

# İnsan Kolostrum ve Anne Sütü Neopterin Düzeyleri: Geleneksel Derleme

## Neopterin Levels in Human Colostrum and Breast Milk: Traditional Review

 Sinem MERİÇ DELİVELİ<sup>a</sup>,  Gözde GİRGIN<sup>a</sup>,  Sonia SANAJOU<sup>a</sup>,  Terken BAYDAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

Bu çalışma, Sinem Meriç Delivelli'nin "Kolostrum ve Olgun Anne Sütünde Neopterin ve Kinürenin Düzeylerinin Araştırılması" başlıklı yüksek lisans tezinden üretilmiştir (Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2021).

**ÖZET** Anne sütü, insan ve diğer memeli yenidoğanlar için elzemdir. Yenidoğan ve bebekler için anne sütü en önemli besin ögesidir. Dünya Sağlık Örgütü, yenidoğan ve bebek ölümlerinin azaltılması için 2 yaşa kadar anne sütünü önermektedir. Anne sütü ile beslenme bebeğe güçlü doğal bağışıklık kazandırır. Bağışıklık sisteminin bileşenleri olan interferonlar, immünglobulinler, makrofajlar ve lenfositler anne sütünde bulunur. Kolostrum, meme sütü salınmadan önce üretilen meme sıvısıdır. Çok besleyicidir; bakteri ve enfeksiyonlara karşı yüksek miktarda antikor içerir. Kolostrum yenidoğan ve bebeklerde büyümeyi uyarır, immüneyi destekler ve sağlıklı bağırsak gelişimi sağlar. Neopterin, hücrel immün yanıtı gösteren konjuge olmayan bir pteridindir ve interferon-gama uyarılması ile guanozin trifosfattan guanozin trifosfat hidrolaz enzimi aracılığıyla insan monosit/makrofajlarından salınır. Biyolojik örneklerde neopterin düzeylerinin belirlenmesinin hücrel immüneyin durumu hakkında bilgi sağladığı bilinmektedir. Serum, plazma, idrar, tükürük, beyin omurilik sıvısı ve gözyaşı gibi çeşitli biyolojik sıvılarda neopterin düzeylerini değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen insan sütünde neopterin konsantrasyonları hakkında az çalışma bulunmaktadır. Sağlıklı insanlarda kan neopterin konsantrasyonları yaş ile değişir. <18 yaş çocuklarda 18 yaşından büyüklere göre daha yüksek neopterin düzeylerinden bahsedilmektedir. Anne sütündeki neopterin fizyolojik konsantrasyonu, gebelik ve doğum süreçlerindeki faktörler, çevresel etkenler, laktasyon süreci ve anne sütünün bileşimi ile değişkenlik gösterebilir. Bu geleneksel derleme, insan kolostrum ve anne sütü neopterin düzeylerini değerlendirmektedir.

**ABSTRACT** Breast milk is essential for newborn infants and other mammals. Breast milk is the most important nutritional element for newborns and young babies. The World Health Organization recommends breast milk for up to 2 years of age to reduce neonatal and infant mortality. Feeding with breast human milk gives strong natural immunity to the baby. Interferons, immunoglobulins, macrophages and lymphocytes, which are components of the immune system, are found in breast milk. Colostrum is a breast fluid that is produced prior to the release of breast milk. It is very nutritious and contains high levels of antibodies that fight infections and bacteria. Colostrum promotes growth, obtains immunity and improves gut health in infants and newborns. Neopterin, a non-conjugated pteridine derivative, is a sensitive biomarker of the cellular immune response, and it is released from human monocytes/macrophages by the stimulation of interferon-gamma from guanosine triphosphate by the guanosine triphosphate hydrolyze enzyme. It is known that the determination of neopterin levels in biological samples provides information about the state of cellular immunity. Although there are many studies evaluating neopterin levels in various biological fluids such as serum, plasma, urine, saliva, cerebrospinal fluid and tears, there are few studies on neopterin concentrations in human milk. In healthy humans, blood neopterin concentrations may vary with age. It was reported that higher neopterin levels in children <18 years of age compared to those older than 18 years of age. The physiological concentration of neopterin in human breast milk may change with factors in the pregnancy and childbirth processes, environmental factors, the lactation process and the composition of breast milk. This traditional review evaluates neopterin levels in human colostrum and breast milk.

**Anahtar Kelimeler:** Anne sütü; laktasyon; neopterin; kolostrum

**Keywords:** Human breast milk; lactation; neopterin; colostrum

Memeli sınıfı canlılarda doğum sonrası anne sütü ile beslenme çok değerlidir. İlk süt olarak ifade edilen kolostrum insanlar, inekler ve diğer memeli-

lerce meme sütü salınmadan önce memede üretilen biyolojik bir sıvıdır. Kolostrum çok besleyicidir; bakteri ve enfeksiyonlara karşı protein yapısında olan an-

**Correspondence:** Terken BAYDAR

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

**E-mail:** tbaydar@hacettepe.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 02 Mar 2023

**Received in revised form:** 03 Jul 2023

**Accepted:** 04 Jul 2023

**Available online:** 06 Jul 2023

2630-5569 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



tikorları yüksek miktarlarda içerir; yenidoğan ve bebeklerde büyüme ve gelişmeyi uyarır, immün sistemi destekler ve sağlıklı gastrointestinal sistem oluşumunu ve özellikle bağırsak gelişimini sağlar.<sup>1-4</sup> Neopterin ise insanlarda hücresele immün yanıtı gösteren konjuge olmayan bir pteridindir ve interferon-gama (INF- $\gamma$ ) uyarılması ile monosit ve makrofajlardan salınır. Çeşitli patolojiler, akut veya kronik hastalıklar ve fiziksel değişiklikler gibi stres uyaranlarının değerlendirilmesinde biyogösterge olarak, kan veya idrar gibi biyolojik sıvılarda neopterin düzeylerinin belirlenmesi, T hücre aracılı immünitenin durumu hakkında bilgi sağlamaktadır.<sup>5-7</sup> Sunulan bu derleme makalesinde, anne sütü içeriği ve kolostrum ve olgun süt örneklerinde neopterin konsantrasyonları ile olası değişime neden olan etmenler hakkında bilgi aktarılmıştır.

