

¹ Zehra KARATAŞ

² Sultan Durmuş AYDOĞDU

³ Ahmet KARATAŞ

⁴ Banu AYDIN

Erken Bebeklik Döneminde Anne Sütü ve Formül Mama ile Beslenen Bebeklerin Ghrelin ve Leptin Düzeylerinin Büyüme Üzerine Etkisi

The Effect of Plasma Ghrelin and Serum Leptin Levels on Growth in Breastfed and Formula-fed Infants during Early Infancy Period

ÖZET

Amaç: Anne sütü (AS) ve formül mama (FM) ile beslenen sağlıklı bebeklerde ghrelin, leptin ve lipid düzeylerinin bebeklerin büyümesi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kırk altı bebek beslenme şekillerine göre AS ve FM gruplarına ayrıldı ve iki kez (ortalama iki ve beş aylıkken) değerlendirildi. İlk değerlendirmede ghrelin, leptin, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: AS grubunda plazma total ghrelin düzeyi FM grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.05$). Serum leptin düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AS grubunda daha yüksek idi. AS grubunda plazma total ghrelin düzeyleri ile ilk değerlendirmedeki orta kol çevresi ve cilt kıvrım kalınlıkları (CKK) arasında, serum leptin düzeyleri ile ilk ve ikinci değerlendirmedeki vücut kitle indeksleri ($p<0.05$) ve ikinci değerlendirmedeki CKK'ları arasında pozitif ilişki bulundu ($p<0.01$). FM grubunda total ghrelin düzeyleri ile ilk değerlendirmedeki baş çevreleri ve ikinci değerlendirmedeki vücut ağırlıkları arasında pozitif ilişki saptandı ($p<0.05$). AS grubunda bir emzirme periyodu FM grubundan daha uzun ($p<0.01$), beslenme sıklığı ($p<0.01$) ve dışkılama sayısı ($p<0.05$) daha fazla idi.

Sonuç: AS grubunda ghrelin ve leptin düzeylerinin yüksek olması bu hormonların AS ile bebeğe geçtiğini, yüksek ghrelin düzeylerinin ilk aylarda bu bebeklerin daha hızlı kilo almasında etkili olduğunu ve bu hormonların enerji metabolizması üzerine uzun dönem etkileri olduğunu düşündürmektedir. FM grubunda ghrelin ve leptinin düşük olması FM'lerin içeriği veya biberonla beslenme şekli ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, antropometri, ghrelin, leptin, lipid

¹ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Konya

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Eskişehir

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Düzce

⁴ Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Submitted/Başvuru tarihi:

21.04.2011

Accepted/Kabul tarihi:

17.05.2011

Registration/Kayıt no:

11 04 147

Corresponding Address

/Yazışma Adresi:

Dr. Ahmet Karataş

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
81600, DÜZCE
e-posta:
akaratas1973@hotmail.com

© 2011 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of ghrelin, leptin and lipid levels on growth status of healthy infants fed with breastmilk (BF) and formula (FF).

Material and Methods: This study was performed in 46 healthy infants. The study group was subdivided into two subgroups according to nutrition status as breastfed and formula infants. These infants were evaluated at two different times (mean of the second and fifth months, respectively). The ghrelin, leptin, triglyceride and total cholesterol levels of infants were studied at the first visit.

Results: Plasma total ghrelin concentrations were significantly higher in BF group than FF group ($p<0.05$). Although the serum leptin level was not statistically significant, it was higher in BF group. In BF group, positive correlations were found between total ghrelin concentrations and mid-arm circumference and triceps skinfold thickness (TST) at first visit. Serum leptin levels were positively correlated to BMI at both visits ($p<0.05$) and TST at second visit ($p<0.01$). In the FF group, positive correlations were found between total ghrelin levels and head circumferences at first visit and body weight at second visit ($p<0.05$). One breastfeeding period was longer, feeding frequency and defecation frequency were higher in BF group than FM group ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$; respectively).

Conclusion: High ghrelin and leptin levels in BF group suggests that these hormones pass to the baby with breast milk, high ghrelin levels are effective on a more rapid weight gain in the first few months and have long term effects on energy metabolism. The lower ghrelin and leptin may be associated with contents of FF or type of bottle feeding in FF group.

Key Words: Breast milk, anthropometry, ghrelin, leptin, lipid

GİRİŞ

Anne sütü (AS) ile beslenen bebekler genel olarak formül mama (FM) ile beslenen bebeklere göre ilk üç ay hızlı bir büyüme göstermekte daha sonra büyüme hızları azalmakta ve AS obeziteden koruyucu bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (1-7). AS ve FM ile beslenen bebeklerin gösterdikleri büyüme farklılıklarının nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu dönemde bebeklerin büyümeleri üzerine etken olan en önemli faktör beslenmedir. FM'lerin içeriğinin AS'den farklı olduğu ve FM ile beslenen bebeklerin gereksinimden daha fazla mama tükettiği iyi bilinmektedir (1, 3, 4). Emzirilen bebekler ise aldıkları besin miktarını kendileri belirlemekte, doydukları zaman emmeyi bırakmaktadır. Bu otokontrolün nasıl sağlandığı iyi bilinmemekle birlikte muhtemelen AS'nin içeriği ve beslenme şekli enerji metabolizmalarını etkileyerek bu sonuca yol açmaktadır.

