

165327

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ERKEN SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA
ALAN BEBEKLERİN ANTROPOMETRİK VERİLERİNİN, BESLENME
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BU DEĞİŞKENLERİN
GHRELİN, LEPTİN, İNSÜLİN VE IGF-1 HORMONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

DR. ULUÇ YİŞ

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. YEŞİM ÖZTÜRK**

İZMİR-2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İçindekiler.....	I
Tablolar Dizini.....	IV
Şekiller Dizini.....	V
Ekler Dizini	VII
Kısaltmalar	VIII
Özet.....	1
Summary.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Bebek Beslenmesinde Anne Sütü ve Formüla	6
2.1.1. Anne Sütünün Besleyici Özellikleri	6
2.1.1.1. Protein.....	6
2.1.1.2. Karbonhidrat.....	6
2.1.1.3. Yağ	7
2.1.2. Anne Sütünün Beslenme Dışı Özellikleri.....	7
2.1.3. Formüla Üretimi	10
2.1.3.1. Formülaların Özellikleri	10
2.1.3.2. Formülaların Protein İçeriği	11
2.1.3.3. Formülaların Karbonhidrat İçeriği.....	11
2.1.3.4. Formülaların Yağ İçeriği	11
2.1.4. Formüla Tipleri.....	11
2.1.4.1. Adapte Formülalar.....	11
2.1.4.2. Yarı Adapte Formülalar.....	12
2.1.4.3. Devam Formülaları.....	12
2.1.4.4. Soya Kaynaklı Formülalar.....	12
2.2. Anne Sütü ve Formüla İle Beslenen Bebeklerin Büyüme Özellikleri.....	13
2.3. Anne Sütü ve Formüla Alan Bebeklerin Beslenme Özellikleri.....	15
2.4. Anne Sütü ve Formüla Alan Bebeklerin Morbidite Farkları.....	16
2.5. Anne Sütü ve Formüla Alan Bebeklerin Erişkin Dönemdeki Boy ve Ağırlık Farkları.....	17

2.6. Anne Sütü, Formüla ve Obesite.....	18
2.7. Leptin.....	19
2.8. Çocuk Büyüme Gelişmesinde Leptinin Rolü.....	20
2.8.1. Fetus ve Yenidoğanda Leptin Konsantrasyonları.....	21
2.8.2. Çocuk ve Adelösanlarda Leptin Konsantrasyonları.....	21
2.8.3. Leptinin Gıda Alımındaki Rolü.....	21
2.8.4. Leptinin Metabolizma ve Enerji Harcanmasındaki Rolü.....	22
2.9. Bebeklerde Serum Leptin Konsantrasyonları Üzerine Cinsiyet, Diyet ve Yağ Dokusunun Etkileri.....	22
2.10. Kord Kanındaki Leptin Düzeylerinin Doğum Ağırlığı ve Yenidoğan Dönemindeki Kilo Alımı İle İlişkisi.....	23
2.11. İlk İki Yılda Normal ve İntrauterin Büyüme Geriliği Olan Bebeklerde Serum Leptin Düzeyleri.....	25
2.12. Anne Sütü Leptini; Anne ve Bebek Yağ Dokusu İle İlişkisi.....	26
2.13. Leptinin Anne Sütü Alan Bebeklerde Olumlu Etkileri.....	26
2.14. Anne Sütü ve Formüla İle Beslenen Bebeklerde Serum Leptin Düzeyleri.....	27
2.15. Ghrelin.....	28
2.15.1. Ghrelin ve Büyüme Hormonu.....	28
2.15.2. Ghrelin ve Enerji Dengesi.....	29
2.15.3. Fetal Hayattan Erişkin Çağa Kadar Ghrelin Düzeyleri ve Endokrin, Metabolik ve Nutrisyonel Antropometrik Parametrelerle İlişkisi.....	31
2.16. Leptin ve Ghrelin Arasındaki Etkileşimler.....	34
3.MATERYAL VE METOD.....	36
3.1. Araştırmanın Türü.....	36
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	36
3.3. Veri Toplama.....	36
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	38
4.BULGULAR.....	39
4.1. Olguların İlk Değerlendirmede Nutrisyonel Antropometrik Ölçümleri, Beslenme ve Dışkılama Özellikleri.....	39
4.2. Olguların Altıncı Aydaki Kontrolde Nutrisyonel Antropometrik	

Ölçümleri, Beslenme ve Dışkılama Özellikleri	44
4.3. Serum ve Anne Sütü Ghrelin Düzeyleri ile Nutrisyonel Antropometrik Ölçümler, Beslenme ve Dışkılama Özellikleri Arasındaki İlişki	48
4.4. Serum ve Anne Sütü Leptin Düzeyleri ile Nutrisyonel Antropometrik Ölçümler ve Beslenme Özellikleri Arasındaki İlişki	51
4.5. Anne Sütü ve Formüla İle Beslenen Bebeklerin Serum İnsülin ve Glukoz Düzeylerinin Karşılaştırılması	55
4.6. Anne Sütü ve Formüla İle Beslenen Bebeklerin Serum IGF-1 Düzeyleri ve Nutrisyonel Antropometrik Ölçümler, Beslenme Özellikleri Arasındaki İlişki	56
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER	84

TABLolar DİZİNİ

No	Başlık	
1	Anne sütünün beslenme dışı yararları.....	8
2	Anne sütünün içerdiği antimikrobiyal ve biyoaktif faktörler.....	9
3	Süt ve formülaların 100 mililitresindeki protein, yağ, karbonhidrat içeriği.....	10
4	Anne sütü ve formüla grubunun ilk değerlendirmelerinde ortalama vücut ağırlığı, boyu, baş çevresi ve postnatal kilo alımı ve karşılaştırılması.....	41
5	Üçüncü ayda anne sütü ve formüla grubunun ortalama beslenme süresi, sayısı ve karşılaştırılması.....	44
6	Anne sütü ve formüla alan bebeklerin altıncı aydaki ortalama vücut ağırlığı, boyu, baş çevresi, vücut kitle indeksi, triseps deri kıvrım kalınlığı, kilo, boy, baş çevresi artışları ve karşılaştırmaları.....	47



ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Başlık	
1	Hipotalamusta günlük enerji homeostazında görev alan hormonlar ve birbirleri ile etkileşimleri	30
2	Anne sütü grubundaki bebeklerin 3. aydaki vücut ağırlığı ile annenin hamilelikte aldığı kilo arasındaki ilişki	40
3	Anne sütü grubundaki bebeklerin 3. aydaki vücut kitle indeksi ile annenin hamilelikte aldığı kilo arasındaki ilişki	40
4	Anne sütü ve formüla grubundaki bebeklerin 3. aydaki ağırlığı	42
5	Anne sütü ve formüla grubundaki bebeklerin 3. aydaki postnatal kilo alımları	42
6	Üçüncü aydaki ilk değerlendirmede anne sütü ve formüla alan bebeklerin triseps deri kıvrım kalınlığı değerleri	43
7	Altıncı ayda anne sütü ve formüla grubunda yer alan bebeklerin ek gıdalardan aldıkları ortalama protein miktarı	46
8	Altıncı ayda anne sütü ve formüla grubunda yer alan bebeklerin ek gıdalardan aldıkları ortalama enerji miktarı	46
9	Üçüncü ayda anne sütü ve formüla grubundaki bebeklerin serum ghrelin düzeyleri	48
10	Anne sütü grubunun triseps deri kıvrım kalınlığı ile serum ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki	49
11	Bebeklerin serum ghrelin düzeyleri ile gece beslenme sayısı arasındaki ilişki	50
12	Bebeklerin serum ghrelin düzeyleri ile günlük dışkı sayısı arasındaki pozitif ilişki	50
13	Anne sütü ve formüla grubunun ortalama serum leptin düzeyleri.....	52
14	Anne sütü grubunun serum leptin düzeyleri ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki	53
15	Anne sütü grubunun serum leptin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki	53
16	Anne sütü grubunun serum leptin düzeyleri ile triseps deri kıvrım kalınlığı arasındaki ilişki	54

17	Anne sütü grubunun 3. aydaki serum leptin düzeyleri ile ek gıdalarından aldıkları enerji arasındaki negatif ilişki	55
18	Anne sütü ve formüla grubunun ortalama serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri	56
19	Bebeklerin 3. aydaki beslenme miktarı ile insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi arasındaki negatif ilişki	57
20	üçüncü aydaki tüm bebeklerin serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi ile ek gıdalarından alınan protein arasındaki ilişki	58
21	üçüncü aydaki tüm bebeklerin serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi ile ek gıdalarından alınan enerji arasındaki ilişki	58
22	Bebeklerin 3. aydaki serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri ile 6. aydaki vücut ağırlığı arasındaki ilişki	59
23	Bebeklerin 3. aydaki serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri ile 6. aydaki vücut kitle indeksi arasındaki ilişki	59
24	Bebeklerin 3. aydaki serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri ile 6. aydaki triseps deri kıvrım kalınlığı arasındaki ilişki	60

EKLER DİZİNİ

No	Başlık	
1	Anne sütü alan bebeklerin ilk değerlendirme formu	84
2	Formüla alan bebeklerin ilk değerlendirme formu	86
3	Anne sütü alan bebeklerin altıncı aydaki değerlendirme formu	89
4	Formüla alan bebeklerin altıncı aydaki değerlendirme formu	90



TEŐEKKÜR

Tez konusu seçimi ve çalışmalarının yürütülmesinde değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Yeşim Öztürk'e, araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca yetişmemde büyük emeği geçen ve her konuda yardım ve desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Hasan Özkan başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine, olguların biyokimyasal incelemelerini gerçekleştiren Yrd. Doç. Dr. Sezer Uysal ve Dr. Ali Rıza Şişman'a, vaka toplamamda büyük yardımları olan Hemşire Zülfiye Demiroğlu, Hanife Toker ve Fikriye Işık'a, eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Uluç Yiş

ÖZET

ERKEN SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA ALAN BEBEKLERİN ANTROPOMETRİK VERİLERİNİN, BESLENME ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BU DEĞİŞKENLERİN GHRELİN, LEPTİN, İNSÜLİN VE IGF-1 HORMONLARI İLE İLİŞKİSİ

AMAÇ: Anne sütü ve formüla ile beslenen erken süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin antropometrik verilerinin, beslenme özelliklerinin, dışkılama paternlerinin karşılaştırılması ve bu verilerle beslenme davranışının ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan ghrelin, leptin, insülin ve IGF-1 hormonları arasındaki ilişkinin araştırılması.

HASTALAR VE YÖNTEM: Kasım 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Polikliniği'ne kontrol amacı ile getirilen ve yaşları 3-4 ay arasında değişen sağlıklı bebekler çalışmaya alındı. Bebekler yalnızca anne sütü (AS) ile beslenenler ve çeşitli nedenlerden dolayı ilk ay içinde anne sütü kesilip formüla ile beslenenler (F) olarak iki gruba ayrıldı; doğum haftaları, doğum ağırlıkları, annenin hamilelikte aldığı kilo miktarı, ailenin eğitim düzeyi ve aylık kazancı, bebeklerin beslenme özellikleri, dışkılama paternleri sorgulandı; vücut ağırlığı, boyu, baş çevresi ve triseps deri kıvrım kalınlığı (TSF) ölçüldü ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Bebeklerin beslenme öncesi serum leptin, ghrelin, insülin, IGF-1 ve kan şekeri düzeylerini belirlemek üzere venöz kan örnekleri ve anne sütündeki leptin, ghrelin düzeylerini belirlemek için emzirme öncesinde süt örnekleri alındı. Bebeklerin 6. ay kontrollerinde, ek gıdalara geçiş zamanı, beslenme özellikleri ve dışkılama paterni sorgulandı; vücut ağırlığı, boyu, baş çevresi ve TSF'si ölçüldü; VKİ, enerji ve protein alımları hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmada yer alan 47 sağlıklı bebeğin (erkek/kız=25/22) 24'ü AS, 23'ü F grubunda idi. İki grup arasında cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası ve ailelerin sosyokültürel ve ekonomik özellikleri bakımından fark yoktu. Üçüncü ayda yapılan ilk değerlendirmede AS grubundaki bebeklerin vücut ağırlığı, boy, TSF, postnatal kilo artışı, beslenme sıklığı ve süresi ve dışkı sayısı daha fazla idi ($p<0.05$). Altıncı ayda AS grubundaki bebeklerin 16'sında (%73), F grubundakilerin 19'unda (%95) ek gıdaya geçilmişti. Ek gıdalardan alınan enerji ve protein F grubunda daha fazla idi ($p<0.05$). Bu dönemde iki grup

arasındaki antropometrik ölçüm farkları ortadan kalkmıştı. Anne sütü örneklerinde ghrelin düzeyi 0.8 ± 0.5 (0.2-2.5) ng/mL bulundu. Bebeklerin serum ghrelin düzeyleri AS grubunda daha yüksek idi ($p<0.05$). Serum ghrelin düzeyi tüm bebeklerde gece beslenme ve günlük dışkı sayısı ile pozitif ilişki gösteriyordu (sırasıyla $r=0.419$, $p<0.05$ ve $r=0.313$, $p<0.05$). Serum leptin düzeyi ile AS grubundaki bebeklerin vücut ağırlığı, VKİ, TSF, postnatal kilo artışı arasında pozitif ilişki saptanırken (sırasıyla $r=0.469$, $p<0.05$, $r=0.564$; $p<0.05$, $r=0.556$; $p<0.05$, $r=0.471$; $p<0.05$), benzer ilişki F grubunda gözlenmedi. Anne sütü grubunda bebeklerin serum leptin düzeyleri arttıkça, 6. ayda ek gıdalardan aldıkları enerji miktarı azalmakta idi ($r=-0.502$, $p<0.05$). Anne sütü ve F grubundaki bebeklerin kan şekeri düzeyleri arasında fark olmamasına ve F grubundakilerin daha zayıf olmalarına karşın, serum insülin düzeyleri F grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek idi. Tüm bebeklerde serum IGF-1 düzeyi arttıkça, 6. ayda ek gıdalardan alınan enerji ve protein miktarı, vücut ağırlığı, VKİ, TSF ve 3. aydan 6. aya kadar alınan kilo miktarı da artmakta idi (sırasıyla $r=0.350$, $p<0.05$; $r=0.400$, $p<0.05$; $r=0.455$, $p<0.05$; $r=0.524$, $p<0.05$; $r=0.461$, $p<0.05$).

SONUÇ: Anne sütü ile beslenen bebeklerin F alan bebeklerden ilk üç ay daha hızlı büyümesinde serumlarında daha yüksek düzeyde saptadığımız ghrelinin rolü olabilir. Yüksek serum ghrelin düzeylerinin gastrointestinal sistem motilitesini artırarak, bu bebeklerin daha sık ve uzun süreli beslenmesine, dolayısıyla daha hızlı büyümelerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Öte yandan, çalışmamızda literatürde ilk kez varlığını göstermiş olduğumuz anne sütü ghrelini de bu bebeklerin ilk üç aydaki hızlı büyümesinde etkili olabilir. Serum leptin düzeyinin nutrisyonel antropometrik parametrelerle sadece AS grubunda pozitif ilişki göstermesi ve bu grupta 3. ayda yüksek leptin düzeylerine sahip bebeklerin altıncı ayda ek gıdalardan daha az enerji alması, leptinin anne sütü alan bebeklerde vücut ağırlığının programlanmasında ve obesitenin önlenmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan serumdaki IGF-1 düzeylerinin ikinci üç aylık dönemde enerji, protein ve kilo alımı ile ilişkili olması, bu hormonun ileri yaşlarda vücut ağırlığının düzenlenmesinde leptin gibi rol oynadığını düşündürmektedir. Formüla alan bebeklerde relatif olarak daha yüksek bulunan insülin düzeyleri, bu bebeklerin ek gıdalardan neden daha yüksek enerji ve protein aldıklarının açıklaması olabilir.

Anahtar kelimeler: Anne sütü, formüla, ghrelin, leptin, antropometri, büyüme, bebek.

SUMMARY

COMPARISON OF THE ANTHROPOMETRIC DATA AND NUTRITIONAL CHARACTERISTICS AMONG THE BREASTFED AND FORMULA-FED BABIES AND THE RELATION OF THESE PARAMETERS TO GHRELIN, LEPTIN, INSULIN AND IGF-1 IN EARLY INFANCY

AIM: Comparison of the anthropometric data, nutritional characteristics and defecation patterns among the breastfed and formula-fed babies in early infancy and evaluation of the relation of these parameters to the hormones ghrelin, leptin, insulin and IGF-1 that are involved in the regulation of nutritional habits and energy metabolism.

PATIENTS AND METHODS: Three to four month-old healthy babies evaluated during routine clinical visits in Dokuz Eylül University Medical Faculty Department of Pediatrics during November 2003 – April 2004 were enrolled in the study. The babies were splitted into two groups as breastfed (BF) and formula-fed (FF). Gestational age, birth weight, weight gain of the mothers during pregnancy, educational level of the parents, monthly income of the family, and nutritional characteristics and defecation patterns of the babies were asked; weight, height, head circumference and triceps skin fold thickness (TSF) were measured and body mass index (BMI) was calculated. While fasting venous blood samples of all the babies were obtained for leptin, ghrelin, insulin, IGF-1 and glucose measurement, pre-feeding breastmilk samples were obtained for leptin, ghrelin, insulin and IGF-1 determination. The babies were re-evaluated at 6th postnatal month for weaning time, nutritional characteristics, weight, height, head circumference, TSF, BMI and daily protein intake.

RESULTS: There were 47 babies (male/female = 25/22), 24 in BF and 23 in FF groups. Two groups were not different with respect to sex, birth weight, gestational age and socioeconomic characteristics. Weight, height, TSF, postnatal weight gain, feeding frequency and length, and defecation frequency were higher in BF group than FF group at first visit in 3-4 months of age ($p < 0.05$). At 6th month, 16 (73%) and 19 (95%) of the babies had weaned in the BF and FF groups, respectively. The energy and protein intake by supplemental foods was higher in FF group ($p < 0.05$). At that time, the differences in anthropometric measurements were over among two groups. Breastmilk ghrelin level was 0.8 ± 0.5 (0.2-2.5) ng/mL. Serum ghrelin level was higher in BF group ($p < 0.05$). Serum ghrelin level was positively correlated to nighttime

feeding and daily stooling frequency in all babies ($r=0.419$, $p<0.05$ and $r=0.313$, $p<0.05$, respectively). While serum leptin level was correlated to weight, BMI, TSF, postnatal weight gain in BF babies ($r=0.469$, $p<0.05$; $r=0.564$, $p<0.05$; $r=0.556$, $p<0.05$ and $r=0.471$, $p<0.05$, respectively), such correlations were not present in FF group. As the serum leptin level increased in BF group, energy intake from supplemental foods at 6th month decreased ($r=-0.502$, $p<0.05$). Although blood glucose levels were not different among the BF and FF group and the babies in FF group were leaner, serum insulin levels were higher, although not significantly, in FF group. As the serum IGF-1 level increased, energy and protein intake by supplemental foods, weight, BMI, TSF and weight gain from 3 to 6 months of age increased in all babies ($r=0.350$, $p<0.05$; $r=0.400$, $p<0.05$; $r=0.455$, $p<0.05$; $r=0.524$, $p<0.05$ and $r=0.461$, $p<0.05$, respectively).

CONCLUSION: Higher serum ghrelin levels in BF babies might have played a role in their faster growth during the first three months of age by increasing gastrointestinal motility leading to increased frequency and length of feeding. Furthermore, breastmilk ghrelin, the presence of which was first shown by this study in the literature, might have contributed to rapid growth of these babies during this period. Positive correlation of serum leptin levels to anthropometric parameters only in BF group in accordance with lower energy intake from supplemental foods at 6th postnatal month in babies having higher leptin levels at 3 months of age in the same group suggest that leptin play a role in programming of body weight and prevention of obesity. On the other hand, the relation of serum IGF-1 level to energy and protein intake and weight gain in the second 3 month-period of life implies that this hormone play a role in regulation of body weight similar to leptin in later life. Relatively higher levels of serum insulin in FF group might explain the higher energy and protein intake from the supplemental foods in these babies.

Keywords: Breastfeeding, formula, ghrelin, leptin, anthropometri, growth, infant.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Anne sütü (AS) ile beslenme bebek beslenmesinde altın standart olarak kabul edilmesine rağmen anneden veya bebekten kaynaklanan nedenlerden dolayı günümüzde birçok bebek formüla (F) ile beslenmektedir. Kontrollü yapılmış çalışmalarda, AS alan bebeklerin büyümelerinin F alanlarla ilk 2-3 ay aynı veya daha hızlı olduğu, bu dönemden sonra ise büyümenin AS alan bebeklerde belirgin azaldığı bulunmuştur (1,2). İlk altı aylık dönemde iki grup arasında gözlenen farklı büyüme özelliklerinin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak AS ile beslenen bebeklerin çoğuna 3. aydan sonra büyüme hızları azaldığı için gereksiz F veya erken ek gıda başlandığı bilinmektedir. Bu yanlıştın önlenmesi için bazı ülkelerde AS ile beslenen bebekler için farklı büyüme eğrileri oluşturulmakta ve izlemde bu özel eğriler kullanılmaktadır (3). Son yıllarda, erken çocukluk dönemindeki büyüme özelliklerinin, erişkin yaşta gelişen birçok metabolik ve kardiovasküler hastalık riski ile bağlantılı olabileceği üzerinde durulmaktadır (4). Bu nedenle sağlıklı bir toplumun oluşturulmasında erken çocukluk dönemindeki büyüme-beslenme ilişkisinin açıklığa kavuşturulması önem taşımaktadır.

Ghrelin, gastrointestinal sistemde üretilen ve santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde etkili yeni keşfedilmiş bir peptit hormondur (5). Keşfinin ilk yıllarında vücutta, büyüme hormonu salınımını artırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı artırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (5). Leptin, beyine vücut yağ depoları hakkında bilgi taşıyan bir hormondur. Yağ hücreleri sayıca ve hacimce arttığında *ob* geni leptin üretmeye başlayıp dolaşıma vermektedir (6). Leptin hipotalamusa ulaştığında iştahı azaltmakta ve metabolik hızı arttırmaktadır. İnsülin ve insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) ise vücut ağırlığı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan diğer hormonlardır.

Bu çalışmada, AS ve F ile beslenen erken süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin antropometrik verilerinin, beslenme özelliklerinin, dışkılama paternlerinin karşılaştırılması ve bu verilerle beslenme davranışının ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde etkili ghrelin, leptin, insülin ve IGF-1 arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEBEK BESLENMESİNDE ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA

Anne sütü (AS), hayatın ilk 4-6 ayında bebeğin tüm besin gereksinimini karşılamaktadır. Anne sütü sadece bir besin olmayıp, bebeği yaşamın getireceği çeşitli risklerden korumakta ve hayata sağlıklı, sorunsuz bir başlangıç yapmasını sağlamaktadır (7,8).

2.1.1. Anne sütünün besleyici özellikleri

Anne sütü içerdiği tüm besin öğeleri açısından formülalardan (F) üstündür. Sütün içeriği anneden anneye değişebileceği gibi aynı annenin sütü de her zaman aynı özelliklere sahip değildir. Anne sütünün bir emzirme sürecinde aylara göre hatta gün içindeki öğünlerde içeriğinin değiştiği gösterilmiştir (7). Günlük miktarı çok büyük değişiklikler göstermekle birlikte ortalama 650-850 mL arasında değişmektedir (7,8).

2.1.1.1. Protein

Anne sütü, Whey proteini ağırlıklıdır ve büyük kısmını α -laktalbumin ve laktoferrin oluşturur. İnek sütü ve formülalarda ise AS'nde bulunmayan, antijenik reaksiyonlara neden olabilen β -laktoglobulin egemendir. Anne sütü, bebeği enfeksiyonlardan koruyan ve kolostrumda daha fazla bulunan IgA, laktoferrin, lizozim gibi koruyucu proteinlerden zengindir. İnek sütünün %80'nini, AS'nün ise %20-40'ını oluşturan kazein, AS'nde daha kolay sindirilir bir yapıdadır (7-9).

2.1.1.2. Karbonhidrat

Anne sütünün ana karbonhidratı laktozdur ve bebeğin günlük enerjisinin %40'ını sağlar. Laktozun büyük kısmı enterosit laktazı tarafından sindirilir. Sindirilemeyen ve kolona geçen kısmı ise buradaki bakteriler tarafından laktat ve kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülür ve emilir. Bu şekilde fazladan enerji kaynağı sağlanırken, kolonik pH asidik tarafa kayar ve kalsiyum emilimi olumlu yönde etkilenir.

Anne sütü laktozu bağırsakta laktobasil florası oluşumuna katkıda bulunarak bağırsak enfeksiyonlarına karşı koruyucu özellik sağlar. Bağırsak enfeksiyonları sırasında F ile beslenen bebekler laktozu sindiremezken, AS ile beslenenlerde sorun yaşanmaz. Anne sütü çeşitli oligosakkaritleri yüksek konsantrasyonlarda içerir. Miktarı ortalama 15 g/L dolayındadır. Bunun %40'ı dışkı, %1-2'si ise idrarla atılır. Geri kalanı intestinal flora tarafından metabolize edilerek bir çeşit diyet lifi fonksiyonu görür. Bu bileşikler aynı zamanda virüsler, bakteriler ve toksinlere karşı koruyucu özellik taşır. Ayrıca oligosakkaritler kolon florasının, laktobasil florası şeklinde gelişimine de yardımcı olurlar (10).

2.1.1.3. Yağ

Anne sütünün enerji yoğunluğu 67 Kcal/100 mL olup, bunun %50'si yağlardan sağlanır. Her emzirmenin başlangıcındaki süt daha fazla laktoz ve su içerirken, yağ miktarı azdır. Emzirmenin sonuna doğru yağ ve dolayısıyla enerji miktarı artar, süt daha az akışkan hale gelir. Bebeğin enerji gereksinimi için bu dönem çok önemli olduğundan, süt akışkanlığının azaldığı ve bebeğin emme hızının düştüğü gözlenmeden emzirme sonlandırılmamalıdır (7-9).

Anne sütü doymamış yağlardan zengindir ve esansiyel yağ asit içeriği yüksektir. Anne sütündeki uzun zincirli yağ asitleri (LCPUFA) inek sütünden daha iyi emilmektedir. Bu yağ asitleri bebeğin normal nörolojik gelişimi ve kortikal görme fonksiyonları için çok önemlidir. Yaşamın ilk aylarında bebekler esansiyel yağ asitlerini LCPUFA'lara yeteri kadar dnştremezler. Bu dönemde en önemli LCPUFA kaynağı AS'dr (7).

2.1.2. Anne sütünün beslenme dışı zellikleri

Anne sütünün besleyici özelliklerinin dışında hem bebek hem de anne için çok sayıda yararı vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Anne sütünün beslenme dışı yararları

Bebek için yararları

İshal sıklığının ve süresinin azalması

Solunum yolu enfeksiyonlarından korunma

Otitis media sıklığının azalması

Neonatal nekrotizan enterokolit, bakteriyemi, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonundan korunma

Otoimmün hastalık riskinin azalması

Ani çocuk ölümü sendromu riskinin azalması

İnek sütü allerjisi riskinin azalması

Geç çocukluk çağında obesite riskinin azalması

Görsel ve psikomotor gelişimin en iyi şekilde sağlanması

Çene gelişiminin daha iyi olması, maloklüzyonun önlenmesi

Anne için yararları

Emzirmenin erken başlaması ile uterus involüsyonunun hızlanması, kanama ve maternal mortalite riskinin azalması

Kan kaybının azalması ile vücut demirinin kaybının azalması

Doğum sonrası kontrasepsiyon

Kilo kaybının hızlanması ve doğum öncesi boyutlara hızlı dönüş

Premenapozal meme kanseri riskinin azalması

Over kanseri riskinin azalması

Kemik mineralizasyonunun düzelmesi ve postmenapozal kırık riskinin azalması

Anne sütünün enfeksiyonlardan koruyucu özelliği iki temel mekanizma ile sağlanır. Birincisi steril ve aracısız olması nedeni ile enfektif ajanların alımının engellenmesi, ikincisi ise çok sayıda antimikrobiyal faktör içermesidir (Tablo 2).

Tablo 2. Anne sütünün içerdđđ antimikrobiyal ve biyoaktif faktörler

Sekretuvar IgA	İntestinal epiteli lüminal antijenlerden korur Yenidoğan immun sistemini aktive eder
Laktoferrin	Demir için bakterilerle kompetisyon
Lizozim	Antibakteriyel etkinlik Hücre duvarı lizisi
Bifidus faktör	Kolonda laktik asit florasının egemenliđđ
Makrofajlar	Bakteri fagositozu
Lenfositler	B lenfositlerde immunglobulin salınımı T lenfositlerden sitokin salınımı
Proteaz inhibitörleri	Sütteki biyoaktif proteinlerin yıkımının engellenmesi
Kompleman	Bakteriyel lizise destek
İnterferon	Antiviral etkinlik
Oligosakkaritler	Bakterilerin epitele adezyonun engellenmesi
B₁₂ ve folat bağlayıcı proteinler	Vitaminler için bakterilerle kompetisyon
Antistafilokokal faktör	Stafilokoklara karşı koruma
Antigiardiyal faktör	Giardia intestinalise karşı koruma
Trofik faktör	Barsak gelişiminin hızlanması
Safra tuzları ile uyarılan lipaz	Yağ sindiriminin düzenlenmesi
Dokosaheksaenoik Araşidonik asit	Nöral dokularda ve beyinde hücre membranı elemanı
Antioksidanlar	Serbest radikallerden korunma

Antimikrobiyal faktörlerin AS'ndeki konsantrasyonları bir yıl boyunca sabit kalır ve annenin beslenme veya sosyoekonomik durumundan etkilenmez. Bu özellikleri nedeni ile AS ilk altı ayda süt çocuğu morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azaltır. Formülalar AS'ne benzetilen besleyici özellikler taşımakla birlikte, antimikrobiyal ve biyoaktif faktörleri içermez. Yapılan çalışmalar ilk dört ay AS alan bebeklerin timus büyüklüklerinin F ile beslenenlerin iki katı olduğu ve aşılara daha iyi immun yanıtlar oluşturduğunu göstermektedir (7,8).

Anne sütünü ile beslenme bebek-anne ilişkisini olumlu etkilerken, bebeğin zeka, dil gelişimi ve psikososyal olgunlaşmasında da önemli yararlar sağlamaktadır. Bebeğin emmesi annede prolaktin düzeyini artırırken, gonadotropin salgılatıcı hormon salınımını inhibe ederek

ovülasyonu baskılar ve maternal infertiliteye yol açar. Bu kontraseptif etkinlik ilk altı ay % 98 oranında koruyucudur. Laktasyon aynı zamanda annenin ayda yaklaşık iki kilo kaybına yol açarak maternal obesiteyi de önler (7).

2.1.3. Formüla üretimi

Anne sütü, bebek beslenmesinde altın standart olmasının yanı sıra, F geliştirme araştırmalarına da ışık tutmaktadır. Geliştirilen her yeni F olabildiğince AS'ne benzetilmeye çalışılmaktadır. Soya bazlı F'lar hariç tüm formülalar özünde inek sütü içermektedir. Pastörizasyon ve ısıtma ile sindirimi daha kolay hale getirilirken, modern teknolojik yöntemlerle içeriği AS'ne yaklaştırılmaktadır. Ancak hangi teknoloji kullanılırsa kullanılsın F'ların biyoyararlanımının anne sütü kadar mükemmel olamayacağı unutulmamalıdır (11).

2.1.3.1 Formülaların özellikleri

İnek sütü, AS'nün üç katı protein içerirken, karbonhidrat ve yağ içeriği açısından AS'nden daha fakirdir. Formülalar ise biyoyararlanım düşüklüğü nedeni ile AS'ne yakın ancak daha fazla protein içerirken, karbonhidrat ve yağ açısından anne sütüne yakındır (Tablo 3).

Tablo 3. Süt ve formülaların 100 mililitresindeki protein, yağ, karbonhidrat içeriği

	Protein (g/dL)	Karbonhidrat (g/dL)	Yağ (g/dL)
Anne Sütü	1.1	7.2	3.9
İnek Sütü	3.4	4.8	3.4
Adapte Formüla	1.5	7.0-7.4	3.5-3.8
Devam Formülası	1.7-2.0	7.4-8.7	2.7-3.3
Soyah Formüla	1.7-2.0	1.8-2.0	6.8

2.1.3.2. Formülaların protein içeriği

Formüla organizasyonunda, inek sütü proteini %1.4-1.5 g'a kadar azaltılmıştır. Kazein miktarı azaltılarak whey/kazein oranı AS'nde olduğu gibi 60/40-70/30 oranlarına ulaştırılmıştır. Böylece F ile beslenmede reflü sıklığı ve inek sütü alerjisi sıklığı azaltılmıştır. Anne sütü ile beslenmede inek sütü alerjisi %1.4 sıklıkta, inek sütü ile beslenmede %2.5-7 arasında, hidrolize F ile ise %1.5 dolayında bildirilmektedir (12).

2.1.3.3. Formülaların karbonhidrat içeriği

Formülalarda laktoz miktarı anne sütüne benzetilerek, yeterli bifidojenik etkinlik sağlanmaya çalışılmaktadır. Oligosakkarit ilavesi de F'ların inek sütüne diğer üstünlüklerindedir (7,10).

2.1.3.4. Formülaların yağ içeriği

Formüla organizasyonunda hayvansal yağ yerine, AS palmitik asidine benzeyen ve bitkisel bir yağ olan palm-olein yağı kullanılmaktadır. Ancak yeterli benzerlik sağlanamadığından bu yağların emilimi de iyi değildir ve F kullanımında da konstipasyon sorunu yaşanmaktadır. Uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri, araşidonik asit (w-6), dokosaheksaenoik asit (w-3) oranları da AS'ne benzetilmiştir (7,8).

2.1.4. Formüla Tipleri

Her formüla her yaştaki bebeğe uygun değildir. Sağlıklı bebekler için yaşamın ilk dört ayında AS'ne adapte, 4-6 ay arasında yarı adapte ve 6. aydan sonra devam F'ları kullanılmalıdır (13).

2.1.4.1 Adapte formülalar

Anne sütüne tam benzetilmiş formülalardır. Kalorisi AS benzeri 100 mL'de 67 Kcal'dir. Karbonhidrat kaynağı olarak sadece laktoz içerirler. Protein miktarı 100 mL'de 1.4-1.5 g arasındadır. Whey/kazein oranı 60/40'dır. Linoleik ve linolenik asit oranları ve miktarları AS'nde olduğu gibidir. Nükleotid ve taurin katkıdır. Enerji %40 karbonhidrat,

%50 yağ ve %7-10 protein kaynaklıdır. Son yıllarda bazı adapte F'lar prebiyotik katkı olarak piyasaya sürülmektedir (13).

2.1.4.2 Yarı Adapte Formülalar

Protein miktarı, whey/kazein oranları ve karbonhidrat kaynakları oldukça farklıdır. Protein miktarı adapte F'lardan yüksektir (1.7-2.0 g/100 mL). Whey/kazein oranı daha çok inek sütüne benzemektedir ve 20/80 ve 36/64 gibi değişkendir. Karbonhidrat kaynağı olarak laktozun yanı sıra süzkroz ve maltodekstrin de içerir. Yağ yine bitkisel yağ özelliğindedir. Dört-altı ay arasında kullanımı önerilir (13).

2.1.4.3. Devam formülaları

Altı aydan sonra kullanılan bu F'lar bebeklerin günlük diyetinin %50'sini oluşturur ve adapte olanlara göre daha lezzetlidir. Enerji ve protein miktarları yüksektir. Yüz mL'sinde 68-74 Kcal ve 2-2.3 g protein bulunmaktadır. Karbonhidrat kaynağı laktoz, süzkroz, glukoz polimerleri ve nişastadan oluşur. Nükleotid ve taurin içermezler, demir ile zenginleştirilmiştir. Tüm bu içerik bebeğin bu aydaki sindirim sistemi olgunluğuna göre organize edilmiştir. Doğumla birlikte demir depolarının dördüncü aydan itibaren tükenmesi, AS'nün giderek azalması ve yetersizliği, ek gıdalara geçilmesi ile oluşabilecek demir eksikliğine karşı da önlemler alınmıştır (13).

2.1.4.4. Soya kaynaklı formülalar

İnek sütü kaynaklı olmayıp, bitkisel kaynaklı olduklarından laktoz intoleransında tedavi amaçlı kullanılırlar. Ancak bu F'lar inek sütünde bulunmayan fitatlar içerirler. Fitatlar eser elementlerin, özellikle demir, kalsiyum, çinkonun bağlanmasına ve biyoyararlanımlarının düşmesine yol açarlar. Bu F'ların çok yüksek miktarda fitoöstrojen içerdikleri saptanmıştır. Bu durumun klinik olarak zararı gösterilmemiş olmakla birlikte, bebekte feminizasyon riskinden söz edilmektedir. Devam F'sı özelliğinde yüksek protein ve kalori sağlarlar, karbonhidrat kaynağı ise genellikle maltodekstrindir.

Formülalar sürekli bir değişim ve gelişim içindedir. Anne sütüne benzetilme uğraşısı, her yeni bilgiyi izleyen yeni formüllerin üretilmesine neden olmaktadır. Aynı tip F'ların whey/kazein oranları, yağ formülasyonları, LCPUFA oranları ve miktarları birbirinden farklı

olabildiği gibi, adapte F'larda laktoz dışı karbonhidratlar da kullanılabilir. Ayrıca son yıllarda adapte ve devam F'larına prebiyotik ve bazı devam F'larına probiyotik katkıları gündemdedir. Bu nedenlerle çocuk hekimleri F gündemini ve yenilikleri yakından izlemeli ve temelde inek sütü olan F'ların biyoyararlanımının AS kadar olamayacağı unutulmamalıdır (13).

2.2. ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA İLE BESLENEN BEBEKLERİN BÜYÜME ÖZELLİKLERİ

Genel olarak AS ile beslenen bebekler ilk 2-3 ay hızlı bir büyüme göstermekte daha sonra NHCS (National Center for Health Statics) [A.B.D] standartlarına göre büyüme hızları azalmaktadır. Bu kurumun referans bilgileri "Fels Longitudinal Study in Yellow Springs" çalışma grubunun 1929 ile 1975 yılları arasında topladıkları verilere dayanmaktadır. Aynı çalışmada yer alan 867 bebeğin büyük çoğunluğu F ile beslenmiş olup, AS grubundakiler de çok az bir süre AS ile beslenmişlerdir. Bu nedenle AS ile beslenen bebekler için bu kaynak yol gösterici olmayabilir. Diğer önemli noktalar ise; bu bilgilerin toplandığı yıllardan sonra geliştirilen F'ların içeriği AS'ne yaklaştırılmış ve ek gıdalara geçme yaşı hem AS hem de F alan bebekler için aynı zamana çekilmiştir. Bu yüzden aynı zamanda ek gıda başlanan AS ve modern F alan bebeklerin büyüme özelliklerinin karşılaştırılması önemlidir. Günümüzde bu konuda çalışmalar DARLING (Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth) çalışma grubu tarafından sürdürülmektedir. Bu grubun yapmış olduğu en kapsamlı çalışmanın sonuçları 1992 yılında yayınlanmıştır (1). Burada zamanında doğmuş, sağlıklı ve 4. aydan önce ek gıda başlanmamış, AS veya F ile beslenen yaklaşık 100 bebek doğumdan 18. aya kadar düzenli olarak izlenmişlerdir. Formüla ile beslenen erkek bebeklerin 7. ve 18., F alan kız bebeklerin 6. ve 18. aylar arasında AS alanlardan daha fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. Kız bebekler arasında boy uzamasında fark saptanmazken, F alan erkek bebeklerin arasında dokuzuncu, 12. ve 13. aylarda yapılan boy ölçümlerinin, AS alan erkek bebeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Her iki grubun baş çevresi ölçümlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı sonuçlar NHCS kaynakları dikkate alınarak incelendiğinde F alan erkek bebeklerin vücut ağırlıklarının ilk on iki ay ortalamasının (50. persentil) üzerinde seyrettiği, AS alanların ise 8. aydan itibaren ortalama değerin (50. persentil) altına düştüğü saptanmıştır. Kızlar için sonuçlar daha dramatik olup, AS alan kız bebeklerin kilosu 12. ayda 25. persentilin altına düşerken, F alan gruptaki kız bebeklerin hepsinin kilosunun bu ayda 50.

persentilin üzerinde olduğu gösterilmiştir. Boy uzamasında ise persentil farkları belirgin olmayıp sadece 7. ve 10. aylar arasında AS alan bebeklerin daha düşük persentil eğrilerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada boya göre ağırlık farklılıklarının daha belirgin olmasından dolayı boya göre ağırlık z skorlarının AS alan grupta daha düşük olması şaşırtıcı değildir. Z skorları dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada 4. ve 18. aylar arasında hem kızlar hem de erkekler için F alan grubun belirgin olarak daha fazla z skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Üçer aylık kilo ve boy artışları incelendiğinde ilk üç ay her iki grubun kilo artışı aynı olup, 3-6., 6-9., 9-12. aylar arasında F alanlar belirgin olarak daha fazla kilo almışlardır. Boy artışında ise böyle bir fark tespit edilmemiştir. İlk bir yıldaki kümülatif kilo artışına bakıldığında ise AS alan bebeklerin F alanlara göre 650 g daha zayıf olduğu saptanmıştır (1).

İtalya'da 1999 yılında F ve AS alan bebeklerin büyüme özelliklerinin kontrollü olarak karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise özellikle ilk iki ay AS alan bebeklerin, F alan bebeklerden daha fazla kilo aldığı ve boylarının F alan bebeklerden daha çok uzadığı bulunmuştur (2). Aynı çalışmada, ikinci aydan sonra F alan bebeklerin kilo ve boy artışlarının AS alan bebeklere göre daha fazla hızlandığı, 6-9. aylar arasında F alanların AS alanları yakaladığı ve 1. yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AS alan bebeklerden F alan bebeklerin daha ağır ve uzun olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde Donma ve arkadaşları (14) tarafından Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Bölümü'nde yapılan bir çalışmada AS alan 62 ve F alan 52 bebeğin antropometrik ölçümleri ilk 6 ay boyunca izlenmiş ve ilk üç ay AS grubunun, F ile beslenenlerden daha fazla kilo aldığı saptanırken, ikinci üç ayda F alan bebeklerin kilo artışının AS alanlardan daha fazla olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada doğumdan altıncı aya kadar olan boy uzamasında ise iki grup arasında fark saptanmamıştır (14).

Bazı çalışmalarda ise AS ve F alan bebekler arasında büyüme açısından fark gösterilememiştir (15,16). Bunun nedeni, bu çalışmaların çoğunun 6. ayın ilerisine götürülmemiş olması ve AS aldığı kabul edilen gruplardaki bebeklerin ya çok kısa bir süre AS almış veya AS desteği ile beraber formüle kullanmış olmalarıdır.

Yapılan bu kontrollü çalışmaların sonuçları incelendiğinde AS ve F ile beslenen bebekler arasındaki kilo alım farklılıklarının, ek gıdalara geçildikten sonra daha belirgin olduğu gözlenmektedir. Genel olarak AS ile beslenen bebeklerin F alanlara göre enerji gereksinimleri daha düşük olup, bu fark ek gıdaların bebek beslenmesinin önemli bir kısmını oluşturmaya başladığı dönemde de devam etmektedir. Ayrıca yine bu dönemlerde AS alan bebeklerin kendilerine verilen AS dışı gıdaların dörtte birini tüketmedikleri gözlenmiş olup,

bu bilgi bize AS alan bebeklerin enerji alımlarını henüz tam olarak anlayamamış mekanizmalarla kendilerinin kontrol altında tuttuğunu düşündürmektedir (17). Öte yandan AS alan bebeklerin daha yavaş büyümeleri ve enerji alımlarının düşük olması, morbidite artışı, aktivite azalması ve nörolojik gelişimin bozulması gibi olaylara neden olmaktadır (17).

Anne sütü alan bebeklerin büyümelerinin 2.-3. aydan sonra yavaşlaması anneler ve hekimler tarafından sütün yetersiz olduğunu düşündürmekte ve bu aylarda bebeklere yanlış olarak ek gıda veya F başlanmaktadır. Bu yaklaşım hayatın ilk altı ayı boyunca bebeğin tüm gereksinimini sağlayacak olan AS'nün kesilmesine neden olmaktadır.

2.3. ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA ALAN BEBEKLERİN BESLENME ÖZELLİKLERİ

Anne sütü ile beslenen bebeklerin aldıkları süt miktarının, sütün yağ konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülse de bunu kesin olarak ispat eden veriler bulunmamaktadır (18). Anne sütü ile beslenen bebeklerin F alanlara göre daha sık beslenmesi, bu bebeklerin mide boşalma zamanının daha kısa olması ile açıklanmaktadır (19). Anne sütü ile beslenen bebeklerin aldıkları süt miktarı sabahları daha fazla olup akşama doğru azalmaktadır. Formüle ile beslenen bebekler ise genellikle gün boyunca sabit miktarlarda F almaktadırlar. Anne sütü alan bebeklerde toplam alınan süt miktarı ile tek bir beslenmenin süresi veya gün boyunca toplam beslenme sayısı arasında bir ilişki bulunamamıştır (20).

Anne sütü ve F ile beslenen bebeklerin beslenme özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, AS alan bebeklerin yaşamın 3. haftasında günde yaklaşık 159 g/kg süt alırken, bu miktarın yaşamın 17. haftasında 123 g/kg'a düştüğü, F ile beslenen bebeklerin yaşamın 3. haftasında 162.6 g/kg F alırken, bu miktarın 17. haftada 145 g/kg'a düştüğü gösterilmiştir (21). Aynı çalışmada hayatın ilk aylarında AS alan bebeklerin günde ortalama 5.4, F alan bebeklerin ise günde yaklaşık 6 kez beslendiği ve bu miktarların hayatın 4. ayında AS alan bebekler için 5.5 kez iken, F alanlarda ortalama 4.8'e düştüğü gösterilmiştir (21). Diğer bulgular ise, dokuzuncu haftaya doğru her iki grupta gece beslenme sayısının azaldığı ve bu azalmanın sonraki haftalarda da F alan bebeklerde devam ettiği. Hayatın 17. haftasında F alan bebekler gece beslenme için hiç uyanmazken, AS alan bebekler halen gece beslenmesine devam etmektedirler (21). Çalışmada 4. ayda AS ve F ile beslenen bebeklerin bir beslenme sürecindeki aldıkları süt hacmine bakıldığında AS ile beslenen bebeklerin %19.5'inin 100 g'ın altında alırken, sadece %15.1'inin 200 g'ın üstüne çıkabildiği, F ile beslenen gruptaki bebeklerin ise %2.4'ünün 100 g'ın altında alırken, %32'sinin 200 g'ın üstünde, %33'ünün de

yaklaşık olarak 200 g civarında formüla aldığı görülmüştür. Aynı çalışmada AS ve F alan bebeklerin günlük uyuma süreleri fark göstermese de AS ile beslenen bebeklerin gece daha fazla uyandıkları gösterilmiştir (21).

Anne sütü alan bebeklerin bir beslenmede tükettikleri süt miktarı çok farklılık göstermektedir. Bebeğin bir beslenme sürecinde aldığı süt, anneden salınan miktar ve bebeğin ihtiyaçları ile ilişkilidir. Emme sonrası memede kalan artık süt miktarı, sütü az ve fazla olan anneler arasında farklılık göstermemektedir (22). Neville ve arkadaşlarının (23) yaptıkları bir çalışmada 3. ve 5. aylar arasındaki AS miktarı ile hayatın ilk 4-6 günü arasındaki AS miktarı arasında bir ilişki saptanmamış olup, bebeğin 1. aydaki kilosu ile 3. ve 5. aylar arasındaki süt miktarı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu bilgi hayatın ilk ayında anne ve/veya bebekten kaynaklanan bazı faktörlerin ileri dönemlerdeki süt miktarını etkilediğini düşündürmektedir.

Anne sütü ile beslenen bebekler, F alan bebeklere göre daha düşük miktarlar almalarına rağmen, daha sık beslenmektedirler. Formüla alan bebeklerin daha fazla miktarlarda beslenmesi, annelerin çocuklarının ihtiyacından daha fazlasını vermek istemeleri ile açıklanabilir. Diğer olası açıklama ise F ile beslenen bebeklerin beslenme hacminin, kullanılan biberonun maksimum kapasitesi ile ilişkili olmasıdır. Genele F'ların hazırlanışının 100 mL'ye göre düzenlenmiş olması da alımı etkileyen faktörlerden biridir (24).

Anne sütü alan bebekler hayatın ilk 2-3 ayında F alanlara göre daha hızlı büyümekte iken 3-12 ay arasında ise F alanlar daha hızlı bir büyüme gerçekleştirmektedirler. Avrupa Büyüme Çalışma Grubu (European Growth Study Group) AS ile beslenmenin büyüme üzerindeki etkilerinin geçici olduğunu ve 24. aydan sonra bu etkinin kalktığını belirtmiştir (25).

Daha ileri çalışmalarla bebeğin bir beslenmede ne kadar aldığı, beslenme sıklığı, gece ve gündüz ne kadar beslendiği net olarak ortaya konursa özellikle AS alan bebeklerde gereksiz F başlanması engellenebilir. Formüla alan bebekler ise sabit miktarlarda formüla alımına zorlanmamalı, bu seçim bebeğin kendisine bırakılmalıdır.

2.4. ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA ALAN BEBEKLERİN MORBİDİTE FARKLARI

Anne sütü, bebeği enfeksiyondan koruyan birçok biyolojik faktör içermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda AS alan bebeklerde F alanlara göre ishalin daha az morbiditeye yol açtığı bildirilirken (26,27), bazılarında da belirgin bir fark bulunmamıştır (28,29). Orta kulak

iltihabı ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının AS alan bebeklerde daha az geçirildiğine dair tartışmalı yayınlar mevcuttur (27,29). Bu çalışmalardaki çelişki araştırmaya alınan bebek sayısının az olması ve anne sütü alış süresinin kısa olması ile açıklanabilir. Bu konudaki kapsamlı çalışmalar DARLING (Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth) çalışma grubu tarafından sürdürülmektedir. Bu grubun 1995 yılında 45 AS ve 41 F alan bebek üzerinde yapmış oldukları çalışma hala günümüzde önemini korumaktadır (30). Hayatın ilk bir yılında AS alan bebeklerin, F alanlara göre daha az ishal ve orta kulak iltihabı geçirdiği gösterilmiştir (30). Aynı çalışmada AS grubunda ishalin F alan bebeklere göre %50 oranında daha az görüldüğü saptanmıştır. Howie ve arkadaşlarının (31) yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar bulunurken, Rubin ve arkadaşları (29) iki grup arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Hayatın ikinci yılında da AS miktarı belirgin olarak azalsa da AS almaya devam eden bebeklerde orta kulak iltihabı daha az görülmektedir. Duncan ve arkadaşlarının (32) yaptıkları çalışmada da aynı sonuçlar elde edilmiş olup, ek olarak altı aydan daha uzun süre AS alan bebeklerde tekrarlayan orta kulak enfeksiyonu %51 oranında daha az bulunmuştur. Her iki grup arasındaki bu fark beslenme pozisyonu ile açıklanabilirse de, AS'ndeki IgA ve prostoglandinlerin patojen mikroorganizmaların epitele yapışmasını ve yaptıkları enflamasyonu engellediği düşünülmektedir.

2.5. ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA ALAN BEBEKLERİN ERİŞKİN DÖNEMDEKİ BOY VE AĞIRLIK FARKLARI

Hayatın özellikle ilk iki yılında AS ve F alan bebeklerin büyüme özellikleri birbirinden farklı olmasına rağmen, daha sonraları bu farkın devam edip etmediği tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda yakın zamanda İsrail'de yapılmış bir çalışma literatüre önemli bilgiler sağlamıştır. İsrail çok göç alan ve değişik etnik grupların yaşadığı bir ülke olduğu için çalışma sonucunda değişik ırkların büyüme özelliklerinin de karşılaştırılması mümkün olmuştur (33). Dünya Sağlık Örgütü'nün, dünya çocuklarının büyüme özelliklerini inceleyen çalışma grubunun yaptığı araştırmada dünyanın yedi farklı ülkesinde yaşayan çocukların büyüme eğrileri karşılaştırılmış ve sonuç olarak hayatın 12. ayında Çinli bebeklerin diğer gruplara göre %3 oranında daha kısa boylu olduğu, Hintli bebeklerin diğer gruplara göre %15 oranında düşük ağırlıklı olduğu ve son olarak Bangladeşli bebeklerin hayatın 3. yılına kadar diğer topluluklara göre daha yavaş büyüdüğü gösterilmiştir (34). İsrail'de 1977 yılından itibaren doğan tüm bebeklerin bilgileri düzenli olarak bilgisayar sistemine kayıt edilmektedir.

Bu çalışmada zamanında doğup, doğum kilosu 2500 g ve üzerinde olan, herhangi bir sağlık sorunu olmayan bebekler doğumdan itibaren, erişkin dönemde final boylarına ulaşana kadar takip edilmişlerdir (33). Çalışmaya alınan 1960 bebeğin antropometrik ölçümleri, 18. aya kadar üç ayda bir daha sonra yıllık olarak izlenmiştir. Sonuçta AS alan ve değişik etnik gruplara dâhil olan bebeklerin doğumdan, ikinci yaşın sonuna kadar olan antropometrik ölçümlerinde bir fark saptanmamıştır (33). Anne sütü ve F alan bebeklerin doğumdan, birinci yaşa kadar olan ağırlık ve boyu içeren z skorları karşılaştırıldığında AS alan bebeklerde F alanlara göre özellikle ağırlıkta daha belirgin z skorlarında düşme saptanmış ancak bu fark ikinci yaşta kaybolmuştur. Bu çocukların final antropometrik verileri karşılaştırıldığında aynı cinsteki AS veya F alan bebeklerin final boyları arasında fark saptanmamıştır. İki grubun final vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırıldığında ise fark saptanmamış olup, çocukların bu dönemdeki VKİ ile annenin VKİ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (33).

2.6. ANNE SÜTÜ, FORMÜLA VE OBESİTE

Obesite çocuklarda görülen sık beslenme bozukluklarından biri olup, erişkin dönemdeki kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Obesiteyi erken çocukluk çağında önlemek, ileri dönemde kalp hastalığı riskini azaltmak için iyi bir strateji gibi gözükse de, bu çağda çocuklara kilo verdirmek genellikle başarısız olmaktadır. Son yıllarda AS alan bebeklerin ileri dönemde daha az obes oldukları görüşü hakim olup, bu konu üzerinde çalışmalar hala devam etmektedir (35-37). Lucas ve arkadaşlarının (38,39) 1980 ve 1981 yıllarında yaptığı iki ayrı çalışmada, F ile beslenen bebeklerin, AS alanlara göre daha yüksek serum insülin konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Yüksek insülin konsantrasyonlarının vücutta yağ depolanmasını arttırdığı ve adipositlerin daha erken gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir (38,39).

Anne sütünün in vitro olarak adiposit farklılaşmasını inhibe eden epidermal büyüme faktörü ve tümör nekrozis faktor- α gibi biyoaktif faktörler içerdiği ve bu faktörlerin obesitenin önlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (40,41). Ayrıca AS alan bebeklerin metabolize ettikleri enerji ve aldıkları protein miktarı F alan bebeklere göre daha düşük bulunmuştur (42). Bebeklerin 10. ayda aldıkları protein miktarı ile ileri dönemdeki VKİ ve yağ dağılımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup bu da erken çocukluk çağında alınan yüksek proteinli besinlerin obesite riskini arttırdığı görüşünü desteklemektedir (43,44). Hayvan çalışmalarında, fetal ve postnatal dönemdeki protein kullanımının, hayatın daha sonraki dönemlerinde glukoz metabolizmasının programlanmasında ve VKİ'nin

düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (45). Bu amaçla 1999 yılında Almanya’da yapılan bir çalışmada yaşları 5-6 arasında değişen 9357 çocuk anket çalışmasıyla taranmıştır. Taranan çocuklar, anne sütü alma sürelerine göre iki aydan az, 3-5 ay arası ve 6-12 ay AS alanlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Obesite prevalansı hiç AS almayanlarda %4.5, AS alanlarda ise %2.8 olarak bulunmuştur. İki aydan az AS alanlarda obesite prevalansı %3.8, 3-5 ay arası alanlarda %2.3, 6-12 ay arası alanlarda %1.7 ve bir yıldan fazla AS alanlarda ise %0.8 olarak saptanmıştır (46). Fazla kilolu olan çocuklar için de aynı sonuçlar elde edilmiştir (46). Dewey ve arkadaşlarının (47) 2003 yılında yaptıkları meta-analiz sonucunda AS’nün obesiteye karşı önemli bir koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir. Brezilya’da 2003 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 18 yaşına gelmiş erkek çocuklarının antropometrik verileri değerlendirildiğinde 3-5 ay arası AS alanlarda obesite riskinin %50 oranında azaldığı, daha uzun süre AS alanlarda ise riskteki azalmanın devam ettiği gösterilmiştir (48).

2.7. LEPTİN

Obes fare geninin yapısı ve insanlardaki homologunun klonlanması 1994 yılında Zhang ve arkadaşları (43) tarafından yapılmış olup, genin ürününe leptin adı verilmiştir. Yunanca’da “Leptos” “ince” anlamındadır. Leptin, 21 aminoasidi sinyal peptidi olan toplam 167 aminoasitten oluşmaktadır (49). Kristal nitelikteki yapısı bu hormonun, sitokin ailesinin bir üyesi olduğunu düşündürmektedir. İnsandaki *Ob* geni, fare *Ob* geni ile %87 oranında homolog olup, 7. kromozom üzerinde yer almaktadır (49). Erişkin hayvanlarda leptin mRNA’sı esas olarak beyaz ve kahverengi yağ dokusunda saptanmış olup, leptin yağ dokusu haricinde birçok dokudan da sentez edilip dolaşıma salınmaktadır. Bu dokular başlıca, gastrik mukoza, meme epitel hücreleri, miyositler ve plasentadır (50-52). İnsanlarda leptinin başlıca gastrik etkileri, beyine olan gastrik vagal afferent sinyalleri aktive etmek ve kolesistokinin kökenli vagal afferent sinyallerin etkisini güçlendirmektir (53). Leptin reseptörleri ise ilk kez 1993 yılında klonlama yöntemi kullanılarak farelerin koroid pleksusunda gösterilmiş ve sitokin reseptör ailesine dâhil edilmiştir. Bu reseptörlerin hipotalamusta yüksek oranda eksprese edilmesi, beynin bu bölgesinin leptin için önemli olduğunu düşündürmektedir. Leptinin santral sinir sistemine nasıl taşındığı hala tam olarak anlaşılamamıştır. Periferel leptinin serebrospinal sıvıya geçiş hızı ve miktarı obesite için sınırlayıcı bir faktör olabilir (54).

Leptin, beyine vücut yağ depoları hakkında bilgi taşımaktadır. Vücut yağ içeriği ve leptin konsantrasyonları arasında belirgin ilişki vardır. Yağ hücreleri sayıca ve hacimce arttığında *ob* geni leptin üretmeye başlayıp dolaşıma vermektedir (54). Leptin hipotalamusa ulaştığında iştahı azaltmakta ve metabolik hızı arttırmaktadır. Hipotalamustaki ventromedial nükleusun beslenme davranışının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve leptinin hedef merkezi olduğu düşünülmektedir (54).

Leptinin beyinde nöropeptit Y (NPY) düzeylerini düşürerek etki gösterdiği düşünülmektedir. Nöropeptit Y, arkuat nükleustan köken alıp, paraventriküler nükleusa salınmaktadır. Bu peptit santral olarak verildiğinde obesiteyi uyardığı bilinen tek peptittir. Jeanrenaud ve arkadaşları (55) farelerin lateral ventrikülüne yedi gün boyunca NPY infüzyonu yaptıklarında obesiteyi başlatan değişikliklerin oluştuğunu ve insülin direnci geliştiğini göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise NPY'den yoksun hayvanlarda da leptinin NPY'den bağımsız olarak etkilerini sürdürdüğü gösterilmiş olup, bu da leptinin etkileri için NPY'nin şart olmadığını düşündürmektedir (56).

Hipotalamusta leptinin diğer hedefleri melanosit uyarıcı hormon (MSH), oreksinler, kortikotropin-salgiyatıcı hormon (CRH), aguti-related protein (AGRP), propiomelanokortin (POMC) ve "cocaine and amphetamine-regulated transcript" (CART) gibi iştahı düzenlenmesinde önemli rol alan hormonlardır (54).

Yeni keşfedilen nöropeptitlerden oreksinlerin (oreksin-A ve oreksin-B), lateral hipotalamusta sentez edildiği ve intraventriküler olarak verildiklerinde gıda alımını arttırdıkları gösterilmiştir (57). Oreksin ve leptin reseptörleri lateral hipotalamik bölge (beslenme merkezi), ventromedial hipotalamik nükleus (tokluk merkezi) ve arkuat nükleusta (beslenme kontrol merkezi) yerleşmiştir (58). Oreksin-A besin alımını artırırken, leptin azaltmaktadır. Bu iki hormonun etkileri lateral hipotalamik bölge, paraventriküler nükleus ve ventromedial hipotalamik nükleusta yerleşen glukoza duyarlı nöronların farklı uyarılara verdikleri cevaplar sonucu ortaya çıkmaktadır (59).

2.8. ÇOCUK BÜYÜME VE GELİŞMESİNDE LEPTİNİN ROLÜ

Leptin, erişkinlerde pulsalar halinde salınmakta, kan düzeyleri gece en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bu salınım özelliğinin çocuklarda da benzer olduğu düşünülmektedir (60). Öğleden sonra en düşük düzeylere inmekte, gece saat on iki-iki arasında en yüksek düzeylerine ulaşmaktadır.

2.8.1. Fetus ve yenidoğanda leptin konsantrasyonları

Leptin fetusta, plasenta ve fetal dokularca üretilmektedir (61). Leptin kord kanında 18. haftada saptanmakta, 34. haftaya kadar çok düşük düzeylerde seyretmekte daha sonra doğuma kadar yaklaşık 500 kat artış göstermektedir (62). Bu artış aynı dönemde hızlanan vücut yağı ve kitlesi artışı ile ilişkilidir. Kord kanı leptin konsantrasyonları vücut yağ kitlesi az olan ve intrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde daha düşüktür. Leptinin intrauterin dönemde muhtemel rolü vücut yağı ve ağırlığını düzenlemek ve lenfopoez ile hematopoezi uyarmaktır (63).

2.8.2. Çocuk ve yetişkinlerde leptin konsantrasyonları

Mevcut verilere göre erkek çocuklarındaki leptin konsantrasyonları puberteden hemen önce artışa geçmekte ve daha sonraki 30-40 ay boyunca ilk değerlerine dönüş göstermektedir (63). Kızlarda ise leptin konsantrasyonları hem prepubertal dönemde hem de pubertenin her evresinde erkeklerden daha yüksektir. Kızlarda pubertenin başlaması ile leptin düzeyleri artmakta ve erkeklerden farklı olarak puberte boyunca artmaya devam etmektedir (64).

2.8.3. Leptinin gıda alımındaki rolü

Leptin açısından defektif olan veya non-fonksiyonel reseptörlere sahip bireylerde doğumdan kısa bir süre sonra morbid obezite gelişmektedir (65). Leptin defektif insanlar hiperfajiktirler. Farelerde leptin hipotalamik nörotransmitterlerin ve nöropeptidlerin düzeyini arttırarak (örneğin; NPY, galanin) veya azaltarak (örneğin; MSH) etki göstermektedir. Gıda alımı ve artmış yağ dokusu sonucu artan leptin düzeyleri, hipotalamik melanosit uyarıcı hormon düzeyini arttırmakta böylece gıda alımı azalmakta ve enerji harcaması artmaktadır. Sindirim sonrası dönemde ve kilo verimi sırasında düşen leptin düzeyleri NPY düzeyini arttırmakta sonuçta gıda alımı artmaktadır. Aynı farelerde olduğu gibi insanlarda da açlık sırasında serum leptin konsantrasyonları azalmaktadır (66).

2.8.4. Leptinin metabolizma ve enerji harcanmasındaki rolü

Leptin hipotalamusa vücudun metabolik yakıt depolarının durumu hakkında bilgi vererek gıda alımını düzenlemektedir. İnsan çalışmalarında gıda alımı ile beraber leptin düzeylerinin arttığı, açlıkta ise düştüğü gösterilmiş olup bu değişiklikler yağ dokusundaki değişikliklere göre çok daha hızlı ve büyük oranlarda meydana gelmektedir. Bu bulgu leptinin nutrisyonel açıdan daha çok, kısa süreli sinyalleri düzenlediğini düşündürmektedir. Artmış serum glukoz ve lipid konsantrasyonları sonucu yağ dokusunda daha az oranda olmak üzere kas dokusunda leptin sentezi artmaktadır (67). Artmış kas leptin düzeyleri otokrin mekanizma ile enerji harcanmasını başlatırken, yağ dokusunda artmış leptin düzeyleri hipotalamik merkezleri uyarak gıda alımını azaltmaktadır.

2.9. BEBEKLERDE SERUM LEPTİN KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE CİNSİYET, DİYET VE YAĞ DOKUSUNUN ETKİLERİ

Formüla ile beslenen bebeklerin büyüme özellikleri AS alan bebeklerden farklıdır. Bunun nedeni tam olarak anlaşılmasa da alınan besin miktarı, verilen ek gıdaların miktar olarak farklılığı ve diyetle karşı farklı hormonal cevapların bu olayın fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Anne sütünün biyolojik olarak birçok aktif hormon içermesi diğer bir mekanizma olabilir (68). Leptin konsantrasyonları erişkin ve çocuklarda yağ dokusu ile ilişkili olup obes bireylerde daha yüksektir. Yağ dokusu serum leptin konsantrasyonunu etkileyen tek faktör olmayıp, açlıkta ve enerji kısıtlaması yapıldığında düzeyleri azalmakta, tekrar beslenme ile artmaktadır. Yüksek karbonhidrat ile beslenen bireylerde yüksek yağlı diyet alanlara göre leptin konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur. Son yıllarda AS'nde de leptin varlığı bildirilmiş olup, anne sütü kökenli leptinin bebeğin beslenmesi ve metabolizması üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (69).

Lønnerdal ve arkadaşlarının (70), AS ve F alan bebeklerin serum leptin düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada doğum kiloları birbirinden farklı olmayan bebeklerden, AS alan grup çalışmanın her ayında F alanlardan daha fazla kilo artışı göstermiştir. Vucüt kitle indeksi ise sadece 1. ayda AS alan bebeklerde daha fazla bulunmuştur. Çalışmada 1. ve 4. aylar arasında her iki grup arasında serum leptin konsantrasyonları farklı olmayıp, F grubunda 6. ayda serum leptin düzeyi daha fazla bulunmuştur. İnsülin konsantrasyonu ise, 1. ayda AS alan bebeklerde, 4. ve 6. aylarda ise F grubunda daha fazla bulunmuştur (70). Serum leptin

konsantrasyonları 1., 4. ve 12. aylarda kız bebeklerde daha yüksek olup, 6. ayda iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. Yaş, cinsiyet ve diyetten bağımsız olarak serum leptin düzeyleri VKİ ile anlamlı ilişki göstermiştir. Serum leptin, insülin ve glukoz konsantrasyonları arasında ilişki gösterilememiştir. Multiple regresyon analizi yapıldığında F ile beslenmenin sadece hayatın 6. ayında serum leptin düzeylerini etkileyen bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu dönemde AS alanlara göre F alan grupta serum leptin düzeyleri %15 daha fazla bulunmuştur. On iki aydan küçük tüm bebeklerde insülin düzeyinin, serum leptin düzeyi için bir belirleyici faktör olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır. Bir ve 6. aylar dikkate alınarak yapılan multipl regresyon analizinde VKİ'nin, cinsiyet ve yaşın, serum leptin düzeyleri için bağımsız belirleyiciler olduğu sonucuna varılmıştır. Bir ve 12. aylar dikkate alınarak yapılan multipl regresyon analizinde sadece VKİ ve cinsiyet, serum leptin düzeyleri için bağımsız belirleyiciler olarak bulunmuştur (70). Bu çalışmada bebeklerdeki serum leptin konsantrasyonları Garcia Mayor ve arkadaşlarının (71) 5-9 yaşları arasındaki çocuklarda baktıkları serum leptin düzeylerine benzerdir. Erkek bebeklerde serum leptin düzeyleri ortalama 4 µg/L bulunurken, kız bebeklerde ortalama 5 µg/L saptanmıştır. Bu fark yaşamın ileri yaşlarında artarak devam etmektedir. Helland ve arkadaşlarının (72) yaptığı çalışmada da kızlarda göbek kordonunda serum leptin düzeyleri erkek bebeklerden daha yüksek bulunmuştur. Bütün bu çalışmalar erkek ve kız cinsiyet arasındaki farkın erken postnatal dönemde ortaya çıktığını göstermektedir. Buna rağmen erkek ve kız bebekler arasında serum leptin düzeyinin neden farklı olduğu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Çünkü yenidoğan döneminde, erişkin dönemden farklı olarak vücut yağ dağılımı cinsiyetler arasında farklılık göstermemekte ve cinsiyet hormonu profilleri arasında belirgin fark bulunmamaktadır.

2.10. KORD KANINDAKİ LEPTİN DÜZEYLERİNİN DOĞUM AĞIRLIĞI VE YENİDOĞAN DÖNEMİNDEKİ KİLO ALIMINI İLE İLİŞKİSİ

Yenidoğan döneminde kilo alımı birçok faktör tarafından kontrol edilmekle beraber esas olarak bebeğin nasıl beslendiğine bağlıdır. Kilo almındaki farklılıklar bebeğin AS veya F ile beslenmesi ve ek gıdalara geçiş zamanına göre farklılık göstermektedir. Beslenmenin büyüme üzerine etkileri insülin salınımının bireyler arasındaki farklılığı ve serum leptin düzeylerinin de bu değişiklikler üzerine etkileri ile ilişkilidir. Yüz doksan yedi bebeğin kord kanında insülin ve leptin düzeylerinin çalışıldığı ve kilo alımlarının izlendiği bir araştırmada kız bebeklerde doğum ağırlığından bağımsız olarak serum leptin düzeyleri, erkek bebeklerden

daha yüksek bulunmuş, iki grubun insülin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Ponderal indeks (kilo/boy³) ile kord kanı leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (73). Kord kanı insülini ile doğum ağırlığı ve yağ dokusu arasında da benzer ancak daha zayıf bir ilişki saptanmıştır. Erkek bebeklerde kord kanı insülin ve leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki varken, kız bebeklerde gösterilememiştir (73).

Hem kız hem de erkek bebeklerde kord kanı leptin düzeyleri ile doğumdaki ve 4. ay arasındaki kilo alımı, boy uzaması ve baş çevresi değişiklikleri arasında negatif ilişki saptanmış olup bunun, bebeğin F veya AS ile beslenmesinden etkilenmediği bildirilmiştir. Doğum ile 1. yıl arasında “catch up growth” yapmış bebeklerde, “catch down” yapanlara göre kord kanı leptin düzeyleri daha düşük saptanmıştır (73).

Kord kanı leptin düzeyleri, anne serumundaki düzeylerden etkilenmemekle birlikte doğum ağırlığı ile yakından ilişkili olup, bu da fetal leptin üretimini göstermektedir (74). Çalışmada doğum ağırlığı ile pozitif, boy ile negatif ilişki saptanması, erişkinlerde olduğu gibi leptin düzeylerinin ağırlık ve vücut yağ kitlesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (73). Kord kanı insülin düzeylerinin de doğum ağırlığı, yağ dokusu ve leptin düzeyleri ile pozitif ilişkili bulunması bu hormonların regülasyonunun birbiri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada kilo alımı ile kord kanı leptin düzeyleri arasında negatif ilişki saptanmıştır (73). Doğum ile 4. ay arasındaki kilo alım farklarını leptin düzeyleri %9.4 oranında açıklarken, beslenme farklılığı bu farkı %3.5, ek gıdalara geçiş ise %1 oranında açıklamaktadır. Konjenital olarak leptini eksik olan veya reseptör düzeyinde mutasyonu olan bebekler, doğum kiloları normal olmasına rağmen doğumdan sonra hızla kilo almaktadırlar. Bu sonuç leptinin intrauterin dönemden çok postnatal kilo alımı üzerinde daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, kord kanı leptin düzeyi doğum ağırlığı ve yağ dokusu ile yakından ilişkili olup doğum sonrası bebeğin kilo alımı üzerine önemli etkileri vardır. Zayıf, gelişimi geri kalmış bebekler genellikle “catch up growth” yaparken, şişman, yağlı bebekler “catch down” yapmaktadırlar (75). Leptinin keşfinden yıllar önce Ounsted ve arkadaşları (76) bebeklerdeki tokluk derecesinin intrauterin olarak programlandığını bildirmişlerdir. Leptin belki de bu programın önemli parçalarından biridir.

2.11. İLK İKİ YILDA NORMAL VE İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ OLAN BEBEKLERDE SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ

Leptin, insan fetal kord kanında ilk kez 18. haftada saptanmakla birlikte, fetal dönemdeki yağ dokusu miktarı kord kanı leptin düzeylerini belirleyen önemli faktörlerden biridir. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde azalmış yağ kitlesine bağlı olarak serum leptin düzeyleri düşüktür. İlk iki yaş, yağ dokusu gelişimi için kritik bir dönem olup, vücut ağırlığında yaklaşık 3-4 kat artış olmaktadır. Aynı dönemde VKİ'nde değişiklikler olmaktadır. Vücut kitle indeksinde ilk bir yılda dramatik bir artış olurken, 2. yılda ılımlı bir düşüş gözlenmektedir. İntrauterin büyüme geriliği olan bebekler özellikle ilk bir yılda “catch up growth” yapmakta ve bununla birlikte %90 oranında ağırlık ve boyları normal düzeylere ulaşmaktadır.

Vücut yağ kitlesi dikkate alındığında prepubertal çocuklarda erişkinlere göre serum leptin düzeyleri daha yüksektir. Bunu Hassink ve arkadaşları (77), çocukların puberte dönemindeki pozitif enerji ihtiyaçları için relatif bir leptin direnci geliştirmelerine bağlamışlardır.

Intrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde, doğumda normal olanlara göre serum leptin düzeyleri düşük olup, ilk üç günde her iki grupta da düzeyleri düşmekte ancak intrauterin büyüme geriliği olanlarda bu düşüş devam etmektedir. Daha sonra serum leptin düzeyleri ilk bir yılda artış göstermekte sonraki bir yılda ise düşmeye başlamaktadır. Birinci yılın sonunda cinsiyet ve VKİ'nden bağımsız olarak intrauterin büyüme gerilikli bebeklerde serum leptin düzeyleri doğum ağırlığı normal olanlara göre daha yüksek olmaktadır. İkinci yılın sonunda iki grup arasındaki bu farklılık ortadan kalkmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda düşük leptin düzeylerinin kilo alımını belirleyici bir faktör olduğu bildirilmiş olup, intrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde birinci yılın sonunda daha yüksek düzeylerin olması, aynı pubertal dönemde olduğu gibi, pozitif enerji dengesi için leptin direnci gelişmesi ile açıklanmaktadır. Leptin direnci, bu bebeklerde “catch up growth” için adaptif bir süreç olabilir. Alternatif bir hipotez olarak, bu çocuklarda leptin düzeylerinin yüksek olması yağ dokusundaki bozukluğu da yansıtabilir. İntrauterin büyüme geriliği olan çocukların doğumda yağ dokuları çok az olup, ilk bir yılda aşırı artış göstermektedir. Belki de bu hızlı artış leptin sentez ve salınımındaki düzenleyici mekanizmaların duyarlılığını bozmaktadır. İntrauterin büyüme geriliği olan çocuklarda ileri dönemde daha fazla obesite görülmesi bu hipotezi desteklemektedir (78).

2.12. ANNE SÜTÜ LEPTİNİ; ANNE VE BEBEK YAĞ DOKUSU İLE İLİŞKİSİ

Neonatal leptin konsantrasyonlarının, maternal düzeylerden bağımsız olması plasental leptinin fetal büyüme ve gelişme üzerinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (79).

Anne sütündeki leptinin konsantrasyonları serumdan daha düşüktür ve maternal yağ kitlesi ile yakından ilişkilidir (80). Sütle karıştırılmış insan leptininin farelere verilmesinden sonra bu farelerin serumunda insan leptinin saptanması gastrointestinal sistemden bu hormonun parçalanmadan emildiğini göstermiştir. Buradan yola çıkarak AS kökenli leptinin, bebeğin büyümesi ve gıda alımı üzerinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde Uysal ve arkadaşlarının (81) yaptığı bir çalışmada AS leptin düzeyleri ile annelerin VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptansa da, AS leptin düzeyleri ile bebeklerin VKİ arasında bir ilişki gösterilememiştir.

2.13. LEPTİNİN ANNE SÜTÜ ALAN BEBEKLERDE OLUMLU ETKİLERİ

Gelişmiş ülkelerde obesite mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıkların başında gelmektedir. Anne sütü alan bebekler daha zayıf olup, F alanlara göre ileri yaşlarda obesite riskinden korunmaktadır. Anne sütündeki biyoaktif bir maddenin bebeğin metabolizması ve enerji alımını etkilediği düşünülmektedir. Fetus için esas leptin kaynağı plaseenta olup, doğum sonrası bebek için leptinin fizyolojik miktarlarını AS karşılamaya devam etmektedir.

Savino ve arkadaşları (82) yaptıkları bir çalışmada AS ile beslenen bebeklerin F alanlara göre daha fazla leptin düzeyine sahip olduğunu göstermişlerdir.

Anne sütü ile bebeğe geçen az miktardaki leptinin bebeğin enerji alımının düzenlenmesi konusunda etkisi tam olarak bilinmemektedir. Az miktarda ve uzun süre dışardan alınan leptinin, yüksek miktarda tek doz alımından daha fizyolojik olduğu gösterilmiştir (83). Anne sütü ile beslenen bebeklerin sadece AS aldıkları dönemde, ayrıca ek gıdalara geçtikten sonra da gıda alımlarını F alan bebeklerden daha farklı şekilde düzenledikleri bilinmektedir. Anne sütü alan bebeklerin F alanlara göre daha sık beslenip, daha az miktarda süt tükettikleri gösterilmiştir. Bütün bunlar AS'ndeki leptinin enerji alımı ve tokluk üzerine etkileri olduğunu düşündürmektedir. İştah ve enerji alımındaki bu farklılıklar zamanla kiloda belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Günlük 50 Kcal'lık fark yılda 2.25 kg, on yılda 22.5 kg'lık ağırlık değişikliğine neden olmaktadır (84). Günümüzde erişkinlerin glukoz toleransları ve lipid profilleri ile bebekken aldığı AS miktarı arasında sıkı bağlantılar bulunmuştur (85).

Bütün bunlar AS'ndeki leptinin ileri dönem vücut kompozisyonun programlanması üzerinde ciddi etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir.

Leptinin vücut metabolizması üzerindeki etkileri enerji ve gıda alımı regülasyonu ile sınırlı değildir. Hematolojik farklılaşmada, kemik mineralizasyonunda, anjiogenezde ve beyin gelişiminde önemli rolleri vardır. Ayrıca bağırsakta trofik etkisi ile aminoasit emilimini arttırmaktadır (86). Leptinin bu etkisi AS alan prematürelde nekrotizan enterokolitin daha az görülmesi ve AS ile beslenen kısa bağırsaklı olguların daha iyi prognoza sahip olmalarını açıklamaktadır. İmmun sistem üzerine olumlu etkileri nedeniyle, AS alan bebeklerde üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının az görülmesine katkıda bulunabilir.

2.14. ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA İLE BESLENEN BEBEKLERDE SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ

Leptin anne sütünde yağ globülleri içinde olup, sütün tamamındaki konsantrasyonu, yağı alınmış sütteki konsantrasyonundan daha fazladır (87). Pastörizasyonun anne sütündeki leptin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Formülalar yağı alınmış ve pastörize edilmiş sütlerden elde edildiği için leptin içermemektedirler (88).

İtalya'da yapılan bir çalışmada 6-12. aylar arasında AS alan bebeklerin gelişmesi yavaşlarken, F alan bebeklerin gelişmelerini sürdürdükleri gösterilmiştir (2). DARLING çalışma grubunun yaptığı bir araştırmada 7-18. aylar arasında F ile beslenen bebeklerin boya göre ağırlık z skorları AS alanlara göre daha fazla iken, 5. ayda toplam deri kalınlığı F alan bebeklerde daha fazla bulunmuştur (1). İki grup arasında vücut kompozisyon farklarının nedeni hala tam olarak anlaşılamamıştır. Belki de beslenmeye verilen farklı endokrin cevaplar sonucu bu farklılıklar ortaya çıkmaktadır.

Son zamanlarda literatürde "adipoinsüliner yolak" adı verilen bir kavram üzerinde durulmaktadır. Bu yolakta insülin ve leptin hormonları yer almaktadır (89). İnsülin, vücut yağ kitlesini arttırmakta bu da leptinin sentez ve salınımını uyarmaktadır. Artan leptin düzeyleri de insülin salınımını baskılamaktadır. Lönnerdal ve arkadaşları (70) birinci ayda insülin düzeyini yüksek bulmalarına rağmen leptin düzeyleri için AS ve F alan bebekler arasında fark bulmamıştır. Cinaz ve arkadaşları (90) AS alan bebeklerde beslenme sonrası insülin düzeylerinin leptin düzeylerini arttırdığını bildirilmişlerdir. Ancak bu iki hormonun birbirini kısa ve/veya uzun süreli etkilediği bilinmemektedir.

Savino ve arkadaşlarının (82) çalışmasında ise AS ve F alan bebekler arasında antropometrik ölçümler farklı olmasa da, AS alan bebeklerde hem leptin/vücut ağırlığı hem de leptin/VKİ değerleri daha yüksek bulunmuştur. Buradan yola çıkarak bu bebeklerde, AS'nden geçen leptinin serum düzeylerinin artmasına neden olabileceği düşünülebilir. Ancak AS'ndeki leptinin bebeğe ne kadar metabolik avantaj sağladığı hala bilinmemektedir. Biyoelektrik empedans analizi ile AS alan bebeklerde total vücut suyunun F ile beslenenlerden daha fazla saptanması, AS alan bebeklerde serbest yağ kitlesinin daha az olduğunu göstermektedir (82). Bütün bunlar AS alan bebeklerde yağ dokusundan daha farklı, AS gibi bir kaynağın serum leptin düzeylerine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

2.15. GHRELİN

Ghrelın, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur. Keşfinin ilk yıllarında vücutta, büyüme hormonu salınımını artırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir.

Ghrelın, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları (91) tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelın, midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 aminoasit içermektedir (92). Daha az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir (93-95). Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır.

2.15.1. Ghrelın ve büyüme hormonu

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelının büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (96,97). Ghrelın, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelere periferal veya intraventriküler olarak verildikten sonra büyüme hormonu düzeyleri 15-20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelın verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada

normal düzeylerine inmektedir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. Ghrelin ve GHRH'nın birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir (98).

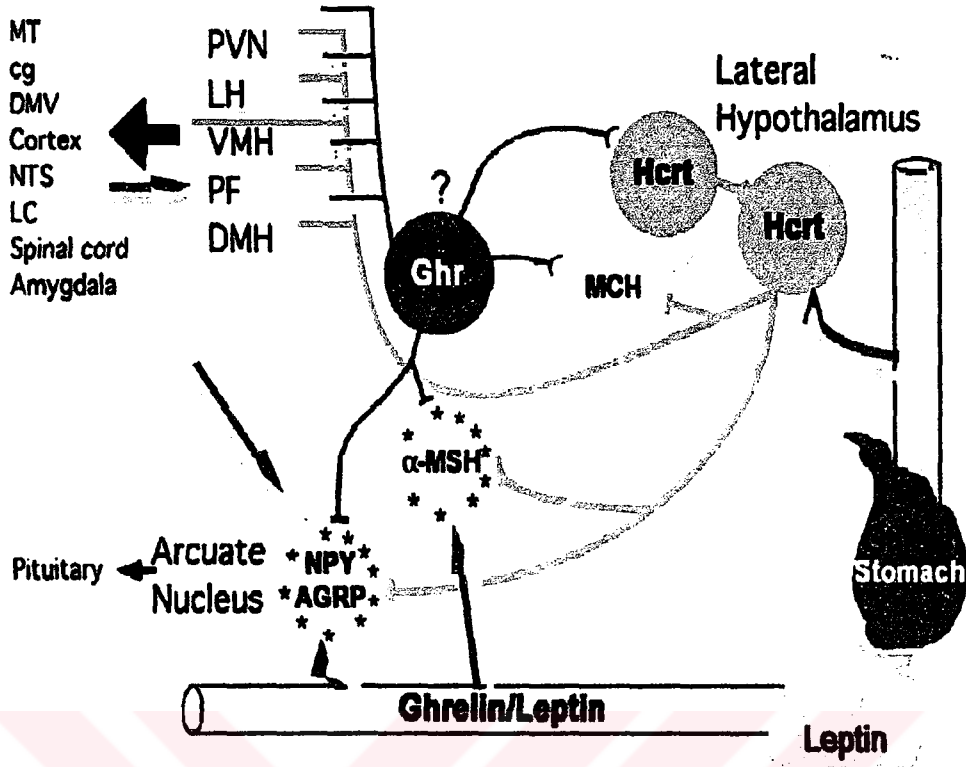
2.15.2. Ghrelin ve enerji dengesi

Eksojen ghrelin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı artırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (99). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obesite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (100,101). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kışkırtmayı önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (102).