## ANNE SÜTÜ VE BİLEŞİMİ

Doğumdan hemen sonra üretilmeye başlayan anne sütü, ilk 6 ay boyunca ve sonrasında tam bir besin olmasa da bebekler için normal beslenme standardı olarak kabul edilmektedir.<sup>8-10</sup> Anne sütü emebilecek kadar olgunlaşmış bebekler için de en güvenilir besindir.<sup>8</sup> İlk 6 ay boyunca sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde enfeksiyon kaynaklı ölüm oranının, hiç anne sütüyle beslenmemiş bebeklere oranla %88 daha az olduğu görülmüştür.<sup>11</sup> Dünya Sağlık Örgütü, ilk 6 ay boyunca beslenmenin sadece anne sütüyle, en az 2 yaşına kadar da beslenmenin önemli bir kısmının anne sütü ile olmasını önermektedir.<sup>11</sup> Anne sütünde değişen miktar ve oranlarda 100'den fazla bileşen bulunmaktadır.<sup>8</sup> İçeriğinde bulunan besin bileşimi ve gelişimi destekleyen besleyici olmayan bileşenler ile doğal tamamlayıcı bileşenler, yenidoğanda bağırsaklık sisteminin gelişmesine katkı sağlamaktadır.<sup>9,12,13</sup> Kan-süt arasındaki bariyerin seçici-geçirgen olmaması nedeniyle anne sütü, besin maddeleri ve immünolojik bileşenlerin yanı sıra annenin maruz kaldığı zararlı fiziksel, kimyasal ve biyolojik bileşenleri de içerebilmektedir.<sup>14</sup> Anne sütü bileşimi dinamiktir ve çeşitli varyasyonlarda değişmektedir; gebelik zamanı, emzirme süresi, annenin genotipi, diyeti, kalıtsal veya edinsel hastalıklar, çevresel faktörlere bağlı olarak bu bileşim değişebilmektedir.<sup>11,13,15</sup>

Doğum sonrasında salgılanan ilk süt olarak tanımlanan kolostrum, doğum başladıktan sonra yaklaşık 2-4 gün sürmektedir. Besinsel ve immünolojik içeriği, daha sonra salgılanan olgun süttten farklıdır. Kolostrum immünglobulin (Ig), laktoferrin, laktoperoksidaz, laktalbumin ve laktoprotein içeriği ve bebeğe pasif bağırsaklık kazandıran antikor açısından zengindir.<sup>16</sup> Bağırsaklık sisteminin gelişmesine olan katkısının yanı sıra içeriğinde bulunan insülin benzeri alfa ve beta büyüme faktörlerinin tek doğal kaynağı olması ile kas-iskelet sisteminin gelişmesini ve büyüme desteklemektedir. Bu büyüme faktörleri, kas ve kırıldak onarım özelliklerine sahiptir; travma ve operasyon geçiren hastalarda yara iyileşmesini destekler. Kolostral büyüme faktörleri, bağırsak gibi tüm yapısal vücut hücrelerine yayılan çoklu rejeneratif etkilere sahiptir.<sup>9</sup> Kolostrum proteinler, karbonhidrat, oligosakkaridler, yağlar ve vitaminler ve mineraller gibi mikro besin maddelerini içerdiği için yenidoğanın yaşamının ilk aşamasında gerekli tüm bileşenleri sağlayan eksiksiz bir besindir.<sup>16-18</sup> **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de gösterildiği üzere, insan ve sığır ko-

**TABLO 1:** İnsan ve sığır kolostrumu içerik karşılaştırılması.<sup>16</sup>

İçerik	Kolostrum (mg/mL)	
	İnsan	Sığır
Enerji (kcal)	0,58	1,3
Protein	37	149
Laktöz	53	26
Yağ	29	67
Laktoferrin	700	100
İmmünglobulin A	17,35	3,9
İmmünglobulin G	0,43	47,6
İmmünglobulin G2	-	2,9
İmmünglobulin M	1,59	4,2

**TABLO 2:** İnsan ve sığır kolostrumu büyüme faktörlerinin karşılaştırılması.<sup>16</sup>

Büyüme faktörleri	Kolostrum	
	İnsan	Sığır
Epidermal büyüme faktörü, $\mu\text{g/L}$	200	30-50
Tümör nekroze edici faktör alfa, $\mu\text{g/L}$	2,2-7,2	2,2-7,2
Tümör nekroze edici faktör alfa, $\text{mg/L}$	20-40	1-2
İnsülin benzeri büyüme faktörü, $\text{mg/L}$	18	10
Vasküler endotelial büyüme faktörü, $\mu\text{g/L}$	75	Mevcut değil
Büyüme hormonu, $\text{ng/L}$	41	<0,03

lostrum besinsel içeriği ile immün faktörler ve büyüme faktörlerinin dağılımı farklıdır.<sup>16</sup> Anne sütünde bulunan interferonlar, Ig'ler, demir bağlayıcı proteinler, makrofajlar ve lenfositler antimikrobiyal ajan görevi görmektedir.<sup>19,20</sup> Anne sütüyle beslenmenin diyare, solunum yolu enfeksiyonları ve orta kulak iltihabına karşı koruyucu olduğu görülmüştür.<sup>19,21</sup> Transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu düzenleyen, hücre döngüsü, proliferasyon, farklılaşma gibi çeşitli hücre fonksiyonları modüle eden mikroRNA'lar da anne sütünde bol miktarda bulunmaktadır.<sup>22</sup> 200'den fazla filotipi bulunan mikrobiyal topluluk içeren anne sütü, yenidoğan için ilk probiyotik olarak tanımlanmaktadır.<sup>23</sup> "*Enteromamary yolu*" ile anne bağırsağında bulunan bakterilerin lenf ve kan dolaşımı ile meme bezlerine taşındığı düşünülmektedir.<sup>24</sup> Anne sütü aynı zamanda içerdiği insülin, leptin, adiponektin gibi hormonlarla metabolizma ve vücut bütünlüğünü değiştirip düzenlemektedir.<sup>24</sup>

Anne sütleri ile yapılan çalışmalarda, annelere bağlı yaş, ırk, genetik faktörler, meme bezlerinin boyutu ve anatomik yapısı, duygusal faktörler, diyet alışkanlıklarındaki farklılıklar ve çevresel koşullar (temiz hava, güneş ışığı, dinlenme vb.) ile anne sütü örneklerinin toplanması, saklanması, analiz yöntemleri ve kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütün salgılanma dönemlerinin net olarak ayrılması gibi sebeplerden dolayı anne sütünün kimyasal bileşenleri ve miktarları tam olarak tanımlanamayacağı bildirilmektedir.<sup>8,13</sup>