Anne sütünde varlığı bilinen ghrelin gastrointestinal sistemde üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı (VA) düzenlenmesinde etkili bir hormondur. İnaktif ghrelinin N-terminal ucundaki 3. aminoasit serine oktanoik asitin eklenmesiyle aktif ghrelin oluşmaktadır. Aktif ghrelinin iştah ve büyüme hormonu salınımı üzerine; inaktif ghrelinin ise hücre çoğalması ve adipogenezis üzerine etkileri olduğu bildirilmektedir (8). Total ghrelin inaktif ve aktif ghrelinin toplamından oluşmaktadır. Leptin, beyne vücut yağ depoları hakkında bilgi taşıyan, hipotalamusa ulaştığında iştahı azaltan ve metabolik hızı artıran bir hormondur. Böylece enerji alımını azaltıp ve farklı mekanizmalarla enerji harcanmasını arttırarak obeziteyi önleyici etki gösterir (9).

Bu araştırmada AS ve FM ile beslenen sağlıklı term bebeklerde plazma ghrelin, serum leptin ve lipid düzeylerinin bebeklerin büyümesi üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla AS ve FM ile beslenen bebeklerin hızlı büyüme dönemlerindeki ghrelin, leptin ve lipid düzeylerinin, bu dönemde ve büyüme hızlarının azaldığı dönemde antropometreleri ile ilişkileri ve bebeklerin dışkılama özellikleri incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniğinde izlenen, sağlıklı, miadında doğan, yaşları 30-91 gün arasındaki 46 bebekte yapıldı. Çalışma protokolü için Fakülte Etik Kurulu'ndan onay alındı, aileler yazılı onam ile bilgilendirildi.

Çalışma süresince bebekler iki kez değerlendirildi. İlk değerlendirme AS ile beslenen bebeklerin hızlı kilo alma dönemlerinde (bir-üç ay arasında), ikinci

değerlendirme bebekler büyüme ivmelerinin azaldığı (dört-altı ay arasında) dönemde yapıldı. Bebekler beslenme şekillerine göre AS ve FM grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Annelerden ikinci değerlendirme zamanına kadar bebeklerin beslenme şekillerini değiştirmemeleri istendi. Bebeklerin doğum haftaları, doğum ağırlıkları, son 10 gün içinde geçirilmiş enfeksiyon varlığı ve aşılama öyküsü alındı. Komplike gebeliklerden, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığında (SGA) veya preterm doğanlar, sistemik herhangi bir hastalığı olanlar veya ilk ve ikinci değerlendirme arasında beslenme şekli değişen bebekler çalışmaya alınmadı.

Anne sütü veya FM ile beslenen bebeklerin günde kaç kez beslendiği (gece ve gündüz), bir emzirme periyodunun süresi, dışkılama sayıları ve hangi FM ile beslendikleri yüz-yüze anket yöntemiyle sorgulandı. İlk ve ikinci değerlendirmelerde bebeklerin fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Bebeklerin VA ve boy ölçümleri Center for Disease Control (CDC) 2000 verileri kullanılarak normal değerlerle karşılaştırıldı. Bebeklerin VA'ları, çıplak olarak ve en fazla 10 gram hata payı olan elektronik terazide, boyları da standart ölçüm yataklarında değerlendirildi. Baş çevresi (BÇ) ölçümleri tek kullanımlık kağıt mezura ile yapıldı. Cilt kıvrım kalınlıkları (CKK) ölçümü "skinfold caliper" aleti ile milimetre (mm) cinsinden, orta kol çevresi (OKÇ) de sol koldan, omuz ile dirseğin orta noktasından mezura ile santimetre (cm) cinsinden ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) kg/m^2 formülü ile hesaplandı.

İlk değerlendirme sırasında bebeklerden ortalama iki saat açlık sonrasında sabah 09:00-10:00 arasında yaklaşık 6 ml venöz kan örnekleri alındı, 4 ml'si standart biyokimya tüplerinde 5 dk süreyle 4000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve leptin, trigliserid (TG), total kolesterol (TK), HDL ve LDL kolesterol çalışmak üzere -80°C 'de dondurularak saklandı. Alınan kanın 2 ml'si ise total ve aktif ghrelin çalışılması için EDTA'lı tüplere alındı, 5 dk 4000 rpm'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Daha sonra içine bir ml plazma için 500 IU (10 μl) aprotinin ve 1 N HCl'den 1/10 oranında ilave edilmiş ependorf tüplerine alındı çalışma zamanına kadar -80°C 'de dondurularak saklandı (10).