Vücudun metabolik dengesinin düzenlenmesinde görev alan santral sinir sistemindeki bölgelerin belirlenmesi, fare beyinlerinde bazı bölgelere zarar verilerek ortaya çıkan sonuçların gözlemi ile sağlanmıştır. Hipotalamusta ventromediyal çekirdek ile beraber paraventriküler ve dorsomediyal çekirdeklere zarar verilmesi sonucunda hiperfaji ortaya çıkarken (103), lateral çekirdeğe zarar verilmesi ise besin alımını azaltmaktadır (104).

Nöropeptit Y, santral sinir sisteminde besin alımını uyaran başlıca peptittir (105). Besin alımını uyaran diğer peptitler melanin konsantr edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir (106,107). Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nükleusta üretilen "agouti-related protein (AGRP)"dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise arkuat nükleusun perikarya bölümünde üretilen propiomelanokortin (POMC) kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur (108).

Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşarak büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlenmektedir. Beyinde hipotalamik nükleusta, hipokampusta, substansia nigrada, ventral tegmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (109). Son yıllarda santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de, leptin gibi yukarıda bahsedilen hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir (şekil 1).



Şekil 1. Hipotalamusta günlük enerji homeostazında görev alan hormonlar ve birbirleri ile etkileşimleri

Ghrelinin santral olarak verilmesi sonrasında hücrel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan *c-fos*'un NPY ve AGRP hücrelerinin bulunduğu mediyal arkuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir (110). Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir (110). Nöropeptit Y, Y_1 reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghrelinin iştahı arttırmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir.

İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir (111). Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları hakkında bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller. Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir.

Wren ve arkadaşları (97) tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun artırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir. Serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuna göre ghrelin infüzyonu yapılan vakalarda enerji alımı %28 oranında artmıştır. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre %9-%40 oranında artmıştır. Karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise fark saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde, günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir (97). Vakalar tek başına değerlendirildiğinde ise hepsinde, özellikle sabah kahvaltısı ve öğle yemeği öncesinde ghrelin infüzyonu sonrası açlık hissi skorları serum fizyolojik verilen gruba göre fazla bulunmuştur. Erişkinlerde besin alımı ve glukoz infüzyonu ile ghrelin düzeyleri baskılanmasına rağmen, çocukluk çağında bu etki gözlenmemiştir.

2.15.3. Fötal hayattan erişkin çağa kadar ghrelin düzeyleri ve endokrin, metabolik ve nutrisyonel antropometrik parametrelerle ilişkisi

Ghrelin salgılayan hücrelerin fetal dokularda da gösterilmiş olması bu hormonun hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir (112,113). İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörleri ve bunları bağlayan proteinler fetal büyümenin düzenlenmesinde görev alan başlıca peptitlerdir. Bu faktörlerde ekstrauterin hayatta büyümenin değerlendirilmesinde kullanılmakta ve düzeyleri sistemik büyümeyi etkileyen nutrisyonel bozukluklarda değişmektedir (114).

Serum ghrelin düzeyleri ile doğumdaki antropometrik ölçümler arasında negatif ilişki bulunmaktadır (115,116). Preterm bebeklerde ponderal indeks ile ghrelin düzeyleri arasında ilişki olmamasına rağmen term bebeklerde belirgin negatif ilişki vardır (115). Düşük ponderal indekse sahip bebeklerde, yüksek ponderal indekse sahip olanlara göre ghrelin düzeyleri daha yüksektir. Gebelik haftasına göre küçük ve büyük olan bebeklerde de aynı bulgular mevcuttur. Preterm bebekler ponderal indeks ve gebelik haftası boyutlarına göre gruplara ayrıldıklarında ghrelin düzeyleri arasında term bebeklerde gözlenen fark ortaya çıkmamaktadır (115). Böylece ghrelinin, metabolizma ve iştah üzerine olan etkilerini gebeliğin geç döneminde göstermeye başladığı düşünülebilir. Gebeliğin son dönemlerinde ghrelin, besin alımını uyararak, yağ dokusunu, glukoz düzeylerini ve büyüme hormonu salınımını artırarak bebeği uterus dışındaki hayata hazırlıyor olabilir (117). Hayatın ilk iki

yılında ghrelin düzeyleri diğer yaşlara göre daha yüksektir (115). Ekstrauterin hayatın başlangıcında büyüme hormonu, büyüme ve gelişme üzerinde etkilerini göstermeye başlar. Bu devrede ayrıca metabolizma ve besin alımı açısından da önemli değişiklikler oluşmaya başlar. Daha sonra ghrelin düzeyleri yaşla birlikte azalır (115).

Ghrelinin, büyüme hormonu ve insülin aksındaki rolü değerlendirildiğinde sadece insülin benzeri büyüme faktörünü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) ile ghrelin arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (115). Aynı ghrelin düzeyleri gibi IGFBP-1 düzeyleri de erişkin döneme yaklaştıkça azalmakta, büyüme hormonundan bağımsız olarak nutrisyonel durumdan etkilenmekte ve ayrıca intrauterin büyüme geriliğinde düzeyleri artmaktadır (118). Her ne kadar IGFBP-1 ile insülin düzeyleri arasında bir ilişki varsa da, ghrelin ve insülin düzeyleri arasında mevcut değildir. Ghrelin ve IGFBP-1 pulsatil olarak salındığından aralarında her yaşta bulunan pozitif ilişki bu salınım şekli ile de ilişkili olabilir.

Whatmore ve arkadaşlarının (119) 121 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada ghrelin düzeylerinin yaşla beraber azaldığı saptanmıştır. Ghrelin ile VKİ arasında negatif ilişki bulunmuş olup, ghrelin ile boy uzaması arasında ilişki saptanmamıştır. Ghrelin için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve IGFBP-1 olduğu bulunmuştur (119). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve ghrelin arasında negatif ilişki olması ghrelinin büyüme hormonu-IGF aksı veya periferik IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu düşündürmektedir. Büyüme hormonu eksikliği olan erişkinlerle, kontrol grubu olarak seçilmiş bireyler arasında ghrelin düzeyleri birbirinden çok farklı bulunmamıştır (120). Aynı zamanda büyüme hormonu eksikliği olan bireylere dışardan büyüme hormonu verilmesi ghrelin düzeylerini fazla değiştirmemektedir (120). Ghrelinin direkt büyümeyi uyaran bir hormon olmadığı düşünülmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 düzeyleri insülin tarafından düzenlenmektedir. İnsülin düzeyleri yükseldiğinde IGFBP-1 düzeyleri azalmaktadır. Ghrelin ile IGFBP-1 arasında pozitif ilişki olması ghrelinin insülin düzeylerini baskılayıcı etkileri sonucu ortaya çıkabilir (115). Bütün bu bulgular ghrelin, IGFBP-1 ve insülin arasında dinamik bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Bu etkileşimler glukoz ve IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını etkileyebilir. Ghrelinin her öğün öncesi yükselip daha sonra düşmesi IGFBP-1 için de geçerlidir. Bu durumun tersi ise insülin hormonu için mevcuttur. Böylece yüksek ghrelin düzeylerinde IGFBP-1 artmakta, IGF-1 ise azalmaktadır. Bu durum IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını azaltmaktadır. Yaşla beraber özellikle puberteye yaklaştıkça ghrelin düzeylerinin azalması IGF-1 düzeylerini artırmakta böylece büyüme hızlanmaktadır (119). Bütün bu bulgular ghrelinin direkt büyümeyi uyaran hormon olmadığını ancak IGF aksı üzerine etkileri ile ikincil olarak özellikle pubertede büyümeyi hızlandırdığını düşündürmektedir (119).

Ghrelin düzeyleri insanlarda her öğün öncesi yükselip, öğünden 90 dakika sonra en düşük düzeylerine inmektedir. Ghrelin hiperglisemiye uyarırken, insülin düzeylerini azaltmakta, hiperglisemi ve insülin ise ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (121,122). Açlık ghrelin düzeyleri ise anoreksia nervosada artmış olup, obesitede azalmıştır. Ghrelinin bu hastalıklardaki düzeyleri adaptif olarak gelişmiş cevaplardır. Yenidoğan döneminde doğum kilosu farklı olan bebeklerde ghrelin düzeylerinin durumu ve bu hormonun neonatal glukoz ve insülin ile olan ilişkisi hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Farquhar ve arkadaşlarının (123) çalışmasında, yaşına göre uygun ve iri bebekler arasında ghrelin düzeyleri açısından belirgin bir fark saptanmazken, gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelin düzeyleri % 40 oranında fazla bulunmuştur. Ghrelin ve glukoz konsantrasyonları arasında negatif ilişki saptanırken, ghrelin ve insülin düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir. Maternal hipertansiyon ghrelin düzeylerini belirgin olarak etkilerken, prenatal steroid kullanımı ve maternal diyabet arasında ilişki bulunmamıştır (123).

Göbek kordonu ghrelin düzeyleri ile doğum ağırlığı z skorları arasında negatif ilişki vardır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelin konsantrasyonları daha fazla olup, bu fark gebelik yaşının ilerlemesi ile azalmaktadır (123). Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelin düzeylerinin yüksek olması, ghrelinin pozitif enerji dengesinde yer aldığını gösteren kanıtlardan biridir. Anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek, obeslerde düşük olması yine dikkati aynı noktaya yöneltmektedir. Doğum haftasına göre küçük bebek ne kadar prematür olursa ghrelin düzeyi o kadar yüksek olmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, artmış metabolik gereksinimlerin sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ghrelinin yenidoğanlarda, aynı erişkinlerde olduğu gibi iştahı arttırdığı ve besin alımını uyardığı düşünülmektedir (123). İnsan göbek kanında özellikle gebelik yaşına göre küçük bebeklerde yüksek olması, ghrelinin intrauterin malnutrisyona verilen fetal adaptasyon cevabında önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

İlk bir yılda büyümesi yavaş olan gebelik yaşına göre küçük bebeklerde intravenöz glukoz tolerans testi sonrası ghrelin düzeylerinde normale göre daha az bir düşüş gözlenmiştir (124). Bu bilgiyle, ghrelin düzeylerinin yenidoğan döneminde kilo alımı üzerine etkileri olduğu söylenebilir. Beslenme sonrası ghrelin düzeyleri ne kadar az azalır ise iştah o kadar az baskılanmakta ve kilo alımı da o kadar fazla olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda hızlı kilo alan bebeklerin daha az doyduğu gösterilmiştir (125).

Son yıllarda yağ dokusundan kaynaklanan leptin hormonunun tanımlanması ile vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde karmaşık düzenleyici bir nöroendokrin ağı varlığı dikkati çekmiş ve araştırmalar bu yönde ivme kazanmıştır. Mideden beyne önemli

bilgiler sağlayan, geniş bir spektrumda biyolojik aktivitesi olan ghrelin bu konuda yeni keşfedilmiş dđnđm noktası niteliğinde noroendokrin bir sinyal olup halen bilinmeyen, araştırmaya ağık birđok yđnđ bulunmaktadır.

2.16. LEPTİN VE GHRELİN ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER

İnsanda enerji regđlasyonu yağ dokusundan gelen sinyaller yanında endokrin, gastrointestinal ve nđrolojik sinyaller tarafından dđzenlenmektedir. Hipotalamus enerji ve iştahın dđzenlenmesi için afferent nđral (vagal ve katekolaminerjik) ve hormonal sinyaller (insđlin, leptin, glukokortikoidler) almaktadır. Hipotalamusta bu nđral ve hormonal mediyatđrler hipotalamik-putđiter aks ve otonomik sinir sistemini etkileyerek enerji harcanması ve gıda alımını etkilemektedirler. Birđok hormon özellikle leptin, ghrelin ve insđlin enerji alınması ve harcanmasını etkileyen kimyasal mediyatđrlerdir.

Leptinin insanlardaki rolđ bir bulmaca gibi olup hipotalamusa somatik bđyđme ve tđreme için gerekli yağ dokuları hakkında sinyaller illetiği dđřđntđlmektedir. Serum leptininde dđřme (yetersiz yağ dokuları) hiperfajiye, dđřđk enerji depoları ve infertiliteye neden olmaktadır. Belli bir değerin üzerindeki leptin dđzeylerinin minimal fizyolojik etkileri vardır (126).

Ghrelin, pulsatil bir şekilde salınıp her açlık đncesi dđzeyleri artmaktadır. Santral veya periferal verilmesi gıda alımını ve vđcut ağırlığını arttırmaktadır. Vđcut ağırlığı kaybının olduğu dđnemlerde iştah ve enerji harcanmasındaki kompensatuvar değişikliklerde anahtar rol oynar. Kalori kısıtlaması sonucu diyet yapan hastalarda dđzeyleri yđksek olup, gastrik by-pass sonucu kilo veren hastalarda dđzeyleri dđřmektedir (126).

İnsanlarda leptin ve ghrelin arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Her ikisinde etkileri santral sinir sisteminde NPY tarafından dđzenlenmektedir. Gıda kısıtlaması leptin dđzeylerini azaltmakta bu da ghrelinin NPY dđzeyini arttırarak iştahı arttırmasına neden olmaktadır.

Barazzoni ve arkadaşları (127) tarafından yapılan bir ęalıřmada farelerde leptinin ghrelin üzerine olan etkileri incelenmiştir. Burada üç grup fare ęalıřmaya alınmış olup ilk gruba periferal yoldan leptin verilmiş ve enerji alımı kısıtlanmış, ikinci grup fareye ise periferal yoldan serum fizyolojik verilmiş ve enerji kısıtlanmış, üçüncü grup fareye ise istediğini yeme hakkı tanınmıştır. ęalıřmanın sonucunda leptin verilen grupta kilo kaybı oluşurken, kontrol grubuna gđre leptin dđzeyleri daha yđksek seyretmiştir. Enerji kısıtlaması

yapılan farelerde (leptin verilmeyen grup) insülin düzeyleri azalırken ghrelin düzeyleri artmıştır. Leptin verilen grupta ise hem insülin hem de ghrelin düzeyleri azalmıştır. Bu çalışma bize ghrelin düzeylerinin periferik leptin verilmesi sonucu azaldığını göstermiştir. Diğer bir sonuç ise artan leptin düzeylerinin santral sinir sistemi yanında periferik olarak gastrointestinal sistem üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir.

Tschop ve arkadaşlarının (100) yaptığı başka bir çalışmada zayıf ve obes insanlarda leptin ve ghrelin arasında negatif ilişkiler bulunmuştur. Obes bireylerde yüksek leptin ve düşük ghrelin düzeyleri saptanırken, açlık sonucu kilo kaybı olan bireylerde bunun tersi gösterilmiştir. Açlık serum ghrelin düzeyleri ile vücut kompozisyonu, leptin ve insülin arasında negatif ilişki saptanmıştır. Yazarlar insan obesitesinde düşük ghrelin düzeylerinin artmış leptin ve insülin sonucu ortaya çıktığını öne sürmüş olup, düşük ghrelin düzeylerin obesiteye bağlı fizyolojik bir adaptasyonun parçası olabileceği düşünülmüştür.

Bagnasco ve arkadaşları (128) farelerde hiperleptinemi yapmak için farelerin hipotalamusuna leptin kodlayan virüsler enjekte etmişlerdir. Bu enjeksiyonlar gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltmış ancak ghrelin düzeylerini arttırmıştır. Artan ghrelin düzeyleri gıda alımını arttırmamıştır. Bu farelerde santral leptin tedavisi serum leptin düzeylerinin azalmasına neden olmuştur. Sonuç olarak; santral veya periferik olarak verilen leptinin ghrelin düzeyleri üzerine farklı düzenleyici etkileri olduğu düşünülmüştür.

Dube ve arkadaşları (129) tarafından yapılan bir araştırmada santral leptin tedavisi sonucu gıda alımının azaldığı ve ghrelin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Santral leptin düzeyleri ile birlikte artan periferik ghrelin düzeylerinin gıda alımını arttıramadığı saptanmıştır. Bu sonuçla, santral sinir sisteminde artan leptin düzeyinin NPY üzerinde olan direncini artırarak ghrelinin iştah arttırıcı etkilerini önlediği düşünülebilir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın türü

Bu araştırma, anne sütü ve formüla ile beslenen erken süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin antropometrik verilerinin, beslenme özelliklerinin, dışkılama paternlerinin karşılaştırılması ve bu verilerle beslenme davranışının ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan ghrelin, leptin, insülin, IGF-1 hormonları arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçlayan prospektif, klinik bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan yazılı izin alındıktan sonra Kasım 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Polikliniği'ne kontrol amacı ile getirilen ve aileleri çalışmaya kabul eden, sadece anne sütü ya da formüla ile beslenen 3-4 aylık sağlıklı bebekler çalışmaya alındı. Bebekler üç ay sonra yaklaşık altı aylıkken tekrar değerlendirildi. Dördüncü aydan önce ek gıda başlanmaması önerildi, ancak bu aydan sonra verilecek ek gıda seçimleri ailenin tercihine bırakıldı.

3.3. Veri Toplama

Bebeklerin doğum haftaları, doğum ağırlıkları, beslenme ve dışkılama özellikleri, annenin hamilelikte aldığı kilo miktarı, ailenin eğitim düzeyi ve aylık kazancı, son bir hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon varlığı ve aşılama öyküsü sorgulandı (Ek 1,2). Tüm bebeklerin vücut ağırlığı, boyu, baş çevresi ve TSF'leri aynı hekim tarafından ölçüldü. Annelerin boyları Harpenden stadiometresi, ağırlıkları ise standart tartı kullanılarak ölçüldü. Bebeklerin ve annelerin VKİ, ağırlık/boy² formülüne göre kg/m² cinsinden hesaplandı. Bebeklerin rutin fizik incelemeleri yapıldı.

Bebeklerden sabah saat 10.00 ile 12.00 arasında, açlık serum leptin, ghrelin, insülin, IGF-1 ve kan şekeri düzeylerini belirlemek üzere el sırtından venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alımından on gün öncesine kadar bebeklerin aşılammamış ve enfeksiyon geçirmemiş olmasına dikkat edildi. Serum leptin, insülin, IGF-1 ve kan şekeri tayini için 3-4 mL standart biyokimya tüpüne, ghrelin için ise 1-2 mL kan, 60 µL EDTA ve 60 µL Aprotinin (Sigma-Aldrich, Germany) içeren özel tüplere alındı. Leptin, insülin, IGF-1 ve kan şekeri için alınmış kan örneklerinin serumları oda ısısında beş dakika santrifüj edilerek ayrıldı. Ghrelin için ise serumlar beş dakika soğuk santrifüj yöntemi ile ayrıldı.

Anne sütündeki leptin ve ghrelin düzeylerini belirlemek için emzirme öncesinde aynı şekilde hazırlanmış tüplere süt örnekleri alındı. Örnekler çalışma zamanına kadar -70°C 'de saklandı.

Serum ve anne sütünde leptin analizi, "Diagnostics Systems Laboratories" ticari kiti kullanılarak, immunoturbidimetric assay (IRMA) yöntemiyle yapıldı ve sonuçlar ng/mL cinsinden hesaplandı.

Serum ve anne sütünde ghrelin analizi, "Peninsula Laboratories" ticari kiti kullanılarak, enzim immunoassay (ELISA) yöntemiyle yapıldı ve sonuçlar ng/mL cinsinden belirlendi.

Anne sütü örneklerinde analiz öncesi homojenizasyon sağlamak için sonifikasyon yapıldı.

Serum insülin analizi, "Biosource INS-EASIA" ticari kiti kullanılarak, ELISA yöntemiyle yapıldı ve sonuçlar µIU/mL cinsinden belirlendi.

Serum IGF-1 analizi, "Biosource IGF-1" ticari kiti kullanılarak, ekstraksiyon yapıldıktan sonra, ELISA yöntemiyle çalışıldı ve sonuçlar ng/mL cinsinden hesaplandı.

Kan şekeri analizi, "Roche Diagnostics" ticari kiti ile "Roche Moduler D-P" cihazında hegzokinaz yöntemi ile çalışılarak sonuçlar mg/dL cinsinden hesaplandı.

Bebeklerin altı aylıkken yapılan kontrollerinde, AS veya F'ya devam edip etmedikleri, ek gıdalara geçiş zamanı, beslenme özellikleri ve dışkılama paterni sorgulandı (Ek 3,4). Kontrol vücut ağırlığı, boyu, baş çevresi ve TSF'si aynı hekim tarafından ölçülerek VKİ ve gıdalardan aldıkları enerji ve protein miktarı hesaplandı (130).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme “Scientific Package for Social Sciences” (SPSS 11.0) programı ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenlerin dağılımı için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Sayımla belirlenen verilerin gruplandırılmış olarak karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun ölçümlerinin ortalama değerleri “Mann-Whitney U” ve bağımlı iki grubun ölçüm değerleri “Wilcoxon İşaretli Sıralar” testi ile karşılaştırıldı. İki değişken arasındaki ilişkinin varlığı “Pearson ve Spearman Sıra Korelasyon Analizi” ile incelendi. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çocuk Polikliniği'ne rutin kontrol amacı ile Kasım 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında getirilen 47 (erkek/kız=25/22) sağlıklı bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin 24'ü (%51) anne sütü, 23'ü (%49) formüla ile beslenmekteydi. Formüla (F) grubundaki bebeklerin %70'i (n=16) anne sütü yetersiz olduğu, %13'ü (n=3) bebeğin memeyi istememesi, %9'u (n=2) annenin mastit olması, %4'ü (n=1) annenin ilaç kullanması ve %4'ü de evlat edinildiği için formüla ile beslenmeye geçilmişti. Anne sütü (AS) alan grupta 13 erkek (%55), 11 kız (%45); F grubunda ise 12 erkek (%52) ve 11 kız (%48) bebek bulunmaktaydı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p>0.05$).

Anne sütü ve F grubundaki bebeklerin annelerinin eğitim düzeyleri ve ailelerinin aylık kazançları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Anne sütü grubundaki bebeklerin ortalama yaşı 100.3 ± 8.8 (90-116) gün, F grubundakilerin ise 96.8 ± 17.1 (80-135) gün idi. İki grubun yaş ortalaması arasında fark yoktu ($p>0.05$).

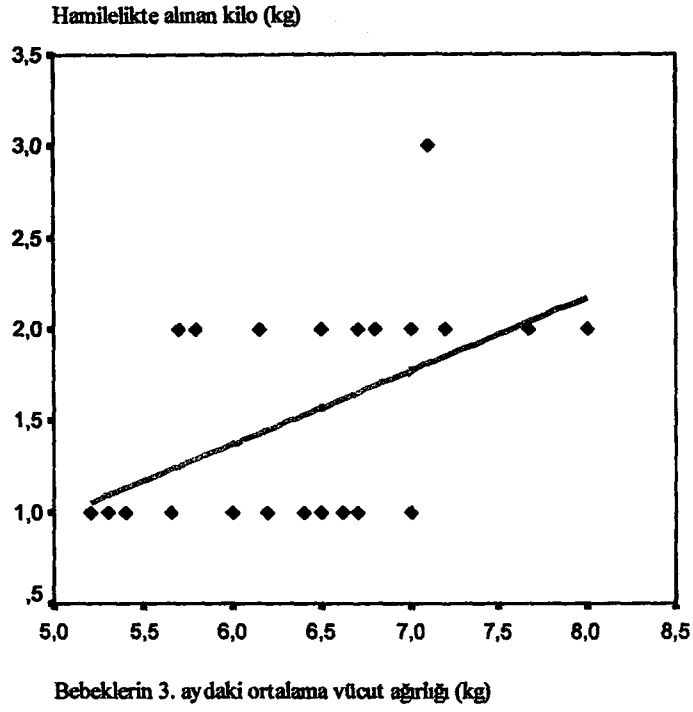
Anne sütü grubundaki bebeklerin doğum haftası ortalama 38.9 ± 1 (37-40) hafta, F grubundakilerin ise 39.1 ± 0.7 (38-40) hafta olup, iki grup arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.1. OLGULARIN İLK DEĞERLENDİRMEDE NUTRİSYONEL ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ, BESLENME VE DIŞKILAMA ÖZELLİKLERİ

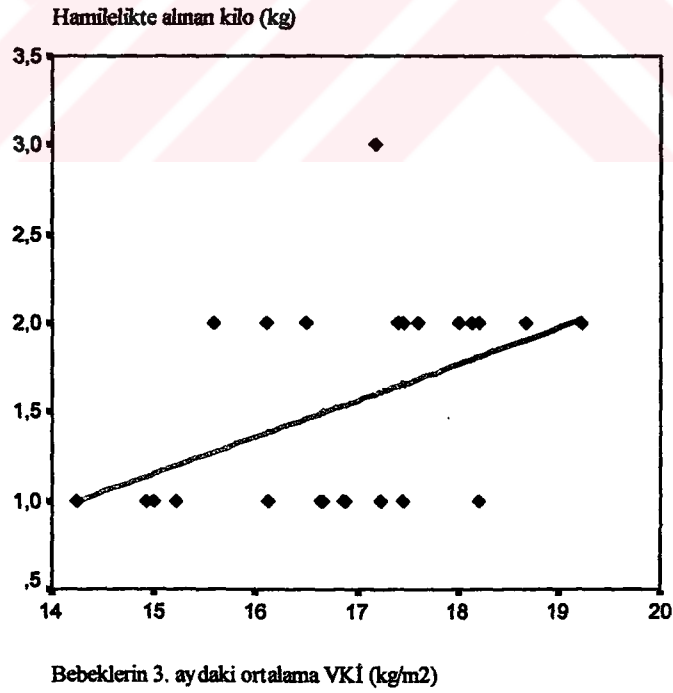
Anne sütü grubundaki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3313 ± 436.9 (2500-4200) g, F grubundakilerin ise 3235.5 ± 437.2 (2200-3900) g idi. İki grubun ortalama doğum ağırlıkları arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Hamilelik boyunca 25 anne (%54) 1-10 kg, 17 anne (%37) 10-20 kg, dört anne (%9) 20-30 kg arasında kilo almıştı.

Anne sütü grubunda annelerin hamilelikte aldıkları kilo miktarı ile bebeklerin 3. aydaki vücut ağırlığı ve VKİ arasında pozitif ilişki bulunurken (sırasıyla $r=0.504$, $p<0.05$ ve $r=0.445$, $p<0.05$) (Şekil2,3), F grubunda bu ilişki gözlenmedi ($p>0.05$). Anne sütü grubunda saptanan bu ilişki bebek ek gıdalara geçtikten sonra ortadan kalkmaktaydı ($p>0.05$).



Şekil 2. Anne sütü grubundaki bebeklerin 3. aydaki vücut ağırlığı ile annenin hamilelikte aldığı kilo arasındaki ilişki



Şekil 3. Anne sütü grubundaki bebeklerin 3. aydaki vücut kitle indeksi ile annenin hamilelikte aldığı kilo arasındaki ilişki

Bebekler üç aylıkken yapılan ilk değerlendirmede, tüm grubun ortalama vücut ağırlığı 6145.3±928.4 (4500-8300) g, boyu 60.7±2.5 (56-60.5) cm, baş çevresi 40.4±1.2 (38-43) cm idi. Anne sütü grubundaki bebeklerin ortalama ağırlığı 6420.8±719.3 (5200-8000) g, boyu 61.4±1.2 (57-66) cm, baş çevresi 40.7±1 (39-43) cm, F grubundakilerin ise sırasıyla 5857.8±1045 (4500-8300) g, 59.8±2.8 (56-66.5) cm, 40.1±1.2 (38-43) cm olarak bulundu. Anne sütü grubundakiler postnatal, ortalama 3104.2±629.6 (2000-4800) g, F grubundakiler ise 2525±974 (700-4700) g kilo almışlardı. Büyüme geriliği olan bebek yoktu.