Emzirme zamanı ilerledikçe anne sütündeki bazı maddelerin miktarı artar veya azalır. Meme bezlerinin ilk salgısı olarak bilinen kolostrum, doğumdan önce ve sonra meme bezleri ve kanallarının hazırlanması, salgılanan sütün dışarı atılması sırasında kalan hücresel bileşenler ve kalıntıları da içermektedir. Bu dönemin uzunluğu kesin olarak bilinmemekle birlikte, salgılanmanın 1-5 gün arasında devam ettiği görülmüştür.<sup>8</sup> Postpartum ilk birkaç günde düşük miktarda üretilen, Ig içeriğinin fazla olması nedeniyle en güçlü doğal bağışıklık güçlendirici olarak bilinen kolostrum, IgA, laktoferrin, lökositler gibi immünojenik bileşenlerin yanı sıra epidermal büyüme faktörü gibi gelişim faktörleri bakımından da zengindir.<sup>25-27</sup> Sütten daha fazla miktarda protein, Ig, protein olma-

yan azot, yağ, sodyum, klor, magnezyum, vitamin ve mineral içerir. Bazı vitaminler plasenta bariyerini geçemediği için kolostrum bu vitaminlerin doğum sonrası birincil kaynağıdır.<sup>26-28</sup> Kolostrumdaki oligosakkarid içeriği olgun sütün yaklaşık olarak 2 katı kadardır. 4. günde 21 g/100 mL olan oligosakkarid miktarı, 2. ayın sonunda 13 g/100 mL'ye düşer.<sup>29</sup> Geçiş sütü postpartum ise 5-14 gün arasındaki süreçte salgılanır. Kolostruma benzer nitelikte olmakla beraber, gelişen bebeğin ihtiyaçlarını karşılamak için süt üretiminin arttığı ve kimyasal bileşenlerinin oranının olgun süte yaklaştığı dönemdir.<sup>8,13</sup> Doğumdan sonraki 2. haftadan itibaren, süt olgun olarak kabul edilir ve 4-6. hafta arasında tamamen olgunlaşır.<sup>11,13</sup> Kolostrum ve geçiş sütünün aksine, olgun süt bileşimi daha stabildir.

İnsan sütünün protein içeriği anneye ve emzirme dönemine bağlı olarak değişmektedir; ancak, farklı popülasyonlarda benzer içeriğe sahiptir. Prematüre doğum yapan annelerin sütündeki protein içeriği, zamanında doğum yapan annelere göre önemli ölçüde daha yüksektir.<sup>13</sup> Proteinlerle ve anne sütüyle yapılan çalışmalarda, tek bir protein miktarı yerine toplam amino asit miktarının ve dağılımını değerlendirmenin daha önemli olduğu bildirilmektedir.<sup>8</sup> Anne sütü protein içeriği genel olarak kazein ve *whey* proteinlerden oluşmaktadır. Kazeinler a, b ve g kazeini içermektedir. *Whey* proteinler ise a-laktalbumin, laktoferrin, lizozim, sekretuar IgA'dır.<sup>11,30</sup> Kolostrumda bulunan IgA, yaklaşık olarak doğum sonrasındaki ilk 3 günde yenidoğana aktarılmış olur.<sup>31</sup>

Yağ, anne sütünde konsantrasyon olarak en değişken bileşendir. Kolostrumdaki yağ konsantrasyonu ve enerji değeri, olgun süte doğru artmaktadır.<sup>26,29</sup> Olgun sütteki yağ ve kalori miktarı kolostrumdan yaklaşık %54 daha fazladır.<sup>8</sup> Anne sütündeki yağ içeriğinin değişiminin yaklaşık %25'i, annenin protein alımından etkilenmektedir.<sup>13</sup> Sütün sağladığı toplam enerjinin %44'ü lipid içeriğinden gelmektedir.<sup>11</sup> Anne sütü 200'den fazla yağ asidi içermektedir ve bu içeriğin %98'ini triaçilgliseroller oluşturmaktadır. Lipidler, meme epitelyum hücrelerinin endoplazmik retikulumunda oluşan triaçilgliserollerin çekirdeğini içeren yağ globülleri formunda bulunmaktadır. Endoplazmik retikulumdan sitozole salgılandığında, çekirdek ilk olarak bir iç zar ile kaplanmaktadır; daha

sonra alveolar boşluğa salındıklarında, meme alveolar hücre plazma zarından oluşan bir dış zarla kaplanmaktadır. Süt yağı globül membranı [milk fat globule membrane (MFGM)] olarak adlandırılan bu yapı gliserofosfolipidler, sfingolipidler, sfingomiyelin, glikolipidler, kolesterol gibi yüksek miktarda biyoaktif madde içermektedir.<sup>11</sup> MFGM bileşiklerinin nörobilişsel gelişim ve bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür.<sup>32</sup>

Annenin beslenme alışkanlıkları, özellikle uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri [long chain polyunsaturated fatty acids (LcPUFA)] miktarını büyük ölçüde etkilemektedir. LcPUFA'lar büyüme, immün yanıt, retinal ve beyin fonksiyonlarının gelişimi ile özellikle membran fonksiyonları üzerinde önemli aktiviteye sahiptir. Orta zincirli yağ asitlerinin, birçok patojeni inaktive ederek invaziv enfeksiyonlara karşı koruma sağlarken, anne sütü için önemli bir enerji kaynağı olan kısa zincirli yağ asitleri bebeğin sindirim sisteminin gelişimine katkı sağlamaktadır.<sup>33</sup>

Anne sütünün ana şekeri disakkarid laktoz olup, konsantrasyonu en az değişken bileşendir.<sup>13</sup> Laktoz içeriği 4 ve 7. aylar arasında yüksektir, daha sonra azalır. Yaklaşık olarak 6,7 g/100 mL konsantrasyonda bulunan laktoz, merkezi sinir sisteminin gelişmesini ve beyinin besin ihtiyacını sağlamaktadır.<sup>15</sup> Diğer önemli karbonhidrat olan oligosakkaridler kolostrumda 1,5-2,3 g/100 mL, olgun sütte ise 0,1-1 g/100 mL konsantrasyonlarda bulunmaktadır.<sup>9,11</sup> Patojenler, oligosakkaridlerin belirli bölgelerine bağlanma için yüksek afiniteye sahiptir; bu yüzden anneler arasındaki oligosakkarid bileşiminde görülen farklılıklar sağkalımı desteklemektedir.<sup>25</sup>

İnsan sütü yağda ve suda çözünen vitaminleri önemli miktarda içerir; bunlardan A, C, E vitaminleri antioksidan kapasiteye sahiptir.<sup>34</sup> Hücresel aktivitenin fizyolojisinde, büyüme, gelişme ve yaşamın sürdürülmesinde önemli bir yere sahip olan vitaminler, anne diyetine ve vücut depolarına bağlı olarak değişmektedir.<sup>8,13</sup> D vitamini, çoğu annenin güneş ışığına maruziyetinin az olması nedeniyle anne sütünde düşük miktarda bulunmaktadır. Epitelyum dokunun bütünlüğü, dişlerin, gözlerin ve kemiklerinin düzgün gelişimi için gerekli olan A vitamini konsantrasyonu, kolostrumda 1,61 mg/100 mL iken olgun sütte 0,61 mg/100 mL'dir. Karbonhidrat meta-

bolizmasından sorumlu enzim sisteminin önemli bir parçasını oluşturan tiamin, geçiş sütünde kolostrumun yaklaşık 3 katı, olgun sütte ise 7 katı kadar bulunmaktadır. Tiamin alımındaki bu hızlı artış, metabolizmanın yeniden düzenlenmesini ve bebeğin hızlı büyümesini sağlamaktadır.<sup>8</sup> Anne sütü, içerdiği antioksidanlar, besin öğeleri ve mikro elementler sayesinde bebeğin büyüme ve gelişimine uygun destek sağlar. Eser element konsantrasyonları, annenin bulunduğu çevre ve diyetiyle değişmekle birlikte anne sütündeki mikro element konsantrasyonu ile süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon S-transferaz isimli antioksidan enzimler arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup>