Total ve aktif ghrelin düzeyleri "radioimmunoassay" (RIA) yöntemi ile "LINCO Total ve Aktif Ghrelin RIA kiti" kullanılarak; leptin düzeyleri ise "enzyme-linked immunosorbent assay" yöntemi ile "DRG-Human Leptin ELISA Kiti" kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar 450 nm absorbandsda ghrelin pg/ml, leptin ng/ml olarak okundu. TG ve TK düzeyleri enzimatik kolorimetrik, HDL ve LDL kolesterol

Tablo 1. Bebeklerin demografik özellikleri

	AS Grubu	FM Grubu	P
Sayı	26 (%61.9)	16 (%38.1)	p>0.05
Cinsiyet (K/E)	13/13	5/11	
Gebelik Haftası	39 (37-41)	38 (37-40)	
Doğum ağırlığı (kg)	3.38±0.40	2.81±0.22	p<0.05
İlk değerlendirme yaşı (gün)	56 (30-90)	68.56±14.84	p>0.05
İkinci değerlendirme yaşı (gün)	155.08±9.96	153.00±19.24	

İlk satırdaki veriler; normal dağılım gösterenler için ortalama±SD değerleri, normal dağılım göstermeyenler için median, ikinci satırdaki veriler minimum ve maksimum değerleri göstermektedir

düzeyleri homojen kolorimetrik yöntemleriyle “Roche Moduler D-P” cihazında çalışıldı, mg/dl olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: Bulguların değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS 16.0) paket programı kullanıldı. Tüm değişkenlerin normal dağılıma uyumları Shapiro-Wilks testi ile araştırıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyenler ise ortanca değer (minimum–maksimum) olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren değişkenlere Student’s t testi ve Pearson korelasyon analizi uygulandı, normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann Whitney U testi ve Spearman korelasyon analizi uygulandı. Parametrelerin zaman içindeki değişimlerinin karşılaştırılmasında Paired-samples ve Wilcoxon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunu yaşları 30-91 gün arasındaki 46 (18 kız, 24 erkek) bebek oluşturdu. Bebeklerin demografik özellikleri Tablo 1’de sunuldu. FM grubunun doğum ağırlığı AS grubuna göre düşük idi (p<0.05, Tablo 1). İki değerlendirmede de bebeklerin

Tablo 2. İlk ve ikinci de erlendirmede bebeklerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	İlk değerlendirme			İkinci değerlendirme		
	AS Grubu	FM Grubu	p	AS Grubu	FM Grubu	p
VA (kg)	5.37±0.80	5.12±0.96	p>0.05	7.26±0.64	7.06±0.84	p>0.05
Boy (cm)	57.40±13.02	58.04±12.13		65.98±1.97	64.69±2.71	
BC (cm)	39.07 (36.50-46.70)	39.02±1.32		42.65 (40.60-46.80)	42.07±1.24	
VKİ (kg/m ²)	16.17±1.83	15.10±2.04		16.59±1.11	16.88±2.37	
CKK (mm)	12.70±3.34	10.88±2.27		11 (8.5-15.6)	(8.50-15.60)	
OKÇ (cm)	12.86 (10.50-25)	12.03±1.32		13.85±0.81	13.58±0.51	

İlk satırdaki veriler; normal dağılım gösterenler için ortalama±SD değerleri, normal dağılım göstermeyenler için median, ikinci satırdaki veriler minimum ve maksimum değerleri göstermektedir.

Tablo 3. Bebeklerin kilo, boy ve vücut kitle indeksi artışı yönünden karşılaştırılması

	AS Grubu (n=26)	FM Grubu (n=16)	p
Doğum-ilk değerlendirme arasındaki kilo artışı (gr/gün)	35.79±10.93	31.34±9.32	p>0.05
İlk-ikinci değerlendirme arasındaki kilo artışı (gr/gün)	19.12±6.65	25.01±8.30	p<0.05
Doğum-ikinci değerlendirme arasındaki kilo artışı (gr/gün)	25.12±4.09	28.33±7.11	p>0.05
İlk-ikinci değerlendirme arasındaki kilo artışı (%)	37.60	47.67	p>0.05
Doğum-ikinci değerlendirme kilo artışı (%)	116.39	151.42	p<0.01
İlk-ikinci değerlendirme arasındaki boy artışı (cm/ay)	2.62±0.50	2.53±0.92	p>0.05
İlk-ikinci değerlendirme arasındaki VKİ artışı (%)	3.49	14.96	p<0.01