Üçüncü ayda AS grubundakilerin ortalama vücut ağırlığı, boyu ve postnatal kilo alımı F grubundan fazla idi (sırasıyla p=0.017, p=0.016, p=0.022). (Tablo 4).

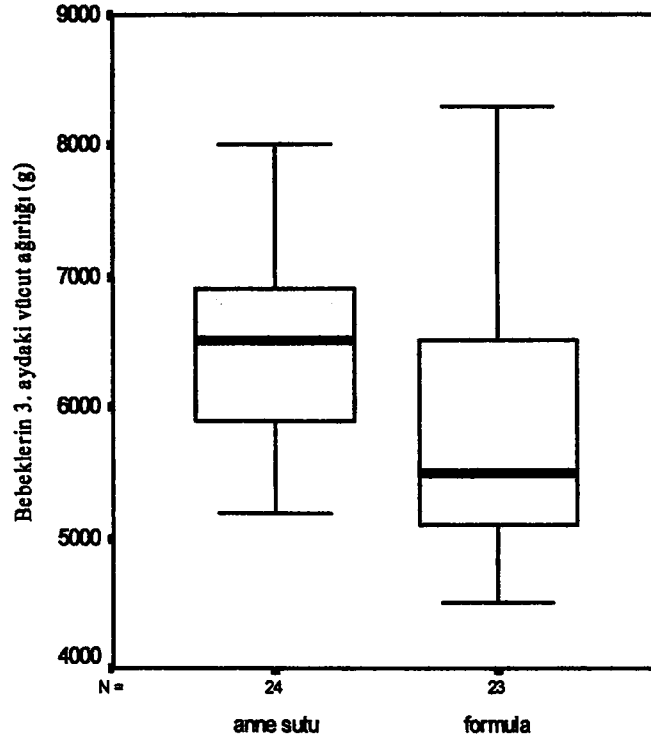
Tablo 4. Anne sütü ve formüla grubunun ilk değerlendirmelerinde ortalama vücut ağırlığı, boyu, baş çevresi ve postnatal kilo alımı ve karşılaştırılması

Değişken	Tüm Grup	Anne Sütü Grubu (n=24)	Formüla Grubu (n=23)	P değeri ^b
Ortalama vücut ağırlığı (g)	6145.3±928.4 (4500-8300)	6420.8±719.3 (5200-8000) ^a	5857.8±1045 (4500-8300)	0.02
Ortalama vücut boyu (cm)	60.7±2.5 (56-60.5)	61.4±1.2 (57-66)	59.8±2.8 (56-66.5)	0.02
Ortalama baş çevresi (cm)	40.4±1.2 (38-43)	40.7±1 (39-43)	40.1±1.2 (38-43)	0.2
Postnatal kilo alımı (g)		3104.2±629.6 (2000-4800)	2525±974 (700-4700)	0.02

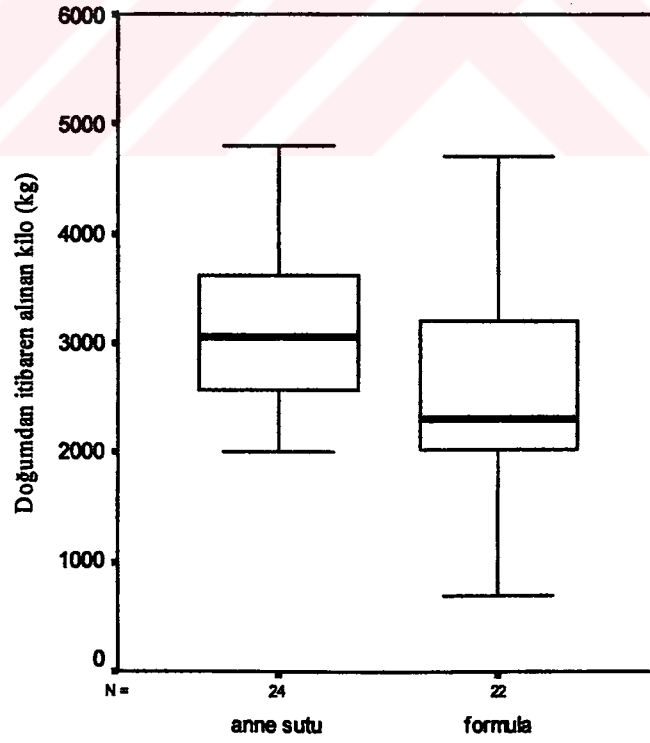
^a Değerler ortalama±standart sapma ve parantez içinde dağılım aralığı şeklinde verilmiştir

^bMann-Whitney U istatistiksel yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Şekil 4 ve 5'de AS ve F grubundaki bebeklerin 3. aydaki ağırlık ve postnatal kilo alımları görülmektedir.

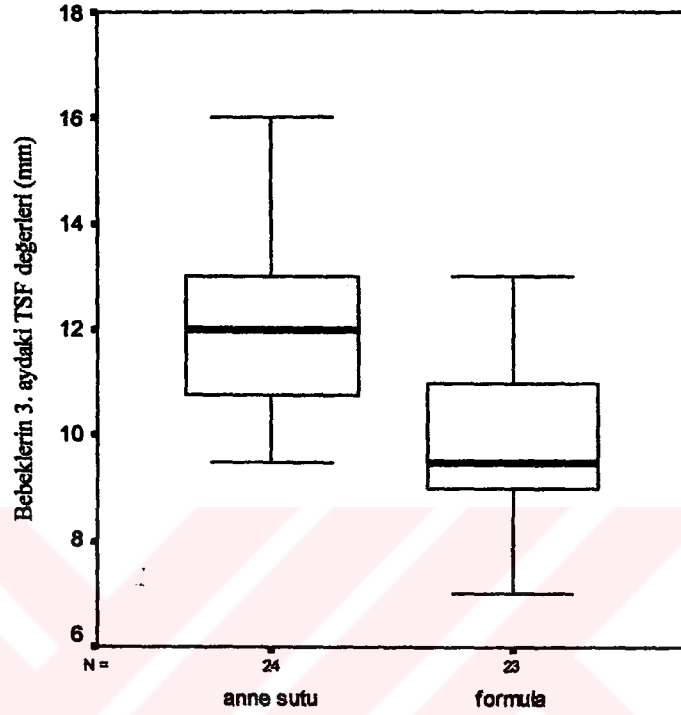


Şekil 4. Anne sütü ve formüla grubundaki bebeklerin 3. aydaki vücut ağırlığı



Şekil 5. Anne sütü ve formüla grubundaki bebeklerin 3. aydaki postnatal kilo almaları

Anne sütü grubundaki bebeklerin üçüncü aydaki ortalama VKİ 16.9 ± 1.2 (14.2-19.2) kg/m^2 , TSF'si 12 ± 2 (7-16) mm, F grubundakilerin ise sırasıyla 16.3 ± 1.9 (12.5-19.6) kg/m^2 ve 10 ± 1.8 (7-14.5) mm olarak bulundu. İki grubun ortalama VKİ arasında fark yokken ($p>0.05$), AS grubunun ortalama TSF'si, F grubundan daha fazlaydı ($p=0.001$; Şekil 6).



Şekil 6. nc aydaki ilk değerlendirmede anne sütü ve formüla alan bebeklerin triseps deri kıvrım kalınlığı değerleri

Formüla alan bebekler benzer miktarlarda enerji, karbonhidrat, yağ, protein içeren ve Whey/kazein oranı aynı olan formülalar ile beslenmekteydi.

İlk değerlendirmede tüm bebeklerin günlük beslenme sayısı ortalama 8.3 ± 2.7 (3-12), beslenme süresi ise 11.5 ± 6 (5-30) dakika idi. Anne sütü grubundakilerin beslenme sayısı 9.9 ± 1.8 (6-12) iken, F grubundakilerin 6.6 ± 2.3 (3-11) idi. Anne sütü grubundakiler gündüz ortalama 7.8 ± 1.3 (5-10), gece 2.2 ± 1.1 (0-4), F grubundakiler ise sırasıyla 5.4 ± 1.7 (3-8), 1.2 ± 1 (0-3) kez beslenmekteydi.

Anne sütü grubundakilerin bir beslenme süresi ortalama 13.5 ± 7.4 (5-30), F grubundakilerin ise 9.3 ± 2.3 (5-15) dakikaidi. Anne sütü grubu, F grubuna göre daha sık ve daha uzun süre beslenirken (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.01$), gündüz beslenme sayıları da F

grubundan fazlaydı ($p=0.004$). Tablo 5’de AS ve F grubunda yer alan bebeklerin ortalama beslenme süreleri ve sayıları görülmektedir.

Tablo 5. Üçüncü ayda anne sütü ve formüla grubunun ortalama beslenme süresi, sayısı ve karşılaştırılması

Değişken	Anne Sütü Grubu (n=24)	Formüla Grubu (n=23)	P değeri ^b
Ortalama günlük beslenme sayısı	9.9±1.8 (6-12) ^a	6.6±2.3 (3-11)	0.006
Ortalama gündüz beslenme sayısı	7.8±1.3 (5-10)	5.4±1.7 (3-8)	0.004
Ortalama gece beslenme sayısı	2.2±1.1 (0-4)	1.2±1 (0-3)	0.06
Ortalama beslenme süresi (dakika)	13.5±7.4 (5-30)	9.3±2.3 (5-15)	0.01

^a Değerler ortalama±standart sapma ve parantez içinde dağılım aralığı şeklinde verilmiştir

^bMann-Whitney U istatistiksel yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Günlük dışkılama sayısının AS grubunda (2.2±1.3 [0.5-4]), F grubuna (1.4±0.8 [0.5-4]) göre daha fazla olduğu görüldü ($p=0.006$). Anne sütü alan bebeklerin %79.2’si (n=19) dışkısını emerken veya emdikten kısa bir süre sonra yaparken, F grubundakilerin dışkısını ne zaman yapacağı anneler tarafından tahmin edilemiyordu.

4.2. OLGULARIN ALTINCI AYDAKİ KONTROLDE NUTRİSYONEL ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ, BESLENME VE DIŞKILAMA ÖZELLİKLERİ

Bebekler ilk değerlendirmeden üç ay sonra tekrar kontrole çağrıldı. Anne sütü alan bebeklerin 2’sine (%8.3), F alan bebeklerin ise 3’üne (%13) ulaşamadı.

Anne sütü grubunun 21’i (%95) anne sütü almaya devam ederken sadece bir bebek (%5) anne sütünden kesilmişti. Bu grubun günde ortalama 8.5±2.5 (5-15), gündüz 6.1±2.1 (2-

10), gece ise 2.4 ± 1.3 (0-5) kez emzirildiği öğrenildi. Ortalama beslenme süresi 10.2 ± 5.1 (5-30) dakika idi.

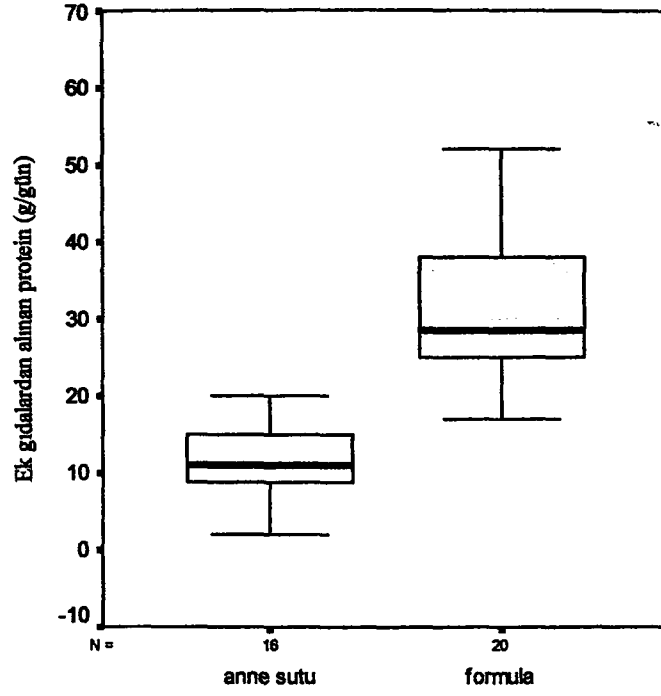
Anne sütü grubunun, 3. aya göre günlük emme sayısı belirgin olarak azalmıştı ($p=0.046$). Emme sayısındaki bu azalma özellikle gündüz ortaya çıkmaktaydı ($p=0.009$). Emme süresi ve gece emme sayısında ise ilk değerlendirmeye göre fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu bebeklerin 16'sında (%73) ek gıdaya geçilmişti.

Formüla grubunun kontrolünde, 12'sinin (%60) formüla ile birlikte ek gıdalara başladığı, 8'inin ise (%40) formülayı tamamen bıraktığı saptandı. Formüla almaya devam eden bebeklerin günde ortalama 2.2 ± 1.9 (1-8) kez formüla aldığı öğrenildi. Bu gruptaki bebekler gündüz ortalama 1.25 ± 1.6 (0-6), gece 0.9 ± 0.5 (0-2) kez formüla almaktaydı. Altıncı ayda gündüz ve gece formüla ile beslenme sıklığı 3. aya göre belirgin olarak azalmıştı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.023$). Bu bebeklerin 19'unda (%95) ek gıdaya geçilmişti.

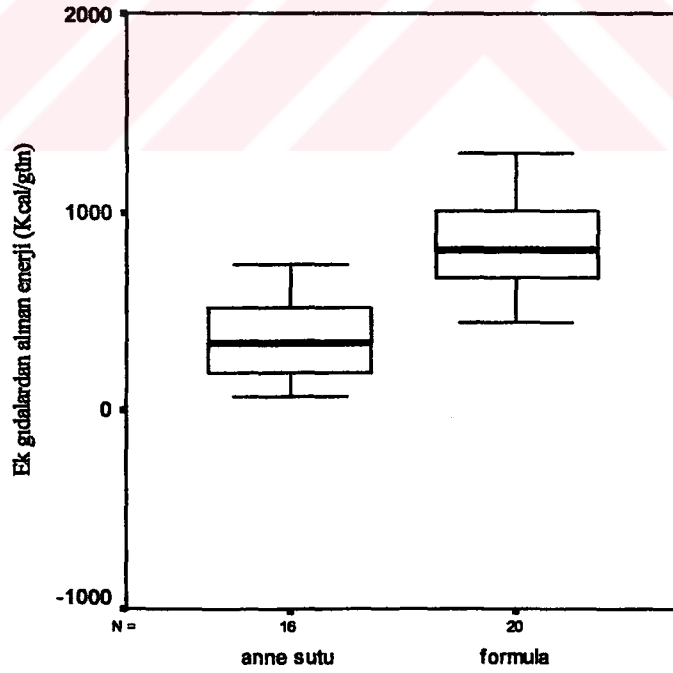
Anne sütü ve F grubundaki bebeklerin ek gıdaya geçiş yüzdeleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Anne sütü grubundakilerin ek gıdaya başlama yaşı ortalama 5.34 ± 0.60 (4-6), F grubundakilerin ise 4.84 ± 0.44 (4-5.5) ay idi. Anne sütü grubu, F grubuna göre daha geç ek gıda almaya başlamıştı ($p=0.02$).

Anne sütü grubunun ek gıdalardan aldığı günlük ortalama enerji miktarı 363.70 ± 205.20 (72-730) Kcal, protein miktarı 12.50 ± 6.30 (2-25) g, F grubunun ise sırasıyla 890.30 ± 341.30 (440-1700) Kcal ve 31.75 ± 11.82 (17-60) g olarak hesaplandı. Formüla grubu ek gıdalardan daha fazla enerji ve protein aldığı gözlemlendi (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$; Şekil 7,8).



Şekil 7. Altıncı ayda anne sütü ve formüla grubunda yer alan bebeklerin ek gıdalardan aldıkları ortalama protein miktarı



Şekil 8. Altıncı ayda anne sütü ve formüla grubunda yer alan bebeklerin ek gıdalardan aldıkları ortalama enerji miktarı

Anne sütü ve F grubundaki bebeklerin 6. aydaki ortalama vücut ağırlığı, boyu, baş evresi, VKİ ve TSF lm arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Kontrolde F grubunun kilo ve baş çevresi artışı, anne sütü ile beslenen bebeklerden daha fazla iken (sırasıyla $p=0.013$, $p=0.001$), iki grubun boy artışları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 6)

Tablo 6. Anne sütü ve formüla alan bebeklerin altıncı aydaki ortalama vücut ağırlığı, boyu, baş çevresi, vücut kitle indeksi, triseps deri kıvrım kalınlığı, kilo, boy, baş çevresi artışları ve karşılaştırılmaları

Değişken	Anne sütü alan bebekler (n=22)	Formüla alan bebekler (n=20)	P değeri ^b
Ortalama vücut ağırlığı (g)	7903.6 ± 942.13 (5950-9700) ^a	7895.6 ± 1236 (5870-10500)	0.6
Ortalama boyu (cm)	67.8 ± 2.2 (63-72)	66.6 ± 3.2 (62-73)	0.9
Ortalama baş çevresi (cm)	43.3 ± 0.8 (42-44.5)	43.4 ± 1.2 (40.5-45)	0.7
Ortalama VKİ (kg/m ²)	17.3 ± 1.7 (14.99-19.79)	17.7 ± 1.5 (14.5-20.1)	0.2
Ortalama TSF (mm)	14.6 ± 2.72 (10-19)	16.7 ± 2.2 (13-21.5)	0.06
Ortalama kilo artışı (g)	1145 ± 619.3 (300-2400)	2036 ± 693.3 (870-3150)	0.01
Ortalama boy artışı (cm)	6.2 ± 1.4 (4-8.5)	6.9 ± 2.4 (3.5-13)	0.4
Ortalama baş çevresi artışı (cm)	2.4 ± 0.6 (1.2-3)	3.3 ± 0.8 (2-5)	0.001

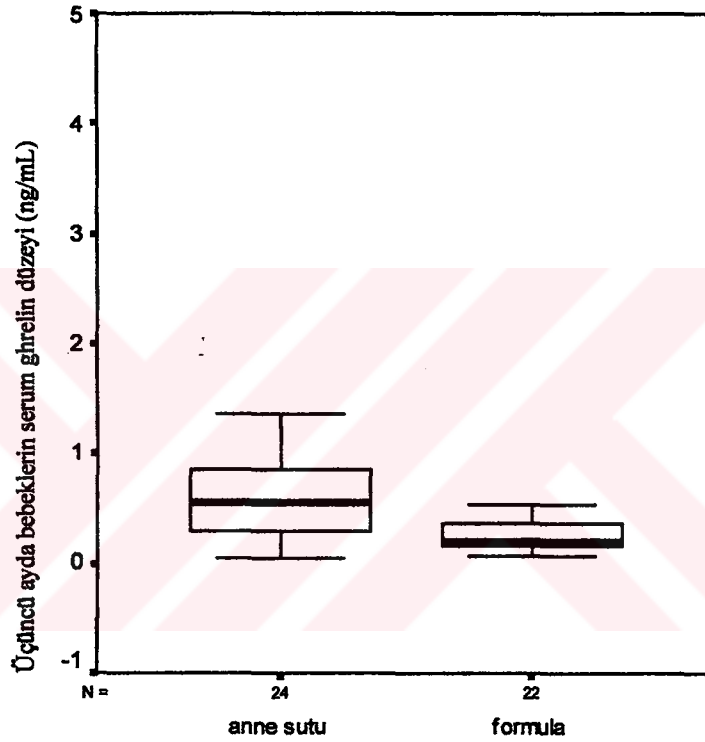
^a Değerler ortalama±standart sapma ve parantez içinde dağılım aralığı şeklinde verilmiştir

^b Mann-Whitney U istatistiksel yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Kontrolde AS alan bebeklerin ortalama günde 1.5±0.9 (0.5-4) kez, F grubunun ise günde 1.8±0.9 (1-4) kez dışkıladığı ve iki grup arasında fark olmadığı saptandı ($p>0.05$).

4.3. SERUM VE ANNE SÜTÜ GHRELİN DÜZEYLERİ İLE NUTRİSYONEL ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, BESLENME VE DIŞKILAMA ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışma grubundaki tüm bebeklerin serum ghrelin düzeyleri ortalama 0.76 ± 1.04 (0.05-4.67) ng/mL olarak bulundu. Anne sütü grubunun ortalama serum ghrelin düzeyi (0.87 ± 1.06 [0.05-4.67] ng/mL), F grubunun (0.63 ± 1.02 [1.06-4.11] ng/mL) düzeylerinden daha yüksek idi ($p= 0.039$; Şekil 9).

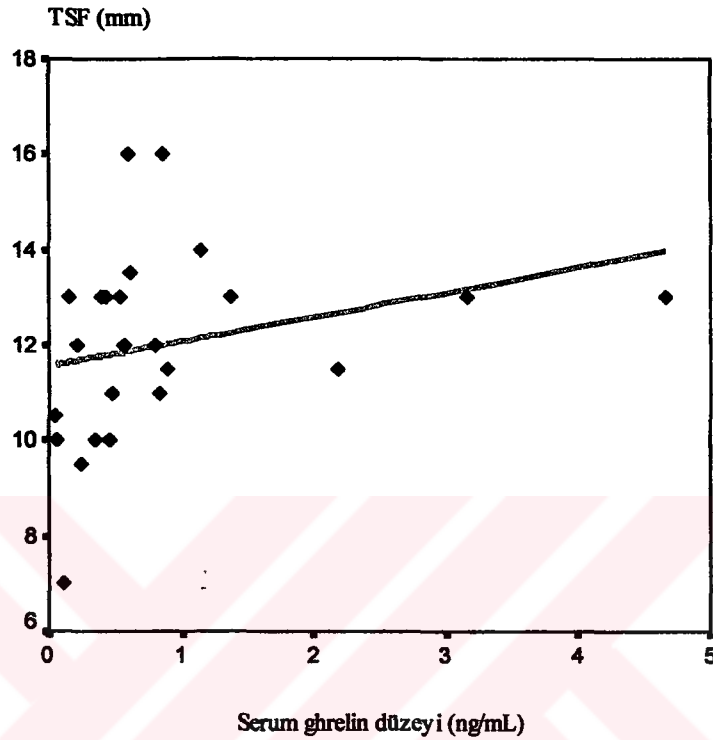


Şekil 9. Üçüncü ayda anne sütü ve formüla grubundaki bebeklerin serum ghrelin düzeyleri

Beslenme şekli göz önünde bulundurulmaksızın erkek bebeklerin ortalama serum ghrelin düzeyleri 0.7 ± 1.1 (0.1-4.7), kız bebeklerin ise 0.8 ± 1 (0.1-4.1) ng/mL idi ve istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$).

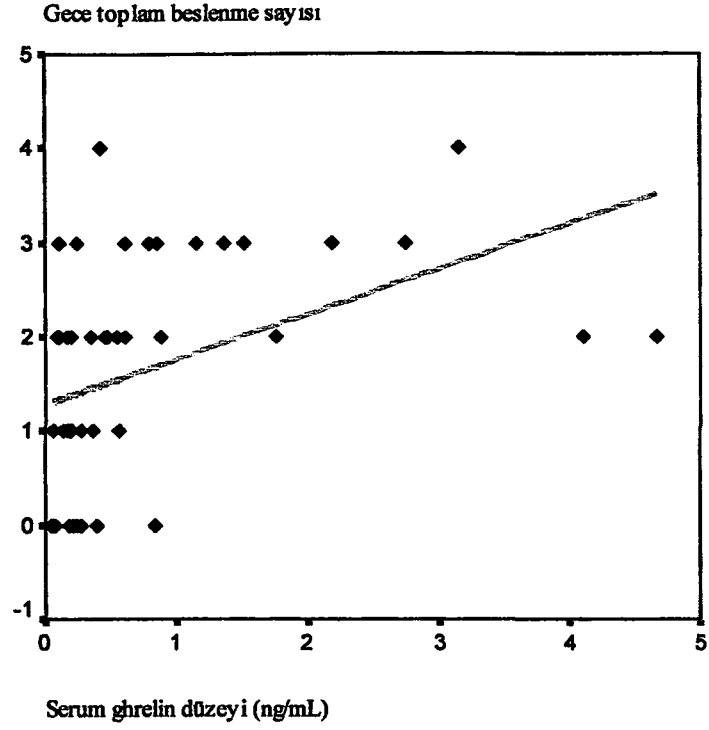
Anne sütündeki ghrelin düzeyi ortalama 0.8 ± 0.5 (0.2-2.5) ng/mL olarak bulundu. Anne sütü grubunun serum ghrelin düzeyleri ile anne sütündeki ghrelin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Serum ghrelin düzeyleri ile tüm bebeklerin 3. aydaki vücut ağırlıkları, boyları, baş çevreleri, VKİ, TSF ve doğumdan üçüncü aya kadar alınan kilo miktarı arasında ilişki bulunmazken ($p>0.05$), gruplar beslenme şekillerine göre incelendiğinde AS grubunda 3. aydaki TSF ile serum ghrelin düzeyleri arasında, F grubunda olmayan pozitif bir ilişki saptandı ($r=0.511$, $p<0.05$; Şekil 10).



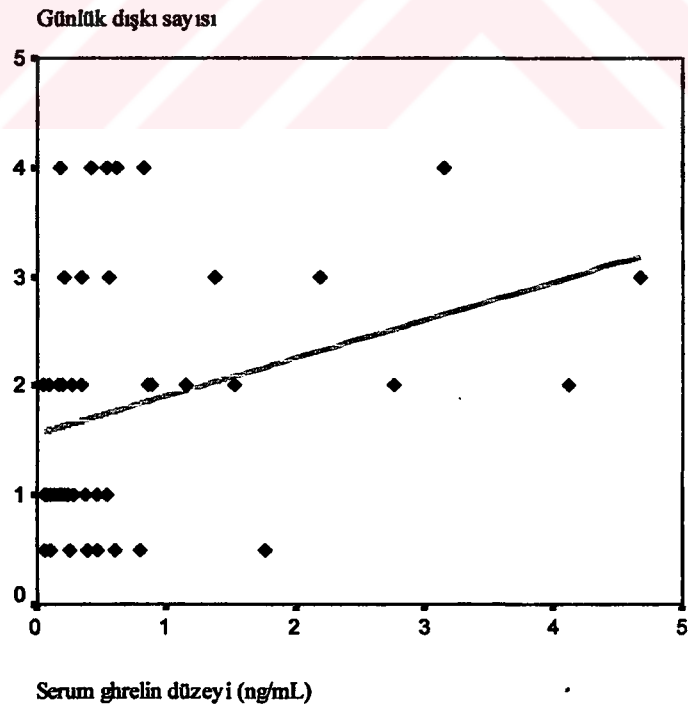
Şekil 10. Anne sütü grubunun triseps deri kıvrım kalınlığı ile serum ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki

Tüm bebeklerin serum ghrelin düzeyleri ile günlük beslenme ve gündüz beslenme sayısı arasında ilişki yokken ($p>0.05$), gece beslenme sayısı arasında pozitif ilişki bulundu ($r=0.419$, $p<0.05$; Şekil 11). Formüla ve AS grubu ayrı değerlendirildiğinde bu ilişkinin her iki grupta da devam ettiği gözlemlendi (sırasıyla $r=0.418$, $p<0.05$ ve $r=0.494$, $p<0.05$).



Şekil 11. Bebeklerin serum ghrelin düzeyleri ile gece beslenme sayısı arasındaki ilişki

Tüm bebeklerin 3. aydaki serum ghrelin düzeyleri ile günlük dışkı sayısı arasında pozitif ilişki saptandı ($r=0.313$, $p<0.05$; Şekil 12).



Şekil 12. Bebeklerin serum ghrelin düzeyleri ile günlük dışkı sayısı arasındaki pozitif ilişki

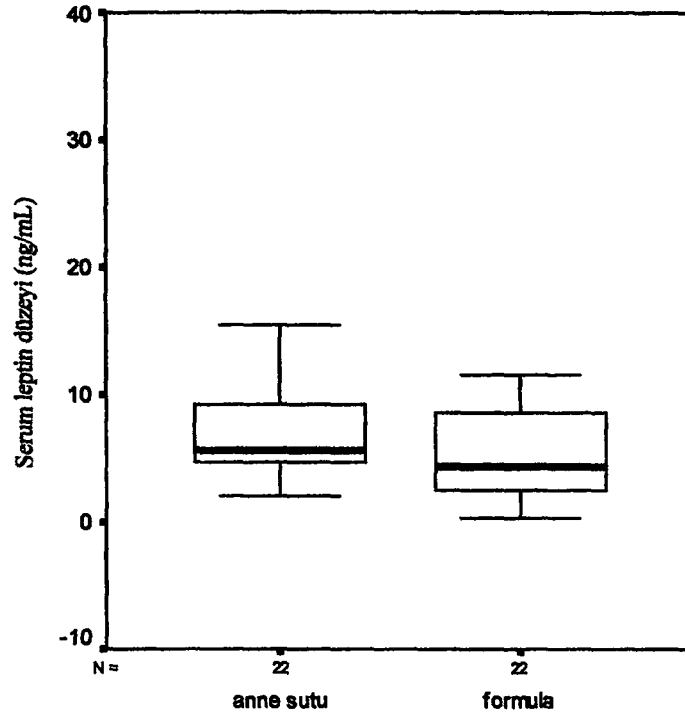
Tüm bebeklerde serum ghrelin düzeyleri ile leptin, kan şekeri, insülin ve IGF-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bebekler beslenme şekillerine göre gruplara ayrıldıklarında da serum ghrelin düzeyleri ile bu parametreler arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Bebeklerin tümünde 3. aydaki serum ghrelin düzeyleri ile ek gıdalardan alınan enerji, protein miktarı, 6. aydaki vücut ağırlığı, boy, VKİ, TSF ve 3. aydan 6. aya kadar alınan kilo miktarı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Beslenme şekillerine göre AS ve F grubu olarak ayrıldıklarında da serum ghrelin düzeyi ile bu parametreler arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Anne sütündeki ghrelin düzeyleri ile AS grubunun günlük emme sıklığı, emme süresi, 3. aydaki vücut ağırlığı, boyu, VKİ, TSF, postnatal kilo artışı, 6. ayda ek gıdalardan aldıkları enerji, protein miktarı, 6. aydaki vücut ağırlığı, boyu, VKİ, TSF ve 3. aydan 6. aya kadar aldıkları kilo miktarı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

4.4. SERUM VE ANNE SÜTÜ LEPTİN DÜZEYLERİ İLE NUTRİSYONEL ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE BESLENME ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışma grubundaki tüm bebeklerin serum leptin düzeyleri ortalama 7.3 ± 6.2 (0.3-31.6) ng/mL olarak bulundu. Anne sütü grubunun ortalama serum leptin düzeyi 7.9 ± 5.2 (2.1-25.4) ng/mL, F grubunun ise 6.8 ± 7.1 (0.3-31.6) ng/mL olarak saptandı. Anne sütü grubunun serum leptin düzeyi, F grubundan daha fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak gösterilemedi ($p>0.05$; Şekil 13).



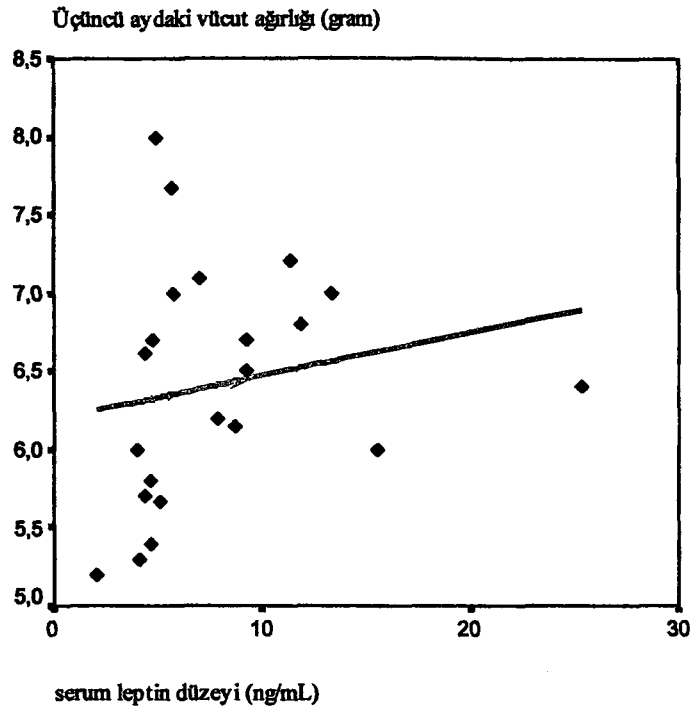
Şekil 13. Anne sütü ve formüla grubunun ortalama serum leptin düzeyleri

Beslenme şekli göz önünde bulundurulmaksızın erkek bebeklerin ortalama serum leptin düzeyleri 7.7 ± 6.2 (0.9-31.6) ng/mL, kız bebeklerin ise 6.9 ± 6.3 (0.2-25.3) ng/mL olarak bulundu. Erkek ve kız bebeklerin ortalama serum leptin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

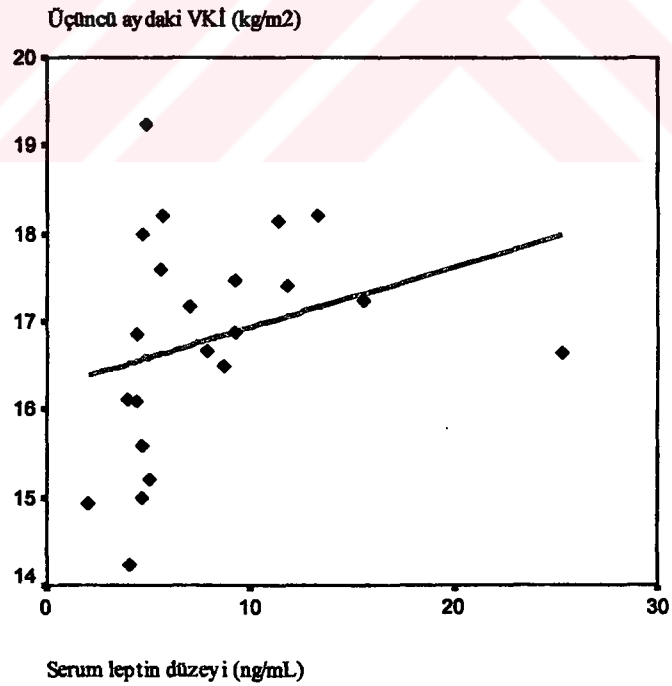
Anne sütündeki leptin düzeyi ortalama 0.4 ± 0.2 (0.2-0.9) ng/mL idi. Anne sütü grubunun serum leptin düzeyleri ile AS'ndeki leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Annenin vücut ağırlığı ve VKİ ile AS leptin düzeyleri ile arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla $r = 0.446$, $p < 0.05$ ve $r = 0.588$, $p < 0.05$).

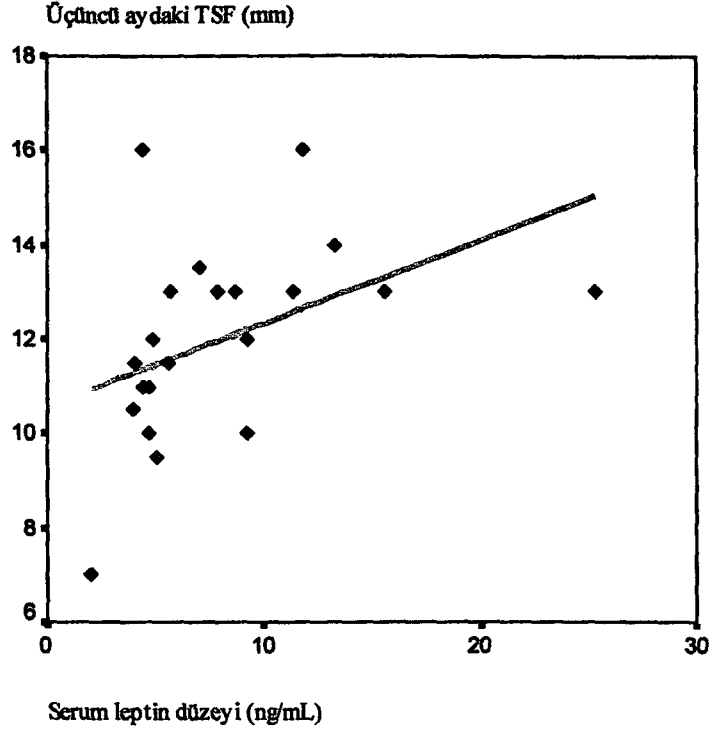
Tüm bebeklerin serum leptin düzeyleri ile 3. aydaki VKİ, TSF ve postnatal kilo alımı arasında pozitif ilişki bulundu (sırasıyla $r = 0.331$, $p < 0.05$; $r = 0.343$, $p < 0.05$; $r = 0.366$, $p < 0.05$). Anne sütü grubunda serum leptin düzeyleri ile bebeklerin vücut ağırlığı, VKİ, TSF ve postnatal kilo alımı arasında pozitif ilişki saptanırken (sırasıyla $r = 0.469$, $p < 0.05$; $r = 0.564$, $p < 0.05$; $r = 0.556$, $p < 0.05$; $r = 0.471$, $p < 0.05$) (Şekil 14,15,16), F grubunda bu ilişkilerin olmadığı görüldü ($p > 0.05$).



Şekil 14. Anne sütü grubunun serum leptin düzeyleri ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki



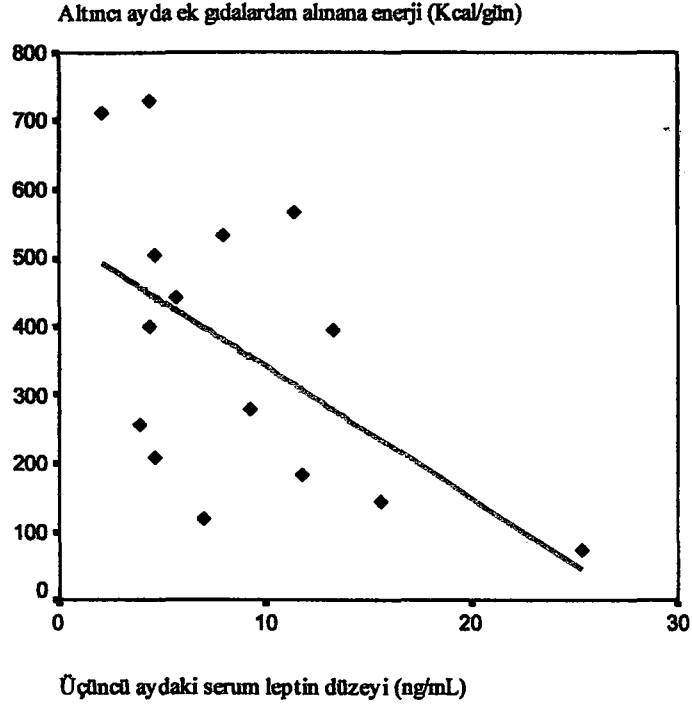
Şekil 15. Anne sütü grubunun serum leptin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki



Şekil 16. Anne sütü grubunun serum leptin düzeyleri ile triseps deri kıvrım kalınlığı arasındaki ilişki

Tüm bebeklerin serum leptin düzeyleri ile bebeklerin günlük beslenme, gündüz ve gece beslenme sayısı ve süresi arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tüm bebeklerin 3. aydaki serum leptin düzeyleri ile ek gıdalardan aldıkları protein ve enerji miktarları arasında ilişki bulunmazken ($p>0.05$), AS grubunda, 3. aydaki serum leptin düzeyi ne kadar fazlaysa, ek gıdalardan aldıkları enerjinin o kadar düşük olduğu görüldü ($r=-0.502$, $p<0.05$; Şekil 17).



Şekil 17. Anne sütü grubunun 3. aydaki serum leptin düzeyleri ile ek gıdalardan aldıkları enerji arasındaki negatif ilişki

Anne sütündeki leptin düzeyleri ile günlük emme sayısı, 3. aydaki vücut ağırlığı, boyu, VKİ, TSF ve postnatal kilo alımı, ek gıdalardan aldıkları enerji ve protein miktarı, 6. aydaki vücut ağırlığı, boy, VKİ, TSF ve 3. aydan 6. aya kadar alınan kilo miktarı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

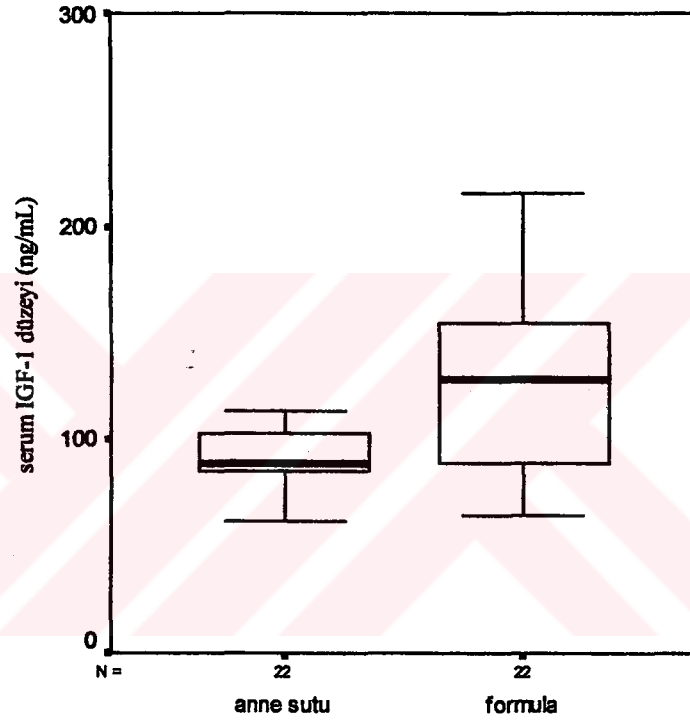
4.5. ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA İLE BESLENEN BEBEKLERİN SERUM İNSÜLİN VE GLUKOZ DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Anne sütü grubunun ortalama serum insülin düzeyi 9.5 ± 4.3 (4.4-18.4) $\mu\text{IU/mL}$, F grubunun ise 12.1 ± 11.4 (3.9-59.7) $\mu\text{IU/mL}$ olarak saptandı. Formüla grubunun serum insülin düzeyi AS grubundan daha yüksek görünmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak gösterilemedi ($p>0.05$).

Anne sütü grubunun ortalama serum glukoz düzeyleri (81.7 ± 9.3 [59-96] mg/dL) ile, F grubunun (80 ± 15.6 [46-114] mg/dL) düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

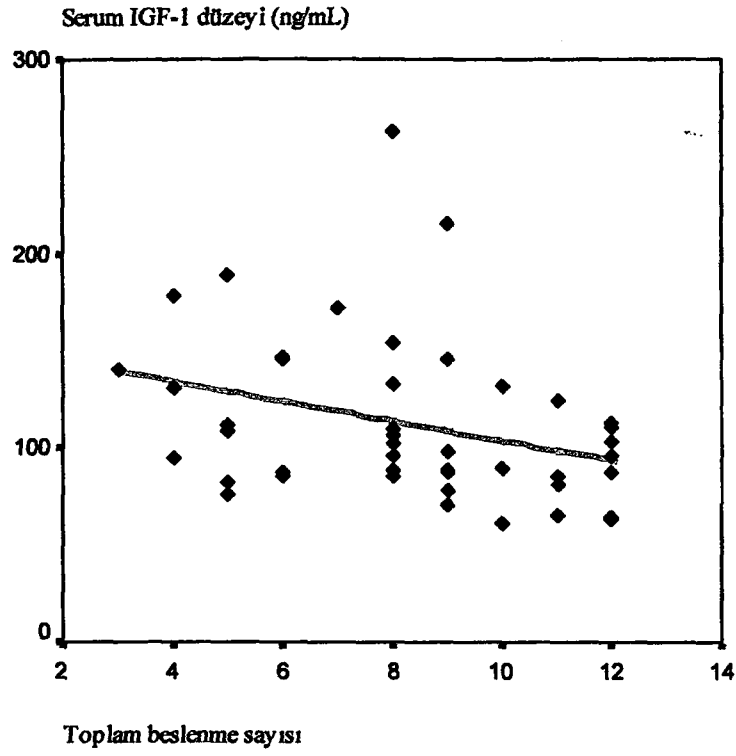
4.6. ANNE SÜTÜ VE FORMÜLA İLE BESLENEN BEBEKLERİN SERUM IGF-1 DÜZEYLERİ VE NUTRİSYONEL ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, BESLENME ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışma grubundaki tüm bebeklerin serum IGF-1 düzeyi ortalama 112.7 ± 42.3 (61.6-263.1) ng/mL olarak bulundu. Anne sütü grubunun ortalama serum IGF-1 düzeyi 94.2 ± 20.4 (61.6-145.6) ng/mL, F grubunun ise 131.2 ± 50.3 (65.1-263.1) ng/mL olarak saptandı. Formüla grubunun ortalama serum IGF-1 düzeyi daha yüksekti ($p=0.009$; Şekil 18).



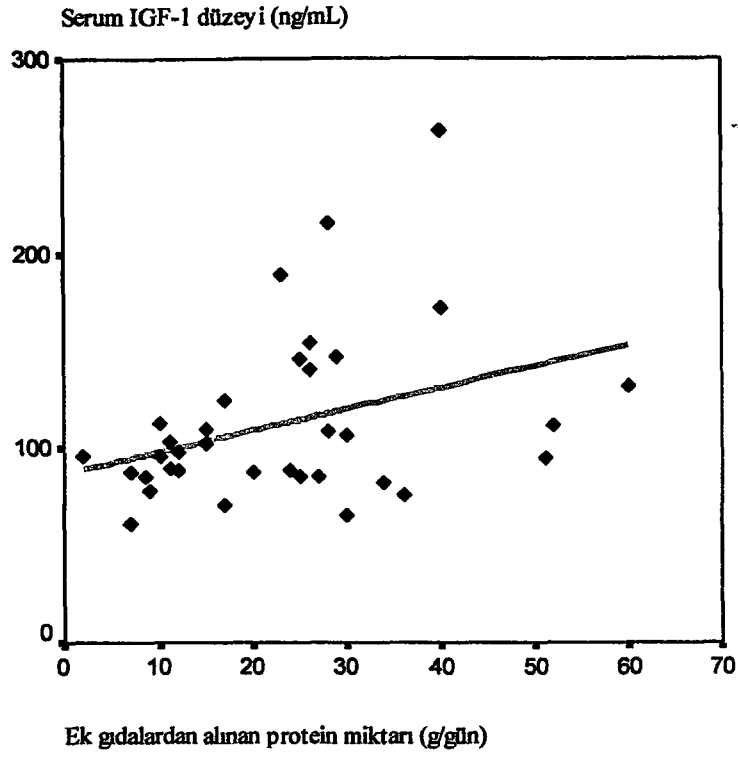
Şekil 18. Anne sütü ve formüla grubunun ortalama serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri

Tüm bebeklerin serum IGF-1 düzeyleri ile 3. aydaki vücut ağırlığı, boy, VKİ, TSF ve postnatal kilo artışı arasında ilişki bulunmazken ($p>0.05$), günlük beslenme sayıları ile negatif ilişki gösterdiği saptandı ($r=-0.314$, $p<0.05$; Şekil 19).

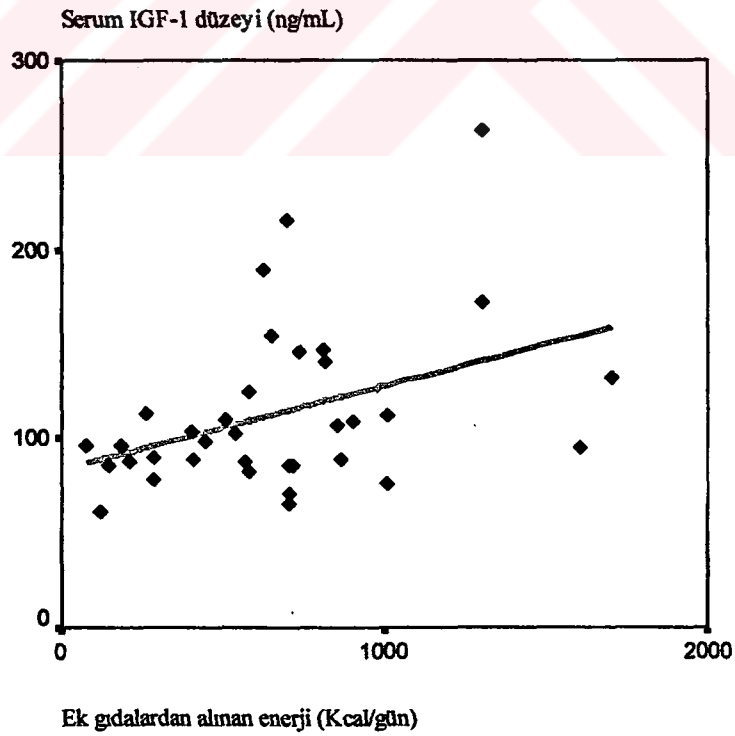


Şekil 19. Bebeklerin 3. aydaki beslenme miktarı ile insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi arasındaki negatif ilişki

Tüm bebeklerin 3. aydaki serum IGF-1 düzeyi ile ek gıdalardan aldıkları enerji ve protein miktarı arasında pozitif ilişki mevcuttu (sırasıyla $r=0.350$ $p<0.05$ ve $r=0.400$, $p<0.05$; Şekil 20,21)

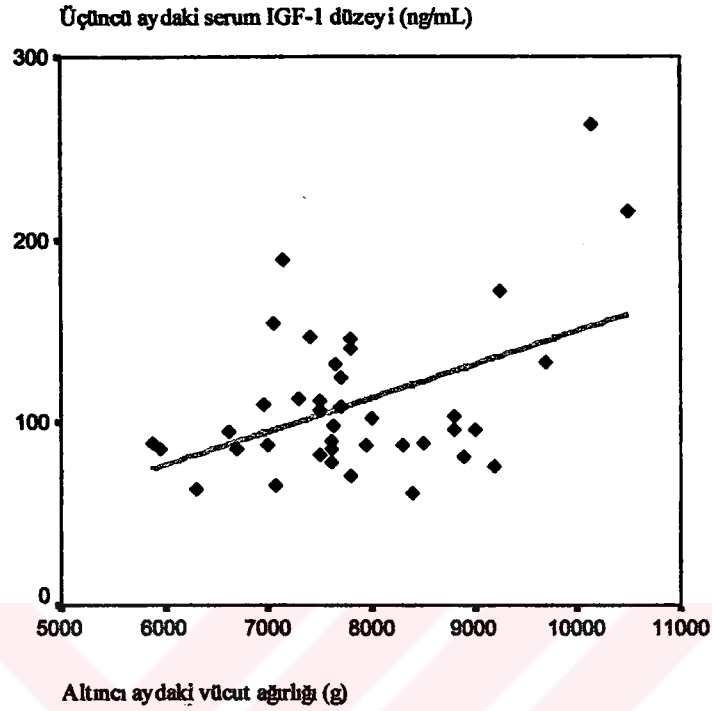


Şekil 20. Üçüncü aydaki tüm bebeklerin serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi ile ek gıdalardan alınan protein arasındaki ilişki

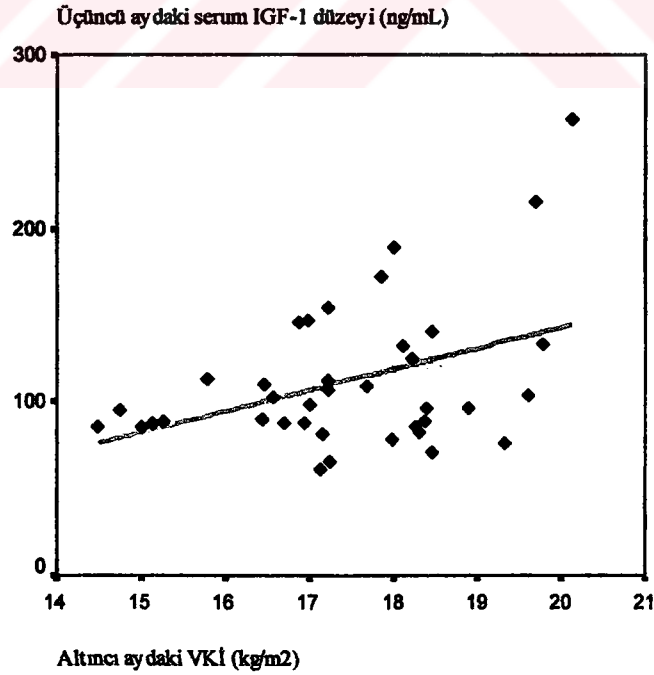


Şekil 21. Üçüncü aydaki tüm bebeklerin serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi ile ek gıdalardan alınan enerji arasındaki ilişki

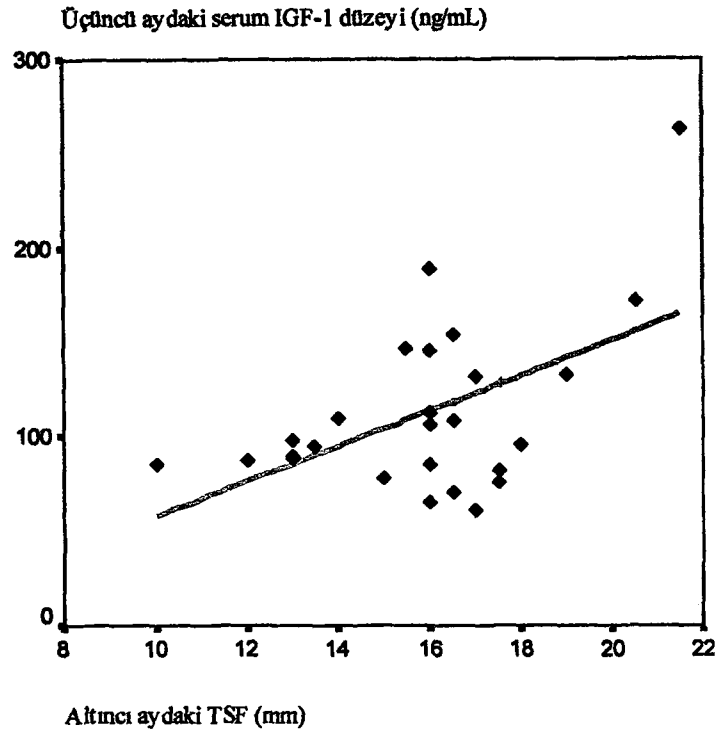
Bebeklerin tümünde 3. aydaki serum IGF-1 düzeyleri ile 6. aydaki vücut ağırlığı, VKİ, TSF ve 3. aydan 6. aya kadar alınan kilo miktarı arasında pozitif ilişki bulundu (sırasıyla $r=0.455$, $p<0.05$; $r=0.405$, $p<0.05$; $r=0.524$, $p<0.05$; $r=0.461$, $p<0.05$; Şekil 22-24)



Şekil 22. Bebeklerin 3. aydaki serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri ile 6. aydaki vücut ağırlığı arasındaki ilişki



Şekil 23. Bebeklerin 3. aydaki serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri ile 6. aydaki vücut kitle indeksi arasındaki ilişki



Şekil 24. Bebeklerin 3. aydaki serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri ile 6. aydaki triseps deri kıvrım kalınlığı arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Bir çocuğun sağlığının takibinde büyümenin izlenmesi vazgeçilmez bir yöntemdir. Erken çocukluk çağında büyüme intrauterin çevre, doğum ağırlığı, cinsiyet, parental boy ve beslenme biçimi gibi birçok faktörün etkisinde olmasına rağmen henüz keşfedilmemiş düzenleyici mekanizmaların da büyüme üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Erken çocukluk dönemindeki büyüme özelliklerinin, erişkin yaşta gelişen birçok metabolik ve kardiovasküler hastalık riski ile bağlantılı olabileceği ön görülmektedir (4). Bu nedenle sağlıklı bir toplumun oluşturulmasında erken çocukluk dönemindeki büyüme-beslenme ilişkisinin açıklığa kavuşturulması önem taşımaktadır.

Anne sütü ve F ile beslenen bebeklerin büyüme özelliklerini karşılaştıran kontrollü çalışmalarda, AS alan bebeklerin büyümelerinin ilk 2-3 ay F alanlarla aynı veya daha hızlı olduğu, bu dönemden sonra ise AS grubunda belirgin azalma olduğu bulunmuştur (1,2). Ülkemizde Donma ve arkadaşları (14) tarafından yapılan bir çalışmada, AS alan 62 ve F alan 52 bebeğin antropometrik ölçümleri altı ay boyunca izlenmiş ve ilk üç ay AS alan bebeklerin daha fazla kilo aldığı saptanırken, ikinci üç ayda ise F alan bebeklerin kilo artışının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, AS ve F ile beslenen bebeklerin doğum haftaları, doğum ağırlıkları, cinsiyet dağılımları, çalışmaya alındıkları yaş, ailelerinin sosyokültürel ve ekonomik düzeyleri arasında fark olmamasına rağmen, 3. ayda AS grubunun vücut ağırlığı, boyu ve TSF'si F grubundan daha fazla idi. Ancak ikinci üç aylık dönemde –bebeklere ek gıda başladıktan sonra- F grubunun daha hızlı büyüdüğü ve iki grup arasındaki antropometrik ölçüm farklarının ortadan kalktığı görüldü. Bu bulgularımız gerek yurtdışında gerekse yurtdumuzda yapılan kontrollü çalışmaların verilerini desteklemektedir (1,2,14).

Çalışmamızda ilk üç ay AS ve F grubunun almış oldukları besin miktarı değerlendirilmemiş olsa da, AS grubunun hem beslenme sayısının hem de süresinin F grubundan fazla olması, 3. aydaki antropometrik ölçüm farklarını açıklayabilir. Günlük beslenme sayısı ve süresi arasındaki fark ise, bebeklerin farklı beslenme şekillerine verdikleri farklı hormonal yanıtların bir sonucu olabileceği gibi, AS alan bebeklerin gastrik boşalma zamanının F alanlardan daha kısa olması dolayısıyla daha sık acıkmaları ile de ilişkilendirilebilir (19,39).

Besin alımı yaşamın sürdürülmesi için kritik olaylardan biri olup, vücutta birçok merkez tarafından kontrol edilmektedir (131). Anlık besin alımı ile ilişkili sinyaller, gastrointestinal ve yüksek kortikal sistemden kaynaklanmaktadır (131). Özellikle gastrointestinal sistemden kalkan uyarılar bir öğünün başlatılmasında, sonlandırılmasında ve öğün sıklığının belirlenmesinde önemlidir (131). Son yıllarda midedeki X/A benzeri hücrelerden salınıp, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülen ghrelin hormonu üzerinde durulmaktadır (92). Bu hormonun enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olarak santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır (99). Çalışmamızda AS grubunda beslenme öncesi daha yüksek oranda serum ghrelin düzeylerinin saptanması, bu hormonun beslenme sayısı ve süresini etkileyen faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Bebeklerin serum ghrelin düzeyleri ile beslenme sayısının ilişkili olduğunu düşündüren bulgularımızdan biri de bebeğin beslenme şekli göz önünde bulundurulmaksızın saptanan gece beslenme sayısı ile serum ghrelin düzeyleri arasındaki pozitif ilişkidir. Bu veri ghrelinin iştahı uyardığını, dolayısıyla yüksek ghrelin düzeylerine sahip bebeklerin gece de beslenmeye devam ettiğini düşündürmektedir.

Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olduğu bilinmektedir (96,97). Her ne kadar ilk iki yılda büyüme, büyük oranda nutrisyonel faktörlerin kontrolü altında olsa da, ghrelinin büyüme hormonu üzerine olan bu etkisiyle, ilk üç aydaki fazla büyümeye katkıda bulunduğu söylenebilir.

Ghrelin mide dışında, bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir (93-95). Literatürde anne sütünde ghrelin bulunduğuna dair veri mevcut değildir. Çalışmamızda anne sütünde ghrelin hormonunun bulunduğunu gösterdik. Anne sütündeki ghrelin hormonu direkt anne dolaşımından kaynaklanabileceği gibi, meme dokusu tarafında da üretiliyor olabilir. Anne sütü kaynaklı ghrelin birçok hormon ve büyüme faktöründe kanıtlandığı gibi bebeğin gastrointestinal sisteminden emilerek parçalanmadan dolaşıma geçebilir ve bu hipotez AS alan bebeklerde saptanmış olduğumuz daha yüksek serum ghrelin düzeylerini açıklayabilir.

Anne sütü alan bebeklerin gastrik boşalma zamanının F alan bebeklerden daha kısa olduğu bilinmektedir (19). Ghrelinin miyenterik, vagal ve santral nöronlar aracılığı ile gastrointestinal sistemde motiliteyi arttırdığı gösterilmiştir (132). Çalışmamızda ilk yapılan değerlendirmede daha fazla serum ghrelin düzeylerine sahip AS grubunun F grubuna göre dışkılama sayısının fazla olması bu verileri desteklemektedir. Anne sütünden gelen ghrelin

hormonu da, direkt gastrointestinal sisteme etki ederek motilite artışına neden olan başka bir faktör olabilir. Anne sütü alan bebeklerin dışkısını anne sütü alırken veya aldıktan kısa süre sonra yapması anne sütünden kaynaklanan ghrelin ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda, beslenme şekli göz önünde bulundurulmaksızın yüksek ghrelin düzeylerine sahip bebeklerin günlük dışkılama sayısının fazla bulunması, ghrelinin gastrointestinal motiliteyi artırıcı etkisi olduğu görüşünü destekleyen bir başka bulgudur.

Anoreksiya nervozalı hastalarda ghrelin düzeyleri yüksek, obes kişilerde ise normal insanlara göre düşük olarak bulunmuştur (100,101). Bu bir paradoks olmakla birlikte, ghrelin düzeylerinin kilo alımına adaptif bir cevap olarak azaldığı düşünülmektedir (100,101). İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerin kord kanı ghrelin düzeyleri, doğum haftasına göre iri olan bebeklerden daha fazla bulunmuştur (123). Bu bilgi ghrelin hormonunun intrauterin malnutrisyona karşı fetal adaptasyonda önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde fazla VKİ olan çocukların daha düşük ghrelin düzeylerine sahip olduğu gösterilse de, hayatın ilk yılı için böyle bir veri mevcut değildir (115). Çalışmamızda tüm bebeklerin ilk değerlendirmesinde vücut ağırlığı, VKİ ve TSF ile serum ghrelin düzeyleri arasında ilişki bulunmamış olması, çalışmada obes veya büyüme geriliği olan bebek bulunmaması ile açıklanabilir. Anne sütü grubunda saptanan serum ghrelin düzeyleri ile TSF arasında pozitif ilişki bulunması anne sütünden gelen ghrelin hormonu ile ilişkili olabilir. Bir hayvan çalışmasında eksojen verilen ghrelinin besin alımını arttırdığı, yağ kullanımını azalttığı ve sonuçta yağ dokusunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (99).

Çalışmamızda, 3. ayda yüksek ghrelin düzeylerine sahip AS grubundaki bebeklerin ikinci üç aylık dönemde kilo alımlarının yavaşladığını gözlemledik. Bunun nedeni, altıncı ayda, üçüncü aya göre emzirilme sayısında belirgin bir azalma olması ile anne sütünden gelen ghrelin hormonunun azalması olabilir. Ghrelinin yaşamın ileri dönemlerinde kilo alımı üzerine etkilerini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Joy ve arkadaşları (133) tarafından yapılan bir araştırmada, 40 çocuktan açlık serum ghrelin düzeyi alınarak, çocuklar iki yıl süreyle izlenmişlerdir. Sonuçta açlık serum ghrelin düzeyinin ileri dönem kilo, VKİ ve boy artışının bir göstergesi olmadığı sonucuna varılmıştır. Benzer olarak çalışmamızda da 3. aydaki serum ve anne sütü ghrelin düzeyleri ile bebeklerin 6. aydaki antropometrik ölçümleri arasında ilişki bulunmamıştır. Iniguez ve arkadaşları (124) tarafından yapılan bir başka çalışmada da, kilosu, doğum haftasına göre düşük ve uygun bebeklerden bir yaşında açlık serum ghrelin düzeyleri çalışılmış ancak bu düzeyler ile doğumdan bir yaşa kadar alınan kilo

ve boy uzaması arasında ilişki kurulamamıştır. Daha sonra bebeklere glukoz infüzyonu yapılmış ve glukoz infüzyonu sonrası ghrelin düzeylerinde daha az düşme gösteren bebeklerin ilk bir yılda daha fazla kilo aldığı gösterilmiştir (124). Buradan yola çıkarak ileri dönemde kilo alımını etkileyen faktörün açlık ghrelin düzeylerinden çok, toklukta ölçülen ghrelin düzeyleri olduğu düşünülebilir. Belki de formüla ile beslenen bebeklerde tokluk serum ghrelin düzeyleri anne sütü alan bebeklere göre daha az düşmekte ve bu bebeklerin ikinci üç ayda daha fazla kilo almasına neden olmaktadır.

Bir bebeğin doğum ağırlığı ve doğumdaki vücut deri kalınlıkları ölçümü, annenin hamilelikteki nutrisyonel durumu ile doğrudan ilişkilidir (134,135). Ayrıca anne sütünün içeriği ve besleyici özelliği, hamilelikte annenin beslenme durumundan etkilenmektedir (136). Çalışmamızda AS grubunun hem doğum hem de 3. aydaki vücut ağırlıklarının, annenin hamilelikte aldığı kilo miktarı ile pozitif ilişki göstermesi anne ile bebek arasında doğum öncesinde mevcut olup doğum sonrasında da devam eden bir bağlantının varlığını akla getirmektedir. Çalışmamızda annelerin hamilelik boyunca aldığı kilo miktarı ile bebeğin 3. aydaki serum insülin, leptin, ghrelin ve IGF düzeyleri arasında ilişki bulunmamış olsa da, bu hormonlar dışında bazı hormonal sistem veya etkileşimlerin de bebeğin kilo alımını düzenleyebileceği ve bu ilişkinin postnatal dönemde anne sütü aracılığı ile devam edebileceği düşünülebilir. Bu hipotezi destekleyen başka bir bulgu da ikinci üç aylık dönemde beslenmeye ek gıdaların girmesi ve anne sütü alımının azalması ile bu ilişkinin ortadan kalktığının saptanmış olmasıdır.

Anne sütü ve F ile beslenen bebeklerin gösterdikleri farklı büyüme paternleri, beslenme özelliklerinin değişikliği ile açıklanabilirse de, bu çeşitli beslenme özelliklerinin vücut kompozisyonu üzerine etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Vücuttaki yağ miktarının değişmesine paralel olarak, deri kalınlık ölçümleri de değişkenlik göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda erken ve geç süt çocukluğu döneminde, AS alan bebeklerin deri kalınlık ölçümleri F alan bebeklerden fazla bulunurken, bazılarında ise F alan bebeklerden daha az bulunmuştur (137,138). Araştırmamızda, AS ve F alan bebeklerin 3. ayda VKİ farklı olmasa da, AS alan bebeklerin TSF'lerini daha fazla bulduk. İkinci üç aylık dönemde ise F alan bebeklerin kilo alımının hızlanması ile birlikte TSF'leri de aşırı bir artış göstermiş ve AS alan bebeklerin önüne geçmişti. Bütün bu bulgular erken süt çocukluğu döneminde bebeğin nutrisyonel durumunun değerlendirilmesinde TSF ölçümünün, VKİ ölçümüne göre çok daha iyi bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Altıncı ayda F grubu ek gıdalardan daha fazla enerji ve protein almakta idi. İki grubun antropometrik ölçüm farkları da ek gıdalara geçildikten sonra ortadan kalkmıştı. Mehta ve arkadaşları (139) hayatın ilk bir yılında, bebeklere erken ek gıda başlanmasının büyümeyi ve vücut kompozisyonunu etkilemediğini göstermiş olsalar da, çalışmamızda özellikle F grubunda ek gıdalara başlandıktan sonra hem vücut ağırlığı hem de vücut kompozisyonun da önemli değişiklikler olduğu görülmüştür. Bu bebeklerin yüksek miktardaki enerji ve protein içeren gıdaları çok rahat alabildikleri gözlenmiştir. Dewey ve arkadaşları (140) AS alan bebeklerin F alanlara göre ek gıdalara geçtikten sonra enerji alımlarının çok daha az olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacının yaptığı başka bir çalışmada da ek gıdalara geçildikten sonra AS alan bebeklerin kendilerine verilen ek gıdaların dörtte birini tüketmediği gösterilmiştir (17). Anne sütü alan bebeklerin, beslenmesine ek gıdalar eklendikten sonra bebeklerin buna emme sıklığını azaltarak yanıt verdiği, toplam enerji alımlarında ise bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (141). İki binden fazla bebeğin yer aldığı 1990-1997 yılları arasında yapılmış, prospektif, randomize kontrollü yedi çalışmanın metaanalizinde ise F alan bebeklerin AS alanlara göre iki hafta daha önce ek gıdalara başladığı gösterilmiştir (142). Çalışmamızda F alan bebeklerin AS alanlara göre daha erken yaşta ek gıdaya başlayıp, ek gıdalardan daha fazla enerji ve protein aldığı gösterilmesi verileri desteklemektedir. Bu bulgular aynı zamanda AS alan bebeklerin gıda alımlarını kendi ihtiyaçları doğrultusunda düzenlediğini düşündürmektedir. Anne sütü alan bebeklerde ek gıdalara geçiş döneminden sonra ortaya çıkan büyümede yavaşlama ve düşük enerji alımı, fizyolojik bir durum olup, morbidite, aktivitede azalma ve davranış problemlerine neden olmamaktadır (17).

Anne sütü alan bebeklerin niçin F alan bebeklerden daha az enerji tükettiği veya F alan bebeklerin AS alan bebeklerden daha fazla enerji tükettiği hala tam anlaşılamamış bir konudur. Formüla alan bebeklerin özellikle 4. aydan sonra günlük enerji harcaması, büyüme hızı, uykudaki metabolik aktivitesi, rektal ısısı ve kalp hızı AS alan bebeklerden fazla bulunmuştur (143). Formüla alan bebeklerin metabolik hızındaki bu artış, neden ek gıdalardan daha fazla enerji ve protein aldıkları sorusu için bir açıklama olabilirse de bu bebeklerin kilo alımındaki ve yağ kitlesindeki değişiklikleri açıklamamaktadır.

Son zamanlarda erken süt çocukluğu döneminde AS ile beslenen bebeklerde hayatın ileri dönelerinde obesite riskinin çok daha az olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (35-37). Formüla ile beslenen bebeklerde ilerde, kilo alımının ve deri altı yağ

dokusu artışının daha fazla olduğu ve hatta buna bağlı olarak F ile beslenen kız bebeklerde menarşın daha erken başladığını gösteren bilgiler mevcuttur (144). Bu veriler AS alan bebeklerde bazı sistemlerin kilo alımını kontrol altında tutarak, bebekleri obesite gelişiminden koruduğunu akla getirmektedir. Yağ hücreleri sayıca ve hacimce arttığında *ob* geni leptin üretmeye başlayıp dolaşıma salmaktadır (6). Leptin hipotalamusa ulaştığında iştahı azaltmakta ve metabolik hızı arttırmaktadır. Çalışmamızda AS grubunda serum leptin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında pozitif ilişki varken, F grubunda olmaması, leptininin vücut metabolizması ile ilgili düzenleyici rollerini, anne sütü alan bebeklerde daha iyi bir şekilde gerçekleştirdiğini düşündürmektedir. Araştırmamızda AS ve F ile beslenen bebeklerin serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmasa da AS grubunda serum leptin düzeyleri formüle alan bebeklerden daha yüksek idi. Burada istatistiksel farkı ortadan kaldıran, F grubunda diğer leptin sonuçlarıyla uyumsuz çok yüksek leptin düzeyi olan bir vakanın varlığı olabilir. Ancak bu vakanın serum örneği yetersiz olduğu için tekrar çalışılamamıştır. Bazı çalışmalarda AS ve F alan bebeklerin serum leptin düzeyleri arasında fark bulunmazken, bazılarında ise AS ile beslenen bebeklerde daha yüksek saptanmış ve bu yüksek düzeyler anne sütünden geçen leptin hormonu ile ilişkilendirilmiştir (70,82,145). Sütle karıştırılmış insan leptininin farelere verilmesinden sonra bu farelerin serumunda insan leptininin saptanması bu görüşü desteklemektedir (69). Sonuç olarak çalışmamızda saptadığımız AS grubundaki yüksek serum leptini, bu bebeklerin daha fazla yağ dokusuna sahip olması ile açıklanabileceği gibi, anne sütünden geçen leptin ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi AS ile beslenen bebekler sadece anne sütü aldıkları dönemde ve ek gıdalara geçtikten sonra da gıda alımlarını F alan bebeklerden daha farklı şekilde düzenlemektedirler. Bu anne sütünden geçen ve/veya AS alan bebeklerin serumunda daha fazla saptanan leptinin tokluk ve enerji alımı üzerine etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Üçüncü ayda AS alan bebeklerde ciltaltı yağ dokusunun daha fazla olması sonucu leptin düzeyleri artmakta ve belki de hipotalamusa tokluk sinyalleri göndererek bu bebeklerin ikinci üç ayda kilo alımını azaltmaktadır. Bu görüşü çalışmamızda destekleyen bulgular; serum leptin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında sadece AS grubunda pozitif ilişki olması ve 3. ayda yüksek serum leptin düzeyine sahip AS grubunun 6. ayda ek gıdalardan daha az miktarda enerji almasıdır.

Çalışmamızda AS ve F grubunun aynı kan şekeri ortalamalarına sahip olmalarına rağmen daha düşük ağırlıklı ve VKİ'li F grubunun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek serum insülin düzeyleri göstermesi önemlidir. Bu F ile beslenen bebeklerde insülin direncinin var olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde AS ve F ile beslenen bebeklerin serum insülin düzeylerini karşılaştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Benzer olarak Lönnerdal ve arkadaşları (70) da F alan bebeklerin AS alan bebeklerden daha düşük ağırlıklı olmalarına karşın, hem kan şekeri hem de serum insülin düzeylerini AS alan bebeklerden daha fazla bulmuşlardır. Lucas ve arkadaşları (146) ve Ginsburg ve arkadaşları (147) tarafından yapılan çalışmalarda F alan bebeklerin beslenme sonrası AS alanlara göre çok daha abartılı insülin cevapları ortaya koyduklarını göstermişlerdir. Bir başka çalışmada da beslenme sonrası serum C-peptid ve insülin düzeyleri F alan bebeklerde daha yüksek bulunmuştur (148). Çalışmamızda F grubunda yüksek insülin düzeylerinin beslenme öncesinde de mevcut olması F alan bebeklerde insülin direnci olduğu görüşünü desteklemektedir. İnsülin güçlü anabolik, büyümeyi uyarıcı özelliklere sahip bir hormondur. Formüla alan bebeklerin 3. aydan sonra daha fazla kilo alması ve ek gıdalardan daha fazla enerji ve protein tüketmesi relatif hiperinsülinemi ile ilişkili olabilir. Bu bebeklerdeki relatif hiperinsülinemi, obesitede olduğu gibi insülin reseptör sayısında down regülasyona ve/veya hedef hücrelerde post-reseptör düzeyinde desensitizisasyona bağlı olarak görülebilir. Anne sütü alan bebeklerde serum insülin düzeylerinin daha düşük olmasını açıklayacak bir faktör de anne sütünde bol miktarda bulunan LCPUFA'dır. Bu moleküllerin beyinde, iskelet kasında ve birçok dokuda insülin reseptör sayısını arttırdığı gösterilmiştir (149). Düşük LCPUFA düzeyleri insülin direnci gelişimi ve obesite ile ilişkili bulunmuştur (150). Bu bilgi de AS alan bebeklerde insülin sisteminin daha iyi çalıştığını düşündürmektedir.

Erken çocukluk çağında IGF-1 düzeyleri nutrisyonel olarak düzenlenirken (151), daha sonraki yıllarda karaciğerde büyüme hormonu reseptörlerinin artması ile IGF-1 sentezi büyüme hormonunun denetimine geçmektedir (152). Literatürde AS alan bebekler ile F alan bebeklerin serum IGF-1 düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada hayatın ilk haftasında AS ile beslenen bebeklerin F alanlara göre daha fazla serum IGF-1 düzeylerine sahip oldukları gösterilse de (153), daha ileri aylarda iki grubun serum IGF-1 düzeylerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Erken süt çocukluğu döneminde IGF-1 düzeylerinin nutrisyonel durumla ilişkili olduğu düşünülecek olursa, 3. ayda daha kilolu olan ve daha sık beslenen anne sütü bebeklerinin daha fazla serum IGF-1 düzeylerine sahip olması beklenmektedir. Ancak çalışmamızda 3. ayda daha düşük kilolu olan F grubundaki IGF-1 düzeylerin daha

yüksek bulunması ve tüm gruptaki bebeklerin vücut ağırlıkları ve doğumdan 3. aya kadar aldıkları kilo ile serum IGF-1 düzeylerinin ilişki göstermemesi bu görüşü desteklemektedir. Doğumdaki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile postnatal kilo alımı ve boy uzaması arasında belirgin bir ilişki olması, yine intrauterin büyüme geriliği olup daha yüksek IGF-1 düzeylere sahip olan bebeklerin postnatal dönemde diğer intrauterin büyüme geriliği olan bebeklere göre “catch up growth” yapmaları ileri dönemde IGF-1’in vücut ağırlığının programlanmasında rolü olduğunu göstermektedir (154). Çalışmamızda bu verileri destekleyen önemli ipuçları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi bebeğin beslenme şekli göz önünde bulundurulmaksızın beslenme sayısı az olan bebeklerin daha yüksek IGF-1 düzeylerine sahip olduğudur. İnsülin benzeri büyüme faktörü sistemi yetersiz beslenmeyi algılayan bebeği malnutrisyondan koruyan bir sistemin parçası olabilir. İkincisi ise; beslenme şekilleri göz önünde bulundurulmaksızın üçüncü ayda daha yüksek serum IGF-1 düzeylerine sahip bebeklerin 6. ayda ek gıdalardan çok daha fazla enerji ve protein aldıkları bulundu. Üçüncüsü ise; 3. ayda olmasa da 6. ayda bebeklerin antropometrik ölçümleri ile 3. aydaki serum IGF-1 düzeylerinin belirgin bir ilişki göstermesiydi. Bu bulgular 3. aydaki serum IGF-1 düzeylerinin bebeklerin ileri dönem vücut ağırlığının ve beslenmesinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda ghrelin ve leptin arasında negatif bir ilişki, bazen ise ikisi arasında hiçbir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (115,127). Bu iki hormon santral sinir sisteminde aynı bölgelere etki etmekte ancak ghrelin açlığı ve gıda alımını tetiklerken, leptin tokluk sinyallerini aynı merkezlere iletmekte ve enerji tüketimini arttırmaktadır. Çalışmamızda AS ve F grubunda leptin ve ghrelin hormonu arasında ilişki bulamadık. Çalışmamızda leptin ve ghrelin düzeyleri arasında ilişki kesitsel olarak araştırılmış olup belki de bu nedenle beklenen ilişki gösterilememiş olabilir. Ayrıca literatürde leptin ve ghrelin düzeyleri arasında kurulan ilişkilerin çoğu anoreksiya nevroza veya obesite gibi patolojik durumlarda gösterilmiş ilişkilere aittir. Normal fizyolojik koşullarda bu iki hormonun etkileşimlerinin farklı düzenlenmiş çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde çocukluk çağında ghrelin ile insülin, kan şekeri ve IGF-1 sistemi arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Ghrelin ve reseptörünün pankreatik β hücreleri üzerinde gösterilmiş olması ghrelin hormonunun insülin salınımı üzerinde etkileri olduğunu düşündürse de, ghrelin ile kan şekeri ve insülin hormonu üzerindeki ilişkiler tam olarak aydınlatılamamıştır (115). Fizyolojik koşullarda ghrelin ve insülin hormonları arasında

bir etkileşim bulunmasa da, açlık gibi ghrelin hormonunun yükseldiği durumlarda, pankreas β hücrelerinden insülin salınımı baskılanmakta ve kan şekeri yükselmektedir. Kan şekerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın oluşturulmuş hiperinsülinemi durumlarında serum ghrelin düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir (155). Obesitede serumda azalmış bulunan ghrelin düzeylerinin obesiteye adaptif bir cevap olmasının yanı sıra obesitede gelişen hiperinsülinemi ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür (100). Çalışmamızda her ne kadar AS ve F ile beslenen bebeklerin serum ghrelin düzeyleri ile insülin düzeyleri arasında ilişki bulmasak da, relatif olarak hiperinsülinemi saptadığımız F grubunda serum ghrelin düzeylerini AS alan bebeklere göre daha düşük bulduk. Bu bulgu süt çocukluğu döneminden itibaren insülin ile ghrelin hormonu arasında negatif bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Çocukluk çağında yapılan bir çalışmada serum ghrelin ve IGF-1 düzeyleri arasında negatif ilişki bulunmuştur (115). Bu bilgi periferik ghrelin düzeylerinin, büyüme hormonu-IGF aksı veya direkt olarak periferik IGF-1 üzerine negatif etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu bilgi ile periferik ghrelinin direkt olarak büyümeyi uyaran bir hormon olmadığı düşünülebilir (115). Ayrıca bu sistem içinde IGFBP-1 düzeyleri ile ghrelin hormonu arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Aynı ghrelin düzeyleri gibi IGFBP-1 düzeyleri de her öğün öncesinde artmakta, ghrelin hormonunda olduğu gibi düzeyleri insülin tarafından baskılanmaktadır. Ghrelin ile IGF-1 düzeyi arasındaki negatif ilişki yüksek IGFBP-1 düzeylerine bağlanmakta, bağlı durumda bulunan IGF-1 dokulara verilememektedir. Puberteye yaklaştıkça ghrelin düzeyleri hızla azalır, IGF-1 artar ve büyüme hızlanır (115). Çalışmamızda ghrelin ve IGF-1 düzeyleri arasında bir ilişki bulunmasa da, F alan bebeklerde daha düşük saptanmış olan ghrelin düzeyleri bu bebeklerde daha yüksek olan IGF-1 düzeyleri için bir açıklama olabilir.

Sonuç olarak AS alan bebekler F ile beslenenlere göre ilk üç ay daha hızlı büyümekte, ikinci üç aylık dönemde büyümeleri belirgin olarak azalmaktadır. Kontrollü yapılmış çalışmalarda da aynı sonuçların elde edilmesi, iştahı, büyümeyi kontrol altında tutan hormonal mekanizmaların erken süt çocukluğu döneminde bebeklerin beslenme şekline etkilendiğini düşündürmektedir. Beslenmenin düzenlenmesinde önemli işlevleri olan ghrelin, leptin, IGF-1 ve insülin hormon düzeylerinin AS ve F alan bebeklerde farklılık göstermesi bu görüşü destekleyen önemli bir bulgudur. Erken süt çocukluğu döneminde saptanan bu farklılıkların hayatın ileri dönemlerine olan etkilerini görmek için uzun süreli izlem gerektiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Doğum ağırlıkları farklı olmadığı halde AS alan bebekler F ile beslenen bebeklere göre ilk üç ay daha hızlı büyümektedir.
2. Anne sütü alan bebekler F alanlardan ilk üç ay daha sık ve uzun süre beslenmektedirler.
3. Anne sütü alan bebekler ilk üç ayda F alanlara göre daha fazla dışkılamakta, ek gıdaların başlanması ile bu fark ortadan kalkmaktadır.
4. Anne sütü alan gruptaki bebeklerin doğum ağırlığı ve 3. aydaki vücut ağırlıklarının, annenin hamilelikte aldığı kilo miktarı ile pozitif ilişki göstermesi anne ile bebek arasında doğum öncesinde mevcut olup doğum sonrasında da devam eden bir bağlantının varlığını akla getirmektedir.
5. Altıncı ayda emme sıklığı 3. aya göre belirgin olarak azalsa da, bebeklerin % 95'i anne sütü almaya devam etmektedirler. Formüle ile beslenen grupta, 6. ayda formüle alma sıklığı 3. aya göre belirgin olarak azalmakta, aynı zamanda bebeklerin yaklaşık yarısı formüle almayı bırakmaktadır.
6. Formüle grubundaki bebekler daha yüksek oranda ve daha erken ek gıdalara başlatılmaktadır.
7. Formüle grubundaki bebekler AS alanlara göre, ek gıdalardan daha fazla miktarlarda enerji ve protein almaktadırlar.
8. İkinci üç aylık dönemde F grubu daha fazla kilo almakta ve AS grubu ile arasındaki antropometrik farklar ortadan kalkmaktadır.
9. Anne sütü ile beslenen bebeklerin serum ghrelin düzeyleri F grubundan daha yüksektir.
10. Anne sütünde de ghrelin hormonu vardır.
11. Anne sütü alan bebeklerde ghrelin hormon düzeyinin daha yüksek olması anne sütünden geçen ghrelin hormonu ile ilişkili olabilir.
12. Anne sütü alan bebeklerde ghrelin hormonun daha yüksek saptanması daha sık ve uzun süre beslenmelerini açıklayabilir.
13. Serum ghrelin düzeyleri yüksek olan bebeklerin geceleri daha sık beslenmesi ghrelinin iştahı uyarıcı etkisi olduğunu destekleyen bulgulardan biridir.
14. Serum ghrelin düzeyleri ile dışkılama sayısı arasında pozitif ilişki bulunması, ghrelinin gastrointestinal motiliteyi artırıcı etkileri olduğunu desteklemektedir.

