



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OMEGA-3 KULLANAN LAKTASYONDAKİ ANNELERİN
ANNE SÜTÜ PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİ İLE YAĞ ASİTLERİ
VE LEPTİNİN İLİŞKİSİ**

ÖZLEM NACİYE ŞAHİN

DOKTORA TEZİ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Muhittin Serdar

İSTANBUL - 2020



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OMEGA-3 KULLANAN LAKTASYONDAKİ ANNELERİN
ANNE SÜTÜ PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİ İLE YAĞ ASİTLERİ
VE LEPTİNİN İLİŞKİSİ**

ÖZLEM NACİYE ŞAHİN

DOKTORA TEZİ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Muhittin Serdar

İSTANBUL - 2020

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 olmadığını beyan ederim.

16.09.2020

Özlem Naciye ŞAHİN



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Küçüklüğümden beri her zaman yanımda olan beni geliştiren, sevgilerini ve yakın ilgilerini hep yanımda hissettiğim annem Ergül Atan, babam Prof. Dr. Orhan Rami Atan'a, ağabeyim Ahmet T. Atan'a, teyzem Prof. Dr. Ferda Özkınay'a çok teşekkür ediyorum. Doktora sürecim boyunca bilimsel yönden gelişimime olan katkıları nedeni ile sayın Prof. Dr. Aysel Özpınar'a ve tezimin her aşamasında çok yakın desteğini hep hissettiren ve tezimi yöneten sayın Prof. Dr. Muhittin Serdar'a teşekkür ederim. Mesleğime olan ilgimi çok iyi bilen ve seçtiğim bu yolda ilerleyişime her zaman destek olan eşim Özgür Şahin'e ne kadar teşekkür etsem azdır. Tezimi, her zaman onlara daha iyi ve örnek bir anne olmak için çok çalıştığımı bilmeleri ve ileride kendi çocuklarına örnek ebeveynler olmak için çok çalışmaları gerektiğini hatırlatmak üzere çocuklarım İsmail ve Zehra Melis' e ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Maternal Obezite ve Anne Sütü.....	5
2.2. Erken Nütriyonel Programlama	6
2.3. Peri-natal Dönemde Büyüme ve İştah Süreçlerinin Programlanma Mekanizmaları	7
2.4. Anne Sütü ile Beslenme	8
2.5. Laktasyonda Maternal Obezite	9
2.6. Anne Sütünde Bulunan ve Bebeğin Vücut Ağırlığı ve Yağ Dokusu Üzerine Etkin Olan Hormonlar ve Biyoaktif Bileşikler ile İlgili Hayvan ve İnsan Çalışmaları.....	10
2.7. Leptin.....	11
2.8. Adiponektin	14
2.9. İnsülin	14
2.10. Girelin.....	15
2.11. Obestatin.....	16
2.12. Resistin	16
2.13. İrisin.....	17

2.14. Kopeptin	17
2.15. Apelin	17
2.16. Nesfatin.....	18
2.17. Glukagon Benzeri Peptid (GLP-1)	18
2.18. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1).....	19
2.19. Kortizol.....	19
2.20. IL-6	20
2.21. IL-6' nın Metabolizma Üzerine Olan Etkisi.....	21
2.22. TNF- α	23
2.23. Matrix Metaloproteinaz	23
2.24. MMP Regülasyonu	26
2.25. Matriks Metaloproteinaz Doku İnhibitörleri (TIMP-1).....	28
2.26. Anne Sütü Yağ Asitleri.....	29
2.27. Anne Sütü Omega Yağ Asiti İçeriği.....	30
2.28. Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Preterm Doğum, Atopik ve Alerjik Hastalıklar Üzerine Olan Etkisi.....	31
2.29. Gebelikte Balık ve DHA Tüketimi Önerileri	33
2.30. Gebelikte PUFA Kullanımı	34
2.31. Anne Sütünde Bulunan Matrix Metaloproteinazlar	35
2.32. Proteazların Bebeğin Sindirim Sistemi Üzerine Etkileri.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	37
3.2. Araştırmanın Genel Planı	37
3.3. Çalışmaya Dahil Edilecek Adayların Seçimi	38
3.4. Analiz Örneklerin Toplanması ve Saklanması	38
3.5. Bebeklerin Değerlendirilmesi.....	38
3.6. Anne Sütü Sitokin Ölçümü.....	38
3.7. Anne Sütü Leptin ve IL-6 Düzeyleri Ölçümü	39

3.8. Anne Sütü Yağ Asit Düzeyleri Ölçümü	39
3.9. İstatistik Çalışma	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Omega Kullanan ve Kullanmayan Annelerde Anne Aütü IL-6 Düzeyleri	44
4.2. Omega Kullanan ve Kullanmayan Annelerde MMP-1 Düzeyleri.....	45
4.3. Omega Kullanan ve Kullanmayan Annelerde Anne sütü Yağ Asiti Düzeyleri	46
4.4. Anne Sütü TIMP-1 Düzeyleri.....	48
4.5. Anne Sütü Leptin Düzeyleri	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
6. KAYNAKLAR	70
7. EKLER	95
EK-1 Etik Kurul Onayı	95
EK-2 Araştırmacı Tarafından Yapılan Bilgilendirme Formu	96
EK-3 Aydınlatılmış Hasta Onam Formu	97
EK-4 Teze Ait Yayın	98
8. ÖZGEÇMİŞ	107

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
AgRP	Agouti-related peptide
AHRQ	Assessment by the agency for healthcare research of quality
ARA	Araşidonik asit
ARC	Arkuat nukleus
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
CDC	Hastalık kontrol ve korunma merkezi
Cm	Santimetre
CRP	C reaktif protein
dL	Desilitre
DHA	Dokosa heksaenoik asit
DM	Diabetes Mellitus
ESM	Hücre dışı matriks
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EPA	Çevre koruma ajansı
FADS	Yağ asiti desatüراز
FOXP-1	Forkhead BOX protein
g	Gram
HHV-6	Insan Herpes Virüs-6
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	İnterlökin
kDa	Kilo dalton
kg	Kilogram
LC-PUFA	Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asiti

LEPR	Leptin Reseptörü
MMP	Matriks Metalloproteinaz
mg	Miligram
mL	Mililitre
MUFA	Tekli doymamış yağ asiti
ng	Nanogram
NPY	Nöropeptit Y
pg	Pikogram
POMC	Pro-opiomelanokortin
PGC-1α	Peroksizom proliferasyon aktive edici reseptör gama ko-aktivatör 1-
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
POMC	Pro-opiomelanokortin
PPAR-γ	Peroksizom proliferasyon aktive edici reseptör gama
RANKL	Nükleer faktör kappa reseptör aktivatörü ligand
SAA	Serum Amiloid A
SOCS	Sitokin sinyal reseptör 3
TAG	Triaçilgliserol
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TIMP	Doku Metalloproteinaz İnhibitörü
UCP1	Uncoupling protein 1
VEGF	Vasküler endotel büyüme faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YA	Yağ asiti

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	MMP ailesi, substratları ve yağ doku, karaciğer, arter duvarı üzerine temel etkileri.....	26
Şekil 2.	MMP aktivasyonu	27
Şekil 3.	Supelco® 37 Component FAME Mix yağ asitleri görünümü.....	40
Şekil 4.	Supelco® 37 Component FAME Mix standart sonuçlarımız	41
Şekil 5.	Anne Sütü Yağ Asit sonucu.....	41
Şekil 6.	Omega-3 YA kullanan ve kullanmayan annelerin sütünde IL-6 düzeyleri	45
Şekil 7.	Omega-3 YA kullanan ve kullanmayan annelerin sütünde MMP-1 düzeyleri	45
Şekil 8.	Omega-3 YA kullanan annelerin sütünde omega 6:3 YA oranı.....	46
Şekil 9.	MMP-1 düzeyi ile omega 6:3 YA oranı, omega-6, omega-3 düzeyleri arasındaki ilişkiye ait grafik	50
Şekil 10.	MMP-1 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında korelasyonu gösteren grafik	51
Şekil 11.	AS leptin düzeyleri ile VKI oranları 1,2,3 arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon grafiği.....	52
Şekil 12.	MMP-1 ile C:18 YA ilişkisini gösteren korelasyon grafiği	53

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Anne sütü sitokin ölçümüne ait analitik zellikler	39
Tablo 2. Anne sütü IL-6 ve leptin ölçümüne ait analitik zellikler	39
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen tüm annelerin sütü ve bebeklere ait tanımlayıcı istatistik veriler	42
Tablo 4. Omega-3 YA kullanan ve kullanmayan gruba ait demografik veriler.....	43
Tablo 5. Omega kullanan ve kullanmayan anneler ve bebeklerine ait klinik ve laboratuvar zellikler	44
Tablo 6. Gebeliğinde omega-3 preparatı kullanan ve kullanmayan annelerde anne sütü yağ asitleri	47
Tablo 7. Anneye ait bazı veriler ile ilgili korelasyon grafiği	49

ÖZET

Çalışmamızda gebelikte omega-3 yağ asiti desteği alan annelerin sütünde IL-6, MMP-1, TIMP-1, PUFA dahil olmak üzere yağ asitleri, leptin düzeyleri ölçülerek anne ve bebeğin antropometrik ölçümleri ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma Acibadem Bodrum Hastanesinde, 19-35 yaşları arası, laktasyonun 1. ve 6. ayları arasında olan, 32 tanesi gebeliğinde omega-3 YA preparatı kullanan ve 35'i kullanmamış olan 67 adet gönüllü anne ve bebekleri üzerinde yürütülmüştür. Anneye ait, demografik özellikler, beslenme alışkanlıkları, bebekler ve annelerinin genel özellikleri anket formu ile saptanmıştır. Anne ve bebeklerin antropometrik ölçümleri ve anne sütü IL-6, MMP-1, TIMP, leptin, IL-6, PUFA dahil olmak üzere yağ asitleri ölçümleri yapılmıştır. Anne sütü MMP-1, TIMP-1, leptin ve IL-6 ELISA yöntemi ile, yağ asitleri ise GC-FID ile ölçülmüştür. Gebeliğinde omega-3 YA kullanan annelerde, anne sütü omega-3 YA düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p=0,0045$). Omega-3 YA preparatı kullanan annelerde, anne sütü omega 6:3 YA oranı, MMP-1 ve IL-6 düzeylerinde anlamlı düşüklük izlenmiştir ($p=0,0003$, $p=0,0001$, $p=0,02$). C:18 YA ile IL-6 düzeyleri ve C:18 YA ile omega 6:3 YA oranı ve C:18 YA ile MMP-1 arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0,260$, $p=0,000$; $r=-0,354$, $p=0,02$, $r=-0,49$, $p<0,000$). Leptin ile VKI 1 oranı arasında anlamlı negatif yönde ve leptin ile MMP-1 düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon izlenmiştir ($r=-0,228$, $p=0,02$). Sonuç olarak annenin gebelikte kullandığı omega-3 YA'nin ve anne sütündeki C:18 YA düzeylerinin, anne sütü inflamatuvar belirteçleri olan MMP-1 ve IL-6 düzeylerini değiştirerek, gebelik sürecinde annenin VKI'indeki artışın da anne sütü leptin düzeyleri üzerinden bebeğin metabolik programlanması üzerine etkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: IL-6, Leptin, MMP-1, Omega-3, TIMP

SUMMARY

Association of Breastmilk Proinflammatory Cytokines With Fatty Acids and Leptin in Lactating Women Who Used Omega-3

In our study we aimed to assess the levels and interrelationships of IL-6, MMP-1, TIMP-1, fatty acids including PUFA and leptin levels in breastmilk from women who used omega-3 during gestation and compared their levels with maternal and infant antropometric measurements. This study was conducted in Acibadem Bodrum Hospital with 67, 19-35 years old voluntary mother, in 1 to 6 months of lactation, 32 of which have used omega-3 FA supplements during pregnancy, 35 who have not, and their infants. Maternal demographic characteristics, nutritional habits and general features of infants and mothers were determined by a questionnaire form. Measurements of maternal and infant antropometrics, breastmilk IL-6, MMP-1, TIMP-1, leptin, FA's including PUFAs, and leptin, were performed. Breastmilk MMP-1, TIMP-1, leptin and IL-6 were measured by ELISA; fatty acids were measured by GC-FID method. There was a significant increase in omega-3 FA levels in breastmilk of women who used omega-3 FA supplements ($p=0,0045$). Omega 6:3 ratio, MMP-1 and IL-6 levels were significantly low in women who used omega-3 FA supplements ($p=0,0003$, $p=0,0001$, $p=0,02$). There was a significant negative correlation between C:18 FA and IL-6, C:18 and omega 6:3 FA ratio, C:18 and MMP-1 levels ($r=-0,260$, $p=0,000$; $r=-0,354$, $p=0,02$; $r=-0,49$, $p<0,000$). There was significant negative correlation between leptin and BMI 1 ratio ($r=-0,228$, $p=0,02$). In conclusion omega-3 FA use during pregnancy and breastmilk C:18 levels, via their effect on breastmilk inflammatory markers MMP-1, IL-6 and BMI increase during pregnancy, via its effect on leptin may contribute to infant metabolic programming.

Keywords: IL-6, Leptin, MMP-1, Omega-3, TIMP

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anne sütü dinamik bir düzen içerisinde yüzlerce biyoaktif molekül içermektedir. Bu biyoaktif moleküller neonatal büyüme, gelişme, immün sistem ve inflamasyon süreçlerinde oldukça etkilidir. Anne sütü içeriği, kolostrumdan matür süte kadar, hatta involüsyona kadar değişim göstermektedir. Anne sütü içeriği laktasyon süresinde olduğu gibi, gün içinde de, emme başlangıcında ve emmenin bitimine doğru dinamik bir değişim gösterir. Dünya sağlık örgütü (WHO), bebeğin hayatta kalımı ve sağlıklı büyümesi için anne sütünün eşsiz olduğunu belirtmekte ve bebeği korumadaki en etkin yöntemin anne sütü ile beslemek olduğunu vurgulamaktadır (1).

Obezitenin önlenmesinde bebeklerin anne sütü ile beslenmesinin ulusal önemi, WHO, Hastalık Kontrol ve Korunma merkezleri (CDC) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından da deklare edilmiştir (1,2,3). İnsan ve deneysel hayvan çalışmaları, yetersiz nütrisyonel çevrenin, bebek gelişiminin kritik öneme sahip olduğu intrauterin dönemden iki yaşa kadar olan dönemde, obezite ve benzeri metabolik hastalıklara yatkınlık oluşturabileceğini göstermiştir (4). Adipoz doku gelişimi doğumdan sonraki dönemlerde de devam ettiği için anne sütü, nütrisyonel ve biyoaktif özellikleri nedeniyle metabolik programlamada etkili olabilir. Anne sütünde, omega(n)-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) düşük düzeylerde olması durumunda bebeklerde obezite riski artmaktadır (5). İnfantil adipoz dokunun, annenin vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak, n-6/n-3 PUFA oranındaki artış ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (6). Obez bireylerde adipositler ve makrofajlar, adipokin (leptin, adiponektin) ve pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) sentez ve salınımından sorumludur. Adipozite arttıkça düşük düzeyde vücutta sistemik inflamasyon meydana gelir. Bu pro-inflamatuar sitokinler ile obezite, osteoartrit ve benzeri inflamatuvar patolojilerden sorumlu tutulmaktadır. Bu pro-inflamatuar sitokinler, adiposit proliferasyonu ve apoptozu, lipolizin başlatılması, lipid sentezinin engellenmesi ve dolaşımdaki yağlarının otokrin ve parakrin mekanizmalar ile düşürülmesinden de sorumludur.

IL-6 çok fonksiyonlu bir sitokindir ve inflamasyonu regüle edici özelliği çalışmalarda gösterilmiştir (7). IL-6 miyosit ve immün hücreler gibi pekçok hücre tarafından üretilmekle birlikte, tüm IL-6 üretiminin %30'u yağ dokusu tarafından akut olmayan inflamasyon sürecinde gerçekleşmektedir (6). Yüksek IL-6 düzeyleri, lipid metabolizması, obezite, viseral yağlanma ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (8,9,10,11). IL-6 düzeylerine anne sütünde bazı çalışmalarda bakılmış ancak düzeyler arasında çelişkili sonuçlar bulunmuştur (12,13). Anneye ait proinflamatuvar sitokinler, anne sütü yağ asidi metabolizması üzerine etkili olduğu gibi, anne sütündeki leptin gibi adipojenik hormonlar da infantil yağ doku üzerine etkilidir. Anne sütü ile alınan leptinin hayatın ileri dönemlerinde obeziteden koruyucu etkisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (14,15). Anne sütündeki leptin maternal BMI ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen bebeğin kilo alımı ile anne sütü leptin düzeyleri ile ilgili olarak çalışma sonuçları oldukça çelişkilidir (16,17,18,19,20,21,22).

Çalışmamızda omega desteği alan annelerin sütünde pro-inflamatuar sitokin olan interlökin-6 (IL-6), matriks metaloproteinaz-1 (MMP-1), matriks metaloproteinaz doku inhibitörü-1 (TIMP-1), yağ asitleri ve adipojenik hormon olan leptinin düzeylerinin irdelenmesi; omega kullanımı ile anne sütündeki biyoaktif maddeler arasında anlamlı ilişki kurabilmek amaçlanmıştır. Bu çalışma omega desteği alan annelerin sütünde proinflamatuvar sitokinler IL-6, MMP-1, TIMP-1, leptin ve yağ asitlerini hep birlikte inceleyen ilk çalışma olması nedeni ile özgün bir çalışmadır. Gebelikte kullanılan omeganın, bebek sağlığı üzerine metabolik ve immünolojik programlama açısından etkilerini pediatrik popülasyonda irdeleyen bu dizaynda yapılmış bir çalışma olmaması nedeniyle anne bebek sağlığı açısından çalışmanın özgün bir önemi olduğunu düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Maternal Obezite ve Anne Sütü

Obezite en sık görülen metabolik hastalıktır ve prevalansı giderek artmaktadır. Diyabet, hipertansiyon gibi eşlik eden diğer patolojiler nedeni ile ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Obeziteye bağlı perinatal morbidite, doğum ile bitmemekte, hayatın sonraki süreçlerinde de etkili olabilmektedir. Büyümenin erken dönemleri, erişkin dönemdeki obezite üzerine de etkindir ve nutrisyonel programlamanın önemini gündeme getirmektedir. Obeziteye ve diyabete karşı korunmada anne sütünün önemi çok iyi bilinmektedir. Biyoaktif moleküller ve bunların içinde beslenmede rolü olan moleküllerin saptandığı yeni çalışmalar giderek çoğalmaktadır. Leptin, insülin, girelin, adiponektin, resistin, obestatin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 kopeptin, apelin ve nesfatin, normal kilolu annelerde saptanmıştır. Bunlar, oreksojenik veya anoreksijenik yolakları, enerji gereksinimleri ve enerji depoları üzerinden aktive ederek, enerji dengesi üzerine etkili olabileceği düşünülen moleküllerdir. Obezite aynı zamanda hipertansiyon, lipid metabolizması bozuklukları ve inflamasyonun eşlik ettiği kronik metabolik bir hastalıktır. Obezitenin giderek artması bireylerde hayat beklentisinde azalmaya neden olabilmektedir (23).

Günümüzde obezite sıklığındaki artış, yüksek kalorili beslenme ve sedanter hayat ile ilişkilendirilmektedir (24). Ancak çocukluk çağı obezitesinden sadece bu faktörler sorumlu değildir. Obezijenik ortam yaratılmasında etkili olan diğer etkenler, genetik faktörler, bebeklik sürecinde annenin beslenme özellikleri ve bebeğin ilk bir yıldaki beslenmesidir (25). Çalışmalarda gebelik ve laktasyon döneminde, malnutrisyon veya maternal obezite olsun, anormal yeme özellikleri, çocukluk çağı ve erişkinlikteki hiperfaji ile ilişkilendirilmiştir (26). Diğer yandan, anne sütünün obeziteyi engellediği çok iyi bilinmektedir çünkü anne sütünde ticari formül mamalarda olmayan beslenmeyi programlayabilen biyoaktif maddeler mevcuttur. (27,28,29,30).

Anne sütünde bulunan metabolik hormonlar yenidoğanın çeşitli organ ve dokularında bebeğin endokrin sistemi etkin oluncaya kadar görev yapmaktadır. Bu hormonlardan genel olarak, leptin, grelin, insülin en iyi bilinenlerdir. Adiponektin, resistin, apelin, nesfatin, irisin, epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF) ve insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1) de anne sütünde bulunan ve bebek metabolizması üzerine etkili diğer biyoaktif moleküllerdir (27). Obez annelerin anne sütünde insülin düzeylerinin normal kilodaki annelere göre daha yüksek olduğu bir çalışmada gösterilmiştir; aynı çalışmada obez annelerin leptin düzeyleri de normal kiloda olan annelere göre daha yüksek olarak izlenmiştir (31).

2.2. Erken Nütriyonel Programlama

Çalışmalar, şişman, diyabetik veya beslenme sorunu olan annelerden doğan yavruların metabolik sorunları olabileceğini göstermiştir (30,31,32,33). Ek olarak, formül sülle beslenme ve ek gıdalara erken başlanmasının çocukluk ve erişkinlikte obeziteye neden olabilmektedir (25,33). Bu çalışmalar maternal nütrisyonun bebeğin nutrisyonel programlanması üzerine etkili olduğunu da göstermektedir. Erken çocuklukta yağ ve proteinden zengin beslenme artmış adipozite ve vücut kitle indeksine (VKİ) neden olabilmektedir. Yüksek proteinli beslenme artmış insülin düzeylerine neden olmakta ve dolayısı ile insülin direncini tetikleyebilmektedir. Bu mekanizma üzerinden kan şekerinin yükseliyor olması lipogenezi de tetiklemektedir. (32,34-36) Makronütrientlerden zengin beslenen annelerin bebeklerinde doğum kilosunu açısından anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (35-38).

İnsanlarda gözleme dayalı yapılan çalışmalarda, yüksek proteinli beslenme ile erişkinlikteki obezite arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Anne sütünün geleneksel formül mamalara göre %60-70 daha az protein içeriyor olması ve %10-18 daha az kalori içermesi de bu durumu açıklıyor gibi gözükmektedir (37). İleri yaş metabolik süreçlerin önüne geçebilmek için erken dönem diyet özelliklerinin yönetimi önemli gibi durmaktadır (39). Yapılan iki çalışmada anne sütünün, tip 2 diyabet, ileri dönem hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler

hastalıklardan koruduğu sonucun varılmıştır (37,39). Hayvan ve insan çalışmalarında anne sütünun optimal büyüme ve immun sistemin gelişiminde gerekli olabilecek ve enerji balansını sağlayacak biyoaktif molekülleri içerdiğini göstermiştir (34-36). Bu nedenle Dünya Sağlık rgt (WHO) ve (UNICEF) hayatın ilk 6 ayında sadece anne sütü verilmesini, 6. ayda ek gıdaların başlanmasını ve en az 2 yıl anne sütüne devam edilmesini nemektedir (40).

2.3. Peri-natal Dönemde Büyüme ve İştah Süreçlerinin Programlanma Mekanizmaları

İntrauterin dönemde fetüse ait büyüme anneden gelen besin kaynakları ve hormonlar aracılığı ile mümkün olmaktadır. Fetüse ait gelişimin ilk basamakları organ taslaklarının oluşması ile sonuçlanan hücre farklılaşması dönemidir ancak asıl büyüme son üç ayda olmaktadır. Bu son üç aylık dönemde fetüsün büyümesinde ve glukozun homeostazında, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü rol oynamaktadır (41). Fetal mikroçevreyi etkileyen unsurlar o dönemde iştah kontrol süreçleri üzerine de etkili olabilmektedir. Postnatal dönemde, Sirtuin 1 (SIRT1) gibi besin sensörlerinin, besine cevap olarak kanda arttığı gösterilmiş, gebeliğinde ve laktasyonda yağdan zengin beslenen annelerin bebeklerinde SIRT1 stimülasyonu nedeni ile oreksojenik yolları aktive eden, artmış Agouti-ilişkili protein (AgRP) ve azalmış AMPK düzeyleri izlenmiştir (26,41,42). Bu alışmalar anne beslenme özelliklerinin hipotalamo/hipofizer sistemi etkileyerek artmış nöropeptid Y (NYP) ve AgRP düzeyleri ile yenidoğanın besin alım regülasyonunu etkileyebileceğini göstermiştir. Her ikisi de oreksojenik etki ile iştahı arttıırırlar ve pro-opiomelanokortin (POMC) düzeylerini azaltarak hipotalamik nükleus üzerindeki disregülasyon ile obeziteye neden olmaktadır (26,39). Mrin çalışmalarında, erken aşırı beslenmenin, erken dönem leptin direncine ve insülin duyarlılığında değişikliklere neden olduğu ve yağ içerikli beslenmeye eğilim yarattığı gösterilmiştir. Yüksek leptin düzeyleri, doğumu takip eden gelişimsel dönemde, hipotalamustaki nöronal bağlantılar üzerinden iştah kontrolünü etkilemektedir (43). Gupta'nın yaptığı çalışmada araştırmacılar, gebelik öncesi ve gebelikte yüksek yağ içerikli beslenmenin dolaşımdaki leptin ve insülin düzeylerini arttırdığı, fetüsün

hipotalamusunda oreksojenik ve anoreksojenik peptidlerin sentez ve sinyalizasyonunu değiştirdiğini ortaya koymuşlardır. Bu değişikliklerin doğum sonrası yaşamda yeme davranışında artış ve obeziteye neden olabileceği dūřünölmektedir (44). Sonuç olarak anne sūtü ile beslenen obez anne bebekleri, doğumu takip eden dōnemde hızlı būyūr ve hızla ağırlık kazanımı sağlamaktadırlar. Bu hızlı ağırlık kazanımı ileri dōnem yaşantı için obezite gōstergesi olabilir (28,45).

Wells, būyūme paterni ile hastalık geliřimi arasında bir bađlantı kurmuřtur; çünkü homeostatik ‘metabolik kapasite’ ve ‘metabolik yūk’ arasında hiperkalorik diyet ve sedanter yařantının yarattıđı bir farklılık bulunmaktadır. Aradaki bu farkı bebeđin būyūmesini gestasyon ve laktasyon dōneminde etkileyen maternal fizyolojik sūreler azaltabilmektedir. Bu durumda mutlaka bebeđin būyūme paterninin de etkisi altında kaldıđı annenin fenotipik ۆzellikleri de gōz ۆnünde bulundurulmalıdır (46).

2.4. Anne Sūtü ile Beslenme

Anne sūtü bebeđin tūm ihtiyaçlarını ilk 6 ayda tek bařına karřılamaktadır ve içeriđi laktasyonun deđiřik dōnemlerinde nōroendokrin mekanizmaların etkisinde deđiřebilmektedir. Bu deđiřim, kolostrumdan matūr sūte deđin bebeđin ihtiyaçları dođrultusunda olmaktadır. Genel olarak her dōnemde bebeđin būyūme ve geliřimi için gerekli olan protein, lipid, karbonhidrat, su, mineraller ve vitaminleri içermektedir (10,18). Kolostrum sarı renkli ve ilk sūt adını verdiđimiz sūttür; enerji açısından oldukça zengindir, ve çok az miktarda ۆretilir. Dođum anından birkaç gūn sonrasına kadar salgılanan bu sūt yūksek miktarda bađıřıklık faktōrleri içerir. IgA, laktoferrin, epidermal būyūme faktōrū (EGF) ve insūlin benzeri būyūme faktōrū (IGF) gibi būyūme faktōrlerce zengin bir içeriđe sahiptir (47,48). Yedi ve onbeř gūn arasındaki sūte geçiř sūtü denir; ve bu sūt hızla būyūmeye devam eden bebeđin, ihtiyacına uygun deđiřim gōsterir (49). Zamanla gūnlük sūt ۆretimi 700-800ml/gūn ’ e kadar çıkarken protein miktarı kolostrumla karřılatırıldıđında %50 oranında azalır (49,50). İlk bir aydan sonra laktasyonun tūm sūrelerinde anne sūtü içeriđinde belirgin deđiřiklik izlenmez. Protein fraksiyonu kolostrumda 4,1 gr/100mL iken,

geçiş sütünde 1,6g/100mL, son olarak olgun sütte 0,9g/100mL e kadar düşer ve yağ miktarı olgun sütte kolostruma göre hafif bir artış gösterir (47,49). Primat ve insan anne sütünde diğer canlılara göre ek olarak mikro besin öğeleri ve %85-90 oranında su bulunmaktadır. Diğer canlılarda beslenmenin şekline, büyüme biçimine ve fizyolojik olgunlaşmanın süresine göre süt içeriği değişkenlik göstermektedir (51,52). Yenidoğanın etkin sindirim kompensasyon sistemleri mevcut olmakla birlikte erken doğan bebeklerde durum daha farklıdır. Süt içeriğinde immünglobulin, folik asit, lizozim, vitamin D, amilaz, safra-asiti tarafından stimule olan lipaz, hücreler, sitokinler ve nutrisyonel değeri yüksek leptin, girelin adiponektin, insülin obestatin, resistin, irisin, IGF-1 gibi iştah regülasyonunda etkili ve infant sağlığında önemli rol oynayan biyoaktif moleküller bulunmaktadır (27,47,50). Yenidoğanın immatur gastrointestinal sistemi nedeni ile bu biyoaktif moleküller daha etkin olarak görev yapabilmektedirler. Gastrointestinal sistemdeki düşük proteolitik aktivite nedeni ile ve makromoleküllere fazlaca geçiren olan yapısı sayesinde yenidoğanlarda proteinlerin glikozile yapılarına rağmen emilim etkin olarak gerçekleşmektedir (51,52,53).

2.5. Laktasyonda Maternal Obezite

Son zamanlarda obez bireylerin sayısının giderek arttığı iyi bilinmektedir. Annenin beslenmesindeki değişikliklere bağlı prolaktin salınımı bebeğin emmesine rağmen azalma gösterebilmektedir ve süt sentezi gecikmesinden dolayı az süt üretimine neden olmaktadır. Obez annelerde laktasyonda gecikme ve süttten erken kesme de ayrıca sıklaşmıştır (49,54,55). Bir çalışmada, gebelik öncesi fazla kilolu veya obez olan kadınlar (BMI >26 kg/m²) normal kilolu olanlara göre doğum sonrası 48. saatte laktasyon esnasında daha düşük prolaktin cevabına sahip bulunmuşlardır(55). Obez annelerde ayrıca pozisyon verme zorlukları nedeni ile daha kısa laktasyon süresi ve formül mamalara daha erken geçiş de izlenmiştir (54,55). Gebelik ve laktasyon esnasındaki nutriyonel riskler annenin önceki nutrisyonel durumuna, gebelikte nutrisyonel durumunu koruma becerisine ve nutrisyonel kayıpları azaltabilme konusundaki adaptasyon başarısına bağlıdır (56,57,58,59). Laktasyon esnasında, bebeğin gebeliğe oranla %20-25 oranında daha

fazla olarak artmış ihtiyaçlarını karşılamak için hiperfaji şeklinde maternal yeme değişiklikleri gerçekleşir (58,60). Bu yeme değişiklikleri leptin, insülin, apelin, irisin, obestatin, girelin, rezistin adiponektin, nesfatin, NPY, GLP-1 ve kortizol ilişkili nöroendokrin mekanizmalarca kontrol altında tutulur (43,45,57,61). Ayrıca bebek, anne beslenmesinden de etkilenir. Obez anne bebekleri hayatın ilk yılında hızlı büyüme gösterirler (28,45,60,61,62,63,64). Anne sütünde bulunan ve iştah kontrolü sağlayan hormonlar endokrin sistem maturasyonu tamamlanıncaya ve pankreatik hormonlar salgılanmaya başlayıncaya kadar bebeğin besin alımındaki kontrolünü sağlar. Eş zamanlı olarak anne sütündeki bu peptidler yenidoğanın metabolik süreçlerinde de etkilidirler (66,67,68,69,70). Bu hormonlar gastrointestinal sisteme girdikten sonraki etkilerine dair bazı fikir ayrılıkları mevcut olsa da, immatür gastrointestinal sistemde yıkıma uğramadan hedefe ulaştıkları ve etkinliklerini korudukları düşünülmektedir (48,71).

2.6. Anne Sütünde Bulunan ve Bebeğin Vücut Ağırlığı ve Yağ Dokusu Üzerine Etkin Olan Hormonlar ve Biyoaktif Bileşikler İle İlgili Hayvan ve İnsan Çalışmaları

Hayvan çalışmaları anne sütündeki biyoaktif bileşikler bebeğin kilo ve yağdoku dağılımı üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Anne sütü leptini ve insülin düzeyleri ve özellikle laktasyonel programlanmanın etkilerini ortaya koymuştur. Zayıf farelerden doğan ve şişman fareler tarafından emzirilen farelerin vücut ağırlıklarında ve yağ dağılımlarında anlamlı artış olduğu gözlemlenmiştir (72,73,74). Bu üç çalışmada da çapraz beslenme ile farelerde 2.3% ile 34.6% arasında değişen anlamlı kilo artışı gözlemlenmiştir. Çalışmalarda anne sütü leptini ve insülinine ait etkiler incelenmiş, adipozitede 16.8% oranında anlamlı artış saptanmıştır. Bir çalışmada şişman ve zayıf fareler arasında anne sütü insülini arasında 12%'lik fark gözlemlenirken leptin açısından bir fark saptanmamıştır (73). Oben'in çalışmasında şişman farelerde anne sütü leptini açısından 600%'lük bir fark izlenmiştir. Aynı şekilde başka bir araştırmacının çalışmasında şişman ve zayıf farelere ait anne sütü leptin düzeyleri arasında 330%'lük fark izlenmiştir. Bu çalışmalar maternal

obezitenin anne sütünde, insülin ve leptin artışına neden olarak, obezojenik bir ortam yarattığına ve bu sütle beslenen yavruların obez olabileceğine dikkat çekmektedir.

Fare modellerinde ağızdan beslenme ile leptin alımı sürecinde barsakten biyolojik olarak emilim gerçekleşmiş ve yine biyolojik olarak etki gösterdiği izlenmiştir (75,76,77). Bu çalışmalar anne sütündeki bazı biyoaktif bileşiklerin bebeğin vücut ağırlığına ve yağ dağılımına olan etkisini spesifik olarak göstermektedir. Leptin ile ilgili bu gözlemlerde “Leptine anne sütü aracılığı ile belli bir düzeyde sürekli maruziyet, bebekte hipotalamus düzeyinde kalıcı etkiye neden olabilir, leptin direncine ve obez fenotipe neden olabilir hipotezini oluşturmaktadır (78).

Anne sütünde bulunan metabolik hormonların, çocukluk çağı obezitesi ile nutrisyonel ilişkisine son kaynaklarda çokça değinilmiştir (79). Çalışma dizaynlarındaki yetersizlik nedeni ile anne sütü içeriğinde bulunan biyoaktif bileşenlerin bebek adipozitesi üzerine etkileri çok iyi bilinmemektedir. Biyoaktif bileşiklerin etkisini izole bir şekilde anlayabilmek için randomizasyon gerekmektedir. Ancak bir yandan anne sütü biyoaktif bileşiklerini incelemek için randomizasyon yapmak etik değildir ve anne sütü ile ilgili incelemelerde bireylerin randomizasyonu, anneye ait pek çok faktör, genetik veya çevresel, anne sütü içeriğini etkileyebilmesi nedeni ile son derece kısıtlıdır.

2.7. Leptin

Leptin yunanca leptos (zayıf) kelimesinden türetilmiştir. Leptin, *ob (LEP)* geni tarafından sentez edilir ve ilk olarak Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilmiştir (80). 167 amino asitten oluşan tek bir peptiddir ve temel olarak yağ doku tarafından vücuttaki yağ kütlesine orantılı olarak üretilir (81). Anne sütünde bulunan ve enerji metabolizması regülasyonunda rol oynayan bir hormondur.

(82,83,84). Leptin dolaşımında,vücut yaş kütesine orantılı miktarda bulunur ve kan beyin bariyerini geçerek enerji rezervleri hakkında bilgi verir (85,86).

Arkuat nükleustaki spesifik reseptörüne bağlanır ve oreksin üretiminde rol oynar. Oreksin üreten nöronlar lateral hipokampüsten köken alırlar (88,89). Miralles'in 2006 yılında yaptığı çalışmalarında, leptinin hipotalamik nükleusun postnatal dönemdeki farklılaşmasına ciddi düzeyde etki ettiğini göstermiştir ki aslen işte bu nedenle bebeğin beslenmesi kontrol edilmesi gereken bir süreçtir (89). Örneğin infantil dönemde hiperfaji yağ doku miktarını artırır ve kilo kazanımı sağlar, bu süreç hiperleptinemi ve leptin resistansı ile sonuçlanabilir. Diğer yandan dolaşımdaki leptin hipotalamustaki arkuat nükleus üzerinde bulunan reseptörü aracılığı ile iştah azaltıcı bağlantıları aktive ederken iştah arttıran bağlantıları da inhibe eder, yeme azalır ve enerji harcama işi artar (24). Yağ dokuda leptin reseptörü (LEPRs) olması nedeni ile direk olarak lipid katabolizmasını artırabilir ve sentezini de inhibe eder (90). Leptinin enerji homeostazını sağlamak dışında, üreme sistemi, immün sistem ve kemik metabolizması üzerine de etkileri bulunmaktadır (91,92,93). Değişik araştırmacılara göre, anne sütü leptini bebekte erken doyumluk sağlayarak, çocukluk ve erişkinlik için nutrisyonel ve enerji dengesi programlamasında rol oynar (89,91). Schuster'in çalışmasında araştırmacılar anne sütü leptininin doğum sonrası ilk bir ayda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Normal kiloya sahip kadınlarda anne sütü leptin miktarları ve sirkülasyondaki leptin, adipozite ve BMI ile pozitif olarak korreledir. Mekanizması bilinmemekle birlikte, anne sütü alan bebeklerin annelerindeki leptin düzeyleri ($1,16 \pm 0,99$ ng/mL, formül süt alan bebeklerin annelerindeki leptin ($0,68 \pm 1,11$ ng/mL)e göre daha yüksek olarak izlenmiştir. Bu çalışmada anne sütü leptininin bebek dolaşımına katılmış olabileceği de öne sürülmüştür (91). Çalışmalar anne sütü leptininin doyumluk sağlanması için bebeğin hayatının ilk zamanlarında oldukça önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Son yıllarda leptinin laktasyon gibi hayatın kritik yıllarında potansiyel programlayıcı özelliği üzerinde çokça durulmaktadır (85,94,95). Obezitenin epidemik hal alması nedeni ile son yıllarda obezitenin önlenmesi gelişmiş ülkelerin önceliği haline gelmiştir. Çocuklarda da özellikle şişmanlık gelişmiş ülkelerde en önde gelen nutrisyonel sorun olmuştur (96,97). Obezitenin

önlenmesi erişkinlikteki en önemli mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkları ortadan kaldırmak için önemli gibi gözükmektedir.

Leptin vücutta yağ doku dışında gastrik mukoza, plasenta ve memeden salgılanmaktadır (98, 99). Leptinin keşfi uzun dönem iştah mekanizmalarının açıklanmasına dair önemli bir ipucu niteliği taşımaktadır. Ancak çoğunlukla obez bireylerde yüksek leptin düzeyleri olmakla birlikte dışarıdan verilen leptinin etkilerine de dirençli oldukları gözlenmiştir (100,101). Daha da ilginç bir şekilde leptinin zayıf veya obez bireylere uygulanması ile hiçbir anlamlı sonuç elde edilememiştir (102,103). Ancak bu durumun aksine, konjenital leptin eksikliğinde, olgulara leptin verilmesi ile etkin tedavi sağlanmıştır (104,105). Bado ve arkadaşları farelerin gastrik mukozasında leptinin varlığını göstermişlerdir. Kolesistokinine yanıt olarak hızlıca gastrik mukozadan kana karıştığını ve tokluk sinyali verdiğini gözlemlemişlerdir (98). Bunu takiben leptinin hem gastrik lümene hem de kan dolaşımına karışarak endokrin ve ekzokrin etkisi olduğu gösterilmiştir (106,107). Ancak daha sonraki çalışmalarda, gastrik mukozadan dolaşıma karışan leptinin, adipoz dokudan salınan leptin kadar sistemik etkisi olmadığına vurgu yapmıştır. (108). Gastrik leptinin salınmasında mideye gıdanın girmesi en önemli uyarandır (109). 1997 yılında yapılan iki ayrı çalışmada anne sütünde leptinin varlığı gösterilmiş, meme glandından sentez edilen leptine ek olarak anne dolaşımından da süte aktif olarak salındığı saptanmıştır. Ancak günümüzde hangisinin sütte daha baskın olduğu halen netlik kazanmamıştır (86). Doğuma yakın dönemlerde, özellikle de doğum öncesi dönem, gelecek metabolik programlama için son derece önemlidir. Gebelikteki malnutrisyon veya gebelik ve laktasyonda aşırı beslenme, erişkin dönemde oluşabilecek obezite ve ilişkili metabolik anormallikler açısından programlama yapabilmektedir. (110,111). Çalışmalar anne sütü ile beslenen bebeklerde formül süt ile beslenen bebeklere göre pek çok avantaj olduğuna işaret etmiştir.

2.8. Adiponektin

Adiponektin, IGF-1 gibi gen ekspresyonu kontrol eden faktörlerin etkisi altındadır ve metabolik regülasyondan sorumludur (112,113). Basit formda iken iskelet kasında beta oksidasyonu stimüle ederken, diğer formda hepatik glukozun serbestleşmesini engeller. Besin öğelerinin konsantrasyonunun ayarlanmasından, özellikle de yağ asiti düzeyleri üzerinden etkili olur; iştah ile ilgili davranışsal düzenlemeleri de kontrol ettiği bilinmektedir (113,114). Bir çalışmada, preterm infantlarda adiponektin düzeylerinin term bebeklere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (115). Adiponektin anne sütü ile alınarak intestinal bariyeri geçip infant metabolizması üzerine direk etki gösterebilmektedir (116,117,118). Anne sütünde bulunan bu hormon ile bebeğin antropometrik ölçümleri arasında ilk aylarda ters korelasyon söz konusudur (119,120,121,122,123). Ancak laktasyonda adiponektin düzeyleri giderek azalmaktadır. Bu nedenle anne sütündeki adiponektinin ileri yaşamda obezite insidansını azalttığı ileri sürülmüştür. Bebeğin beslenmesine ek gıdaların girdiği ilk yıl içinde, anne sütünde bulunan bu hormonun, katabolizma üzerine olan etkisi oldukça önemlidir (124,125).

2.9. İnsülin

İnsülin karbonhidrat metabolizmasında önemli rolü olan anabolik bir hormondur; gıda alımına hızlı karşılık verecek şekilde salınır ve vücut yağ kitlesine orantılı olarak dolaşıma katılır. Bu sayede insülin, glikoz metabolizmasında glikozun hücre içine girmesini ve glikolizin aktivasyonunu sağlayarak, anahtar rol oynamaktadır (126,127).

İnsülin hipotalamusta anoreksojenik etki göstererek, tokluk dışı süreçlerde rol oynar. İnsülinin reseptörüne bağlanması bazı yolları aktive eder ve FOXP-1 (Fork head box protein) transkripsiyon faktörünün fosforilasyonunu ve nörotransmitterlerin regülasyonunu sağlar; POMC ekspresyonunu artırır ve AgRP ekspresyonunu inhibe eder. Gebelikte insülin çok temel bir role sahiptir; gebelikte artmış glukoz düzeyleri,

hiperinsülinemi ve insüline direnci varolsa da, sağlıklı annelerde bu durum postpartum 5. günde tamamen normale döner (127,128). Diyabetik annelerde, obez annelerde, kan glukoz değeri fizyolojik düzeylere inmez ve dolaşımdaki insülin de farklı düzeylerde seyredir. Bu farklılık bebek için de önemlidir çünkü bu durum düşük kilolu doğuma neden olabilmekte ve doğum sonrası anne sütü azalmaktadır (129). Anne sütünde insülinin varlığına dair ilk kanıtlar Jovanoviç-Peterson tarafından yaklaşık iki dekad önce öne sürülmüştür, ancak yenidoğan üzerine olan etkisi hakkında hala bilgimiz kısıtlıdır (129). Ancak çeşitli araştırmalar insülinin bebek sağlığı üzerinde önemli etkisi olduğuna ve özellikle fonksiyonel gelişimdeki rolüne vurgu yapmaktadırlar (127,128). Bu çalışmalardan bir tanesi ratlar üzerinde yapılmış ve intestinal epitel gelişiminin ve memeden ayrılma sürecinde pankreatik amilaz üretiminin anne sütündeki insülin sayesinde olabileceğini göstermiştir (130). Anne sütündeki insülin anne plazma düzeyi ile korrele olarak izlenmektedir ancak obez annelerde insülinin düzeyi postpartum altıncı ayda sağlıklı annelerin yedi katı düzeyine kadar çıkabilmektedir (17). Bazı araştırmacılar çalışmalarında anne BMI ile anne sütü insülin konsantrasyonunun korele olmadığını anne sütündeki yüksek insülin düzeylerinin, infant sağlığı üzerine olumsuz etkileri bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu konuda 2012 yılında, Whitmore 'un yaptığı çalışmada ise, yüksek insülin düzeylerinin bebeğin vücut bileşenleri üzerine etki gösterebileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları anne sütü insülinin doğum sonrası ilk aylarda bebek büyümesi üzerine olan etkisini göstermiştir (127).

2.10. Girelin

İlk olarak Grönberg bu hormonun memeden salgılandığını göstermiştir (131,132). Kan dolaşımındaki girelin, kan- beyin bariyerini geçer ve arkuat nukleus'a ulaşır; NPY/AgRP, oreksin A ve B sentezini stimüle eder. Etkisi gıda alımını takiben başlar. Bu hormon glukoz metabolizmasını, enerji balansını, gastrointestinal motiliteyi, gastrik asit sekresyonunu, kardiyovasküler ve immün sistem fonksiyonunu etkiler (133). Girelin, leptin ile vagus siniri üzerinden reseptörler ile yarışa girer soliter traktusta nöronal aktivasyonu sağlar ve dorsomotor motiliteyi tetikleyerek gastrik sekresyonu artırır (24). Dolaşımdaki girelin ile anne yaşı, anne

boyu ve ağırlığı ve yine bebeklerinin boyu ve kilosu arasında direk bir korelasyon söz konusudur. Bu hormonun anne sütünde laktasyonda arttığı ve matur sütte maksimum konsantrasyonuna ulaştığını gösteren çalışmalar vardır (122). Formül sütle beslenen bebeklerde, anne sütü ile beslenenlere göre daha yüksek plazma girelin konsantrasyonu ve daha fazla infantil ağırlığın söz konusu olduğu gözlemlenmiştir (123). Bebek büyümesi üzerine olan etkisi hakkında kesin bilgi verebilmek için yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

2.11. Obestatin

Obestatin, gireline antagonist etki etki göstermektedir. İnsülinin hem varlığında, hem de yokluğunda hücre içine glukoz alımını sağlar. Sinyalizasyonu arttırmak suretiyle, GLUT4 translokasyonunu indükleyerek bu etkiyi yarattığı düşünülmektedir çünkü bu sinyalizasyonun inhibisyonu, obestatin aracılı hücre içine glukoz alımını inhibe etmektedir (134,135). İlginç olarak bu hormon anne sütüne de salınmaktadır. Aydın ve arkadaşlarının 2008 de yaptığı çalışmada, bu hormonun kolostrumda matur süte kıyasla daha yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir (136).

2.12. Resistin

Resistin diğer fonksiyonlarına ek olarak özellikle düşük kilolu ve metabolik sorunları olan olgularda oreksojenik etki gösteren bir hormondur . Fonksiyonu, NPY ve AMPK gibi çeşitli nöropeptidlerin ekspresyonu ile yakın ilişki içindedir (20). Resistin obezite, insülin direnci ve diyabet ile yakın ilişkilidir (137). Doğumu takiben ilk 3 günde resistin en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır ve daha sonra düşme eğilimi gösterir (138). Bu hormonun meme dokusundan salındığına ve laktasyon sürecinde giderek azalma gösterdiğine dair kanıtlar vardır, bu nedenle bebekte serum resistin konsantrasyonlarının sadece küçük bir kısmından memeden salınan resistin sorumlu gibi gözükmektedir (139).

2.13. İrisin

PPAR γ (Peroksizom proliferasyonu aktive edici reseptör-gama) ve ko-aktivatörü PGC-1 α 'a yanıt olarak salınan bir miyokindir. İrisin'in diğer fonksiyonu oksijen alımını, mitokondrial biyogenezi ve UCP1 (uncoupling protein 1) ekspresyonunu aktive ederek mitokondride ısı üretimini ve enerji tüketimini sağlamaktır. Görevi tam olarak anlaşılmamakla birlikte gebelik boyunca irisin, adipoz doku artışını sağlayarak bebeğin gelişimi ve büyümesine yardımcı olduğu düşünülmektedir (140). Doğumu takiben birinci ayda miktarı en üst düzeye ulaşmaktadır (141,142).

2.14. Kopeptin

Diğer rollerine ek olarak asit-baz transport sistemi üzerinden büyüme faktörü görevi vardır (143,144). Dobsa ve Cullen'in yaptıkları çalışmada indirek olarak doğum ve emzirme esnasında kas kasılmasında etkisine ek olarak, su atılımı ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir (100). Kopeptinin plazma düzeylerinin obezite ile ilişkili olması nedeni ile indirek olarak gıda alımı üzerine de etkili olabileceği belirtilmiştir (144). Bu durum muhtemelen artan kortizol ile ilişkili AVP nin rolüne bağlı olarak gelişir ki sonrasında iştah artısına bağlı, vücut yağ dağılımının değişimi ve trunkal obezitenin artışı ile sonuçlanmaktadır (145). Tip 2 DM' da plazma kopeptin düzeyleri açlık glukoz ve insülininden bağımsız olarak artmıştır (146,147). Aydın ve arkadaşlarının 2013 de yaptığı çalışmada bu molekülün anne sütünde de plazmadakine benzere şekilde artış gösterdiği ve laktasyon süresince giderek miktarının azaldığı bildirilmiştir (141).

2.15. Apelin

Obez bireylerde insülin ve apelin değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir, apelinin dengesi obezitede bozulmuştur ve obezitede insülinin artmış olması, apelinin de yükselmesine neden olacağı düşüncesini birlikte getirmiştir (148).

Çalışmalar obezite ile apelin düzeylerinin ilişkili olduğunu ortaya koymuş olsada gıda alımı ilişkisine dair çalışma bulunmamaktadır (149). Apelinin obezite ile ilişkisi metabolik ve kardiyovasküler süreçlerde etkili olabileceğini düşündürmüştür; ancak bu ilişkiyi açıklamak için yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır (150). İlk kez Habata'nın 1999 yılında yaptığı çalışmada fare kolostrumunda böyle bir hormonun varlığını ortaya koyulmuştur ancak insanda varlığının gösterilmesi 2010 yılında olmuştur (151). Apelinin konsantrasyonu laktasyon süresince artmaktadır ve en yüksek değerlerine matür süte ulaşmaktadır. Apelin insan sütünde bulunması ve obezitede düzeylerinin değişiyor olması neonatal kilo alımında etkili olduğunu düşündürmektedir.

2.16. Nesfatin

Dong'un 2014 yılında yaptığı çalışmada, hipotalamusta artmış nesfatin-1 düzeyleri, tokluk duygusuna bağlı olarak azalmış gıda alımı ve yağ kütlesi azalmasına bağlı kilo kaybı süreçleri ile ilişkilendirilmiştir (152). Anne sütünde nesfatinin varlığına dair ilk araştırma, Aydın ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada araştırmacılar, olgun süte kolostruma oranla nesfatinin daha yüksek düzeyde bulunduğunu göstermişlerdir (153). Sağlıklı ve gestasyonel diyabeti (GDM) olan annelerde yapılan bu çalışmada, GDM olanlarda nesfatin düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur. Düşük düzeyler iştah artışına neden olup, anoreksijenik yollarla GDM'ü olan annelerde azaltmakta ve muhtemelen bebekleri üzerine de etki gösterebilmektedir (153).

2.17. Glukagon Benzeri Peptid (GLP-1)

Pro-glukagon geni transkripsiyonu sonucu sentez edilir ve iştah azaltıcı etkisi vardır (154). GLP-1'in dolaşımdaki ömrü, dipeptidazlar tarafından yok edilmesi nedeni ile yaklaşık iki dakika kadardır. GLP-1 salınımı, karbonhidrat, lipid ve protein düzeylerinden etkilenmektedir (155). GLP-1'in fonksiyonu, glikoz homeostazına dayanmaktadır ve aynı zamanda insülinotrofik etkisi de bulunmaktadır. Pankreasın

alfa ve beta hücrelerinde glukoz duyarlılığını arttırır ve sadece hiperglisemi durumunda insülin salınımını arttırır (156). Temel işlevi doygunluk sağlanmasıdır.

2.18. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

Çocukluk ve erişkin döneminde, serum IGF-1 ve vücut kompozisyonu arasındaki ilişkiler farklılık gösterebilmektedir. Bazı çalışmalarda IGF-1 ile vücut yağı arasında tersine bir ilişki gösterilmiş olsa da, çocuk hastalarda, IGF-1 ile VKI arasında direk ilişkiyi gösteren çalışmalar da mevcuttur (157,158). Anne sütündeki IGF-1 laktasyon boyunca giderek artmaktadır. Yenidoğan döneminde büyüme faktörü üretimi yetersiz olması nedeni ile anne sütü ile büyüme faktörlerinin alımı söz konusudur (159). Anne sütündeki IGF-1 biyoaktif olarak bebek tarafından alınır ve kan dolaşımına katılır. Anne sütü alan bebeklerde bu nedenle formül mama alanlara göre daha yüksek düzeyde saptanmışlardır. IGF-1 in kilo kazanımı üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik düzeylere göre artmış seviyelerin, erişkinlikte obeziteyi tetikleyebileceği Ohkawa ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada ileri sürülmüştür (160). Bu nedenle bazı diğer araştırmacılar anne sütü IGF-1 konsantrasyonları ile bebek gelişimi arasında daha fazla çalışma yapılması gerekliliğine vurgu yapmışlardır (56,161).

2.19. Kortizol

Anne sütü, kortizol gibi bebek büyümesi ve fenotipi üzerine etkili biyoaktif maddelerin bebeğe transferi için önemli bir fizyolojik yoldur (162). Benzer fonksiyonlarına ek olarak değişik fizyolojik, metabolik, immünolojik ve nörobiyolojik görevleri de bulunmaktadır. Glukoz ve yağ düzeyleri ile kullanımının enerji ihtiyacına göre ayarlanması önemli görevleri arasında sayılabilir (163). Kortizol aynı zamanda adipoz dokuda inaktif kortizonun, 11-beta hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi aracılığı ile aktif kortizole çevrilmesinde de görev almaktadır (164). Ötrofik anne sütünde de bu hormona rastlanmış, perinatal dönemde kortizol maruziyetinin doğum ağırlığı ve kilo kazanımı üzerine etkili olduğu izlenmiştir

(165). Diğer yandan Van Der Voon'un 2016 yılında yaptığı çalışmada preterm bebeği olan annelerde, anne sütü glukokortikoid konsantrasyonları term infantlara göre daha düşük olarak saptanmıştır (166).

2.20. IL-6

IL-6 pleotropik etkisi ile inflamasyon, bağışıklık sistemi ve hematopoez üzerine etkili bir sitokindir. Sağlıklı bireylerde IL-6 düzeylerinin %15-35' i adipoz dokudan salınır (167). İnsanlardan izole edilmiş olan IL-6, 212 amino asitten oluşur, ve 28 amino asit uzunluğunda bir sinyal peptidine sahiptir. IL-6 sentezinden sorumlu gen, yedinci kromozom üzerinde yer almaktadır. İnflamasyonun ilk başında dokuda lokalize olarak üretilen IL-6, kan akımı ile karaciğere taşınır, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), haptoglobulin, α 1-antikimotripsin ve fibrinojen yanıtına neden olur (168). IL-6, sitokin düzeylerinin artışıyla sağlarken diğer yandan da transferrin, albümin ve fibronektin üretimini azaltır. Yüksek olarak seyreden SAA düzeylerinin, A tipi amiloidoza neden olarak dokularda biriktiği bilinmektedir. (169). IL-6 en iyi bilinen pro-inflamatuar etkili sitokin olmakla birlikte, anti-inflamatuar ve rejeneratif etkileri de bulunmaktadır (170). Obez bireylerde sağlıklı bireylere göre IL-6 düzeyleri artmış olarak izlenmektedir. (171). Obez bireylerde yüksek IL-6 düzeylerinin faydalı veya zararlı olduğuna dair bilgiler kesinlik kazanmamakla birlikte SOCS3 artışı üzerinden insülin direncine ve inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (172). Pro-inflamatuar etkilerini, trans-sinyalizasyon, yani IL-6 ve serbest IL-6Ra kompleksinin hücre yüzeyindeki gp130 ile birleşmesi neticesinde gösterir. Anti- inflammatuar etkisi ise, IL-6Ra ve gp130 arasındaki klasik sinyalizasyon yolağı üzerinden olmaktadır (173). Adipoz doku üzerinde selektif IL-6 blokajı ile yüksek yağlı beslenen farelerde beyaz yağ dokuda makrofaj akümülyasyonunun yani inflamasyonun azaldığı, gösterilmiştir (174). IL-6, kemik iliği stromal hücrelerinde osteoporoz ve kemik rezorpsiyonu süreçlerinde görev alan, osteoklastlar üzerine etkilidir ve RANKL stimülasyonundan da sorumludur (175). Romatoid artrit tanılı olguların sinoviyal dokularında bulunan ve inflamasyon patolojisinde rolü olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırmak suretiyle, anjiogenez ve artmış vasküler permeabiliteye neden olmaktadır

(176). Glikozillenmiş bir yapıya sahip olup, 28 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Dört adet heliks yapıya sahiptir. Bölge 1, IL-6R ile temas bölgesidir. Üç adet reseptör bağlama bölgesi mevcuttur. İkinci ve 3. bölgelerde insan ve herpes virüs 6 (HHV-6) tarafından kodlanan viral kökenli IL-6 arasında fark bulunmamaktadır. Dolaşımda çözünür halde bulunan IL-R, diğer çözünür halde bulunan reseptörler gibi inflamatuvar olaylarda düzenleyici görev yapmaktadır. Sitokin sinyalizasyonunda agonist veya antagonist görev görürler. IL-1 α ve TNF- α ligandlarının biyolojik aktivitesini inhibe ederek antagonist gibi davranırlar; sIL-6 ise IL-6 aracılı sinyalizasyonu amplifiye eder. İlginç olarak çok az hücre tipi yüzeyinde IL-6 reseptörü bulundurarak sadece IL-6 ya yanıt verebilirler. Bu hücreler makrofajlar, nötrofiller, bazı T-hücreler ve hepatositlerdir.

2.21. IL-6'nın Metabolizma Üzerine Olan Etkisi

İnterlökin-6'nın metabolizma üzerine olan etkileri bazı çalışmalar ile gösterilmiştir. Bir çalışmada egzersiz esnasında kastan bol miktarda IL-6 salındığı rapor edilmiştir (177,178). Diğer bir çalışmada obez bireylerin yağ dokusundan, yağ kütlesi ile orantılı olarak IL-6 salındığı saptanmıştır (179). Bu nedenle obezite hafif düzeyde inflamasyonun varolduğu bir klinik durum olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada IL-6 -/- olan farelerde ileri yaşta obezite izlenmiştir, ancak bu çalışma dışında bu görüşü destekleyen başka çalışma bulunmamaktadır (180). Başka bir çalışmada IL-6 -/- olan farelerde insülin direnci ve glukoz intoleransı saptanmıştır (181). İlginç olarak bu farelerde, TNF- α inhibisyonu ile durdurulabilen karaciğer inflamasyonu gözlemlenmiştir. Bu gözlem, TNF- α ve IL-6 arasında direk bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür (131). IL-6R'ünü nötralize eden, tokilizumab tedavisi alan olgularda yaklaşık 4kg (7%) kilo alımı ile belirgin hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi saptanmıştır. Bu çalışma neticesinde, insanda bozulmuş metabolik süreçler ile IL-6 arasında direk ilişki olabileceği düşünülmüştür (183). Ayrıca yüksek düzeyde IL-6 ve reseptörünü eksprese eden transgenik farelerin, sinyalizasyon yolağı üzerinden, normal farelere göre daha küçük kaldıkları ve azalmış yağ depolarına sahip oldukları izlenmiştir (184). Hepatik IL-6 eksikliği olan bu farelerde IL-6R hepatosit membranında bulunmaktadır; ve IL-6'nın insülin

duyarlılığı ve glukoz toleransının hepatik kontrolünü, IL-6'nın klasik yolundan yaptığı düşünülmüştür (185). Yüksek doz IL-6, lipoliz ve yağ asiti oksidasyonunu stimüle etmektedir. Ancak IL-6Ra aracılı lipolizin, viseral organlardan bulunan lipid depolarını, yağ asitlerini serbestleştirerek azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu durum hepatik ve kardiyak dokularda ektopik yağ akümülyasyonuna neden olmakta ve insülin direnci ortaya çıkabilmektedir (186).

Anne sütünde sitokinler ile yapılan bir çalışmada 15 annede 1., 4., 8. ve 12. haftalarda bakılan sitokin düzeyleri (monosit kemoatraktan faktör, epitel kökenli nötrofil aktive edici protein-78, hepatosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1, IL-6, IL-8, makrofaj koloni stimüle edici faktör, osteorotogerin, metalopeptidaz doku inhibe edici faktör-2,vs) değerlendirilmiş, zamanla dokuda düzeylerinin azaldığı izlenmiş, involusyon, inflamasyon ve kanser yollarında etkili olan bazı sitokinlerin, değişen meme mikro ortamı içinde belirteç niteliği taşıyabileceği bildirilmiştir (87). Bu çalışmada zamanla artan bir sitokin düzeyi izlenmemiş ayrıca çocuk sayısı ile sitokin düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Anne emzirdiği sürece dinamik bir sitokin salınımının laktasyondaki meme üzerinde değişikliklere neden olabileceği yine bu çalışmada bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında anne sütü sitokin düzeylerinin, doğum sonrası seyri, memenin involusyonu ve meme kanseri üzerine önemli bilgiler sağlamıştır (188). Ancak çeşitli çalışmalarda, metodlar farklılık göstermesi nedeni ile anne sütü sitokinleri hakkında henüz bir konsensusa varılmamıştır. Genellikle yapılan çalışmalar, anne sütü sitokinlerinin infant sağlığı üzerine olan etkileri, bilinen kanser ilişkili sitokilerin irdelenmesi veya memenin inflamatuvar süreçlerindeki sitokin düzeyleri üzerinedir (189,190).

Erken dönem emzirmede endokrinden çok otokrin etkilerin baskın olduğu düşünülmektedir (191). Bu dönemdeki süt üretimi, sütün boşaltılması ve bebeğin emme sıklığı gibi durumların etkisi altındadır (192). Hücrelerde sekresyon ve sinyalizasyonda da sitokinlerin görevli olmaları nedeni ile emme sıklığı ve süt üretim hızının sitokin düzeyleri ile karşılıklı etkileşim halinde olabileceği düşünülmektedir.

Bazı çalışmalarda interlökin-6 ve interlökin-8 düzeyleri meme kanseri, involusyon veya inflamasyon ile de ilişkilendirilmiştir (193,194). Parite ile anne sütü sitokin düzeylerini irdeleyen tek bir çalışma bulunmaktadır (195).

2.22. TNF- α

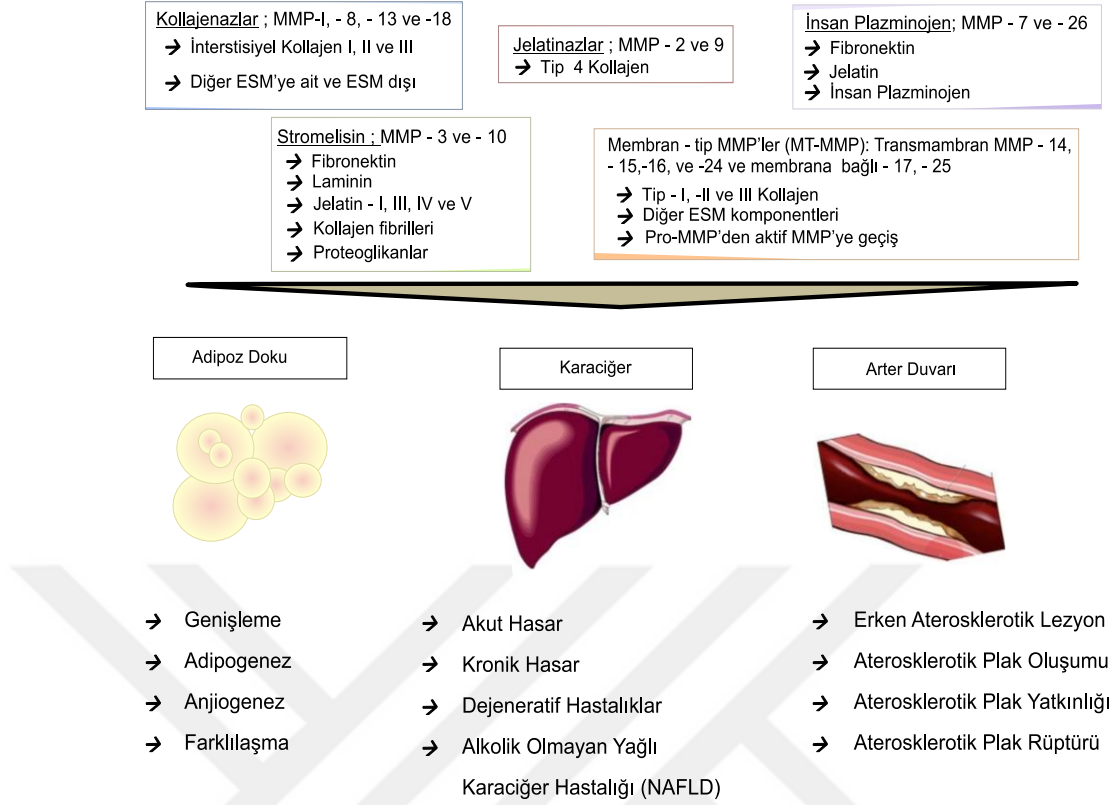
Tümör dokusu üzerine nekrotizan etkisi olması nedeni ile bu ismi almıştır. Makrofaj ve adipositler gibi pek çok hücre tarafından salgılanmaktadır. Glukozun insüline bağımlı hücre içine alınmasının azaltılması ve lipoprotein lipaz aktivitesinin düşürülmesinden sorumludur (196). İnfant immün sistem gelişimi ve fonksiyonu üzerine TNF- α 'nın olumlu etkileri bulunmaktadır (197). TNF- α anne sütüne makrofajlar ve meme epiteli tarafından salgınır; immün sistemi henüz gelişmemiş olan infantın immün sisteminin gelişiminde önemli rol oynar (198,199). Anne sütü immunoprotektif etkilerini anne sütünde inflamatuvar mediyatörlerin azlığı ve anti-inflamatuvar içeriği sayesinde gösterir (200). İlk kez anne sütünde TNF- α düzeylerini, Rudloff, doğum sonrası 24-48. saatlerde ölçmüştür (97). Laktasyonun ilk iki gününde yenidoğan 60 ng TNF- α tüketmektedir. Meki kolostrum ve olgun sütte TNF- α düzeylerini karşılaştırmış, kolostrumda 402.8 \pm 29.7 pg/mL ve olgun sütte 178.3 \pm 14.4 pg/mL olarak saptamıştır (201). TNF- α ile bebek sağlığı ilişkisi çok nadir olarak çalışılmıştır, bu çalışmalardan bir tanesinde TNF ile 1. aylık bebeğin total yağsız kitlesi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (22).

2.23. Matrix Metaloproteinaz

Çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidazlar olan MMP ailesinin, 28 üyesi olup, hücre dışında matriks degradasyonu, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi, artrit, ateroskleroz ve tümör progresyonundan sorumludurlar. Aşırı üretimleri, anjiogenezi ve hücre yayılmasını arttırarak; tümör dokusunda progresyon, invazyon ve metastaza neden olmaktadır (202). MMP'lar substrata özgü durumlarına göre sınıflandırılmaktadırlar: Kollajenazlar (MMP-1,-8,-13 ve 18), interstisiyel kollajen, I, II, ve III, diğer hücre dışı matrikse (ESM) ait olan ve olmayan moleküllerin örneğin,

bradikinin ve anjiotensin I gibi degradasyonunu gerçekleştirirler. Jelatinazlar (MMP-2 ve -9), özellikle tip IV kollajen yıkımından sorumludurlar; stromelisinler (MMP-3 ve -10), fibronektin, laminin, jelatin -I, -III, -IV ve -V, kollajen lifleri ve proteoglikanların degradasyonundan sorumludurlar. Matrilizin'ler (MMP-7 ve MMP-26), fibronektin, jelatin ve ve insan plazminojeni hidrolizine neden olmaktadır (203). (Şekil-1) İnsan plazminojeni, -1, -2 ve -3 olmak üzere üç alt tipe ayrılır. MMP-1 bir kollajenazdır. Hedef yapı kollajen I-III, VII, VIII ve IX' dur. Kollajenaz 1, 2 ve 3 en temel nötral proteinazlardır ve fibriler kollajen yıkımından sorumludurlar. Kardiyovasküler sistemde özellikle plak hasarı yapmaktadırlar. Ayrıca MMP-1 mRNA ile Sistemik Lupus Eritematosus hastalığı seyrinde görülen ateroskleroz arasında kuvvetli ilişki mevcuttur. Artmış MMP-1 düzeyleri, miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Bazı MMP-1 alleleri ile obez bireylerdeki adipoz doku farklılaşması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. MMP'lar invazyonda rol oynuyor olmaları nedeniyle, kanserin ilerlemesini engelleyebilmek ve stratejik tedaviler geliştirebilmek için önem arz etmektedirler. MMP -1, -2, -3, -7, -9 ve -14 kanser hücresinin proliferasyonu, tümör invazyonu, epitel hücre yapısından mezenkimal yapıya transpormasyonda anahtar rol oynamaktadır. Meme kanseri olan olguların meme dokusunda, MMP-1 ve MMP-9 düzeyleri, sağlıklı olanlara göre yüksek düzeyde saptanmıştır (204). MMP-1 -9,-11,-12 ve -13 her kansere ait farklı evrelerde değişik şekilde regüle olmaktadır (205). MMP'lar genel olarak bu olgularda kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (206). MMP'lara ait genetik polimorfizmler de tümör progresyonu ve gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (207). MMP-1 fibriler kollajen, jelatin yıkımı yapar ve hücre dışı mikro çevre üzerine en etkili MMP tipidir. Miktarı dokuda en yüksek olan MMP, MMP-1'dir; bu nedenle tümör gelişiminde en etkin olduğu düşünülen MMP tipidir (208). MMP-1' e ait promotor bölgede, -1607 pozisyonunda bir guanosin nükleotidi eklenmek veya eksilmek suretiyle tümörojenik aktiviteye sahip üç ayrı çeşit genotip ortaya çıkmaktadır (209). MMP'lere ait bu ve benzeri polimorfizmlerin kansere de yatkınlık yarattığı bilinmektedir (210). Ayrıca bağ doku zayıflığı ile karakterize hastalıklarda, örneğin pelvik organ prolapsus olgularında, MMP-1 ekspresyonunun arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (211). MMP-1, 53 kDa büyüklüğünde, 11q22.3 de lokalize bir proteindir; ve interstisiumda kollajen I, II, III ve iskemik inmede rol

oynayan fibröz plak degradasyonunda görev alır. MMP-1 ekspresyonu ve aktivitesi, CD147 üzerinden, glikolizasyon, homodimerizasyon/oligomerizasyon ve heterofilik protein-protein etkileşimleri ile düzenlenmektedir (212). MMP aktivitesini düzenleyen hedef proteinler üzerinden iskemik inme gibi pek çok patolojik sürecin tedavi edilebileceği öngörülmektedir. Yapılan bir meta-analizde, MMP-1' e ait olan -16071G/2G polimorfizminin, Afrika toplumunda iskemik inme için risk faktörü olduğu görülmüştür (213). Embriyonik büyüme ve dokuların farklılaşmasında ESM bariyerinin yıkımı, hücre migrasyonu ve matris mikroçevresinin yeniden şekillendirilmesi sözkonusu olmaktadır. MMP'nin, ESM'in ve bazal membranın yapısal komponentlerini yıkıma uğratabilmesi nedeni ile bu süreçlerde direk rol oynadığı düşünülmektedir. Çoğu MMP geninin üreme ve çoğalma ile ilgili, menstruel siklus, ovülasyon, uterus, meme ve prostat involüsyonu gibi süreçlerde ekspresyonu artmaktadır (214). ESM'de belirgin degradasyona neden olan inflamatuvar süreçlerde genel olarak MMP ve TIMP arasındaki dengesizliğin sorumlu olduğu düşünülmektedir (215). Hastalıkların tedavisine yönelik gelecek yaklaşımlar, ESM yapısını ve bu yapının MMP'lar ile ilişkisini daha iyi anlamak sayesinde gerçekleşecek gibi gözükmektedir. MMP'ler mürin modellerinde büyüme plağında etkin olarak gösterilmişlerdir ve disfonksiyonel MMP gen ekspresyonuna bağlı iskelet sistemi patolojilerinde ve kondrodisplazilerde genetik manipülasyon ile bu patolojilerin düzeltilebileceği öngörülmektedir (216,217). Aktif ve sürekli değişim içinde olan hücreler arası adhezyon, migrasyon, proliferasyon, apoptoz ve yeniden şekillenme normal vasküler doku ve kalp dokusu gelişimi için şarttır. Kardiyovasküler hastalıklarda sürekli olarak aterosklerotik plağa zemin oluşturan MMP'a ait katalitik aktivite söz konusudur (218). MMP'lar adipoz dokuda, bu dokunun genişlemesi, adipogenez, anjiogenez ve farklılaşmada görev alırken, karaciğer dokusunda akut hasar, kronik hasar, dejeneratif süreçlerde rol almaktadır. Arter duvarlarında MMP'lar aterosklerotik plak oluşumu, aterosklerotik plak yatkinlığı ve aterosklerotik plak rüptüründen sorumludur (219).

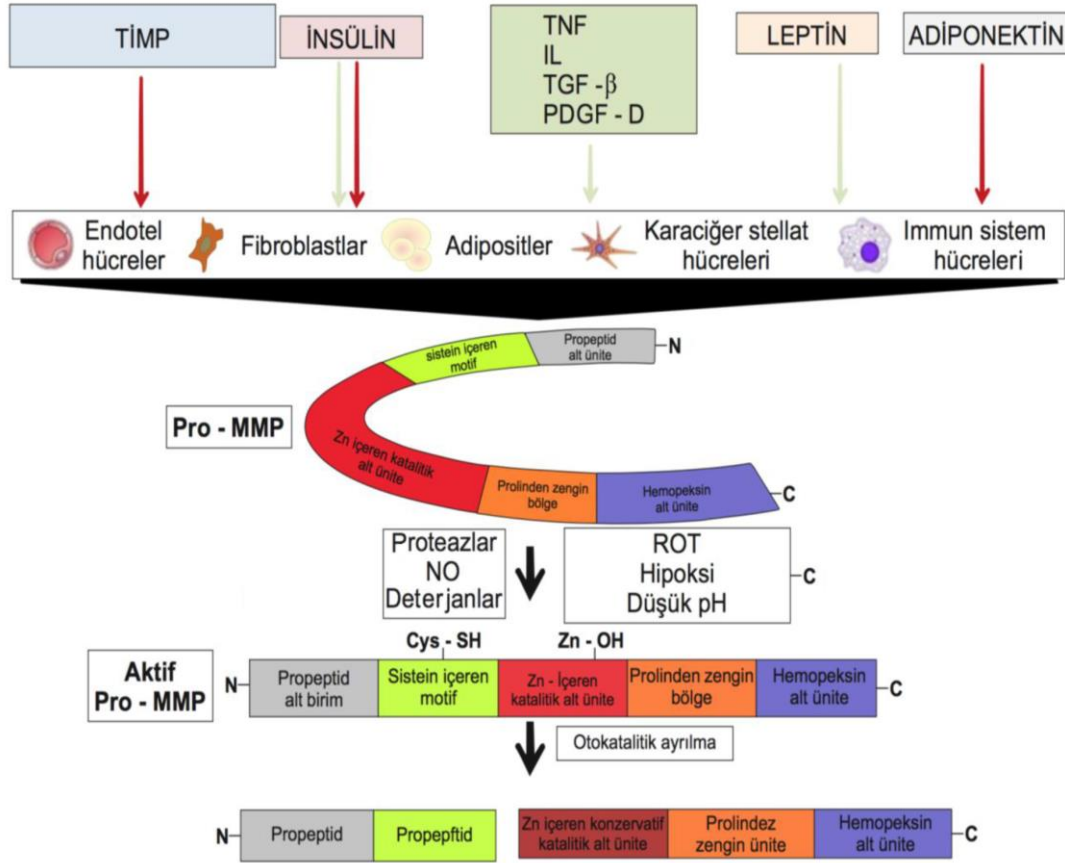


Şekil 1. MMP ailesi, substratları ve yağ doku, karaciğer, arter duvarı üzerine temel etkileri

2.24. MMP Regülasyonu

MMP regülasyonu değişik aşamalarda olmaktadır. Gen ekspresyonu, pro-enzimin proteolitik aktivasyonu, kimyasal ve biyolojik ajanlar ile katalitik aktivitenin inhibisyonu ve spesifik doku inhibitörleri (TIMP) ile kompleks oluşturmak sureti ile gerçekleşmektedir. MMP'lar endotel hücreleri, fibroblastlar, adipositler, hepatik stellat hücreler ve immün hücreler tarafından üretilirler. Fizyolojik koşullarda bazal düzeyde üretilen bu proteinlerin düzeyleri, bazı hormonlar, büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler ve fibrojenik sitokinlere ait MAPK, JNK ve NF- κ B-bağımlı sinyal yolları üzerinden değişebilir (220, 221). MMP'lar ilk olarak pro-MMP olarak üretilirler. Katalitik alt üniteye çinko iyonu ile alt birimdeki sistein üzerindeki sülfidril grubu arasındaki etkileşime bağlı olarak inaktif halde dururlar. Nitrik oksit neden olduğu konformasyon değişimi, reaktif oksijen ürünleri, ısı, denatüre edici ajanlar, düşük pH ve hipoksik süreçlere bağlı olarak sistein bağı

bozularak pro-MMP'lar aktif hale geçerler. Tüm bu aktive edici süreçlerde –SH yerini H₂O'ye bırakır, enzim aktif peptide dönüşmek için pro-peptidi hidrolize eder (203). (Şekil 2)



Şekil 2. MMP aktivasyonu

MMP'lar çeşitli hücre tipleri tarafından inaktif pro-MMP olarak salınır. Aktif hale geçmeleri, Cys-S-Zn hidrolizi sayesinde olur. Oto katalitik ayrışma ile aktif MMP'ler oluşur. Pek çok hormon MMP üretimini aktive ederek veya inhibe ederek etki gösterir. Yeşil oklar aktivasyonu, kırmızı oklar inhibisyonu göstermektedirler.

MMP'lerin katalitik alt üniteleri ile kompleks oluşturmak suretiyle inhibisyon yapan 4 adet TIMP (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4) mevcuttur ve n-terminal alt bölümdeki inhibitör residü aracılığı ile bu etkiyi gösterirler (222).

2.25. Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri (TIMP-1)

TIMP'ler, MMP'lerin endojen inhibitörleridirler. İnsan dokularında dört adet alt tipi bulunmaktadır (TIMP 1-4). MMP'nin, aktif bölgesine bağlanan n-terminal alt bölüm ve hemopeksin alt bölüm ile etkileşen c-terminal alt bölüm olmak üzere iki ayrı alt bölümü bulunmaktadır (223). TIMP'lerin görevi fizyolojik koşullarda, MMP'lerin yaptığı doku yıkımını inhibe etmektir. Patolojik süreçlerde tümör invazyonu, metastaz inhibisyonu ve ESM homeostazı üzerinden tümör büyümesini kontrol etmek gibi görevleri vardır (224, 225, 226, 227). TIMP-1 ailesinin pek çok görevi olmakla birlikte genel olarak anti-apoptotik, büyüme ve farklılaşma faktörleri olarak bilinmektedirler (228). Lenfoid hücrelerde, hücre tipine göre değişik tipte TIMP üretimi olmaktadır. Örneğin TIMP-1 primer olarak B hücreler tarafından üretilirken, TIMP-2 üretimi sadece T-hücre tarafından gerçekleşmektedir (229). Periferik kandan elde edilen B lenfositler ve uyarılmamış plazma hücreleri normal koşullarda çok az miktarda TIMP üretirler ve bu hücrelerin genel olarak TIMP üretimlerini arttırmak için sitokinler tarafından uyarılmaları gerekmektedir (230). MMP-1'i inhibe etmek görevine ek olarak TIMP-1, pek çok hücre üzerinde etkisi olan bir büyüme faktörüdür; bu etkisini hücre yüzey reseptörleri üzerinden, MMP ile olan ilişkisinden bağımsız olarak direk etki ile yapar (231). İlginç olarak TIMP-1'in insan gingival fibroblast hücre çekirdeğinde, hücre siklusüne bağımlı olarak biriktiği ve en fazla birikimin de hücre siklusünün S fazında olduğu bildirilmiştir (232,233). TIMP-1 transkripsiyonel olarak indüklenmeye çok yatkındır (234, 235). İnsan fibroblastlarında, TIMP-1 ve TIMP-2'nin, TIMP-1 geni stimülasyonu için serumda bulunan majör faktörler olduğu belirtilmiştir (236).

In vivo koşullarda TIMP'lerin aktivitesi için bütünlüğü bozulmamış doku gerekmektedir. TIMP aktivitesinin IL-1 beta, IL-6,retinoik asit, forbol esterleri ve fibroblast büyüme faktörü gibi ajanlar ile arttırılabileceği bilinmektedir.

2.26. Anne Sütü Yağ Asitleri

Anne sütündeki yağların %98-99'unu triaçilgliseroller (TAG) oluşturur. Sütte bulunan TAG'lerin özelliklerini YA kompozisyonu belirler. Avrupalı annelerin sütlerinin %35-40'ını doymuş yağ asitleri, %45-50'sini tekli doymamış YA'leri ve yaklaşık %15'ini PUFA'lar oluşturmaktadır. Doymuş bir YA olan palmitik asit (C:16) tüm yağ asitlerinin %25' ini oluşturmaktadır ve dolayısı ile doymuş YA olarak da en büyük bölümü oluşturmaktadır. Anne sütündeki palmitik asitin %70'i (sn-2) TG yapısının orta kısmında esterleşmiş olarak bulunur ki bu durum emilim kolaylığı sağlar. İntestinal sindirim esnasında sn-1 ve sn-2 pozisyonlarındaki YA' leri pankreatik lipaz tarafından serbestleştirilir. Bu serbest YA'leri kolayca emilir, doymamış YA'leri suda kolay çözünürler. Ters bir biçimde doymuş YA'leri örneğin palmitik asit suda daha az çözünür formdadır ve daha zor emilir. Bu yağ asitleri kalsiyum ile birleşerek kalsiyum sabunlarını oluşturur. Yağ ve kalsiyum emilimini azaltırlar. Ancak anne sütündeki palmitik asit genelde bulunduğu şekil olan sn-2 pozisyonunda ise, pankreatik lipaz tarafından sindirildiğinde palmitoil monogliserol oluşur; suda çok iyi çözünür ve yağ ve kalsiyum malabsorbsiyonunun engeller (237). Anne sütünde bir MUFA olan oleik asit (C18:1n-9) ve esansiyel PUFA olan linoleik asit (C18:2n-6) ve α -linolenik asit (C18:3n-3) annenin diyet özelliklerine benzer şekilde değişim göstermektedir. Son zamanlarda bu YA' lerinin anne sütü içindeki oranları 3 katına kadar artmıştır ve bu artışın sebebi, 1940' lı yıllardan itibaren diyete bitkisel yağların artarak girmesi ve diyetdeki α -linoleik asit tüketiminin artması sebebi ile olmuştur; ancak α -linolenik asit düzeyleri sabit olarak kalmıştır. Böylece toplumların omega-6 linoleik asit tüketimi artarken omega-3 linolenik asit tüketimleri oransal olarak 3 kat azalmıştır (238). Anne sütü yağ asitlerinin kaynağı ile ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır. Koletzko'nun çalışmasında annenin sütündeki linoleik asitin diyetle alımı takiben 12 saat içinde anne sütünde belirmediği ancak anne sütündeki linoleik asitin ise sadece %30 kadarının annenin günlük diyetinden geldiği, genel olarak %70'inin annenin yağ rezervlerinden elde edildiğini gösterilmiştir (239). Bu mekanizma sayesinde bebeğin, annenin diyetinden direk olarak etkilenmesinin önüne geçildiği ve bebeğin anlık değişikliklerden korunmuş olduğu düşünülmüştür (240). Ancak unutmamak gerekir ki uzun ve kalıcı maternal

diyetetik değişiklikler annenin yağ kompozisyonu üzerine ve dolayısı ile bebeğin beslenmesine de uzun dönemde etki edecektir. Anne sütünün uzun zincirli yağ asitleri (LC-PUFA), omega-6 ve omega-3 dokosaheksaenoik asit (DHA), erken bebeklik dönemindeki biyolojik etkilerinden dolayı, çokça araştırılmıştır. Brenna'nın çalışmasında ARA içeriği $0.47 \pm 0.13\%$ (ortalama \pm SD) iken DHA içeriği daha düşük olarak izlenmiştir, $0.32 \pm 0.22\%$. Anne sütü DHA düzeyleri sahil bölgesinde yaşayan ve deniz ürünleri ile bol beslenen bireylerde yüksek saptanmıştır. İzotop çalışmalarında anne sütündeki ARA'nın %90'ının anne diyetindeki yağlardan ziyade annenin yağ depolarından geldiği gösterilmiştir (241). Anne diyetindeki DHA, anne sütü DHA kaynağını oluşturmaktadır. LC-PUFA'nın endojen sentezinde rol oynayan YA desatüras enzimi (FADS) genine ait varyasyonlar, kan, dokular ve anne sütündeki yağ asiti kompozisyonu üzerine majör etkiye sahiptir (242,243,244). LC-PUFA sentezi düşük olan genotipte dahi, mama ile desteklenen bebeklere göre anne sütü alanlarda 8 yaşında uygulanan IQ testinde en az 4,45 puan fark sağladığı izlenmiştir (245).

2.27. Anne Sütü Omega Yağ Asiti İçeriği

Obez annelerde yapılan bir çalışmada obez annelerin sütlerinde zayıf olanlara göre, daha yüksek omega-6/omega-3 yağ asiti oranı izlenmiştir ve daha düşük DHA, eikosapentaenoik asit, dokosapentaenoik asit düzeyleri olduğu görülmüştür. Ayrıca yine bu çalışmada anne sütünün doymuş ve tekli doymamış yağ asiti konsantrasyonları maternal inflamatuvar diyet özellikleri ile ilişkili bulunmuştur (246). Obezite, diyabet, hipertansiyon ve inme gibi metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir (247). Amerikan Kalp Derneği (AHA), her üç Amerikalı çocuktan birinin fazla kilolu veya obez olduğunu bildirmiştir. Obezite, hücresel düzeyde yağ hücre sayısı (hiperplazi) veya boyutunda artış (hipertrofi) olarak tanımlanmaktadır. Her iki durumda da hücre duvarında TAG artışı sözkonusudur. Sonuç olarak hücre duvarında TAG depolanmasının anlaşılması obeziteyi daha iyi anlamak için önemlidir (248).

Maternal balık yağı kullanımı ve laktasyondaki annenin tükettiği yağ anne sütü miktarını belirlememekte ancak yağ asiti kompozisyonunu belirlemektedir (64, 65). Örnek vermek gerekirse annenin tükettiği, DHA'ı de içeren uzun zincirli omega-3 doymamış yağ asitleri (n-3 LCPUFA), bu yağ asitlerinin anne sütünde de artmasına neden olmaktadır. Bu yağ asitlerinin bebek beyni gelişiminde önemine vurgu yapılmış olsa da kesin olarak kanıtlanamamıştır (249). Balık yağı veya algler tarafından sentez edilen DHA, gebeler için piyasada değişik dozlarda bulunmaktadır. Eczanelerde satılan balık yağları, içerikleri ve dozları belirtilmiş olarak satışa sunulmaktadır. Balık yağı preparatlarının içeriği, markadan markaya değişim göstermekle birlikte, n-3 PUFA, tekli doymamış yağ asitleri, doymuş yağlar ve jelatin veya gliserin içerebilmektedirler (250). Böylelikle 1 gr içerikli balık yağı preparatları 200 mg ile 950 mg civarı EPA ve DHA içerebilmektedir. Buna ek olarak DHA ile zenginleştirilmiş yoğurt, süt, yumurta ve tahıllar da yaygın olarak piyasada bulunmaktadır. Ancak bu ürünlerin çoğu bitkisel kaynaklı n-3 PUFA'dır ve gerçek anlamda DHA+EPA replasmanı sağlamamaktadır (251). DHA retina ve beynin sağlıklı gelişimi açısından önemli olmakla birlikte gebeler DHA açısından önerilen düzeyde beslenmemektedirler. Bu sebeple gebelik ve laktasyonda maternal suplementasyon, bebeğe olan potansiyel vizüel ve kognitif faydaları açısından önerilmektedir. Ancak 2016 tarihli AHRQ (evidence Report/Technology Assessment by the Agency for Healthcare Research and Quality) raporunda, maternal uzun zincirli n-3 PUFA kullanımının bebeğin nörolojik, kognitif ve vizüel gelişimi üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (252). Bu derlemede, gebelikte maternal n-3 PUFA kullanan ve kullanmayan 2 grup karşılaştırılmıştır. Son olarak 7 yaşa kadar izlenen 500 çocuğu kapsayan plasebo kontrollü randomize diğer bir çalışmada dil, akademik başarı ve üst düzey özellikler karşılaştırılmış ve DHA kullanan ve kullanmayan anne çocukları arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (253).

2.28. Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Preterm Doğum, Atopik ve Alerjik Hastalıklar Üzerine Olan Etkisi

Çoklu doymamış n-3 yağ asitleri (PUFA), eikosanoidler için ve diğer inflamatuvar mediyatörler için prekürsör özellik taşımaktadır ve anti-inflamatuvar

etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle maternal suplementasyonun bebekte preterm doğum ve atopik hastalık gibi inflamatuvar hastalıkların önüne geçebileceği düşüncesi bulunmaktadır. AHRQ (Sağlık Araştırmaları ve Kalite Teknolojileri Değerlendirme Ajansı) analizine göre annenin n-3 PUFA suplementasyonu preterm doğum oranını azaltmamıştır ancak gestasyon süresinde hafif bir uzamaya neden olmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda riskli kadınlarda da preterm doğum oranında azalma gözlemlenmemiştir. 2016 tarihli bu raporda, maternal n-3 PUFA kullanımının bebekte astım, atopik egzema, gıda allerjisi ve solunum yolu hastalıkları üzerine etkisi olmadığı vurgulanmıştır (252). Çift kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada, 3. trimesterde n-3 PUFA kullanan (2.4 gr/gün, 55% EPA ve %37 DHA) gebelerin bebekleri değerlendirilmiş ve 3-5 yaş arası hışıltı oranında %7 azalma izlenmiştir (254).

Omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar etkisi olması ve omega-6'nın ise kanser progresyonunda rolü olması nedeni ile omega yağ asitleri ve MMP'lar sık araştırılan konulardır. Omega-3 ve omega-6 hücre duvarı yapısına girer ve lipid yapılı sinyal molekülleri için prekürsör görevi görürler. Omega-6 yağ asitleri temel olarak bitkilerden (mısır, soya, ay çiçek yağı veya ağaç fıstıklarından temin edilirken omega-3 yağ asitleri balıklardan, özellikle somon ve tuna balıklarından temin edilir, bir miktar yine cevizde de omega-3 yağ asiti bulunmaktadır. Günlük 400 gr DHA, 3.7 gr günlük balık yağı alımı olan (%58 DHA ve %28 EPA), ve haftada 2 gün somon balığı tüketimi olan (her porsiyon 1.16 gr DHA ve 0,57 g EPA içerir) anneler üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek riskli popülasyonda, gestasyon yaşına göre küçük doğum veya intrauterin büyüme geriliği, gestasyonel hipertansiyon, otizm, dikkat eksikliği, hipertansiyon ve perinatal depresyon sıklığını değiştirmedeği gözlemlenmiştir (58). Yine diğer bir çalışmada bu preparatları kullanmakla, preeklampsi ve diyabet sıklığında azalma olmadığı bildirilmiştir (255). İki bin gebenin katıldığı başka bir çalışmada, balık tüketiminin gebelik süresi ve preterm doğum üzerine hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (256). Diğer bir çalışmada ise, 22. hafta öncesi gebelikte, haftada 3 öğüne kadar olan balık tüketiminin, tekrar eden erken doğumları azalttığı belirtilmiştir (257). Bazı kohort çalışmalarda, orta ve

yüksek düzey balık tüketiminin doğum kilosu ve infant büyüme hızı üzerine artış yönünde etki gösterdiği bildirilmiştir (258,259).

2.29. Gebelikte Balık ve DHA Tüketimi Önerileri

Hamile olan, hamile kalmayı planlayan ve emziren kadınlar, FDA (Food and Drug Administration) ve EPA (Environment Protection Agency)' nin de önerdiği üzere haftada 1-3 öğün, n-3 PUFA yönünden zengin ve civa düzeyi düşük deniz ürünü tüketimlidirler (260, 261). Maternal n-3 PUFA kullanımının, gelişmekte olan fetüsün vizüel ve kognitif fonksiyonları açısından önemli olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu preparatların tüketimi esnasında civa ve bazı toksinlere maruz kalınması mümkün olabilmektedir. Deniz ürünü tüketiminin sınırlı olduğu veya tüketimin güvenli bulunmadığı durumlarda alternatif n-3 PUFA kaynakları kullanılabilir. Gebeliğin son üç ayında ve bebekliğin ilk 2 yılında beyinde gri madde ve retinada DHA' nın varlığı gösterilmiştir (262, 263). Maternal DHA alımının yetersiz olduğu zamanlarda da kısa zincirli n-3 yağ asitlerinden yeterli düzeyde DHA üretimi olup olmadığı bilinmemektedir. Deniz ürünü tüketimi, mesleki civa maruziyeti dışında en sık civa maruziyet nedenidir. Civaya fetal dönemde maruz kalınması yaygın nörolojik hasar meydana getirebilmektedir (264). Yağlı balıklarda özellikle de bu balıkların yağ dokularında, diğer çevresel toksik bileşiklerden örneğin, poliklorlu bifenoller, brom içeren yakıcı maddeler ve dioksinler bulunabilmektedir. Ancak yine de çevresel toksik ajanların %90'ından fazlası balık dışı gıdalardan alınmaktadır (265). Ancak unutulmamalıdır ki balık tüketimi söz konusu ise civa maruziyeti öngörülemezdir. Balık tüketimini sonlandırmadan civa maruziyetinin önüne geçmek imkansızdır. Ticari balıklardaki referans civa düzeyleri FDA'den temin edilebilir (266). Aynı balık türleri içinde bile civa miktarı da oldukça değişkenlik gösterebilmektedir. Örnek vermek gerekirse bir kutu ton balığı 0,128 ppm(mcg/g), (kabul edilebilir aralık: 0-0,889ppm) civa içermektedir. Örneğin 60 kg olan ve haftada 120 gram ton balığı tüketen bir kişi ortalama 0,03mcg/kg/hafta civaya maruz kalacaktır (referans dozun %30'u kadar). Ayrıca aynı kişi hiçbir şekilde civaya, içerikteki farklılık nedeni ile maruz kalmayabilir de veya 0,25 mcg/kg/hafta (referans dozun 250%'si kadar) miktarında maruz kalabilir. Amerika

Birleşik Devletleri Çevre Koruma Derneği'nin (EPA) verilerine göre güvenilir maruziyet düzeyi 0,1 mcg/kg/gündür (267).

2.30. Gebelikte PUFA Kullanımı

Balık yağı veya alg kökenli DHA preparatları çeşitli doz içerikleri ile eczanelerde bulunmaktadır. Prenatal dönemde kullanım için önerilen vitaminlerin bazıları DHA/EPA da içermektedirler. Değişik balık yağı formülasyonlarında değişik miktarlarda EPA ve DHA bulunmakla birlikte bir kısmında ek olarak uzun zincirli diğer PUFA' lar (n-3 PUFA), tekli doymamış yağ asitleri, doymuş yağlar, jelatin veya gliserin de bulunabilmektedir. Bir gram kapsül formundaki balık yağı preparatı, 200 ile 950 mg arasında EPA ve DHA içermektedir. Ek olarak DHA eklenmiş bazı diğer gıdalar da piyasada örneğin yoğurt, süt, yumurta ve tahıllar mevcuttur. Çoğu omega preparatında balık yerine bitki kökenli n-3 PUFA (alfa-linoleik asit) bulunmaktadır; ve hiçbir zaman gerçek bir EPA, DHA replasmanı sağlamamaktadır. DHA normal retina gelişimi için çok önemlidir. Normal olarak gebelerin yeterli oranda DHA almadıkları bilinmektedir. Bebeğin görsel, kognitif ve nörolojik fonksiyonlarının gelişimi açısından gebelerin omega kullanımı önerilmektedir. Ancak bazı derlemeler maternal n-3 PUFA kullanımının bebeğin görsel, zihinsel ve kognitif gelişimlerinde hiçbir etkisi olmadığını da göstermiştir (268, 252). Amerika'da 2001 yılından itibaren n-3 ve n-6 omega içeren formül mamalar kullanıma sunulmuştur. n-3 PUFA aynı zamanda eikozanoidler ve inflamatuvar mediatörler için öncüdürler ve potansiyel anti-inflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle preterm doğum gibi inflamasyon aracılı süreçlerde, suplementasyonun faydalı olabileceği düşünülmektedir. 2016 tarihli bir raporda gebelikte n-3 PUFA suplementasyonunun bebekte inflamasyon aracılı patolojilerde, örneğin astım, veya diğer solunum yolu hastalıklarında, atopik egzemada, gıda ve havayolu allerjisinde herhangi bir azalmaya neden olmadığı bildirilmiştir (252). Bu çalışmada doz 400 mg/gün DHA, veya eşdeğeri 3.7 g/gün balık yağı, %56 DHA ve %28 EPA) ve haftada 2 kez somon (her porsiyon 1,16 g DHA ve 0,57 g EPA içermektedir) tüketilmiştir. Bu çalışmanın hemen ardından randomize plasebo kontrollü çift kör yapılan 736 annenin ve 3-5 yaş aralığındaki çocuklarının değerlendirildiği çalışmada

(2,4 g/gün n-PUFA, %55DHA ve %37) bu annelerin çocuklarında %7 oranında persistan astım ve wheze oranında mutlak %7 lik düşüş saptanmıştır (268).

2.31. Anne Sütünde Bulunan Matrix Metalloproteinazlar

MMP'lar anne sütünde aktif olarak bulunurlar ve önemli görev üstlenmektedirler. Bunlardan en önemlisi kazein misellerinin boyutunu regüle etmektir. Diğer bir görevleri, meme sağlığı için bazı peptidlerin sağlanmasıdır. Örneğin antimikrobial peptidler endojen olarak memede bulunan proteazların da katkısı ile üretilirler ve antimikrobial özellikleri bulunur (270). Bu antimikrobial peptidlerin mastitten korunmada ve hastalıklardan iyileşmede önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Süt proteazlarının düzeyleri ayrıca involüsyonda da artmaktadır (271, 272). Daha sonraki dönemlerde hücrelerin yeniden yapılandırılmasında da önemli oldukları düşünülmektedir. Anne sütünde bulunan protez inhibitörlerinin ise meme dokusunu proteolitik aktiviteden koruduğu düşünülmektedir. MMP' lar gibi son derece aktif proteazlar meme dokusu degradasyonuna neden olabilir. Aynı şekilde inhibitörler de bir denge içinde meme dokusu içinde süt proteinlerini korumaktadırlar. Pek çok biyoaktif süt proteinleri (laktoferrin vb.) fonksiyon gösterebilmek için meme dokusu içinde böyle bir dengede varlıklarını sürdürmektedirler.

2.32. Proteazların Bebeğin Sindirim Sistemi Üzerine Etkileri

Anne sütü proteazlarının bebeğin gastrointestinal sistemi içinde aktif olarak proteinleri yıkıma uğrattığı, peptidomik ve biyoinformatik çalışmalar ile gösterilmiştir (272, 273). Bu proteazların meme dokusundan salındığı veya sistemik dolaşımdan doğrudan meme içine alınarak bebeğin sindirimine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez aynı zamanda bebeğin kısıtlı sindirim kabiliyetini de açıklamaktadır. Bebekler erişkine göre daha düşük düzeyde gastrik asit sekrete ederler ve anne sütünün beslenme sonrası tamponlama özelliği değerlendirildiğinde, erişkinlere göre daha kolayca nötral pH elde edebilirler (274). Daha nötral pH

değerleri nedeni ile asit protein denatürasyonu erişkinde olduğu gibi başarılı olamaz (275). Midede etkin olan pepsin, daha düşük pH değerlerinde aktif olması nedeni ile bebeklerdeki aktivite erişkinine göre daha düşüktür. İntestinal sindirim de yine erişkinine göre daha az etkindir. İnce barsakta önemli görevi olan ve duodenal epitel hücreleri tarafından gıda alımına yant olarak sekrete edilen enterokinaz, tripsinojenden tripsin dönüşümünde rol oyar (276). İlginç olarak bazı proteazlar bebeğin sindirim sisteminde daha çok aktifleşmektedirler (272). Nasıl aktifleştikleri kesin bilinmemekle birlikte, inhibitörlerinin ortadan kalkması, proteaz aktivatörlerinin varlığı ve düşük pH'a bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sütün içindeki antiproteazların varlığı sayesinde bebekte protein degradasyonu engellenmektedir. Bu antiproteazlar bebeğin gastrointestinal sisteminde laktoferrin ve immunoglobulin gibi biyoaktif proteinlerin yıkımını da önlemektedirler (277). Anne sütündeki proteazların düşük aktivitede olması veya tam yokluğu ince barsakta sindirimde başarısızlığa neden olabilmektedir. Proteinler sindirilemediği için amino asitlerin emilimi gerçekleşmemektedir. Kalın barsağa ulaşan proteinler sindirilmemiş olduğundan protein fermente eden bakteriler için besin görevi görür. Bu zararlı bakterilerin popülasyonu artarken faydalı olan bifidobakteriler ise azalır. Süt proteazlarının yüksek aktivitede olması ise immunoglobulin ve laktoferrin gibi biyoaktif proteinlerin ve antimikrobial ve opioid yapıdaki biyoaktif peptidlerin erken degradasyonuna neden olmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma Mart 2017-Mart 2018 tarihleri arasında Muğla'nın Bodrum ilçesinde yaşayan, yaşları 18-35 arası değişen, zamanında doğum yapmış, emzirme döneminin bir ile altıncı ayları arasında olan, 67 anne ve sadece anne sütü ile beslenmekte olan bebekleri üzerinde yapılmıştır. Annelerden 32 tanesi gebeliğin son üç ayında omega kullanmış olup 35 adet anne gebelik boyunca omega kullanmamıştır. Çalışma Acıbadem Bodrum Hastanesinde yürütülmüştür. Bu çalışma protokolü Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Etik kurulu tarafından 11.01.2018 tarihinde 2018-1/23 protokol numarası ile onaylanmıştır. (EK-1)

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Araştırma kapsamında annelere çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmak için onam alındı (Ek-2) Annelerin beslenme alışkanlıkları, gebe kalmadan önce, gebelik sonu ve örneklem esnasındaki ağırlıkları ve boyları ölçüldü. VKI 1,2,3 oranı tanımı olarak sırası ile Gebelik sonu/Gebelik başı VKI, örneklem esnasındaki VKI/Gebelik sonu VKI ve Örneklem esnasındaki VKI/Gebelik başı VKI belirlendi. Bebeklerin antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy, başçevresi), annenin demografik özelliklerinden oluşan soruları içeren anket formu araştırmacı tarafından uygulanmıştır (EK-4). Bu ankette bebeklerin doğum anındaki antropometrik ölçümleri kaydedildi ve sosyodemografik özellikleri (yaş, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, banne ve bebeğin beslenme alışkanlıkları, omega desteği alıp almadıkları, bebeklerin doğum boy, ağırlık ve baş çevresi, annelerin ağırlığı, (gebelik başlangıcı, gebelik sonu ağırlığı ve örneklem esnasındaki ağırlığı), vücut kütle indeksleri (VKİ) yer almıştır.. Çalışmaya katılan annelerin sütleri sabah saatinde steril set ile sağılarak, leptin, IL-6, MMP, TIMP, çoklu doymamış yağ asitleri ve 24 karbona kadar olan yağ asitleri bakılmak üzere 2 ml' lik 3 adet steril tübe porsiyonlandı ve test edilinceye kadar -80 derecede saklandı.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilecek Adayların Seçimi

Çalışmaya, bebeği Acıbadem Bodrum Hastanesi çocuk polikliniğinde izlenmekte olan, yaşları 18-35 arasında değişen, sağlıklı, bebeğini sadece anne sütü ile besleyen hepsi sezeryan doğum yapmış, 67 anne ve sağlıklı bebekleri dahil edilmiştir.

3.4. Analiz Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Anne sütü, Acıbadem Bodrum Hastanesi'ndek steril elektronik süt sağma seti ile, bir memeden ve tek seferde olacak şekilde, hemşire eşliğinde toplandı. Süt, steril tüplere alındı laboratuvara buz aküsü ile götürüldü ve analize kadar -80 derecede saklandı. Analiz edileceği Clin Lab laboratuvarına kuru buz ile transport edildi.

3.5. Bebeklerin Değerlendirilmesi

Çalışmanın yürütüldüğü hastanede doğmuş olan tüm bebeklerin doğum kiloları, boyları ve baş çevreleri bebeklerin takibini yapmakta olan ve çalışmayı yöneten çocuk doktorunun kayıtlarından elde edildi. Bebekler doğumda ve aynı hastanedeki takiplerinde 5 grama kadar hassas olan aynı marka tartı (ACENDIS) ile tartıldılar, doğum anı ağırlığı aynı tartı üzerinde bulunan boy ölçerle ölçüldü. Baş çevreleri ise hastane içindeki tüm alanlarda kullanılmakta olan aynı baş çevresi ölçme aleti (Happy Measure 300cm/120In, UK) ile supraorbital bölge ve protuberansia oksipitalis üzerinden geçecek şekilde ölçüldü.

3.6. Anne Sütü Sitokin Ölçümü

Human TIMP-1 (Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1) ELISA Kit ve Human MMP-1 (Matrix Metalloproteinase1) ELISA Kit (Elabscience, Inc. Wuhan, Hubei, P.R.C) ile firma önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Analitik özellikleri aşağıda sunulmuştur.

Tablo 1. Anne sütü sitokin ölçümüne ait analitik özellikler

	TIMP-1	MMP-1
Saptama aralığı	0.16-10 ng/mL	0.031-2 ng/mL
Sensitivite	0.10 ng/mL	0.018 ng/mL
%CV	<6.0	<5.8

3.7. Anne Sütü Leptin ve IL-6 Düzeyleri Ölçümü

IL-6 (Elabscience Human IL-6 Ready-SET-Go kit) ve leptin (KAP228, DIASource ImmunoAssays S.A. –Rue du Bosquet, Belgium) ELISA metodu ile üreticinin tarif ettiği üzere analiz edildi.

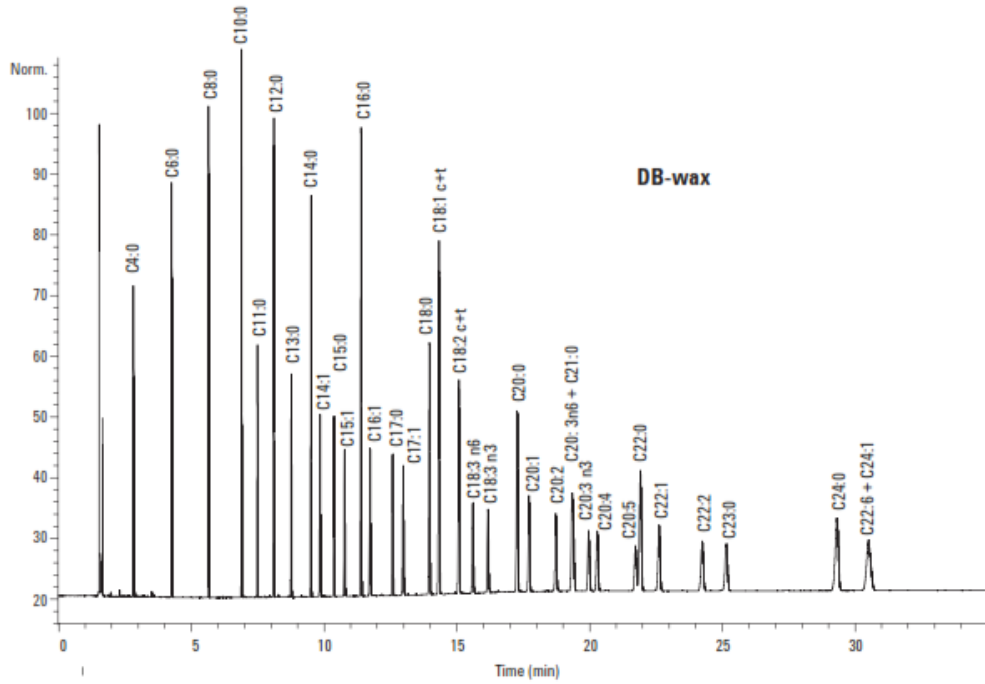
Tablo 2. Anne sütü IL-6 ve leptin ölçümüne ait analitik özellikler

	IL-6	Leptin
Saptama aralığı	7.81-500 pg/mL	0.031-2 ng/mL
Sensitivite	4.69 pg/mL	18.75pg/mL
%CV	<7.0	<15

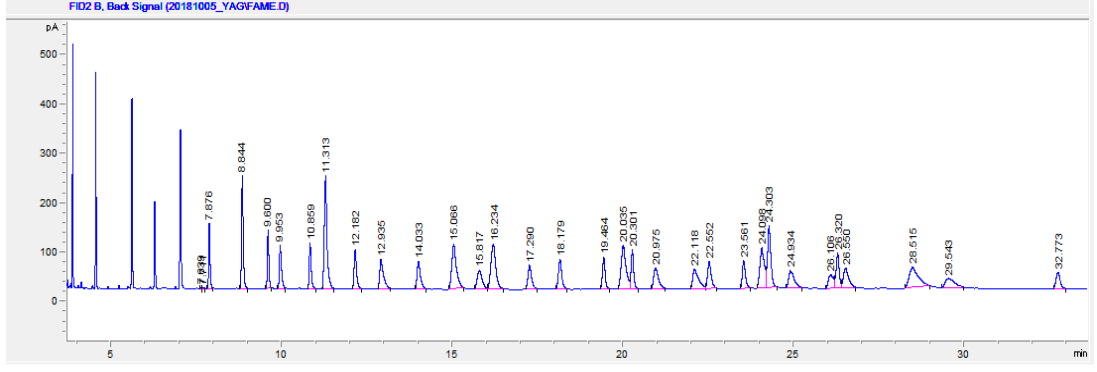
3.8. Anne Aütü Yağ Asit Düzeyleri Ölçümü

Anne sütünde yağ asitleri gaz kromatografi FID (flame ionization detector) kullanılarak ölçüldü (Agilent 7890A, Agilent Technologies, Inc. USA). SPTM-2560 kapiller kolon, 100 m ×0,25 mm ×0,2 m (catalog no.23362-U) kullanıldı. 4 ml'lik cam tüpiçerisine 100ul anne sütü örneklerine 100 uL IS ve 1 ml 3N metanolik asit HCL Örnekler kapalı olarak 90 °C de 4 saat boyunca türevlendirildi. Daha sonra soğutulduktan sonra üzerine 2 ml hexan ilave edildi. Tüpler tekrar kapatıldı ve 10 s süre ile çalkalandı. Santrifüj sonrası üstte kalan hexan seviyesi cam tüpe aktarıldı ve oda sıcaklığında nitrojen ile uçurma şlemi yapıldı. Son olarak rezidü 100uL hexan içinde çözündürülerek, GC enjeksiyon tüpüne aktarıldı. Bir uL örnek ayırma

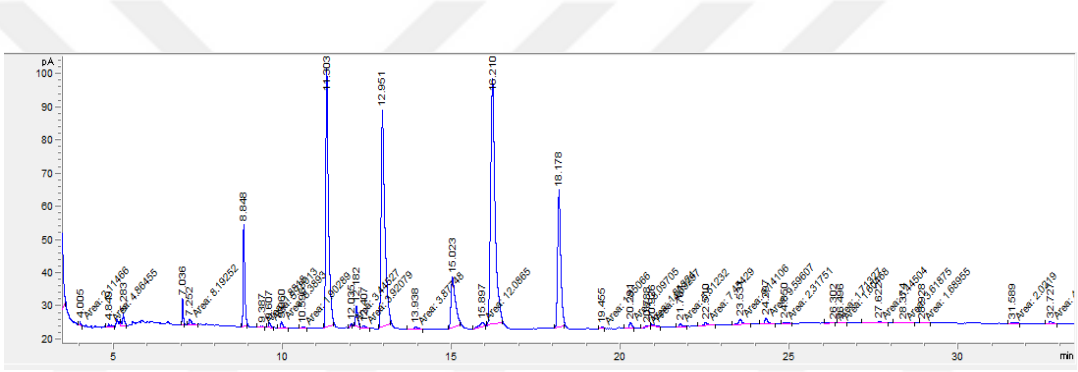
modunda 240 °C ve 50:1 split modunda enjeksiyon yapıldı. Helium pf 250kPa giriş basıncında taşıyıcı gaz olarak kullanıldı. Sıcaklık programı 50 °C de başlatıldı ve 1,5 dk sürdürüldü, gradient 8 °C/min seviyesinde devam etti ve 240 °C e ulaşılan gradient kullanıldı. Analiz süresi 45 dakikadır. Yağ asiti pikleri 16 ve 42. dakikalar arası izlendi. 2,5 g/ml and 1000 g/ml ($r_2 = 0,986-0,9951$), arası linearite izlendi. Geri kazanım oranı 85-108%, LOD 0,27-4,5 g/ml ve tekrarlanabilirlik 88%- 96% arasında izlendi. Toplam yağ asiti [C14:0(myristic acid-MA), C16:0 (palmitic acid-PA), C18:0 (stearic acid- SA), C20:0 (arachidonic acid), C 22:0 (behenic acid), C24:0 (lignoceric acid)], monounsaturated fatty acids (MUFAs) [C16:1, C24:1], ω -3 PUFAs [C20:5 ω 3 (EPA), C22:6 3 (docosahexaenoic acid-DHA), ω -6 FAs [C18:2 ω -6 (linoleic acid-LA), C20:4 ω -6 (AA), C20:3 ω 6], ω -9 FAs [C18:1 ω -9 (oleic acid-OA), C22:1 ω (erucic acid)] düzeyi ve EPA/AA ve ω -3 / ω -6 matür anne sütünde ölçülerek değerlendirildi.



Şekil 3. Supelco® 37 Component FAME Mix yağ asitleri görünümü



Şekil 4. Supelco® 37 Component FAME Mix standart sonuçlarımız



Şekil 5. Anne Sütü Yağ Asit sonucu

3.9. İstatistik Çalışma

İstatistiksel analizleri IBM SPSS software (release 19.0, SPSS, Inc.,Chicago, IL, USA) ile yapılmıştır. Dağılım normalliği Shapiro Wilk test ile analiz edildi. Normal dağılım saptananlar için, student-t testi ve pearson korelasyon analizleri, normal dağılım olmayanlar için ise Mann Whitney U ve Spearman Korelasyon analizi uygulanmıştır. Tüm testler için anlamlılık sınırı, $\alpha=0,05$ belirlendi ve $p<\alpha$ değerler anlamlı kabul edildi. Çalışmaya alınan olgulara ait sürekli veriler ortalama \pm SS veya ortanca, IQR ve kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Bodrum'da yaşayan ve çalışma kriterlerine uygun olan laktasyon döneminde olan 67 sağlıklı anne ve bebekleri katılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm annelere ait veriler tablo 3 de sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen tüm annelerin sütü ve bebeklere ait tanımlayıcı istatistik veriler

	Ortalama	SS	Min	Median	Maksimum
MMP-1 (ng/mL)	0,571	0,245	0,29	0,496	1,45
TIMP-1 (ng/mL)	4,213	3,336	0,81	2,869	13,80
MMP/TIMP	0,21	0,16	0,02	0,18	0,954
Leptin (ng/mL)	0,717	0,376	0,36	0,622	2,62
IL-6 (pg/mL)	5,133	13,077	0,39	1,059	66,21
Toplam Emzirme süresi (Gün)	238,4	297,7	30	60	1440
Omega-3(ng/mL)	25,89	27,62	1,4	14,74	126,8
Omega-6(ng/mL)	21,46	18,09	1,3	18,19	85,2
Omega 6:3	2,26	2,64	0,0	1,16	12,7
Omega kullanım süresi (hafta)	8,4	10,4	0,0	0,0	36
EPA (ng/mL)	171,4	284,6	0,0	0,0	1600
DHA (ng/mL)	97,4	151,6	0,0	0,0	500
Sigara kullanımı	0,8	0,4	0	1,0	1

Omega-3 YA kullanan ve kullanmayan iki gruba ait demografik veriler tablo-4 de sunulmuştur.

Tablo 4. Omega-3 YA kullanan ve kullanmayan gruba ait demografik veriler

	Gebelikte omega-3 kullanımı		<i>P</i>
	Kullananlar(n=32) n (%)	Kullanmayanlar(n=35) n (%)	
Beyaz ırk/Diğer	32(100)	35(100)	
Annenin eğitim düzeyi			
Lise	4(12)	12(34.3)	0,108
Üniversite	26(81)	23(65.7)	
Yüksek lisans	1(3.1)	0(0.0)	
Doktora	1(3,1)	0(0.0)	
Babanın eğitim düzeyi			
Lise	9(59)	15(42,9)	0,309
Üniversite	22(91)	19(54)	
Yüksek lisans	0	1(2,9)	
Doktora	1(3.1)	0(0,0)	
Sigara kullanımı			
İçen	3(9.4)	8(22.9)	0.139
İçmeyen	29(90.6)	27(77.1)	
Çocuk Sayısı (1/2/3 çocuk)	25/6/1	23/11/1	0,491
Laktasyonda çalışma			
Evet	24	32	0,069
Hayır	8	3	
Akşam mesaisinde çalışma			
Evet	24	30	0,268
Hayır	8	5	
Hayatboyu laktasyonda geçen toplam süre (Ay)	60(42-197)	60(38.1-560)	0.554
Bebeğin doğum kilosu (gr)	3335±341	3323±373	0,889
Bebeğin doğum boyu (cm)	49.92±1.28	49.68±1.28	0,461
Bebeğin baş çevresi (cm)	35.31±0.89	35.22±1.09	0.737
Gebelik süresinde çalışan anne			
Evet	23	23	0,587
Hayır	9	12	
VKI 1 oranı (gebelik sonuVKI/gebelik başı VKI)	1.27±0.09	1.25±0.12	0,509
VKI 2 oranı (örnekleme VKI/gebelik sonu VKI)	0,86±0.06	0,88±0.07	0.07
VKI 3 oranı (örnekleme VKI/gebelik başı VKI)	1,09±0.11	1.10±0.11	0.500
Anne yaşı (yıl) ortalama±SS	33,13±3,64	33,17±3,99	0,961
Örnekleme esnasında bebek yaşı (gün) ortalama±SS	46,5±35	45±34	0,66

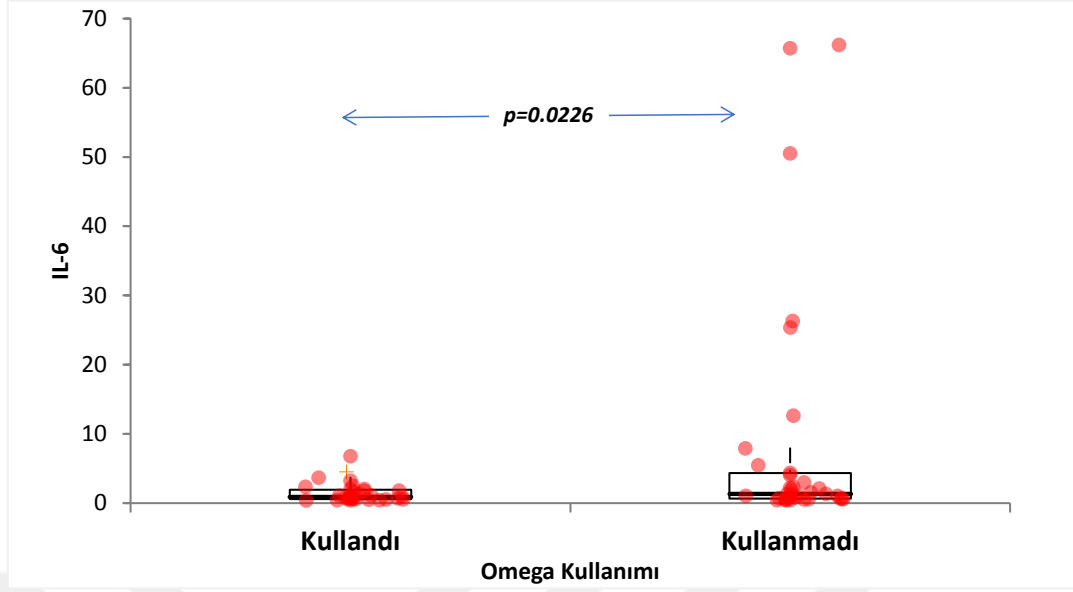
Çalışmamıza katılan omega YA kullanan ve kullanmayan annelere ait anne sütü leptin, IL-6, MMP-1, TIMP-1 ve omega-3 yağ asitleri, tablo 5’ de sunulmuştur.

Tablo 5. Omega kullanan ve kullanmayan anneler ve bebeklerine ait klinik ve laboratuvar özellikler. Değerler ortanca ve IQR olarak belirtilmiştir.

	Omega-3 preparatı kullanan (n=32)	Omega-3 preparatı kullanmayan (n=35)	P
MMP-1 (ng/mL) Ortanca(IQR)	0,45(0,38-0,50)	0,59(0,48-0,81)	0,0001
IL-6(pg/mL) Ortanca(IQR)	0,89(0,57-1,91)	1,32(0,63-4,3)	0,0226
Omega 3 (ng/mL) Ortanca (IQR)	25,37(11,85-55,82)	6,56(1,40-31,37)	0,0045
Omega 6 (ng/mL) Ortanca (IQR)	18,7(5,6-31,8)	17,8(9,8-28)	0,712
Omega 6:3 ratio Ortanca (IQR)	0,66(0,26-1,57)	2,32(0,79-4,77)	0,0003
Leptin (ng/mL) Ortanca, (IQR)	0,56 (0,46-0,82)	0,62(0,56-0,83)	0,92
TIMP (ng/mL) Ortanca (IQR)	2,8 (0,81-138)	2,9(0,90-144)	0,373

4.1. Omega Kullanan ve Kullanmayan Annelerde Anne Sütü IL-6 Düzeyleri

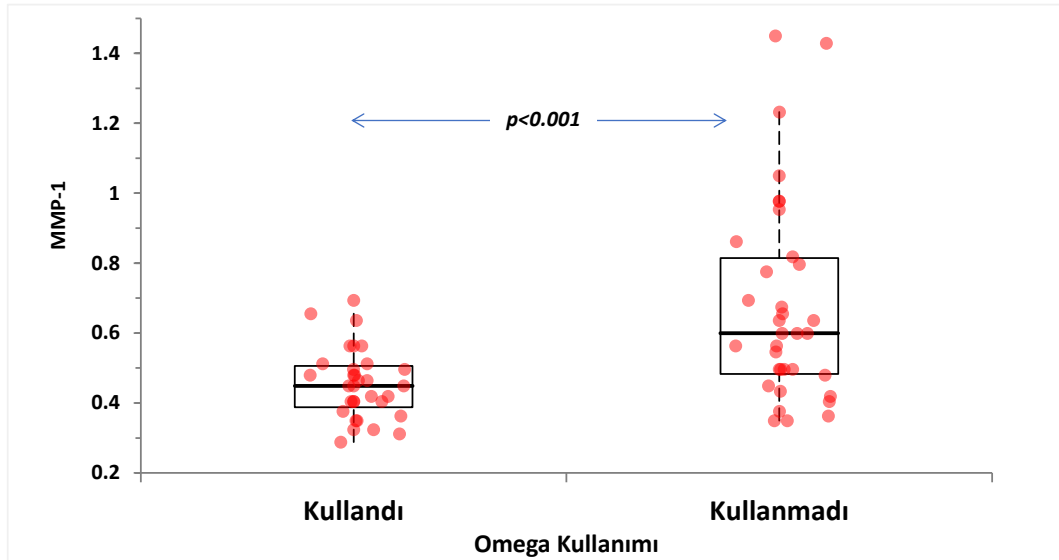
Çalışmamızda proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 düzeylerinin anne sütü içindeki konsantrasyonu gebelikte omega kullanan ($1,47 \pm 1,40$ ng/ml) annelerde, omega kullanmayan ($8,47 \pm 17,495$); annelere göre anlamlı olarak ($p=0,0276$) düşük bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 6. Omega-3 YA kullanan ve kullanmayan annelerin sütünde IL-6 düzeyleri

4.2. Omega Kullanan ve Kullanmayan Annelerde MMP-1 Düzeyleri

MMP düzeyleri incelendiğinde omega kullananlarda MMP-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. (Şekil.7)

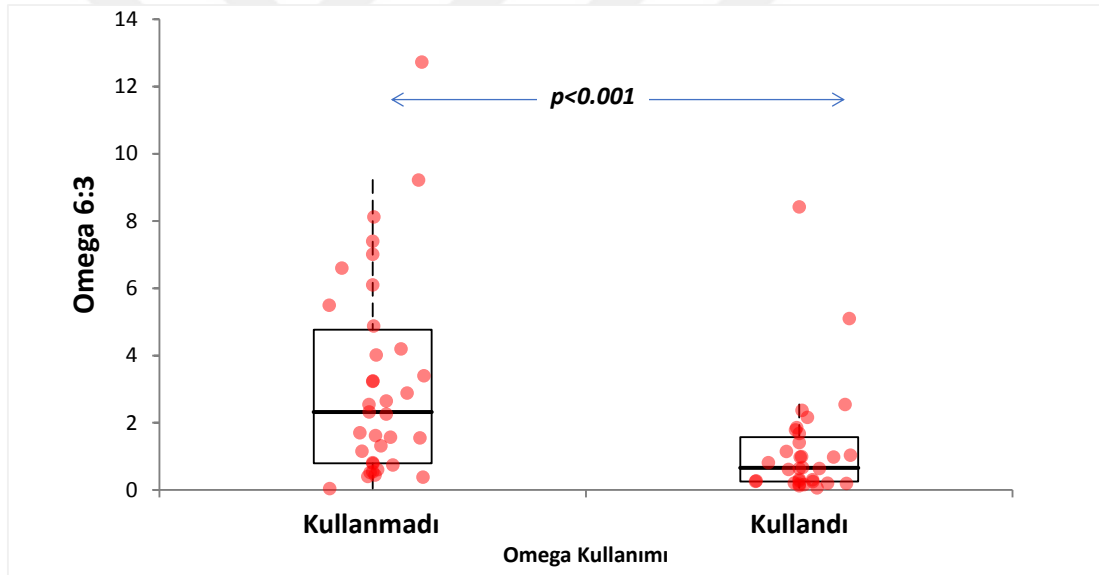


Şekil 7. Omega-3 YA kullanan ve kullanmayan annelerin sütünde MMP-1 düzeyleri

Annenin hayatı boyunca tüm çocuklarını toplam emzirme süresi ile IL-6 düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu izlendi ($p=0,0018$). IL-6 ile omega 6:3 oranı arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($p=0,0227$).

4.3. Omega Kullanan ve Kullanmayan Annelerde Anne Sütü Yağ Asiti Düzeyleri

Omega kullanan annelerin sütünde omega 6:3 yağ asiti oranının azalmış olduğu izlendi (Tablo.6).



Şekil 8. Omega-3 YA kullanan annelerin sütünde omega 6:3 YA oranı

Tablo 6. Gebeliğinde omega-3 preparatı kullanan ve kullanmayan annelerde anne sütü yağ asitleri düzeyleri. Veriler ortanca (1. Çeyrek-3. Çeyrek) olarak ifade edilmiştir

	Omega-3 YA kullanan (n=32)	Omega-3 YA kullanmayan (n=35)	P
C6	9.192(2.45-16.33)	15.518(12.77-21.40)	0,10
C8	4.665(4.25-5.67)	5.223(4.46-5.83)	0.67
C10	23,7(3.23-44.49)	8.65(4.76-20.99)	0.65
C12	75.1(39.8-152.34)	52.78(24.64-136.56)	0.366
C13	14.945(4.37-18.54)	6.3(4.77-14.55)	0.69
C14	155.122(55.12-312.4)	128.5(36.8-213.8)	0,37
C14:1	12.199(5.9-17.25)	6.16(3.8-13.65)	0.06
C15	10.772(5.6-19.21)	7.6(4.3-13.9)	0.20
C15:1	4.82(4.19-6.8)	6.747(6.747-6.747)	0.51
C16	814(284.0-1607.4)	523.322(282.58-830.81)	0.25
C17:1	13.15(2.82-23.21)	10.96(6.23-14.36)	0.42
C18	306.89(127.8-476.7)	146.99(73.27-332.59)	0.066
C18:1n9t	4.37(3.9-4.5)	26.571(15.04-30.88)	0.65
C18:1n9c	1620(811.11-2963)	587(224.70-1309.06)	0.0021
C18: 2n6t	8.514(4.75-21.72)	<0,27	-
C18: 2n6c	519.4(148.7-1058.2)	343.8(150.17-560.82)	0.277
C18:3n6	8.22(5.37-9.93)	7.14(4.53-8.63)	0.778
C20	20.07(10.23-37.14)	14.23(7.08-19.7)	0.056
C18: 3n3	33.67(18.32-38.76)	25.86(18.42-44.24)	0.65
C20: 1	28.18(12.49-44.1)	21.04(12.10-41.19)	0.523
C21	5.8(4.78-6.66)	12.2(8.65-15.64)	0.031
C20:2	22.14(11.67-29.92)	19.32(8.88-36.43)	0.878
C20:3n6	18.60(5.32-30.1)	17.81(9.8-28.32)	0.792
C22	20.0(2.4-35.09)	15.4(11.58-28.98)	0.76
C20:3n3/c22:1n9	26.56(22.4-33.97)	<0,27	-
C20:4n6	7.57(1.43-19.08)	12.33(12.33-12.33)	1
C23	6.79(4.91-9.66)	4.34(4.02-8.11)	0.307
C22:2	3.46(0.84-7.55)	12.8(12.8-12.8)	0.14
C24	6.8 (5.4-8.22)	11.27(7.61-12.5)	0.017
C24:1	3.39(2.15-5.65)	6.79(6.79-6.79)	0.654
C22:6n3	16.67(9.75-25.17)	8.94(6.15-14.52)	0,054
C22:6n3	16.7(9.6-25.4)	8.9(6.1-14.7)	0.054
Omega-3	25.37(11.85-52.97)	6.56 (1,4-31.14)	0.004
Omega-6	18,69(5.64-30)	17.81(9.89-28.32)	0,782
Omega6:3	0.66(0.79-4.77)	2.32(0.79-4.77)	0.0003

Serum YA incelendiği zaman, omega-3 YA kullanımına göre sonuçlar tablo 6 da sunulmuştur. Buna göre her iki grup arasında C18:1n9C, C21,C24, Omega 6:3 , Omega-3 düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı istatistik farklılık saptanmıştır.

4.4. Anne Sütü TIMP-1 Düzeyleri

TIMP-1 düzeyleri arasında açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

4.5. Anne Sütü Leptin Düzeyleri

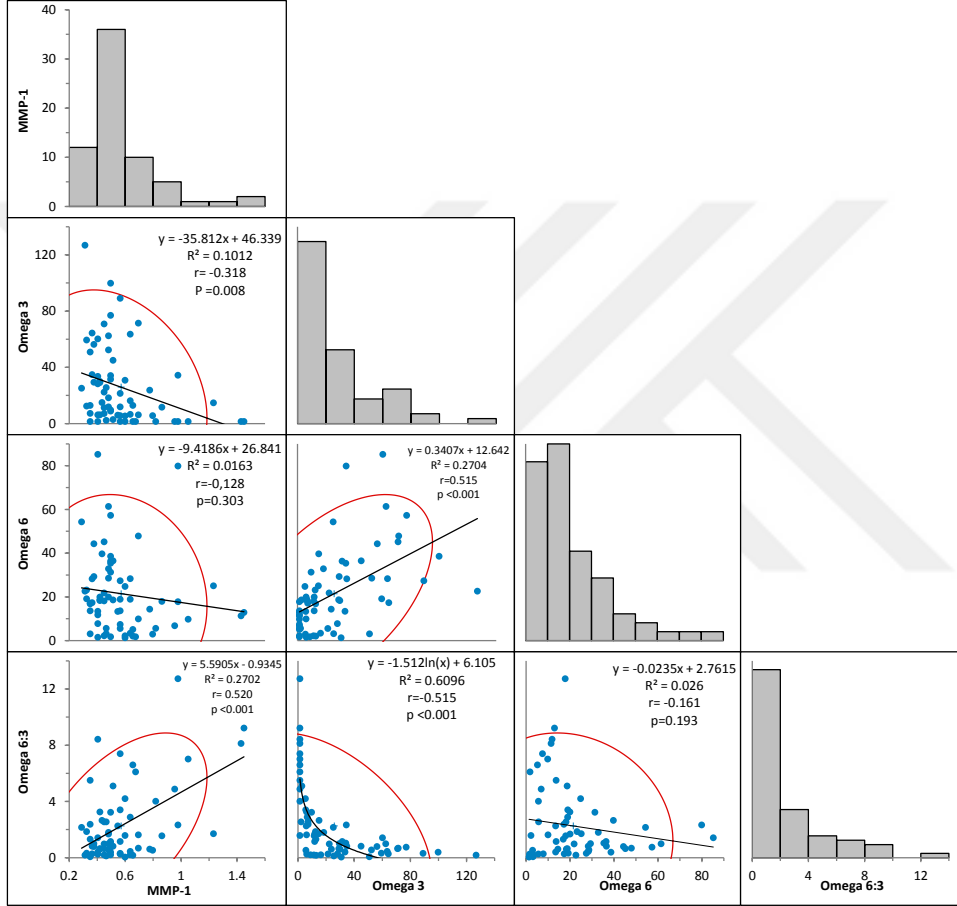
Çalışmamızda Omega kullanan annelerde kullanmayan annelere göre leptin düzeylerinde anlamlı farklılık görülmedi.



Tablo 7. Anne ve bebeğe ait bazı veriler ile ilgili korelasyon grafiği

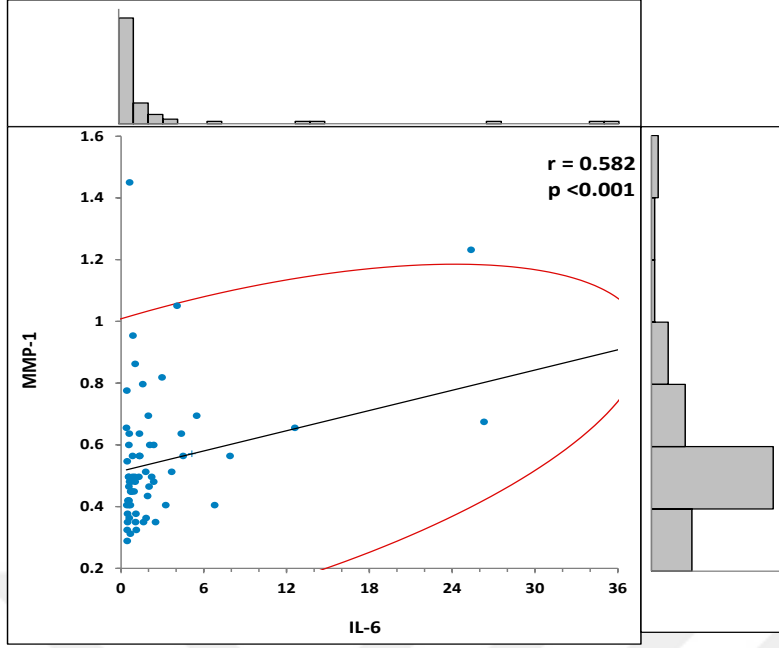
	TIMP-1	MMP/timp	LEPTİN	IL-6	Total emzirme süresi	Omega3	Omega6	Omega6:3	Omega kullanım süresi	EPA	DHA	Sigara Kullanımı	Bebek Baş Çevresi
MMP-1	r=-0,020 p=	r=0,385 p=	r=0,166 p=0,001	r=0,582 p=0,005	r=0,053 p=0,348	r=-0,318 p=0,001	r=-0,128 p=0,065	r=0,520 p=0,013	r=-0,375 p=0,000	r=-0,197 p=0,002	r=0,199 p=0,003	r=0,054 p=0,076	r=-0,095 p=0,684
TIMP-1			r=0,189 p=0,091	r=-0,027 p=0,63	r=-0,119 p=0,937	r=0,175 p=0,949	r=0,320 p=0,465	r=0,024 p=0,383	r=0,091 p=0,807	r=0,045 p=0,954	r=0,086 p=0,902	r=-0,017 p=0,627	r=-0,155 p=0,119
MMP/timp			r=-0,064 p=0,984	r=0,211 p=0,048	r=0,059 p=0,605	r=-0,185 p=0,044	r=-0,090 p=0,084	r=0,047 p=0,412	r=-0,182 p=0,082	r=0,088 p=0,213	r=-0,052 p=0,236	r=-0,006 p=0,401	r=0,147 p=0,246
LEPTİN				r=0,181 p=0,063	r=0,012 p=0,499	r=0,127 p=0,681	r=0,070 p=0,39	r=0,035 p=0,59	r=-0,029 p=0,049	r=-0,113 p=0,127	r=-0,096 p=0,147	r=0,044 p=0,480	r=-0,260 p=0,381
IL-6					r=-0,201 p=0,001	r=-0,165 p=0,339	r=0,103 p=0,995	r=0,538 p=0,022	r=-0,225 p=0,170	r=-0,181 p=0,096	r=-0,191 p=0,103	r=-0,108 p=0,993	r=-0,206 p=0,608
Total emzirme süresi						r=0,053 p=0,228	r=-0,054 p=0,924	r=-0,032 p=0,042	r=-0,200 p=0,573	r=-0,134 p=0,499	r=-0,126 p=0,495	r=-0,153 p=0,043	r=-0,027 p=0,929
Omega3							r=0,520 p=0,000	r=-0,515 p=0,000	r=0,262 p=0,003	r=0,110 p=0,012	r=0,137 p=0,013	r=-0,127 p=0,390	r=0,113 p=0,372
Omega6								r=-0,161 p=0,503	r=0,142 p=0,426	r=-0,047 p=0,845	r=-0,121 p=0,696	r=-0,209 p=0,078	r=0,228 p=0,224
Omega6:3									r=-0,341 p=0,000	r=-0,229 p=0,000	r=-0,252 p=0,000	r=-0,096 p=0,651	r=-0,147 p=0,860
Omega kullanım süresi										r=0,498 p=0,000	r=0,510 p=0,000	r=0,186 p=0,120	r=0,011 p=0,814
EPA												r=0,013 p=0,139	r=-0,031 p=0,783
DHA												r=0,127 p=0,144	r=-0,017 p=0,801
Sigara Kullanımı?													r=-0,022 p=0,918

Tablo.7 'de anne sütü sitokinleri, leptin, MMP-1,TIMP-1 ve YA ile ilgili korrelasyonlar izlenmektedir. Buna göre, anne sütü MMP-1 düzeyleri ile omega-3 YA arasında orta düzey anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ($r=0,318$ $p=0,001$). MMP-1 düzeyi ile omega 6:3 YA oranı arasında orta düzey anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir ($r=0,52$, $p=0,013$). (Şekil-9)



Şekil 9. MMP-1 düzeyi ile omega 6:3 YA oranı, omega-6, omega-3 düzeyleri arasındaki ilişkiye ait grafik

MMP-1 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif, orta düzey bir korrelasyon olduğu izlendi ($r: 0,58$; $p=0,000$) (Şekil-10).



Şekil 10. MMP-1 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında korelasyonu gösteren grafik

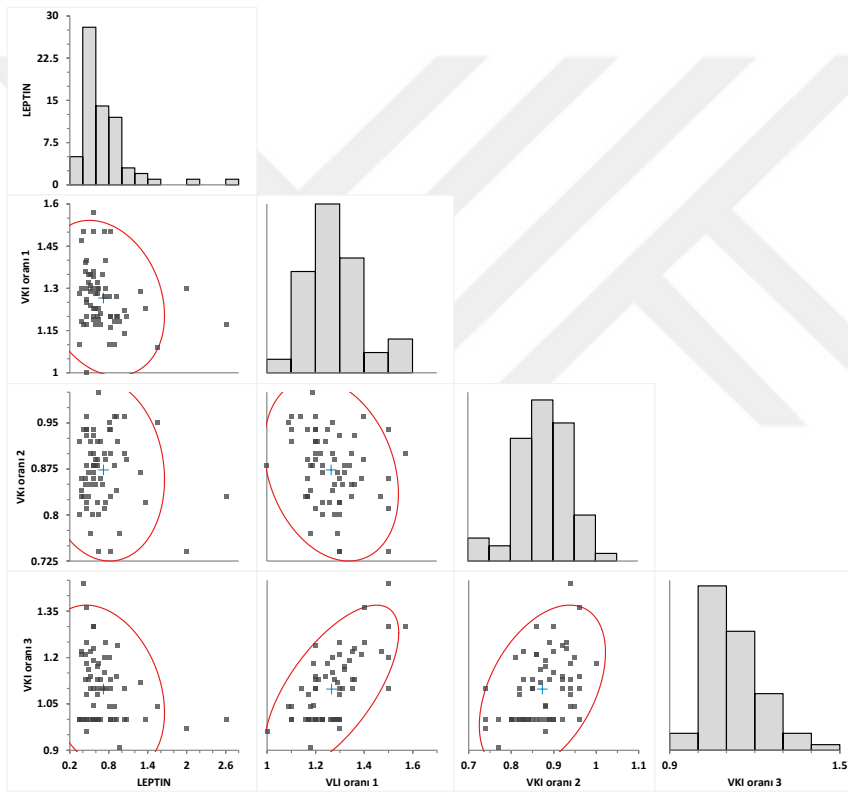
Çalışmamızda anne sütü MMP düzeyleri ile anne sütü leptin düzeyleri arasında pozitif orta düzeyde bir korelasyon izlendi ($r: 0,388$; $p=0,001$). Anne sütü MMP-1 düzeyleri ile EPA ve MMP-1 düzeyleri ile DHA (sırasıyla $r:- 0,197$; $p=0,002$; $r: - 0,199$, $p=0,003$) düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi (Tablo.7).

MMP-1 düzeyleri ile omega-3 YA kullanım süresi ile düzeyleri arasında anlamlı orta düzey korelasyon olduğu gözlemlendi ($r: 0,37$; $p=-0,0004$). MMP-1/TIMP-1 oranı ile omega-3 YA düzeyi ile arasında anlamlı negatif yönde korelasyon izlendi ($r= - 0,185$, $p=0,040$) (Tablo.7). MMP-1 düzeyi ile MMP-1/TIMP-1 oranı arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon izlendi ($r= 0,38$, $-p<0.000$).

Anne sütü IL-6 düzeyleri ile hayat boyu toplam emzirme süresi arasında orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon izlendi ($r: -0,390$; $p=0,001$). IL-6 düzeyleri ile C:18 YA arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($r: -0,253$; $p=0,04$). IL-6 düzeyi ile, omega 6:3 YA oranı arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon izlendi ($r=$

0,53, p=0,02). IL-6 düzeyi ile MMP-1/TIMP-1 oranı arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon izlendi (r= 0,211, p<0.048)

Anne sütü leptin düzeyleri ile annenin gebelik boyunca izlenen VKI 1 oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r=-0,228 p=0,022) (Şekil 11). Anne sütü leptin düzeyleri ile MMP-1 düzeyleri arasında anlamlı düşük düzeyde pozitif korelasyon izlendi (r=0,167, p=0,001).

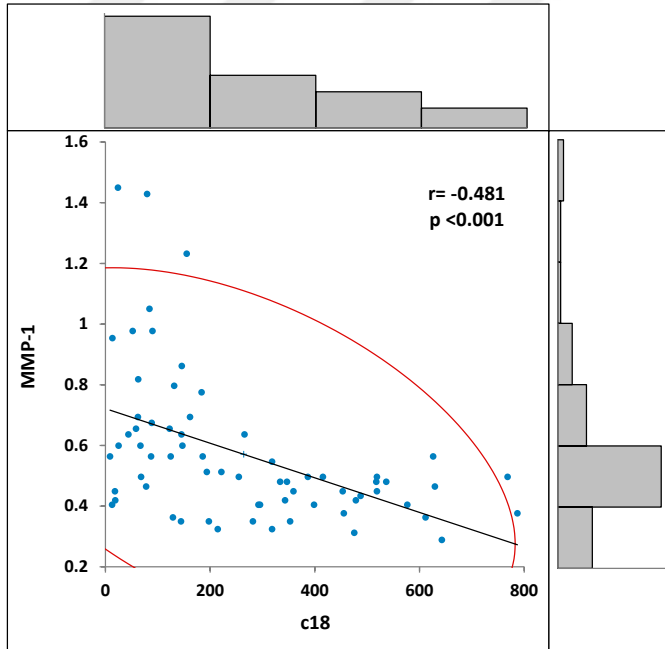


Şekil 11. AS leptin düzeyleri ile VKI oranları 1,2,3 arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon grafiği

Tablo.7 de de görüleceği üzere, omega 6:3 yağ asiti oranı ile annenin hayatındaki total emzirme süresi arasında orta düzey negatif anlamlı korelasyon saptandı (r= -0,032, p= - 0,42). C:18 YA ile omega 6:3 yağ asiti düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi. (r: -0,277; p=0,024). C:18 YA ile IL-6 düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi (r= -0,253, p=0,04). Yenidoğanın boyu ile C:16 yağ asiti düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi (r: 0,271 ;

p=0,027). Omega-3 YA ile C:16 YA arasında pozitif anlamlı orta düzey korelasyon saptandı ($r= 0,538$, $p<0,000$).

Omega-3 YA ile C:18 YA arasında pozitif anlamlı orta düzey korelasyon saptandı ($r= 0,524$, $p<0,000$). Omega-3 YA ile omega-6 YA arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi ($r= 0,514$, $p<0,000$). EPA VE DHA düzeyleri arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı ($r= 0,93$, $p=0,000$). Omega-3 YA kullanım süresi ile DHA ve omega-3 YA kullanım süresi ile EPA düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon izlendi (sırasıyla $r= 0,510$, $p=0,000$; $r= 0,498$, $p= 0,000$). Omega 6:3 ile EPA ve omega 6:3 ile DHA arasında negatif anlamlı korelasyon izlendi (sırasıyla $r= -0,229$, $p=0,000$; $r= -0,252$, $p= 0,000$). C:18 YA ile MMP-1 arasında orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon izlendi. ($r= -0,49$, $p= 0,001$) (Şekil.12). C:18 YA ile C:16 YA arasında pozitif anlamlı korelasyon izlendi ($p=0,000$).



Şekil 12. MMP-1 ile C:18 YA ilişkisini gösteren korelasyon grafiği

Omega kullanımı olan olgularda yenidoğan bebeğe ait antropometrik veriler arasında çalışmamızda ilişki saptanmamıştır. Annenin gebelik sonrası, laktasyon

sürecindeki VKI değişiminin ifadesi olan VKI 2 oranı ile bebeğin doğum boyu arasında orta düzey anlamlı negatif korelasyon izlendi ($r=-0,293$, $p=0,0012$) Yenidoğan boyu ile C:16 YA düzeyleri arasında anlamlı orta düzey pozitif korelasyon izlendi ($r=0,31$, $p=0,027$).

Çalışmamıza dahil edilen annelerin 13'ü gebelik ve laktasyonda gece mesaisinde çalışmakta idi. Çalışmamızda omega-3 YA kullanmış olan ve kullanmamış olan her iki grup arasında , normal mesaide çalışanlar ile gece mesaisinde çalışanlar arasında anne sütünde, IL-6, MMP-1, TIMP-1,MMP/ TIMP, Leptin, Omega-3, Omega-6, Omega 6:3 ve diğer YA' leri açısından istatistik anlamlı farklılık izlenmemiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Anne sütü bebek beslenmesi ve immün sistem gelişimi için optimum içeriğe sahiptir ve bebek beslenmesinin erken dönemdeki temel ögesidir (278). Erken çocuklukta LCPUFA alımının faydası gösterilmiş olmakla birlikte LCPUFA'nın hedef dokular üzerindeki etkisi üzerine çalışmalar hala devam etmektedir. Maternal omega kullanımının anne sütü MMP-1, yağ asitleri, leptin ve IL-6 üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar son derece kısıtlıdır ve sonuçları birbiri ile çelişkilidir. Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız gebelikte omega kullanımı sonrası, anne sütü MMP-1 düzeylerini tek başına ve IL-6, leptin, yağ asitleri ve TIMP ile olan ilişkisi ile eş zamanlı irdeleyen ilk çalışmadır.

Gebelikte omega-3 YA kullanımı ile yenidoğanın ile antropometrik ölçümlerinin ilişkisine dair nadir çalışma bulunmaktadır, çalışmalarda bu annelerin bebeklerinde omega-3 YA kullanımı ile yenidoğanın doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (279,280). Bizim çalışmamızda gebelikte omega-3 YA suplementasyonu kullanımı ile yenidoğana ait herhangi bir antropometrik ölçüm arasında ilişki saptanmamıştır. Aradaki farkın kullanım dozu ve kullanım süresindeki farklılıkla ilgili olabileceği düşünüldü ancak bu çalışmaya ait sonucun yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatine varıldı. Daha önceki çalışmalarda obez bireylerde vücut yağ kitlesi ile IL-6 düzeylerinin ve anne vücut yağ kitlesi ile leptin düzeylerinin orantılı olarak arttığı bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda anne VKİ oranları ile IL-6 arasında ve anne sütü IL-6 ile leptin arasında ilişki saptanmamıştır (281). Öyle sanıyoruz ki, çalışmamızdaki sonuçlara göre, pro-inflamatuar ve aynı zamanda insülin direnci ile de ilişkili olabileceği bilinen anne sütü IL-6 düzeyleri ile gebelik VKİ oranları arasında anlamlı ilişki bulunmaması, bebeğin anlık olarak annenin metabolik süreçlerinden korunması yanında metabolik programlama perspektifinden bakıldığında, bebeğin erişkin yaşamı için de koruyucu rol üstlendiği düşünüldü.

Çalışmamızda anne sütü IL-6 ile anne sütü leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Böylece annede annede var olabilecek mastit veya sütte IL-6 artışı ile gidebilecek anneye ait sistemik süreçlerden, bebeğin hayatta kalması için son derece önemli olan, beslenme arayışı davranışı da etkilenmeyecektir; bu süreç, bebeğin sağ kalımı için evrimsel olarak oldukça avantajlı bir durum gibi durmaktadır. Anne sütü sitokinleri, bildiğimiz üzere memeye ait uzun sürede kendini gösteren fonksiyonel dönemlerin etkisinde değişebilmektedir. Örneğin laktasyon ve involüsyonda sitokin düzeylerinin değiştiği bazı çalışmalarda gösterilse de, sonuçlar oldukça çelişkilidir (282, 283). Bizim çalışmamızda laktasyonun 1-6 ayları arasında bebeğin ayına göre IL-6 düzeylerinde değişiklik izlenmemiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, sağlıklı annelerin anne sütündeki IL-6 düzeylerinin doğumdan sonraki 4. haftadan sonra değişmediği gösterilmesi nedeni ile biz de çalışmamıza 4 haftası dolmuş bebekleri ve annelerini dahil etmeyi uygun bulduk. (284). Bizim çalışmamızda IL-6 düzeyleri (ortalama±SS), $5,13 \pm 13.07$ ng/mL olarak saptanmıştır. Bu değer, Üstündağ'ın çalışmasındaki, kolostrum, geçiş sütü ve olgun süte ait IL-6 düzeylerine göre oldukça düşük olduğu izlenmiştir (283). Ancak bu çalışmanın 3 aydan sonraki bebeklere ait süt değerleri ile ilgili bilgi vermemesi nedeni ile bizim çalışmamızdan farklılık gösteriyor olabileceği düşünülmüştür. Diğer bir neden de çalışmaya dahil ettiğimiz olgular, Akdeniz tipi beslenen ve bir sahil yöresi olan Bodrum'da yaşamakta olan annelerdir. Ayrıca bu beslenme tipine ek olarak bir kısmının omega-3 YA preparatı kullanıyor olması, ileride değineceğimiz üzere anne sütü IL-6 düzeylerinin anlamlı olarak düşmesine neden olmuş ve Üstündağ'ın çalışması ile, anne sütü IL-6 düzeyleri açısından farka neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda anne sütü IL-6 düzeyleri ile pro-inflamatuar özellik gösteren omega 6:3 oranları arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon olduğu izlenmiştir. Vaidya'nın çalışmasında, anne sütünde yüksek omega 6:3 oranlarının, insülin direncine benzer hücresel olayları tetikleyerek 3T3-L1 adipositlerde obeziteye neden olabilecek ortam şartlarını yarattığı gözlemlenmiştir (285). Daha önceki çalışmalarda umbilikal kord ve plasenta örneklerinde, omega kullanımı sonucu inflamatuvar sitokinlerin azaldığı bildirilmiş, bizim çalışmamızda da benzer şekilde, omega

kullanan annelerin sütünde IL-6 düzeylerinde anlamlı olarak düşme saptanmıştır (286). Gebe olmayan erişkin grupta yapılan diğer bir çalışmada, 3,5g/gün omega desteğinin plazma sitokin düzeylerini anlamlı olarak değiştirmediği sonucuna varılmıştır (287). Yine diğer bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak gebeliğinde ve laktasyonda balık yağı ile beslenen domuzların bebeklerinde inflamatuvar belirteçlerde azalma ve artmış omega n-3:n-6 oranları izlenmiş ve sonuç olarak enerji homeostazının inflamasyondan korunduğu kanısına varılmıştır (288). Bir çalışmada ise, artmış n-6:n-3 oranının, memeli adipositlerinde yağ depolamaya yarayan, TAG sentezinin son basamağında görevli olan diasilgliserol asiltransferaz enziminin katalitik aktivitesini arttırdığı ve lipogenezin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (289). Diğer bir çalışmada obez bireylerin adipositlerinden yağ kütlesi ile orantılı olarak dolaşıma IL-6 salındığı gösterilmiştir (290). Çalışmamızda anne sütündeki n:6/n-3 oranı ve VKI oranları 1,2,3 arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Anne sütü inflamasyon belirteçlerinin, annedeki adipozite artışı ile ilişkili olmayışı, bebeğin anne sütü aracılığı ile inflamatuvar süreçlerden korunuyor olabileceğini bize düşündürmüştür.

Çalışmamızda anne sütü C18:0 YA düzeyi ile MMP-1, C18:0 YA düzeyi ile omega 6:3 oranı ve C18:0 YA düzeyi ile IL-6 düzeyleri gibi inflamatuvar belirteçler arasında arasında anlamlı negatif korrelasyon izlendi. Hue' nin çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde C:18 YA lerinin pro-MMP -3 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (291).

Çalışmamızda C18:1n9C düzeyleri omega kullanan annelerin sütünde artmış olarak izlenmiştir. Suzuki' nin çalışmasında cis pozisyonunda tek bir çift bağ içeren oleik asitin fare deneylerinde akciğer metastazını engellediği gösterilmiştir (292). Yine başka bir çalışmada oleik asitin doza bağımlı olarak jelatinaz aktivitesini inhibe ettiği ayrıca yağ asitlerinin zincir uzunluğu ve çift bağ sayısı arttıkça jelatinaz üzerine inhibitör etkilerinin arttığı gösterilmiştir (293). Jelatinazlar arter duvarlarında elastik yapıyı degrade ederek aterosklerotik plaklara zemin hazırlamaktadırlar. Katsuda'nın çalışmasında jelatinaz enzimi olmayan farelerde aort anevrizması

gelişmediği gösterilmiş MMP' nin yaşlanma ve ateroskleroz gelişimindeki önemine vurgu yapılmıştır (294).

Leptin hipotalamusta etki ederek gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenlemektedir. Leptin düzeylerinin yüksekliği gıda alımının azalması ile sonuçlanır ve enerji harcanması artar. Leptinin azalması ise adipositlerde depolanmayı artırır (295). Çalışmamızda anne sütü yağ asiti düzeyleri ile anne sütü leptin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda VKI2 değişimi ile yenidoğan boyu arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi. Bu durum post partum annede kilo kaybı yapan etkenin aynı zamanda gebelikte bebeğin intarauterin uzaması ile yakından ilişkili olabileceğini düşündürdü. Boy persantili önde olan bebeğin, annesinde VKI oranı 2 ile negatif korrele ilişkide olması, uzun boylu bebek annelerinin post partum dönemde hızlı zayıflaması ile anne sütü aracılığı ile bebeğine kilo kazanımı sağlayabileceğini bize düşündürdü. İntrauterin iyi büyüme koşullarının postpartum dönemde de anne sütü aracılığı ile devam etmesi Bu olguların post partum 2 yaşa kadar olan büyüme hızlarına ilişkin çalışmamız devam etmektedir.

Daha önceki çalışmalarda IL-6'nın lipogenezi arttırdığı gösterilmiştir (296). Bizim çalışmamızda VKI değişimleri ve değerleri ile anne sütü IL-6 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bir çalışmada obez anne serum IL-6 degerinde anlamlı yükseklik saptanırken, anne sütünde IL-6 düzeyinde aynı yükseklik izlenmemiştir. Çalışmamızda IL-6 düzeyleri ile meme dokusu dinamikleri ve olası evrimsel süreçler açısından da bağ kurmaya çalıştığımız için annelerin hayat boyu toplam emzirme sürelerini de dikkate aldık. Çalışmamızda annenin hayatı boyunca toplam emzirme süresi ile, anne sütü IL-6 düzeyleri arasında anlamlı negatif yönde korelasyon gözlenmiştir. Başka bir parametre olan çocuk sayısı ile IL-6 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada çocuk sayısının IL-6 düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir (297). Emzirme süresi uzaması ile anne sütü IL-6 düşüşü arasındaki

ilişki düşünüldüğünde, annenin ilk ve son çocuklarının farklı IL-6 düzeyi etkisi altında bebeklik yaşadığına belki burada anne sütü üzerinden immünolojik evrimleşmenin her çocukta etkin olarak devam ettiği de düşünülebilirse de, kanımızca bu görüşün yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda IL-6 düzeyleri ile MMP düzeyleri arasında anlamlı korrelasyon izlenmiştir. Pro-inflamatuar sitokinlerin MMP-1 üzerine etkisi çok iyi bilinmemekle birlikte korneal epitel ile ilgili bir çalışmada IL-1 β ve TNF- α nın MMP-1 düzeylerini arttırdığı ancak TIMP-1 düzeylerini değiştirmediği gösterilmiştir ve aynı zamanda bu çalışmada doksisisiklin tedavisinin MMP-1 transkript düzeyini yine bu sitokinler üzerinden azalttığı gösterilmiştir (298). Bir diğer çalışmada konjonktivlakazis hastalarında bir sitokin olan TSG-6' nın MMP-1 transkripsiyonunu azaltıp, aktivasyonunu arttırarak anti-enflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir (299).

Anne sütü TAG' lerinden palmitik asit (C:16) sn-2 (merkezi karbon atomu) pozisyonu süt kalitesi ile ilişkilidir çünkü pankreatik lipazın aktivitesini arttırır (300). Çalışmamızda anne sütü C:16 düzeyleri ile yenidoğan boyu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Pankreatik lipazın kalsiyum ve lipidlerin emilimini arttırması nedeni ile bu bebeklerin büyümesinin bu anlamda postpartum dönemde de daha etkin olabileceği düşünülmüştür (301). Ek olarak palmitik asit pozisyonu anendamid düzeylerini etkileyerek ağrı kesici özellik göstermesi ve palmitik asit ile ağlama davranışı ve anne bebek arası bağın gelişim süreçlerine de olumlu etki gösterebileceği düşünülmüştür (302). Uzun boylu yenidoğanların annelerinin post partum daha belirgin kilo verdiklerinden bahsetmiştik, uzun boylu doğan bebeklerin sütlerinde C:16 düzeylerinin fazla olması bu YA nin anneden bebeğe yağ asiti transferinde etkin olduğunu, bu annelerinin metabolik normallerine dönüşteki restorasyon sürecinde yine bu yağ asitinin etkin olduğunu bize düşündürmektedir. Oleik asit (C18:1n9c) esansiyel bir yağ asiti değildir ancak TAG' lerin erime noktasını düşürerek ve likiditesini arttırarak sütteki yağ globüllerinin oluşumu, taşınması ve metabolizmasını kolaylaştırır (303). Bizim çalışmamızda bu yağ asiti açısından omega kullananlar ve kullanmayanlar arasında belirgin fark saptanmıştır; Bu farkın bu preparatların içinde bulunan yüksek düzeylerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. İspanya'da yapılan çalışmadaki anne sütündeki C18:1

düzelelerinin bizim çalışmamızdaki annelerin C18:1 düzelelerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir (304). Bu fark bize değişik coğrafi koşullarda yaşamın popülasyonlarda farklı MUFA düzelelerine neden olabileceğini düşündürmüştür.

Bilindiği üzere obezite ve tip 2DM' daki global artış katı yağlardan çok rafine birtkisel yağların günlük hayatta daha çok kullanılması nedeni ile artmıştır. Çalışmamızda C:18 düzeleleri ile anne sütü inflamasyon belirteci olan IL-6 and omega 6:3 arasında ters korelasyon izlenmiştir. Bir çalışmada çalışmada anne sütünün doymuş ve tekli doymamış yağ asiti konsantrasyonları maternal inflamatuvar diyet özellikleri ile ilişkili bulunmuştur (305). Çalışmamızda omega-3 YA kullananlarda anne sütünde C18:1n9c düzeleleri yüksek saptandı ayrıca C18 yağ asiti düzeleleri ile MMP-1, IL-6 ve omega 6:3 YA oranları gibi inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Çalışmalar genel olarak doymuş YA lerinin sağlık üzerine olumsuz etkilerinden bahsetse de tüm doymuş YA lerinin post prandial inflamatuvar etkisinin olmadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Örnek vermek gerekirse Lee et al de çalışmasında doymuş YA düzelelerinin ile inflamatuvar gen ekspresyonu üzerine etkisinin irdelendiği çalışmasında doymuş yağ asitleri içerisinde C12 nin en yüksek ve C18 in ise en düşük proinflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (306). Çalışmamıza katılan annelerin laktasyondaki deniz ürünü tüketim sıklıkları ile omega-3 yağ asitleri ve anne sütü içerikleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Gebelikte omega-3 YA kullanan annelerin sütlerindeki omega-3 YA düzeleleri kullanmayan annelere göre belirgin olarak düşük idi. Çalışmamıza ait bu sonuç, anne sütündeki omega yağ asitlerinin temel kaynağının gebeliğin son trimesterinde alınan EPA ve DHA olduğunu gösteren Nishimura ve arkadaşlarının sonucu ile benzerlik göstermekte idi (307). Çalışmamıza dahil edilen gebeliğinde omega kullanmış olan olguların tamamı gebeliğin son üç ayında omega kullanmış olan olgulardan oluşmakta idi ve Akdeniz tipi beslenme özelliklerine sahipti. Nishimura ve bizim çalışmamıza ait sonuçlar, diğer çalışmaları da doğrular şekilde gebelikte alınan omega yağ asitlerinin, matür anne sütü omega içeriğini direk olarak belirlediğine işaret etmektedir (308, 309). Başka bir çalışmada araştırmacılar, laktasyonda diyetten alınan DHA' nın anne sütü DHA düzeleleri üzerine lineer olarak etki ettiğini göstermiştir (310). Dahası laktasyondaki bir

annenin en az 200 mg/gün omega-3 YA preparatı kullanarak anne sütünde en az %0.3 lük DHA oranı sağlayabileceği ve bebeğin günlük ihtiyacı karşılayabileceğini belirtmişlerdir (311). Bizim çalışmamızda, çalışma grubundaki annelerin, kontrol grup ile aynı beslenme özelliklerine sahip olmalarına rağmen, omega yağ asitlerinin kontrol gruba göre oldukça yüksek omega-3 YA düzeyine sahip oldukları gözlemlenmiştir. Gebelikteki omega-3 YA kullanımı sayesinde, aylar sonra bile omega-3 YA'lerinin anne sütünde varlığını sürdürüyor olması, omega-3 YA 'lerinin laktasyonda dışarıdan alınmadığı zaman bile, anne yağ dokusunun bu YA' leri için için temel bir kaynak olabileceğini düşündürmektedir. Ancak LC-PUFA' nın endojen sentezinde önemli rol oynayan yağ asidi desaturaz enzimi (FADS)'ne ait kişisel farklılıkların çalışmalardaki değişik sonuçlara neden olmuş olabileceği düşünüldü. Ayrıca bu çalışmalara ait farklı sonuçları etkileyebilecek, diyetdeki omega-3 düzeylerinin sosyoekonomik statü gibi diğer belirteçlerden de etkilenebileceği o nedenle anne sütü omega-3 düzeylerini pek çok etkileyebilecek faktörün bu çalışmalara ait sonuçların spesifikliğini azaltabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda omega-3 kullanan annelerde MMP-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Anti-inflamatuar etki ile anne sütünün içerdiği biyolojik aktif maddelerin de korunması anlamında evrimsel olarak anne sütünün avantajlı olacağı düşünüldü. Daha önceki çalışmalarda MMP aktivitesindeki artışın eklem dejenerasyonu ile ilişkisi bildirilmiştir. İnflamasyon ilişkili degradasyondan yine sorumlu olan diğer bir sitokin olan IL-6 da çalışmamızda MMP' e paralel olarak anlamlı artış göstermiştir (312,313). Bu durum, protein yapı degradasyonu yapan MMP' nin anne sütünde de inflamatuvar süreçlerde yıkım yapabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu etkinin bebek gastrointestinal sisteminde veya meme dokusunda karşılatırılmalı olarak ne düzeyde kalacağı da bizce yeni ve araştırmaya açık bir konudur. Çalışmalarda yüksek MMP düzeylerine, koroner arter hastalığı olan bireylerde epikardial dokuda rastlanmış, bu düzeylerin koroner arter hastalığındaki inflamatuvar süreci yansıttığına dikkat çekilmiştir (314,315). Çalışmamızda leptinin de düzeyleri MMP-1 ile korele olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu anlamda kardiyovasküler risk belirteci de sayılabilecek MMP-1'in, anne yağ dokusuna paralel artışı bebekte gelişebilecek kardiyovasküler hastalık

açısından gelecek çalışmalar ile irdelenmelidir. Çalışmamızda MMP-1 düzeyleri ile omega kullanım süresi de anlamlı korelasyona sahipti. Sütteki MMP-1 düzeyinin gebelikte omega kullanım süresi ile ilişkili olması, metabolik programlamada, gelişmekte olan fetüsün sitokinlere maruziyet süresinin programlamada etkin olabileceğini bize düşündürmüştür. Daha önceki çalışmalarda yüksek düzeyde yağlı beslenen hayvanların hipotalamusunda yüksek MMP ve plazmalarında yüksek leptin düzeyine rastlanmıştır. Bu çalışmada yüksek leptin düzeylerinin hipotalamik inflamasyona ve artmış MMP-2 düzeyine neden olduğu, buna ek olarak MMP-2 aktivasyonunda artışa bağlı leptin reseptöründe ayrılmaya ve sonuç olarak leptin rezistansına neden olabileceği düşünülmüştür, leptin rezistansı da bu mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır (316). Çalışmamızda anne sütü MMP-1 düzeyleri ile leptin düzeyleri korrele bulunmuştur. Gebelikte omega kullanımının anne sütündeki MMP düzeylerini düşürüyor olması da gelişebilecek leptin direncinin önüne geçerek, metabolik programlamada rol oynuyor gibi durmaktadır. Çalışmamızda bu programlamaya MMP gibi katkıda bulunabilecek diğer inflamatuvar belirteçler olan IL-6, omega 6:3 oranı, omega kullanımı ile azalmış, inflamasyonun hipotalamus gibi santral ve aynı zamanda periferik yağ dokudan olmak üzere, çoklu sistemler üzerinden erişkinlikteki obeziteyi engelleyebileceğini bize düşündürmüştür. Gebelikte omega-3 YA kullanımının anne sütü aracılığı ile bebekte postnatal dönem de de metabolik programlamayı devam ettiriyor olması, bebeğin belki de intrauterin dönemde maruz kalmış olabileceği olumsuz mikroçevre için kompensatuvar bir süreç gibi durmaktadır. Anne ile bebeğin intrauterin metabolik iletişiminde fetal sirkülasyon rol oynarken, kanımızca, anne sütü bebek ile anne arasında postnatal dönemde metabolik iletişimi sağlayan en önemli unsur gibi durmaktadır. Gestasyonel dönemdeki omega-3 suplementasyonunun, anne sütü aracılığı ile hipotalamik nöronal organizasyonun hızla devam ettiği ilk iki yılda, obezojenik mikroçevre üzerinde kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızdaki, anne sütünde leptin düzeyleri ile MMP düzeyleri arasındaki paralel ilişkiye daha farklı bir açıdan bakacak olursak, proteaz olan MMP ile leptin arasındaki ilişki, leptinin artarak doygunluğun sağlanması ile protein sindirimi arasında paralel dengeli bir ilişki olduğunu düşünebilir. Daha önceki

çalışmalarda anne sütün proteazlarının evrimsel yönden, erken dönemde GİS enzimleri henüz yetersiz olan bebekte sindirimi sürdürmekte avantajlı olduğunu göstermiştir (317). Buna göre leptin direncinin olduğu hiperleptinemic annelerden doğan bebeklerde, olası artmış MMP aktivitesi, annede mastit, bebekte biyolojik aktif proteinlerin aşırı sindirimi, bağışıklıkta düşüklük veya infant GİS de aşırı aktivite nedeni ile belki de nekrotizan enterokolite neden olabilecektir. Omega-3 YA lerinin leptin düzeylerini etkilemeden sadece MMP -1, IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörler üzerine etkin olması, ileride terapötik anlamda daha güvenli çalışmalara da olanak sağlayacak gibi durmaktadır.

Bazı elektrofilik yağ asitlerinin, MMP ekspresyonu ve inflamatuvar sitokinler reaktif oksijen ürünleri ve hemodinamik stres üzerinden damar yapılanması üzerine etkin olduğu bildirilmiştir (318). Pek çok inflamasyon ilişkili ve dejeneratif hastalıkta MMP aktivitesindeki kontrolsüz artış ile sonuçlanan disregülasyon suçlanmaktadır (319). Örneğin MMP' ler tarafından meydana gelen matriks protein degradasyonu koroner arter hastalığındaki plak instabilitesi ve rüptüründen sorumlu tutulmaktadır (320). Çalışmamızda ayrıca C:18 yağ asitleri ile MMP arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ve bu bize C:18 düzeylerinin bebek kardiyovasküler sistem sağlığı üzerine koruyucu olabileceğini düşündürmüştür ancak bu konunun yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda TIMP düzeyleri ile MMP arasında diğer bir çalışmada olduğu gibi korelasyon saptanmamıştır (321). Bu çalışmada preterm ve term bebeklere ait anne sütleri karşılaştırılmış, preterm bebeklerin anne sütünde MMP-9 ve MMP-1 açısından her iki grupta anlamlı fark bulunmazken, TIMP-1 in preterm anne sütünde anlamlı olarak arttığı gözlenmiş. Prematürede TIMP düzeyi artışı MMP' i belli bir seviyede koruyarak, proteinlerin kolona intakt olarak ulaşmasını engellemek bebeği yine nekrotizan enterokolitten korumayı sağladığı düşünülmüştür. Doğumu takiben 0. ve 30. dakikadan itibaren anne sütü alan ve anne sütü almayan domuz yavrularının uterin ve serviks dokularında Pro MMP-9 ve MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri anne sütü alan yavrularda doğum sonrası ikinci günde anlamlı olarak yüksek olarak izlenmiş, MMP-9 ve TIMP-1 in laktokrin etki ile genital gelişim üzerine de etkili belirteçler olduğu gösterilmiştir (322). Obezite adipoz doku genişlemesine bağlı olarak hipoksi ve

inflamasyon olması nedeni ile inflamatuvar sitokin salınımı arttığı bir süreçtir. Adipositokinler MMP ekspresyonunun regülasyonunda rol almaktadırlar. Obezitede ayrıca adipoz dokuda kolejen depolanması olmaktadır. Bir çalışmada yüksek yağ ile beslenen ratlarda azalmış kollajen I ve TIMP-1 izlenirken buna eşlik eden artmış MMP-1 düzeyleri izlenmiştir (323). Çalışmamızda anne sütü leptin düzeylerinin, MMP-1 düzeyleri ile korrele olduğunu, MMP-1 düzeylerinin anne VKI değişimlerinden etkilenmediğini gördük. Annenin artmış yağ dokusundan bebeğin maruz kaldığı MMP düzeylerini etkilemiyor olması, bebeğin metabolik, immün sistem açısından, sindirim kabiliyeti açısından çok yönlü olarak korunduğunu düşündürmektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin MMP ekspresyonunun düzenlenmesindeki rolünü gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada bizim olgulara benzer bir şekilde insülin artışının MMP-1 düzeylerini arttırdığı izlenmiştir. Hayvan modellerinde insülinin inflamatuvar sitokinler aracılığı ile MMP'leri aktive ettiği gösterilmiştir (324). Bizim çalışmamızda da obezitede artan pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6 düzeylerinin MMP-1 düzeyleri ile korrele olarak arttığı gözlemlenmiştir. Gelişimsel süreçte MMP-1 düzey artışına neden olan etkenlerin, proteinazlar vasıtası ile bebekte de patolojik etkileşimlere neden olabileceği düşünülmüştür. Bir çalışmada intestinal hücreler üzerinde TIMP-1'in, MMP miktarını azaltıp okludin degradasyonunu azaltmak suretiyle intestinal bariyer üzerine koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (325). Bizim çalışmamızda anne sütü MMP-1 ve TIMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen anneler sağlıklı olması, memede de inflamatuvar durum olmaması nedeni ile sağlıklı anne sütünde TIMP düzeylerinin MMP ile korelasyon göstermeyebileceği, ancak patolojik süreçlerde TIMP' in devreye giriyor olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda daha önceki bazı çalışmalarda da belirtildiği gibi anne sütü MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerinin aralarında korelasyon izlenmedi. TIMP' in bu çalışmalarda çalışmalarda, koroner hastalığı olan bireylerde MMP den bağımsız olarak uzun dönem prognostik bir belirteç olduğunu ve yine büyüme, proliferasyon, anjiogenez süreçlerinde MMP' den bağımsız olarak sinyalizasyonda rol oynadığı belirtilmektedir (326, 327). Biz bu nedenle anne sütündeki MMP-1 in TIMP-1 ile süprese edilemiyor olması konusunda, omeganın bu supresyonu sağlayarak

proteazların dinamik kontrolünde bazı hastalıklarda tedavi opsiyonu olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda C:18 yağ asiti düzeyleri ile MMP/TIMP oranı ile istatistik anlamlı ters korelasyon göstermekte idi. C:18 düzeylerindeki artışın proteolitik aktiviteyi azalttığı izlendi. Hiperinsülinemik obez hastalarda yapılan bir çalışmada ise bu durumun tersine hiperinsülineminin MMP aktivitesini arttırdığı, insülin ve YA lerinin ise TIMP-1 in inhibe edici aktivitesi üzerine etkisi olmadığı gösterildi. Çalışmamızdaki bu sonuç, durum sağlıklı annelerde C:18 düzeylerinin GIS' i MMP'nin proteolitik etkisinden koruduğunu bize düşündürmüştür (328).

Leptinin beyne ait nöroplastisite ile ilişkili olabileceği giderek geçerlilik kazanmaktadır. Matohick' in çalışmasında, leptin eksikliği olan farelerde leptin tedavisi kalıcı etkilere neden olmuştur (329). Ancak bu çalışmaya erişkinler dahil edilmiştir; ve leptinin etkilerinin yaş küçüldükçe daha belirgin olacağı daha çok hayvan çalışmaları sonucunda anlaşılmıştır. İlginç olarak leptin düzeyleri gebelik ve embriyonal dönemde, özellikle hipotalamusun ciddi düzeyde volumunun de artması ile belirgin olarak artmaktadır (330, 331,332). Kan beyin bariyeri leptine duyarlıdır, arkuat nukleusta reseptörüne bağlanır ve enerji rezervleri hakkında bilgi verir, arkuat nukleusta leptin öreksin üretimini düzenler (333). Çalışmamızda gebelik başlangıcından (konsepsiyonda BMI) gebelik sonuna kadarki süreçte VKI değişimi ile anne sütü leptin düzeylerinin negatif korelasyona sahip olduğu izlendi. Gebelik boyunca anlamlı BMI artışı olan gebelerde , anne sütü leptin düzeylerinin azaldığı izlendi. Schuster'e ait bir çalışmada anne sütü leptini ile maternal serum leptini ve antenal BMI arasında laktasyonun 1-6. Ayları arasında anlamlı korelasyon saptandı. Genel olarak çalışmalarda sirkülasyondaki yüksek leptin düzeyleri, maternal VKI ve anne sütü leptin düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir. Bu durum gebelikteki adipozite ile ilişkilendirilmiş, şişman anneler tarafından emzirilen bebeklerin daha yüksek leptine maruz kalacağı belirtilmiştir. Schusterin bu çalışmasında, anne sütü kökenli leptinin anne vücut kompozisyonu ile laktasyonda bebeğin büyümesi arasında bağ kurduğunu belirtmiştir. İlginç olarak bu çalışmada ilk 1 haftada, 0 ile 7. günler

arasında, tersine bir korelasyon gözlemlenmiştir (334). Bizim çalışmamızda gebelikte maternal VKI artışı ile süt leptin düzeyleri arasında ters yönde korelasyon saptanmıştır ve metabolik programlamanın laktasyondan çok daha önce başladığını düşündürmüştür. VKI 1 oranı ile anne sütü leptinin arasındaki negatif yönde ilişkide annenin yağ kütlelerinin, süt leptini için belirleyici olabileceğini bize düşündürmüştür. Kanımızca gebelikte belirgin olarak artmış VKI, post natal dönemde anne sütünde leptin düzeylerinde düşmeye ve bebekte tokluk duygusu yokluğuna ve artmış emme davranışına neden olabilecektir. Intrauterin dönemde anne leptinin ile hipotalamik nöronların programlanabileceği ve direk olarak metabolik programlamayı yapan hormonal bir mediatör gibi davranabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda doğum, gebelik başlangıcı veya süt örneğinin alındığı andaki anne BMI ile süt leptini arasında ilişki izlenmemiştir. Çalışmamızda, annelerin, gebelik sürecinde, ağırlık olarak kendi prekonsepsiyonel normallerinden uzaklaştıkça bebeğin, tokluk duygusunun azalacağı ve bebekte adipozitenin tetiklenebileceği görüşüne varılmıştır. Yalnız belirtmek gerekir ki sadece anne sütü ile beslenen bebekler obez olmazlar, ve anne sütü obeziteden korur. Anne sütü leptini ve bebek büyüme parametreleri arasında başka çalışmalarda gösterilmiş olan bu negatif yöndeki ilişki, bizim çalışmamız açısından , obez annenin, bebeğindeki artmış emme davranışı sayesinde, prekonsepsiyonel metabolik normallerine dönmesinde yardımcı bir unsur gibi durmaktadır (335). Savino ve arkadaşlarının çalışmasında infant serum leptin düzeyleri, ve infant BMI ve maternal BMI nin korrele olduğu ancak süt leptini ile anne ve bebekteki serum leptini arasında korelasyon gösterilememiştir (336). Bizim çalışmamızda bir diğer araştırmacı olan Cannon'un çalışmasına benzer şekilde anne sütü leptini ile bebeğin yaşı arasında ilişki izlenmedi (337). Gebelikte omega kullanım süresi uzadıkça anne sütü n-6:n-3 oranlarında da beklendiği üzere anlamlı azalma gözlemlendi. Diğer bir çalışmada morbid obez tip 2DM tanılı olgulara bariatrik cerrahi sonrası, leptin düzeyleri ile beraber, MMP-8 düzeylerinin düştüğü. Uzun dönem takipte MMP-8 in erken dönem düştüğü olgularda Tip 2DM kontrolünün korrele olduğu saptanmıştır (338). Bu çalışmada Tip 2 DM kontrolü için MMP-8 düzeyleri nin erken prediktör olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi leptin ve MMP-1 düzeyleri korrele olup, gebelikte ciddi kilo alımı olan annenin metabolik balansını restore edecek şekilde leptinin düşerek

hem bebeğin anne sütü alımını arttırdığı yine bebekte de düşük leptine eşlik eden düşük MMP-1 düzeyleri sağlayarak, bebeğin immün sistemini de regüle ediyor düşünüldü. Bu çalışmada izlenen leptin ve MMP düşüklüğünün antidiyabetik etkisi ile, çalışmamızda belirgin BMI artışı ile diyabetojenik mikroçevreye maruz kalan fetusun daha sonra anneden gelen düşük leptin ve dolayısı ile düşük MMP-1 ve IL-6 düzeyleri ile metabolik olarak programasının devam ediyor olabileceği düşünüldü. Ayrıca yağ doku ve inflamasyon ilişkisine başka bir açıdan değinecek olursak, epikardiyal yağ dokunun direk olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili olabileceği yönünde çalimalar da mevcuttur (339). Bu çalışmada koroner arter hastalığı olan olgularda epikardiyal yağ dokularında inflamasyon belirtici olan ve aktive makrofajlara ait bir gösterge olan MMP-1 yüksek olarak saptanmıştır (340). Son olarak Gallego-Colon et al son çalışmalarında Exanatide in koroner arter düz kaslarında MMP-1 düzeylerini inflamatuvar süreçlerde azaltarak, koroner arter tedavisinde inkretin analoglarının gelecekte önemli bir seçenek olabileceğini vurgulamışlardır (341). Çalışmamızda leptin düzeyleri ile MMP-1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Benzeri şekilde bir çalışmada leptinin 3T3-L1 adipositleri uyararak adipoz dokudan MMP-2 salınımını arttırdığı izlenmiştir (342). Schram ve arkadaşları yaptığı çalışmada yine bizim çalışmamıza benzer şekilde ratlara ait kardiyak miyofibroblastları leptin ile inkübe ettiklerinde mmp düzeylerinin arttığını ve MMP-2 aktivitesinin de arttığını gözlemlemişlerdir (343). Çalışmamıza benzer bir sonuç Lee M ve arkadaşlarının çalışmasında gözlemlenmiştir. Yüksek düzeyde leptin saptanan obez bireylerin dermal keratinositlerinde MMP-1 proteinine ait genin ekspresyonunun daha fazla olduğu izlenmiştir (344). Bir başka çalışmada servika disk hernisi olana olgularda MMP-1 düzeylerinin plazma leptin düzeylerinden bağımsız olarak disk hernisi için risk faötörü olduğunu rapor edilmiştir (345).

Çalışmamıza konu olan sitokinler sadece anne sütünde bakılabildi bu durum çalışmamız açısından bir limitasyon olmakla birlikte anne ve bebek serumundaki sitokin düzeylerini de içeren çalışmalarımız devam etmektedir. Yine diğer bir limitasyon, annelerin tamamı omega-3 YA suplemetasyonu olarak 1 gram altında omega-3 YA suplemetasyonunu en az 3 ay olacak şekilde kısa süre ile

kullanmışlardı; tüm annelerin kullandığı ürün ve dozu heterojenite mevcuttu. Çalışmamızda obezite ve metabolik programlama üzerine etkili olabilecek sitokinlerden sadece bir kısmı çalışıldı. Diğer belirteçler olan apelin, nesfatin, irisin, insülin, kopeptin, kortizol, adiponektin ve obestatin ile bebek ve anneye ait antropometrik ölçümlerin ilişkisi ile ilgili çalışmalarımız devam etmektedir.

Sonuç

Annenin gebelikte omega kullanımı sonucu anne sütü IL-6 ve MMP-1 düzeylerinde düşüş olması, anne sütü MMP düzeylerinde artış söz konusu ise bu artışa paralel olarak leptin düzeylerinin artıyor olması, gestasyonel dönemde annenin omega-3 supplementasyonu almasının bebeğin metabolik programlanması üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Gebelikte kullanılan omega-3 supplementasyonunun, anne sütü MMP-1 ve IL-6 düzeylerini düşürmesine benzer şekilde, anne sütündeki C:18 YA düzeyleri artışına paralel olarak yine anne sütünde IL-6 ve MMP-1 düzeylerinde düşüş izlenmektedir. Dolayısı ile gebelik beslenmesi kökenli oluşabilecek olan inflamatuvar ortam laktasyondaki, post natal anne beslenmesi ile de kompanse edilebilecek gibi gözükmektedir. Gebelik başından sonuna kadar olan süreçte VKI' deki artış ile anne sütü leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon, bebeğin, annenin değişen metabolik dinamiklerine karşı leptin üzerinden yeme davranışı ve tokluk hissi açısından olumsuz etkiye maruz kalabileceğini düşündürmüştür. MMP ve benzeri sitokinler ile ilişkili olarak ortaya çıktığını bildiğimiz, kendisi de inflamatuvar bir süreç olan obezite, beraberinde diyabet, hipertansiyon, artiküler dejenerasyon ve hatta kansere yatkınlık yaratmaktadır. Günümüz tedavileri kişilerin hastalıklarının önüne geçmek için erişkinde kilo kontrolü sağlamak veya az tuzlu beslenerek, tansiyon ilaçları kullanılmak şeklinde fenotip üzerine etkili iken, gebelikteki beslenmenin gelişmekte olan fetüsün nöronal organizasyonuna etki ederek onu erişkinlikteki pek çok hastalıktan koruyabileceğimizi düşünmek, koruyucu hekimliğin daha gelişmiş bir yönü olabileceği hakkında bize yeni bir bakış açısı kazandırmaktadır. İnsanın yaratılışı esnasındaki çevresel faktörlerle bu denli etkileşim içinde olmak, ve

değişebilir olmak, insanın ve gelecek nesillerin sağkalımı için evrimsel olarak da çok avantajlı bir özellik gibi durmaktadır. Bu anlamda gebelikte kullanılan omega-3 YA'leri , anne sütündeki MMP-1 ve IL-6 düzeylerini düşürüyor olması nedeni ile de MMP-1 ve IL-6' nın başrolü oynadığı sitokin fırtınası ilişkili hastalıklarda da terapötik veya koruyucu etkisi olabileceğini bizlere düşündürmüştür.



6. KAYNAKLAR

1. Breastfeeding report card united States/2014. Atlanta GA: 2014 p.8
2. Long Term Effects of Breastfeeding: A systematic review. World Health Organization (WHO) 2013.
3. Section on B. Breastfeeding and the use of human milk. American Academy of Pediatrics. 2012;129(3):e827-41
4. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res.* 2009; 58(11):727-736.
5. Muhlhausler BS, Ailhaud GP. Omega-6 polyunsaturated fatty acids and the early signs of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20(1):56-61.
6. Rudolph MC, Young BE, Lemas DJ, et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int J Obes (Lond).* 2016; 41(4):510-517.
7. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(12):4196-200 *Endocrinol Metab.*
8. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni P.A, Bogardus C., Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* 2001; 9(7):414-417.
9. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterol.* 2007; 132:2169-2180.
10. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with Crp and IL-6 in women. *Ann Epidemiol.* 2003;13(10),674-682.
11. Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong LA, Kuller LH, Arnold AM, Sharrett AR, Humphries SE. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:2066-2071.
12. Meki A, Saleem T, Al-Ghazali M, Sayed A, Interleukins -6, -8 and -10 and tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptor 1 in human milk at different periods of lactation. *Nutrition Res.* 2003; 23:845-855.
13. Ustundag B, Yilmaz E, Dogan Y, Akarsu S, Canatan H, Halifeoglu I, et al. Levels of cytokines (IL-1 beta, IL-2, IL-6,IL-8, TNF-alpha) and trace elements (Zn, Cu) in breast milk from mothers of preterm and term infants. *Mediators Inflamm.* 2005; 2005(6):331-336.

14. Palou A, Pico C. Leptin intake during lactation prevents obesity and affects food intake and food preferences in later life. *Appetite*. 2009; 52(1):249-252.
15. Pico C, Oliver P, Miralles O, Caimari A, Priego T, Palou A. The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life. In *J Obes*. 2007; 31(8):1199-1209.
16. Andreas NJ, Hyde MJ, Gale C, Parkinson JRC, Jeffries S, Holmes E, Modi N. Effect of maternal body mass index on hormones in breast milk: a systematic review. *PLoS One*. 2014; 9(12):212-222.
17. Fields DA, Demerath EW. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF-alpha in human breastmilk with infant growth and body composition. *Pediatr Obes*. 2012; 7(4):304-312.
18. Doneray H, Orbak Z, Yildiz L. The relationship between breastmilk leptin and neonatal weight gain. *Acta Paediatr*. 2009; 98(4):643-647.
19. Schuster S, Hechler C, Gebauer C, Kiess W, Kratzch J. Leptin in maternal serum and breastmilk: association with infants' bodyweight gain in longitudinal study over 6 months of lactation. *Pediatr Res*. 2011; 70(6):633-637.
20. Uysal FK, Onal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmen U, Ardicolu Y. Breastmilk Leptin: its relationship to maternal and infant adiposity. *Clin Nutr*. 2002; 21(2):157-160.
21. Ucar B, Kirel B, Bor O, Kilic FS, Dogruel N, Aydogdu SD, et al. Breastmilk leptin concentrations in initial and terminal milk samples: relationships to maternal and infant plasma leptin concentrations, adiposity, serum glucose, insulin, lipid and lipoprotein levels. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 ;13(2):149-156.
22. Fields DA, Demerath EW. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF-alpha in human breastmilk with infant growth and body composition. *Pediatr Obes*. 2012;7(4):304-312.
23. Harrison T. *Principles de Medicina Interna* 15th ed. New York: McGraw- Hill Publications, ;2002:354-359.
24. Schwartz MW. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity*. 2006;14(2):1-8.
25. Patel MS, Srinivasan M. Metabolic programming due to alterations in nutrition in the immediate postnatal period. *J Nutr*. 2010; 140(3):658-61.
26. Ross MG, Desai M. Developmental programming of appetite satiety. *Ann Nutr Metab*. 2014; 64(1):36-44.
27. Savino F, Liguori SA, Fissore MF, Oggero R. Breast milk hormones and their protective effect on obesity. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009; 2009:327505, [Electronic Journal] ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2798107/
28. Vickers MH. Developmental programming and transgenerational transmission of obesity . *Ann Nutr Metab*. 2014; 64;28(10):1247-1256.

29. Arenz S, Rückeri R, Koletzko B, Von Kries R. Breastfeeding and childhood obesity- a systematic review. *Int J Obes*. 2004; 28(10):1247-1256.
30. Plagemann A, Harder T. Breastfeeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005; 3:222-232.
31. Fields DA, George B, Williams M, Whitaker K, Allison D, Teague A, Demerath EW. Associations between human breast milk hormones and adipocytokines and infant growth and body composition in the first six months of life. *Pediatr Obes*. 2017; 12(Suppl 1):S78-S85.
32. Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet*. 2011; 3(2):27.
33. Ley S, O'Connor D, Retnakaran R, Hamilton J, Sermer M, Zinman B. Impact of maternal metabolic abnormalities in pregnancy on human milk and subsequent infant metabolic development: methodology and design. *BioMed Central Public Health*. 2010; 10(1):590.
34. Wen X, Triche EW, Hogan JW, et al. Prenatal factors for childhood blood pressure mediated by intrauterine and/or childhood growth. *Pediatrics*. 2011;127(1):713-721.
35. McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE. Maternal high fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Investig*. 2009; 119(2):323-335.
36. Rolland-Cachera M, Deeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development. A follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *J Int Assoc Study Obes*. 1995;19(8):573-578.
37. Dewey KG. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact*. 2003; 19(1):9-18.
38. Haschke F, Steenhout P, Grathwohl D, Haschke-Becher E. Evaluation of growth and early infant feeding: a challenge for scientists, industry and regulatory bodies. *World Rev Nutr Diet*. 2013; 6:33-38.
39. Harding J. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol*. 2001; 30(1):15-23.
40. World Health Organisation (WHO) (2015) <http://.who.int/nutrition>
41. Coupe B., Amarger V, Grit I, Benani A, Parnet P. Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to leptin. *Endocrinology*. 2010; 151(2):702-713.
42. Stark R, Ashley SE, Andrews ZB. AMPK and the neuroendocrine regulation of appetite and energy expenditure. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 366(2):215-223.
43. Glavas MM, Kirigiti MA, Xiao XQ, Enriori PJ, Fisher SK, Evans AE. Early overnutrition results in early onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high fat diet. *Endocrinology*. 2010; 151(4):1598-1610.

44. Gupta A, Srinivasan M, Thamadilok E et al. Hypothalamic alterations in fetuses of high fat diet-fed obese female rats. *J Endocrinol.* 2009;200:293-300.
45. Johnstone L, Higuchi T. Food intake and Leptin during pregnancy and lactation. *Prog Brain Res.* 2001; 133: 215- 227.
46. Wells J. Maternal capital and the metabolic ghetto: an evolutionary perspective on transgenerational basis of health inequalities. *Am J Hum Biol.* 2010; 22:1-17.
47. Ballard J, Morrow A. Milk composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin N Am.* 2013; 60:(1)49- 74.
48. Picciano M. Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin N Am.* 2001; 48: (1) 53-67.
49. Nommsen-Rivers L, Dolan L, Huang B. Timing of stage II lactogenesis is predicted by antenatal metabolic health in a cohort of primiparas. *Breastfeed Med.* 2012; 7(1):43-49.
50. Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Kunz C, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients and bioactive factors. *Clin Perinatol.* 1999; 26(2): 335-359.
51. Henderson J, Hartmann P, Newnham J, Simmer K. Effect of preterm birth and antenatal corticosteroid treatment on lactogenesis II in women. *Pediatrics.* 2008; 121(1):92-100.
52. Skibieli A, Downing L, Orr T, Hood W. The evolution of the nutrient composition of mammalian milks. *J Anim Ecol.* 2013; 82(6):1254-1265.
53. Prentice P, Ong K, Schoemaker M, van Tol E, Vervoort J, Hughes I. Breastmilk nutrient content and infancy growth. *Acta Paediatr.* 2016; 105(6):641-647.
54. Jevitt C, Hernandez, Groer M. Lactation complicated by over-weight and obesity: supporting the mother and newborn. *J Midwifery Women's Health.* 2007;149(2):185-191.
55. Rasmussen K, Kjolhede C. Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week post-partum. *Pediatrics.* 2004;113(5):465-471.
56. Khodabakhshi A, Ghayour M, Rooki H, Vakili R, Hashemy S, Mirhafez S. Comparative measurement of ghrelin, leptin, adiponectin, EGF and IGF-1 in breast milk of mothers with overweight/obese and normal-weight infants. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(5):614-618.
57. Dewey K, Nommsen-Rivers L, Heining M, Cohen R. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behaviour, delayed onset of lactation and excess neonatal weight loss. *Pediatrics* 2003;112(3):607-619.
58. Kronborg H, Vaeth M, Rasmussen K. Obesity and early cessation of breastfeeding in Denmark. *Eur J Public Health.* 2012;3(2):316-322.
59. Makela J, Linderborg K, Niinikoski H, Baoru Y, Lagstrom H. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *Eur J Nutr.* 2013; 52:727-735.

- 60.** Castillo H, Santos I, Matijasevich A. Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and breastfeeding. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70(4):431-436.
- 61.** Glavas MM, Kirigiti MA, Xiao XQ, Enriori PJ, Fisher SK, Evans AE. Early overnutrition results in early onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high fat diet. *Endocrinology.* 2010; 151(4):1598-1610.
- 62.** Vickers MH. Developmental programming and transgenerational transmission of obesity. *Ann Nutr Metab.* 2014;64(10):1247-1256.
- 63.** Johnstone L, Higuchi T. Food intake and leptin during pregnancy and lactation. *Prog Brain Res.* 2001; 133: 215- 227.
- 64.** Dewey K, Nommsen-Rivers L, Heining M, Cohen R. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding lactation. *Prog Brain Res.* 2001; 133: 215- 27)
- 65.** Castillo H, Santos I, Matijasevich A. Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and breastfeeding. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(4):431-436.
- 66.** Hamosh M. Digestion in the newborn. *Clin Perinatol.* 1996; 23(2):191-209.
- 67.** Moran R, Naveiro R, Blanco F, Cabaneros A, Rodriguez F, Peral C. Prevalencia y duracion de la lactancia materna. Influencia sobre el peso y la morbilidad. *Nutr Hosp.* 2009; 24:213-217.
- 68.** Rao S, Yajinik CS, Kanade A, Fall CH, Margetts BM, Jackson AA. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with size of their babies at birth. Pune maternal nutrition study. *J Nutr.* 2001;131(4):1217-1224.
- 69.** Li R, Jewell S, Grummer-Strawn L. Maternal obesity and breast-feeding practices. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4):931-936.
- 70.** Haschke F, Ziegler E, Grathwohl D. Fast growth of infants of overweight mothers: Can it be slowed down? *Ann Nutr Metab.* 2014; 64(1):19-24.
- 71.** Çatlı G, Olgac N, Dündar B. Adipokines in breastmilk:an update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 65(1):19-24.
- 72.** Oben JA, Mouralidarane A, Samuelsson AM, Matthews PJ, Morgan ML, McKee C, et al. Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring non-alcoholic fatty liver disease in mice. *J Hepatol.* 2010;52(6):913-20
- 73.** Gorski NJ, Dunn Meynel AA, Hartman TG, Levin BE. Postnatal environment overrides genetic and prenatal factors influencing offspring obesity and insulin resistance. *American journal of physiology.* 2006; 291(3):768-778.
- 74.** Reifsynder PC, Churchill G, Leiter EH. Maternal environment and genotype interact to establish diabetes in mice. *Genome Res.* 2000; 10(10):1568-1578.

- 75.** Pico C, Oliver P, Miralles O, Caimari A, Priego T, et al. The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity and insulin resistance. *American Journal of physiology*. 2006; 291(3):768-778.
- 76.** Sanchez J, Oliver P, Miralles O, Ceresi E, Pico C, Palau A. Leptin orally supplied to neonate rats is directly uptaken by the immature stomach and may regulate short term feeding. *Endocrinology*. 2005; 146(6):2575-2582 .
- 77.** Palou A, Pico C. Leptin intake during lactation prevents obesity in later life. *Apetite*. 2009; 52(1):249-252.
- 78.** Enhorning S, Struck J, Wirfalt E, Hedblad B, Morgenthaler N, Melander O. Plasma copeptin unifying factor behind the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):1065-1072.
- 79.** Badillo Suarez PA, Rodriguez-Cruz M, Nieves-Morales X. Impact of metabolic hormones secreted in human breast milk on nutritional programming in childhood obesity. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2017; 22(3):171-191.
- 80.** Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(2):425-432.
- 81.** Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395, 763-770.
- 82.** Schuster S, Hechler C, Gebauer C, Kiess W, Kratzsch J. Leptin in maternal serum and breastmilk: association with infants' body weight gain in a longitudinal study over 6 months of lactation. *Pediatr Res*. 2011; 70(6):633-637.
- 83.** Smith-Kirwin S, O'Connor D, Johnston J, de Lancy E, Hassink S, Funanage V. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breastmilk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(5):1810.
- 84.** Bonnet M, Gourdou I, Leroux C, Chilliard Y, Djiane J. Leptin expression in the ovine mammary gland: putative sequential involvement of adipose, epithelial and myoepithelial cells during pregnancy and lactation. *J Anim Sci*. 2002; 80(3):723-728.
- 85.** Miralles O, Sanchez J, Paolou A. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14:1371-1377.
- 86.** Casabiell X, Pineiro V, Tomeo M, Peino R, Dieguez C, Casanueva F. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(12):1470-1473.
- 87.** Schwartz MW. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity*. 2006; 14(2):1-8.
- 88.** Savino F, Fissore M, Grassino E, Nanni G, Oggero R, Silvestro L. Ghrelin, leptin and IGF-1 levels in breast-fed and formula-fed infants in the first years of life. *Acta Paediatr*. 2005; 94(5):531-537.

- 89.** Miralles O, Sanchez J, Paolou A. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity*(Silver Spring). 2006; 14:1371-1377.
- 90.** Minokoshi Y, Kim YB, Peroni od et al. Leptin stimulates fatty –acid oxidation by activating amp-activated protein kinase. *Nature*. 2002; 415,339-343.
- 91.** Quiros-Gonzalez I, Yadav VK. Central genes, pathways and modules that regulate bone mass. *Arch Biochem Biophysic*. 2014; 561:130-136.
- 92.** Garcia- Galiano D, Allen SJ, Elias CF. Role of adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014; 19:141-149.
- 93.** Abella V, Scotece M, Conde J. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13.100-109
- 94.** Pico C, Oliver P, Sanchez J. The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats improves insulin sensitivity and affects food preferences later in life. *Endocrinology*. 2008;149:733-740.
- 95.** Sanchez J, Priego T, alou M. Oral supplementation with physiological doses of leptin during lactation in rats improves insulin sensitivity and affects food preferences later in life. *Endocrinology*. 2008,149:733-740.
- 96.** NCD Risk Fctor Collaboration Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight and obesity from 1975 to 2016. A pooled analysis of 2416 ppulation-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents and adults. *Lancet* 2017; 390,2627-2264.
- 97.** Valdez DS, Srinivasan SR, Valdez RA et al. Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades.The Bogalusa Heart study. *Pediatrics* 1997; 99,420-426.
- 98.** Bado A, Levasseur S, Attoub S. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 1998, 394:790-793.
- 99.** Cinti S, Matteis rd, Pico C. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *Int j Obes*. 2000; 24,789-793.
- 100.** Maffei M, Halaas J, Ravussin E. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptina and ob RNA obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995; 1:1155-1161.
- 101.** Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (*ob*) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med*. 1995; 1:950-953.
- 102.** Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujikooka K et al. Recombinant Leptin for weight los in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999; 282,1568-1575.
- 103.** Hukshorn CJ, van Dielen FM, Buurman WA. The effect of pegylated recombinant human leptin (PEG-OB) on weight loss and inflammatory status in obese subjects. *Int J Obes*. 2002; 2604-2508.
- 104.** Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341,879-884.

- 105.** Farooqi IS, Matarese G, Lord GM. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002; 110:1093-1103.
- 106.** Cinti S, Matteis R, Pico C. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *Int J Obes.* 2000; 24:789-793.
- 107.** Cinti S, de Matteis R, Ceresi E et al. Leptin in human stomach. *Gut.* 2001;49,155.
- 108.** Pico C, Oliver P, Sanchez T. Gastric leptin a putative role in the short term regulation of food intake. *Br J Nutr.* 2003; 90:735-741.
- 109.** Pico C, Sanchez J, Oliver P. Leptin production by the stomach is upregulated in obese (*fa/fa*) Zucker rats. *Obes Res.* 2002; 10:932-938.
- 110.** Barker DJI, Erikson JG, Forsen T. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279:83-87.
- 111.** Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *J Nutr.* 2001; 131:8745-8800.
- 112.** Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormone. *Nutrit Diabetes.* 2012;2(1):e26
- 113.** Lopez M, Tovar S, Vazquez M, Williams L, Dieguez C. Peripheral tissue-brain interactions in the regulation of food intake. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66(1):131-155.
- 114.** Newburg D, Woo J, Morrow A. Characteristics and potential functions of human milk adiponectin. *J Pediatr* 2010; 156(2):41-46.
- 115.** Andreas N, Hyde M, Gale C, Parkinson J, Jeffries S, Holmes E. Effect of Maternal body mass Index on Hormones in breast Milk: A Systematic Review. *Public library Sci One.* 2014; 9(12):1-25.
- 116.** Savino F, Lupica M, Benetti S, Petrucci E, Liguor S, Cordero Di Montezemolo L. Adiponectin in breast milk: relation to serum adiponectin concentration in lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr.* 2012;101(10):1058-1062.
- 117.** Woo J, Guerrero M, Guo F, Martin L, Davidson BS, Ortega H. Human milk adiponectin affects infant weight trajectory during the second year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(4):532-539.
- 118.** Ozarda Y, Gunes Y, Tuncer G. The concentration of adiponectin in breast milk is related to maternal hormonal and inflammatory status during 6 months of lactation. *Clin Chem Lab Med.* 2012;p50(5)_911-7.
- 119.** Kon I, Shilina N, Gmoshinskaya M, Ivanushkina T. The study of breastmilk IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels as possible reasons of high weight gain in breast-fed infants. *Ann Nutr Metab.* 2014; 65(4):317-323.

- 120.** Newburg D, Woo J, Morrow A. Characteristics and potential functions of human milk adiponectin. *J Pediatr* 2010; 156(2):41-46.
- 121.** Dundar N, Dundar B, Cesur G, Yilmaz N, Sutcu R, Ozguner F. Ghrelin and adiponectin levels in colostrum, cord blood and maternal serum. *Pediatr Int.* 2010; 52(4):622-625.
- 122.** Steculorum S, Collden G, Coupe B, Croizier S, Lockie S, Andrews Z. Neonatal ghrelin programs development of hypothalamic feeding circuits. *J Clin Investig.* 2015; 125(2):846-858.
- 123.** Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol.* 2003; 59(5):649-654.
- 124.** Haschke F, Ziegler Grathwohl D. Fast Growth of Infants of overweight mothers :can it be slowed down? *Ann Nutr Metab.* 2014; 64(1):19-24.
- 125.** Catli G, Olgac N, Dündar B. Adipokines in breastmilk:an update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 65(1):19-24.
- 126.** Kronborg H, Vaeth M, Rasmussen K. Obesity and early cessation of breastfeeding in Denmark. *Eur J Public Health* 2012; 3(2):316-322.
- 127.** Whitmore T, Trengove N, Graham D, Hartman P. Analysis of insulin in human breast milk in mothers with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2012; 1:1-9.
- 128.** Ahuja S, Boylan M, Hart S, Shriver R, Spallholz J, Pence B. Glucose and insulin levels are increased in obese and overweight mothers' breast-milk. *Food Nutr Sci.* 2011; 2(3):201-206.
- 129.** Jovanovic-Peterson L, Fuhrmann K, Hedden K, Walker L, Peterson C. Maternal milk and plasma glucose and insulin levels:studies in normal and diabetic subjects. *J Am Coll Nutr.* 1989; 8(2):125-31.
- 130.** Kirk S, Samuelsson A, Argenton M. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *Public library SciOne.* 2009; 4(6):e5870
- 131.** Grönberg M, Tsolakis A, Magnusson L, Janson E, Saras J. Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas and mammary glands. *J Histochem Cytochem.* 2008; 56(9):793-801.
- 132.** Dundar N, Dundar B, Cesur G, Yilmaz N, Sutcu R, Ozguner F. Ghrelin and adiponectin levels in colostrum, cord blood and maternal serum. *Paediatr Int.* 2010; 52:622-625.
- 133.** Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol.* 2003; 59(5):649-654.
- 134.** Granata R, Gallo D, Luque RM, Baragli A, Scarlatti F, Grande C. Obestatin regulates adipocyte function and protects against diet induced insulin resistance and inflammation. *Fed Am Soc Exp Biol J.* 2012; 26,(8), 3393-3411.

- 135.** Savino F, Benetti S, Lupica MM, Petrucci E, Palumeri E, Cordero Di Montezemolo L. Ghrelin and obestatin in infants, lactating mothers and breastmilk. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78(56):297-303.
- 136.** Aydin S, Ozkan Y, Erman F, Gurates B, Kilic N, Colak R. Presence of obestatin in breastmilk: relationship among obestatin, ghrelin and leptin in lactating women. *Nutrition.* 2008;24(78), 689-693.
- 137.** Jamaluddin M, Weakley S, Yao Q, Chen C. Resistin: Functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012; 165(3): 622-632.
- 138.** Ilcol Y, Hizli Z, Eroz E. Resistin is present in human breast milk and it correlates with maternal hormonal status ND serum level of c-reactive protein. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(1), 118-124.
- 139.** Savino F, Sorrenti M, Benetti S, Lupica M, Liguori S, Oggero R. Resistin and leptin in breast milk in infants in early life. *Early Hum Dev.* 2012; 88:779-882.
- 140.** Kelly DP. Medicine. Irisin light may fire. *Science.* 2012; 336(6077):42-3
- 141.** Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin adiponin and irisin concentrations in breastmilk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides.* 2013;47:66-70.
- 142.** Mora I, Espinoza A, Lopez N, Acevo P, Romero FM, Montero P. Indicadores de riesgo cardiovascular, patrones de lactancia y estilo de vida de la madre durante el proceso de crecimiento y desarrollo fetal e infantil. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2015; 35(2):91-100.
- 143.** Repaske D, Medlei R, Gultekin E, Krishnamani M, Halaby G, Findling J. Heterogeneity in clinical manifestation of autosomal dominant of neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala-1->Val in the signal peptide of arginine vasopressin/neurophysin II/copeptin precursor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(1):51-56.
- 144.** Khan S, Dhillon O, O'Brien R, Struck J, Quinn P, Morgenthaler N. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; 115(16):2013-2015.
- 145.** Dobsa L, Cullen K. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med.* 2013; 23(2):172-190.
- 146.** Morgenthaler N. Assay for the measurement of copeptin a stable peptide from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006; 52(1):112-119.
- 147.** Enhörning S, Struck J, Wirfalt E, Hedblad B, Morgenthaler N, Melander O. Plasma copeptin unifying factor behind the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1065-1072.
- 148.** Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A. Apelin, A Newly identified Adipokine Up regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2006;146(4):1764-1771.

- 149.** Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler N, Bergmann A, Struck J, Mosley T. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *The J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(7):2558-2564
- 150.** Castan -Laurell I, Vitkova M Daviaud, Dray C, Kovacikova M, Kovacikova Z, Hejnova J, Stich V, Valet P. Effect of hypocaloric diet –induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158(6):905-910.
- 151.** Habata Y, Fuji R, Hosova M, Fukusumi S, Kwamata Y, Hinuma S. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum BBA. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1999; 1452(1):25-35.
- 152.** Dong J, Guan H, Jaing Z, Chen X. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the dorsal vagal complex and inhibits food intake. *Public Library SciOne.* 2014; 9(6):1-9.
- 153.** Aydin S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin 1 in the human breastmilk and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides.* 2010; 31(12):2236-2240.
- 154.** Schueler J, Alexander B, Hart A, Austin K, Larson E. Presence and dynamics of leptin, GLP-1, and PYY in human breast milk at early postpartum. *Obesity.* 2013; 21(7):1451-1458.
- 155.** Schira J, Burkhard G. The physiological role of GLP-1 in human incretin, ileal break or more? *Regul Pept.* 2005; 128(2):109-115.
- 156.** Schuelere J, Alexander B, Hart A, Austin K, Larson E. Presence and Dynamics of leptin, GLP-1 and PYY in human breastmilk at early postpartum. *Obesity.* 2013; 21(7):1451-1458.
- 157.** Elmlinger M, Hochhaus F, Loui A, Frommer K, Obladen M, Ranke K, insulin-like growth factors and binding proteins in early milk from mothers of preterm and term infants. *Horm Res Paediatr.* 2007; 68(3):124-131.
- 158.** Stanley T, Feldpausch M, Murphy C, Grinspoon S, Makimura H. Discordance of IGF-1 and GH Stimulation Testing For Altered GH Secretion in Obesity. *Growth Hormon IGF Res.* 2014; 24(1):10-5.
- 159.** Kon I, Shilina N, Gmoshinskaya M, Ivanushkina T. The study of breastmilk IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels as possible reasons of high weight gain in breast-fed infants. *Ann Nutr Metab.* 2014; 65(4):317-323.
- 160.** Ohkawa N, Shoji H, Kitamura T, Sukanuma H, Yoshikawa N, Suzuki M. IGF-leptin and active ghrelin levels in very low birth weight infants during the first 8 weeks of life. *Acta Paediatr.* 2009; 99:37-41.
- 161.** Stanley T, Feldpausch M, Murphy C, Grinspoon S, Makimura H. Discordance of IGF-I and GH stimulation testing for altered GH secretion in obesity. *Growth Hormon IGF Res.* 2014; 24(1):10-5.

- 162.** Hinde K, Skibiél A, Foster A, Del Rosso L, Mendoza S, Capitano J. Cortisol in mothers's milk across lactation reflects maternal life history and predicts infant temperament. *Behav Ecol.* 2014; 26:269-281.
- 163.** Jwa S, Fujiwara T, Kondo N. Latent protective effects of breastfeeding on late childhood overweight and obesity: a nationwide prospective study. *Obesity.* 2014; 22:1527-1537.
- 164.** Carter M, Dudley D, Nathanielsz P. Fetal cortisol is elevated in maternal obesity. *Reprod Sci.* 2011; 18:139 A.
- 165.** Entringer S. Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013; 16:1320-1327.
- 166.** Van der Voorn B, de Waard M, van Goudoever JB, Rotteveel J, Heijboer AC, Finken MJ. Breastmilk cortisol and cortisone concentrations follow the diurnal rhythm of maternal hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity. *J Nutr.* 2016; 146(11):2174-2179.
- 167.** Fruhbeck, G, J. Gomez-Ambrosi, FJ. Muruzabal and M.A Burrel. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American journal of physiology. Endocrinology and Metabolism* 2001 (6):E827-E847
- 168.** Heinrich PC, Castell JV, Andus T. 1990. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990; 265:621-636.
- 169.** Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. 2001 Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet.* 2001; 358:24,299.
- 170.** Jürgen Scheller, Athena Chalaris, Dirk Schmidt-Arras, Stefan Rose-John. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et biophysica Acta.* 2011; 1813,878-888.
- 171.** MohamedAli, V S Goodrick A, Rawsh DR Katz JM Miles, JS Yudkin, S Klein, SW Koppack, 1997. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumor necrosis factor alpha in vivo. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (12):4196.
- 172.** Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science.* 2005; 307(5708):373-375.
- 173.** Scheller J., A Chalaris D, Schmidt-Arras and S Rose-John. The pro- and anti-inflammatory properties of the the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2011; 1813(5): 878-888.
- 174.** Kraakman MJ, HI Kammoun, TI Allen, V Desvaerte, DC Henstrige, E Estevez, VB Mathews, B Neill , DA White, AJ Murphy, L Peijs, C Yang, S Risis, CR Bruce, XJ Du, A Bobik, RS Lee-young, BA Kingwell, A Vasanthakumar, W Shi A, Kallies gi, Lancaster S, Rose- John and MA Febbraio. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance. *Cell Metabolism .* 2015; 21(3):403-416.

- 175.** Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 transsignalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF- α and IL-17. *Rheumatology (Oxford)* . 2008; 47:1635-1640.
- 176.** Hashizume M, Hayakawa N, Suzuki M, Mihara M. 2009. IL-6/sIL-6R trans signaling, but not TNF- α induced angiogenesis in a huvec and synovial cell co-culture system. 2009; 29:1449-1454.
- 177.** Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008; 88:1379-1406.
- 178.** Pedersen BK, A. Steensberg C. Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P Febbraio M, Saltin B. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J. Muscle Res. Cell Motil.* 24(2003) 113-119.)
- 179.** T Skurk, C. Alberti-Huber, C Herder, H Hauner. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3):1023-1033.
- 180.** V Wallenius K Wallenius B Ahren M Rudling, H Carlsten SL Dickson C Ohlsson JO Jansson, Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity, *Nat Med.* 8 2002; 8:75-79.
- 181.** FT Wunderlich, P Ströhle, A.C Köhner, S. Gruber, S. Tovar, H.S Brönneke, L Juntti-Berggren, LS Li, N van Rooijen, C Libert, PO Berggren, JC Brüning. Interleukin-6 signaling in liver-parenchymal cells suppresses hepatic inflammation and improves systemic insulin action, *Cell Metab.* 2010; 12:237-249.) ,
- 182.** N Nishimoto, Y Kanakura, K Aozasa, TSasaki, K Nishioka, M Hara, H Haguchi, Y Kimura, Y Kato, H Asaoku, S Kumagai, F Kodama, H Nakahara, K Yoshizaki, T Kishimoto. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castlemans disease, *Blood.* 2005; 106:2627-2632.
- 183.** Glavas MM, Kirigiti MA, Xiao XQ, Enriori PJ, Fisher SK. Evans AE. Early overnutrition results in early onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high fat diet. *Endocrinology* 2010;151(4):1598-610.
- 184.** M Peters P Schirmacher, J Goldschmidt, M Odenthal, C Peschel, HP Dienes, E Fattori, G Ciliberto, KH Meyer zum Büschenfelde, S Rose-John. Extramedullary expansion of hematopoietic progenitor cells in IL-6/sIL-6R double transgenic mice, *J Exp Med.* 1997; 185:755-766.
- 185.** M.A Febbraio, S. Rose-John, BK Pedersen, Is interleukin-6 blockade the holy Grail for inflammatory diseases? *Clin. Pharmacol Ther.* . 2010; 87:396-398.
- 186.** Morelli MM Gaggini, G Daniele, P Marraccini, R Sicari and A Gastaldelli. Not all fats are created equal: adipose versus ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015; 22(1):7-18.

- 187.** Lynn S. Chollet Hinton, Alison M. Stuebe, Patricia Casbas- Hernandez, Ellen Chetwynd, Melissa A Troester. Temporal Trends in the inflammatory Cytokine Profile of Human Breastmilk. *Breastfeeding Medicine*. 2014; 9:(10); 530-537.
- 188.** Radisky DC, Hartman LC. Mammary involution and breast cancer risk: Transgenic models and clinical studies. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2009;14:181-191.
- 189.** Qin W, Zhang K, Kliethermes B, et al. Differential expression of cancer associated proteins in breastmilk. *Breastfeed Med*. 2013; 8:120-126.
- 190.** Erbagcı AB, Cekmen MB, Balat O, et al. Persistency of high proinflammatory cytokine levels from colostrum to mature milk in preeclampsia. *Clin Biochem*. 2005; 38:712-716.
- 191.** Jones E., Spencer S. The physiology of lactation. *Paediatr Child Health*. 2007; 17:244-248
- 192.** Peaker M wilde CJ. Feedback control of milk secretion from milk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1996; 1:307-315.
- 193.** Todorovic-Rakovic N, Milanovic J. Interleukin-8 in breast cancer progression. *J Interferon Cytokine Res*. 2013; 33:563-570.
- 194.** Richmond J, Tuzova M, Cruikshank W et al. Regulation of cellular processes by interleukin-16 in homeostasis and cancer. *J Cell Physiol*. 2014; 229:139-147.
- 195.** Chollet-Hinton, Stuebe AM, Casbas-Hernandez p, Chetwynd E, Troester MA, et al. Temporal trends in the inflammatory cytokine profile of human breastmilk. *Breastfeed Med*. 2014; 9:(10);530-537.
- 196.** Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M, Zurakowski A. Serum concentrations of TNF-alpha and soluble TNF-alpha and soluble TNF-alpha receptors in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(11):1392-1395.
- 197.** Rudloff HE, Schmalsteig FC Jr, Mustaha AA, Palkowetz KH, Liu SK, Goldman AS. Tumor necrosis factor-alpha in human milk. *Pediatr Res*. 1992; 31(1):29-33.
- 198.** Buescher. ES, Malinowska I. Soluble receptors and cytokine antagonists in human milk. *Pediatr Res*. 1996; 40(6):839-44.
- 199.** Englis BK, Burchett SK, English JD, Ammann AJ, Wara DW, Wilson CB. Production of lymphotoxin and tumor necrosis factor by human neonatal mononuclear cells. *Pediatr Res*. 1988;24(6):717-22.
- 200.** Dobsa L, Cullen K. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med*. 2013; 23(2):172-190.
- 201.** Meki A, Saleem T, Al-Ghazali M, Sayed A. Interleukin-6, -8 and -10 and tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptor I in human milk at different periods of lactation. *Nutrition Research*. 2003; 23:845-585

- 202.** Decock J, Thirkettle S, Wagstaff I, Edwards DR. Matrix metalloproteinases: protective roles in cancer. *Journal of Cell and Mol Med.* 2011; 15(6) 1254-1265.
- 203.** Berg G, Barchuk M, Miksztowicz V. Behaviour of metalloproteinases in adipose tissue, liver and arterial Wall: an update of extracellular matrix remodelling. *Cells.* 2019;8:158.
- 204.** Balduyck M, Zerimech F, Gouyer V, Lemaire R, Hemon B, Grard G, Thiebaut C, Lemaire V, Dacquembonne E. Specific expression of matrix metalloproteinase 1, 3, 9 and 13 associated with invasiveness of breast cancer cells in vitro. *Clinical and Experimental Metastasis.* 2000; 18(2):171-178.
- 205.** Merdad A, Karim S, Schulten HJ, Dallol A, Buhmeida A, Al-Thubaity F, Gari MA, Chaudhary AG, Abuzenadah AM, Al-Qahtani MH. Expression of matrix metalloproteinase (MMPs) in primary human breast cancer: MMP-9 as a potential biomarker for cancer invasion and metastasis (Anticancer Research). *Anticancer Research.* 2014; (34),1355-1366.
- 206.** Curran S, Dundas SR, Buxton J, Leeman MF, Ramsay R, Murray GI. Matrix metalloproteinase/tissue inhibitors of matrix metalloproteinase phenotype identifies poor prognosis colorectal cancers. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:8229-8234.
- 207.** Shuhman Moss LA, Jensen-Taubman S, Stetler-Stevenson WG (2012) Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis *Am J Pathol.* 181:1895-1899.
- 208.** Pardo A, Selma M 2005 MMP-1: the elder of the family. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37:283-288.
- 209.** Lix, Thai HH. Thromboxane A2 receptor mediated release of matrix metalloproteinase-1 (MMP) induces expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by activation of protease-activated receptor 2 (PAR-2) in A549 human lung adenocarcinoma cells. *Mol Carcinog.* 2014; 53:659-666.
- 210.** Park KS, Kim SJ, Kim KH. 2011 Clinical characteristics of TIMP2, MMP2 and MMP9 gene polymorphisms in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 26:391-397.
- 211.** Feng Y, Wang Y, Yan B, Li L, Deng Y. Matrix metalloproteinase-1 expression in women with and without pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci.* 2016; 9(5):267-273.
- 212.** Grass GD, Toole BP. How with whom and when: an overview of CD147 mediated regulatory networks influencing matrix metalloproteinase activity. *Biosci Rep* 2015;36
- 213.** MMP Gene polymorphisms, MMP-1-1607 1G/2G, -519 A/G, and MMP-12-82 A/G, and ischemic Stroke: A meta-analysis. Guoqian Zhang, Wei Li, Yuying Guo, Dan Li, Yunde Liu and Shixin Xu. *Journal of stroke and cerebrovascular disease* 27(1), 140-152, 2018.,

- 214.** Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod* 1997;3(1), 27-45.
- 215.** Malesud CJ, Islam N, Haqqi MT. Pathophysiologic mechanisms in osteoarthritis lead to novel therapeutic strategies. *Cells Tissues Organs*. 2003; 174 (1):34-48.
- 216.** Wu W, Mwale F, Tchetina E, Kojima T, Yasuda T & Poole AR: Cartilage matrix resorption in skeletogenesis. *Novartis Found Symp*. 2001; 232:158-166
- 217.** Haeussler G, Walter I, Helmreich M, Egerbacher M. Localisation of matrix metalloproteinases (MMPs), their tissue inhibitors and vascular endothelial growth factor (VEGF) in growth plates of children and adolescents indicates a role for MMPs in human post natal development and skeletal maturation. *Calc Tissue Int*. 2005; 76(5):326-335.
- 218.** Galis SZ, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994; 94(6):2493-2503.
- 219.** Berg G, Barchuk M, Miksztoicz V. Behaviour of metalloproteinases in adipose tissue, liver and arterial wall. *Cells*. 2019; 8:158.
- 220.** Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol*. 2018; 68(69):452-462.
- 221.** Liang KC, Lee CW, Lin WN, Lin CC, Wu CB, Luo SF, Yang CM. Interleukin 1-beta induces MMP-9 expression via p42/p44 MAPK, p38 MAPK, JNK, and nuclear factor-kappaB signalling pathways in human tracheal smooth muscle cells. *J Cell Physiol*. 2007; 211,759-770.
- 222.** Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006; 6:562-573.
- 223.** Murphy G. Tissue inhibitors of metalloproteinases. *Genome Biol* 2011;12(11):223.
- 224.** Murphy G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Acta Orthopædica Scandinavica*. 1995; 266:55-60
- 225.** Blavier L, Henriot P, Imren S, Declercq YA 1999. Tissue inhibitors of metalloproteinases in cancer. *Annals of the New York Academy of Science*. 1999; 878:108-119.
- 226.** Baker AH, George SJ, Zaltsman AB, Murphy G and Newby AC. Inhibition of invasion and induction of apoptotic cell death of cancer cell lines by overexpression of TIMP-3. *British J Cancer*. 1999; 79:1347-1355.
- 227.** Kruger A, Fata JE, Khokha R, 1997 Altered tumor growth and metastasis of a T cell lymphoma in TIMP-1 transgenic mice. *Blood*. 1993; 90:1993-2000.

- 228.** Hayakawa T, Yamashita K, Tanzawa E, Uchijima E and Iwata K 1992 Growth promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) for a wide range of cells. A possible new growth factor in serum FEBS. Letters. 1992; 298:29-32.
- 229.** Stetler- Stevenson M, Mansour A, Lim M, Fukushima P, Kehrl J, Marti G, Ptaszynski K, Wang J and Stetler- Stevenson WG. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in reactive and neoplastic lymphoid cells. Blood. 1997; 89:1708-1715.
- 230.** DiGirolamo N, Tedla N, Lloyd A and Wakefield D. Expression of matrix metalloproteinases by human plasma cells and B lymphocytes. European Journal of Immunology. 1997; 28:1773-1784.
- 231.** Hayakawa T, Yamashita K, Tanzawa K, Uchijima E, Iwata K. Growth promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2). J Cell Sci. 1994; 107: 2373-2379.
- 232.** Li H, Nishio K, Yamashita K, Hayakawa T, Toshino T. Cell cycle dependent localization of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 immunoreactivity in cultured human gingival fibroblasts. Nagoya J Med Sci. 1995; 58: 133-142.
- 233.** Zhao WQ, Li H, Yamashita K, Guo XK, Yoshino T, Yoshida S, Shinya T ET AL. Cell cycle-associated accumulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in the nuclei of human gingival fibroblasts, J. Cell Sci. 1998; 111:1147-1153.
- 234.** Leco KJ, Hayden LJ, Sharma RR, Rocheleau H, Greenberg AH, Edwards DR. Differential regulation of TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in normal and Ha-transformed murine fibroblasts, Gene. 1992; 117:209-217.
- 235.** Edwards DR, Rocheleau H, Sharma RR, Willis AJ, Cowie A, Hassel JA, Heath JK. Involvement of AP1 and PEA3 binding sites in the regulation of murine tissue inhibitor of metalloproteinases-1. Biochem. Biophys. Acta, 1992; 171:41-55.
- 236.** Guo KX, Zhao WQ, Kondo C, Shimojo N, Yamashita K, Aoki T, Hayakawa T. Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1) and -2 (TIMP-2) are major serum factors that stimulate the TIMP-1 gene in human gingival fibroblasts. Biochimica et Biophysica Acta. 2006; 1763:296-304.
- 237.** Carnielli VP, Luijendijk IH, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Dagenhart HJ, et al. Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas. Effect on fat, fatty acid, and mineral balance. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23:553-560.
- 238.** Ailhaud G, Massiera F, Weill P, Legrand P, Alessandri JM, Guesnet P. Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. Prog Lipid Res. 2006; 45:203-206.
- 239.** Koletzko B. Human Milk lipids. Annals of Nutrition and Metabolism. 2016; 69(suppl 2):28-40.
- 240.** Demmelmair H, Baumheuer M, Koletzko B, Dokoupil K, Kratl G. Metabolism of U13C-labeled linoleic acid in lactating women. J Lipid Res. 1998; 39:1389-1396.

- 241.** Del Prado M, Villapando S, Elizondo A, Rodriguez M, Demmelmair H, Koletzko B. Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low fat diet. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74:242-247.
- 242.** Glaser C, Heinrich J, Koletzko B: Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. *Metabolism.* 2010; 59:1993-1999.
- 243.** Glaser C, Lattka E, Rzehak P, Steer, Koletzko B. Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health. *Matern Child Nutr.* 2011; 7 (suppl):27-40.
- 244.** Lattka E, Illig T, Koletzko B, Heinrich J: Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster as related to essential fatty acid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:64-69 .
- 245.** Steer CD, Davey Smith G, Emmet PM, Hibbeln JR, Golding J. FADS2 polymorphisms modify the effect of breastfeeding on child IQ. *PLoS One* 2010; 5:e11570.
- 246.** Breastmilk from obese mothers has pro-inflammatory properties and decreased neuroprotective factors. *J Perinatol* 2016; 36(4):284-290.
- 247.** Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analysis of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 2012;97:1019-1026)
- 248.** Mayer-Davis EJ, Rifas-Shiman SL, Zhou L , Hu FB, Colditz GA, Gillman MW. Breastfeeding and risk for childhood obesity: does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care* 2006;29:2231-2237.
- 249.** Jensen RG. The lipids of human milk, CRC Press, Boca Raton 1989. Diğer yayın 65. Chappel JE, Francis T, Clandinin MT. Vitamin A and E content of human milk at early stages of lactation. *Early Hum Dev* 1985;11:157.
- 250.** Omacor: Consumer drug information sheet-Approval label. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.
- 251.** Mozaffarian D. Does alpha-linoleic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence. *Altern Ther Health Med.* 2005;11:24.
- 252.** Newberry SJ, Chung M, Booth M et al. Omega-3 fatty acids and maternal and child health: An updated systematic review. Evidence report/technology assessment No.224. AHRQ Publication no 16-E003-EF, Rockville, MD, 2016).
- 253.** Gould JR, Treyvaud K, Yelland n, et al. Seven year follow up of Children Born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation. *JAMA* 2017; 317:1173.
- 254.** Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, et al. Fish Oil-Derived Fatty Acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med.* 2016; 375:2530.

- 255.** Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, et al. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95:1378.
- 256.** Oken E, Kleinman KP, Olsen SF et al. Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from US pregnancy cohort. *Am J Epidemiol.* 2004;160:774.
- 257.** Klebanoff MA, harper M, Lai Y, et al. Fish consumption, erythrocyte fatty acids, and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1071.
- 258.** Leventakou V, Roumeliotaki T, Martinez D, et al. Fish intake during pregnancy, fetal growth, and gestational length in 19 European birth cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:506.
- 259.** Stratakis N, Roumeliotaki T, Martinez D, et al. Fish intake during pregnancy, fetal growth, and gestational length in 19 European birth cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:506.
- 260.** <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm393070.htm>
- 261.** <https://www.epa.gov/fish-tech>
- 262.** Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* .1992; 120: S129.
- 263.** Lewin GA, Schachter HM, Yuen D, et al. Effects of omega-3 fatty acids on child and maternal health. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005;1.
- 264.** Castoldi AF, Coccini T, Ceccatelli S, Manzo L. Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. *Brain Res Bull* . 2001; 55:197.
- 265.** Mozaffarian D. Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: current evidence and unanswered questions. *Int J Environ Res Public Health.* 2009; 6:1894.
- 266.** Food and Drug administration. Mercury levels in commercial fish and shellfish. 2009; Last Updated: 05/7/2009. <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/ProductSpecificInformation/Seafood/FoodbornePathogensContaminants/Methylmercury/ucm115644.htm>
- 267.** Rice DC, Schoeny R, Mahaffey K. Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the U.S EPA *Risk Anal* 2003;23:107
- 268.** Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 11:CD003402
- 269.** Bisgaard H, Stockholm J, ChawesBL, et al. Fish oil-derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N Eng J Med.* 2016; 375:2530.
- 270.** Dallas D, Guerrero A, Khaldi N et al. Extensive in vivo human milk peptidomics reveals specific proteolysis yielding protective antimicrobial peptides. *J Proteome Res.* 1979; 13(9):969-72.

- 271.** Heegard CW, Christensen T, Rasmussen MD, et al. Plasminogen activators in bovine milk during mastitis, an inflammatory disease. *Fibrinolysis*. 1994; 8(1):22-30
- 272.** Holton TA, Vijaykumar V, Dallas DC et al. Following the digestion of milk proteins from mother to baby. *J Proteome Res* . 2014; 13(12): 5777-5783.
- 273.** Dallas D, Guerrero A, Khaldi N et al. A peptidomic analysis of human milk digestion in the infant stomach reveals protein-specific degradation patterns. *J Nutr*. 2014; 144(6):815-820.
- 274.** Mason S. Some aspects of gastric function in the newborn. *Arch Dis Child*. 1962; 37(194):387-391.
- 275.** Dallas DC, Underwood MA, Zivkovic AM, German JB. Digestion of protein in premature and term infants. *J Nutr Disord Ther*. 2012; 2(3):112-121.
- 276.** Britton J, Koldovsky O. Development of luminal protein digestion: implications for biologically active dietary polypeptides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9(2):144-162.
- 277.** Chowanadisai W, Lonnerdal B. Alpha-1-antitrypsin and anti-chymotrypsin in human milk: Origin, concentrations, and stability. *Am J Clin Nutr*. 2002.; 76(4):828-833.
- 278.** Berenhauser, AC Pinheiro do prado AC, Da Silva RC, Gioielli LA, Block JM. Fatty acid composition in preterm and term breast milk. *Int J Food Sci Nutr*. 2012; (3):318-325.
- 279.** Olsen SF, Sorensen JD , Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, Grant A. 1992. Randomized Controlled Trial of Effect of Fish-oil Supplementation on pregnancy Duration, *Lancet* 339, 1003-1007.
- 280.** Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker J, Gluud C. 2000. Randomized clinical Trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP) Team. *Br J Obstet. Gynaecol*. 107, 382-395.
- 281.** Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res and Clin Practice* 2005; 69, 29-35.
- 282.** Qin W, Zhang K, Kliethermes B. Differential expression of cancer associated proteins in breastmilk based on age at first full term pregnancy, *BMC Cancer*. 2012; 12:100.
- 283.** Ustundag B, Yilmaz E, Dogan Y, et al. Levels of cytokines (IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha) trace elements (Zn, Cu) in breast milk from mothers of preterm and term infants. *Mediators Inflamm*. 2005; 2005:331-336
- 284.** Lynn S Chollet-Hinton, Allison M Stuabe, Patricia Casbas-Hernandez, Ellen Chetwynd, Melissa A. Troester. Temporal trends in the inflammatory cytokine profile of human milk. *Breastfeed Med* 2014; 10:530-537.

- 285.** Vaidya H, Cheema SK. Breastmilk with high omega-6 to omega-3 fatty acid ratio induced cellular events similar to insulin resistance and obesity in 3T3-L1 adipocytes. *Pediatr Obes* 2018; 13(5):285-291.
- 286.** Mozurkewich EL, Berman DR, Vahratian A, Clinton CM, Romero VC, Chilimigras JL, et al. Effect of prenatal EPA and DHA on maternal and umbilical cord blood cytokines. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18:261.
- 287.** Rangel-Huerta OD, Aguilera CM, Mesa MD, Gil A. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review on randomized clinical trials. *Br J Nutr* 2012;107 Suppl 2:159-70.
- 288.** McAfee JM, Kattesh HG, Lindemann MD, Voy BH, Kojima CJ, Burdick Sanchez NC et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 PUFA) supplementation to lactating sows on growth and indicators of stress in the post weaned pig^{1,2}. *J Anim Sci*. 201;97:4453-63.
- 289.** Vaidya H, Cheema SK. Breastmilk with high omega-6 to omega-3 fatty acid ratio induced cellular events similar to insulin resistance and obesity in 3T3-L1 adipocytes. *Pediatr Obes*. 2018; 13:285-291.
- 290.** Skurk T, Aliberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:1023-33.
- 291.** Huet E, Cauchard JH, Berton , Robinet A, Decarme M, Hornebeck W, Bellon G. Inhibition of plasmin-mediated prostromelysin-1 activation by interaction of long chain unsaturated fatty acids with kringle-5 *Biochem Pharmacol* 15;67(4):643-54.
- 292.** Suzuki I, Ligo M, Ishikawa C, Kuhara T, Asamoto M, Kunimoto T, Moore MA, Yazawa K, Araki E, Tsuda H. *Int J cancer*, 1997, 73:607-612.
- 293.** Berton A, Rigot V, Huet E, Decarme M, Eeckhout Y, Patthy L, Godeau G, Hornebeck W, Bellon G, Emonard H. Involvement of fibronectin Type 2 Repeats in the efficient inhibition of gelatinases A and B by long chain unsaturated fatty acids. 2001, *The Journal of Biological Chemistry*, 276:20458-20465.
- 294.** Katsuda S, Okada Y, Okada Y, Imai K, Nakanishi 1994 *Am J Pathol* 145. 1208-1217.
- 295.** Yadav Akataria MA, Saini V, Yadav A 2013. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta. International Journal of Clinical Chemistry*, 417, 80-84.
- 296.** Vida M, Gavito AL, Pavon FJ, Bautista D, Serrano A, Suarez J et al. Chronic administration of IL-6 upregulates lipogenic enzyme expression and aggravates high-fat-diet induced steatosis in IL-6 deficient mice. *Dis Model Mech*. 2015; 8:721-731.
- 297.** Lynn S, Chollet-Hinton, Stuabe AM, Patricia CH, Chetwynd E , Troester MA. Temporal trends in the inflammatory cytokine profile of human milk. *Breastfeed Med*. 2014; 9(10):530-537.

- 298.** Li DQ, Shang TY, Kim HS, Solomon A, Lokeshwar LB, Pflugfelder SC. Regulated expression of collagenases MMP-1, -8, and -13 and stromelysins MMP-3, -10 and -11 by human corneal epithelial cells. *Cornea*. 2003; 44,2928-2936.
- 299.** Guo P, Zhang SZ, He H, Zhu YT, Tseng SCG. TSG-6 controls transcription and activation of matrix metalloproteinase 1 in conjunctivochalasis. *Cornea*. 2012; 53(3):1372-1380.
- 300.** Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg AS, Fried SK. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004; 89(11):5577-5582.
- 301.** Innis SM. Dietary triacylglyceride structure and its role in infant nutrition. *Adv Nutr*. 2011; 12:275-283.
- 302.** Demmelmair H, Koletzko B. Lipids in human milk. *Best Pract and Res. Clin Endocrinol and Metab*. 2018; 32:57-68.
- 303.** Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids*. 1999; 34:1243-1271
- 304.** Lopez-Lopez A, Lopez-Sabater MC, Campoy-Folgozo C, Rivero-Urgell M, Castellote-Bargallo AI. Fatty acid and sn-2 fatty acid composition in human milk from Granada (Spain) and in infant formulas. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56:1242-1254.
- 305.** Panagos PG, Vishwanathan R, Penfield-Cyr A, Matthan NR, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Sen S. Breastmilk from obese mothers has pro-inflammatory properties and decreased neuroprotective factors. *J Perinatol* 2016; 36(4):284-290.
- 306.** Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol. Chem*. 2001; 276:16683-16689
- 307.** Nishimura RY, Castro GS, Jordao AA Jr, Sartorelli DS. Breast milk fatty acid composition of women living far from the coastal area in Brazil. *J Pediatr*. 2013; 89:263-268.
- 308.** Koletzko B, Rodriguez -Palmero M, Demmelmair H, Fidler N, Jensen R, Sauerwald T. Physiological aspects of human milk lipids. *Early Hum Dev* 2001; Suppl 65:3-18.
- 309.** Torres AG, Ney JG, Meneses F, Trugo NM. Polyunsaturated fatty acids and conjugated linoleic acid isomers in breastmilk are associated with plasman non-esterified and erythrocyte membrane fatty acid composition in lactating women. *Br J Nutr*. 2006; 95:517-524.
- 310.** Fidler N, Sauerwald T, Pohl A, Demmelmair H, Koletzko B: Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. *J lipid Res*. 2000; 41:1376-1383.
- 311.** Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo- Tuazon MA. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation

and infancy. Systematic review and practice recommendations from an Early Nutrition Academy Workshop. *Ann Nutr Metab* 2014; 65:49-80.

312. Wang P, Zhu F, Konstantopoulos K. Prostaglandin E2 induces interleukin-6 expression in human chondrocytes via cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF-kappaB activation, *American journal of physiology. Cell physiology* .

313. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. The role of the interleukin-6/gp130 signaling pathway in bone metabolism. *Vitamins and hormones*. 2006;74:341-55

314. Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and CAD correlate independently of obesity. *Int J Cardiol*. 2011; 146:452-454.

315. Miksztowicz V, Morales C, Barchuk M, Lopez G, Poveda R, Gelpi R, Schreier L, Rubio M, Berg G. Matrix metalloproteinase 2 and 9 activity increase in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15:135-143.

316. Mazar R, Friedmann-Morvinski D, Alsaigh T, Kleinfeld O, Kistler EB, Rousso-Noori L. Cleavage of the leptin receptor by matrix metalloproteinase-2 promotes leptin resistance and obesity in mice. *Sci Trans. Med*. 2018;10:455.

317. Dallas David C. Proteolytic Systems in Milk: Perspectives on the evolutionary function within the mammary gland and the infant. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2015; 20(10):133-147.

318. Manicone AM, Mc Guire JK. Matrix Metalloproteinases as modulators of inflammation. *Semin Cell Dev Biol*. 2008; 19(1),34-41.

319. Ra HJ, Parks WC. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. *Matrix Biol*. 2007; 8,587-596.

320. Newby AC, George SJ, Ismail Y, Johnson JL, Sala Newby GL, Thomas AC. Do metalloproteinases destabilize vulnerable atherosclerotic plaque? *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17,556-561

321. Lubetzky R, Mandel D, Mimouni FB, Herman L, Reich R, Reif S. MMP-2 and MMP-9 and their tissue inhibitor in preterm human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(2):210-212.

322. Ho T.Y, Rahman K.M., Camp ME, Wiley AA, Bartol FF, Bagnel CA. Timing and duration of nursing from birth affect neonatal porcine uterine matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase. *Domestic Animal Endocrinology*. 2017; 59:1-10.

323. Song B, Zhang H, Zhang S. Toll like receptor 2 mediates deposition of collagen I in adipose tissue of high fat diet-induced obese mice. *Mol-med Rep*. 2018; 17:5958-5963.

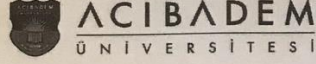
324. Boden G, Song W, Pashko L, Kresge K. In vivo effects of insulin and free fatty acids on matrix metalloproteinases in rat aorta. *Diabetes*. 2008; 57: 476-483

- 325.** TIMP1 Inhibition of occludin degradation in Caco-2 intestinal cells: a potential protective role in necrotizing enterocolitis.
- 326.** Wang W, Song X, Chen Y, Yuan F, Xu F, Zhang M, Tan K, Yang X, Yu X, Lv S: The long term influence of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with mild to moderate coronary artery lesions in a Chinese population: A Seven year follow up study. *Cardiology*. 2015; 132:151-158.
- 327.** Ries C. Cytokine functions of TIMP-1. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71:659-672.
- 328.** Boden G, Song WW. Effects of insulin and free fatty acids on matrix metalloproteinases. *Curr Diab Rep*. 2008; 8(39):239-242
- 329.** Matohick JA, London ED, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S, De Paoli AM. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2851-2854.
- 330.** Jacquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(4):1243-6.
- 331.** Koutcherov Y, Mai JK, Ashwell KW, Paxinos G. Organization of human hypothalamus in fetal development. *J Comp Neurol*. 2002; 446:301-24.
- 332.** Koutcherov Y, Mai JK, Paxinos G. Hypothalamus of the human fetus. *J Chem Neuroanat*. 2003; 26:253-70.
- 333.** Schwartz MW. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity*. 2006; 14:1-8.
- 334.** Schuster S, Hechler C, Gebauer C, Kiess W, Kratzsch J. Leptin in maternal serum and breastmilk: association with infants' body weight gain in a longitudinal study over 6 months of lactation. *Pediatr Res*. 2011;70:633-7.
- 335.** Palou A, Pico C. Leptin intake during lactation prevents obesity and affects food intake and food preferences in later life. *Apetite*. 2009; 52:249-252 .
- 336.** Savino F, Sardo A, Rossi L, Benetti S, Savino A, Silvestro S. Mother and infant body mass index. Breast milk leptin and their serum leptin values. *Nutrients*. 2016; 8(6):383.
- 337.** Cannon AM, Kakulas F, Hepworth AR, Lai CT, Hartmann PE, Geddes DT. The effects of leptin on breastfeeding behaviour. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 12:12340-12355.
- 338.** Liberale L, Bonaventura, Carbone F, Bertolotto M, Contini P, Scorpiano N, Camerini GB. Early reduction of matrix metalloproteinase-8 serum level is associated with leptin drop and predicts diabetes remission after bariatric surgery. *International Journal of Cardiology*. 2019
- 339.** Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and CAD correlate independently of obesity. *Int J Cardiol*. 2011; 146, 452-454.

- 340.** Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ, Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2008; 102, 1602-1607.
- 341.** Gallego –Colon E, Klych-Ratuszny A, Kosowska A, Garczorcz W, Aghdam M, Wozniak M, Francuz T ET AL. Exenatide modulates metalloproteinase expression in human cardiac smooth muscle cells via the exhibition of AKT signaling pathway. *Pharmacol Rep.* 2018; 70,178-183.
- 342.** Moon HS, Lee HG, seo JH, Chung CS, Guo DD, Kim TG, Choi YJ, Cho CS. Leptin-induced matrix metalloproteinase -2 secretion is suppressed by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 356, 955-956.
- 343.** Schram K, Wong MM, Palavinel R, No EK, Dixon IM, Sweeney G. Increased expression and cell surface localization of MT1-MMP plays a role in stimulation of MMP-2 activity by leptin in neonatal rat cardiac myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44,874-881.
- 344.** Leptin upregulates the pro-inflammatory response in human epidermal keratinocytes. *Arch Dermatol.* 2018; 310(4):351-362 .
- 345.** Hsu TH, Yue TC, Teng MS, Tzeng IS, Li CT, Tai PA, Huang KF, Chen CY. Ko YL. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration. *The Spine Journal.* 2019.

7. EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı



SAYI: ATADEK-2018/1
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Yrd Doç Dr Özlem Naciye Şahin , Prof. Dr. Muhittin Serdar,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Associations between proinflammatory cytokines and breast milk fatty acids and leptin levels from omega-3 supplemented lactating mothers**

Omega-3 kullanan laktasyondaki annelerin anne sütü proinflamatuvar sitokinleri ile yağ asitleri ve leptinin ilişkisi” başlıklı proje 11.01.2018 tarih 2018/1 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2018-1/23 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
ATADEK Başkanı

EK-2 Araştırmacı Tarafından Yapılan Bilgilendirme Formu

'Omega-3 kullanan laktasyondaki annelerin anne sütü pro-inflamatuar sitokinleri ile yağ asitleri ve leptinin ilişkisi " adlı alışma Yrd. Doç Dr. Özlem Naciye şahin tarafından gerçekleştirilecektir. Araştırma anne sütünün içeriğinde obezite ve inflamasyona neden olabilecek nedenleri incelemek amacı ile planlanmıştır. Bu araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmamayı tercih edebilir veya anketi doldururken sonlandırabilirsiniz. Anket ile toplanan bilgiler sadece bilimsel amaçlar için kullanılacaktır ve tamamı gizli tutulacaktır. Bu nedenle soruların tümüne doğru ve eksiksiz yanıt vermeniz büyük önem taşımaktadır. Çalışma sırasındaki masraflardan çalışmaya katılan birey sorumlu değildir; araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Çalışmaya hastanemiz Acıbadem Bodrum Hastanesine başvuran ve laktasyon döneminde olan annelerin katılması beklenmektedir. Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz sizinle ilgili ve bebeğinizle ilgili genel özelliklerinizi saptamak amacı ile bir anket formu doldurmanız beklenecektir. Anketteki sorular genel özellikleriniz, gebelikteki lmlerinizi, aileniz ve bebeğinizin doğum sonrası ölçüleri ile ilgili soruları içermektedir. Yine izniniz doğrultusunda 3 adet 2'şer ml lik anne sütü (hekim kontrolünde) alınacaktır. Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Çalışmada yaşanabilecek küçük riskler bulunmaktadır. Bunlar aşağıdaki gibidir:

Süt alınması sırasında oluşabilecek riskler 1-)Sütün pompa ile sağılması esnasında az bir acı duyulabilir. 2-)Anne sütünün alınması esnasında bir miktar sütün dökülmesi riski vardır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu çalışmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Anket 25 sorudan oluşmaktadır ve anketi doldurmak yaklaşık 10 dakika zamanınızı alacaktır. Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olursa aşağıdaki isimle iletişim kurabilirsiniz.

Sorumlu araştırmacının

nvanı, Adı Soyadı: Dok. Öğr. y. Özlem Naciye şahin

Telefon numarası:05054829707

EK-3 Aydınlatılmış Hasta Onam Formu

1.Aşağıda imzası olan ben " Omega-3 kullanan laktasyondaki annelerin anne sütü proinflamatuvar sitokinleri ile yağ asitleri ve leptinin ilişkisi" başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

2.Bu çalışmayı yürüten Dok. Öğr. Üy. Özlem Naciye Şahin çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istendiği ve istenmeyen bir durum ile karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.

3.Araştırmacı Dok Öğr. Üy. Özlem Naciye Şahin' e " Omega-3 kullanan laktasyondaki annelerin anne sütü proinflamatuvar sitokinleri ile yağ asitleri ve leptinin ilişkisi" çalışması ile ilgili her soruyu sorma fırsatı buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.

4.Araştırmacı Dok. Öğr. Üy. Özlem Naciye Şahin'e bilgilerin ayrıntılarını açıklamama, benimle ve bebeğimle ilgili sırları koruması şartıyla benimle bu çalışmayı yapmasına izin veriyorum.

5. Çalışma boyunca tüm kurallara uymayı, araştırmacı Dok. Öğr. Üy. Özlem Naciye Şahin ile tam bir uyum içinde çalışmayı ve konuyla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu aramayı kabul ediyorum.

6.Bu çalışma sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamamayı, yayın, rapor ve benzeri bilimsel dökümlerde kullanılmasını kabul ediyorum.

7.Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

Okudum ve onayladım

Katılımcının

Adı Soyadı: Araştırmacının



Ünvanı, Adı, Soyadı:

Dok. Öğr. Üy. Özlem Naciye Şahi

Tarih:

İmza:

Maternal omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in pregnancy decreases MMP-1 levels in breastmilk: a cross-sectional study

Ozlem Naciye Sahin^a , Aysel Ozpinar^b  and Muhittin Serdar^b

^aMedical Faculty, Department of Pediatrics, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey; ^bMedical Faculty, Department of Clinical Biochemistry, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Introduction: Anti-inflammatory properties of fish-oil are well known and suggested during pregnancy. MMP-1 is involved in inflammation and tissue remodelling. There have been studies focused on anti-inflammatory effect of maternal omega use on human milk while little is known about the effect of omega use on breastmilk proteases. Leptin is an important hormone that influences MMP levels in various tissues and exerts its metabolic effects. In our study we assessed the levels of MMP-1, TIMP-1, leptin, IL-6 and FA's including PUFA in breastmilk from women who used omega-3.

Materials and methods: Our study was a cross-sectional study included 67 (Group 1, $n=32$, omega user; Group 2 $n=35$, non-user) lactating women and their infant MMP-1, TIMP-1, leptin, IL-6 and FA's were evaluated in breastmilk of both groups. MMP-1, TIMP-1, IL-6 and leptin were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Breastmilk fatty acids were measured by gas chromatography flame ionisation detector (GC-FID).

Results: Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) levels in breastmilk were significantly lower in breastmilk from omega users (mean \pm SD, 0.455 ± 0.1) than non-users (mean \pm SD, 0.677 ± 0.289) ($p=.0001$). MMP-1 and omega 6:3 ratio were positively correlated ($r: 0.301$, $p=.01$). MMP levels were correlated with IL-6 (Pearson's $r: 0.411$, $p<.001$). MMP-1 and leptin levels were positively correlated ($r: .388$, $p=.001$).

Conclusion: MMP-1 levels in breastmilk, may be modified by maternal omega use in pregnancy which may help to redirect extracellular matrix remodelling and metabolic programming in early infancy.

ARTICLE HISTORY

Received 2 February 2020

Revised 4 June 2020

Accepted 20 August 2020

KEYWORDS

Metalloproteinase; omega; leptin; interleukin



Introduction

Maternal milk is nutritionally optimal and essential for the supply of bioactive components for the newborn. Perinatal nutrition may be linked to a significant number of chronic diseases and dynamic components of breastmilk may be preventive from adulthood pathologies.

Infant brain development is highly dependent on human milk fatty acids and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) are essential for this development [1]. Omega-3 fatty acid (FA) contribution to infant neurological development and prevention from various diseases have been studied previously [2]. In human milk and most of the formulas 50% of the calories are supplied as fat and more than 98% of the fat is triglycerides containing saturated, monounsaturated (MUFA) and PUFA esterified to glycerol [3–5].

MMP-1 is a collagenase and it degrades interstitial collagen I, II, III, other ECM and non-ECM molecules. MMP's functions in adipose tissue are, adipose tissue expansion, adipogenesis, angiogenesis and differentiation of the adipose tissue. Matrix metalloproteinases (MMP) take part in angiogenesis, proliferation, liver fibrosis, atherosclerosis, tumor growth and metastasis. MMP's best known role is extracellular matrix (ECM) remodeling. MMP's also have the ability to regulate transcription which may be important in metabolic programming [6]. The ECM biology is greatly affected by the balance between MMP's and their inhibitors, TIMPs.

Leptin is the product of the obesity (ob) gene, is a hormone from adipokine group. The main source of leptin is adipose tissue and its levels correlate with adipose tissue mass [7,8]. Leptin/leptin receptors system has a substantial contribution in signaling for

CONTACT Ozlem Naciye Sahin  ozlemnadyestansahin@yahoo.com  Medical Faculty, Department of Pediatrics, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Icerenkoy Kayisdagi Cad. No:32, Atasehir, Istanbul, 34752, Turkey
© 2020 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

adipose tissue accumulation in the periphery [9,10]. Leptin regulates food intake and energy consumption and is involved in ECM remodeling by MMP and TIMP expression in various tissues [11,12]. Leptin exerting its effects via MMP's, is also involved in remodeling of vascular tissue [13]. In a recent study, leptin levels have been shown to decrease after a bariatric surgery followed by a rapid fall in MMP levels shortly after [14]. Maternal high leptin have been found to induce the formation of neural circuits during intrauterin fetal life and control food intake and weight gain in adulthood. As fat mass is an indicative for breastmilk leptin and leptin is important in metabolic programming, failure of the management of intrauterin hyperleptinemic environment may program the fetus to be an individual with abnormal eating behavior and metabolic disorders.

Metabolic environment during fetal life can influence the risk of many pathologies in later life. Metabolic hormones and enzymes provided through breastmilk may aid to function in digestive tract of infant in the postnatal life. Leptin is synthesized in adipose tissue and influences MMP levels modulating its expression. In obese individuals leptin itself plays a pro-inflammatory role and it triggers production of inflammatory cytokines in brain, activates MMP's that contribute to tissue remodeling and protein degradation [15,16].

According to our literature review, the effect of gestational omega-3 supplementation on breastmilk MMP-1 and TIMP-1 are not known and studies on maternal omega-3 PUFA use in pregnancy and its associations with breastmilk FA and adipokines are limited with contradicting results. Therefore the present study was conducted to investigate the levels of MMP-1, TIMP-1, IL-6, leptin and FA's in women who used omega-3 PUFA in pregnancy.

Methods

Our study was a prospective cross-sectional study performed in Acibadem Bodrum Hospital, Mugla and ClinLab laboratory, Ankara, which belong to Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey. The study protocol was carried out in accordance with the 1989 revised Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of the Acibadem Mehmet Ali Aydinlar Medical Faculty.

The study was conducted in the pediatrics department of Acibadem Bodrum Hospital, Mugla with the lactating women and their babies who were born term and healthy, between March 2018 and march

2019. The participants of the study were recruited during pediatrcians office visit.

Sixty seven lactating women (Group 1, $n=32$, omega user; Group 2 $n=35$, non-user) and their infants who were born and were under follow up in Acibadem Bodrum Hospital were enrolled in this study. Participants were randomly chosen along with their infants at 4-24 weeks postpartum. They were asked to fill a questionnaire at pediatrics visit. In the questionnaire form, women were asked, the duration of gestation, maternal age (years), infant age (days), smoking status, existence of any acute or chronic disease, including gestational diabetes, medication, past medical history, use and dose of omega supplements during pregnancy, dietetic consumption of DHA and EPA, weight and length at conception, at delivery and at the time of breastmilk sampling. BMI's at conception, delivery and sampling were calculated and recorded.

Exclusion criteria

Women with acute or chronic diseases, under any medication other than omega supplements during pregnancy and who were smoking were excluded with their infants. Infants with history of major congenital heart disease, congenital metabolic disease, asphyxia, sepsis, severe respiratory distress syndrome, apnea or tachpnea, congenital pneumonia, small for gestational age (SGA) or large for gestational age (LGA), prematurity or postmaturity were excluded with their mothers. Sixty seven lactating women and their 67 infants were enrolled in the study. Thirty two healthy non-obese lactating women with history of omega use and their infants were the study group, while 35 healthy lactating women with comparable age and BMIs, without an history of omega use were the control group with their infants.

Collection of breastmilk

Six ml of whole milk was obtained from lactating mothers with a single extraction using electronic breast pump after at least 2-hour morning fast. Sampling was performed at hospital under supervision of a pediatric nurse in pediatrics department and were transferred to same hospitals laboratory fridge which is -80 degrees. After all the samples were collected they were transferred to Acibadem ClinLab laboratory, Ankara, with dry ice. Upon arrival to the clinic, portion of a homogenized whole milk was aliquoted and the remaining was centrifuged to separate lipid and whey.

MMP-1, TIMP-1, leptin, IL-6, FAs including n-3 and n-6 PUFAs were evaluated in breastmilk. Breastmilk MMP-1, TIMP-1, leptin and IL-6 levels were measured by ELISA method while breastmilk FAs were measured by gas chromatography flame ionization detector (GC-FID).

Serum fatty acid measurement

Agilent 7890A CG gas chromatography with FID was used (Agilent Technologies, Inc. USA). SPTM-2560 capillary column, 100 m × 0.25 mm × 0.2 m (catalog no.23362-U) was installed and conditioning process was carried out as recommended in the manual.

The breastmilk samples were thawed at 4°C 100 µl of IS working solution, 100 µl milk sample and 1 ml of 3N methanolic HCL were added into the 4 ml of glass vial. The vial was closed with a screw cap and allowed the transmethylation to proceed at 90°C for 4 h. After cooling the vials to room temperature, 2 ml hexane was added, the vials were closed again and vortexed for 10 s. The upper (hexane) layer was transferred to a glass tube and carefully evaporated the hexane with a gentle stream of nitrogen at room temperature. Finally, the residue was dissolved in 100 µl of hexane and the sample was transferred to a GC injection vial. One µL of sample was injected in split mode at 240°C with a 50:1 split ratio.

SFAs [C14:0 (myristic acid-MA), C16:0 (palmitic acid-PA), C18:0 (stearic acid-SA), C20:0 (arachidonic acid), C22:0 (behenic acid), C24:0 (lignoceric acid)], monounsaturated fatty acids (MUFAs) [C16:1, C24:1], ω-3 PUFAs [C20:5 ω-3 (EPA), C22:6 ω-3 (docosahexaenoic acid-DHA), ω-6 FAs [C18:2 ω-6 (linoleic acid-LA), C20:4 ω-6 (AA), C20:3 ω-6], ω-9 FAs [C18:1 ω-9 (oleic acid-OA), C22:1 ω (erucic acid)] levels and EPA/AA and ω-3/ω-6 ratios of both mature breastmilk were evaluated in our study.

IL-6 and leptin measurement

IL-6 (Elabscience Human IL-6 Ready-SET-Go kit) and leptin (KAP228, DIALsource ImmunoAssays S.A. – Rue du Bosquet, Belgium) were analyzed by ELISA method as defined in the manual of the manufacturer.

Statistical analysis

Statistical analysis for the validation experiments (means, medians, range, standard deviations, significance of group differences and linear regression) were evaluated using IBM SPSS software (release 19.0, SPSS,

Inc., Chicago, IL, USA) normality test for the distribution of population was assessed by Shapiro Wilk test. Between-group comparisons were performed with Student's *t* test. *p* values < .95. Spearman and Pearson tests were used for correlation analysis.

Ethics

Informed consent was obtained to be eligible for enrollment into the study. The study was performed according to the rules of the Ethics Committee of Acibadem Mehmet Ali Aydinlar Medical Faculty, Turkey and was approved by Acibadem Mehmet Ali Aydinlar Ethics Committee in 11.01.2018 by trial registry number 2018-1/23. The authors report no declaration of interest.

Results

Thirty-two lactating women who used omega supplements and their 32 infants were enrolled as study group, while age and BMI matched 35 lactating women and their 35 infants were the control group. Infants age ranged from 30 days to 180 days. Breastmilk from omega users and non-users were evaluated for MMP-1, TIMP-1, leptin, FA's and IL-6 level. MMP-1 levels in breastmilk were significantly lower in breastmilk from omega users than non-users. There was a significant negative correlation between MMP-1 levels and eicosapentaenoic acid (EPA) (Pearson's *r*: -0.360, *p* = .002) and also there was a significant negative correlation between MMP-1 and docosahexaenoic acid (DHA) levels (*r*: -0.356; *p* = .003). The duration of omega use was negatively correlated with MMP-1 levels significantly (*r*: -0.423; *p* < .001). MMP-1 and C:18 levels were negatively correlated. (*p* < .001). MMP-1 levels and omega 6:3 ratio were positively correlated as expected; (*r*: 0.301; *p* = .01). MMP-1 levels were also significantly correlated with IL-6 (*r*: 0.411; *p* < .001). Breastmilk MMP-1 levels and leptin were positively correlated (*r*: 0.388; *p* = .001). Leptin was significantly lower in omega users compared to the breastmilk from non-users (*p* < .05). (Figure 1). Omega-3 level in breastmilk samples from non-users was significantly lower when compared to samples from users; (*p* < .01), respectively. There was a significant negative correlation between breastmilk leptin and gestational weight gain (BMI change 1); (*r*: 0.284; *p* = .020) (Figure 2). Omega 6:3 ratio was lower in breastmilk samples from omega users (1.21 ± 1.67) when compared to non-users (*p* < .001) (Figure 3). As expected breastmilk DHA levels were significantly increased in omega

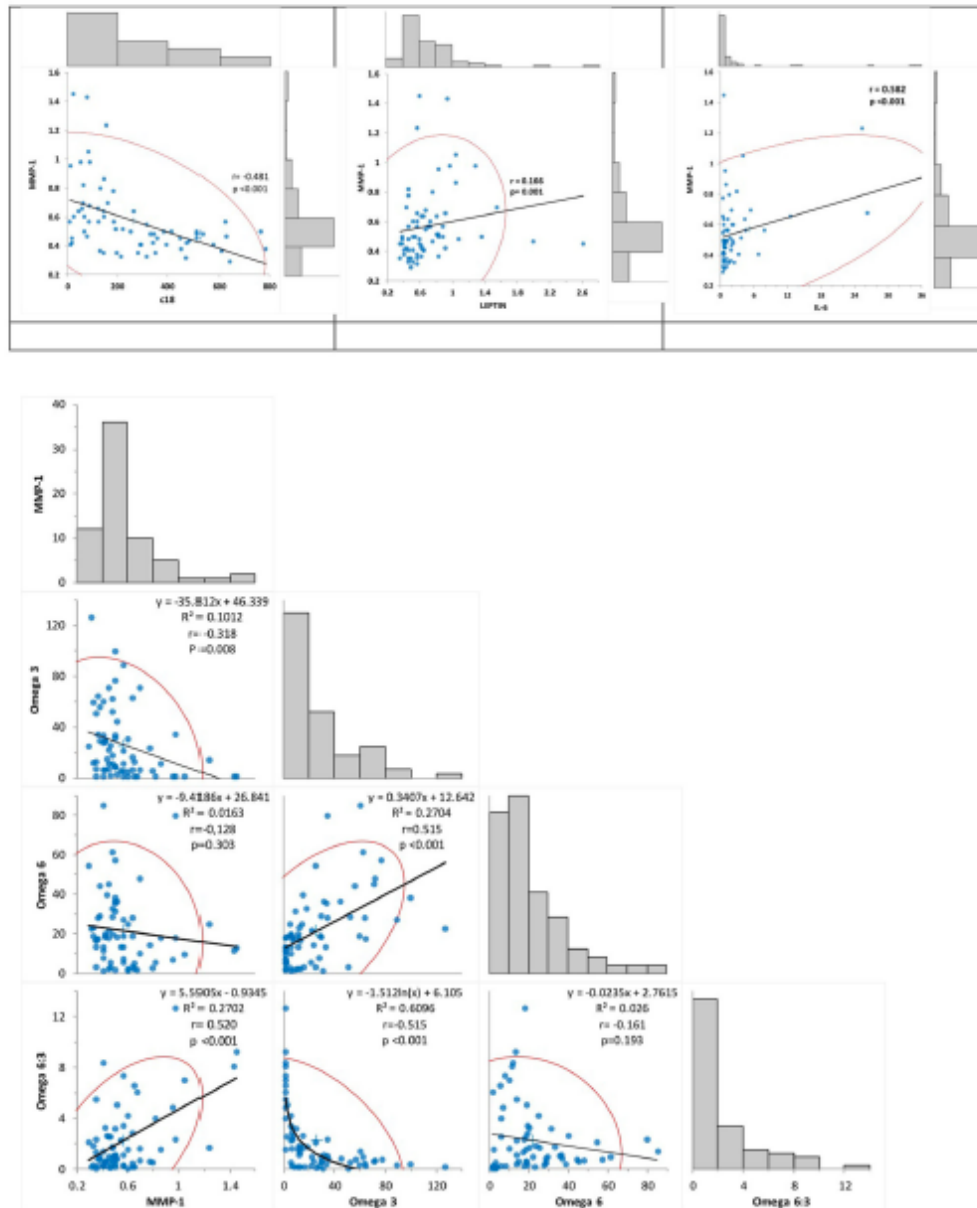


Figure 1. Correlations of MMP-1 and leptin, MMP-1 and IL-6, MMP-1 and C18, MMP-1 and omega-3-6 fatty acids.

users, when compared to non-users and EPA levels were significantly increased in omega users when compared to non-users (Table 1). Meanwhile no significant difference was observed between group 1 and group 2, BMI ratio1, BMI ratio2, and BMI ratio3 (Table 1). Omega users and non-users demographic

characteristics regarding marital status, education status of parents, type of delivery and smoking status did not reveal any statistical significance (Table 2). Total lactation duration in whole lifetime in lactating mothers was 238.4 ± 297.7 days. There was a significant negative correlation between IL-6 levels in breastmilk

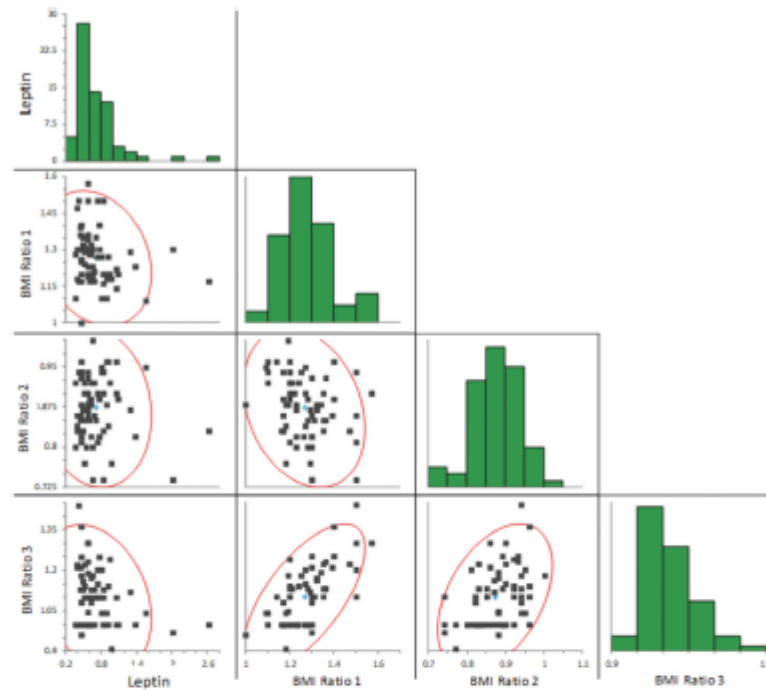


Figure 2. Correlations of leptin and BMI change ratios.

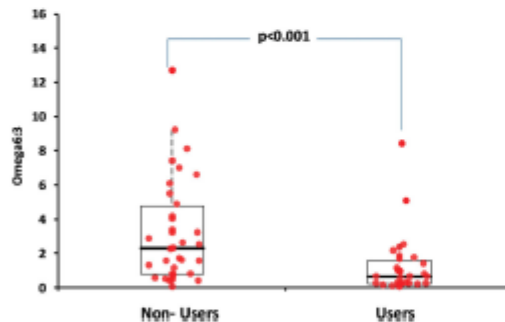


Figure 3. Omega 6:3 ratio in omega-3 fatty acid users and non-users.

and total lactation duration in whole lifetime. C:18FA and IL-6 levels were negatively correlated ($r = -0.253$; $p = .04$). Also there was a negative significant association between C:18 and omega 6:3 ($r = -0.277$; $p = .024$).

Discussion

Breastmilk has long been considered as the gold standard for infant nutrition and essential for the

development of immune system in newborn [17]. The growing body of evidence suggests that dietary intake of LCPUFA early in life could influence immune development and health outcomes. Mechanisms of action of LC-PUFA on the targets that LC-PUFA exerts its influence during initial immune development and resulting clinical conditions remains unclear. Studies on maternal omega use and its association with breastmilk MMP-1, fatty acids, leptin and IL-6 are limited and studies that focus on interrelationships between leptin and IL-6 have contradicting results. According to our knowledge there is no reported study investigating maternal omega use and its effect on breastmilk MMP-1 and TIMP-1; thus, we consider this to be the first study in this regard. Therefore in this present study we evaluated breastmilk MMP-1, TIMP-1, leptin, IL-6, fatty acids levels including omega-3 PUFA's in lactating women who used omega-3 PUFA supplements during pregnancy.

Matrix metalloproteinases have been found to play a key role in extracellular matrix degradation and tissue remodeling and peptidomic analysis have revealed that milk proteases actively break down proteins in human infant's gastrointestinal tract pointing out to their evolutionary role [18,19].

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of women who used omega supplementation during pregnancy and control group.

	Omega users (n=32)	Non-users (n=35)	p
MMP-1 (ng/mL)	0.44(0.38–0.81)	0.59(0.48–0.50)	.0001
Median(IQR)			
IL-6 (ng/mL)	0.89(0.57–1.91)	1.32(0.63–4.3)	.0276
Median (IQR)			
Omega 3 (ng/mL)	25.37(11.85–55.82)	6.56(1.40–31.37)	.0045
Median (IQR)			
Omega 6:3 ratio	0.66(0.26–1.57)	2.32(0.79–4.77)	.0003
Median (IQR)			
Leptin (ng/mL)	0.56 (0.46–0.82)	0.62(0.56–0.83)	.92
Median (IQR)			
DHA (ng/mL)	252(62–264)	0.00	<.001
Median (IQR)			
EPA (ng/mL)	384(125–396)	0.00	<.001
Median (IQR)			
BMI change 1 (BMI at delivery/BMI at conception)	1.27 ± 0.09	1.25 ± 0.12	0.509
Mean ± SD			
BMI change 2 (BMI at breastmilk sampling/BMI at delivery)	0.86 ± 0.06	0.88 ± 0.07	.07
Mean ± SD			
Maternal age (years)	33.13 ± 3.64	33.17 ± 3.99	.961
Mean ± SD			
Infant age at sampling (days)	46.5 ± 3.5	45 ± 3.4	.66
Mean ± SD			

Values are mean ± standard deviations, and median, IQR (inter quartile range).

Table 2. Demographic characteristics of women under omega supplementation during pregnancy and control group.

Variables	Omega use during pregnancy		p
	Users (n=32)	Non-users (n=35)	
Marital status			
Married	32 (100)	35 (100)	–
Mothers education			.054
Undergraduate	4 (12)	12 (34.3)	
Graduate	26 (81)	23 (65.79)	
Master degree	1 (3.1)	0 (0.0)	
pHD	1 (3.1)	0 (0.0)	
Fathers education			.246
Undergraduate	9 (59)	15 (42.9)	
Graduate	22 (91)	19 (54)	
Master degree	0	1 (2.9)	
pHD	1 (3.1)	0 (0.0)	
Delivery			.464
Cesarean	27 (84.4)	32 (91.4)	
Vaginal	5 (15.6)	3 (8.6)	
Smoking status			0.137
Smoker	3 (9.4)	8 (22.9)	
Non-smoker	29 (90.6)	27 (77.1)	

Values are n (%).

They have been identified more abundant in pre-term milk aiding the digestion of BM proteins [20]. However increased milk protease activity across lactation can lead to premature degradation of bioactive proteins (e.g. Lactoferrin and immunoglobulins) and bioactive peptides (antimicrobials and opioids).

Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid (DHA) are two well known fatty acids that are immune modulators. Omega-3FA have been reported to significantly decrease levels of MMP-2, -3, 9 and -13 [21–23]. In another study, omega-3 use have been found to lower UV induced MMP-1 levels and in the

same study EPA had been considered as a potential agent for prevention of skin aging [24]. In our study women who used omega supplements during pregnancy had significantly lower breast milk MMP-1 levels which may indicate that omega use during pregnancy may protect the infant from overdigestion of beneficial proteins which should be studied further.

In previous studies, MMP activity has been found to increase with high IL-6 levels causing articular degradation [25,26]. In our study MMP-1 and IL-6 levels were positively correlated indicating that inflammatory status of breastmilk may stimulate protein degradation in breastmilk or gastrointestinal system of the infant.

High levels of MMPs play an important role in the pathophysiology of various disorders such that in epicardial adipose tissue from individuals with coronary artery disease, elevated levels of MMP-1 have been reported confirming the inflammatory profile of epicardial adipose tissue in coronary artery disease patients [27,28]. As leptin is an indicator of maternal fat mass and increases in parallel with MMP-1 levels, the consequences of high breastmilk leptin and maternal obesity on pediatric cardiovascular health should be a studied in depth with a better understanding of MMP's effect on various tissues.

In previous studies, animals under high fat diet showed increased hypothalamic MMP activity and increased plasma leptin levels. Also in animal models, MMP-2 have been found high in adipose tissue of obese animals. In this study it was suggested that high leptin concentrations accompanying

hypothalamic inflammation might cause elevated expression and activation of MMP-2 which cleaves the leptin receptor as a mechanism for leptin resistance [29]. In our study breastmilk MMP-1 levels were correlated with breastmilk leptin levels and other breastmilk inflammatory markers, IL-6, omega 6:3 ratio (Figure 1). In our opinion, omega use during pregnancy lowering MMP levels and other inflammatory markers, may redirect the MMP circuitry in maternal and infantile hypothalamus and may be protective for infant in adulthood leptin resistance and obesity which should be studied further.

In previous studies, proteases in breastmilk have been found to be evolutionarily advantageous for it aids the protein digestion in infant gastrointestinal system [30]. In our study MMP-1 levels were found correlated with leptin levels in breastmilk which may indicate that lipid and protein metabolism may be directed in an equilibrium. As infants of hyperleptinemic obese mothers would have higher breastmilk leptin levels, protein degradation would be more prominent in the GIS of those infants born from obese mothers.

Electrophilic fatty acids have been found to transduce the vessel remodeling promoted by MMP expression and activity that include inflammatory cytokines, reactive oxygen species and hemodynamic stresses [31]. A core aspect of various inflammatory and degenerative disease is the dysregulation of MMP activity, a consequence of a compromised proteolytic balance arising from increased MMP expression [32]. Degradation of matrix proteins by MMPs have been found to be associated with plaque instability and rupture [33]. The inverse association of breastmilk C:18 and MMP-1 in our study may indicate that breastmilk C:18 levels may play a critical protective role in pediatric cardiovascular health in early life which should be studied further.

In previous studies it has been shown that, exposure to high concentrations of IL-6 has been found to enhance leptin production in human adipose tissue [34]. In our study we could not find any association between breastmilk IL-6 and breastmilk leptin while overweight and obese adults have been shown to have increased plasma levels of IL-6 in previous studies [35]. In our opinion this may be due to a mechanism that protects infant metabolism from inflammatory properties of breastmilk in healthy individuals.

TIMP-1 was found to serve as a promising biomarker to predict the outcomes of patients with mild to moderate coronary artery lesions independent of

inhibiting MMP activity [36]. TIMP-1 also modulates a broad range of biological processes including cell growth, proliferation, apoptosis, migration and angiogenesis by inducing signaling cascades which are also independent from MMP activity [37]. In our study TIMP-1 levels did not show any correlation with MMP-1 levels indicating that MMP-1 levels may not be controlled by TIMP-1 in human breastmilk. As TIMP-1 seems not to have any suppressive effects over MMP-1 levels in breast milk, dose of omega use during pregnancy may be critically important for breastmilk proteolytic functions. Infants with increased breastmilk leptin levels had increased MMP-1 levels indicating that obesogenic medium in very early life may trigger proteolysis. As higher levels of inflammatory markers in breastmilk cause a subsequent increase in MMP-1 levels, the MMP-1 levels effecting infant hypothalamic circuitry may also influence the programming of tissue remodeling in early infancy. As MMP-1 is involved in adipogenesis, angiogenesis, expansion and differentiation in adipose tissue, omega-3 PUFA use in pregnancy may be important in prevention of adulthood obesity beginning from lactation. More studies are needed to assess the longitudinal effects of omega use on MMP-1 through lactation and its potential preventive effects for infant health.

Conclusion

As breastmilk MMP-1 levels could be modified by maternal omega use during pregnancy, leptin effects *via* MMP's may be redirected or programmed during gestation. As breastmilk proteins, proteases and anti-proteinases play an evolutionary role and are present in a certain balance, omega-3 fatty acids may be future game changers in infant metabolic programming. More studies are needed to assess the programmable and evolutionary role of MMPs in human breastmilk and its effect on infant health

This study was approved by Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Ethics Committee in 11.01.2018 by trial registry number 2018-1/23.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

ORCID

Ozlem Naciye Sahin  <http://orcid.org/0000-0003-1735-019X>
Aysel Ozpınar  <http://orcid.org/0000-0002-7399-4929>

References

- [1] Kverka M, Burianova J, Lodinova-Zadnikova R, et al. Cytokine profiling in human colostrum and milk by protein array. *Clin Chem*. 2007;53(5):955–962.
- [2] Carlson SJ, Fallon EM, Kalish BT, et al. The role of the ω -3 fatty acid DHA in the human life cycle. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(1):15–22.
- [3] Manson WG, Weaver LT. Fat digestion in the neonate. *Arch Dis Child*. 1997;76(3):F206–F211.
- [4] Giovanni M, Riva E, Agostoni C. Fatty acids in pediatric nutrition. *Pediatr Clin North Am*. 1995;42(4):861–877.
- [5] Small DM. The effects of glyceride structure on absorption and metabolism. *Annu Rev Nutr*. 1991;11:413–434.
- [6] Xie Y, Mustafa A, Yezhan A, et al. Nuclear matrix metalloproteinases functions resemble the evolution from the intercellular to the extracellular compartment. *Cell Death Discov*. 2017;3:17036.
- [7] Otto-Buczowska E, Chobot A. Role of ghrelin and leptin in the regulation of carbohydrate metabolism. Part II. Leptin. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2012;66:799–803.
- [8] Gordon P, Gavrilova O. The clinical uses of leptin. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3(6):655–659.
- [9] Yis U, Ozturk Y, Sisman AR, et al. The relation of serum ghrelin, leptin and insulin levels to the growth patterns and feeding characteristics in breast-fed versus formula-fed infants. *Turk J Pediatr*. 2010;52:35–41.
- [10] Martos-Moreno GA, Barrios V, Saenz de Pipaon M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(3):381–389.
- [11] Moon HS, Lee HG, Seo JH, et al. Leptin-induced matrix metalloproteinase-2 secretion is suppressed by trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;356(4):955–956.
- [12] Schram K, Wong MM, Palanivel R, et al. Increased expression and cell surface localization of MT1-MMP plays a role in stimulation of MMP-2 activity by leptin in neonatal rat cardiac myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(5):874–881.
- [13] Liu R, Chen B, Chen J, et al. Leptin upregulates smooth muscle cell expression of MMP-9 to promote plaque destabilization by activating AP-1 via the leptin receptor/MAPK/ERK signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):5327–5333.
- [14] Liberale L, Bonaventura A, Carbone F, et al. Early reduction of matrix metalloproteinase-8 serum levels is associated with leptin drop and predicts diabetes remission after bariatric surgery. *Int J Cardiol*. 2017;245:257–262.
- [15] Lafrance V, Inoue W, Kan B, et al. Leptin modulates cell morphology and cytokine release in microglia. *Brain Behav Immun*. 2010;24:350–365.
- [16] Hui W, Litherland GJ, Elias MS, et al. Leptin produced by joint White adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):455–462.
- [17] Berenhauer AC, Pinheiro do Prado AC, Da Silva RC, Gioielli LA, et al. Fatty acid composition in preterm and term breast milk. *Int J Food Sci Nutr*. 2012; 63(3): 318–325.
- [18] Holton TA, Vijayakumar V, Dallas DC, et al. Following the digestion of milk proteins from mother to baby. *J Proteome Res*. 2014;13(12):5777–5783.
- [19] Dallas DC, Underwood MA, Zivkovic AM, et al. Digestion of protein in premature and term infants. *J Nutr Disord Ther*. 2012;2(3):112–121.
- [20] Lubetzky R, Mandel D, Mimouni FB, et al. MMP-2 and MMP-9 and their tissue inhibitor in preterm human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):210–212.
- [21] Curtis CL, Rees SG, Cramp J, et al. Effects of n-3 fatty acids on cartilage metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2002; 61(3):381–389.
- [22] Harris MA, Hansen RA, Vidsudhiphan P, et al. Effects of conjugated linoleic acids and docosahexaenoic acid on rat liver and reproductive tissue fatty acids, prostaglandins and matrix metalloproteinase production. *Prostaglandins Leucotrienes Essential Fatty Acids*. 2001;65(1):23–29.
- [23] McCabe AJ, Wallace J, Gilmore WS, et al. The effect of eicosapentaenoic acid on matrix metalloproteinase gene expression. *Lipids*. 1999;34(51):S217–S218.
- [24] Kim HH, Shin CM, Park CH, et al. Eicosapentaenoic acid inhibits UV-induced MMP-1 expression in human dermal fibroblasts. *J Lipid Res*. 2005;46(8):1712–1720.
- [25] Wang P, Zhu F, Konstantopoulos K. Prostaglandin E2 induces interleukin-6 expression in human chondrocytes via cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF-kappaB activation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298(6):C1445–C1456.
- [26] Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, et al. The role of the interleukin-6/gp130 signaling pathway in bone metabolism. *Vitam Horm*. 2006;74:341–355.
- [27] Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, et al. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol*. 2011;146(3):452–454.
- [28] Miksztowicz V, Morales C, Barchuk M, et al. Metalloproteinase 2 and 9 activity increase in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(2):135–143.
- [29] Mazar R, Friedmann-Morvinski D, Alsaigh T, Kleinfeld O, et al. Cleavage of the leptin receptor by matrix metalloproteinase-2 promotes leptin resistance and obesity in mice. *Sci Transl Med*. 2018;10(455): eaah6324.
- [30] Dallas DC, Murray NM, Gan J. Proteolytic systems in milk: perspectives on the evolutionary function within the mammary gland and the infant. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2015;20(3–4):133–147.
- [31] Manicone AM, Mc Guire JK. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Semin Cell Dev Biol*. 2008;19(1):34–41.
- [32] Ra HJ, Parks WC. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. *Matrix Biol*. 2007;26(8):587–596.
- [33] Newby AC, George SJ, Ismail Y, et al. Do metalloproteinases destabilize vulnerable atherosclerotic plaque?. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:556–561.

- [34] Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, et al. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5577-5582.
- [35] Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69(1):29-35.
- [36] Wang W, Song X, Chen Y, et al. The long-term influence of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with mild to moderate coronary artery lesions in a Chinese population: a 7-year follow-up study. *Cardiology.* 2015;132(3): 151-158.
- [37] Ries C. Cytokine functions of TIMP-1. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(4):659-672.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Özlem Naciye	Soyadı	Şahin
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	14.05.1977
Uyruğu	T.C	Telefon	05054829707
E-mail	ozlemnaciyeatansahin@yahoo.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun olduğu kurum adı	Mezuniyet yılı
Doktora/Uzmanlık	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. Ve Hast ABD	2006
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2001
Lise	ISTEK Vakfı Özel Semiha Şakir Lisesi	1995

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Yıl
Doç. Dr.	Acıbadem Üniv Tıp Fakültesi Çocuk Sağ ve Hast ABD	2018-
Dok. Öğr. Üy.	Acıbadem Üniv Tıp Fakültesi Çocuk Sağ ve Hast ABD	2017-2018
Öğretim Görevlisi	Acıbadem Üniv Tıp Fak Çocuk Sağ ve Hast ABD	2015-2017
Uzman Doktor	Acıbadem Bodrum Hastanesi	2012-2015
Uzman Doktor	Özel Bodrum Hastanesi	2011-2012
Öğretim görevlisi	Ege Üniv. Tıp Fak. Çocuk Solunum ve Allerji Bilim Dalı	2010-2011
Uzman Doktor (Mecburi hizmet)	Bodrum Devlet Hastanesi	2007-2010

Yabancı Dilleri

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
Almanca	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	IELTS	YDS
86	7.5	72.5

	Sayısal		
ALES Puanı	66.345		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
SPSS	Çok iyi

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/ Ödülleri

A. Uluslararası Yayınlar

- A1.** Sahin ON, Ozpinar M, Serdar M. Maternal omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in pregnancy decreases MMP-1 levels in breastmilk: a cross-sectional study. published online 20.09.2020, DOI10.1080/14767058.2020.1814241
- A2.** Ucal Y, **Sahin ON**, Serdar M, Blount B, Kumru P, Muhcu M, Eroglu M, Akin C, Yildirim Keles Z, Turam C, Valentin-Blasini L, Morel-Espinosa M, Serteser M, Unsal I, Ozpinar A. Exposure to perchlorate in lactating women and its associations with newborn thyroid stimulating hormone. *Frontiers in Endocrinol.* 2018 Jul 3;9:348. doi: 10.3389/fendo.2018.00348.
- A3.** **Şahin Özlem Naciye**, Serdar Muhittin, Serteser Mustafa, Ünsal İbrahim, Özpınar Aysel . Vitamin D levels and parathyroid hormone variations of children living in a subtropical climate: a data mining study. *Ital J Pediatr.* 2018 Mar 21;44(1):40. doi: 10.1186/s13052-018-0479-8.
- A4.** Özkınay Ferda, Atik Tahir, Işık Esra, Görmez Zeliha, Sağıroğlu Mahmut, **Atan Şahin Özlem**, Çorduk Nergül, Onay Hüseyin. A further family of Stromme syndrome carrying CENPF mutation. *Am J Med Genet A.* 2017 Jun;173(6):1668-1672. doi: 10.1002/ajmg.a.38173.
- A5.** **Atan Şahin Özlem**, Göksen Damla, Özpınar Aysel, Serdar Muhittin, Onay Hüseyin. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2017 Apr; 6(3): 159-171. doi: 10.1530/EC-16-0110.
- A6.** **Atan Özlem**, Küçükçelebi Ahmet, Atik Tahir, Özkınay Ferda. Mannose binding lectin codon 54 polymorphism and susceptibility to recurrent respiratory tract infections in children: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Feb;81:41-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.11.029.
- A7.** **Atan Şahin Özlem**, Keçecioglu Nuray, Serdar Muhittin, Özpınar Aysel. The association of residential mold exposure and adenotonsillar hypertrophy in children living in damp environments. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Sep;88:233-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.07.018.
- A8.** Rashnonejad Afroz, Onay Hüseyin, Atik Tahir, **Atan Şahin Özlem**, Gökben Sarenur, Tekgül Hasan, Özkınay Ferda. Molecular Genetic Analysis of Survival Motor Neuron Gene in 460 Turkish Cases with Suspicious Spinal Muscular Atrophy Disease. *Iran J Child Neurol.* 2016 Fall;10(4):30-35.

- A9.** **Atan Özlem**, Küçükçelebi Ahmet, Özman Çavgın. Iatrogenic cutaneous sinus tract of dental origin:Case Report. The Journal of Pediatric Research 2015; 2(2), 96-98, doi: 10.4274/jpr.96158
- A10.** **Özlem Naciye Atan Şahin**, Atik Tahir, Çoğulu Özgür, Özkinay Ferda. The Spectrum of Clinical Features Associated with Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome. Genetic Counseling 2015;26(2):249-251
- A11.** **Atan Şahin Özlem Naciye**, Atik Tahir, Özkinay Ferda. Congenital Absence of Portal Vein in a Child With Turner Syndrome. Genetic Counseling 2015;26;353-357.
- A12.** **Atan Özlem**, Gülen Figen. Approach to Common Cold in Children.Journal Of Pediatric Research, 2015;2(1):1-6 **doi:** 10.4274/jpr.02486
- A13.** **Atan Özlem**, Aksu Güzide, Özgenç Funda, Akman Aşık Sezin , Karaca Edeer Neslihan , Sertöz Rüçhan, Yağcı Raşit Vural, Kütükçüler Necil. Determination of intracellular Th1/Th2 type cytokines in lymphocytes of chronic hepatitis B patients treated with interferon-alpha. Turk J Gastroenterol. 2010 Dec;21(4):401-10.
- A14.** Kütükçüler Necil, Karaca Edeer Neslihan, **Demircioğlu Özlem**, Aksu Güzide. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Mar;18(2):167-73. **doi:**10.1111/j.1399-3038.2006.00491.x
- A15.** Karapınar Bülent, Yılmaz Deniz, Vardar Fadıl, Demircioğlu Özlem, Aydınok Yeşim. Unusual presentation of brucellosis in a child: acute blindness. Acta Paediatr. 2005 Mar;94(3):378-80.

B. Uluslararası sözlü bildiriler

- B1.** Maternal omega use in pregnancy decreases IL-6 levels in breastmilk. **Özlem Naciye Sahin**, Aysel Özpınar, muhittin Serdar. Excellence in Pediatrics Congress, 4-7 December 2019 , Copenhagen, Denmark
- B2.** Mutation spectrum in Turkish NF1 patients. Huseyin Onay, **Ozlem Atan Sahin**, Esra Isık, Aslı Ece Solmaz, Tahir Atik, Ferda Ozkinay. 10th excellence in pediatrics conference 6-8 December 2018 , Prague
- B3.** Seasonal vitamin D level and parathyroid hormone variations of 90046 children living in a subtropical climate. **Özlem Naciye Şahin**, Muhittin Serdar, Aysel Özpınar. 9th Excellence in paediatrics conference, 9-12 december 2017, Vienne , Austria

- B4.** **Atan Şahin Özlem**, Göksen Damla, Özpınar Aysel, Serdar Muhittin, Onay Hüseyin. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis. 8th Excellence in Pediatrics Conference. 8-10 December 2016, London, UK
- B5.** **Atan Şahin Özlem**, Ucal Yasemin, Serdar Muhittin, Blount Benjamin, Kumru Pınar, Muhcu Murat, Eroglu Mustafa, Akın Cansu, Yıldırım Keles Zeynep, Turam Cem, Valentin Liza, Morel Espinosa. Exposure to Perchlorate in lactating women and its associations with newborn health: Are newborns protected against NIS inhibitors in the first days of their lives? 8th Excellence in Pediatrics Conference. 8-10 December 2016, London, UK
- B6.** Ece Ashi, Onay Hüseyin, **Atan Özlem**, Atik Tahir, Özkınay Ferda. Next generation sequencing revealed a novel nonsense mutation involving LEPRE1 in a family with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. 12 th ISDS Meeting, 29 July-1 August 2015, Istanbul, Turkey
- B7.** **Demircioğlu Özlem**. A Case of Robinow Syndrome. European Journal of Human Genetics Congress, 12-15 June, 2004, Munich, Germany.
- B8.** Preliminary information on impact of perchlorate exposure on thyroid function. M Serdar, Blount B, Kumru p, Muhcu M, Eroglu M, Akin C, Z Yıldırım Keleş, Y Ucal, C turam, L Valentin, M Morel Espinosa, **O Atan**, M Serteser, I Unsal, A Ozpınar. American Thyroid association conference 2016
- B9.** Is there a relation between zinc levels and adenoid hypertrophy, vitamin D levels, allergy status and recurrent respiratory system infections in children. **Özlem Naciye Sahin**, Muhittin Serdar, Aysel Ozpınar. 6th national, 1st international pediatric nursery congress. 27-29 november 2017, Antalya, Turkey
- B10.** Infants benefits of high omega-diet in pregnancy. **Ozlem Atan Sahin**. 1st international, 2nd National Women Health and Nursery Congress, Istanbul, Turkey, 2018.
- B11.** Influenza vaccination status in caregivers of children with history of lower respiratory tract infection in last 5 years. **Ozlem Atan Sahin**. 7th International Trakya Family Medicine Congress, Edirne, Turkey, 2018.
- B12.** School attendance and gaining speech abilities after adenoidectomy in preschool children. 2nd International Pediatric Intervention in Early Childhood Congress, Istanbul, Turkey, 2018.

B1.2 Ulusal kongrelerde sunulan sözlü bildiriler

B1.2.1.Evaluation of interferon alfa by intracellular cytokine levels in children with hepatitis B. G Aksu, **Özlem Demircioğlu**(former surname), F Ozgenç, B Dikici, SA Akman, RV Yağcı, N Kütükçüler. 18 th National Immunology Congress. 2005

B1.2.2 Serum IgE spesifik IgE ve deri karmaşası. 18. Ulusal allerji ve klinik immünoloji kongresi 2010.

B1.2.3A Case with ligneous conjunctivitis and allergy. **Atan Sahin O**, Gulen F, Egrilmez S, Karaca Emin, Demir E, Tanaç R, Schuster . 8th National Congress on Pediatric Allergy Asthma and Respiratory Tract. 2013

B1.2.4 Diagnosis in haemorrhagic bullous lesion:Schonlein Vasculitis **Özlem Naciye Atan Şahin**, Yeşim Tekin, Figen Gülen, M Hakan Poyrazoğlu, Ruhan Düşünsel. 8th National Congress on pediatric allergy asthma and respiratory tract 2013.

1.2.5 Chlamydia Pneumonia:The responsible microorganism in meningoencephalitis and pneumoniae. **Özlem Naciye Sahin**, Figen Gulen, Fadıl Vardar. 8th national congress on pediatric allergy, asthma and respiratory tract 2013.

1.2.6 A child with sinusitis mimicking preceptal cellulitis. Retrograde entry of air in lacrimal duct. **Özlem Atan Şahin**, Selma Şal, Teoman Özek, Alp Korkut Perçin, Figen Gülen. 8th Egean Child health and diseases congress, 2014

1.2.7 Molecular genetic analysis results in 10 children with Canavan disease. 3 rd national pediatric genetic symposium 2017, Antalya.

1.2.8 Dental health in children with hepatic insufficiency 6. The 10th National pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition congress, 2004

1.2.9 A novel mutation in case of Fraser Syndrome 14th pediatrics congress in Uludağ, December 2018 .

C.Chapters in books

- C2.1.** Principles of Allergy Skin Testing. Ozlem Naciye Sahin, Cemal Cingi, Jennifer Derebery. Springer Nature Switzerland AG 2020. C Cingi, N Bayar Muluk(eds), *All Around The Nose*,https://doi.org/10.1007/978-3-030-21217-9_15
- C2.2.** Acute urticarial and angioedema. Gülen Figen, **Atan Şahin Özlem**. Approach to Peadiatric Emergency Book Vol.1 2012
- C2.3.** Drug Reactions. Gülen Figen, **Atan Şahin Özlem**. Approach to Peadiatric Emergency Book Vol.1 2012
- C2.4.** Allergic rhinitis. Gülen Figen, **Atan Şahin Özlem**. Approach to Peadiatric Emergency Book Vol.1 2012

D. Ulusal Yayınlar

- D1.** **Özlem Naciye Şahin**, Keçecioglu Nuray, Serdar Muhittin, Özpınar Aysel. Is there any relationship between zinc levels in and recurrent lower respiratory system infections in children. Erciyes University Journal of health sciences. 2018;27:36-39.
- D2.** **Atan Şahin Özlem**, Ertekin Vildan. Infant benefits of breastfeeding. Journal of Turkish Clinics Pediatric Nursery Special Edition 2017;3(2):85-90.
- D3.** **Şahin Özlem Naciye**, Alanay Yasemin. Clinical genetics and classification of craniosynostosis. Turkish Journal of Neurosurgery 2017;27(3):255-262
- D4.** **Atan Şahin Özlem**, Ertekin Vildan. Nutrition in children with congenital heart disease. Journal of Turkish Clinics Nutrition Edition. 2017;13(3):206-210
- D5.** **Atan Şahin Özlem**, Küçükçelebi Ahmet, Gülen Figen, Eğrilmez Sait, Özkınay Ferda. A Case with ligneous Conjunctivitis and Allergy. Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports 2016;24(3), 253-256. doi: 10.5336/caserep
- D6.** **Atan Şahin Özlem Naciye**, Küçükçelebi Ahmet. A child with sinusitis mimicking preceptal cellulitis. Retrograde entry of air in lacrimal duct. **Özlem Atan Şahin**, Alp Korkut Perçin, Figen Gülen. Acıbadem University Journal of Health Sciences (Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi) 2015;6(3):174-176

- D7.** Şahin Özlem Naciye, Yaprak Pınar, Gülen Figen, Perçin Alp Korkut. Mold hypersensitivity in children with prolonged cough. Otorhinolaryngology Journal (Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi), 2014;24(4):195-199
- D8.** Gülen Figen, Demircioğlu Özlem Naciye, Altın Hicran, Altınöz Serdar, Köksoy Hüseyin, Demir Esen, Tanaç Remziye. Etiology of wheezing in children under 3 years old. Bulletin of Ege Pediatrics (Ege Pediatri Bülteni) 2005,12(1): 27-31
- D9.** Clinical genetics and classification of craniosynostosis. Atan Şahin ON, Alanay Y. Turkish Journal of Neurosurgery. 4th may. 2017

E. Projeler

Whole exome sequencing of the gene of Stromme syndrome. TUBITAK Project Researchers. Esra Işık, Özlem Naciye Atan Şahin, Ferda Özkınay, Hüseyin Onay, 2016