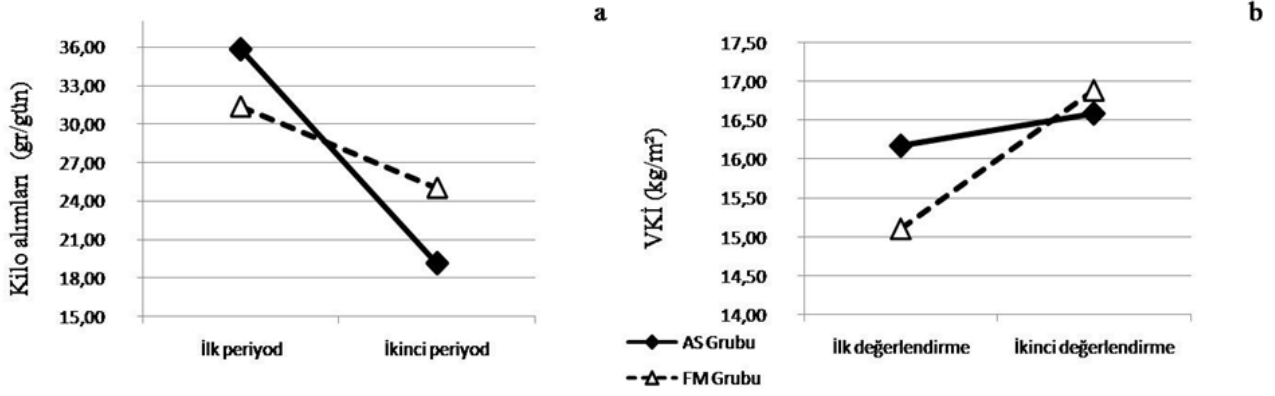
Tablo 4. İlk değerlendirilmede bebeklerin beslenme süresi ve dışkılaması

	AS Grubu (n=26)	FM Grubu (n=16)	P
Beslenme süresi (dk)	15 (6-45)	10.81±4.86	p<0.01
Gündüz beslenme sayısı	9 (6-20)	6.12±1.85	
Gece beslenme sayısı	3.15±1.0	2.06±0.92	p<0.05
Toplam dışkılama sayısı	3.53±1.83	2 (1-5)	

İlk satırdaki veriler; normal dağılım gösterenler için ortalama±SD değerleri, normal dağılım göstermeyenler için median, ikinci satırdaki veriler minimum ve maksimum değerleri göstermektedir.

ortalama yaşları ve antropometrik ölçümlerinde farklılık yoktu (Tablo 2). Bebeklerin günlük kilo alımları doğum ile ilk değerlendirme arasında iki grup arasında benzer olmasına karşın, ilk ve ikinci değerlendirme arasında FM grubunda daha yüksekti. Doğumdan ikinci değerlendirmeye kadar olan VA artış oranı ve ilk değerlendirme ile ikinci değerlendirme arasındaki VKİ artış yüzdesi FM grubunda AS grubuna göre yüksek idi (her ikisi için p<0.01, Şekil 1, Tablo 3). AS grubunda ikinci değerlendirilmede ilk değerlendirmeye göre VKİ’lerinde değişiklik saptanmazken FM grubunda önemli derecede artış saptandı (p<0.01, Tablo 2).

İlk değerlendirilmede AS grubundaki bebeklerin FM grubuna göre beslenme sürelerinin daha uzun, gece ve gündüz beslenme sayılarının daha fazla olduğu saptandı (p<0.01). Ayrıca toplam dışkılama sayısı da AS grubunda FM grubuna göre daha fazla idi (p<0.05, Tablo 4). Plazma total ghrelin düzeyi anlamlı düzeyde (p<0.05), serum leptin düzeyleri ise istatistiksel olarak önemli olmasa da AS grubunda FM grubundan yüksek bulundu (Tablo 5). Kız ve erkek bebeklerin leptin, total ve aktif ghrelin düzeyleri benzerdi. İlk değerlendirilmede AS grubunda plazma total ghrelin düzeyleri ile OKÇ ve CKK’ları arasında



ekil 1. Bebeklerin doğumdan itibaren ilk ve ikinci değerlendirilmeye kadarki kilo alımlarının (kg/gün) (a) ve ilk değerlendirme ve ikinci değerlendirilmedeki vücut kitle indeksi (VKİ)'lerinin (b) karşılaştırılması.

pozitif, plazma aktif ghrelin düzeyleri ile boy ve BÇ'leri arasında negatif, serum leptin düzeyleri ile VKİ'leri arasında pozitif ilişki bulundu ($p<0.05$). FM grubunda ise plazma total ghrelin düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı ($p<0.05$).

İkinci değerlendirmede tüm bebeklerin serum leptin düzeyleri ile CKK'ları arasında pozitif ilişki saptandı ($p<0.01$). AS grubunda serum leptin düzeyleri ile VKİ'leri ve CKK'ları arasında, FM grubunda ise plazma total ghrelin düzeyleri ile VA'ları arasında pozitif ilişki bulundu ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Anne sütü ile beslenen bebeklerin büyüme özelliklerinin FM alan bebeklerden farklı olduğu iyi bilinmektedir. Genel olarak AS ile beslenen bebekler ilk üç ay hızlı bir büyüme göstermekte daha sonra ise büyüme hızları azalmaktadır (1-3). Bu büyüme farklılığının nedenleri çok iyi bilinmemektedir. FM ile beslenen bebeklerin yaşamlarının ileri dönemlerinde daha obez oldukları bilinmektedir (1, 4, 7). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu

olarak ilk aylardan sonra AS ile beslenen bebeklerin günlük kilo artışlarının FM ile beslenenlere göre azaldığını göstermektedir. İlk aylarda her iki grubun günlük kilo artışlarının benzer bulunmasında FM grubunun AS grubuna göre doğum ağırlığının daha düşük ve sayısının daha az olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Biberonla (AS veya FM) beslenen bebeklerin beslenme otokontrolünün zayıf olduğu ve hayatlarının geç dönemlerinde daha fazla besin tükettikleri gösterilmiştir (5). Daha önceki çalışmamızda FM'lerin içeriğinin beslenme periyodu boyunca değişmemesine rağmen AS'deki ghrelin, leptin ve lipid düzeylerinin ise değiştiğini göstermemiz beslenme otokontrolünde bu hormon ve lipidlerin önemini göstermektedir (11). Başka bir çalışmada da hızlı kilo alan bebeklerin daha az doyduğu ve daha fazla süt tükettikleri gösterilmiştir. İştah ve enerji alımındaki bu farklılıklar zamanla kiloda belirgin değişikliklere yol açmaktadır (12). FM ile beslenen bebeklerin daha kilolu olmalarında, daha fazla mama tüketmeleri yanında, barsak pasajlarının daha yavaş olmasının da rolü olduğu söylenmektedir (13, 14). AS alan bebekler FM alan bebeklere göre daha az miktarda ama daha sık beslenmektedirler. Ghrelinin motilin benzeri etkisi vardır (8, 15, 16). AS'de bulunan ghrelin ve leptinin de barsak motilitesini artırdığı gösterilmiştir (16-18). Çalışmamızda AS grubunda ghrelin ve leptin (istatistiksel olarak anlamlı değil) düzeylerinin FM grubundan daha yüksek olduğunu, beslenme ve dışkılama sayılarının da daha fazla olduğunu saptadık.

Literatürde ghrelin ve leptinin antropometri ile ilişkisi incelendiğinde farklı sonuçlar görülmektedir. Ghrelin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında çoğunlukla negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte pozitif ilişki olduğunu veya herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da

Tablo 5. İlk değerlendirmede bebeklerin ghrelin, leptin ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması

	AS Grubu (n=26)	FM Grubu (n=16)	p
Total ghrelin (pg/ml)	234.36±58.31	186.55±43.81	$p<0.05$
Aktif ghrelin (pg/ml)	13.84 (8.63-13.56)	15.82 (10.92-10.59)	$p>0.05$
Leptin (ng/ml)	5.67 (1.54-24.60)	4.32 (1.70-7.62)	
Trigliserid (mg/dl)	122.61± 44.04	129.86± 51.3	
Total kolesterol (mg/dl)	136.73 ±24.55	122.40 ±43.77	
LDL kolesterol (mg/dl)	71.26±21.96	61.46±23.19	
HDL kolesterol (mg/dl)	45 (28-19)	52.26 ±19.06	

İlk satırdaki veriler; normal dağılım gösterenler için ortalama±SD değerleri, normal dağılım göstermeyenler için median, ikinci satırdaki veriler minimum ve maksimum değerleri göstermektedir.

bulunmaktadır (8, 19, 20). Çalışmamızda AS grubunda total ghrelin düzeyleri ile OKÇ ve CKK'ları arasında, FM grubunda ise BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptadık. Benzer olarak Yiş ve ark. (18) da AS alan bebeklerde CKK ile total ghrelin düzeyleri arasında pozitif ilişki göstermişlerdir. Çamurdan ve ark. (21) ise kısa boylu çocuklarda total ghrelin düzeylerini daha yüksek saptamışlar, bu durumun bir kompensasyon mekanizması olduğunu ileri sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda ilk değerlendirmede AS grubunda aktif ghrelin ile boy ve BÇ arasında negatif ilişki saptadık. Ratlarda ghrelinin osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle ettiği gösterilmiştir (22). Bu bize kemik metabolizması üzerine aktif ghrelinin daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

Total ghrelin düzeyi ile ileri dönemdeki antropometrik ölçümler arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (16, 18). FM grubunda total ghrelin düzeyi ile ikinci değerlendirmedeki VA arasında ve serum leptin düzeyleri ile ikinci değerlendirmedeki VKİ'leri arasında pozitif ilişki saptamamız; ghrelin ve leptinin vücut metabolizması üzerine uzun dönem etkileri olduğunu göstermektedir. Leptin düzeyi yağ dokusu miktarına paralel olarak artar. AS ile beslenen bebeklerde de serum leptin düzeyi ile VKİ'leri arasında pozitif ilişki gösterilen (18, 23, 24) çalışmalara rağmen serum leptin düzeyi ile antropometrik veriler arasında ilişki saptanmayan yayınlar da bildirilmiştir (20, 25, 26). Çalışmamızda AS grubunda serum leptin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif ilişki saptandı. FM grubunda ise serum leptin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Benzer bir çalışmada da FM grubunda leptin düzeyi ile VKİ arasında bir ilişki saptanmadı (18). Tüm bebeklerde serum leptin düzeyi ile ikinci kontroldeki CKK'ları arasında pozitif ilişki saptadık. AS grubunda serum leptin düzeyleri ile ikinci değerlendirmedeki VKİ ve CKK'ları arasında pozitif ilişki saptadık. VKİ ile serum leptin düzeyleri arasındaki pozitif ilişkinin AS grubunda olmasına rağmen FM grubunda olmamasının nedeni çok açık değildir ancak AS leptin düzeylerinin bebeklerin VKİ üzerine etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Anne sütü veya FM ile beslenmenin serum leptin seviyesini etkileyen bir faktör olabileceği düşünülmekte ancak AS'deki yüksek leptin düzeylerinin uzun dönemde obesiteyi nasıl önlediği tam olarak bilinmemektedir. Ancak AS grubundaki yüksek leptin düzeyi obeziteden koruyucu bir faktör olarak kabul edilmektedir (18, 25, 26). Erken bebeklik döneminde AS ile beslenenlerin serum leptin düzeyini

FM ile beslenenlere göre daha yüksek bildiren çalışmalar yanında düşük bildiren çalışmalar da vardır (23, 25, 26). Savino ve ark. (26) serum leptin düzeyinin yüksek olmasında, sadece yağ dokusunda üretiminin rol almadığı AS'den geçen leptinin de etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak AS'deki leptinin bebeğe ne kadar metabolik avantaj sağladığı bilinmemektedir. FM ile beslenen bebeklerde serum leptin düzeylerinin AS ile beslenen bebeklere göre daha düşük olması, bu bebeklerin neden daha kilolu olduklarını açıklayan mekanizmalardan biri olabilir. Çalışmamızda AS grubunda total ghrelin ve leptin (istatistiksel olarak anlamlı değil) düzeylerini FM grubuna göre daha yüksek bulduk. Araştırmacılar FM grubunda leptin düzeyinin düşük olmasının FM içeriğindeki besin öğelerinin farklı antijenik yapıları nedeniyle leptin sekresyonunu veya dolaşımdaki leptin seviyesini değiştirebilmesine bağlı olduğunu açıklamışlardır (26, 27). FM'lerde inek sütü kaynaklı leptin bulunduğunu gösteren çalışmalar yanısıra olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (28, 29). Bazı FM'ler yağı alınmış ve pastörize edilmiş süttten elde edildiğinden leptin içermemektedir (30). Ayrıca Stocks ve ark. (31) sütteki leptinin tüp çeperine yapıştığını ve tüp ile beslenmenin leptin düzeylerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda FM ile beslenen bebeklerde serum leptin düzeylerini AS ile beslenen bebeklere göre daha düşük saptadık. Bunda FM'lerin leptin içeriği veya biberonla beslenmenin rolü olduğu düşünülebilir.

AS ile beslenen bebeklerin ghrelin düzeylerinin FM ile beslenen bebeklere göre daha yüksek veya daha düşük olduğunu bildirilmektedir (18, 27). Ratlarda yapılan bir çalışmada ekzojen leptinin midedeki ghrelin mRNA ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir (32). Ek olarak, fare sütündeki yüksek miktarda bulunan orta zincirli yağ asitlerinin de mide aktif ghrelinini artırdığı bulunmuştur (33, 34). Bu bulgular AS'deki ghrelin ve leptinin AS aracılığıyla bebeğe geçtiğini ve kan düzeylerini artırıcı etki oluşturduğunu düşündürmektedir. AS'de bulunan bu hormonlar için gastrointestinal sistemde reseptörlerin varlığı gösterilmiş olmasına rağmen emilimi ve metabolizma üzerine etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak gastrointestinal sistem maturasyonunda ve nöroendokrin yollar ile enerji metabolizması üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (6). Bilgilerimize göre FM'lerde ghrelinin olup olmadığı bugüne kadar çalışmamıştır. Bu çalışmamızda ilk değerlendirmede AS grubundaki bebeklerin plazma ghrelin düzeylerinin yüksek olması ve daha önceki çalışmamızda (11) ikinci değerlendirmede AS'deki ghrelin düzeylerinin ilk değerlendirmeye göre azalması; AS ile beslenen bebeklerin ilk aylardan

sonra kilo alım hızlarının neden azaldığını açıklayabilecek faktörlerden biri olduğunu düşünmekteyiz.

Anne sütündeki çeşitli büyüme ve biyoaktif faktörlerin lipid metabolizması üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (35). Günümüzde erişkinlerin lipid profilleri ve glukoz toleransları ile bebekken aldıkları AS miktarı arasında sıkı bağlantı olduğu bulunmuştur (36). İlginç olarak Reiser ve ark. (37) erken yaşamda yüksek kolesterol ile beslenmenin daha sonraki dönemde kolesterol ve lipoprotein metabolizmasını düzenleyerek koruyucu olduğunu öne sürmüşlerdir. AS'ın kolesterol içeriği FM'lere göre daha yüksektir. Uauy ve ark. (38) FM'lerin daha düşük kolesterol içerdiğini göstermişlerdir. Buna paralel olarak birkaç çalışmada AS ile beslenen bebeklerin serum kolesterol düzeylerinin FM ile beslenenlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Demmers ve ark. (39) dördüncü ayda AS ile beslenen bebeklerde kolesterol düzeylerini FM ile beslenenlere göre daha yüksek bulmuşlar ve bunu kolesterol sentezinin daha fazla olmasına bağlamışlardır. Ancak 18. ayda plazma lipid profilleri ve kolesterol sentez oranı arasında bu farklılığın kaybolduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda ilk değerlendirmede iki grubun lipid düzeylerini benzer bulduk. Bebeklerden ikinci kez kan almadığımız için uzun vadede AS ve FM alan bebeklerin plazma lipid profilleri hakkında yorum yapamadık.

Çalışmamızın sonuçları, formül mama ile beslenen bebekler ilk aylardan sonra AS ile beslenen bebeklere göre daha fazla kilo aldığını göstermektedir. AS ile beslenen bebeklerin serum ghrelin ve leptin düzeylerinin yüksek olması bu hormonların AS ile bebeğe geçtiğini ve daha sonraki dönemde enerji dengesinin ayarlanmasında rolü olduğunu düşündürmektedir. AS ile beslenen bebeklerde ghrelin düzeyinin yüksek olması bu bebeklerin ilk üç ay daha hızlı kilo almasını açıklayabilir. AS ile beslenen bebeklerin beslenme ve dışkılama sayılarının fazla olmasında bu hormonların etkisi olduğu düşünülmektedir. FM grubunda ghrelin ve leptinin düşük olması FM'lerin içeriği veya biberonla beslenmeleri ile ilişkili olabilir. Daha sağlıklı nesillerin yetişmesi ve ileri yaşamda bebeklerin obesiteden korunması için FM'lerin içeriğinin AS'ye yaklaştırılma çalışmalarına devam edilmelidir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 200711033 no'lu proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lönnerdal B: Growth of breast-fed and formula-fed infants from 0 to 18 months: the DARLING Study. *Pediatrics*. 89 :1035-1041, 1992
2. Agostini C, Grandi F, Gianni ML, Silano M, Torcoletti M, Giovannini M, Riva E: Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Arch Dis Child*. 81:395-399, 1999
3. Nommsen-Rivers LA, Dewey KG: Growth of breastfed infants. *Breastfeed Med*. 4:45-49, 2009
4. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, Gillman MW: Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics*. 127:544-551, 2011
5. Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM: Do Infants Fed From Bottles Lack Self-regulation of Milk Intake Compared With Directly Breastfed Infants? *Pediatrics*. 125:1386-1393, 2010
6. Savino F, Fissore MF, Liguori SA, Oggero R: Can hormones contained in mothers' milk account for the beneficial effect of breast-feeding on obesity in children? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 71:757-765, 2009
7. Bartok CJ, Ventura AK: Mechanisms underlying the association between breastfeeding and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 4:196-204, 2009
8. Kojima M, Kangawa K: Structure and function of ghrelin. *Results Probl Cell Differ*. 46:89-115, 2008
9. Bluher S, Mantzoros CS: The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr*. 134:2469-2474, 2004
10. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M: Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem*. 50:1077-1180, 2004
11. Karatas Z, Durmus Aydogdu S, Dinleyici EC, Colak O, Dogruel N: Breastmilk ghrelin, leptin, and fat levels changing foremilk to hindmilk: is that important for self-control of feeding? *Eur J Pediatr*. 170:1273-80, 2011
12. Strauss R: Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am*. 49:175-201, 2002
13. Cavell B: Gastric emptying in infants fed human milk or infant formula. *Acta Paediatr Scand*. 70:639-641, 1981
14. Lucas A, Sarson DI, Blackburn AM, Adrian TE, Aynsley-Green A, Bloom SR: Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet*. 1:1267-1269, 1980
15. Del Rincon JP, Thorner MO, Gaylinn BG: Motilin-related peptide and ghrelin: lessons from molecular techniques, peptide chemistry, and receptor biology. *Gastroenterology*. 120:587-588, 2001
16. Savino F, Grassino EC, Fissore MF, Guidi C, Liguori SA, Silvestro L: Ghrelin, motilin, insulin concentration in healthy infants in the first months of life: relation to fasting time and anthropometry. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 65:158-162, 2006
17. Gage S, Abysique A, Bouvier M: Effects of leptin on cat intestinal motility. *J Physiol*. 546:267-277, 2003
18. Yiş U, Öztürk Y, Şişman AR, Uysal S, Soylu OB, Büyükgebiz B: 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*. 52:35-41, 2010

19. Savino F, Liguori SA, Fissore NF, Oggero R, Silvestro L, Miniero R: Serum Ghrelin Concentration and Weight Gain in Healthy Term Infants in the First Year of Life. *Journal Of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 41:653-659, 2005
20. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Chan IH, Wong E, Fok TF: Ghrelin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin and insulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 63: 217-222, 2005
21. Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P: Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J*. 3:479-484, 2006
22. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H: Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*. 20:790-798, 2005
23. Petridou E, Mantzoros CS, Belechri M, Skalkidou A, Dessypris N, Papatoma E, Salvanos H, Lee JH, Kedikoglou S, Chrousos G, Trichopoulos D: Neonatal leptin levels are strongly associated with female gender, birth length, IGF-I levels and formula feeding. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 62:366-371, 2005
24. Savino F, Liguori SA, Petrucci E, Lupica MM, Fissore MF, Oggero R, Silvestro L: Evaluation of leptin in breast milk, lactating mothers and their infants. *Eur J Clin Nutr*. 64:972-977, 2010
25. Lönnerdal B, Havel PJ: Serum leptin concentrations in infants: effects of diet, sex and adiposity. *Am J Clin Nutr*. 72:484-489, 2000
26. Savino F, Costamagna M, Prino A, Oggero R, Silvestro L: Leptin levels in breast-fed and formula-fed infants. *Acta Paediatr*. 91:897-902, 2002
27. Savino F, Fissore MF, Grossino EC, Nanni GE, Oggero R, Silvestro L: Ghrelin, leptin and IGF-I levels in breast-fed and Formula-fed infants in the first years of life. *Acta Paediatrica*. 94:531-537, 2005
28. Lage M, Baldelli R, Camine JP, Rodriguez-Garci J, Penalva A, Dieguez C, Casanueva FF: Presence of bovine leptin in edible commercial milk and formula. *J Endocrinol Invest*. 25:670-674, 2002
29. O'Connor D, Funanage V, Locke R, Spear M, Leef K: Leptin is not present in infant formulas. *J Endocrinol Invest*. 26:490, 2003
30. Resto M, O'Connor D, Leef K, Funanage V, Spear M, Locke R: Leptin levels in preterm human breast milk and infant formula. *Pediatrics*. 108:15-18, 2001
31. Stocks RJ, Davies DP, Allen F, Sewell D: Loss of breast milk nutrients during tube feeding. *Arch Dis Child*. 60:164-166, 1985
32. Torsello A, Scibona B, Leo G, Bresciani E, Avallone R, Bulgarelli I, Luoni M, Zoli M, Rindi G, Cocchi D, Locatelli V: Ontogeny and tissue-specific regulation of ghrelin mRNA expression suggest that ghrelin is primarily involved in the control of extraendocrine functions in the rat. *Neuroendocrinology*. 77:91-99, 2003
33. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M: Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl-modification of ghrelin. *Endocrinology*. 146:2709-2715, 2005
34. Piao H, Hosoda H, Kangawa K, Murata T, Narita K, Higuchi T: Ghrelin stimulates milk intake by affecting adult type feeding behaviour in postnatal rats. *J Neuroendocrinol*. 20:330-334, 2008
35. Leite E, Cowden EA, Friesen HG: Endocrinology of lactation and nursing: disorders of lactation. In: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology*. 224-238, 1995
36. Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP: Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child*. 82:248-252, 2000
37. Reiser RB, O'Brien C, Henderson GR, Morroe RW: Studies on a possible function for cholesterol in milk. *Nutr Rep Int*. 19:835-849, 1979
38. Uauy R, Mize CE, Castillo-Duran C: Fat intake during childhood: metabolic responses and effects on growth. *Am J Clin Nutr*. 72:354-360, 2000
39. Demmers TA, Jones PJ, Wang Y, Krug S, Creutzinger V, Heubi JE: Effects of early cholesterol intake on cholesterol biosynthesis and plasma lipids among infants until 18 months of age. *Pediatrics*. 115:1594-1601, 2005