15. Hayatın ileri dönemlerinin aksine erken bebeklik döneminde ghrelin hormonu ile vücut antropometrik ölçümleri arasında ilişki bulunmamaktadır.
16. Anne sütü alan bebeklerde üçüncü aydaki TSF ile serum ghrelin düzeyleri arasında pozitif ilişki olması anne sütü kökenli ghrelinin bir etkisi olarak yorumlanabilir.
17. Üçüncü ayda anne sütü ghrelin düzeylerinin 6. aydaki enerji ve protein alımını etkilememesi ve 6. aydaki antropometrik ölçümlerle serum ghrelin düzeyleri arasında ilişki saptanmaması ileri dönem vücut ağırlığının programlanmasında ghrelinin fazla rolü olmadığını düşündürmektedir.
18. İstatistiksel olarak gösterilememiş olsa da AS alan bebeklerin serum leptin düzeyleri formüla alan bebeklerden daha yüksek görünmektedir.
19. Üçüncü ayda AS alan bebeklerde yüksek leptin düzeyine sahip olanların, ikinci üç aylık dönemde ek gıdalardan daha az enerji alması leptinin AS grubunda ileri dönemde iştahı düzenlediğini gösteren bir bulgudur.
20. Formüla alan bebekler 3. ayda AS alan bebeklerden daha düşük ağırlıklı olmalarına rağmen serum insülin düzeyleri AS alanlardan daha yüksektir.
21. Anne sütü ve F alan bebeklerin kan şekerleri arasında fark olmamasına rağmen F alan bebeklerde insülin düzeylerinin daha yüksek görülmesi F grubunda insülin direnci olabileceğini düşündürmektedir.
22. Formüla alan bebeklerde saptanan relatif hiperinsülinemi, bu bebeklerde ikinci üç aylık dönemde ek gıdalardan alınan fazla enerji-protein ve fazla kilo alımının bir nedeni olabilir. Ayrıca relatif hiperinsülinemi bu bebeklerde ileride gelişebilecek obesite ile de ilişkili olabilir.
23. Üçüncü ayda formüla ile beslenen bebeklerin serum IGF-1 düzeyleri AS alan bebeklerden istatistiksel olarak daha yüksektir.
24. Beslenme şekli göz önünde bulundurulmaksızın beslenme sayısı daha az olan bebeğin serum IGF-1 düzeyinin yüksek olması, IGF1'in bebekleri malnütrisyonundan koruyan bir sistemin parçası olduğunu düşündürmektedir.
25. Beslenme şekli göz önünde bulundurulmaksızın bebeklerin 3. aydaki serum IGF-1 düzeyleri ile 6. aydaki antropometrik ölçümleri ve ek gıdalardan aldıkları enerji ve protein miktarı arasında pozitif ilişki bulunması IGF-1'in vücut ağırlığının programlanmasında rolü olduğunu düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson J, Lönnerdal B. Growth of breast-fed and formula-fed Infants from 0 to 18 months: The DARLING Study. *Pediatrics* 1992; 89: 1035-1041.
2. Agostoni C, Grandi F, Gianni ML, et al. Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Arch Dis Child* 1999; 81: 395-399.
3. Fry T. The new “breast from birth” growth charts. An updated version of the paper given at the Primary Care Conference and Exhibition, May 2003. *J Fam Health Care* 2003; 13: 124-126.
4. Ong K, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast feeding: Longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatric Research* 2002; 52: 863-867.
5. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing and appetite-stimulating peptide from stomach. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18: 517-530.
6. Bluher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr* 2004; 134: 2469-2474.
7. Breastfeeding and alternatives. In: Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A (eds). *Feeding and Nutrition of Young Infants and Children, Guidelines for the WHO European Region, with Emphasis on the Former Soviet Countries*, WHO Regional Publications, European Series, No. 87, 2000; 127-167.
8. Curan JS, Barness LA. The feeding of infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of pediatrics*, 16th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2000: 149-66.
9. Fulhan J, Collier S, Duggon C. Update on pediatric nutrition and growth. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 323-332.
10. Copa GV, Pierani P, Zampini L, Carloni I, Carlucci A, Gabrielli O. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 430: 89-94.
11. Salvioli GP, Vigi V. Foreword. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 430: iv.

12. Lindberg T. Infantile colic and small intestinal function: a nutritional problem ? *Acta Paediatr* 1999; 88: 58-60.
13. Aydoğdu S. Bebek Beslenmesinde Anne Sütü, Formüla ve İnek Sütü. *SSK Tepecik Hast Derg* 2003; 13: 1-9.
14. Donma MM, Donma O. Infant feeding and growth: A study on Turkish infants from birth to 6 months. *Ped Inter* 1999; 41: 542-548
15. Harrison G, Graver E, Vargas M, Churella H, Paule C. Growth and adiposity of term infants fed whey-predominant or casein-predominant formulas or human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 739-747.
16. Volz VR, Book LS, Churella HR. Growth and plasma amino acid concentrations in term infants fed either whey-predominant formula or human milk. *J Pediatr* 1983; 102: 27-37.
17. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA, Lönnerdal B. Adequacy of energy intake among breastfed infants in the DARLING study: relationship to growth velocity, morbidity and activity levels. *J Pediatr* 1991; 119: 538-547.
18. Hall B. Changing composition of human milk and early development of an appetite control. *Lancet* 1975; 1: 779-781.
19. Cavell B. Gastric emptying in infants fed human milk or infant formula. *Acta Paediatr Scan* 1981; 70: 639-641.
20. Butte NF, Wills C, Jean CA, Smith EO, Garza C. Feeding patterns of exclusively breast-fed infants during the first four months of life. *Early Hum Dev* 1985; 12: 291-300.
21. Sievers E, Oldigs HD, Santer R, Schaub J. Feeding patterns in breast-fed and formula-fed infants. *Ann Nutr Metab* 2002; 46: 243-248.
22. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Lönnerdal B. Maternal versus infant factors related to breast milk intake and residual milk volume: The DARLING Study. *Pediatrics* 1991; 87: 829-837.
23. Neville MC, Keller R, Seacat J, Lutes V, Neisefert M, Casy C, Allen J, Archer P. Studies in human lactation: Milk volumes in lactating woman during the onset of lactation and full lactation. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1375-1386.
24. Hofvander Y, Hagman U, Hillervik C, Sjölin S. The amount of milk consumed by 1-3 months old breast or bottle-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 953-958.

25. Haschke F, van't Hof MA. Euro-Growth Study Group: Euro-Growth references for breast-fed boys and girls: Influence of breast-feeding and solids on growth until 36 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31(S1): 60-71.
26. Lo CW. Chronic diarrhea. *Pediatrics* 1983; 72: 786-800.
27. Myers MG, Fomon SJ, Koontz FP, McGuinness GA, Lachenbuch PA, Hollingshead R. Respiratory and gastrointestinal illness in breast and formula-fed infants. *Am J Dis Child* 1984; 138: 629-632. Abstract.
28. Cushing AH, Anderson L. Diarrhea in breastfed and non-breastfed infants. *Pediatrics* 1982; 70: 921-925.
29. Rubin DH, Leventhal JM, Krasilnikoff PA, et al. Relationship between infant feeding and infectious illness: a prospective study of infants during the first year of life. *Pediatrics* 1990; 85: 464-471.
30. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA. Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr* 1995; 126: 696-702.
31. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, du V Florey C. Protective effect of breastfeeding against infection. *BMJ* 1990; 300: 11-16.
32. Duncan B, Ey J, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Exclusive breastfeeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics* 1993; 91: 867-872.
33. Zadik Z, Borondukov E, Zung A, Reifen R. Adult height and weight of breast-fed and bottle-fed Israeli infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 462-467.
34. WHO Working Group on the Growth Reference Protocol and WHO Task Force on Methods for the Natural Regulation of Fertility. Growth patterns of breastfed infants in seven countries. *Acta Paediatr* 2000; 89: 136-138.
35. Butte NF. The role of breastfeeding in obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 189-198.
36. Dietz WH. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA* 2001; 285: 2506-2507.
37. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA* 2001; 285: 2453-2460.
38. Lucas A, Sarson DL, Blackburn AM, Adrian TE, Aynsley-Green A, Bloom SR. Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet* 1980; 1: 1267-1269.

39. Lucas A, Boyes S, Bloom Sr, Ansley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old-term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 195-200.
40. Hauner H, Rohrig K, Petruschke T. Effects of epidermal growth factor, platelet-derived growth factor and fibroblast growth factor on human adipocyte development and function. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 90-96.
41. Petruschke T, Rohrig K, Hauner H. Transforming growth factor beta inhibits the differentiation of human adipocyte precursor cells in primary culture. *Int J Obes Metab Disord* 1994; 18: 532-536.
42. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: The DARLING study. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 152-161.
43. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouit 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. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 573-578.
44. Deheeger M, Akrouit M, Bellisle F, Rossignol C, Rolland-Cachera MF. Individual patterns of food intake development in children: a 10 months to 8 years of age follow-up study of nutrition and growth. *Physiol Behav* 1996; 59: 403-407.
45. Burns SP, Desai M, Cohen RD, et al. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1997; 100: 1768-1774.
46. Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 1999; 319: 147-150.
47. Dewey K. Is breast feeding protective against child obesity. *J Hum Lact* 2003; 19: 9-18.
48. Victoria CG, Barros F, Lima R, Horta B, Wells J. Anthropometry and body composition of 18 year old men according to duration of breast feeding: birth cohort study from Brazil. *BMJ* 2003; 327(7420): 901-905.
49. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
50. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. Stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793.

51. Smith-Kirwin S, O'Connor D, de Johnston J, Lancey ED, Hassink SG, Funanage VL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 84: 4489-4496.
52. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138: 4501-4504.
53. Yuan CS, Attele AS, Wu JA, Zhang L, Shi ZQ. Peripheral gastric leptin modulates brain stem neuronal activity in neonates. *Am J Physiol* 1999; 277: 626-630.
54. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001; 50: 443-459.
55. Zakrzewska KE, Cousin I, Sainbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 717-719.
56. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415-421.
57. Rauch M, Riediger T, Schmid HA, Simon E. Orexin A activates leptin-response neurons in the arcuate nucleus. *Pflugers Arch* 2000; 444: 699-703.
58. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexin and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour. *Cell* 1998; 92: 573-585.
59. Shiraishi T, Oomura Y, Sasaki K, Wayner MJ. Effects of leptin and orexin A on food intake and feeding related to hypothalamic neurons. *Physiol Behav* 2000; 71: 251-261.
60. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: Effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 453-459.
61. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, et al. Placental leptin: An important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 1997; 100: E1.
62. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, et al. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3281-3284.
63. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999; 82: 749-765.
64. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys: V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066-1070.

65. Montague CT, Farooqi S, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
66. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, et al. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 561-565.
67. Wang J, Liu R, Hawkins M, et al. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-688.
68. Koldovsky O. The potential physiological significance of milk-borne hormonally active substances for the neonate. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1996; 1: 317-23. (ÖZET).
69. Casabiell X, Pineiro V, Tome MA, et al. 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: 4270-4273.
70. Lönnerdal B, Havel PJ. Serum leptin concentrations in infants: effects of diet, sex, and adiposity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 484-489.
71. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2849-2855.
72. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, et al. Leptin levels in pregnant woman and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics* 1998; 101: 121-125.
73. Ong K, Ahmed M, Sherriff A, et al. Cord blood leptin is associated with birth size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1145-1148.
74. Schubring C, Kiess W, Englaro P, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1480-1483.
75. Tanner JM. Growth from birth to two: A critical review. *Acta Medica Auxology* 1994; 26: 7-45. (ÖZET).
76. Ounsted M, Sleigh G. The infant's self regulation of food intake and weight gain. Difference in metabolic balance after growth constraint or acceleration in utero. *Lancet* 1975; 1: 1393-1397.
77. Hassink SG, Sheslow DV, De Lancey E, et al. Serum leptin concentrations in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98: 201-203.

78. Jaquet D, Leger J, Tabone M, et al. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1949-1953.
79. Matsuda J, Yokota I, Iida M, et al. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1642-1644.
80. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentrations and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 742-747.
81. Uysal FK, Önal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmen U, Ardiçoğlu Y. Breast milk leptin: its relationship to maternal and infant adiposity. *Clinical Nutrition* 2002; 21: 157-160.
82. Savino F, Costamagna M, Prino A, Oggero R, Silvestro L. Leptin levels in breastfed and formula-fed infants. *Acta Paediatr* 2002; 91: 897-902.
83. Morsey MA, Gu MC, Zhao JZ, et al. Leptin gene therapy and daily protein administration: a comparative study in the ob/ob mouse. *Gene Ther* 1998; 5: 8-18.
84. Strauss R. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 175-201.
85. Ravelli A, van der Meulen J, Osmond C, et al. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure and obesity. *Arch Dis Child* 2000; 82: 248-252.
86. Alavi K, Schwartz M, Prasad R, et al. A new growth factor for the small intestine. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 327-330.
87. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Johnston J, et al. Leptin expression in human mammary cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1810-1813.
88. Resto M, O'Connor D, Leef K, Funanage V, Spear M, Locke R. Leptin levels in preterm human breast milk and infant formula. *Pediatrics* 2001; 108: 15-18.
89. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic β -cells. Invited Review. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: 1-4.
90. Cinaz P, Sen E, Bideci A, Suheyl FE, Atalay Y, Koca E. Plasma leptin levels of large for gestational age and small for gestational age infants. *Acta Paediatr* 1999; 69: 584-596.
91. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
92. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-4261.

93. Korbonsits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001; 14: 101-104.
94. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; 486: 213-216. (ÖZET).
95. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142: 788-794.
96. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 54-61.
97. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-4328.
98. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.
99. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
100. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 36-42.
101. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709.
102. Cummings E, Purnell JQ, Frayo SR, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
103. Tokunaga K, Fukushima M, Kemnitz JW, Bray GA. Comparison of ventromedial and paraventricular lesions in rats that become obese. *Am J Physiol* 1986; 251: 1121-1227.
104. van den Pol AN. Lateral hypothalamic damage and body weight regulation: a role of gender, diet and lesion placement. *Am J Physiol* 1982; 243: 265-274.
105. Clark JT, Karla PS, Crowley WR, Karla SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427-429.
106. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.

107. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature* 1996; 380: 243-247.
108. Lu D, Willard D, Patel IR, et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating hormone receptor. *Nature* 1994; 371: 799-802.
109. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9: 217-224.
110. Hewson AK, Dickson SI. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus and brainstem occurs via a non-noradrenergic pathway. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1047-1049.
111. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
112. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
113. Wierup N, Svensson H, Mudler H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107: 63-69.
114. Baker J, Lui JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75: 73-82.
115. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004; 144: 30-35.
116. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immureactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 282-286.
117. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, natural GH secretagogue produced by stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-5086.
118. LeRoith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997; 336: 633-640.
119. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, et al. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 649-654.
120. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 711-716.

121. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-244.
122. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3997-4000.
123. Farquhar J, Heiman M, Wong A.C.K, et al. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4324-4327.
124. Iniguez G, Ong K, Pena V, et al. Fasting and post-glucose ghrelin levels in small for gestational age infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5830-5833.
125. Ounsted M, Sleigh G. The infant's self regulation of food intake and weight gain. Difference in metabolic balance after growth constraint or acceleration in utero. *Lancet* 1975; 1: 1393-1397.
126. Williams J, Mobarhan S. A critical interaction: Leptin and ghrelin. *Nutrition Reviews* 2003; 61: 391-393.
127. Barazzoni R, Zaneti M, Stebel M, et al. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 2003; 124: 1188-1192.
128. Bagnasco M, Dube M, Karla P, Karla S. Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure, and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic site-specific leptin gene therapy. *Endocrinology* 2002; 143: 4409-4421.
129. Dube M, Beretta E, Dhillon H, Ueno N, Karla S. Central leptin gene therapy blocks high-fat diet induced weight gain, hyperleptinemia, and hyperinsulinemia. *Diabetes* 2002; 51: 1729-1736.
130. Thomas B, Clayton DB (eds). *Manual of Dietetic Practice*, Second ed, Blackwell Science, Oxford, 1994.
131. Park AJ, Bloom SR. Neuroendocrine control of food intake. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 228-233.
132. Peeters TL. Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 95-103.
133. Bunt JC, Salbe AD, Tschöp MH, Delparigi A, Daychild P, Tataranni A. Cross-sectional and prospective relationships of fasting plasma ghrelin concentrations with

- anthropometric measures in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3756-3761.
134. Neufeld LM, Haas JD, Grajeda R, Martorell R. Changes in maternal weight from the first to second trimester of pregnancy are associated with fetal growth and infant length at birth. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 643-644.
 135. Mortazavi F, Zadeh TK. The relationship between maternal anthropometric measurement and birth weight. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13: 154. (ÖZET).
 136. Li R, Jewell S, Grummer-Strawn L. Maternal obesity and breast-feeding practices. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 931-936.
 137. Oakley JR. Differences in subcutaneous fat in breast and formula-fed infants. *Arch Dis Child* 1977; 52: 79-80.
 138. Shepherd RW, Oxborough DB, Holt TL, Thomas BJ, Thong YH. Longitudinal study of the body composition of weight gain in exclusively breast-fed and intake-measured whey-based formula-fed infants to age 3 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 732-739.
 139. Mehta KC, Specker BL, Bartholmey S, Giddens J, Ho ML. Trial on timing of introduction to solids and food type on infant growth. *Pediatrics* 1998; 102: 569-573.
 140. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA, Lönnerdal B. Low energy intake and growth velocities of breast-fed infants: are there functional consequences? In: Schurch B, Scrimshaw N, eds. *Activity, energy expenditure and energy requirements of infants and children*. Lausanne, Switzerland: Proceedings of an International Dietary Energy Consultative Group Workshop, IDECG. c/o Nestle Foundation; 1990; 35-43.
 141. Heinig MJ, Nommsen LA, Pearson JM, Lönnerdal B, Dewey KG. Intake and growth of breast fed and formula fed infants in relation to the timing of introduction of complementary foods: the DARLING study. *Acta Paediatr* 1993; 82: 999-1006.
 142. Fewtrell MS, Lucas A, Morgan JB. Factors associated with weaning in full term and preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 296-301.
 143. Garza C, Butte NF. Energy intakes of human milk-fed infants during the first year. *J Pediatr* 1990; 117: 124-131.
 144. Novotny R, Daida YG, Grove JS, Acharya S, Vogt TM. Formula feeding in infancy is associated with adolescent body fat and earlier menarche. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 1289-1293.

145. Savino F, Nanni GE, Maccario S, Costamagna M, Oggero R, Silvestro L. Breast fed infants have higher leptin levels than formula fed infants in first four months of life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1527-1532.
146. Lucas A, Blackburn A, Aynsley-Green A, Sarson D, Adrian T, Bloom S. Breast vs. bottle: Endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet* 1980; 1: 1267-1269.
147. Ginsburg BE, Lindblad BS, Lundsjö A, Persson B, Zetterström R. Plasma valine and urinary C-peptide in breast fed and artificially fed infants up to 6 months of age. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 213-217.
148. Wallensteen M, Lindblad BS, Zetterström R, Persson B. Acute C-peptide, insulin and branched chain amino acid response to feeding in formula and breast fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 143-148.
149. Das UN. The lipids that matter from infant nutrition to insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 1-12.
150. Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Kriketos AD, Storlien LH. The fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipid: its relationship with the type of feeding and glucose levels in young children. *Metabolism* 1998; 47: 106-112.
151. Fliesen T, Maiter D, Gerard G, Underwood LE, Maes M, Ketelslegers JM. Reduction of serum insulin-like growth factor-1 by dietary protein restriction is age dependent. *Pediatr Res* 1989; 26: 415-419.
152. Holl RW, Snehotta R, Sieglar B, Scherbaum W, Heinze E. Binding protein for human growth hormone: effects of age and weight. *Horm Res* 1991; 35: 190-197.
153. Büyükkayhan D, Tanzer F, Erselcan T, Cinar Z, Yonem O. Umbilical serum insulin-like growth factor-1 in newborns: effects of gestational age, postnatal age and nutrition. *Int J Vit Nutr Res* 2003; 73: 343-346.
154. Özkan H, Aydın A, Demir D, Erci T, Büyükgebiz A. Associations of IGF-1, IGFBP-1 and IGFBP-3 on intrauterine and early catch-up growth. *Biol Neonate* 1999; 76: 274-282.
155. Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, Sherwin RS. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 313-316.

8. EKLER

EK 1. Anne sütü alan bebeklerin ilk değerlendirme formu

ANNE SÜTÜ

Tarih:

No:

Adı-Soyadı:	Telefon:
Adres:	

Cinsiyeti:
Doğum haftası (son adet tarihine göre):
Doğum kilosu, boyu, baş evresi:
Doğum tarihi:
Doğum şekli:
Annenin hamile kalmadan önceki kilosu ve hamilelikte kaç kilo aldığı:

- 1) Bebeğin kaçıncı ocuk olduğu:
- 2) Anne ve babanın eğitim durumu:
- 3) Ailenin aylık kazancı:
- 4) Annenin hamilelikte geçirdiği hastalık (zelliği, gestasyonel hafta, tedavi):
- 5) Annenin sürekli kullandığı ilaç (isim, doz, süre):
- 6) Doğum sonrası bebeğin ilk emzirilme zamanı (saat):
- 7) Anne sütünün doğum sonrası geliş zamanı (saat):

- 8) Bebek günde kaç kez emiyor ? (gündüz/gece):
- 9) Bir emzirme süresi (dakika):
- 10) Emzirme için yardımcı cihaz kullanımı:
- 11) Emme sonrası kusma:
- 12) Kusuyorsa zamanı, sıklığı ve miktarı:
- 13) Bebeğin 24 saat içinde dışkılama miktarı:
- 14) Bebeğin gün içindeki dışkılama paterni (öğünle ilişki, gece, gündüz....) ve dışkı özellikleri:
- 15) Emzik kullanımı ? (Başlangıç zamanı ve kullanma süresi):
- 16) Anne sütü haricinde bebeğe verilen başka madde var mı?:
- 17) Yanıt evet ise:
- a) su (sıklık ve miktar) b) çaylar (çeşit, sıklık, miktar) c) vitaminler (markası ve dozu)
d) diğer
- 18) Bebeğe sürekli ishal veya kabızlık yakınması var mı? Eğer bunlardan biri varsa sıklığı, dışkı rengi, kokusu ve kalibrasyonu:
- 19) Son bir hafta içinde viral hastalık:

Anne ve baba :

Yaş:

Vücut ağırlığı:

Boy:

Bebeğin :

VA:

VA farkı:

VB:

VB farkı:

BÇ:

BÇ farkı:

BMI:

TSF:

Pozitif fizik muayene bulguları:

En son kaç saat önce beslendi:

Beslenme öncesi:

Serum ghrelin:

Anne sütü ghrelin:

Serum leptin:

Anne sütü leptin:

Serum insülin:

Anne sütü insülin:

Serum IGF-1:

Anne sütü IGF-1:

Kan şekeri:

EK 2. Formüla alan bebeklerin ilk değerlendirme formu

FORMULA

Tarih:
No :

Adı-soyadı:
Adres:

Telefon:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Doğum haftası (son adet tarihine göre):

Doğum şekli:

Doğum kilosu/ boyu/baş çevresi :

Annenin hamile kalmadan önceki kilosu ve hamilelikte kaç kilo aldığı:

1. Bebeğin ailenin kaçınıcı çocuğu olduğu:
2. Anne ve babanın eğitim durumu:
3. Ailenin bir aylık kazancı:
4. Annenin hamilelikte aldığı kilo miktarı (kg):
5. Annenin hamilelikte geçirdiği hastalık:
6. Annenin sürekli kullandığı ilaç öyküsü (isim, doz, süre):
7. Doğum sonrası bebeğin ilk emzirilme zamanı (saat):
8. Anne sütünün doğum sonrası geliş zamanı (saat):
9. Formula ne zaman başlandı ?
10. Formula başlanma nedeni ?
11. Formula özellikleri (Ek form 3):

12. Formulanın hazırlanışı:

13. Formulaya eklenen madde varlığı (şeker, pekmez, fantomalt, süt./miktarı):

14. Bebek günde kaç kez besleniyor ? (gece/gündüz) Miktar ? (Ek form 2)

15. Beslenmede kullanılan araç ? (Biberon, bardak, kaşık....):

16. Bir beslenme süresi (dakika):

17. Beslenme sonrası kusma ?

18. Kusuyorsa zamanı, sıklığı ve miktarı:

19. Bebeğin 24 saat içinde dışkılama sayısı:

20. Bebeğin gün içindeki dışkılama paterni (öğünle ilişki, gece, gündüz...) ve dışkı özellikleri:

21. Formula haricinde bebeğe verilen bir başka madde var mı ?

22. 22. soruya cevap evet ise:

a) su (sıklık, miktar) b) çaylar (çeşit, sıklık, miktar) c) vitaminler (markası ve dozu) papatya ve rezene çayı günde 50 ml veriyor.

d) diğer

23. Bebekte sürekli olan ishal veya kabızlık yakınması var mı? Eğer bunlardan biri varsa sıklığı, dışkı rengi, kokusu, kalibrasyonu: yok

24. Bebeğin son bir hafta içinde geçirdiği viral hastalık öyküsü:

25. Son bir hafta içinde bebeğe aşı yapılma öyküsü:

Anne ve baba :

Yaş:

Vücut ağırlığı:

Boy:

Bebegin :

VA:

VA farkı:

VB:

VB farkı:

BÇ:

BÇ farkı:

BMİ:

TSF:

Pozitif fizik muayene bulguları:

En son kaç saat önce beslendi:

Beslenme öncesi:

Serum ghrelin:

Anne sütü ghrelin:

Serum leptin:

Anne sütü leptin:

Serum insülin:

Anne sütü insülin:

Serum IGF-1:

Anne sütü IGF-1:

Kan şekeri:

EK 3. Anne sütü alan bebeklerin altıncı aydaki değerlendirme formu

ANNE SÜTÜ

1) Adı-Soyadı:

2) Şu an kaç aylık olduğu:

3) Halen anne sütü alıyor mu?

a) Evet

b) Hayır

4) Yanıt evet ise günde kaç kez alıyor?

Gece:

Gündüz:

5) Kaç dakika emiyor?

6) Ek gıdalara geçtiniz mi?

a) Evet

b) Hayır

7) Yanıt evet ise kaçıncı ayda geçtiniz?

8) Ek gıda olarak ne veriyorsunuz?

Sabah:

ğle:

Akşam:

Gece:

9) Son kontrolden sonra önemli bir hastalık geçirdi mi?

10) Günde kaç kez gayta yapıyor? İshal veya kabızlık var mı?

11) Beslenme sırasında özellikle ek gıda verirken kusma oluyor mu?

12) Vücut ağırlığı:

Boyu:

Baş evresi:

TSF:

EK 4. Formüla alan bebeklerin altıncı aydaki değerlendirme formu

FORMÜLA

1) Adı-soyadı:

2) Şu an kaç aylık olduğu:

3) Halen formüla alıyor mu?

a) Evet

b) Hayır

4) Yanıt evet ise verilen mamanın cinsi, nasıl hazırlandığı ve günde kaç kez verildiği?

Gündüz:

Gece:

5) Mamasını ne kadar sürede bitiriyor?

6) Ek gıdalara geçtiniz mi?

a) Evet

b) Hayır

7) Yanıt evet ise ek gıdalara kaçınıcı ayda geçtiniz?

8) Ek gıda olarak ne veriyorsunuz?

Sabah:

Öğle:

Akşam:

Gece:

9) Son kontrolden sonra önemli bir hastalık geçirdi mi?

10) Günde kaç gayta yapıyor? İshal veya kabızlık var mı?

11) Beslenme sırasında mama veya ek gıda verirken kusmaları oluyor mu?

12) Vücut ağırlığı:

Boyu:

Baş çevresi:

TSF: