



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TÜRK POPÜLASYONUNDA KOLOSTRUMDA OMEGA-9
(ERUSİK ASİT) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ADİL MERİÇ ALTINÖZ
DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Aysel Özpınar

İSTANBUL-2025



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TÜRK POPÜLASYONUNDA KOLOSTRUMDA OMEGA-9
(ERUSİK ASİT) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ADİL MERİÇ ALTINÖZ
DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Aysel Özpınar

İSTANBUL-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

11.06.2025

Adil Meriç Altınöz

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Herşeyden önce, aktardığı deneyimleri ve doktora süreci boyunca hangi konulara odaklanmam gerektiği konusundaki yönlendirmeleriyle, sadece doktora için değil, yıllar boyunca birlikte akademik çalışma yürütebilmek adına verdiği hiç kesilmeyen desteğiyle her zaman yanımda olan kıymetli hocam, sayın Prof. Dr. Aysel Özpınar'a içten teşekkür etmeyi borç bilirim. Bir bilimsel çalışmada verilerin nasıl analiz edilmesi gerektiği konusunda bana faydalı bilgiler sağlayan ve her zaman bu konuda desteğini esirgemeyen kıymetli hocam, sayın Prof. Dr. Muhittin Serdar'a teşekkür ederim. Eksilmeyen sıcak tavrı ve doktora sürecinin sürdürülmesi hususunda verdiği motivasyon nedeniyle kıymetli hocam, sayın Doç. Dr. Cemaliye Akyerli Boylu'ya teşekkür ederim. Doktora süreci boyunca, gösterdikleri güleryüzlü ve yardımsever tavırları için sayın hocam Prof. Dr. Aysel Özpınar'ın ekibinde yer alan tüm öğrencilerine teşekkür ederim. Son olarak, hayatta hiçbir şey için beni kırmamış, hayatta en değerli olan şeyin maddiyat olmadığını özümsemiş kıymetli eşim Çiğdem Altınöz'e, efendi kişilikleri, bilime ve vatanlarına olan sevgileri nedeniyle yetiştirmekten gurur duyduğum evlatlarım Didem Elif Altınöz'e ve Selim Mustafa Altınöz'e teşekkür ederim. Bu tez çalışmasını, hayatın farklı konularında ilerlemeye devam etmek için en büyük motivasyon kaynağım olan biricik aileme ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
1.1 Yenidoğanlar ve Bebekler İçin Anne Sütünün Önemi ve DOHaD Hipotezi	3
1.2 Meme Epitelinin Süt Üretimine Hazırlanması ve Fötal Adipojenez Mekanizmaları ile Örtüşen Özellikleri	3
1.3 Anne Sütü ve Kolostrumda Bulunan ω 9 Yağ Asitleri.....	5
1.4 Kolostrum ve Geçiş Sütü Üretiminin İnsan Nörokognitif Gelişiminin Hipotiroidizmden En Çok Etkilendiği Dönemle Eşleşmesi.....	6
1.5 Tez Çalışmasının Gerekçeleri ve Temel Amaçları	7
2 GENEL BİLGİLER	8
2.1 Anne Sütü ile Beslenmenin Bebek Sağlığı İçin Önemi	8
2.2 Kolostrum, Geçiş Sütü ve Olgun Süt Farkları.....	10
2.3 Prematüre ve Matür Doğum Yapan Anne Sütü Farklılıkları.....	11
2.4 Kolostrum ile Beslenmenin Yenidoğan İçin Önemi	12
2.5 Meme Dokusunun Yapısı ve Laktasyon Süreci	12
2.6 Yağ Asitlerinin Yapısı, Süt Yağ Asitlerinin Diyetle Alımı ve Sentezi.....	15
2.7 Sekretuvar Meme Epitelinde Lipid Damlası Oluşumu ve Globüller Halinde Sekresyonu	18
2.8 Uzun ve Çok Uzun Zincirli Yağ Asidi Sentezi	19
2.9 LCFA ve VLCFA'ların Fizyolojide ve Yenidoğan Sağlığında Görevleri...	21
2.10 İnsanlarda Fötal Adipojenez	22
2.11 Doğum Tartısının Yenidoğanda Hipotermi ve Diğer Sağlık Riskleri Açısından Önemi	24
2.12 Tiroid Hormon Sentezi.....	25
2.13 Tiroid Hormonlarının Hücresel ve Fizyolojik Etkileri	27
2.14 Tiroid Hormonlarının Fötal ve Neonatal Gelişimdeki Fonksiyonları	27
2.15 Tiroid Hormonlarının Yağ Asidi Metabolizması ve Fötal Adipojenez Üzerindeki Etkileri.....	29

2.16 Tiroid Hormonlarının Meme Epitelinde Farklılaşma ve Sentez Faaliyetleri Üzerindeki Etkileri.....	30
3 GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 Gereç	31
3.2 Etik İlkeler, Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri	31
3.3 Anne ve Yenidoğan Kanında Tiroid Hormonlarının Analizi.....	32
3.4 Kolostrum Örneklenmesi ve Yağ Asidi Analizi	32
3.5 İstatistik Analizler ve Referans Aralıkları	33
4 BULGULAR	35
4.1 Antropometrik ve Tiroid Hormon Değerlerinin Tüm Grupta Dağılımı	35
4.2 ω9 LC-MUFA ve LC-SFA'ların Tüm Gruptaki Değişkenliği ve Doğum Tartısına Göre Farklılıkları	38
4.3 ω9 LC-MUFA'ların Tiroid Hormonları ve Antropometrik Parametreler ile Korelasyonları	43
4.4 LC-SFA'ların Tiroid Hormonları ve Antropometrik Parametreler ile Korelasyonları	47
5 TARTIŞMA.....	50
5.1 Fötal Adipoz Doku Depolanması, Doğum Ağırlığı ve Kolostrumun Hipotermiye Karşı Koruyucu Özellikleri	50
5.2 Hipotiroidizm Laboratuvar Bulgularına Yüksek Oranda Rastlanılmasının Muhtemel Sebepleri	51
5.3 Tiroid Hormonları, Fötal Adipojeniz, Kahverengi Adipoz Doku ve Kolostrum Etkileşimleri	53
5.4 Elongaz Enzimlerinin Karşılıklı Yedeklilik Özelliği, Soğuk Adaptasyonunda, Dermal ve Nöral Dokularda Görevleri	55
5.5 Belirlenen Kolostrum ω9 VLCFA Seviyelerinin Dünya Literatürü ile Karşılaştırılması.....	56
5.6 ω9 Yağ Asitlerinin Hipotermi, Fötal ve Erken Neonatal Gelişimdeki Rolü	57
5.6.1 Oleik asit.....	57
5.6.1.1 Oleik asit ve kahverengi adipoz doku aktivasyonu	57
5.6.1.2 Oleik asidin oksidatif hasar, enflamasyon ve insülin direncini azaltıcı özellikleri.....	58
5.6.1.3 Oleik asidin nöral gelişimdeki rolü	59
5.6.2 Gondoik asit	60
5.6.2.1 Gondoik asidin lipid metabolizması, pankreas β hücreleri ve hepatositler üzerindeki etkileri	60
5.6.2.2 Gondoik asidin cilt bütünlüğü, allerji riski ve viruslar üzerindeki etkileri	61
5.6.2.3 Gondoik asidin nöroprotektif ve nöral karsinogenezi baskılayıcı potansiyeli	62
5.6.2.4 Gondoik asidin kemik sağlığı ve genel sağlık açısından olası faydaları	63

5.6.3	Erusik asit	64
5.6.3.1	Erusik asidin endojen ve eksojen kaynakları	64
5.6.3.2	Kolostrum erusik asit düzeylerine dair uluslararası veriler	64
5.6.3.3	Erusik asit hakkında hatalı genellemeler ve sebepleri.....	65
5.6.3.4	Erusik asidin doğum ağırlığı ile korelasyonu ve genel metabolik etkileri	66
5.6.3.5	Erusik asit ve erusik asit içeren tıbbi bitkilerin antienflamatuvar ve otoimmün hastalıkları sağaltıcı özelliği.....	67
5.6.3.6	Erusik asit içeren tıbbi bitkilerin probiyotik ve enterokolit engelleyici özellikleri.....	68
5.6.3.7	Erusik asit içeren tıbbi bitkilerin pulmoner enflamasyonda ve yenidoğan cilt sağlığında kullanımı.....	68
5.6.3.8	Erusik asidin nöral gelişim ve karsinogenez ile etkileşimleri	69
5.6.4	Nervonik asit	70
5.6.4.1	Nervonik asidin kolostrum düzeyi ve metabolik etkileri	70
5.6.4.2	Nervonik asidin enterokolit üzerindeki sağaltıcı fonksiyonu	72
5.6.4.3	Nervonik asit ve nöral gelişim	72
5.7	LC-SFA'ların Termoregülasyon ve Nöral Gelişimdeki Görevleri.....	74
5.7.1	LC-SFA'ların kahverengi adipoz doku aktive edici ve antienflamatuvar etkileri.....	74
5.7.2	LC-SFA'ların nöral gelişimdeki görevleri	75
5.8	Sınırlılıklar ve Gelecek İçin Çıkarımlar	76
6	SONUÇ	78
7	KAYNAKLAR.....	79
8	EKLER	95
EK 1.	Etik Kurul Kararı	95
EK 2.	Genel Proje Sözleşmesi	96
9	ÖZGEÇMİŞ	98

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AA	Araşidonik Asit
ACACA	Asetil-KoA Karboksilaz Alfa
ACBP	Açıl-KoA Bağlayıcı Protein
ACLY	ATP Sitrat Liyaz
ACOX1	Açıl-KoA Oksidaz-1
ALA	α -Linolenik Asit
ALD	Adrenolökodistrofi
ATGL	Trigliserid Lipaz
B4GALT1	β -1,4-Galaktozil Transferaz
C/EBPα	CCAAT/Arttırıcı-Bağlayıcı Protein Alfa
DGAT	Diaçilgliserol-O-Asetiltransferaz
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DOHaD	Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ELOVL	Çok Uzun Zincirli Yağ Asidi Elongaz
EPA	Eikozapentaenoik Asit
FAME	Yağ Asidi Metil Ester
FASN	Yağ Asidi Sentaz
FAT	Yağ Asidi Translokaz
FATP	Yağ Asidi Transfer Protein
FT3	Serbest T3 (Triiyodotironin)
FT4	Serbest T4 (Tiroksin)
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometri
GLUT1	Glukoz Transfer Protein-1
HSL	Hormon Sensitif Lipaz
IGF-I ve IGF-II	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I ve II
IL-10	İnterlökin-10
LCFA	Uzun Zincirli Yağ Asidi
LC-MS/MS	Likid Kromatografi-Kütle Spektrometri/Kütle Spektrometri
LC-MUFA	Uzun Zincirli Tekli Doymamış Yağ Asidi

LC-PUFA	Uzun Zincirli Çoklu Doymamış Yağ Asidi
LC-SFA	Uzun Zincirli Doymuş Yağ Asidi
LGA	Gestasyonel Yaşa Göre Büyük (Bebek)
LPL	Lipoprotein Lipaz
MCFA	Orta Zincirli Yağ Asidi
MFGM	Süt Yağı Globül Zarı
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrojen
NaOH	Sodyum Hidroksit
NASH	Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatoz (Karaciğer Yağlanması)
NIS	Sodyum/İyot Simporter (Eş Taşıyıcı)
p-FABPpm	plasental-Yağ Asidi Bağlayıcı Protein-plazma zarı
PGC-1α	PPAR γ Koaktif Edici-1 α
PLIN2 ve PLIN3	Perilipin 2 ve 3
PPAR α, δ, γ	Peroksisom Proliferatör ile Aktif Reseptör α , δ , γ
PRDM16	PR Alan (Domain) İçeren-16
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SCD1	Stearoil-KoA Desaturaz
SLE	Sistemik Lupus Eritematozis
SREBP1	Sterol Regulator Element-Bağlayıcı Protein-1
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TAG	Triasilgliserol
TGF-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
THRα ve THRβ	Tiroid Hormon Reseptörü α ve β
TLR4	Toll Benzeri Reseptör-4
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
UCP1	Ayrıştırıcı (Uncoupling) Protein-1
v/v	Hacim/Hacim
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLCFA	Çok Uzun Zincirli Yağ Asidi

VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WAP	Süt Altı Protein – Asidik Protein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Anne sütünün yenidoğan ve bebek sağlığı açısından olumlu etkileri.....	9
Şekil 2. İnsanlarda anne sütü üretiminin zaman çizelgesi ve içerik farklılıkları	10
Şekil 3. Meme dokusunda hamilelik periyotlarına bağlı değişimler.....	13
Şekil 4. Süt üretimini ve salgısını kontrol eden hormonlar ve sentez bölgeleri.....	15
Şekil 5. Yağ asitlerinin yapısı	16
Şekil 6. Yağ asitlerinin lipid yapılarına katılımı	17
Şekil 7. Meme epitelinde lipid damlacığı sentezi ve üç tabakalı zar yapısı.....	19
Şekil 8. Yağ asitlerinin elongasyonu ve SCD1 ile desatürasyonu (E1, E3, E6 ve E7 ELOVL izoenzimlerini ifade etmektedir).	20
Şekil 9. SCD1 enzim yapısı ve LC-SFA'ların ω 9 LC-MUFA'ya Dönüşümü.....	21
Şekil 10. Adipositlerde değişen mitokondri sayısı ve ısı üretimi	23
Şekil 11. Tiroid bezinin anatomisi ve hormonlarının negatif geri bildirimle kontrolü	25
Şekil 12. Tiroid hormonlarının sentez ve salınım aşamaları.....	26
Şekil 13. Tiroid hormonlarının yenidoğan fizyolojisi üzerindeki etkileri.....	28
Şekil 14. Antropometrik ve tiroid hormon parametrelerinin dağılımı	36
Şekil 15. ω 9 LC-MUFA'ların tüm grupta dağılımı	40
Şekil 16. LC-SFA'ların tüm grupta dağılımı	41
Şekil 17. Yağ asidi düzeylerinin (μ g/ml) doğum ağırlığına göre dağılımı (D.A.: Doğum ağırlığı).....	42
Şekil 18. Yağ asitlerinin tüm grupta ve yenidoğan TSH seviyelerine göre ayrılan gruplarda tiroid ve antropometrik değerler ile korelasyonu.....	43
Şekil 19. ω 9 yağ asitlerinin anne tiroid hormon seviyelerine göre ayrılan gruplarda tiroid ve antropometrik değerler ile korelasyonu	46
Şekil 20. Oleik asit emilimi ve oleamid aracılı metabolik düzenlemeler	58
Şekil 21. Oleik asidin antioksidan, antienflamatuvar, sinaptogenez uyarıcı, mitoprotektif ve hepatoprotektif etkileri	59

Şekil 22. Erusik asit sentezi, hücrelere transferi ve metabolizması	64
Şekil 23. Erusik asidin antikanser ve kardiyoprotektif etkileri ve ilişkili enzimler ...	66
Şekil 24. Nervonik asit içeren besinsel ve tıbbi bitkiler.....	71



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt içeriği.....	11
Tablo 2. Meme dokusunun laktasyon evrelerine göre histolojik ve moleküler değişimi.....	13
Tablo 3. Süt lipidleri ve yağ asitlerinin kaynakları ve etkileyen faktörler.....	18
Tablo 4. Kullanılan cihaz ve malzemeler.....	31
Tablo 5. Demografik, antropometrik ve tiroid hormon değerleri	37
Tablo 6. Kolostrumda total yağ, ω 9 LC-MUFA ve LC-SFA düzeyleri.....	38
Tablo 7. ω 9 LC-MUFA’ların doğum tartısı, yenidoğan TSH düzeyi ve anne yaşı ile korelasyonları.....	45
Tablo 8. LC-SFA’ların doğum ağırlığı, yenidoğan TSH düzeyi ve anne yaşı ile korelasyonları.....	48

ÖZET

Türk Popülasyonunda Kolostrumda Omega-9 (Erusik Asit) Düzeylerinin Araştırılması

Endojen sentezlenen ω 9 yağ asitlerinin fizyolojik fonksiyonları, gıda ile alınmaları gereken ω 3 ve ω 6 yağ asitlerine kıyasla daha az çalışılmıştır ve bu durum insan sütü açısından da geçerlidir. Ancak farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalar, ω 9 yağ asitlerinin öncelikle kolostrumda bulunduğunu ve prematüre doğumlarda daha yüksek seviyelere ulaştığını göstermiş ve bu durum söz konusu yağ asitlerinin potansiyel faydalarına işaret etmiştir. Meme epiteli, uygun kalitede süt üretmek üzere antenatal dönemde programlanır ve süt yağ asitlerinin sentezi ile fetal yağ birikimi örtüşen yollarla düzenlenir. Normal doğum ağırlığı yenidoğan hipotermisini azaltır ve tiroid hormonları ısı üretimini teşvik eder. Kolostrum ω 9 yağ asitleri ile tiroid metabolizması arasındaki ilişkiler hakkında bir yayın bulunmamaktadır. Bu boşluğu gidermek için, term doğum yapmış 78 sağlıklı annenin kolostrum yağ asitleri LC-MS/MS kullanılarak ölçülmüştür. Anne FT3, FT4 ve TSH düzeyleri serumda, yenidoğan TSH düzeyleri topuk kanında değerlendirilmiştir. İstatistikler için Phyton Yazılımı kullanılmıştır. Behenik ve lignoserik asitler ve ω 9 gondoik, erusik ve nervonik asitler tüm grupta doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Behenik, lignoserik, gondoik ve nervonik asitlerin düşük FT4'lü annelerde doğum ağırlığı ile pozitif korelasyonu ortaya konmuş ve erusik asidin yüksek TSH'lı annelerde doğum ağırlığı ile pozitif korelasyonu belirlenmiştir. Konjenital hipotiroidizmin nöromental geriliğin yaygın bir nedeni olduğu düşünüldüğünde, bu yağ asitlerinin koruyucu bir adaptasyon olarak arttığı öne sürülebilir. Bu nedenle, sunulan çalışma biyokimya ve yenidoğan beslenmesine orijinal katkılar sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kolostrum, Erusik asit, ω 9 yağ asitleri

ABSTRACT

Investigation of Omega-9 (Erucic Acid) Levels in Colostrum in Turkish Population

The physiological functions of endogenously synthesized ω 9 fatty acids have been studied less compared to ω 3 and ω 6 fatty acids, which must be taken with food, which is also relevant to human milk. However, studies from different geographies have shown that ω 9 fatty acids exist primarily in colostrum and even at higher levels in premature births, suggesting their potential benefits. The mammary epithelium is programmed antenatally to produce milk of appropriate quality, and milk fatty acids and fetal fat accretion are regulated through overlapping pathways. Normal birth weight reduces neonatal hypothermia, and thyroid hormones promote heat production. No publications exist about the relationships between colostrum ω 9 fatty acids and thyroid metabolism. To eliminate this gap, fatty acids in the colostrum of 78 healthy mothers who gave birth at term were measured using LC-MS/MS. Maternal FT3, FT4, and TSH levels were evaluated in serum, and newborn TSH levels were assessed in heel blood. Phyton Software was used for statistics. Behenic and lignoceric acids, and ω 9 gondoic, erucic, and nervonic acids, were positively correlated with birth weight in the whole group. Behenic, lignoceric, gondoic, and nervonic acids were positively correlated with birth weight in mothers with low FT4, and erucic acid was positively correlated with birth weight in mothers with high TSH. Considering that congenital hypothyroidism is a common cause of neuromental retardation, it can be proposed that these fatty acids increase as a protective adaptation. Therefore, the presented study provides original contributions to biochemistry and newborn nutrition.

Keywords: Colostrum, Erucic acid, ω 9 fatty acids

1 GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Yenidoğanlar ve Bebekler İçin Anne Sütünün Önemi ve DOHaD Hipotezi

DOHaD (The Developmental Origins of Health and Disease, Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri) hipotezi, yenidoğanı sağlıklı bir hayata hazırlamak için beklenen bir çevreye yönelik adaptasyonların intrauterin gelişim sırasında ve erken neonatal dönemde meydana geldiğini, ancak bu adaptasyonların metabolizma tarafından algılanan ve tahmin edilenlerle uyuşmaması durumunda hastalık risklerini artırabileceğini öne sürmektedir (1, 2). Bu bağlamda, bir yenidoğanın beslenmesi sadece doğumdan sonraki ilk günler için değil, takip eden gelişim aşamaları için de önemlidir ve bu durum anne sütünün bebeklerin sağlığını derinden etkilemesine yol açar. Anne sütü, emzirme dönemine göre tanımlanır; burada kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt yaklaşık olarak sırasıyla doğumdan sonraki ilk 5-7 güne, 7 ila 14 güne ve 15 günden sonrasına karşılık gelir. Öngörülebilir şekilde, kolostrum, yenidoğanları rahmin koruyucu ortamından ayrıldıktan sonraki en savunmasız dönemlerinde korumak için en hayati bileşenleri içerir. Annelerin kolostrumu ve sütü, yağ asitleri de dahil olmak üzere biyoaktif bileşikleri sayesinde birçok organın, özellikle de sinir sistemi ve bağışıklık dokularının gelişimi için çok yönlü faydalar sağlar. Emzirilen bebeklerde solunum yolu hastalıkları ve ölüm oranları daha düşüktür (3, 4).

1.2 Meme Epitelinin Süt Üretimine Hazırlanması ve Fötal Adipojeniz Mekanizmaları ile Örtüşen Özellikleri

Meme epitelinin metabolik ve biyokimyasal programlanması, optimum kalitede kolostrum ve süt üretmek üzere doğumdan önce başlar ve dolayısıyla annelerin metabolizması süt bileşimini etkiler (5). Annelerin metabolik bozuklukları durumunda, iki olası senaryo bir arada ortaya çıkabilir. Birincisi, bu bozukluklar süt kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir; ikincisi, meme epitelinin hücresel fizyolojisindeki değişimler, bu durumların yenidoğanlar üzerindeki zararlı etkisini azaltmak için kolostrum bileşenlerini değiştirebilir. Memeliler arasında yenidoğanları korumak için evrimsel adaptasyonların var olduğu bilinmesine rağmen, adaptif

mekanizmalarla ilgili araştırmalar ve öneriler az sayıdadır. Örneğın, fetal büyümenin en yüksek hızda gerçekleştiğı gebeliğın son dönemlerinde sığır düvelerinin besin kısıtlaması, kolostrum laktozunu azaltır ancak toplam yağ ve protein içeriğini etkilemez ve anne metabolizmasında fõtal büyüme ve kolostrum üretimini desteklemek için gerçekleşen kısmi katabolik adaptasyonlar sayesinde buzağı doğum ağırlığı düşmez (6). Fõtal adipojenizde ve laktasyon döneminde süte salgılanan lipidlerin sentezinde biyokimyasal olarak benzer mekanizmalar vardır. Her iki süreçte de enerji depolama veya transferi için lipogenez, trigliserid sentezi ve lipid damlacığı oluşumu gibi temel metabolik yollar aktif olarak işler (7). Fetüste adipojeniz, özellikle 14. gebelik haftasından sonra hız kazanır ve hem beyaz hem de kahverengi yağ dokusu gelişir. Bu süreç, PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ) ve SREBP1 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1) gibi transkripsiyon faktörleriyle düzenlenir. Aynı faktörlerin süt bezlerinde de lipid sentezinde görev alması, hücre tipleri farklı olsa da, transkripsiyonel benzerlikleri ortaya koymaktadır (8).

Her iki dokuda da lipogenez; asetil-KoA karboksilaz ve yağ asidi sentaz gibi enzimler aracılığıyla yürütölür. Glukozdan elde edilen karbon iskeletinin palmitik aside dönüştürölmesi hem fõtal adipoz doku depolarının dolması hem de anne sütündeki lipit bileşenlerinin sentezi için geçerlidir (9). Trigliserid sentezi için gerekli olan diaçilgliserol-O-asetiltransferaz (DGAT1 ve DGAT2) enzimleri, hem fõtal yağ hücrelerinde hem de laktojenik meme epiteli hücrelerinde eksprese edilir. Bu enzimler, lipid damlacıklarının oluşumunda son basamağı katalize eder (10). Her iki sistemde de hormon sensitivitesi yüksek düzeydedir. İnsülin ve leptin fetüs üzerinde etkili olurken, insülin süt sentezinin kontrolünde prolaktin ile birlikte görev alır. Tiroid hormonları da her iki süreçte kilit rol oynar (11). Özetle, fõtal adipojeniz ile annede süt lipidlerinin sentezi arasında enzimatik yollar, transkripsiyonel düzenlemeler ve endokrin kontrol açısından belirgin paralellikler bulunmaktadır (5, 12). Ancak tüm bu paralelliklere rağmen, kolostrum yağ asitleri ile doğum ağırlığı gibi en temel parametrelerin korelasyonları hakkında bile şaşırtıcı düzeyde az çalışma mevcuttur. Bu nedenle sunulan tez projesinin amaçlarından biri kolostrum yağ asitleri ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyonları belirlemektir.

1.3 Anne Sütü ve Kolostrumda Bulunan ω 9 Yağ Asitleri

Anne sütünün önemli bileşenleri olan yağ asitlerinin büyük kısmı süt yağı globül zarlarında bulunur. Anne sütündeki LC-SFA ve LC-MUFA miktarı çoklu doymamış yağ asitlerine (Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid, LC-PUFA) oranla fazladır. Anne sütünün yağ asidi içeriği, diyet, fizyolojik faktörler ve diyabet gibi hastalıkların varlığında değişmektedir (13, 14, 15). Anne sütündeki tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) arasında en fazla miktarda olanı ω 9 oleik asittir (16). Bu güne kadar fizyolojik etkileri en çok incelenmiş olan yağ asitleri endojen olarak sentezlenemeyen ve bu nedenle diyetle alınması gereken esansiyel ω 3 ve ω 6 yağ asitleri olmuş ve ω 9 yağ asitleri bu yağ asitlerine göre çok daha az incelenmiştir. Hatta, tartışmada detaylandırılacağı üzere ω 9 yağ asitlerinin sadece zararlı etkileri olduğuna dair bilimsel araştırmalarla çürütülmüş kanılar ortaya atılmıştır. Bu nedenlerle, anne sütü ve kolostrumda ω 9 yağ asidi seviyelerini incelemiş çalışmaların sayısı çok azdır ve çoğunluğu Asya ve Güneydoğu Asya ülkelerinden bildirilmiştir (16, 17, 18). Bu çalışmalar birbirine yakın sonuçlar vermiştir. Çin popülasyonunda anne sütü ω 9 erusik asit seviyeleri diğer ülkelere kıyasla ortalama 8 kat fazla bulunması, Çin ve Hindistan gibi ülkelerde, *Brassicaceae* (turpgiller) grubunda yer alan ve yüksek miktarda erusik asit içeren bitki ve sebzelerin (hardal ve kolza yağları gibi) yoğun tüketimi olabilir (19, 20, 21, 22). Çin popülasyonunda oleik asidin özellikle kolostrumdaki MUFA olduğu ve ilerleyen laktasyon dönemlerinde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, oleik asit üzerinden sentezlenebilen ω 9 erusik asidin kolostrum miktarı, olgun süte göre daha yüksek bulunmuştur (18). Yine Asya çalışmalarında nervonik asidin en yüksek düzeyleri kolostrumda bulunmuş ve bu yağ asidinin triaçilgliserollerin stereospesifik numaralandırma (sn) ile 2. pozisyonel dağılım gösterdiği bildirilmiştir (18, 23).

Asya ülkeleri dışında kolostrum erusik asit düzeylerini incelemiş çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Macaristan'da 2023 yılında bildirilmiş bir çalışmada, ω 9 erusik ve nervonik asitlerin geçiş sütü ve olgun süte göre kolostrumdaki miktarlarının çok daha yüksek olduğu, bu düzeylerin hamileliğin 38. haftasından önce prematüre doğum yapan anne örneklerinde matür doğum yapanlara göre daha da fazla olduğu gösterilmiştir (24). Purkiewicz ve arkadaşları tarafından Polonya'da yürütülmüş ve

2024 yılında yayınlanmış diğerk bir çalışma, erusik asidin kolostrumdaki düzeylerinin yine olgun süte göre daha fazla olduğunu bildirmiştir (25). Farklı coğrafya ve ülkelerden aynı sonuçların ortaya konulması, erusik ve nervonik asidin yenidoğan için henüz yeterince bilinmeyen önemli yararları olabileceğini düşündürmektedir. Bu yararlardan biri erken nöral gelişim olabilir. İnsan beyni, yağ dokusundan sonra vücuttaki en yüksek lipit miktarını içerir ve nöronlar, 18 karbonlu yağ asitlerine dayalı sfingolipidleri, oligodendroglia hücreleri ise 24 karbonlu lignoserik ve nervonik asitlerden oluşan miyelin sfingolipidlerini üretir (19, 26). Bu özellik, beyin miyelinasyonunun yaklaşık 32. gebelik haftasında başlaması ve yaşamın ilk 2 yılına kadar önemli ölçüde devam etmesi nedeniyle dikkat çekicidir. Paralel olarak, insan beynindeki LC-SFA ve ω9 LC-MUFA birikimi son trimesterde fetal beyin ağırlığıyla orantılıdır (27).

1.4 Kolostrum ve Geçiş Sütü Üretiminin İnsan Nörokognitif Gelişiminin Hipotiroidizmden En Çok Etkilendiği Dönemle Eşleşmesi

Kolostrum ve geçiş sütü üretim dönemi ile yenidoğan beyninin tiroid hormonu eksikliklerine karşı hassasiyeti tamamen örtüşmektedir. Bu dönem, tiroid hormone seviyelerindeki mutedil bozulmaların bile kognitif gelişime kalıcı hasar verdiği nöral matürasyon zamanına denk gelmektedir. Özellikle postnatal ilk iki hafta içerisinde, altta yatan nedenden bağımsız olarak yenidoğanın tiroksin (T4) seviyelerinin düşük olması bilişsel gelişime zarar verir (28). Özellikle prematüreleri etkileyen, önlenabilir zihinsel engelliliğin en sık nedeni olan konjenital hipotiroidizm, annelerin tiroid bozuklukları, ileri yaşı, perinatal ve doğum komplikasyonları, ilaçlar ve yenidoğanın tiroid dokusu anormallikleri nedeniyle ortaya çıkabilir ve bu durum etiyolojiye bağlı olarak geçici veya kalıcı olabilir (28). Konjenital hipotiroidizm başlangıçta asemptomatiktir ve yalnızca tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 (FT4) veya her ikisinin kan seviyelerini değerlendirerek tespit edilebilir (29). T4, tüm dokuların normal işleyişi için gereklidir ve vücudun metabolik hızını düzenler.

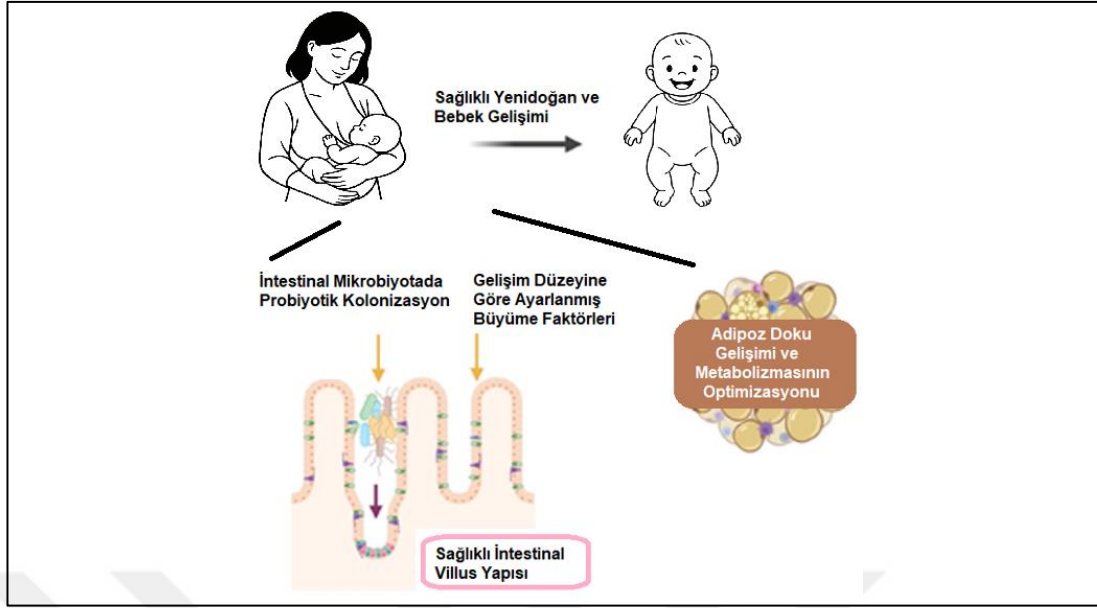
1.5 Tez Çalışmasının Gerekçeleri ve Temel Amaçları

Tiroid hormonlarının meme epiteli üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmaların çoğu hücrel farklılaşmaya ve meme dokusu karsinogenezine odaklanmış, bu hormonların süt içeriğine etkileri neredeyse hiç değerlendirilmemiş ve mevcut olan çalışmalar esasen hayvanlar üzerinde yürütülmüştür. Bu nedenle, bu araştırmanın diğer amacı kolostrum yağ asitleri, tiroid hormonları ve anneler ve yenidoğanlarının antropometrik değerleri arasındaki ilişkileri incelemektir. Bu amaçlar doğrultusunda, sunulan tez çalışmasında, term doğum yapmış 78 sağlıklı annenin kolostrumunda bulunan 22 farklı yağ asidinin yüzde değerleri ve $\mu\text{g/ml}$ seviyeleri tanımlanmıştır. Tezin sonuçlar bölümünde detaylandırılacağı üzere, anneler kolostruma salınmak üzere çok farklı miktarda toplam yağ asidi üretmiştir ve bu değişkenlik yüzünden $\mu\text{g/ml}$ seviyeleri dikkate alınırsa sentez adaptasyonları hakkında uygun kanaatlere varılamayabileceği öngörülmüştür. Bu nedenle, elde edilen veriler tartışılırken yağ asitlerinin yüzde değerleri temel alınmıştır. Tüm grupta ve tiroid hormon seviyelerine göre sınıflandırılmış alt grupta sadece onsekizden fazla karbon sayısı içeren $\omega 9$ MUFA'ların ve yine aynı karbon sayılarındaki doymuş yağ asitlerinin doğum tartısı ile korelasyonları görülmüş; bu nedenle devam eden çalışmalarda ve sonuçların yorumlanmasında bu yağ asitleri üzerinde odaklanılmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Anne Sütü ile Beslenmenin Bebek Sağlığı İçin Önemi

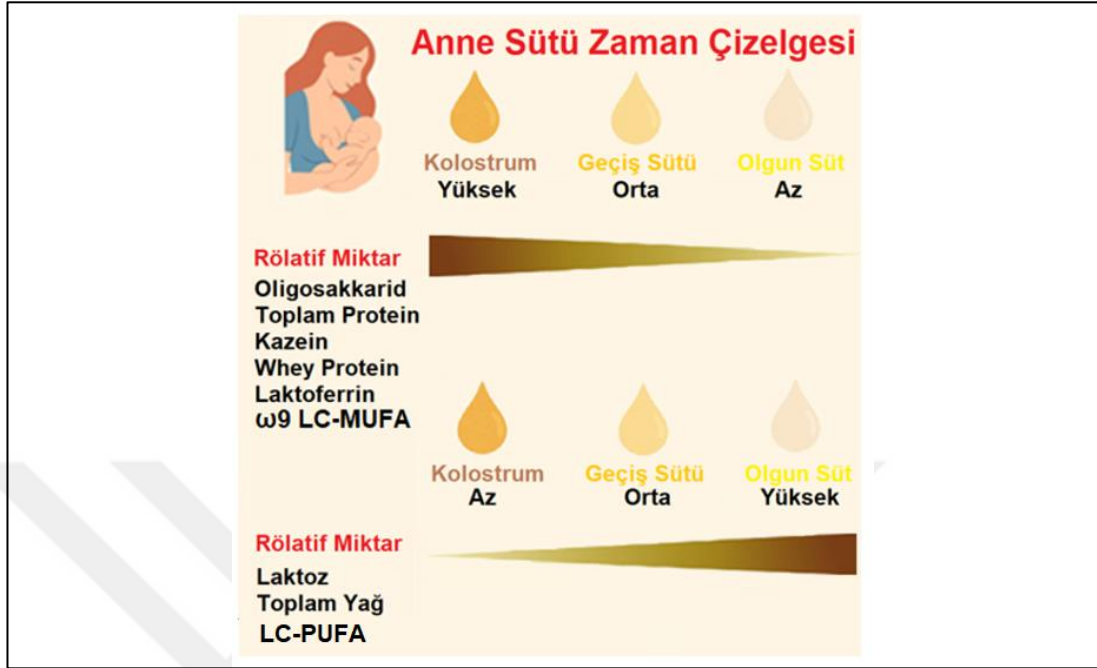
Anne sütü birçok biyoaktif bileşiği sayesinde bebeğin uygun şekilde nütrisyonu, gelişimi, nöral ve immün sisteminin matürasyonu açısından formül mamalar ile kıyaslanamayacak kadar çok fayda sağlar. İnsan sütündeki en yüksek maddeleri sırasıyla laktoz şekeri, lipidler ve proteinler oluşturur. Proteinlerin önemli bir kısmını ise bebeği ilk 6 ay enfeksiyonlardan koruyacak immünoglobülinler teşkil eder. Anne sütü, laktasyon zamanına göre 3 farklı sınıfta tanımlanır. Anne sütünün, farklı kaynaklarda hafif farklarla bildirilmiş olduğu şekliyle, doğum sonrası yaklaşık ilk 5 ila 7 güne kadar olan kısmı kolostrum, 7 ila 14 günlük kısmı geçiş sütü ve 15 günden sonraki kısmı olgun süt olarak adlandırılır. Protein içeriği özellikle erken laktasyonda değişkenlik gösterirken, ilerleyen laktasyon dönemlerinde daha stabil seviyelerde bulunur (30). Anne sütü proteinleri, süt yağı globül zarı (MFGM), peynir altı suyu (Whey) ve kazeinler olarak üç kategoride incelenir. Süt yağı globül zarında bulunan proteinler daha çok antimikrobiyal etkiye sahiptir. Süt yağı globül zarı proteinleri anne sütündeki total protein içeriğinin küçük bir kısmını oluşturmalarına rağmen önemlidir. Bunun sebebi, bağışıklık fonksiyonu, bağırsak epiteli onarımı, antikanser ve antimikrobiyal etkilere sahip Bütirofilin, Müsin-1, Laktadherin ve Ksantin Oksidaz gibi önemli proteinleri içermesidir (31). Whey proteinleri anne sütü proteinlerinin ortalama %70'lik bir kısmını oluşturur ve en önemlileri, α -laktalbumin, laktoferrin ve salgısal IgA'dır. Anne sütü ayrıca lizozim, oligosakkaritler ve çeşitli antimikrobiyal peptitler içerir (31). Salgısal IgA, bebeğin bağırsak epitel hücrelerine patojen bakterilerin yapışmasını engelleyerek bağırsak bariyerini güçlendirirken, laktoferrin bakteriyel büyüme için gerekli demiri bağlayarak ve lizozim bakteriyel hücre duvarlarını yıkarak antimikrobiyal etki gösterir (32). Bu nedenle, dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından önerilen ilk 6 ay yalnızca anne sütü ile beslenme, yenidoğanın enfeksiyonlardan korunmasında hayati önem taşır. Anne sütü kazeinleri α -S1 kazein, β -kazein ve κ -kazein olarak üç alt birime ayrılır ve antioksidan biyokimyasal maddeler açısından da önemli bir kaynaktır (30).



Şekil 1. Anne sütünün yenidoğan ve bebek sağlığı açısından olumlu etkileri

Anne sütü, içeriğindeki optimal besin dengesine ek olarak bir canlı doku gibi işlev görür. Şekil 1’de gösterildiği üzere, anne sütü sağladığı büyüme faktörleri ile bebeğin immün ve gastrointestinal sistem matürasyonunda, barsak mikrobiyotasının nekrotizan enterokolit gibi enfeksiyonlara karşı düzenlenmesinde, enflamatuvar hastalıkların azaltılmasında, adipoz doku, endokrin ve metabolik programlanmada olumlu etkiler gösterir (33). Anne sütü oligosakkaridleri, bağırsakta zararlı patojenlerin büyümesini baskılayan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi probiyotik bakterilerin kolonizasyonunu teşvik eder ve içerdiği İnterlökin-10 (IL-10) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi antienflamatuvar sitokinler de intestinal ve sistemik otoimmün hastalıkların riskini azaltır (34, 35). Bu önemli içeriklerine paralel olarak, anne sütüyle beslenen bebeklerde nekrotizan enterokolit insidansının %58-77 oranında azaldığı belirlenmiştir (36, 37). Anne sütü ile beslenmenin yaşamın ilerleyen dönemleri için de belirgin faydaları vardır. Anne sütüyle beslenen bireylerde, obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi riskinin azaldığı ve nörokognitif yararlar sayesinde IQ düzeyinin 3 ile 5 puan arasında yükseldiği bildirilmiştir (38, 39). Bu bulgulara paralel olarak, anne sütünde bol miktarda bulunan dokozaheksaenoik asit (DHA) ve araşidonik asit (AA) gibi LC-PUFA’ların santral sinir sistemi gelişiminde katkıları büyüktür (40).

2.2 Kolostrum, Geçiş Sütü ve Olgun Süt Farkları



Şekil 2. İnsanlarda anne sütü üretiminin zaman çizelgesi ve içerik farklılıkları

Şekil 2 ve Tablo 1’de gösterildiği üzere, insan sütü doğumdan itibaren bebeğin fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamak için evrimsel olarak şekillenmiş olan kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt fazlarını içerir; nicelik ve nitelik olarak farklı olan her faz, besin maddeleri, immünolojik ve biyoaktif moleküller bakımından benzersizdir (41, 42). Yoğun immünolojik bileşenleri ile adeta biyolojik aşı niteliği taşıyan kolostrum, doğum sonrası takriben ilk 5-7 gün boyunca ve ardından üretilen geçiş sütü yaklaşık 14. güne kadar salgılanır. Geçiş sütü fazında, total protein içeriğinde, özellikle immünoglobulinlerde belirgin düşüş görülürken, bebeğin artan enerji ihtiyacına yönelik evrimsel bir adaptasyon ile laktoz ve yağ içeriği artar (43). Postnatal ikinci haftadan sonra üretilmeye başlanan ve bebeğin hızlı büyüme dönemine eşlik eden olgun süt, yüksek enerji ve karbonhidrat içeriği ile bu dönemi destekler ve bu içeriği laktasyonun son dönemine kadar devam eder (41).

Tablo 1. Kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt içeriği

Bileşen	Kolostrum	Geçiş Sütü	Olgun Süt
Toplam Protein (g/100 ml)	2.0	1.6	1.0
Kazein (g/100 ml)	0.8	0.5	0.4
Whey Protein (g/100 ml)	1.2	1.1	0.6
Toplam Yağ (g/100 ml)	2.9	3.4	4.0
LC-MUFA (mg/100 ml)	40	80	100
laktoz (g/100 ml)	5.3	6.5	7.0
sIgA (mg/100 ml)	500	300	100
Laktoferrin (mg/100 ml)	750	450	100
Lökosit (hücre/mL)	5000000	1000000	100000
İmmün Hücreler	T lenfosit, Makrofaj	Makrofaj, azalan T lenfosit	Düşük düzeyde
Oligosakkarit (g/100 ml)	1.2	0.8	0,5

2.3 Prematüre ve Matür Doğum Yapan Anne Sütü Farklılıkları

Prematüre ve matre doğum yapan annelerin kolostrumu belirgin biyokimyasal farklar gösterir. Prematüre doğum yapan annelerin kolostrumunda, IgA, laktoferrin ve lizozim gibi bağışıklık proteinleri ve EGF (Epidermal Growth Factor, Epidermal Büyüme Faktörü) gibi hücre çoğalmasını destekleyen büyüme faktörleri matür doğum yapan annelerin kolostrumuna oranla daha fazladır (33). DHA ve AA gibi LC-PUFA'lar prematüre kolostrumunda genellikle daha azken, prematüre bebeğin sınırlı sindirim kapasitesini destekleyen MCFA'ların oranı daha fazladır (40, 44). Prematür ve matür doğum yapan annelerin geçiş sütü arasında da farklılıklar bulunmaktadır. Prematüre geçiş sütündeki protein miktarı matür geçiş sütüne oranla daha yüksektir ve laktoferrin ve IgA seviyelerinin yüksek düzeyleri de devam eder (33).

Toplam lipid içeriği matür geçiş sütüne göre başlangıçta daha düşüktür ve birkaç hafta içinde matür seviyelere ulaşır. Prematüre geçiş sütünde MCFA oranı yüksek kalır ve bebeğin daha kolay sindirim yapmasını desteklemeye devam eder. LC-PUFA ve özellikle DHA prematür geçiş sütünde matür geçiş sütüne kıyasla daha düşük olabilir, bu nedenle prematür bebeklerde ek DHA desteği gerekebilir (40). İmmünolojik ve antienflamatuvar bileşenler ve TGF- β gibi büyüme faktörleri, prematüre geçiş sütünde

matür geçiş sütüne göre daha uzun süre yüksek kalarak intestinal bariyer matrasyonuna ve enfeksiyonlara karşı korumaya katkıda bulunur (33).

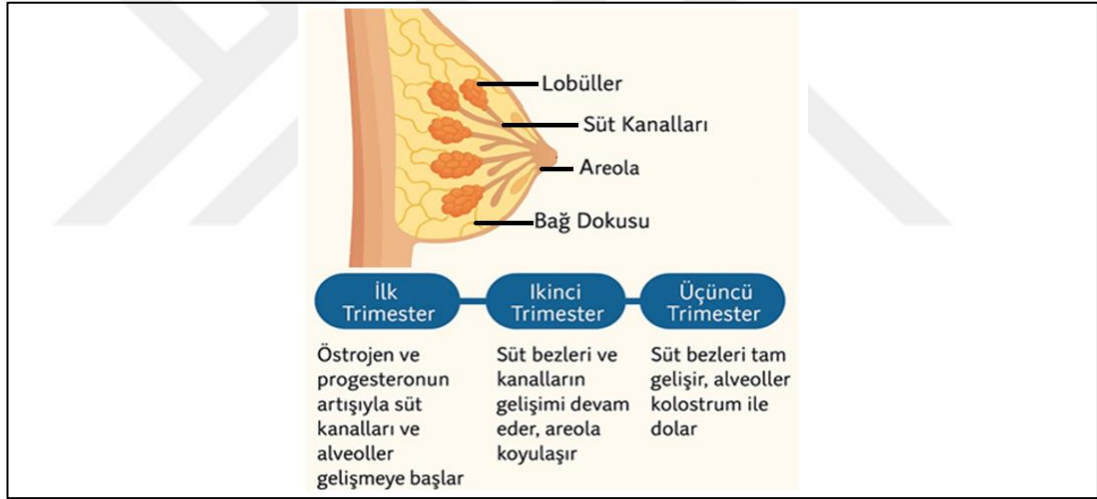
2.4 Kolostrum ile Beslenmenin Yenidoğan İçin nemi

Kolostrum ya da ilk süt, oldukça yoğun kıvamlı, genellikle koyu sarı renkli ve düşük hacimli olmasına rağmen biyolojik değeri çok yüksek bir salgıdır. Protein içeriği %2-10 arasında değişirken, yağ ve laktoz içeriği olgun süte oranla daha azdır. En önemli özelliklerinden biri, immnoprotektif bileşenlerin çok yüksek seviyelerde bulunmasıdır. Örneğin, yenidoğanın mukozal yüzeylerini bakteriyel invazyona karşı koruyan salgısal IgA düzeyleri, olgun süte oranla 5 ila 15 kat daha yüksektir (45). Özellikle yenidoğan döneminde bağırsak geçirgenliği yüksektir. Kolostrumdaki EGF, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I ve IGF-II) ve TGF-β yenidoğanın bağırsak mukoza epitelinin çoğalmasını hızlandırarak intestinal matürasyonu destekler ve geçirgenliğini azaltır; bu sayede hem bağırsak hem de sistemik enfeksiyon risklerini azaltır (46, 47). Kolostrumdaki DHA ve ARA yağ asitleri de intestinal geçirgenliğin azaltılmasına, epitel hücreleri arasındaki sıkı-bağlantı (tight junction) proteinlerini arttırarak katkıda bulunur ve bu yağ asitlerinin eksojen takviyesi yenidoğanı nekrotizan enterokolit ve enflamasyona karşı korur (48, 49). Kolostrumun nekrotizan enterokoliti engelleyici en önemli mekanizmaları arasında intestinal mikrobiyotayı oligosakkaritleri ile olumlu etkilemek; rneğin *Bifidobacterium longum* ve *Bifidobacterium breve* gibi probiyotik bakterilerin kolonizasyonunu arttırırken, *Clostridium difficile* gibi patojen olanları azaltmak yer alır (50, 51).

2.5 Meme Dokusunun Yapısı ve Laktasyon Süreci

Süt retimi ve salgılanması için özelleşmiş kompleks bir yapı olan meme dokusu, epitel, bağ doku, kan damarları, lenfatik sistem ve sinir dokusu elemanlarını barındırır. İnsanlarda her meme yaklaşık 15–20 lobdan oluşur ve her lob, çok sayıda alveolden meydana gelen ve süt üreten sekretuvar epitel hücreleri ile çevrili lobüllere ayrılır (52). Destek doku niteliğindeki meme stroması, adipositler, fibroblastlar ve immün hücrelerden oluşur ve epitel hücrelerin endokrin cevaplarını modifiye ederek meme

fizyolojisinde önemli rol oynar. Areola bölgesi, Montgomery bezleri sayesinde süt salgısını destekler ve emzirme sırasında bebeğin memeye tutunmasına yardımcı olur. Alveollerin iç yüzeyini örten sekretuvar epitel hücreleri, bazal membrana oturmuş tek katlı kübik epitel formundadır ve başlıca prolaktin olmak üzere çeşitli hormonlara bağlı süreçlerle süt üretir (53). Şekil 3’de meme dokusunun uygun nitelik ve nicelikte süt üretmesi için gerekli dokusal ve biyokimyasal değişimler, Tablo 2’de ise bu değişikliklerin genetik ve proteomik detayları gösterilmiştir. Gestasyonun ilk üç ayından itibaren, meme bezlerinde östrojen, progesteron, prolaktin ve insan plasental laktojen gibi hormonların etkisiyle belirgin değişiklikler meydana gelir. İlk trimesterde meme hacmi ve hassasiyeti artar, damarlaşıma gözlenir. Östrojen, süt kanallarının proliferasyonu ve genişlemesini uyarırken, progesteron alveoler epitel hücrelerin farklılaşmasını sağlar (54).



Şekil 3. Meme dokusunda hamilelik periyotlarına bağlı değişimler

Tablo 2. Meme dokusunun laktasyon evrelerine göre histolojik ve moleküler değişimi

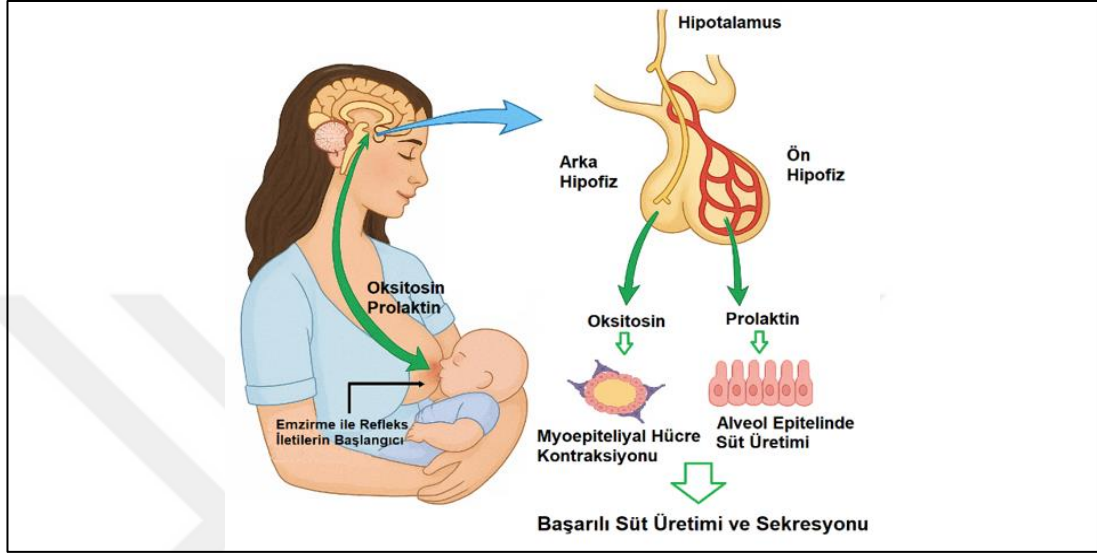
Dönem	Histolojik Değişimler	Biyokimyasal Değişimler	Genetik ve Proteomik Değişimler
Pre-Gestasyonel	İnaktif alveoller, düşük hücre yoğunluğu	Düşük düzeyde sentez	CSN2, LALBA baskılanmış
1. Trimester	Duktal proliferasyon, sınırlı alveoler oluşum	Kazein ve laktoferrin sentezinin başlaması	STAT5 aktive olur
2. Trimester	Alveollerde genişleme, hücre hacminde artış	α -laktalbumin ve laktoz sentez aktivasyonu	CSN2 ve LALBA ekspresyonu başlar
3. Trimester	Alveollerde belirginleşme, süt dolması	Lipit sentezi ve protein paketlenmesi	miR-183 azalır, epitel farklılaşma genleri artar

Laktasyona hazırlık sürecinde, sekretuar epitel hücrelerin sayısı, hacim ve organel içeriği (özellikle granüllü endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği) artar (52). Alveoler epitel hücreleri, gebelik ve laktasyonun farklı evrelerinde prolaktin ve kortikosteroidler tarafından regüle edilen sıkı bağlantılar (tight junctions) sayesinde süt bileşenlerinin geri sızmasını önler (53). Gebelik ilerledikçe meme lobüllerinin sayısı artar, alveoller büyür, interstisyel stromal doku azalır ve fonksiyonel glandüler dokular artar (54). Prolaktin ve glukokortikoid hormonlarının sinerjik etkileri ve Prolaktin/STAT-5 sinyal yollarının aktivasyonu ile kazein sentezi uyarılır (55, 56). Prolaktin, α -laktalbumin ve laktoferrin proteinlerinin sentezini de uyarır ve bu proteinler, rab proteinleri ile VAMP ve SNAP gibi vezikül taşıma sistemlerinin katkısıyla Golgi cisimciklerinde paketlenerek sekresyon veziküllerinde birikir (57). İkinci trimesterde glandüler dokuların gelişimi hızlanır ve meme epitelisi kolostrum sentezlemeye başlar.

Üçüncü trimesterde alveoller lümenle dolarak sekretuar farklılaşma tamamlanır (55). Epigenetik düzeyde, süt üretimini regüle eden CSN2 ve LALBA genlerinin promotör bölgeleri, gebelikte hipometilasyona uğrayarak aktifleşir ve miR-148a ve miR-183 gibi mikroRNA'lar süt üretimiyle ilişkili genlerin regülasyonunu sağlar (58). Doğum sonrası, östrojen ve progesteron seviyeleri ani şekilde düşer, prolaktin, kortizol ve insülin seviyeleri yükselir ve tüm bu değişikliklerin katkısı ile laktasyon başlar (55).

Bu süreç esnasında, Asetil-KoA Karboksilaz Alfa (ACACA), Yağ Asidi Sentaz (Fatty Acid Synthase, FASN) ve LC-SFA – ω 9 LC-MUFA dönüşümünü sağlayan Stearoil-KoA Desatüraz (SCD1) enzimlerinin ekspresyonu artar ve lipogenezden sorumlu genlerin aktivasyonunda SREBP-1c transkripsiyon faktörü görev alır (59). FASN, ACACA, XDH gibi lipogenezde görevli enzim seviyelerinde gözlenen artışlar laktasyon boyunca sürer. Galaktopoez, yani süt üretiminin sürdürülmesi esnasında FASN ve ACACA enzimlerinin yüksek ekspresyonu devam eder. Anne sütünün en önemli bileşenlerinden olan laktoz şekeri, glikoz ve UDP-galaktoz kullanılarak, α -laktalbumin ile kompleks oluşturan anahtar enzim β -1,4-galaktoziltransferaz (B4GALT1) ile sentezlenir. Sadece laktasyona özgü Golgi'de aktifleşen bu kompleks süt osmolaritesini belirler (60). Şekil 4'de gösterildiği üzere, süt üretimi ve salgısını

başlıca ön hipofiz hormonu prolaktin sağlarken; üretilen sütün meme başından ejeksiyonu, bebeğin meme başını emmesi ile hipotalamik nöronların aktivasyonu ve ardından arka hipofizden salgılanan oksitosin salgısının uyarılması ile başlatılır (oksitosin refleksi).



Şekil 4. Süt üretimini ve salgısını kontrol eden hormonlar ve sentez bölgeleri

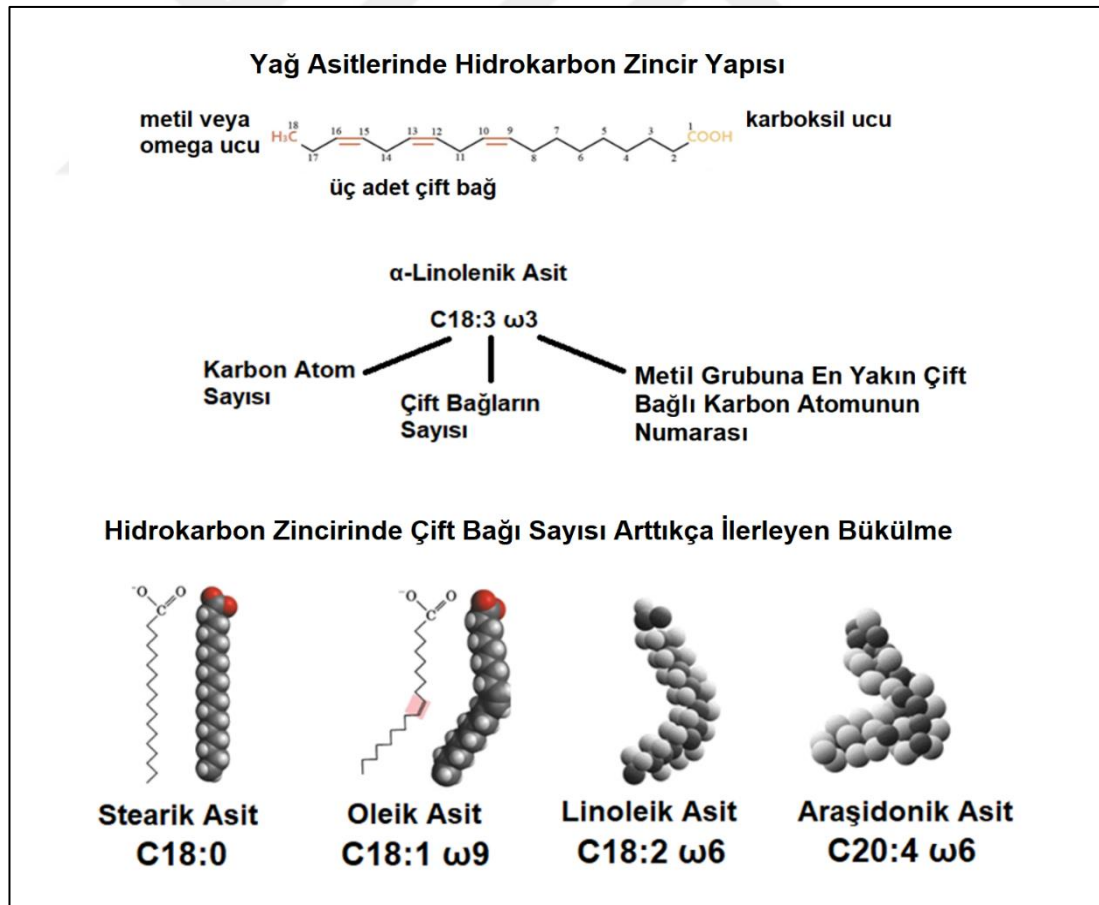
Oksitosin hormonu, aktin ve miyozin içeren kontraktıl yapılar bakımından zengin ve alveollerin bazal kısmında yer alan miyoepitelyal hücrelerin kasılmasını uyarır ve bu kasılma sütün alveol epitelinden itibaren itilmesini sağlar.

Emzirme kesilmediği müddetçe süt üretimi devam eder ve emzirmenin devamı oksitosin salınımını artırır. Laktasyonun son aşaması olan involüsyon yani geri çekilme evresi ise emzirme azalınca veya kesilince başlar; ACACA, FASN, SCD1 enzim ekspresyonları düşer, bax ve Caspase-3 gibi pro-apoptotik proteinlerin sentezindeki artışların ve STAT-3 transkripsiyon faktörünün etkileri ile meme epitel hücrelerinin sayısı apoptotik hücre ölümü ile azaltılır (61, 62).

2.6 Yağ Asitlerinin Yapısı, Süt Yağ Asitlerinin Diyetle Alımı ve Sentezi

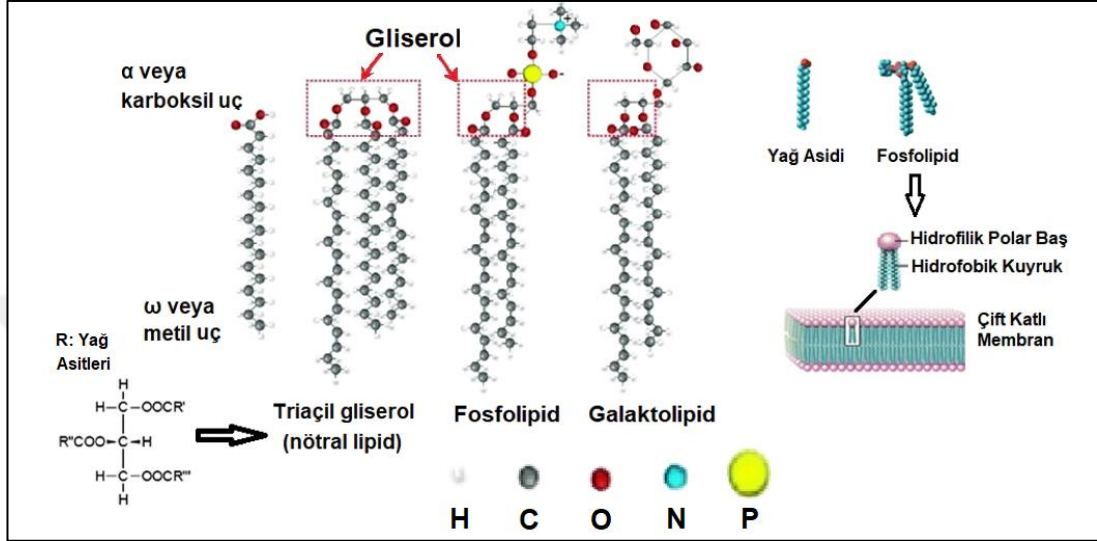
Şekil 5’de yapısı resmedilmiş yağ asitleri, 4’den fazla sayıda karbon içeren alifatik kuyruklu karboksilik asitlerdir. Yağ asitlerindeki karbon iskeletin bir ucunu karboksil

grubu içeren karboksil ya da diğer adı ile alfa (α) ucu, diğer ucunu ise metil grubu içeren metil veya diğer adı ile omega (ω) ucu oluşturur. Yapılarındaki karbon atomlarının sayısı, çift bağların varlığı ve sayısı, ve çift bağların konumlarına göre delta (Δ) veya omega (ω) isimlendirmeleri ile tanımlanırlar. Aslında bu iki sınıflandırma tek bir özellik dışında aynıdır. Örneğin, omega sınıflaması ile C18:1 ω 9 olarak tanımlanan oleik asit için 18 rakamı karbon atomlarının sayısını, iki nokta işaretinden sonra gelen 1 rakamı yağ asidinin içerisinde kaç tane çift bağ olduğunu ve ω işaretinden sonra gelen 9 rakamı yağ asidindeki çift bağın metil grubundan kaç karbon uzaklıkta olduğunu tanımlar. Delta sınıflandırmasında, yağ asidi içerisindeki çift bağın veya bağların karboksil grubuna en yakın kaçınıcı karbondan başladığı esas alınır ve o karbonun sayısı Δ simgesinin yanına yazılarak yağ asidi tanımlanır. Yağ asitlerinin yapısındaki çift bağlar, sayıları ile artan şekilde hidrokarbon zincir yapısında bükülmeye neden olur.



Şekil 5. Yağ asitlerinin yapısı

Şekil 6’da görüleceği üzere, yağ asitleri vücudun çok farklı dokularında olduğu gibi süt lipidleri içerisinde de triaçil gliserol gibi nötral lipidlerin, galaktolipidlerin ve organel ve hücre çeperinde yer alan çift tabakalı membranları oluşturan fosfolipidlerin yapısına katılır.



Şekil 6. Yağ asitlerinin lipid yapılarına katılımı

Tablo 3, anne sütündeki lipidlerin ve yağ asitlerinin kaynaklarını, sentezlerinde görev alan enzimleri ve bunları etkileyen hormonları ve diğer faktörleri göstermektedir. Anne sütünde yer alan bazı yağ asitleri, örneğin linoleik asit (C18:2 ω6), α-linolenik asit (C18:3 ω3) ve DHA (C22:6 ω3) diyet ile alınıp intestinal epitelden emildikten sonra şilomikronlarla taşınır ve hedef dokuda Lipoprotein Lipaz (LPL) enzimi ile serbestleştirilir (63, 64). Anne vücut yağ rezervlerinden sağlanan yağ asitlerinin başlıca mobilizasyon mekanizması Hormon Sensitif Lipaz (HSL) üzerinden gerçekleşir (65). Ancak süt lipidlerinin çoğu endojen sentezle oluşan trigliseridlerdir. Meme epitel hücreleri süt lipidleri ve yağ asitlerinin sentezi için büyük oranda enerjiye ve yapı taşı moleküllerine ihtiyaç duyar. Glukoz, GLUT1 ile epitel hücre içerisine alındıktan sonra glikoliz ile pirüvata, pirüvat mitokondride asetil-KoA’ya dönüştürülür (66, 67).

Tablo 3. Süt lipidleri ve yağ asitlerinin kaynakları ve etkileyen faktörler

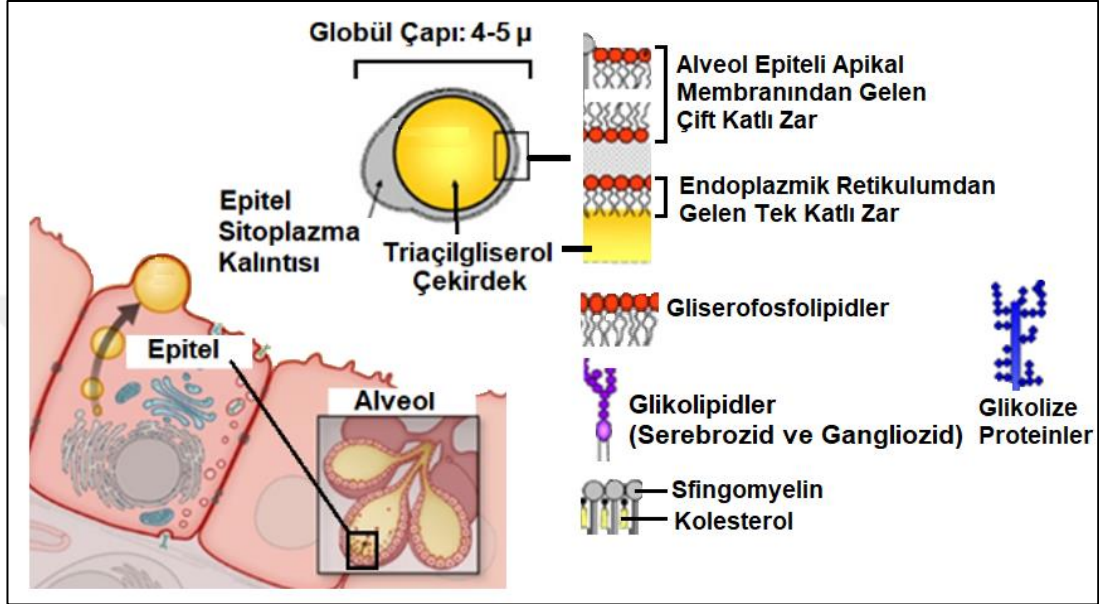
Kaynak	Yağ Asidi Türleri	Süreçler/Enzimler	Etkileyici Faktörler
<i>De Novo</i> Sentez	C12:0, C14:0, C16:0	FASN, ACACA, SCD1	Glukoz, Prolaktin
Diyet	C18:2 n-6, C18:3 n-3, EPA, DHA	Şilomikron yıkımı, LPL	Diyet tipi
Vücut Yağ Rezervleri	C18:0, C18:1 n-9	HSL aktivasyonu	Gebelik yağı birikimi

Asetil-KoA doğrudan sitoplazmaya geçemediği için önce sitrik aside çevrilerek sitoplazmaya taşınır ve burada ATP sitrat liyaz (ACLY) enzimi tarafından tekrar asetil-KoA'ya dönüştürülür. Sitoplazmik asetil-KoA, ACACA enzimi tarafından, lipogenez sürecinin hız sınırlayıcı basamağı olan bir reaksiyonla malonil-KoA'ya dönüştürülür (68). Ardından FASN enzimi, malonil-KoA'yı kullanarak palmitik asit (C16:0) gibi doymuş yağ asitlerini sentezler. Doymuş yağ asitleri, aşağıda detaylandırılacağı üzere SCD1 enzimi ile oleik asit gibi LC-MUFA'lara dönüştürülür ve bu dönüşümler süt yağının akışkanlığı ve fonksiyonelliği için kritik önemdedir (59). Tablo 3'de listelenen pek çok hormon, meme epitelinde yağ asidi ve lipid sentezinin düzenlenmesinde görev alır. Prolaktin kolaylaştırılmış glukoz transfer sentez proteini-1 (GLUT1) ekspresyonunu ve lipid sentezini, insulin lipogenez enzimlerini, glukokortikoidler meme sekretuar epitel farklılaşmasını uyarır (55, 56).

2.7 Sekretuar Meme Epitelinde Lipid Damlası Oluşumu ve Globüller Halinde Sekresyonu

Süt yağ asitlerinin ve lipidlerinin sentezindeki anahtar enzimler arasında yukarıda sayılan FASN gibi enzimlerin yanı sıra, Diaçillgliserol Açıl Transferaz Enzimleri DGAT1 ve DGAT2 de bulunur. Bu enzimler *de novo* sentezlenen veya eksojen alınan yağ asitlerini endoplazmik retikulumda trigliseridlere dönüştürür (10). İlk aşamada, küçük lipid damlacıkları endoplazmik retikulumun çift tabakalı zarından tomurcuklanır. Lipid damlacıklarının hacimleri arttığında, degradasyona uğramamaları için PLIN2 ve PLIN3 gibi perilipin proteinleri ile kaplanarak sitoplazmaya geçer (69, 70). Daha sonra apikal plazma membranına yönlendirilen lipid damlaları, membran ile birleşerek alveol lümenine salgılanır. Hücre membran

parçalarının koparak sekresyon materyaline katılması özel bir durum olduğundan, bu mekanizma “membran kaplamalı lipid damlacığı sekresyonu” olarak tanımlanır (10, 71). Şekil 7, lipid damlacıklarının oluşumunu, üç zarlı lipid globülleri olarak sekresyonunu ve globül zarı etrafındaki yapıları göstermektedir.



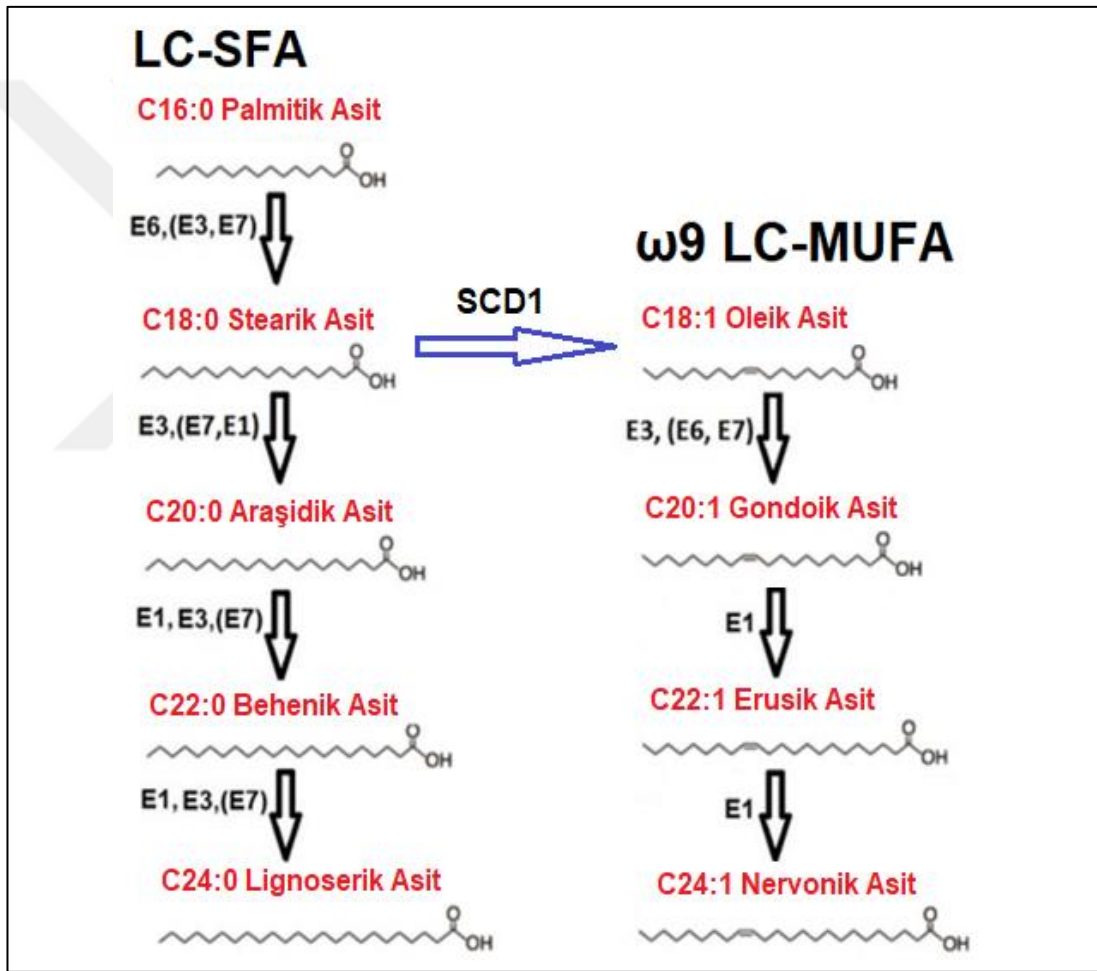
Şekil 7. Meme epitelinde lipid damlacığı sentezi ve üç tabakalı zar yapısı

2.8 Uzun ve Çok Uzun Zincirli Yağ Asidi Sentezi

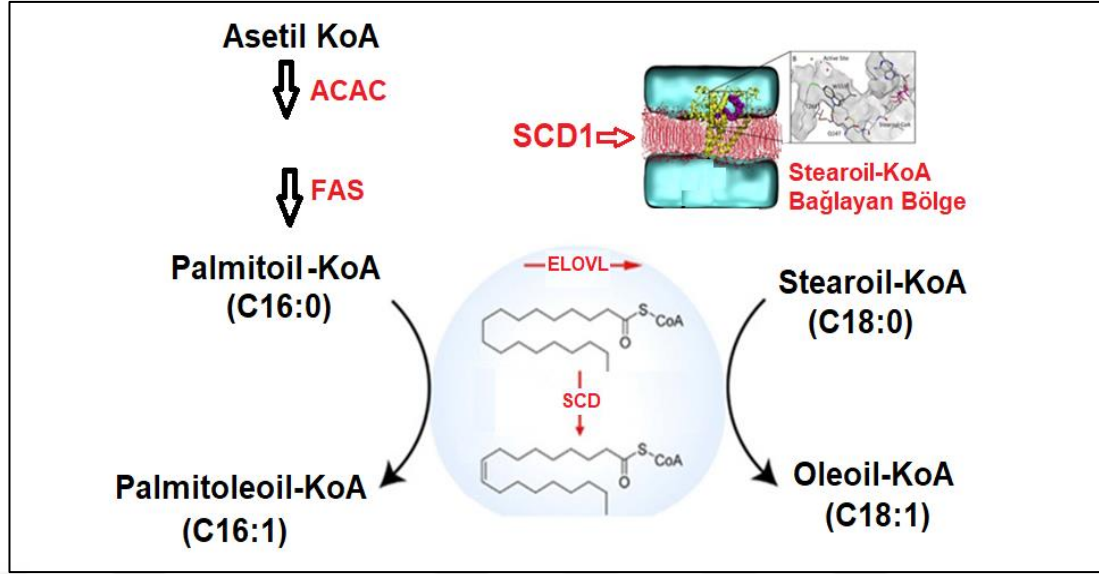
Uzun zincirli yağ asitlerinin (Long Chain Fatty Acid, LCFA) ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin (Very Long Chain Fatty Acid) ilk sentez aşamasında yağ asidi sentaz kompleksi, *de novo* lipogenez ile asetil-KoA'dan 16 karbonlu palmitik asit üretir (72). Bu sentez, bir adet asetil-KoA ve yedi adet malonil-KoA kullanılarak kondensasyon, redüksiyon, dehidrasyon ve redüksiyon döngüleri ile gerçekleşir.

Redüksiyon basamakları için gereken NADPH, pentoz fosfat yolu, malik enzim ve sitoplazmik izositrat dehidrojenaz aktivitesi ile sağlanır. Sitoplazmada sentezlenen palmitat, insan hücrelerinde stearik asitten başlayarak LCFA ve VLCFA üretimi için endoplazmik retikulumda gerçekleşen elongasyon süreçlerinde kullanılır. Şekil 8'de gösterilmiş elongasyon işlemleri, ELOVL (Elongation of Very Long Chain Fatty Acids) enzim ailesi olarak tanımlanmış bir grup elongaz enzimi tarafından katalize

edilir. Elongasyon enzimleri, her döngüde iki karbonluk ünitenin eklendiği kondensasyon, redüksiyon, dehidrasyon ve redüksiyon döngüleri kullanarak yağ asitlerini uzatır ve böylelikle 22 karbona kadar LCFA'lar ve 26 karbona kadar VLCFA'lar üretilir (73, 74). ω 9 yağ asitlerinin uzatılması, stearik asidin endoplazmik retikulumda SCD1/ Δ 9 desatüراز enzimi ile oleik aside dönüşümünü (Şekil 8 ve 9) takiben gerçekleşir. Yağ asitlerinin LCFA veya VLCFA olarak tanımlanmasında farklı karbon sayıları kullanılabilir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında kullanılan LC-MUFA ve LC-SFA tabirleri 16 karbondan uzun tüm yağ asitlerini kapsamaktadır.



Şekil 8. Yağ asitlerinin elongasyonu ve SCD1 ile desatürasyonu (E1, E3, E6 ve E7 ELOVL izoenzimlerini ifade etmektedir).



Şekil 9. SCD1 enzim yapısı ve LC-SFA'ların ω9 LC-MUFA'ya Dönüşümü

2.9 LCFA ve VLCFA'ların Fizyolojide ve Yenidoğan Sağlığında Görevleri

LCFA'lar, metabolik görevlerine ek olarak fosfolipitler ve glikolipitler gibi kompleks lipitlere katılarak yapısal roller üstlenir. Özellikle palmitik asit (C16:0) ve stearik asit (C18:0), hücre zarlarının stabilitesini ve mekanik dayanıklılığı artırır. Oksidatif fosforilasyonla gram başına 9 kcal enerji sağlayan LCFA'lar enerji rezervi oluşturmak üzere triaçilgliserol (TAG) yapılarında depolanır (75). Bazı LCFA türevleri, diaçilgliserol ve seramid gibi intrasellüler sinyal moleküllerinin sentezine dahil olur ve bu yolla hücre diferansiyasyonu, çoğalma ve apoptozis gibi biyolojik süreçleri kontrol eder (76). Doymuş LCFA'lar, Toll-Like Reseptör 4 (TLR4) üzerinden immün yanıtları aktive edebilir (77). Palmitik asit gibi LCFA'lar, leptin ve adiponektin gibi adipokin hormonların üretimini etkileyerek enerji dengesi ve metabolik homeostazis yollarında işlev görür (78). Doymuş VLCFA'lar insan vücut hücre özelliklerinin ve işlevlerinin regülasyonunda belirgin rol oynar; örneğin hücre zarlarının viskozitesini yoğunlaştırarak mekanik stres dayanıklılığının artışı, immün hücre aktivasyonu ve migrasyonu, nöral sfingomiyelin ve seramid gibi kompleks lipidlerin ve elektriksel ileti için esansiyel myelin kılıfının sentezi, VLCFA'ların katıldığı süreçlerle düzenlenir (74, 79-82). Yirmidört ve 26 karbon zincirli VLCFA'lar cilt bariyer bütünlüğünü sağlayan ve su kaybını önleyen epidermal seramidlerin temel bileşenleridir (83).

VLCFA'lar peroksizomal β -oksidasyon yoluyla enerji metabolizmasında kullanılır ve bu süreçlerin genetik hastalıklar veya eksojen toksik etkenler ile bozulması çeşitli metabolik ve nörolojik hastalıklara yol açar (84). Hücre proliferasyon ve rejenerasyon hızlarının yüksek olduğu yenidoğan dokularında, başlıca palmitik ve stearik asit olmak üzere LCFA'lar hücre zarlarının stabilitesini sağlar (63). Doğum sonrası erken dönemde yoğun olan ve 2-3 yaşlara kadar devam eden miyelin oluşumunda özellikle 24 ve 26 karbonlu doymuş behenik ve lignoserik asitlerin sentezi ve birikimi zorunludur (85). VLCFA içeren seramidler, yenidoğanda immün sistem matürasyonu, deriden su kaybının önlenmesi ve patojenlere karşı bariyer oluşturulması için yaşamsal fonksiyonlar üstlenir (86, 87). Doğumdan sonraki erken dönemde yenidoğanın glikojen rezervlerinin sınırlı olması nedeniyle, LCFA'lar primer enerji kaynakları arasında yer alır ve aynı zamanda keton cisimciği üretimi için substrat sağlar (88).

2.10 İnsanlarda Fötal Adipojenez

İnsanlarda intrauterin adipojenez, gebeliğin ilk trimesterinde organogenez aşaması ile başlar ancak görünür hale gelmesi 14. haftada gerçekleşir, son trimesterde hızlanır ve özellikle 30. haftadan sonra, fötal yağ kütesinin %80'inden fazlası birikir. Bu süreçler enerji depolanması ve erken postnatal dönemde termoregülasyon açısından yaşamsaldır (89). Fötal yağ birikimi üzerinde plasentanın taşıma kapasitesi önemli rol oynar ve plasental fonksiyon bozuklukları, fötal büyüme kısıtlılığına veya makrozomiye neden olabilir (89). Anne kanında albüminle taşınan serbest yağ asitleri (FFAs, Free Fatty Acids), plasenta hücre zarında bulunan CD36/FAT (CD36, Fatty Acid Translocase), yağ asidi transfer proteinleri (FATPs, Fatty Acid Transfer Proteins) ve plasental yağ asidi bağlayıcı proteine (p-FABPpm, placental-Fatty Acid Binding Protein/plasma membrane) bağlanarak plasenta hücre sitoplazmasına taşınır. Bu yağ asitlerinin bir miktarı plasental hücrelerin enerji ihtiyacı için kullanılırken, geriye kalan yağ asitleri yine CD36/FAT ve FATP'ler ile plasental hücrelerinden geçerek fötal kan dolaşımına aktarılır. Adipojenezin ilk aşamasında, mezenkimal hücreler PPAR γ ve C/EBP α (CCAAT/Enhancer-Binding Protein- α) gibi transkripsiyon faktörlerinin koordineli aktivasyonu ile pre-adipositlere ve ardından olgun adipositlere

farklılaşır (90). Fötal dönemde ilk gelişen yağ dokusu, boyun, sırt ve supraklavikular bölgelerde yerleşen kahverengi yağ dokusudur (brown adipose tissue). Şekil 10'da yapıları gösterilen adipositler arasında, küçük ve çok sayıda lipid damlacığı içeren kahverengi adipositler, bej ve beyaz adipositlere oranla daha küçük hacimli olmalarına rağmen çok daha fazla mitokondri içerir ve bu mitokondrilerde, üretilen enerjiyi ATP yerine ısı üretimine yönlendiren UCP1 (Uncoupling Protein 1) proteini yüksek düzeydedir (91, 92). Bu faktörler, “non-shivering thermogenesis” (titreme olmayan termojenez) ile soğuk stresine karşı vücut ısını sabit tutar (5). Kahverengi yağ dokusuna, içlerindeki mitokondrilerde bol bulunan demir renk verir ve bu doku bebeklerde ve soğuk iklimlerde yaşayan yetişkinlerde daha aktiftir (93). Beyaz yağ dokusu, büyük tekli lipid damlacıkları içeren hücrelerden oluşur ve başlıca fonksiyonu enerji depolamaktır. Bej yağ dokusu ise beyaz yağ dokusundan türeyen ve UCP1 ekspresyonu gösterebilen hücrelerden oluşur. Fötal adipojeniz, çeşitli hormonların kontrolü altındadır; örneğin insülin lipojenezin artırılmasında ve leptin enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynar (90). Annenin nutrisyonu, metabolik özellikleri ve DNA metilasyonu gibi epigenetik düzenlemeler üzerinden fötal adipojenizi etkileyebilir (94). Beyaz yağ dokusu (white adipose tissue) gebeliğin 23-30. haftaları arasında oluşmaya başlar.



Şekil 10. Adipositlerde değişen mitokondri sayısı ve ısı üretimi

Başlangıçta küçük lobüller halinde organize olan adipoz doku hacmi, doğuma yakın dönemde hızla artar. Beyaz yağ doku gelişimi enerji depolanması ve hormonal

düzenleme için önemlidir (94). Fötal adipojenizin sağlıklı gelişimi, oksijen ve besin maddelerinin taşınması için yeterli vaskülarizasyona bağlıdır ve uygun vaskülarizasyon özellikle kahverengi yağ dokusunun termojenik aktivasyonu için zorunludur (94). Doğum sonrası dönemde, özellikle preterm bebeklerde kahverengi yağ dokusunun yeterince gelişmemiş olması hipotermiye yatkınlık oluşturur ve bu durum, neonatal dönemde enerji desteği ve ısı kontrolünün önemini ortaya koyar (95). Soğuk ortamlarda sempatik sinir sisteminden salgılanan norepinefrin, kahverengi yağ dokusundaki β 3-adrenerjik reseptörlere bağlanarak UCP1 ve termojenezis aktivasyonu sağlar (91). Termojenezis aktivasyonu, yeni doğanlarda ve soğuk iklimde yaşayanlarda hayati önemdedir; ve kahverengi yağ dokusunun uygun adaptasyonu, yaşamın ilerleyen dönemlerinde insülin direnci ve obeziteye karşı da koruyabilir (96, 97). Yağ asitleri, kahverengi yağ doku aktivitesinin düzenlenmesinde hem substrat hem de sinyal molekülü olarak görev alır.

PUFA'lar kahverengi yağ dokusu UCP1 düzeylerini ve adaptif termojenezis artırır (98). ω 3 yağ asitlerinden α -linolenik asit (ALA) ve DHA, kahverengi adipositlerde gen ekspresyonunu düzenler; örneğin ALA, PGC-1 α (PPAR γ Coactivator 1 α) ve PRDM16 (PR Domain Containing 16) gibi termojenik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırır (99). ω 9 oleik ve ω 6 linoleik asitler hipotalamik nöronları uyarak sempatik sinir sistemi yoluyla kahverengi yağ dokusunu aktifleyebilir (100). Yağ asidi oksidasyonu, kahverengi yağ dokusunda termojenik kapasitenin sürdürülmesi için esansiyeldir ve yağ asidi oksidasyon yollarındaki bozulmalar, kahverengi yağ dokusunun hem yapısal bütünlüğünü hem de fonksiyonel kapasitesini zayıflatır (101). Hipotermiye karşı bir savunma mekanizma olarak yeni doğanlarda kahverengi yağ dokusu vücut yüzeyine oranla daha geniştir (5, 94, 97, 100).

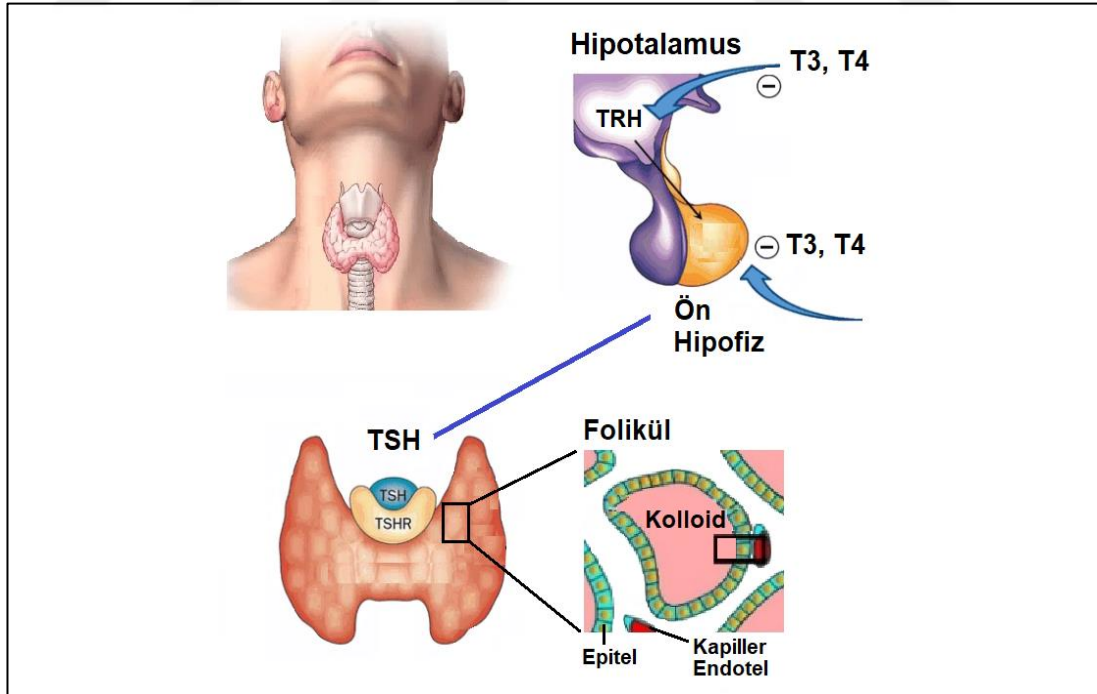
2.11 Doğum Tartısının Yenidoğanda Hipotermi ve Diğer Sağlık Riskleri Açısından Önemi

Düşük doğum tartılı (<2500 gram) bebeklerde vücut yüzey alanı/kütle oranı yüksek olduğundan ısı kaybı ve hipotermi artar. Düşük doğum tartılı bebeklerde kahverengi yağ dokusu miktarı da az olduğundan, termojenezis kapasitesi de

sınırlıdır (5, 102). Çok düşük doğum tartılı (<1500 gram) bebeklerde, hipotermiye bağlı komplikasyonlar daha sıktır (102). Düşük doğum tartılı bebeklerde solunum sıkıntısı sendromu, enfeksiyonlara karşı savunmasızlık, emme ve yutma reflekslerinin yeterli gelişmemesi nedeniyle yetersiz beslenme, nöral gelişim gerilikleri ve serebral kanama daha sık gözlenir (89, 90, 94, 102). Buna mukabil, doğum tartısı yeterli olan (2500–4000 gram) bebekler sayılan tüm bu risklere daha dirençlidir (90, 94, 95).

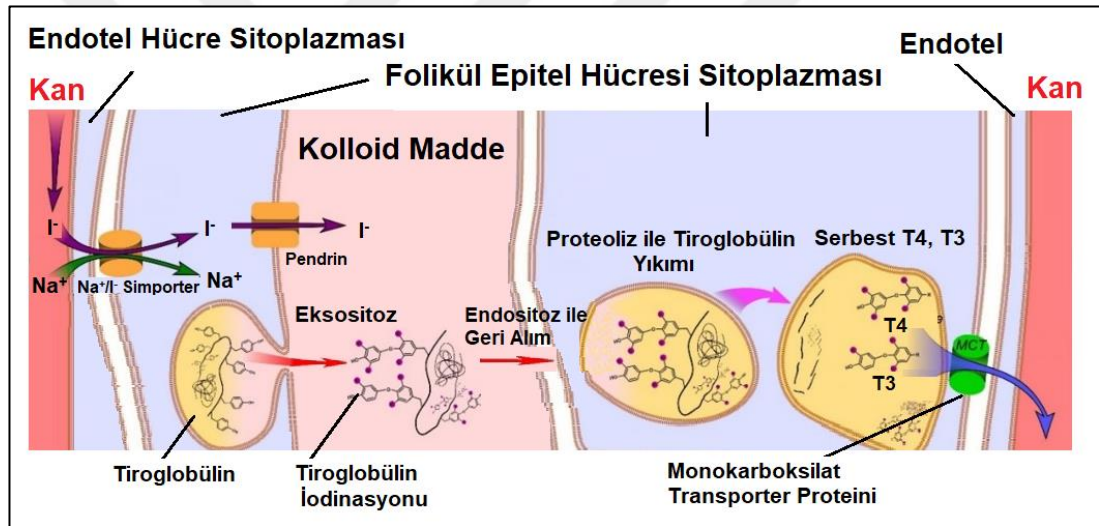
2.12 Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid hormonları, tiroid ve krikoid kıkırdığın altında ve boynun ön kısmında yer alan tiroid bezi tarafından üretilir. Tiroid hormonlarının sentezi, hipotalamusta üretilen TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone, Tirotropin Salgılatıcı Hormon) etkisi ile ön hipofizden TSH (Tiroid Stimulan Hormon) salınımı ile başlar. TSH, tiroid bezindeki spesifik reseptörlere bağlanarak T3 (triiodotironin) ve T4 (tiroksin) üretimini uyarır. Tiroid bezinde hormon sentezi, kolloid sıvı içeren folikülleri çevreleyen epitelyal hücrelerde gerçekleşir.



Şekil 11. Tiroid bezinin anatomisi ve hormonlarının negatif geri bildirimle kontrolü

İnsanlardaki başlıca tiroid hormonları olan T3 ve T4, tirozin amino asidinden üretilir ve iyot atomları içerir. T4, kan dolaşımında daha fazla bulunmakla birlikte, fizyolojik etkileri daha yoğun olan tiroid hormonu, hedef dokularda T4'den dönüştürülen T3'tür (103). Şekil 12, tiroid hormonlarının sentez aşamalarını göstermektedir İlk adımda iyot, kandan foliküler hücrelere sodyum/iyot simporteri (Natrium Iodine Symporter, NIS) aracılığıyla aktif taşımayla alınır; ardından pendrin aracılığıyla kolloide taşınır ve burada tiroid peroksidaz (TPO) enzimi ile oksitlenir (103). Oksitlenen iyot, tiroglobulin proteini üzerinde yer alan tirozin kalıntılarına bağlanır. Bu iyodinasyon sonucunda monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT birleşerek T4, bir MIT ve bir DIT birleşerek T3 oluşur ve tiroglobulinle birlikte kolloide depolanır (103, 104).



Şekil 12. Tiroid hormonlarının sentez ve salınım aşamaları

Foliküler hücreler, TSH uyarısı ile kolloid endositozu yaparak ve lizozomal enzimler aracılığı ile tiroglobulini parçalar ve kana salınacak serbest T3 (FT3) ve serbest T4 (FT4)'ü açığa çıkarır. Kandaki FT3 ve FT4, hipotalamustan TRH salgısını ve ön hipofiz bezinden TSH salgısını negatif geri bildirim ile kontrol eder (104, 105).

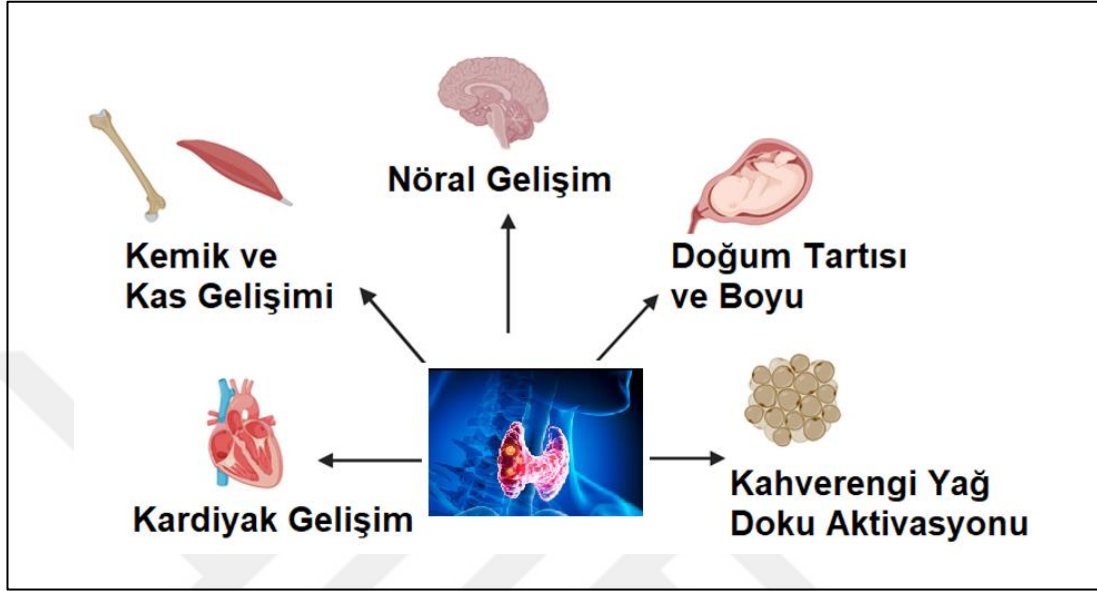
2.13 Tiroid Hormonlarının Hücresel ve Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonlarının hücresel düzeyde nasıl etki gösterdiğini incelemiş ilk çalışmalar, bu hormonların hücre çekirdeğinde kendilerine özgün reseptörlere bağlanarak gen ekspresyonunu değiştirdiğini ortaya koymuştur (104, 105). Tiroid hormonları, oksijen tüketimini ve mitokondriyal ATP üretimini artırarak bazal metabolizma hızını artırır ve karaciğer, kas ve böbrek gibi oksijen tüketimi yüksek dokular bu hormonların etkilerine özellikle duyarlıdır (106). Tiroid hormonları, lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi için de önemlidir. Kolesterol düzeyleri tiroid hormonlarına duyarlıdır; hipotiroidide artar ve hipertroidide azalır (107). Tiroid hormonları, kalp atım hızını, kalp debisini ve kan hacmini artırır ve damar düz kaslarında gevşemeyi teşvik ederek periferik vasküler direnci azaltır (103, 106).

2.14 Tiroid Hormonlarının Fötal ve Neonatal Gelişimdeki Fonksiyonları

Gebelik süresince fetüs, ilk trimester boyunca tiroid hormonlarını tamamen anneden, aktif transport ve taşıyıcı proteinlerin görev aldığı plasental yol ile alır ve fötal tiroid bezinin hormon üretimi 12.-14. gebelik haftasından sonra başlar. Bu nedenle maternal tiroid hormonları, özellikle T4, intrauterin nörogelişim için kritik önemdedir. Şekil 13, tiroid hormonlarının yenidoğan gelişimi ve fizyolojisi açısından görevlerini özetlemektedir. Tiroid hormonları, intrauterin ve doğum sonrası erken dönem santral sinir sistemi gelişiminde nöron ve astrosit hücre çoğalması, miyelinizasyon ve sinaptogenez süreçlerini uyaran ana bileşenlerdir (103, 106). Maternal serbest T4 düzeylerinin düşüklüğü, nöral tüp oluşumu, beyin gelişimi ve sinaptogenez üzerinde olumsuz etkiler yaratır ve düşük maternal T4 düzeyleri, çocuğun ilerleyen yaşlarındaki öğrenme bozuklukları ve daha düşük IQ puanları ile ilişkilidir (108). Tiroid hormonları, fötal kalp kası gelişimi, kardiyomyosit matürasyonu ve kardiyovasküler sistemin organizasyonunda etkin fonksiyonlar üstlenir (109). Tiroid hormonları, doğum tartısı ve yenidoğan boyunu belirgin şekilde etkilediği gibi, doğum sonrasında büyüme hormonunun etkilerini artırarak ve epifiz plaklarındaki kondrositlerin proliferasyonu ve matürasyonunu uyarak lineer

büyümeyi destekler (104, 105). Tiroid hormonları kas dokusunda protein sentezini uyarak kas gelişimini artırır; ancak fizyolojik düzeylerin üzerinde katabolik etkilere neden olabilir (106).



Şekil 13. Tiroid hormonlarının yenidoğan fizyolojisi üzerindeki etkileri

Konjenital hipotiroidizm, doğumda tiroid hormonlarının yetersizliği ile karakterize endokrin bir bozukluktur ve insidansı bölgesel farklılıklarla 1:2000–1:4000 arasında değişir (110). Konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedeni, tüm olguların yaklaşık %85’ini oluşturan tiroid disgenezisi durumlarıdır ve bunlar ektopi, hipoplazi ve agenez şeklinde gözlenebilir. Geriye kalan %10–15 ise tiroid hormon sentezindeki genetik bozukluklara (dishormonogenezis), iyot transport bozukluklarına veya geçici nedenlere bağlıdır (111). Konjenital hipotiroidi tanısı neonatal TSH ve FT4 taramaları ile yapılır ve erken tedavi edilmezse, zeka ve büyüme geriliğine neden olur (110). Uygun doz levotiroksin ile erken dönemde uygulanan tedavi normal nörogelişim sağlayabilir ve bu nedenle erken tanı ve tedavi, hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktördür (111).

2.15 Tiroid Hormonlarının Yağ Asidi Metabolizması ve Fötal Adipojeniz Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonları, lipidlerin sentez ve yıkımında temel düzenleyicilerdir. T3, hepatik lipid metabolizmasının adımlarını transkripsiyon düzeyinde etkileyerek lipogenez/lipoliz dengesini belirler (112). T3, karaciğerdeki ACAC ve FASN gibi lipogenezle ilgili genlerin ekspresyonunu artırarak *de novo* yağ asidi sentezini uyarır ve bu etkileri özellikle postprandiyal dönemde lipid depolanmasını arttırabilir. Öte yandan T3, lipolizi ve yağ asitlerinin mitokondriyel ve peroksizomal β -oksidasyonunu kuvvetle stimüle eder; mitokondriyel etkilerini bu organeldeki CPT1 (Carnitine Palmitoyltransferase 1) ve ACOX1 (Acyl-CoA Oxidase-1) gibi β -oksidasyon enzimlerinin ekspresyonunu arttırarak sağlar (113). Tiroid hormonları ayrıca PPAR α ve SREBP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini etkileyerek lipid metabolizmasını düzenler. T3'ün PPAR α üzerinden etkisi, özellikle karaciğerde yağ asidi yıkımını arttırma yönündedir (114). Tiroid hormonları, enerji ihtiyacına göre lipid mobilizasyonunu kolaylaştırmak için HSL ve trigliserid lipaz (ATGL) enzimlerinin adipoz doku düzeylerini arttırarak trigliseridlerin parçalanmasını sağlar (115).

Hipotiroidi lipogenezin yavaşlamasına neden olur ancak daha belirgin etkileri lipoliz ve yağ asitlerinin yıkımını baskılamaktır; bu nedenle serum trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri hipotiroidide yükselir (117). Tiroid hormonları fötal adipojenizin oluşumunda önemli görevler üstlenir. Mezenkimal hücrelerin pre-adipositlere farklılaşması ve bunların matür adipositlere dönüşümü için T3 aracılı transkripsiyonel gen aktivasyonu gereklidir (117). Anne tiroid hormonları, fötal adipoz dokusunun hacmini ve metabolik aktivitesini etkiler ve özellikle kahverengi adipoz doku gelişimi ve fonksiyonel olgunlaşmasını düzenleyerek neonatal termoregülasyon için gerekli altyapıyı sağlar. Ayrıca tiroid hormonları, fötal karaciğerde lipojenik genlerin ekspresyonunu artırarak lipid birikimini ve fötal ağırlığı etkiler ve hipotiroidi fötal kilo alımının yavaşlamasına ve intrauterin gelişme geriliğine neden olabilir (118). Hipertiroidi de metabolik hızı ve oksidatif stresi arttırarak fötal büyüme dengesini bozabilir. Dolayısıyla, maternal tiroid hormonlarının seviyesi ve fötal kan dolaşımına geçişleri hassas metabolik regülasyonlarla düzenlenir.

2.16 Tiroid Hormonlarının Meme Epitelinde Farklılaşma ve Sentez Faaliyetleri Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonları ve özellikle T3, meme bezi gelişimini, farklılaşmasını ve laktasyon sürecini belirgin düzeyde kontrol eder ve bu etkileri tiroid hormonları ile kompleks oluşturduğunda hücre çekirdeğinde hedef genlerin promotör bölgelerine bağlanarak transkripsiyonu düzenleyen THR α ve THR β aracılığıyla gerçekleştirir. T3, memede özellikle alveol formasyonunu hızlandırarak lobüloalveolar gelişmeye katkı sağlar ve meme epitelindeki biyokimyasal yolları doğrudan etkileyerek süt sentez kapasitesini ve kalitesini optimize eder. Tiroid hormonları alveolar epitelin olgunlaşmasını, prolaktin ve glukokortikoid hormonlarla sinerjik etki göstererek ve STAT5 ve ELF5 gibi laktojenik transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu uyarak sağlar (119).

Bu transkripsiyonel sinyaller, β -kazein ve WAP (Whey Acidic Protein) gibi süt proteinlerini kodlayan genler ile, lipid ve laktat sentezinde görev alan genlerin ekspresyonunu başlatır. Hipotiroid annelerde süt proteinlerinin sentezi ve alveolar yapıların matürasyonunda yetersizlikler görülür (119). Sonuç olarak, tiroid hormonları, meme epitel hücrelerinde diferansiyasyon, süt içeriğinin sentezi ve transport sistemlerinin koordinasyonunu açısından esansiyeldir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

Kullanılan cihaz ve malzemeler Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Kullanılan cihaz ve malzemeler

Elecsys 2010 Chemistry Analyzer	Roche Diagnostics
Neonatal TSH EIA kiti	TRİMARİS
ISQ Trace 1300 tek dört kutuplu GC-MS	Thermo Scientific
Çeşitli hacimlerde otomatik pipet	Thermo Scientific
Derin donduruculu buzdolabı	Kirsch Medical
Hassas analitik terazi	Kern ABJ
Otoklav	Nüve SteamArt
pH Metre	Thermo Scientific
Azot dondurma tankı	Thermo Scientific
Kapaklı tüpler ve pipet uçları	Axygen
5, 10 ve 25 mL hacimli Steril pipetler, Falkon tüpler ve çeşitli cam malzemeler	Isolab

3.2 Etik İlkeler, Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

Bu çalışma için Acıbadem Üniversitesi'nden alınan etik onamlar, kolostrum ve kan örnekleri için sırasıyla ATADEK-2013-507 ve ATADEK-2023-16/565 karar numaraları ile alınmıştır. Acıbadem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (ABAPKO), projeye 2158 nolu hızlı destek kararı ile maddi destek sağlamıştır.

Tüm katılımcı annelerden bilgilendirilmiş onam formları alınmış ve hepsine herhangi bir kronik hastalık (hipertansiyon, tiroid, otoimmün bozukluklar gibi) tanıları olup olmadığı, iyot, amiodaron, lityum, karbamazepin, fenitoin, glukokortikoidler, propranolol ve dopamin dahil olmak üzere ilaç kullanımı sorulmuştur. Çalışmanın dışlama kriterleri, annelerin yukarıda belirtilen sağlık sorunlarından birine sahip olması, belirtilen ilaçları kullanması, gebelik sırasında diyabet veya pre-eklampsia

gelişimi ve yenidoğanların pre- veya postmaturite ile doğması olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil etme kriterleri ise, annelerin tekil gebeliği olması ve yeterli miktarda kolostrum (~5 ml) sağlayabilmesi olarak tanımlanmıştır. Bu kriterlere uyan 18 ila 42 yaşları arasındaki 78 anne ve doğurdukları 78 yenidoğan çalışmada incelenmiştir.

3.3 Anne ve Yenidoğan Kanında Tiroid Hormonlarının Analizi

Anne kan örnekleri doğumdan sonraki ilk 48 saatte toplanmış ve FT3, FT4 ve TSH serum seviyeleri Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Almanya) kullanılarak elektro-kemilüminesans immünolojik test (ECLIA) ile ölçülmüştür. Yenidoğan TSH düzeyleri konjenital hipotiroidi taramaları için rutin alınan topuk kanı örneklerinde enzimatik immünolojik test ile belirlenmiştir (Neonatal TSH EIA Kiti, TRIMARIS, Türkiye).

3.4 Kolostrum Örneklenmesi ve Yağ Asidi Analizi

Kolostrum örnekleri vajinal doğum yapan annelerden doğumdan sonraki ilk 48 saatte ve sezaryen doğum yapan annelerden doğumdan sonraki ilk 72 saatte steril toplama kaplarına elle sağım yoluyla elde edilmiş ve analize kadar -80°C'de saklanmıştır. Yağ asidi analizi için -80°C'de saklanan tüm örnekler oda sıcaklığına getirilerek aynı süre içinde çözülmüştür. 2 mL süt örneği 2 mL amonyum hidroksit çözeltisi, 1 mL etanol ve 50 mg pirogallik asit (dahili standart) ile karıştırılmış ve ardından 70°C'de 20 dakika su banyosunda hidrolize edilmiştir. Daha sonra hidrolizata 4 mL n-hekzan/izopropanol (v/v= 3/2) çözeltisi eklenmiş ve santrifüjlenmiştir.

Takiben, ek ekstraksiyon için 2,4 mL n-hekzan kullanılmıştır. N-hekzan özütü toplanmış, 2 mL metanolik NaOH (%2) ile karıştırılmış, kapatılmış ve baz katalizli metilasyon için 20 dakika boyunca bir su banyosunda 50°C'de ısıtılmıştır. Bu işlemlerden sonra 2 mL asetil klorür-metanol (%10) kullanılarak ek asit katalizli metilasyon işlemleri uygulanmıştır. Örnekler oda sıcaklığına soğutulduktan sonra, iki fazın arayüzünü netleştirmek için 5 mL n-Hekzan ve 5 mL ultra saf su eklenmiştir. Çıkarılan n-Hekzan seyreltildikten sonra GC-MS ile analiz edilmiştir. Yağ asidi

bileşimi, Thermo Scientific ISQ Trace 1300 Tek Dört Kutuplu GC-MS Sistemi (Thermo Scientific ABD) ve bir kapiler kolon CP-Sil 88 (100 m × 0,25 mm × 0,25 µm) ile analiz belirlenmiştir. Enjeksiyon hacmi 1 µL ve bölünme oranı 5:1 olarak ayarlanmıştır. Taşıyıcı gaz olarak helyum kullanılmıştır. Yağ asidi seviyelerinin ölçümünde ise standart örnek olarak Supelco 37 bileşen yağ asidi metil ester (FAME, Fatty Acid Methyl Ester) karışımı (Merc Company CRM47885, Almanya) kullanılmıştır.

3.5 İstatistik Analizler ve Referans Aralıkları

İstatistiksel analizler Python programlama dili ile yapılmış ve korelasyon katsayıları ile p anlamlılık değerleri Spearman testi ile belirlenmiştir. Isı haritaları Python'un Seaborn kütüphanesi ile oluşturulmuştur. Yağ asidi ortanca seviyelerinin doğum ağırlığı, anne VKİ ve FT4 değerlerine göre farklılıkları incelenirken, Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilen veriler normal dağılmadığından, non-parametrik Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Yağ asitlerinin doğum ağırlığıyla korelasyonları önce tüm grupta ve ardından annelerin VKİ, TSH ve FT4 değerleri ile yenidoğanın TSH değerlerine göre ayrılan alt gruplarda değerlendirilmiştir. Tüm grupta 22 yağ asidinden beşinin doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu, bunlardan üç tanesinin $\omega 9$, diğer ikisinin doymuş yağ asidi olduğu belirlendikten ve hepsinin aynı elongaz enzimleri ile üretildiği tespit edildikten sonra, ileri analizler ve tartışmalarda bu yağ asitlerine odaklanılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre, $<18,5$, $\geq 18,5$ ve ≤ 25 , ≥ 25 ve <30 , ve ≥ 30 aralıklarına karşılık gelen VKİ değerleri (mg/m^2) kullanılarak, anneler normalden düşük kilolu, normal, fazla kilolu ve obez olarak tanımlanmıştır. Yine WHO kriterlerine göre, doğum ağırlığını normalden az, normal, ve normalden yüksek olarak tanımlamak için sırasıyla; <2500 , ≥ 2500 ve <4000 , ve ≥ 4000 gram aralıklarına karşılık gelen değerler kullanılmıştır. Anne tiroid hormonlarının referans aralıkları, TSH için 0,27 mIU/L - 4,2 mIU/L, FT3 için 3,1 pmol/L - 6,8 pmol/L, FT4 için 12 pmol/L - 22 pmol/L olarak seçilmiştir. Yenidoğan TSH düzeyi için ≤ 10 µIU/L düzeylerine karşılık gelen değerler normal, 10 µIU/L'nin üzerindeki değerler yüksek

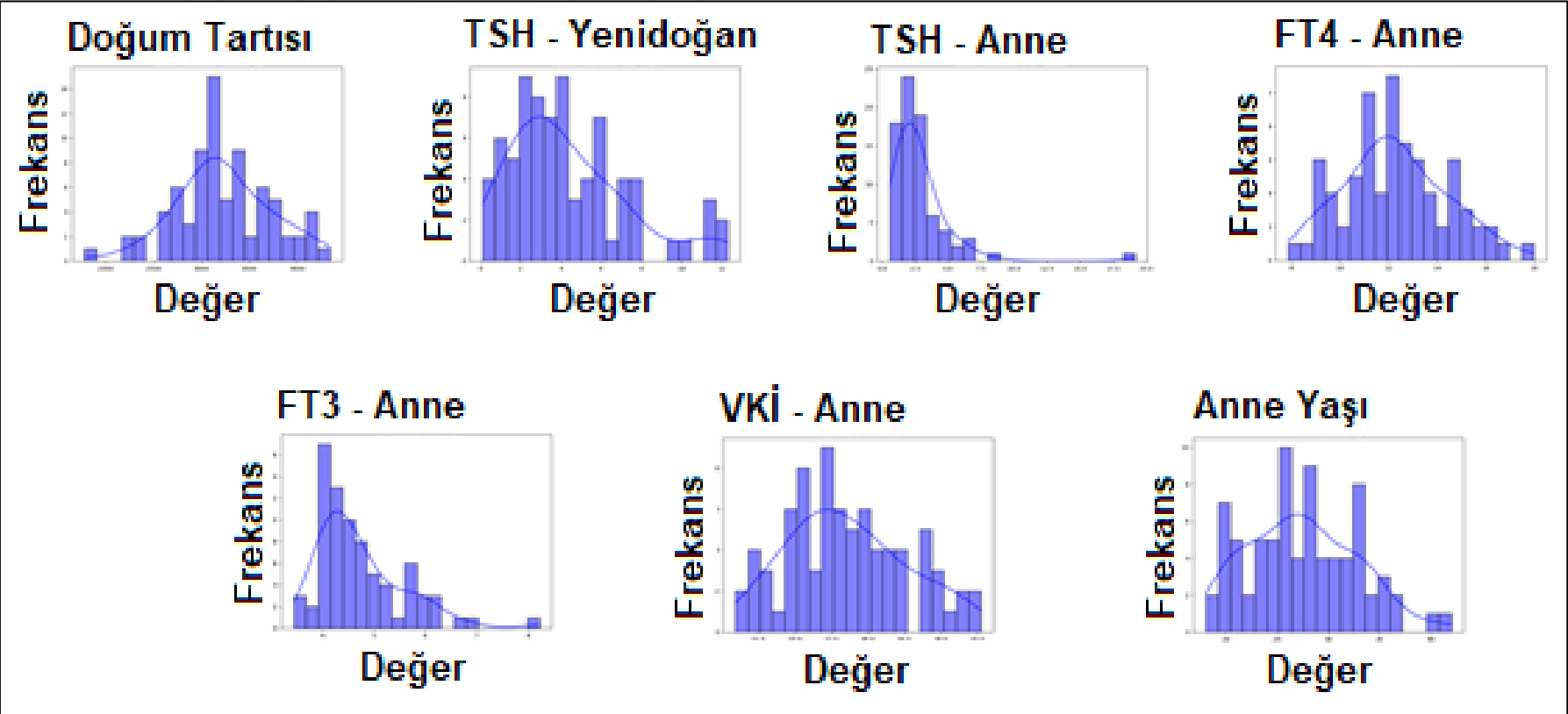
kabul edilmiştir. Anne ve yenidoğanın tiroid hormonları için seçilen tüm referans değerler, ölçüm için kullanılan cihaz ve kitlerde belirtilen referans değerlere göre seçilmiştir.



4 BULGULAR

4.1 Antropometrik ve Tiroid Hormon Değerlerinin Tüm Grupta Dağılımı

Şekil 14 ve Tablo 5 yenidoğanların ve annelerin antropometrik ve tiroid hormon değerlerini göstermektedir. Annelerin ortalama yaşları 27 (18-42) idi. Annelerin 15'inde (%19,2), 37'sinde (%47,5) ve 26'sında (%33,3) VKİ değerleri normal, aşırı kilo ve obezite aralığında idi. Annelerin TSH değerleri büyük bir yüzde ile (%85,9) normaldi ve dar bir aralıkta dağılıyordu. Onbir (%14,1) annede TSH değerleri yüksek bulunurken, hiçbir annede normalden düşük TSH seviyesine rastlanmadı. Annelerin 44'ünde (%56,4) FT4 seviyeleri normalken, 34'ünde (%43,6) FT4 değerleri normalden düşüktü ancak hiçbirinde normalden yüksek FT4 değeri gözlenmedi. Annelerin FT3 seviyeleri büyük bir yüzde ile (%97,4) normal ve dar bir aralıkta dağılırken, 2 (%2,6) annede FT3 değeri normalden yüksekti; fakat hiçbir annenin FT3 değeri normalden düşük değildi. Yenidoğan TSH düzeyleri, büyük bir yüzde ile (%92,3) normal ve %7,7'de yüksek olarak ölçüldü. Kısmen çan eğrisine benzer dağılım gösteren yenidoğan doğum ağırlığı değerleri büyük oranda (85,9%) normal iken, 5 (6,4%) yenidoğanda normalden az ve 6 (7,7%) yenidoğanda normalden fazla idi.



Şekil 14. Antropometrik ve tiroid hormon parametrelerinin dağılımı

Tablo 5. Demografik, antropometrik ve tiroid hormon değerleri

Yaş	Ortalama±STD	27,42±5,30			
	Ortanca (min-maks)	27 (18-42)			
		Tüm Grup	Normal	Kilolu	Obez
VKİ	n (%)	78 (100)	15 (19,2)	37 (47,5)	26 (33,3)
	Ortalama±STD	28,6±4,1	23,2±1,3	27,4±1,5	33,3±2,3
	Ortanca (min-maks)	28,1 (20,9-37,7)	23,3 (20,9-24,9)	27,3 (25,0-29,9)	33,1 (30,0-37,7)
		Tüm Grup	Düşük	Normal	Yüksek
Anne	n (%)	78 (100)	0 (0)	67 (85,9)	11 (14,1)
TSH	Ortalama±STD	2,9±2,4	-	2,2±0,9	7,1±4,2
	Ortanca (min-maks)	2,4 (0,6-19,2)	-	2,0 (0,6-4,2)	6,0 (4,5-19,2)
Anne	n (%)	78 (100)	0 (0)	76 (97,4)	2 (2,6)
FT3	Ortalama±STD	4,7±0,8	-	4,7±0,7	7,5±1,0
	Ortanca (min-maks)	4,5 (3,4-8,2)	-	4,7 (3,4-6,6)	7,5 (6,9-8,2)
Anne	n (%)	78 (100)	34 (43,6)	44 (56,4)	0 (0)
FT4	Ortalama±STD	12,3±2,1	10,4±1,1	13,7±1,5	-
	Ortanca (min-maks)	12,1 (7,9-18,0)	10,7 (7,9-11,9)	13,2 (12,0-18,0)	-
Doğum Tartısı (gram)	n (%)	78 (100)	5 (6,4)	67 (85,9)	6 (7,7)
	Ortalama±STD	3218,5±495,2	2208,0±247,3	3209,6±351,5	4160,0±100,9
	Ortanca (min-maks)	3160 (1780-4340)	2260 (1780-2400)	3160 (2600-4000)	4135 (4050-4340)
Yeni-doğan	n (%)	78 (100)	0 (0)	72 (92,3)	6 (7,7)
TSH	Ortalama±STD	4,3±2,9	-	3,7±2,2	11,5±0,8
	Ortanca (min-maks)	3,8 (0,1-12,3)	-	3,5 (0,1-9,8)	11,5 (10,1-12,3)

4.2 ω9 LC-MUFA ve LC-SFA'ların Tüm Gruptaki Değişkenliği ve Doğum Tartısına Göre Farklılıkları

Kolostrumdaki toplam yağ asidi miktarının tüm grupta, antropometrik ve tiroid parametrelerine göre ayrılan gruplarda ve ω9 LC-MUFA ile LC-SFA'ların tüm gruptaki seviyeleri Tablo 6'da özetlenmiştir. Kolostrumdaki toplam yağ asit seviyesi 13,3 ve 3.011,3 µg/ml arasında büyük bir değişkenlik göstermekteydi. 22 yağ asidi arasında sadece ω9 gondoik ve erusik asit ve doymuş araşidik asit, toplam yağ asidi miktarı ile pozitif korelasyon göstermekte idi (*p* değerleri sırasıyla 0,002, 0,002 ve 0,010, tabloda gösterilmemiştir).

Tablo 6. Kolostrumda total yağ, ω9 LC-MUFA ve LC-SFA düzeyleri

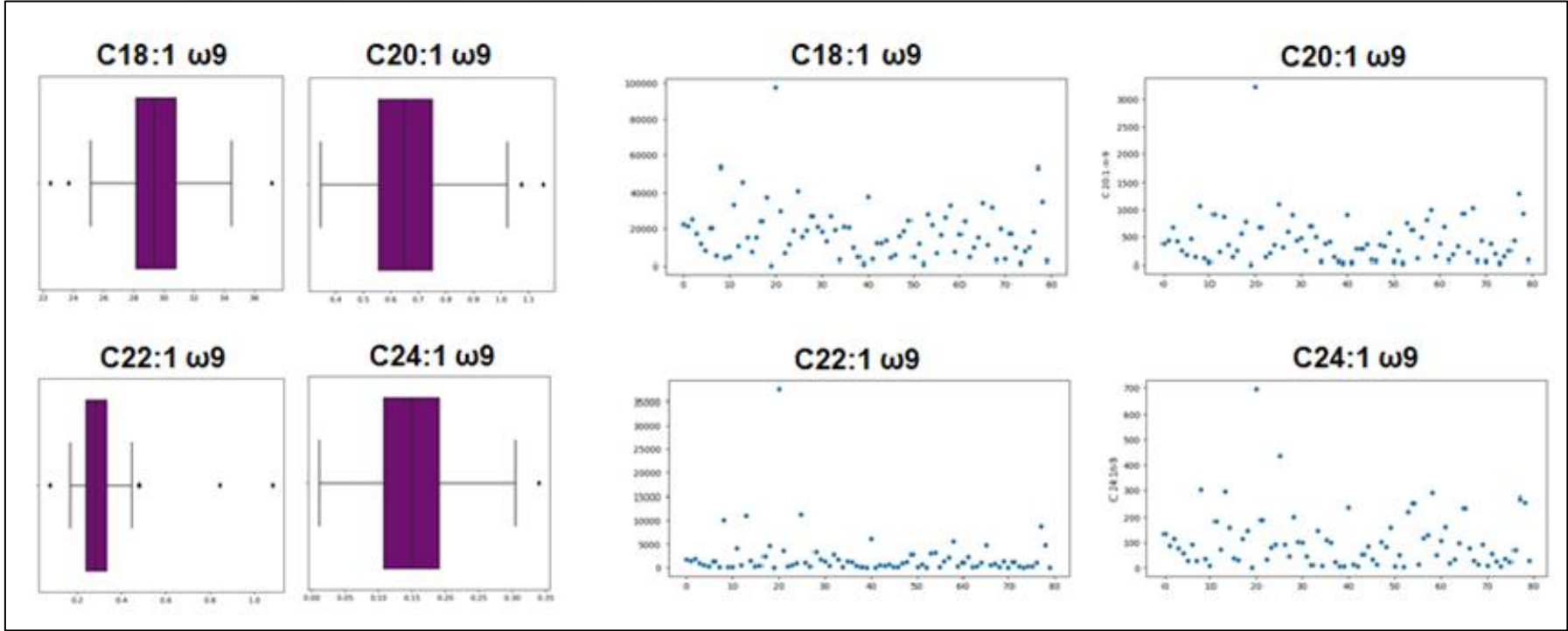
Total Yağ – Tüm Grup		Ortanca: 895,2 (13,3 – 3.011,3) µg/ml		
Total Yağ – µg/ml (Ortalama±STD)				
VKİ – Normal		VKİ – Kilolu		VKİ – Obez
669,8± 471,7*		605,3± 533,4*		524,8± 428,9*
Doğum Tartısı – Düşük		Doğum Tartısı – Normal		Doğum Tartısı – Yüksek
470,5± 318,6*		599,0±506,4*		600,9± 390,6*
TSH (yenidoğan) – Normal			TSH (yenidoğan) – Yüksek	
593,7±500,0*			556,9±286,7*	
TSH (anne) – Normal			TSH (anne) – Yüksek	
586,5±510,3*			617,7±312,1*	
FT4 (anne) – Normal			FT4 (anne) – Düşük	
664,6±564,4*			495,5±345,0*	
ω9 LC-MUFA (Tüm Grup)				
	Oleik Asit	Gondoik Asit	Erusik Asit	Nervonik Asit
Düzey (%)	29,5±2,3	0,67±0,16	0,30±0,13	0,15±0,07
Düzey (µg/ml)	17,985,4±15,101,7	435,9±445,9	180,0±176,0	101,4±111,4
LC-SFA (Tüm Grup)				
	Stearik Asit	Araşidik Asit	Behenik Asit	Lignoserik Asit
Düzey (%)	7,2±1,3	0,08±0,05	0,31±0,13	0,45±0,62
Düzey (µg/ml)	4,329,6±3,604,4	53,8±56,7	177,0±159,1	204,2±194,1

**p*>0,05

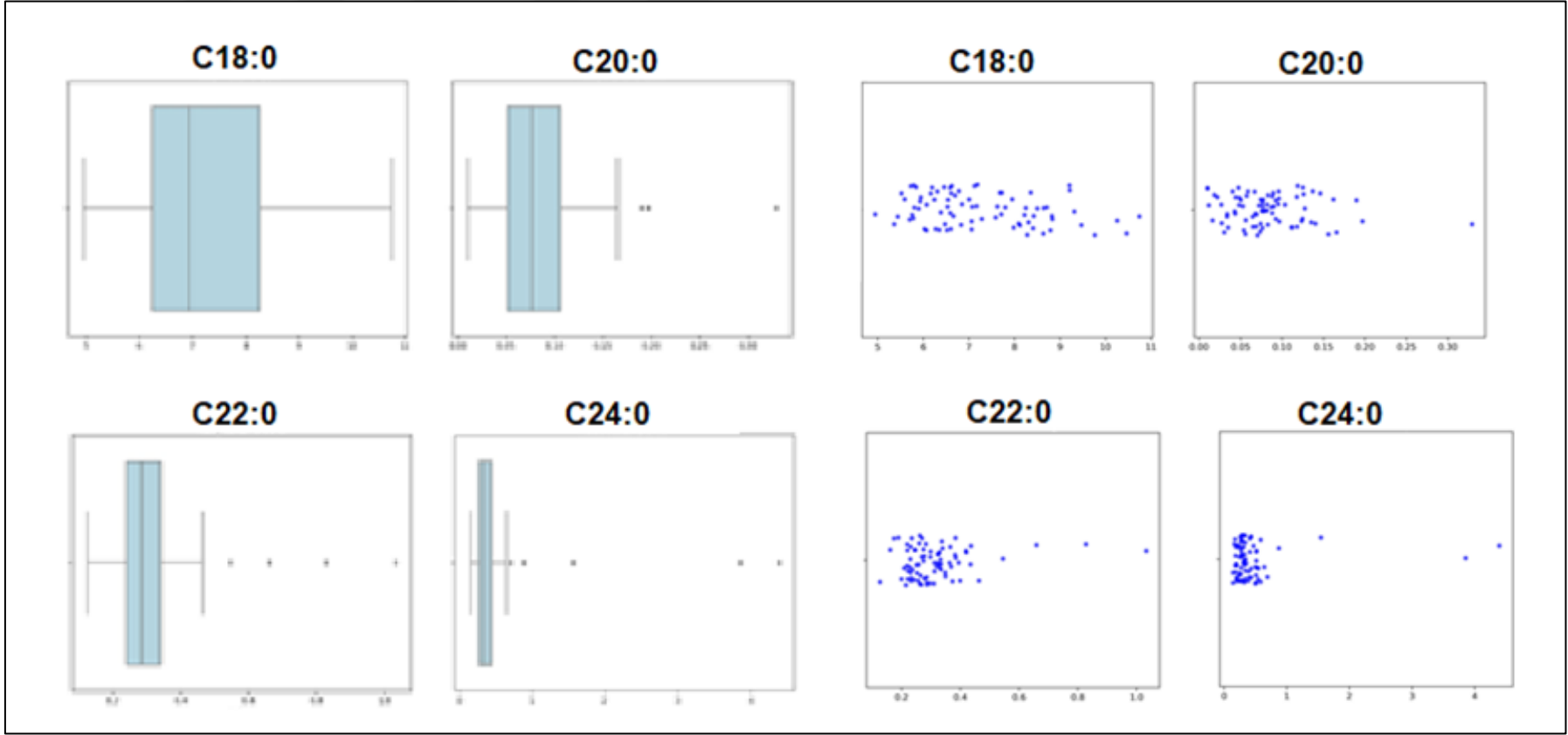
Şekil 15 ω9 LC-MUFA'ların, Şekil 16 ise LC-SFA'ların tüm grupta dağılımlarını kutu (box plot) ve saçılım grafikleri (scatter plot) ile göstermektedir. Kolostrumda en bol bulunan yağ asitleri, 18 karbon uzunluklu ω9 oleik ve doymuş stearik asit'di. Yağ

asitleri, erusik asit hariç, azalan karbon uzunlukları ile orantılı azalan değişkenlik gösteriyordu. Kutu ve saçılım grafilelerinde gözleneceği üzere, 18 karbonlu ω 9 oleik ve doymuş stearik asit en düşük, 22 karbonlu ω 9 erusik ve 24 karbonlu doymuş lignoserik asit en yüksek farklılıkları gösterdi. Azalan sırada, ω 9 gondoik, erusik ve nervonik asit oleik asitten çok daha düşük yüzdelerde, fakat tartışmada açıklanacağı üzere, $\mu\text{g/ml}$ olarak biyolojik aktivite gösterecek seviyede idiler. Stearik asit hariç, doymuş yağ asitlerinin miktarı karbon uzunlukları ile orantılı ve lignoserik > behenik > araşidik asit sırası ile artmakta idi. Şekil 17, ω 9 LC-MUFA ve LC-SFA'ların seviyelerini tüm grupta ve doğum tartısına göre ayrılmış gruplarda göstermektedir.

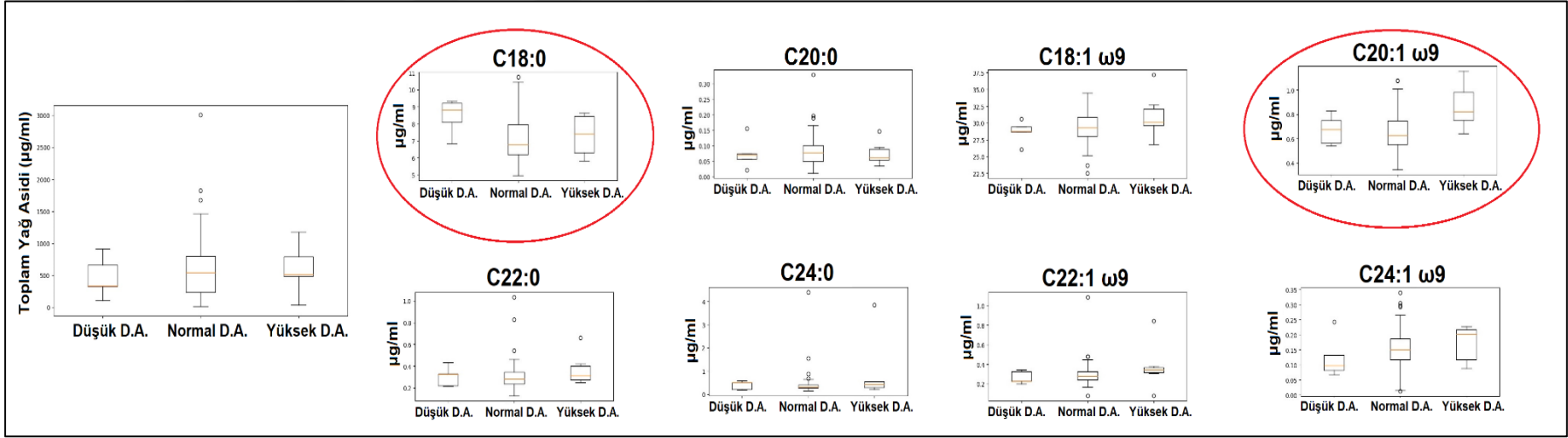




Şekil 15. ω 9 LC-MUFA'ların tüm grupta dağılımı



Şekil 16. LC-SFA'ların tüm grupta dağılımı

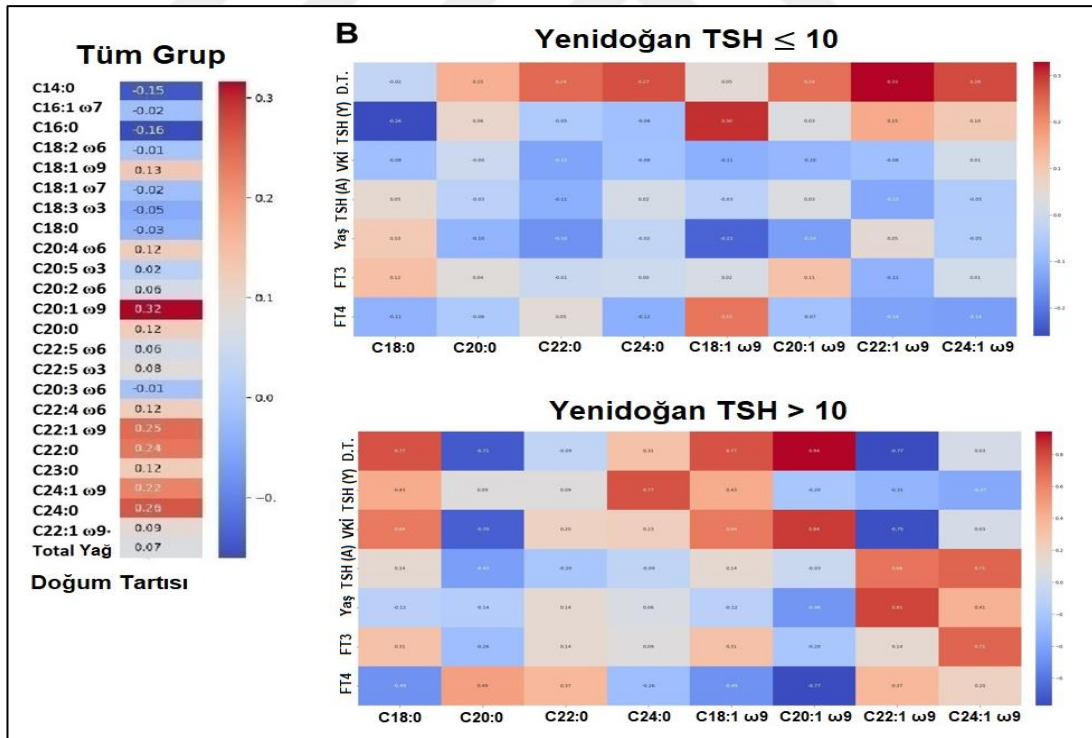


Şekil 17. Yağ asidi düzeylerinin (µg/ml) doğum ağırlığına göre dağılımı (D.A.: Doğum ağırlığı)

Toplam yağ asidi seviyeleri doğum ağırlığının düşük, normal ve yüksek değerlerine göre kıyaslandığında istatistiksel fark göstermemiştir. Ancak, stearik asit düşük doğum ağırlıklı yenidoğan grubunda normal doğum ağırlıklı gruba göre anlamlı olarak ($p=0,022$) daha yüksek, gondoik asit ise yüksek doğum ağırlıklı grupta normal doğum tartılı gruba göre anlamlı olarak ($p=0,007$) daha yüksek bulundu.

4.3 $\omega 9$ LC-MUFA'ların Tiroid Hormonları ve Antropometrik Parametreler ile Korelasyonları

Şekil 18, kolostrumda ölçülebilmiş 22 yağ asidinin doğum ağırlığı ile korelasyonlarını tüm grupta (A), $\omega 9$ LC-MUFA ve LC-SFA'ların antropometrik ve tiroid parametreler ile korelasyonlarını ise yenidoğan TSH seviyesine göre ayrılan gruplarda (B) göstermektedir. Değerlendirilen korelasyonlar FT3, FT4, anne yaşı, anne TSH düzeyi, yeni doğan TSH düzeyi ve doğum tartısını içermektedir.



Şekil 18. Yağ asitlerinin tüm grupta ve yenidoğan TSH seviyelerine göre ayrılan gruplarda tiroid ve antropometrik değerler ile korelasyonu

A: tüm yağ asitlerinin doğum ağırlığı ile korelasyonu, **B:** LC-SFA ve $\omega 9$ LC-MUFA'ların FT3, FT4, anne yaşı, anne TSH düzeyi – TSH (A), VKİ, yeni doğan TSH düzeyi – TSH (Y) ve doğum tartısı (D.T.) ile korelasyonları.

Tablo 7, ω 9 LC-MUFA'ların doğum ağırlığı, yenidoğan TSH düzeyi ve anne yaşı ile korelasyonlarını, Şekil 19 ise ω 9 LC-MUFA ve LC-SFA'ların anne TSH ve FT4 düzeylerine göre ayrılmış gruplarda FT3, FT4, anne yaşı, anne TSH düzeyi, VKİ, yeni doğan TSH düzeyi ve doğum tartısı ile korelasyonlarını göstermektedir. Tüm grupta doğum ağırlığı ile korelasyon göstermeyen oleik asidin, düşük FT4'lü anneler de doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlendi.

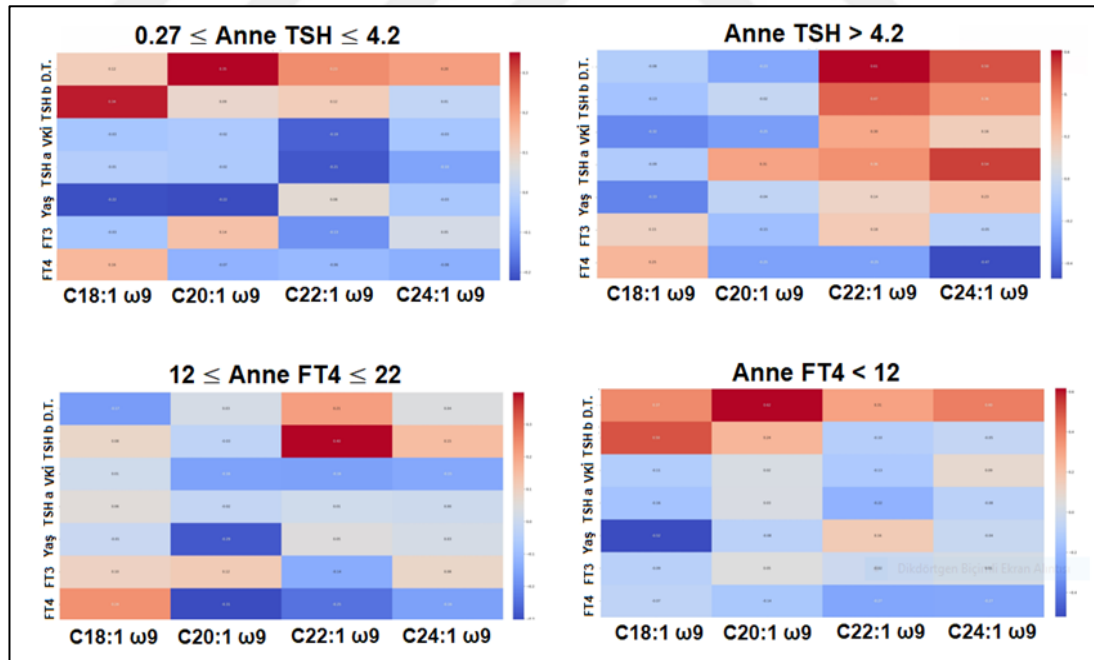


Tablo 7. ω9 LC-MUFA'ların doğum tartısı (D.T.), yenidoğan TSH düzeyi (TSH Yenid.) ve anne yaşı ile korelasyonları

		Tüm Grup	VKİ Normal	VKİ Kilolu	VKİ Obez	TSH Anne Normal	TSH Anne Yüksek	FT4 Anne Normal	FT4 Anne Düşük	TSH Yenid. Normal	TSH Yenid. Yüksek
ω9 Yağ Asitleri		D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.
Oleik	r	0,12	0,13	0,06	0,21	0,12	-0,08	-0,17	0,37	0,05	0,77
	p	0,251	0,230	0,882	0,335	0,343	0,811	0,268	0,029	0,685	0,072
Gondoik	r	0,32	0,40	0,16	0,45	0,35	-0,23	0,03	0,62	0,24	0,94
	p	0,005	0,169	0,534	0,031	0,004	0,502	0,863	0,0001	0,046	0,005
Erusik	r	0,25	0,63	0,26	-0,02	0,23	0,61	0,21	0,31	0,33	-0,77
	p	0,030	0,005	0,155	0,923	0,067	0,047	0,163	0,075	0,005	0,072
Nervonik	r	0,22	-0,13	0,28	0,26	0,20	0,50	0,04	0,40	0,28	0,03
	p	0,049	0,545	0,438	0,285	0,105	0,117	0,791	0,019	0,018	0,957
		TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.
Oleik	r	0,26	0,12	0,16	0,48	0,34	-0,13	0,08	0,50	0,30	0,43
	p	0,021	0,867	0,450	0,010	0,005	0,709	0,593	0,003	0,009	0,397
Gondoik	r	0,12	-0,09	0,18	0,13	0,09	-0,02	-0,03	0,24	0,03	-0,20
	p	0,298	0,542	0,480	0,349	0,452	0,947	0,163	0,866	0,808	0,704
Erusik	r	0,02	0,04	0,18	-0,45	0,12	0,47	0,40	-0,10	0,15	-0,31
	p	0,877	0,923	0,395	0,015	0,341	0,145	0,007	0,57	0,195	0,544
Nervonik	r	-0,04	0,46	-0,02	-0,27	0,01	0,36	0,15	-0,05	0,10	-0,37
	p	0,740	0,240	0,446	0,152	0,926	0,270	0,765	0,323	0,409	0,468
		Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı
Oleik	r	-0,27	-0,14	-0,24	-0,40	-0,22	-0,33	-0,01	-0,52	-0,23	-0,12
	p	0,018	0,788	0,160	0,036	0,079	0,319	0,970	0,002	0,054	0,827
Gondoik	r	-0,19	0,05	-0,28	-0,21	-0,22	-0,04	-0,29	-0,08	-0,14	-0,46
	p	0,090	0,818	0,207	0,291	0,072	0,914	0,059	0,638	0,233	0,354
Erusik	r	0,13	0,11	0,15	0,33	0,08	0,14	0,05	0,16	0,05	0,81
	p	0,271	0,690	0,154	0,070	0,527	0,685	0,760	0,362	0,666	0,049
Nervonik	r	0,06	0,22	-0,17	0,29	-0,03	0,23	0,03	-0,04	-0,05	0,41
	p	0,583	0,384	0,612	0,022	0,813	0,5043	0,871	0,830	0,699	0,425

r: korelasyon katsayısı değerleri, p: istatistiksel anlamlılık değerleri, istatistiksel olarak anlamlı p-değerleri (<0,05) sarı renk ile işaretlidir.

Oleik asit, tüm grupta ve obez, normal TSH veya düşük FT4 değerlerine sahip anneler ile TSH değerleri normal yenidoğanlarda yenidoğan TSH değerleri ile pozitif korele idi (p değerleri sırasıyla 0,021, 0,010, 0,005, 0,003 ve 0,009 olmak üzere). Oleik asit, tüm grupta, FT4 değerleri düşük veya obez annelerde anne yaşı ile negatif korele idi. Gondoik asit, tüm grupta ve obez, normal TSH veya düşük FT4 değerlerine sahip anneler ile TSH değerleri normal veya yüksek yenidoğanlar arasında doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdi. Bu korelasyonların anlamlılığı, TSH değerleri yüksek yenidoğanlarda ve FT4 seviyeleri düşük annelerde özellikle belirgindi (sırasıyla $p=0.0001$ ve $p=0.005$). Erusik asit, tüm grupta, normal VKİ veya yüksek TSH düzeylerine sahip annelerde ve TSH seviyeleri normal yenidoğanlarda doğum ağırlığı ile pozitif korele idi (p değerleri sırasıyla 0,030, 0,005, 0,005, 0,047 ve 0,005). Erusik asit, obez annelerde yenidoğan TSH değeri ile negatif, FT4 düzeyleri normal annelerde yenidoğan TSH değeri ile pozitif korelasyonu mevcuttu ve pozitif korelasyonun anlamlılığı daha yüksekti ($p=0.007$). Erusik asit, TSH değerleri yüksek yenidoğanlarda anne yaşı ile sınır anlamlılıkla pozitif korelasyon gösterdi ($p=0.049$).



Şekil 19. ω9 yağ asitlerinin anne tiroid hormon seviyelerine göre ayrılan gruplarda tiroid ve antropometrik değerler ile korelasyonu

FT3, FT4, anne yaşı, anne TSH düzeyi – TSH (A), VKİ, yeni doğan TSH düzeyi – TSH (Y) ve doğum tartısı (D.T.)

Nervonik asit, tüm grupta, FT4 değerleri düşük annelerde ve TSH düzeyleri normal yenidoğanlarda doğum ağırlığı ile pozitif korele idi (p değerleri sırasıyla 0,049, 0,019 ve 0,018). Nervonik asit, obez annelerde anne yaşı ile de pozitif korele idi ($p=0.022$).

4.4 LC-SFA'ların Tiroid Hormonları ve Antropometrik Parametreler ile Korelasyonları

LC-SFA'ların doğum ağırlığı, yenidoğan TSH düzeyi ve anne yaşı ile korelasyonları Tablo 8'de gösterilmiştir. Stearik asidin, TSH değerleri yüksek annelerde doğum ağırlığı ile, tüm grupta ve TSH değerleri normal yenidoğanlarda ise yenidoğan TSH düzeyleri ile negatif korelasyonu saptandı (p değerleri sırasıyla 0,036 ve 0,027).

Tablo 8. LC-SFA'ların doğum tartısı (D.T.), yenidoğan TSH düzeyi (TSH Yenid.) ve anne yaşı ile korelasyonları

		Tüm Grup	VKİ Normal	VKİ Kilolu	VKİ Obez	TSH Anne Normal	TSH Anne Yüksek	FT4 Anne Normal	FT4 Anne Düşük	TSH Yenid. Normal	TSH Yenid. Yüksek
Satüre Yağ Asitleri		D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.	D.T.
Stearik	r	0,02	0,11	-0,22	0,11	0,106	-0,636	-0,060	0,142	-0,02	0,77
	p	0,869	0,188	0,502	0,696	0,395	0,035	0,699	0,422	0,869	0,072
Araşidik	r	0,10	-0,09	0,34	-0,22	0,118	0,001	0,043	0,152	0,15	-0,71
	p	0,381	0,823	0,142	0,216	0,341	0,998	0,781	0,392	0,222	0,111
Behenik	r	0,24	0,69	0,20	0,09	0,293	-0,300	0,036	0,516	0,24	-0,09
	p	0,036	0,010	0,886	0,777	0,016	0,370	0,816	0,002	0,038	0,872
Lignoserik	r	0,27	0,64	0,17	0,17	0,329	-0,327	0,079	0,524	0,27	0,31
	p	0,018	0,003	0,181	0,313	0,007	0,326	0,612	0,001	0,020	0,544
		TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.	TSH Yenid.
Stearik	r	-0,24	-0,41	-0,25	0,02	-0,21	-0,523	-0,213	-0,216	-0,26	0,43
	p	0,036	0,302	0,221	0,973	0,089	0,098	0,165	0,219	0,027	0,397
Araşidik	r	0,05	0,64	0,02	-0,34	0,097	-0,123	0,065	0,015	0,06	0,09
	p	0,680	0,018	0,658	0,126	0,435	0,719	0,673	0,932	0,595	0,872
Behenik	r	0,01	-0,03	0,02	-0,12	0,019	-0,159	0,104	-0,073	-0,05	0,09
	p	0,968	0,801	0,886	0,277	0,877	0,640	0,499	0,681	0,654	0,872
Lignoserik	r	-0,05	-0,18	0,04	0,21	-0,03	-0,232	-0,019	-0,053	-0,08	0,77
	p	0,638	0,407	0,765	0,975	0,809	0,492	0,903	0,766	0,499	0,072
		Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı	Anne Yaşı
Stearik	r	0,07	0,31	0,24	-0,15	0,08	0,157	0,022	0,170	0,10	-0,12
	p	0,562	0,307	0,143	0,622	0,520	0,645	0,888	0,336	0,422	0,827
Araşidik	r	-0,06	0,19	-0,11	0,00	-0,139	0,346	-0,131	-0,054	-0,10	-0,14
	p	0,573	0,535	0,819	0,987	0,263	0,298	0,397	0,762	0,386	0,784
Behenik	r	0,00	0,04	0,12	-0,02	-0,113	-0,512	-0,244	-0,100	-0,16	0,14
	p	0,989	0,807	0,284	0,552	0,361	0,108	0,110	0,572	0,177	0,784
Lignoserik	r	0,03	0,02	0,17	-0,26	0,020	-0,447	-0,135	0,072	-0,02	0,06
	p	0,815	0,943	0,208	0,662	0,871	0,168	0,382	0,685	0,865	0,913

r: korelasyon katsayısı değerleri, p: istatistiksel anlamlılık değerleri, istatistiksel olarak anlamlı p-değerleri (<0,05) sarı renk ile işaretlidir.

Araşidik asidin, VKİ değerleri normal annelerde yenidoğan TSH'si ile gösterdiği pozitif korelasyon haricinde, başka parametreler ile korelasyonu bulunmadı. Behenik asit, tüm grupta, VKİ veya TSH değerleri normal veya FT4 düzeyleri düşük annelerde doğum ağırlığı ile pozitif korele idi (p değerleri sırasıyla 0,036, 0,010, 0,016 ve 0,002). Behenik asidin TSH düzeyi normal yenidoğanlarda doğum ağırlığı ile de pozitif korelasyonu mevcuttu. Lignoserik asidin tüm korelasyonları behenik asit ile aynı örüntüler ile gerçekleşmiş ve doymuş yağ asitleri değerlendirilen grupların hiçbirinde anne yaşı ile ilişkili bulunmamıştır.



5 TARTIŞMA

5.1 Fötal Adipoz Doku Depolanması, Doğum Ağırlığı ve Kolostrumun Hipotermiye Karşı Koruyucu Özellikleri

Küresel olarak, her yıl 9 milyondan fazla yenidoğan, enfeksiyonlar, düşük doğum ağırlığı ve hipotermi gibi nedenlerden dolayı yaşamını yitirmektedir (120). Doğum ağırlığı normalden az yenidoğanlarda yüzey alanı/hacim oranı daha yüksek olduğundan ısı kaybı ve hipotermi riski artar. Yenidoğanları doğumdan hemen sonra yaşayacakları hızlı sıcaklık değişimine karşı koruyabilmek için, fötal adipoz doku gelişimi ve depolanması tüm memeliler arasında en fazla insanlarda gerçekleşir (121). Karbonhidratlar ve lipitler yenidoğandaki minimal protein katabolizması nedeniyle, doğum sonrası birincil ısı kaynaklarını oluşturur ve lipit seviyeleri doğum sonrasında karbonhidrat rezervlerinin ne kadar dayanabileceğini belirler. Büyüme geriliği olan veya prematüre bebeklerin karaciğer glikojen seviyelerinin sınırlı düzeyde olması, termojenez için adipoz dokuya olan bağımlılığı artırır (122). Memelilerde, annenin aşırı kilosunu veya yetersiz beslenmesinin fetüse etkilerini en aza indirmek için evrimsel mekanizmalar vardır. Örneğin, domuz çalışmaları, anne obezitesinin veya besin kısıtlamasının fötal kilo alımını anlamlı şekilde etkilemediğini ve besin kısıtlamasının, muhtemelen fetusu korumak üzere, fötal adiposit hiperplazisine, anne kanında esterleşmemiş yağ asitlerinin artışına ve fötal adipoz dokuda lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (123). İnsanda fötal adipojenez ilk iki trimesterde büyük ölçüde maternal yağ asitlerine bağlıyken, fötal *de novo* lipogenez 30. gebelik haftasından itibaren yoğun bir yağ depolama süreci başlatır. Bu sürece doymuş yağ asitlerinde, özellikle palmitik ve stearik asitlerdeki artışlar eşlik eder. Fötal lipojenik enzimlerin doğuma yakın ve yenidoğandaki aktivitesi yetişkinlerden daha fazladır ve preterm yenidoğanlar normal doğum tartısı ile dünyaya gelenlere göre daha yüksek oranda yağ asidi sentezler (121). Kolostrumdaki alkilgliserol molekülleri, yenidoğan emmeye başladığı anda bebeğin kahverengi adipoz dokusunu aktive eder ve bu etki ani soğuk maruziyetine adaptasyon için kilit önem taşır (5, 102).

Kahverengi adipoz doku, yukarıda açıklandığı üzere, metabolik enerji kaynaklarını ısı olarak açığa çıkaran mitokondriyel UCP1 proteininden zengindir (124). Takip eden bölümlerde, tiroid hormonlarının fetal adipojenez, kahverengi adipoz doku ve süt içeriğinin düzenlenmesindeki rolleri ve ω 9 LC-MUFA ve LC-SFA'ların aynı ELOVL enzimleri tarafından sentez edilmeleri, yukarıda genel bilgiler bölümünde açıklanmış hususlar temelinde detaylandırılacaktır. Ancak öncesinde, çalışma grubundaki tiroid hormon değerlerinin görece yüksek oranlarda hipotiroidizme işaret etmesinin muhtemel sebepleri tartışılacaktır.

5.2 Hipotiroidizm Laboratuvar Bulgularına Yüksek Oranda Rastlanılmasının Muhtemel Sebepleri

Bu çalışmada yenidoğanların %7,7'sinde ve annelerin %14,1'inde TSH değerleri yüksek ve annelerin %43,6'sında FT4 değerleri düşük ölçülmüştür. Çalışmaya dahil edilen anneler, tiroid metabolizması dahil olmak üzere herhangi bir endokrin rahatsızlık bildirmemelerine, sorunsuz gebelik süreci geçirmelerine ve yenidoğanların term ve sağlıklı dünyaya gelmesine rağmen bu oranlarla karşılaşılmışının muhtelif sebepleri olabilir. Yenidoğanlar açısından, konjenital hipotiroidizm taramalarında ileri test uygulama kararı vermek amacıyla kullanılan TSH referans değerleri için evrensel bir standart bulunmamaktadır. Bazı ülkeler gereğinden fazla ileri test uygulama pahasına, TSH için daha düşük üst sınır değerlerini olası hipotiroidizm göstergesi olarak değerlendirmektedir. Bu durumun nedeni gereksiz test uygulamalarının, konjenital hipotiroidizm tedavi edilmediğinde oluşan kalıcı nörokognitif hasara göre daha kabul edilebilir olmasıdır. En sık rastlanan konjenital hipotiroidizm, yenidoğanların kanında düşük FT4 ve yüksek TSH bulguları olan ve tanımlanabilir risklerle ilişkili olmayan formdur ve bu durum kritik derecede düşük tiroid hormon değerlerine sahip yenidoğanlarda bile geçici olabilir. Bu çalışmada kullanılan ve olası hipotiroidizm göstergesi kabul edilen TSH referans değeri de ($>10 \mu\text{IU/L}$) görece düşük bir sınırdır.

İyot eksikliği de annede oluşabilecek hipotiroidizm için belirleyicidir. Annelerin iyot ihtiyacı, fetal tiroid dokusu gelişimini desteklemek için gebelik esnasında artar

(125). Artan bu ihtiyaç, gebeleri mutedil iyot eksikliğinde bile hipotiroid olmaya daha duyarlı hale getirir ve bu durum, endemik guatrın yaygın olduğu Türkiye'de önemli bir faktör olabilir. Türkiye'de 1999'da sofraya tuzunun iyotla zenginleştirilmesinin zorunlu hale gelmesine rağmen, 2021 yılında yapılan bir çalışma emziren annelerin %19'unun hipotiroid olduğunu belirlemiş ve bu gözlem iyot eksikliğine atfedilmiştir (126). Sunulan bu tez çalışmasında, annede hipotiroidizm laboratuvar bulguları ile görece sık karşılaşılmamasının en olası sebebi, annelerin yüksek VKİ değerleri olabilir. Çalışmadaki annelerin çok az bir yüzdesi (%19,2) normal VKİ sınırında iken, %81,2'lik grup fazla kilo veya obeziteyi gösteren VKİ değerlerine sahipti. Bazal metabolizma hızını arttıran tiroid hormonlarınca negatif geri bildirimle azaltılan TSH seviyesi, yetişkinlerde VKİ ile pozitif korelasyon gösterir ve annelerin perikonsepsiyonel VKİ değerleri FT4 seviyeleri ile ters orantılıdır (127).

Annelerdeki yüksek VKİ değerlerinin anne ve yenidoğan tiroid metabolizması üzerindeki etkileri, gebeliğin ilerlemesi ile zaten artan yağ kütlesi nedeniyle belirginleşir ve ötiroid gebelerde bile tiroid metabolizması bozukluklarına neden olabilir (128). Ayrıca, obez ötiroid bireylerde, yağ dokusunda deiyodiniz aktivitesinin değişimi ve daha yüksek FT3, FT3/FT4 oranı ve TSH seviyeleri gözlenir (129). Annelerin normalden fazla kilosu, yenidoğanların %7,7'sinin normalden fazla doğum ağırlığına sahip olmasıyla uyumludur. Ancak bu %7,7'lik oran, annelerdeki yüksek VKİ oranına kıyasla çok daha azdır; bu durum, maternal obezitenin fetal kilo alımı üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğunu bildiren literatüre paraleldir (123). ω9 LC-MUFA ve LC-SFA'ların doğum ağırlığı ile pozitif korelasyonlarının kolostrum kalitesinin koruyucu düzenlenmesinden değil, hipotiroidizmin anne ve yenidoğan ağırlığını zararlı şekilde arttırmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Ancak bu olasılık düşüktür, çünkü yağ asitleri ve doğum ağırlığı arasında gözlenen pozitif korelasyonlar, gondoik asit hariç, suprafizyolojik VKİ değerlerine sahip annelerde artmamış ve aksine bazı gruplarda kaybolmuştur. Toplam kolostrum yağ miktarının, anne VKİ, anne ve yenidoğan tiroid hormon düzeyleri ve yenidoğan doğum ağırlığına göre ayrılan gruplar arasında fark göstermemesi de bu olasılığı azaltmaktadır.

5.3 Tiroid Hormonları, Fötal Adipojenez, Kahverengi Adipoz Doku ve Kolostrum Etkileşimleri

Yukarıda verilen temel bilgilerde, tiroid hormonlarının lipid sentezi ve yıkımının ana düzenleyicileri olduğu, birbirine zıt etkilerle hem yağ asidi sentezini hem de lipoliz ve yağ asitlerinin mitokondriyel ve peroksizomal β -oksidasyonunu uyardıkları belirtilmişti (112, 116). Ayrıca, tiroid hormonlarının enerji ihtiyacına göre, HSL ve ATGL enzimleri ile lipid mobilizasyonu ve trigliserid parçalanmasını sağladığı; erişkinde hipotiroidizmin lipogenezin yavaşlamasına, ancak daha çok lipoliz ve yağ asidi yıkımının baskılanmasına neden olduğu vurgulanmıştı (113, 117, 130). Lipit metabolizması, gebelerde fetüsün metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için fizyolojik değişikliklere uğrar ve anne kanı lipit düzeyleri ilerleyen gebelikte birlikte kademeli olarak artar. Kan lipit seviyeleri doğumdan sonra genellikle doğum öncesi seviyelere geri döner. Lipit artışı, yüksek TSH ancak normal FT4 seviyeleri ile tanımlanan subklinik hipotiroidizmi olan annelerde daha belirgindir (130). Tiroid hormonlarının bazal metabolizmayı hızlandırdığı ve yetişkinde kilo kaybını desteklediği iyi bilinmekle birlikte, anne tiroid hormonlarının yeterli olmayışının fötal adipojenez üzerindeki etkileri sınırlı düzeyde incelenmiştir. Gebe sıçanların antitiroid etkili metimazol ile tedavisi, yavrularda düşük doğum ağırlığına, kolesterol ve yağ asidi alımını düzenleyen genlerin daha az ekspresyonuna ve lipogenezde azalmaya yol açmıştır (131). Bu nedenle, anne hipotiroidizminin yenidoğana zarar vermesini beklemek makul olmakla birlikte, annedeki yüksek TSH düzeylerinin lipolizi uyarması ve bu sayede fetüse ulaşan yağ asitlerini ve kolostruma salgılanan bazı yağ asitlerinin düzeylerini arttırarak, zararlı etkileri kısmen azaltması söz konusu olabilir. Nitekim TSH, adipositler ve hepatositler dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak ve tiroid dokusu üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak, lipolizi ve kolesterol sentezini uyarabilir (130). Ayrıca TSH, kahverengi yağdaki deiyodinaz enzimlerini güçlü şekilde arttırır ve böylelikle dolaşımdaki FT4'ün FT3'e dönüşümünü hızlandırır (132). FT3, kahverengi adipoz dokuda kısa ve uzun zincirli açıl-karnitinleri ve termojenez için yağ asitlerinin β -oksidasyonunu uyarır (133).

Bu nedenle, tiroid hormonları yetişkinin ve özellikle yenidoğanın soğuk adaptasyonunda rol oynar; FT3 termojenik ayrışmayı (uncoupling, mitokondriyel metabolizmanın üretilen enerjinin ATP sentezi yerine ısı oluşturmak üzere değiştirilmesi) uyarır; ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların daha yüksek TSH seviyelerine sahip olması bir adaptasyon mekanizması olarak değerlendirmektedir (134). İyot eksikliği ve hipotiroidizmin yaygın olduğu bölgelerde yürütülen çalışmalar bu varsayımı desteklemektedir. Doğu Himalayalar'da, %56,8'inde iyot yetersizliği ve %24,5'inde tiroid rahatsızlığı bulunan kadınlar incelendiğinde, subklinik hipotiroidizmi olan annelerin bebeklerinde hipotermi ve solunum sıkıntısı oranları ötiroid annelere göre çok daha yüksek bulunmuştur (135). Ancak, tiroid hormon yetersizliği nedeniyle yenidoğanın soğuğa karşı azalan adaptasyonu, besinsel faktörler ile kısmen kompanse edilebilir. Bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır ve büyük oranda hayvan deneyleri ile sınırlıdır. Örneğin, doğumdan sonra yüksek yağlı diyet ile beslenme, kuzularda FT4 seviyelerini arttırır, emziren domuz yavrularında kolostrum alım miktarı ile kan tiroid hormon seviyeleri pozitif korelasyon gösterir ve bu etkilere ölüm oranlarında azalma ve daha iyi büyüme eşlik eder (136, 137).

Tiroid hormonlarının kolostrum yağ asitleri üzerindeki etkileri, toplam yağ miktarını değiştirmekten çok, seçici gerçekleşebilir. Erken çalışmalar, süt veren sığırlara tiroksin aktivitesine benzer tiroprotein verilmesinin 12, 14 ve 16 karbon zincir uzunluğundaki yağ asitlerini azalttığını, 18 karbon uzunluğundaki yağ asitlerini arttırdığını ve oleik asitte %80 oranında artışa yol açtığını göstermiştir (138). Bu bulgu, FT3 enjekte edilen sıçanlarda stearik asidi oleik aside dönüştüren SCD1/ Δ 9 desaturaz aktivitesinin hızlı ve belirgin şekilde yükseldiğini gösteren deneylerle örtüşmektedir (139). Bu çalışmada oleik asit, genel grupta doğum ağırlığıyla korelasyon göstermeyen tek ω 9 VLCFA idi. Oleik asit seviyelerini etkileyen koşulların, oleik asidin elongasyonu ile sentezlenen diğer ω 9 VLCFA'ları da etkileyeceği düşünülerek, bu çalışmada elde edilen sonuçların çelişkili olduğu varsayılabilir. Ancak bu durum, oleik asidin diğer ω 9 VLCFA'lara oranla kolostrumda çok daha fazla bulunması; bu nedenle, tiroid hormon yetersizliklerinin miktarı daha düşük olan ω 9 yağ asitlerinde yol açtığı değişikliklerin yüzde değerleri daha çok etkilemesi ve istatistiksel farkları belirginleştirmesinden kaynaklanabilir.

5.4 Elongaz Enzimlerinin Karşılıklı Yedeklilik Özelliği, Soğuk Adaptasyonunda, Dermal ve Nöral Dokularda Görevleri

Karbon donörü olarak malonil-KoA'yı kullanan ve her döngüde bir yağ açıl-KoA molekülüne iki karbonlu bir ünite ekleyerek LCFA ve VLCFA zincir uzatımı sağlayan elongaz enzimlerinin insan genomunda yedi farklı tipi kodlanmıştır. Bunlardan ELOVL1, ELOVL3 ve ELOVL6, ω 9 LC-MUFA'lar dahil olmak üzere yalnızca tekli doymamış veya doymuş yağ asitlerini uzatabilir. Elongazlar karşılıklı yedeklilik (mutual redundancy) gösterir, yani farklı elongazlar aynı zincir uzatma reaksiyonlarını katalize edebilir (26). Burada ELOVL1 ve ELOVL3 enzimleri ELOVL7 ile ve ELOVL3 enzimi ELOVL1 ve ELOVL7 ile eşdeğer fonksiyonlara sahiptir. Elongaz ekspresyon seviyeleri endokrin mekanizmalarla kontrol edilir ve diyetle bağlı olarak değişebilir. VLCFA'lar, beyin ve eter fosfolipitleri gibi karmaşık lipidlerin yapısına katılır; eter fosfolipidler deride mikrobiyal patojen invazyonunu, su kaybını ve inflamasyonu engelleyen cilt bariyerleri oluşturur (26).

ELOVL3 veya ELOVL6 geninin susturulduğu deney hayvanlarında, deri lipid bileşimi ve insülin metabolizmasında bozulmalar gözlenmiştir. Örneğin adipoz, hepatik ve serebral dokuda yoğun eksprese edilen ELOVL6 enziminin fonksiyon kaybı, bu dokularda stearik asit seviyesini azaltırken, palmitik asidi artırır (140). Yine adipoz ve hepatik dokularda ve ayrıca deride yüksek oranda sentezlenen ELOVL3, 24 karbona kadar olan yağ asidi zincir uzamasında hız sınırlayıcı adımı katalize eder ve soğuğa uyum sırasında kahverengi adipoz dokuda ileri seviyede artar (141). ELOVL3 geninin susturulduğu deney hayvanlarında ise adipoz doku kütlesi, adipoz ve hepatik doku trigliseritleri azalır ve soğuğa karşı izolasyon bozulur. Bununla birlikte, ELOVL3 geni susturulan bazı fare suşlarında C20 ve C22 VLCFA birikimini gösteren çalışmalar da vardır (142). İlk bakışta çelişkili gözükken bu sonuçlar, karşılıklı yedeklilik özelliği nedeniyle bir ELOVL enzim kaybının diğerinin sentezini güçlü şekilde uyarmasından kaynaklanabilir.

Memeli hücreleri, yağ asitlerinin hidrokarbon omurgasına 5., 6. ve 9. pozisyonlarda C=C çift bağları ekleyen açıl-KoenzimA desatüraz enzimleri içerir ve

sırasıyla $\Delta 5$, $\Delta 6$ ve $\Delta 9$ desatürazlar olarak adlandırılır. $\Delta 5$ ve $\Delta 6$ desatürazlar yağ asidi desatürazlar (Fatty Acid Desaturase, FADS) olarak tanımlanırken, $\omega 9$ yağ asitlerini üreten $\Delta 9$ desatürazlar ayrıca stearoil-KoA desatürazlar (SCD'ler) olarak da adlandırılır. İnsanlarda SCD1 tüm dokularda ve SCD5 pankreas ve beyin dokularında eksprese edilir. SCD1 genleri susturulan farelerde triaçilgliserol, kolesterol, balmumu esterleri ve cilt lipitlerinde ciddi şekilde tükenir ve soğuğa karşı belirgin intolerans geliştirirler (141). Aşağıdaki bölümlerde, önce ölçülen $\omega 9$ LC-MUFA seviyeleri dünya literatürü ile kıyaslanacak, ardından bu tez çalışmasının ana odağını oluşturan $\omega 9$ LC-MUFA'ların ve özellikle erusik asidin fetal ve erken neonatal gelişim açısından görevleri ayrı ayrı ele alınacaktır. Son olarak LC-SFA'ların benzer fizyolojik işlevler açısından etkileri topluca tartışılacaktır.

5.5 Belirlenen Kolostrum $\omega 9$ VLCFA Seviyelerinin Dünya Literatürü ile Karşılaştırılması

Bu çalışma, en bol bulunan yağ asidinin $\omega 9$ oleik asit olduğunu göstermiştir ve bu sonuç daha önceki yayınlar ile uyumludur (16, 143, 144). Oleik asidin en önemli diyet kaynakları arasında zeytin, zeytin ve susam yağı yer alır. Bu çalışma ayrıca, genel diyet kaynakları sınırlı olan $\omega 9$ gondoik, erusik ve nervonik asitleri tüm kolostrum örneklerinde saptayabilmiştir. Bunlardan gondoik asit fıstık ve jojoba yağında, erusik asit kolza ve hardal yağı gibi turpgillerde (*Brassicaceae*), nervonik asit az miktarda hardal yağında ve çok daha yüksek oranda tıbbi bitkilerde bulunmaktadır. Bu çalışmada kolostrum örneklerinde Asya ülkelerine benzer miktarlarda erusik asit ölçülmesi, Türk toplumunda bu yağ asidinden zengin diğer turpgillerin (lahana, karalahana, v.b.) sık tüketilmesinden kaynaklanabilir. Tez çalışmasının girişinde açıklandığı üzere $\omega 9$ yağ asitlerinin fizyoloji ve fizyopatolojideki rolleri sınırlı düzeyde araştırılmış, hatta bazılarının sadece zararlı olduklarına dair genel kabul dolayısıyla faydaları incelenmemiştir. Ancak son yıllarda artan çalışmalar, $\omega 9$ LC-MUFA'ların kemik yoğunluğunu azaltarak osteoporozu engellemesi ve antimikrobiyal etkiler ile ağız sağlığını koruması gibi beklenmedik etkilerini ortaya koymaktadır (145, 146). $\omega 9$ LC-MUFA'lardan oleik ve nervonik asidin zararlı olduğuna dair genel bir kabul olmamakla birlikte, bu yağ asitlerinin olası faydaları ağırlıklı olarak yine son

yıllarda çalışılmaktadır. Örneğin, oleik asidin LDL kolesterolü azaltması, HDL kolesterolü arttırması ve antienflamatuvar özellikleri ile ateroskleroz riskini azaltabileceği belirtilmektedir (147).

5.6 ω9 Yağ Asitlerinin Hipotermi, Fötal ve Erken Neonatal Gelişimdeki Rolü

5.6.1 Oleik asit

5.6.1.1 Oleik asit ve kahverengi adipoz doku aktivasyonu

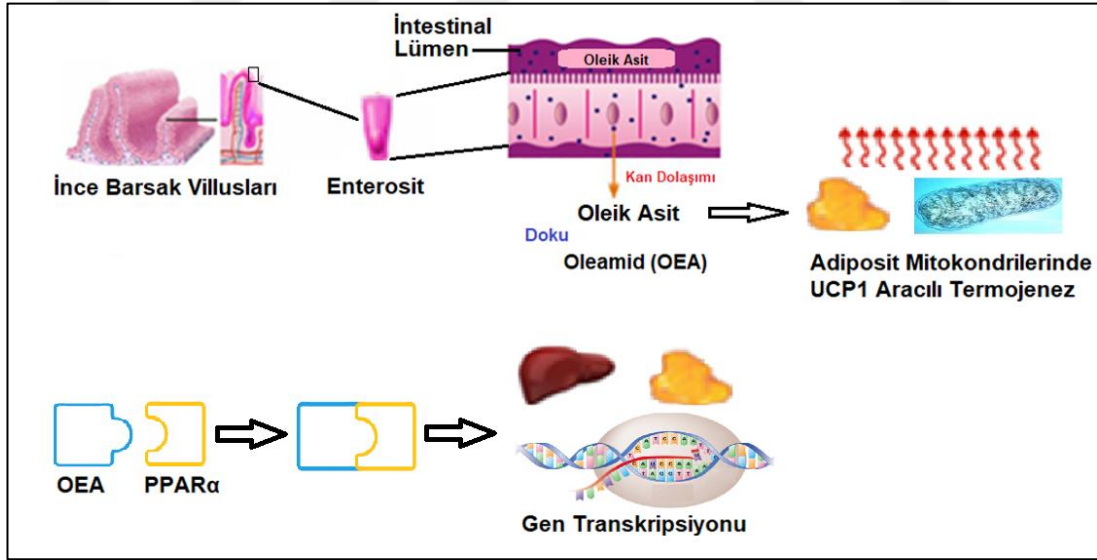
Oleik asidin tüm grupta ve TSH değerleri düşük yenidoğanlarda, obez annelerde ve en çok da FT4 değerleri düşük annelerde, anne yaşı ile negatif korelasyon göstermesi aynı sebebe bağlı olabilir. Bu korelasyonlar birlikte ele alındığında, oleik asidin üretimi ve kolostruma salgısının uygun tiroid hormon seviyeleri gerektirdiği ve obez veya nispeten yüksek yaştaki annelerde daha sık gözlenen hipotiroidizm koşullarında kompensatuar olarak arttırılamayacağı düşünülebilir. Bu öngörü, tiroksin benzeri bir preparatla tedavinin, kolostrum oleik asit seviyelerini belirgin şekilde yükselttiğini gösteren çalışmalarla uyumludur (138). Oleik asit diyetle alındıktan sonra ince barsak villus enterosit hücrelerince emilir, amid grubu bağlanarak oleamid'e dönüştürülür; oleamid hepatosit ve adiposit hücrelerinde PPARα (Peroxisome Proliferator Activating Receptor-α) transkripsiyon faktörüne bağlanarak gen transkripsiyonu ve adipoz doku yağ asitlerinin mitokondriyel oksidasyonunu başlatır (Şekil 20). Kahverengi adipoz dokuda, oleik asit trigliseritlerin açıl kısımlarında bulunan birincil yağ asididir ve emziren sıçanlara uygulandığında UCP1 aracılı termojenezi artırır (148, 149).

Oleik asit, UCP1 aktivasyonunu tam kapasite ile sağlayabilir ve kahverengi adipoz dokunun termojenik uyarımını başlatan pivotal reseptör GPR3'ün aktivatör ligandıdır (150, 151). Bu nedenle, tiroid hormon eksikliği olan yenidoğanların oleik asit takviyesinden özellikle yararlanabileceğini düşünmek makul bir öngörü olacaktır. Norveç'te yapılmış bir çalışmada, orta zincirli doymuş yağ asitlerinin infant büyümesi ile negatif ve oleik asit ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (152). Ayrıca, pek

çok çalışma ile kanıtlandığı üzere, sezaryen doğuma göre daha fizyolojik olan vajinal doğum yapan anne sütündeki oleik ve erusik asit miktarı, sezaryen doğum yapanlara göre daha fazladır (153).

5.6.1.2 Oleik asidin oksidatif hasar, enflamasyon ve insülin direncini azaltıcı özellikleri

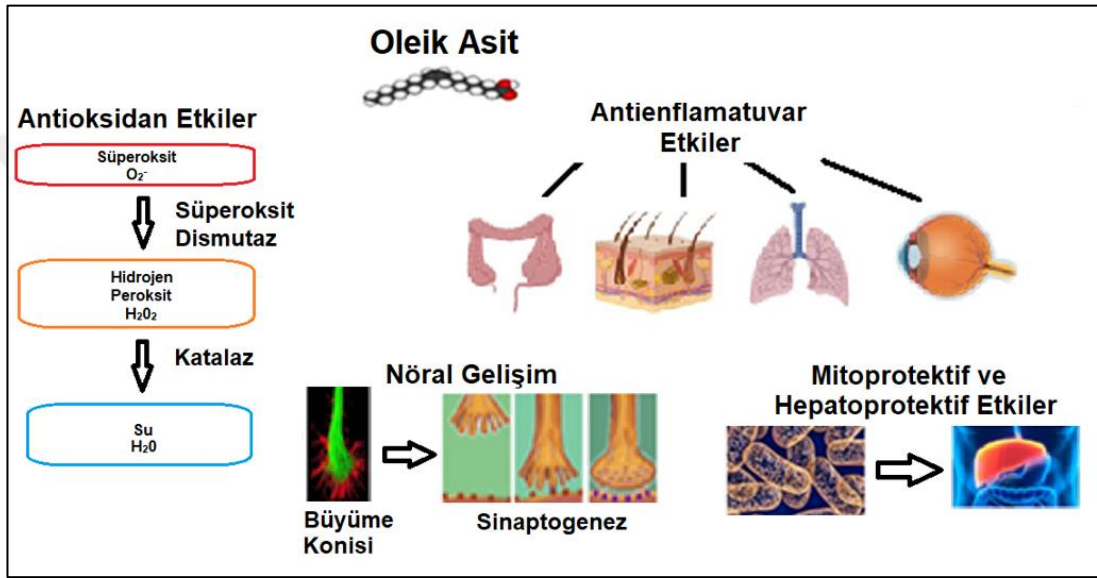
Oleik asit, Şekil 21’de özetlendiği üzere, katalaz, bakır/çinko süperoksit dismutaz, manganez süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimleri artırarak serbest oksijen radikallerine karşı hücre savunmasını artırır, bu sayede mitoprotektif ve hepatoprotektif etki gösterir, sinaptogenez başta olmak üzere nöral gelişimi destekler ve vasküler, oftalmik, dermal, pulmoner ve intestinal dokularda enflamasyonu baskılar. Oksidatif strese maruz bırakılan damar endotel hücrelerinde, oleik asidin malondialdehid seviyesini azalttığı, proteinler hariç intrasellüler antioksidan tiol moleküllerinin en bol kaynağı glutatyon’u ve glutatyon döngüsünü sağlayan glutatyon redüktaz ve peroksidaz enzimlerini yükselttiği saptanmıştır (154).



Şekil 20. Oleik asit emilimi ve oleamid aracılı metabolik düzenlemeler

Alkolden bağımsız hepatosteatoz (Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH), son yıllarda artan obezite nedeniyle giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunudur ve insülin direnci ile ilişkilidir. Bu hastalık, karaciğer hücrelerinin *in vitro* ortamda aşırı doz

palmitik aside maruziyeti ile modellenenebilir ve oleik asik bu koşullarda antioksidan özellikleri ile mitokondriyal hasarı önler ve *in vivo* modellerde de NASH gelişimini yavaşlatır (155). Oleik asit ile ilgili olarak 67 klinik çalışmayı değerlendiren bir meta-analiz, oleik asit takviyesi kullananlarda kan lipit profilinin iyileştiğini ve antioksidan kapasitenin arttığını ortaya koymuştur (156). Bu gözlemler, obezitenin insülin direnci ile ilişkisiyle ve anne sütüyle beslenen bebeklerde obezite riskinin azaldığını gösteren çalışmalarla örtüşmektedir.



şekil 21. Oleik asidin antienflamatuvar, sinaptogenez uyarıcı, mitoprotektif ve hepatoprotektif etkileri

5.6.1.3 Oleik asidin nöral gelişimdeki rolü

Kolostrumdaki oleik asit özellikle fosfolipitlerle kompleks oluşturur (25, 143, 144). Amfifilik, yani hem su hem de yağda çözünen fosfolipidler, hücre zarlarından ve kan beyin bariyerinden daha yoğun geçer, beyin dokusunun temel bileşenlerini oluşturur ve bu nedenlerle, oleik asit hem diyet hem de endojen sentez aracılığı ile beyin gelişimine önemli katkılar sağlar. Örneğin, yenidoğan beyin dokusu erişkinden farklı olarak kan dolaşımında yağ asidi taşıyan albümini bünyesine katabilir ve albümin doğum sonrası hızlı beyin gelişimi sırasında astrositlerde $\Delta 9$ -desatürasyonu uyararak oleik asit sentezletir (157). Astrositlerde sentezlenen oleik asit, nöronlar sinaps yapacağı hedefi belirleyen büyüme konilerine geçer. İnsan sütündeki en bol

bulunan yağ asidi-amid kompleksi, oleik asit-amid veya diğer adı ile yukarıda belirtilen oleamid'tir. Oleamid uygulanan yeni doğan farelerin, uygulanan tüm kognitif testlerde %48 ile %113 arasında değişen oranlarda daha iyi puan aldığı, öğrenme merkezi hipokampusta hücre çoğalmasının arttığı ve sinaptogenezi sağlayan sinoptofizin ve PSD95 proteinlerinin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (158).

Nöron kök ve progenitor hücrelerinin çoğalması ve sağ kalımı için kritik görevleri olan TLX/NR2E1 transkripsiyon faktörünün hangi ligandı bağladıktan sonra aktiflendiği uzun yıllar belirlenememiş, 2022'de yayınlanan bir çalışma ile oleik asidin bu faktörün spesifik aktivatörü olduğu ortaya konmuştur (159). Son olarak oleik asit, süt içerisindeki α -laktalbümin proteini ile birlikte degradasyona dirençli kompleks oluşturarak kanser hücreleri üzerine sitotoksik etki gösterir (160, 161). Anne sütü ile beslenen çocuklarda kanser gelişim oranlarının daha düşük bulunması göz önüne alındığında bu bulguların önemi anlaşılabacaktır. Tüm bu gözlemler bağlamında, en fazla kolostrumda bulunan oleik asidin, yenidoğanda ve bebeğin devam eden gelişiminde termoregülasyon, metabolizma, nöronal çoğalma, sağ kalım ve sinaptogenez, antioksidan, antienflamatuvar ve antikanser etkiler ile önemli faydalar sağladığını belirtmek uygun olacaktır.

5.6.2 Gondoik asit

5.6.2.1 Gondoik asidin lipid metabolizması, pankreas β hücreleri ve hepatositler üzerindeki etkileri

Çalışmamızda oleik asitten sonra en yüksek miktarda saptanan ω 9 LC-MUFA gondoik asittir ve bu bulgu yine gondoik asidin en çok kolostrumda bulunduğu ve seviyesinin laktasyon ilerledikçe azaldığını bildiren çalışmalar ile uyumludur (24). Gondoik asit için insan sağlığına yönelik zararlı veya faydalı olabileceğine dair farklı yayınlar bulunmakla birlikte, zararlı olduğunu savunan çalışmalar genellikle indirekt çıkarımlar ile ilişkilidir. Gondoik asit, pelajik zonda, yani zararlı ağır metal birikimi daha az ve okyanusların sahil veya deniz tabanına yakın olmayan bölgelerinde yaşayan balıklarda yüksek miktarlarda bulunur (162). Hepatosit hücrelerinde yapılan

araştırmalar gondoik asidin, yine balıklarda bulunan $\omega 3$ yağ asitleri ile sinerjik etki göstererek kolesterol ve lipid birikimini azalttığını saptamıştır (162). Bu sonuçları destekleyen *in vivo* bir araştırma, karaciğer yağlanması modelinde bitkisel bir benzil-izokinolin olan berberin'in yağlanma ve hasarı azalttığını ve bu etkilere gondoik asit seviyelerindeki artışın eşlik ettiğini göstermiştir (163).

Ayrıca gondoik asit, insülin salgılayan pankreas β hücrelerinde yüksek doz palmitatın lipotoksik etkilerini engeller (164). Bu veriler klinik çalışma bulgularına paraleldir. Premenapozal 1.443 kadını incelemiş bir araştırmada, serum fosfolipidlerdeki oleik ve gondoik asit seviyelerinin VKİ ile negatif korelasyonu bildirilmiştir (165). Gondoik ve oleik asidin kolostrumdaki birlikteliği göz önüne alınırsa, bu sonucun anne sütü ile beslenen bebeklerde obezite riskinin azalması ile paralel olduğu düşünülebilir. Gondoik asidin hepatotoksisiteyi azaltan diğer etkileri de vardır. Karaciğer retiküloendotelyal sistem Kupffer hücreleri, hücre debrisini, opsonizasyonla inaktive edilmiş bakterileri ve yabancı partikülleri fagosite ederek dolaşımdaki kanı filtre eder. Ancak bu hücrelerin aşırı aktivasyonu karaciğer hasarına ve sistemik enflamasyona neden olur. Örneğin, sepsiste bakteriyel membran lipopolisakkaridlerinin Kupffer hücrelerini aşırı uyarması karaciğer ve multiorgan yetmezliğine sebep olan enflamatuvar yolakları tetikler. Lipopolisakkaridlerin Kupffer hücrelerinde reaktif oksijen türlerini (ROS) arttırarak ve PKC /ERK/STAT3 sinyal yolağını aktive ederek karaciğer hasarına yol açtığı, gondoik asidin her iki süreci baskılayarak ve antioksidan gen ekspresyonunu arttırarak bu hasarı engellediği gösterilmiştir (166).

5.6.2.2 Gondoik asidin cilt bütünlüğü, allerji riski ve viruslar üzerindeki etkileri

Gondoik asit yenidoğan cilt sağlığı açısından da koruyucu işlev gösterebilir. Dermisin alt tabakasındaki konnektif doku 18 ve daha az karbonlu yağ asitlerini sentezlerken, üst dermisteki papiller retikulumda hem 18'den kısa hem de 20 karbondan uzun zincirli yağ asitleri üretilir ve bunların önemli bir oranı gondoik asittir (167). Cilt yüzeyindeki nötral lipid fraksiyonu 1-O-alkildia il gliserol olarak tanımlanmış ve ana açıl komponente katılan yağ asidinin %61 oran ile gondoik asit

olduğu belirlenmiştir (168). Alerji ve atopi, bebeklerin önemli sağlık sorunları arasında yer alır ve anne sütü ile beslenen bebeklerde atopik cilt reaksiyonlarının daha az olduğu ortaya konmuştur. Yenidoğan kordon kanı örneklerinde, gondoik asidin atopik cilt reaksiyonlarını başlatan en önemli faktörler olan IgE ve çözünür düşük afiniteli IgE reseptörü sCD23 ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (169).

Ayrıca gondoik ve oleik asit Veziküler Stomatit Virüsü ve Sindbis Virüsü gibi zarflı virüsleri inaktive edebilir (170). Dolayısı ile gondoik asit, hem deri bütünlüğünü koruyarak hem de antiviral etkilerle ciltten geçebilecek infeksiyöz etkenleri engelleyebilir. Tüm göz dokuları, embriyogenez sürecinde dermal dokularda olduğu gibi ektoderm tabakasından gelişir. Katarakt oluşumunun en büyük risk faktörü ilerleyen yaştır ve lens dokusu avasküler ve hücreden fakir yapısı ile oksidatif strese dayanıksızdır. Bu nedenle lens, yaşlanma ve oksidatif stres çalışmaları için yön göstericidir. Lens dokusunda yapılan çalışmalar, erişkin lens örneklerinde gondoik asidin bulunduğunu, fakat yaşlanmayla birlikte azaldığını ve ileri yaşlarda tamamen kaybolduğunu ortaya koymaktadır (171). Yukarıda belirtildiği üzere gondoik asidin belirgin antioksidan etkileri vardır ve genç lens dokularında daha fazla oluşu göz sağlığı için potansiyel koruyuculuğuna işaret etmektedir.

5.6.2.3 Gondoik asidin nöroprotektif ve nöral karsinogenezi baskılayıcı potansiyeli

Gondoik asidin, nöroprotektif ve nörogelişimsel potansiyel faydalarına işaret eden çalışmalar da mevcuttur. Asetilkolin esteraz enzimi, öğrenme ve hafızanın başlıca nörotransmitter'i olan asetilkolin yıkımından sorumludur ve Alzheimer tedavisinde en fazla yarar gösteren ilaçlar bu enzimin inhibitörleridir. Saflaştırılmış asetilkolin esteraz enzimi üzerinde denenen yağ asitleri arasında en potent inhibitör etkiye sahip bulunanlar gondoik asit türevleridir (172). Quaking (titreyen) fareler, spontan epileptik nöbet ve hareketle başlayan tremor geliştiren ve myelin sentezleyen oligodendrosit hücrelerinin gelişimini durduran qkI gen mutasyonu taşıyan özel bir fare suşudur. Bu farelerin miyelin içindeki ω 9 gondoik, erusik ve nervonik asit seviyelerinin ileri derecede azaldığı saptanmıştır (173). Bu veriler birlikte ele

alındığında, gondoik asidin yenidoğanın nörokognitif gelişimi açısından katkı sağlayabileceği öngörülebilir.

Gondoik asidin, santral sinir sistemi kanserlerinin yayılımını azaltabileceğine işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, erken dönem nüks görülmeyen glioblastoma hastalarının kan gondoik asit seviyeleri, erken dönemde nüks gösteren hastalardan daha yüksektir (174). Benzer şekilde, çevre dokuları invaze etmeyen hipofiz adenomları içerisinde invaziv olanlarla kıyasla daha fazla gondoik asit bulunur (175).

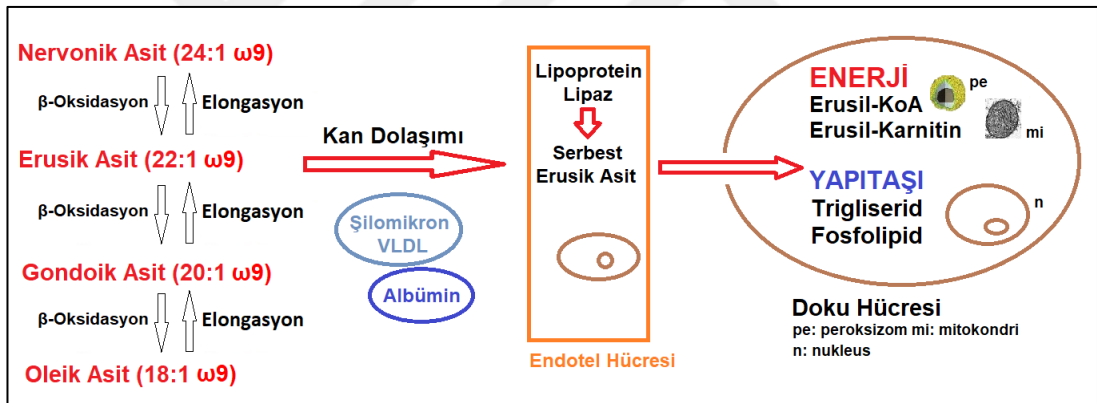
5.6.2.4 Gondoik asidin kemik sağlığı ve genel sağlık açısından olası faydaları

Son olarak gondoik asidin, kemik gelişimi ve genel insan sağlığı açısından da kayda değer katkıları söz konusu olabilir. Ratlarda ooferektomi ile osteoporoz modeli oluşturulduğunda, kemik iliği içerisinde gondoik asit seviyelerinin belirgin şekilde azaldığı ve kemik rezorpsiyon düzeyini gösteren CTX-1 (C-Terminal Telopeptide of Type 1 Collagen) proteini ve gondoik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu ortaya konmuştur (176). Dolayısı ile, insan hayatı boyunca devam eden kemik rezorpsiyon ve depozisyon döngüsünde gondoik asit, rezorpsiyon hızını azaltarak kemik yoğunluğunu destekleyebilir. Yukarıda vurgulanan gondoik asidin antienflamatuvar etkileri yaşam süresi boyunca da koruyucu olabilir çünkü süregelen enflamasyon çok farklı hastalıklara bağlı yaşam süresindeki azalmanın en önemli sebeplerinden biridir. Nitekim, 3 yıl boyunca 50 yaş ve üzerindeki 4.062 kişinin incelendiği epidemiyolojik bir çalışmada doymuş yağ asitleri ve mortalite hızı arasında pozitif korelasyon, gondoik asit ve mortalite arasında negatif korelasyon belirlenmiştir (177). Bu sonuçlar, gondoik asidin antienflamatuvar etkilerine ek olarak hücresel oksidatif stresi azaltıcı özellikleri ile de ilişkili olabilir.

5.6.3 Erusik asit

5.6.3.1 Erusik asidin endojen ve eksojen kaynakları

Erusik asit insan vücudunda, elongaz enzimleri ile zincir uzama ve β -oksidasyonla zincir kısalma aşamaları ile endojen sentezlenebildiği gibi (Şekil 22), hardal ve bayır turbu gibi turpgillerin veya tıbbi bitkilerin tüketilmesi ile eksojen kaynaklardan alınabilir. Kanda albümine bağlı şilomikron'lar veya VLDL (Very Low Density Lipoprotein, Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein) aracılığı ile taşınan erusik asit, damar endotel hücrelerinde lipoprotein lipaz ile serbestleştirilerek doku hücrelerine alınır. Erusik asit hücre içerisinde Koenzim A'ya (KoA) bağlandığında peroksizomlarda, karnitin'e bağlandığında mitokondrilerde β -oksidasyon ile metabolize edilir veya triaçil gliserol ve fosfolipid moleküllerinin yapısına katılır (Şekil 22).



Şekil 22. Erusik asit sentezi, hücrelere transferi ve metabolizması

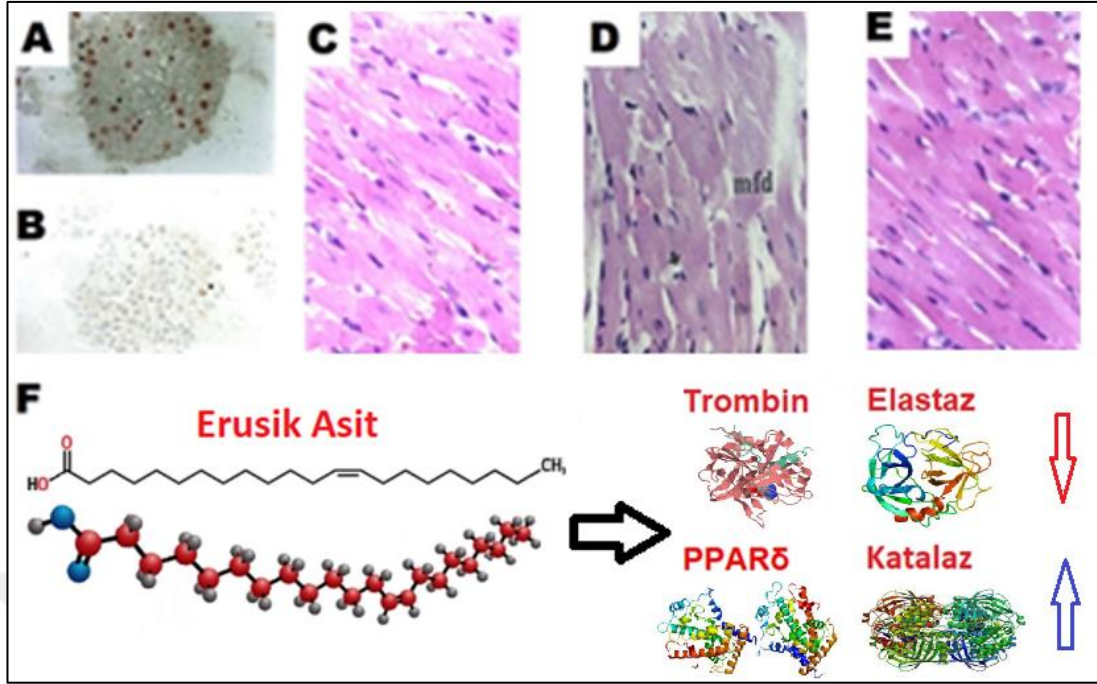
5.6.3.2 Kolostrum erusik asit düzeylerine dair uluslararası veriler

Dokuz ülkede yapılan bir çalışma, Asya ülkelerinde anne sütü erusik asit düzeyinin diğer ülkelerden ortalama sekiz kat yüksek olduğunu bildirmiştir (16). Preterm (38. gebelik haftasından önce) ve term (gebeliğin 38. ve 42. haftaları arasında) doğum yapan annelerin süt örnekleri karşılaştırıldığında, preterm anne sütü örneklerinde erusik asit değerlerinin laktasyonun ilk ayı boyunca term anne sütü örneklerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, erusik asidin prematüre bebeklerin gelişiminde potansiyel biyolojik faydalarını

düşündürmektedir (23, 24). Sunulan tez çalışmasında tüm örneklem grubunda erusik asit yüzdesi oleik asitten çok daha düşük olmasına rağmen, bu değerler büyük değişkenlik göstererek %1,08'e kadar ulaşmıştır. Bu değer, 145,7 µg/ml veya 430,3 µM eşittir ve insanlarda adrenolökodistrofi (ALD) tedavisi için kullanılan erusik asit terapötik kan konsantrasyonlarının 125 ile 160 µM arasında değiştiği göz önüne alındığında biyoaktif etkileri olacağı öngörülebilir (19).

5.6.3.3 Erusik asit hakkında hatalı genellemeler ve sebepleri

Erusik asit uzun yıllar boyunca sadece toksik bir bileşen olarak kabul edilmiş ve diğer etkileri çok az araştırılmıştır. Bunun iki temel sebebi vardır. İlki, İspanya'da 1980'li yıllarda erusik asit içeren bayır turbu yağı tüketenlerde ölümler görülmesi; ikincisi erusik asitin ratlarda kardiyotoksik etki göstermesidir. Ancak, pek çok prelinik ve klinik çalışma erusik asit hakkındaki olumsuz yargıların büyük ölçüde yanlış olduğunu kanıtlamaktadır: 1- İspanyol toksik yağ sendromu olarak adlandırılan ölüm olayları detaylı incelendiğinde, ölümlerin erusik asit ile alakası olmadığı, besin olarak tüketilen yağların aslında makine yağı olarak kullanılmak üzere toksik boyalar ile rafine edildiği belirlenmiştir. 2- Ratların peroksizom metabolizmasının farelerden bile belirgin farklı olduğu, primat çalışmalarında erusik asidin kardiyak toksisite geliştirmediği ortaya çıkmıştır. 3- En önemlisi, uzun yıllardır ALD hastalarında kullanılan erusik aside bağlı kardiyak toksisite bildirilmemiştir (19, 20). Erusik asidin potansiyel faydaları Şekil 23'te özetlenmiştir ve aşağıda detaylandırılacağı üzere, glioblastoma hücre çoğalmasını baskılar (A, B), doksorubisin kardiyotoksitesini azaltır (C, D, E), proenflamatuar trombin ve elastaz enzimlerinin seviyesini düşürür (19-22).



Şekil 23. Erusik asidin antikanser ve kardiyoprotektif etkileri ve ilişkili enzimler

5.6.3.4 Erusik asidin doğum ağırlığı ile korelasyonu ve genel metabolik etkileri

Erusik asidin doğum ağırlığı ile pozitif korelasyonunu sağlayan faktörlerden biri, trigliserit hidrolizi yoluyla yağ asitlerini serbestleştiren LPL enzimi olabilir; çünkü erusik asit açısından zengin yağ ile beslenen sıçanlarda kalp, karaciğer ve yağ dokusu LPL aktivitesi artar (178). Ancak HSL aktivitesi, aynı dokularda erusik asit tedavisi ile değişmez hatta azalabilir. Çalışmanın yazarları, ikinci olguyu, uzun süreli erusik asit ile beslenme sonrasında sıçanlarda kardiyak lipidozisin gerilemesi ile ilişkilendirmiştir. Bu önerme doğru olabilir ve sıçanların erusik asit kardiyotoksitesine karşı en duyarlı canlılar arasında olduğu düşünülürse, süregelen erusik asit maruziyetinin kendi toksisitesini dahi sınırlama ihtimali vardır. Daha önemli bir husus, sıçanlar yüksek erusik asit seviyeleriyle gebelik döneminde beslenirse, kardiyak, hepatik ve adrenal lipidoz geliştirmez (179). Tüm bu özellikler, erusik asidin fizyolojiyi bozmadan fetal ve postnatal yağ birikimini arttırabileceğini göstermektedir.

Erusik asidin metabolik faydalarına işaret eden preklinik bir çalışma agouti geni mutant olan KK-Ay farelerinde gerçekleştirilmiştir (180). Farelerdeki agouti geni ve insanlardaki homoloğu mutasyona uğradığında, obezite, insülin direnci, diyabet ve cild melanizasyonunda bozulma görülür. KK-Ay fareleri erusik asitten zengin hardal yağı ile beslendiğinde, obezite ve insülin direnci gelişiminin büyük oranda baskılandığı ve doku kültüründe mezenşimal hücrelere erusik asit uygulandığında adiposit genlerinin baskılandığı ve osteosit farklılaşma genlerinin arttığı görülmüştür. Bu bulgular, kolostrum ve anne sütü ile beslenen bebeklerde obezite riskinin azaldığı ve kemik gelişiminin daha iyi gerçekleştiğine dair sonuçlarla uyumludur.

5.6.3.5 Erusik asit ve erusik asit içeren tıbbi bitkilerin antienflamatuvar ve otoimmün hastalıkları sağaltıcı özelliği

Erusik asit, camelina (ketencik bitkisi) çekirdeklerinde yüksek ve boraj (borage, hodan veya arı bitkisi) yağında çok yüksek düzeyde bulunur. Hodan yağının çift kör klinik çalışmalarda romatoid artrit üzerinde terapötik etkisi kanıtlanmış ve bu etkinin TNF α seviyesini düşürmesi ile alakalı olabileceği öne sürülmüştür (181). Otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritematozis (SLE) atakları hamilelik esnasında alevlenebilir ve seyri ağırlaşabilir. Sağlıklı ve SLE hastası olan gebe kadınlar kıyaslandığında, erusik asit düzeylerinin hasta olanlarda daha düşük olduğu, hastalar arasında erusik asit seviyesi karşılaştırıldığında daha yüksek erusik asit seviyeleri olanlarda kliniğin daha iyi olduğu gözlenmiştir (182). SLE hastası kadınlardan elde edilen immün hücreler üzerinde yürütülen *ex vivo* deneylerde fizyolojik erusik asit dozlarının SLE'den sorumlu CD8 ve bellek CD8 T lenfosit aktivasyonunu azalttığı ve SLE modeli geliştirilmiş hamile deney hayvanlarında hastalık gelişimini durdurduğu kanıtlanmıştır (182). Yenidoğanlarda ve bebeklerde otoenflamatuvar, otoimmün ve allerjik hastalıklara azımsanmayacak oranlarda rastlanır. Ayrıca, enflamasyon bir primer hastalık sebebi olduğu gibi, yenidoğanların ve bebeklerin intestinal, pulmoner ve diğer dokularında gerçekleşen enfeksiyonların sebep olduğu hasarı artırır. Dolayısıyla, kolostrumdaki erusik aside erken dönemde ve fizyolojik seviyede maruziyet bu hastalık risklerinin azaltılması açısından fayda sağlayabilir.

5.6.3.6 Erusik asit içeren tıbbi bitkilerin probiyotik ve enterokolit engelleyici özellikleri

Farklı ülkelerin folklorik tıbbında yaralar, ülser ve enflamatuvar göz hastalıkları için kullanılan ketencik yağı, prelinik modellerde enflamatuvar kolite bağlı diyare gelişimini azaltır, serum salgısal IgA seviyesini ve intestinal mikroflorada probiyotik *Lactobacillus* and *Lachnospiraceae* kolonizasyonunu artırır (183). Erusik asit spesifik olarak, insanda probiyotik faydaları gösterilmiş *Lactobacillus johnsonii* N6.2 suşunun bağırsak kolonizasyonunu teşvik eder (184). Ketencik yağı, farklı psikik streslere eşzamanlı maruziyetle oluşturulan irritabl bağırsak sendromu modelinde, kalın bağırsak ve beyin dokularında antioksidan glutatyon peroksidaz enzim miktarını arttırmış ve hafıza işlevlerindeki bozulma, depresyonu ve anksiyeteyi engellemiştir (185). Bu bulgular, yenidoğanlarda morbid ve mortal seyredebilen ve prematüre bebeklerde daha sık görülen nekrotizan enterokolit için önemlidir ve erusik asidin neden kolostrumda yoğun olduğu ve prematüre doğum yapan annelerde neden daha da çok yoğunlaştığı hakkında ipuçları sağlamaktadır.

5.6.3.7 Erusik asit içeren tıbbi bitkilerin pulmoner enflamasyonda ve yenidoğan cilt sağlığında kullanımı

Prelinik akciğer hasarı modellerinde, zengin bir erusik asit kaynağı olan boraj yağı ve balık yağının ile birlikte uygulanımı, doku hasarını ve enflamatuvar arasıdonik asit, lökotrien B4, C4, D4 ve tromboksan B2 seviyelerini anlamlı seviyede düşürür (186). Kanada'nın kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzlarında, mekanik ventilasyondaki yoğun bakım hastalarına boraj yağı takviyesi tavsiye edilmektedir (187). Yenidoğanda ve özellikle prematürelerde alveol sürfaktan yetersizliğine bağlı gelişen akciğer yetmezliği yenidoğan ölümlerinin başlıca sebeplerinden biridir. Dolayısıyla, bu bulgular da erusik asidin neden kolostrumda ve neden prematüre doğumlu anne kolostrumunda daha çok olduğu hakkında ek ipuçları sağlamaktadır.

Nepal ve Hindistan'da hardal yağı, umbilikal kordun etrafına sürülür ve yenidoğanda cilt masajı için kullanılır; bu uygulamanın deri bariyerini zedeleyeceği

düşünülerek hardal yağı yerine ayçiçeği yağı kullanıldığında cild asiditesi artmıştır (188, 189, 190). Geleneksel tıp uygulamaları arasında faydasız veya zararlı olanlar bulunmakla birlikte, kadim toplumlarda erusik asidin yenidoğan bakımı için uygulanması dikkat çekicidir.

5.6.3.8 Erusik asidin nöral gelişim ve karsinogenez ile etkileşimleri

Erusik asit, miyelin yapısına katılan ω 9 nervonik asidin öncül bileşeni ve miyelin üreten oligodendroglia hücrelerini regüle eden PPAR δ transkripsiyon faktörünün aktive edici ligandıdır ve ALD tedavisinde kullanılmaktadır (19-22, 191, 192). Genel kanı, dolaşımdaki erusik asidin beyin dokusuna geçişinin sınırlı olduğu yönündedir; ancak bu görüşe sebep olan deney hayvanı çalışmalarında, radyoizotop işaretli erusik asit periferik venlerden sadece tek doz uygulandıktan sonra beyin ölçümleri yapılmıştır (193). Fakat erusik asit süregen kullanıldığında, lipofilik niteliği ile kan-beyin bariyerini oluşturan hücre membranlarını değiştirerek, beyine geçişini bizzat kendisi arttırabilir. Nitekim erusik asit sfingozin ile birlikte lipozomlara eklendiğinde meme kanseri hücre zar geçirgenliğini, molekül ağırlığı yüksek DNA geçişini sağlayacak kadar arttırabilir (194). Erusik asidin beyin fizyolojisi üzerindeki etkilerini araştıran pek çok prelinik araştırma beyin sağlığı üzerinde faydalı etkilerine işaret etmektedir. Erusik asit tedavisi deney hayvanlarında skopolamin tarafından oluşturulan kognitif zayıflamayı engeller ve öğrenme merkezi hipokampusta PI3K-PKC ζ -ERK-CREB sinyal yolağını ve Akt fosforilasyonunu aktive eder (195). Erusik asidin amid türevi olan erukamid de trimetiltin ile oluşturulan Alzheimer modelinde kognitif hasarı azaltır (196). Alzheimer ve ALD arasındaki benzerlikler gen korelasyonları ile incelendiğinde, her iki hastalığın patogenevizinden sorumlu 266 ortak gen belirlenmiş ve inflamasyon ve büyüme sinyal yollarına katılan annexin A5, β 2-mikroglobulin, CD44 ve FGF-2 proteinlerinin en önemlileri olduğu saptanmıştır (197). Dolayısıyla erusik asit, periferik dolaşımdaki enflamatuar yollar üzerinden de beyin fizyolojisini etkileyebilir.

Hücre diferansiyasyonunu arttıran koşullar, malign hastalıkların gelişimini azaltıcı özelliğe sahiptir. Oligodendroglial diferansiyasyondan sorumlu PPAR δ

transkripsiyonunu aktive eden erusik asidin nöral dokulardan köken alan malign tümör riskini azaltma potansiyeli olabilir. CONCORD3 çalışması 60 farklı ülkede 67.331 çocuk ve 671.085 erişkini, beyin tümörlerinin görülme sıklığı açısından incelemiş ve çocukluk çağı beyin tümörü medulloblastoma ve erişkin dönemi beyin tümörü glioblastoma'nın en az Çin'de olduğunu ortaya koymuştur (198). Bu bulgular, şu ana kadar gerçekleştirilmiş tüm çalışmalarda kolostrum erusik asit seviyesinin en fazla Çin popülasyonunda tespit edildiği düşünülürse, kayda değerdir. Epidemiyolojik çalışmalarla uyumlu olarak, erusik asit 3-boyutlu glioblastoma sferoidlerinde yoğun olan DNA sentezini (Şekil 23A), klinik olarak ulaşılabilir dozlarda tamamen baskılayabilmiştir (Şekil 23B) (19). Genel bilginin aksine erusik asit, sıçanlarda kardiyotoksik kemoterapötik doksorubisin'in oluşturduğu kardiyak hyalen nekrozu (23D) engellemiş (23E) ve kardiyak dokunun yapısı, hiç bir toksik tedavi almamış kontrol grubuna yakın (23C) ölçüde normal bulunmuştur (19). Detaylı elektron mikroskopik incelemelerde, erusik asidin doksorubisin'in oluşturduğu kardiyak mitokondriyel hasarı azalttığı ve interkale disk yapılarında oluşturduğu interkale disk anomalilerini bir miktar arttırdığı gözlenmiştir. Erusik asit-karnitin kompleksi mitokondriyel enerji kaynağı olarak değerlendirildiğinden, kardiyotoksik olduğu kabul edilen erusik asit özel koşullarda kardiyoprotektif etki dahi gösterebilir.

5.6.4 Nervonik asit

5.6.4.1 Nervonik asidin kolostrum düzeyi ve metabolik etkileri

Nervonik asit kolostrumda geçiş ve olgun süte göre daha bol bulunur ve prematüre doğum yapmış annelerin kolostrumunda daha da yoğunlaşır (24). Bu çalışmada, kolostrumdaki nervonik asidin yüzde değerleri erusik asitten yaklaşık iki kat daha az bulunmuştur. Bu durum, günlük hayatta tüketilen sebzelerdeki nervonik asit miktarının tıbbi bitkilerden çok daha az olmasına ve ω 9 LC-MUFA'ların perifer dokularda nervonik aside yetersiz elongasyonuna atfedilebilir.

Şekil 24'de gösterilen bitkiler arasında, besinsel olarak tüketilen hardal (*Sinapis alba* ve hardala benzeyen başka *Brassica* türleri) yağında bir miktar nervonik asit

bulunur. En çok nervonik asit içerenler Doğu Asya kökenli tıbbi bitkilerdir ve yerel halk tarafından başlıca demyelinizan hastalıklar için kullanılır. Bu bitkiler *Lunaria annua* (sedef çiçeği), *Malania oleifera* (sarımsak meyvesi ağacı) ve *Acer truncatum* (Shandong akçaağacı)'dur. Nervonik asidin sınırlı miktarı, kolostrumdaki nervonik asidin yenidoğan sağlığı açısından önemsiz olduğunu düşündürebilir. Ancak preklinik ve klinik çalışmalar kolostrumdaki az miktardaki nervonik asidin bile biyoaktif olduğuna işaret eder. Anne ratlara gebelik veya laktasyon döneminde, kanola yağı ile nervonik asit takviyesi yapılmış ve bu ratların 18-20 günlük fetüslerinde ve 14 günlük yenidoğanlarında kalp ve karaciğer dokusu sfingomyelinlerinde nervonik asit düzeyi tayin edilmiştir (199). Anne, fetüs ve yenidoğan doku karşılaştırmaları, nervonik asidin plasentadan sınırlı, ancak süte belirgin düzeyde geçtiğini, yenidoğan kalp ve karaciğer dokusunda biriktiğini ve metabolize edildiğini ortaya koymuştur (199). Kullanılan kanola yağının görece az miktarda nervonik asit içeren bayır turbundan elde edildiği düşünülürse, az miktardaki nervonik asidin bile yenidoğan dokularına ölçülebilir düzeyde geçişi önemlidir.



Şekil 24. Nervonik asit içeren besinsel ve tıbbi bitkiler

Nervonik asit, adını latince sinir anlamındaki *nervus* kelimesinden alır ve nöral dokuda sfingomyelin'in ana bileşenidir. Bu çalışmada nervonik asidin, obez annelerde anne yaşı ile pozitif korelasyonu tespit edilmiştir. Gondoik ve erusik asit için öne sürüldüğü gibi, nervonik asit de obezite ile kısmen ilişkili tiroid hormon dengesizliklerine karşı koruyucu metabolik yanıtlardan biri olabilir. Nervonik asit, Akt/mTOR aktivasyonu ile mezenkimal kök hücrelerini adipositlere farklılaştırır ve PPAR α ve PGC1 α 'yı aktive ederek diyet kaynaklı kilo alımını sınırlar (200, 201). Bu iki etki birbirine zıt değildir; aksine nervonik asidin, intrauterin adipoz doku oluşumuna yardımcı olma ve yağ asidi yıkımı ile enerji elde edimini eş zamanlı artırma potansiyelini gösterir. Bu olasılığı destekleyen bulgular mevcuttur. Yağ asidi oksidasyonunu düzenleyen adiponektin seviyeleri yükseldikçe, tip 2 diyabet ve obezite riski azalır ve insan epikardiyal adipoz dokudaki nervonik asit seviyesi adiponektin hormon düzeyi ile pozitif koreledir (202).

5.6.4.2 Nervonik asidin enterokolit üzerindeki sağaltıcı fonksiyonu

Enflamasyon, insülin direnci ve obezite patogenezinde kısmen ortak özellikler mevcuttur ve nervonik asit tüm bu süreçleri birlikte etkileyebilir. Farelerde dekstran sodyum ile oluşturulan enflamatuar kolitte, nervonik asit tedavisi kolon dokusu hasarını tamamen engellemiş; bakteriyel lipopolisakkaridin makrofaj hücre zarında TLR4 reseptörüne bağlanarak NF κ B sinyal yolağını aktiflemesini ve doku yıkımına sebep olacak enflamatuar IL-1 β , IL-6, TNF α , COX-2, iNOS mediyatörlerini uyarmasını baskılamıştır (203). Kolostrumdaki diğer ω 9 LC-MUFA'ların da kolit patogenezinin engellediği dikkate alındığında, nekrotizan enterokolit için nervonik asidin sinerjik koruyuculuk sağlayabileceği düşünülebilir.

5.6.4.3 Nervonik asit ve nöral gelişim

İnsanda palmitik ve stearik asit gibi doymuş yağ asitlerinin sentezi, intrauterin gelişimin erken dönemlerinde yoğunken, nervonik asidin beyinde birikimi hamileliğin son trimesterinde hızla artar (204-206). Prematüre bebeklerde baş çevresi ve term bebeklerde doğum sonrası daha yüksek nöromental gelişim, sırasıyla plasenta ve

göbek kordonu kanındaki daha yüksek nervonik asit seviyeleriyle ilişkilidir (207, 208). Bu bulgular, nervonik asidin özellikle kolostrumda daha fazla bulunması ve bu miktarın prematüre doğum yapan annelerde daha da yükselmesine büyük ölçüde paralellik gösterir. Nervonik asit sentezinin embriyogenezin son aşamasında zirve değerlere erişmesi diğer memeli canlılar için geçerlidir ve bu durum evrimsel olarak korunan süreçlere işaret eder. Rat ve gine pig çalışmaları, beyindeki nervonik asit düzeyinin doğumun 25 gün öncesi ile doğum günü arasında 5 kat arttığını, ancak doğumdan erişkinlik dönemine kadar sadece %20 oranında yükseldiğini ortaya koymuştur (209). İnsanlarda nervonik asit, yaşına göre düşük doğum tartılı bebeklerde serebellum ve medulla oblongata'da, 2 kg'ın altında doğan tüm bebeklerde beyin dokusunda daha az bulunur (210). Yine yaşına göre düşük doğum tartılı bebeklerin kordon kanında nervonik ve oleik düzeylerinin daha az olduğu; prematür doğmuş bebeklerde daha yüksek nervonik asit seviyelerinin 0., 6. ve 18. ay nörokognitif değerlendirmelerinde daha iyi mental ve psikomotor gelişim ile ilişkili olduğu saptanmıştır (208). Nervonik asidin bu özellikleri, yetersiz beslenme ve gelişim geriliği olan bebeklerde kognitif işlevlerin daha az olduğunu gösteren bulgularla alakalı olabilir. Yenidoğan ratlarda yetersiz beslenme myelin miktarını belirgin şekilde azaltır ve bu azalışa, nervonik asidin özellikle serebrozid ve sülfatid lipidlerde %40 ile %50 arasında düşüşü eşlik eder (211).

Kanser tedavisinde kullanılan bazı kemoterapi ilaçları myeline hasar verir. Örneğin oxaliplatin, zebra balığında dokunma uyarısına gecikmiş yanıt, akson hasarı, reaktif oksijen radikallerinin artışı ve myelin degradasyonuna yol açmış, fakat tüm bu değişiklikler *Acer truncatum* ekstresi ve içeriğindeki $\omega 9$ yağ asitleri ayrı incelendiğinde, nervonik, gondoik ve erusik asitlerin tamamı tarafından azaltılmıştır (212). Nöral tüp defekti, spinal kordun tam kapanmaması sonucu ortaya çıkan bir yenidoğan hastalığıdır. Nöral tüp defekti görülme sıklığı hamilelere folik asit takviyesi ile azaltılmış, ancak tamamen ortadan kaldırılamamış ve patogenezi bütünüyle açıklanamamıştır. Yeni bir çalışma, nöral tüp defektli bebek doğuran anne kanında nervonik asit düzeylerinin sağlıklı bebek doğuranlara kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğunu saptamıştır (213).

5.7 LC-SFA'ların Termoregülasyon ve Nöral Gelişimdeki Görevleri

5.7.1 LC-SFA'ların kahverengi adipoz doku aktive edici ve antienflamatuvar etkileri

Bu çalışmada doğum ağırlığıyla pozitif ilişkisi olan LC-SFA'lar, kahverengi adipoz doku aktivasyonu, termojenez ve nörogelişim gibi fizyolojik süreçler üzerinde, doğum tartısı ile pozitif korelasyon gösteren ω 9 LC-MUFA'lara çok benzer etkiler gösterir. Örneğin araşidik ve behenik asit, kahverengi adipoz doku lipitlerinde çok az olmalarına rağmen, bu dokudaki trigliserit sentezinin temel düzenleyicileri arasında yer alır (214). ELOVL3, soğuk maruziyetinden sonra farelerde 200 kattan fazla artar. ELOVL3 geni susturulan farelerde soğuğa maruziyet ile kahverengi adipoz doku aktive olmaz ve bu yetersizliğe, araşidik asit ve behenik asitte derin azalmalar eşlik eder (214). İnsan sütünde analiz edilen 29 yağ asidi arasında behenik asit, nörogelişim, intestinal ve immün matürasyon için esansiyel sfingomiyelin ve fosfatidilkolin'in toplam miktarıyla korelasyon gösteren iki yağ asidinden biridir (215). Diyabet oluşturulan gebe sıçanların behenik asit ile beslenmesi, TLR4/NF- κ B sinyal ekseninin inhibisyonu aracılığıyla yavrudaki glikoz metabolizma kusurlarını, insülin direncini, enflamasyonu, suprafizyolojik kilo alınımını ve neonatal ölümleri önler (216). Gebe annelerin kan dolaşımındaki daha yüksek behenik ve lignoserik asit seviyeleri, gebelik kaynaklı hipertansiyon riskinin azalmasıyla ilişkilidir (217). Bu bulgu, enflamasyonun endotel hücrelerden vazokonstriktif mediyatörlerin salgılanmasına yol açması ve söz konusu yağ asitlerinin antienflamatuvar etkilerle bu salgıyı önlemesi ile alakalı olabilir.

Bu çalışmada lignoserik asit, obez annelerin TSH düzeyi ile pozitif ve FT4 düzeyi ile belirgin negatif korelasyon göstermiştir. Bunun sebebi, ELOVL1 ile 24 karbona ulaşan yağ asidi zincir uzamasının anne obezitesi ve metabolik bozuklukları nedeniyle azalması veya durması olabilir. Bu durum, suprafizyolojik VKİ'si olan annelerde ω 9 LC-MUFA'lar ve doğum ağırlığı arasındaki korelasyonların kaybolmasına benzerdir. İnsan sütündeki en yüksek lignoserik asit seviyesi kolostrumdadır ve ilerleyen laktasyonla kademeli olarak azalır (218). Kış uykusuna yatan hayvanlarda, uyanma

dönemindeki soğuga adaptasyon için kahverengi adipoz doku aktivasyonu gereklidir ve bu aktivasyonun erken evrelerinde, öncelikli olarak eikosadienoik asit ve lignoserik asit kullanılır (219). Süt emmeye devam eden yavru sıçanların ve soğuga adaptasyon geliştiren erişkin sıçanların kahverengi adipoz doku içeriğinin benzer olduğu ve her iki durumda yüksek miktarda eikosadienoik ve lignoserik aside rastlandığı bildirilmiştir (124). Yetişkin insanlarda, kahverengi adipoz dokuyu aktifleştiren kısa süreli soğuk maruziyeti, kandaki lignoserik asidi arttırırken, behenik asit ile ω 9 eikosanoik ve nervonik asitlerde azalmaya neden olur (220). Bu etkiler, söz konusu yağ asitlerinin kandan kahverengi adipositlere termojenez aktivasyonu için hızlıca alınması ve en uzun zincirli lignoserik asidin beyaz adipoz dokudan serbestleştirilip kana karıştıktan sonra diğer yağ asitleri ile aynı hızda kahverengi adipositlere giremeyişi ile açıklanabilir.

5.7.2 LC-SFA'ların nöral gelişimdeki görevleri

Açıklandığı üzere, bu çalışmada doğum ağırlığı ile ilişkili bulunan LC-SFA'ların nörogeleşim ve sinir sistemi üzerindeki etkileri, doğum ağırlığı ile aynı korelasyonu gösteren ω 9 LC-MUFA'lara çok benzer. İnsanlarda amniyon sıvısı sfingomiyelin yapısına katılan behenik asit seviyesi, diyabetli annelerde sağlıklı olanlara göre daha düşüktür (221). Bu gözlem, anne diyabetinin, yüksek sfingomiyelin içeren yavru beyin gelişimini olumsuz etkilediği gerçeğiyle örtüşmektedir. Yenidoğan fare serebellum hücre kültürlerine eklenen lignoserik asit, α -hidroksilasyon ürünü ve miyelinin diğer bir bileşeni olan serebronik aside dönüştürülür (222).

Ötiroid sıçan beyin preparatı deneyleri, lignoserik asit ve nervonik asit α -hidroksilasyonunun aynı enzim tarafından katalize edildiğini, doğumdan 23. güne kadar hızla arttığını ve ardından sabit bir seviyeye düştüğünü göstermiştir (223). Bu deneylerde, yenidoğan hipotiroidizmi enzim gelişim örüntüsünü geciktirmiş ancak tiroid hormon takviyesi hızlandırmıştır ve araştırmacılar bu durumu tiroid hormonunun beyin myelinizasyonundaki yaşamsal önemine atfetmiştir (223). Sıçanlardaki bulgular, tiroid hormon yetersizliğinin doğumdan sonraki dar bir zaman aralığında insan nörogeleşimini kalıcı şekilde bozduğu süreci çağırıştırır ve bu durum,

beyindeki lignoserik asit ve nervonik asit α -hidroksilasyon inhibisyonundan kaynaklanabilir. Bu nedenle, kolostrum lignoserik ve nervonik asit seviyelerinin hipotiroid koşullarda doğum ağırlığı ile daha yüksek pozitif korelasyonu, genel ve serebral metabolizma bozukluklarının telafisine yönelik fizyolojik bir adaptasyon olabilir. Bu öngörüyü destekleyen bir çalışmada, domuz beyin hücresi mikrozomlarında behenik ve lignoserik asit zincir uzaması yenidoğanda gözlenmiş ancak yetişkin doku preparatlarında saptanmamıştır; bu olgu hızlı nörogelişim sırasında lignoserik aside olan artmış gereksinime atfedilebilir (224). İnsan çalışmalarının sonuçları, hayvan ve hücre kültürü deneylerinden elde edilen sonuçlarla tutarlıdır. Nervonik asitle paralel olarak, insan beyin serebrosidlerindeki lignoserik asit seviyeleri, gebeliğin son gebelik dönemlerine doğru hızla artar (204, 210). İnsanlarda göbek kordonu kanı analizleri, lignoserik ve oleik asit düzeylerinin doğumdan sonraki ilk aydan itibaren sosyal etkileşim ve 18 aya kadar gelişim ve büyüme ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (208).

5.8 Sınırlılıklar ve Gelecek İçin Çıkarımlar

Bu çalışmanın sınırlılıkları, retrospektif niteliği, örneklem sayısının görece azlığı, hormon değerlerinin sadece tek bir zaman diliminde belirlenmiş olması ve yenidoğan TSH düzeylerini belirlemede kullanılan topuk kanı ölçüm metodunun kuantifikasyon için çok hassas olmaması şeklinde sıralanabilir. Bu çalışma sonucunda ortaya konulan hipotezin desteklenmesi için, herşeyden önce prospektif özellikte ve daha geniş örneklem grubu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Hamile annelerden ve yenidoğarlardan araştırma amaçlı mükerrer kan örnekleri almak etik değildir. Bu nedenle, gelecek insan araştırmaları sadece örneklem nüfusunu büyötmek ve yenidoğan TSH değeri için daha hassas ölçüm metodları kullanarak daha güçlü kanıtlar sağlayabilir ancak hormonların zamansal değişimlerini etkilerini incelemek bakımından fayda sağlayamaz. İnsanlarda yapılamayacak bu incelemeleri *in vitro* hücre kültürü ve “humanized transgenic mice” (insansılaştırılmış transjenik fare) deneyleri ile desteklemek mümkün olabilir. Örneğin, insan meme epiteli hücre kültürlerinde tiroid hormon uyarısının veya tiroid hormon reseptör ifadesinin susturulmasının, lipidlerin ve yağ asitlerinin sentez ve sekresyon özelliklerini nasıl

değiştirdiğini belirlemek, hakkında az veri bulunan bu alanın anlaşılması için büyük yarar sağlayabilir. Kemirgen deneyleri on yıllardır insan metabolizması ve hastalıklarının patogenezi için uygulanmakta, tıbbi ve biyokimya bilimine değerli katkılar sağlamaktadır. Ancak, kemirgenlerin ve insanların genetik, proteomik, lipidomik ve metabolik açıdan büyük farkları nedeniyle bu çalışmalardan elde edilen sonuçların insanlara birebir uyarlanamayacağı açıktır. Bu handikap, kemirgen genlerinin insan genleri ile değiştirildiği modellerle giderilebilir. Transjenik çalışmalarda knock-out (bir genin genomdan çıkarılması) veya knock-in (bir genin genome dahil edilmesi) metodlarına ek olarak, homolog insan genlerinin nükleotid zinciri hiç değişmeden fare genomuna aktarımı ile insan metabolizması ve enzim regülasyonu hakkında değerli bilgiler edinilmektedir. Yağ asidi elongasyonu ve ω 9 desaturasyonunda görevli insan genlerinin farelerde homolog gen bölgelerine transferi, fetal adipojeniz, kahverengi adipoz doku oluşumu ve tiroid hormonlarının bu yolları nasıl etkileyebileceği hakkında değerli modeller oluşturacaktır.

6 SONUÇ

ω 9 LC-MUFA ve doymuş LC-SFA'ların doğum ağırlığıyla pozitif korelasyonları ve bunların tiroid hormon örüntüleri ile paralelliği, ortak enzimlerle üretilmeleri, termoregülasyon ve gelişimdeki benzer rolleri temelinde, bu yağ asitlerinin yenidoğan sağlığını desteklemek üzere kolostrumda eş zamanlı düzenlendiği varsayılabilir. Bu varsayım, miktarı belirlenmiş 9 esansiyel yağ asidinden hiçbirinin tüm grupta doğum tartısı ile ilişkili olmaması ve bu yağ asitlerinin endojen sentezlenemediği için adaptif regülasyonlara tabi olamayacağı düşünüldüğünde daha çok anlam kazanır. Bu bulguların daha geniş gruplarda doğrulanması halinde, nerede ise tamamen bakir bu bilimsel alanda yapılacak çalışmalar, sık karşılaşılan endokrin bozukluklarda anne ve yenidoğan nütrisyonunu desteklemek açısından yeni uygulamaların keşfedilmesine katkı sağlayabilir.

7 KAYNAKLAR

1. Ahmed B, Freije A, Omran A, Rondanelli M, Marino M, Perna S. Human Milk Fatty Acid Composition and Its Effect on Preterm Infants' Growth Velocity. *Children (Basel)*. 2023; 10(6):939. doi: 10.3390/children10060939
2. Ahmed TB, Eggesbø M, Criswell R, Uhl O, Demmelmair H, Koletzko B. Total Fatty Acid and Polar Lipid Species Composition of Human Milk. *Nutrients*. 2021; 14(1):158. doi: 10.3390/nu14010158
3. Alsaweed M, Lai CT, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. Human Milk Cells Contain Numerous miRNAs that May Change with Milk Removal and Regulate Multiple Physiological Processes. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6):956. doi: 10.3390/ijms17060956
4. Altinoz MA, Bilir A, Elmaci İ. Erucic acid, a component of Lorenzo's oil and PPAR- δ ligand modifies C6 glioma growth and toxicity of doxorubicin. Experimental data and a comprehensive literature analysis. *Chem Biol Interact*. 2018; 294:107-117
5. Altinoz MA, Ozpinar A, Ozpinar A, Hacker E. Erucic acid, a nutritional PPAR δ -ligand may influence Huntington's disease pathogenesis. *Metab Brain Dis*. 2020; 35(1):1-9
6. Altinoz MA, Ozpinar A. PPAR- δ and erucic acid in multiple sclerosis and Alzheimer's Disease. Likely benefits in terms of immunity and metabolism. *Int Immunopharmacol*. 2019; 69:245-256
7. Altinoz MA. Could dietary erucic acid lower risk of brain tumors? An epidemiological look to Chinese population with implications for prevention and treatment. *Metab Brain Dis*. 2022 Dec;37(8):2643-2651
8. Aslebagh R, Whitham D, Channaveerappa D, Lowe J, Pentecost BT, Arcaro KF, Darie CC. Proteomics analysis of human breast milk by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis (2D-PAGE) coupled with mass spectrometry to assess breast cancer risk. *Electrophoresis*. 2023; 44(13-14):1097-1113
9. Ballard O, Morrow A. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):49-74
10. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(1):24-36
11. Bauman DE, Griinari JM. Nutritional regulation of milk fat synthesis. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:203-27
12. Bernal J, Refetoff S. The action of thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977; 6(3):227-49
13. Bernard L, Leroux C, Chilliard Y. Expression and nutritional regulation of lipogenic genes in the ruminant lactating mammary gland. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 606:67-108
14. Bettger WJ, DiMichelle-Ranalli E, Dillingham B, Blackadar CB. Nervonic acid is transferred from the maternal diet to milk and tissues of suckling rat pups. *J Nutr Biochem*. 2003; 14(3):160-5
15. Biondi B. Subclinical Hypothyroidism in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023; 16(1):87. doi: 10.3390/nu16010087

16. Bobiński R, Bobińska J. Fatty acids of human milk - a review. *Int J Vitam Nutr Res.* 2022 Jul;92(3-4):280-291
17. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22(9):1147-1162
18. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015; 91(11):619-22
19. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol.* 2010;70(6):505-515
20. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res.* 2011; 2011:152850. doi: 10.4061/2011/152850
21. Briskin C, O'Malley B. Hormone action in the mammary gland. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010; 2(12): a003178. doi: 10.1101/cshperspect.a003178
22. Brooks SC, Godefroi VC, Simpson WL. Specific sites of fatty acid sterol synthesis in isolated skin components. *J Lipid Res.* 1966; 7(1):95-102
23. Bukowiecki LJ, Folléa N, Lupien J, Paradis A. Metabolic relationships between lipolysis and respiration in rat brown adipocytes. The role of long chain fatty acids as regulators of mitochondrial respiration and feedback inhibitors of lipolysis. *J Biol Chem.* 1981; 256(24):12840-8
24. Byberg K, Øymar K, Aksnes L. Fatty acids in cord blood plasma, the relation to soluble CD23 and subsequent atopy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2008; 78(1):61-5
25. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004; 84(1):277-359
26. Carneheim C, Cannon B, Nedergaard J. Rare fatty acids in brown fat are substrates for thermogenesis during arousal from hibernation. *Am J Physiol.* 1989; 256(1 Pt 2):R146-54
27. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 458:6-15
28. Chang Y, Jiang M, Wang Y, Fu Q, Lin S, Wu J, Di W. Erucic acid improves the progress of pregnancy complicated with systemic lupus erythematosus by inhibiting the effector function of CD8+ T cells. *MedComm (2020).* 2023; 4(5):e382. doi: 10.1002/mco2.382
29. Chapman RS, Lourenco PC, Tonner E, Flint DJ, Selbert S, Takeda K, Akira S, Clarke AR, Watson CJ. Suppression of epithelial apoptosis and delayed mammary gland involution in mice with a conditional knockout of Stat3. *Genes Dev.* 1999; 13(19):2604-16
30. Chen X, Li L, Liu X, Luo R, Liao G, Li L, Liu J, Cheng J, Lu Y, Chen Y. Oleic acid protects saturated fatty acid mediated lipotoxicity in hepatocytes and rat of non-alcoholic steatohepatitis. *Life Sci.* 2018; 203:291-304
31. Cheng D, Wang Z, Guo X, Guo Y, Zhang Y, Zhao Y, Liu R, Chang M. *Acer truncatum* Bunge seed oil ameliorated oxaliplatin-induced demyelination by improving mitochondrial dysfunction via the Pink1/Parkin mitophagy pathway. *Food Funct.* 2024; 15(3):1355-1368

32. Chetta KE, Forconi M, Newton DA, Wagner CL, Baatz JE. HAMLET in human milk is resistant to digestion and carries essential free long chain polyunsaturated fatty acids and oleic acid. *Food Chem.* 2023; 427:136752. doi: 10.1016/j.foodchem.2023.136752
33. Chhetri BT, Bhandari SS, Karna BK, Chaudhary R, Yadav U. Newborn Care Practices at Home among Mothers of Neonates Admitted with Sepsis. *J Nepal Health Res Counc.* 2019; 17(2):178-184
34. Churchill M, Zawawi H, Elisia I, Seider M, Noseworthy R, Thompson A, Glenn AJ, Ramdath DD, O'Connor D, Darling P, Wolever T, Barre DE, Feig DS, Kitts DD, Grant SM. The Antioxidant Capacity of Breast Milk and Plasma of Women with or without Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12(4):842
35. Cinti S. The endocrine adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022; 23(1):1-4
36. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev.* 1980; 4(2):121-9
37. Cojocariu RO, Balmus IM, Lefter R, Hritcu L, Ababei DC, Ciobica A, Copaci S, Mot SEL, Copolovici L, Copolovici DM, Jurcoane S. Camelina sativa Methanolic and Ethanolic Extract Potential in Alleviating Oxidative Stress, Memory Deficits, and Affective Impairments in Stress Exposure-Based Irritable Bowel Syndrome Mouse Models. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020:9510305. doi: 10.1155/2020/9510305
38. Costello AM, Osrin D. Micronutrient status during pregnancy and outcomes for newborn infants in developing countries. *J Nutr.* 2003; 133(5 Suppl 2):1757S-1764
39. Criswell RL, Iszatt N, Demmelmair H, Ahmed TB, Koletzko BV, Lenters VC, Eggesbø MÅ. Predictors of Human Milk Fatty Acids and Associations with Infant Growth in a Norwegian Birth Cohort. *Nutrients.* 2022; 14(18):3858. doi: 10.3390/nu14183858
40. Cypess AM, Kahn CR. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17(2):143-9
41. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009; 360(15):1509-17
42. Del Pozo MDP, Lope V, Criado-Navarro I, Pastor-Barriuso R, Fernández de Larrea N, Ruiz E, Castelló A, Lucas P, Sierra Á, Romieu I, Chajès V, Priego-Capote F, Pérez-Gómez B, Pollán M. Serum Phospholipid Fatty Acids Levels, Anthropometric Variables and Adiposity in Spanish Premenopausal Women. *Nutrients.* 2020; 12(6):1895. doi: 10.3390/nu12061895
43. Desjardins LC, Brière F, Tremblay AJ, Rancourt-Bouchard M, Drouin-Chartier JP, Corbeil J, Lemelin V, Charest A, Schaefer EJ, Lamarche B, Couture P. Substitution of dietary monounsaturated fatty acids from olive oil for saturated fatty acids from lard increases low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 fractional catabolic rate in subjects with dyslipidemia associated with insulin resistance: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2024; 119(5):1270-1279

44. Desoye G, Herrera E. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Prog Lipid Res.* 2021; 81:101082. doi: 10.1016/j.plipres.2020.101082
45. Dhobale MV, Wadhwani N, Mehendale SS, Pisal HR, Joshi SR. Reduced levels of placental long chain polyunsaturated fatty acids in preterm deliveries. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011; 85(3-4):149-53
46. Ding D, He X, Agarry IE, Wang Y, Zhou F, Li Y, Kan J, Cai T, Chen K. Profile of Human Milk Phospholipids at Different Lactation Stages with UPLC/Q-TOF-MS: Characterization, Distribution, and Differences. *J Agric Food Chem.* 2023;71(16):6326-6337
47. Donovan S, Comstock S. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann Nutr Metab.* 2016; 69 Suppl 2: 42-51
48. Dou Y, Luo Y, Xing Y, Liu H, Chen B, Zhu L, Ma D, Zhu J. Human Milk Oligosaccharides Variation in Gestational Diabetes Mellitus Mothers. *Nutrients.* 2023;15(6):1441 doi: 10.3390/nu15061441
49. Ducharme NA, Bickel PE. Lipid droplets in lipogenesis and lipolysis. *Endocrinology.* 2008; 149(3):942-9
50. Dylewski DP, Dapper CH, Valivullah HM, Deeney JT, Keenan TW. Morphological and biochemical characterization of possible intracellular precursors of milk lipid globules. *Eur J Cell Biol.* 1984; 35(1):99-111
51. Fan G, Li Y, Liu Y, Suo X, Jia Y, Yang X. Gondoic acid alleviates LPS- induced Kupffer cells inflammation by inhibiting ROS production and PKC θ /ERK/STAT3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2022; 111:109171. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109171
52. Farag MA, Gad MZ. Omega-9 fatty acids: potential roles in inflammation and cancer management. *J Genet Eng Biotechnol.* 2022; 20(1):48. doi: 10.1186/s43141-022-00329-0
53. Ferré P, Fougelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12 Suppl 2:83-92
54. Ferrero E, Vaz FM, Cheillan D, Brusco A, Marelli C. The ELOVL proteins: Very and ultra long-chain fatty acids at the crossroads between metabolic and neurodegenerative disorders. *Mol Genet Metab.* 2025; 144(3):109050. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109050
55. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr.* 2005; 135(1):1-4
56. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr.* 1983; 102(5):653-4
57. Flamant F, Cheng SY, Hollenberg AN, Moeller LC, Samarut J, Wondisford FE, Yen PM, Refetoff S. Thyroid Hormone Signaling Pathways: Time for a More Precise Nomenclature. *Endocrinology.* 2017; 158(7):2052-2057

58. Fosch A, Rodriguez-Garcia M, Miralpeix C, Zagmutt S, Larrañaga M, Reguera AC, Garcia-Chica J, Herrero L, Serra D, Casals N, Rodriguez-Rodriguez R. Central Regulation of Brown Fat Thermogenesis in Response to Saturated or Unsaturated Long-Chain Fatty Acids. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(2):1697. doi: 10.3390/ijms24021697
59. Fotakis C, Moros G, Kontogeorgou A, Iacovidou N, Boutsikou T, Zoumpoulakis P. Uncontrolled Thyroid during Pregnancy Alters the Circulative and Exerted Metabolome. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(8):4248. doi: 10.3390/ijms23084248
60. Fourcade S, López-Erauskin J, Galino J, Duval C, Naudi A, Jove M, Kemp S, Villarroya F, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otin M, Pujol A. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*; 17(12):1762-73
61. Galanty A, Grudzińska M, Paździora W, Paško P. Erucic Acid-Both Sides of the Story: A Concise Review on Its Beneficial and Toxic Properties. *Molecules.* 2023; 28(4):1924. doi: 10.3390/molecules28041924
62. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeöld A, Bianco AC. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev.* 2008; 29(7):898-938
63. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20(4):242-258
64. Girard J, Ferré P, Pégorier JP, Duée PH. Adaptations of glucose and fatty acid metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition. *Physiol Rev.* 1992; 72(2):507-62
65. Girardi F, Rous B, Stiller CA, Gatta G, Fersht N, Storm HH, Rodrigues JR, Herrmann C, Marcos-Gragera R, Peris-Bonet R, Valkov M, Weir HK, Woods RR, You H, Cueva PA, De P, Di Carlo V, Johannesen TB, Lima CA, Lynch CF, Coleman MP, Allemani C; CONCORD Working Group. The histology of brain tumors for 67 331 children and 671 085 adults diagnosed in 60 countries during 2000-2014: a global, population-based study (CONCORD-3). *Neuro Oncol.* 2021; 23(10):1765-1776
66. Glinioer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18(2):133-52
67. Golovko MY, Murphy EJ. Uptake and metabolism of plasma-derived erucic acid by rat brain. *J Lipid Res.* 2006; 47(6):1289-97
68. Gonzalez-Hurtado E, Lee J, Choi J, Wolfgang MJ. Fatty acid oxidation is required for active and quiescent brown adipose tissue maintenance and thermogenic programming. *Mol Metab.* 2018; 7:45-56
69. Gross SJ, David RJ, Bauman L, Tomarelli RM. Nutritional composition of milk produced by mothers delivering preterm. *J Pediatr.* 1980 Apr;96(4):641-4
70. Guillou H, Zadavec D, Martin PG, Jacobsson A. The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: Insights from transgenic mice. *Prog Lipid Res.* 2010; 49(2):186-99
71. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48(1):69-86

72. Han J, Lee JE, Jin J, Lim JS, Oh N, Kim K, Chang SI, Shibuya M, Kim H, Koh GY. The spatiotemporal development of adipose tissue. *Development*. 2011; 138(22):5027-37
73. Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011; 106(1):272-80
74. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat*. 2013; 26(1):29-48
75. Hennighausen L, Robinson GW. Interpretation of cytokine signaling through the transcription factors STAT5A and STAT5B. *Genes Dev*. 2008; 22(6):711-21
76. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27(5):355-73. doi: 10.1177/0148607103027005355
77. Hojeij B, Rousian M, Sinclair KD, Dinnyes A, Steegers-Theunissen RPM, Schoenmakers S. Periconceptional biomarkers for maternal obesity: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023; 24(2):139-175
78. Horowitz B, Piët MP, Prince AM, Edwards CA, Lippin A, Walakovits LA. Inactivation of lipid-enveloped viruses in labile blood derivatives by unsaturated fatty acids. *Vox Sang*. 1988;54(1):14-20
79. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015; 104(467):30-7
80. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121):860-7
81. Huang CB, George B, Ebersole JL. Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. *Arch Oral Biol*. 2010; 55(8):555-60
82. Hülsmann WC, Geelhoed-Mieras MM, Jansen H, Houtsmuller UM. Alteration of the lipase activities of muscle, adipose tissue and liver by rapeseed oil feeding of rats. *Biochim Biophys Acta*. 1979; 572(1):183-7
83. Ilias I, Millionis C, Alexiou M, Michou E, Karavasili C, Venaki E, Markou K, Mamali I, Koukkou E. Changes in Central Sensitivity to Thyroid Hormones vs. Urine Iodine during Pregnancy. *Med Sci (Basel)*. 2024; 12(4):50. doi: 10.3390/medsci1204005
84. Innis SM. Human milk: maternal dietary lipids and infant development. *Proc Nutr Soc*. 2007; 66(3):397-404
85. İsar S, Akbaba H, ŞahİN Y, Altinöz MA, Nalbantsoy A, Erel-Akbaba G, Başpınar Y. Design and evaluation of erucic acid-phytosphingosine structured cationic nanoemulsions as a plasmid DNA delivery system against breast cancer cells. *Pharm Dev Technol*. 2022; 27(2):145-154

86. Iwen KA, Backhaus J, Cassens M, Walzl M, Hedesan OC, Merkel M, Heeren J, Sina C, Rademacher L, Windjäger A, Haug AR, Kiefer FW, Lehnert H, Schmid SM. Cold-Induced Brown Adipose Tissue Activity Alters Plasma Fatty Acids and Improves Glucose Metabolism in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(11):4226-4234
87. Jansson L, Akesson B, Holmberg L. Vitamin E and fatty acid composition of human milk. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34(1):8-13
88. Jayanama K, Theou O, Godin J, Cahill L, Rockwood K. Association of fatty acid consumption with frailty and mortality among middle-aged and older adults. *Nutrition.* 2020; 70:110610. doi: 10.1016/j.nut.2019.110610
89. Jennemann R, Sandhoff R, Wang S, Kiss E, Gretz N, Zuliani C, Martin-Villalba A, Jäger R, Schorle H, Kenzelmann M, Bonrouhi M, Wiegandt H, Gröne HJ. Cell-specific deletion of glucosylceramide synthase in brain leads to severe neural defects after birth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(35):12459-64
90. Jenness R. The composition of human milk. *Semin Perinatol.* 1979 Jul;3(3):225-39
91. Kandel P, Semerci F, Mishra R, Choi W, Bajic A, Baluya D, Ma L, Chen K, Cao AC, Phongmekhin T, Matinyan N, Jiménez-Panizo A, Chamakuri S, Raji IO, Chang L, Fuentes-Prior P, MacKenzie KR, Benn CL, Estébanez-Perpiñá E, Venken K, Moore DD, Young DW, Maletic-Savatic M. Oleic acid is an endogenous ligand of TLX/NR2E1 that triggers hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022; 119(13):e2023784119. doi: 10.1073/pnas.202378411
92. Kart PÖ, Türkmen MK, Anık A, Anık A, Ünüvar T. The association of lactating mothers' urinary and breast milk iodine levels with iodine nutrition status and thyroid hormone levels of newborns. *Turk Arch Pediatr.* 2021; 56(3):207-212
93. Kast RE. Borage oil reduction of rheumatoid arthritis activity may be mediated by increased cAMP that suppresses tumor necrosis factor-alpha. *Int Immunopharmacol.* 2001; 1(12):2197-9
94. Keppley LJW, Walker SJ, Gademsey AN, Smith JP, Keller SR, Kester M, Fox TE. Nervonic acid limits weight gain in a mouse model of diet-induced obesity. *FASEB J.* 2020; 34(11):15314-15326
95. Kihara A. Very long-chain fatty acids: elongation, physiology and related disorders. *J Biochem.* 2012; 152(5):387-395
96. Kim CR, Kim HS, Choi SJ, Kim JK, Gim MC, Kim YJ, Shin DH. Erucamide from Radish Leaves Has an Inhibitory Effect Against Acetylcholinesterase and Prevents Memory Deficit Induced by Trimethyltin. *J Med Food.* 2018; 21(8):769-776
97. Kim E, Ko HJ, Jeon SJ, Lee S, Lee HE, Kim HN, Woo ER, Ryu JH. The memory-enhancing effect of erucic acid on scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2016; 142:85-90
98. Klosinska M, Kaczynska A, Ben-Skowronek I. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns - The Challenges of Diagnostics and Treatment: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:860862. doi: 10.3389/fendo.2022.860862
99. Kobayashi T, Fujimori K. Very long-chain-fatty acids enhance adipogenesis through coregulation of Elovl3 and PPAR γ in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 302(12):E1461-71

100. Koblin DD. Anesthetic requirement in the quaking mouse. *Anesthesiology*. 1981; 54(1):17-22
101. Kokatnur M, Brooks V, Plauche WC. Fatty acids of sphingomyelin from amniotic fluid of normal and diabetic pregnancies. *Lipids*. 1985; 20(7):449-5
102. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, Uauy R, Yamashiro Y, Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr*. 2001; 90(4):460-4
103. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, Calder PC, Campoy C, Clandinin MT, Colombo J, Daly M, Decsi T, Demmelmaier H, Domellöf M, FidlerMis N, Gonzalez-Casanova I, van Goudoever JB, Hadjipanayis A, Hernell O, Lapillonne A, Mader S, Martin CR, Matthäus V, Ramakrishnan U, Smuts CM, Strain SJJ, Tanjung C, Tounian P, Carlson SE. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr*. 2020; 111(1):10-16
104. Kopp P. The TSH receptor and its role in thyroid disease. *Cell Mol Life Sci*. 2001; 58(9):1301-22
105. Kumar A, Mishra S, Singh S, Ashraf S, Kan P, Ghosh AK, Kumar A, Krishna R, Stevenson DK, Tian L, Elias PM, Darmstadt GL, Kumar V; Shivgarh Emollient Research Group. Effect of sunflower seed oil emollient therapy on newborn infant survival in Uttar Pradesh, India: A community-based, cluster randomized, open-label controlled trial. *PLoS Med*. 2021; 18(9):e1003680. doi: 10.1371/journal.pmed.1003680
106. Kumar JBS, Sharma B. A review on neuropharmacological role of erucic acid: an omega-9 fatty acid from edible oils. *Nutr Neurosci*. 2022; 25(5):1041-1055. doi: 10.1080/1028415X.2020.1831262
107. Lacagnina S. The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Am J Lifestyle Med*. 2019; 14(1):47-50
108. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid*. 1999; 9(7):735-40
109. Laurberg P, Andersen S, Karmisholt J. Cold adaptation and thyroid hormone metabolism. *Horm Metab Res*. 2005; 37(9):545-9
110. Li J, Liu Z, Guo M, Xu K, Jiang M, Lu A, Gao X. Metabolomics profiling to investigate the pharmacologic mechanisms of berberine for the treatment of high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015:897914. doi: 10.1155/2015/897914
111. Li N, Ma WT, Pang M, Fan QL, Hua JL. The Commensal Microbiota and Viral Infection: A Comprehensive Review. *Front Immunol*. 2019; 10:1551 doi: 10.3389/fimmu.2019.01551
112. Li X, Huang Y, Zhang W, Yang C, Su W, Wu Y, Chen X, Zhou A, Huo X, Xia W, Xu S, Chen D, Li Y. Association of circulating saturated fatty acids with the risk of pregnancy-induced hypertension: a nested case-control study. *Hypertens Res*. 2020; 43(5):412-421
113. Li Y, Pang Y, Xiang X, Du J, Mai K, Ai Q. Molecular Cloning, Characterization, and Nutritional Regulation of Elovl6 in Large Yellow Croaker (*Larimichthys crocea*). *Int J Mol Sci*. 2019; 20(7):1801. doi: 10.3390/ijms20071801

- 114.Lin K, Zhang J, Lin Y, Pei Z, Wang S. Metabolic Characteristics and M2 Macrophage Infiltrates in Invasive Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:901884. doi: 10.3389/fendo.2022.901884
- 115.Liu K, Gu Y, Pan X, Chen S, Cheng J, Zhang L, Cao M. Behenic acid alleviates inflammation and insulin resistance in gestational diabetes mellitus by regulating TLR4/NF- κ B signaling pathway. *iScience*. 2024; 27(10):111019. doi: 10.1016/j.isci.2024.111019
- 116.Liu YA, Aboud O, Dahabiyeh LA, Bloch O, Fiehn O. Metabolomic characterization of human glioblastomas and patient plasma: a pilot study. *F1000Res*. 2024; 13:98. doi: 10.12688/f1000research.143642.3
- 117.Lodhi I, Semenkovich C. Peroxisomes: a nexus for lipid metabolism and cellular signaling. *Cell Metab*. 2014;19(3):380-392
- 118.Loesche A, Wiemann J, Al Halabi Z, Karasch J, Sippl W, Csuk R. Unexpected AChE inhibitory activity of (2E) α,β -unsaturated fatty acids. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018; 28(20):3315-3319
- 119.Mancuso P, Whelan J, DeMichele SJ, Snider CC, Guszczka JA, Karlstad MD. Dietary fish oil and fish and borage oil suppress intrapulmonary proinflammatory eicosanoid biosynthesis and attenuate pulmonary neutrophil accumulation in endotoxic rats. *Crit Care Med*. 1997; 25(7):1198-206
- 120.Marosvölgyi T, Dergez T, Szentpéteri JL, Szabó É, Decsi T. Higher Availability of Long-Chain Monounsaturated Fatty Acids in Preterm than in Full-Term Human Milk. *Life (Basel)*. 2023; 13(5):1205. doi: 10.3390/life13051205
- 121.Martin RJ, Hausman GJ, Hausman DB. Regulation of adipose cell development in utero. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998; 219(3):200-10
- 122.Martínez M, Mougan I. Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem*. 1998; 71(6):2528-33
- 123.Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*. 1992; 120(4 Pt 2): S129-S138
- 124.Mather IH, Keenan TW. Origin and secretion of milk lipids. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1998; 3(3):259-73
- 125.McCormick Q, Pitts L, Hughes Z. Follow-up of infants with congenital hypothyroidism and low total thyroxine/thyroid stimulating hormone on newborn screen. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019; 24(4):237-242
- 126.McFadden JW. Review: Lipid biology in the periparturient dairy cow: contemporary perspectives. *Animal*. 2020;14(S1):s165-s175
- 127.McManaman JL, Neville MC. Mammary physiology and milk secretion. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003; 55(5):629-41
- 128.McManaman JL, Palmer CA, Anderson S, Schwertfeger K, Neville MC. Regulation of milk lipid formation and secretion in the mouse mammary gland. *Adv Exp Med Biol*. 2004; 554:263-79
- 129.Medina JM, Tabernero A. Astrocyte-synthesized oleic acid behaves as a neurotrophic factor for neurons. *J Physiol Paris*. 2002; 96(3-4):265-71

130. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009; 29(1):57-62
131. Mellor DJ, Cockburn F. A comparison of energy metabolism in the new-born infant, piglet and lamb. *Q J Exp Physiol.* 1986; 71(3):361-79
132. Mendoza A, Tang C, Choi J, Acuña M, Logan M, Martin AG, Al-Sowaimel L, Desai BN, Tenen DE, Jacobs C, Lyubetskaya A, Fu Y, Liu H, Tsai L, Cohen DE, Forrest D, Wilson AA, Hollenberg AN. Thyroid hormone signaling promotes hepatic lipogenesis through the transcription factor ChREBP. *Sci Signal.* 2021; 14(709): eabh3839. doi: 10.1126/scisignal.abh3839
133. Meng F, Uniacke-Lowe T, Lanfranchi E, Meehan G, O'Shea CA, Dennehy T, Ryan AC, Stanton C, Kelly AL. A longitudinal study of fatty acid profiles, macronutrient levels, and plasmin activity in human milk. *Front Nutr.* 2023; 10:1172613. doi: 10.3389/fnut.2023.1172613
134. Mohanty BP, Bhattacharjee S, Paria P, Mahanty A, Sharma AP. Lipid biomarkers of lens aging. *Appl Biochem Biotechnol.* 2013; 169(1):192-200
135. Morrison RF, Farmer SR. Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. *J Nutr.* 2000; 130(12):3116S-3121S
136. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3(3):140-51
137. Murad S, Strycharz GD, Kishimoto Y. Alpha-Hydroxylation of lignoceric and nervonic acids in the brain. Effects of altered thyroid function on postnatal development of the hydroxylase activity. *J Biol Chem.* 1976; 251(17):5237-41
138. Murakami M, Kamiya Y, Morimura T, Araki O, Imamura M, Ogiwara T, Mizuma H, Mori M. Thyrotropin receptors in brown adipose tissue: thyrotropin stimulates type II iodothyronine deiodinase and uncoupling protein-1 in brown adipocytes. *Endocrinology.* 2001; 142(3):1195-201
139. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol.* 2018; 9:1091. doi: 10.3389/fphys.2018.01091
140. Nasri K, Fenina H, Kloula Ben Ghorbal S, Maamer D, Ben Jamaa N, Feki M, Siala Gaigi S. Fatty acids profile in pregnancies affected by neural tube defects. *J Dev Orig Health Dis.* 2024; 15:e18. doi: 10.1017/S2040174424000278
141. Neville MC, McFadden TB, Forsyth I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2002; 7(1):49-66
142. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res.* 2007 Jan;61(1):2-8
143. Nguyen DA, Neville MC. Tight junction regulation in the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 1998; 3(3):233-46
144. Nguyen MTT, Kim J, Seo N, Lee AH, Kim YK, Jung JA, Li D, To XHM, Huynh KTN, Van Le T, Israr B, Nazir A, Seo JA, Lee D, An HJ, Kim J. Comprehensive analysis of fatty acids in human milk of four Asian countries. *J Dairy Sci.* 2021 Jun;104(6):6496-6507

145. Nikolovski J, Stamatatos GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(7):1728-36
146. Nommsen-Rivers LA, Dewey KG. Growth of breastfed infants. *Breastfeed Med.* 2009; 4 Suppl 1: S45-9
147. Ntoumani E, Strandvik B, Sabel KG. Nervonic acid is much lower in donor milk than in milk from mothers delivering premature infants--of neglected importance? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013; 89(4):241-4
148. Ohno T, Ogawa K, Kuroshima A. Postnatal changes in fatty acids composition of brown adipose tissue. *Int J Biometeorol.* 1992; 36(1):30-5
149. Okburan G, Kızıler S. Human milk oligosaccharides as prebiotics. *Pediatr Neonatol.* 2023; 64(3):231-238
150. Oku H, Shudo J, Mimura K, Haratake A, Nagata J, Chinen I. 1-O-alkyl-2,3-diacylglycerols in the skin surface lipids of the hairless mouse. *Lipids.* 1995; 30(2):169-72
151. Palomino OM, Giordani V, Chowen J, Alfonso SF, Goya L. Physiological Doses of Oleic and Palmitic Acids Protect Human Endothelial Cells from Oxidative Stress. *Molecules.* 2022; 27(16):5217. doi: 10.3390/molecules27165217
152. Pastor R, Bouzas C, Tur JA. Beneficial effects of dietary supplementation with olive oil, oleic acid, or hydroxytyrosol in metabolic syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Free Radic Biol Med.* 2021; 172:372-385
153. Patel TB, Clark JB. Comparison of the development of the fatty acid content and composition of the brain of a precocial species (guinea pig) and a non-precocial species (rat). *J Neurochem.* 1980; 35(1):149-54
154. Plötz T, Hartmann M, Lenzen S, Elsner M. The role of lipid droplet formation in the protection of unsaturated fatty acids against palmitic acid induced lipotoxicity to rat insulin-producing cells. *Nutr Metab (Lond).* 2016; 13:16. doi: 10.1186/s12986-016-0076-z
155. Poissonnet CM, Burdi AR, Garn SM. The chronology of adipose tissue appearance and distribution in the human fetus. *Early Hum Dev.* 1984; 10(1-2):1-11
156. Pons SM, Bargalló AC, Folgado CC, López Sabater MC. Triacylglycerol composition in colostrum, transitional and mature human milk. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54(12):878-82
157. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(2):149-55
158. Priego T, Sánchez J, García AP, Palou A, Picó C. Maternal dietary fat affects milk fatty acid profile and impacts on weight gain and thermogenic capacity of suckling rats. *Lipids.* 2013; 48(5):481-95
159. Purkiewicz A, Pietrzak-Fiećko R. Changes in the Fatty Acid Profile of Lactating Women Living in Poland-A Comparison with the Fatty Acid Profile of Selected Infant Formulas. *Nutrients.* 2024; 16(15):2411. doi: 10.3390/nu16152411

160. Qin Y, Wu Y, Zang H, Cong X, Shen Q, Chen L, Chen X. Lipid Metabolism in Pregnancy Women with Hypothyroidism and Potential Influence on Pregnancy Outcome. *J Lipids*. 2024; 2024:5589492. doi: 10.1155/2024/5589492
161. Quesnel H, Resmond R, Merlot E, Père MC, Gondret F, Louveau I. Physiological traits of newborn piglets associated with colostrum intake, neonatal survival and preweaning growth. *Animal*. 2023; 17(6):100843. doi: 10.1016/j.animal.2023.100843
162. Ramos-Nieves JM, Giesy SL, McGuckin MM, Boisclair YR. Effects of birth weight and dietary fat on intake, body composition, and plasma thyroxine in neonatal lambs. *J Anim Sci*. 2020; 98(12):skaa364. doi: 10.1093/jas/skaa364
163. Rao PS. Cerebrosides and their fatty acid profile in different regions of brains from small-for-date infants. *Int J Dev Neurosci*. 1983;1(6):361-8
164. Rao PS. Fatty acids of cerebrosides in different regions of the developing foetal brain. *Lipids*. 1977; 12(4):335-9
165. Redifer CA, Wichman LG, Rathert-Williams AR, Freetly HC, Meyer AM. Late gestational nutrient restriction in primiparous beef females: nutrient partitioning among the dam, fetus, and colostrum during gestation. *J Anim Sci*. 2023; 101:skad195. doi: 10.1093/jas/skad195
166. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, De Groot LJ, Dumitrescu AM, Jameson JL, Kopp PA, Murata Y, Persani L, Samarut J, Weiss RE, Williams GR, Yen PM. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *Eur Thyroid J*. 2014;3(1):7-9
167. Reinhardt TA, Lippolis JD. Bovine milk fat globule membrane proteome. *J Dairy Res*. 2006; 73(4):406-16
168. Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Arrese M, Pak N, Wells M, Kirsch RE. Is dietary erucic acid hepatotoxic in pregnancy? An experimental study in rats and hamsters. *Hepatology*. 1995; 21(5):1373-9
169. Richard C, Lewis ED, Field CJ. Evidence for the essentiality of arachidonic and docosahexaenoic acid in the postnatal maternal and infant diet for the development of the infant's immune system early in life. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016; 41(5):461-75
170. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 2019 Feb;27(2):131-147
171. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014; 156(1-2):20-44
172. Sadurskis A, Dicker A, Cannon B, Nedergaard J. Polyunsaturated fatty acids recruit brown adipose tissue: increased UCP content and NST capacity. *Am J Physiol*. 1995; 269(2 Pt 1): E351-60
173. Samuel TM, Thielecke F, Lavalley L, Chen C, Fogel P, Giuffrida F, Dubascoux S, Martínez-Costa C, Haaland K, Marchini G, Agosti M, Rakza T, Costeira MJ, Picaud JC, Billeaud C, Thakkar SK. Mode of Neonatal Delivery Influences the Nutrient Composition of Human Milk: Results From a Multicenter European Cohort of Lactating Women. *Front Nutr*. 2022; 9:834394. doi: 10.3389/fnut.2022.834394

174. Santana-Farré R, Mirecki-Garrido M, Bocos C, Henríquez-Hernández LA, Kahlon N, Herrera E, Norstedt G, Parini P, Flores-Morales A, Fernández-Pérez L. Influence of neonatal hypothyroidism on hepatic gene expression and lipid metabolism in adulthood. *PLoS One*. 2012; 7(5):e37386. doi: 10.1371/journal.pone.0037386
175. Santos CR, Schulze A. Lipid metabolism in cancer. *FEBS J*. 2012; 279(15):2610-23
176. Sassa T, Kihara A. Metabolism of very long-chain Fatty acids: genes and pathophysiology. *Biomol Ther (Seoul)*. 2014; 22(2):83-92
177. Satomi D, Kishimoto Y. Change of galactolipids and metabolism of fatty acids in the organotypic culture of myelinating mouse brain. *Biochim Biophys Acta*. 1981; 666(3):446-54
178. Sawaguchi T, Nakajima T, Hasegawa T, Shibasaki I, Kaneda H, Obi S, Kuwata T, Sakuma M, Toyoda S, Ohni M, Abe S, Fukuda H, Inoue T. Serum adiponectin and TNF α concentrations are closely associated with epicardial adipose tissue fatty acid profiles in patients undergoing cardiovascular surgery. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2017; 18:86-95
179. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*. 1999; 103(6 Pt 1):1150-7
180. Schoors S, Bruning U, Missiaen R, Queiroz KC, Borgers G, Elia I, Zecchin A, Cantelmo AR, Christen S, Goveia J, Heggermont W, Goddé L, Vinckier S, Van Veldhoven PP, Eelen G, Schoonjans L, Gerhardt H, Dewerchin M, Baes M, De Bock K, Ghesquière B, Lunt SY, Fendt SM, Carmeliet P. Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells. *Nature*. 2015; 520(7546):192-197. doi: 10.1038/nature14362
181. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006; 116(11):3015-25
182. Shim YJ, Shin MK, Jung J, Koo B, Jang W. An in-silico approach to studying a very rare neurodegenerative disease using a disease with higher prevalence with shared pathways and genes: Cerebral adrenoleukodystrophy and Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*. 2022; 15:996698. doi: 10.3389/fnmol.2022.996698
183. Silva JE. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003; 139(3):205-13
184. Song JH, Kim SJ, Kwon S, Jeon SY, Park SE, Choi SJ, Oh SY, Jeon HB, Chang JW. Nervonic acid improves fat transplantation by promoting adipogenesis and angiogenesis. *Int J Mol Med*. 2024; 54(6):108. doi: 10.3892/ijmm.2024.5432
185. Sonowal T, Sarmah J, Sarma PK, Deka M. Iodine Status, Thyroid Disorder and Feto-Maternal Outcome among the Tribal Pregnant Women of Eastern Himalayas. *Indian J Endocrinol Metab*. 2023; 27(1):66-72
186. Stanley RW, Morita K. Effect of feeding thyroprotein to dairy cattle in a subtropical environment on milk composition and production, rumen metabolism, and fatty acid composition of milk fat. *J Dairy Sci*. 1967; 50(7):1097-100

187. Strandvik B, Ntoumani E, Lundqvist-Persson C, Sabel KG. Long-chain saturated and monounsaturated fatty acids associate with development of premature infants up to 18 months of age. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016; 107:43-9
188. Summers A, Visscher MO, Khattry SK, Sherchand JB, LeClerq SC, Katz J, Tielsch JM, Mullany LC. Impact of sunflower seed oil versus mustard seed oil on skin barrier function in newborns: a community-based, cluster-randomized trial. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1):512. doi: 10.1186/s12887-019-1871-2
189. Symonds ME, Henderson K, Elvidge L, Bosman C, Sharkey D, Perkins AC, Budge H. Thermal imaging to assess age-related changes of skin temperature within the supraclavicular region co-locating with brown adipose tissue in healthy children. *J Pediatr*. 2012; 161(5):892-8
190. Symonds ME, Pope M, Bloor I, Law J, Alagal R, Budge H. Adipose tissue growth and development: the modulating role of ambient temperature. *J Endocrinol*. 2021; 248(1): R19-R28
191. Takahashi A, Ishizaki M, Kimira Y, Egashira Y, Hirai S. Erucic Acid-Rich Yellow Mustard Oil Improves Insulin Resistance in KK-Ay Mice. *Molecules*. 2021; 26(3):546. doi: 10.3390/molecules26030546
192. Tao R, Huang S, Zhou J, Ye L, Shen X, Wu J, Qian L. Neonatal Supplementation of Oleamide During Suckling Promotes Learning Ability and Memory in Adolescent Mice. *J Nutr*. 2022; 152(3):889-898
193. Thompson SC, Ford AL, Moothedan EJ, Stafford LS, Garrett TJ, Dahl WJ, Conesa A, Gonzalez CF, Lorca GL. Identification of food and nutrient components as predictors of *Lactobacillus* colonization. *Front Nutr*. 2023; 10:1118679. doi: 10.3389/fnut.2023.1118679
194. Tvrdik P, Westerberg R, Silve S, Asadi A, Jakobsson A, Cannon B, Loison G, Jacobsson A. Role of a new mammalian gene family in the biosynthesis of very long chain fatty acids and sphingolipids. *J Cell Biol*. 2000; 149(3):707-18
195. Underwood M, Sohn K. The microbiota of the extremely preterm infant. *Clin Perinatol*. 2017; 44(2):407-427
196. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(1):189-207
197. Valentine CJ, Dingess KA, Kleiman J, Morrow AL, Rogers LK. A Randomized Trial of Maternal Docosahexaenoic Acid Supplementation to Reduce Inflammation in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 69(3):388-392
198. Ves-Losada A, Peluffo RO. Effect of L-triiodothyronine on delta 9 desaturase activity in liver microsomes of male rats. *Lipids*. 1989; 24(11):931-5
199. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016; 387(10017): 475-90
200. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr*. 2010; 156(2): S3-S7
201. Walther TC, Farese RV Jr. Lipid droplets and cellular lipid metabolism. *Annu Rev Biochem*. 2012; 81:687-714

202. Wanders RJ, Waterham HR. Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. *Annu Rev Biochem.* 2006; 75:295-332
203. Wang S, Tang C, Chen J, Tang H, Zhang L, Tang G. Changes in Bone Marrow Fatty Acids Early after Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Rats and Potential Functions. *Metabolites.* 2022; 13(1):36. doi: 10.3390/metabo13010036
204. Wang Y, Jin J, Wu G, Wei W, Jin Q, Wang X. Omega-9 monounsaturated fatty acids: a review of current scientific evidence of sources, metabolism, benefits, recommended intake, and edible safety. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2025;65(10):1857-1877
205. Watson C, Kreuzaler P. Remodeling mechanisms of the mammary gland during involution. *Int J Dev Biol.* 2011;55(7-9):757-762
206. Westerberg R, Månsson JE, Golozoubova V, Shabalina IG, Backlund EC, Tvrdik P, Retterstøl K, Capecci MR, Jacobsson A. ELOVL3 is an important component for early onset of lipid recruitment in brown adipose tissue. *J Biol Chem.* 2006; 281(8):4958-68
207. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20(6):784-94
208. Winkler E, Klingenberg M. Effect of fatty acids on H⁺ transport activity of the reconstituted uncoupling protein. *J Biol Chem.* 1994; 269(4):2508-15
209. Wu K, Gao R, Tian F, Mao Y, Wang B, Zhou L, Shen L, Guan Y, Cai M. Fatty acid positional distribution (sn-2 fatty acids) and phospholipid composition in Chinese breast milk from colostrum to mature stage. *Br J Nutr.* 2019; 121(1):65-73
210. Wulf A, Harneit A, Weitzel JM. T3-mediated gene expression is independent of PGC-1α. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 270(1-2):57-63
211. Wymann MP, Schreiner R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9(2):162-76
212. Xiong Y, Xu Z, Li X, Wang Y, Zhao J, Wang N, Duan Y, Xia R, Han Z, Qian Y, Liang J, Zhang A, Guo C, Inoue A, Xia Y, Chen Z, He Y. Identification of oleic acid as an endogenous ligand of GPR3. *Cell Res.* 2024; 34(3):232-244
213. Yau WW, Singh BK, Lesmana R, Zhou J, Sinha RA, Wong KA, Wu Y, Bay BH, Sugii S, Sun L, Yen PM. Thyroid hormone (T3) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and MTOR-mediated mitophagy. *Autophagy.* 2019; 15(1):131-150
214. Yeh YY. Long chain fatty acid deficits in brain myelin sphingolipids of undernourished rat pups. *Lipids.* 1988; 23(12):1114-8
215. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001; 81(3):1097-142
216. Yoshida S, Takeshita M. Characteristics of synthesis of very-long-chain saturated and tetraenoic fatty acids in swine cerebral microsomes. *J Neurochem.* 1986; 46(5):1353-8
217. Yoshinaga K, Mizuno Y, Senarath S, Yoshinaga-Kiriake A, Nagai T, Beppu F, Tanaka S, Gotoh N. Simultaneous Treatment of Long-chain Monounsaturated Fatty Acid and n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Decreases Lipid and Cholesterol Levels in HepG2 Cell. *J Oleo Sci.* 2021; 70(5):731-736

218. You M, Fan R, Kim J, Shin SH, Chung S. Alpha-Linolenic Acid-Enriched Butter Promotes Fatty Acid Remodeling and Thermogenic Activation in the Brown Adipose Tissue. *Nutrients*. 2020; 12(1):136. doi: 10.3390/nu12010136
219. Yu J, Yuan T, Zhang X, Jin Q, Wei W, Wang X. Quantification of Nervonic Acid in Human Milk in the First 30 Days of Lactation: Influence of Lactation Stages and Comparison with Infant Formulae. *Nutrients*. 2019; 11(8):1892. doi: 10.3390/nu11081892
220. Yuan SN, Wang MX, Han JL, Feng CY, Wang M, Wang M, Sun JY, Li NY, Simal-Gandara J, Liu C. Improved colonic inflammation by nervonic acid via inhibition of NF- κ B signaling pathway of DSS-induced colitis mice. *Phytomedicine*. 2023; 112:154702. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154702
221. Yuhas R, Pramuk K, Lien EL. Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA. *Lipids*. 2006; 41(9):851-8
222. Zhang J, Duley JA, Cowley DM, Shaw PN, Koorts P, Bansal N. Comparative proteomic analysis of donor human milk pasteurized by hydrostatic high-pressure. *Food Chem*. 2023; 403: 134264. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.134264
223. Zhao FQ, Keating AF. Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr Genomics*. 2007; 8(2):113-28
224. Zhu J, Yu L, Fan Y, Zhang H, Li F, Li X, Wei Y, Wang Z. Camelina sativa Oil Treatment Alleviates Castor Oil-Induced Diarrhea in ICR Mice by Regulating Intestinal Flora Composition. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022; 2022:5394514. doi: 10.1155/2022/5394514

8 EKLER

EK 1. Etik Kurul Kararı

EK 1. Etik Kurul Kararı (devam)



EK 2. Genel Proje Sözleşmesi



EK 2. Genel Proje Sözleşmesi (devam)



9 ÖZGEÇMİŞ

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları



