bölgesi içerir, yüksek düzeyde fosforillenmiş ve glikozillenmiştir (Şekil 2.1) (26, 29, 30). OPN; insanda OPN geni kromozomun 4q13 uzun kolunun üzerinden kodlanır (31, 32). Bu alan, OPN ile birlikte kemik doku ile ilişkili dört benzer proteinin, sialoprotein (BSP), dentin matriks protein 1 (DMP1), dentin sialofosfoprotein (DSPP) ve matriks ekstraselüler fosfoglikoprotein (MEPE), kodlanması ile de doğrudan ilişkilidir (33, 34). Benzer fonksiyonel kriptik motifleri ve dizilimleri nedeniyle bu beş integrin bağlayıcı glikofosfoprotein SIBLING proteinler (*small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins*) olarak adlandırılmaktadır (35, 36).

OPN tek bir gen tarafından kodlanır ancak pleiotropik bir proteindir; alternatif eşleşme, alternatif translasyon ve posttranslasyonel modifikasyon basamakları aracılığıyla özgülleşir, bu nedenle molekül ağırlığı insanda 44 – 75 kDa aralığında değişir ve geniş fonksiyonel çeşitlilik gösterir (37-39). Transkripsiyon sürecinde

alternatif eşleşme sonucu tek egzonu eksik iki varyant oluşturabilir (37, 38, 40). OPN<sub>a</sub> tam form olarak anılmaktadır, bilinen iki varyantı; OPN<sub>b</sub> (egzon 5 eksik) ve OPN<sub>c</sub> (egzon 4 eksik) haplotipleridir (37, 41, 42) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. OPN ve varyantlarının yapısal özellikleri.

OPN birçok temel işlevini fonksiyonel alanları aracılığıyla gerçekleştirmektedir (Şekil 2.1). RGD dizilimi aracılığıyla OPN hücre yüzeyi αβ1, αβ3, αβ5, αβ6, α8β1 ve α5β1 integrinleri ile etkileşime girmektedir (43-45). Diğer bir integrin bağlayıcı alan olan <sup>162</sup>SVVYGLR<sup>168</sup> motifi ise diziyi takip eden <sup>168</sup>trombin kırılma alanından<sup>169</sup> kırılmanın gerçekleşmesinin ardından aktif hale gelmekte ve α9β1, α4β1, α4β7 integrinleri ile etkileşime girmektedir (46, 47). Bu etkileşim, lökosit ve lenfosit hücrelerinde selektif eksprese olan α9β1, α4β7 integrinlerinin adezyonu, yayılması ve migrasyonunun düzenlenmesinde önem taşımaktadır (45, 48, 49). İntegrin (αβ1, αβ3, αβ5, αβ6, α8β1, α5β1, α9β1, α4β1 ve α4β7) aracılı sinyalizasyon; nüklear faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonu ve sitokin salınımının regülasyonunda görevli kinazların fosforilasyonunu da modüle etmektedir (45, 46, 50, 51). Aynı zamanda OPN'nin α8β1 integrin etkileşiminin normal böbrek morfogenezi için gerekli olduğu bildirilmiştir (52, 53).



OPN'nin CD44 aracılı sinyalizasyonunu da T hücre kemotaksisi, fibroblast adezyonu ve makrofajlarda interlökin 10 (IL-10) gen ekspresyonunu düzenlemektedir (50). Bunun yanı sıra IL-3 bağımlı kemik iliği hücre proliferasyonu ve sağkalımını desteklemektedir (54). OPN, CD44 etkileşimi aracılığıyla interferon-(IFN)- $\gamma$  hipometilasyonu ve IL-17a gen farklılaşması üzerine de etkilidir (55, 56).

OPN'de bulunan heparin bağlayıcı alanlar, OPN asidik ve negatif yüklü olduğundan OPN'nin C terminal ucuna yakın olarak bulunmaktadır. Heparin bağlayıcı alanlar oldukça güçlüdür ve OPN yapısında tam olarak trombin kırılma alanının yanında yer alırlar ve bu yerleşim; heparin bağlanması durumunda OPN'ye trombin bağlanmasını engellemekte ve bu şekilde OPN kırılmasına engel olmaktadır (56, 57).

OPN'nin biyolojik işlevleri MMP kırılma bölgelerine bağlanan birçok metalloproteinaz (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP-14 ve MMP-25) aracılığıyla da çeşitlenebilir. Bu MMP'lerin düzeyi özellikle otoimmün hastalıkların varlığında artmaktadır ve birçoğu OPN aracılı hücre adezyonu ve/veya migrasyonunun durdurulmasına yol açmaktadır. Yalnızca MMP-12'nin diğerlerinden farklı olarak OPN'yi daha az inflamatuvar bir forma dönüştürdüğü veya antiinflamatuvar özellikte OPN peptidleri oluşturulmasını sağlamaktadır (58).

Tüm OPN varyantları fonksiyonel alanların (RGD, SVVYGLR, kalsiyum ve heparin bağlanma bölgeler) tümünü içerir. İntegrin bağlanması, RGD ve SVVYGLR sekanslarında gerçekleşirken, CD44 varyantı reseptör bağlanması C-terminusu yakınındaki bağlayıcı alanda gerçekleşir. Fosforilasyon alanları tüm prekürsör-mRNA (pre-mRNA) boyunca yayılmıştır. Trombin kırılması ve MMP kırılma bölgeleri de tüm varyantlarda mevcuttur (56, 59). Tam uzunluklu izoform (OPNa) ile karşılaştırıldığında, OPNb bazı fosforilasyon alanlarını içermezken, OPNc transglutaminaz çapraz bağlanmasına maruz kalmaz. Bu üç OPN izoformu arasındaki yapısal farklılıklar, klinik ve fonksiyonel farklılıkların oluşumuna katkıda bulunabilir (56, 59, 60).

### 2.3. Osteopontin Ekspresyonu

OPN ekspresyonunun regülasyonu günümüzde tam olarak anlaşılabilmiş değildir ve hücre türüne göre farklılık gösterdiği düşünülmektedir (60). OPN başlangıç kodonu pürinden zengin bölge, ETS-benzeri bölge, glukokortikoid ve D vitaminine yanıtı elementleri ve interferon indüklenebilir elementleri içermektedir (59, 61, 62).

OPN ekspresyonu; post translasyonel modifikasyonlar (o-glikosilyasyon, fosforilasyon, sializasyon, tirozin sülfasyonu), hormonlar (kalsitrol, retinoik asit, steroidler), pro-inflamatuvar sitokinler, büyüme ve farklılaşma faktörleri (epidermal büyüme faktörü, platelet aracılı büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü beta) ve genetik polimorfizmler aracılığıyla düzenlenir ve özelleşir (63). OPN ekspresyonunun aynı zamanda doku hasarı, inflamasyon ya da herhangi bir patofizyoloji durumunda arttığı bildirilmiştir (39, 64).

Tüm vücut sıvılarında OPN bulunmaktadır. Aynı zamanda; insan vücudunda, kemik hücreleri, immün sistem hücreleri (B ve T lenfositler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler), meme epitelyal hücreleri, nöronlar, Kupffer hücreleri, hepatik makrofajlar, hepatik stellat hücreleri, akciğer hücreleri, adipositler gibi yapı ve işlevsel olarak farklı birçok hücre ya da dokuda OPN ekspresyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir (65, 66), farklı hücrelerde ya da aynı hücrelerde ancak farklı koşullarda eksprese olan OPN izoformlarının fonksiyonları da farklılaşmaktadır (41, 67, 68). Günümüzde alternatif translasyonun bir sonucu olarak oluştuğu düşünülen OPN'nin sinyalizasyon peptidi eksik intraselüler varyantı olan intraselüler OPN (OPNi) bu farklılaşmalarla oluşmuş en bilinen formdur (56).

### 2.4. Osteopontinin Sağlık Etkileri

OPN temel işlevlerini insan vücut sıvılarında serbest bir sitokin olarak ya da mineralize dokuya immobilize ekstraselüler matriks proteini olarak gösterebilmektedir. OPN'nin pleiotropik (*tek bir genin birden fazla fenotipik özelliği etkilemesi durumu*) işlevleri ise sıklıkla bağlandığı hücre yüzey reseptörlerine, intraselüler sinyal moleküllerine, kalsiyum ya da heparin bağlanma alanlarına göre çeşitlenmektedir (56). OPN ekspresyon ile yaşadığı çeşitlenmeye ek olarak farklı doku

ve hücrelerde uğradığı alternatif eşleşme, alternatif translasyon ve posttranslasyonel modifikasyon basamakları aracılığıyla da özgülleşerek yapı ve işlev farklılığı kazanmaktadır (37-39). Bu nedenle OPN ve varyantlarının geniş çeşitlilik gösteren yapı ve işlevleri günümüzde halen tanımlanmaya devam etmektedir.

Günümüzde OPN'nin, biyomineralizasyon (69-71), immün sistem gelişimi ve modülasyonu (72-74), anjiyogenez (75, 76), miyelinizasyon (77-79), hücre sinyalizasyonu (80-82), migrasyon (83-85), hücrel adezyon (86-88), proliferasyon (79, 89-91), diferensiasyon (92-94), hücre sağkalımı (95-98), gibi doku ve organlara özgü geniş çeşitlilikte birçok farklı işlevi olduğuna dair bilimsel kanıt sunulmuştur (26).

#### **2.4.1. Osteopontin ve Biyomineralizasyon**

Kemik OPN fizyolojik ve patofizyolojik mineralizasyon ile yakından ilişkilidir ve kemik dokuda en fazla bulunan non-kolloidal proteinlerden bir tanesidir. Kemik doku mineralizasyonunun yanı sıra yumuşak doku kalsifikasyonları ile de ilişkilidir (99). Yapılan çalışmalarda OPN'nin biyomineralizasyon üzerine etkilerinin minimum üç mekanizma ile gerçekleştiği düşünülmektedir, bu mekanizmalar; kemik hücre adezyonunun, osteoklast fonksiyonlarının ve matriks mineralizasyonunun düzenlenmesidir (70, 71, 99).

##### ***Kemik Doku Mineralizasyonu***

OPN kemik doku formasyonu ve yenilenmesi sırasında mineralize kollojen dokuda, özellikle de yenilenme hatlarında, lokalize olarak kemik doku adezyonunu arttırmaktadır. Ayrıca osteoblast ve osteoklastların gelişimi sırasında OPN yapımının indüklendiği ve bu sürecin hem osteoklast hem de osteoblast hücrelere substrat bağlanmasını düzenlediği ve her iki hücre türünde de adezyonu arttırdığı bildirilmiştir (100, 101).

Kemik resorpsiyonunun önemli bir düzenleyicisi olarak kabul gören OPN, bu işlevini integrin aracılı mekanizmalar ile gerçekleştirmektedir (özellikle integrin  $\alpha_v\beta_3$ ). Her ne kadar literatürde OPN geni susturulmuş farelerde normal kemik mineralizasyonu gözlemlendiğine dair veri olsa da (102, 103), 4-6 aylık OPN susturulmuş ratlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki kat daha yüksek trabeküler kemik

hacmi, 3 kat artmış osteoklast hücre sayısının belirlenmesi ve ovarioektomi sonrası anlamlı derecede düşük kemik doku kaybının gözlenmesi OPN'nin kemik doku resorpsiyonunda görev aldığına işaret etmektedir (104). Ayrıca kemik doku resorpsiyonundan sorumlu paratiroid hormonun (PTH) OPN bağımlı bir hormon olması da bu çıkarımı desteklemektedir (105). Bu nedenle OPN susturulmuş farelerde kemik dokuda farklılaşmanın olmaması diğer kemik matriksi moleküllerinin embriyo gelişimi sırasında işlevselliklerini arttırarak OPN'nin rolünü kompanse ediyor olabilir şeklinde yorumlanmıştır (99).

OPN'nin kemik dokudaki diğer bir rolü de kemik matrisinde kalsiyum fosfat kristallerinin birikimini düzenlemek olduğu kabul edilmektedir (99). OPN'nin bu işlevini kemik ve dişlerde hidroksiapatitin (kemik ve dişlerde bulunan kalsiyum fosfat tuzu) kristal formununun oluşumunu inhibe ederek gerçekleştirmektedir (106).

#### ***Yumuşak Doku Mineralizasyonu (Kardiyovasküler Sistem)***

OPN, yalnızca mineralize doku değil yumuşak doku kalsifikasyonu (ektopik kalsifikasyon) ile de ilişkilidir. Azalmış ektopik kalsifikasyon ve düşük OPN düzeyi aterosklerotik lezyonlar, böbrek taşları, dental plaklar ve tümör ilişkili kalsifikasyonlar ile bağlantılı bulunmuştur (114-118). Günümüzde OPN vasküler kalsifikasyonun majör indüklenebilir düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir (107, 108). Vasküler kalsifikasyon; aterosklerotik yükün, yaş ile gelişen arteriyal uyum azalmasının, kan basıncının ve renal yetmezliğin majör belirtecidir. İn vitro modellerde dejeneratif ve ateromatöz vasküler hastalıklar ile ilişkili distrofik kalsifikasyon gelişen alanlarda OPN ekspresyonunun belirgin olarak arttığı gözlenmiştir (109, 110). OPN'nin arteriyal duvarda mineral birikimini ve aortik kalsifikasyonu inhibe etmesi, OPN'nin hastalık ve yaralanma durumunda arteriyal mineral birikiminin önemli bir düzenleyicisi olduğunu göstermektedir (111, 112).

#### ***Yumuşak Doku Mineralizasyonu (Ürogenital Sistem)***

OPN, yumuşak doku kalsifikasyonu üzerindeki düzenleyici rolü ile ilişkili olarak idrar yolunda renal taş, özellikle de kalsiyum oksalat türü taş oluşumuna karşı da koruyucudur. OPN'nin kalsiyum oksalat kristallerinin nükleasyonunu, gelişimini,

agregasyonunu ve kalsiyum oksalat kristallerinin renal epitelyal hücrelere bağlanmasını doğrudan inhibe ettiği gösterilmiştir (113). Buna ek olarak OPN kalsiyum oksalat kristallerini oksalat dihidrat fazından taş oluşturmaya daha az yatkın olan oksalat monohidrat fazına dönüştürdüğü belirlenmiştir (114, 115).

#### 2.4.2. Osteopontin ve İmmün Sistem

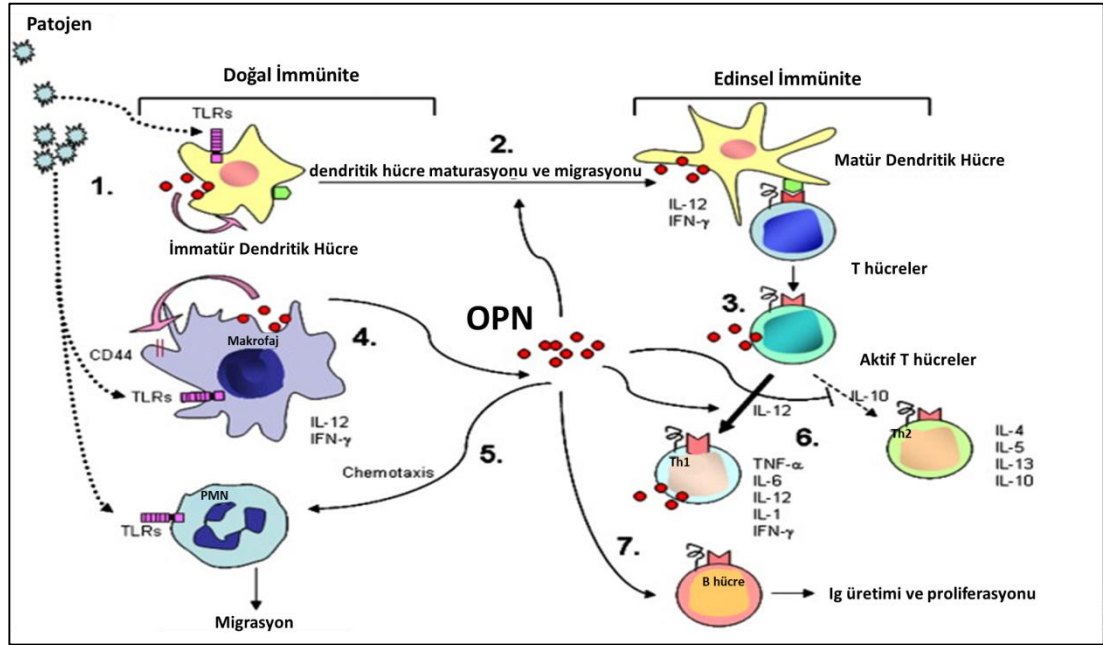
İmmün sistemin doğuştan/doğal ve edinsel mekanizmaları birbiri ile uyum içerisinde çalışarak vücutta doku ve organ işlevlerini bozan, “zararlı” olarak tanımlanan endojen ve ekzojen yapılara karşı dengeli ve etkili bir savunma oluşturacak şekilde planlanmıştır, böylelikle (bağışıklık sistemi aktif olsa dahi) minimal kolorektal hasar ile homeostaza geri dönüş sağlanmaktadır (116). Yakın zamanda OPN'nin acil granülopöz (*zararlı molekül ya da mikroorganizma ile karşılaşma anında kemik iliğinden akut savunma yanıtı oluşturacak hücre salınımı*) oluşumunda lenfoid ve miyeloid hücre dengesi üzerine majör rolünün belirlenmesi bazı immün sistem mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasında önemli bir adım olmuş, immün sistem ile ilişkisi uzun süredir araştırılan OPN'nin de ilgiyi tekrar üzerine çekmesini sağlamıştır (117).

#### *Doğal İmmünite*

Birçok enfeksiyöz ajan doğal bağışıklığı aktive ederek inflamatuvar yanıtı uyarır. Nötrofiller ve makrofajlar gibi doğal bağışıklık sistemi hücreleri, bağışıklık sisteminin ilk savunma hattını sağlayan profesyonel fagositlerdir. Epitelyal hasar, IL-1 ve IL-8 sitokinlerinin salınmasına neden olarak bölgeye bu fagositik hücrelerin ulaşmasını sağlar. Makrofajlar ise patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMP) tanıyabilen, patojenleri fagosite edebilen ve sitokin/kemokin sekresyonunu başlatarak bölgeye lökosit ve nötrofillerin yönlenmesini sağlayan toll-like reseptörleri ekspres ederler (118-121).

OPN'in doğuştan immünite ile olan ilişkisi birçok enfeksiyöz hastalık için koruyucu bir faktör olması ile sonuçlanmıştır. OPN'nin aynı zamanda viral patojenlere karşı mukozal defansın oluşmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (122). OPN susturulmuş farelerde rotavirüs enfeksiyonlarının şiddetinin arttığı (123), benzer

şekilde sistemik enfeksiyon sonrası *Listeria* monositogenezleri uzaklaştıma yeteneklerinin ise düştüğü (72) gözlenmiştir. Şekil 2.2’de OPN’nin immün sistemi düzenlemede önemli temel mekanizmaları özetlenmiştir (124).



**Şekil 2.2.** OPN’nin doğal ve edinsel immünitinin düzenlenmesindeki rolü.

Monositlerde OPN ekspresyonu düşüktür ancak monositler makrofajlara dönüştüğünde OPN ekspresyonu artmakta ve lipopolisakkarit (LPS) stimülasyonu ile upregüle olabilmektedir (125). OPN’nin makrofajlarda migrasyon, aktivasyon, fagositoz, proinflatuvar sitokin salınımı ve nitrik oksit sentezini birçok farklı inflamatuvar olaya yanıtı regüle ettiği gösterilmiştir (131-136). OPN ekspresyonunun yokluğunda makrofaj migrasyonu ve sitokin salınımının azaldığı bildirilmiştir (122). Aynı zamanda ratlarda doku hasarı oluşan bölgede fibroblastlardan OPN ekspresyonunun plateletlerden, makrofajlardan ya da mast hücrelerden salınan platelet kaynaklı büyüme aktörü (PDGF) etkisiyle stimüle edildiği belirlenmiş, OPN’nin bu şekilde yara iyileşmesi üzerinde etkili olduğunu gösterilmiştir (126). Yine yapılan çalışmalarda OPN’nin amino terminal ucu ile trombin kırılma alanı arasında gerçekleşen fosforillenmelerin IL-12 ekspresyonunu stimüle ettiği, fosforillenmeden bağımsız olarak C terminal ucunun CD44 etkileşiminin de IL-10 salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (72). Bu önemli bulgu OPN’nin immün sistemdeki görevlerinin

tek yönlü olmadığına, uyarana/duruma spesifik immün yanıt oluşturabildiğine işaret etmektedir.

OPN'nin doğal immünite ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu makrofajlarda OPN ekspresyonu araştırmalarıdır. Nötrofiller endojen ve ekzojen uyarılara karşı primer immün yanıtı oluşturan ilk hücreler olmasına karşın OPN bu hücrelerde OPN ekspresyonu ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. OPN nötrofil hücreleri için kemoatraktandır (127-129).

Nötrofiller aktive olduklarında proteazları, reaktif oksijeni, nitrojen türevlerini ve sitotoksik mediatörleri serbest bırakmaktadır. Ancak inflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik inflamatuvar yanıtın olduğu durumlarda nötrofiller tarafından salınan sitotoksik ürünler yalnızca hedef organizmaya değil sağlıklı dokuya da hasar verebilir (130). OPN'nin alkolik karaciğer hastalığında nötrofil geri çekilmesinde rol aldığı tespit edilmiş ve immün yanıtın kaynaklanabilen doku hasarının önlenmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (127, 131). OPN nin aynı zamanda nötrofil migrasyonu üzerine etkili olduğu gösterilmiş ancak fagositoz, süperoksit salınımı, sitokin ve proteazların üretimi gibi diğer nötrofil işlevleri ile henüz herhangi bir etkileşimi belirlenmemiştir (124, 129).

Doğal ve edinilmiş immünite arasındaki bağlantının kurulmasında dendritik hücreler (DC) önemli işlev görmektedirler. Doğal immün sistemde immatür olan dendritik hücreler, efektör hücreleri gibi işlev görürler ve non-spesifik doğal immün yanıt oluştururlar. Dendritik hücreler sekonder lenfoid organlarda olgunlaşarak profesyonel antijen sunan hücrelere dönüşürler ve T-hücre aktivasyonunu uyarır dolayısıyla edinsel immün yanıtı başlatırlar (73, 124) (Şekil 2.2).

### ***Edinsel İmmünite***

OPN otokrin ve/veya parakrin olarak dendritik hücre maturasyonunu indüklemektedir bu nedenle immatür dendritik hücrelerde OPN ekspresyonu yüksekken maturasyon ile birlikte OPN ekspresyonu azalır (124, 132). Diğer inflamatuvar hücrelerde olduğu gibi dendritik hücreler için de OPN bir sağkalım etmenidir, yapılan çalışmalarda anti-OPN antikoru kullanılarak OPN

ekspresyonunun baskılanması dendritik hücre apoptozisi ile sonuçlanmıştır (132). OPN susturulmuş farelerde Langerhans hücrelerinden lenf nodlarına dendritik hücre migrasyonu düştüğünden hipersensitivite yanıtının anlamlı ölçüde azaldığı gözlenmiş, OPN'nin dendritik hücre migrasyonu üzerine de etkili olduğu belirlenmiştir (128). OPN'nin aktive ettiği dendritik hücrelerden IL-12 ve TNF- $\alpha$  üretilmekte ve bu yolla T hücreleri aktive edilerek Th-1 polarize hücreleri oluşturulmaktadır. Ayrıca OPN'nin CD4+ ve CD8+ hücrelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu da modüle ettiği düşünülmektedir (133). CD4+ hücrelerinde OPN ekspresyonu yalnızca Th1 polarize hücrelerde gerçekleşir (Th2 polarize hücrelerde gerçekleşmez) (134).

OPN, Th1 hücre sel yanıt mekanizmasını indüklediği için Th1 sitokinleri arasında sınıflandırılmaktadır (134). OPN susturulmuş farelerde yapılan çalışmalar OPN'nin immün modülasyondaki ana işlevinin Th1 aracılı yanıtı Th2 aracılı yanıtı göre daha baskın hale getirmesi olduğunu göstermiştir. OPN'nin bu işlevini sitokin üretimini iki şekilde yönlendirerek yerine getirdiği düşünülmektedir; (i).  $\alpha\beta 3$  integrini etkileşimi ile proinflamatuvar yanıt oluşumunu indüklemek (ii). CD44v etkileşimi ile antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üretimini baskılamak (72).

### ***Otoimmünite***

Günümüzde birçok otoimmün inflamatuvar hastalığın Th1 hücre aracılı immünite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. OPN yetersizliği oluşturulan ratlarda Th1 immün yanıtın azaldığı ve bu şekilde bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı konakçı yanıtının (123, 135) ve otoimmünitenin baskılandığı gösterilmiştir (136). Yapılan çalışmalarda, sistemik lupus eritemozis (SLE) (137), multiple sklerozis (MS) (138), romatoid artrit (RA) (139), tip 1 diyabet (140-142) ve diğer birçok otoimmün hastalıkta serum OPN düzeylerinin artmış olduğu (143, 144) belirlenmiş, aynı zamanda OPN susturulmuş farelerin bu otoimmün hastalıklara karşı görece korunmuş olduğu bildirilmiştir (145-149).

OPN'nin otoimmün hastalıklar ile olan ilişkisi hem immün sistem etkilerini hem de genetik birçok faktör ile ilişkiyi içerir. OPN immün sistem üzerindeki olumsuz olarak nitelendirilen otoimmünite etkilerini en temel haliyle; aktivasyon ile indüklenmiş hücre ölümünü bu yolla immün yanıtın durdurulmasını önleyerek ve TFH



farklılaşmasını desteklemek amacıyla T hücrelerinde IL-17 ve IFN- $\gamma$ , makrofajlarda IL-6 sekresyonunu arttırarak, lenfosit adhezyonunu ve migrasyonunu destekleyerek gerçekleştirir (56). OPN'nin otoimmün hastalıklar üzerine tanımlanmış bazı immün aracılı etkileri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

OPN geninde oluşan genetik varyasyonların bir kısmının otoimmün hastalıkların gelişimi ve/veya var olan hastalığın şiddetini etkilediği ve bazı varyasyonların da doğrudan OPN ekspresyonunu etkilediği bildirilmiştir (56, 143, 150). Ayrıca OPN'nin bazı haplotiplerini taşıyan bireylerin (özellikle B ve C) otoimmün hastalıklara daha yatkın olduğu gözlenmiştir (56, 143, 150-152). OPN gen polimorfizmi ile ilişkili bulunan başlıca otoimmün hastalıklar; multiple skleroz, tip 1 diabetes mellitus, sistemik lupus eritemozis, Crohn's, primer biliyer kolanjit, Behçet hastalığı, romatid artrit ve otoimmün lenfoproliferatif sendromdur (143, 150, 152-155).

OPN'nin aynı zamanda uğradığı post translasyonel farklılaşmaları ya da biyolojik aktivitesini değiştiren kırılmaları da otoimmün hastalıklarla olan ilişkisini etkilemektedir. Bu etkileşim net olarak açıklanamasa da MMP-12 kırılmasının OPN'yi daha az inflamatuvar bir forma dönüştürdüğü belirlenmiştir (156).

**Tablo 2.1** OPN'nin otoimmün hastalıklar üzerine tanımlanmış immün aracı etkileri

<b>Hastalık Türü</b>	<b>Mekanizma</b>	<b>Kaynak</b>
<b>Alerji ve Astım</b>	OPN fare modellerinde IgE üretimini farklı koşullarda azaltabilmekte veya artırabilmektedir. Astımda OPN düzeyinin arttığı bildirilmiştir.	(157)
<b>Anfizem</b>	OPN eksikliği IL-17 ve MMP-12 ekspresyonunda azalmayla hastalığı geciktirmektedir.	(158)
<b>Diabetes Mellitus (Tip 1)</b>	OPN'nin pankreatik beta hücre tahribatını arttırmakta ve bu şekilde tip 1 diyabetin gelişimini etkilemektedir.	(159)
<b>Hepatik Hastalıklar</b>	İnsanda alkolik karaciğer hastalığında OPN ekspresyonu; hepatik inflamasyon, TGFβ ekspresyonu ve nötrofil aktüülasyonu ile ilişkili bulunmuştur. OPN'nin aktive hepatik stellat hücreleri ve OPN indüklenmiş tip I kollajen, integrin avβ3 angajmanı ve PI3K/pAkt/NF-κB sinyal yolunun aktivasyonu aracılığıyla karaciğer fibrozuna yol açmaktadır. Alkol verilen ve OPN yetersizliği olan farelerde, nötrofil infiltrasyonundan korunmuş ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. Alkolik hepatit ve alkolik karaciğer hastalığı geliştirilen deney modellerinde (OPN- /- fareler) artmış nötrofil infiltrasyonu gözlenmiştir.	(160) (51) (161) (162)

**Tablo 2.1 (Devamı). OPN'nin otoimmün hastalıklar üzerine tanımlanmış immün aracılı etkileri**

<b>Hastalık Türü</b>	<b>Mekanizma</b>	<b>Kaynak</b>
<b>İnflamatuvar Barsak Hastalıkları</b>	<p>CD103-Dendritik hücrelerde OPN kaybı, hastalık iyileşmesi ile sonuçlanmaktadır. OPN'nin transgenik aşırı ekspresyonu CD103 – dendritik hücreleri patojenik hale getirmektedir.</p> <p>OPN haplotipleri Crohn hastalığı ile önemli ölçüde ilişkilidir.</p> <p>İçme suyuna eklenen OPN (inek sütü OPNsi) doku tamirine olanak tanıyan makrofaj aktivitesi ve TGFβ1 salımını düzenleyerek dextran sülfat sodium (DSS) kaynaklı kolit aktivitesini durdurmaktadır.</p>	<p>(163, 164)</p> <p>(155)</p> <p>(165)</p>
<b>Lupus</b>	<p>B hücrelerinde OPN'nin transgenik ekspresyonu, yüksek immünooglobulin / otoantikör seviyeleri olan B hücresi alt gruplarının da ekspresyonunu arttırmaktadır.</p> <p>Hücre içi (iOPN), T foliküler yardımcı hücrelerde BCL6 stabilizasyonu yoluyla B hücresi gelişimini düzenlemektedir.</p> <p>OPN, farelerde hastalık nüksüne neden olmakta ve aktive T hücrelerinin hayatta kalmasını sağlamaktadır.</p>	<p>(145)</p> <p>(93)</p> <p>(166)</p>
<b>Multiple Sklerozis</b>	<p>Deneysel otoimmün ensefalopati geliştirilen farelerinde perifer ve merkezi sinir sistemi dendritik hücrelerinde OPN ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Anti-OPN antikor, IL-17 üretimini azaltarak deneysel otoimmün ensefalopatinin şiddetini arttırmaktadır. Multiple sklerozlu hastalarda dendritik hücrelerde ve T hücrelerindeki OPN reseptörlerinde artış saptanmıştır.</p>	<p>(73)</p>

**Tablo 2.1 (Devamı).** OPN'nin otoimmün hastalıklar üzerine tanımlanmış immün aracılı etkileri

<b>Hastalık Türü</b>	<b>Mekanizma</b>	<b>Kaynak</b>
<b>Psoriasis</b>	OPN eksikliği, deri inflamasyonu olan popülasyonda imikvimodun aracılı B-hücre çoğalmasını önlemekte; T hücrelerinde ise OPN aracılı IL-17 ekspresyonunun baskılanmasına neden olmaktadır.	(146)
<b>Romatoid Artrit</b>	OPN (trombin kırılması sonrası) ve $\alpha 9\beta 1$ integrin arasındaki artmış etkileşim artrit gelişimine yol açmaktadır.	(167)
<b>Sjögren's Sendromu</b>	OPN eksprese eden transgenik farelerde spontan bir şekilde tükrük dokusunda lenfositik infiltrasyonla ve yüksek otoantikör seviyeleri ile karakterize olan Sjögren hastalığı gelişmektedir.	(168)

## *İnflamasyon*

İnflamatuvar yanıt en temel haliyle doku hasarı ya da enfeksiyonu olan bölgeye dezenfeksiyon ve debridmanın sağlanması ve iyileşmenin stimülasyonu amacıyla beyaz kan hücrelerinin ulaşmasıdır (99). Yapılan birçok çalışma OPN'nin bu süreçte makrofaj infiltrasyonunun düzenleyicisi olarak en erken akut yanıtı oluşturduğunu göstermektedir (99, 169). Hasar/inflamasyon bölgesinde makrofajların aktive olması fagositik ve degradatif işlevleri aracılığıyla bölgede dezenfeksiyon ve debridmana başlamasını sağlar (99, 169, 170). OPN makrofajların sadece migrasyonu, akümüasyonu ya da retansiyonunu düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda Th1 hücre aracılı immün yanıtı uyararak makrofajlarda sitokin üretimini de düzenler (18), özellikle inflamasyon bölgesinde IL-10 ve IL-12 üretimini stimüle ederek şiddetli proinflamatuvar yanıt oluşturmaktadır (49). OPN, monosit hücre adhezyonu, migrasyonu, farklılaşması ve fagositoz da dahil olmak üzere birçok hücrel immün mekanizmayı kontrol etmekte ve makrofaj apoptozisini inhibe ederek inflamasyonun sürdürülmesini sağlamaktadır (171, 172).

Yara iyileşmesi çalışmaları akut faz inflamasyon sırasında OPN'nin lökosit infiltrasyonunu ve doku remodellemesini düzenlediğini ve OPN downregülasyonunun doku hasarı olan bölgede makrofaj infiltrasyonunu azalttığı, bu yolla yara iyileşmesini uyardığını göstermektedir (173). OPN aynı zamanda dendritik hücreler aracılığıyla proinflamatuvar T hücrelerini uyararak (55), nötrofil migrasyonunu etkileyerek (129), doğal öldürücü hücrelerin migrasyon ve aktivasyonunu düzenleyerek (74) de inflamasyonu etkileyebilmektedir

OPN immün sistem etkilerinin yanı sıra NF- $\kappa$ B ve AP-1 transkripsiyon faktörlerini aktive ederek birçok inflamatuvar genin ekspresyonunu düzenleyerek (174), IFN- $\gamma$  ve IL-17 $\alpha$  gen hipometilasyonunu neden olarak (55) inflamasyonu etkilemekte ve epidermal büyüme faktörünün salınımını uyararak da yara iyileşmesine katkı sağlamaktadır (36).

Her ne kadar tanımlanan birçok immün yolak OPN'nin proinflamatuvar mekanizmalarını aydınlatsa da OPN'nin bazı patolojik durumlarda anti-inflamatuvar etki de gösterebildiği belirlenmiştir. OPN bu çift yönlü işlevselliğini multifonksiyonel

yapısı nedeniyle bir çok spesifik izoformun ekspresyonunu, üretimini, dolaşımdaki düzeyini ya da doku dönüşümünü etkileyebilmesi nedeniyle kazandığı düşünülmektedir. OPN'nin bu hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar iki yönlü etkisi birçok farklı immün hastalıkta gösterilmiştir (166, 175-177) (örn, Crohn's; OPN akut dönemde anti-inflamatuvar, kronik dönemde ise proinflamatuvar etki göstermektedir (177, 178)).

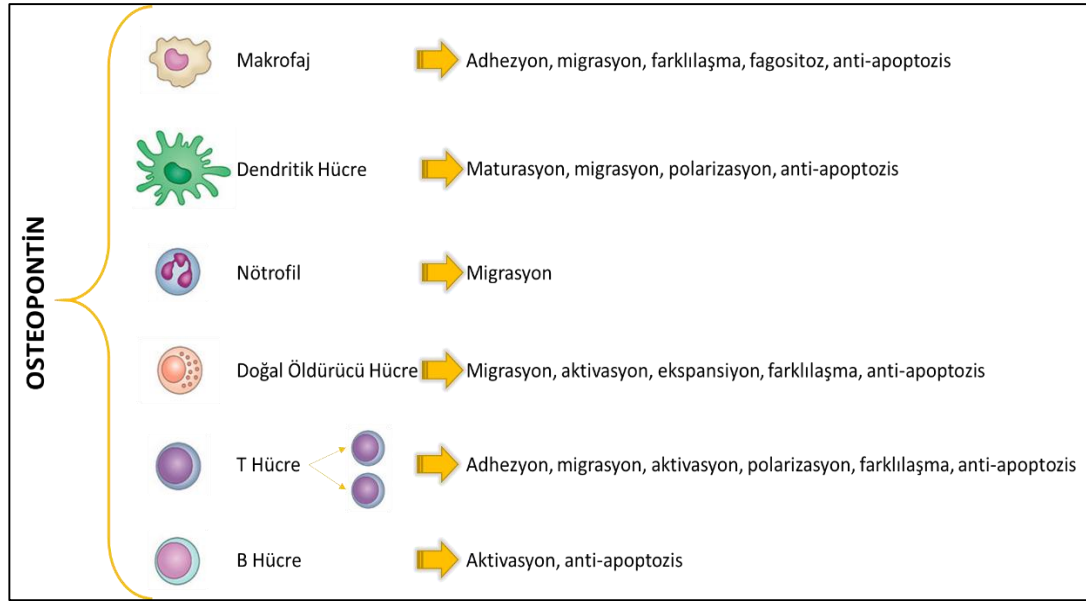
### 2.4.3. Osteopontin ve Karsinogenez

Kanser epidemiyoloji çalışmaları günümüze kadar üç majör karsinogenez etmeni tanımlamıştır; beslenme, sigara kullanımı ve inflamasyon (179). Bu üç majör etmen içerisinde inflamasyon, diğer iki etmenden farklı olarak değiştirilebilir bir yaşam tarzı davranışı değildir. OPN'nin immün sistem ve inflamasyon ile yakından ilişkili olması OPN'nin inflamasyonun temel düzenleyici molekülü olarak tanımlanmasına neden olmuştur. Dolayısıyla OPN'nin de karsinogenez üzerine birçok etkisi inflamatuvar mekanizmalar ile ilişkilendirilmiştir (180, 181).

OPN hem akut hem de kronik inflamasyonda önemli role sahiptir ve tüm immün sistem hücrelerinde inflamasyon ve apoptozis ile ilişilidir (180) (Şekil 2.3). İnflamasyon ve apoptozis normal doku homeostazının sürdürülmesinde elzem süreçlerdir ve OPN immün sitem hücrelerinde sıklıkla anti-apoptotik etki göstermesine karşın farklı inflamatuvar uyaranlar ya da farklı patolojilerde apoptotik etki de gösterebilmektedir (180).

OPN ekspresyonunun artması, birçok farklı kanser türünde tümörögenез ve metastatik süreç ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 2.2). Yapılan in vitro çalışmalar OPN ekspresyonunun baskılanmasının kanserin metastazını ve invaziv potansiyelini baskıladığını göstermiştir (182). Deneysel koşullarda OPN ekspresyonunun arttırılması yüksek metastatik fenotipteki kanser hücrelerinin artışı ile sonuçlanmıştır; çalışmada ratlarda non-metastatik meme tümör hücrelerinde OPN ekspresyonunun arttırılması akciğer metastazı ile sonuçlanmış ve örnekleme bulunan ratların yarısında primer tümör gelişimi gözlenmiştir (183). In vitro koşullarda glioma hücrelerinde artmış OPN düzeyinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile sinerjik etki göstererek endotelial hücre yüzeyinde integrin  $\alpha\beta3$  aracılı mekanizma ile

anjyogenik özellikleri arttırdığı(184), yine başka bir çalışmada ise OPN susturulmuş prostat kanser hücrelerinde kemoterapik ilaçların sitotoksik etkisinin arttığı bildirilmiştir (185). Ayrıca kolon kanser hücrelerinde OPN'nin ektopik ekspresyonunun epitelyal mezenkimal transport (EMT) aktivasyonunu ve migrasyonunu stimüle ettiği gözlenmiştir (186).



**Şekil 2.3.** OPN'nin immün sistem hücrelerinde inflamasyon ve apoptozis ile ilişkili rolü

Yapılan klinik çalışmalardan elde edilen bulgular da in vitro ve hayvan çalışmalarının sonuçlarını destekler niteliktedir. Meme kanseri hastalarında plazmada ve kanser dokularında OPN ekspresyonundaki artış hastalığın metastazı ve sağkalım oranının düşüşü ile ilişkili bulunmuştur (187). Benzer şekilde gastrik kanser hastalarında da immünohistokimyasal yöntemlerle kanserli dokuda OPN analizi yapılmış, dokuda OPN pozitif olan bireylerin OPN negatif olan bireyler ile kıyaslandığında 5 yıllık sağ kalım oranlarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (188). Benzer bulgular diğer kanser türlerinde de gözlenmiştir; kolorektal kanser hastalarında artmış OPN ekspresyonu; hastalık evresi, lenf nodu metastazı ve lenfatik veya venöz invazyonu ve azalmış sağ kalım oranı ile ilişkili bulunmuştur (186, 189). Pankreatik duktal adenokarsinomlu hastalarda tümör evresinin artışı ile serum OPN düzeyinin korele olduğu gözlenmiştir (190), melanoma hastalarında serum OPN

düzeının artışı hastalığın evresi (191), derecesi ve tümör büyüklüğü ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuş, küçük hücreli akciğer kanserlerinin erken evresinde yüksek OPN düzeyi belirlenen hastalarda tümör doku rezeksiyonunun ardından serum OPN düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (192).

Sonuç olarak, var olan veriler ışığında artmış OPN düzeylerinin artmış tümör yükü (kanserin evresi, derecesi ve tümör büyüklüğü), kötü prognoz, düşük sağ kalım ile ilişkili olduğu netleşmiştir ve günümüzde OPN'nin kanser tanısı ve takibinde önemli bir biyomarker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (181).

Tablo 2.2'de OPN'nin bazı kanser türleri ile ilişkili tanımlanmış biyolojik işlevleri gösterilmiştir.



**Tablo 2.2** OPN'nin bazı kanser türleri ile ilişkili tanımlanmış biyolojik işlevleri

<b>Kanser Türü</b>	<b>Mekanizma</b>	<b>Kaynak</b>
<b>Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri</b>	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında OPN ve VEGF ekspresyonunun korele olduğu gözlenmiştir. OPN (+) / VEGF (+), düşük sağ kalım oranının prognostik faktörleri olarak tanımlanır. OPN, OPG gibi diğer kemik remodeling belirteçleri ile klinik ve tümör parametreleri arasında da pozitif korelasyon belirlenmiştir.	(193, 194)
<b>Prostat Kanseri</b>	Sitotoksik ilaçlarla uzun süreli tedavi, tümör hücrelerinden OPN sekresyonunu daha fazla arttırabilir. İn vivo hayvan çalışmaları, OPN'nin inaktive olmasının, kemoterapötik bir ilacın sitotoksitesini arttırdığını göstermiştir.	(185)
<b>Lokal ileri meme kanseri</b>	OPN düzeyleri medyan bazal OPN düzeylerinin üzerinde olan hastalarda ölüm oranının OPN düzeyi medyan bazal OPN düzeylerinin altında olan hastalara göre daha fazla olduğu ve genel başlangıç OPN düzeyinin sağ kalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür.	(187)
<b>Glioblastom</b>	OPN, tümör oluşumunu engelleyen nöral hücrelerin aynışmasında (dediferansiasyon) önemli bir etmendir.	(195)
<b>Malign Gliom</b>	Yüksek OPN plazma düzeylerinin daha agresif bir fenotip ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (artmış tümör derecesi, tümör hacmi ve radyoterapiden sonra artan nekroz genişliği)	(196)
<b>Yassı hücreli baş ve boyun kanserleri</b>	OPN ekspresyonu, lokal olarak ilerleyen yassı hücreli baş ve boyun kanserleri için primer radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda lokal kanser nüksünde artış ile ilişkili bulunmuştur.	(197)

**Tablo 2.2. (Devamı). OPN'nin bazı kanser türleri ile ilişkili tanımlanmış biyolojik işlevleri**

<b>Kanser Türü</b>	<b>Mekanizma</b>	<b>Kaynak</b>
<b>Gastrik Kanser</b>	Aşırı OPN ekspresyonu, düşük apoptotik indeks, yüksek proliferatif indeks, invazyon derinliği, lenfatik invazyon ve venöz invazyon ile ilişkili bulunmuştur. OPN mRNA, tümörlerin % 83'ünde artmıştır; OPN pozitifliği, daha kısa sağkalm süresi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.	(198)
<b>Kolorektal kanser</b>	Postoperatif OPN seviyeleri postoperatif uzak metastaz ile korele olduğu gözlenmiş, OPN ekspresyonu, oksaliplatin içeren kemoterapi tedavisine dirençli CRC hastalarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir.	(186, 188, 189)
<b>Pankreatik duktal adenokarsinoma</b>	Pankreatik duktal adenokarsinomada hem OPN hem de TIMP-1'in serum seviyelerinin yükseldiği; OPN'nin yüksek serum seviyesinin, azalan sağ kalım süresi ile anlamlı olarak korele olduğu gözlenmiştir. Tümör-infiltrate edici makrofajlarda güçlü OPN mRNA sinyali bulunmuştur.	(190, 199)
<b>Hepatoselüler Karsinoma</b>	Salgılanan OPN, reseptör integrin $\alpha\beta 3$ aracılığıyla ve FoxC3a stabilitesini sürdürerek otofajiyi indüklemesinin hepatoselüler karsinomların kök benzeri fenotipini, kemoresistans gelişimini ve tümör büyümesini teşvik ettiği gözlenmiştir. Erken ve ilerlemiş hepatoselüler karsinomu olan hastalarda serum OPN düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş; serum OPN ve AFP düzeyleri arasında korelasyon belirlenmemiştir.	(37, 200, 201)
	Plazma OPN seviyeleri, hepatoselüler karsinomu olan hastalarda anlamlı olarak yükselmiş ve bu artış tümör boyutu ile doğrudan korele bulunmuştur; OPN ve AFP seviyeleri arasında da anlamlı korelasyon belirlenmiştir.	

**Tablo 2.2. (Devamı). OPN'nin bazı kanser türleri ile ilişkili tanımlanmış biyolojik işlevleri**

<b>Kanser Türü</b>	<b>Mekanizma</b>	<b>Kaynak</b>
<b>Mesane Kanseri</b>	RNAi-hedefleyici OPN'nin, in vitro olarak T24 mesane kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, invazyonunu ve tumorigenitesini inhibe ettiği gözlenmiştir.	(202)
<b>Over kanseri</b>	OPN'nin tanısal performansı, ovaryan tümörlerin ayırıcı tanısında subjektif ultrasonografik, morfolojik değerlendirmeye benzer bulunmuştur. Ovaryan kanser hastalarında preoperatif plazma OPN düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir; over kanserinin tanısında preoperatif plazma OPN düzeyi ölçümünün duyarlılığı ve özgüllüğünün neredeyse CA125'inkine ulaştığı rapor edilmiştir.	(203, 204)
<b>Oral yassı hücreli karsinoma</b>	OPN ekspresyonunun, tümörlerin % 95'inde ve histolojik olarak tümör içermeyen sınır örneklerinin % 55'inde artmış olduğu gözlenmiştir.	(191)
<b>Melenoma</b>	OPN mRNA ekspresyonu daha kalın melanomlarda belirgin olarak artmış ve yüksek OPN mRNA ve protein ekspresyonu, tümör progresyonu ve metastaz formasyonu ile ilişkili bulunmuştur.	(192)

#### 2.4.4. Osteopontin ve Diğer Sağlık Etkileri

Pleiotropik bir protein olan ve uğradığı farklılaşmalar aracılığıyla eksprese edildiği hücreye, hedef dokuya ve/veya duruma bağlı olarak farklı fonksiyonellik gösterebilen OPN'nin günümüze kadar tanımlanmış temel sağlık etkilerinin yanı sıra vücutta birçok farklı işlevi olduğu düşünülmekte ve bu nedenle sağlık ilişkisi günümüzde halen araştırılmaktadır (26, 30).

OPN'nin, adipoz doku inflamasyonu, insülin direnci ve diyabet gelişiminde kritik rol oynadığı gösterilmiştir (164). Obezitede adipoz doku artışı nedeniyle düşük derecede kronik inflamasyon olduğu bilinmektedir. Adipoz dokudaki normal olmayan artış, adipoz dokudan tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, MCP-1, PAI-1, visfatin, apelin, omentin gibi inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olmakta, bu durum proinflamatuvar indüklenmeye ve oksidatif stres artışına yol açmaktadır. Artan IL-6 düzeyi karaciğerden C-reaktif protein (CRP) sentezini uyarır ve sistemik inflamatuvar yanıtı başlatır (171, 205). Diyetle indüklenmiş obezite oluşturulan ratlarda adipoz dokudaki OPN ekspresyonunun 40 kat ve genetik obez ratlarda ise 80 kat arttığı bildirilmiştir (206). Başka bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde adipoz dokuda bulunan makrofajlarda OPN ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (164), OPN susturulmuş farelerde ise inflamatuvar gen ekspresyonunun baskılanmış olduğu belirlenmiştir (164, 207). Ayrıca OPN antikoru verilerek OPN düzeyleri nötralize edilen ratlarda adipoz dokudan inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonu azalmış, plazma düzeyleri anlamlı ölçüde düşmüş ve daha önemlisi OPN düzeyinin azalması yalnızca inflamasyonu azaltmakla kalmamış aynı zamanda OPN'nin tamamen baskılanmasını takip eden 2 hafta içerisinde tüm vücutta glukoz toleransını arttırmış, insülin rezistansını azaltmış ve vücut kompozisyonundan bağımsız olarak enerji harcamasını arttırmıştır (164, 207, 208). Adipogenezin güçlü bir stimülatörü olan glukoz bağımlı insulintropik polipeptit (GIP)'in de obezitede inflamasyon ve insülin direnci gelişimine olan etkisini de OPN ekspresyonunu indükleyerek gerçekleştirdiği bildirilmiştir (159).

OPN'nin diyabetik hastalarda proinflamatuvar etkileri nedeniyle diyabetik komplikasyonların oluşmasını hızlandırdığı bildirilmiştir (209). Diyabetik bireylerde vasküler duvarlarda OPN ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (210), aynı zamanda

hipergliseminin mezangial hücrelerde OPN ekspresyonunu indüklediği bildirilmiştir (211, 212). OPN'nin pankreas beta hücre sağ kalımı üzerine etkili olduğu da düşünülmektedir (213). Tip 2 diyabeti olan bireylerde sağlıklı bireylere göre artmış OPN düzeyleri belirlenmiş (214), aynı zamanda diyabetik nefropati geliştirilen ratlarda, komplikasyonu olmayan diyabetiklere oranla daha yüksek plazma OPN düzeyi bildirilmiştir (215). Tip1 diyabeti olan bireylerde de kardiyosakuler komplikasyonların ve nefropatinin geliştirdiği durumlarda daha yüksek plazma OPN düzeyi belirlenmiştir (216).

Obezite ve diyabet ilişkisi üzerine yapılan bazı çalışmalarda OPN ekspresyonunun plazma trigliserit düzeyi ile pozitif korelasyon içerisinde olduğu rapor edilmiştir (217-219). Bu veriler OPN'nin karaciğer ile olan ilişkisinin araştırılmasının önünü açmıştır. Yapılan çalışmalarda karaciğerde OPN ekspresyonunun inflamasyon ve karaciğer hasarı durumunda arttığı gözlenmiştir. Karaciğer fibrozu (220-222) ve hepatoselüler karsinoma (223) modellemelerinde OPN ekspresyonunun anlamlı ölçüde arttığı tespit edilmiş, hatta OPN ekspresyonu artışının karaciğer hastalıklarında bir ön belirteç olabileceği gündeme gelmiştir (224). OPN yetersizliğinin farelerde obezite indüklenmiş hepatik steatoza karşı koruyucu olduğu bildirilmiş (218), dolaşımda OPN nötralizasyonu yapılan farelerde karaciğer fibrojenesi kaybolmuştur (222). OPN'nin aynı zamanda karaciğerde kolesterol metabolizması ve Asetil-CoA oluşumu üzerine de etkili olduğuna dair güncel veriler elde edilmiş, ancak süreç henüz tam olarak açıklanamamıştır (225).

OPN doku onarımında da önemli bir role sahiptir, tüm mekanizma tam olarak anlaşılammış olsa da OPN susturulmuş farelerde insizyonel deri yaralanmalarında defektif iyileşme ve anormal kollojen fibrilasyonu gözlenmiştir (226). Aynı zamanda hücresel rejenerasyon ile ilişkili olan OPN'nin ekspresyonu ile ilgili bir çalışmada; nefrotoksik ilaç ile böbrek yetmezliği geliştirilen ratlarda proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) pozitif rejenerasyon bölgelerinde, artmış OPN ekspresyonuna rastlandığı gösterilmiştir (227). Ayrıca OPN vasküler yassı hücreler ve glomeruler mezangial hücrelerde hipoksi ile indüklenmiş proliferasyon ile ilişkili bulunmuştur (228, 229). OPN ekspresyonu aynı zamanda doku yaralanmaları ve fibrozis ile de ilişkilidir, renal hastalık tablosu olan rat modellerinde artmış OPN ekspresyonunun

glomerulonefrit gibi ileri düzey fibrotik farklılaşmalarla ilişkili olduğu gözlenmiştir (230, 231). OPN kemotaksik bir fibroblast olduğundan, fibrozis üzerine olan bu etkisini doğrudan gerçekleştirdiği düşünülmektedir (232).

OPN'nin aynı zamanda plasenta implantasyonunda da doğrudan rol aldığı belirlenmiştir (233). Başarılı bir embriyo implantasyonu için, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve immün hücreler arasında kompleks bir regülatör ilişki gereklidir. OPN'nin birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte hücre adhezyonu, proliferasyonu, diferansiasyonu, anjiyogenez ve tümör metastazı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Blastositlerin uterusu implante olması ile birlikte endometrial stromal hücreler ekstensif proliferasyon, diferansiasyon, vasküler modelleme ve immün gelişim içerisine girmekte, bu süreç desidualizasyon olarak adlandırılmaktadır ve başarılı bir gebelik için elzemdir (234). Desidual doku, plasenta maturasyonu öncesinde embriyo allogreftinin mümkün olabilmesi için immün tolerans ortamı yaratır ve embriyonun sağlıklı gelişebilmesi ve beslenebilmesi için kritik öneme sahip olan sekreter faktörleri sağlamaktadır. Desidualizasyon sürecinde gelişen herhangi bir defekt, kısırlık, spontan abortus, preeklampsi ve fetal büyüme geriliği gibi üreme problemleri ile sonuçlanmaktadır ve sağlıklı desidualizasyon süreci OPN ile ilişkili bulunmuştur (234, 235).

Yapılan çalışmalarda endometrium oluşumunun erken ve orta sekreter fazlarında tüm endometriumda OPN ekspresyonunun erken dönemde sekiz, orta dönemde on kat arttığı bildirilmiştir. İmmünokimyasal analizlerde glandular epitelyal hücreler ve desidual stroma hücrelerinde yüksek OPN düzeyi belirlenmiştir. OPN yetersizliği yaratılan farelerde gebelik oranının düştüğü gözlenmiş, OPN ekspresyonunun insan endometriyal stroma hücrelerinde östrojen ve progesteron tarafından aktive edildiği bildirilmiştir (236-239). Ayrıca plasenta perkreta olgularında da sağlıklı olgulara göre daha düşük OPN ekspresyonu saptanmıştır (240). Tüm bu veriler ışığında OPN'nin gebe kalmada, embriyo implantasyonu ve plasenta gelişiminde önemli rol oynadığı kanısına varılmıştır, ancak bu süreçteki tüm mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır (233).

## 2.5. Anne Sütü Osteopontini

Anne sütü ve kord kanında yüksek OPN varlığı OPN'nin laktogenez ve/veya yenidoğan gelişimi ve uzun dönem sağlık çıktılarının programlanması üzerine etkili olabileceğine işaret etmektedir (5, 30). Günümüzde anne sütü OPN'i anne sütünün biyoaktif bileşenleri arasında değerlendirilmeye başlanmış, anne ve bebek sağlığı üzerine etkileri önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir (37).

### 2.5.1. Anne Sütü Osteopontininin Özelleşmiş Yapısı

Anne sütü OPN'si vücuttaki diğer OPN formlarından farklılık göstermekte ve yalnızca anne sütünde bu formda bulunmaktadır (40). Osteopontinin geniş yapısal ve işlevsel çeşitliliğine karşın, yapılan çalışmalarda farklı annelerden alınan süt ve meme dokusu örneklerinde meme glandlarının cDNA dizilerinde diferansiyel RNA eşleşme formlarının varlığı araştırılmış ve tüm anne örneklerinde tek transkript gözlenmiş, alternatif transkripsiyon ve eşleşme süreçlerinin de anne sütü OPN'sinde oluşmadığı belirlenmiştir (241, 242). Bu bulgular anne sütü OPN'sini tüm diğer doku OPN'lerinden ayıran özelleşmiş fonksiyonelliğine olan ilginin günümüzde daha fazla artmasına neden olmuştur.

Anne sütü OPN'si 298 aminoasitten oluşmaktadır, proteolitik kırılmaya RGD- ve SVVYGLR- sequenslerine yakın bölgelerden uğramaya yatkın olduğu ve geniş fraksiyonunun sıklıkla integrin bağlayıcı motifi içerdiği gözlenmiş (58, 243) ve integrin bağlayıcı motife yakın olarak gerçekleşen bu spesifik proteolitik kırılma sürecinin anne sütü OPN'sinin integrin bağlayıcı özelliğini arttırdığı tespit edilmiştir (45, 58, 244).

OPN anne sütünde de yüksek düzeyde fosforillenmiştir, 36 potansiyel bölgenin (34 serin 2 teronin) en az 25'inde fosforillenme gözlenmiştir (68, 241). Anne sütü OPN'si diğer doku OPN'lerinden farklı olarak iki ekstra treonin bağlı oligosakkarit içermektedir. Ayrıca anne sütü OPN'sinin glikan yapılarının da sıklıkla fukosile N-asetillaktozamin ünitelerinden oluştuğu gözlenmiştir (68). Anne sütündeki OPN glikosilasyonunun fonksiyonel rolü henüz netleşmemekle birlikte, integrin bağlayıcı motife yakın bağlanma bölgelerinde bulunmaları anne sütü OPN'sine özgü proteolitik

kırılma sürecinin sağlanmasında ve post translokasyonel bağlanma bölgelerinin özelleştirilmesinde etkili olduklarını düşündürmektedir (68, 241).

### 2.5.2. Anne Sütü Osteopontininin Biyolojik Rolü

Anne sütündeki OPN düzeyi (138 mcg/ml) insan vücudunda tespit edilen en yüksek fizyolojik OPN düzeyidir. Kord kanı (263 ng/ml) ve infant plazmasında da (342 ng/ml) diğer vücut sıvılarıyla karşılaştırıldığında (idrara 4 mcg/ml, kan 35 ng/ml) 10 kata kadar daha yüksek OPN düzeyinin bildirilmesi, OPN'nin yenidoğan sağlığı üzerinde önemli etkileri olduğunun bir göstergesidir (12, 245).

Daha önceki bölümlerde bahsedildiği üzere, OPN'nin Th1/Th2 immün yanıt dengesini düzenleyen anahtar sitokin olarak nitelendirilmektedir (72). OPN'nin özellikle Th1 aracılı immün yanıt oluşumu üzerindeki regülatör etkisinin, edinsel immün sistemin tam olarak gelişmediği, Th1 aracılı immün mekanizmaların henüz olgunlaşmadığı ve antiviral interferon üretiminin düşük olduğu yaşamın ilk aylarında daha kritik bir öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir (246, 247). Kızamık, kabakulak ve rubella aşısı yapılan anne sütü ile beslenen farelerde standart formula ile beslenen farelerden daha güçlü Th1 aracılı immün yanıt oluşumu gözlemlendiği bildirilmiştir, OPN'nin Th1 aracılı immün yanıtındaki rolü göz önünde bulundurulduğunda bu durumun anne sütünün OPN içeriği ile ilişkili olması olasıdır (248).

OPN geni susturulmuş farelerde yapılan çalışmalar OPN'nin HSV1 ve rotavirüs gibi erken bebeklik döneminde sık enfeksiyon nedenlerinden olan virüs ve mikroorganizmalara karşı konakçı defansını arttırdığını göstermiş (72, 123), ayrıca rotavirüs kaynaklı diyarenin OPN susturulmuş farelerde çok daha ağır seyrettiği ve uzun sürdüğü bildirilmiştir (123, 249). OPN'nin immün sistem etkilerinin yanı sıra doğrudan bakterilere bağlanarak fagositosizi arttırdığı bildirilmiş (250), benzer şekilde bakteriyel hücrelerin yüzeyine bağlanarak dental biofilm formasyonunu da azalttığı gösterilmiştir (251). Bu bulgular OPN'nin aynı zamanda immün savunmada doğrudan rol aldığına da işaret etmektedir.



OPN'nin sütte laktoferrin, laktoperoksidaz ve IgM ile elektrostatik ya da afinite etkileşimleri ile kompleks oluşturabildiği gösterilmiş (252), buradan yola çıkılarak OPN'nin bu immünmodulator bileşenlerin ve antimikrobiyal proteinlerin transporteri olarak görev alıyor ve aynı zamanda proteolizden koruyor olabileceği öne sürülmüştür (252, 253).

OPN proteolize dayanıklı olduğundan büyük bir miktarı ince barsağa kadar sindirilmeden intakt olarak ulaşmaktadır, bu nedenle OPN'nin anne sütünün biyoaktif bileşenlerinden biri olduğu ve bilinen immün etkilerinin yanı sıra intestinal gelişimi de stimüle ettiği bildirilmiştir (20, 254). OPN eklenmiş formula, standart formula ya da anne sütü ile beslenerek 3 ay izlenen Rhesus maymunlarında OPN eklenmiş formula (125 mg/L) ile beslenen grubun anne sütü ile beslenen gruplarda benzer jejunal transkriptom gözlenmiştir. Anne sütü ile beslenen ve standart formula ile beslenen gruplar karşılaştırıldığında toplam 1017 genin ekspresyonunda farklılık gözlenirken, OPN eklenmiş formula ve anne sütü ile beslenen gruplar arasında 217 genin ekspresyonunun farklılaştığı bildirilmiştir (21). Bu bulgulara ek olarak OPN'nin intestinal proliferasyon, hücre migrasyonu, hücresel kemotaksis ve immün sistem ile ilişkili birçok genin ekspresyonunu düzenlediği belirlenmiştir (21, 255).

Yapılan sınırlı sayıdaki klinik çalışmada tüm bu bulguları destekler nitelikte sonuçlar sunmuştur. Aktif laktasyon dönemindeki annelerden alınan meme doku örneklerinde yapılan immünohistokimyasal incelemede OPN sentezleyen epitelyal hücre ve makrofajların önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu OPN'nin anne sütünün önemli bir bileşeni olduğunu göstermektedir ancak daha önemlisi aynı çalışmada OPN'nin aktif laktasyon sürecinin tamamında persistan olarak süt üreten hücrelerde ekspresyonunun yüksek olduğu da raporlanmış ve OPN'nin immün sistem gelişiminde anahtar rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir (22). Klinik çalışmalarda anne sütü ile beslenen, standart formula ile beslenen ve OPN eklenmiş formula ile beslenen bebekler karşılaştırıldığında; standart formula ile beslenen bebeklerin TNF- $\alpha$  düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak diğer yandan OPN eklenmiş formula grubu ve anne sütü grubunda TNF- $\alpha$  düzeyleri benzer bulunmuştur (256). Bu bulguyu destekler şekilde OPN ilave formula ile beslenen grupta ve anne sütü ile beslenen grupta ateşli hastalık veya enfeksiyon sıklığı azalmıştır. Yine OPN

ilave edilmiş formula ile beslenen grupta standart mama ile beslenen gruba göre artmış T hücre düzeyinin artış gösterdiği belirlenmiş, sonuç olarak OPN'nin hem doğuştan hem de edinsel immünite üzerine etkili olduğuna dikkat çekilmiştir (247, 256).

OPN'nin uzun dönem etkilerine bakıldığında da sonuç değişmemiştir. Birinci, 4. ve 6. ay takiplerinde alınan kan örneklerinde OPN eklenmiş formula ile beslenen bebekler ile anne sütü ile beslenen bebeklerin periferik kan mononükleer hücre transkriptom analizleri benzer bulunmuş, yapılan fonksiyonel analizlerde anne sütü ve OPN eklenmiş formula ile beslenen bebeklerde hücre proliferasyonu ve hücre-hücre adhezyonu upregülasyonu gözlenmiştir. Bu bulgu anne sütü ile ve OPN eklenmiş formula ile beslenen bebeklerde immün hücrelerin üretimi ve maturasyonunun arttığını göstermektedir. Sonuç olarak OPN ile desteklenmiş formula ile beslenen bebekler, anne sütü ile beslenen bebeklere benzer bir immünolojik profil geliştirmişlerdir (247, 256).

Bebek formulalarına iki farklı dozda (65 mg/L ve 130 mg/L) OPN eklenerek yapılan karşılaştırmalarda, OPN'nin bazı etkilerini doza bağımlı olarak gösterdiği gözlenmiştir (24, 247). OPN'nin yüksek olan dozda immünoglobulin sentezi ve reseptörleri ile ilgili genlerin ekspresyonunun ve çocukluk çağı alerjileri riski ile ilişkili genlerin ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Dolayısıyla OPN'nin etkisinin doz bağımlı olduğu belirtilmiş ve uygun doz ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekliliğine değinilmiştir (24, 26, 247).

Anne sütü OPN, kemik doku formasyonu ve yenilenmesi sırasında mineralize kollojen dokuda lokalize olarak kemik doku adezyonunu arttırmaktadır. Ayrıca osteoblast ve osteoklastların gelişimi sırasında OPN yapımının indüklendiği ve bu sürecin hem osteoklast hem de osteoblast hücrelere substrat bağlanmasını düzenlediği ve her iki hücre türünde de adezyonu arttırdığı bildirilmiştir (100, 101).

Kemik rezorpsiyonunun önemli bir düzenleyicisi olarak kabul gören OPN, bu işlevini integrin aracılı mekanizmalar ile gerçekleştirmektedir (102, 103), 4-6 aylık OPN susturulmuş ratlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki kat daha yüksek trabeküler kemik hacmi, 3 kat artmış osteoklast hücre sayısının belirlenmesi ve ovarioektomi sonrası anlamlı derecede düşük kemik doku kaybının gözlenmesi

OPN'nin kemik doku rezopsiyonunda görev aldığına işaret etmektedir (104). Ayrıca kemik doku resorpsiyonundan sorumlu paratiroid hormonun (PTH) OPN bağımlı bir hormon olması da bu çıkarımı desteklemektedir (105). Bu nedenle OPN susturulmuş farelerde kemik dokuda farklılaşmanın olmaması diğer kemik matriksi moleküllerinin embriyo gelişimi sırasında işlevselliklerini arttırarak OPN'nin rolünü kompanse ediyor olabilir şeklinde yorumlanmıştır (99).

Anne sütü OPN'nin kemik dokudaki diğer bir rolü de kemik matrisinde kalsiyum fosfat kristallerinin birikimini düzenlemek olduğu kabul edilmektedir (99). OPN'nin bu işlevini kemik ve dişlerde hidroksiapatitin (kemik ve dişlerde bulunan kalsiyum fosfat tuzu) kristal formununun oluşumunu inhibe ederek gerçekleştirmektedir (106).

OPN'nin immün sistem üzerindeki anahtar rolü nedeniyle günümüzde anne sütü OPN'si üzerine yapılan çalışmalar sıklıkla immün sistem gelişimi ve OPN'nin immün sistem üzerine olan etkilerine odaklanmıştır. Ancak OPN'nin pleiotropik bir protein olması ve multifonksiyonelliği aslında OPN'nin halen aydınlatılmayı bekleyen birçok farklı işlevinin olduğuna işaret etmektedir. Yakın zamanda OPN'nin miyelinizasyon üzerindeki etkilerinden yola çıkılarak planlanan bir araştırmada; OPN'nin aynı zamanda beyin gelişimi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada OPN'nin miyelinizasyonu arttırarak bebeklikte beyin gelişimini sağladığı ve davranış gelişimi üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir (257).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, 14 Haziran-1 Aralık 2018 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Ünitesi Emzirme Danışmanlığı Birimi'nde doğum sonrası anne ve bebek takibi yapılan 19-40 yaş grubu herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan 88 anne katılmıştır. Ancak 85 annenin laktasyon döneminin üçüncü ayında olması nedeniyle, laktasyonun ikinci ayında olan 2, dördüncü ayında olan 1 anne çalışma dışında bırakılmıştır. Dolayısıyla çalışma örneklemini "laktasyon döneminin üçüncü ayında bulunan" 85 anneden oluşmaktadır. Örneklem büyüklüğü NCCS PAS 15 programı ile 40 kişi olarak saptanmıştır. Araştırmada  $\pm 10$ 'luk standart sapma olacağı varsayılarak %80 güç ve %5 hata ile alınması gereken minimum örneklem büyüklüğü en az 36 kişi ile oluşturulması yeterli görülmüştür. Ancak sonuçların daha güvenilir olması ve istatistiksel olarak daha anlamlı değerlendirilebilmesi için belirtilen tarihler arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Ünitesi Emzirme Danışmanlığı Birimi'ne başvuruda bulunan, dahil edilme kriterlerine uyan gönüllü tüm anneler dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- Laktasyon döneminin 2-4. ayları arasında olmak,
- 19-40 yaş arası olmak,
- Tekil gebelik yapmış olmak,
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Ünitesi'nde bebek takipli olmak, takiplerin ve rutin testleri aksatmamış olmak,
- Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Sosyal Pediatri Ünitesi Emzirme Danışmanlığı birimine başvurmayı kabul etmek,
- Araştırma kapsamında anne sütü örneklerinin alınmasını kabul etmek,
- Onam formunu imzalamayı kabul etmek

Araştırma dışlama kriterleri;

- Gebeliğinde, çoklu gebelikler, gestasyonel diyabet, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon gibi bebeğin doğum ağırlığını ve sonraki antropometrik ölçümlerini etkileyebilecek sorunlar yaşayanlar,
- Kronik hastalığa sahip olmak,
- Bedensel ya da zihinsel engeli olmak
- Emzirmeyi bırakmış olmak,
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Ünitesi'nde rutin bebek takip randevularını ve testlerini aksatmış olmak.

Araştırma Protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 12.06.2018 tarihinde GO18/568-29 Karar numarası ile onaylanmıştır (EK-3).

### **3.2. Araştırmanın Genel Planı**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Ünitesi'nde takip edilen, araştırma kriterlerine uyan ve aktif olarak emziren kadınlar ile görüşülmüş, araştırmanın içeriği ve amacı ile ilgili genel bilgi verilmiş, araştırmaya katılmayı kabul eden her katılımcıya EK-4'te sunulan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutulup imzalatılmıştır.

Araştırmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcılara görüşme için Emzirme Danışmanlığı Birimi'nde sabah saatlerine randevu verilmiştir. Tüm katılımcılar ile görüşmeden önce birimde daha önceki tıbbi kayıtlarına ulaşılmış, anne ve bebeğe ait genel sağlık bilgilerini içeren bir dosya oluşturulmuştur. Bu dosyada; annenin gebeliğe başlangıç ağırlığı, gebelik süresince ağırlık kazanımı, gebelikteki sağlık yakınmaları, bebeğin doğum ağırlığı, boyu ve doğum sonrası kontrolleri, aşılama programı, büyüme takibi, hastalık ve yakınma nedeniyle hastaneye başvurmuşsa bu başvurunun detayı gibi o anki görüşmeye kadar anne ve bebeğin genel sağlık durumu ile bebeğin büyüme-gelişme paternine dair bilgilere yer verilmiştir. Dosyada eksik ya da tutarsız olan herhangi bir durum görüşme sırasında katılımcıya sorularak tamamlanmış ya da netleştirilmiştir.

Görüşmeye gelen katılımcıların sosyodemografik özellikleri (yaş, ekonomik durum, yaşayan çocuk sayısı, alkol, sigara kullanımı vb.) gebelik öncesi ağırlıkları, gebelikteki ağırlık kazanımları, gebelik ve emzirme döneminde yaşadıkları sağlık sorunları (anemi, enfeksiyon vb.), gebelik ve laktasyon döneminde ilaç, vitamin-mineral ve/veya bitkisel destek kullanım durumları ile son üç aylık miktarlı besin tüketim sıklıkları yüz yüze görüşme yöntemi ile sorgulanmış ve standart anket formuna kaydedilmiştir. Annelerin ve bebeklerin boyları ve vücut ağırlıkları ölçülerek kaydedilmiştir (EK 5: Anket Formu).

Anket formunun uygulanması ve antropometrik ölçümlerin tamamlanmasını takiben katılımcılardan bebeklerini emzirmeleri istenmiş, (ortalama 10 dk süre ile) ardından cam şişelere (pyrex teflon kapaklı cam şişe) süt örnekleri alınmış (5 ml), örnekler OPN analizine kadar -20°C de muhafaza edilmiştir.

### **3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi**

#### **3.3.1. Anket Formu**

Araştırmaya dahil edilen bireylere uygulanan anket formunun (EK-3) Birinci bölümünde (A) annelerin yaş, eğitim durumu, medeni durumu, mesleki durumu gibi genel tanımlayıcı özellikleri sorgulanmıştır. B bölümünde ise anne ve bebeğe dair genel sağlık durumu sorgulaması yapılmıştır. Bu bölümle annenin doğum şekli, gebelik sayısı, yaşayan diğer çocuklarının yaşları, hastalık durumu, ilaç kullanımı durumu, vitamin mineral kullanımı durumu, bitkisel ürün kullanımı durumu, diyet uygulama durumu, hem gebelik hem de emzicilik dönemi için sorgulanmış ve ayrı ayrı kaydedilmiştir. Ayrıca annelerin boyu, gebeliğe başlangıç ağırlığı, gebelik sonu ağırlığı, çalışmaya katılma anındaki vücut ağırlığı ve anlık ağırlık kullanılarak hesaplanmış beden kütle indeksi de kaydedilmiştir. Bölümün bebek bölümünde ise bebeğin doğum tarihi, doğum haftası, cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğumdaki baş çevresi, topuk kanı ve rutin sağlık kontrolleri ve doğumdan sonraki ilk emzirme süresi sorgulanmıştır. Tüm bebeklerin çalışmaya katıldıkları güne kadar birimde kayıtlı tüm takiplerinden elde edilen kontrol tarihi, ağırlık, boy, baş çevresi verileri kaydedilmiştir. Tüm bölümlerin altında açık uçlu olarak notlar bölümü bulunmaktadır ve bu bölümlere anne ve bebeklerin sağlık durumları ile ilgili önem arz

eden diğer durumlar (enfeksiyon, ateş, aşı reaksiyonu vb.) sorgulanarak kayıtlara eklenmiştir.

Anket formunun C bölümünde ise anne ve babanın sigara ve alkol tüketim durumu sıklık ve miktar dahil edilerek ve annenin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve emzicilik dönemi için ayrı ayrı sorgulanmıştır. Bu bölümün sonunda anne ve babanın tüm gebelik öncesi, gebelik dönemi ve gebelik sonrası döneme dair hem kendi sağlıklarını hem de bebeklerini etkileyebileceklerini düşündükleri ve paylaşmak istedikleri sağlık durumları, yaşam rutinleri, beslenme alışkanlıkları, varsa anne ve bebek kontrollerindeki biyokimyasal bulguları gibi her konu için açık uçlu notlar bölümü bulunmaktadır. Bu bölümde anne ve babalardan alınan tüm veriler tarihli olarak kaydedilmiştir. Anket formunun son (D) bölümünde ise geriye dönük 3 aylık dönemde diyetin inflamatuvar indeksini de hesaplamaya yönelik hazırlanmış miktarlı besin tüketim sıklığı anketi yer almaktadır.

### **3.3.2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi**

Katılımcılara beslenme durumlarının değerlendirilmesi için geriye dönük 3 aylık süre için “Miktarlı Besin Tüketim Sıklığı Anketi” uygulanmıştır.

Detaylı olarak hazırlanan besin tüketim sıklığı formunda; gruplandırılmış besinlerin tüketim sıklığı (her öğün, her gün, günde 1-2 kez, 15 günde 1 kez, ayda 1 kez, hiç) ve tüketilen porsiyon miktar (gram, ml) bilgileri sorgulanarak kaydedilmiştir. Sorgulanan besinlerin porsiyon miktarlarının belirlenmesinde “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar” kitabından yararlanılmıştır (258). Besinlerin ortalama tüketim miktarları, tek seferdeki tüketim miktarı verilerinin tüketim sıklığı katsayılarıyla çarpımı ile elde edilmiştir.

Belirlenen sıklık ve miktarlar üzerinden BEBIS (Beslenme Bilgi Sistemi) 8.1 programı ile analiz edilmiş, miktar kayıtları yardımıyla bireylerin her besin grubundan günlük porsiyon tüketimleri ile ortalama alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri hesaplanmıştır. Bireylerin tüketimlerinden hesaplanan enerji, makro ve mikro besin öğelerinin yeterliliği Türkiye’ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi’nin (259) laktasyon dönemi için günlük alınması gereken miktar önerileri ile karşılaştırılarak

değerlendirilmiştir. Porsiyon alım miktarları Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi'nde laktasyon dönemi için özelleştirilmediğinden Dünya Sağlık Örgütü'nün (260) Gebelik ve Emzirme Dönemi'nde Sağlıklı Beslenme önerileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

### ***Diyet İnflamatuvar İndeksinin Hesaplanması***

Miktarlı besin tüketim sıklığından elde edilen veriler ile Shivappa ve ekibinin (261) 2014 yılında tüm toplum için uygulanabilir şekilde Cavicchia ve ekibinin orjinal versiyonu üzerinden (262) yeniden düzenledikleri “Diyet İnflamatuvar İndeksi (Dİİ)” kullanılarak hesaplanmıştır. Dİİ hesaplanmasında inflamasyon ile ilişkisi belirlenen 45 besin ve besin ögesine ait “özelleştirilmiş inflamatuvar etki skoru” kullanılmaktadır. Hesaplama ilk adım olarak bireylerin her bir besin ve besin ögesinden tükettikleri günlük miktar z skorlara dönüştürülmüştür. Z skorlara dönüşümü bireylerin ortalama tüketim miktarından Shivappa ve ekibinin (261) belirlediği küresel standart tüketim miktarları çıkartılıp yine Shivappa ve ekibinin (261) belirlediği küresel standart sapmaya bölünmesi ile yapılmıştır ([ortalama tüketim-küresel standart tüketim]/küresel standart sapma). Elde edilen z skorlar Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programının 24. versiyonu ve Microsoft Excel 2016 yazılımları yardımıyla persentil değerlerine dönüştürülmüştür. Yapılan bu veri dönüşümünün ardından her bir besin ya da besin ögesi için belirlenen persentil değeri o besin ya da besin ögesine ait özelleştirilmiş inflamatuvar etki skoru ile çarpılmış, elde edilen skorların toplanması ile bireyin günlük diyetinin inflamatuvar skoru elde edilmiştir. Azalan negatiflik artan anti-inflamatuvar skoru, artan pozitiflik ise artan pro-inflamatuvar skoru göstermektedir.

Dİİ hesaplamasında inflamatuvar etki skorları 45 besin/besin grubu için geliştirilmiştir (261). Ancak bu çalışmada 45 besin grubundan 31 adedinin tüketim değerlerine ulaşılabildiği görülmüştür. Bu nedenle hesaplama bu 31 besin/ besin ögesi üzerinden yapılmıştır. Alkol, tarçın, safran, dağ kekiği, zerdeçal ve biberiye, tüketimine hiçbir katılımcıda rastlanmadığı için, öjenol, trans yağ asidi, flavan-3-ol, flavon, flavonon, isoflovan ve antosiyonidinler ise miktarları kullanılan beslenme programı ile tayin edilmediği için hesaplama dışında bırakılmıştır. Hesaplamaya dahil edilen öğeler; enerji, toplam yağ, toplam karbonhidrat, toplam protein, kolesterol, doymuş yağ, tekli



doymamış yağ, çoklu doymamış yağ, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, toplam diyet posası, A vitamini, beta-karoten, D vitamini, E vitamini, C vitamini, tiamin, niasin, riboflavin, toplam folik asit, B<sub>6</sub> vitamini, B<sub>12</sub> vitamini, magnezyum, demir çinko, selenyum, kafein, soğan, sarımsak, taze biber ve çay'dır.

### 3.3.3. Antropometrik Ölçümler

*Vücut ağırlığı (Anne);* birey aç iken, az giysili ve ayakkabısız olarak 0,05 kilograma duyarlı “Seca 769 Boy Ölçerli Dijital Yetişkin Terazisi” ile ölçülmüş ve sonuçlar kilogram olarak kaydedilmiştir. Tüm ölçümler aynı tartı kullanılarak araştırmacı tarafından yapılmıştır (263).

*Vücut ağırlığı (Bebek);* emzirme öncesi, 2-5 grama duyarlı “Seca 834 Dijital Bebek Terazisi” ile bezsiz olarak ölçülmüştür, tüm ölçümler aynı tartı kullanılarak yapılmış ve sonuçlar gram olarak kaydedilmiştir. Bebeklere ait büyüme takibinin değerlendirilmesi kapsamında, bebeklerin geçmişte yapılan ölçümleri de kaydedildiğinden, bu ölçümler, ölçen kişiden kaynaklı olası farklılıkları en aza indirmek amacıyla kontrollerde ölçüm yapan birim hemşiresi tarafından alınmıştır (263).

*Boy uzunluğu (Anne);* Ayaklar bitişik, baş Frankfort düzlemde (göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada ve yere paralel) duruş sağlandıktan sonra 0,01 cm duyarlı “Seca 769 Boy Ölçerli Dijital Yetişkin Terazisi” ne entegre stadiometre ile yapılmış ve sonuçlar metre olarak kaydedilmiştir. Ölçümler araştırmacı tarafından alınmıştır (263).

*Boy uzunluğu (Bebek);* 0,01 cm duyarlı “Seca 416 İnfantometre” ile yapılmış ve ölçümler santimetre olarak kaydedilmiştir. Bebeklere ait büyüme takibinin değerlendirilmesi kapsamında, bebeklerin geçmişte yapılan ölçümleri de kaydedildiğinden, bu ölçümler, ölçen kişiden kaynaklı olası farklılıkları en aza indirmek amacıyla kontrollerde ölçüm yapan birim hemşiresi tarafından alınmıştır (263).

*Bebek baş çevresi ölçümü*; esnemeyen mezura ile en geniş kafa çevresi olan alın ile arka baş çıkıntısından geçecek şekilde ölçüm alınmış, sonuçlar santimetre olarak kaydedilmiştir (263).

Antropometrik ölçümlerin alınmasında kullanılan tüm ölçüm aletlerinin düzenli olarak kalibre edildiğinden emin olunmuştur. Araştırma kapsamında bireylerden alınan tüm ölçümler aynı kişi tarafından (anne ölçümleri araştırmacı, bebek ölçümleri birim hemşiresi) alınmıştır.

Anneye ait vücut ağırlığı ve boy ölçümü değerlerinden beden kütle indeksi (BKİ) hesaplaması yapılmıştır, BKİ hesaplamasında kullanılan formül ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) dir. BKİ değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflaması kullanılarak yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre BKİ'si 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> olan bireyler normal ağırlıkta, 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup> olan bireyler hafif şişman,  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan bireyler ise şişman olarak değerlendirilmiştir (264). BKİ hem gebelik öncesi ağırlık üzerinden hesaplanmış ve annelerin gebeliğe başlangıçtaki vücut ağırlıkları değerlendirilmiş hem de araştırmaya katıldıkları andaki vücut ağırlıkları üzerinden hesaplanarak o anki durumları değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm annelerin gebelik dönemindeki sağlıklı ağırlık kazanma durumları *Institute of Medicine (IOM)* (265) önerilerine göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.1.).

**Tablo 3.1.** Gebelik öncesi BKİ sınıflamasına göre gebelik döneminde ağırlık kazanımı önerileri

Gebelik öncesi BKİ (DSÖ sınıflaması)		Önerilen ağırlık kazanımı (kg)
Zayıf	<18,5	13 – 18
Normal	18,5-24,9	11 – 16
Hafif şişman	25,0-29,9	7 – 11
Şişman	$\geq 30,0$	5 – 9

Bebeklerin takipli buldukları süre boyunca Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Ünitesi tarafından

kaydedilen rutin antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı, baş çevresi) ve kayıtları geriye dönük olarak anket formuna kaydedilmiştir. Son ölçümleri ise araştırmaya katıldıkları gün alınmıştır. Bebeklerin kaydedilen ve alınan tüm ölçümleri (boy, ağırlık, baş çevresi) WHO Antro bilgisayar programına girilerek değerlendirilmiştir (266). Bu değerlendirmeye ait sınıflamaya göre <3. persentilin altındaki çocuklar çok zayıf/bodur,  $\geq 3$ -<15 persentiller arasındaki çocuklar zayıf/kısa,  $\geq 15$ -<85 persentiller arasındaki çocuklar normal,  $\geq 85$ -<97. persentil arasındaki çocuklar fazla kilolu/uzun,  $\geq 97$ . persentilin üzerindeki çocuklar ise şişman/çok uzun olarak sınıflanmıştır.

### **3.3.4. Biyokimyasal parametreler**

Bebeklerin takipli buldukları süre boyunca Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Ünitesi tarafından yapılan var olan rutin biyokimyasal takipleri anket formuna kaydedilmiştir.

### **3.3.5. Osteopontin analizi**

Katılımcılardan alınan, anne sütü örneklerinde OPN analizi, anne sütünde OPN analizi için geliştirilmiş Quantikine® Human Osteopontin ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA), kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmış, sonuçlar ng/ml olarak okutulmuştur.

Analiz öncesinde  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan anne sütü örnekleri analizden önceki gece  $4^{\circ}\text{C}$ 'lik dolaplara aktarılarak tüm gece burada bekletilmiştir. Analiz günü  $4^{\circ}\text{C}$ 'lik soğutucudan çıkarılan anne sütü örnekleri  $27$ - $40^{\circ}\text{C}$ 'lik ılık su banyosunda homojenize edilmiştir. Homojenizasyonun ardından anne sütü örnekleri 3000 devirde 5 dakika boyunca santrifüj edilmiş ve rezidüal kremi kısım standart yöntemle göre ayrıştırılmıştır (12). Analiz için ayrılmış olan kısım  $20\ \mu\text{L}$  süt +  $980\ \mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}$  şeklinde 50 kez dilüe edilmiş, ardından tekrar  $20\ \mu\text{L}$  dilüe örnek +  $780\ \mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}$  şeklinde 40 kez dilüe edilmiş ve bu son dilüe örnek de  $10\ \mu\text{L}$  örnek +  $190\ \mu\text{L}$  RD5-24 diluent tampon çözelti ve ELISA kitini içeren solüsyonla ile 20 kez daha dilüe edilmiştir. Bu prosedür izlenerek 40000 kat seyrelme sağlanmıştır. Tüm bu süreçte örnekler buzun üzerinde bekletilmiştir. Her örnek için analiz iki kez tekrarlanmıştır ve örneklerdeki OPN konsantrasyonları lojistik eğriler kullanılarak hesaplanmıştır.

### 3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programının 24. versiyonu ve Microsoft Excel 2016 yazılımları kullanılarak yapılmıştır. Besin tüketim sıklığından elde edilen veriler de toplu analiz edilerek SPSS programına aktarılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelenmiş, tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama±standart sapma kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak hesaplanmıştır. Nominal değişkenler ise frekans (sıklık) ve yüzdeler kullanılarak sunulmuştur.

Parametrik test varsayımlarının sağlanması durumuna göre sayısal verilerin ikili grup karşılaştırmalarında uygun parametrik (bağımsız örneklem t testi) ve non-parametrik (Mann-Whitney U testi) istatistiksel testler seçilerek analiz yapılmıştır. Benzer şekilde parametrik test varsayımlarının sağlanması durumuna göre sayısal verilerin çoklu grup karşılaştırmalarında uygun parametrik (ANOVA test) ve non-parametrik (Kruskal Wallis H test) istatistiksel testler seçilerek analiz yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde ise ki-kare testi kullanılmıştır (267, 268).

Korelasyon testleri parametrik koşullar sağlandığında Pearson's, sağlanmadığında ise Spearman korelasyon testi kullanılarak yapılmıştır (267, 268). Korelasyon katsayıları ile ilişkilerin tanımlanabilmesi için Tablo 3.2.'de gösterilen tanımlama aralıkları kullanılmıştır.

**Tablo 3.2.** Korelasyon katsayılarının değerlendirilmesi (267)

<b>Katsayı</b>	<b>Anlamı</b>
<b>0.05 - 0.30</b>	Düşük korelasyon
<b>0.30 - 0.40</b>	Düşük orta derecede korelasyon
<b>0.40 - 0.60</b>	Orta derecede korelasyon
<b>0.60 - 0.70</b>	İyi derecede korelasyon
<b>0.70 - 0.75</b>	Çok iyi derecede korelasyon
<b>0.75 - 1.00</b>	Mükemmel korelasyon

Anne sütü osteopontin düzeyini etkilemesi olası etmenlerin tanımlanabilmesi için lineer regresyon modellemesi kullanılmıştır. Model uyumu gerekli uyum istatistikleri kullanılarak incelenmiştir. Parametrik olmayan veriler için logaritmik dönüşüm yapılmıştır. Tamamlanan tüm istatistiksel testlerde p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (267, 268).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Bireylere Ait Genel Özellikler

Çalışmaya laktasyon döneminin 2-4 aylarında olan, 19-40 yaşları arasında ve herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan 88 anne katılmıştır, ancak 85 annenin laktasyon döneminin üçüncü ayında olması nedeniyle, laktasyonun ikinci ayında olan 2, dördüncü ayında olan 1 anne çalışma dışında bırakılmıştır. Dolayısıyla çalışma örneklemini “laktasyon döneminin üçüncü ayında bulunan” 85 anneden oluşmaktadır. Bireylerin yaş, öğrenim durumu, medeni durum ve çalışma durumlarına göre dağılımları Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalaması  $30,2 \pm 6,0$  yıl olarak belirlenmiştir ve beşer yıllık yaş gruplarına ayrıldığında ise bireylerin gruplara dengeli olarak dağıldığı gözlenmektedir. Bireylerin tamamının evliliği sürmektedir. Eğitim durumları değerlendirildiğinde ise bireylerin yarısının (%50,6) en az lise düzeyinde eğitim aldığı belirlenmiştir. Eğitim durumuna göre de bireylerin gruplara dengeli dağıldığı gözlenmiş, bireylerin eğitiminin en az ilkokul düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Bireylerin büyük çoğunluğu (%72,9) araştırmaya katıldıkları dönemde çalışmadıklarını bildirmişlerdir.

**Tablo 4.1.** Annelerin yaş, öğrenim durumu, medeni durum ve çalışma durumuna göre dağılımı

<b>Bireylerin genel özellikleri</b>	<b>Anneler (n=85)</b>	
	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
<b>Yaş (yıl)</b>		
19 – 24	20	23,5
25 – 29	22	25,9
30 – 34	17	20,0
35 – 39	26	30,6
$\bar{X} \pm SS$ (yıl)		30,2 $\pm$ 6,0
<b>Eğitim Durumu</b>		
İlkokul mezunu	15	17,6
Ortaokul mezunu	27	31,8
Lise Mezunu	33	38,8
Yüksekokul Mezunu	10	11,8
<b>Medeni Durum</b>		
Evli	85	100,0
Bekar	-	-
<b>Çalışma Durumu</b>		
Çalışan	23	27,1
Ev Hanımı	62	72,9

Bireylerin ilk gebelik yaşı, gebelik sayısı ve yaşayan çocuk sayılarına göre dağılımları Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin %61,2’si normal servikal vajinal yol ile doğum yapmış, %38,8’ine ise çeşitli nedenlerle sezaryen uygulaması yapılmıştır. İlk gebelik yaşı ortalama 23,7  $\pm$ 5,2 yıldır. Yaş dağılımına göre bireylerin en sık 20 – 24 yaşları arasında (%48,2) ilk gebeliklerini yaşadıkları belirlenmiştir. Bireylerin gebelik sayısı ortanca değeri 2,0 (1,0 – 7,0)’dır, tekrarlı düşük yapan annelerin hiçbirinde herhangi bir genetik ya da kronik hastalık tanısı

bulunmamaktadır. Bireylerin %64,7'si 1 ya da 2 kez gebelik yaşamıştır. Yaşayan çocuk sayısı ortanca değerinin 2,0 (1,0 – 4,0) olduğu gözlenmiştir ve bireylerin %38,8'inin araştırmaya katıldıkları dönemde ilk bebeklerine sahip oldukları belirlenmiştir. Yaşayan çocuk sayısı 2 ve daha az olan bireyler örneklemin %74,1'ini oluşturmaktadır.

**Tablo 4.2.** Annelerin ilk gebelik yaşı, gebelik sayısı ve yaşayan çocuk sayılarına göre dağılımı

Gebeliğe Özgü Özellikler	Anneler (n=85)	
	Sayı	%
<b>Doğum şekli (son gebelik)</b>		
Normal servikal vajinal yol	52	61,2
Sezaryen	33	38,8
<b>İlk Gebelik Yaşı</b>		
15 – 19	18	21,2
20 – 24	41	48,2
25 – 29	15	17,6
30 – 34	5	5,9
35 – 39	6	7,1
$\bar{X} \pm SS$ (yıl)	<b>23,7 <math>\pm</math> 5,2</b>	
<b>Toplam Gebelik Sayısı</b>		
1 – 2	55	64,7
3 – 4	24	28,2
$\geq 5$	6	7,1
<b>Ortanca (alt-üst)</b>	<b>2,0 (1,0 – 7,0)</b>	
<b>Yaşayan Çocuk Sayısı</b>		
1 çocuk	33	38,8
2 çocuk	30	35,3
3 çocuk	19	22,4
4 çocuk	3	3,5
<b>Ortanca (alt-üst)</b>	<b>2,0 (1,0 – 4,0)</b>	



Araştırmaya katılan bireylerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon dönemlerinde vitamin mineral desteği kullanım durumlarına göre dağılımları Tablo 4.3'te sunulmuştur. Bireylerin vitamin-mineral kullanımının en yüksek olduğu dönemin (%50,6) gebelik dönemi olduğu gözlenmiştir.

Gebelik öncesinde vitamin-mineral kullanımı oranı %41,2 olup en düşük vitamin-mineral desteği kullanımı laktasyon döneminde (%28,2) belirlenmiştir. Bireylerin gebelik öncesi dönemde sıklıkla folik asit (%100,0) ve multivitamin-mineral desteği (%22,9) kullandığı gözlenirken gebelik ve laktasyon döneminde kullanılan vitamin-mineral desteğinin çeşitlendiği gözlenmektedir. Gebelik döneminde en sık kullanılan vitamin mineral desteği folik asit (%86,0) ve demir (%32,6)'dir. Laktasyon döneminde bireylerin vitamin mineral desteği kullanımının diğer dönemlere göre daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bu dönemde en sık kullanılan vitamin-mineral desteği diğer dönemlerden farklı olarak D vitamini (%37,5)'dir.

**Tablo 4.3.** Bireylerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde vitamin-mineral desteği kullanım durumlarına göre dağılımı

Vitamin – mineral kullanımı	Gebelik öncesi (n=85)		Gebelik (n=85)		Laktasyon (n=85)	
	S	%	S	%	S	%
	<b>Vitamin mineral desteği kullanımı</b>	35	41,2	43	50,6	24
<b>Kullanılan vitamin – mineral desteği türü*</b>						
Demir	-	-	14	32,6	8	33,3
Folik asit	35	100,0	37	86,0	6	25,0
D vitamini	-	-	1	2,3	9	37,5
B <sub>12</sub> vitamini	-	-	8	18,6	3	12,5
Omega – 3	-	-	5	11,6	-	-
Multivitamin-mineral	8	22,9	10	23,3	-	-

\*Birden fazla ürün kullanımı bulunmaktadır

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon dönemlerinde bitkisel destek kullanım durumlarına göre dağılımları Tablo 4.4'te sunulmuştur. Bitkisel desteklerin en sık kullanım döneminin laktasyon dönemi olduğu gözlenmektedir. Gebelik öncesi dönemde bireylerin hiçbiri bitkisel destek kullanmazken, gebelik döneminde bitkisel destek kullanım oranı %22,4'e, laktasyon döneminde ise %42,4'e yükselmiştir. Gebelik döneminde kullanımı bildirilen tek bitkisel destek ıhlamur iken, laktasyon döneminde ıhlamur (%47,2), rezene (%13,9) ve anne çaylarının (%50,0) kullanımı gözlenmiştir. Anneler bitkisel destek kullanım nedenlerini gebelik dönemi için sıklıkla gastrointestinal sistem (GIS) sorunlarını azaltmak (%62,4) ve stresi azaltmak (%52,6) olarak bildirirken, laktasyon dönemi için stresi azaltmanın ötesinde (%13,9), daha sıklıkla bebekte gaz şikayetlerinin önüne geçmek (%50,0) ve anne sütünü arttırmak (%63,9) olarak bildirmişlerdir.

**Tablo 4.4.** Annelerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde bitkisel destek kullanım durumlarına göre dağılımı

Bitkisel Çay Kullanımı	Gebelik Öncesi		Gebelik		Laktasyon	
	(n=85)		(n=85)		(n=85)	
	S	%	S	%	S	%
<b>Bitkisel Çay Kullanımı</b>	-	-	19	22,4	36	42,4
<b>Kullanılan bitkisel çaylar*</b>						
Ihlamur	-	-	19	100,0	17	47,2
Rezene	-	-	-	-	5	13,9
Anne çayı	-	-	-	-	18	50,0
<b>Bitkisel çayların kullanım nedeni*</b>						
GIS sorunlarını azaltmak	-	-	13	62,4	-	-
Stresi azaltmak	-	-	10	52,6	5	13,9
Anne sütünü arttırmak	-	-	-	-	18	50,0
Bebekte gaz sorununu azaltmak	-	-	-	-	23	63,9

\*Birden fazla ürün kullanımı ve nedeni bulunmaktadır

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik dönemi ve laktasyon dönemlerinde ilaç kullanım durumlarına göre dağılımları Tablo 4.5'te sunulmuştur. Anneler genel olarak gebelik ve laktasyon dönemlerinde gerekli olmayan hallerde ilaç kullanımından kaçındıklarını ifade etmişlerdir. Gebelik döneminde (%44,7) ve laktasyon döneminde (%48,2) ilaç kullanım oranlarının benzer olduğu gözlenmektedir. Gebelik ve laktasyon döneminde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve proton pompa inhibitörleri olmak üzere üç grup ilaç kullanımı belirlenmiştir. Gebelik döneminde en sık kullanım ihtiyacı duyulan ilaç grubu antibiyotikler (%73,7) laktasyon döneminde ise antibiyotikler (%46,3) ile birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (%48,8)'dir. Gebelik döneminde de laktasyon döneminde de nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının baş ağrısı (sırasıyla %92,9 ve %85,0) ve myalji (sırasıyla %57,1 ve %70,0) olmak üzere temel iki sebebi bildirilmiştir. Antibiyotik kullanımının nedenleri ise gebelikte solunum yolu enfeksiyonları (%67,9) ve idrar yolu enfeksiyonları (%71,4) olarak belirlenirken laktasyonda antibiyotik kullanımının en sık nedeninin mastit (%73,7) olduğu gözlenmiştir, yine takip eden diğer nedenler idrar yolu (%63,2) ve solunum yolu (%26,3) enfeksiyonlarıdır. Hem gebelik hem de laktasyon döneminde proton pompa inhibitörleri kullanımının belirtilen tek nedeninin dispepsi olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 4.5.** Annelerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde ilaç kullanımı durumlarına göre dağılımı

İlaç Kullanımı	Gebelik (n=85)		Laktasyon (n=85)	
	S	%	S	%
<b>Genel İlaç Kullanımı</b>	38	44,7	41	48,2
<b>Kullanılan ilaç türü*</b>				
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	14	36,8	20	48,8
Antibiyotikler	28	73,7	19	46,3
Proton pompa inhibitörleri	12	31,6	17	41,5
<b>İlaç kullanım nedenleri*</b>				
<b>Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar</b>				
Baş ağrısı	13	92,9	17	85
Myalji	8	57,1	14	70
<b>Antibiyotikler</b>				
Solunum yolu enfeksiyonları	19	67,9	5	26,3
İdrar yolu enfeksiyonları	20	71,4	12	63,2
Mastit	-	-	14	73,7
<b>Proton pompa inhibitörleri</b>				
Dispepsi	12	100,0	17	100,0

\*Birden fazla ürün kullanımı ve nedeni bulunmaktadır

Annelerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde sigara ve alkol kullanımı durumlarına göre dağılımı Tablo 4.6'da sunulmuştur. Gebelik öncesinde bireylerin %40'ı sigara kullandığını bildirirken, gebelik ve laktasyon döneminde bu oran sırasıyla %16,5 ve %15,3 olarak belirlenmiştir. Bireylerin birçoğu özellikle gebelik ve laktasyon döneminde günde 1 taneden fazla sigara kullanmadığını belirtmiş ya da miktar konusunda bilgi vermek istememiştir. Bu nedenle verinin yanıltıcı olabileceği düşünüldüğünden günlük sigara kullanım adedine bu tabloda yer

verilmemiştir. Bireylerin hiçbiri gebelik öncesi, sırası ve laktasyon döneminde alkol kullanmamıştır.

**Tablo 4.6.** Annelerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde sigara ve alkol kullanımı durumlarına göre dağılımı

Sigara ve alkol kullanımı	Gebelik Öncesi (n = 85)		Gebelik (n = 85)		Laktasyon (n = 85)	
	S	%	S	%	S	%
	<b>Sigara kullanımı</b>	34	40,0	14	16,5	13
<b>Alkol kullanımı</b>	-	-	-	-	-	-

#### 4.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde alınan antropometrik ölçümleri Tablo 4.7’de özetlenmiştir. Bireylerin gebeliğe başlangıç vücut ağırlıkları ortalama  $62,2 \pm 8,5$  kg, gebelik dönemindeki ortalama vücut ağırlıkları  $76,5 \pm 9,2$  kg ve laktasyon dönemindeki ortalama vücut ağırlıkları  $67,9 \pm 9,6$  kg olarak belirlenmiştir. Ortalama boy  $162,5 \pm 5,9$  cm’dir. BKİ ortalamaları ise gebeliğe başlangıçta  $23,6 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup>, gebelik döneminin sonunda  $29,0 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>, laktasyonda  $25,8 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 4.7.** Bireylerin gebelik öncesi ve laktasyon dönemi antropometrik ölçümleri

Antropometrik Ölçümler	Anneler (n = 85)			
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst
Boy uzunluğu (cm)	162,5	5,9	149,0	176,0
Gebeliğe başlangıç ağırlığı (kg)	62,2	8,5	43,0	86,0
Gebelik sonu ağırlığı (kg)	76,5	9,2	52,0	97,0
Laktasyon dönemi ağırlık (kg)	67,9	9,6	46,0	88,0
Gebelik başlangıç BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23,6	3,3	17,3	32,4
Gebelik sonu BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,0	3,7	21,5	37,1
Laktasyon dönemi BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,8	3,8	17,0	34,2

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik öncesi ve laktasyon dönemindeki BKİ değerlerine göre dağılımları Tablo 4.8’de sunulmuştur. Gebelik öncesi dönemde bireylerin %5,9’unun zayıf, %60’ının sağlıklı vücut ağırlığında, %24,7’sinin hafif şişman, %9,4’ünün ise şişman olduğu belirlenmiştir. Laktasyon döneminde ise örneklem grubunda zayıf birey bulunmamakta bunun yanı sıra sağlıklı vücut ağırlığına sahip bireylerin oranı azalırken (%45,9), hafif şişman (%36,5) ve şişman (%17,6) bireylerin oranının arttığı gözlenmiştir. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde bireylerin BKİ sınıflamalarına göre dağılımları arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.8.** Bireylerin gebelik ve laktasyon dönemlerinde BKİ sınıflamalarına göre dağılımı

BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) sınıflaması	Gebelik öncesi		Laktasyon		p
	(n=85)		(n=85)		
	S	%	S	%	
< 18.5 (zayıf)	5	5,9	-	-	<0,001
18.5 – 24.9 (normal)	51	60,0	39	45,9	
25.0 – 29.9 (hafif şişman)	21	24,7	31	36,5	
≥ 30 (şişman)	8	9,4	15	17,6	

p: pearson ki-kare testi, \*\*p<0,001

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik öncesi BKİ sınıflamalarına göre gebelik döneminde ortalama ağırlık kazanımları Tablo 4.9’da özetlenmiştir. Gebelik öncesinde zayıf BKİ sınıfında bulunan bireylerde gebelik süresince toplam ağırlık kazanımının ortalaması  $13,0 \pm 4,6$  kg iken; sağlıklı BKİ aralığında bulunan bireylerde  $14,2 \pm 4,6$  kg, hafif şişman bireylerde  $15,2 \pm 4,7$  kg ve şişman bireylerde  $11,3 \pm 3,9$  kg olarak belirlenmiştir. BKİ değerlerine göre gebelikte kazanılan toplam ağırlık ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.9.** Bireylerin gebelik öncesi BKİ sınıflamalarına göre gebelik dönemindeki ortalama ağırlık kazanımları (kg)

BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) sınıflaması	Ağırlık Kazanımı(kg)				p
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	
< 18.5 (zayıf)	13,0	4,6	9,0	20,0	0,179
18.5 – 24.9 (normal)	14,2	4,6	4,0	23,0	
25.0 – 29.9 (hafif şişman)	15,2	4,7	7,0	23,0	
≥ 30 (şişman)	11,3	3,9	6,0	17,0	

p: Kruskal-Wallis Test

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik öncesi dönemde BKİ değerlerine göre dağılımları Tablo 4.10’da sunulmuştur. Gebelik öncesinde normal BKİ değerine sahip bireylerde yeterli vücut ağırlığı kazanımı oranı %25,5 iken yetersiz vücut ağırlığı kazanımı oranı %33,3 ve aşırı vücut ağırlığı kazanımı oranının %41,2 olduğu gözlenmiştir. Hafif şişman ve şişman bireylerde yetersiz vücut ağırlığı kazanımı gözlenmezken aşırı vücut ağırlığı kazanımı oranı sağlıklı BKİ aralığında olan bireyler ile karşılaştırıldığında artmıştır (sırasıyla %71,4 ve %62,5). BKİ sınıflamasına göre gebeliğe başlangıçta zayıf olarak değerlendirilen bireylerde ise aşırı ağırlık kazanımı gözlenmezken %60 oranında yetersiz ağırlık kazanımı tespit edilmiştir. Gebelik öncesindeki BKİ sınıflamalarına göre bireylerin IOM kriterlerine göre yeterli ağırlık kazanımlarının dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.10.** Bireylerin IOM\* kriterlerine göre gebelikte ağırlık kazanımı değerlendirmelerinin dağılımı

BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) sınıflaması	Gebelikte ağırlık kazanımı (n=85)						p
	Yetersiz		Yeterli		Aşırı		
	S	%	S	%	S	%	
< 18.5 (zayıf)	3	60,0	2	40,0	-	-	0,006*
18.5 – 24.9 (normal)	17	33,3	13	25,5	21	41,2	
25.0 – 29.9 (hafif şişman)	-	-	6	28,6	15	71,4	
≥ 30 (şişman)	-	-	3	37,5	5	62,5	

\*IOM: Institute of Medicine, p: pearson ki-kare testi, \* $p<0,05$

### 4.3. Bireylerin Beslenme Durumlarına İlişkin Bulguları

Araştırmaya katılan bireylerin günlük enerji ve besin ögesi alım düzeyleri Tablo 4.11’de sunulmuştur. Bireylerin ortalama enerji alım düzeyleri 1874,8 kkal ve 4058,2 kkal/gün arasında değişmekte olup ortalama  $2951 \pm 541,4$  kkal/gün olarak belirlenmiştir. Bireylerde günlük ortalama protein alımı  $49,4 \pm 145,4$  g arasında değişmekte olup ortalama  $98,1 \pm 20,4$  g olarak belirlenmiştir. Alınan günlük proteinin ortalama  $45,4 \pm 10,0$  g’ı bitkisel proteinden oluşmaktadır. Proteinden gelen enerjinin



bireylerin günlük enerji alımına katkısı ise ortalama  $\%13,7 \pm 2,2$ 'dir. Bireylerde günlük karbonhidrat alımı 209,4 – 569,0 g arasında değişmektedir. Ortalama alımın ise  $354,2 \pm 81,2$  g olduğu gözlenmiştir. Karbonhidrat alımından gelen enerjinin bireylerin günlük enerji alımına katkısının ise ortalama  $\%49,1 \pm 5,9$  olduğu gözlenmiştir. Bireylerde günlük yağ alımı 70,1 – 185,5 g arasında değişmekte olup, ortalama alım ise  $123,1 \pm 28,6$  g olarak belirlenmiştir. Toplam yağ alımından gelen enerjinin bireylerin günlük enerji alımına katkısının ise ortalama  $\%37,2 \pm 5,2$  olduğu gözlenmiştir. Bireylerde doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri ve çoklu doymamış yağ aitlerinin sırasıyla ortalama günlük alım miktarları  $41,3 \pm 12,2$  g,  $49,4 \pm 13,8$  g,  $23,4 \pm 9,3$  g'dır. Yağ asitleri alımının enerjiye ortalama katkısı doymuş yağ asitleri için  $\%12,5 \pm 2,6$ , tekli doymamış yağ asitleri için  $\%15,2 \pm 3,6$  ve çoklu doymamış yağ asitleri için  $\%7,1 \pm 2,4$ ' olarak hesaplanmıştır. Çoklu doymamış yağ asitlerinden omega – 3 grubu yağ asitleri alımının ortalama  $2,3 \pm 1,2$  g/gün, omega – 6 grubu yağ asitleri alımının ise ortalama  $20,8 \pm 8,2$  g/gün olduğu gözlenmiştir. Kolesterol alımı ise günlük ortalama  $426,1 \pm 167,3$  mg'dır. Bireylerde çözünür posa alımı günlük ortalama  $10,3 \pm 3,0$  g, çözünmez posa alımı  $21,4 \pm 5,7$  g olarak belirlenmiştir. Günlük toplam posa alımı ise  $32,2 \pm 8,1$  g/gün kadardır.

**Tablo 4.11.** Laktasyon döneminde bireylerin günlük ortalama enerji ve makrobesin öğeleri alım miktarlarına göre dağılımı

Enerji ve besin öğeleri	Tüketim miktarı			
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst
<b>Enerji (kal)</b>	2951,0	541,4	1874,8	4058,2
<b>Protein (g)</b>	98,1	20,4	49,4	145,4
Protein (E %)	13,7	2,2	9,0	22,0
Bitkisel protein (g)	45,4	10,0	24,4	70,5
<b>Yağ (g)</b>	123,1	28,6	70,1	185,5
Yağ (E %)	37,2	5,2	24,0	48,0
Doymuş yağ (g)	41,3	12,2	18,5	81,1
Doymuş yağ (% E)	12,5	2,6	6,3	20,0
TDYA (g)	49,4	13,8	26,9	82,7
TDYA (% E)	15,2	3,6	9,0	23,9
ÇDYA (g)	23,4	9,3	6,4	49,1
ÇDYA (% E)	7,1	2,4	3,0	12,6
Omega – 3 yağ asitleri (g)	2,3	1,2	0,8	6,1
Omega – 6 yağ asitleri (g)	20,8	8,2	5,2	46,4
Kolesterol (mg)	426,1	167,3	72,0	942,8
<b>Karbonhidrat (g)</b>	354,2	81,8	209,4	569,0
Karbonhidrat (E %)	49,1	5,9	37,0	63,0
<b>Posa (g)</b>	32,2	8,1	15,7	53,4
Çözünür Posa (g)	10,3	3,0	4,8	19,8
Çözünmez Posa (g)	21,4	5,7	9,7	38,7

Araştırmaya katılan bireylerin günlük vitamin ve mineral alım düzeyleri Tablo 4.12’de özetlenmiştir. Bireylerin A vitamini alım düzeyleri günlük 563,1 – 10539,5 µg arasında değişmektedir, ortalama alım ise  $2109,9 \pm 1652,5$  µg’dır. E vitamini alımı 9,8 – 59,7 mg arasında değişmektedir ve ortalama alım  $29,4 \pm 10,9$  mg’dır. K vitamini alımı 29,3 – 403,1 µg aralığında değişmektedir, ortalama K vitamini alımı  $93,3 \pm 79,2$  µg olarak belirlenmiştir. Günlük alım düzeyi C vitamini için ortalama  $160,3 \pm 55,0$  mg

kadarken alım 65,2 – 209,8 mg arasında değişmektedir. Bireylerin günlük tiamin, niasin ve riboflavin alım ortalamaları sırasıyla  $1,4 \pm 0,3$  mg,  $20,4 \pm 6,7$  mg,  $1,9 \pm 0,5$  mg olarak belirlenmiştir. Yine sırasıyla tiamin, niasin ve riboflavin alımları günlük 0,7 – 2,1 mg, 8,6 – 45,8 mg ve 3,4 – 0,8 mg arasında değişmektedir. Bireylerde günlük B6 vitamini alımının ortalama  $2,0 \pm 0,5$  mg, ortalama folik asit alımının  $434,6 \pm 108,1$  µg ve ortalama B12 vitamini alımının  $8,8 \pm 5,8$  µg olduğu gözlenmiştir. Bireylerde folik asit alımı günlük 220,2 ile 690,9 µg, B6 vitamini alımı 0,8 - 3,2 mg, B<sub>12</sub> vitamini alımı ise 1,9 – 33,6 mcg arasında değişmektedir. Bireylerin kalsiyum alım düzeyleri günlük 541,8-1664,2 mg arasında değişmektedir, ortalama alım ise  $1047,2 \pm 261,0$  mg'dır. Magnezyum alımı 185,4-633,8 mg arasında değişmektedir ve ortalama alım  $420,4 \pm 87,7$  mg'dır. Fosfor alımı 786,4-2236,0 mg aralığında değişmektedir, ortalama fosfor alımı  $1621,7 \pm 336,8$  mg olarak belirlenmiştir. Günlük alım düzeyi demir için 8,8-23,6 mg arasında (ortalama  $15,7 \pm 3,5$  mg) değişmektedir. Son olarak çinko alımının ise 6,4-20,0 mg aralığında değişip ortalama  $13,1 \pm 2,9$  mg olduğu belirlenmiştir. Bireylerin diyetlerindeki tüm makro ve mikro besin öğeleri ile enerji alımlarının hesaplanmasına kullandıkları besin takviyeleri ya da bitkisel takviyelerden aldıkları miktarlar eklenmemiştir. Bahsedilen alımlar, diyetel alımlardır.

**Tablo 4.12.** Laktasyon döneminde bireylerin günlük ortalama vitamin ve mineral alımlarına göre dağılımı

Vitaminler ve Mineraller	Diyetle Alım Miktarı			
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst
<b>Vitaminler</b>				
A vitamini ( $\mu\text{g}$ )	2109,9	1652,5	563,1	10539,5
E vitamini (mg)	29,4	10,9	9,8	59,7
K vitamin ( $\mu\text{g}$ )	93,3	79,2	29,3	403,1
C vitamini (mg)	160,3	55,0	65,2	309,8
Tiamin (mg)	1,4	0,3	0,7	2,1
Niasin (mg)	20,4	6,7	8,6	45,8
Riboflavin (mg)	1,9	0,5	3,4	0,8
B <sub>6</sub> vitamini (mg)	2,0	0,5	0,8	3,2
Folik asit ( $\mu\text{g}$ )	434,6	108,1	220,2	690,9
B <sub>12</sub> vitamini ( $\mu\text{g}$ )	8,8	5,8	1,9	33,6
<b>Mineraller</b>				
Kalsiyum (mg)	1047,2	261,0	541,8	1664,2
Magnezyum(mg)	420,4	87,7	185,4	633,8
Fosfor (mg)	1621,7	336,8	786,4	2236,0
Demir (mg)	15,7	3,5	8,8	23,6
Çinko (mg)	13,1	2,9	6,4	20,0

Araştırmaya katılan bireylerin günlük enerji ve besin ögesi alımlarının günlük gereksinimleri karşılama düzeyleri Tablo 4.13'te özetlenmiştir. Günlük ortalama gereksinimleri karşılama yüzdeleri değerlendirildiğinde bireylerin folik asit, çinko ve demir alımları dışında enerji ve besin ögeleri alımlarının gereksiniminin ortalama karşılanma oranlarının yeterli olduğu gözlenmektedir.

**Tablo 4.13.** Laktasyon döneminde bireylerin günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının gereksinmeyi karşılama oranları (%)

Enerji ve besin öğeleri	Gereksinim karşılama oranı (%)			
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst
Enerji (kkal)	115,0	21,1	73,1	158,2
Protein (g)	120,4	25,1	60,6	178,4
Posa (g)	111,2	27,9	54,1	184,1
A vitamini ( $\mu\text{g}$ )	162,3	127,1	43,3	810,7
E vitamini (mg)	142,9	57,0	50,0	300,5
K vitamin ( $\mu\text{g}$ )	103,7	88,0	32,6	447,9
C vitamini (mg)	133,6	45,8	54,3	258,2
Tiamin (mg)	102,9	22,4	50,0	150,0
Riboflavin (mg)	120,1	30,9	50,0	212,5
Niasin (mg)	120,3	39,4	50,6	269,4
B <sub>6</sub> vitamini (mg)	102,5	23,5	40,0	160,0
Folik asit ( $\mu\text{g}$ )	86,9	21,6	44,0	138,2
B <sub>12</sub> vitamini ( $\mu\text{g}$ )	314,1	207,3	67,9	1200,0
Kalsiyum (mg)	104,7	26,1	54,2	166,4
Magnezyum (mg)	131,4	27,4	59,8	198,1
Fosfor (mg)	231,7	48,1	112,4	319,4
Demir (mg)	87,3	19,4	48,9	131,1
Çinko (mg)	87,4	19,5	42,7	133,3

Araştırmaya katılan bireylerin günlük enerji ve besin ögesi alımlarının günlük gereksinimleri karşılama düzeylerine göre bireylerin dağılımı Tablo 4.14'te sunulmuştur. Bireylerin %28,2 'sinde enerji alımının, %20,0'ında protein alımının, %35,3'ünde de posa alımının gereksinmenin altında kaldığı gösterilmiştir.

Vitamin alımlarına bakıldığında ise özellikle K vitamini alımının bireylerin %72,9'unda, folik asit alımının bireylerin %71,8'inde gereksinmenin altında kaldığı gözlenmektedir. Diğer vitaminlerde için ise sırasıyla A vitamini %37,6, E vitamini %27,1, C vitamini %22,4, tiamin %42,4, riboflavin %21,2, niasin %36,5 B6 %37,6 ve B12 %4,7 oranında gereksinimin altında alım belirlenmiştir.

Minerallerde özellikle fosfor alımının tüm bireylerde yeterli olduğu dikkat çekmektedir. Demir ve çinko alımının ise bireylerin %71,8'inde gereksinimin altında kaldığı gözlenmiştir. Değerlendirilen diğer minerallerden kalsiyum alımının bireylerin %41,2, magnezyum alımının ise bireylerin %14,1'inde önerilenin altında alındığı belirlenmiştir.

**Tablo 4.14.** Annelerin laktasyon döneminde günlük enerji ve besin ögesi alımlarının gereksinimi karşılama düzeylerinin bireylere göre dağılımı

Enerji ve besin ögeleri	Enerji ve Besin Ögeleri Alımı			
	Gereksinimin altında alım		Gereksinme ve üzeri alım	
	S	%	S	%
Enerji (kkal)	24	28,2	61	71,8
Protein (g)	17	20,0	68	80,0
Posa (g)	30	35,3	55	64,7
A vitamini (µg)	32	37,6	53	62,4
E vitamini (mg)	23	27,1	62	72,9
K vitamin (µg)	62	72,9	23	27,1
C vitamini (mg)	19	22,4	66	77,6
Tiamin (mg)	36	42,4	49	57,6
Riboflavin (mg)	18	21,2	67	78,8
Niasin (mg)	31	36,5	54	63,5
B <sub>6</sub> vitamini (mg)	32	37,6	53	62,4
Folik asit (µg)	61	71,8	24	28,2
B <sub>12</sub> vitamini (µg)	4	4,7	81	95,3
Kalsiyum (mg)	35	41,2	50	58,8
Magnezyum (mg)	12	14,1	73	85,9
Fosfor (mg)	-	-	85	100,0
Demir (mg)	61	71,8	24	28,1
Çinko (mg)	61	71,8	24	28,1

Araştırmaya katılan bireylerin besin grupları tüketim miktarları Tablo 4.15'te sunulmuştur. Bireylerin günlük ortalama süt ve ürünleri tüketiminin  $362,9 \pm 169,2$  g,

et grubundan tüketimlerinin  $204,5 \pm 79,4$  g, tahıl-ekmek grubu tüketimlerinin  $321,6 \pm 84,3$  g, sebze tüketimlerinin  $285,7 \pm 103,4$  g, meyve tüketimlerinin ise  $382,0 \pm 157,9$  g olduğu gözlenmiştir. Bireylerde günlük toplam görünür yağ alım miktarı ortalama  $41,2 \pm 15,3$  g, tatlı ve şekerli tüketimi ortalama  $80,9 \pm 43,8$  g olarak belirlenmiştir. Günlük çay tüketimi ortalama  $166,5 \pm 128,2$  ml, kahve tüketimi ise  $38,9 \pm 79,2$  ml'dir.

**Tablo 4.15.** Bireylerin laktasyon döneminde ortalama besin grupları tüketim miktarları

Besin Grupları (g)	Tüketim miktarı (g)			
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst
<b>Süt grubu toplam</b>	362,9	169,2	0,0	880,0
Süt	133,6	102,9	0,0	480,0
Yoğurt	186,7	124,2	0,0	520,0
Peynir	42,6	30,3	0,0	120,0
<b>Et grubu toplam</b>	204,5	79,4	70,0	429,0
Kırmızı et	52,3	38,5	0,0	200,0
Beyaz et	52,7	40,7	0,0	200,0
Diğer Şarküteri	7,2	13,6	0,0	77,0
Balık eti	20,7	23,9	0,0	116,0
Yumurta	46,8	32,7	0,0	160,0
Kurubaklagil	24,8	19,8	0,0	90,0
<b>Tahıl – ekmek grubu</b>	321,6	84,3	130,0	507,0
<b>Sebze grubu</b>	285,7	103,4	67,0	533,0
<b>Meyve grubu</b>	382,0	157,9	36,0	995,0
<b>Yağlı tohum – çekirdek</b>	28,0	21,1	0,0	80,0
<b>Toplam görünür yağ</b>	41,2	15,3	15,0	95,0
Bitkisel sıvı yağlar	33,0	10,6	15,0	70,0
Tereyağı	8,2	9,1	0,0	50,0
<b>Tatlılar (şeker, çikolata, bal vb)</b>	80,9	43,8	10,0	220,0
<b>Kahve (ml)</b>	38,9	79,2	0,0	400,0
<b>Çay (ml)</b>	166,5	128,2	0,0	500,0

Araştırmaya katılan bireylerin besin gruplarından tükettikleri günlük porsiyonların yeterli alım düzeylerine göre dağılımı Tablo 4.16’de özetlenmiştir. Bireylerin %57,6’sının süt ve süt ürünleri tüketiminin önerilenin altında olduğu gözlenmiştir. Sebze ve meyve grubundan yetersiz tüketim oranının %15,3, et, yumurta, kurubaklagil ve yağlı tohumlar grubundan yetersiz tüketim oranının %9,4 olduğu gözlenmiştir. En düşük yetersiz tüketim oranının ekmek ve tahıl grubunda olduğu ve aynı zamanda bireylerin %42,4’ünün önerilenin üzerinde ekmek ve tahıl grubu tüketimi olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 4.16.** Annelerin tükettikleri besin gruplarının günlük porsiyonlarının DSÖ\* önerilerine göre yeterliliği

Besin Grubu	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	Günlük tüketilen porsiyon					
		Önerilenin altında		Önerilen düzeyde		Önerilenin üzerinde	
		S	%	S	%	S	%
Ekmek ve tahıllar	<b>10,7 ± 2,6</b> (4 – 16)	2	2,4	47	55,3	36	42,4
Sebze ve meyveler	<b>6,5 ± 1,9</b> (3 – 13)	13	15,3	72	84,7	-**	
Süt ve ürünleri	<b>2,3 ± 1,0</b> (0 – 5)	49	57,6	36	42,4	-**	
Et, yumurta kurubaklagil ve yağlı tohumlar	<b>2,8 ± 1,1</b> (1 – 6)	8	9,4	77	90,6	-**	

\*DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, \*\* üst düzey önerisi yapılmamıştır.

Araştırmaya katılan bireylerin besin diyetlerinin antioksidan düzeyi ve inflamatuvar indeksi Tablo 4.17’de özetlenmiştir. Bireylerin diyet inflamatuvar indeksi ortalama  $-1,2 \pm 1,3$  olarak hesaplanmıştır. Diyet antiinflamatuvar indeksinin daha sonraki analizlerde sınıflanabilmesi ve sınıflar arası farklılıklara bakılabilmesi için 25, 50 ve 75. percentil kesim noktaları da belirlenmiştir. Diyet inflamatuvar indeksi için 25. percentil kesim değeri -2,2, 75. percentil kesim değeri -0,4 olarak bulunmuştur



**Tablo 4.17.** Laktasyon döneminde bireylerin diyet inflamatuvar indeks skorları (Dİİ)

Laktasyon dönemi Dİİ	$\bar{X}$	SS	Alt	üst	Persentil		
					25 p	50 p	75 p
Diyet inflamatuvar indeks skoru	-1,2	1,3	-3,4	3,1	-2,2	-1,3	-0,4

#### 4.4. Bebeklerin Genel Özellikleri

Araştırmaya katılan bireylerin bebeklerinin doğum, 1. ay ve 3. aylarda alınan antropometrik ölçümlerinin ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri Tablo 4.18'de verilmiştir. Bebeklerin doğum ağırlıkları ortalama  $3226,2 \pm 351,1$  g, doğum boy uzunlukları ortalama  $49,7 \pm 1,9$  cm ve doğum baş çevresi ölçümleri ortalama  $34,4 \pm 0,9$  cm olarak belirlenmiştir. Bebeklerin 1. aydaki vücut ağırlıkları ortalama  $4452,9 \pm 450,0$  g, boy uzunlukları ortalama  $54,5 \pm 1,5$  cm ve baş çevresi ölçümleri ortalama  $37,1 \pm 1,1$  cm'dir. 3. ayda ise ortalama vücut ağırlıkları  $6297,9 \pm 499,5$  g, ortalama boy uzunlukları  $62,8 \pm 2,9$  cm, ortalama baş çevresi ölçümleri  $41,0 \pm 1,1$  cm'dir.

**Tablo 4.18.** Bebeklerin antropometrik ölçümlerinin aritmetik ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S), alt ve üst değerleri

Antropometrik Ölçümler	Bebekler (n = 85)			
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst
<b>Vücut Ağırlığı (g)</b>				
Doğum	3266,2	351,1	2500,0	4250,0
1. ay	4452,9	450,0	3400,0	5400,0
3. ay	6297,9	499,5	5400,0	7280,0
<b>Boy uzunluğu (cm)</b>				
Doğum	49,7	1,9	46,0	53,0
1. ay	54,5	1,5	51,0	57,0
3. ay	62,8	2,9	59,0	73,0
<b>Baş çevresi (cm)</b>				
Doğum	34,4	0,9	33,0	36,0
1. ay	37,1	1,1	35,0	38,5
3. ay	41,0	1,1	38,5	43,5

Araştırmaya katılan bireylerin bebeklerinin doğum, 1.ay ve 3.ay antropometrik ölçümlerinin persentil aralıklarına göre dağılımları Tablo 4.19’da sunulmuştur. Vücut ağırlıklarına göre bebeklerin sırasıyla doğumda, 1.ayda ve 3. ayda %7,1, %3,5 ve %22,9’u 3-15 persentil aralığında, %85,9, %88,2 ve %77,6’sı 15-85 persentil aralığındadır. 3. ayda doğum ağırlığına göre 85-97 persentiller arasında olan bebek bulunmamaktadır, doğumda ve 1.ayda ise sırasıyla bebeklerin %5,9 ve %8,2’si 85-97. persentil aralığında sınıflandırılmıştır. Yalnızca 1 bebek doğumda vücut ağırlığı sınıflandığında 97. persentilin üzerindedir ancak büyüme ile birlikte bebeğin vücut ağırlığı diğer aylarda sağlıklı persentil aralıklarına yaklaşmıştır. Hem doğumda hem 1.ayda hem de 3.ayda boy uzunluğu ölçümü 3. persentilin altında ve 97. persentilin üzerinde olan bebek bulunmamaktadır. Bebeklerin doğum boylarına göre persentil dağılımları 3-15. persentil %12,9, 15-85. persentil %67,1 ve 85-97. persentil %20,0 olarak gözlenmiştir. Bu dağılım 1. ay ölçümlerinde 3-15. persentil %4,7, 15-85. persentil %87,1 ve 85-97. persentil %8,2, 3. ay ölçümlerinde 3-15. persentil %17,6,

15-85. persentil %74,1 ve 85-97. persentil %8,2 şeklindedir. Doğumda, 1.ayda ve 3.ayda baş çevresi ölçümü 3. persentilin altında ve 97. persentilin üzerinde olan bebek bulunmamaktadır. Bebeklerin doğum baş çevresi ölçümlerine göre persentil dağılımları 3-15. persentil %8,2, 15-85. persentil %80,0 ve 85-97. persentil %11,8 olarak gözlenmiştir. Bu dağılım 1. ay ölçümlerinde 3-15. persentil %20,0, 15-85. persentil %64,7 ve 85-97. persentil %15,3, 3. ay ölçümlerinde 3-15. persentil %11,8, 15-85. persentil %77,6 ve 85-97. persentil %10,6 şeklinde değişmektedir.

**Tablo 4.19.** Bebeklerin antropometrik ölçümlerinin persentil değerlerine göre dağılımı

Antropometrik ölçümler	Persentil aralıkları									
	<3		3 – 15		15 – 85		85 – 97		≥97	
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
<b>Vücut Ağırlığı (g)</b>										
Doğum	-	-	6	7,1	73	85,9	5	5,9	1	1,2
1. ay	-	-	3	3,5	75	88,2	7	8,2	-	-
3. ay	-	-	19	22,4	66	77,6	-	-	-	-
<b>Boy uzunluğu (cm)</b>										
Doğum	-	-	11	12,9	57	67,1	17	20,0	-	-
1. ay	-	-	4	4,7	74	87,1	7	8,2	-	-
3. ay	-	-	15	17,6	63	74,1	7	8,2	-	-
<b>Baş çevresi (cm)</b>										
Doğum	-	-	7	8,2	68	80,0	10	11,8	-	-
1. ay	-	-	17	20,0	55	64,7	13	15,3	-	-
3. ay	-	-	10	11,8	66	77,6	9	10,6	-	-

Araştırmaya katılan bireylerin bebeklerinin doğumdan sonraki ilk emzirilme zamanları, emzirme süreleri ve sıklığına göre dağılımları Tablo 4.20’de sunulmuştur. Bireylerin tamamı bebeklerini doğumu takip eden ilk 24 saat içerisinde emzirmiştir. Bireylerin %17,6’sı doğumu takip eden ilk 30 dk içerisinde, %38,8’i ilk 30 – 60 dk içerisinde, %30,6’ı ise ilk 60 – 90 dk içerisinde bebeklerini emzirmişlerdir. Bebeklerin tek seferdeki emzirilme süreleri 10 ile 50 dk arasında değişmekle birlikte ortalama  $26,0 \pm 13,0$  dk olarak belirlenmiştir. Emzirilme sıklıkları ise günde 4 – 8 arasında değişmektedir, ortalama emzirme sıklığı  $6,4 \pm 1,3$  kez/gün’dür.

**Tablo 4.20.** Bebeklerin ilk emzirilme zamanlarına, emzirme süre ve sıklığına göre dağılımları

Emzirme ile ilgili özellikler	Bebekler (n=85)	
	Sayı	%
<b>Doğumdan sonra ilk emzirilme</b>		
0-30 dk	15	17,6
30- 60 dk	33	38,8
60- 90 dk	26	30,6
90 dk- 24 saat	11	12,9
<b>Emzirilme Süresi (dk/gün)</b>		
$\bar{X} \pm SS$ (Alt –Üst)	26,0 $\pm$ 13,0 (10,0-50,0)	
<b>Emzirme sıklığı (kez/gün)</b>		
$\bar{X} \pm SS$ (Alt –Üst)	6,4 $\pm$ 1,3 (4,0-8,0)	

Araştırmaya katılan bireylerin laktasyonun ilk üç ayında bebeklerinde ateş şikâyeti ile hastaneye başvurma sıklıklarına göre dağılımları Tablo 4.21’de sunulmuştur. Bebeklerin %38,8’i laktasyonun ilk 3 aylık dönemi boyunca ateşlenme şikayeti ile hastaneye başvuru yapmazken, %38,8’i bir kez, %12,9’u iki kez, %7,1’i üç kez ve %2,4’ü iki kez ateşlenme yakınması ile hastaneye başvurmuştur. Yaşamın ilk üç aylık döneminde ateş şikayeti ile ortalama hastaneye başvurma sayısı  $1,0 \pm 1,1$  olarak belirlenmiştir.

**Tablo 4.21.** Bebeklerin laktasyonun ilk 3 ayında ateş şikâyeti ile hastaneye başvurma sıklıklarına göre dağılımı

Hastaneye başvuru sayısı	Bebekler (n=85)	
	Sayı	%
0	33	38,8
1	33	38,8
2	11	12,9
3	6	7,1
4	2	2,4
<b>Ortalama ± SS</b>	<b>1,0 ± 1,1</b>	

#### 4.5. Anne Sütündeki Osteopontin Düzeyi ve Bu Düzeyin Maternal Etmenler ile İlişkilendirilmesi

Araştırmaya katılan bireylerin anne sütü örneklerinde ölçülen osteopontin düzeyleri Tablo 4.22’de verilmiştir. Anne sütlerinde belirlenen ortalama osteopontin düzeyi  $137,1 \pm 56,8$  mg/L’dir. Daha sonraki sınıflamalarda ve karşılaştırmalarda kullanılmak üzere anne sütü osteopontin değerlerinin 25, 50 ve 75. persentil değerleri de belirlenmiş ve 25. persentil ve altında anne sütü osteopontin düzeyi düşük, 25-50. persentiller arasındaki anne sütü osteopontin düzeyi normal, 75.persentil ve üzerinde anne sütü osteopontin düzeyi yüksek olarak değerlendirilmiştir. Anne sütü osteopontin düzeyi düşük olarak sınıflanan grupta süt örneklerinin ortalaması  $63,0 \pm 17,8$  mg/L, normal grupta  $134,5 \pm 22,9$  mg/L, yüksek grupta ise  $212,9 \pm 24,1$  mg/L’dir.

**Tablo 4.22.** Anne sütünün ortalama osteopontin düzeyi ve persentil kesim noktaları

Anne Sütü Osteopontin	Anne sütü örnekleri (n = 85)			
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst
<b>Osteopontin (mg/L)</b>	137,1	56,8	36,2	266,7
Düşük ( $\leq 25$ persentil)	63,0	17,8	36,2	90,5
Normal (25-75 persentil)	134,5	22,9	96,0	172,0
Yüksek ( $\geq 75$ persentil)	212,9	24,1	177,7	266,7

Araştırmaya katılan annelerin yaş, doğum şekli, gebelik sayısı, ilk gebelik yaşı, toplam gebelik sayısı ve yaşayan çocuk sayısına göre ortalama anne sütü osteopontin düzeyleri Tablo 4.23'te sunulmuştur. Anne sütü osteopontin düzeylerinin anne yaşından, ilk gebelik yaşından, gebelik sayısından ve yaşayan çocuklarının sayısından etkilenmediği gözlenmiştir ( $p > 0,05$ ). Her ne kadar 4 çocuk sahibi olan annelerde osteopontin düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük gibi görünse de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Diğer yandan normal servikal vajinal doğum yapan annelerin ortalama anne sütü osteopontin düzeylerinin ( $160,6 \pm 48,8$  mg/L) sezaryen doğum yapan annelerin anne sütü osteopontin düzeylerinden ( $99,9 \pm 48,5$  mg/L) anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.23.** Maternal özelliklere göre ortalama anne sütü osteopontin düzeyleri

Maternal Özellik	n	Osteopontin Düzeyi (mg/L)				p
		$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	
<b>Yaş (yıl)</b>						
19 – 24	20	137,8	65,8	39,2	266,7	0,334
25 – 29	22	141,4	53,8	36,2	258,0	
30 – 34	17	153,6	49,3	72,3	239,3	
35 – 39	26	121,9	55,9	40,8	222,3	
<b>Doğum şekli (son gebelik)</b>						
Normal servikal vajinal yol	52	160,6	48,8	72,3	266,7	0,000**
Sezaryen	33	99,9	48,5	36,2	258,0	
<b>İlk Gebelik Yaşı (yıl)</b>						
15 – 19	18	130,5	39,3	55,3	209,5	0,948
20 – 24	41	140,2	64,3	36,2	266,7	
25 – 29	15	141,3	53,6	56,3	215,9	
30 – 34	5	137,6	63,4	44,7	222,3	
35 – 39	6	124,2	64,4	40,8	203,7	
<b>Toplam Gebelik Sayısı</b>						
1 – 2	55	139,3	58,6	36,2	266,7	0,678
3 – 4	24	129,1	52,6	46,2	222,3	
5 ve üzeri	6	148,5	61,9	52,2	239,3	
<b>Yaşayan Çocuk Sayısı</b>						
1 çocuk	33	132,6	62,3	36,2	266,7	0,541
2 çocuk	30	141,3	54,5	44,7	258,0	
3 çocuk	19	144,4	54,0	51,5	239,3	
4 çocuk	3	96,9	22,2	72,3	115,5	

p; bağımsız gruplar t testi, \*\*p<0,001

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon dönemlerinde vitamin mineral desteği kullanımlarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri Tablo 4.24’te özetlenmiştir. Gebelik öncesi dönemde ve gebelik döneminde

vitamin mineral desteği kullanan annelerin anne s¼tü osteopontin d¼zeyleri (sirasıyla 142,7 ± 58,0 mg/L ve 146,2 ± 58,2 mg/L ) kullanmayanlara göre (sirasıyla 133,1 ± 56,2 mg/L ve 127,7 ± 59,4 mg/L) daha yüksek gibi görünmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer yandan ise laktasyon döneminde vitamin mineral desteği kullanan annelerin anne s¼tü osteopontin d¼zeylerinin (158,4 ± 57,7 mg/L) kullanmayanlara göre (128,6 ± 54,6 mg/L) anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlenmiştir (p<0,05).

Araştırmaya katılan bireylerin laktasyon döneminde kullandıkları vitamin mineral desteği türüne göre anne s¼tü osteopontin d¼zeyleri incelendiğinde (Tablo 4.24), demir desteği alan annelerde (123,9 ± 50,6 mg/L) anne s¼tü osteopontin d¼zeylerinin almayanlara göre (138,4 ± 57,5 mg/L) daha düşük olduğu gözlenmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Laktasyon döneminde folik asit ve B12 vitamini desteği alan annelerin anne s¼tü osteopontin d¼zeyleri (sirasıyla 157,8 ± 62,2 mg/L ve 161,9 ± 59,8 mg/L) almayanlara oranla (sirasıyla 135,5 ± 56,5 mg/L ve 136,1 ± 56,9 mg/L) daha yüksek olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Laktasyon döneminde D vitamini kullanan bireylerin anne s¼tü osteopontin d¼zeyleri (207,4 ± 40,2 mg/L) kullanmayan annelere kıyasla (128,7 ± 52,7 mg/L) anlamlı ölçüde daha yüksek olarak belirlenmiştir (p<0,001). Gebelik öncesi dönemde ve gebelik döneminde D vitamini kullanan birey olmadığından D vitaminin etkisine bu dönemlerde bakılamamıştır.



**Tablo 4.24.** Gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon döneminde vitamin-mineral desteği kullanım durumlarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri

Vitamin-mineral kullanımı	n	Osteopontin Düzeyi (mg/L)				p
		$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	
<b>Gebelik Öncesi</b>						
Kullanan	35	142,7	58,0	36,2	253,1	0,448
Kullanmayan	50	133,1	56,2	39,2	266,7	
<b>Gebelik Dönemi</b>						
Kullanan	43	146,2	53,2	36,2	266,7	0,133
Kullanmayan	42	127,7	59,4	39,2	253,1	
<b>Laktasyon</b>						
Kullanan	24	158,4	57,7	39,2	266,7	0,004*
Kullanmayan	61	128,6	54,6	36,2	258,0	
<b>Laktasyon Döneminde Kullanılan vitamin-mineral türü</b>						
<b>Demir</b>						
Kullanan	8	123,9	50,6	51,5	222,3	0,496
Kullanmayan	77	138,4	57,5	36,2	266,7	
<b>Folik Asit</b>						
Kullanan	6	157,8	62,2	39,2	222,3	0,356
Kullanmayan	79	135,5	56,5	36,2	266,7	
<b>D vitamini</b>						
Kullanan	9	207,4	40,2	148,2	266,7	<0,001
Kullanmayan	76	128,7	52,7	36,2	258,0	
<b>B<sub>12</sub> Vitamini</b>						
Kullanan	3	161,9	59,8	102,7	222,3	0,443
Kullanmayan	82	136,1	56,9	36,2	266,7	

p: bağımsız gruplar t testi, \*p<0,05 \*\*p<0,001

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik ve laktasyon dönemlerinde bitkisel destek ve ilaç kullanım durumlarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri Tablo 4.25'te sunulmuştur. Annelerin tamamı gebelik öncesi dönemde bilinçli ve düzenli olarak bitkisel bir destek kullanmadıklarını bildirmişlerdir. Bitkisel destek kullanımı gebelik döneminde ve laktasyon döneminde rapor edilmiştir. Gebelik döneminde de

laktasyon döneminde de bitkisel destek kullanan annelerin anne sütü osteopontin düzeyleri kullanmayanlara göre bir miktar daha düşük olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bireylerin gebelik öncesi dönemde düzenli olarak kullandığı ilaç bulunmamaktadır. Gebelik döneminde herhangi bir nedenle ilaç kullanan bireylerde anne sütü osteopontin düzeylerinin ( $123,8 \pm 56,6$  mg/L) kullanmayan bireylere kıyasla ( $147,8 \pm 55,3$  mg/L) daha düşük olduğu gözlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Laktasyon döneminde ilaç kullanımı sorgulandığında ise herhangi bir nedenle laktasyon döneminde ilaç kullanımı olan bireylerin anne sütü osteopontin düzeylerinin ( $123,2 \pm 58,4$  mg/L) ilaç kullanımı olmayan bireylere göre ( $150,0 \pm 55,3$  mg/L) anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Elde edilen sonuçlar laktasyon döneminde antibiyotik kullanan bireylerin anne sütü osteopontin düzeylerinin ( $108 \pm 48,2$  mg/L) kullanmayan bireylere oranla ( $145,2 \pm 56,8$  mg/L) daha düşük olduğunu göstermektedir ( $p<0,05$ ). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve proton pompa inhibitörleri kullanımında da anne sütü osteopontin düzeylerinin kullanmayan gruba oranla bir miktar daha düşük olduğu gözlenirse de, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.25.** Gebelik ve laktasyonda bitkisel destek ve ilaç kullanım durumuna göre anne sütü osteopontin düzeyleri

Bitkisel destek ve ilaç kullanım durumu	n	Osteopontin Düzeyi (mg/L)				p
		$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	
<b>Bitkisel Çay Kullanımı</b>						
<b>Gebelik Dönemi</b>						
Kullanan	19	120,4	54,6	40,8	211,5	0,148
Kullanmayan	66	141,8	56,9	36,2	266,7	
<b>Laktasyon Dönemi</b>						
Kullanan	36	124,3	46,0	40,8	211,5	0,076
Kullanmayan	49	146,4	62,4	36,2	266,7	
<b>İlaç Kullanımı</b>						
<b>Gebelik Dönemi</b>						
Kullanan	38	123,8	56,6	36,2	266,7	0,053
Kullanmayan	47	147,8	55,3	39,2	258,0	
<b>Laktasyon Dönemi</b>						
Kullanan	41	123,2	58,4	36,2	239,3	<b>0,029*</b>
Kullanmayan	44	150,0	52,7	55,3	266,7	
<b>Laktasyon Döneminde Kullanılan İlaç Türü</b>						
<b>Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar</b>						
Kullanan	20	130,7	61,2	36,2	220,7	0,572
Kullanmayan	65	139,0	55,7	44,7	266,7	
<b>Antibiyotikler</b>						
Kullanan	19	108,8	48,2	44,7	239,3	0,013*
Kullanmayan	66	145,2	56,8	36,2	266,7	
<b>Proton pompa inhibitörleri</b>						
Kullanan	17	120,7	66,7	40,8	239,3	0,187
Kullanmayan	68	141,1	53,8	36,2	266,7	

p; bağımsız gruplar t testi, \*p<0,05

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemlerinde sigara kullanım durumlarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri Tablo 4.26'da verilmiştir. Her üç dönemde de sigara kullanan bireylerde anne sütü osteopontin düzeylerinin anlamlı ölçüde düştüğü gözlenmektedir. Gebelik öncesi dönemde sigara kullanan bireylerin anne sütü osteopontin düzeyleri ortalama  $102,0 \pm 41,4$  mg/L kullanmayan annelerin ise ortalama  $160,4 \pm 53,8$  mg/L olduğu belirlenmiş, fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Benzer şekilde, gebelik döneminde de laktasyon döneminde de sigara kullanımı olan annelerde anne sütü osteopontini ortalama düzeylerinin (sırasıyla  $103,1 \pm 50,6$  mg/L ve  $98,3 \pm 49,2$  mg/L) sigara kullanmayan annelerin anne sütü osteopontin düzeylerinden (sırasıyla  $143,8 \pm 55,9$  mg/L ve  $144,1 \pm 55,5$  mg/L) anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 4.26.** Bireylerin gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon döneminde sigara kullanım durumlarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri

Sigara kullanımı	n	Osteopontin Düzeyi (mg/L)				p
		$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	
<b>Gebelik Öncesi</b>						
Kullanan	34	102,0	41,4	36,2	209,5	<0,001
Kullanmayan	51	160,4	53,8	40,8	266,7	
<b>Gebelik Dönemi</b>						
Kullanan	14	103,1	50,6	36,2	209,5	0,013*
Kullanmayan	71	143,8	55,9	39,2	266,7	
<b>Laktasyon</b>						
Kullanan	13	98,3	49,2	36,2	209,5	0,007*
Kullanmayan	72	144,1	55,5	39,2	266,7	

p; bağımsız gruplar t testi, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik öncesi ve laktasyon dönemlerindeki BKİ sınıflamalarına ve gebelikte ağırlık artışlarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri Tablo 4.27'de sunulmuştur. Gebelik öncesi dönemde bireylerin BKİ'ne göre anne sütü osteopontin düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir. Ancak, laktasyon

dönemindeki BKİ sınıflamalarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri karşılaştırıldığında BKİ indeksindeki artış ile birlikte anne sütündeki osteopontin düzeyinin düştüğü gözlenmektedir. Normal BKİ sahip olan annelerin anne sütü osteopontin düzeyleri ortalama  $156,4 \pm 46,2$  mg/L iken hafif şişman annelerin  $140,8 \pm 61,2$  mg/L, şişman annelerin ise  $78,9 \pm 28,8$  mg/L bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). İkili alt grup karşılaştırmalarında ise normal ve hafif şişman annelerin anne sütü örneklerindeki osteopontin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p > 0,05$ ), şişman bireylerin anne sütü osteopontin düzeylerinin hem normal vücut ağırlığına sahip hem de hafif şişman bireylerde anlamlı ölçüde daha düşük olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik dönemindeki ağırlık kazanımlarına göre anne sütü osteopontin düzeyleri incelendiğinde düşük ağırlık kazanan bireylerde  $158,2 \pm 40,3$  mg/L, yeterli ağırlık kazanımı olan bireylerde  $149 \pm 60,4$  mg/L ve aşırı ağırlık kazanımı olan bireylerde ise  $119,8 \pm 57,4$  mg/L olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). İkili grup incelemelerinde ise anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki farkın düşük ağırlık kazanımı ve yeterli ağırlık kazanımı durumlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı ancak aşırı ağırlık kazanımında anne sütü osteopontin düzeylerinin ortalamasındaki düşüşün hem yeterli ağırlık kazanımı grubundan hem de düşük ağırlık kazanımı olan bireylerden anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Gruplar arası farkın aşırı ağırlık kazanımında anne sütündeki ortalama osteopontin düzeylerinin düşmesinden kaynaklandığı söylenebilir.

**Tablo 4.27.** Annelerin gebelik öncesi ve laktasyon döneminde BKİ ve gebelikte ağırlık kazanım durumuna göre anne sütü osteopontin düzeyleri

BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) sınıflaması	n	Osteopontin Düzeyi (mg/L)				p
		$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	
<b>Gebelik Öncesi</b>						
< 18.5 (zayıf)	5	140,6	37,9	96,0	195,9	0,108
18.5 – 24.9 (normal)	51	143,6	53,6	36,2	258,0	
25.0 – 29.9 (hafif şişman)	21	111,9	56,8	44,7	222,3	
≥ 30 (şişman)	8	159,1	73,5	39,2	266,7	
<b>Laktasyon</b>						
< 18.5 (zayıf)	-	-	-	-	-	
18.5 – 24.9 (normal)	39	156,4 <sup>a</sup>	46,2	55,3	253,1	0,000*
25.0 – 29.9 (hafif şişman)	31	140,8 <sup>a</sup>	61,2	36,2	266,7	*
≥ 30 (şişman)	15	78,9 <sup>b</sup>	28,8	39,2	145,3	
<b>Gebelikte Ağırlık Kazanımı</b>						
Yetersiz	20	158,2 <sup>a</sup>	40,3	83,0	239,3	0,020*
Yeterli	24	149,0 <sup>a</sup>	60,4	36,2	253,1	
Aşırı	41	119,8 <sup>b</sup>	57,4	39,2	266,7	

p; ANOVA testi, \*\*p<0,001. İkili gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı fark; farklı küçük harfler ile ifade edilmiştir (p; bağımsız gruplar t testi).

Araştırmaya katılan bireylerin laktasyon döneminde günlük ortalama enerji makro besin öğeleri ve posa alım miktarları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.28’de verilmiştir. Annelerin günlük enerji alımı ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasında negatif ve orta düzey ( $r=-0,406$ ,  $p=0,000$ ) ilişki belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeyleri ile diyet yağ alım miktarları arasında negatif ve düşük korelasyon ( $r=-0,255$ ,  $p=0,019$ ) belirlenmiştir. Diyetten gelen enerjinin yüzde oranı, tekli doymamış yağ asitleri alımı ve doymuş yağ asitleri alımı ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken; diyet çoklu doymamış yağ asitleri miktarı ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasında

negatif düşük düzeyde bir ilişki ( $r=-0,268$ ,  $p=0,013$ ) gözlenmiştir. Ayrıca omega-3 yağ asitleri ile anne sütü osteopontin düzeyi arasında herhangi bir ilişki belirlenmezken, omega-6 yağ asitleri alımı ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasında negatif orta düzey ilişki belirlenmiştir ( $r=-0,301$ ,  $p=0,005$ ). Bireylerin diyetlerinde günlük karbonhidrat alım miktarları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasında negatif orta derecede ilişki ( $r=-0,338$ ,  $p=0,002$ ) belirlenmiştir. Diyetle karbonhidrat alımından gelen enerjinin yüzdesi ile anne sütü osteopontin düzeyi arasında bir ilişki belirlenmezken; diyetle sükröz alımı ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasında negatif düşük düzeyde ilişki ( $r=-0,262$ ,  $p=0,015$ ) bulunmuştur. Diyet toplam posa alımı ve anne sütü osteopontin düzeyleri arasında ilişki gözlenmemiştir, ancak çözünür ve çözünmez posa olarak incelendiğinde anne sütü osteopontin düzeyi ile çözünür posa alımı arasında negatif bir korelasyon ( $r=-0,292$ ,  $p=0,007$ ) belirlenmiştir.

**Tablo 4.28.** Laktasyon döneminde bireylerin enerji, makrobesin öğeleri ve posa alımları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki

Enerji ve Besin Öğeleri	Osteopontin		
	r	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
<b>Enerji (kcal)</b>	-0,406**	< <b>0,001</b>	-
<b>Protein (g)</b>	-0,154	0,159	-
Protein (E %)	0,204	-	0,062
Bitkisel protein (g)	-0,272*	<b>0,012</b>	-
<b>Yağ (g)</b>	-0,255*	<b>0,019</b>	-
Yağ (% E)	0,013	-	0,907
Doymuş yağ (g)	-0,158	0,148	-
Doymuş yağ (% E)	0,111	-	0,314
TDYA (g)	-0,140	0,201	-
TDYA (% E)	0,123	-	0,262
ÇDYA (g)	-0,268*	<b>0,013</b>	-
ÇDYA (% E)	-0,155	-	0,156
Omega – 3 yağ asitleri (g)	-0,143	-	0,191
Omega – 6 yağ asitleri (g)	-0,301**	-	<b>0,005</b>
Kolesterol (mg)	-0,011	-	0,923
<b>Karbonhidrat (g)</b>	-0,338**	<b>0,002</b>	-
Karbonhidrat (E %)	-0,101	0,356	-
Sükroz	-0,262*	<b>0,015</b>	-
<b>Posa (g)</b>	-0,187	0,087	-
Çözünür Posa (g)	-0,292**	<b>0,007</b>	-
Çözünmez Posa (g)	-0,125	0,253	-

p<sub>1</sub>: Pearson korelasyon testi, p<sub>2</sub>: Spearman korelasyon testi, \*p<0,05, \*\*p<0,001

Araştırmaya katılan bireylerin laktasyon döneminde günlük ortalama vitamin ve mineral alım miktarları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.29’da verilmiştir. Anne sütü osteopontin düzeyi ile günlük E vitamini alımı arasında negatif bir ilişki gözlenmiştir (r=-0,273, p= 0,011). E vitamini dışındaki vitaminlerin günlük alım düzeyleri ile anne sütü osteopontin düzeyi arasında herhangi bir anlamlı ilişki belirlenmemiştir. Bireylerin laktasyon döneminde günlük mineral alım



miktarları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, magnezyum dışındaki ( $r = -0,245$ ,  $p = 0,024$ ), minerallerin günlük alım miktarları ile anne sütü osteopontin düzeyi arasında herhangi bir anlamlı ilişki belirlenmemiştir.

**Tablo 4.29.** Laktasyon döneminde bireylerin vitamin ve mineral alımları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki

Vitamin ve Mineraller	Osteopontin		
	r	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
A vitamini (mcg)	-0,013	-	0,903
E vitamini (mg)	-0,273*	<b>0,011</b>	-
C vitamini (mg)	-0,016	0,887	-
Tiamin (mg)	-0,121	0,268	-
Riboflavin (mg)	-0,075	0,495	-
Niasin (mg)	-0,096	0,382	-
B6 vitamini (mg)	-0,172	0,116	-
Folik asit (mcg)	-0,087	0,430	-
B <sub>12</sub> vitamini (mcg)	-0,009	-	0,674
Kalsiyum (mg)	-0,153	0,162	-
Magnezyum(mg)	-0,245*	<b>0,024</b>	-
Fosfor (mg)	-0,174	0,663	-
Demir (mg)	-0,178	0,102	-
Çinko (mg)	-0,085	0,438	-
Selenyum (mg)	-0,007	-	0,947
Bakır (mg)	-0,200	-	0,066

p<sub>1</sub>; Pearson korelasyon testi, p<sub>2</sub>; Spearman korelasyon testi, \* $p < 0,05$

Bireylerin laktasyon dönemindeki besin grupları tüketim miktarları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.30'da verilmiştir. Yağ grubu dışında herhangi bir besin grubunun günlük tüketim miktarları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasında önemli bir ilişki belirlenmemiştir. Diğer yandan günlük toplam yağ alımı ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasında negatif düşük ilişki gözlenmiştir ( $r = -0,293$ ,  $p = 0,007$ ). Yağ türlerine göre değerlendirme yapıldığında; bitkisel sıvı yağ ( $r = 0,287$ ,  $p = 0,008$ ) ve tereyağı ( $r = 0,216$ ,  $p = 0,047$ )

alımında da toplam görünür yağ alımına paralel olarak negatif düşük ilişki belirlenmiştir.

**Tablo 4.30.** Laktasyon döneminde bireylerin ortalama besin grupları tüketim miktarları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki

Besin Grupları (g)	Osteopontin		
	r	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
<b>Süt grubu toplam</b>	-0,131	0,233	-
Süt	0,051	-	0,646
Yoğurt	-0,108	-	0,326
Peynir	-0,038	-	0,732
<b>Et grubu toplam</b>	-0,049	-	0,659
Kırmızı et	0,105	-	0,339
Beyaz et	-0,030	-	0,786
Diğer Şarküteri	0,165	-	0,132
Balık eti	-0,124	-	0,258
Yumurta	0,025	-	0,821
Kurubaklagil	-0,213	-	0,050
<b>Tahıl – ekmek grubu</b>	-0,180	0,100	-
<b>Sebze grubu</b>	0,103	-	0,347
<b>Meyve grubu</b>	0,081	-	0,459
<b>Yağlı tohum – çekirdek</b>	-0,157	-	0,152
<b>Toplam görünür yağ</b>	-0,293**	-	<b>0,007</b>
Bitkisel sıvı yağlar	-0,287**	-	<b>0,008</b>
Tereyağı	-0,216**	-	<b>0,047</b>
<b>Tatlılar (şeker, çikolata, bal vb)</b>	-0,156	-	0,153
<b>Kahve</b>	-0,071	-	0,519
<b>Çay</b>	0,182	-	0,095

p<sub>1</sub>; Pearson korelasyon testi, p<sub>2</sub>; Spearman korelasyon testi, \*p<0,05

Araştırmaya katılan bireylerin diyet inflamatuvar indeksi ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.31’de sunulmuştur. Diyet inflamatuvar indeksi ile anne sütü osteopontini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

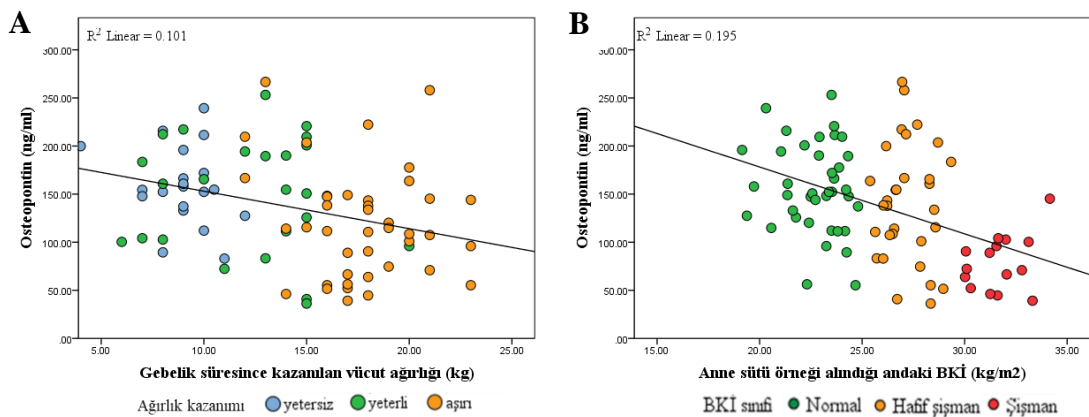
**Tablo 4.31.** Diyet İnflamatuvar İndeksi ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki

Diyet inflamatuvar indeksi	Osteopontin	
	r	p
Diyet inflamatuvar indeksi	0,068	0,539

*p*: Spearman korelasyon testi

#### 4.6. Anne Sütü Osteopontin Düzeyi Üzerinde Maternal Etmenlerin Etkisinin Regresyon Model Analizi ile Değerlendirilmesi

Anne sütü osteopontini ile ilişkili olduğu belirlenen değiştirilebilir maternal beslenme etmenlerinin anne sütü osteopontin düzeyi üzerine etkileri regresyon modellemesi ile daha detaylı analiz edilmiş ve hem gebelik dönemindeki ağırlık artışının hem de laktasyon dönemindeki BKİ artışının anne sütü osteopontin düzeylerinin azalmasına neden olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bireylerin gebelikteki ağırlık kazanımları ve laktasyondaki BKİ’nin anne sütü osteopontini ile ilişkisi Şekil 4.1’de korelasyon grafiği olarak sunulmuştur.



**Şekil 4.1. A.** Gebelikte ağırlık kazanımı AS osteopontin düzeyi ile ilişkisi ( $r = -0,441$ ,  $p<0,05$ , Spearman korelasyon). **B.** Laktasyon dönemindeki BKİ’nin AS osteopontin düzeyi ile ilişkisi ( $r = -0,352$ ,  $p<0,05$ , Pearson korelasyon).

Araştırmaya katılan bireylerin gebelik dönemindeki vücut ağırlığı kazanımı ve laktasyon dönemi BKİ'lerinin anne sütü osteopontin düzeyi ile ilişkisine yönelik regresyona analizi sonuçları Tablo 4.32'de sunulmuştur. Bireylerin BKİ değerleri ve gebelikte vücut ağırlığı kazanımı değerleri tek tek regresyon modeline dahil edilmiş, ardından her iki bileşenin de dahil edildiği bir modelleme yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre gebelik döneminde yeterli ağırlık kazanımının üzerinde fazladan kazanılan vücut ağırlığı anne sütü osteopontin düzeyinde azalma ile sonuçlanmaktadır ( $\beta = -3,896$ ,  $p=0,003$ ).

Laktasyon döneminde anne BKİ düzeylerindeki artışın da anne sütü osteopontin miktarında azalma ile ilişkili olduğu gözlenmiştir ( $\beta = -5,187$ ,  $p=0,002$ ). Her iki bileşen modele birlikte dahil edildiğinde de sonuç değişmemektedir, aksine modelin gücü artmaktadır ( $R^2=0,255$ ,  $F=14,026$ ,  $p=0,000$ ) (Tablo 4.31)

**Tablo 4.32.** Anne sütü osteopontin düzeyi ile gebelikte ağırlık kazanımı ve laktasyon dönemi BKİ arasındaki ilişkiye yönelik regresyon analizi

Maternal Özellik	Anne sütü osteopontin düzeyi				
	$\beta$	Standart hata	%95 güven aralığı		p
			Alt	Üst	
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-5,187	1,580	-8,330	-2,045	0,002*
<b>Model bilgileri: R=0,339, R<sup>2</sup>=0,195, F=10,781, p=0,002</b>					
<b>Gebelikte</b>					
ağırlık kazanımı (kg)	-3,896	1,275	-6,432	-1,360	0,003*
<b>Model bilgileri: R=0,318, R<sup>2</sup>=0,101, F=9,339, p=0,003</b>					
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-6,267	1,524	-9,298	-3,237	0,000**
<b>Gebelikte</b>					
ağırlık kazanımı (kg)	-3,048	1,186	-5,407	-0,689	0,012*
<b>Model bilgileri: R=0,505, R<sup>2</sup>=0,255, F=14,026, p=0,000</b>					

\* $p < 0,001$ 

Araştırmaya katılan bireylerin enerji ve besin ögesi alımlarının anne sütü osteopontin düzeyi ile ilişkisinin regresyon modeli ile detaylı değerlendirilmesi Tablo 4.33'te yer almaktadır. Bireylerin enerji alımlarındaki artışın anne sütü osteopontin düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu gözlenmektedir ( $\beta = -0,038$ ,  $p = 0,001$ ). Bireylerin makro ve mikro besin ögesi alımları ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişkinin enerji alımı ve BKİ değerlerine göre düzeltilmesinin ardından yapılan regresyon incelemesinde makro ve mikro besin öğeleri ile posa alım düzeylerinin enerji alımı ve BKİ'den bağımsız olarak anne sütü osteopontin düzeyleri ile ilişkili olmadıkları belirlenmiştir ( $R^2 = 0,184$ ,  $F = 2,936$ ,  $p = 0,012$ ).

**Tablo 4.33.** Bireylerin enerji ve besin ögeleri alımının anne sütü osteopontin düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik regresyon analizi

Enerji ve Besin Ögeleri	Anne sütü osteopontin düzeyi				
	$\beta$	Standart hata	%95 güven aralığı		p
			Alt	Üst	
Enerji (kkal)	-0,038	0,011	-0,059	-0,016	0,001*
<b>*Model bilgileri: R=0,358, R<sup>2</sup>=0,128, F=12,210, p=0,001</b>					
Bitkisel protein (g)	0,350	1,261	-2,160	2,861	0,782
Yağ (g)	-0,272	0,251	-0,772	0,227	0,281
Karbonhidrat (g)	-0,187	0,097	-0,381	0,007	0,059
Çözünebilir posa (g)	-4,409	3,032	-10,445	1,626	0,150
E vitamini (mg)	-0,472	0,639	-1,743	0,799	0,462
Magnezyum (mg)	0,048	0,141	-0,233	0,330	0,734

**\*\*Model bilgileri: R=0,429, R<sup>2</sup>=0,184, F=2,936, p=0,012**

\*Model BKİ'ye ve gebelikte ağırlık kazanımına göre düzeltilmiştir. Normal dağılımı sağlamayan veriler için logaritmik dönüşüm yapılmıştır.

\*\* Model BKİ'ye ve enerji alımına göre düzeltilmiştir.

Normal dağılımı sağlamayan veriler için logaritmik dönüşüm yapılmıştır.

#### 4.6. Anne Sütündeki Osteopontin Düzeyi ile Bebeğin Büyüme ve Sağlık Durumunun İlişkilendirilmesi

Bu bölümde anne sütü osteopontin düzeyinin bebeğe ait büyüme ve sağlık durumu ile olası ilişkisi incelenmiştir. Bazı analizlerde osteopontin düzeyinin sınıflanarak karşılaştırmaları yapılmıştır. Bu karşılaştırmalarda Tablo 4.22'de gösterilen anne sütü osteopontin düzeylerinin 25, 50 ve 75. persentil kesim noktaları temel alınarak gruplama yapılmıştır. 25. persentil değerinin altında osteopontin içeren anne sütlerinin düşük düzeyde osteopontin içerdiği (n=20), 25-75. persentil değerleri arasında osteopontin içeren anne sütü örneklerinin normal düzeyde osteopontin içerdiği (n=44), ve 75. persentil değerinin üzerinde osteopontin içeren anne sütü örneklerinin yüksek düzeyde osteopontin içerdiği (n=21) kabul edilmiştir.

Araştırmaya katılan annelerin bebeklerinin anne sütü osteopontin düzeylerine göre doğumda, birinci ve üçüncü aydaki vücut ağırlıklarının boy uzunluklarının ve baş çevrelerinin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (SS), alt ve üst değerleri Tablo 4.34'te verilmiştir. Doğumda, anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bebeklerin ortalama vücut ağırlığı  $3224 \pm 272,9$  g, normal olan bebeklerin  $3341 \pm 360,4$  g ve yüksek olan bebeklerin  $4597 \pm 402,5$  g olarak belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğum ağırlıkları ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Birinci ayda, anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bebeklerin ortalama vücut ağırlığı  $4129 \pm 322,6$  g, normal olan bebeklerin  $3531 \pm 457,1$  g ve yüksek olan bebeklerin  $3150 \pm 373,8$  g olarak belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğum ağırlıkları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında bu istatistiksel farkın anne sütü osteopontin düzeyinin düşük olduğu gruptan kaynaklandığı gözlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeyi normal ve yüksek olan bebeklerin birinci ay vücut ağırlığı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan grubun vücut ağırlığı ortalamasının diğer iki gruptan anlamlı ölçüde düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Üçüncü ayda; anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bebeklerin ortalama vücut ağırlığı  $5936 \pm 356,6$  g, normal olan bebeklerin  $6341 \pm 504,3$  g ve yüksek olan bebeklerin  $6553 \pm 420,0$  g olarak belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğum ağırlıkları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında bu istatistiksel farkın anne sütü osteopontin düzeyinin düşük olduğu gruptan kaynaklandığı gözlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeyi normal ve yüksek olan bebeklerin üçüncü ay vücut ağırlığı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan grubun vücut ağırlığı ortalamasının diğer iki gruptan anlamlı ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Doğumda, anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bebeklerin ortalama boy uzunluğu  $48,7 \pm 2,0$  cm, normal olan bebeklerin  $50,1 \pm 1,8$  cm ve yüksek olan bebeklerin  $49,9 \pm 1,4$  cm olarak belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğum boyları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Birinci ayda; anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan

bebeklerin ortalama boy uzunluğu 53,6 ± 1,3 cm, normal olan bebeklerin 54,7 ± 1,6 cm ve yüksek olan bebeklerin 54,8 ± 1,3 cm olarak belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin birinci ay boyları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p<0,05). Üçüncü ayda; anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bebeklerin ortalama boy uzunluğu 61,3 ± 2,3 cm, normal olan bebeklerin 62,8 ± 2,9 cm ve yüksek olan bebeklerin 64,0 ± 2,7 cm olarak belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin üçüncü ay boyları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p<0,05). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında hem doğumda hem birinci ayda hem de üçüncü ayda ki bebek boy ortalamalarının anne sütü osteopontin düzeyi normal ve yüksek olan gruplarda benzer olduğu gözlenmiştir (p>0,05). Ancak anne sütü osteopontini düşük olan grubun ortalama boy uzunluğu hem doğumda hem birinci ayda hem de üçüncü ayda diğer iki gruptan anlamlı derecede kısa olduğu belirlenmiştir (p<0,05).

Doğumda, anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bebeklerin ortalama baş çevresi 34,3 ± 0,9 cm, normal olan bebeklerin 34,5 ± 1,0 cm ve yüksek olan bebeklerin 34,4 ± 0,8 cm olarak belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğumda ölçülen baş çevrelerinin ortalamaları arasında anlamlı fark belirlenmemiştir (p>0,05). Birinci ayda; anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bebeklerin ortalama baş çevresi 36,6 ± 0,9 cm, normal olan bebeklerin 37,2 ± 1,1 cm ve yüksek olan bebeklerin 37,4 ± 1,1 cm olarak belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin birinci ay baş çevresi ölçümleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p<0,05). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında bu istatistiksel farkın anne sütü osteopontininin düşük olduğu gruptan kaynaklandığı gözlenmiştir. Anne sütü osteopontini normal ve yüksek olan gruplardaki bebeklerin baş çevresi ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmazken, anne sütü osteopontini düşük olan grubun baş çevresi ölçüm ortalamalarının diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Üçüncü ayda; anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bebeklerin ortalama baş çevresi 41,1 ± 1,3 cm, normal olan bebeklerin 40,9 ± 1,1 cm ve yüksek olan bebeklerin 41,2 ± 0,9 cm olarak belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin üçüncü ayda ölçülen baş çevrelerinin ortalamaları arasında anlamlı fark belirlenmemiştir (p>0,05).



**Tablo 4.34.** Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğumda, birinci ve üçüncü aydaki vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ve baş çevresölçümlerinin ortalaması ( $\bar{X}$ ), standart sapma (SS), alt ve üst değerleri

Osteo- pontin	Vücut ağırlığı (g)														
	Doğum						1. ay			3. ay					
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	$p_1$	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	$p_2$	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	$p_1$
Düşük	3224	272,9	2880	3950	0,087	4129 <sup>a</sup>	322,6	3400	4640		5936 <sup>a</sup>	356,6	5400	6600	
Normal	3341	360,4	2570	4250	0,087	4531 <sup>b</sup>	457,1	3650	5400	0,001*	6341 <sup>b</sup>	504,3	5400	7280	0,000**
Yüksek	3150	373,8	2500	3910		4597 <sup>b</sup>	402,5	3770	5100		6553 <sup>b</sup>	420,0	5790	7140	

Osteo- pontin	Boy uzunluğu (cm)														
	Doğum						1. ay			3. ay					
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	$p$	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	$p$	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	$p$
Düşük	48,7 <sup>a</sup>	2,0	46,0	52,0		53,6 <sup>a</sup>	1,3	51,0	55,0		61,3 <sup>a</sup>	2,3	59,0	65,5	
Normal	50,1 <sup>b</sup>	1,8	46,0	53,0	0,032*	54,7 <sup>b</sup>	1,6	51,0	57,0	0,014*	62,8 <sup>b</sup>	2,9	59,0	73,0	0,003*
Yüksek	49,9 <sup>b</sup>	1,4	48,0	53,0		54,8 <sup>b</sup>	1,3	52,0	57,0		64,0 <sup>b</sup>	2,7	60,0	72,0	

Osteo- pontin	Baş Çevresi (cm)														
	Doğum						1. ay			3. ay					
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	$p$	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	$p$	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	$p$
Düşük	34,3	0,9	33,0	36,0		36,6	0,9	35,0	38,0		41,1	1,3	38,5	43,5	
Normal	34,5	1,0	33,0	36,0	0,507	37,2	1,1	35,0	38,5	0,019	40,9	1,1	39,0	43,5	0,367
Yüksek	34,4	0,8	33,0	36,0		37,4	1,1	35,0	38,5		41,2	0,9	40,0	43,0	

$p_1$ ; ANOVA testi,  $p_2$ ; Kruskal Wallis H testi, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ . İkili gruplar arasındaki anlamlı fark; farklı küçük harfler ile ifade edilmiştir. İkili grup karşılaştırmalarında;  $p_1$ ; Mann-Whitney U testi  $p_2$ ; Bağımsız gruplar t - testi

Araştırmaya katılan bireylerin anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğumdan başlayarak üç aylık laktasyon dönemi süresince ateş yükselmesi nedeniyle hastaneye başvurma sayılarının ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (SS), alt ve üst değerleri Tablo 4.35'te sunulmuştur. Elde edilen veriye göre anne sütü osteopontin düzeylerinin azalması bebeklerde ateş nedeniyle hastaneye başvurma sayısının artması ile sonuçlanmaktadır. En düşük hastaneye başvurma sayısı olan bebekler ( $0,3 \pm 0,5$ ) anne sütü osteopontin düzeyinin yüksek olduğu bebeklerdir ( $p < 0,05$ ). En yüksek ateşlenme ile hastaneye başvurma sayısı ortalaması ise  $1,8 \pm 1,1$  ile anne sütü osteopontin düzeyi en düşük olan gruptadır. Tüm gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.35.** Anne sütü osteopontin düzeylerine göre bebeklerin doğumdan başlayarak ateş yükselmesi nedeniyle hastaneye başvurma sayılarına göre dağılımı

Osteopontin düzeyi	Hastaneye Başvurma Sayısı				p
	$\bar{X}$	SS	Alt	Üst	
Düşük	1,8 <sup>a</sup>	1,1	0	4	<0,001**
Normal	0,9 <sup>b</sup>	0,9	0	3	
Yüksek	0,3 <sup>c</sup>	0,5	0	1	

p; Kruskal Wallis H test, \*\* $p < 0,001$ .

İkili gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı fark; farklı küçük harfler ile ifade edilmiştir (p; Mann Whitney U test).

## 5. TARTIŞMA

Matür anne sütündeki osteopontin düzeyi hakkında fikir edinmek, bu düzeyi etkilemesi olası maternal faktörleri ve anne sütü osteopontin düzeyi ile yeni doğan sağlığı arasındaki olası ilişkiyi araştırmak amacıyla planlanan bu araştırmanın tartışma bölümü, bulgular ile uyumlu olacak düzende altı bölümde sunulmuştur.

Birinci bölümde annelere ilişkin genel özellikler, ikinci bölümde annelerin antropometrik özellikleri, üçüncü bölümde annelerin beslenme durumlarına ilişkin bulgular, dördüncü bölümde bebeklere ait özellikler, beşinci bölümde anne sütü osteopontin düzeyi ve maternal etmenler ile ilişkisi, son olarak altıncı bölümde ise anne sütü osteopontin düzeyinin bebeğe ait büyüme ve sağlık çıktıları ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

### 5.1. Bireylere İlişkin Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

Maternal yaş etkisi bir eşik etkisi oluşturmaktan ziyade yıllar içerisinde artan farklı etmenlerle de ilişkili dinamik bir etki oluşturduğundan ileri maternal yaşın genel kabul görmüş evrensel bir tanımı yoktur. Ancak özellikle 30'lu yaşların ortalarından sonra kadınlarda üreme yeteneğinin dramatik bir biçimde azaldığı ve yine bu yaşlardan sonra gebe kalan kadınlarda hipertansiyon ve diyabet gibi maternal komplikasyonlar ile düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, ölü doğum gibi prenatal komplikasyonların gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (269-271).

Günümüzde değişen yaşam koşulları ve algısı ile birlikte son elli yıl içerisinde kadınlarda ilk gebelik yaşının artmakta olduğu gözlenmektedir. Amerika'da 2000-2014 yılları arasında 35 yaşından sonra ilk gebeliğini yaşayan kadınların oranı %23 artmış, aynı zamanda kadınlarda ilk gebelik yaşı ortalama 21,4 yıldan 26,3 yıla yükselmiştir (272, 273). Kanada (ortalama ilk gebelik yaşı 29,4 yıl), İsviçre (ortalama ilk gebelik yaşı 28,3 yıl) ve Hollanda (ilk gebelik yaşı ortalama 28,7 yıl) gibi birçok gelişmiş ülke de de benzer tablo gözlenmektedir (274, 275). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA) – 2013 raporunda Türkiye'ye ait verilerin de yakın paralellikte değiştiği dikkat çekmektedir. Raporda Türkiye'nin doğum hızları verisine göre 1978'den 2003 yılına kadar en yüksek doğum hızı 20 – 24 yaş aralığında gözlenirken

2008 yılından itibaren en yüksek doğum hızının 25 – 29 yaş aralığına yükseldiği dikkat çekmektedir (276). Yapılan bu çalışmada ise bireylerin büyük çoğunluğunun (%48,2) ilk gebelik yaşının 20 – 24 yaşları arasında olduğu gözlenmektedir. İlk gebelik yaşı ortalama  $23,7 \pm 5,2$  yıl (Tablo 4.2.), çalışmaya katıldıkları andaki yaş ortalamaları ise  $30,2 \pm 6,0$  yıldır (Tablo 4.1).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ilk gebelik yaşının artış eğiliminde olması bireylerin eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumu başta olmak üzere birçok sosyal ve çevresel etmen ile ilişkilidir. Özellikle anne eğitim düzeyi ilk gebelik yaşı ve toplam çocuk sayısının en güçlü belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Günümüzde özellikle yükseköğretim düzeyinde eğitim almış kadınların eğitim başarısı ve kariyer planlaması ile değişmekle birlikte gebelik yaşının artmış olduğu bildirilmiştir (277). TNSA – 2013 raporunda ilköğretim düzeyinden daha düşük eğitim seviyesine sahip kadınların %17'sinin adolesan dönemde doğum yaptığı ve bu oranın ilköğretim eğitimi ile birlikte %7,8'e, ortaokul eğitimi ile %5,1 ve lise üzeri eğitim ile %0,8'e düştüğü bildirilmiştir. Bu çalışmanın örneklemini en az ilköğretim düzeyinde eğitim almış bireyler oluşturmuştur. En az lise düzeyinde eğitim alma oranı ise %50,6'dır (Tablo 4.1). Annelerin bir işte çalışma durumu da eğitim düzeyi ile paralellik göstermektedir veri detaylı sunulmamış olmakla birlikte bu çalışma örnekleminde bulunan ve çalışan annelerin tamamı en az lise düzeyinde eğitim almıştır ve en fazla 2 çocuk sahibidir. Çalışmaya katılan bireylerin tamamı evlidir. Yaşayan çocuk sayısı TNSA – 2013 raporunda halen evli olan kadınlar için ortalama 2,23 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde yaşayan çocuk sayısı ortancası 2'dir (Tablo 4.2). Bireylerin eğitim düzeyi, bir işte çalışma durumu, yaşayan çocuk sayısı ve ilk gebelik yaşları birlikte değerlendirildiğinde verilerin Türkiye verileri ile paralel ve güncel literatür ile uyumlu olduğu gözlenmektedir.

Günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde sezaryen doğumun tıbbi endikasyonun ötesinde bazı durumlarda bireysel tercih haline dönüşmüş olması tartışma konusudur. Türkiye'de 1989 yılında bildirilen sezaryen doğum oranı %9,77 iken (278) günümüzdeki veriler neredeyse her iki doğumdan birinin (%43,1) sezaryen doğum olduğuna dikkat çekmektedir (279). Bu çalışmada sezaryen doğum oranı %38,8'dir. Bu oranın günümüz Türkiye örneklemini ile uyumlu olduğu söylenebilir.

### 5.1.1. Vitamin - Mineral Desteği Kullanımı

Mikro besin ögesi yetersizliklerinin, sağlık çıktıları ile ilişkili olduğu bilinmektedir; gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon döneminde de mikro besin ögesi yetersizlikleri hem maternal hem fetal sağlık sorunları ile ilişkilidir (280, 281). Bu nedenle gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemleri mikro besin ögesi desteklerinin en sık kullanıldığı dönemlerdir. Amerika Besin ve İlaç Dairesi (FDA) besin desteklerini; diyeti desteklemek amacıyla alınan bir veya birden fazla vitamin, mineral, aminoasit bitki veya bitkiden elde edilen bileşen, metabolit, ekstrakt (tütün hariç) içeren ürünler olarak tanımlanmıştır (282). Bu çalışmada gebelik öncesi dönemde folik asit ve multivitamin mineral desteği, gebelik döneminde demir, folik asit, D vitamini, B<sub>12</sub> vitamini, omega-3 ve multivitamin-mineral desteği, laktasyon döneminde ise demir, folik asit, D vitamini ve B<sub>12</sub> vitamini desteği kullanımı belirlenmiştir (Tablo 4.3). Herhangi bir vitamin-mineral desteği kullanımı oranı gebelik öncesi dönemde %41,2, gebelik döneminde %50,6, laktasyon döneminde ise %28,2 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.3).

Folik asit sağlıklı fetüs gelişimi için kritiktir, prekonsepsiyonel folik asit yetersizliği başta nöral tüp defekti olmak üzere konjenital malformasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Gebeliğin ilk trimesterinde gelişen embriyonik süreçler folat ilişkili olduğundan, yalnızca konsepsiyon öncesinde değil gebeliğin ilk trimesterinde de folik asit kullanımı koruyucudur (280). Cochrane veri bankasına kayıtlı tüm folik asit çalışmalarının dahil edildiği meta-analizde, perikonsepsiyonel dönemde folik asit alımının nöral tüp defektine karşı güçlü koruyucu etkisi olduğunu (RR 0,34, %95 CI = 0,18 – 0,64) raporlanmıştır (283). Folik asitin tek başına ya da diğer vitamin ve minerallerle birlikte alınması sonucu değiştirmemektedir (283). Randomize kontrollü çalışmalarla birlikte gözlemsel çalışmaların da dahil edildiği geniş çaplı diğer meta analizlerde de folik asit alımının nöral tüp defektinin gelişmesini %42 (284) - %62 (285) oranında, yinelemesini ise %69 - %100 (286) oranında azalttığı gösterilmiştir. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı politikaları doğrultusunda perikonsepsiyonel dönemde ve gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanımı önerilmektedir (287). Bu çalışmada bireylerde hem gebelik öncesi hem de gebelik döneminde en yüksek oranda takviyesi yapılan mikro besin ögesi folik asittir (sırasıyla %41,2, %43,5. Tablo 4.3). Ancak folik

asit takviyesinin gebelik öncesi ve gebeliğin 1. trimesterinde rutin olarak her bireye önerildiği düşünüldüğünde kullanım oranının yarıdan az olduğu dikkat çekmektedir. Diğer yandan, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) – 2010 raporunda gebe kadınlarda folik asit kullanım oranı %15,1 olarak belirlenmiştir (288). Ülkemizde folik asit kullanımı ve kullanım farkındalığı ile ilişkili yapılan çalışmalarda; 2004 yılında Unusan N (289), kadınların %22'sinin gebelikte folik asit kullanımı ile ilgili hiçbir bilgisinin olmadığını raporlarken, 2011 yılında Baykan ve ekibi (290) bu oranı %53,7, 2013 yılında Köken ve ekibi (291) %51,8 olarak raporlamıştır. Baykan ve ekibi (290) aynı çalışmada gebelikte folik asit kullanım oranının %81,3 olduğunu ancak gebelikte folik asit kullanan bireylerin yalnızca %12,2'sinin folik asite prekonsepsiyonel dönemde başladığını bildirmiştir. Köken ve ekibinin çalışmasında (291) ise folik asit kullanım oranı %48,6, kullanıma prekonsepsiyonel dönemde başlanma oranı ise %18,4'tür. Tüm bu veriler ile karşılaştırıldığında bu çalışmada prekonsepsiyonel folik asit kullanım oranının diğer çalışmalardan yüksek olduğu gözlenirken, gebelikte kullanım oranının benzer olduğu söylenebilir (Tablo 4.3).

Düşük prekonsepsiyonel hemoglobin ve ferritin düzeyleri fetal büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığı riskinin artması ile sonuçlanmaktadır (292). Gebelik döneminde tek başına ya da folik asit ile birlikte demir alımı demir depolarını arttırmakta ve gestasyonun ilerleyen dönemlerinde anemi gelişimini önlemektedir (293). Aynı zamanda gebelik döneminde tek başına ya da folik asit ile birlikte demir takviyesinin maternal puerperal enfeksiyon sıklığını azalttığı (RR: 0,68, 95% CI: 0,5 – 0,92) ve 34. haftadan önce doğum oranını azalttığı (RR: 0,91, 95% CI: 0,71 – 1,18) yönünde orta düzeyde kanıt bulunmaktadır (281, 294). Rutin demir desteği ile ilgili kanıt düzeyi folik asit kadar net olmasa da; gebelik döneminin anemi için önemli bir risk etmeni olması ve üreme çağındaki kadınlarda aneminin yaygın bir halk sağlığı problemi olarak tanımlanması (295), gebelikte folik asit ile birlikte rutin demir desteğini de gündeme getirmiştir (281, 294). Günümüzde DSÖ gebelikte folik asit ile birlikte demir takviyesini de önermektedir (281). TBSA – 2010 raporunda Türkiye'de gebelik döneminde anemi görülme oranı %71,8 olarak bildirilmiştir (288). Dolayısıyla ülkemizde demir yetersizliği anemisi gebelik döneminde göz önünde bulundurulması gereken konulardan biridir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın "Gebelerde Demir

Destek Programı” kapsamında gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren 6 ay ve laktasyonun ilk 3 ayı olmak üzere toplamda 9 ay demir desteği verilmektedir (296). Ancak bu bakanlık programına rağmen TBSA – 2010 raporunda gebelerde demir kullanımının %43,5 oranında olduğu rapor edilmiştir (288). Bu çalışmada ise bireylerde gebelik öncesi demir desteği kullanımı bildirilmemiş, gebelik döneminde bireylerin %16,5, laktasyon döneminde ise %9,4’ünde demir desteği kullanımı belirlenmiştir. Tüm sağlık politikaları ve ülkedeki anemi oranları değerlendirildiğinde bu çalışmada demir kullanım oranının beklenenin altında olduğu söylenebilir (Tablo 4.3).

B<sub>12</sub> vitamini normal fizyolojik süreçte karaciğerde depolanabildiğinden yetersizlik bulguları çok uzun süre yetersiz alım ya da emilim bozuklukları sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle gebelik ile birlikte rutin B<sub>12</sub> desteği alımı önerisi yoktur (280). Ancak B<sub>12</sub> yetersizliğinin de nöral tüp defekti açısından önemli bir risk etmenidir ve yüksek folik asit alımı ve/veya folik asit desteği kullanımı B<sub>12</sub> yetersizliği bulgularını maskeleyebilmektedir (297, 298). Bu nedenle prekonsepsiyonel dönemde B<sub>12</sub> düzeylerinin kontrol edilmesi ve yetersizlik varsa giderilmesi önerilmektedir (298). TBSA – 2010 verilerine göre ülkemizde gebelik döneminde B<sub>12</sub> kullanımı oranı %2,0 emzicilik döneminde ise %1,9’dur (288). Bu çalışmada gebelik öncesi B<sub>12</sub> vitamini kullanımı gözlenmemiş, gebelik döneminde %9,4, emzicilik döneminde ise %3,5 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.3).

Ülkemizde gebelerde ve üreme çağındaki kadınlarda D vitamini eksikliğinin %46-80 arasında olduğu bildirilmiştir (299, 300). D vitamini kalsiyum regülasyonunun ve kemik doku işlevlerinin yanı sıra, immün sistem gelişimi ve glukoz homeostazı için önemlidir. Fetusün D vitamini gereksinimi tamamen maternal D vitamini havuzundan karşılanmaktadır, bu nedenle gebelik öncesinde yeterli D vitamini düzeyinin sağlanması önem taşır (280). Yüksek D vitamini yetersizliği prevalansı nedeniyle de Sağlık Bakanlığı “Gebelere D vitamini Desteği” programı başlatılmıştır (301). Ancak TBSA 2010 verilerine göre ülkemizde D vitamini desteği kullanımı halen gebelikte %5,7, laktasyon döneminde %0,1 olarak bildirilmiştir (288). Bu çalışmada da D vitamini desteği kullanımına da gebelik öncesinde rastlanmamış,

gebelik döneminde %1,2, laktasyon döneminde ise %10,6 oranında D vitamini kullanımını gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Bu çalışmada gebelik öncesi dönem ve emzirme döneminde omega-3 kullanımı rapor edilmezken gebelik döneminde bireylerin %5,9'unun omega-3 desteği kullandığı gözlenmiştir (Tablo 4.3). Maternal omega-3 yağ asitleri alımının sağlıklı retina ve beyin gelişimi için elzem olduğu ve maternal omega-3 yağ asitleri alımının sıklıkla istenilen düzeyde olmadığı bilinmektedir. Ancak buna rağmen var olan veriler maternal omega-3 desteğinin nörolojik gelişim, kognitif gelişim ve görme keskinliği üzerine çok az ya da hiç etkisi olmadığı bildirilmiştir (302, 303). Dolayısıyla omega-3 desteğinin gebelik döneminde rutin önerisi yoktur. TBSA-2010 raporunda da gebelik ya da laktasyon döneminde omega-3 kullanımına değinilmemiştir (288).

Çalışmada kullanımı bildirilen vitamin – mineral desteklerinden sonuncusu multivitamin – mineral destekleridir. Dünya Sağlık Örgütü özellikle gebelik döneminde maternal ve prenatal çıktılarının iyileştirilmesi amacıyla multivitamin – mineral desteklerinin kullanımını önermemektedir (281). Folik asit ve demir gibi bazı mikro besin öğelerinin gebelikte kullanımının olumlu etkileri iyi anlaşılmış olmasına karşın diğer birçok mikro besin ögesi için aynı durum söz konusu değildir. Dolayısıyla var olan kanıt düzeyi birçok vitamin ve mineralin bir arada destek olarak kullanılması yerine rutin demir ve folik asit kullanımı ile birlikte yetersizliği olan diğer mikro besin öğelerinin desteklenmesinin daha güvenli olduğuna işaret etmektedir (281, 304). Çoklu vitamin – mineral desteğinin yalnızca folik asit ve demir desteği kullanımına herhangi bir üstünlüğünün olmamasına (281, 304) karşın demir ve folik asit desteği kullanımından daha maliyetli olduğu bildirilmiştir (281). Ancak TBSA – 2010 verilerine göre ülkemizde gebelik döneminde demirden sonra en sık kullanılan desteğin %27,1 oran ile multivitamin – mineral desteği olduğu gözlenmektedir (288). Bu çalışmada ise gebelik öncesi multivitamin – mineral kullanım oranı %9,4, gebelik döneminde ise %11,8 olarak belirlenirken, laktasyon döneminde multivitamin – mineral kullanımına rastlanmamıştır (Tablo 4.3).

Bu çalışmadan elde edilen gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemlerde vitamin – mineral desteği kullanımı ile ilgili elde edilen veriler bazı noktalarda TBSA-2010 verileri ile örtüşmekle birlikte birçok noktada farklılık



göstermektedir. Özellikle laktasyon döneminde bu çalışma örnekleminin vitamin – mineral kullanım oranı TBSA-2010 verilerinden oldukça yüksektir. Bunun dışında çalışmada TBSA'dan farklı olarak omega-3 desteği kullanan bireylere de rastlanmıştır. Bu ve önceki paragraflarda tartışılan diğer farklılıklar örneklemin Ankara gibi kentselleşmenin yoğun olduğu bir ilden seçilmesi, eğitim seviyesinin ülke genelinden bir miktar daha yüksek olması ve TBSA-2010'da destek kullanımının yalnızca geriye dönük 1 hafta için sorgulanmış olması gibi birçok farklı etmenle ilişkilendirilebilir. Ancak TBSA-2010 ve bu çalışmanın verilerinin işaret ettiği ortak bir sonuç bulunmaktadır; ülkemizde üreme çağındaki, gebelik dönemindeki ve laktasyon dönemindeki kadınlar halen uygun tür ve miktarda mikronutrient desteğini uygun zamanda kullanmamaktadır. Bu noktada ulusal politikaların daha aktif hale getirilmesi, daha iyi sunulması, gerekirse yenilenmesi/geliştirilmesi bu sonuçları değiştirme ve farkındalığı artırma konusunda atılabilecek en iyi adım olacaktır.

### **5.1.2. Bitkisel Destek Kullanımı**

Gebelik ve laktasyon döneminde birçok annenin daha doğal ve sağlıklı olduğu düşüncesi ile bitkisel ürünlerin kullanımına yöneldiği bilinmektedir. Bitkiler asırlardır terapötik amaçlarla kullanılmıştır, günümüzde 120'nin üzerinde tıbbi ilaç türü yalnızca bitkilerden üretilmektedir (305, 306). Ancak bitkisel ürünlerin saflığının ve içerik yoğunluğunun kontrol edilememesi, tüketim dozlarının düzenlenememesi, diğer besin ve ilaçlar ile etkileşimleri ve farklı fizyolojik süreçlerde oluşturabileceği farklı yanıtların öngörülememesi nedeniyle kullanımı özellikle gebelik ve laktasyon döneminde önerilmemektedir (307, 308). Yapılan çalışmalarda kullanılan bazı bitkisel destek ürünlerinin reçete edilen ilaçlar ile etkileşime girerek tehlikeli olabilecek beklenmeyen etkiler yarattığı (309, 310) ve birçok olguda gebelik komplikasyonlarına neden olduğu bildirilmiştir (311-314). Bu çalışmadan elde edilen veriler, gebelik döneminde bitkisel destek kullanım oranının %22,4, laktasyon döneminde ise %42,4 olduğunu göstermektedir (Tablo 4.4). Amerika'da gebelik döneminde bitkisel destek kullanım oranının %5-15 olduğu (315, 316), Avrupa'da ise bu oranın %58'lere kadar çıktığı bildirilmiştir (317). Bu oranlar yüksek gibi görünse de kullanılan bitkisel destek türü detaylandırıldığında gebelik döneminde bireylerin bitkisel destek olarak yalnızca ıhlamur çayı (%22,4) tükettiği, laktasyon döneminde ise ıhlamur (%20), rezene (%5,9)

veya anne çayı (%21,%) tükettiği görülmektedir (Tablo 4.4). Bireylerin hiçbirinde bitkisel ekstrakt, tablet ya da özelleştirilmiş ürün kullanımı görülmemiş, günlük bitki çayı tüketimi de 3 fincan/gün üzerine çıkmamıştır. Ayrıca anne çayları kısmi de olsa içeriği bilinen annelerin kullanımı için geliştirilmiş kontrollü ürünlerdir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmanın örnekleminde riskli bir bitkisel destek kullanımı bulunmadığı çıkarımı yapılabilir. TBSA – 2010 raporunda gebelik döneminde bitkisel destek kullanımı ayrı olarak ele alınmasa da gebelikte günlük bitki çayı tüketiminin %9,8 oranında olduğu bildirilmiştir (288). Bu çalışmada annelerin bitkisel destek olarak yalnızca bitki çayı tükettikleri düşünüldüğünde bu veri karşılaştırma amaçlı kullanılabilir ve bu çalışmanın örnekleminde bitki çayı/bitkisel destek kullanım oranının ülke genelinden daha yüksek olduğu söylenebilir. Yine bu çalışmada bitkisel destek kullanımının en sık nedenleri gastrointestinal sorunlarını azaltmak, stresi azaltmak, anne sütünü arttırmak ve bebekte gaz sorununu azaltmak olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.4).

### 5.1.3. İlaç Kullanımı

Günümüzde gebelikte ilaç kullanımı yaygındır (318, 319). Ülkemizde yapılan bir çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde hasteneye başvuran gebe bireylerin %90'ında birden fazla ilaç etken maddesine rastlanmıştır (320). Ancak gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınlar yüksek risk nedeniyle ilaç güvenlik çalışmalarına dahil edilemediğinden, gebelik ve laktasyon döneminde ilaç kullanımının anne ve fetüs sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri ve uygun doz ayarlaması ile ilgili bilinenler oldukça sınırlıdır (318, 321). Annenin değişen fizyolojisi ve fetüs gelişimi ilaç metabolizmasını ve etkilerini öngörülemez hale getirmektedir (321). Günümüzde kullanılan tıbbi ilaçların <%10'undan daha azının FDA tarafından gebelikte kullanımı onaylanmıştır (318). Yapılan çalışmalarda özellikle reçetesiz ilaçların gebelik ve laktasyonda kullanım sıklığının %65-80'e kadar yükselebildiği bildirilmiştir (322-324). Bu çalışmada gebelik döneminde ilaç kullanımı %44,7, laktasyon döneminde ise %48,2 olarak belirlenmiştir. Kullanılan ilaç türleri detaylandırıldığında ise gebelik ve laktasyon döneminde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı saptanmıştır. En sık kullanılan ilaç türünün gebelikte antibiyotikler, laktasyon döneminde ise antibiyotikler ile birlikte nonsteroid

antiinflamatuvar ilaçlar olduğu belirlenmiştir. En sık ilaç kullanım nedenleri; nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar için baş ağrısı, antibiyotikler için idrar yolu enfeksiyonları ve proton pompa inhibitörleri için dispepsidir (Tablo 4.5). Çalışmadan elde edilen ilaç kullanım sıklığı verilerinin literatür ile karşılaştırıldığında ortalama düzeyde olduğu söylenebilir, çalışmaya katılan annelerin tamamı ilaç kullanımının sağlık personelinin denetiminde olduğunu bildirmiştir.

#### **5.1.4. Sigara ve Alkol Kullanımı**

Maternal sigara kullanımı ve alkol tüketiminin maternal ve fetal zararları tartışma götürmeyecek kadar net tanımlanmış olup, annenin gebelik döneminde varsa sigara ve alkol kullanımını tamamen bırakması gereklidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada gebelikte sigara kullanım oranının %11,9- 23,9 arasında değiştiği gözlenmektedir (325-329). Bu çalışmada gebelikte sigara kullanım oranı %16,5, laktasyonda %15,3, gebelik öncesinde %40,0 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.6). Gebelik öncesi sigara kullanım sıklığının bu kadar yüksek olması gebelik ve laktasyon dönemlerindeki sigara kullanım oranlarının bir miktar daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Bireyler çeşitli nedenlerle gebelik ve laktasyon döneminde sigara kullanımını saklayabilir, ya da yanıltıcı bilgi verebilirler. Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada gebelik öncesi sigara kullanımının %26,6, gebelik döneminde %11,9 olduğunun bildirilmiş olması bu çıkarımı güçlendirmektedir. Çalışma örneklemindeki hiçbir annede gebelik ve laktasyon döneminde alkol kullanımı bildirilmemiştir (Tablo 4.6).

#### **5.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi**

Gebelik öncesi BKİ ve gestasyonel ağırlık kazanımı bebeğin doğum ağırlığı ve gebelik süresi üzerine bağımsız ancak kümülatif etkiye sahiptir (266, 330-332).

Gebelik öncesi BKİ’nin sağlıklı aralığın üzerinde olması ve bu düzeyin üzerindeki her bir birim BKİ artışı, maternal ve fetal komplikasyonların oluşum riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir (266, 333-335). Gebelik öncesinde hafif şişman ve obez bireylerde gebelik döneminde; erken gebelik kaybı (336), gestasyonel diyabet

(337), gebelik ile ilişkili hipertansiyon (338), preterm doğum (339) ve postterm doğum (340) riskinin, doğum sırasında; doğumda ve anestezide zorluklar (341, 342), acil sezaryen doğum endikasyonlarının gelişimi (272, 274), doğum sonrası ise; venöz tromboembolizm (338), enfeksiyon (272, 338), postpartum depresyon gelişimi (275) gibi maternal risklerin arttığı gözlenmiştir. Yine gebelik öncesinde hafif şişman ve obez olan olmanın konjenital anomali gelişimi (343), düşük doğum ağırlığı (339), prematürelilik (339), asfiksi ve ölüm (344, 345), makrozomi (337, 346), nörogelişimsel sorunlar (347, 348) ve astım (349) gibi fetal riskleri de arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca bazı etkilerin kronik dönemde ortaya çıkabileceği de düşünülmektedir, örneğin; hafif şişman ve obez bireylerin bebeklerinde çocuklu çağı obezitesi gelişim oranının artmış olduğu belirlenmiştir (350). TBSA – 2010 verilerine göre ülkemizde gebelik öncesi kadınlarda ortalama vücut ağırlığı  $61,5 \pm 1,7$  kg, BKİ  $24,4 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir (288). Bu çalışmada da benzer şekilde bireylerin gebelik öncesi ortalama vücut ağırlığı  $62,2 \pm 8,5$  kg, ortalama BKİ'si  $23,6 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir (Tablo 4.7). Ortalamalar incelendiğinde örneklemin gebelik öncesi vücut ağırlığı ve BKİ düzeyleri sağlıklı aralıkta gibi görünmesine karşın daha iyi değerlendirme yapabilmek için bireylerin BKİ gruplarına göre dağılımına bakmak yararlı olacaktır. Dağılım incelendiğinde; bireylerin %5,9'unun zayıf, %24,7'sinin hafif şişman, %9,4'ünün şişman sınıfında yer aldığı görülmektedir (Tablo 4.8).

Bireylerin gebelik öncesi BKİ'si sağlıklı aralıkta olsa dahi; vücut ağırlığı kazanımının alt ve üst sınırlarında gebelik komplikasyonlarının arttığı bilinmektedir (351). IOM'un BKİ'ye göre vücut ağırlığı kazanımı önerilerinin altında vücut ağırlığı kazanan annelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum görülme oranının (351, 352), önerilerin üzerinde vücut ağırlığı kazanımında ise makrozomi, neonatal hipoglisemi, sezaryen doğum, gestasyonel diyabet ve gebeliğe bağlı hipertansiyon görülme oranının arttığı bildirilmiştir (352). Ayrıca aşırı gestasyonel vücut ağırlığı kazanımının aynı zamanda neonatal adipoziteyi (353) ve çocukluk çağı obezitesi gelişimi riskini (354) arttırdığı gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal veri bankası 2012-2013 yılları arasında IOM önerileri baz alınarak değerlendirme yapıldığında gebelikte uygun ağırlık kazanan bireylerin oranını %32 olarak bildirmiştir. Bireylerin %20'si yetersiz, %48'i ise önerilerin üzerinde ağırlık kazanmıştır (355). Bu çalışmada da IOM önerileri doğrultusunda değerlendirildiğinde

benzer şekilde önerilerin üzerinde ağırlık kazanımı oranı %48, önerilenin altında ağırlık kazanımı oranı %24 olarak belirlenmiştir. Bireylerin yalnızca %28'inin gebelik döneminde uygun ağırlık kazanımını sağladığı gözlenmiştir (Tablo 4.10). Daha detaylı inceleme yapıldığında gebelikte aşırı ağırlık kazanımının hafif şişman ve şişman olmak ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir. Gebeliğe sağlıklı BKİ ile başlayan bireylerde önerilenin üzerinde ağırlık kazanımı oranı %41,2 iken; bu oran hafif şişman bireylerde %71,4, şişman bireylerde ise %62,5 olarak belirlenmiş, gruplar arası dağılım farkı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.10). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal veri bankası verilerine göre de gebelikte aşırı ağırlık kazanan bireylerin %62'sinin hafif şişman %56'sının ise şişman olduğu bildirilmiştir (355). Dolayısıyla gebeliğe başlangıç ağırlığı aslında gebelikte uygun olmayan ağırlık kazanımının düzeltilebilir etmenlerinden bir tanesidir denilebilir. Bu nedenle Amerikan Kadın Doğum ve Jinekoloji Uzmanları Derneği'nin (ACOG) da önerdiği üzere doğum öncesi ya da gebelikte şişman ve obez olan bireylere mutlaka beslenme danışmanlığı verilmelidir. Doğum öncesinde sağlıklı BKİ'ye sahip olan bireylerde ise gebelikte vücut ağırlığı kazanımı takip edilmeli ve aşırı vücut ağırlığı kazanımı belirlenen olgularda da beslenme danışmanlığı planlanmalıdır (356).

Gebelikte önerilenin üzerinde vücut ağırlığı kazanımının uzun dönem maternal etkilerinden bir tanesinin de annenin sağlıklı vücut ağırlığına geri dönme olasılığının azalması olduğu bildirilmiştir (357). Bu çalışmada bireylerin gebeliğe başlangıçta ortalama  $23,6 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> iken laktasyonun üçüncü ayında ortalama BKİ'nin 25,8 kg/m<sup>2</sup>'ye yükseldiği gözlenmiştir (Tablo 4.7). Ek olarak; bireylerin gebeliğe başlangıç BKİ dağılımları ile laktasyonun üçüncü ayındaki BKİ dağılımları arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Gebeliğe başlangıçta bireylerin %5,9'unun zayıf, %24,7'sinin hafif şişman, %9,4'ünün şişman olduğu belirlenirken, laktasyonun üçüncü ayında örnekleme zayıf birey belirlenmemiş, hafif şişman ve şişman olma oranlarının da sırasıyla %36,5 ve % 17,6'ya yükseldiği gözlenmiştir (Tablo 4.8). Bu durum bireylerin takip eden gebeliklerine daha yüksek vücut ağırlığı ile başlayacaklarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (358).

### 5.3. Bireylerin Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Laktasyon, hem anne hem de bebek sağlığına birçok açıdan katkıda bulunan doğal bir süreçtir. Laktasyon döneminde beslenme ise, anne sağlığını, annenin iyilik halini ve uzun dönem emzirmenin sürdürülebilirliğini etkileyen en önemli etmenlerden bir tanesidir (359). Laktasyonun kadınlarda tip 2 diyabet, metabolik sendrom (360, 361), kardiyovasküler hastalıklar (362) ve meme kanseri (363) insidansını azalttığı gösterilmiştir. Laktasyon döneminde süt üretimi için gerekli enerjinin bir kısmı gebelik süresince laktasyona hazırlık için vücut yağı olarak depolanan enerjiden, bir kısmı da annenin laktasyon dönemindeki beslenmesinden karşılanmaktadır. Dolayısıyla bu süreç maternal depolar kullanılarak desteklendiğinden, maternal vücut ağırlığı ve beslenme durumu üzerinde de etkilidir (364).

Laktasyon döneminde hafif orta düzeyde maternal beslenme farklılıkları genellikle anne sütü kompozisyonu üzerinde majör değişime neden olmaz (365-367). Ancak yine de maternal diyetin anne sütü yağ asidi dağılımı ile bazı vitamin ve mineralleri düşük düzeyde de olsa etkilediği bilinmektedir (368-375). Ayrıca infantın perinatal sağlığı maternal iyilik hali ile yakından ilişkilidir (376, 377). Anne sütünden alınan enerji ve besin öğeleri ile annenin fizyolojik ve mental sağlığı, bebeğin hem laktasyon dönemindeki gelişimini ve sağlığını hem de ilerleyen yaşlardaki sağlığını etkilemektedir (378).

Tüm bu nedenlerle, maternal enerji ve besin ögesi dengesinin sağlanması, maternal vücut depolarının korunabilmesi ve süt üretimi kapasitesinin üst düzeyde tutulması için laktasyon dönemindeki bireylerde enerji ve besin öğelerinin gereksinimi artmıştır ve artmış gereksinimin karşılanması, optimal beslenmenin sağlanması, hem sağlıklı laktasyonun sürdürülmesinde hem de maternal sağlığın korunmasında önemlidir (379, 380).

#### 5.3.1. Enerji Alımı

Laktasyon döneminde önerilen ek enerji alımı 500 kkal/gün'dür (259). Bu araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalaması  $30,2 \pm 6,0$  (19-45) yıl olarak belirlenmiştir (Tablo 4.1), bu yaş grubu yetişkin kadınların ortalama enerji

gereksinmesi Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi'nde 2180 kkal/gün (19-30 yaş) – 2065 kkal/gün (31-50 yaş) olarak bildirilmiştir (259). Bu durumda bu çalışmaya katılan bireylerde bu enerji gereksinmelerine yaşlarına göre 500 kkal/gün ek yapılması gerekmektedir. Çalışmaya katılan bireylerin ortalama enerji alımları  $2951,0 \pm 541,4$  (1874,8 – 4058,2) kkal/gün olarak belirlenmiştir (Tablo 4.11) ve dolayısıyla ortalama değerlendirildiğinde enerji gereksiniminin karşılandığı, hatta bir miktar gereksinimin üzerinde enerji alımının söz konusu olduğu söylenebilir. Her bir birey için enerji gereksiniminin karşılanma yüzdeleri değerlendirildiğinde de bireylerin %71,8'inin gereksinme ve üzeri enerji alımına (Tablo 4.14) sahip olduğu gözlenmekte ve ortalama gereksinimin karşılanma yüzdesinin  $115 \pm 21,1$  (Tablo 4.13) olması dikkat çekmektedir. Yapılan benzer çalışmalarda laktasyon döneminde farklı örneklerde ortalama enerji alımlarını Chen ve ekibi (381)  $2202 \pm 28$  kkal/gün, Guillermo-Tuazon ve ekibi (382)  $2113 \pm 489$  kkal/gün, Lopez-Olmeda ve ekibi  $2244$  kkal/gün (383) olarak belirlenmiştir. TBSA – 2010 verilerine göre ise Türkiye örneğinde laktasyon döneminde bireylerin ortalama enerji alımının  $1862,11 \pm 721,24$  kkal/gün olduğu bildirilmiştir (288). Tüm bu ulusal ve uluslararası örneklerle ile karşılaştırıldığında da bu çalışmaya katılan bireylerde ortalama enerji alımının daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Laktasyon döneminde beklenen haftada 0,5-1,0 kg vücut ağırlığı kaybederek gebelik döneminde laktasyona hazırlık olarak depolanan yağ dokunun kaybolmasıdır. Ancak bu dönemde yüksek enerji alımının gebelik öncesi vücut ağırlığına geri dönüşü zorlaştırdığı gibi bireylerde kronik hastalık riskini de arttırdığı unutulmamalıdır.

### 5.3.2. Makro Besin Öğeleri ve Posa Alımı

Laktasyon döneminde önerilen ek protein alımı 25 g/gün'dür (259). Bu araştırmaya katılan bireylerin gruplarındaki laktasyon döneminde olmayan yetişkin kadınların ortalama protein gereksinmesi Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi'nde 47 – 59 g/gün (19-30 yaş) ve 50 – 63 g/gün (31-50 yaş) olarak bildirilmiştir (259). Bu durumda bu çalışmaya katılan bireylerde bu protein gereksinmelerine 25 g/gün ek yapılması gerekmektedir. Bu çalışmaya katılan bireylerin ortalama protein alımları  $98,1 \pm 20,4$  (49,4 – 145,4) g/gün, enerjinin proteinden gelen oranı  $13,7 \pm 2,2$  olarak belirlenmiştir (Tablo 4.11). Ortalama alım değerlendirildiğinde protein gereksiniminin

karşılandığı, hatta gereksinimin üzerinde alımın söz konusu olduğu söylenebilir. Proteinden gelen enerji oranının önerilen aralıkta görülmesinin nedeni, örneklemin enerji alımının da gereksinimin üzerinde olmasıdır. Her bir birey için protein gereksiniminin karşılanma yüzdeleri değerlendirildiğinde bireylerin %80'inin gereksinim ve üzerinde protein alımının olduğu (Tablo 4.14) ve ortalama gereksinimi karşılama oranının  $120,4 \pm 25,1$  olarak belirlendiği görülmektedir (Tablo 4.13). Dolayısıyla genel olarak bireylerin yeterli protein alımına sahip olduğu söylenebilir. Chen ve ekibinin (381) yürüttüğü benzer bir çalışmada laktasyon dönemindeki bireylerin ortalama protein alımı  $111,6 \pm 2$  g/gün olarak belirlenmiştir. TBSA – 2010 verilerine göre ise Türkiye örnekleminde laktasyon döneminde bireylerin ortalama protein alımının  $56,30 \pm 24,55$  g/gün olduğu belirlenmiş, enerjinin proteinden gelen oranının ise ortalama %12,6 olduğu bildirilmiştir (288). Her iki örneklem ile de karşılaştırıldığında bu çalışmaya katılan bireylerde ortalama protein alımının daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bireylerde ayrıca bitkisel kaynaklı protein alım düzeyinin toplam protein alımının yarısından fazla olduğu da dikkat çekmektedir. Hayvansal kaynaklı proteinlerin biyoyararlılığı daha yüksek olduğundan, toplam protein alımının en az yarısının hayvansal kaynaklı proteinlerden oluşması önerilmektedir (259) ancak bu çalışmada protein alımı halihazırda önerilenin üzerindedir.

Dengeli bir diyetle yağdan gelen enerjinin %30'un altında olması beklenir (259). Yapılan bu çalışmada bireylerin ortalama yağ alımının  $123,1 \pm 28,6$  g, diyetle ortalama yağdan gelen enerjinin  $37,2 \pm 5,2$  olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.11). TBSA – 2010'da ise bu değerler sırası ile  $72,8 \pm 36,4$  g ve %34,2 şeklindedir (288). Chen ve ekibi (381) ise  $102,5 \pm 2,0$  g/gün yağ alımı bildirmişlerdir. Hem bu çalışmalar hem de öneriler ile karşılaştırıldığında diyet yağ alımının ve diyetle yağdan gelen enerjinin daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 4.14).

Maternal diyet yağının örüntüsü anne sütüne yansımaktadır (384). Yağ asidi örüntüsü dağılımı ile ilgili genel öneri; toplam enerjinin %7'sinden daha azının doymuş yağ asitlerinden, %15'inin tekli doymamış yağ asitlerinden ve %10'unun çoklu doymamış yağ asitlerinden karşılanacak şekilde oluşturulmasıdır (259). Günümüzde laktasyon döneminde doymuş, tekli doymamış ve omega-3 dışındaki



çoklu doymamış yağ asitleri alımı için farklı bir bilimsel veri sunulmadığından bu öneriler geçerli olarak kabul edilmektedir (384). Omega – 3 yağ asitleri için ise durum farklıdır. Omega – 3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi dokosaheksaenoik asit (DHA) yenidoğanda görme keskinliğinin sağlanması, kognitif gelişim ve dikkat gelişimi, uyku paterninin olgunlaşması, spontan motor aktivitenin gelişimi ve farklı immün fenotiplerin oluşumu ile ilişkilidir (385-389). Laktasyon döneminde günlük en az 200 mg DHA alımı önerilmektedir, günlük 200 g DHA alımının sağlanmasının anne sütü yağ asidi içeriğinin %0,2'sinin DHA'dan oluşmasını sağladığı ve bu miktarın bebekte yararlı etkilerin görülmesi için yeterli olduğu bildirilmiştir (390, 391). Bu alımın sağlanabilmesi için haftada 2 kez yağlı balıkların (somon gibi) tüketimi gereklidir. Ancak günümüzde biyoakümülyasyon nedeniyle metilcıva, digoksinleri poliklorin bifeniller gibi çevresel kirleticilerin balıklarda yüksek olduğu bilinmektedir. Laktasyon dönemi hem anne hem de bebek için hassas bir dönemdir. Ayrıca bu çevresel kirleticiler anne sütü ile bebeğe de aktarılabilmektedir ve birçoğunu bebekte büyüme ve gelişme ve hatta nörogelişim üzerine olumsuz etkileri belirlenmiştir (392, 393). Bu nedenle laktasyon döneminde balık tüketimi önerisi getirilirken tüm etmenler göz önünde bulundurulmalı, sağlıklı bir kaynak bulunmadığı takdirde ya da gerekli başka durumlarda ise besin desteklerinin kullanımına yönelinmelidir. Bu çalışmada diyet doymuş yağ asidi alımı ortalama  $41,3 \pm 12,2$  g/gün, tekli doymamış yağ asidi alımı  $49,4 \pm 13,8$  g/gün, çoklu doymamış yağ asidi alımı  $23,4$  g/gün olarak belirlenmiştir. Yağ asitlerinden gelen enerjinin yüzde oranları ise doymuş yağ asitleri için ortalama  $\%12,5 \pm 2,6$ , tekli doymamış yağ asitleri için  $\%15,2 \pm 3,6$ , çoklu doymamış yağ asitleri için  $\%7,1 \pm 2,4$  olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.11). Buna göre bireylerin doymuş ve çoklu doymamış yağ asidi alımlarının önerilerinin üzerinde olduğu görülmektedir. Veriler TBSA – 2010 bulguları ile karşılaştırıldığında da bu çalışmada yağ asidi alımlarının yağ alımına paralel olarak daha yüksek olduğu gözlenmektedir. TBSA – 2010 verilerine göre laktasyon döneminde bireylerin doymuş yağ asidi alımı  $23,23 \pm 13,10$  g/gün, tekli doymamış yağ asidi alımı  $24,17 \pm 13,53$  g/gün, çoklu doymamış yağ asidi alımı  $19,94 \pm 13,14$  g/gün'dür (288). Omega – 3 ve omega – 6 yağ asitlerinin alımı değerlendirildiğinde ise ortalama alımın sırasıyla  $2,3 \pm 1,2$  g/gün ve  $20,8 \pm 8,2$  g/gün olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.11). Bu miktarlar TBSA – 2010'da sırasıyla  $1,7 \pm 0,85$  g/gün ve  $18,55 \pm 12,75$  g/gün kadardır (288). Kolesterol

alımını da hem TBSA – 2010 verilerinin ( $212,27 \pm 156,49$  mg/gün) (288) hem de önerilenin üzerinde olarak belirlenmiştir ( $426,1 \pm 167,3$  mg/gün, Tablo 4.11).

Enerji alımına paralel olarak diğer makro besin öğelerine benzer şekilde bu çalışmada karbonhidrat alımının da yüksek olduğu gözlenmiştir. Bireylerde ortalama karbonhidrat alımı  $354,2 \pm 81,8$  g/gün, diyet enerjisinin karbonhidrattan gelen oranının  $\%49,1 \pm 5,9$  olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.11). TBSA – 2010 verilerine göre laktasyon dönemindeki bireylerde ortalama karbonhidrat alımı  $240,86 \pm 103,49$  g/gün, diyet enerjisinin karbonhidrattan gelen oranı  $\%53,28 \pm 9,81$ 'dir (288). Bu çalışmada bireylerin enerji alımı yüksek olduğundan karbonhidrat alımları da yüksektir ancak diyetle makro besin öğelerinin dağılımına bakıldığında bu çalışmaya katılan bireylerin yüksek yağlı bir beslenme örüntüsüne sahip olduğu göze çarpmaktadır.

Laktasyon döneminde posa alım önerileri aynı yaşta kadınların genel önerilerine göre bir miktar daha yüksektir. Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi laktasyon dönemindeki kadınlara günlük  $29$  g/gün posa alımını önermektedir (259). Bu çalışmaya katılan bireylerde ortalama posa alımı  $32,2 \pm 8,1$  g/gün (Tablo 4.11) ve bireylerin  $\%64,7$ 'sinin önerilen düzey ya da üzerinde posa tükettiği (Tablo 4.14) ve ortalama posa gereksinmelerini karşılama yüzdelerinin  $\%111,2 \pm 27,9$  olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.13). Buradan hareketle çalışmaya katılan bireylerin genel olarak posa alımının yeterli olduğu söylenebilir. Diğer yandan TBSA – 2010'da  $22,09 \pm 11,16$  g/gün olduğu bildirilmiştir (288), bu çalışmanın örnekleminde TBSA – 2010'a göre daha yüksek posa alımı mevcuttur. Diyetle yeterli posa alımının konstipasyon riskini azalttığı, barsak mikrobiyotasını koruduğu, postpartum vücut ağırlığı üzerine olumlu etki gösterdiği, ilerleyen dönemde ise obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler riski azalttığı bilinmektedir, laktasyon döneminde posa alım miktarının anne sütü içeriği üzerine majör etkisi olmadığı düşünülmektedir (394).

### 5.3.3. Mikro Besin Öğeleri Alımı

Laktasyon döneminde vitamin ve mineral gereksinmesinin karşılanması hem anne hem de bebek sağlığının korunması ve iyileştirilmesinde önem taşır. Yeterli vitamin mineral alımının sağlanmaması durumunda maternal yetersizlik bulguları oluşabileceği gibi, uzun dönem yetersizlikte bebekte de bulgular oluşabilir. Ayrıca

anne sütündeki bazı vitamin ve minerallerin düzeyleri maternal beslenmeden etkilenebilmektedir (394).

Yağda eriyen vitaminlerin maternal alım düzeyi anne sütündeki miktarları ile ilişkilidir, uzun dönem yetersizlik sonucu maternal yetersizlik bulguları olduğu ve annelerin sütlerinde yağda eriyen vitaminlerin düzeylerinin düştüğü, destek kullanan annelerde maternal bulguların düzeldiği ve anne sütü düzeylerinin de arttığı bildirilmiştir (394, 395). Bu grup vitaminlerden D vitaminin besinlerle alım oranı oldukça düşüktür ve temelde güneş ışınları aracılığıyla deride sentezlenir. Dolayısıyla laktasyon döneminde maternal D vitamini gereksinmesi değişmez. D vitamini anne sütünde sıklıkla düşük düzeyde bulunur (yetersizliği yaygındır, sentezini etkileyen birçok farklı etmen vardır) bu nedenle laktasyon döneminde anneye ya da bebeğe D vitamini desteği önerilmektedir (369-371, 396). D vitaminine benzer şekilde K vitamini gereksinmesi de laktasyon döneminde artmaz ve anne sütünün K vitamini düzeyi sıklıkla düşüktür. Yetersiz K vitamini düzeyleri bebekte kanama riskini arttırdığından doğumun hemen ardından bebeğe K vitamini desteği verilmektedir (359, 372, 394). A ve E vitaminlerinin gereksinimleri maternal gereksinimler ile birlikte anne sütüne sekrete olan miktarın da karşılanabilmesi için laktasyon döneminde artmıştır (397, 398).

Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi'nde laktasyon döneminde olan bireyler için A, D, E ve K vitaminlerinin önerilen alım miktarları sırasıyla 1300 µg, 10 µg, 19 µg ve 90 µg'dir (259). TBSA – 2010 verilerine göre laktasyon döneminde bireylerin ortalama A vitamini alımı  $1393,89 \pm 2803,27$  µg, E vitamini alımı  $17,67 \pm 12,04$  µg, K vitamini alımları ise  $346,78 \pm 253,81$  µg'dir (288). D vitamininin temel kaynağı besinler olmadığından bu çalışmada D vitamini alım düzeyleri değerlendirilmemiştir. Diğer yağda eriyen vitaminlerden A vitamini alımı  $2019,9 \pm 1652,5$  µg, E vitamini alımı  $29,4 \pm 10,9$  µg, K vitamini alımı  $93,9 \pm 79,2$  µg olarak belirlenmiştir (Tablo 4.12). TBSA – 2010 verileri ile karşılaştırıldığında bu örnekte A ve E vitamini alım düzeylerinin bir miktar daha yüksek K vitamini alım düzeyinin ise daha düşük olduğu göze çarpmaktadır ancak ortalama alım düzeyleri her üç vitamin için de gereksinimin üzerinde gibi görünmektedir. Bireylerin Tablo 4.14'te sunulan enerji ve besin öğelerinin gereksinimlerini karşılama durumlarına göre dağılımına

bakıldığında K vitamini alımının bireylerin %72,8'inde gereksiniminin altında kaldığı görülmektedir.

Laktasyon döneminde suda eriyen vitaminlerin de maternal alım düzeyi anne sütündeki miktarları ile ilişkilidir. Hem maternal gereksinimlerin karşılanması hem de anne sütüne sekrete olan miktarın kompanse edilebilmesi için laktasyon döneminde suda eriyen vitaminlerin gereksinimleri artmıştır (394, 395). Bu grup vitaminlerin yağda eriyen vitaminlerden farklı olarak vücutta uzun dönem depoları olmadığından yetersiz alımları anne sütü kompozisyonuna daha hızlı yansdığı düşünülmektedir. Suda eriyen vitaminlerin maternal yetersiz alımı anne sütündeki düzeylerin azalmasına yüksek alımı ise artmasına neden olmaktadır ancak aşırı alım durumunda anne sütündeki miktar belirli bir eşik düzeyin üzerine çıkmaz, örnek olarak anne sütü C vitamini düzeyi her zaman 160 mg/L'nin, tiamin düzeyi ise 200 µg/L'nin altındadır (399, 400).

Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi'nde laktasyon döneminde olan bireyler için C vitamini, tiamin, riboflavin, niasin, folik asit B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminlerinin önerilen alım düzeyleri sırasıyla 120 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 17 mg, 500 µg, 2,0 mg ve 2,8 µg'dir (259). TBSA – 2010 verilerine göre laktasyon döneminde ortalama C vitamini alımı 142,9 ± 121,80 mg, tiamin alımı 0,91 ± 0,43 mg, riboflavin alımı 1,30 ± 0,75 mg, niasin alımı 10,90 ± 6,64 mg, folik asit alımı 354,78 ± 159,65 µg, B<sub>6</sub> alımı 1,45 ± 0,67 mg, B<sub>12</sub> alımı ise 3,06 ± 6,27 µg'dir (288). Bu araştırmaya katılan tüm bireylerin suda eriyen vitamin alım ortalamaları TBSA – 2010'dan daha yüksektir (Tablo 4.12). Gereksinimlerinin karşılanma durumlarına bakıldığında ise bireylerin %71,8'inde folik asit alımının gereksiniminin altında olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.14). Bu durum folik asit desteğinin laktasyonda da kullanımının gerekli olabileceğine ve bireylerin folik asit yetersizliği açısından değerlendirilmesinin uygun olacağına işaret etmektedir.

Laktasyon döneminde anne sütünün kalsiyum, fosfor ve magnezyum içeriği maternal alımdan bağımsızdır, her ne kadar her gün 200 mg kalsiyum anne sütüne sekrete olsa da bu miktar kemik dokudan karşılanmakta ve emzirme döneminin sonunda kemik doku yoğunluğu zamanla normale dönmektedir. Dolayısıyla bu minerallerin laktasyon döneminde gereksinmesi artmaz (396, 401, 402). Diğer yandan

çinko gereksinmesi anne sütüne aktarılan miktarın da kompanse edilebilmesi için bir miktar artmıştır, demir gereksinmesi ise laktasyon ile indüklenen amenorenin bir sonucu olarak laktasyon döneminde artmaz (397).

Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi'nde laktasyon döneminde olan bireyler için kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir ve çinkonun önerilen alım düzeyleri sırasıyla 1000 mg, 310-320 mg, 700 mg, 18 mg, 15 mg'dır (259). TBSA – 2010 verilerine göre laktasyon döneminde ortalama kalsiyum alımı  $663,97 \pm 335,17$  mg, magnezyum alımı  $268,79 \pm 120,65$  mg, fosfor alımı  $988,46 \pm 436,08$  mg, demir alımı  $11,14 \pm 5,07$  mg, çinko alımı  $9,28 \pm 4,14$  mg'dır.(288). Bu araştırmaya katılan tüm bireylerin mineral alımı ortalamaları TBSA – 2010'dan daha yüksektir (Tablo 4.12). Gereksinmelerin karşılanma durumu değerlendirildiğinde ise özellikle demir ve çinko alımlarının bireylerin %71,8'inde yetersiz olduğu gözlenmektedir. Bireylerin tamamının fosfor alımı önerilen ve üzerindeyken %41,2'sinin magnezyum alımının gereksinmenin altında olduğu göze çarpmaktadır (Tablo 4.14).

#### 5.3.4. Besin Gruplarının Bir Günlük Tüketim Miktarları

Bireylerin enerji ve besin ögesi alım düzeylerini daha iyi yorumlayabilmek ve besin çeşitliliğini görebilmek için besin gruplarından bir günlük tüketim miktarlarını değerlendirmek de yararlı olacaktır. Bu çalışmada bireylerin miktarlı besin tüketim sıklıkları üzerinden bir gün içerisinde aldıkları besinlerin miktarları hesaplanmış, hesaplanan bu miktarlar porsiyonlara çevrilerek laktasyon döneminde önerilen besin porsiyonları ile karşılaştırılmıştır. Ancak Türkiye'de günlük tüketilmesi önerilen porsiyon miktarları laktasyon dönemine göre özelleştirilmemiştir. Bu nedenle bu çalışmada Dünya Sağlık Örgütü'nün porsiyon dönüşümleri yapılmış ve laktasyon dönemine özgü porsiyon önerileri dikkate alınarak kıyaslamaya gidilmiştir (260).

Bireylerin süt ve süt ürünleri grubundan toplam tüketim miktarları ortalama  $362,9 \pm 169,2$  g/gün kadardır (Tablo 4.15). Süt ve süt ürünleri iyi kalite protein, A vitamini, riboflavin, kalsiyum ve fosfor başta olmak üzere birçok besin ögesinin önemli kaynağı olduğu bilinmektedir (403). Dünya Sağlık Örgütü laktasyon döneminde günde en az 3 porsiyon süt ve ürünlerinin tüketimini önermektedir (260). Bu çalışma örneklemindeki bireylerin %57,6'sı bu öneriyi karşılayacak düzeyde süt

ve ürünlerinden tüketim sağlayamamıştır (Tablo 4.16). Bu durum bireylerin %21,2 ve 41,2 arasında değişen A vitamini, riboflavin ve kalsiyum alımlarının önerilenin altında olmasının kısmi nedeni olarak değerlendirilebilir (Tablo 4.14). TBSA – 2010’da laktasyon dönemindeki bireylerin süt ve ürünleri tüketimi ortalama  $164,71 \pm 157,46$  g/gün olarak belirlenmiştir, bu çalışmada süt ve ürünlerinin ortalama tüketimi bu miktarın neredeyse iki katı olmasına karşın bireylerde önerilen porsiyonun altında tüketim oranının halen yarıdan fazla olduğu dikkat çekmektedir (288).

Bireylerin et grubundan toplam tüketim miktarları ortalama  $204,5 \pm 179,4$  g/gün kadardır (Tablo 4.15). Et, yumurta ve kurubaklagiller protein, demir, çinko, fosfor, magnezyum, A vitamini, tiamin, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> vitaminleri ve posanın (kurubaklagil) kaynaklarındandır (267). Dünya Sağlık Örgütü laktasyon döneminde günde en az 2 porsiyon et grubu besinlerin tüketimini önermektedir (260). Bu çalışma örneklemindeki bireylerin %90,6’sı bu öneriyi karşılayacak tüketim sağlamıştır (Tablo 4.16). TBSA – 2010’da laktasyon dönemindeki bireylerin et grubu besinlerin tüketimi ortalama  $41,1 \pm 71,55$  g/gün olarak belirlenmiştir, bu çalışmada et grubu besinlerin ortalama tüketimi bu miktarın neredeyse beş katı kadar olduğu dikkat çekmektedir (288). Bu durum çalışma örneklemelerinin farklı olmasının yanında kısmen beslenme durumunun araştırılmasında kullanılan yöntem ile de ilişkili olabilir. TBSA – 2010’da günlük tüketim miktarları 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı ile hesaplanırken bu çalışmada besin tüketim sıklığı kullanılmıştır dolayısıyla bireylerin son 24 saatlik zaman diliminde herhangi bir besin grubunu az ya da hiç tüketmemiş olması daha olasıdır (288). Bu çalışmanın sonuçlarına geri dönecek olursak bireylerin %90,6’sının et ve ürünlerini önerilen porsiyon miktarı ve üzerinde tükettiği görülmektedir (Tablo 4.16). Bu tüketim durumu bireylerin tamamında fosfor alımının, %95,3’ünde B<sub>12</sub> vitamini alımının yeterli düzeyde olmasını ve aynı zamanda bireylerin yarısından fazlasının süt ve ürünleri grubundan yetersiz alımına karşın A, B<sub>6</sub> ve riboflavin vitaminlerindeki yetersiz alım düzeylerinin kısmen daha az oranlarda görülmesini açıklamaktadır (Tablo 4.14). Bu grupta dikkat çeken bir diğer detay da bireylerde balık tüketiminin günlük 20,7 grama kadar ulaşmasıdır, bu tüketim bireylerin omega – 3 yağ asidi alımı düzeylerine de yansımıştır. TBSA – 2010 verilerinde toplam et tüketiminin dahi 40 g olduğu düşünülürse, bu tüketim düzeyinin geneli yansıtmadığı ve dönemsel olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (288).

Bireylerin sebze ve meyve grubundan tüketim miktarları sebzeler için ortalama  $285,7 \pm 103,4$  g/gün, meyveler için ise  $382,0 \pm 157,9$  g/gün, toplamda  $668,1 \pm 136,2$  g kadardır (Tablo 4.15). Dünya Sağlık Örgütü laktasyon döneminde günde en az 5 porsiyon sebze ve meyve grubu besinlerin tüketimini önermektedir (260). Bu çalışma örneklemindeki bireylerin %84,7'si bu öneriyi karşılayacak düzeyde tüketim sağlamıştır (Tablo 4.16). TBSA – 2010'da laktasyon dönemindeki bireylerde sebze ve meyve grubu sebze ve meyve grubu besinlerin ortalama tüketimi bu miktarın bir miktar daha yüksek olduğu gözlenmiştir (288). Ancak bu çalışmada TBSA – 2010'dan farklı olarak yalnızca taze sebze meyve tüketimi değil kuru tüketim de değerlendirilmiştir, dolayısıyla bir miktar daha fazla tüketim belirlenmesi beklenen sonuçtur. Yeterli sebze ve meyve tüketiminin yeterli posa alımının sağlanmasında önemli rolü vardır, bu çalışmada bireylerin çoğunluğunun posa gereksinmesini karşıladığı gözlenmiştir (Tablo 4.14).

Bireylerin ekmek ve grubundan toplam tüketim miktarları ortalama  $321,6 \pm 83,3$  g/gün kadardır (Tablo 4.15). Dünya Sağlık Örgütü laktasyon döneminde günde 6 – 11 porsiyon ekmek ve tahıl grubu besinlerin tüketimini önermektedir (260). Bu çalışma örneklemindeki bireylerin %97,6'sı bu öneriyi karşılayacak düzeyde ya da üzerinde tüketim sağlamıştır (Tablo 4.16). TBSA – 2010'da laktasyon dönemindeki bireylerde ekmek ve tahıl grubu besinlerin tüketimi ortalama  $183,55 \pm 151,83$  g/gün olarak belirlenmiştir, bu çalışmada ekmek ve tahıl grubu besinlerin ortalama tüketimi bu miktarın neredeyse iki katı kadar olduğu dikkat çekmektedir (288). Diğer yandan günde 11 porsiyonun üzerinde ekmek ve tahıl grubu tüketen bireylerin oranı %42,6'dır (Tablo 4.16). Çalışma örnekleminde yüksek ekmek ve tahıl grubu tüketimi B grubu vitaminlerdeki yetersiz alımın diğer vitamin mineral gruplarından daha düşük olmasını açıklamaktadır. Aynı zamanda bu örneklemindeki yüksek enerji alımında ekmek ve tahıl grubundan yüksek tüketimin de payı olduğu görülmektedir (Tablo 4.14).

Enerji alımındaki yüksekliğe paralel olarak bu çalışma örnekleminde yağ grubu ve şeker grubu besinlerin tüketiminin de yüksek olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 4.15). TBSA – 2010'da laktasyon dönemindeki bireylerin yağ tüketim ortalaması  $32,64 \pm 24,88$  g/ gün (  $9,51 \pm 18,19$  katı yağ,  $23,14 \pm 18,36$  bitkisel sıvı yağ), şekerli besinlerin tüketim ortalaması  $36,00 \pm 39,65$  g/gün olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada

şekerli besinlerin tüketimi ( $80,9 \pm 43,8$  g/gün) ve hatta sadece görünür yağ alımı ortalaması dahi TBSA – 2010 verilerinde toplam yağ alımından daha yüksektir ( $41,2 \pm 15,3$  g/gün) ki bu da örneklemeler arasındaki enerji alımı farkını oluşturan etmenlerden biridir.

### 5.3.5. Diyet İnflamatuvar İndeks Skoru

Diyet bileşenleri, çoğu kronik hastalık için bir risk faktörü olan sistemik inflamasyonun önemli belirleyicileridir. Diyetin kalitesi arttıkça Dİİ skorlarının azalması beklenir. Steck ve ekibi (404) 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada fast food diyeti, akdeniz diyeti ve makrobiyotik diyet örüntüleri ile uyumlu olarak oluşturulmuş 2000 kkal'lik beslenme planlarının Dİİ skorlarını karşılaştırmıştır. Fast food diyetinin Dİİ skoru +4,07, Akdeniz Diyetinin -3,96 ve Makrobiyotik Diyetin -5,54 olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla bu çalışmada da düşük Dİİ skorunun daha sağlıklı beslenme örüntüsü ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Literatürde diyet inflamatuvar indeksinin laktasyon dönemindeki bireylere uygulandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Vahid ve ekibinin (405) maternal diyet ile abortus riski ilişkisini araştırmak amacıyla planladıkları çalışmalarında örneklemin Dİİ skorları -0,50 – 2,70 arasında değiştiği gözlenmiştir. Shin ve ekibinin (406) yürüttüğü başka bir çalışmada ise gebelik öncesinde obez olan bireylerin gebelik dönemindeki Dİİ skorlarının anlamlı ölçüde artmış olduğu bildirilmiştir. Kowalski ve ekibinin (406) maternal diyet inflamatuvar indeks skorları ile bebekte hırıltılı solunum ilişkisini incelemek amacıyla planladıkları çalışmada maternal Dİİ skorlarının -5,22 ile +3,67 arasında değiştiği ve ortalama  $-2,10 \pm +1,5$  olduğu belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada ise maternal Dİİ skorları laktasyon döneminde -3,4 ile +3,1 arasında değişmektedir ve ortalama  $-1,2 \pm +1,3$  olarak belirlenmiştir (Tablo 4.17). Bu ortalamanın genel olarak diğer çalışmalarla uyumlu olduğu söylenebilir. Ancak bu çalışmada Dİİ skorlarının daha sınırlı bir aralıkta (-3,4 ile +3,1) dağıldığı dikkat çekmektedir. Bunun nedeni diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada 24 saatlik besin tüketim kaydının değil geriye dönük 3 aya yönelik miktarlı besin tüketim sıklığının kullanılması olabilir. Bu şekilde bireylere tüm besinler tek tek sorulduğundan genel besin tüketim miktarı ve sıklıkları daha net yansıtılmaktadır. Diğer yandan Türk toplumunun genel beslenme örüntüsünün Akdeniz tipi diyete daha



yakın olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Dİİ skorlarının görece daha düşük olması, laktasyon dönemindeki annelerin daha sağlıklı beslenmeye çalışmaları da göz önünde bulundurulduğunda şaşırtıcı değildir. Ayrıca çalışma örneklemini aynı mevsim içerisinde aynı bölgede yaşayan laktasyon dönemindeki kadınlardan oluşmaktadır. Bu nedenle bireylerin benzer besin yelpazesine sahip olmaları olasıdır. Dolayısıyla Dİİ skorlarının daha dar bir aralıkta dağılması beklenebilir.

## **5.4. Bebeklere Ait Özelliklerin Değerlendirilmesi**

### **5.4.1. Bebeklerde Antropometrik Özellikler**

Bebek ve çocuklarda büyüme ve beslenme durumunun düzenli değerlendirilmesi hem primer hem sekonder abnormal büyüme paternlerinin tespit edilmesinde, bu şekilde malnutrisyona ve altta yatan diğer sağlık sorunlarına bağlı mortalite ve morbidite riskinin azaltılmasında büyük önem taşır (407-409). Bu çalışmaya katılan bireylerin bebeklerinin; doğum, birinci ay ve üçüncü ay için ortalama vücut ağırlıkları sırasıyla  $3266,2 \pm 351,1$  g,  $4452,9 \pm 450,0$  g,  $6297,9 \pm 499,5$  g, ortalama boy uzunlukları  $49,7 \pm 1,9$  cm,  $54,5 \pm 1,5$  cm,  $62,8 \pm 2,9$  cm, ortalama baş çevresi ölçümleri  $34,4 \pm 0,9$  cm,  $37,1 \pm 1,1$  cm ve  $41,0 \pm 1,1$  cm'dir (Tablo 4.18). Tek başına vücut ağırlığı, boy ya da baş çevresi ölçümleri infantın büyüme paterni hakkında fikir verebilir ancak infantın kendi yaşındaki diğer sağlıklı bebek ve çocukların büyümesi ile karşılaştırılmasına olanak vermez (407, 409). Ayrıca tüm bu antropometrik ölçümler birçok genetik ve çevresel etmenden etkilenmektedir bu nedenle toplumdaki antropometrik ölçümlerinin normal dağılımını yansıtacak eğrilerin kullanılması gerekmektedir Bu amaç doğrultusunda büyüme standartları oluşturulmuştur (410). Ülkemizde sıklıkla Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşamın ilk 5 yılı için 8 farklı ülkeden gelen veriler ile güncellediği ve bu verilerin hemen her ülke için geçerli olduğunu ifade ettiği Dünya Sağlık Örgütü Büyüme Eğrileri (411) ve Olcay Neyzi ve ekibinin (412) Türk toplumu için geliştirmiş olduğu büyüme eğrileri kullanılmaktadır.

Büyümenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan antropometrik ölçümler yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre baş çevresidir (409). Bu çalışmada da bebeklerin vücut ağırlığı, boyu ve baş çevreleri Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa göre

ağırlık, boy ve baş çevresi persentilleri ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Buna göre çalışmaya katılan bebeklerin doğumda, birinci ayda ve üçüncü ayda sırasıyla %7,1, %, 3,5 ve %22,9'unun vücut ağırlıklarının 3-15. persentiller arasında olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.19). TBSA – 2010'da bu oran yaşamın ilk 0-3 aylık dönemi için ortalama %10,2 olarak sunulmuştur (288). Üç ölçüm de değerlendirildiğinde bu çalışma bulgularının TBSA ile uyumlu olduğu söylenebilir. Diğer yandan bebeklerin özellikle üçüncü ayda vücut ağırlığı persentillerine göre zayıf olarak değerlendirilme oranının arttığı gözlenmektedir. Bu durumun nedenleri arasında infantın bu dönemde hareketlenmesi, gelişiminin artması ile çevresel tepkiler vermeye başlaması yer alabilir. Ayrıca bu dönemde bebekler anneyi algılamaya başlamaları ile gelişen ayrılık anksiyetesi nedeniyle anne göğsünde daha uzun süre kalmak isterler. Bu nedenle birçok annenin bu dönemde emzirme alışkanlığı oluşturmak amacıyla bebeklerini istedikleri zaman değil, uygun gördükleri saatli beslenme sistemine göre beslemeye çalışmaları, gece beslemelerini azaltmaları da vücut ağırlığı persentillerinin alt aralığa kaymasında etkili olabilir. Bu duruma paralel olarak doğumda vücut ağırlığı 85. persentil değerinin üzerinde olan bebeklerin oranı %7,1 iken birinci ayda %8,2'dir ve üçüncü ayda vücut ağırlığı 85. persentilin üzerinde olan bebek bulunmamaktadır (Tablo 4.19).

Yaşa göre boy uzunlukları değerlendirildiğinde ise vücut ağırlığına benzer şekilde yaşa göre boy uzunluklarının da üçüncü ayda bir miktar alt persentil aralığına doğru kaydığı göze çarpmaktadır. Doğumda %12,3 olan 3-15. persentiller arasında olma oranı birinci ayda %4,7, üçüncü ayda ise %17,6'dır (Tablo 4.19). TBSA – 2010 verilerinde ise yaşamın ilk üç aylık dönemi için bu oran %10,7 olarak raporlanmıştır. Genel olarak bu çalışmanın verilerinin TBSA – 2010 verileri ile uyumlu olduğu söylenebilir (288). Her ne kadar boy uzunluğu daha çok kronik beslenme yetersizliğinden etkilense de yaşamın ilk 3 aylık dönemi büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Bu nedenle boy uzunluğu bu dönemdeki uygulamalardan daha fazla etkilenir, bu dönemdeki optimal beslenmenin bireyde nihai boy uzunluğunun belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (410, 411).

Baş çevresi ölçümlerinde ise sırasıyla doğum, birinci ay ve üçüncü ayda bebeklerin %8,2, %20 ve %11,8'inin 3-15. persentil aralığında, %11,8, %15,3 ve

%10,6'sının ise 85-95 persentiller arasında olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.19). TBSA – 2010'da bu değerler 3-15 persentil için ortalama %13,5 ve 85-95 persentil için ortalama %18,3 olarak belirlenmiştir, bu çalışma verilerinin TBSA – 2010 verileri ile uyumlu olduğu söylenebilir (288). Diğer yandan baş çevresi ölçümlerinin bebeklerde gelişim parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Bu çalışmaya katılan bebeklerin takipleri çalışma biriminde yapıldığından her birinin sağlıklı gelişim gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle baş çevresi ölçümlerinin de sağlıklı aralıklarda dağıldığı söylenebilir. Örnekleme baş çevresi ölçümü 3. persentilin altında ya da 95. persentilin üzerinde olan bebek bulunmamaktadır.

#### 5.4.2. Bebeklerde Beslenme Özellikleri

Günümüzde anne sütünün bebek için optimal beslenmeyi sağladığı, optimal büyüme ve gelişmeyi desteklediği ve hem anne hem de bebek için birçok yararlı sağlık etkisine sahip olduğu bilinmektedir (413). Bu çalışmaya katılan bireylerin bebeklerinin tamamı tek başına anne sütü ile beslenmeye devam etmektedir. Tek başına anne sütü ile beslenen ve formula ile beslenen bebeklerin beslenme özelliklerinin ve antropometrilerinin karşılaştırıldığı ülkemizde yapılan bir çalışmada; anne sütü ile beslenen laktasyonun 3. ayındaki bebeklerin ortalama emzirme süresi  $13,54 \pm 7,44$  dk/öğün, öğün sayısı ise  $9,91 \pm 1,8$  kez/gün olarak belirlenmiştir. Ayrıca beslenme sıklığı ve süresinin formula alan bebeklere oranla daha uzun olduğuna değinilmiştir (414). Yapılan başka bir çalışmada ise laktasyonun üçüncü ayındaki bebeklerde emzirme süresi gün içerisinde ortalama  $17,4 \pm 6,2$  dk/öğün olarak bildirilmiştir (415). Bu çalışmada da bebeklerin tamamı laktasyonun 3. ayındadır. Ancak bu çalışma örneklemini oluşturan bebeklerin beslenme sürelerinin daha uzun beslenme aralıklarının daha açık olduğu göze çarpmaktadır; ortalama emzirme süresi  $26,0 \pm 13,0$  dk/öğün, ortalama emzirme sıklığı  $6,4 \pm 1,3$  kez/gün (Tablo 4.20). Emzirme süresini ve sıklığını etkileyen birçok genetik ve çevresel etmen vardır, emzirme süresindeki farklılaşma anne sütünün besin ögesi dağılımından ya da bebeğin yaşına göre büyüme ve gelişme paterninden kaynaklanabilir. Dolayısıyla örneklemler arasındaki farkı tek bir etmene bağlamak mümkün olmayacaktır ancak genel olarak beslenme süresinin uzaması beslenme sıklığının azalması ile ilişkilidir dolayısıyla

verinin tutarlı olduğu söylenebilir. Diğer yandan emzirme sürelerinin annelerin beyanına dayalı olarak kaydedilmesi de bu farkın nedenlerinden biri olabilir.

Anne sütünün en temel özelliklerinden bir tanesi bebeğin gereksinimlerine özgü evrilebilen kompleks ve dinamik bir yapıda olmasıdır. Her annenin sütü kendi bebeğinin gereksinimlerini karşılayacak şekilde evrilir; doğumdan sonraki ilk 5 günde salgılanan ve kolostrum adı verilen süt bebeğin ekstrauterin yaşam ile ilk karşılaştığı andaki gereksinimlerini karşılayan ve bebeği ekstrauterin yaşama hazırlayan bir bileşime sahiptir. Ayrıca doğum sonrası anne teni ile temasın sağlanması da bebek sağlığı ve yaşam adaptasyonu açısından büyük önem taşır. Bu nedenle doğumun ardından bebeğin özellikle ilk 1 saat içerisinde emzirilmesi ve bu şekilde yeni ortamına adaptasyonunun sağlanmasında en temel adımın atılmış olması önerilmektedir. Doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde emzirilmeyen bebeklerde neonatal mortalite oranının 2 kat artmış olduğu gösterilmiştir (416). Yapılan başka bir çalışmada ise doğumu takip eden ilk bir saat içerisinde emzirilmeyen bebeklerin yaşamın ilk 6 aylık döneminde morbidite riskinin arttığı belirlenmiştir (417). Bu çalışmada bireylerin %56,8'inin doğum sonrası ilk bir saat içerisinde emzirmeye başladığı gösterilmiştir (Tablo 4.20). NEOVITA çalışma grubunun 99938 bebeği dahil ederek oluşturdukları havuzdan elde edilen verilerde annelerin doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde emzirmeye başlama oranı %57,2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma örneğinde de sonuçlar benzerdir ancak NEOVITA grubunun çalışmasından farklı olarak bu çalışmaya katılan tüm anneler doğumu takip eden ilk 24 saat içerisinde bebeklerini emzirirken NEOVITA çalışmasında bebeklerin %4,6'sında ilk 24 saat içerisinde emzirme sağlanamamıştır. Doğumdan sonraki süreçte emzirmeyi etkileyen birçok etmen vardır, bunlar arasında sezaryen doğum ve doğum sırasında kullanılan analjezik ve anestezi türü ilaçlardır. Sezaryen doğumun ve doğum sırasında ilaç kullanımının doğumdan hemen sonraki emzirme süresini uzattığı bildirilmiştir (418, 419).

### **5.4.3. Bebeklerde Genel Sağlık Durumu**

Bu çalışmada bebeklerin genel sağlık özellikleri geçmiş takiplerinden kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir. Çalışmaya tüm bireylerin bebekleri genel olarak sağlıklı büyüme ve gelişme paterni sergilemektedir. Hiçbir bebekte genetik ya da metabolik bir hastalık yoktur. Bu çalışmada özellikle anne sütü osteopontin düzeyi ile

ilişkisi tartışıldığından bebeklerin yaşamlarının ilk 3 aylık dönemlerinde hangi sıklıkta ve hangi nedenle hastaneye başvurdukları sorulmuştur. Annelerin tamamı başvuru nedeni olarak ateş bulgusu belirttiklerinden bu bölümde bebeklerin ateş şikayeti nedeniyle yaşamlarının ilk 3 aylık dönemlerinde hastaneye başvurma sayıları raporlanmıştır. Bebeklerin %38,8'i yaşamlarının ilk 3 ayında hastaneye kontrolleri dışında başvurmazken % 38,8'i bir kez, %12,9'u iki kez, %7,1'i üç kez ve % 2,4'ü dört kez ateş şikayeti ile hastaneye başvurmuştur. Ortalama hastaneye başvuru sayısı  $1,0 \pm 1,1$  olarak belirlenmiştir (Tablo 4.21). Van Stuijvenberg ve ekibinin (420) term doğan 830 infantta prebiyotik kullanımı ve febril olma durumuna etkisini araştırmak amacıyla planladığı başka bir çalışmada sadece anne sütü alan kontrol grubunun ateş sıklığı ortalama 1,24 (0,51 – 3,45) olarak bildirilmiştir (420). Bu çalışmanın bulguları da tek başına anne sütü ile beslenen bebeklerde bildirilen Van Stuijvenber ve ekinin sonuçları ile uyumludur.

### **5.5. Anne Sütündeki Osteopontin Düzeyi ve Bu Düzeyin Maternal Etmenler ile İlişkilendirilmesi**

Anne sütünün biyoaktif bileşenleri uzun yıllardır tartışılrsa da osteopontin günümüze kadar perdenin gerisinde kalmış, dolayısıyla anne ve bebek sağlığı ile ilişkisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Anne sütünde osteopontin ilk kez Senger ve ekibi (421) tarafından 1989 yılında tanımlanmış ardından Sorensen ve ekibi (422) 1993 yılında inek sütünde osteopontin varlığını göstermiştir. Bu çalışmaların ardından 2004 yılında Nagatomo ve ekibi postpartum 3-7. günlerde anne sütü osteopontin düzeyini 1493,4 mg/L ve postpartum birinci ayda 896,3 mg/L olarak bildirmiştir (22). Ancak bu değerler anne sütü proteininin yaklaşık %10'unun osteopontinden oluşması anlamına gelmektedir. Schack ve ekibi 2009 yılında bu anne sütü proteininin %10'unun osteopontinden oluşuyor olmasını sorgulamış ve yeni bir çalışma planlamıştır. Böylece anne sütündeki osteopontin düzeyi ilk çalışmadan tam 20 yıl sonra Schack ve ekibi (12) tarafından 138 mg/L olarak bildirilmiş ve çalışmadan elde edilen osteopontin düzeylerinin anne sütü proteininin %1-3'ü kadar olduğu (yaklaşık 100 – 300 mg/L) ifade edilmiştir. Bruun ve ekibinin (423) 2018 yılında farklı ülkelerden 629 anneden alınan 829 süt öreğinde anne sütü osteopontin düzeyi medyan değeri 157,0 mg/L olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da geçmiş çalışmalarla uyumlu

olarak anne sütü osteopontin düzeyi ortalama  $137,1 \pm 56,8$  mg/L olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.22). Bu değerin özellikle Schack ve ekibinin bildirdiği anne sütü osteopontin düzeyi ile oldukça yakın olduğu dikkat çekmektedir.

Günümüzde anne sütü osteopontininin işlevleri ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve bildiğimiz kadarıyla bu çalışma anne sütündeki osteopontin düzeyini ve maternal etmenleri ilişkilendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda anne sütü osteopontin düzeyi maternal yaş, ilk gebelik yaşı, toplam gebelik sayısı ve yaşayan çocuk sayısı ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo 4.23). Diğer yandan normal servikal vajinal yol ile doğum yapan annelerin sütlerindeki osteopontin düzeyi ( $160,6 \pm 48,8$  mg/L) sezaryen doğum yapan annelerin sütlerindeki osteopontin düzeyinden ( $99,9 \pm 48,5$ ) anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.23). Literatürde anne sütü osteopontin düzeyi ile doğum şeklini ilişkilendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak yapılan farklı çalışmalarda doğum şeklinin anne sütü kompozisyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir. Dizdar ve ekibinin (424) doğum şeklinin anne sütü makro besin öğeleri üzerine etkilerini araştırmak üzere planladıkları çalışmada normal servikal vajinal yol ile doğum yapan annelerin kolostrumunda protein içeriğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hahn ve ekibinin (425) laktasyonun ilk 3 ayında bulunan annelerden alınan süt örneklerinin makro besin ögesi kompozisyonunu etkileyen etmenleri araştırmak üzere planladıkları çalışmalarında ise; sezaryen doğum yapan annelerin sütlerinde yağ içeriğinin, normal servikal vajinal yol ile doğum yapan annelerin sütlerinde ise karbonhidrat içeriğinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirlenmiştir. Affolter ve ekibinin (425) laktasyon süresince anne sütü protein kompozisyonu değişimi ve bu değişimi etkileyen etmenleri araştırmak amacıyla planladıkları çalışmalarında ise sezaryen doğumun anne sütü immün faktörleri ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Tüm bu çalışmalar doğum yolunun anne sütü kompozisyonunu sınırlı da olsa etkileyebileceğine işaret etmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar anne sütü osteopontin düzeyi ile doğum yolunun ilişkili olduğu yönündedir ancak annelerden alınan süt örneğinin laktasyonun 3. ayında olması birçok farklı etmenin de göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen veriler doğrudan doğum yolu ve osteopontin düzeyi ilişkisi çıkarımını yapmak için yeterli değildir. Elde edilen veriler gerçeği yansıtmıyor olabileceği gibi birçok farklı etmenin bir araya gelmesi ile oluşan rastlantısal bir bulgu

da olabilir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için belki de daha geniş ve homojen bir örneklem belirlenerek kolostrum ile başlayan takipli örneklerin düzenli analizi bu konu ile ilgili daha detaylı bilgi edinmemizi sağlayabilir.

Annenin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon dönemlerinde vitamin – mineral desteği kullanım durumları ile anne sütü osteopontin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde; gebelik öncesi ve süresince vitamin – mineral desteği kullanımı ile anne ile herhangi bir ilişki belirlenmezken, laktasyon döneminde vitamin – mineral desteği kullanan annelerin sütlerinde osteopontin düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.24). Bu bulgu detaylandırılarak laktasyon döneminde kullanılan vitamin – mineral türüne göre anne sütü osteopontini incelendiğinde ise demir, folik asit ve B<sub>12</sub> vitaminlerinin kullanımı ile anne sütü osteopontin düzeyi arasında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir. Laktasyon döneminde D vitamini desteği kullanan annelerde ( $207,4 \pm 40,2$  mg/L) ise kullanmayan annelere göre ( $128,7 \pm 52,7$  mg/L) anne sütü osteopontin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ( $p < 0,05$ , Tablo 4.24). Bildiğimiz kadarıyla literatürde maternal D vitamini kullanımı ile anne sütü osteopontinini ilişkilendiren başka bir çalışma yoktur. Dolayısıyla yapılan tek bir çalışma ile kontrol edilemeyen ve anne sütü osteopontin düzeyini etkilemesi olası birçok farklı etmen de göz önünde bulundurulduğunda doğrudan anne sütü osteopontin düzeyi ile D vitamini alımı ilişkilidir çıkarımı yapmak en doğru yaklaşım olmayabilir. Elde edilen sonuçların rastlantısal olma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak yine de maternal D vitamini desteği kullanımının anne sütü D vitamini düzeyini arttırdığı bilinmektedir (426-428), dolayısıyla maternal D vitamini alımı bir noktada anne sütü kompozisyonunu etkileyebilmektedir. Aynı zamanda plazma ve doku osteopontini ile D vitamini ve D vitamini reseptörleri arasında immün etkileşim ve sinerjik işlevlere işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır (429-431). Tıpkı D vitamini gibi kalsiyum ve kemik homeostazı ile doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli rolü olan osteopontinin anne sütünde D vitamini düzeyine paralel yüksek bulunması rastlantısal bir bulgudan ziyade birbirleri ile kompleks ilişkileri olan iki molekülün etkileşiminin bir sonucu olabilir.

Annenin gebelik öncesi, gebelik dönemi ve laktasyon dönemlerinde bitkisel destek kullanım durumları ile anne sütü osteopontin düzeyi arasında herhangi bir ilişki

bulunmamıştır (Tablo 4.25). Literatürde bu ilişkiyi araştıran başka bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Bu çalışmada annelerin gebelik ve laktasyon dönemlerindeki ilaç kullanımları da sorgulanmış ve anne sütü osteopontin düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir. Buna göre gebelik dönemindeki ilaç kullanımının anne sütü osteopontin düzeyi ile herhangi bir ilişki gözlenmezken, laktasyon döneminde ilaç kullanan annelerin sütlerindeki osteopontin düzeylerinin ilaç kullanmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.25). Bu ilişki kullanılan ilaç türü detaylandırılarak incelendiğinde ise laktasyon döneminde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve proton pompa inhibitörleri kullanımının anne sütü osteopontin düzeyleri ile ilişkili olmadığı gözlenmiş, diğer yandan laktasyon döneminde antibiyotik kullanan annelerin sütlerindeki osteopontin düzeyleri antibiyotik kullanmayan annelere oranla anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Anne sütündeki osteopontinin yapısal olarak plazma ve doku osteopontininden farklı olduğu bilinmektedir (13, 24, 26, 30). Plazma ve doku osteopontininin enfeksiyon ve inflamasyon ile kompleks bir ilişkisi olduğu bilinirken (56, 116) anne sütü osteopontin düzeyinin enfeksiyon ve inflamasyon durumundan etkilenip etkilenmediği ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Anne sütü osteopontininin başta bebekte immün sistem gelişimi olmak üzere birçok kritik gelişim sürecinde rolü olduğu düşünülmektedir (16). Bebek formulalarına osteopontin eklenmesinin bebeklerde proinflamatuvar sitokinleri azalttığı (30), dolaşımdaki T hücre sayısını arttırdığı (247) gözlenmiştir. Günümüzde kullanılan antibiyotiklerin birçoğunun anne ve bebek sağlığı üzerindeki etkileri netleşmemiştir (432). Ayrıca bebeklerin yetişkinlerden daha düşük ilaç klirensine sahip olması da riski arttırmaktadır (433). Tüm antibiyotikler az ya da çok oranda süte geçmektedir, dolayısıyla laktasyon döneminde endikasyon dışı antibiyotik kullanımından kaçınılması önerilmektedir (432, 434, 435). Daha geniş örneklerle yapılan anne sütü osteopontin düzeyi ve antibiyotik kullanımının sorgulandığı çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber bizim çalışmamızda anne sütü osteopontin düzeyinin antibiyotik kullanan annelerde düşük çıkması laktasyon dönemindeki annenin endikasyon dışında antibiyotik kullanımından kaçınılması görüşünü desteklemektedir.



Bu çalışmada aynı zamanda anne sütü osteopontin düzeyinin gebelik öncesi, gebelik süresi ve laktasyon dönemindeki sigara kullanımından etkilendiği de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlarda her üç dönemde de sigara kullanan annelerin sütlerindeki osteopontin düzeylerinin kullanmayan annelerden anlamlı ölçüde daha düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ancak bu veri yorumlanırken her üç dönemde de sigara kullanımı olan annelerin aynı anneler olduğu yalnızca gebelik ve laktasyon döneminde bazı annelerin sigara kullanımından kaçınmaları nedeniyle sigara kullanım oranının düşmüş gibi görüldüğü göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla bu veri ile sigara kullanımı anne sütü osteopontin düzeyi ile ilişkilendirilirken sigara kullanım dönemine özgü yorum yapmak doğru olmayacaktır. Yapılan çalışmalarda sigara kullanan annelerin sütlerinde C vitamini düzeyinin azaldığı (436) ve anne sütü yağ kompozisyonunun farklılaştığı ve toplam yağ miktarının azaldığı (437) gösterilmiştir. Mitnerowicz ve ekibi (438) sigara kullanımının albümin ve laktoferrin düzeylerini etkilemediği ancak anne sütü volümünü azalttığı göstermiştir. Bachour ve ekibinin (439) yapmış olduğu başka bir çalışmada sigara kullanımının anne sütündeki albümin, IgA, laktoferrin ve kazein düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir. Ancak Bachour ve ekibi diğer çalışmalardan farklı olarak anne sütü protein düzeyinin sigara kullanımı ile anlamlı ölçüde azaldığını göstermiştir (439). Dolayısıyla maternal sigara kullanımının anne sütü kompozisyonunu etkileyebileceği ve özellikle protein miktarını azaltabileceği bu çalışmadan elde edilen sigara kullanımı ve anne sütü osteopontin düzeyi ilişkisinin daha detaylı araştırılmaya değer bir veri olduğu kanısını güçlendirmektedir.

Maternal antropometri ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; bu çalışmada bireylerin gebelik öncesi dönemdeki BKİ'leri ile anne sütü osteopontin içerikleri arasında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir (Tablo 4.27). Literatürde de doğrudan anne sütü osteopontin düzeyi ile gebelik öncesindeki BKİ'yi ilişkilendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Saha ve ekibi (440) gebelik öncesi BKİ  $20 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında ve üzerinde olan bireylerden alınan anne sütü örneklerinde laktoferrin ve lizozim düzeylerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise gebelik öncesi BKİ'nin anne sütü IgA düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (439). Dolayısıyla osteopontinin de gebelik öncesi BKİ ile ilişkisinin olmamasının beklenmeyen bir bulgu olmadığı söylenebilir.

Gebelikte vücut ağırlığı kazanımı ve laktasyon dönemindeki BKİ anne sütü osteopontin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Gebelik döneminde aşırı ağırlık kazanan annelerin sütlerindeki osteopontin düzeyi yeterli ya da az ağırlık kazanan annelerin sütlerindeki osteopontin düzeyine göre anlamlı ölçüde düşüktür. Diğer yandan yetersiz ağırlık kazanımına sahip anneler ve sağlıklı aralıkta ağırlık kazanan annelerin süt osteopontin düzeyleri benzerdir (Tablo 4.27). Laktasyon dönemindeki BKİ düzeyleri ve anne sütü osteopontini ilişkisine bakıldığında da benzer tablo ile karşılaşılmaktadır. Laktasyon dönemindeki BKİ değerleri normal ya da hafif şişman olan annelerin anne sütlerindeki osteopontin düzeyleri benzer bulunurken, BKİ düzeyi şişman sınıfında olan annelerin süt osteopontin düzeylerinin diğer iki gruba göre anlamlı ölçüde azaldığı dikkat çekmektedir. Literatürde anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal BKİ ve gebelik dönemindeki ağırlık kazanımını doğrudan araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle anne sütü kompozisyonu ile gebelikte ağırlık kazanımı ve laktasyon dönemindeki BKİ düzeylerini ilişkilendiren çalışmalar incelenmiş ancak tutarlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Yangz ve ekibinin (441) anne sütü laktoferrin düzeyini etkileyen etmenleri araştırmak üzere planlamış oldukları çalışmada; annenin BKİ düzeyi ile anne sütü laktoferrin miktarının ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Nayak ve ekibi (442) anne BKİ'si ve anne sütü kompozisyonunu ilişkili bulmamıştır. Kugananthan ve ekibi (443) maternal yağ dokusundaki artışın anne sütü hormonları ile birlikte anne sütü protein miktarını da arttırdığını göstermiştir. Whitaker ve ekibi ise (444) aşırı gestasyonel ağırlık kazanımının anne sütünde inflamatuvar markerları arttırdığını bildirmiştir. Sonuç olarak gestasyonel ağırlık kazanımı ve maternal BKİ'nin anne sütü makro ve mikrobesein ögeleri ile kabul görmüş bir etkileşimi yoktur. Genel olarak maternal BKİ'nin anne sütü hormonları ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (443). Dolayısıyla bu çalışmada bulunan maternal obezite ve aşırı gestasyonel ağırlık kazanımı ile anne sütü osteopontin miktarındaki düşüş ilişkisi osteopontin, obezite ve inflamasyon kompleks ilişkisinin bir yansıması olabileceği gibi rastlantısal da olabilir. Bu nedenle regresyon analizi ile daha ileri istatistiksel inceleme yapılarak tanımlanan ilişkinin gücü ve yönü daha iyi anlaşılmasına çalışılmıştır. Maternal BKİ ve gebelikteki ağırlık kazanımının anne sütü osteopontini üzerine etkisini araştırmak üzere maternal BKİ ve gestasyonel ağırlık kazanımı verilerinin hem ayrı ayrı hem de birlikte kullanılması ile kurulan regresyon

modellemeleri belirlenen ilişkilerin rastlantısal olmadığına işaret etmektedir. Tek başına maternal BKİ ile kurulan modelin anne sütü osteopontinini tahmin gücü %19,5, tek başına gebelikte ağırlık kazanımı ile kurulan modelin anne sütü osteopontinini tahmin gücü %10,1, her iki bileşen de dahil edilerek kurulan modelin tahmin gücü ise %25,5'tir. (Tablo 4.32). Her üç model de istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Dolayısıyla bu çalışmanın verileri anne sütü osteopontin düzeyinin maternal BKİ'den ve gebelikteki ağırlık kazanımından etkilendiğine işaret etmektedir.

Düşük ya da orta düzeyde maternal beslenme çeşitliliği genel olarak anne sütü kompozisyonunda ya da hacminde majör değişime neden olmaz (445-447). Ancak yine de yapılan çalışmalarda maternal enerji alımının anne sütü hacmini, maternal yağ alımının miktardan bağımsız olarak anne sütü yağ kompozisyonunu, bazı vitamin ve minerallerin yetersizliklerinin de anne sütündeki vitamin ve mineral düzeylerini etkiledikleri gösterilmiştir (3, 442). Dolayısıyla maternal beslenmedeki majör farklılıkların anne sütü kompozisyonunu sınırlı da olsa etkileyebildiği günümüzde kabul görmektedir. Bu çalışmada da maternal enerji, makro ve mikro besin öğeleri alımının anne sütü osteopontin düzeyi ile ilişkisi incelenmiştir. Literatürde maternal beslenmenin anne sütü osteopontin düzeyi ile ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan sınırlı sayıda birkaç çalışmada malnutrisyonu olan annelerin anne sütlerindeki IgA, IgG ve lizozim düzeylerinin beslenme durumu iyi olan annelere kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir (448, 449). Ancak maternal beslenmenin anne sütünün immünolojik özellikleri üzerindeki etkisi günümüzde tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bu çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda anne sütü osteopontin düzeyinin maternal enerji, bitkisel protein, toplam yağ, çoklu doymamış yağ asitleri, karbonhidrat, çözünen posa, E vitamini ve magnezyum alımları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ancak belirlenen ilişkilerin güçleri düşük ve orta düzeydedir (Tablo 4.29). Bu nedenle bu ilişkilerin regresyon modellemesi ile ileri analizi yapılmıştır (Tablo 4.33). En güçlü ilişki enerji alımı ile olduğundan modele ilk olarak tek başına enerji alımı eklenmiş ve daha öncesinde maternal BKİ ve gebelikte ağırlık kazanımı verilerinin ilişkisi tanımlandığından model maternal BKİ ve gebelikte ağırlık kazanımına göre düzeltilmiştir. Kurulan modele göre maternal enerji alımı anne sütü osteopontin düzeyi ile anlamlı ölçüde ilişkilidir ve modelin tahmin gücü %12,8 kadardır ( $p<0,05$ , Tablo 4.33). Dolayısıyla maternal enerji alımının anne sütü

osteopontin düzeyi ile ilişkili olması rastlantısal gibi görünmemektedir. Ancak maternal enerji alımının genel olarak anne sütü kompozisyonu üzerine majör etkisi olmadığı, özellikler çok düşük enerji alımlarında hatta kronik malnutrisyonda dahi anne sütündeki protein miktarının değişmediği düşünülmektedir (365-367). Bu nedenle belki de bu bulgu yüksek maternal BKİ 'ye sahip annelerin daha yüksek enerji alımına sahip olmasının bir yansıması olabilir. Makro ve mikro besin öğeleri alımı ile anne sütü osteopontin ilişkisini incelemek üzere oluşturulan diğer regresyon modellemesinde ise verinin maternal BKİ ve enerji alımına göre düzeltilmesinin ardından herhangi bir besin ögesi alımı ile anne sütü osteopontin düzeyi arasında ilişki belirlenmemiştir (Tablo 4.33). Maternal beslenmeye paralel olarak diyet inflamatuvar indeksi ve diyetle alınan toplam antioksidan düzeyi ile anne sütü osteopontin miktarı arasında da ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.31). Literatürde de doğrudan bu ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda maternal beslenmenin anne sütü osteopontin düzeyi ile genel olarak ilişkili bulunmadığı göz önünde tutulduğunda inflamatuvar indeks skoru ve antioksidan düzeyinin de osteopontin düzeyi ile ilişkili bulunmaması beklenen bir bulgudur.

### **5.6. Anne Sütündeki Osteopontin Düzeyi ve Bu Düzeyin Bebek Büyüme ve Sağlığı ile İlişkilendirilmesi**

Anne sütü osteopontini bebeklerde sağlıklı büyüme ve gelişme paterni ile ilişkilidir. Donovan ve ekibinin (21) rhesus maymunları ile yaptıkları çalışmada osteopontin eklenmiş formula ile beslenen rhesus maymunlarının anne sütü ile beslenen grup ile benzer büyüme paterni ve kemik mineral dansitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Sonrasında Lönnerdal ve ekibi (24) de benzer bulguları 240 yenidoğan ile yaptıkları çalışmada bildirmiştir. Bu çalışmanın sonuçları da var olan literatür ile uyumludur. Genel olarak anne sütü osteopontin düzeyi yüksek olan annelerin bebeklerinin doğum, birinci ay ve üçüncü ay vücut ağırlığı ve boy ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.34). Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma Lönnerdal ve ekibinin çalışmasının ardından bu ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır ve burada farklı olarak formula kullanan bebekler değil anne sütü alan bebeklerin büyümesi karşılaştırılmıştır. Üstelik elde edilen sonuçlar doğrultusunda anne sütü osteopontin düzeyi normal ya da yüksek olarak sınıflandırılan annelerin bebeklerinin doğumda,

birinci ya da üçüncü aydaki vücut ağırlığı ve boy ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yalnızca anne sütü osteopontini düşük olarak sınıflandırılan annelerin bebeklerine ait vücut ağırlığı ve boy ölçümleri doğum, birinci ay ya da üçüncü ayda diğer iki grup ile kıyaslandığında anlamlı ölçüde düşüktür. Bu durum osteopontinin büyüme üzerine olan etkisinin anne sütündeki düzeyinin yüksek olmasından ziyade düşük olmasıyla ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Anne sütü osteopontin düzeyinin günümüzde bebek sağlığı üzerindeki en temel rolünün immün sistem gelişimi olduğu düşünülmektedir (16). Yapılan çalışmalarda osteopontin eklenmiş formula ile beslenen bebeklerin standart formula ile beslenen bebekler ile kıyaslandığında dolaşımdaki T hücre sayılarının arttığı ve proinflatuvar sitokin düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (247, 256). Plazma osteopontininin mikrobiyal enfeksiyonlara yanıtta da önemli rolü olduğu bilinmektedir (450). Osteopontin eksikliği olan farelerin *Listeria monocytogenes*, *Plasmodium chabud* ve *Mycobacterium bous* gibi patojen mikrroorganizmalara daha duyarlı olduğu belirlenmiştir (72, 451, 452). Lönnerdal ve ekibinin 240 yenidoğan ile yaptıkları çalışmada osteopontin eklenen formula ile beslenen bebeklerde ateş görülme sıklığının standart formula ile beslenen bebeklere oranla daha az olduğu gözlenmiştir (24). Bu çalışmada da benzer şekilde anne sütü osteopontin düzeyi yüksek olan bebeklerde yaşamın ilk üç aylık döneminde hastaneye başvurma sıklığının anlamlı ölçüde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.35). Elde edilen veriler literatür ile uyumludur ve osteopontininin immün sistem ilişkili işlevleri düşünüldüğünde şaşırtıcı değildir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. SONUÇLAR

1. Araştırmanın örneklemini laktasyon döneminin üçüncü ayında olan ve halen aktif olarak bebeğini tek başına anne sütü ile besleyen 85 birey oluşturmuştur.
2. Örneklemin yaş ortalaması  $30,2 \pm 6,0$  yıldır.
3. Örneklemini oluşturan tüm bireyler evlidir.
4. Araştırma örneklemini oluşturan bireylerin %50,6'sı lise ve üzeri eğitim düzeyine sahiptir, %72,9'u herhangi bir işte çalışmamaktadır.
5. Örneklemini oluşturan bireylerin normal servikal vajinal yol ile doğum yapma oranı %61,2'dir.
6. İlk gebelik yaşı ortalama  $23,7 \pm 5,2$ 'dir.
7. Toplam gebelik sayısı ortancası 2,0 (1,0 – 7,0)'dır. Örneklemini oluşturan bireylerin %64,7'sinin toplam gebelik sayısı en fazla 2,2'dir.
8. Yaşayan çocuk sayısı ortanca 2,0 (1,0 – 4,0)'dır. Örneklemini oluşturan bireylerin %38,8'inin yaşayan çocuk sayısı 1'dir.
9. Gebelik öncesinde vitamin-mineral desteği kullanım oranı %41,2, kullanılan vitamin – mineral destekleri folik asit (%41,2) ve multivitamin – mineral (%9,4)'tür.
10. Gebelikte vitamin – mineral kullanım oranı %50,6, kullanılan vitamin – mineral destekleri; demir (%16,5), folik asit (%43,5), D vitamini (%1,2), B<sub>12</sub> vitamini (%9,4), omega-3 (%5,9), multivitamin – mineral (%11,8)'dir.
11. Laktasyon döneminde vitamin-mineral desteği kullanım oranı %28,2, kullanılan vitamin-mineral destekleri; demir (%9,4), folik asit (%7,1), D vitamini (%10,6), B<sub>12</sub> vitamini (%3,5) olarak belirlenmiştir.
12. Gebelikte bitkisel destek kullanım oranı %22,4, kullanılan bitkisel destek, ıhlamur (%22,4), kullanım nedenleri GIS sorunlarını (%15,3) ve stresi (%11,8) azaltmaktır.
13. Laktasyon döneminde bitkisel destek kullanım oranı %42,4, kullanılan bitkisel destekler; ıhlamur (%20,0), rezene (%5,9), anne çayı (%21,2), kullanım nedenleri stresi azaltmak (%5,9), anne sütünü arttırmak (%21,2) ve bebekte gaz sorununu azaltmak (%27,1) olarak saptanmıştır.

- 14.** Gebelikte ilaç kullanım oranı %44,7, kullanılan ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (%16,5), antibiyotikler (%32,9), proton pompa inhibitörleri (%14,1)'dir. Kullanım nedenleri nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar için baş ağrısı (%15,3) ve myalji (%9,4), antibiyotikler için solunum yolu enfeksiyonları (%22,4), ve idrar yolu enfeksiyonları (%23,5), proton pompa inhibitörleri için dispepsi (%14,1)'dir.
- 15.** Laktasyonda ilaç kullanım oranı %48,2, kullanılan ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (%23,5), antibiyotikler (%22,4), proton pompa inhibitörleri (%20,0)'dir. Kullanım nedenleri nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar için baş ağrısı (%20,0) ve myalji (%16,5), antibiyotikler için solunum yolu enfeksiyonları (%5,9), idrar yolu enfeksiyonları (%14,1), mastit (%16,5), proton pompa inhibitörleri için dispepsi (%20,0) olarak bildirilmiştir.
- 16.** Gebelik öncesi sigara kullanım oranı %40,0, gebelik döneminde %16,5 ve laktasyon döneminde ise %15,3 olarak belirlenmiştir..
- 17.** Örneklemi oluşturan bireylerin boy uzunlukları ortalama  $162,5 \pm 5,9$  cm, gebeliğe başlangıçtaki vücut ağırlıkları ortalama  $62,2 \pm 8,5$  kg, gebelik sonundaki vücut ağırlıkları ortalama  $76,5 \pm 9,2$  kg ve laktasyondönemindeki vücut ağırlıkları ortalama  $67,9 \pm 9,6$  kg'dır.
- 18.** Gebeliğe başlangıç BKİ ortalaması  $23,6 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup>, gebelik sonundaki BKİ ortalaması  $29,0 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>, laktasyon dönemi BKİ ortalaması  $25,8 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>'dir.
- 19.** Örneklemi oluşturan bireylerin gebelik öncesinde %5,9'u BKİ sınıflamasına göre zayıftır, laktasyon döneminde BKİ sınıflamasına göre zayıf olan birey bulunmamıştır. Bireyler BKİ sınıflamalarına göre sırasıyla gebelik öncesinde ve laktasyon döneminde %60 ve %45,9 normal, %24,7 ve %36,5 hafif şişman, %9,4 ve %17,6 şişman olarak sınıflandırılmıştır. Gebelik öncesi ve laktasyon dönemlerinde bireylerin BKİ sınıflarına dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).
- 20.** Gebelikte vücut ağırlığı kazanımı BKİ sınıflamasına göre zayıf bireylerde ortalama  $13,0 \pm 4,6$  kg, normal bireylerde  $14,2 \pm 4,6$  kg, hafif şişman bireylerde  $15,2 \pm 4,7$  kg ve hafif şişman bireylerde  $11,3 \pm 3,9$  kg'dır.

- 21.** Gebelikte vücut ağırlığı kazanımı BKİ sınıflamasına göre zayıf bireylerin %60'ı gebelikte yetersiz ağırlık kazanmıştır. Normal BKİ değerine sahip bireylerin %33,3'ü gebelikte yetersiz ağırlık kazanırken, %41,2'si aşırı ağırlık kazanmıştır. Hafif şişman ve şişman bireylerde gebelikte yetersiz ağırlık kazanımı gözlenmemiştir. Hafif şişman ve şişman bireylerde sırasıyla gebelikte aşırı ağırlık kazanımı oranı %71,4 ve %62,5'tir. BKİ sınıflamasına göre gebelikte yeterli vücut ağırlığı kazanma durumu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılaşmaktadır ( $p < 0,05$ ).
- 22.** Örneklemin ortalama enerji alımı  $2951,0 \pm 541,4$  kkal/gün'dür. Bireylerin %71,8'i enerji gereksinmesini karşılamıştır ve enerji gereksinmesinin ortalama karşılanma oranı  $115,0 \pm 21,1$  olarak hesaplanmıştır.
- 23.** Örneklemin ortalama toplam protein alımı  $98,1 \pm 20,4$  g/gün, bitkisel protein alımı  $45,4 \pm 10,0$  g/gün'dür. Enerjinin proteinden gelen oranı ortalama  $13,7 \pm 2,2$ 'dir. Bireylerin %80'i protein gereksinmesini karşılamıştır, protein gereksinmesinin ortalama karşılanma oranı  $120,4 \pm 25,1$  olarak hesaplanmıştır.
- 24.** Örneklemin ortalama toplam yağ alımı  $123,1 \pm 28,6$  g/gün, doymuş yağ alımı  $41,3 \pm 12,2$  g/gün, tekli doymamış yağ asitleri alımı  $49,4 \pm 13,8$  g/gün, çoklu doymamış yağ asitleri alımı  $7,1 \pm 2,4$  g/gün, omega-3 yağ asitleri alımı  $2,3 \pm 1,2$  g/gün, omega-6 yağ asitleri alımı  $20,8 \pm 8,2$  g/gün ve kolesterol alımı  $426,1 \pm 167,3$  mg/gün'dür. Enerjinin yağdan gelen oranı ortalama  $37,2 \pm 5,2$ , doymuş yağdan gelen oranı  $12,5 \pm 2,6$ , tekli doymamış yağ asitlerinden gelen oranı  $15,2 \pm 3,6$ , çoklu doymamış yağ asitlerinden gelen oranı  $7,1 \pm 2,4$ 'dür.
- 25.** Örneklemin ortalama karbonhidrat alımı  $354,2 \pm 81,8$  g/gün, enerjinin karbonhidrattan gelen oranı ortalama  $49,1 \pm 5,9$ 'dur.
- 26.** Örneklemin toplam posa alımı ortalama  $32,2 \pm 8,1$  g/gün, çözünen posa alımı  $10,3 \pm 3,0$  g/gün ve çözünmez posa alımı  $21,4 \pm 5,7$  g/gün 'dür. Bireylerin %64,7'si posa gereksinmesini karşılamıştır ve ortalama posa gereksinmesinin karşılanma oranı  $111,2 \pm 27,9$  olarak hesaplanmıştır.
- 27.** Örneklemin oluşturduğu bireylerin özellikle demir, çinko, folik asit, K vitamini, tiamin, ve kalsiyum gereksinmelerinin karşılanma oranları düşüktür. Bireylerin %72,9'unun K vitamini, %71,8'inin demir, çinko, folik asit gereksinmelerini,



%42,4'ünün tiamin, %41,2'sinin de kalsiyum gereksinmelerini karşılayamadıkları belirlenmiştir.

28. Örnekleme oluşturan bireylerin %2,4'ünün ekmek ve tahıl grubundan, %15,3'ünün sebze ve meyve grubundan, %57,6'sının süt ve ürünleri grubundan, %9,4'ünün ise et, yumurta, kurubaklagil ve yağlı tohumlar grubundan tüketiminin DSÖ'nün laktasyon döneminde önerdiği porsiyon miktarlarının altında tükettikleri belirlenmiştir. Bireylerin %42,4'ünün ekmek ve tahıl grubu tüketiminin önerilerin üzerinde olduğu tespit edilmiştir.
29. Örnekleme oluşturan bireylerin diyet inflamatuvar indeks skoru -3,4 ve 3,1 arasında değişmektedir ve ortalama  $-1,2 \pm 1,3$  olarak belirlenmiştir.
30. Bebeklerin ortalama vücut ağırlıkları doğumda  $3266,2 \pm 351,1$  g, birinci ayda  $4452,9 \pm 450,0$  g, üçüncü ayda  $6297,9 \pm 499,5$  g olarak belirlenmiştir. Ortalama boyları doğumda  $49,7 \pm 1,9$  cm, birinci ayda  $54,5 \pm 1,5$  cm, üçüncü ayda  $62,8 \pm 2,8$  cm, ortalama baş çevresi ölçümleri doğumda  $34,4 \pm 0,9$  cm, birinci ayda  $37,1 \pm 1,1$  cm, üçüncü ayda  $41,0 \pm 1,1$  cm olarak belirlenmiştir.
31. Bebeklerin doğumda %7,1'inin, birinci ayda %3,5'inin üçüncü ayda %22,4'ünün yaşa göre vücut ağırlığı persentillerinin 3-15. persentiller arasında, doğumda %12,9'unun, birinci ayda %4,7'sinin, üçüncü ayda %17,6'sının yaşa göre boy persentillerinin 3-15.persentiller arasında olduğu gözlenmiştir.
32. Bebeklerin doğumda %5,9'unun, birinci ayda %8,2'sinin yaşa göre vücut ağırlığı persentillerinin 85-97. persentiller arasında, doğumda %20,0'sinin, birinci ayda %8,2'sinin, üçüncü ayda %8,2'sinin yaşa göre boy persentillerinin 85-97.persentiller arasında olduğu belirlenmiştir.
33. Örneklemede doğum ağırlığı üçüncü persentilin altında olan bir bebek dışında, yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre baş çevresi persentilleri 3. persentilin altında ve 97. persentilin üzerinde olan bebek yoktur.
34. Örnekleme oluşturan bireylerin %17,6'sı bebeklerini doğumu takip eden ilk 30 dk, % 38,8'i ise ilk 1 saat içerisinde bebeklerini emzirmişlerdir. Ortalama emzirme süresi  $26,0 \pm 13,0$  (10,0-50,0) dk/öğün, ortalama emzirme sıklığı ise  $6,4 \pm 1,3$  (4,0-8,0) kez/gün olarak belirlenmiştir.
35. Bebeklerin yaşamlarının ilk üç ayında ateş şikayeti ile hastaneye başvurma sayısı ortalama  $1,0 \pm 1,1$ 'dir bebeklerin %38,8'i yaşamın ilk 3 aylık döneminde

ateşlenme şikayeti ile hiç hastaneye başvurmamış, %38,8'i 1 kez, %12,9'u 2 kez, %7,1'i 3 kez ve %2,4'ü 4 kez hastaneye başvurmuştur.

36. Örneklemi oluşturan bireylerden alınan anne sütlerinin ortalama osteopontin düzeyi  $137,1 \pm 56,8$  mg/L'dir.
37. Anne sütü osteopontin düzeyi normal servikal vajinal yol ile doğum yapmış annelerde sezaryen doğum yapan annelere oranla daha yüksektir ( $p < 0,05$ ).
38. Anne sütü osteopontin düzeyi maternal yaş, ilk gebelik yaşı, toplam gebelik sayısı ve yaşayan çocuk sayısından etkilenmemektedir ( $p > 0,05$ ).
39. Anne sütü osteopontin düzeyi gebelik öncesi ve gebelik dönemi vitamin-mineral desteği kullanımından etkilenmezken laktasyon döneminde vitamin-mineral desteği kullanan annelerde artmıştır ( $p < 0,05$ ). Laktasyon döneminde vitamin-mineral kullanımında artan osteopontin düzeyinin yalnızca D vitamini kullanımı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Laktasyon döneminde D vitamini desteği alan annelerin anne sütü osteopontin düzeyi kullanmayanlardan anlamlı ölçüde yüksektir ( $p < 0,05$ ).
40. Anne sütü osteopontin düzeyi gebelik ve laktasyon döneminde bitkisel destek kullanımından etkilenmemektedir ( $p > 0,05$ ).
41. Anne sütü osteopontin düzeyi gebelik döneminde ilaç kullanımından etkilenmezken laktasyon döneminde ilaç kullanan annelerde azalmıştır ( $p < 0,05$ ). Laktasyon döneminde ilaç kullanımında azalan osteopontin düzeyinin yalnızca antibiyotik kullanımı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Laktasyon döneminde antibiyotik kullanan annelerin anne sütü osteopontin düzeyi kullanmayanlardan anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).
42. Hem gebelik öncesi, hem gebelik dönemi hem de laktasyon döneminde maternal sigara kullanımı anne sütü osteopontin düzeyini azaltmıştır ( $p < 0,05$ ).
43. Gebelik öncesi BKİ'nin anne sütü osteopontin düzeyini etkilemediği ancak laktasyon döneminde hafif şişman ve normal bireylerin anne sütü osteopontin düzeyleri benzerken, şişman bireylerin anne sütü osteopontin düzeylerinin anlamlı ölçüde düştüğü belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ).
44. Gebelikte önerilenin üzerinde ağırlık kazanan bireylerin anne sütü osteopontin düzeyleri yetersiz ve önerilen düzeyde ağırlık kazanan bireylere göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

- 45.** Anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal enerji alımı arasında orta düzeyde negatif ilişki belirlenmiştir ( $r=-0,406$ ,  $p=0,000$ ).
- 46.** Anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal bitkisel protein alımı arasında düşük düzeyde negatif ilişki belirlenmiştir ( $r=-0,272$ ,  $p=0,012$ ). Anne sütü osteopontin düzeyi ve toplam protein enerji alımı ile enerjinin proteinden gelen oranı ilişkili bulunmamıştır.
- 47.** Anne sütü osteopontin düzeyi ile toplam maternal yağ alımı arasında düşük negatif anlamlı ilişki belirlenmiştir ( $r=-0,255$ ,  $p=0,019$ ). Anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal çoklu doymamış yağ asitleri alımı arasında düşük düzeyde negatif ilişki belirlenmiştir ( $r=-0,268$ ,  $p=0,013$ ). Anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal omega-6 yağ asidi alımı arasında orta düzeyde negatif ilişki belirlenmiştir ( $r=-0,301$ ,  $p=0,005$ ). Anne sütü osteopontin düzeyi ile enerjinin yağdan gelen oranı, doymuş ve tekli doymamış yağ asidi alımı, omega 3 yağ asitleri alımı ve kolesterol alımı arasında ilişki bulunamamıştır.
- 48.** Anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal karbonhidrat alımı arasında orta düzeyde negatif ilişki ( $r=-0,338$ ,  $p=0,002$ ), süzkroz alımı arasında düşük negatif anlamlı ilişki ( $r=0,262$ ,  $p=0,015$ ) belirlenmiştir. Anne sütü osteopontin düzeyi ile enerjinin karbonhidrattan gelen oranı arasında ilişki bulunamamıştır.
- 49.** Anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal çözünür posa alımı arasında orta düzeyde negatif ilişki belirlenmiştir ( $r=0,292$ ,  $p=0,007$ ). Maternal toplam posa ve çözünmez posa alımı ile anne sütü osteopontin düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.
- 50.** Anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal E vitamini ( $r=-0,273$ ,  $p=0,011$ ) ve magnezyum ( $r=-0,245$ ,  $p=0,024$ ) alımı arasında düşük negatif ilişki belirlenmiştir. Vitaminlerden A, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, tiamin, riboflavin, niasin, minerallerden kalsiyum, fosfor, demir, çinko, selenyum ve bakırın materna alımı ile anne sütü osteopontininin ilişkili olması gösterilmiştir.
- 51.** Anne sütü osteopontin düzeyi ile maternal diyetle toplam görünür yağ ( $r=-0,293$ ,  $p=0,007$ ), bitkisel sıvı yağ ( $r=0,287$ ,  $p=0,008$ ) ve tereyağı ( $r=0,216$ ,  $p=0,047$ ) alımı arasında düşük negatif anlamlı ilişki belirlenmiştir. Maternal süt, et, tahıl ve ekmek, sebze, meyve, yağlı tohum, şeker grubu besinlerin alım miktarları ile anne sütü osteopontini arasında ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

52. Çay ve kahve tüketiminin anne sütü osteopontin düzeyi ile herhangi bir ilişkisi belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).
53. Diyet inflamatuvar indeks skoru ile anne sütü osteopontini düzeyleri arasında ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).
54. Gebelikte ağırlık kazanımı ve laktasyon dönemi maternal BKİ dahil edilerek kurulan regresyon modelinde maternal BKİ ve gebelikteki ağırlık kazanımının anne sütü osteopontin düzeyi ile negatif ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir (sırasıyla  $\beta=-6,267$ ,  $p=0,000$  ve  $\beta=-3,048$ ,  $p=0,012$ ).
55. Maternal BKİ ve gebelik dönemindeki ağırlık kazanımına göre düzeltilmiş regresyon modelinde maternal enerji alımı ile anne sütü osteopontin düzeyi arasında negatif anlamlı ilişki gösterilmiştir ( $\beta=-0,038$ ,  $p=0,001$ ).
56. Maternal BKİ ve enerji alımına göre düzeltilmiş regresyon modelinde maternal bitkisel protein, yağ, karbonhidrat, çözünebilir posa, E vitamini ve magnezyum alımları arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ).
57. Anne sütü osteopontin düzeyi ile bebeklerde doğum ağırlığı arasında ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
58. Anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bireylerin bebeklerinin 1. ay vücut ağırlıkları anne sütü osteopontin düzeyi normal ya da yüksek olarak sınıflanan annelerin bebeklerine oranla anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p<0,05$ ). Anne sütü osteopontin düzeyi normal ve yüksek olan annelerin bebeklerinin 1. ay vücut ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
59. Anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bireylerin bebeklerinin 3. ay vücut ağırlıkları anne sütü osteopontin düzeyi normal ya da yüksek olarak sınıflanan annelerin bebeklerine oranla anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p<0,05$ ). Anne sütü osteopontin düzeyi normal ve yüksek olan annelerin bebeklerinin 3. ay vücut ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
60. Anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bireylerin bebeklerinin doğumda boy uzunlukları anne sütü osteopontin düzeyi normal ya da yüksek olarak sınıflanan annelerin bebeklerine oranla anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p<0,05$ ). Anne sütü osteopontin düzeyi normal ve yüksek olan annelerin bebeklerinin doğumdaki boy uzunlukları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

- 61.** Anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bireylerin bebeklerinin 1. ayda boy uzunlukları anne sütü osteopontin düzeyi normal ya da yüksek olarak sınıflanan annelerin bebeklerine oranla anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p<0,001$ ). Anne sütü osteopontin düzeyi normal ve yüksek olan annelerin bebeklerinin 1. aydaki boy uzunlukları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- 62.** Anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bireylerin bebeklerinin 3. ayda boy uzunlukları anne sütü osteopontin düzeyi normal ya da yüksek olarak sınıflanan annelerin bebeklerine oranla anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p<0,05$ ). Anne sütü osteopontin düzeyi normal ve yüksek olan annelerin bebeklerinin 3. aydaki boy uzunlukları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- 63.** Anne sütü osteopontin düzeyleri ile bebeklerin doğumda, birinci ayda ve üçüncü aydaki baş çevresi olmleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- 64.** Anne sütü osteopontin düzeyi düşük olan bireylerin bebeklerinin ateşlenme nedeniyle hastaneye başvurma oranları anne sütü osteopontini normal ve yüksek olan bireyler ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde anne sütü osteopontin düzeyi normal olarak sınıflandırılan bebeklerin de ateş şikayeti ile hastaneye başvurma sıklıkları anne sütü osteopontin düzeyi yüksek olan bireylerden daha fazladır ( $<0,001$ ).

## 6.2. ÖNERİLER

Anne sütü; bebeğin tüm gereksinimlerini optimal olarak karşılayan benzersiz bir besindir. İçeriğinin her annenin bebeğine özgü olması, büyüme ve gelişme ile birlikte içerik ve miktarının bebeğin gereksinimlerine göre doğal olarak değişmesi nedeniyle anne sütü “canlı” bir sıvı olarak kabul edilmektedir. Bebek beslenmesinde anne sütünün yerini alabilecek, anne sütüne denk doğal ya da işlenmiş başka bir besin bulunmamaktadır.

Anne sütü yalnızca, enerji ve besin öğelerini içermekle kalmaz aynı zamanda bir çok hormon, oligosakkaritler ve protein yapıdaki biyoaktif bileşenleri de içerir. Günümüzde laktoferrin, lizozim,  $\alpha$ -laktoglobulin gibi protein yapıdaki birçok anne sütü biyoaktif bileşeninin bebeğin beslenme, büyüme ve gelişmesine katkı sağlamalarının yanı sıra, antimikrobial ve immunomodulator etki gösterme, besin öğelerinin emiliminde kolaylaştırıcı rol üstlenme (protein yapıdaki enzimler; amilaz, safra asidi stimüle lipaz vb.), mikronutrientlerin emilimini artırma (mineral bağlayıcı proteinler; folat, D vitamini, B<sub>12</sub> bağlayıcı proteinler vb.) gibi geniş yelpazede farklı işlevleri tanımlanmıştır. Bu biyoaktif bileşenlerin anne sütündeki düzeylerinin diğer hayvan sütlerine ve dolayısıyla bu sütlerden üretilen bebek formulalarına kıyasla oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla yapılan bir çok çalışmada anne sütü ile beslenen bebeklerdeki büyüme ve sağlık paterninin diğer hayvan sütleri ve bebek formulaları ile beslenen bebeklerden daha iyi olmasının nedeninin anne sütünün biyoaktif bileşenleri olduğu görüşü kabul görmeye başlamıştır.

Osteopontin anne sütünde bulunan biyoaktif bileşenlerden bir tanesidir ve anne sütünde daha geç tanımlanmış, diğer biyoaktif bileşenlere kıyasla daha az ilgi görmüştür. Dolayısıyla günümüzde halen anne sütündeki işlevi ve bebek sağlığı üzerindeki etkileri net olarak tanımlanmamıştır. Schack ve ekibinin 2009 yılında anne sütündeki osteopontin düzeyinin yüksekliğine tekrar dikkat çekmesinin ardından bu biyoaktif molekül yeniden gündeme gelmiş ve anne sütündeki işlevleri merak uyandırmaya başlamıştır. Yapılan yeni çalışmalarda osteopontinin bebeklerde optimal büyüme ve gelişmeyi desteklediği, immün sistem gelişiminde majör rol aldığı, immün sistemin gelişimi ile sınırlı kalmayıp immün sistemin kompleks işleyiş mekanizmasında hem doğal hem de adaptif immünitenin anahtar belirleyicilerinden

biri olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçların yayınlanmasının ardından osteopontin en çok dikkat çeken ve hakkında en az şey bilinen anne sütü biyoaktif bileşeni haline gelmiştir. Günümüzde osteopontin bazı ülkelerde bebek formulalarına eklenmeye başlanmış ve osteopontin eklenmiş formula ile beslenen bebeklerin büyüme ve sağlık paterninin standart formula ile beslenen bebeklere kıyasla anne sütü ile beslenen bebeklere daha benzer olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada Türk toplumu örneğinde anne sütündeki osteopontin düzeyini belirlenmiş, bu düzeyi etkilemesi olası maternal etmenler araştırılmış ve anne sütü osteopontin düzeyinin bebek sağlığı üzerine etkileri sorgulanmıştır.

Elde edilen veriler doğrultusunda laktasyon döneminde D vitamini desteği kullanan annelerin sütlerindeki osteopontin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. D vitamininin immün sistem ile kompleks ilişkisi olduğu bilinmektedir. Türk toplumunda kadınlarda D vitamini yetersizliği sıklığı yüksektir. Dolayısıyla laktasyon dönemindeki bireylerde D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda D vitamini desteğinin kullanılması anne sütü osteopontin düzeyini de etkilemesi açısından önemlidir.

Tüm antibiyotikler değişen miktarlarda anne sütüne geçebilmektedir, bu nedenle laktasyon döneminde antibiyotik kullanımında çok daha dikkatli olunması önerilmektedir. Bu çalışmada da antibiyotik kullanımının anne sütü osteopontin düzeyindeki düşüş ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla laktasyon döneminde endikasyon dışı antibiyotik kullanımından kaçınılması anne sütü osteopontin düzeylerinin korunması açısından da doğru bir yaklaşım olacaktır.

Sigara kullanımının hem anne hem de bebek sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri aşıkardır. Bu çalışmada da sigara kullanan annelerin sütlerinde osteopontin düzeylerinin sigara kullanmayan anneler ile kıyaslandığında daha düşük olduğu belirlenmiştir. Yaşamın tüm dönemlerinde sigara kullanımından kaçınılmalıdır.

Gebelik döneminde uygun ağırlık kazanımı hem anne hem de bebek sağlığı açısından önemlidir. IOM'un BKİ'ye göre vücut ağırlığı kazanımı önerilerinin altında vücut ağırlığı kazanan annelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum

görülme oranının, önerilerin üzerinde vücut ağırlığı kazanımında ise makrozomi, neonatal hipoglisemi, sezaryen doğum, gestasyonel diyabet ve gebeliğe bağlı hipertansiyon görülme oranının arttığı bildirilmiştir. Ayrıca aşırı gestasyonel vücut ağırlığı kazanımının aynı zamanda neonatal adipoziteyi ve çocukluk çağı obezitesi gelişimi riskini arttırdığı gözlenmiştir. Bu çalışma gebelik dönemindeki aşırı ağırlık kazanımının aynı zamanda anne sütündeki osteopontin düzeyinin düşmesi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Gebelik döneminde bireylerin iyi izlenerek uygun vücut ağırlığı kazanımlarının desteklenmesi sağlanmalıdır.

Anne sütü osteopontin düzeyi aynı zamanda laktasyon dönemindeki BKİ'si yüksek olan annelerde daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle doğum sonrası annelerin desteklenerek sağlıklı vücut ağırlıklarına geri dönmeleri sağlanmalıdır.

Maternal beslenmenin anne sütü osteopontini üzerine belirgin etkisi gözlenmemiştir. Ancak yaşamın her döneminde yeterli ve dengeli beslenmenin gerekliliği ve önemi yadsınamaz bir gerçektir. Bu nedenle yeterli ve dengeli bir maternal beslenme örüntüsünün oluşturulması konusunda anneler desteklenmeli ve eğitilmelidir.

Anne sütü osteopontin düzeyi daha yüksek olan annelerin bebeklerinin daha iyi büyüme paternine sahip olduğu ve ateş şikayeti ile hastaneye başvurma sıklıklarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu yapılan diğer çalışmalarla da uyumludur. Yukarıda verilen tüm önerilere ek olarak, çeşitli sebeplerle anne sütü alamayan bebekler için belki de standart fomulalara osteopontin eklenmesi ülkemizde de gündeme gelmelidir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *The Journal of Pediatrics*. 2010;156(2 Suppl):S3-7.
2. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *The Journal of Pediatrics*. 2013;162(3 Suppl):S17-25.
3. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;104(3):646-62.
4. Masako F, Eric R, Yun-Jia L, Carolyn H, Jennifer V, Ashley K. In poor families, mothers' milk is richer for daughters than sons: A test of Trivers–Willard hypothesis in agropastoral settlements in Northern Kenya. *American Journal of Physical Anthropology*. 2012;149(1):52-9.
5. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60(1):49-74.
6. Hanson LÅ, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Seminars in Neonatology*. 2002;7(4):275-81.
7. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011;17(6):478-82.
8. Fasano A. Another reason to favor exclusive breastfeeding: microbiome resilience. *Jornal de Pediatria*. 2018;94(3):224-5.
9. Julia Head S-MLJ, Marcie K. Richardson. *BreastFeeding*: CRC Press; 2013.
10. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9322):2003-4.
11. Lonnerdal B. Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99(3):712s-7s.
12. Schack L, Lange A, Kelsen J, Agnholt J, Christensen B, Petersen TE, et al. Considerable variation in the concentration of osteopontin in human milk, bovine milk, and infant formulas. *Journal of Dairy Science*. 2009;92(11):5378-85.
13. Lonnerdal B. Bioactive Proteins in Human Milk-Potential Benefits for Preterm Infants. *Clinics in Perinatology*. 2017;44(1):179-91.
14. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *The Journal of Nutrition*. 2005;135(1):1-4.
15. Hosea Blewett HJ, Cicalo MC, Holland CD, Field CJ. The immunological components of human milk. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2008;54:45-80.
16. Demmelmair H, Prell C, Timby N, Lonnerdal B. Benefits of lactoferrin, osteopontin and milk fat globule membranes for infants. *Nutrients*. 2017;9(8).
17. Kadkol SS, Lin AY, Barak V, Kalickman I, Leach L, Valyi-Nagy K, et al. Osteopontin expression and serum levels in metastatic uveal melanoma: a pilot study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(3):802-6.

18. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Thrombosis and Vascular Biology*. 2007;27(11):2302-9.
19. Reza S, Shaukat A, Arain TM, Riaz QS, Mahmud M. Expression of osteopontin in patients with thyroid dysfunction. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e56533.
20. Chatterton DEW, Rasmussen JT, Heegaard CW, Sørensen ES, Petersen TE. In vitro digestion of novel milk protein ingredients for use in infant formulas: Research on Biological Functions. *Trends in Food Science & Technology*. 2004;15(7):373-83.
21. Donovan SM, Monaco MH, Drnevich J, Kvistgaard AS, Hernell O, Lönnerdal B. Bovine osteopontin modifies the intestinal transcriptome of formula-fed infant rhesus monkeys to be more similar to those that were breastfed. *Journal of Nutrition*. 2014;144(12):1910-9.
22. Nagatomo T, Ohga S, Takada H, Nomura A, Hikino S, Imura M, et al. Microarray analysis of human milk cells: persistent high expression of osteopontin during the lactation period. *Clinical and Experimental Immunology*. 2004;138(1):47-53.
23. Joung KE, Christou H, Park KH, Mantzoros CS. Cord blood levels of osteopontin as a phenotype marker of gestational age and neonatal morbidities. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014;22(5):1317-24.
24. Lönnerdal B, Kvistgaard A, Peerson J, Donovan S, Peng Y. Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition [Internet]*. 2016; 62(4):[650-7 pp.]. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/747/CN-01154747/frame.html>.
25. Kainonen E, Rautava S, Isolauri E. Immunological programming by breast milk creates an anti-inflammatory cytokine milieu in breast-fed infants compared to formula-fed infants. *The British Journal of Nutrition*. 2013;109(11):1962-70.
26. Jiang R, Lönnerdal B. Biological roles of milk osteopontin. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2016;19(3):214-9.
27. Franzen A, Heinegard D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *The Biochemical Journal*. 1985;232(3):715-24.
28. Reinholt FP, Hulthenby K, Oldberg A, Heinegard D. Osteopontin--a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(12):4473-5.
29. Uchinaka A, Hamada Y, Mori S, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, et al. SVVYGLR motif of the thrombin-cleaved N-terminal osteopontin fragment enhances the synthesis of collagen type III in myocardial fibrosis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2015;408(1-2):191-203.
30. Christensen B, Sørensen ES. Structure, function and nutritional potential of milk osteopontin. *International Dairy Journal*. 2016;57:1-6.
31. Kadkol SS, Lin AY, Barak V, Kalickman I, Leach L, Valyi-Nagy K, et al. Osteopontin expression and serum levels in metastatic uveal melanoma: a pilot study. *Invest Ophthalmol Visual Science*. 2006;47(3):802-6.
32. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(11):2302-9.

33. Crosby AH, Edwards SJ, Murray JC, Dixon MJ. Genomic organization of the human osteopontin gene: exclusion of the locus from a causative role in the pathogenesis of dentinogenesis imperfecta type II. *Genomics*. 1995;27(1):155-60.
34. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, Fisher LW. Three small integrin binding ligand N-linked glycoproteins (SIBLINGs) bind and activate specific matrix metalloproteinases. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004;18(6):734-6.
35. Yang X, Yan W, Tian Y, Ma P, Opperman LA, Wang X. Family with sequence similarity member 20C is the primary but not the only kinase for the small-integrin-binding ligand N-linked glycoproteins in bone. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2016;30(1):121-8.
36. Bellahcene A, Castronovo V, Ogbureke KU, Fisher LW, Fedarko NS. Small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins (SIBLINGs): multifunctional proteins in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(3):212-26.
37. Gimba ER, Tilli TM. Human osteopontin splicing isoforms: known roles, potential clinical applications and activated signaling pathways. *Cancer Letters*. 2013;331(1):11-7.
38. Sarosiek K, Jones E, Chipitsyna G, Al-Zoubi M, Kang C, Saxena S, et al. Osteopontin (OPN) isoforms, diabetes, obesity, and cancer; what is one got to do with the other? A new role for OPN. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(4):639-50.
39. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2000;11(3):279-303.
40. Young MF, Kerr JM, Termine JD, Wewer UM, Wang MG, McBride OW, et al. cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin (OPN). *Genomics*. 1990;7(4):491-502.
41. Kazanecki CC, Uzwiak DJ, Denhardt DT. Control of osteopontin signaling and function by post-translational phosphorylation and protein folding. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2007;102(4):912-24.
42. Qin C, Baba O, Butler WT. Post-translational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine : an Official Publication of the American Association of Oral Biologists*. 2004;15(3):126-36.
43. Denda S, Muller U, Crossin KL, Erickson HP, Reichardt LF. Utilization of a soluble integrin-alkaline phosphatase chimera to characterize integrin alpha 8 beta 1 receptor interactions with tenascin: murine alpha 8 beta 1 binds to the RGD site in tenascin-C fragments, but not to native tenascin-C. *Biochemistry*. 1998;37(16):5464-74.
44. Hu DD, Hoyer JR, Smith JW. Ca<sup>2+</sup> suppresses cell adhesion to osteopontin by attenuating binding affinity for integrin alpha v beta 3. *The Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(17):9917-25.
45. Yokosaki Y, Tanaka K, Higashikawa F, Yamashita K, Eboshida A. Distinct structural requirements for binding of the integrins alphavbeta6, alphavbeta3, alphavbeta5, alpha5beta1 and alpha9beta1 to osteopontin. *Matrix biology : Journal of the International Society for Matrix Biology*. 2005;24(6):418-27.

46. Green PM, Ludbrook SB, Miller DD, Horgan CM, Barry ST. Structural elements of the osteopontin SVVYGLR motif important for the interaction with alpha(4) integrins. *FEBS Letters*. 2001;503(1):75-9.
47. Ito K, Kon S, Nakayama Y, Kurotaki D, Saito Y, Kanayama M, et al. The differential amino acid requirement within osteopontin in alpha4 and alpha9 integrin-mediated cell binding and migration. *Matrix Biology : Journal of the International Society for Matrix Biology*. 2009;28(1):11-9.
48. Helluin O, Chan C, Vilaire G, Mousa S, DeGrado WF, Bennett JS. The activation state of alphavbeta 3 regulates platelet and lymphocyte adhesion to intact and thrombin-cleaved osteopontin. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(24):18337-43.
49. O'Regan AW, Hayden JM, Berman JS. Osteopontin augments CD3-mediated interferon-gamma and CD40 ligand expression by T cells, which results in IL-12 production from peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2000;68(4):495-502.
50. Weber GF, Ashkar S, Glimcher MJ, Cantor H. Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin (Eta-1). *Science (New York, NY)*. 1996;271(5248):509-12.
51. Urtasun R, Lopategi A, George J, Leung TM, Lu Y, Wang X, et al. Osteopontin, an oxidant stress sensitive cytokine, up-regulates collagen-I via integrin alpha(V)beta(3) engagement and PI3K/pAkt/NFkappaB signaling. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;55(2):594-608.
52. Humbert C, Silbermann F, Morar B, Parisot M, Zarhrate M, Masson C, et al. Integrin alpha 8 recessive mutations are responsible for bilateral renal agenesis in humans. *American Journal of Human Genetics*. 2014;94(2):288-94.
53. Menendez-Castro C, Cordasic N, Neureiter D, Amann K, Marek I, Volkert G, et al. Under-expression of alpha8 integrin aggravates experimental atherosclerosis. *The Journal of Pathology*. 2015;236(1):5-16.
54. Lin YH, Huang CJ, Chao JR, Chen ST, Lee SF, Yen JJ, et al. Coupling of osteopontin and its cell surface receptor CD44 to the cell survival response elicited by interleukin-3 or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Molecular and Cellular Biology*. 2000;20(8):2734-42.
55. Guan H, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of CD44 in the differentiation of Th1 and Th2 cells: CD44-deficiency enhances the development of Th2 effectors in response to sheep RBC and chicken ovalbumin. *Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2009;183(1):172-80.
56. Clemente N, Raineri D, Cappellano G, Boggio E, Favero F, Soluri MF, et al. Osteopontin Bridging Innate and Adaptive Immunity in Autoimmune Diseases. *Journal of Immunology Research*. 2016;2016:7675437.
57. Platzer G, Schedlbauer A, Chemelli A, Ozdowy P, Coudevylle N, Auer R, et al. The metastasis-associated extracellular matrix protein osteopontin forms transient structure in ligand interaction sites. *Biochemistry*. 2011;50(27):6113-24.
58. Christensen B, Schack L, Klaning E, Sorensen ES. Osteopontin is cleaved at multiple sites close to its integrin-binding motifs in milk and is a novel substrate for plasmin and cathepsin D. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(11):7929-37.

59. Denhardt DT, Guo XJ. Osteopontin - a protein with diverse functions. *Faseb Journal*. 1993;7(15):1475-82.
60. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin--a molecule for all seasons. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2002;95(1):3-13.
61. Patarca R, Saavedra RA, Cantor H. Molecular and cellular basis of genetic resistance to bacterial infection: the role of the early T-lymphocyte activation-1/osteopontin gene. *Critical Reviews in Immunology*. 1993;13(3-4):225-46.
62. Koszewski NJ, Reinhardt TA, Horst RL. Vitamin D receptor interactions with the murine osteopontin response element. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1996;59(5-6):377-88.
63. Subraman V, Thiagarajan M, Malathi N, Rajan ST. OPN -Revisited. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 2015;9(6):Ze10-3.
64. Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Ramirez B, Rodriguez A, Colina I, Silva C, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(9):3719-27.
65. Uede T. Osteopontin, intrinsic tissue regulator of intractable inflammatory diseases. *Pathology International*. 2011;61(5):265-80.
66. Kaleta B. Osteopontin (OPN) Gene Polymorphisms and Autoimmune Diseases. *Genetic Polymorphisms*. 2017.
67. Christensen B, Kazanecki CC, Petersen TE, Rittling SR, Denhardt DT, Sorensen ES. Cell type-specific post-translational modifications of mouse osteopontin are associated with different adhesive properties. *The Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(27):19463-72.
68. Christensen B, Klaning E, Nielsen MS, Andersen MH, Sorensen ES. C-terminal modification of osteopontin inhibits interaction with the alphaVbeta3-integrin. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(6):3788-97.
69. Li M, Wang L, Putnis CV. Energetic Basis for Inhibition of Calcium Phosphate Biomineralization by Osteopontin. *The journal of Physical Chemistry B*. 2017;121(24):5968-76.
70. Hoac B, Nelea V, Jiang W, Kaartinen MT, McKee MD. Mineralization-inhibiting effects of transglutaminase-crosslinked polymeric osteopontin. *Bone*. 2017;101:37-48.
71. Holm E, Gleberzon JS, Liao Y, Sorensen ES, Beier F, Hunter GK, et al. Osteopontin mediates mineralization and not osteogenic cell development in vitro. *The Biochemical Journal*. 2014;464(3):355-64.
72. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science (New York, NY)*. 2000;287(5454):860-4.
73. Murugaiyan G, Mittal A, Weiner HL. Increased osteopontin expression in dendritic cells amplifies IL-17 production by CD4+ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis and in multiple sclerosis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2008;181(11):7480-8.
74. Leavenworth JW, Verbinnen B, Wang Q, Shen E, Cantor H. Intracellular osteopontin regulates homeostasis and function of natural killer cells. *Proceedings*

of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2015;112(2):494-9.

75. Paloian NJ, Leaf EM, Giachelli CM. Osteopontin protects against high phosphate-induced nephrocalcinosis and vascular calcification. *Kidney International*. 2016;89(5):1027-36.
76. Saker M, Lipskaia L, Marcos E, Abid S, Parpaleix A, Houssaini A, et al. Osteopontin, a Key Mediator Expressed by Senescent Pulmonary Vascular Cells in Pulmonary Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2016;36(9):1879-90.
77. Selvaraju R, Bernasconi L, Losberger C, Graber P, Kadi L, Avellana-Adalid V, et al. Osteopontin is upregulated during in vivo demyelination and remyelination and enhances myelin formation in vitro. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 2004;25(4):707-21.
78. Zhao C, Fancy SP, Franklin RJ, French-Constant C. Up-regulation of oligodendrocyte precursor cell alphaV integrin and its extracellular ligands during central nervous system remyelination. *Journal of Neuroscience Research*. 2009;87(15):3447-55.
79. Saleh S, Thompson DE, McConkey J, Murray P, Moorehead RA. Osteopontin regulates proliferation, apoptosis, and migration of murine claudin-low mammary tumor cells. *BMC Cancer*. 2016;16:359.
80. Arriazu E, Ge X, Leung TM, Magdaleno F, Lopategi A, Lu Y, et al. Signalling via the osteopontin and high mobility group box-1 axis drives the fibrogenic response to liver injury. *Gut*. 2017;66(6):1123-37.
81. Duan X, Qiao M, Bei F, Kim IJ, He Z, Sanes JR. Subtype-specific regeneration of retinal ganglion cells following axotomy: effects of osteopontin and mTOR signaling. *Neuron*. 2015;85(6):1244-56.
82. Grbcic P, Tomljanovic I, Klobucar M, Kraljevic Pavelic S, Lucin K, Sedic M. Dual sphingosine kinase inhibitor SKI-II enhances sensitivity to 5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma cells via suppression of osteopontin and FAK/IGF-1R signalling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;487(4):782-8.
83. Singh R, Hui T, Matsui A, Allahem Z, Johnston CD, Ruiz-Torruella M, et al. Modulation of infection-mediated migration of neutrophils and CXCR2 trafficking by osteopontin. *Immunology*. 2017;150(1):74-86.
84. Liu L, Luo Q, Sun J, Wang A, Shi Y, Ju Y, et al. Decreased nuclear stiffness via FAK-ERK1/2 signaling is necessary for osteopontin-promoted migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Experimental Cell Research*. 2017;355(2):172-81.
85. Pio GM, Xia Y, Piaseczny MM, Chu JE, Allan AL. Soluble bone-derived osteopontin promotes migration and stem-like behavior of breast cancer cells. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177640.
86. Jurets A, Le Bras M, Staffler G, Stein G, Leitner L, Neuhofer A, et al. Inhibition of Cellular Adhesion by Immunological Targeting of Osteopontin Neopeptides Generated through Matrix Metalloproteinase and Thrombin Cleavage. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148333.

87. Frank JW, Seo H, Burghardt RC, Bayless KJ, Johnson GA. ITGAV (alpha v integrins) bind SPP1 (osteopontin) to support trophoblast cell adhesion. *Reproduction* (Cambridge, England). 2017;153(5):695-706.
88. Hao L, Li T, Yang F, Zhao N, Cui F, Shi X, et al. The correlation between osteopontin adsorption and cell adhesion to mixed self-assembled monolayers of varying charges and wettability. *Biomaterials Science*. 2017;5(4):800-7.
89. Tardelli M, Zeyda K, Moreno-Viedma V, Wanko B, Grun NG, Staffler G, et al. Osteopontin is a key player for local adipose tissue macrophage proliferation in obesity. *Molecular Metabolism*. 2016;5(11):1131-7.
90. Tu M, Li Y, Zeng C, Deng Z, Gao S, Xiao W, et al. MicroRNA-127-5p regulates osteopontin expression and osteopontin-mediated proliferation of human chondrocytes. *Scientific Reports*. 2016;6:25032.
91. Lee SJ, Baek SE, Jang MA, Kim CD. Osteopontin plays a key role in vascular smooth muscle cell proliferation via EGFR-mediated activation of AP-1 and C/EBPbeta pathways. *Pharmacological Research*. 2016;108:1-8.
92. Dong J, Ma Q. Osteopontin enhances multi-walled carbon nanotube-triggered lung fibrosis by promoting TGF-beta1 activation and myofibroblast differentiation. *Particle and Fibre Toxicology*. 2017;14(1):18.
93. Leavenworth JW, Verbinnen B, Yin J, Huang H, Cantor H. A p85alpha-osteopontin axis couples the receptor ICOS to sustained Bcl-6 expression by follicular helper and regulatory T cells. *Nature Immunology*. 2015;16(1):96-106.
94. Zhao Q, Cheng W, Xi Y, Cao Z, Xu Y, Wu T, et al. IFN-beta regulates Th17 differentiation partly through the inhibition of osteopontin in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Molecular Immunology*. 2018;93:20-30.
95. Li Y, Sun BS, Pei B, Li CG, Zhang ZF, Yin YS, et al. Osteopontin-expressing macrophages in non-small cell lung cancer predict survival. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;99(4):1140-8.
96. Briones-Orta MA, Avendano-Vazquez SE, Aparicio-Bautista DI, Coombes JD, Weber GF, Syn WK. Osteopontin splice variants and polymorphisms in cancer progression and prognosis. *Biochimica et biophysica acta Reviews on Cancer*. 2017;1868(1):93-108.A.
97. Loosen SH, Roderburg C, Kauertz KL, Pombeiro I, Leyh C, Benz F, et al. Elevated levels of circulating osteopontin are associated with a poor survival after resection of cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. 2017;67(4):749-57.
98. Rabenstein M, Vay SU, Flitsch LJ, Fink GR, Schroeter M, Rueger MA. Osteopontin directly modulates cytokine expression of primary microglia and increases their survival. *Journal of Neuroimmunology*. 2016;299:130-8.
99. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biology*. 2000;19(7):615-22.
100. McKee MD, Nanci A. Osteopontin at mineralized tissue interfaces in bone, teeth, and osseointegrated implants: Ultrastructural distribution and implications for mineralized tissue formation, turnover, and repair. *Microscopy Research and Technique*. 1996;33(2):141-64.
101. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *Journal of cellular biochemistry Supplement*. 1998;30-31:92-102.

102. Rittling SR, Matsumoto HN, McKee MD, Nanci A, An XR, Novick KE, et al. Mice lacking osteopontin show normal development and bone structure but display altered osteoclast formation in vitro. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1998;13(7):1101-11.
103. Kim E, Cham CM, Véniant MM, Ambroziak P, Young SG. Dual mechanisms for the low plasma levels of truncated apolipoprotein B proteins in familial hypobetalipoproteinemia. Analysis of a new mouse model with a nonsense mutation in the Apob gene. *The Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(6):1468-77.
104. Yoshitake H, Rittling SR, Denhardt DT, Noda M. Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(14):8156-60.
105. Ihara H, Denhardt DT, Furuya K, Yamashita T, Muguruma Y, Tsuji K, et al. Parathyroid hormone-induced bone resorption does not occur in the absence of osteopontin. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(16):13065-71.
106. Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, Rosenberg LC, Goldberg HA. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins. *The Biochemical Journal*. 1996;317 ( Pt 1):59-64.
107. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *The Journal of Experimental Medicine*. 2002;196(8):1047-55.
108. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *The American Journal of Pathology*. 2002;161(6):2035-46.
109. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation*. 1995;92(8):2163-8.
110. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *Journal of Clinical Investigation*. 1994;93(6):2393-402.
111. Harmey D, Hesse L, Narisawa S, Johnson KA, Terkeltaub R, Millan JL. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by *akp2*, *enpp1*, and *ank*: an integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders. *The American Journal of Pathology*. 2004;164(4):1199-209.
112. Johnson K, Goding J, Van Etten D, Sali A, Hu SI, Farley D, et al. Linked deficiencies in extracellular PP(i) and osteopontin mediate pathologic calcification associated with defective PC-1 and ANK expression. *Journal of Bone and Mineral Research : the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2003;18(6):994-1004.
113. Lieske JC, Leonard R, Toback FG. Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystals to renal epithelial cells is inhibited by specific anions. *The American Journal of Physiology*. 1995;268(4 Pt 2):F604-12.
114. Wesson JA, Worcester E. Formation of hydrated calcium oxalates in the presence of poly-L-aspartic acid. *Scanning Microscopy*. 1996;10(2):415-23; 23-4.



115. Wesson JA, Worcester EM, Wiessner JH, Mandel NS, Kleinman JG. Control of calcium oxalate crystal structure and cell adherence by urinary macromolecules. *Kidney International*. 1998;53(4):952-7.
116. Caputo S, Bellone M. Osteopontin and the immune system: another brick in the wall. *Cellular & Molecular Immunology*. 2018;15(4):405-7.
117. Kanayama M, Xu S, Danzaki K, Gibson JR, Inoue M, Gregory SG, et al. Skewing of the population balance of lymphoid and myeloid cells by secreted and intracellular osteopontin. *Nature Immunology*. 2017;18(9):973-84.
118. Sherwood L. *Human physiology: from cells to systems*. Cengage Learning. 2015.
119. Kim JK, Shin YJ, Ha LJ, Kim DH, Kim DH. Unraveling the Mechanobiology of the Immune System. *Advanced Healthcare Materials*. 2019:e1801332.
120. Zhou D, Huang C, Lin Z, Zhan S, Kong L, Fang C, et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways. *Cellular Signalling*. 2014;26(2):192-7.
121. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*: Elsevier Health Sciences; 2014.
122. Sodek J, Batista Da Silva AP, Zohar R. Osteopontin and mucosal protection. *Journal of Dental Research*. 2006;85(5):404-15.
123. Rollo EE, Hempson SJ, Bansal A, Tsao E, Habib I, Rittling SR, et al. The cytokine osteopontin modulates the severity of rotavirus diarrhea. *Journal of Virology*. 2005;79(6):3509-16.
124. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: Role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2008;19(5-6):333-45.
125. Gao C, Guo H, Wei J, Mi Z, Wai P, Kuo PC. S-Nitrosylation of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B regulates osteopontin transcription in endotoxin-stimulated murine macrophages. *The Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(8):3542.
126. Mori R, Shaw TJ, Martin P. Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring. *The Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(1):43-51.
127. Banerjee A, Apte UM, Smith R, Ramaiah SK. Higher neutrophil infiltration mediated by osteopontin is a likely contributing factor to the increased susceptibility of females to alcoholic liver disease. *The Journal of Pathology*. 2006;208(4):473-85.
128. Weiss JM, Renkl AC, Maier CS, Kimmig M, Liaw L, Ahrens T, et al. Osteopontin is involved in the initiation of cutaneous contact hypersensitivity by inducing Langerhans and dendritic cell migration to lymph nodes. *The Journal of Experimental Medicine*. 2001;194(9):1219-29.
129. Koh A, da Silva AP, Bansal AK, Bansal M, Sun C, Lee H, et al. Role of osteopontin in neutrophil function. *Immunology*. 2007;122(4):466-75.
130. Da Silva AP, Pollett A, Rittling SR, Denhardt DT, Sodek J, Zohar R. Exacerbated tissue destruction in DSS-induced acute colitis of OPN-null mice is associated with downregulation of TNF-alpha expression and non-programmed cell death. *Journal of Cellular Physiology*. 2006;208(3):629-39.

131. Apte UM, Banerjee A, McRee R, Wellberg E, Ramaiah SK. Role of osteopontin in hepatic neutrophil infiltration during alcoholic steatohepatitis. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005;207(1):25-38.
132. Kawamura K, Iyonaga K, Ichiyasu H, Nagano J, Suga M, Sasaki Y. Differentiation, maturation, and survival of dendritic cells by osteopontin regulation. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2005;12(1):206-12.
133. Higuchi Y, Tamura Y, Uchida T, Matsuura K, Hijiya N, Yamamoto S. The roles of soluble osteopontin using osteopontin-transgenic mice in vivo: proliferation of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes and the enhancement of cell-mediated immune responses. *Pathobiology : Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*. 2004;71(1):1-11.
134. Nagai S, Hashimoto S, Yamashita T, Toyoda N, Satoh T, Suzuki T, et al. Comprehensive gene expression profile of human activated T(h)1- and T(h)2-polarized cells. *International Immunology*. 2001;13(3):367-76.
135. Koguchi Y, Kawakami K, Kon S, Segawa T, Maeda M, Uede T, et al. *Penicillium marneffei* causes osteopontin-mediated production of interleukin-12 by peripheral blood mononuclear cells. *Infection and Immunity*. 2002;70(3):1042-8.
136. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CCA, Rittling SR, Denhardt DT, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science (New York, NY)*. 2001;294(5547):1731-5.
137. Masutani K, Akahoshi M, Tsuruya K, Tokumoto M, Ninomiya T, Kohsaka T, et al. Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44(9):2097-106.
138. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CC, Rittling SR, Denhardt DT, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science (New York, NY)*. 2001;294(5547):1731-5.
139. Ohshima S, Yamaguchi N, Nishioka K, Mima T, Ishii T, Umeshita-Sasai M, et al. Enhanced local production of osteopontin in rheumatoid joints. *The Journal of Rheumatology*. 2002;29(10):2061-7.
140. Barchetta I, Alessandri C, Bertocchini L, Cimini FA, Taverniti L, Di Franco M, et al. Increased circulating osteopontin levels in adult patients with type 1 diabetes mellitus and association with dysmetabolic profile. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174(2):187-92.
141. Talat MA, Sherief LM, El-Saadany HF, Rass AA, Saleh RM, Sakr MM. The Role of Osteopontin in the Pathogenesis and Complications of Type 1 Diabetes Mellitus in Children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2016;8(4):399-404.
142. Karamizadeh Z, Kamali Sarvestani E, Saki F, Karamifar H, Amirhakimi GH, Namavar Shooshtarian MH, et al. Investigation of osteopontin levels and genomic variation of osteopontin and its receptors in Type 1 diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2013;36(11):1090-3.
143. Chiocchetti A, Indelicato M, Bensi T, Mesturini R, Giordano M, Sametti S, et al. High levels of osteopontin associated with polymorphisms in its gene are a risk factor for development of autoimmunity/lymphoproliferation. *Blood*. 2004;103(4):1376-82.

144. Mishima R, Takeshima F, Sawai T, Ohba K, Ohnita K, Isomoto H, et al. High plasma osteopontin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007;41(2):167-72.
145. Iizuka J, Katagiri Y, Tada N, Murakami M, Ikeda T, Sato M, et al. Introduction of an osteopontin gene confers the increase in B1 cell population and the production of anti-DNA autoantibodies. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 1998;78(12):1523-33.
146. Frenzel DF, Borkner L, Scheurmann J, Singh K, Scharffetter-Kochanek K, Weiss JM. Osteopontin deficiency affects imiquimod-induced psoriasis-like murine skin inflammation and lymphocyte distribution in skin, draining lymph nodes and spleen. *Experimental Dermatology*. 2015;24(4):305-7.
147. Braitch M, Constantinescu CS. The role of osteopontin in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and multiple sclerosis (MS). *Inflammation & Allergy Drug Targets*. 2010;9(4):249-56.
148. Yumoto K, Ishijima M, Rittling SR, Tsuji K, Tsuchiya Y, Kon S, et al. Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(7):4556-61.
149. Kitamura M, Iwabuchi K, Kitaichi N, Kon S, Kitamei H, Namba K, et al. Osteopontin aggravates experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;178(10):6567-72.
150. Chiocchetti A, Orilieri E, Cappellano G, Barizzone N, S DA, G DA, et al. The osteopontin gene +1239A/C single nucleotide polymorphism is associated with type 1 diabetes mellitus in the Italian population. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2010;23(1):263-9.
151. Giacomelli F, Rosatto N, Divizia MT, Cusano R, Caridi G, Ravazzolo R. The first intron of the human osteopontin gene contains a C/EBP-beta-responsive enhancer. *Gene Expression*. 2003;11(2):95-104.
152. Comi C, Cappellano G, Chiocchetti A, Orilieri E, Buttini S, Ghezzi L, et al. The impact of osteopontin gene variations on multiple sclerosis development and progression. *Clinical & Developmental Immunology*. 2012;2012:212893.
153. D'Alfonso S, Barizzone N, Giordano M, Chiocchetti A, Magnani C, Castelli L, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the 5' and 3' ends of the osteopontin gene contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(2):539-47.
154. Marciano R, D'Annunzio G, Minuto N, Pasquali L, Santamaria A, Di Duca M, et al. Association of alleles at polymorphic sites in the Osteopontin encoding gene in young type 1 diabetic patients. *Clinical Immunology (Orlando, Fla)*. 2009;131(1):84-91.
155. Glas J, Seiderer J, Bayrle C, Wetzke M, Fries C, Tillack C, et al. The role of osteopontin (OPN/SPP1) haplotypes in the susceptibility to Crohn's disease. *PLoS One*. 2011;6(12):e29309.
156. Goncalves DaSilva A, Liaw L, Yong VW. Cleavage of osteopontin by matrix metalloproteinase-12 modulates experimental autoimmune encephalomyelitis disease in C57BL/6 mice. *The American journal of pathology*. 2010;177(3):1448-58.

157. Konno S, Kurokawa M, Uede T, Nishimura M, Huang SK. Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(10):1360-6.
158. Shan M, Yuan X, Song LZ, Roberts L, Zarinkamar N, Seryshev A, et al. Cigarette smoke induction of osteopontin (SPP1) mediates T(H)17 inflammation in human and experimental emphysema. *Science Translational Medicine*. 2012;4(117):117ra9.
159. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T, Pilgaard K, Omar B, Brons C, et al. Link between GIP and osteopontin in adipose tissue and insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(6):2088-94.
160. Patouraux S, Bonnafous S, Voican CS, Anty R, Saint-Paul MC, Rosenthal-Allieri MA, et al. The osteopontin level in liver, adipose tissue and serum is correlated with fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PLoS One*. 2012;7(4):e35612.
161. Morales-Ibanez O, Dominguez M, Ki SH, Marcos M, Chaves JF, Nguyen-Khac E, et al. Human and experimental evidence supporting a role for osteopontin in alcoholic hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;58(5):1742-56.
162. Lazaro R, Wu R, Lee S, Zhu NL, Chen CL, French SW, et al. Osteopontin deficiency does not prevent but promotes alcoholic neutrophilic hepatitis in mice. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;61(1):129-40.
163. Kourepini E, Aggelakopoulou M, Alissafi T, Paschalidis N, Simoes DC, Panoutsakopoulou V. Osteopontin expression by CD103- dendritic cells drives intestinal inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(9):E856-65.
164. Nomiya T, Perez-Tilve D, Ogawa D, Gizard F, Zhao Y, Heywood EB, et al. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(10):2877-88.
165. Da Silva AP, Ellen RP, Sorensen ES, Goldberg HA, Zohar R, Sodek J. Osteopontin attenuation of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Laboratory investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 2009;89(10):1169-81.
166. Hur EM, Youssef S, Haws ME, Zhang SY, Sobel RA, Steinman L. Osteopontin-induced relapse and progression of autoimmune brain disease through enhanced survival of activated T cells. *Nature Immunology*. 2007;8(1):74-83.
167. Kon S, Nakayama Y, Matsumoto N, Ito K, Kanayama M, Kimura C, et al. A novel cryptic binding motif, LRSKRSFQVSDEQY, in the C-terminal fragment of MMP-3/7-cleaved osteopontin as a novel ligand for alpha9beta1 integrin is involved in the anti-type II collagen antibody-induced arthritis. *PLoS One*. 2014;9(12):e116210.
168. Husain-Krautter S, Kramer JM, Li W, Guo B, Rothstein TL. The osteopontin transgenic mouse is a new model for Sjogren's syndrome. *Clinical Immunology (Orlando, Fla)*. 2015;157(1):30-42.
169. O'Regan A, Berman JS. Osteopontin: a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation. *Int J Exp Pathol*. 2000;81(6):373-90.
170. Murry CE, Giachelli CM, Schwartz SM, Vracko R. Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis. *The American Journal of Pathology*. 1994;145(6):1450-62.

171. Kahles F, Findeisen HM, Bruemmer D. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. *Molecular Metabolism*. 2014;3(4):384-93.
172. Castello LM, Raineri D, Salmi L, Clemente N, Vaschetto R, Quaglia M, et al. Osteopontin at the Crossroads of Inflammation and Tumor Progression. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:4049098.
173. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2009;3(3-4):311-22.
174. Ahmed M, Kundu GC. Osteopontin selectively regulates p70S6K/mTOR phosphorylation leading to NF-kappaB dependent AP-1-mediated ICAM-1 expression in breast cancer cells. *Molecular Cancer*. 2010;9:101.
175. Xanthou G, Alissafi T, Semitekolou M, Simoes DC, Economidou E, Gaga M, et al. Osteopontin has a crucial role in allergic airway disease through regulation of dendritic cell subsets. *Nature Medicine*. 2007;13(5):570-8.
176. Coombes JD, Syn WK. Differential osteopontin functions: The role of osteopontin isoforms. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;62(1):323-4.
177. Heilmann K, Hoffmann U, Witte E, Loddenkemper C, Sina C, Schreiber S, et al. Osteopontin as two-sided mediator of intestinal inflammation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(6):1162-74.
178. Sato T, Nakai T, Tamura N, Okamoto S, Matsuoka K, Sakuraba A, et al. Osteopontin/Eta-1 upregulated in Crohn's disease regulates the Th1 immune response. *Gut*. 2005;54(9):1254-62.
179. World Health Organisation. Global action against cancer - updated version. 2005.
180. Iida T, Wagatsuma K, Hirayama D, Nakase H. Is Osteopontin a Friend or Foe of Cell Apoptosis in Inflammatory Gastrointestinal and Liver Diseases? *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;19(1).
181. Hao C, Cui Y, Owen S, Li W, Cheng S, Jiang WG. Human osteopontin: Potential clinical applications in cancer (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2017;39(6):1327-37.
182. Allan AL, George R, Vantyghem SA, Lee MW, Hodgson NC, Engel CJ, et al. Role of the integrin-binding protein osteopontin in lymphatic metastasis of breast cancer. *The American Journal of Pathology*. 2006;169(1):233-46.
183. Cui R, Takahashi F, Ohashi R, Gu T, Yoshioka M, Nishio K, et al. Abrogation of the interaction between osteopontin and alphavbeta3 integrin reduces tumor growth of human lung cancer cells in mice. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2007;57(3):302-10.
184. Wang Y, Yan W, Lu X, Qian C, Zhang J, Li P, et al. Overexpression of osteopontin induces angiogenesis of endothelial progenitor cells via the avbeta3/PI3K/AKT/eNOS/NO signaling pathway in glioma cells. *European Journal of Cell Biology*. 2011;90(8):642-8.
185. Hsieh IS, Huang WH, Liou HC, Chuang WJ, Yang RS, Fu WM. Upregulation of drug transporter expression by osteopontin in prostate cancer cells. *Molecular Pharmacology*. 2013;83(5):968-77.

186. Ng L, Wan TM, Lam CS, Chow AK, Wong SK, Man JH, et al. Post-operative plasma osteopontin predicts distant metastasis in human colorectal cancer. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126219.
187. Anborgh PH, Caria LB, Chambers AF, Tuck AB, Stitt LW, Brackstone M. Role of plasma osteopontin as a biomarker in locally advanced breast cancer. *American Journal of Translational Research*. 2015;7(4):723-32.
188. Higashiyama M, Ito T, Tanaka E, Shimada Y. Prognostic significance of osteopontin expression in human gastric carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(12):3419-27.
189. Ng L, Wan T, Chow A, Iyer D, Man J, Chen G, et al. Osteopontin Overexpression Induced Tumor Progression and Chemoresistance to Oxaliplatin through Induction of Stem-Like Properties in Human Colorectal Cancer. *Stem Cells International*. 2015;2015:247892.
190. Koopmann J, Fedarko NS, Jain A, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Rahman A, et al. Evaluation of osteopontin as biomarker for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2004;13(3):487-91.
191. Kiss T, Ecsedi S, Vizkeleti L, Koroknai V, Emri G, Kovacs N, et al. The role of osteopontin expression in melanoma progression. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36(10):7841-7.
192. Blasberg JD, Pass HI, Goparaju CM, Flores RM, Lee S, Donington JS. Reduction of elevated plasma osteopontin levels with resection of non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(6):936-41.
193. Lin Q, Guo L, Lin G, Chen Z, Chen T, Lin J, et al. Clinical and prognostic significance of OPN and VEGF expression in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Epidemiology*. 2015;39(4):539-44.
194. Terpos E, Kiagia M, Karapanagiotou EM, Charpidou A, Dilana KD, Nasothimiou E, et al. The clinical significance of serum markers of bone turnover in NSCLC patients: surveillance, management and prognostic implications. *Anticancer Research*. 2009;29(5):1651-7.
195. Friedmann-Morvinski D, Bhargava V, Gupta S, Verma IM, Subramaniam S. Identification of therapeutic targets for glioblastoma by network analysis. *Oncogene*. 2016;35(5):608-20.
196. Uttler A, Giebler M, Cuno P, Wichmann H, Kessler J, Ostheimer C, et al. Osteopontin and splice variant expression level in human malignant glioma: radiobiologic effects and prognosis after radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;108(3):535-40.
197. Etiz D, Ataizi FC, Bayman E, Akcay M, Acikalin MF, Colak E, et al. Prognostic value of osteopontin in patients treated with primary radiotherapy for head and neck cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*. 2013;14(9):5175-8.
198. Imano M, Satou T, Itoh T, Sakai K, Ishimaru E, Yasuda A, et al. Immunohistochemical expression of osteopontin in gastric cancer. *Journal of*

Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2009;13(9):1577-82.

199. Poruk KE, Firpo MA, Scaife CL, Adler DG, Emerson LL, Boucher KM, et al. Serum osteopontin and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as diagnostic and prognostic biomarkers for pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2013;42(2):193-7.
200. Liu G, Fan X, Tang M, Chen R, Wang H, Jia R, et al. Osteopontin induces autophagy to promote chemo-resistance in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer letters*. 2016;383(2):171-82.
201. Salem M, Atti SA, Raziky ME, Darweesh SK, Sharkawy ME. Clinical Significance of Plasma Osteopontin Level as a Biomarker of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology Research*. 2013;6(5):191-9.
202. Xu ST, Guo C, Ding X, Fan WJ, Zhang FH, Xu WL, et al. Role of osteopontin in the regulation of human bladder cancer proliferation and migration in T24 cells. *Molecular Medicine Reports*. 2015;11(5):3701-7.
203. Moszynski R, Szubert S, Szpurek D, Michalak S, Sajdak S. Role of osteopontin in differential diagnosis of ovarian tumors. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013;39(11):1518-25.
204. Nakae M, Iwamoto I, Fujino T, Maehata Y, Togami S, Yoshinaga M, et al. Preoperative plasma osteopontin level as a biomarker complementary to carbohydrate antigen 125 in predicting ovarian cancer. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2006;32(3):309-14.
205. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science : AMS*. 2017;13(4):851-63.
206. Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, Huber J, Geyeregger R, Weichhart T, et al. Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology*. 2008;149(3):1350-7.
207. Kiefer FW, Zeyda M, Gollinger K, Pfau B, Neuhofer A, Weichhart T, et al. Neutralization of osteopontin inhibits obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Diabetes*. 2010;59(4):935-46.
208. Chapman J, Miles PD, Ofrecio JM, Neels JG, Yu JG, Resnik JL, et al. Osteopontin is required for the early onset of high fat diet-induced insulin resistance in mice. *PLoS One*. 2010;5(11):e13959.
209. Yan X, Sano M, Lu L, Wang W, Zhang Q, Zhang R, et al. Plasma concentrations of osteopontin, but not thrombin-cleaved osteopontin, are associated with the presence and severity of nephropathy and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2010;9:70.
210. Takemoto M, Yokote K, Nishimura M, Shigematsu T, Hasegawa T, Kon S, et al. Enhanced expression of osteopontin in human diabetic artery and analysis of its functional role in accelerated atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(3):624-8.
211. Sodhi CP, Phadke SA, Battle D, Sahai A. Hypoxia and high glucose cause exaggerated mesangial cell growth and collagen synthesis: role of osteopontin. *American journal of physiology Renal Physiology*. 2001;280(4):F667-74.

212. Sun J, Xu Y, Deng H, Sun S, Dai Z, Sun Y. Involvement of osteopontin upregulation on mesangial cells growth and collagen synthesis induced by intermittent high glucose. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2010;109(6):1210-21.
213. Arafat HA, Katakam AK, Chipitsyna G, Gong Q, Vancha AR, Gabbeta J, et al. Osteopontin protects the islets and beta-cells from interleukin-1 beta-mediated cytotoxicity through negative feedback regulation of nitric oxide. *Endocrinology*. 2007;148(2):575-84.
214. Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, Fiorentino TV, Pengou Z, Cornell J, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF-alpha, osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 2014;51(1):123-31.
215. Fischer JW, Tschöpe C, Reinecke A, Giachelli CM, Unger T. Upregulation of osteopontin expression in renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats is mediated by bradykinin. *Diabetes*. 1998;47(9):1512-8.
216. Gordin D, Forsblom C, Panduru NM, Thomas MC, Bjerre M, Soro-Paavonen A, et al. Osteopontin is a strong predictor of incipient diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2593-600.
217. Bertola A, Deveaux V, Bonnafous S, Rousseau D, Anty R, Wakkach A, et al. Elevated expression of osteopontin may be related to adipose tissue macrophage accumulation and liver steatosis in morbid obesity. *Diabetes*. 2009;58(1):125-33.
218. Kiefer FW, Neschen S, Pfau B, Legerer B, Neuhofer A, Kahle M, et al. Osteopontin deficiency protects against obesity-induced hepatic steatosis and attenuates glucose production in mice. *Diabetologia*. 2011;54(8):2132-42.
219. Sahai A, Malladi P, Melin-Aldana H, Green RM, Whittington PF. Upregulation of osteopontin expression is involved in the development of nonalcoholic steatohepatitis in a dietary murine model. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004;287(1):G264-73.
220. Syn WK, Choi SS, Liaskou E, Karaca GF, Agboola KM, Oo YH, et al. Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(1):106-15.
221. Syn WK, Agboola KM, Swiderska M, Michelotti GA, Liaskou E, Pang H, et al. NKT-associated hedgehog and osteopontin drive fibrogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2012;61(9):1323-9.
222. Coombes JD, Swiderska-Syn M, Dolle L, Reid D, Eksteen B, Claridge L, et al. Osteopontin neutralisation abrogates the liver progenitor cell response and fibrogenesis in mice. *Gut*. 2015;64(7):1120-31.
223. Gotoh M, Sakamoto M, Kanetaka K, Chuuma M, Hirohashi S. Overexpression of osteopontin in hepatocellular carcinoma. *Pathology International*. 2002;52(1):19-24.
224. Shang S, Plymoth A, Ge S, Feng Z, Rosen HR, Sangrajrang S, et al. Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;55(2):483-90.
225. Nunez-Garcia M, Gomez-Santos B, Buque X, Garcia-Rodriguez JL, Romero MR, Marin JJG, et al. Osteopontin regulates the cross-talk between phosphatidylcholine



- and cholesterol metabolism in mouse liver. *Journal of Lipid Research*. 2017;58(9):1903-15.
226. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1). *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(7):1468-78.
  227. Ozaki N, Matheis KA, Gamber M, Feidl T, Nolte T, Kalkuhl A, et al. Identification of genes involved in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats--a toxicogenomic investigation. *Experimental and Toxicologic Pathology : Official Journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*. 2010;62(5):555-66.
  228. Sodhi CP, Phadke SA, Batlle D, Sahai A. Hypoxia stimulates osteopontin expression and proliferation of cultured vascular smooth muscle cells: potentiation by high glucose. *Diabetes*. 2001;50(6):1482-90.
  229. Sodhi CP, Batlle D, Sahai A. Osteopontin mediates hypoxia-induced proliferation of cultured mesangial cells: role of PKC and p38 MAPK. *Kidney International*. 2000;58(2):691-700.
  230. Narita I, Nakayama H, Goto S, Takeda T, Sakatsume M, Saito A, et al. Identification of genes specifically expressed in chronic and progressive glomerulosclerosis. *Kidney international Supplement*. 1997;63:S215-7.
  231. Yu XQ, Wu LL, Huang XR, Yang N, Gilbert RE, Cooper ME, et al. Osteopontin expression in progressive renal injury in remnant kidney: role of angiotensin II. *Kidney International*. 2000;58(4):1469-80.
  232. Takahashi F, Takahashi K, Okazaki T, Maeda K, Ienaga H, Maeda M, et al. Role of osteopontin in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2001;24(3):264-71.
  233. Wang XB, Qi QR, Wu KL, Xie QZ. Role of osteopontin in decidualization and pregnancy success. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2018;155(5):423-32.
  234. Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2007;25(6):445-53.
  235. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nature Medicine*. 2012;18(12):1754-67.
  236. Carson DD, Lagow E, Thathiah A, Al-Shami R, Farach-Carson MC, Vernon M, et al. Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening. *Molecular Human Reproduction*. 2002;8(9):871-9.
  237. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology*. 2002;143(6):2119-38.
  238. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simon C. The genomics of the human endometrium. *Biochimica et biophysica acta*. 2012;1822(12):1931-42.
  239. Bhagwat SR, Chandrashekar DS, Kakar R, Davuluri S, Bajpai AK, Nayak S, et al. Endometrial receptivity: a revisit to functional genomics studies on human endometrium and creation of HGEx-ERdb. *PLoS One*. 2013;8(3):e58419.
  240. Ozer A, Yaylali A, Kocarslan S. The role of osteopontin in the pathogenesis of placenta percreta. *Ginekologia Polska*. 2018;89(8):437-41.

241. Christensen B, Nielsen MS, Haselmann KF, Petersen TE, Sorensen ES. Post-translationally modified residues of native human osteopontin are located in clusters: identification of 36 phosphorylation and five O-glycosylation sites and their biological implications. *The Biochemical Journal*. 2005;390(Pt 1):285-92.
242. Mirza M, Shaughnessy E, Hurley JK, Vanpatten KA, Pestano GA, He B, et al. Osteopontin-c is a selective marker of breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2008;122(4):889-97.
243. Christensen B, Sorensen ES. Osteopontin is highly susceptible to cleavage in bovine milk and the proteolytic fragments bind the alphaVbeta(3)-integrin receptor. *Journal of Dairy Science*. 2014;97(1):136-46.
244. Agnihotri R, Crawford HC, Haro H, Matrisian LM, Havrda MC, Liaw L. Osteopontin, a novel substrate for matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) and matrix metalloproteinase-7 (matrilysin). *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(30):28261-7.
245. Kolbach AM, Afzal O, Halligan B, Sorokina E, Kleinman JG, Wesson JA. Relative deficiency of acidic isoforms of osteopontin from stone former urine. *Urological Research*. 2012;40(5):447-54.
246. Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, Goriely S. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity*. 2012;37(5):771-83.
247. West CE, Kvistgaard AS, Peerson JM, Donovan SM, Peng YM, Lonnerdal B. Effects of osteopontin-enriched formula on lymphocyte subsets in the first 6 months of life: a randomized controlled trial. *Pediatric Research*. 2017;82(1):63-71.
248. Pabst HF, Spady DW, Pilarski LM, Carson MM, Beeler JA, Krezolek MP. Differential modulation of the immune response by breast- or formula-feeding of infants. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1997;86(12):1291-7.
249. Maeno Y, Shinzato M, Nagashima S, Rittling SR, Denhardt DT, Uede T, et al. Effect of osteopontin on diarrhea duration and innate immunity in suckling mice infected with a murine rotavirus. *Viral Immunology*. 2009;22(2):139-44.
250. Schack L, Stapulionis R, Christensen B, Kofod-Olsen E, Skov Sorensen UB, Vorup-Jensen T, et al. Osteopontin enhances phagocytosis through a novel osteopontin receptor, the alphaXbeta2 integrin. *Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2009;182(11):6943-50.
251. Schlafer S, Raarup MK, Wejse PL, Nyvad B, Stadler BM, Sutherland DS, et al. Osteopontin reduces biofilm formation in a multi-species model of dental biofilm. *PLoS One*. 2012;7(8):e41534.
252. Azuma N, Maeta A, Fukuchi K, Kanno C. A rapid method for purifying osteopontin from bovine milk and interaction between osteopontin and other milk proteins. *International Dairy Journal*. 2006;16(4):370-8.
253. Yamniuk AP, Burling H, Vogel HJ. Thermodynamic characterization of the interactions between the immunoregulatory proteins osteopontin and lactoferrin. *Molecular Immunology*. 2009;46(11-12):2395-402.
254. Wang X, Ye A, Lin Q, Han J, Singh H. Gastric digestion of milk protein ingredients: Study using an in vitro dynamic model. *Journal of Dairy Science*. 2018;101(8):6842-52.

255. Jiang R, Lonnerdal B. Human and bovine osteopontin from milk and recombinant human osteopontin may stimulate intestinal proliferation and immune functions via various mechanisms revealed by microarray analysis. *The FASEB Journal*. 2013;27(1\_supplement):45.1-1.
256. Lonnerdal B, Kvistgaard AS, Peerson JM, Donovan SM, Peng YM. Growth, Nutrition, and Cytokine Response of Breast-fed Infants and Infants Fed Formula With Added Bovine Osteopontin. *Journal Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2016;62(4):650-7.
257. Jiang R, Prell C, Lonnerdal B. Milk osteopontin promotes brain development by up-regulating osteopontin in the brain in early life. *FASEB journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2018:fj201701290RR.
258. Rakıcıoğlu N ATN, Ayaz A, Pekcan G. . *Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu*. Ankara: Ata Ofset; 2009.
259. *Türkiyeye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi*. Besler HT, Rakıcıoğlu N, editors. Ankara: Merdiven Reklam Tanıtım; 2015.
260. *Healthy Eating during Pregnancy and Breastfeeding*. Geneva: WHO: WHO; 2001.
261. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutrition*. 2014;17(8):1689-96.
262. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *The Journal of Nutrition*. 2009;139(12):2365-72.
263. Baysal A, Aksoy M, Besler H, Bozkurt N, Keçecioglu S, Merdol T, et al. *Diyet El Kitabı*. 5. baskı. 2008.
264. Eveleth P. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. 1996;8(6):786-7.
265. Institute of M, National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 2009.
266. Daemers DO, Wijnen HA, van Limbeek EB, Bude LM, de Vries RG. Patterns of gestational weight gain in healthy, low-risk pregnant women without comorbidities. *Midwifery*. 2013;29(5):535-41.
267. Murat Hayran MH. *Sağlık Araştırmaları için Temel İstatistik*. Ankara: Ofset Matbaacılık; 2011.
268. Alpar R. *Spor, sağlık ve eğitim bilimlerinden örneklerle uygulamalı istatistik ve geçerlik-güvenirlik*. Ankara: Detay Yayıncılık; 2012.
269. Simchen MJ, Yinon Y, Moran O, Schiff E, Sivan E. Pregnancy outcome after age 50. *Obstetrics and Gynecology*. 2006;108(5):1084-8.
270. Luke B, Brown MB. Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality. *Fertility and Sterility*. 2007;88(2):283-93.

271. Carolan M. Maternal age  $\geq$ 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery*. 2013;29(5):479-89.
272. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;25(8):1175-82.
273. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Mathews TJ. Births: final data for 2011. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. 2013;62(1):1-69, 72.
274. Brost BC, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: association of cesarean delivery with increases in maternal weight and body mass index. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;177(2):333-7; discussion 7-41.
275. Molyneaux E, Poston L, Ashurst-Williams S, Howard LM. Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;123(4):857-67.
276. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması, 2008. 2009;2009:144-45.
277. Cooke A, Mills TA, Lavender T. 'Informed and uninformed decision making'-- women's reasoning, experiences and perceptions with regard to advanced maternal age and delayed childbearing: a meta-synthesis. *International Journal of Nursing Studies*. 2010;47(10):1317-29.
278. Ayhan A, Yuce K, Kisnisci HA. Analysis of 20,291 deliveries in a Turkish institution. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1989;29(2):131-4.
279. Demirci H, Yildirim Topak N, Ocakoglu G, Karakulak Gomleksiz M, Ustunyurt E, Ulku Turker A. Birth characteristics of Syrian refugees and Turkish citizens in Turkey in 2015. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2017;137(1):63-6.
280. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;131 Suppl 4:S213-53.
281. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2016.; 2016.
282. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Questions and Answers Regarding Adverse Event Reporting and Recordkeeping for Dietary Supplements as Required by the Dietary Supplement and Nonprescription Drug Consumer Protection Act [Internet]. 2013 [Erişim tarihi 01.01.20189]. Erişim adresi:

<https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/DietarySupplements/ucm171383.htm>.

283. De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(12):Cd007950.
284. Blom HJ. Folic acid, methylation and neural tube closure in humans. *Birth defects research Part A, Clinical and Molecular Teratology*. 2009;85(4):295-302.
285. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *International Journal of Epidemiology*. 2010;39 Suppl 1(Suppl 1):i110-i21.
286. Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth defects research Part A, Clinical and Molecular Teratology*. 2007;79(11):737-42.
287. Tunçbilek E TE, Özalp İ, Teziç T, Köse R, Üstündağ M, ve ark. *Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Genetik Hastalıklar Sağlık Personeli İçin El Kitabı*. Ankara, 2002.
288. *Türkiye Sağlık Bakanlığı, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Türkiye beslenme ve sağlık araştırması 2010*. Ankara: Türkiye Sağlık Bakanlığı; 2014.
289. Unusan N. Assessment of Turkish women's knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. *Public Health Nutrition*. 2004;7(7):851-5.
290. Baykan Z, Ozturk A, Poyrazoglu S, Gun I. Awareness, knowledge, and use of folic acid among women: a study from Turkey. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011;283(6):1249-53.
291. Koken GN, Derbent AU, Erol O, Saygin N, Ayik H, Karaca M. Awareness and use of folic acid among reproductive age and pregnant women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2013;14(2):87-91.
292. Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, et al. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *The Journal of Nutrition*. 2004;134(10):2586-91.
293. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(4):Cd004736.
294. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(7):Cd004736.
295. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reproductive Health*. 2014;11 Suppl 3(Suppl 3):S3-S.
296. Portal, Sağlık Bakanlığı Web. "Gebelerde demir destek programı bilgi notu." (2007).
297. Schorah CJ, Smithells RW, Scott J. Vitamin B12 and anencephaly. *Lancet (London, England)*. 1980;1(8173):880.
298. Furness D, Fenech M, Dekker G, Khong TY, Roberts C, Hague W. Folate, vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine: impact on pregnancy outcome. *Maternal & Child Nutrition*. 2013;9(2):155-66.

299. Hatun S, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2011;100(9):1195-9.
300. Açıkgöz A, Günay T, Uçku RJTPMB. Gebelikte D Vitamini Gereksinimi ve Desteklenmesi. 2013;12(5).
301. 7. Gebelere D Vitamini Destek programı. T.C Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara, 2011/34 Sayılı Genelge.
302. Newberry SJ, Chung M, Booth M, Maglione MA, Tang AM, O'Hanlon CE, et al. Omega-3 Fatty Acids and Maternal and Child Health: An Updated Systematic Review. 2016(224):1-826.
303. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;11:Cd003402.
304. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;4:Cd004905.
305. Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS, Soejarto DD, Guo Z. Medicinal plants in therapy. *Bulletin of the World Health Organization*. 1985;63(6):965-81.
306. Halberstein RA. Medicinal Plants: Historical and Cross-Cultural Usage Patterns. *Annals of Epidemiology*. 2005;15(9):686-99.
307. Friedman JM. Teratology society: presentation to the FDA public meeting on safety issues associated with the use of dietary supplements during pregnancy. *Teratology*. 2000;62(2):134-7.
308. Marcus DM, Snodgrass WR. Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;105(5 Pt 1):1119-22.
309. Buehler BA. Interactions of herbal products with conventional medicines and potential impact on pregnancy. *Birth defects research Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*. 2003;68(6):494-5.
310. Fugh-Berman A. Herbal medicinals: selected clinical considerations, focusing on known or potential drug-herb interactions. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(16):1957-8.
311. Ernst E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2002;109(3):227-35.
312. Jones TK, Lawson BM. Profound neonatal congestive heart failure caused by maternal consumption of blue cohosh herbal medication. *The Journal of Pediatrics*. 1998;132(3 Pt 1):550-2.
313. Mabina MH, Pitsoe SB, Moodley J. The effect of traditional herbal medicines on pregnancy outcome. The King Edward VIII Hospital experience. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Geneeskunde*. 1997;87(8):1008-10.
314. Facchinetti F, Pedrielli G, Benoni G, Joppi M, Verlato G, Dante G, et al. Herbal supplements in pregnancy: unexpected results from a multicentre study. *Human Reproduction* (Oxford, England). 2012;27(11):3161-7.
315. Louik C, Gardiner P, Kelley K, Mitchell AA. Use of herbal treatments in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202(5):439.e1-.e10.
316. Broussard CS, Louik C, Honein MA, Mitchell AA. Herbal use before and during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202(5):443.e1-6.

317. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics-review and clinical implications. *Midwifery*. 2011;27(1):80-6.
318. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in Medical Genetics*. 2011;157c(3):175-82.
319. Smolina K, Hanley GE, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan S. Trends and Determinants of Prescription Drug Use during Pregnancy and Postpartum in British Columbia, 2002-2011: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128312.
320. Olukman M, Parlar A, Orhan CE, Erol A. Gebelerde İlaç Kullanımı: Son Bir Yıllık Deneyim. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;3(4):255-61.
321. Miral M, Beji Kızılkaya N. Gebelikte İlaç Kullanımı ve Danışmanlık *Journal of Health Science and Profession*. 2017;4(2):142-8.
322. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(3 Pt 1):771-7.
323. Das BP, Joshi M, Pant CR. An overview of over the counter drugs in pregnancy and lactation. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*. 2006;4(4):545-51.
324. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Chambers CD, Mogun H, Lai S, Gilmer TP, et al. The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;126(3):465-73.
325. Tarhan P, Yılmaz T. Gebelikte Sigara Kullanımı ve Etkileyen Faktörler. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi* 2016;3(3):140-7.
326. Semiz O. SC, Cevahir R., Şahin S., Kılıçoğlu S.S. . Sakarya’da Bir Sağlık Kuruluşuna Başvuran Gebelerin Sigara İçme Durumlarıyla İlgili Bazı Özellikler. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2006;15(8).
327. Durualp E. BG, Ergin D., Karaca E. ,Topçu E. Annelerin Sigara Kullanımı İle Yenidoğanın Doğum Kilosu, Boyu ve Baş Çevresi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2011;64(3):119-26.
328. Saka G. EM, Çifçi S., Değer V., Keskin C. Mardin Kent Merkezinde 15 Yaş Üstü Kadınlarda Sigara İçme Sıklığı. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2008;7(2):141-6.
329. Şengezer T. SF, Dilbaz N., Sunay D. Ankara İli Yenimahalle İlçesinde Birinci Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Bireylerde Sigara Bağımlılığı ve İlişkili Risk Faktörleri. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*. 2014;18(1):42-8.
330. Ferraro ZM, Barrowman N, Prud'homme D, Walker M, Wen SW, Rodger M, et al. Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetrics*. 2012;25(5):538-42.
331. Chung JG, Taylor RS, Thompson JM, Anderson NH, Dekker GA, Kenny LC, et al. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2013;167(2):149-53.

332. Nutrition in pregnancy [Internet]. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. . 2018 [cited January 02, 2019].
333. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauws J, Chan WS, Skoll A, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA*. 2017;318(18):1777-86.
334. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125(1):133-43.
335. Blomberg M. Maternal obesity, mode of delivery, and neonatal outcome. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(1):50-5.
336. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2011;29(6):507-13.
337. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;187(5):1189-93.
338. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;106(6):1357-64.
339. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 2010;341:c3428.
340. Halloran DR, Cheng YW, Wall TC, Macones GA, Caughey AB. Effect of maternal weight on postterm delivery. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*. 2012;32(2):85-90.
341. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstetrics and Gynecology*. 2004;104(5 Pt 1):943-51.
342. Soens MA, Birnbach DJ, Ranasinghe JS, van Zundert A. Obstetric anesthesia for the obese and morbidly obese patient: an ounce of prevention is worth more than a pound of treatment. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(1):6-19.
343. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636-50.
344. Persson M, Johansson S, Villamor E, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity and risks of severe birth-asphyxia-related complications in term infants: a population-based cohort study in Sweden. *PLoS Medicine*. 2014;11(5):e1001648.
345. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-46.
346. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112(6):768-72.



347. Mina TH, Lahti M, Drake AJ, Denison FC, Raikkonen K, Norman JE, et al. Prenatal exposure to maternal very severe obesity is associated with impaired neurodevelopment and executive functioning in children. *Pediatric Research*. 2017;82(1):47-54.
348. Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenatal Diagnosis*. 2017;37(1):95-110.
349. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedon JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014;134(2):e535-46.
350. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(1):53-64.
351. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;317(21):2207-25.
352. 352. Kominiarek MA, Saade G, Mele L, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Association Between Gestational Weight Gain and Perinatal Outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;132(4):875-81.
353. Starling AP, Brinton JT, Glueck DH, Shapiro AL, Harrod CS, Lynch AM, et al. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(2):302-9.
354. Nehring I, Lehmann S, von Kries R. Gestational weight gain in accordance to the IOM/NRC criteria and the risk for childhood overweight: a meta-analysis. *Pediatric Obesity*. 2013;8(3):218-24.
355. Deputy NP, Sharma AJ, Kim SY. Gestational Weight Gain - United States, 2012 and 2013. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015;64(43):1215-20.
356. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;121(1):213-7.
357. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, Bild DE. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*. *JAMA*. 1994;271(22):1747-51.
358. Chin JR, Krause KM, Ostbye T, Chowdhury N, Lovelady CA, Swamy GK. Gestational weight gain in consecutive pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(3):279.e1-6.
359. Ares Segura S, Arena Ansótegui J, Marta Díaz-Gómez N. The importance of maternal nutrition during breastfeeding: Do breastfeeding mothers need nutritional supplements? *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2016;84(6):347.e1-e7.
360. Gunderson EP, Jacobs DR, Jr., Chiang V, Lewis CE, Feng J, Quesenberry CP, Jr., et al. Duration of lactation and incidence of the metabolic syndrome in women of reproductive age according to gestational diabetes mellitus status: a 20-Year prospective study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Diabetes*. 2010;59(2):495-504.
361. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA*. 2005;294(20):2601-10.

362. Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, Manson JE, Rexrode K, Rich-Edwards JW. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;200(2):138.e1-8.
363. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(15):1364-71.
364. Kolasa KM, Firnhaber G, Haven K. Diet for a Healthy Lactating Woman. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2015;58(4):893-901.
365. Sanchez-Pozo A, Lopez Morales J, Izquierdo A, Martinez-Valverde A, Gil A. Protein composition of human milk in relation to mothers' weight and socioeconomic status. *Human Nutrition Clinical Nutrition*. 1987;41(2):115-25.
366. Villalpando SF, Butte NF, Wong WW, Flores-Huerta S, Hernandez-Beltran MJ, Smith EO, et al. Lactation performance of rural Mesoamerindians. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1992;46(5):337-48.
367. Lonnerdal B, Forsum E, Gebre-Medhin M, Hambraeus L. Breast milk composition in Ethiopian and Swedish mothers. II. Lactose, nitrogen, and protein contents. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1976;29(10):1134-41.
368. Chappell JE, Francis T, Clandinin MT. Vitamin A and E content of human milk at early stages of lactation. *Early Human Development*. 1985;11(2):157-67.
369. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
370. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-41.
371. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *American Journal of Diseases of Children (1960)*. 1985;139(11):1134-7.
372. Von Kries R, Shearer M, McCarthy PT, Haug M, Harzer G, Gobel U. Vitamin K1 content of maternal milk: influence of the stage of lactation, lipid composition, and vitamin K1 supplements given to the mother. *Pediatric Research*. 1987;22(5):513-7.
373. Butte NF, Calloway DH. Evaluation of lactational performance of Navajo women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34(10):2210-5.
374. Kang-Yoon SA, Kirksey A, Giacoia G, West K. Vitamin B-6 status of breast-fed neonates: influence of pyridoxine supplementation on mothers and neonates. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;56(3):548-58.
375. Danziger Y, Pertzalan A, Mimouni M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Archives of Disease in Childhood*. 1987;62(3):295-6.
376. Takimoto H, Yoshiike N, Katagiri A, Ishida H, Abe S. Nutritional status of pregnant and lactating women in Japan: a comparison with non-pregnant/non-lactating controls in the National Nutrition Survey. *The journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2003;29(2):96-103.
377. Whitehead RG. Nutrition and lactation. *Postgraduate Medical Journal*. 1979;55(643):303-10.
378. Murphy Paul A. *How the First Nine Months Shape the Rest of Your Life*. 2019.

379. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, et al. Maternal diet and nutrient requirements in pregnancy and breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*. 2016;8(10).
380. Valentine C, Wagner C. Nutritional management of the breastfeeding dyad. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60(1):261-74.
381. Chen H, Wang P, Han Y, Ma J, Troy Fn, Wang B. Evaluation of dietary intake of lactating women in China and its potential impact on the health of mothers and infants. *BMC Womens Health*. 2012;12(18):1-10.
382. Guillermo-Tuazon MA, Barba CV, van Raaij JM, Hautvast JGJTajocn. Energy intake, energy expenditure, and body composition of poor rural Philippine women throughout the first 6 mo of lactation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;56(5):874-80.
383. López-Olmedo N, Hernández-Cordero S, Neufeld L, García-Guerra A, Mejía-Rodríguez F, Mendez I. The Associations of Maternal Weight Change with Breastfeeding, Diet and Physical Activity During the Postpartum Period. *Maternal and Child Health Journal*. 2015 20(2):270-80.
384. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT, Grp P. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *British Journal Nutrition*. 2007;98(5):873-7.
385. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*. 2003;111(1):e39-44.
386. Lauritzen L, Jorgensen MH, Mikkelsen TB, Skovgaard I M, Straarup EM, Olsen SF, et al. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids*. 2004;39(3):195-206.
387. Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(1):125-32.
388. Lauritzen L, Jorgensen MH, Olsen SF, Straarup EM, Michaelsen KF. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on developmental outcome in breast-fed infants. *Reproduction, Nutrition, Development*. 2005;45(5):535-47.
389. Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(6 Suppl):1452s-7s.
390. Fidler N, Sauerwald T, Pohl A, Demmelmair H, Koletzko B. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. *Journal of Lipid Research*. 2000;41(9):1376-83.
391. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2001;90(4):460-4.
392. Alexander J, Autrup H, Bard D, Bergsten C, Carere A, Costa L, et al. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission Related to Mercury and Methylmercury in Food. 2004;34:1-14.
393. European Food Safety A. Opinion on the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the European Parliament related to the safety assessment of wild and farmed fish. 2005;236:1-118.

394. Kominiarek MA, Rajan P. Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *The Medical Clinics of North America*. 2016;100(6):1199-215.
395. Picciano MF. Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(6):1997s-2002s.
396. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> doi: 10.17226/13050.
397. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/> doi: 10.17226/10026.
398. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225483/> doi: 10.17226/9810.
399. Bates CJ, Prentice AM, Prentice A, Lamb WH, Whitehead RG. The effect of vitamin C supplementation on lactating women in Keneba, a West African rural community. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*. 1983;53(1):68-76.
400. Byerley LO, Kirksey A. Effects of different levels of vitamin C intake on the vitamin C concentration in human milk and the vitamin C intakes of breast-fed infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1985;41(4):665-71.
401. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *The New England Journal of Medicine*. 1997;337(8):523-8.
402. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF. Changes in bone mineral density and markers of bone remodeling during lactation and postweaning in women consuming high amounts of calcium. *Journal of Bone and Mineral Research : the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1995;10(9):1312-20.
403. Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 2004.
404. Steck S, Shivappa N, Tabung F, E. Harmon B, Wirth M, Hurley T, et al. The Dietary Inflammatory Index: A New Tool for Assessing Diet Quality Based on Inflammatory Potential. *The Digest*. 2014;49(3):1-9.
405. Vahid F, Shivappa N, Hekmatdoost A, Hebert JR, Davoodi SH, Sadeghi M. Association between Maternal Dietary Inflammatory Index (DII) and abortion in Iranian women and validation of DII with serum concentration of inflammatory factors: case-control study. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*. 2017;42(5):511-6.

406. Shin D, Hur J, Cho EH, Chung HK, Shivappa N, Wirth MD, et al. Pre-Pregnancy Body Mass Index Is Associated with Dietary Inflammatory Index and C-Reactive Protein Concentrations during Pregnancy. *Nutrients*. 2017;9(4).
407. de Onis M. 4.1 The WHO Child Growth Standards. *World Review Of Nutrition and Dietetics*. 2015;113:278-94.
408. Ziegler EE, Nelson SE. The WHO growth standards: strengths and limitations. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2012;15(3):298-302.
409. Michaelsen KF. 1.1 Child growth. *World Review of Nutrition and Dietetics*. 2015;113:1-5.
410. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blossner M, Lutter C. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutrition*. 2012;15(9):1603-10.
411. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 2006;450:76-85.
412. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gokcay G. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:1-14.
413. Michaelsen KF. 2.1 Breastfeeding. *World Review of Nutrition and Dietetics*. 2015;113:92-6.
414. Yiş U, Öztürk Y, Büyügebiz B. Erken Süt Çocukluğu Döneminde Beslenmenin, Büyüme Ve Dışkılama Özellikleri Üzerine Etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;21(1):25-33.
415. Saki A, Eshraghian MR, Tabesh H. Patterns of daily duration and frequency of breastfeeding among exclusively breastfed infants in Shiraz, Iran, a 6-month follow-up study using Bayesian generalized linear mixed models. *Global Journal of Health Science*. 2012;5(2):123-33.
416. Khan J, Vesel L, Bahl R, Martines JC. Timing of breastfeeding initiation and exclusivity of breastfeeding during the first month of life: effects on neonatal mortality and morbidity--a systematic review and meta-analysis. *Maternal and Child Health Journal*. 2015;19(3):468-79.
417. Smith ER, Locks LM, Manji KP, McDonald CM, Kupka R, Kisenge R, et al. Delayed Breastfeeding Initiation Is Associated with Infant Morbidity. *The Journal of Pediatrics*. 2017;191:57-62.e2.
418. Bandeira de Sa NN, Gubert MB, Santos WD, Santos LM. Factors related to health services determine breastfeeding within one hour of birth in the Federal District of Brazil, 2011. *Revista Brasileira de Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology*. 2016;19(3):509-24.
419. Raghavan V, Bharti B, Kumar P, Mukhopadhyay K, Dhaliwal L. First hour initiation of breastfeeding and exclusive breastfeeding at six weeks: prevalence and predictors in a tertiary care setting. *Indian Journal of Pediatrics*. 2014;81(8):743-50.
420. van Stuijvenberg M, Eisses AM, Gruber C, Mosca F, Arslanoglu S, Chirico G, et al. Do probiotics reduce the number of fever episodes in healthy children in their first year of life: a randomised controlled trial. *The British Journal of Nutrition*. 2011;106(11):1740-8.

421. Senger DR, Perruzzi CA, Papadopoulos A, Tenen DG. Purification of a human milk protein closely similar to tumor-secreted phosphoproteins and osteopontin. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1989;996(1-2):43-8.
422. Sorensen ES, Petersen TE. Purification and characterization of three proteins isolated from the proteose peptone fraction of bovine milk. *The Journal of Dairy Research*. 1993;60(2):189-97.
423. Bruun S, Jacobsen LN, Ze X, Husby S, Ueno HM, Nojiri K, et al. Osteopontin Levels in Human Milk Vary Across Countries and Within Lactation Period: Data From a Multicenter Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2018;67(2):250-6.
424. Dizdar EA, Sari FN, Degirmencioglu H, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N, et al. Effect of mode of delivery on macronutrient content of breast milk. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetrics*. 2014;27(11):1099-102.
425. Hahn WH, Song JH, Song S, Kang NM. Do gender and birth height of infant affect calorie of human milk? An association study between human milk macronutrient and various birth factors. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetrics*. 2017;30(13):1608-12.
426. Oberhelman SS, Meekins ME, Fischer PR, Lee BR, Singh RJ, Cha SS, et al. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: a randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013;88(12):1378-87.
427. Dawodu A, Tsang RC. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md)*. 2012;3(3):353-61.
428. Wall CR, Stewart AW, Camargo CA, Jr., Scragg R, Mitchell EA, Ekeroma A, et al. Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(2):382-8.
429. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-o M, Moe OW, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney International*. 2012;82(12):1261-70.
430. Enkhjargal B, McBride DW, Manaenko A, Reis C, Sakai Y, Tang J, et al. Intranasal administration of vitamin D attenuates blood-brain barrier disruption through endogenous upregulation of osteopontin and activation of CD44/P-gp glycosylation signaling after subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2017;37(7):2555-66.
431. Labudzynski D, Shymanskyy I, Veliky M. Role of vitamin D3 in regulation of interleukin-6 and osteopontin expression in liver of diabetic mice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20(13):2916-9.

432. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, Zimmerman D, et al. Use of Antibiotic and Analgesic Drugs during Lactation. *Drug Safety*. 2003;26(13):925-35.
433. Newton ER, Hale TW. Drugs in Breast Milk. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2015;58(4):868-84.
434. Kemal Y. Laktasyon Döneminde Antibiyotik Kullanımı ve Yenidoğana Etkileri. *Flora Dergisi*.
435. Mathew JL. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgraduate Medical Journal*. 2004;80(942):196-200.
436. Ortega RM, Lopez-Sobaler AM, Quintas ME, Martinez RM, Andres P. The influence of smoking on vitamin C status during the third trimester of pregnancy and on vitamin C levels in maternal milk. *Journal of the American College of Nutrition*. 1998;17(4):379-84.
437. Agostoni C, Marangoni F, Grandi F, Lammardo AM, Giovannini M, Riva E, et al. Earlier smoking habits are associated with higher serum lipids and lower milk fat and polyunsaturated fatty acid content in the first 6 months of lactation. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2003;57(11):1466-72.
438. Milnerowicz H, Chmerek M. Influence of smoking on metallothionein level and other proteins binding essential metals in human milk. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2005;94(4):402-6.
439. Bachour P, Yafawi R, Jaber F, Choueiri E, Abdel-Razzak Z. Effects of smoking, mother's age, body mass index, and parity number on lipid, protein, and secretory immunoglobulin A concentrations of human milk. *Breastfeeding Medicine : the Official Journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2012;7(3):179-88.
440. Saha K, Garg M, Rao KN, Thirupuram S, Gupta MM. Lymphocyte subsets in human colostrum with special reference to that of undernourished mothers. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1987;33(6):329-32.
441. Yang Z, Jiang R, Chen Q, Wang J, Duan Y, Pang X, et al. Concentration of Lactoferrin in Human Milk and Its Variation during Lactation in Different Chinese Populations. *Nutrients*. 2018;10(9).
442. Nayak U, Kanungo S, Zhang D, Ross Colgate E, Carmolli MP, Dey A, et al. Influence of maternal and socioeconomic factors on breast milk fatty acid composition in urban, low-income families. *Maternal & Child Nutrition*. 2017;13(4).
443. Kugananthan S, Gridneva Z, Lai CT, Hepworth AR, Mark PJ, Kakulas F, et al. Associations between Maternal Body Composition and Appetite Hormones and Macronutrients in Human Milk. *Nutrients*. 2017;9(3).
444. Whitaker KM, Marino RC, Haapala JL, Foster L, Smith KD, Teague AM, et al. Associations of Maternal Weight Status Before, During, and After Pregnancy with Inflammatory Markers in Breast Milk. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2017;25(12):2092-9.
445. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Lonnerdal B. Maternal versus infant factors related to breast milk intake and residual milk volume: the DARLING study. *Pediatrics*. 1991;87(6):829-37.

446. Butte NF, Garza C, Stuff JE, Smith EO, Nichols BL. Effect of maternal diet and body composition on lactational performance. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1984;39(2):296-306.
447. Michaelsen KF. Nutrition and growth during infancy. The Copenhagen Cohort Study. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 1997;420:1-36.
448. Chang SJ. Antimicrobial proteins of maternal and cord sera and human milk in relation to maternal nutritional status. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;51(2):183-7.
449. Miranda R, Saravia NG, Ackerman R, Murphy N, Berman S, McMurray DN. Effect of maternal nutritional status on immunological substances in human colostrum and milk. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1983;37(4):632-40.
450. Rittling SR, Zetterberg C, Yagiz K, Skinner S, Suzuki N, Fujimura A, et al. Protective role of osteopontin in endodontic infection. *Immunology*. 2010;129(1):105-14.
451. Maeno Y, Nakazawa S, Yamamoto N, Shinzato M, Nagashima S, Tanaka K, et al. Osteopontin participates in Th1-mediated host resistance against nonlethal malaria parasite *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection in mice. *Infection and Immunity*. 2006;74(4):2423-7.
452. Nau GJ, Liaw L, Chupp GL, Berman JS, Hogan BL, Young RA. Attenuated host resistance against *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice lacking osteopontin. *Infection and Immunity*. 1999;67(8):4223-30.



## 8. EKLER

### EK-1: Tez orjinallik Raporu



## EK-2: Dijital Makbuz



turnitin<sup>®</sup>

### Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author:	Ayşegül Aksan
Assignment title:	AYŞEGÜL AKSAN DR TEZ 01.02.20..
Submission title:	ANNE SÜTÜNÜN ÖST EOPONTIN D.
File name:	AY_EG_LAKSAN_DR_TEZ_TURNI..
File size:	1.76M
Page count:	133
Word count:	32,122
Character count:	215,065
Submission date:	01-Feb-2019 03:34PM (UTC+0300)
Submission ID:	1071629735

© 2019  
All Rights Reserved

Turnitin is a registered trademark of Turnitin Inc. All other trademarks are the property of their respective owners. Turnitin Inc. and its affiliates are not responsible for the content of any submission or the results of any similarity check. Turnitin Inc. and its affiliates are not responsible for any damage or loss of data resulting from the use of Turnitin software. Turnitin Inc. and its affiliates are not responsible for any breach of security or unauthorized access to any system or data. Turnitin Inc. and its affiliates are not responsible for any loss of income or profit resulting from the use of Turnitin software. Turnitin Inc. and its affiliates are not responsible for any other consequences resulting from the use of Turnitin software.

Copyright © 2019 Turnitin. All rights reserved.

### EK-3: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1019

Konu :

#### ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 12 HAZİRAN 2018 SALI  
Toplantı No : 2018/15  
Proje No : GO 18/568 (Değerlendirme Tarihi: 12.06.2018)  
Karar No : GO 18/568-29

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gülhan SAMUR'un sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Songül YALÇIN ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Ayşegül AKSAN'ın doktora tezi olan, GO 18/568 kayıt numaralı ve "Anne Sütünün Osteopontin Düzeyi ile Maternal Beslenme ve Bebek Sağlığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |  |   |
|--|---|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)    | 10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)          |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye)  | 11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)      |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAĞLAM (Üye)  | 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)        |
| 4. Prof. Dr. Nedret S. YILMAZ (Üye)    | 13. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye)   |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BLİZ (Üye)   | 14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ (Üye)     |
| İZİNLI                                 | 15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye)     |
| 6. Prof. Dr. R. Kâksal ÖZGÜL (Üye)     | İZİNLI                                  |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)     | 16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| İZİNLI                                 | 17. Av. Meltem ONURLU (Üye)             |
| 8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) |   |
| 9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)  |   |

## **EK-4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

### **ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

#### ***(Araştırmacının Açıklaması)***

Anne sütünde yararlı bir bileşen olarak tanımlanan osteopontinin miktarı ve bu miktarı etkileyen olası etmenler üzerine bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Matür Anne Sütünde Osteopontin Miktarının Tayini ve Anne Sütündeki Osteopontin Düzeyinin Maternal Beslenme ile İlişkisinin ve Yeni Doğan Sağlığı Üzerine Etkisinin Belirlenmesi”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, bebek sağlığını olumlu yönde etkilediği düşünülen osteopontin bileşeninin anne sütünde ne miktarda bulunduğunu belirlemek ve bu miktarın etkileyen etmenler varsa kapsamlı şekilde incelemektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Bölümü ve Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü’nün katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Araş. Gör. Ayşegül Aksan tarafından beslenme durumunuz değerlendirilecek, sizin ve bebeğinizin tıbbi ve sosyal geçmişine yönelik sorular sorulacak ve yanıtlarınız kaydedilecektir. İzniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için sizden bebeğinizi 10 dk emzirmenizin ardından anne sütü örneği almamız gerekmektedir. Alınan anne sütü örneğinde osteopontin miktarı ölçülecektir. Anne sütü örneklerinin alımı sırasında sağma işlemi için herhangi bir araç kullanılmayacak, elle sağmanız istenecek, 5ml kadar örnek alınması yeterli olacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### ***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Sayın Arş Gör Ayşegül Aksan tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Bölümü ve Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü’nün katılımı ile gerçekleştirilecek tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş. Gör. Ayşegül Aksan'ı 0312 305 10 94 - 157 (iş) veya 05370275200 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Katılımcı ile görüşen**

**araştırmacı**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

## EK-5: Anket Formu

### ANNE SÜTÜNÜN OSTEOPONTİN DÜZEYİ İLE MATERNAL BESLENME VE BEBEK SAĞLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Katılımcı No: .....

Dosya No:.....

Tarih:.....

#### A. GENEL ÖZELLİKLER:

ANNE	
1	Adı Soyadı: .....
2	Doğum Tarihi: .....
3	Telefon:..... Cep Tel:.....
4	Adres:..... .....
6	Eğitim Durumu: 1.Okuryazar değil 2.Okuryazar 3.İlkokul 4.Ortaokul 5.Lise 6. Lisans 7. Lisansüstü
7	Medeni Durum: 1. Bekar 2. Evli
8	Meslek:.....

#### B. GENEL SAĞLIK DURUMU:

9	Doğum Yolu:	1.Normal	2. C/S	Kaçıncı gebelik	Diğer çocuklar:.....
10	Bir doktor tarafından tanı konulmuş herhangi bir hastalığınız var mı?	1.Evet → .....			2. Hayır
	a. Düzenli ilaç- kullanıyor musunuz? (ticari ad/adlarını belirtiniz)	Gebelik dönemi: 1.Evet → .....			2. Hayır
		Emzirme dönemi: 1.Evet → .....			2. Hayır
	b. Düzenli vitamin-mineral vb diyet suplemanı kullanıyor musunuz? (ticari ad/adlarını belirtiniz)	Gebelik dönemi: 1. Folik asit..... 2. Demir..... 3. D vitamini..... 4. Multivitamin.....			2. Hayır
		Emzirme dönemi: 1. Folik asit..... 2. Demir..... 3. D vitamini..... 4. Multivitamin.....			2. Hayır

	c. Gebelik ve emzirme dönemi boyunca antibiyotik kullandınız mı? (ticari ad/adları, sıklık ve doz belirtiniz)	Gebelik dönemi: 1.Evet → .....	2. Hayır
		Emzirme dönemi: 1.Evet → .....	2. Hayır
11	Uyguladığınız özel bir diyet var mı?	Gebelik dönemi: 1.Evet → .....	2. Hayır
		Emzirme dönemi: 1.Evet → .....	2. Hayır
12	Gebeliğe başlangıç ağırlığı	.....kg	
13	Gebelik sonu ağırlığı	.....kg	
14	Şu anki vücut ağırlığı	.....kg	BKI: ..... kg/m <sup>2</sup>
15	Boy uzunluğu	.....cm	
16	<b>BEBEK (DOĞUMDA)</b>	<b>BEBEK (KONTROLER)</b>	<b>BEBEK (KONTROLER)</b>
	Doğum Tarihi: .....	Tarih:.....	Tarih:.....
	Doğum Haftası: .....	Ağırlığı:.....	Ağırlığı:.....
	Cinsiyeti: .....	Boyu:.....	Boyu:.....
	Doğum ağırlığı: .....	Baş çevresi:.....	Baş çevresi:.....
	Doğum Boyu: .....	Notlar: .....	Notlar: .....
	Baş çevresi: .....	<b>BEBEK (KONTROLER)</b>	<b>BEBEK (KONTROLER)</b>
	Topuk kanı ve taramalar yapılmış mı.....	Tarih:.....	Tarih:.....
	Doğumdan sonra ilk emzirme: 1. ilk 30 dk içerisinde	Ağırlığı:.....	Ağırlığı:.....
	2. ilk 60 dk içerisinde	Boyu:.....	Boyu:.....
	3. ilk 90 dk içerisinde	Baş çevresi:.....	Baş çevresi:.....
	Notlar:.....	Notlar: .....	Notlar: .....
	.....	<b>BEBEK (KONTROLER)</b>	<b>BEBEK (KONTROLER)</b>
	.....	Tarih:.....	Tarih:.....
	.....	Ağırlığı:.....	Ağırlığı:.....
	.....	Boyu:.....	Boyu:.....
	.....	Baş çevresi:.....	Baş çevresi:.....
	.....	Notlar: .....	Notlar: .....











## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı Soyadı** : Ayşegül AKSAN  
**Doğum Yeri – Tarihi** : İzmir – 01.07.1987  
**Uyruğu** : Türkiye Cumhuriyeti  
**İletişim adresi ve telefonu** : Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sıhhiye-Ankara [Tel:05370275200](tel:05370275200)

### II- Eğitim:

**Doktora:** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Diyetetik Anabilim Dalı - Beslenme ve Diyetetik Doktorası, 2013- Devam

**Y. Lisans:** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Diyetetik Anabilim Dalı, 2011-2013

**Lisans:** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2002-2007

### III-Mesleki Deneyim:

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Diyetetik Anabilim Dalı, Sıhhiye/Ankara, Araştırma Görevlisi: 25.04.2011-Halen  
Özel Güven Hastanesi Çankaya/Ankara  
Compass Grup Türkiye

### IV-Bilimsel Faaliyetler:

#### SCI, SSCI ve AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayımlanan Makaleler

Ayşegül Aksan, Karima Farrag, Juergen Stein: An update on the evaluation and management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology 12/2018; DOI:10.1080/17474124.2019.1553618

Jürgen Stein, Andreas Walper, Wolfgang Klemm, Karima Farrag, Ayşegül Aksan, Axel Dignass: Safety and efficacy of intravenous iron isomaltoside for correction of anaemia in patients with inflammatory bowel disease in everyday clinical practice. Scandinavian Journal of Gastroenterology 09/2018; 53(9):1-7. DOI:10.1080/00365521.2018.1498914

Juergen Stein, Ayşegül Aksan, Wolfgang Klemm, Kerry Nip, Susanne Weber-Mangal, Axel Dignass: Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease, in Routine Daily Practice. Journal of Crohn s and Colitis 05/2018; 12(7)., DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy042

Jürgen Stein, Ayşegül Aksan, Karima Farrag, Axel Dignass, Heinfried H Radeke: Management of inflammatory bowel disease-related anemia and iron deficiency with specific reference to the role of intravenous iron in current practice. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 10/2017; 18(16). DOI:10.1080/14656566.2017.1391790

A. Aksan, H. Işık, H. H. Radeke, A. Dignass, J. Stein: Letter: the importance of dosing and baseline haemoglobin when establishing the relative efficacy of intravenous iron therapies-authors' reply. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 10/2017; 46(7):705-706. DOI:10.1111/apt.14269

A. Aksan, H. Işık, H. H. Radeke, A. Dignass, J. Stein: Letter: inconsistency in reporting of hypophosphataemia after intravenous iron-authors' reply. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 09/2017; 46(6):643-644., DOI:10.1111/apt.14254

A Aksan, H. Işık, H. H. Radeke, A Dignass, J. Stein: Editorial: which iron preparation for patients with IBD? Authors' reply. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 07/2017; 46(2):195-196., DOI:10.1111/apt.14126

A. Aksan, H. Işık, H. H. Radeke, A. Dignass, J. Stein: Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 03/2017; 45(Suppl 2). DOI:10.1111/apt.14043

Ayşegül Aksan, Seyit Mehmet Mercanlıgil, Winfried Häuser, Eda Karaismailoğlu: Validation of the Turkish version of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ). *Health and Quality of Life Outcomes* 06/2015; 13(1):82., DOI:10.1186/s12955-015-0272-y

### **Diğer Dergilerde Yayımlanan Makaleler**

K Farrag, K Ademaj, I Mavrommataki, A Aksan, E Leventi, J Stein: Low Haemoglobin Density (LHD%) als neuer Biomarker zum Nachweis von Eisenmangel bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 08/2018; 56(08):e208-e208., DOI:10.1055/s-0038-1668675

K Farrag, A Aksan, L Rueter, J Hausmann, A Kubesch, T Krause, J Stein, I Blumenstein: Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab bei mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn; Ergebnisse einer retrospektiven multizentrischen Studie. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 08/2018; 56(08):e214-e214., DOI:10.1055/s-0038-1668691

Tuba Yalçın, Armağan Yürük, İnci Türkoglu, Fatma Ilgaz, Aylin Açıkgoz, Ayşegül Aksan, Hülya Gökmen Özel, Emine Akal Yıldız, Gülhan Samur: Nutritional status and food intake are related to malnutrition risk and length of stay in hospitalized patients. *Progress in Nutrition* 09/2018; 20(3). DOI:10.23751/pn.v20i3.6675

G. Ede, I. Türkoğlu, A. Açıkgöz, T. Yalçın, F. Ilgaz, A. Aksan, A.A. Yürük, K. Tel Adıgüzel, A. Kabasakal Çetin, H. Gökmen Özel, E. Yıldız, G. Samur: SUN-P191: Does Adherence to Mediterranean Diet Affect Anthropometric Measurements in University Students?. *Clinical Nutrition* 09/2017; 36:S124-S125., DOI:10.1016/S0261-5614(17)30437-5

Ayşegül Aksan, Arzu Kabasakal, Fatma Ilgaz, Hülya Gökmen Özel: Beslenme ve Diyetetik Eğitiminde Simülasyon Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Med Educ-Special Topics* 2017;2(2):96-103

Ayşegül Aksan, Aslıhan Özdemir: Endokrin Bozucular. 11/2016; 3(2):1-1., DOI:10.21020/husbfd.288495

Fatma Ilgaz, Ayşegül Aksan, Hilal Özcebe: Görme Engelli Çocuklarda Beslenme Durumu, Fiziksel Aktivite ve Diyet Kalitesinin Değerlendirilmesi. DOI:10.3153/JFHS160.

Aslıhan Demir, Ayşegül Çakmak, Gülden Köksal: Çocukluk ve Adolesan Çağı Adrenolökodistrofisinde Beslenme Tedavisinin Etkinliği / The Efficacy of Nutrition Therapy in Childhood and Adolescence Adrenoleukodystrophy. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2013;41(2):99-106

Ayşegül Çakmak, Aslıhan Demir, Hacettepe Üniversitesi: Gece Yeme Sendromu / Night Eating Syndrome. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 11/2012; 40(2):259-265.

### **Bildiriler**

E Leventi, A Aksan, J Stein, K Farrag: P616 Utility of zinc protoporphyrin/haem ratio as a marker of iron deficiency with or without anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn s and Colitis* 01/2018; 12(supplement\_1):S421-S421., DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx180.743

K Farrag, K Ademaj, E Leventi, A Aksan, J Stein: P771 Diagnostic performance of low haemoglobin density (LHD%) for detecting iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn s and Colitis* 01/2018; 12(supplement\_1):S500-S501., DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx180.898

Ayşegül Aksan, Sami Aksan, Juergen Stein, Seyit Mehmet Mercanlıgil: Adherence to a Gluten-Free Diet and Frequency of Inadvertent Consumption of Gluten-Containing Foods in Adult Patients With Celiac Disease in Ankara, Turkey. *The American Journal of Gastroenterology* 10/2017; 112.

Ayşegül Aksan, Hatice Isik, Heinfried Radeke, Axel Dignass, Jürgen Stein: P-131 Network Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Different Intravenous Iron Compounds for the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in IBD Patients. *Inflammatory Bowel Diseases* 01/2017;, DOI:10.1097/01.MIB.0000512649.40735.d4

I. Türkoğlu, F. Ilgaz, A. Aksan, A. Çerçi, T. Yalçın, A.A. Yürük, H. Gökmen-Özel, E. Akal-Yıldız, G. Samur: MON-PP155: Comparison of Four Nutritional Screening Tools to Assess Malnutrition Risk in Hospitalized Adult Patients. *Clinical Nutrition* 09/2015; 34(1):S185-S186., DOI:10.1016/S0261-5614(15)30587-2

Çakmak A, Mercanlıgil S, A Study For The Assessment Of Following A Gluten-Free Diet For Adult Celiac Patients And The Frequency Of Consuming Products Including Gluten, IX. International Nutrition and Dietetics Congress, 2014, Ankara

Çakmak A, Özakcan A, Yıldız E, Mercanlıgil M, Demir A, Evaluation Of Glycemic Index and Glycemic Load in Diets of Type 2 Diabetes Patients who Caring in Hacettepe University Hospital and Correlation with Blood Parameters, 2014, Ankara

Kasapoğlu S, Çakmak A, Pazarbaşı İ, Ülger N, Uyar F, The Potential Impact of Nutritional Education on Female Students' Eating Attitudes, IX. International Nutrition and Dietetics Congress, 2014, Ankara

Demir A, Aydın M, Çakmak A, Interactions Between Gene and Diet in Cardiovascular Disease, International Eastern Meditterian Cardiometabolic Syndrome Congress, 2014, Cyprus

Demir A, Aydın M, Çakmak A, The Impacts Of Garlic's Organosulfur Compounds On Health, Functional Foods, Nutraceuticals, Natural Health Products and Dietary Supplements, 2014, İstanbul

Çakmak A, Çerçi A, Pazarbaşı İ, Gümüş D, Determination of Milk Consumption Choices in 19-65 Years Old Adults who Lives in Ankara, 1. Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi, 2014, Ankara

Çerçi A, Çakmak A, Gümüş D, Pazarbaşı İ, Determination of Diet Product Consumption Choices in 19-65 Years Old Adults, 1. Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi, 2014, Ankara

Gümüş D, Pazarbaşı İ, Çakmak A, Çerçi A, The Potential Impacts of Educational and Income Level on Reading Food Label Attitues and Behaviors of Adults, 1. Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi, 2014, Ankara

Pazarbaşı İ, Gümüş D, Çerçi A, Çakmak A, A Study to Determine the Tendency of Residents in Ankara Aged Between 19-65 on Fortified Foods, 1. Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi, 2014, Ankara

Çakmak A, Ersoy N, Tamer F, Ersoy G, Evaluation of Hacettepe University Department of Nutrition and Dietetic Female Students' Eating Attitudes and Healty Lifestyle Behaviors, IUNS20th International Congress of Nutrition, 2013, Granada

Ersoy N, akmak A, Tamer F, Simzari K, Ersoy G, Research About Changes in Nutrition and Physical Activity Behaviours of Iranian Students who Lives in Ankara, IUNS20th International Congress of Nutrition, 2013, Granada

Tamer F, Ersoy N, akmak A, Ersoy G, Determination of Nutritional Status of Trained Wrestlers in Aydın Wrestling Training Center, IUNS20th International Congress of Nutrition, 2013, Granada

elik F, akmak A, Ozcebe H, Assessment of Nutritional Status, Physical Activity and Diet Quality of Visually Disabled Children, 16. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 2013, Antalya

akmak A, elik F, Ozcebe H, The Impact of Nutritional Status and Physical Activity on Body Mass Index of Visually Disabled Children, 16. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 2013, Antalya