## NEOPTERİN

Neopterin, düşük molekül ağırlığa sahip, stabil ve konjuge olmayan bir pteridin türevidir.<sup>36</sup> İlk olarak 1963 yılında arı larvalarından, işçi arılardan ve arı sütünden, 1967 yılında ise Sakurai ve Goto tarafından insan idrarından izole edilmiştir.<sup>37,38</sup> Pterin halkasına sahip, izole edilen bu bileşik pteridin araştırmalarında yeni bir çağ başlayabileceğini belirtmek için Yunanca yeni anlamına gelen "neo" kökenli "neopterin" olarak adlandırılmıştır.<sup>37</sup> Neopterin ve hidrojenlenmiş formları ışığa duyarlıdır. Bu nedenle pteridin içeren örneklerle yapılan tüm çalışmalarda doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmamalıdır ve mümkünse loş ışıkta veya karanlıkta ölçümler gerçekleştirilmelidir.<sup>39</sup> Neopterinin vücut sıvılarında biyolojik ve kimyasal olarak kararlı olması, laboratuvar tanısında rutin ölçümler için kolaylık sağlar.<sup>38</sup> Dihidro ve tetrahidro formları reaktif olduğu için laboratuvar tanısında rutin belirleme için uygun değildir. Bu formlar aynı zamanda ışığa duyarlıdır ve oksidatif bozunmalara maruz kalır.<sup>37-39</sup> Neopterin ve hidrojenize formları olan dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin biyolojik sıvılarda yaklaşık olarak sabit oranlarda bulunur; ancak, stabilite nedeniyle genellikle tamamen oksitlenmiş ve doğrudan ölçülebilir neopterin formu belirlenmektedir.<sup>39</sup>

## Neopterin: Biosentez ve Fizyolojik Fonksiyonlar

Neopterin, aktive edilmiş monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, endotelial hücreler yoluyla daha az miktarda da böbrek epitel hücreleri, fibroblastlar

ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunmaktadır.<sup>37,40,41</sup> Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) biyosentezi sırasında, guanozin trifosfattan (GTP) GTP siklohidrolaz [cyclohydrolase (GTP-CH)] I aracılığıyla in vivo olarak sentezlenir.<sup>36,39,42-45</sup> Neopterin salınımının nedeni belirsizdir. GTP-CH eksikliği olan hastalarda immün yetmezliği belirtileri görülmediğinden, neopterinin bağışıklık sürecinde doğrudan aktif bir rol oynamadığını düşündürmektedir.<sup>42,46</sup> Tablo 3'te neopterin önemli fizyolojik süreçlerdeki rolü listelenmiştir.

Vücut sıvılarındaki [idrar, kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya sinovyal sıvı gibi], neopterin konsantrasyonlarının ölçümünün hücresel bağışıklık sistemi homeostazında değişikliğin olduğu hastalıkların izlenmesi için yararlı olduğunu kanıtlamıştır.<sup>38,47</sup> Kanseri, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, hiperfenilalaninemi, gebelik gibi durumlarda serum, idrar ve BOS'da dihidro- ve tamamen oksitlenmiş neopterin konsantrasyonunda artış olduğu bildirilmiştir.<sup>36,37,39,42,48</sup> Bu fizyolojik değişikliklerde bağışıklık sistemi, patogeneze yer alır veya bu süreçten etkilenir. Neopterin düzeylerinin ölçülmesi immün sistem üzerinde tek bir sitokin etkisini yansıtmaz; immün sistem ve etkileşimlerinin monosit/makrofajlara olan etkisinin belirlenmesine olanak sağlar.<sup>38</sup> GTP'nin neopterin dönüşümünü kontrol eden GTP-CH enzimi hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda bulunur. Her aktif bölgesi bir çinko atomu içeren GTP-CH enzimi, pterin biyosentezinde hız sınırlayıcı enzimdir ve regülasyonu transkripsiyon

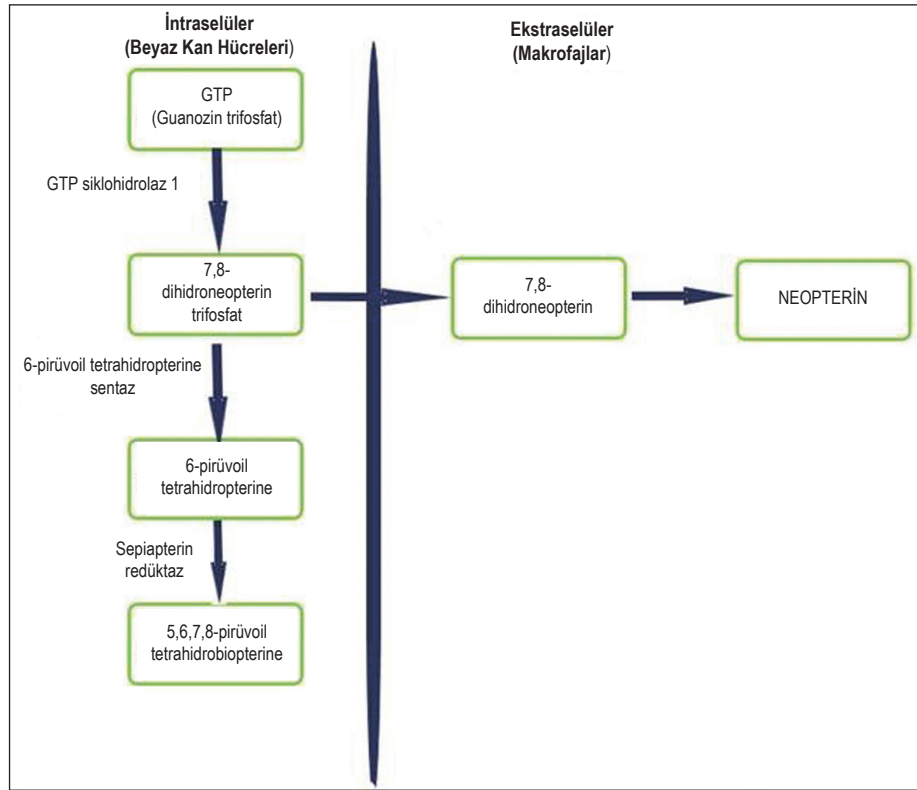
yonel ve post-translasyonel mekanizmalar ile sağlanmaktadır. *Escherichia coli* ve insandaki GTP-CH enziminin katalizör bölgeleri, amino asit dizilişi olarak %37 özdeşdir; bu durum pterinlerin dünya üzerinde çok uzun zamandır olduğunu kanıtlamaktadır. Pterin halka sistemindeki karbonlardan ikisi hariç diğerleri guaninin pürin halka sisteminden gelmektedir. Pirazin halkası için kalan iki karbon ve eritroz yan zincirin karbonları GTP'nin riboz kısmı tarafından sağlanmaktadır; guanin halkasından bir karbon format olarak salınır. Pterin ürünü dihidroneopterin trifosfattır. Ökaryotlarda dihidroneopterin trifosfat, dihidrobiopterine dönüştürülür; ancak, dihidrobiopterin çoğu bakteride oluşmaz.<sup>49</sup> Şekil 1'de lökositlerdeki neopterin biyosentezi şematize edilmiştir.

T-lenfositler yabancı veya modifiye edilmiş hücre yapılarıyla karşılaştığında, INF- $\gamma$  gibi lenfokinler üretmeye başlarlar. Oluşturulan INF, neopterin üretimi ve salımı için insan monositlerini/makrofajlarını uyarır.<sup>50</sup> Makrofajlar, T- hücrelerinden üretilen interferonlar ile uyarıldığında GTP-CH'nin aktivitesini doğrudan artırmaktadır. İnsan monositleri/makrofajları, dihidroneopterin trifosfatı 6-pirüvoil tetrahydropterine dönüştüren, 6-pirüvoil tetrahydropterin sentetaz enziminin yoksundur. Monositler ve makrofajlar, BH<sub>4</sub> sentezlemek yerine fosfatazlar ile hidrolizden sonra dihidroneopterin veya neopterin olarak atılan dihidroneopterin trifosfatı biriktirir. Bu mekanizmalar temelinde, inflamatuvar hastalık sırasında artan neopterin biyosentezinin öncelikle interferon aktif monositler/makrofajlar aracılığıyla olduğunu kanıtlamaktadır.<sup>37,39,51</sup>

Birbirinden bağımsız olarak neopterin biyosentezini güçlendiren üç uyarıcı tanımlanmıştır: INF-a, INF-g ve endotoksin.<sup>52</sup> Esas olarak INF-g tarafından indüklenen neopterin üretimi; tümör nekroze edici faktör alfa ve endotoksinler tarafından yeniden uyarılır.<sup>38,46,52-54</sup> Diğer hücre tipleri, çeşitli uyarıcıları takiben ölçülebilir miktarda neopterin üretmez.<sup>37</sup> INF-g ile stimülasyon üzerine makrofajlardan sadece neopterinler salınır.<sup>55</sup> İmmüno stimülatör tedavisi gören hastalarda INF-g salınımının uyarılması neopterin düzeylerini artırırken, immüno supresif tedavi neopterin düzeylerini azaltır.<sup>39,47</sup> Yüksek konsantrasyonlarda 7,8-dihidroneopterin oksidan-antioksidan dengede aktif rol oynayarak hücrelerin apoptozuna yol açar.

**TABLO 3:** Neopterin önemli fizyolojik süreçlerdeki rolleri.

▪ Düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunun gecikme süresini artırır.
▪ Güçlü bir zincir kırıcı antioksidandır.
▪ İnsan immün yetmezlik virüsü gen ekspresyonunun uyarılmasını sağlar.
▪ Hücre içi patojenik mikroorganizmalar tarafından folat sentezinin endojen inhibitörüdür.
▪ İnsan monositlerinde hücre içi kalsiyum seviyesini etkiler.
▪ Linoleatin, 2,2'-azobis(2-aminopropan)HCl aracılı oksidasyonunu inhibe eder.
▪ Makrofaj aracılı efektör mekanizmanın modülasyonunda etkilidir.
▪ Nitrik oksit aracılığıyla apoptoz indüklenmesinden sorumludur.
▪ pH 7,5'te hidrojen peroksit ve kloramin-T aktivitesini artırır.
▪ pH değerine ve oksidasyon durumuna bağlı olarak sitotoksiteyi artırır ve azaltır.
▪ Redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive eder.
▪ Serbest oksijen radikallerinin aracılığıyla sağladığı süreçlerde rol oynar.
▪ Uyarılabilir nitrik oksit sentetaz gen ekspresyonunu uyarır.
▪ Uzun dalga ultraviyole ışığına bağlı sitotoksiteye karşı korunmayı sağlar.

ŞEKİL 1: Lökositlerde neopterin biyosentezi.<sup>37</sup>

bileceği, insan immün yetmezlik virüsü gen ekspresyonunu uyardığı, neopterin insan monositlerindeki hücre içi kalsiyum seviyesini değiştirdiği, vasküler düz kas hücrelerinde indüklenebilir nitrik oksit sentetaz gen ekspresyonunu uyardığı bildirilmiştir.<sup>5,37,46-59</sup>

### Neopterin Konsantrasyonları

Eliminasyonu renal sistemle sağlanan neopterin, idrarda kan konsantrasyonuna göre daha fazla bulunur; plazma veya serumdaki neopterin konsantrasyonları idrardan çok daha düşüktür.<sup>38,60,61</sup> Bununla beraber, kan veya idrar neopterin düzeyleri azalma veya artma durumlarında paralellik gösterir.<sup>38</sup> Böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığında, kan neopterin konsantrasyonlarındaki değişiklikler idrar düzeylerine de yansır.<sup>37,62</sup> Sağlıklı kişilerdeki idrar neopterin konsantrasyonlarının normal değerleri ve üst tolerans sınırları, esas olarak idrar kreatinin konsantrasyonlarının değişkenliğine bağlı olarak yaş ve cinsiyete göre değişir.<sup>38</sup> Tablo 4'te biyolojik materyallerdeki neopterin için referans değerler gösterilmiştir.<sup>39</sup>

Sağlıklı kadınlara göre gebe kadınlarda neopterin artışı bildirilmiştir.<sup>59</sup> Kordon kanındaki miktar, çocukların kanından önemli ölçüde daha yüksektir.<sup>51</sup> Anne sütünde ortalama neopterin konsantrasyonu  $5,2 \pm 2,5$  nmol/L'dir. Sağlıklı bireylerde serum neopterin üst sınırı 15 nmol/L olarak verilse de normal değerler ve üst tolerans sınırları yaşa bağlıdır.<sup>39</sup> 18-75 yaş aralığında yapılan bir araştırmada, serum neopterin konsantrasyonlarının yaşa bağlı olarak anlamlı bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir; ancak <18 yaş çocuklar ile >75 yaş erişkinlerde, ara yaş grubuna (18-75 yıl) göre anlamlı yüksek neopterin konsantrasyonu gözlenmiştir.<sup>37</sup> BOS'taki neopterin konsantrasyonları serum veya plazmadakinden biraz daha

TABLO 4: Kan ve idrar neopterin için referans değerler.<sup>39</sup>

Yaş (Yıl)	Neopterin	
	Kan (nmol/L)	İdrar ( $\mu$ mol/mol kreatinin)
0-15	0-15	50-250
1-18	3,5-13,5	40-310
19-75	2,6-8,7	55-220
>75	3,7-19	70-230

düşüktür.<sup>38,63</sup> Erişkinlerde, özellikle yaşlılarda, idrar neopterin atılımının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Yaş erişkinliğe yaklaştıkça bağışıklık sistemi olgunlaşmasını tamamlar ve sonuç olarak neopterin konsantrasyonları çocukluk çağına göre azalır.<sup>37,64</sup> Anne sütü içeriğinde bulunan neopterin, annenin vücudunda meydana gelen patolojik süreçleri değerlendirmek için doğal bir belirteç görevi görmektedir. Anne sütü bileşimini düzenleyen pek çok faktör ve örnek almadaki olası zorluklar, neopterinin anne sütündeki konsantrasyonu ve potansiyel etkilerinin araştırılmasını kısıtlamaktadır.<sup>14</sup>

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yeni doğum yapan annelerden alınan kolostrum örneklerinde neopterin düzeylerinin doğum yaşı, daha önce annenin doğum yapıp yapmadığı, bebeklerin cinsiyeti, annenin kan grubu ve sigara alışkanlıkları ile etkilenmediği gösterilmiştir.<sup>14,65</sup> Groer ve ark. yaptıkları bir araştırmada, kontrol grubu kadınlara kıyasla doğum yapan annelerde kan neopterin düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir; ancak doğum sonrası 4-6. haftalarda sadece emziren anneler ile emziremeyen ve mama ile besleyen annelerdeki neopterin düzeyleri arasında farklı olmadığı saptanmıştır.<sup>66</sup> Besinlerin ve pasif immünite bileşenlerinin yanı sıra yenidoğan sağlığını olumsuz yönde etkileyen kimyasal veya biyolojik etmenler de anne sütü aracılığıyla bebeğe ulaşabilir. Kan-süt bariyerinin nispeten seçici olmayan geçirgenliği nedeniyle emziren kadının olası her maruziyeti anne sütünde zararlı kimyasal, fiziksel ve biyolojik faktörler bulunmasına yol açabilir. Ayrıca, anne vücudunun patolojik süreçleri anne sütünün beslenme profili üzerinde zararlı bir etkiye de sahip olabilir. Bu nedenlerle, anne sütü güvenliliğinin evrensel bir belirteci gereksinim vardır. İmmünite ve antioksidatif süreçlere katılımı nedeniyle, neopterin doğal bir güvenlilik göstergesi olabilir. Eksternal bazı faktörlerin neopterin düzeylerini etkilememekte ve anne sütünde neopterin düzeylerinin bağımsız güvenlilik belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.<sup>14,15</sup> Ancak, örnek toplamadaki hafif zorluklar ve insan sütünün bileşimini potansiyel olarak modüle edebilecek çeşitli faktörlerden dolayı insan anne sütündeki neopterin fizyolojik konsantrasyonu ve potansiyel

modülatörleri hakkında az şey bilinmektedir. Daha önce yapılan birçok çalışmada, çevresel ve gebelik-doğum süreçlerindeki faktörler gibi laktasyon süreci ve tek bir beslenme evresini içeren laktasyon özellikleri ile anne sütünün bileşiminin modüle edildiği gösterilmiştir.<sup>14</sup>

İnsan sütü, yaşamın ilk 6 ayında bebekler için en uygun besin kaynağı olarak bilinir. Tamamlayıcı gıdalar ile anne sütü verilmesine, bebeğin hayatının ikinci yılının sonuna kadar uygun şekilde devam ettirilmelidir. İnsan sütünün bebeğin büyümesi ve gelişimi üzerinde önemli bir etkisi vardır ve insan sütünün bileşimi üzerine yapılan çalışmalar önemlidir. Standart ve sabit bir bileşime sahip bebek mamasının aksine, insan sütü bileşimi anne yaşı, anne doğum sayısı, beslenme faktörleri, davranış faktörleri, anne hormonları, çevresel faktörler, bebek cinsiyeti, emzirme süresi ve diğer birçok faktör gibi faktörlere bağlı olarak değişir. İnsan sütünün bileşimi üzerindeki en büyük etkenlerden biri, annenin beslenme durumu ve diyetidir.<sup>67</sup> Anne sütü içeriğindeki neopterin ile ilgili az sayıdaki çalışmalardan ilki, Dhondt ve ark. tarafından yayınlanmış ve doğumdan 1 hafta sonra neopterin konsantrasyonu  $15,8 \pm 7,4$  nmol/L olarak bildirilmiştir.<sup>65</sup> Doğumdan sonraki ilk 30 gün boyunca anne sütü neopterin konsantrasyonundaki değişikliklerin izlendiği Iizuka ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada, insan sütünde neopterin konsantrasyonu dinamiklerinin farklı olduğu, neopterin konsantrasyonunun doğumdan sonraki 1. günde en yüksekken sonrasında kademeli olarak azaldığı ve 8. günde minimum düzeye indiği raporlanmıştır.<sup>68</sup> Plata-Nazar ve ark., laktasyonun çeşitli aşamalarında anne sütü neopterin konsantrasyon aralığının doğumdan 2-4 gün sonra  $15,4-19,2$  nmol/L, 15. günde  $20,2-23,0$  nmol/L, 30. günde  $20,8-24,5$  nmol/L ve 90. günde  $16,9-20,4$  nmol/L olduğunu bildirmişlerdir.<sup>14</sup> Anne sütü neopterin konsantrasyonunun laktasyon evresine bağlı olarak değiştiğini gösteren bu çalışmada, doğumdan 2-4 gün sonra en düşük neopterin düzeylerinin olduğu, zamanla bu konsantrasyonların arttığı ve yaklaşık 30. günde en yüksek değerine ulaştığı raporlanmıştır. Laktasyonun 90. gününde, neopterinin anne sütü konsantrasyonu doğumdan hemen sonraki düzeylere gerilediği bildirilmiştir.<sup>14</sup> İnsan kolostrum örneklerinde neopterin

düzeylerinin ortalama  $29 \pm 3$  nmol/L (14-47 nmol/L) belirlendiği bir çalışmada, saptanan düzeylerin doğumdan sonra alınan anne sütlerinde belirlenen değerlere benzer olduğu, ancak ortalama neopterin kolostrum düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>69</sup> Plata-Nazar ve ark., insan anne sütünün bileşiminin laktasyon aşamasına bağlı olarak ve tek bir besleme sırasında değiştiği fenomeninin, neopterin ile ilgili olarak doğrulanmadığını ve başlangıç konsantrasyonu 7 ve 15 dk'lık beslenmede önemli ölçüde değişmediğini bildirmişlerdir. Neopterin belirlenmesi için süt örneklerinin beslenme sırasında herhangi bir zamanda alınabilmesinin, klinik uygulamada yararlı olabileceği ve neopterin insan anne sütünün bir güvenlilik belirteci olarak kullanılabileceğini raporlamışlardır.<sup>14</sup>

Gebelik süreci ile neopterin kan konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Doğumdan hemen sonra, neopterin kan konsantrasyonu üçüncü trimesterde gözlenene benzer şekilde yükselmekte; daha sonra yavaş yavaş azalmakta ve yaklaşık 6. haftada gebelik öncesi düzeylere inmektedir. Bu nedenle, doğumdan sonra kan neopterin konsantrasyonunun dinamikleri, çeşitli laktasyon dönemlerinden itibaren anne sütünde bildirilen sonuçlarla tutarlı değildir. İnsan sütünde bulunan neopterin, emziren annenin kanından değil, meme bezinde sentezlendiği düşünülmelidir.<sup>70</sup> Arntzen ve ark. ile Ganglberger ve ark., anne sütü neopterin konsantrasyonunun kan veya idrar neopterin konsantrasyonu ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir.<sup>71,72</sup>

Sonuç olarak, anne sütü bileşimi, laktasyonun önemi ve süt neopterin düzeylerine ait bilgilerin derlendiği bu makalede *i)* anne sütünde ve özellikle kolostrumdaki neopterin düzeylerinin yenidoğan gelişimi ve sağlıklı yaşamın ilk günlerinden itibaren değişkenlik gösterebileceği ve *ii)* anne sütünün diğer biyolojik örneklerden farklı olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Terken Baydar; **Tasarım:** Sinem Meriç Deliveli, Gözde Girgin; **Denetleme/Danışmanlık:** Terken Baydar, Gözde Girgin; **Analiz ve/veya Yorum:** Terken Baydar, Gözde Girgin; **Kaynak Taraması:** Sinem Meriç Deliveli, Sonia Sanajou; **Makalenin Yazımı:** Sinem Meriç Deliveli, Sonia Sanajou; **Eleştirel İnceleme:** Gözde Girgin; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Terken Baydar, Sonia Sanajou; **Diğer:** Gözde Girgin.



## KAYNAKLAR

- Adesokan HK, Alabi PI, Stack JA, Cadmus SI. Knowledge and practices related to bovine brucellosis transmission amongst livestock workers in Yewa, south-western Nigeria. *J S Afr Vet Assoc.* 2013;84(1):E1-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- McCormick BJJ, Lee GO, Seidman JC, Haque R, Mondal D, Quetz J, et al. Dynamics and trends in fecal biomarkers of gut function in children from 1-24 months in the MAL-ED study. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(2):465-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Hindle LJ, Gitau R, Filteau SM, Newens KJ, Osrin D, Costello AM, et al. Effect of multiple micronutrient supplementation during pregnancy on inflammatory markers in Nepalese women. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1086-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ye J, Qiu WJ, Han LS, Zhang HW, Zhou JD, Gao XL, et al. [Diagnosis, treatment and gene mutation analysis of the first case with dihydropteridine reductase deficiency in the mainland of China]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2008;46(4):281-5. [[PubMed](#)]
- Iizuka T, Sasaki M, Oishi K, Uemura S, Koike M. The presence of nitric oxide synthase in the mammary glands of lactating rats. *Pediatr Res.* 1998;44(2):197-200. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rollins NC, Filteau SM, Coutoudis A, Tomkins AM. Feeding mode, intestinal permeability, and neopterin excretion: a longitudinal study in infants of HIV-infected South African women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;28(2):132-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Breineková K, Svoboda M, Smutná M, Vorlová L. Markers of acute stress in pigs. *Physiol Res.* 2007;56(3):323-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Macy IG. Composition of human colostrum and milk. *Am J Dis Child (1911).* 1949;78(4):589-603. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Uruakpa FO, Ismond MAH, Akobundu ENT. Colostrum and its benefits: a review. *Nutr Res.* 2002;22(6):755-67. [[Crossref](#)]
- Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med.* 2012;7(5):323-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir.* 2017;39(2):155. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Oftedal OT. The evolution of milk secretion and its ancient origins. *Animal.* 2012;6(3):355-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Plata-Nazar K, Wos-Wasilewska E, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Luczak G, Zagierski M, Martysiak-Zurowska D, et al. Human breast milk concentration of neopterin at various stages of lactation and during a single feeding. *Pteridines.* 2015;26(2):73-7. [[Crossref](#)]
- Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):629-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Godhia ML, Patel N. Colostrum-its composition, benefits as a nutraceutical: a review. *Curr Res Nutr Food S.* 2013;1(1):37-47. [[Crossref](#)]
- Playford RJ, Macdonald CE, Johnson WS. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):5-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kaducu FO, Okia SA, Upenyho G, Elfstrand L, Florén CH. Effect of bovine colostrum-based food supplement in the treatment of HIV-associated diarrhea in Northern Uganda: a randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 2011;30(6):270-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Chandra RK. Breast feeding, growth and morbidity. *Nutr Res.* 1981;1:25-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Nommsen-Rivers LA, Dolan LM, Huang B. Timing of stage II lactogenesis is predicted by antenatal metabolic health in a cohort of primiparas. *Breastfeed Med.* 2012;7(1):43-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Horta BL, Victora CG, World Health Organization. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. World Health Organization; 2013. [[Link](#)]
- Alsaweed M, Lai CT, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. Human milk cells and lipids conserve numerous known and novel miRNAs, some of which are differentially expressed during lactation. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152610. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Bode L, McGuire M, Rodriguez JM, Geddes DT, Hassiotou F, Hartmann PE, et al. It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. *Adv Nutr.* 2014;5(5):571-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol.* 2013;11(8):e1001631. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Kulski JK, Hartmann PE. Changes in human milk composition during the initiation of lactation. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1981;59(1):101-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Pang WW, Hartmann PE. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2007;12(4):211-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Castellote C, Casillas R, Ramirez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG, et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *J Nutr.* 2011;141(6):1181-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Quigley JD 3rd, Drewry JJ. Nutrient and immunity transfer from cow to calf pre- and postcalving. *J Dairy Sci.* 1998;81(10):2779-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:143-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lönnerdal B. Human milk proteins: key components for the biological activity of human milk. *Adv Exp Med Biol.* 2004;554:11-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Xu RJ. Development of the newborn GI tract and its relation to colostrum/milk intake: a review. *Reprod Fertil Dev.* 1996;8(1):35-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B, Hernell O. Supplementation of infant formula with bovine milk fat globule membranes. *Adv Nutr.* 2017;8(2):351-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Isaacs CE, Litov RE, Thormar H. Antimicrobial activity of lipids added to human milk, infant formula, and bovine milk. *J Nutr Biochem.* 1995;6(7):362-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lorenzetti S, Plösch T, Teller IC. Antioxidative molecules in human milk and environmental contaminants. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(4):550. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Castillo-Casta-eda PC, García-González A, Bencomo-Alvarez AE, Barros-Nu-ez P, Gaxiola-Robles R, Méndez-Rodríguez LC, et al. Micronutrient content and antioxidant enzyme activities in human breast milk. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;51:36-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Girgin G, Baydar T, Fuchs D, Sahin G, Ozmert E, Yurdakok K. Evaluation of serum and urinary levels of some pteridine pathway components in healthy Turkish children. *Pteridines.* 2012;23(3):90-5. [[Crossref](#)]
- Hamerlinck FF. Neopterin: a review. *Exp Dermatol.* 1999;8(3):167-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wachter H, Hausen A, Reibnegger G, Weiss G, Werner ER, Werner-Felmayer G. Neopterin: Biochemistry-Methods-Clinical Application. 2nd ed. Berlin: Walter de Gruyter; 2011.
- Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clin Chim Acta.* 1991;201(1-2):1-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

40. Hausen A, Fuchs D, Grünewald K, Huber H, König K, Wachter H. Urinary neopterin as marker for haematological neoplasias. *Clin Chim Acta*. 1981;117(3):297-305. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Huber C, Fuchs D, Hausen A, Margreiter R, Reibnegger G, Spielberger M, et al. Pteridines as a new marker to detect human T cells activated by allogeneic or modified self major histocompatibility complex (MHC) determinants. *J Immunol*. 1983;130(3):1047-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Hyland K, Howells DW. Analysis and clinical significance of pterins. *J Chromatogr*. 1988;429:95-121. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and monitoring of infectious diseases. *J Biomark*. 2013;2013:196432. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Blau N, Schoedon G, Curtius HC. Biosynthesis and significance of neopterin in the immune system. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989;25(4):603-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Berdowska A, Zwirska-Korcza K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):319-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Baydar T, Yuksel O, Sahin TT, Dikmen K, Girgin G, Sipahi H, et al. Neopterin as a prognostic biomarker in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2009;24(3):318-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Abita JP, Cost H, Milstien S, Kaufman S, Saimot G. Urinary neopterin and biopterin levels in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Lancet*. 1985;2(8445):51-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Vrecko K, Staedtler P, Mischak I, Maresch L, Reibnegger G. Periodontitis and concentrations of the cellular immune activation marker neopterin in saliva and urine. *Clin Chim Acta*. 1997;268(1-2):31-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Daubner SC, Fitzpatrick PF. Pteridines. In: Lennarz WJ, Daniel Lane M, eds. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. 2nd ed. Harvard: Academic Press; 2013. p.666-9. [[Crossref](#)]
50. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, et al. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med*. 1984;160(1):310-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem*. 1989;27:81-141. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Troppmaier J, Nachbaur K, Herold M, Aulitzky W, Tilg H, Gastl G, et al. In-vitro and in-vivo studies on the induction of neopterin biosynthesis by cytokines, alloantigens and lipopolysaccharide (LPS). *Clin Exp Immunol*. 1988;74(3):392-7. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Smith I, Howells DW, Hyland K. Pteridines and mono-amines: relevance to neurological damage. *Postgrad Med J*. 1986;62(724):113-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin formation and tryptophan degradation by a human myelomonocytic cell line (THP-1) upon cytokine treatment. *Cancer Res*. 1990;50(10):2863-7. [[PubMed](#)]
55. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Wachter H. Neopterin in clinical medicine. *Lancet*. 1988;1(8587):702. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Mori H, Arai T, Mori K, Suzuki T, Makino K. Does the reduced form of neopterin serve as an antioxidant? *Biochem Mol Biol Int*. 1996;40(4):799-806. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochem Pharmacol*. 1997;53(6):755-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Schobersberger W, Hoffmann G, Hobisch-Hagen P, Bock G, Volk H, Baier-Bitterlich G, et al. Neopterin and 7,8-dihydroneopterin induce apoptosis in the rat alveolar epithelial cell line L2. *FEBS Lett*. 1996;397(2-3):263-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Schröcksnadel H, Baier-Bitterlich G, Dapunt O, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma tryptophan in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996;88(1):47-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Niederwieser A, Staudenmann W, Wetzel E. High-performance liquid chromatography with column switching for the analysis of biogenic amine metabolites and pterins. *J Chromatogr*. 1984;290:237-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Werner ER, Bichler A, Daxenbichler G, Fuchs D, Fuiht LC, Hausen A, et al. Determination of neopterin in serum and urine. *Clin Chem*. 1987;33(1):62-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Fuchs D, Stahl-Hennig C, Gruber A, Murr C, Hunsmann G, Wachter H. Neopterin—its clinical use in urinalysis. *Kidney Int Suppl*. 1994;47:S8-11. [[PubMed](#)]
63. Rokos H, Bienhaus G, Gadow A, Rokos K. Determination of neopterin and reduced neopterins by radioimmunoassay. In: Helmut W, Curtius HC, Pfeleiderer W, eds. *4th International Winterworkshop on Pteridines; 1985 February 23-March 2; St Christoph, Arlberg, Austria*. Berlin: De Gruyter; 1985. p.73-84. [[Crossref](#)]
64. Bjelaković G, Jevtović-Stoimenov T, Bjelaković B, Stojanović I. Biochemical functions and clinical importance of unconjugated pteridines. *Facta Univ Med Biol*. 2004;11:49-54. [[Link](#)]
65. Dhondt JL, Delcroix M, Farriaux JP. Unconjugated pteridines in human milk. *Clin Chim Acta*. 1982;121(1):33-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Groer MW, Davis MW, Smith K, Casey K, Kramer V, Bukovsky E. Immunity, inflammation and infection in post-partum breast and formula feeders. *Am J Reprod Immunol*. 2005;54(4):222-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Wirleitner B, Neurauter G, Schröcksnadel K, Frick B, Fuchs D. Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr Med Chem*. 2003;10(16):1581-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Iizuka T, Sasaki M, Oishi K, Uemura S, Koike M, Minatogawa Y. Nitric oxide may trigger lactation in humans. *J Pediatr*. 1997;131(6):839-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Deliveli S. İnsan kolostrum sütünde neopterin ve kinürenin düzeylerinin araştırılması [Yüksek lisans tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2021 [Erişim tarihi: 28 Şubat 2023]. Erişim linki: [[Link](#)]
70. Schröcksnadel K, Widner B, Bergant A, Neurauter G, Schennach H, Schröcksnadel H, et al. Longitudinal study of tryptophan degradation during and after pregnancy. *Life Sci*. 2003;72(7):785-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Arntzen KJ, Liabakk NB, Jacobsen G, Espevik T, Austgulen R. Soluble tumor necrosis factor receptor in serum and urine throughout normal pregnancy and at delivery. *Am J Reprod Immunol*. 1995;34(3):163-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Ganglberger H, Kurz-Schroeksnadel K, Fuchs D, Schroeksnadel H. Neopterin concentrations in breast milk and maternal serum and urine. *Pteridines* 2009;20:12-3. [[Crossref](#)]