

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ANNE SÜTÜ VE FORMÜL MAMA İLE BESLENEN SAĞLIKLI  
TERM BEBEKLERDE GHRELİN VE LEPTİN DÜZEYLERİ İLE  
ANNE SÜTÜNDEKİ GHRELİN, LEPTİN VE YAĞ DÜZEYLERİNİN  
BEBEKLERİN BÜYÜMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Zehra KARATAŞ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2008**

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ANNE SÜTÜ VE FORMÜL MAMA İLE BESLENEN SAĞLIKLI  
TERM BEBEKLERDE GHRELİN VE LEPTİN DÜZEYLERİ İLE  
ANNE SÜTÜNDEKİ GHRELİN, LEPTİN VE YAĞ DÜZEYLERİNİN  
BEBEKLERİN BÜYÜMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Zehra KARATAŞ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Sultan DURMUŞ AYDOĞDU**

**ESKİŞEHİR**

**2008**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Zehra KARATAŞ'a ait "Anne sütü ve formül mama ile beslenen sağlıklı term bebeklerde ghrelin ve leptin düzeyleri ile anne sütündeki ghrelin, leptin ve yağ düzeylerinin bebeklerin büyümesi üzerine etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 28.03.2008

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Sultan DURMUŞ AYDOĞDU Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Nesrin DOĞRUDEL Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. M. Arif AKŞİT Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun  
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim sũresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gũsteren ve tezimin her aőamasında değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sultan DURMUŞ AYDOğDU'ya, gũrũőlerinden yararlandığım Prof. Dr. Nesrin DOğRUDEL'e ve Prof. Dr. M. Arif AKŐIT'e, istatistiksel analizler için yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a, olguların biyokimyasal iőlemlerini gerçekleőtiren Araő. Gũr. Dr. Őmer KAYA'ya, projemize destek veren Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araőtırma Projeleri Komisyonu'na teőekkũr ederim.

## ÖZET

**Karataş Z. Anne sütü ve formül mama ile beslenen sağlıklı term bebeklerde ghrelin ve leptin düzeyleri ile anne sütündeki ghrelin, leptin ve yağ düzeylerinin bebeklerin büyümesi üzerine etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2008.** Bu çalışma, anne sütü (AS) ve formül mama (FM) ile beslenen sağlıklı term bebeklerde ghrelin (G-HH), leptin ve yağ düzeylerinin bebeklerin büyümesi üzerine etkilerini araştırmak amacı ile yapıldı. Çalışma grubunu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaşları 30-91 gün olan 36 erkek, 26 kız toplam 62 bebek oluşturdu. Bebekler ortalama iki ve beş aylıkken iki kez değerlendirildi ve beslenme şekillerine göre AS, FM, AS+FM gruplarına ayrıldı. İlk değerlendirmede bebek ve annelerinden açken total G-HH, aktif G-HH, leptin, kan şekeri, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, total protein, albumin, trigliserid (TG), total kolesterol (TK) ve bebeklerde büyüme hormonu düzeyleri çalışmak için kan örnekleri alındı. İlk ve ikinci değerlendirme sırasında AS ve AS+FM ile beslenen bebeklerin annelerinden aç iken emzirmenin başı ve sonunda tG-HH, aG-HH, leptin, TG ve TK çalışılmak üzere süt örnekleri alındı. İlk değerlendirmede AS grubu bebeklerin vücut kitle indeksi (VKİ) AS+FM grubuna göre anlamlı derecede ( $p<0.05$ ), FM grubuna göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte yüksek idi. İkinci değerlendirmede gruplarda VKİ'leri benzer bulundu ancak AS grubunda VKİ artış oranı %3.49, FM grubunda ise %14.96 idi. İlk değerlendirmede; AS grubunda plazma tG-HH düzeyleri FM grubuna göre anlamlı derecede ( $p<0.05$ ), serum leptin düzeyleri istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptandı. AS grubunda plazma tG-HH düzeyleri ile orta kol çevresi (OKÇ) ve cilt kıvrım kalınlıkları (CKK) arasında, serum leptin düzeyleri ile VKİ'leri ve ikinci değerlendirmedeki VKİ ve CKK'ları arasında; FM grubunda tG-HH düzeyleri ile ilk değerlendirmedeki baş çevreleri (BÇ) ve ikinci değerlendirmedeki vücut ağırlıkları (VA) arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). İlk ve ikinci değerlendirmelerde son süte tG-HH, aG-HH ve TK düzeylerinin ön süte göre azaldığı, TG düzeylerinin arttığı ( $p<0.001$ ); leptin düzeylerinin ise ön süte göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte arttığı gösterildi. İkinci değerlendirmede AS grubunda ön süt tG-HH ( $p<0.01$ ), leptin ( $p<0.05$ ), TG ( $p<0.001$ ), TK düzeylerinin ( $p<0.01$ ) ilk değerlendirmeye göre azaldığı, aG-HH düzeylerinin ise arttığı ( $p<0.001$ ), AS+FM grubunda ise leptin düzeylerinde azalma olmadığı saptandı. İlk değerlendirmede AS grubunda ve AS+FM grubunda ön süt leptin düzeyleri ile bebeklerin VKİ'leri arasında ( $p<0.01$ ), ön süt-son süt ortalama tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki bulundu ( $p<0.05$ ). AS grubunda ön süt-son süt ortalama tG-HH ile TK düzeyleri arasında, ön süt-son süt ortalama aG-HH ile TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Ayrıca ön süte leptin düzeyleri ile tG-HH ve TK düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Çalışmamızın sonuçları, beslenme periyodu sonunda AS'deki G-HH'nin azalması, leptin ve TG'nin artmasının AS ile beslenen bebeklerin doydıkları zaman otokontrol ile emmeyi bırakmalarında rolleri olduğunu göstermekte, FM'lerin içeriğinin beslenme periyodu boyunca değişmemesi bu bebeklerde otokontrolün yetersiz olduğunu düşündürmektedir. AS grubunda ikinci değerlendirmede ön süt leptin düzeyi azalırken, AS+FM grubunda azalmaması FM ile beslenen bebeklerin daha kilolu olmalarında sütteki leptinin önemli olduğunu göstermektedir. AS'deki G-HH, leptin ve yağ düzeylerinin bebeğin büyümesine paralel olarak azalmasına karşın FM içeriğinin aynı kalmasının AS ve FM ile beslenen bebeklerin büyüme farklılığında etkili olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler: Anne sütü, büyüme, ghrelin, leptin, yağ**

## ABSTRACT

**Karatas Z. Serum ghrelin and leptin levels in breast-fed and formula-fed healthy term newborns and the effect of breast milk ghrelin, leptin and fat levels to growth status. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2008.** This study was aimed to evaluate the possible effect of ghrelin (G-HH), leptin and fat levels to growth status in breast-fed (BF) and formula fed (FF) newborns. Totally 62 babies (36 boys and 26 girls) aged between 30 to 91 days from Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, enrolled. The study group subdivided three subgroups according to nutrition as BF, BF+FF and FF infants and were evaluated at mean second and 5<sup>th</sup> months of age, respectively. At first visit, fasting serum samples were obtained for total and active G-HH, leptin, glucose, insulin, insulin like growth factor-1, insulin like growth factor binding protein-3, total protein, albumin, triglyceride (TG), total cholesterol (TC) from mother-baby pairs and growth hormone assay from baby only. Fasting foremilk and hindmilk samples were obtained at first and second look for evaluation total and active G-HH, leptin, TG and TC. At first visit, body mass index (BMI) values of BF infants were higher than FF infants without statistical differences. At first visit, BMI values were higher in BF infants than BF+FF infants ( $p<0.05$ ) and this difference between these groups disappeared at second visit however until to second visit, mean BMI levels were increased as 3.49% in BF infants as well as 14.96% in FF infants. At first visit, breast milk tG-HH levels were significantly higher in BF infants ( $p<0.05$ ) unlike increased breast milk leptin levels without statistical difference. In BF infants group, plasma tG-HH levels were positively correlated with mid-arm circumferences (MAC) and triceps skinfold thickness (TST) and serum leptin levels were positively correlated with BMI levels at first visit and also positively correlated with BMI and TST values. In FF infants group, plasma tG-HH levels were positively correlated with head circumferences at first visit and also correlated with weight at second visit ( $p<0.05$ ). Both first and second visit, hindmilk G-HH levels were lower than foremilk, however TG were higher in hindmilk than foremilk ( $p<0.001$ ), leptin levels were also higher without statistical difference. In BF infants group, mean foremilk tG-HH ( $p<0.01$ ), leptin ( $p<0.05$ ), TG ( $p<0.001$ ), and TC ( $p<0.01$ ) levels were higher at first visit than second visit, contrary to increased aG-HH levels ( $p<0.001$ ). We did not observe changes for leptin levels in BF+FF infants group. At first visit we found positive correlation between foremilk leptin levels and BMI of babies ( $p<0.01$ ); and positive correlation between mean of foremilk and hindmilk tG-HH levels and head circumferences ( $p<0.05$ ) in BF infants group and BF+FF infants group. In BF infants group, we found positive correlation between mean of foremilk-hindmilk tG-HH levels and TC levels and between mean of foremilk-hindmilk aG-HH levels and TG levels ( $p<0.05$ ). Foremilk leptin levels were negatively correlated with foremilk tG-HH levels and TC levels ( $p<0.05$ ). According to results, the changes of breast milk content including decreased G-HH levels with an increased leptin TG levels pointed the important role for self-control of feeding in BF infants. Foremilk leptin levels were also decreased at second visit in BF infants contrary to not change in BF+FF groups, and these findings might be highlighted the importance of breast milk leptin levels for weight gain of these infants. Different growth status of BF and FF newborns might be explained with decreased breast milk G-HH, leptin and TG levels parallel to the growth period contrary to stable content of formulas.

**Key words: Breast milk, growth, ghrelin, leptin, fat.**

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa no

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bebek Beslenmesinde Anne Sütü ve Formül Mama.....	3
2.1.1. Anne Sütünün Besleyici Özellikleri.....	3
2.1.2. Anne Sütünün Besin Dışı Özellikleri.....	5
2.1.3. Formül Mama Üretimi.....	6
2.2. Anne Sütü ve Formül Mama Alan Bebeklerin Beslenme Özellikleri.....	7
2.3. Anne Sütü ve Formül Mama ile Beslenen Bebeklerin Büyüme Özellikleri.....	9
2.4. Anne Sütündeki Obeziteye Karşı Koruyucu Faktörler.....	12
2.5. Beslenme Şekli ve Lipid Profili.....	13
2.6. Ghrelin.....	14
2.6.1. Ghrelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri.....	16
2.6.2. Ghrelin Düzeyini Etkileyen Faktörler.....	21
2.7. Leptin.....	23
2.7.1. Leptinin Büyüme Hormonu Salınımında Rolü.....	26
2.7.2. Leptinin Diyet İçeriği ile İlişkisi.....	26
2.7.3. Leptinin Büyüme Üzerine Etkileri.....	27
2.8. Leptin, Ghrelin ve Obezite.....	27
2.9. Ghrelin ve Leptin İlişkisi.....	30
2.10. İnsülin.....	32
2.11. İnsülin, Leptin ve Ghrelin İlişkisi.....	33

**Sayfa no**

2.12. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1.....	35
2.12.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Düzeyini Etkileyen Faktörler.....	35
2.13. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3.....	37
2.14. Ghrelin ve Leptin ile IGF-1 İlişkisi.....	39
2.15. Anne Sütündeki Büyüme Üzerine Etkili Hormonlar.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	43
3.1. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması.....	44
3.2: Kan Örneklerinin Alınması.....	44
3.3: Süt Örneklerinin Alınması.....	44
3.4: Hormon ve Lipid Düzeylerinin Ölçümleri.....	45
3.5: İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	93
6. SONUÇLAR.....	117
KAYNAKLAR.....	124



## SİMGELER VE KISALTMALAR

aa.....	Aminoasit
AGA.....	<i>Appropriate for gestational age</i>
aG-HH.....	Aktif Ghrelin
AGRP.....	<i>Agouti-Related Peptide</i>
ARC.....	Arkuat nukleus
AS.....	Anne sütü
BÇ.....	Baş çevresi
BH.....	Büyüme hormonu
BHSH.....	Büyüme hormonu stimüle edici hormon
BOS.....	Beyin omurilik sıvısı
CKK.....	Cilt kıvrım kalınlığı
DARLING.....	<i>Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth</i>
DM.....	Diabetes mellitus
EGF.....	<i>Epidermal-growth factor</i>
ELISA.....	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FM.....	Formül mama
G-HH.....	Ghrelin
HOMA-IR.....	<i>Homeostasis model assessment insulin resistance</i>
HDL-C.....	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
IGF-1.....	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-3.....	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
ITT.....	İnsülin tolerans testi
IUGG.....	İntrauterin gelişme geriliği
IV.....	İntravenöz
iG-HH.....	İnaktif ghrelin
İS.....	İnek sütü
LCPUFA.....	Uzun zincirli poliansature yağ asitleri
LDL-C.....	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LGA.....	<i>Large for gestational age</i>
NHCS.....	<i>National Center For Health Statics</i>
NPY.....	Nöropeptid Y

OB-Ra.....	Leptin kısa reseptörü
OB-Rb.....	Leptin uzun reseptörü
OGTT.....	Oral glukoz tolerans testi
OKÇ.....	Orta kol çevresi
PAI-1.....	Plazminojen aktivator inhibitör-1
PDGF.....	<i>Platelet-derived growth factor</i>
PKOS.....	Polikistik over sendromu
PWS.....	Prader-Willi sendromu
RIA.....	<i>Radioimmunoassay</i>
SGA.....	<i>Small gestational age</i>
sOB-R.....	Eriyebilir leptin reseptörü
SSS.....	Santral sinir sistemi
TG.....	Trigliserid
tG-HH.....	Total ghrelin
TNF- $\alpha$ .....	Tümör nekrozis faktör-alfa
TK.....	Total kolesterol
VA.....	Vücut ağırlığı
VKİ.....	Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa no
2.1: Aktif G-HH'nin oluşumu.....	15
2.2: Dolaşımdaki G-HH'nin taşınması.....	16
2.3: NPY, AGRP ve G-HH'nin iştah üzerine olan etkileri .....	19
2.4: Ghrelin ve leptinin iştah üzerine etkileri.....	31
4.1a: Bebeklerin doğumdan itibaren ilk ve ikinci değerlendirmeye kadarki VA..... artışları.....	50
4.1b: İlk değerlendirme ve ikinci değerlendirmedeki VKİ'lerindeki artışları.....	50
4.2a-b: Bebeklerin kan tG-HH ve leptin düzeylerinin karşılaştırılması.....	54
4.3a-b: İlk değerlendirmede AS grubunda ve AS+FM grubunda her bir annenin ön... süt ve son süt tG-HH düzeylerinin karşılaştırılması .....	70
4.3c: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt ve son süt tG-HH..... düzeylerinin karşılaştırılması.....	70
4.4a-b: İlk değerlendirmede AS grubunda ve AS+FM grubunda her bir annenin ön... süt ve son süt aG-HH düzeylerinin karşılaştırılması.....	71
4.4c: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt ve son süt aG-HH..... düzeylerinin karşılaştırılması.....	71
4.5a-b: İlk değerlendirmede AS grubunda ve AS+FM grubunda her bir annenin ön... süt ve son süt TG düzeylerinin karşılaştırılması.....	72
4.5c: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt ve son süt TG..... düzeylerinin karşılaştırılması.....	72
4.6a-b: İlk değerlendirmede AS grubunda ve AS+FM grubunda her bir annenin ön... süt ve son süt TK düzeylerinin karşılaştırılması.....	73
4.6c: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt ve son süt TK..... düzeylerinin karşılaştırılması.....	73
4.7: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM gruplarında ortalama ön ve son süt leptin... düzeylerinin karşılaştırılması.....	74
4.8a-b: İlk ve ikinci değerlendirmelerdeki ortalama ön süt tG-HH ve aG-HH..... düzeylerinin karşılaştırılması.....	91

**Sayfa no**

4.9: İlk ve ikinci değerlendirmelerdeki ortalama ön süt leptin düzeylerinin.....	
karşılaştırılması.....	92
4.10a-b: İlk ve ikinci değerlendirmelerdeki ortalama ön süt TG ve TK düzeylerinin...	
karşılaştırılması.....	92

## TABLOLAR DİZİNİ

### Sayfa no

2.1: Süt ve formül mamaların protein, yağ, karbohidrat ve enerji içeriği.....	5
2.2: Anne sütüyle beslenmenin yararları .....	6
2.3: Besin alımı üzerine etkin olan nöropeptidler.....	18
2.4: Ghrelinin insan ve diğer memelilerdeki etkileri .....	20
2.5: Ghrelin salınımını arttıran ve azaltan faktörler.....	22
2.6: Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler.....	23
2.7: Ghrelin ve leptinin etkileri.....	32
2.8: İnsülinin etkileri.....	33
4.1: Bebeklerin demografik özellikleri.....	47
4.2: İlk değerlendirmede bebeklerin yaşları ve antropometrik ölçümleri.....	48
4.3: İlk değerlendirmede cinsiyetlere göre antropometrik ölçümler.....	48
4.4: İlk değerlendirmede annelerin yaşları ve antropometrik ölçümleri.....	49
4.5: İkinci değerlendirmede bebeklerin yaş ve antropometrik ölçümleri.....	49
4.6: Bebeklerin kilo,boy ve VKİ artışı yönünden karşılaştırılması.....	51
4.7: İlk değerlendirmede bebeklerin beslenme süresi ve dışkılama sayısı.....	52
4.8: İlk değerlendirmede bebeklerin kan hormon ve biyokimyasal parametrelerinin... karşılaştırılması.....	53
4.9: Tüm çalışma grubundaki kız ve erkek bebeklerde hormon düzeyleri.....	54
4.10: İlk değerlendirmede annelerin kan hormon ve biyokimyasal parametrelerinin... karşılaştırılması.....	55
4.11: İlk değerlendirmede tüm çalışma grubundaki bebeklerin kan parametreleri ile... gebelik haftası, yaşları ve antropometrik özelliklerinin ilişkisi.....	56
4.12: İlk değerlendirmede AS grubundaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile... gebelik haftası, yaşları ve antropometrik özelliklerinin ilişkisi.....	57
4.13: İlk değerlendirmede FM grubundaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile... gebelik haftası, yaşları ve antropometrik özelliklerinin ilişkisi.....	58
4.14: İlk değerlendirmede AS+FM grubundaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile gebelik haftaları, yaşları ve antropometrik özelliklerinin ilişkisi.....	58
4.15: İlk değerlendirmede tüm bebeklerin kan hormon parametreleri ile beslenme.... özelliklerinin ve dışkılama sayısının ilişkisi.....	59

**Sayfa no**

4.16: İlk değerlendirmede tüm bebeklerin kan hormon parametrelerinin birbiri ve..... biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.....	60
4.17: İlk değerlendirmede cinsiyetlere göre kan hormon parametrelerinin birbiriyle... ilişkisi.....	61
4.18: İlk değerlendirmede AS grubundaki bebeklerin kan hormon parametrelerinin... birbiri ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.....	62
4.19: İlk değerlendirmede FM grubundaki bebek kan hormon parametrelerinin birbiri ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.....	63
4.20: İlk değerlendirmede AS+ FM grubundaki bebek kan hormon parametrelerinin... birbiri ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.....	64
4.21: İlk değerlendirmede tüm çalışma grubundaki bebeklerin kan hormon..... parametreleri ile ikinci değerlendirmedeki antropometrik özelliklerinin ilişkisi.. .....	65
4.22: İlk değerlendirmede her bir gruptaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile... ikinci değerlendirmedeki antropometrik özelliklerinin ilişkisi.....	66
4.23: İlk değerlendirmede gruplara göre ön ve son sütlerin hormon ve lipid..... düzeyleri.....	68
4.24: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt..... ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile..... ilişkisi.....	74
4.25: İlk değerlendirmede AS grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama..... hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile..... ilişkisi.....	75
4.26: İlk değerlendirmede AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama... hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile..... ilişkisi.....	76
4.27: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt..... ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin ikinci değerlendirmede antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.....	77

**Sayfa no**

4.28: İlk değerlendirmede AS grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama..... hormon düzeylerinin bebeklerin ikinci değerlendirmedeki antropometrik..... ölçümleri ile ilişkisi.....	77
4.29: İlk değerlendirmede AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama... hormon düzeylerinin bebeklerin ikinci değerlendirmedeki antropometrik..... ölçümleri ile ilişkisi.....	78
4.30: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM gruplarında ön süt-son süt ortalama..... hormon ve lipid düzeylerinin birbirleri ile ilişkisi.....	79
4.31: İlk değerlendirmede ön sütlerdeki hormon ve lipid düzeylerinin..... birbiriyle ilişkisi.....	79
4.32: İlk değerlendirmede son sütlerdeki hormon ve lipid düzeylerinin..... birbiriyle ilişkisi.....	79
4.33: İlk değerlendirmede gruplara göre ön ve son sütlerdeki hormon ve lipid..... düzeylerinin birbiriyle ilişkisi.....	81
4.34: İlk değerlendirmede gruplara göre ön süt-son süt tG-HH azalma miktarı ile ön.. ve son süt hormon ve lipid düzeylerinin ilişkisi.....	82
4.35: İlk değerlendirmede bebek kan hormon-lipid parametreleri ile ön süt hormon-... lipid parametrelerinin ilişkisi.....	83
4.36: İlk değerlendirmede gruplara göre anne kan hormon-lipid parametreleri ile ön.. süt hormon-lipid parametrelerinin ilişkisi.....	84
4.37: İkinci değerlendirmede ön ve son sütlerin hormon ve lipid düzeyleri.....	85
4.38: İkinci değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt.. ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleriyle..... ilişkisi.....	86
4.39: İkinci değerlendirmede AS grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama..... hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.....	87
4.40: İkinci değerlendirmede AS+FM grubunda ön süt, son süt v ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile..... ilişkisi.....	87

**Sayfa no**

4.41: İkinci değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt-son süt ortalama..... hormon ve lipid düzeylerinin birbirleriyle ilişkisi.....	88
4.42: İlk ve ikinci değerlendirmede ön süt-son süt ortalama hormon ve lipid..... düzeylerinin karşılaştırılması.....	89
4.43: İlk ve ikinci değerlendirmelerde AS ve AS+FM gruplarında ön süt hormon ve... lipid düzeylerinin karşılaştırılması.....	90
4.44: İlk ve ikinci değerlendirmelerde AS ve AS+FM gruplarında son süt hormon ve. lipid düzeylerinin karşılaştırılması.....	92



## 1. GİRİŞ

Son yıllarda, erken çocukluk dönemindeki beslenme özelliklerinin, erişkin yaşta gelişen birçok metabolik ve kardiovasküler hastalık riski ile bağlantılı olduğu üzerinde durulmaktadır (1-4). Bu nedenle sağlıklı bir toplumun oluşturulması için erken çocukluk döneminden itibaren sağlıklı beslenme gereklidir.

Anne sütü (AS) ile beslenme bebek beslenmesinde altın standart olarak kabul edilmesine ve ilk altı ay bebeklerin sadece AS ile beslenmeleri önerilmesine rağmen anneden veya bebekten kaynaklanan çeşitli nedenlerle günümüzde birçok bebek formül mama (FM) ile beslenmekte ya da AS yanında FM ve diğer ek besinleri almaktadır. AS ile beslenen bebeklerin kilo alımlarının ilk iki-üç ayda FM alanlardan daha hızlı olduğu, bu dönemden sonra ise AS alan bebeklerde kilo artımının azalmaya başladığı gösterilmiştir (5). İlk iki-üç aydan sonra, bebeklerin büyüme hızları azaldığı için çoğu bebeğe gereksiz yere FM veya başka ek gıdaların başlandığı bilinmektedir. Bu yanlışın önlenmesi için Dünya Sağlık Örgütü AS ile beslenen bebekler için farklı büyüme eğrileri oluşturmuş ve izlemde bu eğrilerin kullanılmasını önermiştir (6,7). AS ile beslenen bebeklerin ilk aylarda daha fazla kilo artımının nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu dönemde bebeklerin büyümeleri üzerine etken olan en önemli faktör beslenmedir. Emzirilen bebekler aldıkları besin miktarını kendileri belirlemekte, doydukları zaman emmeyi bırakmaktadır. Bu otokontrolün nasıl sağlandığı iyi bilinmemektedir. Muhtemelen bebeklerin beslenme özellikleri ve besin içerikleri enerji metabolizmalarını etkileyerek bu sonuca yol açmaktadır. AS'de enerji metabolizması üzerine etkili olan leptin, ghrelin (G-HH), insülin, adiponektin, *epidermal-growth factor* (EGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi hormon ve büyüme faktörleri bulunmaktadır (8).

Ghrelin gastrointestinal sistemde üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı (VA) düzenlenmesinde etkili yeni keşfedilmiş bir peptid hormondur. Keşfinin ilk yıllarında vücutta, büyüme hormonu (BH) salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve VA'nın düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir. G-HH'nin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin BH

üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu, santral sinir sisteminde (SSS) leptinin de kullandığı özel nöronlar aracılığı ile etkin olduğu düşünülmektedir (9).

Leptin, beyine vücut yağ depoları hakkında bilgi taşıyan bir hormondur. Yağ hücreleri sayıca ve hacimce arttığında *ob* geni leptin üretmeye başlayıp dolaşıma vermektedir (10). Leptin hipotalamusa ulaştığında iştahı azaltmakta ve metabolik hızı arttırmaktadır.

Anne sütündeki yağlar AS'nin en değişken besin öğeleridir ve %98'i trigliseridlerden (TG) oluşmaktadır. AS'deki yağlar ilk aylarda bebeklerin günlük enerji gereksinimlerinin %50'sini karşılamaktadır. AS'de yağ miktarı annenin yağ dokusu, gebelikteki kilo artımı, yediği besinlerin yağ içeriği ile değişebilmekte, hem gün içinde hem de her emzirme periyodunun başında ve sonunda farklı miktarlarda bulunmaktadır. Akşam saatlerinde sütteki miktarı artmakta, emzirme periyodunun sonunda da ön süte göre daha fazla olmaktadır. Son sütte yağların miktarının artması bebekte doyunluk hissi uyandırarak memeyi bırakmasına yardımcı olmaktadır (11-13).

Literatürde AS'de, ön süt ve son sütte leptin ve TG düzeyleri ile bebeklerin büyümesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmasına karşın G-HH ve total kolesterol (TK) ile ilgili yapılmış çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Bu araştırmada AS, FM ve AS+FM ile beslenen sağlıklı term bebeklerde plazma G-HH, serum leptin ve yağ düzeyleri ile AS'deki G-HH, leptin ve yağ düzeylerinin bebeklerin büyümesi üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla AS ile beslenen bebeklerin hızlı büyüme dönemlerinde ve büyüme ivmelerinin azaldığı dönemde ön süt ve son sütte bu hormon ve lipidlerin nasıl değiştiği incelenmiştir. AS ile beslenen bebeklerin büyüme fizyolojilerinin daha iyi anlaşılması ile gereksiz yere FM ya da diğer ek besinlerin başlanma sıklığı azalacaktır. Böylece, bebekler AS'nin tüm kazançlarından daha fazla yararlanabilecekler ve FM giderleri de azalacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1: Bebek Beslenmesinde Anne Sütü ve Formül Mama

Anne sütü hayatın ilk altı ayında bebeğin tüm besin gereksinimini karşılamakta, içerdiği koruyucu faktörlerle hayata sağlıklı, sorunsuz bir başlangıç yapmasını sağlamaktadır (14,15). Ancak AS hakkında yetersiz bilgi ve yanlış uygulamalar nedeniyle bebekler AS'den yeterince yararlanamamaktadır. Gelişmekte olan 135 ülkede yapılan çalışmaların metaanalizi sonucunda ilk altı ayda sadece AS ile beslenen bebeklerin %39 olduğu, %5.6 bebeğin ise hiç AS almadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca yetersiz AS alanlarda mortalite oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16). Ülkemizde ise 2003 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre bebeklerin %96.8'i doğumdan sonra emzirmeye başlanmakta, ancak dört-beş aylık bebeklerin sadece %10.6'sı tek başına AS ile beslenmektedir (17).

#### 2.1.1: Anne Sütünün Besleyici Özellikleri

Anne sütü içerdiği tüm besin öğeleri açısından FM'den üstündür. Sütün içeriği anneden anneye değişebileceği gibi aynı annenin sütü de laktasyon dönemine, günün saatlerine, emzirmenin başı ve sonu olmasına göre değişmektedir (11,13,14). Günlük miktarı çok büyük değişiklikler göstermekle birlikte tek bebeği olan annelerde ortalama 650-1000 ml, ikiz bebeği olan annelerde yaklaşık 2000 ml'dir. AS, inek sütü (İS)'ne göre daha kolay sindirilmekte, emilimi yüksek oranda olmakta ve vücutta daha etkin olarak kullanılmaktadır (14,15).

#### Protein

Anne sütü, *whey* proteini ağırlıklıdır. *Whey* proteini kapsamında büyük oranda  $\alpha$ -laktalbumin ve laktoferrin bulunmaktadır. İS ve FM'de ise AS'de bulunmayan, antijenik reaksiyonlara neden olabilen  $\beta$ -laktoglobulin egemendir. İS'nin %80'ini, AS'nin ise %20-40'ını oluşturan kazein, AS'de daha kolay sindirilir bir yapıdadır. AS, bebeği enfeksiyonlardan koruyan ve kolostrumda daha fazla bulunan IgA, laktoferrin, lizozim gibi koruyucu proteinlerden zengindir. AS'de protein kapsamında koruyucu, birçok biyoaktif faktör bulunmaktadır (14,15,18).

Formül mamalardaki protein miktarı AS'den daha yüksek olmasına karşın biyoyararlanımı daha düşüktür. Protein içeriği yüksek olan FM'lerin bebeklerde üre

yüksekliğine yol açtığı görüldüğünden Dünya Sağlık Örgütü FM'lerde 1.8 gr/100 kkal miktarında proteine izin vermektedir. Raiha ve ark. (19) yaptıkları çalışmada 2.2 protein/100 kkal alan bebeklerin antropometrik verileri ile 1.8 protein/100 kkal alan bebeklerin antropometrik verilerini benzer bulmuşlar ve normal term bebeklerde hayatın ilk dört ayında zorunlu ise 1.8 gr/100 kkal protein içeren FM'ye başlamanın yeterli olacağını bildirmişlerdir.

### **Karbohidrat**

Anne sütünün ana karbohidratı laktozdur. AS'de laktoz düzeyi 7.3 g/dl, İS'de ise 4 g/dl'dir. AS'deki laktoz fazladan enerji kaynağı sağlarken, kolon pH'sı asidik tarafa kayar; antienfektif etki gösterir ve kalsiyum emilimi olumlu yönde etkiler. AS laktozu ayrıca bağırsakta laktobasil florası oluşumuna katkıda bulunarak bağırsak enfeksiyonlarına karşı koruyucu özellik sağlar. Bağırsak enfeksiyonları sırasında FM ile beslenen bebekler laktozu sindiremezken, AS ile beslenenler daha kolay sindirmektedir. AS çeşitli oligosakkaritleri yüksek konsantrasyonlarda içerir (AS'de 1-1.5 g/dl, İS'de ise 0.1 g/dl). Oligosakkaridler kolon florasının, laktobasil florası şeklinde gelişimine yardımcı olur. Antienfektif etki gösterir, bir kısmı ise barsak florası tarafından metabolize edilerek bir çeşit diyet lifi fonksiyonu görür. AS'de az miktarda (20-30 mg/dl) glukoz bulunmaktadır (20,21).

### **Yağ**

Anne sütünün enerji yoğunluğu 67 kkal/100 ml olup, bunun %50'si yağlardan sağlanır (AS'de 3-4.5 g/dl, İS'de 3.4-3.5 g/dl). Ön 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. Bebek enerji gereksinimini karşılamak için mutlaka son sütü almalıdır. Bu nedenle anne tarafından bebeğin memeyi kendisinin bırakması beklenmelidir (11-15,18). AS'deki lipidlerin %98'i triaçilgliserollerden oluşur. Kolesterol miktarı ise 0.1-0.2 g/dl'dir. AS'deki yağ asit kompozisyonunun diyet ile değiştiği gösterilmiştir (22-24).

Anne sütü doymamış yağlardan zengindir ve esansiyel yağ asit içeriği yüksektir. Ayrıca AS'deki uzun zincirli poliansature yağ asitleri (LCPUFA) İS'dekinden daha iyi emilmektedir. Yaşamın ilk aylarında bebekler esansiyel yağ asitlerini LCPUFA'lara yeteri kadar dönüştüremezler. Bu nedenle AS'de yüksek

miktarda LCPUFA bulunması önemlidir (14). LCPUFA'lar prostoglandin, prostosiklin, tromboksan ve lökotrienlerin prekürsörüdür. Ayrıca AS ile beslenen bebeklerin IQ'larının daha yüksek olmasında LCPUFA'ların önemli rolü olduğu düşünülmektedir (25,26). AS, İS ve FM'nin makronutrient ve enerji içeriği Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1: Süt ve formül mamaların protein, yağ, karbohidrat ve enerji içeriği.**

	<b>Enerji (kkal)</b>	<b>Protein (g/dl)</b>	<b>Karbohidrat (Laktoz) (g/dl)</b>	<b>Yağ (TG) (g/dl)</b>
<b>Anne Sütü</b>	67	0.9-1.1	6.5-7.3	3-4.5
<b>İnek Sütü</b>	67	3.2-3.4	4-4.8	3.4-3.5
<b>Adapte FM</b>	66-74	1.4-1.6	7.0-8.8	3.3-3.8

### **2.1.2: Anne Sütünün Besin Dışı Özellikleri**

Anne sütünde çok sayıda koruyucu, biyoaktif faktör bulunmaktadır. Bunlar antimikrobiyal, immün sistemi modüle eden, antiinflamatuvar, antioksidan ve büyüme faktörleridir (14,15,18). Bunun dışında AS'de bebeğin enerji metabolizmasını etkileyen G-HH, leptin, adiponektin, IGF gibi hormonlar da bulunmaktadır (8).

Anne sütü ile beslenme bebeklerin sağlıklı ve ideal büyümesini sağlar. Emzirmenin annelere de birçok yararı vardır (14). Ayrıca AS ile beslenmenin aile ve ülke ekonomisine katkıları da bulunmaktadır. AS ile beslenmenin bebek ve anne için yararları Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

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. Antimikrobiyal faktörlerin AS'deki konsantrasyonları bir yıl boyunca sabit kalır ve annenin beslenme veya sosyoekonomik durumundan etkilenmez. Bu özellikleri nedeni ile AS ilk altı ayda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltır. FM'ler AS'ye benzetilen besleyici özellikler taşımakla birlikte, antimikrobiyal ve biyoaktif faktörleri içermez. Yapılan çalışmalar ilk dört ay AS alan bebeklerin timus büyüklüklerinin FM ile beslenenlerin iki katı olduğunu ve aşılarla daha iyi immün yanıtlar oluşturduğunu göstermektedir (14,15).

**Tablo 2.2: Anne sütüyle beslenmenin yararları.**

<b>Bebek için yararları</b>	
İshal sıklığının ve süresinin azalması	Geç çocukluk çağında overweight ve obezite riskinin azalması
Solunum yolu enfeksiyonlarından korunma	Otoimmün hastalık riskinin azalması
Otitis media sıklığının azalması	Enfeksiyonlara bağlı morbiditenin azalması
Nekrotizan enterokolit, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonundan korunma	Postneonatal mortalitenin azalması
İnek sütü allerjisi riskinin azalması	Preterm bebeklerde geç başlangıçlı sepsis riskinin azalması
Ani çocuk ölümü sendromu riskinin azalması	Görsel ve psikomotor gelişimin en iyi şekilde sağlanması
Astma, ekzema, atopik dermatit gibi hastalıkların azalması	Çene gelişiminin daha iyi olması, maloklüzyonun önlenmesi
Diabetes mellitus, lenfoma, lösemi, hiperkolestrolemi insidansının azalması	İnflamatuvar barsak hastalıklarının daha az görülmesi
Yenidoğan bebeklere analjezi sağlaması	HIV enfeksiyonuna karşı koruyucu olması
<b>Anne için yararları</b>	
Uterus involüsyonunun hızlanması, kanama ve maternal mortalite riskinin azalması	Premenopozal meme kanseri riskinin azalması
Kan kaybının azalması ile vücut demir kaybının azalması	Over kanseri riskinin azalması
Doğum sonrası kontrasepsiyon	Kemik mineralizasyonunun düzelmesi ve postmenopozal kırık riskinin azalması
Kilo kaybının hızlanması ve doğum öncesi boyutlara hızlı dönüş	

### 2.1.3. Formül Mama Üretimi

Anne sütü, bebek beslenmesinde altın standart olmasının yanı sıra, FM geliştirme araştırmalarına da ışık tutmaktadır. Soya bazlı FM'ler hariç tüm FM'ler İS'den hazırlanmaktadır. Pastörizasyon ile sindirimi daha kolay hale getirilirken, modern teknolojik yöntemlerle içeriği AS'ye yaklaştırılmaya çalışılmaktadır (27).

Her FM her yaştaki bebeğe uygun değildir. Sağlıklı bebekler için zorunlu durumlarda yaşamın ilk dört ayında AS'ye adapte, dört-altı ay arasında yarı adapte mamalar ve altıncı aydan sonra devam FM'leri kullanılmalıdır (28).

### **Formül Mamaların Protein İçeriği**

Adapte FM hazırlanırken İS proteini %1.23-1.5 grama kadar azaltılmıştır. Kazein miktarı azaltılarak *whey*/kazein oranı AS'de olduğu gibi 60/40-70/30 oranlarına ulaştırılmıştır. Böylece FM ile beslenmede reflü sıklığı, sindirim sorunları ve İS allerjisi sıklığı azaltılmıştır. İS allerjisi sıklığı, AS ile beslenenlerde %1.4, İS ile beslenenlerde %2.5-7, hidrolize FM ile beslenenlerde ise %1.5 dolayında bildirilmektedir (29).

### **Formül Mamaların Karbohidrat İçeriği**

İnek sütüne laktoz ilave edilerek adapte FM'lerde laktoz miktarı AS'ye benzetilmeye, yeterli bifidojenik etkinlik ve enerji sağlanmaya çalışılmaktadır. Oligosakkarit ilavesi de FM'lerin İS'ye diğer üstünlüklerinden biridir (14,19,30).

### **Formül Mamaların Yağ İçeriği**

Formül mama yapımında hayvansal yağ yerine bitkisel yağlar (linoleik ve linolenik asit) kullanılmakta ve yağ miktarı AS'ye yaklaştırılmaya çalışılmaktadır. Ancak yeterli benzerlik sağlanamadığından bu yağların emilimi de iyi değildir ve FM kullanımında da konstipasyon sorunu yaşanmaktadır. FM'lere eklenen prebiyotik ve beta-palmitik asit ile bu sorun önlenmeye çalışılmaktadır. FM'lere LCPUFA, araşidonik asit, dokosaheksaenoik asit eklenerek AS'ye benzetilmeye çalışılmıştır (14,15).

## **2.2: Anne Sütü ve Formül Mama Alan Bebeklerin Beslenme Özellikleri**

Anne sütü ile beslenen bebeklerin aldıkları süt miktarının, sütün yağ konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülse de bunu kesin olarak ispat eden veriler bulunmamaktadır (31). AS'deki daha fazla olan yağ miktarı doyurucu bir sinyal olarak bebeğin daha fazla yemesine engel olmaktadır (32,33). AS ile beslenen bebeklerin FM alanlara göre daha sık beslenmesi, bu bebeklerin mide boşalma zamanının daha kısa olması ile açıklanmaktadır (34). AS ile beslenen bebeklerin aldıkları süt miktarı sabahları daha fazla olup akşama doğru azalmaktadır. FM ile

beslenen bebekler ise gün boyunca sabit miktarlarda FM almaktadır. AS alan bebeklerde toplam alınan süt miktarı ile tek bir beslenmenin süresi veya gün boyunca toplam beslenme sayısı arasında bir ilişki bulunamamıştır (11,14).

Başka bir çalışmada FM alan dört aylık bebeklerin gece beslenme için hiç uyanmazken, AS alan bebeklerin halen gece beslenmesine devam ettiği, AS ve FM alan bebeklerin günlük uyuma sürelerinin ise farklı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada AS ile beslenen bebeklerin %19.5'inin 100 gr/kg altında, %15.1'inin 200 gr/kg'ın üstünde AS; FM ile beslenenlerin ise sadece %2.4'ünün 100 gr/kg altında, %32'sinin 200 gr/kg'ın üstünde FM aldıkları bildirilmiştir (35). AS alan bebekler, FM alan bebeklere göre daha düşük miktarlar almakta ancak daha sık beslenmektedirler. FM alan bebeklerin anneleri bebeklerini daha iyi beslemek düşüncesi ile ihtiyacından daha fazla FM vermek istemekte, ayrıca FM'lerin 100 ml'ye göre düzenlenmiş olması da bu bebeklerin daha fazla miktarda mama tüketmesinde etkili olmaktadır (36).

Neville ve ark. (37) hayatın ilk dört-altı günü ile üçüncü ve beşinci ayları arasındaki AS miktarları arasında bir ilişki saptamalarına rağmen, bebeğin birinci aydaki VA ile üçüncü ve beşinci aylar arasında süt miktarı arasında pozitif ilişki göstermişlerdir. Buna göre hayatın ilk ayında anne ve/veya bebekten kaynaklanan bazı faktörlerin ileri dönemlerdeki süt miktarını etkilediğini ileri sürmüşlerdir.

Ettyang ve ark. (38) annelerin gebelikteki orta kol çevresi (OKÇ) ve cilt kıvrım kalınlıkları (CKK) ile bebeklerin aldıkları süt miktarı arasında pozitif ilişki saptamışlar, bebeklerin AS alımlarında annelerin gebeliklerindeki OKÇ'lerinin süt miktarının önemli bir belirleyicisi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Formül mama ile AS'deki enerji miktarı benzer olmasına karşın FM ile beslenen bebekler daha fazla volüm aldıkları için enerji alımı AS ile beslenenlere göre daha fazladır. Ayrıca FM ile beslenen bebeklerin büyüme hızları, uykudaki metabolik hızları, günlük enerji harcamaları daha yüksektir. Bu durumun ek gıdalara geçildiği dönemde de olması diyet içeriğine bağlı olarak fizyolojik bir cevap olduğu düşünülmektedir (40).

Anne sütü alan bebeklerin büyümelerinin iki-üç aydan sonra yavaşlaması nedeniyle anneler ve hekimler tarafından sütün yetersiz olduğu düşünülmekte ve bu aylarda bebeklere gereksiz yere FM veya başka ek gıdalar başlanmaktadır. Bu



yaklaşım hayatın ilk altı ayı boyunca hem bebeğin tüm gereksinimini sağlayacak olan AS'nin giderek azalmasına, hem de bebeklerde enfeksiyon, besin allerjilerine neden olmakta ve ekonomiye zarar vermektedir.

### **2.3: Anne Sütü ve Formül Mama ile Beslenen Bebeklerin Büyüme Özellikleri**

Anne sütü çeşitli element ve biyoaktif faktörlerin kaynağıdır. AS'deki leptin, G-HH, insülin, adiponektin, EGF, PDGF ve IGF-1 gibi hormon ve büyüme faktörleri, enerji alımının ve vücut kompozisyonunun düzenlenmesinde rol alır (40-44). Bu nedenle AS veya FM ile beslenen bebeklerin büyüme özellikleri farklıdır.

Genel olarak AS ile beslenen bebekler NHCS (*National Center For Health Statics*) [A.B.D] standartlarına göre değerlendirildiklerinde ilk iki-üç ay hızlı bir büyüme göstermekte daha sonra büyüme hızları azalmaktadır. Bu kurumun referans bilgileri "*Fels Longitudinal Study in Yellow Springs*" çalışma grubunun 1929-1975 yıllarında topladıkları verilere dayanmaktadır. Bu çalışmada yer alan 867 bebeğin büyük çoğunluğu FM ile beslenmiş olup, AS alanlar da çok az bir süre AS ile beslenmişlerdir. Bu nedenle AS ile beslenen bebekler için bu kaynak çok doğru bir yol gösterici olmayabilir. Diğer önemli noktalar ise; bu bilgilerin toplandığı yıllardan sonra geliştirilen FM'lerin içeriği AS'ye yaklaştırılmış ve ek gıdalara geçme yaşı hem AS hem de FM alan bebekler için aynı zamana çekilmiştir. Bu yüzden aynı zamanda ek gıda başlanan AS ve modern FM 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. Bu çalışmada zamanında doğmuş, sağlıklı ve dördüncü aydan önce ek gıda başlanmamış, AS veya FM ile beslenen yaklaşık 100 bebek doğumdan 18. aya kadar düzenli olarak izlenmiştir. FM ile beslenen erkek bebeklerin 7. ve 18. aylar, kız bebeklerin ise 6. ve 18. aylar arasında AS alanlardan daha fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. Kız bebekler arasında boy uzamasında fark saptanmazken, FM alan erkek bebeklerin 9., 12. ve 13. aylarda yapılan boy ölçümlerinin, AS alan erkek bebeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Her iki grubun BÇ ölçümlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı sonuçlar NHCS kaynakları dikkate alınarak incelendiğinde FM alan erkek bebeklerin VA'larının ilk 12 ay 50. persentil üzerinde seyrettiği, AS alanların ise sekizinci aydan itibaren 50. persentil altına düştüğü

saptanmıştır. AS alan kız bebeklerin ise VA'ları 12. ayda 25. persentilin altına düşerken, FM alan kız bebeklerin hepsinin VA'larının 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 (45).

İtalya'da 1999 yılında FM ve AS alan bebeklerin büyüme özelliklerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise ilk iki ay AS alan bebeklerin, FM alan bebeklerden daha fazla kilo aldığı ve boylarının FM alan bebeklerden daha çok uzadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, ikinci aydan sonra FM alan bebeklerin kilo ve boy artışlarının AS alan bebeklere göre daha fazla hızlandığı, altı-dokuz aylar arasında FM alanların AS alanları yakaladığı ve birinci yıl sonunda istatistiksel anlamlı olmasa da FM alan bebeklerin AS alan bebeklerden daha kilolu ve daha uzun olduğu saptanmıştır (5).

Ülkemizde de Donma ve ark. (47) AS ve FM alan bebekleri ilk altı ay boyunca izlemişler, ilk üç ay AS alan bebeklerin FM alanlardan daha fazla kilo aldığını, ikinci üç ayda FM alan bebeklerin kilo artışının AS alanlardan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. İlk bir ayda AS alan bebeklerin BÇ'lerinde önemli derecede artış olduğu, ilk iki ay AS alan grupta, dördüncü aydan sonra ise FM grubunda boy uzamasının fazla olduğu fakat altıncı aya kadar boy uzamasında ve BÇ artışında iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir.

Kanada'da 17046 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada FM ile beslenen bebeklerin özellikle üç-altı ay arası büyümesinin en hızlı olduğu gösterilmiştir (48).

Bazı çalışmalarda ise AS ile FM alan bebekler arasında büyüme açısından fark gösterilememiştir (49,50). Bunun nedenleri bu çalışmaların çoğunun altıncı ayın ilerisine götürülemediği olması ve AS aldığı kabul edilen gruplardaki bebeklerin kısa bir süre için AS almaları veya AS desteği ile birlikte FM kullanmış olmaları olabilir.

Tüm bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde AS ve FM ile beslenen bebekler arasında kilo alım farklılıklarının ek gıdalara geçildikten sonra daha belirgin olduğu gözlenmektedir. AS ile beslenen bebeklerin FM alanlara göre enerji gereksinimleri daha düşük olması ek gıdaların bebek beslenmesinin önemli bir kısmını oluşturmaya başladığı dönemde de devam etmektedir. Ayrıca yine bu dönemlerde AS alan bebeklerin AS dışındaki gıdaların ¼'ünü tüketmedikleri

gözlenmiştir. AS alan bebeklerin enerji alımlarını henüz tam olarak anlayamamış mekanizmalarla kendilerinin kontrol altında tuttuğu düşünülmektedir (24).

Heining ve ark. (51) ilk bir yılda FM ile beslenenlerin daha fazla enerji aldığını ve ilk altı ayda protein alımlarının AS ile beslenenlerden %66-70 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Üç-dokuz ay arasında AS alanların kilo alımı ve VKİ'lerinin FM alanlara göre düşük olması AS ile beslenen bebekler için bir avantaj olmasına karşın FM ile beslenen bebeklere fonksiyonel açıdan hiçbir avantaj sağlamamaktadır.

Dewey ve ark. (52) başka bir çalışmada FM ile beslenen bebeklerin AS ile beslenenlere göre özellikle 9-15 ay arasında derialtı yağ dokularının ve 5-24 ay arasında vücut yağ yüzdelerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu farklılığın AS'deki düşük enerji alımına bağlı olduğunu ileri sürmüşler, ancak AS'deki lipid ve enerji konsantrasyonu ile bebeklerin vücut kitle indeksleri (VKİ) arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Sonuç olarak 12 ay veya daha uzun süre AS alan bebeklerin FM alanlara göre daha az kilolu olduğunu göstermişlerdir. Bu farklılıkta beslenemenin yanı sıra genetik ve intrauterin durumun da etkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Hayatın ilk iki yılında AS ve FM alan bebeklerin büyüme özellikleri birbirinden farklı olmasına rağmen, daha sonraları bu farkın devam edip etmediği tam olarak bilinmemektedir. Avrupa Büyüme Çalışma Grubu (*European Growth Study Group*) AS ile beslenen bebeklerin büyümelerinin 24. aydan sonra FM alan bebeklere benzediğini ve AS ile beslenen bebeklerin ilk iki yıl için özel büyüme eğrileri ile takip edilmesini önermiştir (6). Birkaç çalışmada doğumdan bir yaşa kadar olan VA ve boyu içeren z skorları karşılaştırıldığında AS alan bebeklerin FM alanlara göre z skorlarında yaşla belirgin düşme saptanmış, ancak bu farkın iki yaşında kaybolduğu görülmüştür (6,45,46).

Obezite çocuklarda görülme sıklığı giderek artan beslenme bozukluklarından biri olup, erişkin dönemdeki insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, solunum problemleri, major depresyon ve kanser gibi birçok hastalığın gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (53).

Formül mama ile beslenme ya da diğer ek besinlerin erken başlanması obezite riskini artırmaktadır. Bir çalışmada 15. haftadan önce ek gıdalara geçilen bebeklerin altı-on yaşlarına geldiklerinde daha kilolu oldukları gösterilmiştir (54,55).

Almanya’da yapılan bir çalışmada beş-altı yaş arasındaki çocuklarda obezite prevalansı hiç AS almayanlarda %4.5, iki aydan daha az AS alanlarda %2.3, 6-12 ay arası alanlarda %1.7 ve bir yıldan fazla alanlarda %0.8 olarak saptanmıştır (56). Benzer şekilde birkaç çalışmada da AS alan bebeklerde yaşamlarının ileri dönemlerinde FM alanlara göre obezite prevalansının daha düşük olduğu, AS alma süresinin artmasıyla bu prevalansın daha da azaldığı gösterilmiştir (57,58). Günümüzde AS ile beslenen bebeklerin ileri dönemde daha az obez oldukları görüşü hakim olup, bu konu üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir (59-61).

#### **2.4: Anne Sütündeki Obeziteye Karşı Koruyucu Faktörler**

Anne sütünde obeziteye karşı koruyucu birçok faktör bulunmuştur (62-64).

**a. Anne sütünün düşük protein ve enerji içeriği:** AS ile beslenen bebeklerin aldıkları enerji ve protein miktarı FM alan bebeklere göre daha düşüktür (14). Hayvan çalışmalarında, fetal ve postnatal dönemdeki protein kullanımının, hayatın daha sonraki dönemlerinde glukoz metabolizması ve VKİ düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (65). Agostini ve ark. (66) 6-24 aylık periyotta diyetin enerji içeriğinin ortalama %15 protein içermesi durumunda çocukların fazla kilolu olmaya eğilimli olduklarını bildirmişlerdir. Rolland ve ark. (68) da iki yaşında yüksek protein alımı ile sekiz yaşındaki VKİ ve CKK’leri arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar yüksek protein ve bununla ilişkili olarak yüksek IGF-1 düzeyinin çocuklarda erken dönemde obeziteye yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Deheeger ve ark. (69) da kalori içeriğinin hayatın erken döneminde VKİ’yi daha iyi belirlediğini bildirmişlerdir.

**b. Adiponektin:** Obezitede yağ dokusunda tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflatuar sitokinler artar. TNF- $\alpha$  insülin duyarlılığını azaltır, lipolizisi artırır, sonuçta insülin direnci ve dislipidemi gelişir (70-72). Adiponektin yağ dokusundan sentezlenen bir diğer sitokindir. Adiponektin TNF- $\alpha$ ’yı inhibe eder. Bu hormonun kanda yüksek miktarda bulunmasının obeziteyi ve obeziteyle ilişkili bazı hastalıkları engellediği kabul edilmektedir (73). AS’de de yüksek miktarda adiponektin bulunmaktadır. Bu nedenle adiponektinin AS ile beslenen bebekleri, ileri yaşamda fazla kilolu olma riskinden koruduğu düşünülmektedir (74,75).

**c. Yüksek insülin konsantrasyonu:** Bazı çalışmalarda FM ile beslenen bebeklerin, AS alanlara göre daha yüksek serum insülin konsantrasyonlarına sahip

olduğu gösterilmiştir. Lucas ve ark. (76) FM ile beslenen bebeklerde lösin, izolösin ve valin gibi aminoasitlerin (aa) daha yüksek olduğunu göstermişler ve buna bağlı olarak plazma insülin seviyelerinin yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yüksek insülin konsantrasyonlarının vücutta yağ depolanmasını arttırdığı ve yağ hücrelerinin daha erken gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir (76,77)

**d. Anne sütünün invitro olarak adiposit farklılaşmasını inhibe eden EGF ve TNF- $\alpha$  gibi biyoaktif faktörler içermesi (78,80).**

**e. Anne sütünde yüksek miktarda LCPUFA varlığı:** Düşük LCPUFA düzeylerinin insülin direnci gelişimi ve obezite için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (82,83). AS, LCPUFA'lar yönünden zengindir.

**f. Anne sütünde leptin varlığı:** Leptin AS'de yağ globülleri içinde olup, sütün tamamındaki konsantrasyonu, yağı alınmış sütteki konsantrasyonundan daha fazladır (84). Pastörizasyonun AS'deki leptin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bazı FM'ler, yağı alınmış ve pastörize sütlerden elde edildiği için daha az leptin içermekte veya hiç içermemektedir (85,86). Bunun FM ile beslenen bebeklerin daha kilolu olmasını açıklayabilecek faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir.

## **2.5: Beslenme Şekli ve Lipid Profili:**

Günümüzde erişkinlerin glukoz toleransları ve lipid profilleri ile bebekken aldıkları AS miktarı arasında sıkı bağlantılar bulunmuştur (1-3). AS'deki çeşitli büyüme ve biyoaktif faktörlerin lipid metabolizması üzerine etkileri oldukları düşünülmektedir (87). Daha önce yapılan çalışmalarda bir-beş ay arasında FM ile beslenen bebeklerin AS ile beslenenlere göre serum kolesterol düzeyleri daha düşük bulunmuştur (88,89).

Bebekler AS'deki yüksek yağ içeriğine adaptasyon göstererek kolesterol sentezini azaltır, oysa FM ile beslenenlerde bu baskılanma yoktur. Adapte FM'lerin yağ/enerji oranı AS'ye benzerdir, ancak FM içeriğinde araşidonik asit ve kolesterol miktarı düşük, linoleik asit gibi poliansature yağ miktarı yüksektir. Carlson ve ark. (90) yaşamın ilk yılında poliansature yağ asitlerinden zengin FM'ler ile beslenmenin monoansature yağ asitlerinden zengin FM'ler ve AS ile beslenmeye göre serum TK ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeylerini arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca AS ve oleik asitten zengin FM ile beslenenlerde yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve apolipoprotein A-I ve A-II düzeyinin

rölatif olarak, linoleik asitten zengin beslenenlere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Anne sütü ile beslenme FM ile beslenmeye göre LDL-C reseptör sayısında veya aktivitesinde artışa neden olmakta ve bu adolesan döneme doğru artmaktadır (91-93). AS ile beslenen adolesanlarda HDL-C/LDL-C oranı, apoA-I ve apoB yüksek saptanmış ve AS'nin ateroskleroza karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (94).

Kolesterol eklenmiş FM ile beslenen domuz yavrularında karaciğerde kolesterol sentez hızını belirleyen enzim olan *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase* aktivitesi AS ile beslenenlere göre yüksek olduğu gösterilmiştir. AS ile beslenen bebeklerin kolesterol düzeylerinin yüksek olmasının bu enzim aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (95). Demmers ve ark. (96) dördüncü ayda AS ve adapte FM ile beslenenlerde serum TK ve LDL-C düzeylerini standart FM ile beslenenlere göre, adapte FM ile beslenenlerde serum HDL-C düzeylerini AS ve standart FM ile beslenenlere göre yüksek bulmuşlar ve AS ve FM ile beslenen bebekelerin lipid profilleri ve kolesterol sentez oranı arasındaki farklılığın 18. ayda kaybolduğunu göstermişlerdir.

Wagner ve ark. (97) ise hayatın üçüncü ayında AS ve FM ile beslenen bebeklerde serum TK ve LDL-C düzeylerinin yüksek olduğunu; serum TG, HDL-C ve VLDL-C düzeylerinin ise farklı olmadığını saptamışlar, buna göre beslenme şeklinin ateroskleroz gelişme riskini etkilemediğini ileri sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada da AS veya FM ile beslenenlerde serum TG, TK, LDL-C, VLDL-C, HDL-C düzeylerinde fark olmadığı, ancak dört-altı yaşlarında kızlarda serum VLDL-C ve LDL-C düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (98,99).

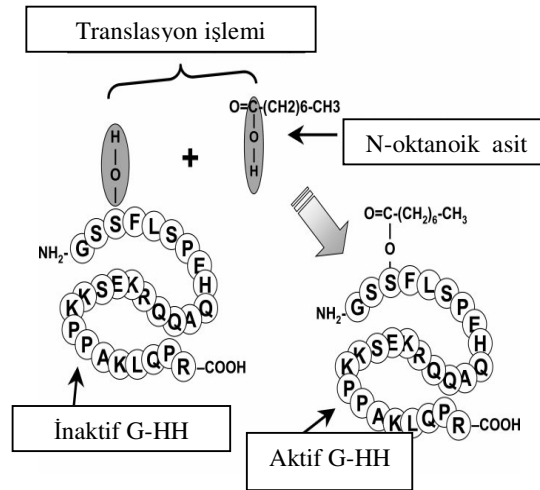
Bir çalışmada yaşamın ilk 10 gününde sadece FM ile beslenen bebeklerin, sadece AS ile beslenenlere göre erişkin dönemde serum LDL-C ve insülin düzeylerinin yüksek, HDL-C düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (99). Altı aydan daha uzun süre AS alanlarda serum TK düzeylerinin daha düşük olduğu ve tip 2 DM oranının %50 daha az olduğu bildirilmiştir (100,101).

## 2.6: Ghrelin

Ghrelin, 1999 yılında Kojima ve ark. (102) tarafından keşfedilmiş ve ismi gelişim anlamına gelen "ghre" ile salgılatma anlamına gelen "relın" sözcükleri birleştirilmesiyle türetilmiştir. Daha sonra "hunger hormone" (iştah hormonu) olarak

da adlandırılmıştır ve “Ghrelin Hunger Hormone” sözcüklerinin baş harfleri alınarak “G-HH” olarak kısaltılmıştır (103,104). G-HH, 28 aa’dan oluşan peptid yapıda bir hormundur. İnsanda G-HH geni (ob/ow geni) üçüncü kromozomda (3p25-26) bulunur. Moleküler ağırlığı yaklaşık 3315 daltondur (105). G-HH’nin yapı ve reseptör özellikleri açısından barsak motilitesini artıran gastrointestinal motilin peptidine benzediği bildirilmiştir (106,107).

İnsan G-HH’nin prekürsörü pre-pro-G-HH’dir ve bu molekül 117 aa içerir. Pre-pro-G-HH sekrete olmadan önce sitoplazmada enzimatik reaksiyona uğrar. Ana ürün olarak inaktif G-HH (iG-HH), ikinci ürün olarak glutamini olmayan 27 aa’dan oluşan des-gln-14 meydana gelir. iG-HH’nin N-terminal ucundaki üçüncü aa olan serine N-oktanoik asit eklenir ve açıl G-HH [aktif G-HH (aG-HH)] oluşur (Şekil 2.1). iG-HH, desaçıl G-HH olarak da bilinmektedir (108-110). iG-HH, dolaşımdaki total G-HH’nin (tG-HH) %80-90’ını oluşturmaktadır (111). tG-HH’nin yarı ömrü 9-27 dakika, aG-HH’nin ise 13-31 dakikadır (112). aG-HH’nin iştah ve BH salınımı üzerine; iG-HH’nin ise hücre çoğalması ve adipogenezis üzerine etkileri olduğu bildirilmektedir (113,114).

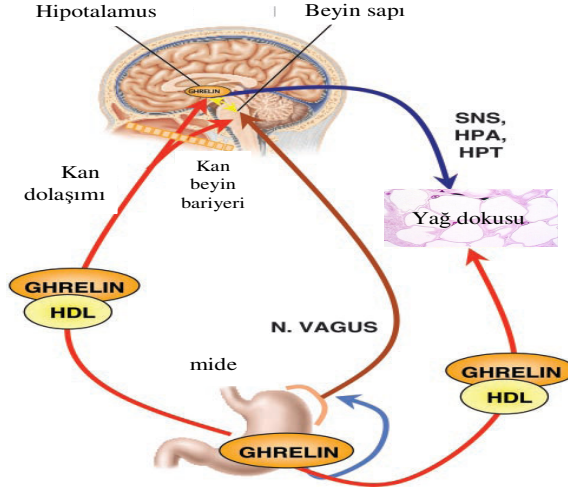


**Şekil 2.1: Aktif G-HH’nin oluşumu-**

**Van der Lely AJ ve ark. (115)’ndan alınmıştır.**

Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur. G-HH kanda HDL-C’ye ve bir kan esterazı olan paraoksanaza bağlanır. Muhtemelen paraoksanaz oktanyl grubunun bağlarını des-açılasyonla kırarak G-HH’yi inaktif

forma getirmektedir (102,108-110). aG-HH'nin Apo B, iG-HH ise Apo AI ile taşındığı gösterilmiştir (115, Şekil 2.2).



**Şekil 2.2: Dolaşımdaki G-HH'nin taşınması-**  
**Van der Lely AJ ve ark. (115)'ndan alınmıştır.**

Ghrelin asıl olarak midenin fundus mukozası oksintik bezleri içindeki X/A benzeri hücrelerde sentezlenmektedir (115). İntestinal sistemin G-HH derişimi duodenumdan kolona doğru azalmaktadır. Ayrıca G-HH'nin SSS, paratiroid bezler, tükrük bezleri, meme, böbrek, plasenta, pankreasın alfa hücreleri, akciğer ve nötrofiller, B ve T lenfositlerinde sentezlendiği, tükrüğün serumdan daha fazla G-HH içerdiği gösterilmiştir (102,108-110,115). G-HH mRNA ise hemen hemen tüm dokularda mevcuttur (118).

### 2.6.1: Ghrelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Ghrelinin salgılanması diurnal ve pulsatil özelliktedir. Dolaşımdaki G-HH seviyesi gün içinde açlık halinde yükselmekte, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Beslenmeden iki saat önce yaklaşık iki kat artmakta ve yemekten ortalama 90 dk (60-120 dk) sonra en düşük düzeylere inmektedir. Gün içinde en yüksek seviyesi gece 02:00-04:00 saatleri arasındadır (109,115,119-121). G-HH'nin diurnal ritmini aydınlık ve karanlığın etkilediği, kış mevsiminde düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (115,122).



### **Ghreltin-Büyüme Hormonu İlişkisi**

Ghreltinin BH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerinden biridir. G-HH midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşır BH salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını etkilemektedir. Birçok çalışmada G-HH'nin, insan ve hayvanlarda BH salınımını doz bağımlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (102,103,123,124). Bir çalışmada hipofizektomi yapılmış sıçanlarda bir ay sonra G-HH düzeylerinin üç kat yükseldiği, aynı sıçanlara BH verildiğinde G-HH düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (125). Hayvan çalışmalarında ekzojen BH'nin midedeki G-HH mRNA ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (126). İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise BH eksikliği olan hastalara, BH verilmesinin G-HH seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (127). Tüm bu çalışmalarda araştırmacılar BH'nin G-HH'yi gastrohipofizyal feedback mekanizma ile inhibe ettiğini ileri sürmüşlerdir (124-127).

Ghreltinin BH üzerine etki göstermesi için BH salgılatıcı reseptörler gereklidir. G-HH çok düşük dozda verilmiş olsa da büyüme hormonu stimüle edici hormon (BHS) ile birlikte verildiğinde sinerjistik etki gösterir. Fakat BH salgılatıcı reseptör antagonistleri sağlıklı kişilere verildiğinde BH düzeyi baskılanırken dolaşımdaki G-HH düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir (128,129).

Bir çalışmada vagus siniri kesildiğinde G-HH verilmesine rağmen BH salınımının aşırı derecede azaldığı gösterilmiş, bu nedenle G-HH'nin BH salgılatıcı özelliğinin vagus siniri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (130).

### **Ghreltinin Beslenme ve İştah Üzerine Etkileri**

Ghreltin, santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan oreksijenik nöropeptidlerden birisidir. G-HH'nin iştahın düzenlenmesinde etkili olduğu, BH salınımını incelemek üzere sağlıklı bireylere intravenöz (IV) G-HH verildiğinde açlık oluşmasıyla rastlantısal olarak saptanmıştır (123).

Hipotalamusta beslenme kontrol merkezi arkuat nükleus (ARC)'tur. Bu merkez, davranışsal ve metabolik yanıtları düzenleyen farklı hormonal sinyallerden bilgi alır ve yorumlar (131,132). ARC besin alımını uyaran (oreksijenik) ve baskılayan (oreksijenik olmayan) nöropeptidlerin hedef bölgesidir. Bu nöropeptidler Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.3: Besin alımı üzerine etkin olan nöropeptidler.**

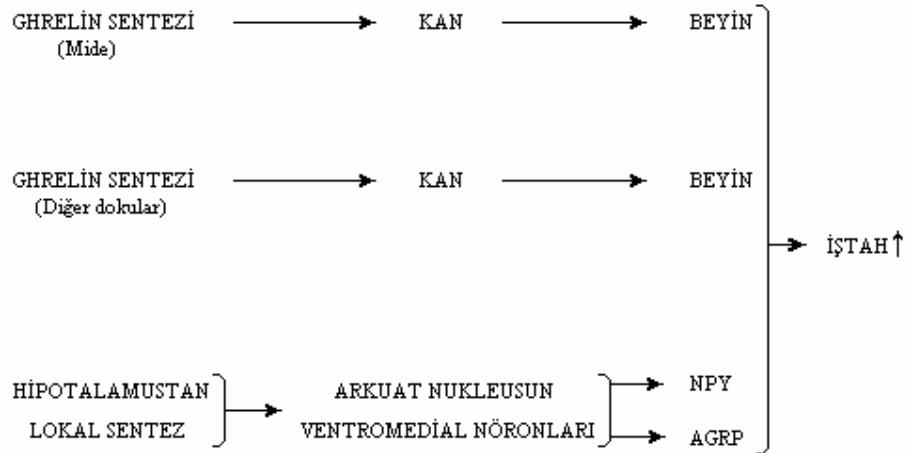
<i>Oreksijenik nöropeptidler</i>	<i>Oreksijenik olmayan nöropeptidler</i>
Nöropeptid Y	$\alpha$ -Melanosit stimüle edici hormon
Agouti-Related Peptide	Kortikotropin salgılatıcı hormon
Melanin konsantre edici hormon	Kolesistokinin
Galanin	Bombesin
Ghrelin	Somatostatin
Büyüme hormonu salgılatıcı hormon	Tirotropin salgılatıcı hormon
Oreksin A ve B	Kalsitonin-gene-related peptide
Norepinefrin	Nörotensin
$\beta$ -Endorfin	Nöromedin U
	Glukagon-like peptid-1, 2
	Serotonin
	Oksitosin
	Leptin

Ghrelinin iştah üzerine olan etkilerini santral ve periferik olarak üç yolla gösterdiği kabul edilmektedir (Şekil 2.3):

**1.** Ghrelin midede sentezlenerek kan dolaşımı ile ARC'ye ve beyin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşır ve iştahı etkiler (108,109).

**2.** Periferik olarak sentezlenen G-HH vagal afferent sinir uçlarını uyarır ve bu da BH üretimine neden olur ve vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarır (109,133). Vagus siniri kesildiğinde iştahın azaldığı gösterilmiştir (130).

**3.** Ghrelin hipotalamusta lokal olarak sentezlenir ve direk olarak ARC'deki iştah arttırıcı peptidler olan Nöropeptid Y (NPY)/Agouti-Related Peptide (AGRP) ve diğer hücreleri uyarır (133).



**Şekil 2.3: NPY, AGRP ve G-HH'nin iştah üzerine olan etkileri-**

**Aydın ve ark. (110)'dan alınmıştır.**

Öğünlerde mide ve diğer dokulardan G-HH salınımı arttığından tükürük ve kanda derişimi %70-80 oranında yükselmektedir (108-110). Dolayısıyla G-HH yemek yemeyi başlatırken kolesistokininin ise yemek yemeği sonlandırmaktadır. Ayrıca G-HH kolesistokini inhibe etmektedir (115,135).

Vücut ağırlığı ile G-HH arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada düşük kalorili diyet alanlarda, kansere bağlı kaşekside, kalp hastalarında ve anoreksia nevrozada açlık G-HH düzeyinin yüksek olduğu ve kilo alımı ile azaldığı bildirilmektedir (136-138). Buna göre G-HH'nin VA'nın ayarlanmasında uzun dönemde de etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür (139).

### **Ghrelinin Büyüme Üzerine Etkileri**

Ghrelinin 10. gebelik haftasından itibaren fetal dokularda, 20. gebelik haftasından sonra umbilikal venöz kanda bulunmaktadır (134,140,141). Gebeliğin son dönemlerinde G-HH, besin alımını uyararak yağ dokusunu, glukoz düzeylerini ve BH salınımını artırarak bebeği uterus dışındaki hayata hazırlamaktadır. Ekstrauterin hayatın başlangıcında BH, büyüme ve gelişme üzerinde etkilerini göstermeye başlar. Bazı çalışmalarda termde doğan bebeklerde G-HH seviyesinin antropometrik ölçümler ile negatif ilişki gösterdiği, fakat preterm bebeklerde herhangi bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (118,142).

*Small for gestational age* (SGA) olarak doğan bebeklerde genellikle postnatal BH hipersekresyonu görülür, böylece bu bebekler hızlı bir şekilde “*catch-up growth*” gerçekleştirirler (143,144). Bu bebeklerde G-HH konsantrasyonlarının daha fazla olduğu ve gebelik yaşının ilerlemesi ile bu farkın azaldığı gösterilmiştir. Bir çok çalışmada bu bebeklerin ne kadar SGA olursa G-HH düzeylerinin o kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (145-147). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bu durumun artmış metabolik gereksinimler sonucunda ortaya çıktığı veya G-HH'nin intrauterin malnütrisyona verilen fetal adaptasyon cevabında önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak başka bir çalışmada SGA doğan bebeklerde bir yaşında açlık serum G-HH düzeyleri ile doğumdan bir yaşa kadar alınan kilo ve boy uzaması arasında ilişki gösterilememiştir (148). Benzer şekilde Whatmore ve ark. (149) da G-HH ile boy uzaması arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir.

Ghrelinin birçok organ sistemi üzerine etkileri vardır (108,109). Bu etkiler Tablo 2.4'te özetlenmiştir (115).

**Tablo 2.4: Ghrelinin insan ve diğer memelilerdeki etkileri.**

Büyüme hormonu ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon ekspresyonunu uyarır	Kardiyak outputu artırır, afterloadu azaltır, kardiyomyositlerin apoptozisini azaltır
NPY ve AGRP ekspresyonunu artırır İştahı uyarır, yiyecek alımını artırır	Ortalama arter basıncını azaltarak vazodilatasyonu sağlar
Uyku ve davranışı düzenler	Pankreasta ekzokrin-endokrin fonksiyonları ve glukoz seviyelerini düzenler. İnsülin sekresyonunu düzenler, glukagon salınımını uyarır
ACTH, kortizol, antidiüretik hormon, prolaktin, aldosteron, epinefrin salınımını uyarır	Hepatoma hücrelerinde glukoneogenezisi artırır
Yağ asit oksidasyonunu (lipolizisi) azaltır, adipogenezini stimüle eder ve kilo alımını sağlar	Antiproliferatif etkileriyle kanser hücrelerinde çoğalmayı azaltır
Vücut ısısını azaltır	Kemik mineralizasyonunu ve osteoblastik aktiviteyi artırır
Gastrik motiliteyi ve gastrik asit üretimini artırır	

### 2.6.2: Ghrelin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Ghrelinin salınımı üzerine etkili olan birçok faktör saptanmıştır.

**Yaş:** Fetüs ve yenidoğanlarda plazma G-HH düzeyleri ile gestasyonel yaş pozitif ilişki göstermektedir (150,151). Bazı çalışmalarda hayatın ilk iki yılında G-HH düzeylerinin diğer yaşlara göre daha yüksek olduğu, başka çalışmalarda ise prepubertal dönemde G-HH'nin daha yüksek olduğu ve yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (146,149,152,153). Erişkin bireylerde yapılan çalışmalarda ise yaş ile G-HH arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (154,155). Yapılan çalışmalar sonucunda yaşın G-HH üzerine bağımsız bir faktör olup olmadığı netlik kazanmamıştır (121,156)

**Cinsiyet:** Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda plazma G-HH düzeylerinin kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (157,158). Başka bir çalışmada da kadınlarda plazma G-HH seviyeleri yüksek bulunmuş, fakat VKİ arasındaki farklılık giderildiğinde bu bulgu önemini yitirmiştir (121). Bazı araştırmacılar ise cinsler arasında farklılık gösterememişlerdir (156,159,160). Sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada, prepubertal dönemde serum G-HH düzeyleri, pubertal dönemdeki çocuklara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu bilgilerle serum G-HH düzeylerinin, yaş ve pubertal evre ile negatif ilişki gösterdiği ileri sürülmüştür (149,155).

**Açlık:** Endojen G-HH düzeyleri kısa ve uzun süreli gıda alımından etkilenmektedir (121). Birçok hayvan ve insan çalışmasında açlıkta G-HH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (109,161). Ariyasu ve ark. (162) sağlıklı bireylerde 12 saatlik açlık sonrası plazma G-HH aktivitesinin %31 oranında arttığını, beslenmeden sonra %22 azaldığını göstermişlerdir. Ratlarda yapılan bir çalışmada açlıkta G-HH düzeylerinin artmasının BH düzeylerindeki artışa bağlı olduğu ileri sürülmüştür (108). Wren ve ark. (103) sağlıklı erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada G-HH infüzyonunun arttırılması ile beraber doz bağımlı olarak BH sekresyonunun ve kalori alımının arttığını göstermişlerdir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda G-HH'nin iştahı uyarıcı etkisinin BH'den bağımsız olduğunu öne sürülmüştür (163-165).

**Glukoz:** Gıda alımı sonrasında G-HH seviyesinin midenin herhangi bir şeyle dolup gerilmesinden çok midenin kimyasal olarak uyarılmasına bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (166). Bu kimyasal uyarılardan biri glukozdur. Obez ratlarda insülin ile

uyarılmış hipogliseminin G-HH sekresyonunu stimüle ettiği görülmüştür (167). İnsan ve hayvan çalışmalarında oral veya IV glukoz verilmesinden sonra G-HH sekresyonunun inhibe olduğu gösterilmiştir (166,168). Cummings ve ark. (120) yemekten yaklaşık bir saat sonra G-HH miktarının düşmesinin insülin seviyesinin resiprokal olarak artmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ratlarda öglisemik hiperinsülinemik durumda G-HH seviyesinde bazal seviyeye göre anlamlı derecede azalma saptanmış ayrıca açlık glukoz ve insülin seviyesi ile G-HH arasında negatif ilişki gösterilmiştir (168).

**Diyet:** Diyet kompozisyonu da G-HH düzeylerini etkilemektedir. Farelerde yüksek yağlı diyetin düşük yağlı diyetle göre midede G-HH ekspresyonunu daha çok azalttığı gösterilmiştir (169). Bu durumun diyetle ilgili obeziteyi önleyici bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Başka bir çalışmada diyetle ilgili yağ kısıtlamasının G-HH'yi arttırdığı bildirilmiştir (170). İnsanlarda yüksek karbohidratlı diyetin yağlı diyetle göre G-HH seviyesinde daha büyük oranda bir düşme meydana getirdiği görülmüştür (171). Obez ve zayıf bireylerde yapılan bir çalışmada da yüksek karbohidratlı diyetin aG-HH düzeylerini baskılamakta, yüksek yağlı diyetin bir değişiklik meydana getirmediği gösterilmiştir (172).

Ghrelin salınımını arttıran ve azaltan başlıca durumlar Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

**Tablo 2.5: Ghrelin salınımını arttıran ve azaltan faktörler.**

<i>Arttıranlar</i>	<i>Azaltanlar</i>
Açlık ve düşük vücut kitle indeksi	Besin alımı ve yüksek vücut kitle indeksi
Düşük proteinli diyet	Yüksek yağlı diyet
Büyüme hormonu salgılatıcı hormon	Leptin
Tiroid hormonları	Glukoz / yüksek karbohidrat
Testosteron	İnsülin
Parasempatik aktivite	Somatostatin
Interlökin-1 $\beta$	Büyüme hormonu

## 2.7: Leptin

Leptin ilk defa Zhang ve ark. (173) tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır. Adını Yunanca leptos (ince) sözcüğünden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aa içeren protein yapısında bir hormondur. Leptin geni (ob geni) insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.3) bulunur. Molekül ağırlığı 16 kDa'dır (173,174).

Leptin vücutta başlıca yağ dokusundan yağ hücre sayısı ve büyüklüğü oranında sentezlenmektedir (175,176). Diğer üretim yerleri; mide fundus epitel, meme epitel hücreleri, plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, kas hücreleri ve koryokarsinoma hücreleridir (177-180).

Leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. OB-Rb reseptörleri sinyal iletim kapasitesine sahiptirler ve en çok ARC'de bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda bulunmaktadır (181). SSS'deki bu reseptörler aracılığı ile besin alımı ve VA'nın regülasyonunu sağlar (182).

Leptinin salınımı birçok faktörle düzenlenmektedir. Glukokortikoid, östrojen ve insülin invitro olarak leptin sekresyonunu uyarırken,  $\beta_3$  adrenerjik reseptör agonistleri inhibe ederler (183-185). Ayrıca soğuk ve açlık leptin sekresyonu azaltır (186,187). Leptin üretimini azaltan ve arttıran değişik faktörler Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 2.6: Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler.**

Arttıranlar	Azaltanlar
Besin alımı	Açlık
Ateş	Soğuk, kış mevsimi
Glukokortikoid	Egzersiz
Deksametazon	Noradrenalin
Östrojen	Testosteron
İnsülin	
TNF- $\alpha$	

Leptin dolaşıma salındıktan sonra plazmada serbest ve bağlı formda bulunur. Aktif formu serbest olan kısmıdır. Bağlı formu dolaşımdaki leptin bağlayıcı proteinlere bağlanmıştır ve plazmadaki düzeyi değişkenlik göstermektedir (188,189). Bağlayıcı proteinin, leptin reseptörünün eriyebilir formu (sOB-R) olduğu varsayılmaktadır (188). sOB-R düzeyi leptin bağlanma kapasitesini gösterir ve periferik leptin direnci gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (190,191).

Leptinin SSS'ye transportunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İnsanlarda ve farelerde beyinde kapiller endotelde ve küçük damarlarda aktif transportla alındığı gösterilmiştir. Spesifik reseptörlerine bağlanarak kan beyin bariyerini geçmesi başlıca hipotalamusta olur. Deneysel çalışmalarda bazı durumlarda leptinin kan beyin bariyerini geçtikten sonra etkisini ortaya koyduğu gösterilmiştir. Leptin intraserebroventriküler verildiğinde besin alımını azaltırken IV verildiğinde bu etki daha az görülmektedir. Enerji harcanması üzerine olan etkisi leptinin uygulanma şekli ile ilişkili değildir (192). Periferik leptinin beyin omurilik sıvısına (BOS) geçiş hızı ve miktarı obezite için sınırlayıcı bir faktör olabilir (193).

İnsanlarda leptinin yarılanma ömrü yaklaşık 75 dakikadır. Sabah 10:30 civarında en düşük düzeyde iken, gece 22:00 ile 03:00 (ortalama 01:20) arasında pik yapar. Leptinin salgılanışı diurnal ritimde ve pulsatil vasıftadır (194,195). Pulsatil salınımı 24 saatte ortalama 3.6 kez olmakta ve öğünlerden iki-üç saat sonrasına rastlamaktadır (195,196). Diurnal salınımından uykunun indüklediği serum insülin, glukoz ve BH'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir (196). Leptinin pik yapması erkeklerde kadınlardan, obez olmayanlarda da obezlerden daha yüksektir (195). Ayrıca leptinin mevsimsel değişiklikler de gösterdiği bildirilmiştir. Kış ve ilkbaharda leptin düzeyi artmaktadır (197).

Yenidoğan bebeklerin gebelik haftası ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur (198,199). Kord kanı leptin düzeylerinin kız bebeklerde daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (200-202). Tome ve ark. (203) kız bebeklerin plasentalarının erkek bebeklerin plasentalarına göre daha ağır olduğunu ve bu durumun kızlardaki leptin düzeyinin yüksek olmasını sağladığını bildirmişlerdir. Buna göre leptin düzeylerinde doğumdan önce bile cinsiyetler arasında farklılık olduğu ileri sürülmüştür (204). Ayrıca birçok çalışmada da prepubertal dönemde kızlarda serum leptin düzeylerinin erkeklerinkinden daha



yüksek olduğu bildirilmiştir (205-207). Bu fark yaşamın ileri dönemlerinde artarak devam etmektedir. Serum leptin düzeyleri erişkin kadınlarda da erkeklere oranla daha yüksektir (208-209). Östrodiolün leptin düzeylerini artırdığı, testosteronun ise inhibe ettiği gösterilmiştir (210). Nader ve ark. (211) ise leptin üzerine testosteron veya östrojenin bir etkisi olmadığını öne sürmüşlerdir. Tüm bunlara rağmen erkek ve kız cinsiyet arasında serum leptin düzeylerinin neden farklı olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, hipotalamus üzerine etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir. Leptin beyine vücut yağ depoları hakkında bilgi taşır. Vücut yağ içeriği ve leptin konsantrasyonları arasında belirgin ilişki vardır. Yağ hücreleri sayıca ve hacimce arttığında *ob* geni leptin üretmeye başlayıp dolaşıma vermektedir. Leptin SSS'ye girdikten sonra başlıca hipotalamusta bulunan spesifik reseptörlerine bağlanır ve enerji denge yolunu aktive eder. Leptinin artması besin alımının azalmasına yol açar, metabolik hızı arttırarak ısı üretimi yoluyla enerji harcanmasını sağlar. Hipotalamusta ventromedial nükleusun beslenme davranışının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve leptinin hedef merkezi olduğu düşünülmektedir. Leptinin azalması ise yağ hücrelerinde depolanmayı artırır (174,193).

Cilt altı yağ dokusu, visseral yağ dokusuna göre daha fazla *ob* mRNA içerir ve bu nedenle iki-üç kat daha fazla leptin sentezler. Çocuklarda ve erişkinlerde cilt altı yağ dokusu, total vücut yağ kitlesinden bağımsız şekilde CKK ile serum leptin düzeyleri arasında kuvvetli pozitif, abdominal yağlanma ile negatif ilişki saptanmıştır (208). Vücut yağ kitlesi dikkate alındığında prepubertal dönemdeki çocuklarda erişkinlere göre serum leptin düzeyleri daha yüksektir. Bunun puberte dönemindeki pozitif enerji ihtiyaçları için relatif bir leptin direncinin gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (212).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda leptinin üreme, glukoz dengesi, insülin duyarlılığının düzenlenmesi gibi metabolik, endokrin fonksiyonlarda, immünite, inflamasyon, hematopoez, kemik mineralizasyonu, beyin gelişimi, anjiogenez ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde de düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir (213,214).

### 2.7.1: Leptinin Büyüme Hormonu Salınımındaki Rolü

Leptinin erken fetal dönemde BH sekresyonunu arttırdığı, ancak gebeliğin sonlarına doğru bu etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (215). Bununla birlikte farelerde uzun süreli açlığın BH salınımını baskıladığı, intraserebroventriküler olarak leptin verildiğinde ise bu baskılanmanın ortadan kalktığı gösterilmiştir (216). Bir çalışmada da invitro olarak leptinin hem bazal hem de BSHH ile uyarılan BH salınımını arttırdığı bildirilmiştir (217). BH'nin sadece visseral leptin düzeyini azalttığı, subkutan yağ dokusuna etkisi olmadığı gösterilmiştir (218). Ayrıca leptin direnci bulunan obez ratlarda yapılan bir çalışmada, ratlarda ekzojen rekombinant insan BH uygulanmış ve yağ dokularındaki leptin mRNA'sında anlamlı bir azalma saptanmıştır (219). Leptin ve BH arasındaki bu ilişkilerin nedeni çok açık değildir. Ancak BH'nin insülin sekresyonunu ve lipogenezisi artırarak leptini arttırdığı ayrıca leptin gen ekspresyonunu regüle ettiği ileri sürülmüştür (220).

### 2.7.2: Leptinin Diyet İçeriği ile İlişkisi

Leptin, birçok hipofizer hormon ve besin alımının regülasyonunda rol oynayan peptidleri düzenler (181). NPY'nin ARC'den salınımını ve ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca melanosit stimüle edici hormon yapımını uyararak besin alımının azalmasına, sempatik tonusun ve enerji harcanmasının artmasına neden olur. Besinlerin alım zamanı serum leptin düzeylerini etkiler. 12 saatten fazla süren açlıkta serum leptin düzeylerinin azaldığı, aşırı beslenme sonrasında ise arttığı görülmüştür (221). Erişkinlerde leptin seviyesinin açlığa yavaş bir şekilde cevap verdiği ve 12-14 saatten sonra azalmaya başladığı gösterilmiştir (222).

Serum leptin düzeylerinin diyet içeriği ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Karbohidrat içeriği yüksek ve yağ içeriği düşük diyetlerin serum leptin düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (223, 224). Çalışmalarda çocuklukla yüksek yağlı diyetin serum leptin seviyesini arttırdığı bildirilmekle birlikte azalttığı veya değiştirmediyini gösteren çalışmalar da vardır (225-227). Yüksek yağlı diyet ile beslenen ratların sütünde düşük yağlı diyet alanlara göre yağ ve leptin düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (228).

Bir çalışmada artmış serum glukoz ve lipid konsantrasyonlarının yağ dokusu ve daha az oranda da kas dokusunda leptin sentezini arttırdığı gösterilmiştir (229). Artmış kas leptin düzeylerinin otokrin mekanizmalar ile enerji harcanmasını

başlatırken, yağ dokusunda artmış leptin düzeylerinin hipotalamik merkezleri uyarak gıda alımını azalttığı ileri sürülmüştür (230).

### 2.7.3: Leptinin Büyüme Üzerine Etkileri

Leptin plasenta ve fetal dokularda üretilmektedir (231,232). Gestasyonun 18. haftasında umbilikal kord kanında tespit edilmekte, 34. haftadan sonra artmaya başlamakta ve gebeliğin sonuna doğru dramatik şekilde artış göstermektedir (233). Leptinin intrauterin dönemde muhtemel rolü vücut yağı ve ağırlığını düzenlemek, lenfopoez ve hematopoezi uyarmaktır (234). Leptin düzeyi termde doğum ağırlığı ile pozitif ilişkilidir (235). Clapp ve Kiess (236) kord kanındaki leptin düzeylerinin neonatal yağ miktarı ile doğum ağırlığından daha fazla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. *Large for gestational age* (LGA)'lı bebekler *appropriate for gestational age* (AGA)'lılara göre, AGA'lı olanlar da SGA'lı bebeklere göre daha yüksek leptin düzeyine sahiptirler (233,235).

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) olan bebekler özellikle ilk bir yılda “*catch up growth*” yapmakta ve %90 oranında ağırlık ve boyları normal düzeye ulaşmaktadır. IUGG ile doğan bebeklerin serum leptin düzeyleri normal olanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak IUGG olan bebeklerde serum leptin düzeyleri birinci yılın sonunda cinsiyet ve VKİ'den bağımsız olarak, doğum ağırlığı normal olanlara göre daha yüksek bulunmuş, ikinci yılın sonunda ise bu farklılık ortadan kalkmıştır. Araştırmacılar bu durumun pozitif enerji dengesi için leptin direnci gelişmesine ve leptin direncinin bu bebeklerde “*catch up growth*” için adaptif bir süreç olmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu bebeklerdeki yağ dokusunda ilk bir yılda hızlı artışın leptin sentez ve salınımindaki düzenleyici mekanizmaların duyarlılığını bozmasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (237). Bir çalışmada serum leptin düzeyleri ile doğumdan sonra kilo alımı arasında negatif ilişki saptanmış, böylece yenidoğan dönemindeki leptin düzeylerinin bebeklik dönemindeki kilo alımının önceden tahmin edilmesine olanak sağlayabileceği öne sürülmüştür (238).

### 2.8: Leptin, Ghrelin ve Obezite

İlk olarak 1997 yılında erken başlangıçlı ve şiddetli obezitesi olan Pakistan kökenli iki kuzende konjenital leptin eksikliği saptanmıştır. Nadir olarak obez

ailelerde leptin üretiminde yokluk veya obez bireylerin %5'inde leptin düzeyi düşük bulunmuştur (239,240). Leptin geninde mutasyonu olan ob/ob fareler ile leptin reseptörü taşımayan db/db fareler düşük leptin düzeyine sahiptir (241). Ob geninde mutasyon oluşturulan ob/ob farelerde obezite, hiperfaji, hipotermi, sterilite geliştiği gözlenmiş, enerji kullanımı ve fizik aktivitede ise azalma olduğu saptanmıştır. Leptin defektif insanlar hiperfajiktir. Konjenital olarak leptini eksik 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 (239,240).

Leptin düzeylerinin obezlerde obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Obez insanların büyük çoğunluğunda yağ kitlesinin fazlalılığı ile artmış leptin düzeyleri arasında pozitif ilişkinin saptanması, insanda obezitenin “leptin direnci” ile oluştuğunu düşündürmektedir. Obezlerde leptinin beyne taşınma kapasitesinin ve BOS/plazma leptin oranının sağlıklı gruba göre düşük olduğu saptanmıştır. Leptin direncinde bu mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serum leptin düzeyinin 25-30 ng/dl düzeyindeki eşik değerinin üzerinde leptin direnci gelişmektedir (242). BOS'taki leptin konsantrasyonunun plazma leptin konsantrasyonu ve VKİ ile ilişkili olarak yüksek bulunması, obezlerde leptinin hipotalamusu ancak daha yüksek düzeylere çıkararak etkileyebileceği şeklinde açıklanmaktadır.

Son zamanlarda obez kişilerde G-HH geni olan Ob/Ow geninde bazı mutasyonlar gösterilmiştir (243,244). Erken başlangıçlı obezitede Leu72Met mutasyonu gösterilmiştir (245). Ob/Ow geninde mutasyonu olanlarda normal kilolu olanlara göre hem tG-HH hem de aG-HH düzeyinde azalma saptanmış; Leu72Met mutasyonu olanların Leu72Leu mutasyonu olanlara göre IGF-1 düzeylerinin ve VKİ'lerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (155). Arg51Gln mutasyonu olanlarda ise G-HH seviyeleri daha düşük bulunmuş ve bu kişilerde hipertansiyon ve tip 2 DM riskinin arttığı gösterilmiştir. 51Gln'nin IGF'nin taşınmasında rolü olduğu ve Arg51Gln mutasyonu olanlarda IGF-1 ve BH'nin düşük olması ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür (244).

Obez bireylerde BH ve G-HH seviyeleri düşüktür. Obezitede düşük G-HH seviyesi muhtemelen BH sekresyonu azalması ve yiyecek tüketiminin azalmasına

bağlıdır (246,247). Ancak birçok araştırmacı bu iki hormon arasında hiçbir ilişki olmadığını da rapor etmiştir (159,248,249). Obez bireylerde G-HH düzeylerinin düşük olması nedeniyle, bu bireylerdeki kilo alımının G-HH'den bağımsız olabileceği ileri sürülmektedir (148).

Obezlerde G-HH'nin diurnal ritmi, yemeklerden önce ve sonraki dalgalanmaları bozulmuş; postprandial insülin ve diurnal leptin siklusu ise korunmuştur (250). Açlıkta leptin düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha hızlı azalmaktadır. Bu durumun, kadınlarda kilo verdikten sonra obezitenin tekrarlama oranının erkeklere göre daha yüksek olmasının nedeni olduğu ileri sürülmüştür (249).

İnsanlarda, G-HH düzeyleri obezite yanında akut kalori alımı gibi pozitif enerji dengesinin olduğu durumlarda azalırken, açlık ve anoreksia nevroza gibi durumlarda artmaktadır (146, 249, 251). Bu nedenle G-HH'nin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu düşünülmektedir. G-HH'deki bu değişikliklerin obezlerde pozitif enerji dengesine, anoreksia nevroza da ise uzamış yiyecek kısıtlamasına sekonder olarak gelişen fizyolojik adaptasyonun bir parçası olduğu düşünülmektedir. Obez bireyler kilo verdiklerinde G-HH düzeyi yükselir, anoreksia nevrozalı hastalar ise kilo aldıklarında G-HH düzeyi azalır (146). Sağlıklı obez olmayan kişilerde açlıkta G-HH ve BH'nin diurnal olarak hızla yükseldiği gösterilmiştir (162). Obez kişilerde yemek öncesi ve sonrasında G-HH düzeylerindeki değişikliğin normal bireylere nazaran daha az olduğu; aG-HH'de ise değişiklik olmadığı görülmüştür (108,109,249,253). Ayrıca obez kişilerde leptinin pulsalar halindeki salınım amplitüdü de yüksektir (254).

Birçok çalışmada yemekten 15-30 dk sonra leptin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (224,249). English ve ark. (249) G-HH düzeyinin de yemekten 30 dk sonra azalmaya başladığını göstermişlerdir. Concidin ve ark. (176) günlük enerjileri 800 kkal azaltılan bireylerde %10'luk kilo kaybı sağlandıktan sonra leptin düzeylerinin azaldığını, G-HH düzeylerinin arttığını saptamışlardır (257).

İnsülin direnci olan kişilerde plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyinin artmasına bağlı olarak tromboz gelişme riski artar (255). Ikezaki ve ark. (160) obez çocuk ve adölesanlarda plazma leptin düzeyi ile PAI-1 ve açlık insülin düzeyi arasında pozitif ilişki olduğunu, PAI-1'inde VKİ ile pozitif, G-HH düzeyleri ve *homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR) ile negatif ilişkili

olduğunu göstermişlerdir. Obez kişilerde G-HH sekresyonunun azalmasının; PAI-1 ve leptin düzeylerinin artması ve insülin direncine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Prader-Willi sendromunda (PWS) erken başlangıçlı obezite, hipotoni, hiperfaji vardır. Primer obezitede G-HH seviyesi düşük olmasına rağmen PWS'li hastalarda G-HH düzeyleri yüksektir. Bu nedenle altta yatan başka mekanizmaların olduğu düşünülmektedir (256).

Son yıllarda özellikle kardiyovasküler komplikasyonları nedeniyle obeziteye bağlı ölümler yaygınlaşmıştır. Obeziteyi önlemede alınan fazla enerjinin kısıtlanması ve enerji harcanmasının artırılması yanında bazı ilaçlar da kullanılmaktadır. Günümüzde obezitede G-HH aşısının kullanımı gündemdedir. Fareler için üretilen G-HH antagonisti aşıların uygulanması başarılı olmuştur. Uygulanan bu aşı, kan dolaşımı yoluyla beyne açlık sinyali yollayan G-HH hormonunun SSS'ye ulaşmasını engelleyerek kilo almayı engellemektedir. Obez insanlarda da başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir (258).

## 2.9: Ghrelin ve Leptin İlişkisi

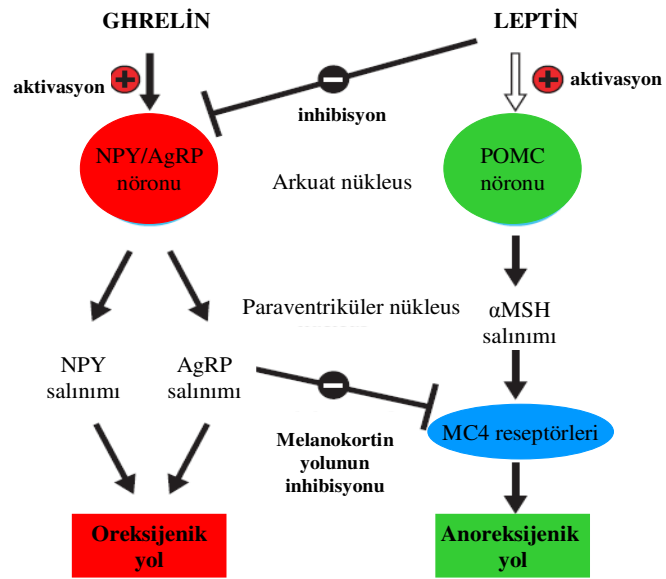
İnsanlardaki leptin ve G-HH arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile G-HH/leptin konsantrasyonları feedback mekanizması ile kontrol edilir. Enerji metabolizması da bu yolla düzenlenmeye çalışılır. Gıda kısıtlaması leptin düzeylerini azaltmakta bu da G-HH'nin NPY düzeyini arttırarak iştahın artmasına neden olmaktadır. Rat hipotalamusunda leptin gen ekspresyonunun dolaşımdaki G-HH mRNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (259).

Barozzoni ve ark. (260) üç grup fare üzerindeki yapmış oldukları çalışmada, periferal yoldan ilk gruba subkutan leptin, ikinci gruba serum fizyolojik vermişler ve enerji kısıtlaması uygulamışlar, üçüncü gruba ise istediğini yeme hakkı tanımışlar; ikinci grup farelerde insülin düzeyleri azalırken G-HH düzeylerinin arttığını, birinci grupta üçüncü gruba göre leptin düzeylerinin yüksek, G-HH ve insülin düzeylerinin düşük olduğunu ve kilo kaybı geliştiğini saptamışlardır. Kalori kısıtlaması yapılan grupta G-HH yüksek saptanmış ve G-HH düzeyleri ile VA arasında negatif ilişki gösterilmiş, ancak leptin verilen grupta herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada periferal leptin verilmesiyle G-HH düzeylerinin azaldığı ve leptindeki hafif miktarda artışın tokluk yaratırken, bunun yalnızca hipotalamustaki etkisi ile

değil aynı zamanda direkt gastrointestinal sistem yolu ile oluştuğu ileri sürülmüştür. Açlık sırasında G-HH düzeyinin artması ve leptin düzeyinin azalması güçlü iştah açıcı etkiyi ortaya çıkarmaktadır (221,253).

Bagnasco ve ark. (261) ise farelerin hipotalamusuna leptin kodlayan virüsler enjekte etmişler ve G-HH'nin arttığını ancak gıda alımının ve VA'nın artmadığını bunun tersine leptin düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca açlıkta G-HH ve leptin birlikte salınır, G-HH'nin pulsatil salınımı artarken leptin sekresyonu azalır. Artan leptin düzeylerinin, NPY üzerindeki leptin direncini artırarak G-HH'nin iştah arttırıcı etkilerini önlediği, sonuç olarak santral veya periferik leptinin G-HH düzeyleri üzerine farklı düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.4).

Birçok çalışmada ratlarda, yenidoğanlarda, sağlıklı, anorektik veya obez kişilerde leptin ve G-HH arasında negatif ilişki gösterilmiştir (108,146,149,159,262). Obez kişilerde yüksek leptin ve düşük G-HH düzeyleri saptanırken, açlık sonucu kilo kaybı olan kişilerde ise tersi söz konusudur (146). Açlık serum G-HH düzeyleri ile vücut yağ kitlesi arasında negatif ilişki saptanmıştır (108,251). Obezitede, artmış leptin ve insülin sonucunda obeziteye fizyolojik bir adaptasyonun parçası olarak G-HH düzeyinin düştüğü düşünülmektedir. Ancak bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (121,160).



Şekil 2.4: Ghrelin ve Leptinin iştah üzerine etkileri.

Ghrelin ve leptinin etkileri Tablo 2.7’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.7: Ghrelinin ve leptinin etkileri.**

<i>Ghrelin</i>	
Adrenokortikotropik hormon ve kortizolü artırır	Karbonhidrat metabolizmasını artırır/azaltır
Açlık hissini artırır	Kemik oluşumunu artırır
Arteriyel basıncı azaltır	Ateroskleroz gelişimini azaltır
Büyüme hormonunu artırır	Parasempatik aktiviteyi artırır
Gastrik asiti artırır	Plasental ve fetal büyümeyi artırır
Gastrik boşalmayı artırır	Prolaktini artırır
Gastrik hareketi artırır	Hücre proliferasyonunu artırır/azaltır
Gastrik turnoverı artırır	Psikiyatrik bozukluklar
Gıda alımını artırır	Tümör büyümesi artırır
Isı regülasyonunu azaltır	Uykuyu artırır
İmmün fonksiyonu artırır	Yağ dokusunu artırır
İnsülini artırır veya azaltır	Yağ oksidasyonunu azaltır
İştahı artırır	Vazodilatasyonu artırır
Kalp hızını (inotropik) artırır	Vücut ağırlığını artırır
Kan glukozunu artırır	
<i>Leptin</i>	
Doygunluk hissini artırır	Plasental ve fetal büyümeyi artırır
Antiinflamatuvar rolü vardır	Sempatik aktiviteyi artırır
Apoptozis	T hücre popülasyonunu artırır
Arteriyel basıncı artırır	Yağ dokusunu azaltır
Gıda alımını artırır/azaltır	Yağ oksidasyonunu artırır
Vücut ağırlığını azaltır	Vasküler endotelial disfonksiyonu artırır

### 2.10: İnsülin

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki  $\beta$  hücrelerinde üretilir. Aktif insülin 51 aa’dan oluşmuş polipeptid yapıda bir hormondur. Moleküler ağırlığı 5808 daltondur. İnsülin esas olarak karbohidrat metabolizmasını düzenler (263,264). Diğer etkileri Tablo 2.8’de özetlenmiştir.



**Tablo 2.8: İnsülinin Etkileri.**

<b>Genel metabolizma üzerine</b>
Glukozun kas ve yağ hücrelerine alınması sağlar
DNA replikasyonu ve protein sentezinde artış sağlar
Birçok enzimin aktivitesinin değiştirir
<b>Hücresel düzeyde</b>
Karaciğer ve kas hücrelerinde glikojen sentezini artırır
Glukoneogenezi azaltır
Yağ asitlerinin sentezini artırır
Yağ asitlerinin esterifikasyonunu artırır
Proteinolizisi azaltır
Lipolizi azaltır, lipogenezisi artırır
Hücre içine aminoasit alımını artırır
Hücre içine potasyum alımını artırır

### 2.11: İnsülin, Leptin ve Ghrelin İlişkisi

Son yıllarda leptin ve insülin arasında saptanan ilişki nedeniyle insülin ve leptinin rol aldığı “adipoinsüliner yolak” üzerinde durulmaktadır. Leptinin insülin üzerine genellikle inhibitör etkisi olmaktadır. Bu etkinin sempatik sinir sistem aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (265). İnsülin lipogenezisi artırır ve adipojenik genlerin aktivasyonunu sağlar (266). Ayrıca yağ dokusunda lipolizi inhibe etmekte ve plazmada serbest yağ asitlerini azaltmaktadır (265). Dolayısıyla insülin vücut yağ kitlesini arttırmakta bu da leptinin sentez ve salınımını uyarmaktadır. Bu ilişkinin mekanizması çok açık değildir. Ancak insülinin leptin üretimini indirekt olarak yağ dokusu üzerine etkileri aracılığıyla veya direkt olarak pankreas  $\beta$  hücrelerine etkileri aracılığıyla insülin salınımını baskıladığını ileri süren araştırmacılar vardır. Serum leptin ve insülin düzeyleri arasındaki pozitif ilişki varlığını bildiren birçok çalışmaya karşılık negatif ilişki olduğunu veya herhangi bir ilişki olmadığını bildiren yayınlar da vardır (207,267,268).

Ghrelinin pankreasta gösterilmesi metabolik olaylar üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. G-HH direkt olarak glikojenolizisi stimüle eder ve muhtemelen glikojenoliz üzerinde insülinin inhibitör etkilerini bloke eder (115,247,269). İnsülin düzeyinde fizyolojik sınırlardaki değişiklikler, plazma G-HH düzeyinde hızlı

değişikliklere yol açmaktadır. İnsülin direkt olarak G-HH sekrete eden hücreleri etkileyerek veya diğer humoral ve nöral mekanizmaları etkileyerek G-HH salınımını azaltır. G-HH ve insülin arasında negatif ilişki birçok çalışmada gösterilmesine rağmen, bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (115,247,270).

İnsülin sekresyonu da diurnal ritm gösterir (271). Açlıkta plazma insülininin azalması G-HH düzeylerinin artmasına yol açarken, postprandial insülin salınımı plazma G-HH düzeylerini baskılamaktadır. Ayrıca insülin plazma G-HH'nin kronik enerji dengesi üzerindeki etkilerine aracılık eder. Obezitede hiperinsülinemi plazma G-HH düzeylerini baskımlarken, zayıf kişilerde daha düşük insülin düzeyi G-HH konsantrasyonunun artmasına neden olur (136,272). Popülasyon taraması çalışmalarında düşük G-HH seviyeli bireylerde açlık insülin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (273). İnsülin ile tG-HH düzeyleri arasında negatif ilişki ve insülin direnci olan bireylerde G-HH seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (156). Tip 2 DM ya da insülin direnci olan hastalarda glukoz yükselmesinden 10 dk. sonra insülinin sabit olduğu esnada serum aG-HH seviyeleri düşük bulunmuştur (247). Bu etkinin insülininden bağımsız olduğu düşünülmektedir (250,270). Düşük G-HH seviyesi metabolik sendromun bir belirleyicisidir (273). Tip 1 DM'li erişkin hastalarda beslenmeden sonra G-HH düzeyinin düşmediğinin gösterilmesi, G-HH'nin regülasyonunda insülinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir (275). Ancak Tip 1 DM'li çocuklarda G-HH düzeyinin düşük veya normal olduğu, insülin tedavisinden sonra da G-HH miktarında değişiklik olmadığı gösterilmiştir (276).

Sağlıklı kişilerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında maksimum glukoz ve insülin seviyesine paralel olarak G-HH düzeyinde 30. dk içinde başlayıp 60. dk içinde belirginleşen artışın obez kişilere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (136,146). Nakai ve ark. (278) anorektik hastalarda aG-HH miktarının düştüğünü ancak tG-HH miktarının değişmediğini bildirmişlerdir. Çalışmalar aG-HH ile insülin arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda insülin tolerans testi (ITT) ile G-HH düzeyleri azalmaktadır. aG-HH'nin OGTT veya ITT sırasında baskılanması, bu azalmanın BH'den bağımsız olduğunu göstermektedir. Sağlıklı kişilerde G-HH ile insülin düzeyi arasında olan negatif ilişki bu hastalarda gösterilememiştir. BH eksikliği olan çocuklarda G-HH, BH'yi BSHS, arjinin veya ITT'den daha yüksek

düzye uyaraktadır ve insülinin yol açtığı hipoglisemi gibi yan etkiler gözükmemektedir. Bu nedenle G-HH'nin, BH stimulyasyon testinde güvenli olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (279).

Hiperinsülineminin olduğu, obezite, polikistik over sendromu (PKOS) gibi durumlarda plazma G-HH düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. PKOS'li bireylerde G-HH düzeyi yüksek, normal veya düşük olabilmektedir (280-283). Bu hastalarda G-HH ile VKİ ve insülin düzeyi arasında negatif ilişki olduğu bildirilmektedir (280).

## **2.12: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1**

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 7 kDA ağırlığında ve 70 aa'dan oluşan bazik yapıda bir polipeptiddir. İnsanda IGF-1 geni 12. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır (284). IGF-1'in yaklaşık %50'si karaciğerde sentezlenir. Ayrıca akciğer, böbrek, beyin, bağırsaklar, kalp, fibroblastlar ve kondrositlerde de sentezlenmektedir IGF-1, serum dışında BOS, idrar, lenfatik sıvı, tükürük, seminal sıvı ve AS'de de saptanmıştır (285). IGF'ler etkilerini, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösterir. Tip I ve tip II olarak adlandırılan iki tip IGF reseptörü vardır (284,286). Dolaşımdaki IGF'lerin büyük çoğunluğu "insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3" (IGFBP-3) ile taşınmaktadır (287). IGF-1'in invitro olarak hücre büyümesi, farklılaşması, fonksiyonu ve ölümü üzerine etkileri, invivo olarak glukoz, yağ ve protein metabolizması üzerinde anabolizan etkileri bulunmaktadır (285). Büyüme üzerine etkilerini BH'ye aracılık ederek gösterir.

### **2.12.1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Düzeyini Etkileyen Faktörler**

Serum IGF-1 düzeyini etkileyen en önemli faktörler, BH ve beslenmedir. Bunun yanında insülin, tiroid hormonları ve seks steroidleri de IGF-1 düzeylerini etkilemektedir (288).

Büyüme hormonunun doğum sonrası büyüme üzerine etkisi geç süt çocukluğu dönemine kadar belirgin değildir. Erken süt çocukluğu döneminde, çocukluk ve erişkin dönemlerine göre BH düzeyleri yüksek, IGF-1 düzeyleri düşüktür. Geç süt çocukluğu döneminden sonra ve erken çocukluk döneminde serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri BH'ye bağımlı hale gelir. BH salınımı pubertede artar, daha sonra plato çizer ve yaşlılıkta azalır. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde de

10. aya kadar belirgin yükselme gözlenmez (289) Yaşla beraber özellikle puberteye yaklaştıkça G-HH düzeylerinin azalması IGF-1 düzeylerini arttırmakta böylece büyüme hızlanmaktadır. Puberte döneminde BH salgılanmasındaki artışla beraber IGF-1 pik yaparak erişkin düzeylerinin iki-üç katına kadar çıkmaktadır. 20-30'lu yaşlardan sonra serum IGF-1 düzeylerinde yaşa bağlı olarak bir azalma olmaktadır. IGF-1 düzeyleri ile puberte evreleri arasında yaşla olan ilişkiden daha anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu da pubertal dönemdeki IGF-1 artışının, gonadal steroidlerdeki artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (149,286,290).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 fetal büyümenin düzenleyicisidir (291). Gebeliğin geç döneminde fetusun büyümesinde baskın rol alır (292). Doğumdaki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile postnatal kilo alımı ve boy uzaması arasında pozitif ilişki mevcuttur (202). Daha yüksek IGF-1 düzeylerine sahip IUGG'li bebeklerin postnatal dönemde daha erken "*catch up growth*" yapmaları ileri dönemde IGF-1'in VA'nın programlanmasında önemli olduğunu göstermektedir (293). BH eksikliğinde bazal serum IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (288).

Açlık durumunda IGF-1 düzeyleri azalmasına rağmen BH salgılanma hızı, amplitüdü ve 24 saatlik BH düzeyleri artmıştır. Bu da açlıkta BH'ye karşı bir direncin olduğunu düşündürmektedir. Anoreksia nevroza ve malnutrisyonda IGF-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (294,295). Protein ve protein-enerjiden yoksun hastaların IGF-1 düzeylerinin, sadece enerji eksikliği olanlara göre daha düşük olduğunun saptanması protein içerikli diyetin IGF-1'in düzenlenmesinde rolü olduğunu göstermektedir. Sağlıklı kadınların aşırı beslenmesi sonucunda serum IGF-1 düzeylerinde artış saptanmıştır. Obez hastalar, kalori kısıtlaması ile ilişkili olarak serum IGF-1 düzeylerindeki azalmaya, normal kilolulara göre daha dirençli görünmektedirler. Obez kişilerde serum IGF-1 düzeyleri düşük, normal veya yüksek olabilmektedir. Düşük BH'ye rağmen IGF-1'in normal veya yüksek düzeylerde bulunabilmesinin aşırı beslenme ve hiperinsülineminin karaciğerde IGF-1 üretimini arttırması yoluyla olduğu düşünülmektedir (296,297).

İnsülin, BH'nin karaciğere bağlanmasını değiştirerek etki göstermektedir. İnsülin eksikliği olan diyabetik sıçanlarda karaciğere BH bağlanmasındaki azalmayla ilişkili olarak serum IGF-1 düzeyleri düşük saptanmıştır. *İn vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, tiroid hormonlarının ve seks steroidlerinin BH'ye bağlı direkt etki ile

hepatik IGF-1 sentezini arttırdığı gösterilmiştir (296). Malnutrisyonlu hastalarda IGF-1'in insülin ve leptin seviyeleri ile pozitif ilişkili olduğu saptanmış, enerji azalması durumunda azalan insülin seviyesinin IGF-1 ve leptin üretimini baskıladığı ileri sürülmüştür (265).

### **2.13: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3**

İnsülininden farklı olarak IGF'ler plazmada bağlayıcı proteinlere bağlanarak taşınır. Bu proteinlere IGFBP adı verilmektedir. Aa yapısı olarak birbirlerine benzeyen altı adet bağlayıcı protein tanımlanmıştır. IGFBP'ler içinde dolaşımda en fazla bulunan ve en büyük molekül ağırlığa sahip olan IGFBP-3'tür. Molekül ağırlığı 38 ile 43 kDa arasında değişir. IGFBP-3 geni 7. kromozom üzerinde yer alır (298). Dolaşımdaki IGF'lerin %75-80'i IGFBP-3 ile kompleks oluşturmaktadır. IGFBP-3'ün asıl sentez yeri karaciğerdir. Damar endotel hücresi, fibroblast, kondroblast, osteoblast gibi hücrelerde de sentezlenmektedir. Serum, anne sütü, idrar, BOS, foliküler sıvı, amnion sıvısı, seminal sıvı gibi değişik vücut sıvılarında da bulunmaktadır (285,286).

İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin IGFBP'lere bağlanarak taşınmaları plazma yarı ömürlerini uzatmaktadır. IGF-1'in yarı ömrü, IGFBP-3'e bağlanmasıyla on dakikadan 15 saate çıkmaktadır. IGFBP'ler, IGF'lere bağlanarak insülin benzeri (hipoglisemi) aktivitelerini önlerler. IGFBP'ler IGF-1'in dolaşıma salınmasını, depolanmasını ve reseptöre bağlanmasını düzenlemekle birlikte IGF'lerin hücre dışı matrikste depolanmasına da yardımcı olurlar (299). Ayrıca IGFBP'lerin kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (286,287).

Sağlıklı çocuklarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri BH'nin 24 saatlik endojen salınım durumunu iyi bir şekilde yansıtmaktadır. Erken postnatal dönemde büyümeden sorumlu olan başlıca faktörler, insülin ve IGF-1'dir (300) Prematüre yenidoğanlarda kord kanı IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri term yenidoğanlardan daha düşüktür (301). Erken çocukluk döneminde beslenme IGF-1 düzeylerine oldukça etkin iken, çocuk ve erişkinlerde beslenmenin etkisi azalır. Daha sonraki yıllarda karaciğerde BH reseptörlerinin artması ile IGF-1 sentezi BH'nin denetimine geçmektedir (302).

Serum IGFBP-3 düzeyleri de yaş, puberte ve beslenme gibi fizyolojik durumlardan etkilenmektedir. Gebeliğin son üç ayında IGFBP-3 düzeyleri

artmaktadır. Doğumda düşük olmasına rağmen, bebeklik döneminin ilk yıllarında hızla artmakta, pubertede en yüksek düzeylere ulaşmakta ve erişkin dönemde yaşla birlikte BH'nin azalmasına bağlı olarak azalmaktadır (286,303). Çocukluk döneminde, serum IGFBP-3 düzeyi, kızlarda erkeklere göre daha fazladır ve pubertede erkeklere göre bir yıl daha önce pik yapmaktadır. Malnutrisyonlu çocuklarda ise IGFBP-3 düzeyleri, yıkımlarını sağlayan spesifik proteazlar nedeniyle azalmıştır (286). Obezitede, IGFBP-3 düzeyleri normal veya yüksektir (297).

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri insülin, seks steroidleri, parathormon, tiroid hormonları ve glukokortikoidler tarafından düzenlenmektedir. Östrodiol, testosteron, progesteron ve deksametazon dokularda IGFBP salınımını ve IGF üretimini arttırmaktadır. IGFBP-3 salınımının asıl düzenleyicisi BH'dir. BH, serum IGFBP3 düzeylerini arttırmaktadır, eksikliğinde ise IGFBP3 düzeyleri düşmektedir (286).

Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı ile IGF-1 arasında pozitif, IGFBP-2 arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada G-HH ile IGF-1 arasında ilişki saptanmamış, postnatal *catch-up* büyüme arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu nedenle G-HH'nin postnatal *catch-up* büyüme yakalamada prognostik faktör olduğu düşünülmektedir (305).

Umbilikal kord kanındaki hem IGF-1 hem de IGFBP-3 konsantrasyonunun gebelik haftası ve antropometrik ölçümler ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (306). Başka bir çalışmada IGF-1 ve IGFBP-3'ün preterm yenidoğanlarda term yenidoğanlardan düşük olduğu gösterilmiştir. IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri LGA'lı bebeklerde AGA'lı bebeklere göre yüksek, SGA'lı bebeklerde ise düşük bulunmuştur. Bebeğin doğum kilosunun, annenin doğum öncesi kilosu, gebelikte alınan kilo ve annenin boyu ile pozitif ilişkili olduğu bulunmasına karşın doğum boyunun sadece annenin boyu ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır. Böylece fetal gelişimin fetal IGF-1, IGFBP-3 seviyesi ve maternal faktörler ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Fetal gelişim üzerinde insülin, BH ve anneye ait faktörlerin etkili olduğu ve bunlar arasında karmaşık ilişkilerin varlığı bildirilmiştir (301).

Obezitede BH ile IGF-1 arasındaki ilişki bozukluk mevcuttur (307). Obezitede BH klirensinde artışın yanı sıra BH sekresyonu da azalmıştır (308,309). Obez çocuk

ve erişkinlerde IGF-1 düzeyinin arttığını, azaldığını veya normal düzeyde olduğunu bildiren çalışmalar vardır (309-311).

#### **2.14: Ghrelin ve Leptin ile IGF-1 İlişkisi**

Sağlıklı kişilerde G-HH ile IGF-1 ve IGFBP-1 arasında pozitif IGF-1 ve IGFBP-1 arasında negatif ilişki olması G-HH'nin BH-IGF aksı veya periferik IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu ve G-HH'nin IGF aksı üzerine etkileri ile ikincil olarak özellikle pubertede büyümeyi hızlandırdığı düşünülmektedir (115,149,312). Ancak bazı çalışmalarda G-HH ve IGF-1 arasında negatif ilişki gösterilmiştir (313,314). Tip 1 DM'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre G-HH, IGF-1 ve IGFBP-3 seviyesi düşüktür. G-HH ile yaş, VA, boy, pubertal evre ve IGF-1 arasında negatif ilişki varken, insülin ve glukoz seviyesi ile bir ilişki saptanmamıştır (276). Anoreksia nevrozalı kişilere rekombinant IGF-1 ve östrojen verilmesi ile G-HH düzeylerinde artış gözlenmiş ve IGF-1 ve/veya IGFBP-3 ile G-HH arasında pozitif ilişki bulunmuştur (297).

Erişkinlerde BH eksikliği olan ve olmayan iki grup arasında G-HH ve leptin düzeyleri yönünden farklılık saptanmamış ve BH eksikliği olan bireylere dışardan BH verilmesi ile G-HH düzeylerinde belirgin bir değişiklik gösterilememiş ve BH ile G-HH düzeyleri arasında ve leptin ile BH ve IGF-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (315,316). Vilarrassa ve ark. (314) ise BH eksikliği olan erişkin erkeklerde tG-HH ile IGF-1 arasında negatif ilişki göstermişlerdir. Ayrıca her iki cinste VKİ, bel çevresi ve yağ kitlesi ile serbest IGF-1 arasında negatif, tG-HH ile pozitif ilişki göstermişlerdir. Yaşlı kadınlarda VKİ ve yağ kitlesi daha fazla olmasına rağmen G-HH düzeylerini erkeklerle benzer bulmuşlardır.

Doğum sonrası dönemde SGA veya IUGG'si olan, BH hipersekresyonu saptanan bebeklerde IGF-1 düzeyleri düşük bulunmuştur (148). Iniguez ve ark. (317) SGA'lı çocuklarda IGF-1/IGFBP-3 kompleksi verilmesinden sonra BH salgılanmasında belirgin azalma saptamışlardır. G-HH düzeyindeki artışa rağmen glukoz seviyelerinde bir değişiklik saptamamışlardır. G-HH'nin bu sistem üzerine pozitif feed-back etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Leptin ve IGF-1 arasında negatif, pozitif ilişki olduğunu ya da hiçbir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar vardır (202,265,318,319). Anoreksia nevroza,

marasmus, kwashiorkor gibi durumlarda IGF-1 ile leptin arasındaki ilişkinin kompensatuar olarak geliştiği düşünülmektedir (318).

### **2.15: Anne Sütündeki Büyüme Üzerine Etkili Hormonlar**

Anne sütünde EGF, IGF, sinir sistemi büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü, TNF ve PDGF gibi birçok büyüme faktörü vardır (8,320). Bu hormonlar meme bezine sistemik dolaşımdan transfer edilir veya direkt olarak meme bezinde sentez edilir (321).

#### **2.15.1: Leptin**

Anne sütündeki leptin uzun dönem etkileri ile yenidoğanın büyüme, gelişme ve yağ dokusu üzerinde önemli roller oynamaktadır (84).

Emziren annelerin kolostrum ve sütünde leptin varlığı gösterilmiştir. Leptin çoğunlukla duktal epitel hücreleri tarafından üretilir ve küçük bir kısmı sistemik dolaşımdan süte geçer. Annelerin serum leptin düzeyleri ile sütteki leptin düzeylerinin pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (322). Ratların ince bağırsağında çok sayıda leptin reseptörlerinin olduğu bilinmektedir (323,324). Süt ile karıştırılmış insan leptininin intraperitoneal ve oral olarak farelere verilmesinden dört saat sonra farelerin serumunda büyük bir protein olan insan leptinini tespit edilmesi gastrointestinal sistemden bu hormonun parçalanmadan emildiğini göstermektedir (325,326). Başka bir çalışmada ise laktasyon dönemindeki ratlara oral leptin verilmesiyle mideden leptin mRNA ekspresyonunda bir değişiklik olmadığı ancak kontrol grubuna göre mide leptin düzeyinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Oral verilen leptinin mide leptin üretimini muhtemelen negatif feed-back sistemi ile inhibe ettiği düşünülmektedir (327).

Wolinski ve ark. (328) AS ve FM ile beslenen yenidoğan domuzlara oral leptin vermişler, daha sonra ince bağırsaklarını histopatolojik değişiklikler ve enzim aktivitesi yönünden incelediklerinde ince bağırsak maturasyonunun AS ile beslenenlerde FM ile beslenenlere göre daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca leptinin intestinal villus uzunluğunu ve mitotik indeksi arttırdığını ancak kript büyüklüğünü değiştirmediğini saptamışlardır. Leptin BH düzeyini arttırmakta ve BH ince barsaklarda mukoza üzerine koruyucu etki göstermektedir (329). Bir çalışmada AS ile beslenen yenidoğanlarda nekrotizan enterokolitin FM ile beslenenlere göre



daha az görüldüğü saptanmış, bunun nedeninin AS'de bulunan leptinin intestinal maturasyona katkısı olduğu ileri sürülmüştür (330). Leptin bağırsakta trofik etkisi ile galaktoz ve glisin emilimini arttırmaktadır (331). Leptin eksik obez farelerde barsak rezeksiyonundan sonra sukraz enziminin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Böylece, leptinin, ince bağırsak rezeksiyonundan sonra, adaptasyon mekanizması olarak ince bağırsağın kalan kısımlardaki enzim aktivitesini artırarak besin absorpsiyonunu arttırdığı düşünülmektedir (332).

Matür sütteki leptin düzeyi laktasyon günüyle ters orantılı olarak azalmaktadır (333). Sanchez ve ark. (327) ise ratlarda laktasyon süresince sütteki leptin düzeylerinin arttığını saptamışlardır. Kratzsch ve ark. (191) hayatın ilk gününde serum leptin seviyesinin düşük olmasını kolostrumdaki leptin düzeyinin düşük olmasına bağlamışlardır.

Bielicki ve ark. (334) term bebeklerin serum ve sütteki leptin düzeylerinin preterm bebeklerden yüksek olduğunu göstermişlerdir. Resto ve ark. (85) prematür bebekleri olan annelerde doğum sonrası dördüncü haftada serum leptin seviyesinin ikinci haftaya göre daha azaldığını göstermişlerdir. Buna göre gestasyonel yaşın AS leptin düzeyini etkilemediğini, doğumdan sonra östrojen ve progesteronun azalması ve prolaktinin laktasyonu başlatmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (333).

### **2.15.2: Ghrelin**

İlk kez 2002 yılında Gnanapavan ve ark. (118) meme dokusunda G-HH mRNA'sını gösterdikten sonra, 2006 yılında ülkemizde Aydın ve ark. (335) ilk kez kolostrumda ve AS'de G-HH varlığını göstermişlerdir. Kierson ve ark. (336) istatistiksel farklı olmamakla birlikte preterm sütteki G-HH miktarını term sütteki G-HH miktarına göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yağı alınmamış sütteki tG-HH miktarı yağı alınmış süttten anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Aynı çalışmada tam sütteki G-HH miktarını anne plazmasından önemli derecede yüksek saptamışlar ve G-HH'nin meme bezinden sentez edildiğini savunmuşlardır.

### **2.15.3: IGF-1**

İlk kez 1984 yılında AS'de IGF-1'in olduğu gösterilmiştir (40). Daha sonraki çalışmalarda da meme dokusunda IGF-1 mRNA'sını, IGF-1 ve 2 reseptörleri ve ağırlıklı olarak IGFBP-2, 1, 3 ve 5'in bulunduğu gösterilmiştir (337,338).

Kolostrumdaki IGF-1 düzeyi matür süttten daha yüksektir (42). Bazı çalışmalarda kolostrumda IGF-1 düzeyinin serumdan daha yüksek olduğu, pastörizasyondan etkilenmediği ve FM'lerde de bulunduğu gösterilmiştir (40,339). Gastrointestinal sistem epitel dokusunda IGF-1 ve 2 reseptörleri gösterilmiştir ve AS kaynaklı IGF'lerin yenidoğanın barsak sisteminin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir (340-342). IGF-1 meme epitel hücrelerinde apoptozisi inhibe etmektedir (343). Marshman ve ark. (344) IGFBP-5'in laktasyonun ilk üç gününde meme dokusunda apoptozis ve involusyona neden olduğunu göstermişlerdir. Doğum sonrası ilk üç gün AS'de IGF-1 düzeyi, EGF ve protein konsantrasyonuna paralel olarak azalmaktadır. Ancak postpartum ilk altı haftada EGF ve protein azalmasına rağmen IGF-1 düzeyi artmaktadır. Bu düzenlemeler meme bezi tarafından kontrol edilmektedir (345). EGF ve IGF-1 sinerjistik etki göstermektedir (346).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniklerinde Nisan 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında izlenen, sağlıklı, miadında doğan, konjenital anomalisi olmayan, yaşları 30-91 gün arasındaki 44'ü erkek, 40'ı kız olmak üzere toplam 84 bebek ve yaşları 17-42 olan anneleri çalışmaya alındı. FM alan bir bebek PWS tanısı alması, AS ile beslenen üç bebeğe FM başlanması ve 18 bebek ise kontrollere gelmemeleri nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 36'sı erkek, 26'sı kız olmak üzere toplam 62 bebek, FM ile beslenen ve yuvada kalan bir bebeğin annesine ulaşamadığı için 61 anne ile tamamlandı.

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'un 22.05.2007 tarih, 73 sayılı sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocukların aileleri yazılı onam ile çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi.

Çalışma süresince bebekler ve anneler iki kez değerlendirildi. İlk değerlendirme AS ile beslenen bebeklerin hızlı kilo alma dönemlerinde (bir-üç ay) yapıldı ve bebekler beslenme şekillerine göre AS, FM ve AS+FM grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bebeklerin doğum haftaları, doğum ağırlıkları, son 10 gün içinde geçirilmiş enfeksiyon varlığı, aşılama öyküsü, bebeklerin günde kaç kez beslendiği ve FM alan bebeklerin hangi FM ile beslendiği, gündüz ve gece beslenme sayıları ve beslenme süreleri, dışkılama özellikleri sorgulandı. Bebeklerin çoğunun hastanemiz dışında doğması nedeniyle bebeklerin doğum boyları ve BÇ'leri dikkate alınmadı. Bebeklerin ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı ve antropometrik ölçümleri alındı. Annelerin de doğum öncesi VA'ları ve gebelikte aldıkları toplam kilo artımları sorgulandı ve antropometrik ölçümleri yapıldı.

Annelerden ikinci değerlendirme zamanına kadar bebeklerin beslenme şekillerini değiştirmemeleri istendi. FM ile beslenen bebekler dördüncü aydan sonra yarı adapte FM (enerji: 69-77 kkal/100 ml, protein:1.8-1.9 gr/dl, karbohidrat 8.1-9.8 gr/dl, yağ: 3.1-3.5 gr/dl) ile beslendiler.

Bebekler büyüme ivmelerinin azaldığı (dört-altı ay) arasında beslenme durumları, fizik muayene bulguları ve antropometrik ölçümleri; anneler de antropometrik ölçümleri açısından ikinci kez değerlendirildi.

### 3.1: Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

İlk ve ikinci değerlendirmelerde tüm bebeklerin VA, boy, BÇ, CKK, OKÇ'leri ölçüldü. Bebeklerin VA'ları, çıplak olarak ve en fazla 10 gram hata payı olan elektronik terazide, boyları da standart ölçüm yataklarında değerlendirildi. BÇ ölçümleri tek kullanımlık kağıt mezura ile alın ve arka baş çıkıntısından yapıldı. Tüm çalışma grubundaki annelerin VA'ları baskül ve boyları boy ölçer ile ölçüldü. Bebeklerin VA ve boy ölçümlerini yaş ve cinsiyete göre normal değerlerle karşılaştırmak için *Center for Disease Control and Prevention* 2000 verileri kullanıldı. Hem bebeklerin hem de annelerin ilk ve ikinci kez değerlendirmelerinde VKİ'leri  $\text{kg/m}^2$  formülü ile hesaplandı.

Bebek ve annelerin OKÇ'leri sol koldan, omuz ile dirseğin orta noktasından mezura ile ölçüldü. CKK ölçümü için sol omuz ile dirseğin orta noktası alınarak işaretlendi; kolun arka tarafından triseps kası üzerinden cilt, bir elin baş ve işaret parmakları ile tutularak ayrıldı ve “*skinfold caliper*” aleti ile milimetre (mm) cinsinden ölçüldü.

### 3.2: Kan Örneklerinin Alınması

İlk değerlendirme sırasında tüm anne ve bebeklerden ortalama iki saat açlık sonrasında sabah 09:00-10:00 arasında beslenme öncesinde yaklaşık 6 ml venöz kan örnekleri alındı. Hem anne, hem de bebeklerden alınan kanın 4 ml'si standart biyokimya tüplerinde oda ısısında 5 dk süreyle 4000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri leptin, kan şekeri, total protein, albumin, TG, TK, HDL-C, LDL-C, insülin, IGF-1, IGFBP-3 ve BH düzeyleri çalışılmak üzere Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışma zamanına kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı.

Anne ve bebeklerinden alınan kanın 2 ml'si *EDTA*'lı tüplerde tG-HH ve aG-HH çalışılması için 5 dk 4000 rpm'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Daha sonra bir ml plazma için 500 IU (10  $\mu\text{l}$ ) aprotinin ve 1 N HCl'den 1/10 oranında ilave edilmiş ependorf tüplerine alındı  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı.

### 3.3: Süt Örneklerinin Alınması

İlk ve ikinci değerlendirme sırasında AS ve AS+FM ile beslenen bebeklerin annelerinden ortalama iki saat açlık sonrasında sabah 09:00-10:00 arasında,

emzirmenin başlangıcında ve sonunda sağılarak yaklaşık 6 ml süt örnekleri alındı. TG, TK çalışmak için 2 ml AS ependorf tüplerine alınıp  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı.

Leptin, aG-HH ve tG-HH çalışmak için ise 4 ml AS standart biyokimya tüplerine alındı. İki kez 4000 rpm'de 15 dk santrifüj edildi. Birinci santrifüj işleminden sonra üst kısımdaki yağ alındı. Daha sonra tekrar santrifüj edilerek süt serumu ayrıldı. Örnekler ependorf tüplerinde çalışma zamanına kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı.

### 3.4: Hormon ve Lipid Düzeylerinin Ölçümleri

Tüm parametrelerin ölçümleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

Serum ve AS'de leptin düzeyleri "*enzyme-linked immunosorbent assay*" (ELISA) yöntemi ile "*DRG-Human Leptin ELISA Kiti*" kullanılarak; plazma ve AS'de aktif ve total G-HH düzeyleri ise "*radioimmunoassay*" (RIA) yöntemi ile "*LINCO Total Ghrelin RIA kiti*" kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar 450 nm absorbandsda leptin ng/ml, G-HH pg/ml olarak okundu.

Serum TG ve TK düzeyleri enzimatik kolorimetrik, HDL-C ve LDL-C düzeyleri homojen kolorimetrik, kan şekeri düzeyleri heksokinaz, total protein düzeyleri biüret ve albümin düzeyleri "*bromcresol gren*" yöntemleriyle "*Roche Modular D-P*" cihazında çalışıldı. Sonuçlar total protein ve albümin için g/dl, diğerleri için mg/dl olarak okundu.

Serum BH, insülin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ekstraksiyon yapıldıktan sonra ELISA yöntemi ile "*Immunoassay DPC-Immolute One otoanalizör kiti*" kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar  $\mu\text{IU/ml}$  cinsinden hesaplandı.

Anne sütünde TG ve TK analizi için örnekler vorteks ile homojenize edildikten sonra 1/30 oranında dilüe edildi. *Shimadzu UV-VIS Spectrophotometer* cihazında enzimatik kolorimetrik yöntem ile "*Triglycerides GPO ve Cholesterol CHOD-PAP Biolabo kiti*" kullanılarak çalışıldı. TG ve TK düzeyleri g/dl olarak okundu.

*Homeostasis of model assessment-insulin resistance* hesaplanması için glukoz (mg/dl)x insülin ( $\mu\text{IU/ml}$ )/405 formülü kullanıldı (264).

### 3.5: İstatistiksel Analiz

Bulguların değerlendirilmesinde *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 13.0) paket programı kullanıldı. Tüm değişkenlerin normal dağılıma uyumları Shapiro-Wilks testi ile araştırıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için veriler ortalama $\pm$ SD şeklinde gösterildi, değişkenlere *Student-t* testi ve *Pearson* korelasyon analizi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için veriler median, minimum ve maksimum değerler şeklinde gösterildi, değişkenlere *Mann Whitney U* testi, *Spearman* korelasyon analizi uygulandı. İki'den fazla grup değerlendirildiğinde normal dağılım gösteren değişkenlere *ANOVA* testi uygulandı ve çoklu karşılaştırmalarda *Tukey HSD* metodundan yararlandı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için *Kruskal-Wallis* testi ve korelasyon analizi uygulandı. Parametrelerin zaman içindeki değişimlerinin karşılaştırılmasında *Paired-t* ve *Wilcoxon* testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma grubunu yaşları 30-91 gün arasındaki 26'sı kız, 36'sı erkek olmak üzere toplam 62 bebek ve yaşları 17-42 arasındaki toplam 61 anne oluşturdu.

Bebeklerin 26'sı (%42) sadece AS, 16'sı (%25.8) sadece FM ve 20'si (%32.2) AS+FM ile beslenmekteydi. Sadece FM ile beslenen bebeklerin sekizi (%50) bebeğin ağlaması, üçü (%18.7) bebeğin memeyi istememesi, ikisi (%12.5) annenin ilaç kullanması, diğer ikisi (%12.5) annede hastalık olması, biri ise (%6.3) yuvada kalması nedeniyle AS almamışlardı. Gruplar arasında bebek sayıları, kız/erkek oranları ve gebelik haftaları yönünden farklılık saptanmadı. FM grubu bebeklerin doğum ağırlığı AS grubu bebeklerine göre düşük idi ( $p<0.05$ , Tablo 4.1).

**Tablo 4.1: Bebeklerin demografik özellikleri.**

	<i>AS Grubu</i>	<i>FM Grubu</i>	<i>AS+FM Grubu</i>	<i>p</i>
<i>Sayı (n/%)</i>	26 (%42)	16 (%25.8)	20 (%32.2)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>Cinsiyet (K/E)</i>	13/13	5/11	8/12	
<i>Gebelik Haftası</i>	*39 (37-41)	*38 (37-40)	*38.50 (37-40)	
<i>Doğum ağırlığı (kg)</i>	3.38±0.40	2.81±0.22	*3.03 (2.50-5.14)	p1<0.05 p2>0.05 p3>0.05

p1: AS ve FM, p2: AS ve AS+FM, p3: FM ve AS+FM grupları arasında.

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

Bebeklerin ilk değerlendirilmelerindeki yaşları benzerdi. Antropometrik verileri yönünden değerlendirildiğinde AS grubundaki bebeklerin VKİ'leri, AS+FM grubundan daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ), diğer ölçümler yönünden gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ , Tablo 4.2).

İlk değerlendirmede tüm çalışma grubunda kız ve erkek bebekler arasında VA, boy ve VKİ'leri yönünden fark saptanmazken erkek bebeklerin BÇ'leri kız bebeklerden daha büyüktü ( $p<0.01$ , Tablo 4.3).

**Tablo 4.2: İlk değerlendirmede bebeklerin yaşları ve antropometrik ölçümleri.**

	<i>AS Grubu</i> (n=26)	<i>FM Grubu</i> (n=16)	<i>AS+FM Grubu</i> (n=20)	<i>p</i>
<i>İlk yaş (gün)</i>	*56 (30-90)	68.56±14.84	*67.50 (31-90)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>VA (kg)</i>	5.37±0.80	5.12±0.96	4.82±0.72	
<i>Boy (cm)</i>	57.40±3.02	58.04±2.13	57.17±3.28	
<i>BÇ (cm)</i>	*39.07 (36.50-46.70)	39.02±1.32	38.76±1.78	
<i>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</i>	16.17± 1.83	15.10±2.04	14.68±1.15	p1>0.05 p2<0.05 p3>0.05
<i>CKK (mm)</i>	12.70±3.34	10.88±2.27	10.77±3.01	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>OKÇ (cm)</i>	*12.86 (10.50-25)	12.03±1.32	11.93±1.02	

p1: AS ve FM, p2: AS ve AS+FM, p3: FM ve AS+FM grupları arasında.

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

**Tablo 4.3: İlk değerlendirmede cinsiyetlere göre antropometrik ölçümler.**

	<i>Erkek</i> (n=36)	<i>Kız</i> (n=26)	<i>p</i>
<i>VA (kg)</i>	5.21±0.89	5.01±0.74	p>0.05
<i>Boy (cm)</i>	57.86±2.97	56.91±2.71	
<i>BÇ (cm)</i>	*39.50 (36-46.7)	38.24±1.33	<b>p&lt;0.01</b>
<i>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</i>	15.40±1.7	*14.82 (12.87-20.91)	p>0.05

p1: AS ve FM, p2: AS ve AS+FM, p3: FM ve AS+FM grupları arasında.

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

Annelerin ilk değerlendirilmelerindeki yaşları ve antropometrik verileri Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Gebelikleri boyunca annelerin 19'u (% 31.1) 1-10 kg, 36'sı (% 59) 10-20 kg, 6'sı (% 9.9) 20-30 kg arasında kilo almıştı. Annelerin gebelikleri sırasında aldıkları kilo ve ilk değerlendirilmelerindeki VKİ'leri arasında fark saptanmadı (p>0.05).



**Tablo 4.4: İlk değerlendirmede annelerin yaşları ve antropometrik ölçümleri.**

	<i>AS Grubu</i> (n=26)	<i>FM Grubu</i> (n=16)	<i>AS+FM Grubu</i> (n=20)	<i>p</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	28.23±5.7	28.60±5.31	26.20±4.60	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>Gebelikteki ağırlık artımı (kg)</i>	14.26±5.14	12.93±5.86	12.85±3.78	
<i>VA (kg)</i>	65.74±9.74	64.50±11.49	65.26±14.44	
<i>Boy (cm)</i>	160.1±5.85	159.20±7.56	160.70±7.62	
<i>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</i>	*24.31 (21.26-37.94)	25.64±4.07	25.16±5.15	
<i>CKK (mm)</i>	23.38±6.96	25.33±8.07	24.50±8.11	
<i>OKÇ (cm)</i>	*26.50 (13-32)	*28.50 (9.80-35)	26.93±4.02	

p1: AS ve FM, p2: AS ve AS+FM, p3: FM ve AS+FM grupları arasında.

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

Bebeklerin ikinci değerlendirilme sırasındaki yaşları ve antropometrik ölçümlerinde farklılık saptanmadı (p>0.05, Tablo 4.5). Emziren annelerin ikinci değerlendirmede VKİ'lerinin ilk değerlendirmeye göre azaldığı saptandı (p<0.05).

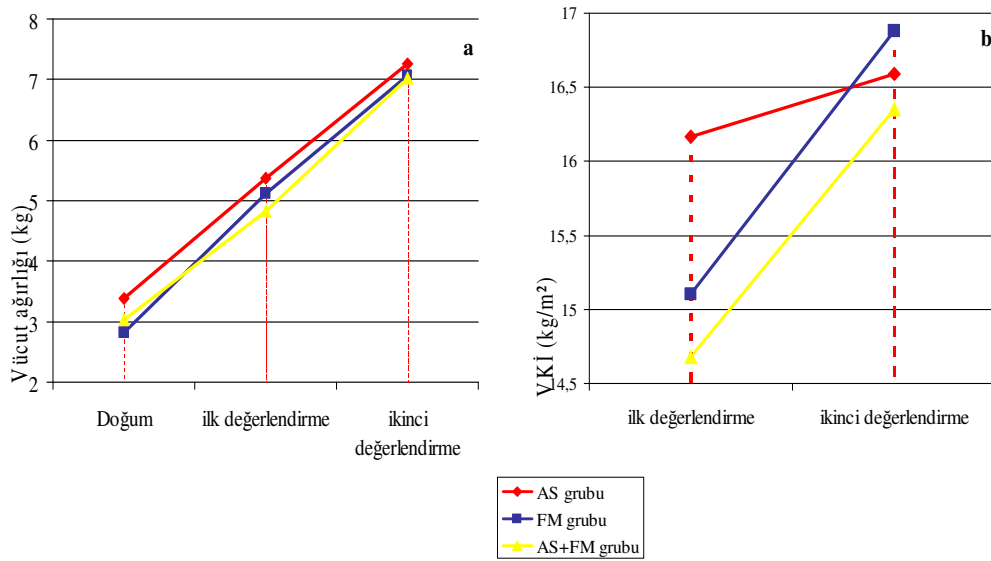
**Tablo 4.5: İkinci değerlendirmede bebeklerin yaş ve antropometrik ölçümleri.**

	<i>AS Grubu</i> (n=26)	<i>FM Grubu</i> (n=16)	<i>AS+FM Grubu</i> (n=20)	<i>p</i>
<i>İkinci yaş (gün)</i>	*155 (127-171)	153±19.24	154.95±8.94	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>VA (kg)</i>	7.26±0.64	7.06±0.84	7.03±0.80	
<i>Boy (cm)</i>	65.98±1.97	64.69±2.71	65.54±2.81	
<i>BÇ (cm)</i>	*42.65 (40.60-46.80)	42.07±1.24	42.45±2.06	
<i>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</i>	16.59± 1.11	16.88± 2.37	16.35 ±1.33	
<i>CKK (mm)</i>	*11 (8.50-15.60)	11.73±1.17	*11 (9-17)	
<i>OKÇ (cm)</i>	13.85± 0.81	13.58± 0.51	14.08± 1.15	

p1: AS ve FM, p2: AS ve AS+FM, p3: FM ve AS+FM grupları arasında.

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

Bebeklerin doğumdan ilk değerlendirmeye kadar kilo artışı ve artış yüzdesi FM grubunda AS+FM grubuna göre daha yüksek ( $p<0.05$ ), ilk değerlendirmeden ikinci değerlenmeye kadar kilo artışı tüm gruplarda benzer bulundu. Doğumdan ikinci değerlendirmeye kadar olan VA artış oranı AS grubunda %116.39, FM grubunda %151.42, AS+FM grubunda %120.43 idi, FM grubunda AS grubuna ve AS+FM grubuna göre yüksek idi (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). İlk ve ikinci değerlendirmeler arasında boyca uzama istatistiksel önemli olmamakla birlikte AS grubunda FM grubuna göre daha fazla idi. İlk ve ikinci değerlendirmeler arasındaki VKİ artış yüzdesi AS grubunda %3.49, FM grubunda %14.96, AS+FM grubunda %11.81 idi, FM grubunda AS grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0.01$ , Şekil 4.1, Tablo 4.6).



**Şekil 4.1: Bebeklerin doğumdan itibaren ilk ve ikinci değerlendirmeye kadarki VA artışları (a) ve ilk değerlendirme ve ikinci değerlendirmedeki VKİ'lerindeki artışları (b).**

**Tablo 4.6: Bebeklerin kilo, boy ve VKİ artışı yönünden karşılaştırılması.**

	<i>AS Grubu (n=26)</i>	<i>FM Grubu (n=16)</i>	<i>AS+FM Grubu (n=20)</i>	<i>p</i>
<i>Doğum ağırlığı (kg)</i>	3.38±0.40	2.81±0.22	*3.03 (2.50-5.14)	<b>p1&lt;0.05</b> p2 >0.05 p3>0.05
<i>İlk değerlendirmedeki VA (kg)</i>	5.37±0.80	5.12±0.96	4.82±0.72	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>Doğum-ilk değerlendirme arasındaki kilo artışı (kg)</i>	1.95±0.73	2.13±0.86	1.55±0.69	p1>0.05 p2>0.05 <b>p3&lt;0.05</b>
<i>Doğum-ilk değerlendirme arasındaki VA artışı (%)</i>	35.43	41.26	31.55	p1>0.05 p2>0.05 <b>p3&lt;0.05</b>
<i>İkinci değerlendirmeki VA (kg)</i>	7.26±0.64	7.06±0.84	7.03±0.80	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>İlk-ikinci değerlendirme arasındaki VA artışı (kg)</i>	1.88±0.84	2.11±0.77	2.16±0.91	
<i>İlk-ikinci değerlendirme arasındaki VA artışı (%)</i>	37.60	45.37	47.67	
<i>Doğum-ikinci değerlendirme arasında sonra toplam kilo artışı (kg)</i>	3.86±0.64	4.24±0.78	*3.39 (2.45-5.26)	
<i>Doğum-ikinci değerlendirme VA artış yüzdesi (%)</i>	116.39	151.42	120.43	<b>p1&lt;0.01</b> p2 >0.05 <b>p3&lt;0.05</b>
<i>İlk-ikinci değerlendirme boy artışı (cm)</i>	8.84±2.79	7.10±2.46	8.31±3.24	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>İlk-ikinci değerlendirme boy artış yüzdesi (%)</i>	15.58	12.36	14.79	
<i>İlk-ikinci VKİ artış yüzdesi (%)</i>	3.49	14.96	11.81	<b>p1&lt;0.01</b> p2 >0.05 p3>0.05

p1: AS ve FM, p2: AS ve AS+FM, p3: FM ve AS+FM grupları arasında.

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

İlk değerlendirmede AS grubundaki bebeklerin FM grubuna göre beslenme sürelerinin daha uzun, toplam, gece ve gündüz beslenme sayılarının daha fazla olduğu saptandı ( $p<0.01$ ). Ayrıca toplam dışkılama sayısı da AS grubunda FM grubuna göre daha fazla idi ( $p<0.05$ , Tablo 4.7).

**Tablo 4.7: İlk değerlendirmede bebeklerin beslenme süresi ve dışkılama sayısı.**

	<i>AS Grubu</i> (n=26)	<i>FM Grubu</i> (n=16)	<i>AS+FM Grubu</i> (n=20)	<i>p</i>
<i>Beslenme süresi (dk)</i>	*15 (6-45)	10.81±4.86	17.35±6.06	<b>p1&lt;0.01</b> p2>0.05 p3>0.05
<i>Toplam beslenme sayısı</i>	*12 (8-23)	8.18±2.28	13.85±6.76	<b>p1&lt;0.01</b> p2>0.05 p3<0.01
<i>Gündüz beslenme sayısı</i>	*9 (6-20)	6.12±1.85	*9.5 (4-25)	<b>p1&lt;0.01</b> p2>0.05 p3<0.01
<i>Gece beslenme sayısı</i>	3.15±1.0	2.06±0.92	2.90±1.48	<b>p1&lt;0.01</b> p2>0.05 p3>0.05
<i>Toplam dışkılama sayısı</i>	3.53±1.83	*2 (1-5)	*2 (1-15)	<b>p1&lt;0.05</b> p2>0.05 p3>0.05

p1: AS ve FM, p2: AS ve AS+FM, p3: FM ve AS+FM grupları arasında.

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

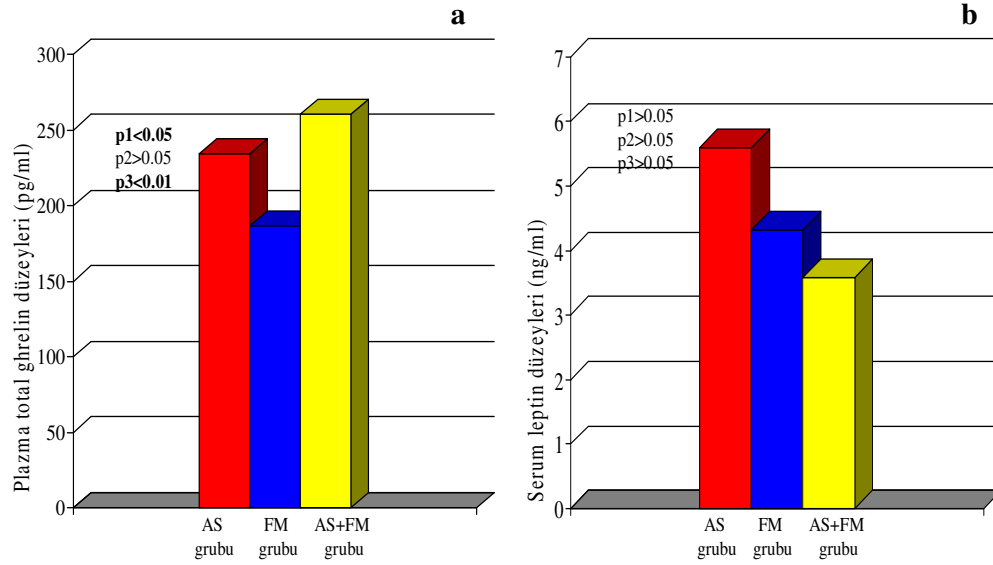
İlk değerlendirmede bebeklerin kanda ölçülen hormon ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında plazma tG-HH düzeylerinin AS ve AS+FM gruplarında FM grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). Serum leptin düzeyleri AS grubunda FM grubuna göre istatistiksel önemli olmasa da daha yüksek saptandı ( $p>0.05$ ). Serum TG düzeyleri AS ile beslenen bebeklerde AS+FM alan bebeklere göre daha düşük idi ( $p<0.01$ , Tablo 4.8, Şekil 4.2).

**Tablo 4.8: İlk değerlendirmede bebeklerin kan hormon ve biyokimyasal parametrelerinin karılaştırılması.**

	<i>AS Grubu (n=26)</i>	<i>FM Grubu (n=16)</i>	<i>AS+FM Grubu (n=20)</i>	<i>p</i>
<i>t G-HH (pg/ml)</i>	234.36±58.31	186.55±43.81	260.09±62.22	<b>p1&lt;0.05</b> p2 >0.05 <b>p3 &lt;0.01</b>
<i>aG-HH (pg/ml)</i>	*13.84 (8.63-43.56)	*15.82 (10.92-40.59)	*15.48 (9.05-51.89)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>t/aG-HH</i>	17.64±8.23	12.26±4.80	17.32±7.17	
<i>Leptin (ng/ml)</i>	*5.67 (1.54-24.60)	*4.32 (1.70-7.62)	*3.58 (1.25-6.97)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>BH (µIU/ml)</i>	*8 (1.80-25.40)	*5.6 (2.70-14.50)	*7.25 (0.63-32.80)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>IGF-1 (µIU/ml)</i>	96.5±39.67	81.03±26.13	94.40±30.82	
<i>IGFBP-3 (µIU/ml)</i>	*3.50 (1.9-9.1)	3.58±0.80	3.75±0.99	
<i>İnsülin (µIU/ml)</i>	*2.30 (2-12.8)	*5.65 (2-17.50)	*5.70 (2-17.60)	
<i>Glukoz (mg/dl)</i>	100.15±14.29	98.87±10.11	106.75± 2.47	
<i>HOMA-IR</i>	*11.62 (7.91-90.60)	*23.84 (7.20-84)	*25.53 (7.37-100.90)	
<i>TG (mg/dl)</i>	122.61± 44.04	129.86± 51.3	174.85 (78-376)	
<i>TK (mg/dl)</i>	136.73±24.55	122.40±43.77	123.00 (19-162)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>LDL-C (mg/dl)</i>	71.26±21.96	61.46±23.19	60.60±18.80	
<i>HDL-C (mg/dl)</i>	*43 (28-49)	52.26±19.06	45.00±12.28	
<i>T.Protein (g/dl)</i>	*5.60 (4.8-7.9)	5.93±0.54	5.71±0.37	
<i>Albumin (g/dl)</i>	4.35±0.43	4.47±0.46	*4.40 (3.9-4.7)	

p1: AS ve FM, p2: AS ve AS+FM, p3: FM ve AS+FM grupları arasında.

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



**Şekil 4.2: Bebeklerin kan tG-HH (a) ve leptin (b) düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.**

Tüm çalışma grubu birlikte değerlendirildiğinde serum IGF-1 düzeylerinin erkek bebeklerde daha düşük ( $p < 0.01$ ), serum leptin düzeyi istatistiksel anlamlı olmasa da kız bebeklerde daha yüksek olduğu bulundu ( $p > 0.05$ , Tablo 4.9).

**Tablo 4.9: Tüm çalışma grubundaki kız ve erkek bebeklerde hormon düzeyleri.**

	<i>Erkek</i> (n=36)	<i>Kız</i> (n=26)	<i>p</i>
<i>t G-HH</i> (pg/ml)	232.60± 64.69	264.42±59.74	p>0.05
<i>aG-HH</i> (pg/ml)	*13.86 (8.63-51.89)	*15.08 (10.92-42.45)	
<i>Leptin</i> (ng/ml)	*3.8 (1.70-10.30)	*5.7 (1.25-24.60)	
<i>BH</i> ( $\mu$ IU/ml)	*8.20 (0.63-32.80)	*6.65 (1.80-29.20)	
<i>IGF-1</i> ( $\mu$ IU/ml)	88.28±22.24	97.63±45.12	<b>p&lt;0.01</b>
<i>IGFBP-3</i> ( $\mu$ IU/ml)	3.45±0.84	*3.65 (2.60- 5.1)	p>0.05

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

İlk değerlendirmede anneler kanda ölçülen hormon ve biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırıldığında, AS grubunda FM grubuna göre t/aG-HH oranı, serum leptin, IGFBP-3 ve IGF-1 düzeylerinin düşük (ilk üçü için  $p<0.05$ , IGF-1 için  $p<0.001$ ), serum TK düzeylerinin ise yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ , Tablo 4.10).

**Tablo 4.10: İlk değerlendirmede annelerin kan hormon ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.**

	<i>AS Grubu (n=26)</i>	<i>FM Grubu (n=16)</i>	<i>AS+FM Grubu (n=20)</i>	<i>p</i>
<i>t G-HH (pg/ml)</i>	391.70±101.52	*410.82 (255.2-844.21)	422.19±125.85	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>aG-HH (pg/ml)</i>	29.08±11.17	*16.61 (10.14-76.86)	31.26±16.95	
<i>t/aG-HH</i>	*14.05 (4.46-17.09)	*23.69 (5.37-57.05)	*14.57 (5.46-64.38)	<b>p1&lt;0.05</b> p2>0.05 p3>0.05
<i>Leptin (ng/ml)</i>	*15.25 (3.41-42)	29.23±15.67	*19.35 (2.41-63.60)	<b>p1&lt;0.05</b> p2>0.05 p3>0.05
<i>IGF-1 (μIU/ml)</i>	201.81±60.94	312.06±94.98	252.35±58.57	<b>p1&lt;0.001</b> p2<0.05 p3<0.05
<i>IGFBP-3 (μIU/ml)</i>	6.07±1.62	7.37±1.80	6.28±1.04	<b>p1&lt;0.05</b> p2>0.05 p3>0.05
<i>İnsülin (μIU/ml)</i>	*7.10 (2-25)	7.95±5.20	*5.75 (2-22.20)	
<i>Glukoz (mg/dl)</i>	93.76±13.13	*94 (73-162)	92.50±14.24	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>HOMA-IR</i>	*31.49 7.11-113.33)	*35.28 (7.37-141.84)	*27.10 (7.73-108.75)	
<i>TG (mg/dl)</i>	*87.50 (47-367)	97.6±32.45	101.85±35.19	
<i>TK (mg/dl)</i>	175.57±39.71	164.53±30.05	168.35±20.76	<b>p1&lt;0.05</b> p2>0.05 p3>0.05
<i>LDL-C (mg/dl)</i>	103.96±33.30	92.86±22.40	104.35±17.09	
<i>HDL-C (mg/dl)</i>	58.26±14.83	58.13±14.51	53.20±9.86	
<i>T.Protein (g/dl)</i>	7.31±0.74	7.72±0.55	7.49±0.36	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
<i>Albumin (g/dl)</i>	*4.70 (3.4-5.2)	4.82±0.32	4.76±0.25	

p1: AS ve FM, p2: AS ve AS+FM, p3: FM ve AS+FM grupları arasında.

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

Tüm çalışma grubundaki bebeklerin ilk değerlendirmelerindeki kan hormon ve biyokimyasal parametreleri ile ilk değerlendirmelerindeki antropometrik ölçümleri, gebelik haftası ve yaşları arasındaki ilişkiye bakıldığında bebeklerin serum leptin düzeyleri ile gebelik haftası arasında negatif ( $r=-0.363$ ,  $p<0.01$ ), serum IGF-1 düzeyleri ile yaşları arasında negatif ( $r=-0.353$ ,  $p<0.05$ ), IGFBP-3 düzeyleri ile CKK'leri arasında pozitif ( $r=0.394$ ,  $p<0.01$ ) ilişki saptandı. Bebeklerin serum leptin düzeyleri ile VKİ'leri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11: İlk değerlendirmede tüm çalışma grubundaki bebeklerin kan parametreleri ile gebelik haftası, yaşları ve antropometrik özelliklerinin ilişkisi.**

	tG-HH	aG-HH	t/a G-HH	Leptin	BH	IGF-1	IGF BP-3	İnsülin
<b>Gebelik haftası</b>	$r=0.184$ $p>0.05$	$r=-0.117$ $p>0.05$	$r=0.162$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.363</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=-0.114$ $p>0.05$	$r=0.031$ $p>0.05$	$r=0.038$ $p>0.05$	$r=-.065$ $p>0.05$
<b>Yaş</b>	$r=-0.004$ $p>0.05$	$r=0.032$ $p>0.05$	$r=-0.014$ $p>0.05$	$r=0.035$ $p>0.05$	$r=-0.052$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.365</math></b> <b><math>p&lt;0.01</math></b>	$r=0.142$ $p>0.05$	$r=0.001$ $p>0.05$
<b>Doğum ağırlığı</b>	$r=-0.30$ $p>0.05$	$r=0.095$ $p>0.05$	$r=-0.058$ $p>0.05$	$r=0.080$ $p>0.05$	$r=0.043$ $p>0.05$	$r=0.066$ $p>0.05$	$r=-0.079$ $p>0.05$	$r=-0.115$ $p>0.05$
<b>VA</b>	$r=0.032$ $p>0.05$	$r=-0.075$ $p>0.05$	$r=0.070$ $p>0.05$	$r=0.162$ $p>0.05$	$r=-0.014$ $p>0.05$	$r=-0.181$ $p>0.05$	$r=0.159$ $p>0.05$	$r=-.140$ $p>0.05$
<b>Boy</b>	$r=0.055$ $p>0.05$	$r=0.000$ $p>0.05$	$r=0.059$ $p>0.05$	$r=-0.006$ $p>0.05$	$r=0.143$ $p>0.05$	$r=-0.237$ $p>0.05$	$r=0.097$ $p>0.05$	$r=-.120$ $p>0.05$
<b>BÇ</b>	$r=0.138$ $p>0.05$	$r=0.057$ $p>0.05$	$r=0.057$ $p>0.05$	$r=0.081$ $p>0.05$	$r=0.030$ $p>0.05$	$r=-0.129$ $p>0.05$	$r=-0.019$ $p>0.05$	$r=-.055$ $p>0.05$
<b>VKİ</b>	$r=0.046$ $p>0.05$	$r=-0.077$ $p>0.05$	$r=0.079$ $p>0.05$	$r=0.218$ $p>0.05$	$r=-0.030$ $p>0.05$	$r=-0.032$ $p>0.05$	$r=0.201$ $p>0.05$	$r=-.004$ $p>0.05$
<b>OKÇ</b>	$r=0.160$ $p>0.05$	$r=-0.037$ $p>0.05$	$r=0.130$ $p>0.05$	$r=0.186$ $p>0.05$	$r=-0.061$ $p>0.05$	$r=-0.129$ $p>0.05$	$r=0.291$ $p>0.05$	$r=-.066$ $p>0.05$
<b>CKK</b>	$r=0.187$ $p>0.05$	$r=-0.117$ $p>0.05$	$r=0.213$ $p>0.05$	$r=0.110$ $p>0.05$	$r=-0.028$ $p>0.05$	$r=0.059$ $p>0.05$	<b><math>r=0.394</math></b> <b><math>p&lt;0.01</math></b>	$r=-.007$ $p>0.05$

Anne sütü ile beslenen bebeklerin ilk değerlendirmede kan hormon ve biyokimyasal parametreleri ile ilk değerlendirmelerindeki antropometrik ölçümleri, gebelik haftası ve yaşları arasındaki ilişkiye bakıldığında bebeklerin plazma tG-HH düzeyleri ile OKÇ ve CKK'leri arasında pozitif (sırasıyla  $r=0.430$ ,  $r=0.405$ ,  $p<0.05$ ), plazma aG-HH düzeyleri ile boy ve BÇ'leri arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=-0.466$ ,  $r=-0.390$ ,  $p<0.05$ ). Bebeklerin t/aG-HH oranları ile BÇ ve OKÇ'leri arasında pozitif (sırasıyla  $r=0.420$ ,  $r=0.441$ ,  $p<0.05$ ), serum leptin düzeyleri ile gebelik haftaları arasında negatif, VKİ'leri arasında pozitif ilişki bulundu (sırasıyla  $r=-0.423$ ,  $r=0.433$ ,  $p<0.05$ ). Bebeklerin BH ile doğum ağırlığı arasında pozitif



( $r=0.522$ ,  $p<0.01$ ), serum IGFBP-3 düzeyleri ile OKÇ'leri ve CKK'leri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.405$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.512$ ,  $p<0.01$ , Tablo 4.12).

**Tablo 4.12: İlk değerlendirmede AS grubundaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile gebelik haftası, yaşları ve antropometrik özelliklerinin ilişkisi.**

	tG-HH	aG-HH	t/a G-HH	Leptin	BH	IGF-1	IGF BP-3	İnsülin
<b>Gebelik haftası</b>	$r=0.169$ $p>0.05$	$r=-0.339$ $p>0.05$	$r=0.299$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.423</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.207$ $p>0.05$	$r=0.116$ $p>0.05$	$r=0.116$ $p>0.05$	$r=-0.202$ $p>0.05$
<b>Yaş</b>	$r=0.226$ $p>0.05$	$r=-0.327$ $p>0.05$	$r=0.380$ $p>0.05$	$r=-0.166$ $p>0.05$	$r=0.072$ $p>0.05$	$r=0.131$ $p>0.05$	$r=0.131$ $p>0.05$	$r=-0.243$ $p>0.05$
<b>Doğum ağırlığı</b>	$r=-0.237$ $p>0.05$	$r=-0.206$ $p>0.05$	$r=-0.036$ $p>0.05$	$r=-0.081$ $p>0.05$	<b><math>r=0.522</math></b> <b><math>p&lt;0.01</math></b>	$r=0.137$ $p>0.05$	$r=0.256$ $p>0.05$	$r=0.161$ $p>0.05$
<b>Doğum boyu</b>	$r=0.253$ $p>0.05$	$r=-0.67$ $p>0.05$	$r=0.167$ $p>0.05$	$r=0.055$ $p>0.05$	$r=0.236$ $p>0.05$	$r=0.238$ $p>0.05$	$r=0.263$ $p>0.05$	$r=0.198$ $p>0.05$
<b>VA</b>	$r=0.109$ $p>0.05$	$r=-0.378$ $p>0.05$	$r=0.327$ $p>0.05$	$r=-0.033$ $p>0.05$	$r=-0.058$ $p>0.05$	$r=0.204$ $p>0.05$	$r=0.204$ $p>0.05$	$r=-0.119$ $p>0.05$
<b>Boy</b>	$r=0.269$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.466</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.504$ $p>0.05$	$r=-0.158$ $p>0.05$	$r=0.369$ $p>0.05$	$r=0.252$ $p>0.05$	$r=0.252$ $p>0.05$	$r=-0.105$ $p>0.05$
<b>BÇ</b>	$r=0.224$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.390</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	<b><math>r=0.420</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=-0.093$ $p>0.05$	$r=0.340$ $p>0.05$	$r=0.190$ $p>0.05$	$r=0.190$ $p>0.05$	$r=-0.041$ $p>0.05$
<b>VKİ</b>	$r=-0.103$ $p>0.05$	$r=-0.092$ $p>0.05$	$r=-0.024$ $p>0.05$	<b><math>r=0.433</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=-0.193$ $p>0.05$	$r=0.076$ $p>0.05$	$r=0.076$ $p>0.05$	$r=-0.004$ $p>0.05$
<b>OKÇ</b>	<b><math>r=0.430</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=-0.233$ $p>0.05$	<b><math>r=0.441</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.321$ $p>0.05$	$r=-0.158$ $p>0.05$	$r=-0.162$ $p>0.05$	<b><math>r=0.405</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.031$ $p>0.05$
<b>CKK</b>	<b><math>r=0.405</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=-0.125$ $p>0.05$	$r=0.261$ $p>0.05$	$r=0.314$ $p>0.05$	$r=-0.344$ $p>0.05$	$r=-0.198$ $p>0.05$	<b><math>r=0.512</math></b> <b><math>p&lt;0.01</math></b>	$r=0.084$ $p>0.05$

İlk değerlendirmede FM ile beslenen bebeklerin kan hormon ve biyokimyasal parametreleri ile ilk değerlendirmelerindeki antropometrik ölçümleri, gebelik haftası ve yaşları arasındaki ilişkiye bakıldığında; plazma tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında ve serum IGFBP-3 düzeyleri ile VA'ları arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.509$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.685$ ,  $p<0.01$ , Tablo 4.13).

İlk değerlendirmede AS+FM ile beslenen bebeklerin kan hormon ve biyokimyasal parametreleri ile ilk değerlendirmelerindeki antropometrik ölçümleri, gebelik haftaları ve yaşları arasındaki ilişkiye bakıldığında; plazma aG-HH düzeyleri ile yaşları, doğum kiloları, BÇ'leri ve OKÇ'leri arasında pozitif ilişki bulundu (sırasıyla  $r=0.619$ ,  $r=0.508$ ,  $r=0.503$ ,  $r=0.465$ ,  $p<0.05$ ). Bebeklerin serum leptin düzeyleri ile doğum ağırlıkları arasında pozitif ( $r=0.515$ ,  $p<0.05$ ), serum BH düzeyleri ile gebelik haftaları arasında negatif ilişki saptandı ( $r=-0.458$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.14).

**Tablo 4.13: İlk değerlendirmede FM grubundaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile gebelik haftası, yaşları ve antropometrik özelliklerinin ilişkisi.**

	tG-HH	aG-HH	t/a G-HH	Leptin	BH	IGF-1	IGF BP-3	İnsülin
<b>Gebelik haftası</b>	r=-0.238 p>0.05	r=0.246 p>0.05	r=-0.258 p>0.05	r=-0.238 p>0.05	r=0.092 p>0.05	r=0.025 p>0.05	r=-0.063 p>0.05	r=0.424 p>0.05
<b>Yaş</b>	r=-0.016 p>0.05	r=-0.449 p>0.05	r=0.306 p>0.05	r=-0.131 p>0.05	r=0.169 p>0.05	r=0.075 p>0.05	r=0.411 p>0.05	r=-0.038 p>0.05
<b>Doğum ağırlığı</b>	r=0.020 p>0.05	r=0.301 p>0.05	r=-0.182 p>0.05	r=-0.137 p>0.05	r=-0.096 p>0.05	r=-0.272 p>0.05	r=0.375 p>0.05	r=0.129 p>0.05
<b>VA</b>	r=0.427 p>0.05	r=-0.025 p>0.05	r=0.303 p>0.05	r=-0.155 p>0.05	r=0.172 p>0.05	r=0.094 p>0.05	<b>r=0.685</b> <b>p&lt;0.01</b>	r=-0.007 p>0.05
<b>Boy</b>	r=0.420 p>0.05	r=0.146 p>0.05	r=0.162 p>0.05	r=-0.285 p>0.05	r=0.229 p>0.05	r=-0.087 p>0.05	r=0.492 p>0.05	r=-0.033 p>0.05
<b>BÇ</b>	<b>r=0.579</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.013 p>0.05	r=0.381 p>0.05	r=-0.311 p>0.05	r=0.172 p>0.05	r=0.240 p>0.05	r=0.346 p>0.05	r=-0.269 p>0.05
<b>VKİ</b>	r=0.384 p>0.05	r=-0.155 p>0.05	r=0.343 p>0.05	r=-0.072 p>0.05	r=0.181 p>0.05	r=0.210 p>0.05	r=0.705 p<0.01	r=0.009 p>0.05
<b>OKÇ</b>	r=0.304 p>0.05	r=-0.181 p>0.05	r=0.421 p>0.05	r=-0.245 p>0.05	r=0.109 p>0.05	r=0.014 p>0.05	r=-0.329 p>0.05	r=-0.271 p>0.05
<b>CKK</b>	r=0.410 p>0.05	r=0.254 p>0.05	r=0.110 p>0.05	r=-0.256 p>0.05	r=0.140 p>0.05	r=0.287 p>0.05	r=0.214 p>0.05	r=-0.098 p>0.05

**Tablo 4.14: İlk değerlendirmede AS+FM grubundaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile gebelik haftaları, yaşları ve antropometrik özelliklerinin ilişkisi.**

	tG-HH	aG-HH	t/a G-HH	Leptin	BH	IGF-1	IGF BP-3	İnsülin
<b>Gebelik haftası</b>	r=0.285 p>0.05	r=-0.112 p>0.05	r=0.228 p>0.05	r=-0.299 p>0.05	<b>r=-0.458</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.059 p>0.05	r=-0.026 p>0.05	r=0.174 p>0.05
<b>Yaş</b>	r=-0.107 p>0.05	<b>r=0.619</b> <b>p&lt;0.01</b>	r=-0.331 p>0.05	r=0.376 p>0.05	r=-0.157 p>0.05	r=-0.333 p>0.05	r=-0.025 p>0.05	r=0.403 p>0.05
<b>Doğum ağırlığı</b>	r=-0.175 p>0.05	<b>r=0.508</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.388 p>0.05	<b>r=0.515</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.250 p>0.05	r=-0.102 p>0.05	r=-0.217 p>0.05	r=-0.180 p>0.05
<b>VA</b>	r=0.000 p>0.05	r=0.439 p>0.05	r=-0.213 p>0.05	r=0.308 p>0.05	r=0.098 p>0.05	r=-0.284 p>0.05	r=-0.126 p>0.05	r=0.028 p>0.05
<b>Boy</b>	r=-0.027 p>0.05	r=0.338 p>0.05	r=-0.140 p>0.05	r=0.275 p>0.05	r=0.104 p>0.05	r=-0.346 p>0.05	r=-0.281 p>0.05	r=-0.077 p>0.05
<b>BÇ</b>	r=0.194 p>0.05	<b>r=0.503</b> <b>p&gt;0.05</b>	r=-0.185 p>0.05	r=0.434 p>0.05	r=-0.128 p>0.05	r=-0.228 p>0.05	r=-0.370 p>0.05	r=0.135 p>0.05
<b>VKİ</b>	r=0.045 p>0.05	r=0.217 p>0.05	r=-0.222 p>0.05	r=0.209 p>0.05	r=0.153 p>0.05	r=-0.067 p>0.05	r=0.173 p>0.05	r=0.251 p>0.05
<b>OKÇ</b>	r=-0.168 p>0.05	<b>r=0.465</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.400 p>0.05	r=0.275 p>0.05	r=0.094 p>0.05	r=-0.220 p>0.05	r=0.215 p>0.05	r=0.413 p>0.05
<b>CKK</b>	r=-0.118 p>0.05	r=-0.272 p>0.05	r=0.307 p>0.05	r=-0.131 p>0.05	r=0.046 p>0.05	r=0.188 p>0.05	r=0.290 p>0.05	r=-0.008 p>0.05

İlk değerlendirmede tüm alışma grubundaki bebeklerin beslenme süreleri ile plazma tG-HH düzeyleri ve t/aG-HH oranları arasında pozitif (sırasıyla  $r=0.325$ ,  $r=0.378$ ,  $p<0.01$ ), beslenme süreleri ile plazma aG-HH düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $r=-0.260$ ,  $p<0.05$ ). Ayrıca plazma aG-HH düzeyleri ile dışkılama sayısı arasında negatif ilişki saptandı ( $r=-0.259$ ,  $p<0.05$ ). AS+FM grubunda beslenme süresi ile t/aG-HH arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.465$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.15).

**Tablo 4.15: İlk değerlendirmede tüm bebeklerin kan hormon parametreleri ile beslenme özelliklerinin ve dışkılama sayısının ilişkisi.**

		tG-HH	aG-HH	t/aG-HH	Leptin
Tüm alışma grubu	<i>Beslenme süresi</i>	<b><math>r=0.325</math> <math>p&lt;0.01</math></b>	<b><math>r=-0.260</math> <math>p&lt;0.05</math></b>	<b><math>r=0.378</math> <math>p&lt;0.01</math></b>	$r=-0.231$ $p>0.05$
	<i>Toplam beslenme sayısı</i>	$r= 0.215$ $p>0.05$	$r= 0.061$ $p>0.05$	$r= 0.074$ $p>0.05$	$r= 0.092$ $p>0.05$
	<i>Dışkılama sayısı</i>	$r= -0.130$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.259</math> <math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.44$ $p>0.05$	$r= -0.118$ $p>0.05$
AS grubu	<i>Beslenme süresi</i>	$r=0.139$ $p>0.05$	$r= -0.284$ $p>0.05$	$r=-0.335$ $p>0.05$	$r=-0.240$ $p>0.05$
	<i>Toplam beslenme sayısı</i>	$r=-0.201$ $p>0.05$	$r= 0.107$ $p>0.05$	$r=-0.309$ $p>0.05$	$r=0.013$ $p>0.05$
	<i>Dışkılama sayısı</i>	$r=-0.247$ $p>0.05$	$r=-0.238$ $p>0.05$	$r=-0.117$ $p>0.05$	$r=-0.212$ $p>0.05$
FM grubu	<i>Beslenme süresi</i>	$r=-0.403$ $p>0.05$	$r=-0.175$ $p>0.05$	$r=-0.119$ $p>0.05$	$r=-.0106$ $p>0.05$
	<i>Toplam beslenme sayısı</i>	$r=0.317$ $p>0.05$	$r= 0.330$ $p>0.05$	$r=-0.149$ $p>0.05$	$r=0.468$ $p>0.05$
	<i>Dışkılama sayısı</i>	$r=-0.310$ $p>0.05$	$r=-0.195$ $p>0.05$	$r=-.0123$ $p>0.05$	$r= 0.333$ $p>0.05$
AS+FM grubu	<i>Beslenme süresi</i>	$r= 0.435$ $p>0.05$	$r=-0.196$ $p>0.05$	<b><math>r= 0.465</math> <math>p&lt;0.05</math></b>	$r= -0.312$ $p>0.05$
	<i>Toplam beslenme sayısı</i>	$r=0.178$ $p>0.05$	$r=0.06$ $p>0.05$	$r=-0.038$ $p>0.05$	$r=0.327$ $p>0.05$
	<i>Dışkılama sayısı</i>	$r=-0.136$ $p>0.05$	$r=-0.306$ $p>0.05$	$r=-0.009$ $p>0.05$	$r=-0.252$ $p>0.05$

İlk değerlendirmede tüm bebeklerin plazma aG-HH ile serum BH düzeyleri arasında negatif ( $r=-0.252$ ,  $p<0.05$ ), serum IGF-1 düzeyleri ile IGFBP-3, BH ve insülin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.494$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.296$ ,  $p<0.01$ ;  $r=0.259$ ,  $p<0.05$ ). Plazma G-HH ile serum leptin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16: İlk değerlendirmede tüm bebeklerin kan hormon parametrelerinin birbiri ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.**

	t G-HH	aG-HH	t/aG-HH	Leptin	IGF-1	IGFBP-3
aG-HH	$r=-0.231$ $p>0.05$					
Leptin	$r=0.133$ $p>0.05$	$r=0.021$ $p>0.05$	$r=0.023$ $p>0.05$			
IGF-1	$r=0.219$ $p>0.05$	$r=-0.127$ $p>0.05$	$r=0.144$ $p>0.05$	$r=0.296$ $p>0.05$		
IGFBP-3	$r=0.156$ $p>0.05$	$r=0.041$ $p>0.05$	$r=0.020$ $p>0.05$	$r=0.391$ $p>0.05$	<b><math>r=0.494</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	
BH	$r=0.121$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.252</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.208$ $p>0.05$	$r=-0.101$ $p>0.05$	<b><math>r=0.296</math></b> <b><math>p&lt;0.01</math></b>	$r=-0.014$ $p>0.05$
İnsülin	$r=-0.009$ $p>0.05$	$r=-0.101$ $p>0.05$	$r=-0.075$ $p>0.05$	$r=0.227$ $p>0.05$	<b><math>r=0.259</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.162$ $p>0.05$
Glukoz	$r=0.090$ $p>0.05$	$r=0.047$ $p>0.05$	$r=-0.021$ $p>0.05$	$r=-0.254$ $p>0.05$	$r=-0.280$ $p>0.05$	$r=-0.236$ $p>0.05$
TG	$r=0.135$ $p>0.05$	$r=-0.058$ $p>0.05$	$r=0.068$ $p>0.05$	$r=-0.080$ $p>0.05$	$r=0.093$ $p>0.05$	$r=0.220$ $p>0.05$
TK	$r=0.050$ $p>0.05$	$r=-0.115$ $p>0.05$	$r=0.145$ $p>0.05$	$r=0.196$ $p>0.05$	$r=-0.085$ $p>0.05$	$r=0.032$ $p>0.05$
LDL-C	$r=0.032$ $p>0.05$	$r=-0.072$ $p>0.05$	$r=0.115$ $p>0.05$	$r=0.169$ $p>0.05$	$r=-0.175$ $p>0.05$	$r=-0.084$ $p>0.05$
HDL-C	$r=0.006$ $p>0.05$	$r=-0.217$ $p>0.05$	$r=0.152$ $p>0.05$	$r=0.094$ $p>0.05$	$r=0.035$ $p>0.05$	$r=-0.065$ $p>0.05$
T.Protein	$r=0.003$ $p>0.05$	$r=-0.068$ $p>0.05$	$r=0.039$ $p>0.05$	$r=0.359$ $p>0.05$	$r=0.094$ $p>0.05$	$r=0.481$ $p>0.05$
Albumin	$r=0.097$ $p>0.05$	$r=-0.117$ $p>0.05$	$r=0.160$ $p>0.05$	$r=0.165$ $p>0.05$	$r=-0.099$ $p>0.05$	$r=0.267$ $p>0.05$

İlk değerlendirmede tüm çalışma gruplarındaki kız ve erkek bebeklerde hormon parametrelerinin birbirleriyle ilişkisine bakıldığında; kız bebeklerde plazma tG-HH düzeyleri ile serum IGF-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.396$ ,  $p<0.05$ ). Erkek bebeklerde ise plazma tG-HH ile aG-HH düzeyleri arasında negatif

( $r=-0.354$ ,  $p<0.05$ ), serum BH düzeyleri ile IGF-1 düzeyleri arasında ( $r=0.383$ ,  $p<0.05$ ) ve serum IGF-1 düzeyleri ile IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif ( $r=0.336$ ,  $p<0.05$ ) ilişki saptandı (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17: İlk değerlendirmede cinsiyetlere göre kan hormon parametrelerinin birbiriyle ilişkisi.**

		<i>tG-HH</i>	<i>aG-HH</i>	<i>t/a G-HH</i>	<i>Leptin</i>	<i>BH</i>	<i>IGF-I</i>
Kız bebekler	<i>aG-HH</i>	$r=-0.175$ $p>0.05$					
	<i>Leptin</i>	$r=0.223$ $p>0.05$	$r=0.099$ $p>0.05$	$r=0.111$ $p>0.05$			
	<i>BH</i>	$r=0.099$ $p>0.05$	$r=-0.219$ $p>0.05$	$r=0.185$ $p>0.05$	$r=-0.180$ $p>0.05$		
	<i>IGF-1</i>	<b><math>r=0.396</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=-0.173$ $p>0.05$	$r=0.104$ $p>0.05$	$r=-0.014$ $p>0.05$	$r=0.383$ $p>0.05$	
	<i>IGFBP-3</i>	$r=0.070$ $p>0.05$	$r=0.000$ $p>0.05$	$r=0.066$ $p>0.05$	$r=0.029$ $p>0.05$	$r=-0.109$ $p>0.05$	$r=0.336$ $p>0.05$
Erkek bebekler	<i>aG-HH</i>	<b><math>r=-0.354</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>					
	<i>Leptin</i>	$r=0.223$ $p>0.05$	$r=0.099$ $p>0.05$	$r=0.111$ $p>0.05$			
	<i>BH</i>	$r=0.059$ $p>0.05$	$r=-0.219$ $p>0.05$	$r=0.185$ $p>0.05$	$r=-0.180$ $p>0.05$		
	<i>IGF-1</i>	$r=0.041$ $p>0.05$	$r=-0.173$ $p>0.05$	$r=0.104$ $p>0.05$	$r=-0.014$ $p>0.05$	<b><math>r=0.383</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	
	<i>IGFBP-3</i>	$r=0.070$ $p>0.05$	$r=0.000$ $p>0.05$	$r=0.066$ $p>0.05$	$r=0.146$ $p>0.05$	$r=-0.109$ $p>0.05$	<b><math>r=0.336</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>

İlk değerlendirmede AS ile beslenen bebeklerde plazma tG-HH düzeyleri ile serum total protein ve albümin düzeyleri arasında pozitif ilişki (sırasıyla  $r=0.582$ ,  $p<0.01$ ;  $r=0.493$ ,  $p<0.05$ ), serum IGF1 düzeyleri ile insülin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.467$ ,  $p<0.05$ ). Diğer hormon ve biyokimyasal parametrelerin birbiriyle ilişkisi Tablo 4.18’de gösterildi.

**Tablo 4.18: İlk değerlendirmede AS grubundaki bebeklerin kan hormon parametrelerinin birbiri ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.**

	t G-HH	aG-HH	t/aG-HH	Leptin	IGF-1	IGFBP-3
<b>aG-HH</b>	r=-0.255 p>0.05					
<b>Leptin</b>	r=0.296 p>0.05	r=0.299 p>0.05	r=0.016 p>0.05			
<b>IGF-1</b>	r=0.169 p>0.05	r=0.251 p>0.05	r=-0.038 p>0.05	r=0.141 p>0.05		
<b>IGFBP-3</b>	r=0.313 p>0.05	r=0.171 p>0.05	r=0.087 p>0.05	r=0.327 p>0.05	r=0.341 p>0.05	
<b>BH</b>	r=0.018 p>0.05	r=0.024 p>0.05	r=0.000 p>0.05	r=-0.265 p>0.05	r=0.310 p>0.05	r=-0.097 p>0.05
<b>İnsülin</b>	r=-0.044 p>0.05	r=0.105 p>0.05	r=-0.111 p>0.05	r=0.302 p>0.05	<b>r=0.467</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.211 p>0.05
<b>Glukoz</b>	r=-0.134 p>0.05	r=-0.100 p>0.05	r=0.012 p>0.05	r=-0.342 p>0.05	<b>r=-0.415</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.318 p>0.05
<b>TG</b>	r=0.241 p>0.05	r=-0.187 p>0.05	r=0.193 p>0.05	r=0.106 p>0.05	r=-0.014 p>0.05	<b>r=0.462</b> <b>p&lt;0.05</b>
<b>TK</b>	r=0.297 p>0.05	r=-0.231 p>0.05	r=0.268 p>0.05	r=0.277 p>0.05	r=0.053 p>0.05	r=-0.116 p>0.05
<b>LDL-C</b>	r=0.110 p>0.05	r=-0.105 p>0.05	r=0.081 p>0.05	r=0.154 p>0.05	r=-0.127 p>0.05	r=-0.267 p>0.05
<b>HDL-C</b>	r=0.278 p>0.05	r=-0.118 p>0.05	r=0.211 p>0.05	r=0.302 p>0.05	r=0.359 p>0.05	r=0.025 p>0.05
<b>T.Protein</b>	<b>r=0.493</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.183 p>0.05	<b>r=0.468</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.274 p>0.05	r=-0.057 p>0.05	<b>r=0.432</b> <b>p&lt;0.05</b>
<b>Albumin</b>	<b>r=0.582</b> <b>p&lt;0.001</b>	r=-0.299 p>0.05	<b>r=0.545</b> <b>p&lt;0.001</b>	r=0.223 p>0.05	r=0.078 p>0.05	r=0.279 p>0.05

İlk değerlendirmede FM ile beslenen bebeklerde plazma tG-HH ile serum IGF-1 düzeyleri arasında pozitif ( $r=0.600$ ,  $p<0.05$ ), serum IGFBP-3 düzeyleri ile serum total protein ve albümin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.503$ ,  $p<0.05$ ). Diğer hormon ve biyokimyasal parametrelerin birbiriyle ilişkisi Tablo 4.19’da gösterildi.

**Tablo 4.19: İlk değerlendirmede FM grubundaki bebek kan hormon parametrelerinin birbiri ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.**

	t G-HH	aG-HH	t/aG-HH	Leptin	IGF-1	IGFBP-3
aG-HH	r=-0.112 p>0.05					
Leptin	r=-0.040 p>0.05	r=-0.238 p>0.05	r=-0.005 p>0.05			
IGF-1	<b>r=0.600</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.230 p>0.05	r=0.407 p>0.05	r=-0.311 p>0.05		
IGFBP-3	r=0.344 p>0.05	r=-0.050 p>0.05	r=0.259 p>0.05	r=0.275 p>0.05	r=0.068 p>0.05	
BH	r=0.113 p>0.05	r=-0.309 p>0.05	r=0.273 p>0.05	r=-0.027 p>0.05	r=0.180 p>0.05	r=-0.015 p>0.05
İnsülin	r=0.303 p>0.05	r=-0.102 p>0.05	r=-0.072 p>0.05	r=0.115 p>0.05	r=-0.033 p>0.05	r=0.108 p>0.05
Glukoz	r=-0.265 p>0.05	r=0.427 p>0.05	r=-0.492 p>0.05	r=-0.139 p>0.05	r=-0.185 p>0.05	r=-0.393 p>0.05
TG	r=0.012 p>0.05	r=0.247 p>0.05	r=-0.079 p>0.05	r=-0.187 p>0.05	r=0.191 p>0.05	r=0.079 p>0.05
TK	r=-0.240 p>0.05	r=-0.309 p>0.05	r=0.181 p>0.05	r=0.016 p>0.05	r=-0.142 p>0.05	r=0.151 p>0.05
LDL-C	r=-0.125 p>0.05	r=-0.160 p>0.05	r=0.179 p>0.05	r=-0.051 p>0.05	r=-0.124 p>0.05	r=0.001 p>0.05
HDL-C	r=-0.094 p>0.05	r=-0.492 p>0.05	r=0.305 p>0.05	r=-0.057 p>0.05	r=-0.246 p>0.05	r=0.052 p>0.05
T.Protein	r=-0.279 p>0.05	r=-0.202 p>0.05	r=-0.025 p>0.05	r=0.246 p>0.05	r=-0.289 p>0.05	<b>r=0.503</b> <b>p&lt;0.05</b>
Albumin	r=-0.055 p>0.05	r=-0.111 p>0.05	r=0.096 p>0.05	r=0.219 p>0.05	r=-0.444 p>0.05	<b>r=0.503</b> <b>p&lt;0.05</b>

İlk değerlendirmede AS+FM ile beslenen bebeklerde plazma tG-HH ile aG-HH düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $r=-0.818$ ,  $p<0.001$ ). Plazma tG-HH düzeyleri ile serum total protein ve albümin düzeyleri arasında negatif ilişki (sırasıyla  $r=-0.591$ ,  $p<0.01$ ;  $r=-0.503$ ,  $p<0.05$ ) saptanırken aG-HH düzeyleri ile total protein ve albumin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.669$ ,  $r=0.028$ ,  $p<0.01$ ). Ayrıca serum IGF-1 düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında negatif ( $r=-0.447$ ,  $p<0.05$ ), IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif ( $r=0.448$ ,  $p<0.05$ ) ilişki saptandı. Diğer hormon ve biyokimyasal parametrelerin birbiriyle ilişkisi Tablo 4.20'de

gösterildi. Tüm çalışma grubunda ve her üç grupta annelerin serum leptin düzeyleri ile lipidleri arasında ilişki bulunmadı.

**Tablo 4.20: İlk değerlendirmede AS+FM grubundaki bebek kan hormon parametrelerinin birbiri ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.**

	t G-HH	aG-HH	t/aG-HH	Leptin	IGF-1	IGFBP-3
aG-HH	<b>r=-0.500</b> <b>p&lt;0.05</b>					
Leptin	r=-0.080 p>0.05	r=0.366 p>0.05	r=-0.357 p>0.05			
IGF-1	r=-0.034 p>0.05	r=-0.224 p>0.05	r=0.176 p>0.05	<b>r=-0.447</b> <b>p&lt;0.05</b>		
IGFBP-3	r=-0.155 p>0.05	r=-0.054 p>0.05	r=-0.094 p>0.05	r=-0.044 p>0.05	<b>r=0.448</b> <b>p&lt;0.05</b>	
BH	r=0.054 p>0.05	r=-0.336 p>0.05	r=0.259 p>0.05	r=-0.298 p>0.05	r=0.374 p>0.05	r=0.194 p>0.05
İnsülin	r=0.137 p>0.05	r=0.115 p>0.05	r=0.112 p>0.05	r=0.025 p>0.05	r=0.110 p>0.05	r=0.206 p>0.05
Glukoz	r=0.281 p>0.05	r=0.046 p>0.05	r=0.060 p>0.05	r=0.190 p>0.05	r=-0.175 p>0.05	r=0.280 p>0.05
TG	r=0.002 p>0.05	r=-0.141 p>0.05	r=0.065 p>0.05	r=-0.134 p>0.05	r=0.223 p>0.05	<b>r=0.448</b> <b>p&lt;0.05</b>
TK	r=0.042 p>0.05	r=0.334 p>0.05	r=-0.084 p>0.05	r=0.265 p>0.05	r=-0.405 p>0.05	r=-0.219 p>0.05
LDL-C	r=-0.003 p>0.05	r=0.031 p>0.05	r=0.010 p>0.05	r=0.099 p>0.05	<b>r=-0.486</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.397 p>0.05
HDL-C	r=-0.042 p>0.05	r=0.159 p>0.05	r=-0.179 p>0.05	r=0.279 p>0.05	r=-0.325 p>0.05	<b>r=-0.447</b> <b>p&lt;0.05</b>
T.Protein	<b>r=-0.591</b> <b>p&lt;0.01</b>	<b>r=0.669</b> <b>p&lt;0.01</b>	<b>r=-0.679</b> <b>p&lt;0.001</b>	r=0.169 p>0.05	r=-0.029 p>0.05	r=0.360 p>0.05
Albumin	<b>r=-0.503</b> <b>p&lt;0.05</b>	<b>r=0.628</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>r=-0.526</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.070 p>0.05	r=-0.087 p>0.05	r=0.163 p>0.05

Bebeklerin ilk değerlendirmedeki kan hormon değerleri ile ikinci değerlendirmedeki antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm çalışma grubundaki bebeklerde plazma t/aGH-H oranları ile doğumdan ikinci değerlendirmeye kadar olan toplam kilo alımı, VA'ları ve boyları arasında pozitif ( $r=0.292$ ,  $r=0.267$ ,  $r=0.264$ ;  $p<0.05$ ), serum leptin düzeyleri ile CKK'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.302$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.21).



**Tablo 4.21: İlk değerlendirmede tüm çalışma grubundaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile ikinci değerlendirmedeki antropometrik özelliklerinin ilişkisi.**

	Doğumdan itibaren toplam kilo alımı	VA	Boy	B	VKİ	OK	CKK
<b>t G-HH</b>	r=0.222 p>0.05	r=0.230 p>0.05	r=0.192 p>0.05	r=0.010 p>0.05	r=0.048 p>0.05	r=-0.014 p>0.05	r=0.097 p>0.05
<b>aG-HH</b>	r=-0.232 p>0.05	r=-0.165 p>0.05	<b>r=-0.262</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.098 p>0.05	r=0.009 p>0.05	r=0.000 p>0.05	r=-0.094 p>0.05
<b>t/aG-HH</b>	<b>r=0.292</b> <b>p&lt;0.05</b>	<b>r=0.267</b> <b>p&lt;0.05</b>	<b>r=0.264</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.065 p>0.05	r=0.033 p>0.05	r=0.059 p>0.05	r=0.071 p>0.05
<b>Leptin</b>	r=0.021 p>0.05	r=0.099 p>0.05	r=-0.098 p>0.05	r=0.019 p>0.05	r=0.203 p>0.05	r=0.091 p>0.05	<b>r=0.302</b> <b>p&lt;0.05</b>
<b>BH</b>	r=0.043 p>0.05	r=0.083 p>0.05	<b>r=0.335</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.014 p>0.05	r=-0.191 p>0.05	r=0.012 p>0.05	r=0.033 p>0.05
<b>IGF-1</b>	r=0.184 p>0.05	<b>r=0.263</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.166 p>0.05	r=0.028 p>0.05	r=0.136 p>0.05	r=0.214 p>0.05	r=-0.020 p>0.05
<b>IGFBP-3</b>	r=0.048 p>0.05	r=0.09 p>0.05	r=-0.136 p>0.05	r=-0.254 p>0.05	r=0.234 p>0.05	r=0.146 p>0.05	r=0.049 p>0.05
<b>İnsülin</b>	r=0.110 p>0.05	r=0.013 p>0.05	r=-0.053 p>0.05	r=-0.087 p>0.05	r=0.136 p>0.05	r=0.079 p>0.05	r=0.033 p>0.05

İlk değerlendirmede her bir gruptaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile ikinci değerlendirmedeki antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında AS grubu bebeklerinde serum leptin düzeyleri ile VKİ'leri ve CKK'leri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla r=0.422, r=0.456, p<0.05). FM grubunda plazma tG-HH düzeyleri ile VA'ları arasında pozitif ilişki bulundu (r=0.559, p<0.05), AS+FM grubunda serum leptin düzeyleri ile B'leri arasında pozitif, plazma aG-HH düzeyleri ile doğumdan ikinci değerlendirmeye kadar olan toplam kilo alımı arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla r=0.477, r=-0.505; p<0.05, Tablo 4.22).

Ayrıca ilk değerlendirmede sadece AS+FM grubu annelerinin serum leptin düzeyleri ile VKİ'leri arasında pozitif ilişki saptandı.

**Tablo 4.22: İlk değerlendirmede her bir gruptaki bebeklerin kan hormon parametreleri ile ikinci değerlendirmedeki antropometrik özelliklerinin ilişkisi.**

		Doğumdan itibaren toplam kilo alımı	VA	Boy	BÇ	VKİ	OKÇ	CKK
AS grubu	t G-HH	r=0.328 p>0.05	r=0.141 p>0.05	r=0.076 p>0.05	r=0.060 p>0.05	r=-0.199 p>0.05	r=0.248 p>0.05	r=0.246 p>0.05
	aG-HH	r=-0.192 p>0.05	r=-0.33 p>0.05	r=-0.241 p>0.05	r=-0.113 p>0.05	r=-0.279 p>0.05	r=-0.016 p>0.05	r=-0.086 p>0.05
	t/aG-HH	r=0.388 p>0.05	r=0.308 p>0.05	r=0.204 p>0.05	r=0.182 p>0.05	r=-0.080 p>0.05	r=0.164 p>0.05	r=0.270 p>0.05
	Leptin	r=0.328 p>0.05	r=0.282 p>0.05	r=-0.105 p>0.05	r=-0.189 p>0.05	<b>r=0.422</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.305 p>0.05	<b>r=0.456</b> <b>p&lt;0.05</b>
	BH	r=-0.222 p>0.05	r=-0.02 p>0.05	<b>r=0.434</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.065 p>0.05	<b>r=-0.44</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.307 p>0.05	r=-0.375 p>0.05
	IGF-1	r=0.080 p>0.05	r=0.256 p>0.05	r=0.252 p>0.05	r=0.037 p>0.05	r=0.040 p>0.05	r=0.054 p>0.05	r=-0.239 p>0.05
	IGFBP-3	r=0.080 p>0.05	r=0.148 p>0.05	r=0.092 p>0.05	r=-0.080 p>0.05	r=0.259 p>0.05	r=0.366 p>0.05	r=-0.138 p>0.05
	İnsülin	r=0.272 p>0.05	r=0.207 p>0.05	r=0.137 p>0.05	r=-0.126 p>0.05	r=0.111 p>0.05	r=0.080 p>0.05	r=0.077 p>0.05
FM grubu	t G-HH	r=0.510 p>0.05	<b>r=0.559</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.284 p>0.05	r=0.343 p>0.05	r=0.349 p>0.05	r=0.328 p>0.05	r=0.255 p>0.05
	aG-HH	r=0.176 p>0.05	r=0.146 p>0.05	r=-0.095 p>0.05	r=0.152 p>0.05	r=0.374 p>0.05	r=0.322 p>0.05	r=-0.303 p>0.05
	t/aGH-H	r=0.120 p>0.05	r=0.143 p>0.05	r=0.191 p>0.05	r=-0.015 p>0.05	r=0.006 p>0.05	r=-0.060 p>0.05	r=0.293 p>0.05
	Leptin	r=-0.323 p>0.05	r=-0.27 p>0.05	r=-0.263 p>0.05	r=-0.412 p>0.05	r=-0.098 p>0.05	r=-0.317 p>0.05	r=0.102 p>0.05
	BH	r=-0.154 p>0.05	r=-0.16 p>0.05	r=0.290 p>0.05	r=-0.015 p>0.05	r=-0.355 p>0.05	r=-0.306 p>0.05	r=0.018 p>0.05
	IGF-1	r=0.509 p>0.05	r=0.478 p>0.05	r=0.247 p>0.05	r=0.395 p>0.05	r=0.299 p>0.05	r=0.368 p>0.05	r=0.350 p>0.05
	IGFBP-3	r=0.419 p>0.05	r=0.503 p>0.05	r=0.122 p>0.05	r=-0.083 p>0.05	r=0.375 p>0.05	r=0.0348 p>0.05	r=0.0541 p>0.05
	İnsülin	r=0.052 p>0.05	r=0.113 p>0.05	r=0.252 p>0.05	r=0.080 p>0.05	r=-0.055 p>0.05	r=0.357 p>0.05	r=0.071 p>0.05
AS+FM grubu	t G-HH	r=0.397 p>0.05	r=0.247 p>0.05	r=0.175 p>0.05	r=0.287 p>0.05	r=0.156 p>0.05	r=0.044 p>0.05	r=-0.45 p>0.05
	aG-HH	<b>r=-0.563</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.21 p>0.05	r=-0.381 p>0.05	r=0.132 p>0.05	r=0.015 p>0.05	r=-0.155 p>0.05	r=-0.081 p>0.05
	t/aGH-H	<b>r=0.517</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.287 p>0.05	r=0.298 p>0.05	r=0.035 p>0.05	r=0.087 p>0.05	r=0.174 p>0.05	r=-0.40 p>0.05
	Leptin	r=-0.325 p>0.05	r=0.121 p>0.05	r=-0.028 p>0.05	<b>r=0.477</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.102 p>0.05	r=0.157 p>0.05	r=0.080 p>0.05
	BH	r=0.250 p>0.05	r=0.212 p>0.05	r=0.192 p>0.05	r=-0.135 p>0.05	r=0.119 p>0.05	r=0.304 p>0.05	r=0.403 p>0.05
	IGF-1	r=0.111 p>0.05	r=0.167 p>0.05	r=-0.015 p>0.05	r=-0.082 p>0.05	r=0.282 p>0.05	r=0.303 p>0.05	r=0.112 p>0.05
	IGFBP-3	r=-0.268 p>0.05	<b>r=-0.46</b> <b>p&lt;0.05</b>	<b>r=-0.666</b> <b>p&lt;0.01</b>	<b>r=-0.621</b> <b>p&lt;0.01</b>	r=0.076 p>0.05	r=-0.310 p>0.05	r=0.180 p>0.05
	İnsülin	r=-0.023	r=-0.10	r=-0.277	r=-0.080	r=0.360	r=0.095	r=0.025

		p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
--	--	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

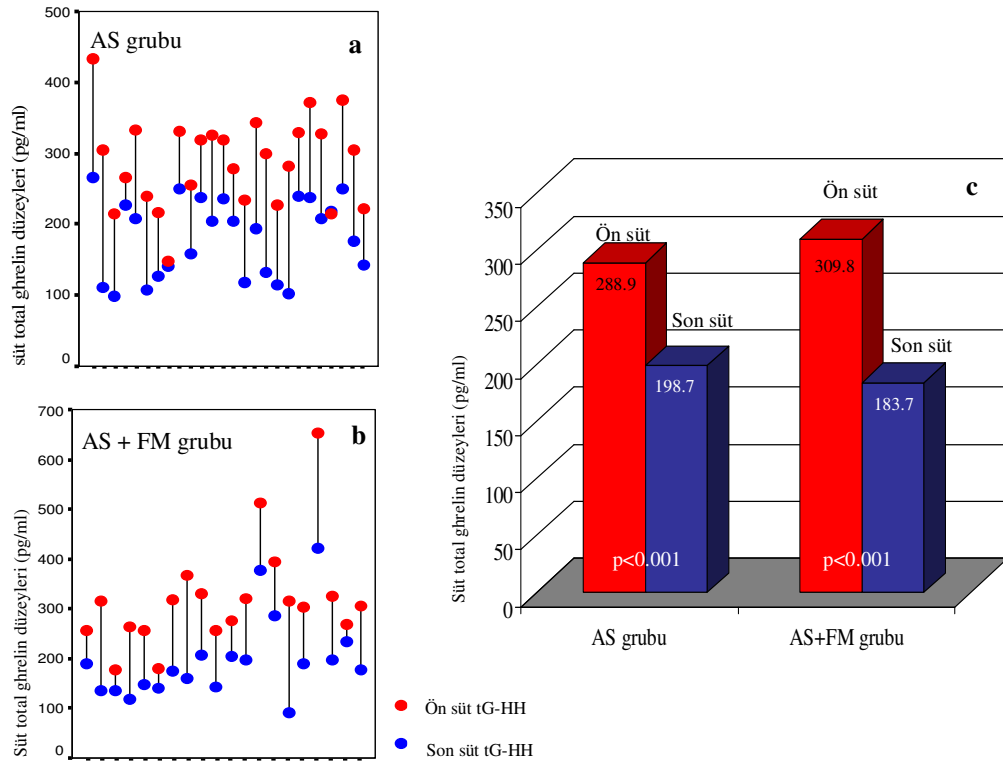
İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön sütte tG-HH düzeyleri 304.74 pg/ml, aG-HH düzeyleri 12.54±3.12 pg/ml, leptin düzeyleri 0.29±0.08 ng/ml, TG düzeyleri 4.47±1.58 g/dl, TK düzeyleri 0.14 g/dl; son sütte tG-HH düzeyleri 189.83 pg/ml, aG-HH düzeyleri 8.44 pg/ml, leptin düzeyleri 0.36 ng/ml, TG düzeyleri 5.58±1.55 g/dl, TK düzeyleri 0.12 g/dl olarak ölçüldü. Ön sütte tG-HH, aG-HH ve TK düzeylerinin son süte göre daha yüksek, TG düzeylerinin ise son sütte daha yüksek olduğu saptandı (p<0.01). Son sütteki leptin düzeyleri istatistiksel anlamlı olmasa da ön süte göre daha yüksek idi (p>0.05).

Anne sütü grubunda tG-HH, aG-HH ve TK düzeylerinin ön sütte son süten daha yüksek, TG düzeylerinin ise son sütte ön süten daha yüksek olduğu saptandı (p<0.001). Son sütteki leptin düzeyleri istatistiksel anlamlı olmasa da ön süte göre daha yüksek saptandı (p>0.05). AS+FM grubunda da ön sütte tG-HH, aG-HH ve TK düzeyleri son süten daha yüksek saptandı (p<0.001). Son sütteki leptin ve TG düzeyleri ön süten daha yüksek bulundu (sırasıyla p<0.001, p<0.01, Tablo 4.23, Şekil 4.3-4-5-6 ).

**Tablo 4.23: İlk değerlendirmede gruplara göre n ve son sütlerin hormon ve lipid düzeyleri.**

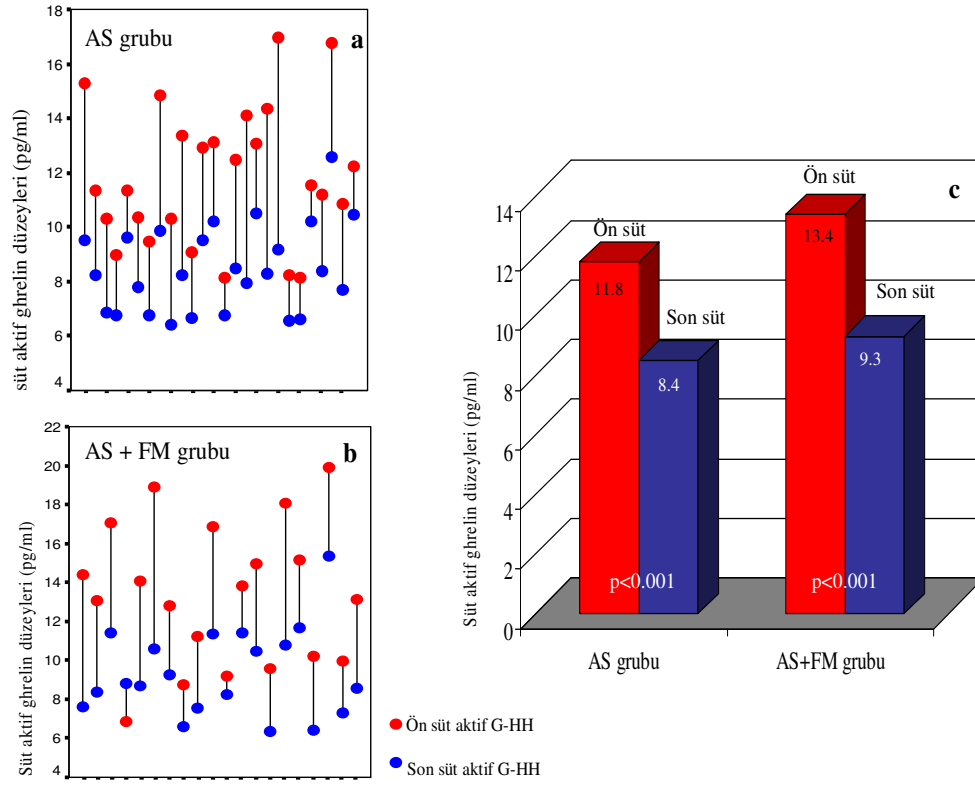
		N SÜT	SON SÜT	<i>p</i>
AS ve AS+FM grupları	<i>tG-HH (pg/ml)</i>	*304.74 (147.91-654)	*189.83 (90.65-421.36)	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>aG-HH (pg/ml)</i>	12.54±3.12	*8.44 (6.35-15.37)	
	<i>Leptin (ng/ml)</i>	0.29±0.08	*0.36 (0.15-7.50)	p>0.05
	<i>TG (g/dl)</i>	4.47±1.58	5.58±1.55	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>TK (g/dl)</i>	*0.14 (0.12-0.18)	*0.12 (0.10-0.17)	
AS grubu	<i>tG-HH (pg/ml)</i>	288.9±63.3	*198.72 (98.5-265.5)	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>aG-HH (pg/ml)</i>	11.87±2.54	8.47±1.60	
	<i>Leptin (ng/ml)</i>	*0.33 (0.28-0.50)	*0.40 (0.15-2.34)	p>0.05
	<i>TG (g/dl)</i>	4.54±1.49	5.53±1.59	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>TK (g/dl)</i>	*0.14 (0.12-0.18)	0.12±0.01	
AS+FM grubu	<i>tG-HH (pg/ml)</i>	*309.78 (176.7-654)	*183.70 (90.6-421.3)	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>aG-HH (pg/ml)</i>	13.40±3.64	9.34±2.27	
	<i>Leptin (ng/ml)</i>	0.22±0.05	*0.36 (0.15-7.50)	
	<i>TG (g/dl)</i>	4.38±1.72	5.64±1.55	
	<i>TK (g/dl)</i>	0.14±0.01	0.12±0.01	<b>p&lt;0.01</b>

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



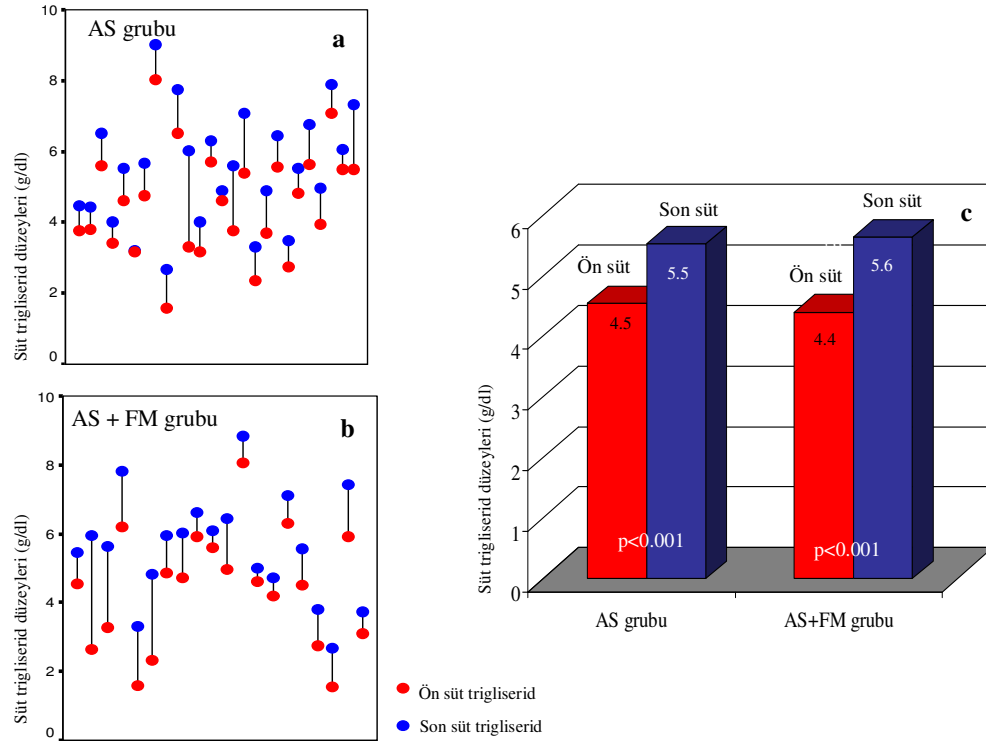
**Şekil 4.3a-b: İlk değerlendirmede AS grubunda (a) ve AS+FM grubunda (b) her bir annenin ön süt ve son süt tG-HH düzeylerinin karşılaştırılması.**

**Şekil 4.3c: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt ve son süt tG-HH düzeylerinin karşılaştırılması.**



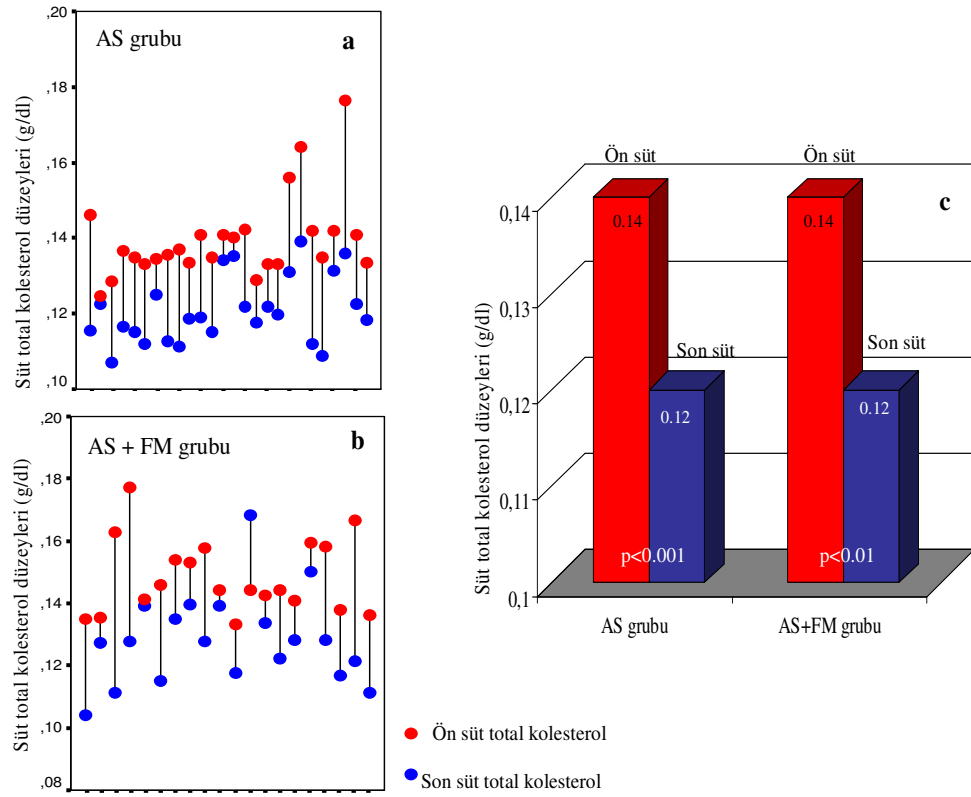
**Şekil 4.4a-b: İlk değerlendirmede AS grubunda (a) ve AS+FM grubunda (b) her bir annenin ön süt ve son süt aG-HH düzeylerinin karşılaştırılması.**

**Şekil 4.4c: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt ve son süt aG-HH düzeylerinin karşılaştırılması.**



**Şekil 4.5a-b: İlk değerlendirmede AS grubunda (a) ve AS+FM grubunda (b) her bir annenin ön süt ve son süt TG düzeylerinin karşılaştırılması.**

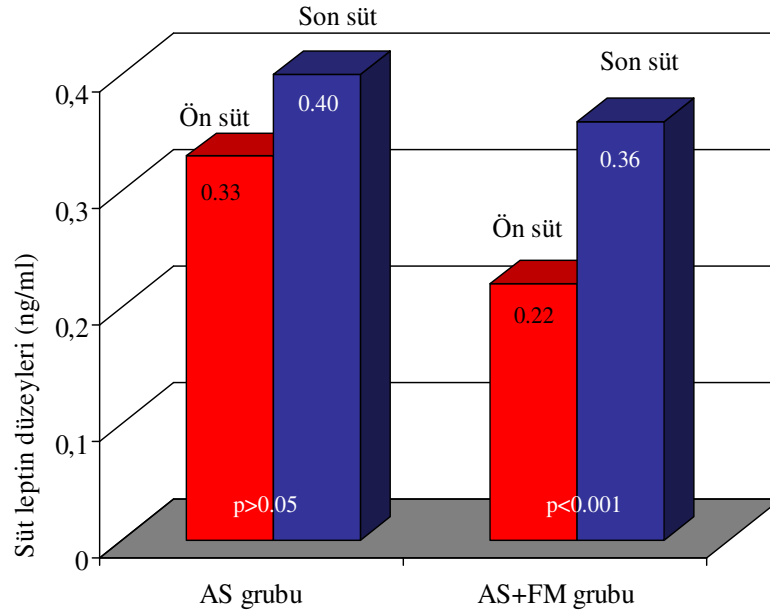
**Şekil 4.5c: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt ve son süt TG düzeylerinin karşılaştırılması.**



**Şekil 4.6a-b: İlk değerlendirmede AS grubunda (a) ve AS+FM grubunda (b) her bir annenin ön süt ve son süt TK düzeylerinin karşılaştırılması.**

**Şekil 4.6c: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt ve son süt TK düzeylerinin karşılaştırılması.**





**Şekil 4.7: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM gruplarında ortalama ön ve son süt leptin düzeylerinin karşılaştırılması.**

İlk değerlendirmedeki ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon değerleri ile bebeklerin ilk değerlendirmedeki antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde; AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön süt leptin düzeyleri ile VKİ'leri arasında ( $r=0.418$ ,  $p<0.01$ ), son süt tG-HH ve ortalama tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.374$ ,  $r=0.306$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.24). Ayrıca AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde son süt TG düzeyleri ile bebeklerin VKİ'leri arasında negatif ilişki saptandı ( $r=-0.334$ ,  $p<0.05$ ). AS grubunda da benzer ilişki saptandı ( $r=-0.425$ ,  $p<0.05$ ). AS+FM grubunda bu ilişki saptanmadı.

İlk değerlendirmede annelerin antropometrik verileri ile sütteki hormon değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında AS ve AS+FM birlikte değerlendirildiğinde sadece son süt leptin düzeyleri ile annelerin VKİ'leri arasında pozitif ilişki ( $r=0.367$ ,  $p<0.05$ ) ve AS grubunda son süt leptin düzeyleri ile annelerin VKİ'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.433$ ,  $p<0.05$ ).

**Tablo 4.24: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.**

		VA	Boy	BÇ	VKİ	CKK	OKÇ
Ön Süt	tG-HH	r=-0.036 p>0.05	r=0.045 p>0.05	r=0.206 p>0.05	r=-0.124 p>0.05	r=-0.154 p>0.05	r=-0.081 p>0.05
	aG-HH	r=-0.120 p>0.05	r=-0.064 p>0.05	r=-0.011 p>0.05	r=-0.108 p>0.05	r=-0.079 p>0.05	r=-0.089 p>0.05
	Leptin	r=0.169 p>0.05	r=-0.113 p>0.05	r=-0.137 p>0.05	<b>r=0.418</b> <b>p&lt;0.01</b>	r=0.276 p>0.05	r=0.116 p>0.05
Son süt	tG-HH	r=0.095 p>0.05	r=0.249 p>0.05	<b>r=0.374</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.002 p>0.05	r=-0.092 p>0.05	r=0.160 p>0.05
	aG-HH	r=-0.120 p>0.05	r=-0.035 p>0.05	r=-0.086 p<0.05	r=-0.112 p<0.05	r=-0.144 p<0.05	r=-0.215 p<0.05
	tG-HH azalma miktarı	r=-0.103 p>0.05	r=-0.181 p>0.05	r=-0.106 p>0.05	r=-0.085 p>0.05	r=-0.202 p>0.05	r=-0.281 p>0.05
	Leptin	r=-0.113 p>0.05	r=0.179 p>0.05	r=-0.134 p>0.05	r=-0.185 p>0.05	r=-0.067 p>0.05	r=-0.041 p>0.05
Ön süt-son süt ortalaması	Ort. tG-HH	r=0.051 p>0.05	r=0.151 p>0.05	<b>r=0.306</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.047 p>0.05	r=-0.130 p>0.05	r=0.042 p>0.05
	Ort. aG-HH	r=-0.110 p>0.05	r=-0.055 p>0.05	r=-0.047 p>0.05	r=-0.107 p>0.05	r=-0.121 p>0.05	r=-0.139 p>0.05
	Ort. Leptin	r=-0.058 p>0.05	r=0.041 p>0.05	r=-0.223 p>0.05	r=-0.106 p>0.05	r=0.020 p>0.05	r=-0.098 p>0.05

İlk değerlendirmedeki son süt hormon düzeyleri ile bebeklerin ilk değerlendirmedeki antropometrik ölçümlerinin ilişkisi incelendiğinde AS grubundaki bebeklerin son süt aG-HH düzeyleri ile CKK'leri arasında negatif ilişki saptandı (r=-0.396, p<0.05, Tablo 4.25).

**Tablo 4.25: İlk değerlendirmede AS grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.**

		VA	Boy	BÇ	VKİ	CKK	OKÇ
Ön Süt	tG-HH	r=-0.078 p>0.05	r=0.048 p>0.05	r=0.134 p>0.05	r=-0.194 p>0.05	r=-0.214 p>0.05	r=-0.229 p>0.05
	aG-HH	r=-0.167 p>0.05	r=-0.145 p>0.05	r=-0.083 p>0.05	r=-0.136 p>0.05	r=-0.292 p>0.05	r=-0.222 p>0.05
	Leptin	r=-0.109 p>0.05	r=-0.347 p>0.05	r=-0.277 p>0.05	r=0.157 p>0.05	r=0.010 p>0.05	r=-0.096 p>0.05
Son süt	tG-HH	r=-0.110 p>0.05	r=0.186 p>0.05	r=0.218 p>0.05	r=-0.315 p>0.05	r=-0.112 p>0.05	r=-0.063 p>0.05
	aG-HH	r=-0.073 p>0.05	r=-0.226 p>0.05	r=0.027 p>0.05	r=0.066 p>0.05	<b>r=-0.396</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.135 p>0.05
	tG-HH azalma miktarı	r=0.047 p>0.05	r=-0.118 p>0.05	r=0.099 p>0.05	r=0.175 p>0.05	r=-0.163 p>0.05	r=-0.117 p>0.05
	Leptin	r=-0.040 p>0.05	r=0.182 p>0.05	r=-0.184 p>0.05	r=-0.215 p>0.05	r=-0.186 p>0.05	r=0.03 p>0.05
Ön süt-son süt ortalaması	Ort. tG-HH	r=-0.095 p>0.05	r=0.094 p>0.05	r=0.206 p>0.05	r=-0.262 p>0.05	r=-0.174 p>0.05	r=-0.161 p>0.05
	Ort. G-HH	r=-0.142 p>0.05	r=-0.191 p>0.05	r=-0.129 p>0.05	r=-0.062 p>0.05	r=-0.354 p>0.05	r=-0.274 p>0.05
	Ort. Leptin	r=-0.201 p>0.05	r=0.050 p>0.05	r=-0.300 p>0.05	r=-0.314 p>0.05	r=-0.342 p>0.05	r=-0.177 p>0.05

AS+FM grubunda ise son süt tG-HH düzeyleri ile VA'ları, BÇ'leri ve OKÇ'leri arasında (sırasıyla  $r=0.537$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.632$ ,  $p<0.01$ ;  $r=0.485$ ,  $p<0.05$ ) ve ortalama tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında ve ortalama leptin düzeyleri ile CKK'leri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.464$ ,  $r=0.462$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.26).

**Tablo 4.26: İlk değerlendirmede AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.**

		VA	Boy	BÇ	VKİ	CKK	OKÇ
Ön Süt	tG-HH	r=0.198 p>0.05	r=0.140 p>0.05	r=0.293 p>0.05	r=0.168 p>0.05	r=0.018 p>0.05	r=0.163 p>0.05
	aG-HH	r=0.085 p>0.05	r=0.017 p>0.05	r=0.034 p>0.05	r=0.127 p>0.05	r=0.281 p>0.05	r=0.165 p>0.05
	Leptin	r=-0.109 p>0.05	r=-0.215 p>0.05	r=-0.045 p>0.05	r=0.083 p>0.05	r=0.387 p>0.05	r=-0.010 p>0.05
Son süt	tG-HH	<b>r=0.537</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.373 p>0.05	<b>r=0.632</b> <b>p&lt;0.01</b>	r=0.427 p>0.05	r=-0.091 p>0.05	<b>r=0.485</b> <b>p&lt;0.05</b>
	aG-HH	r=0.074 p>0.05	r=0.153 p>0.05	r=0.076 p>0.05	r=-0.098 p>0.05	r=0.170 p>0.05	r=0.021 p>0.05
	tG-HH azalma miktarı	r=-0.120 p>0.05	r=-0.152 p>0.05	r=-0.092 p>0.05	r=-0.132 p>0.05	r=-0.046 p>0.05	r=-0.170 p>0.05
	Leptin	r=0.055 p>0.05	r=0.118 p>0.05	r=-0.174 p>0.05	r=-0.013 p>0.05	r=0.353 p>0.05	r=-0.052 p>0.05
Ön süt-son süt ortalaması	Ort. tG-HH	r=0.328 p>0.05	r=0.226 p>0.05	<b>r=0.464</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.275 p>0.05	r=-0.084 p>0.05	r=0.309 p>0.05
	Ort. aG-HH	r=0.085 p>0.05	r=0.073 p>0.05	r=0.053 p>0.05	r=0.043 p>0.05	r=0.251 p>0.05	r=0.115 p>0.05
	Ort. Leptin	r=-0.154 p>0.05	r=-0.057 p>0.05	r=-0.328 p>0.05	r=-0.105 p>0.05	<b>r=0.462</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.186 p>0.05

İlk değerlendirmedeki ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon değerleri ile bebeklerin ikinci değerlendirmedeki antropometrik ölçümlerin ilişkisi incelendiğinde; AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde bebeklerin ön süt aG-HH düzeyleri ve son süt aG-HH düzeyleri ile OKÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla r=0.329, r=0.294, p<0.05). Son süt ve ortalama tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla r=0.328, r=0.306, p<0.05, Tablo 4.27).

Anne sütü grubunda son süt tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif, CKK'leri arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla r=0.396, r=-0.477, p<0.05, Tablo 4.28). AS+FM grubunda ise ön süt aG-HH düzeyleri ile VKİ'leri arasında ve ortalama tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla, r=0.465 r=0.464, p<0.05, Tablo 4.29).

**Tablo 4.27: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin ikinci değerlendirmede bebeklerin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.**

		VA	Boy	BÇ	VKİ	CKK	OKÇ
Ön Süt	tG-HH	r=-0.128 p>0.05	r=-0.086 p>0.05	r=0.287 p>0.05	r=-0.031 p>0.05	<b>r=-0.305</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.105 p>0.05
	aG-HH	r=-0.093 p>0.05	r=-0.084 p>0.05	r=0.036 p>0.05	r=0.195 p>0.05	r=0.112 p>0.05	<b>r=0.329</b> <b>p&lt;0.05</b>
	Leptin	r=0.097 p>0.05	r=0.002 p>0.05	r=0.012 p>0.05	r=0.121 p>0.05	r=0.176 p>0.05	r=-0.028 p>0.05
Son süt	tG-HH	r=-0.035 p>0.05	r=-0.08 p>0.05	<b>r=0.328</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.040 p>0.05	r=-0.302 p>0.05	r=-0.060 p>0.05
	aG-HH	r=-0.151 p>0.05	r=-0.168 p>0.05	r=-0.142 p>0.05	r=0.064 p>0.05	r=0.057 p>0.05	<b>r=0.294</b> <b>p&lt;0.05</b>
	tG-HH azalma miktarı	r=-0.162 p>0.05	r=-0.185 p>0.05	r=-0.076 p>0.05	r=-0.057 p>0.05	r=-0.118 p>0.05	r=-0.167 p>0.05
	Leptin	r=0.057 p>0.05	r=0.95 p>0.05	r=-0.197 p>0.05	r=-0.040 p>0.05	r=0.143 p>0.05	r=0.128 p>0.05
Ön süt-son süt ortalaması	Ort. tG-HH	r=0.051 p>0.05	r=0.151 p>0.05	<b>r=0.306</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.047 p>0.05	r=-0.130 p>0.05	r=0.042 p>0.05
	Ort. aG-HH	r=-0.120 p>0.05	r=-0.043 p>0.05	r=-0.047 p>0.05	r=-0.107 p>0.05	r=-0.102 p>0.05	r=-0.139 p>0.05
	Ort. Leptin	r=-0.058 p>0.05	r=0.041 p>0.05	r=-0.223 p>0.05	r=-0.106 p>0.05	r=0.020 p>0.05	r=-0.098 p>0.05

**Tablo 4.28: İlk değerlendirmede AS grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin ikinci değerlendirmede bebeklerin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.**

		VA	Boy	BÇ	VKİ	CKK	OKÇ
Ön Süt	tG-HH	r=-0.125 p>0.05	r=0.023 p>0.05	r=0.353 p>0.05	r=-0.127 p>0.05	r=-0.367 p>0.05	r=-0.118 p>0.05
	aG-HH	r=-0.045 p>0.05	r=-0.032 p>0.05	r=0.122 p>0.05	r=0.029 p>0.05	r=-0.086 p>0.05	r=0.125 p>0.05
	Leptin	r=-0.296 p>0.05	r=-0.387 p>0.05	r=-0.280 p>0.05	r=-0.202 p>0.05	r=0.130 p>0.05	r=-0.204 p>0.05
Son süt	tG-HH	r=-0.080 p>0.05	r=0.177 p>0.05	<b>r=0.396</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.233 p>0.05	<b>r=-0.477</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.033 p>0.05
	aG-HH	r=0.133 p>0.05	r=0.158 p>0.05	r=0.267 p>0.05	r=0.020 p>0.05	r=0.026 p>0.05	r=0.026 p>0.05
	tG-HH azalma miktarı	r=-0.156 p>0.05	r=-0.207 p>0.05	r=-0.032 p>0.05	r=-0.069 p>0.05	r=0.047 p>0.05	r=-0.135 p>0.05
	Leptin	r=0.042 p>0.05	r=-0.038 p>0.05	r=-0.224 p>0.05	r=0.051 p>0.05	r=0.128 p>0.05	r=0.199 p>0.05
Ön süt-son süt ortalaması	Ort. tG-HH	r=-0.095 p>0.05	r=0.094 p>0.05	r=0.206 p>0.05	r=-0.262 p>0.05	r=-0.174 p>0.05	r=-0.161 p>0.05
	Ort. aG-HH	r=-0.142 p>0.05	r=-0.191 p>0.05	r=-0.129 p>0.05	r=-0.062 p>0.05	r=-0.354 p>0.05	r=-0.274 p>0.05
	Ort. Leptin	r=-0.201 p>0.05	r=0.050 p>0.05	r=-0.300 p>0.05	r=-0.314 p>0.05	r=-0.342 p>0.05	r=-0.177 p>0.05

**Tablo 4.29: İlk değerlendirmede AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin ikinci değerlendirmede bebeklerin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.**

		VA	Boy	BÇ	VKİ	CKK	OKÇ
Ön süt	tG-HH	r=-0.039 p<0.05	r=-0.174 p<0.05	r=0.211 p<0.05	r=0.151 p<0.05	r=-0.176 p<0.05	r=0.096 p<0.05
	aG-HH	r=0.273 p>0.05	r=-0.084 p>0.05	r=0.068 p>0.05	<b>r=0.465</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.351 p>0.05	r=0.434 p>0.05
	Leptin	r=0.274 p>0.05	r=0.015 p>0.05	r=0.015 p>0.05	r=0.374 p>0.05	r=0.255 p>0.05	r=0.296 p>0.05
Son süt	tG-HH	r=0.004 p>0.05	r=-0.251 p>0.05	r=0.308 p>0.05	r=0.178 p>0.05	r=-0.055 p>0.05	r=-0.083 p>0.05
	aG-HH	r=0.292 p>0.05	r=0.180 p>0.05	r=0.231 p>0.05	r=0.220 p>0.05	r=0.216 p>0.05	r=0.366 p>0.05
	tG-HH azalma miktarı	r=-0.071 p>0.05	r=0.013 p>0.05	r=0.074 p>0.05	r=-0.015 p>0.05	r=-0.213 p>0.05	r=-0.063 p>0.05
	Leptin	r=0.150 p>0.05	r=0.244 p>0.05	r=-0.157 p>0.05	r=-0.141 p>0.05	r=0.196 p>0.05	r=0.148 p>0.05
Ön süt-son süt ortalaması	Ort. tG-HH	r=0.328 p>0.05	r=0.226 p>0.05	<b>r=0.464</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.275 p>0.05	r=-0.084 p>0.05	r=0.309 p>0.05
	Ort. aG-HH	r=0.069 p>0.05	r=0.128 p>0.05	r=-0.005 p>0.05	r=0.126 p>0.05	r=0.364 p>0.05	r=0.077 p>0.05
	Ort. Leptin	r=-0.165 p>0.05	r=-0.157 p>0.05	r=-0.390 p>0.05	r=-0.086 p>0.05	r=0.048 p>0.05	r=0.020 p>0.05

İlk değerlendirmede AS grubundaki sütlerde ön süt-son süt ortalama hormon ve lipid düzeylerinin birbiriyle ilişkisine bakıldığında; tG-HH düzeyleri ile TK düzeyleri arasında ve aG-HH düzeyleri ile TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.450$ ,  $r=0.465$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.30). AS+FM grubundaki sütlerde ise sadece TG düzeyleri ile TK düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.479$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.30).

İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön sütlerdeki hormon ve lipidlerin birbiriyle ilişkisine bakıldığında; leptin ile tG-HH ve TK düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=-0.332$ ,  $p<0.05$ ;  $r=-0.421$ ,  $p<0.01$ ). AS grubunda tG-HH ile leptin düzeyleri arasında negatif, aG-HH düzeyleri ile TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=-0.556$ ,  $r=0.433$ ;  $p<0.05$ , Tablo 4.31).

**Tablo 4.30: İlk değerlendirmede AS ve AS+FM gruplarında ön süt-son süt ortalama hormon ve lipid düzeylerinin birbirleri ile ilişkisi.**

		Ort. tG-HH	Ort. aG-HH	Ort. Leptin	Ort. TG
AS grubu	Ort. aG-HH	r=-0.008 p>0.05			
	Ort. Leptin	r=0.164 p>0.05	r=-0.058 p>0.05		
	Ort. TG	r=-0.220 p>0.05	<b>r=0.465</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.043 p>0.05	
	Ort. TK	<b>r=0.450</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.133 p>0.05	r=0.232 p>0.05	r=-0.049 p>0.05
AS+FM grubu	Ort. aG-HH	r=-0.218 p>0.05			
	Ort. Leptin	r=-0.025 p>0.05	r=0.049 p>0.05		
	Ort. TG	r=-0.110 p>0.05	r=0.103 p>0.05	r=-0.035 p>0.05	
	Ort. TK	r=0.259 p>0.05	r=0.141 p>0.05	r=0.041 p>0.05	r=0.153 p>0.05

**Tablo 4.31: İlk değerlendirmede ön sütlerdeki hormon ve lipid düzeylerinin birbiriyle ilişkisi.**

	ÖN SÜT	tG-HH	aG-HH	Leptin	TG
AS ve AS +FM grubu	aG-HH	r=-0.124 p>0.05			
	Leptin	<b>r=-0.332</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.161 p>0.05		
	TG	r=-0.043 p>0.05	r=0.009 p>0.05	r=-0.78 p>0.05	
	TK	r=0.268 p>0.05	r=0.421 p>0.05	<b>r=-0.421</b> <b>p&lt;0.01</b>	r=0.107 p>0.05
AS grubu	aG-HH	r=0.065 p>0.05			
	Leptin	<b>r=-0.556</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.287 p>0.05		
	TG	r=-0.227 p>0.05	<b>r=0.433</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.218 p>0.05	
	TK	r=0.363 p>0.05	r=0.003 p>0.05	r=-0.221 p>0.05	r=-0.123 p>0.05
AS+FM grubu	aG-HH	r=-0.296 p>0.05			
	Leptin	r=-0.219 p>0.05	r=0.422 p>0.05		
	TG	r=-0.044 p>0.05	r=-0.321 p>0.05	r=-0.178 p>0.05	
	TK	r=0.008 p>0.05	r=-0.400 p>0.05	r=-0.184 p>0.05	r=0.294 p>0.05

İlk değerlendirmede son sütlerdeki hormon ve lipidlerin birbiriyle ilişkisine bakıldığında; sadece AS grubunda aG-HH ile TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.406$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.32).

**Tablo 4.32: İlk değerlendirmede son sütlerdeki hormon ve lipid düzeylerinin birbiriyle ilişkisi.**

SON SÜT		tG-HH	aG-HH	Leptin	TG
AS ve AS +FM grubu	aG-HH	$r=-0.241$ $p>0.05$			
	Leptin	$r=0.041$ $p>0.05$	$r=0.024$ $p>0.05$		
	TG	$r=-0.209$ $p>0.05$	$r=0.141$ $p>0.05$	$r=0.055$ $p>0.05$	
	TK	$r=0.055$ $p>0.05$	$r=0.114$ $p>0.05$	$r=0.253$ $p>0.05$	$r=0.156$ $p>0.05$
AS grubu	aG-HH	$r=-0.114$ $p>0.05$			
	Leptin	$r=0.139$ $p>0.05$	$r=-0.090$ $p>0.05$		
	TG	$r=-0.138$ $p>0.05$	<b><math>r=0.406</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.002$ $p>0.05$	
	TK	$r=0.055$ $p>0.05$	$r=0.003$ $p>0.05$	$r=0.268$ $p>0.05$	$r=0.009$ $p>0.05$
AS+FM grubu	aG-HH	$r=-0.427$ $p>0.05$			
	Leptin	$r=-0.265$ $p>0.05$	$r=0.151$ $p>0.05$		
	TG	$r=-0.229$ $p>0.05$	$r=-0.116$ $p>0.05$	$r=-0.042$ $p>0.05$	
	TK	$r=-0.008$ $p>0.05$	$r=0.159$ $p>0.05$	$r=0.169$ $p>0.05$	$r=0.400$ $p>0.05$

İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön ve son sütlerdeki hormon ve lipid düzeylerinin birbiriyle ilişkisine bakıldığında; ön süt tG-HH ve aG-HH düzeyleri son süt tG-HH ve aG-HH düzeyleri ile pozitif korele idi (sırasıyla  $r=0.681$ ,  $r=0.784$ ,  $p<0.001$ ); ön süt leptin düzeyleri ile son süt aG-HH düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.784$ ,  $p<0.001$ ). Ön sütteki TK düzeyleri ile son sütteki TG ve TK düzeyleri arasında (sırasıyla  $r=0.915$ ,  $r=0.505$   $p<0.001$ ) ve ön süt TG düzeyleri ile son süt TG düzeyleri arasında pozitif ( $r=0.915$ ,  $p<0.001$ ) ilişki bulundu.



AS grubundaki ön süt tG-HH ve aG-HH düzeyleri son süt tG-HH ve aG-HH düzeyleri ile pozitif korele idi (sırasıyla  $r=0.693$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.757$ ,  $p<0.001$ ). Benzer ilişki AS+FM grubunda da mevcut idi. Hem AS grubunda, hem de AS+FM grubunda ön süt TG düzeyleri ile son süt TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.940$ ,  $p<0.001$ , Tablo 4.33).

**Tablo 4.33: İlk değerlendirmede gruplara göre ön ve son sütlerdeki hormon ve lipid düzeylerinin birbiriyle ilişkisi.**

	Son süt Ön süt	<i>tG-HH</i>	<i>A.G-HH</i>	<i>Leptin</i>	<i>TG</i>	<i>TK</i>
AS ve AS+FM grubu	<i>tG-HH</i>	<b><math>r=0.681</math></b> <b><math>p&lt;0.001</math></b>	$r=-0.144$ $p>0.05$	$r=0.183$ $p>0.05$	$r=-0.183$ $p>0.05$	$r=0.206$ $p>0.05$
	<i>aG-HH</i>	$r=-0.248$ $p>0.05$	<b><math>r=0.784</math></b> <b><math>p&lt;0.001</math></b>	$r=0.044$ $p>0.05$	$r=0.052$ $p>0.05$	$r=-0.003$ $p>0.05$
	<i>Leptin</i>	$r=-0.137$ $p>0.05$	$r=-0.152$ $p>0.05$	$r=-0.141$ $p>0.05$	$r=-0.140$ $p>0.05$	$r=-0.186$ $p>0.05$
	<i>TG</i>	$r=-0.192$ $p>0.05$	$r=0.165$ $p>0.05$	$r=-0.53$ $p>0.05$	<b><math>r=0.915</math></b> <b><math>p&lt;0.001</math></b>	$r=0.209$ $p>0.05$
	<i>T. Kol</i>	<b><math>r=0.332</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.99$ $p>0.05$	$r=0.174$ $p>0.05$	$r=0.122$ $p>0.05$	<b><math>r=0.505</math></b> <b><math>p&lt;0.001</math></b>
AS grubu	<i>tG-HH</i>	<b><math>r=0.690</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.135$ $p>0.05$	$r=0.277$ $p>0.05$	$r=-0.243$ $p>0.05$	$r=0.078$ $p>0.05$
	<i>aG-HH</i>	$r=-0.180$ $p>0.05$	<b><math>r=0.757</math></b> <b><math>p&lt;0.001</math></b>	$r=-0.056$ $p>0.05$	<b><math>r=0.440</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.088$ $p>0.05$
	<i>Leptin</i>	$r=-0.022$ $p>0.05$	$r=-0.164$ $p>0.05$	$r=-0.132$ $p>0.05$	$r=-0.262$ $p>0.05$	$r=-0.175$ $p>0.05$
	<i>TG</i>	$r=-0.144$ $p>0.05$	<b><math>r=0.428</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.064$ $p>0.05$	<b><math>r=0.940</math></b> <b><math>p&lt;0.001</math></b>	$r=0.048$ $p>0.05$
	<i>T. Kol</i>	<b><math>r=0.432</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.271$ $p>0.05$	$r=-0.020$ $p>0.05$	$r=0.092$ $p>0.05$	<b><math>r=0.639</math></b> <b><math>p&lt;0.001</math></b>
AS+FM grubu	<i>tG-HH</i>	<b><math>r=0.598</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>	$r=-0.338$ $p>0.05$	$r=0.022$ $p>0.05$	$r=-0.110$ $p>0.05$	$r=0.358$ $p>0.05$
	<i>aG-HH</i>	$r=-0.265$ $p>0.05$	<b><math>r=0.799</math></b> <b><math>p&lt;0.001</math></b>	$r=0.130$ $p>0.05$	$r=-0.327$ $p>0.05$	$r=-0.078$ $p>0.05$
	<i>Leptin</i>	$r=-0.180$ $p>0.05$	$r=0.170$ $p>0.05$	$r=-0.053$ $p>0.05$	$r=-0.061$ $p>0.05$	$r=0.285$ $p>0.05$
	<i>TG</i>	$r=-0.095$ $p>0.05$	$r=-0.105$ $p>0.05$	$r=0.253$ $p>0.05$	<b><math>r=0.899</math></b> <b><math>p&lt;0.001</math></b>	<b><math>r=0.458</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>
	<i>T. Kol</i>	$r=0.027$ $p>0.05$	$r=-0.149$ $p>0.05$	$r=-0.159$ $p>0.05$	$r=0.365$ $p>0.05$	$r=0.150$ $p>0.05$

İlk değerlendirmede ön süt-son süt tG-HH azalma miktarı ile ön süt ve son süt hormon ve lipid düzeylerinin ilişkisine bakıldığında; AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön süt tG-HH düzeyleri ile pozitif, ön süt leptin

düzeyleri ile negatif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.544$ ,  $p<0.001$ ;  $r=-0.301$ ,  $p<0.05$ ). AS grubunda ön süt leptin düzeyleri ile negatif, AS+FM grubunda tGH-H düzeyleri ile pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=-0.485$ ,  $r=0.650$ ,  $p<0.05$ ). AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde son süt tGH-H ve TK düzeyleri ile pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.332$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.505$ ,  $p<0.001$ ). AS grubunda da son süt TK düzeyleri ile pozitif ilişki saptandı ( $r=0.639$ ,  $p<0.001$ , Tablo 4.34).

**Tablo 4.34: İlk değerlendirmede gruplara göre ön süt-son süt tG-HH azalma miktarı ile ön ve son süt hormon ve lipid düzeylerinin ilişkisi.**

Total G-HH azalma miktarı		<i>tG-HH</i>	<i>aG-HH</i>	<i>Leptin</i>	<i>TG</i>	<i>TK</i>
	<i>Ön süt</i>					
	AS ve AS+FM	<b><math>r=0.544</math> <math>p&lt;0.001</math></b>	$r=0.111$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.301</math> <math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.107$ $p>0.05$	$r=0.49$ $p>0.05$
	AS	$r=0.538$ $p>0.05$	$r=0.315$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.485</math> <math>p&lt;0.05</math></b>	$r=-0.123$ $p>0.05$	$r=0.020$ $p>0.05$
	AS+FM	<b><math>r=0.650</math> <math>p&lt;0.05</math></b>	$r=-0.175$ $p>0.05$	$r=-0.153$ $p>0.05$	$r=0.056$ $p>0.05$	$r=-0.026$ $p>0.05$
	<i>Son süt</i>					
	AS ve AS+FM	<b><math>r=0.332</math> <math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.99$ $p>0.05$	$r=0.174$ $p>0.05$	$r=0.122$ $p>0.05$	<b><math>r=0.505</math> <math>p&lt;0.001</math></b>
	AS	<b><math>r=0.432</math> <math>p&lt;0.05</math></b>	$r=0.271$ $p>0.05$	$r=-0.020$ $p>0.05$	$r=0.092$ $p>0.05$	<b><math>r=0.639</math> <math>p&lt;0.001</math></b>
	AS+FM	$r=0.027$ $p>0.05$	$r=-0.149$ $p>0.05$	$r=-0.159$ $p>0.05$	$r=0.365$ $p>0.05$	$r=0.150$ $p>0.05$

İlk değerlendirmede bebek kanı ile ön süt hormon-lipid parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde; AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde bebeklerin serum TG düzeyleri ile ön süt leptin ve TK düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=-0.293$ ,  $r=-0.292$ ,  $p<0.05$ ). AS grubunda sadece serum TK düzeyleri ile ön süt tG-HH düzeyleri arasında negatif ilişki mevcut idi ( $r=-0.405$ ,  $p<0.05$ ). AS+FM grubunda ise plazma tG-HH düzeyleri ile ön süt aG-HH düzeyleri arasında pozitif ( $r=0.375$ ,  $p<0.01$ ), plazma aG-HH düzeyleri ile ön süt leptin düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $r=-0.503$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.35). Ayrıca AS grubunda bebeklerin açlık plazma tG-HH ve aG-HH düzeyleri ön süt tG-HH ve aG-HH düzeylerinden düşük saptandı (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ).

**Tablo 4.35: İlk değerlendirmede bebek kan hormon-lipid parametreleri ile ön süt hormon-lipid parametrelerinin ilişkisi.**

	<i>Ön süt Bebek kanı</i>	<i>tG-HH</i>	<i>aG-HH</i>	<i>Leptin</i>	<i>TG</i>	<i>TK</i>
<b>AS ve AS+FM grubu</b>	<i>tG-HH</i>	r:-0.066 p>0.05	r:0.147 p>0.05	r:-0.144 p>0.05	r:-0.148 p>0.05	r:0.216 p>0.05
	<i>aG-HH</i>	r:0.034 p>0.05	r:0.053 p>0.05	r:-0.210 p>0.05	r:0.087 p>0.05	r:-0.053 p>0.05
	<i>Leptin</i>	r:-0.126 p>0.05	r:-0.089 p>0.05	r:0.210 p>0.05	r:0.091 p>0.05	r:-0.290 p>0.05
	<i>TG</i>	r:0.149 p>0.05	r:0.072 p>0.05	<b>r:-0.293</b> <b>p&lt;0.05</b>	r:-0.125 p>0.05	<b>r:0.292</b> <b>p&lt;0.05</b>
	<i>TK</i>	r:-0.091 p>0.05	r:0.033 p>0.05	r:0.087 p>0.05	r:-0.043 p>0.05	r:-0.269 p>0.05
<b>AS grubu</b>	<i>tG-HH</i>	r:0.046 p>0.05	r:-0.029 p>0.05	r:-0.052 p>0.05	r:-0.102 p>0.05	r:0.152 p>0.05
	<i>aG-HH</i>	r:-0.136 p>0.05	r:0.020 p>0.05	r:0.232 p>0.05	r:0.034 p>0.05	r:-0.213 p>0.05
	<i>Leptin</i>	r:-0.343 p>0.05	r:-0.234 p>0.05	r:0.123 p>0.05	r:-0.176 p>0.05	r:-0.242 p>0.05
	<i>TG</i>	r:-0.107 p>0.05	r:-0.157 p>0.05	r:-0.088 p>0.05	r:-0.166 p>0.05	r:0.101 p>0.05
	<i>TK</i>	<b>r=-0.405</b> <b>p&lt;0.05</b>	r:0.023 p>0.05	r:-0.137 p>0.05	r:-0.137 p>0.05	r:-0.257 p>0.05
<b>AS+FM grubu</b>	<i>tG-HH</i>	r:-0.015 p>0.05	<b>r=0.375</b> <b>p&lt;0.01</b>	r:0.380 p>0.05	r:-100 p>0.05	r:0.111 p>0.05
	<i>aG-HH</i>	r:0.216 p>0.05	r:-0.146 p>0.05	<b>r=-0.503</b> <b>p&lt;0.05</b>	r:0.169 p>0.05	r:-0.160 p>0.05
	<i>Leptin</i>	r:0.343 p>0.05	r:-100 p>0.05	r:-0.302 p>0.05	r:0.004 p>0.05	r:-0.470 p>0.05
	<i>TG</i>	r:0.319 p>0.05	r:0.217 p>0.05	r:0.279 p>0.05	r:-0.120 p>0.05	r:0.099 p>0.05
	<i>TK</i>	r:0.308 p>0.05	r:0.068 p>0.05	r:-0.196 p>0.05	r:0.080 p>0.05	r:0.027 p>0.05

İlk değerlendirmede annelerdeki kan hormon-lipid parametreleri ile ön süt hormon-lipid parametrelerinin ilişkisi değerlendirildiğinde; AS grubu ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön süt leptin düzeyleri ile annenin serum leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ve AS grubunda anne serum TK düzeyleri ile ön süt TK düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı. AS+FM grubunda ise herhangi bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla  $r=-0.466$ ,  $r=-0.405$ ;  $p<0.05$ , Tablo 4.36). Ayrıca AS ve AS+FM gruplarında ön süt-son süt ortalama leptin düzeyleri ile anne serum HDL-C düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $r=-0.416$ ,  $p<0.01$ ). AS grubunda ön süt-son

süt ortalama leptin düzeyleri ile anne serum TK ve HDL-C düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $r=-0.458$ ,  $p<0.05$ ;  $r=-0.651$ ,  $p<0.001$ ). AS+FM grubunda herhangi bir ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.36: İlk değerlendirmede gruplara göre anne kan hormon-lipid parametreleri ile ön süt hormon-lipid parametrelerinin ilişkisi.**

	Ön süt	<i>tG-HH</i>	<i>aG-HH</i>	<i>Leptin</i>	<i>TG</i>	<i>TK</i>
	<i>Anne kanı</i>					
AS ve AS+FM grubu	<i>tG-HH</i>	$r=0.082$ $p>0.05$	$r=0.003$ $p>0.05$	$r=-0.117$ $p>0.05$	$r=-0.100$ $p>0.05$	$r=-0.010$ $p>0.05$
	<i>aG-HH</i>	$r=-0.035$ $p>0.05$	$r=0.213$ $p>0.05$	$r=-0.084$ $p>0.05$	$r=-0.056$ $p>0.05$	$r=-0.290$ $p>0.05$
	<i>Leptin</i>	$r=0.086$ $p>0.05$	$r=0.042$ $p>0.05$	$r=0.062$ $p>0.05$	$r=0.004$ $p>0.05$	$r=-0.024$ $p>0.05$
	<i>TG</i>	$r=-0.127$ $p>0.05$	$r=0.027$ $p>0.05$	$r=-0.120$ $p>0.05$	$r=0.065$ $p>0.05$	$r=0.084$ $p>0.05$
	<i>TK</i>	$r=-0.087$ $p>0.05$	$r=0.142$ $p>0.05$	$r=0.102$ $p>0.05$	$r=0.016$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.466</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>
AS grubu	<i>tG-HH</i>	$r:0.082$ $p>0.05$	$r=-0.300$ $p>0.05$	$r=0.147$ $p>0.05$	$r=-0.091$ $p>0.05$	$r=-0.165$ $p>0.05$
	<i>aG-HH</i>	$r=-0.155$ $p>0.05$	$r:0.213$ $p>0.05$	$r=-0.137$ $p>0.05$	$r=-0.014$ $p>0.05$	$r=-0.335$ $p>0.05$
	<i>Leptin</i>	$r=-0.133$ $p>0.05$	$r=0.215$ $p>0.05$	$r:0.062$ $p>0.05$	$r=0.006$ $p>0.05$	$r=-0.206$ $p>0.05$
	<i>TG</i>	$r=-0.092$ $p>0.05$	$r=-0.044$ $p>0.05$	$r=-0.047$ $p>0.05$	$r:-0.210$ $p>0.05$	$r=0.024$ $p>0.05$
	<i>TK</i>	$r=-0.221$ $p>0.05$	$r=-0.038$ $p>0.05$	$r=-0.040$ $p>0.05$	$r=-0.002$ $p>0.05$	<b><math>r=-0.405</math></b> <b><math>p&lt;0.05</math></b>
AS +FM grubu	<i>tG-HH</i>	$r:-0.081$ $p>0.05$	$r:0.167$ $p>0.05$	$r:-0.211$ $p>0.05$	$r:-0.098$ $p>0.05$	$r:0.233$ $p>0.05$
	<i>aG-HH</i>	$r:0.104$ $p>0.05$	$r:0.214$ $p>0.05$	$r:-0.079$ $p>0.05$	$r:-0.278$ $p>0.05$	$r:-0.338$ $p>0.05$
	<i>Leptin</i>	$r:0.283$ $p>0.05$	$r:-0.355$ $p>0.05$	$r:-0.176$ $p>0.05$	$r:0.055$ $p>0.05$	$r:0.015$ $p>0.05$
	<i>TG</i>	$r:0.108$ $p>0.05$	$r:0.230$ $p>0.05$	$r:-0.088$ $p>0.05$	$r:0.185$ $p>0.05$	$r:0.109$ $p>0.05$
	<i>TK</i>	$r:0.091$ $p>0.05$	$r:0.362$ $p>0.05$	$r:0.098$ $p>0.05$	$r:-0.098$ $p>0.05$	$r:-0.059$ $p>0.05$

AS grubunda ve AS+FM grubunda ön süt *tG-HH* ve *aG-HH* düzeyleri anne plazma *tG-HH* ve *aG-HH* düzeylerinden düşük saptandı (AS grubu *tG-HH* ve *aG-HH* için:  $p<0.001$ ; AS+FM grubu *tG-HH* için:  $p<0.01$ , *aG-HH* için:  $p<0.001$ ). AS ve AS+FM gruplarında süt leptin düzeyleri de anne serum leptin düzeylerinden düşük saptandı ( $p<0.001$ ).

İlk değerlendirmede AS ve FM gruplarında annelerin plazma tG-HH düzeyleri ile bebeklerin tG-HH düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.401$ ,  $r=0.545$ ,  $p<0.05$ ). AS+FM grubunda bu ilişki saptanmadı.

İkinci değerlendirmede de tüm gruplarda ön süt tG-HH, aG-HH ve TK düzeylerinin son süten daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Son süt leptin düzeyleri istatistiksel anlamlı olmasa da ön süten daha yüksek bulundu ( $p>0.05$ ). Son süt TG düzeyleri ise ön süten daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ , Tablo 4.37).

**Tablo 4.37: İkinci değerlendirmede ön ve son süten hormon ve lipid düzeyleri.**

		ÖN SÜT	SON SÜT	<i>p</i>
AS ve AS+FM grupları	<i>tG-HH (pg/ml)</i>	233.28±78.80	*159.16 (95.83-287.03)	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>aG-HH (pg/ml)</i>	*15.93 (7.95-70.07)	*11.16 (7.20-18.51)	
	<i>Leptin (ng/ml)</i>	*0.20 (0.12-0.48)	*0.22 (0.05-7.80)	$p>0.05$
	<i>TG (g/dl)</i>	*2.02 (1.15-4.57)	*4.78 (2.96-9.41)	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>TK.(g/dl)</i>	*0.12 (0.11-0.16)	0.11±0.01	
AS grubu	<i>tG-HH (pg/ml)</i>	234.9±83.6	158.5±50.1	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>aG-HH (pg/ml)</i>	15.33±3.90	11.55±2.70	
	<i>Leptin (ng/ml)</i>	*0.26 (0.14-0.48)	*0.22 (0.5-7.80)	$p>0.05$
	<i>TG (g/dl)</i>	*2.24 (1.24-4.57)	*4.84 (2.96-8.84)	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>TK.(g/dl)</i>	*0.12 (0.11-0.16)	0.11±0.01	
AS+FM grubu	<i>tG-HH (pg/ml)</i>	230.7±73.12	*159.16 (96.7-285.2)	<b>p&lt;0.01</b>
	<i>aG-HH (pg/ml)</i>	*14.26 (8.24-70.07)	*10.93 (8.02-18.51)	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>Leptin (ng/ml)</i>	*0.18 (0.12-0.46)	*0.38 (0.05-0.48)	$p>0.05$
	<i>TK.(g/dl)</i>	*1.53 (1.15-3.52)	*4.78 (3.08-9.41)	<b>p&lt;0.001</b>
	<i>TK.(g/dl)</i>	*0.12 (0.11-0.15)	0.10±0.01	

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

İkinci değerlendirmede ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon değerleri ile bebeklerin antropometrik ölçümlerin ilişkisi incelendiğinde; AS ve

AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde süt hormon değerleri ile bebeklerin antropometrik ölçümleri arasında hiçbir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 4.38). AS grubunda ise bebeklerin son süt tG-HH düzeyleri ve ön süt-son süt ortalama tG-HH düzeyleri ile boyları arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=-0.421$ ,  $r=-0.436$ ,  $p<0.05$ ). Ön süt-son süt TG-HH azalma miktarı ile CKK'ları arasında ise pozitif ilişki saptandı ( $r=0.402$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.39). AS+FM grubunda ise son süt tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında negatif ( $r=-0.546$ ,  $p<0.05$ ), ön süt-son süt TG-HH azalma miktarı ile VA, boy ve BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.616$ ,  $r=0.605$ ,  $r=0.674$ ;  $p<0.01$ , Tablo 4.40).

**Tablo 4.38: İkinci değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleriyle ilişkisi.**

		VA	Boy	BÇ	VKİ	CKK	OKÇ
Ön Süt	tG-HH	$r=0.132$ $p>0.05$	$r=-0.036$ $p>0.05$	$r=-0.084$ $p>0.05$	$r=0.208$ $p>0.05$	$r=0.184$ $p>0.05$	$r=0.018$ $p>0.05$
	aG-HH	$r=0.006$ $p>0.05$	$r=-0.032$ $p>0.05$	$r=0.047$ $p>0.05$	$r=-0.034$ $p>0.05$	$r=-0.208$ $p>0.05$	$r=0.023$ $p>0.05$
	Leptin	$r=-0.062$ $p>0.05$	$r=-0.142$ $p>0.05$	$r=0.022$ $p>0.05$	$r=-0.047$ $p>0.05$	$r=-0.062$ $p>0.05$	$r=-0.104$ $p>0.05$
Son süt	tG-HH	$r=-0.070$ $p>0.05$	$r=-0.253$ $p>0.05$	$r=-0.250$ $p>0.05$	$r=0.211$ $p>0.05$	$r=-0.014$ $p>0.05$	$r=-0.057$ $p>0.05$
	aG-HH	$r=-0.038$ $p>0.05$	$r=-0.138$ $p>0.05$	$r=-0.241$ $p>0.05$	$r=0.045$ $p>0.05$	$r=-0.006$ $p>0.05$	$r=-0.045$ $p>0.05$
	tG-HH azalma miktarı	$r=0.249$ $p>0.05$	$r=0.249$ $p>0.05$	$r=0.132$ $p>0.05$	$r=0.110$ $p>0.05$	$r=0.249$ $p>0.05$	$r=0.073$ $p>0.05$
	Leptin	$r=0.041$ $p>0.05$	$r=0.040$ $p>0.05$	$r=-0.111$ $p>0.05$	$r=0.015$ $p>0.05$	$r=0.131$ $p>0.05$	$r=-0.104$ $p>0.05$
Ön süt-son süt ortalaması	Ort. tG-HH	$r=0.009$ $p>0.05$	$r=-0.104$ $p>0.05$	$r=-0.174$ $p>0.05$	$r=0.160$ $p>0.05$	$r=0.084$ $p>0.05$	$r=-0.014$ $p>0.05$
	Ort. aG-HH	$r=-0.090$ $p>0.05$	$r=-0.170$ $p>0.05$	$r=-0.130$ $p>0.05$	$r=-0.030$ $p>0.05$	$r=-0.218$ $p>0.05$	$r=-0.088$ $p>0.05$
	Ort. Leptin	$r=0.109$ $p>0.05$	$r=-0.036$ $p>0.05$	$r=-0.118$ $p>0.05$	$r=0.120$ $p>0.05$	$r=0.210$ $p>0.05$	$r=-0.071$ $p>0.05$

**Tablo 4.39: İkinci değerlendirmede AS grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.**

		VA	Boy	BÇ	VKİ	CKK	OKÇ
Ön Süt	tG-HH	r=-0.097 p>0.05	r=-0.339 p>0.05	r=-0.231 p>0.05	r=0.080 p>0.05	r=0.249 p>0.05	r=-.261 p>0.05
	aG-HH	r=-0.165 p>0.05	r=-0.115 p>0.05	r=0.063 p>0.05	r=-0.104 p>0.05	r=0.050 p>0.05	r=0.110 p>0.05
	Leptin	r=-0.025 p>0.05	r=0.001 p>0.05	r=-0.103 p>0.05	r=-0.198 p>0.05	r=0.026 p>0.05	r=-0.172 p>0.05
Son süt	tG-HH	r=-0.059 p>0.05	<b>r=-0.421</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.038 p>0.05	r=0.248 p>0.05	r=-0.029 p>0.05	r=-0.136 p>0.05
	aG-HH	r=-0.230 p>0.05	r=-0.213 p>0.05	r=-0.278 p>0.05	r=-0.03 p>0.05	r=-0.06 p>0.05	r=-0.209 p>0.05
	tG-HH azalma miktarı	r=-0.026 p>0.05	r=-0.061 p>0.05	r=-0.213 p>0.05	r=-0.002 p>0.05	<b>r=-0.402</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.179 p>0.05
	Leptin	r=0.001 p>0.05	r=0.073 p>0.05	r=-0.087 p>0.05	r=-0.140 p>0.05	r=-0.021 p>0.05	r=-0.113 p>0.05
Ön-son süt ortalaması	Ort. tG-HH	r=-0.153 p>0.05	<b>r=-0.436</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=-0.177 p>0.05	r=0.116 p>0.05	r=0.104 p>0.05	r=-0.244 p>0.05
	Ort. aG-HH	r=-0.242 p>0.05	r=-0.196 p>0.05	r=-0.272 p>0.05	r=-0.105 p>0.05	r=0.034 p>0.05	r=-0.026 p>0.05
	Ort. Leptin	r=0.163 p>0.05	r=0.154 p>0.05	r=-0.082 p>0.05	r=-0.049 p>0.05	r=0.124 p>0.05	r=-0.043 p>0.05

**Tablo 4.40: İkinci değerlendirmede AS+FM grubunda ön süt, son süt ve ön-son süt ortalama hormon düzeylerinin bebeklerin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi.**

		VA	Boy	BÇ	VKİ	CKK	OKÇ
Ön Süt	tG-HH	r=0.461 p>0.05	r=0.331 p>0.05	r=0.332 p>0.05	r=0.277 p>0.05	r=0.085 p>0.05	r=0.390 p>0.05
	aG-HH	r=0.168 p>0.05	r=0.107 p>0.05	r=0.251 p>0.05	r=0.082 p>0.05	r=-0.464 p>0.05	r=0.033 p>0.05
	Leptin	r=-0.105 p>0.05	r=-0.343 p>0.05	r=0.209 p>0.05	r=0.278 p>0.05	r=-0.141 p>0.05	r=0.130 p>0.05
Son süt	tG-HH	r=-0.191 p>0.05	r=-0.288 p>0.05	<b>r=-0.546</b> <b>p&lt;0.05</b>	r=0.093 p>0.05	r=0.038 p>0.05	r=0.009 p>0.05
	aG-HH	r=0.049 p>0.05	r=-0.068 p>0.05	r=-0.108 p>0.05	r=0.110 p>0.05	r=-0.033 p>0.05	r=0.087 p>0.05
	tG-HH azalma miktarı	<b>r=0.616</b> <b>p&lt;0.01</b>	<b>r=0.605</b> <b>p&lt;0.01</b>	<b>r=0.674</b> <b>p&lt;0.01</b>	r=0.200 p>0.05	r=0.086 p>0.05	r=0.432 p>0.05
	Leptin	r=0.007 p>0.05	r=-0.138 p>0.05	r=-0.240 p>0.05	r=0.130 p>0.05	r=0.423 p>0.05	r=-0.073 p>0.05
Ön-son süt ortalaması	Ort. tG-HH	r=0.028 p>0.05	r=0.235 p>0.05	r=-0.168 p>0.05	r=0.181 p>0.05	r=0.137 p>0.05	r=0.302 p>0.05
	Ort. aG-HH	r=0.039 p>0.05	r=-0.078 p>0.05	r=0.067 p>0.05	r=0.083 p>0.05	r=-0.403 p>0.05	r=-0.037 p>0.05
	Ort. Leptin	r=-0.062 p>0.05	r=-0.297 p>0.05	r=-0.195 p>0.05	r=0.259 p>0.05	r=0.100 p>0.05	r=-0.150 p>0.05

İkinci değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön süt-son süt ortalama hormon ve lipidlerin birbiriyle ilişkisine bakıldığında; ortalama. tG-HH ile ortalama aG-HH düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.357$ ,  $p<0.05$ , Tablo 4.41). Diğer parametreler arasında hiçbir grupta ilişki bulunmadı.

**Tablo 4.41: İkinci değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ön süt-son süt ortalama hormon ve lipid düzeylerinin birbiriyle ilişkisi.**

	Ortalama tG-HH	Ortalama aG-HH	Ortalama Leptin	Ortalama TG
Ortalama aG-HH	$r=0.357$ $p<0.05$			
Ortalama Leptin	$r=0.151$ $p>0.05$	$r=-0.009$ $p>0.05$		
Ortalama TG	$r=0.054$ $p>0.05$	$r=0.008$ $p>0.05$	$r=-0.249$ $p>0.05$	
Ortalama TK	$r=0.190$ $p>0.05$	$r=-0.175$ $p>0.05$	$r=0.015$ $p>0.05$	$r=0.272$ $p>0.05$

İlk ve ikinci değerlendirmelerde ön süt-son süt ortalama hormon ve lipid düzeyleri karşılaştırıldığında AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde; ilk değerlendirmedeki tG-HH, leptin, TG ve TK düzeylerinin ikinci değerlendirmede azaldığı, aG-HH düzeylerinin ise arttığı saptandı (ortalama tG-HH ve leptin için  $p<0.01$ ; ortalama aG-HH, TG ve TK için  $p<0.001$ , Tablo 4.42). Farklı olarak AS grubunda ortalama tG-HH düzeylerinde, AS+FM grubunda ise ortalama aG-HH ve leptin düzeylerinde farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).



**Tablo 4.42: İlk ve ikinci değerlendirmede ön süt-son süt ortalama hormon ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması.**

		İlk Değerlendirme	İkinci Değerlendirme	p
AS ve AS+FM grupları	Ort. tG-HH (pg/ml)	*241.54 (143.94-537.68)	*197.38 (104.49-378.43)	<b>p&lt;0.01</b>
	Ort. aG-HH (pg/ml)	*10.83 (7.37-17.66)	*13.62 (8.13-44.29)	<b>p&lt;0.001</b>
	Ort. Leptin (ng/ml)	*0.31 (0.15-1.36)	*0.27 (0.13-4.12)	<b>p&lt;0.01</b>
	Ort. TG (g/dl)	4.94±1.50	*3.57 (2.20-6.07)	<b>p&lt;0.001</b>
	Ort. TK (g/dl)	*0.13 (0.12-0.16)	*0.11 (0.10-0.15)	
AS grubu	Ort. tG-HH (pg/ml)	235.71±54.37	201.75±71.84	p>0.05
	Ort. aG-HH (pg/ml)	10.18±1.95	13.44±2.61	<b>p&lt;0.001</b>
	Ort. Leptin (ng/ml)	*0.36 (0.24-1.36)	*0.27 (0.13-4.12)	<b>p&lt;0.05</b>
	Ort. TG (g/dl)	5.03±1.51	3.76±0.90	<b>p&lt;0.001</b>
	Ort. TK (g/dl)	*0.13 (0.12-0.16)	*0.11 (0.11-0.15)	<b>p&lt;0.01</b>
AS+FM grubu	Ort. tG-HH (pg/ml)	*243.68 (15.65-537.68)	*197.38 (117.90-298.53)	<b>p&lt;0.05</b>
	Ort. aG-HH (pg/ml)	11.42±2.83	*13.76 (8.13-44.29)	p>0.05
	Ort. Leptin (ng/ml)	*0.30 (0.15-0.35)	0.25±0.06	
	Ort. TG (g/dl)	4.79±1.59	*3.25 (2.45-6.07)	<b>p&lt;0.05</b>
	Ort. TK (g/dl)	0.13±0.01	0.11±0.01	<b>p&lt;0.001</b>

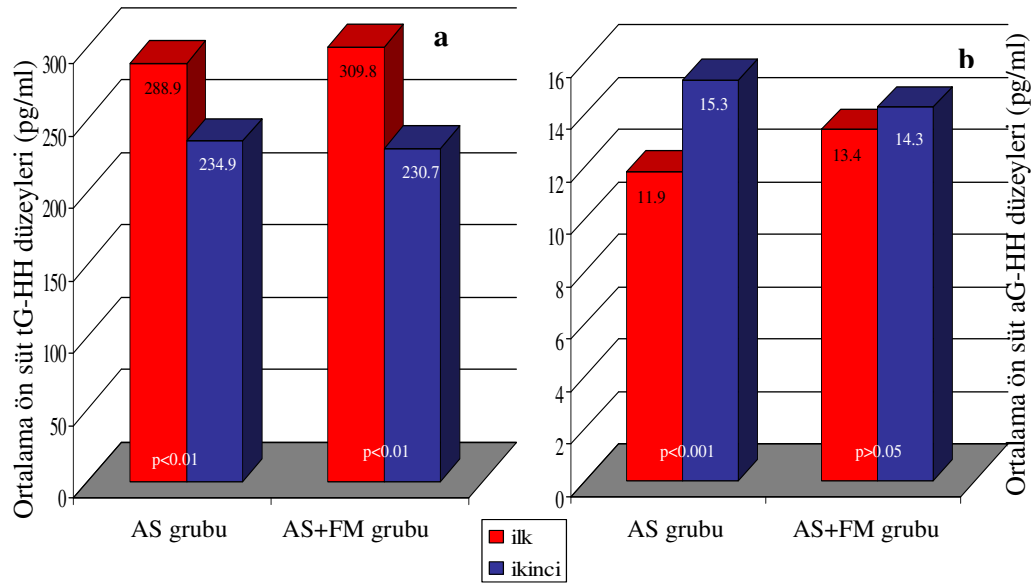
İlk satırdaki veriler; normal dağılım gösterenler için ortalama±SD değerleri, \*: normal dağılım göstermeyenler için median, ikinci satırdaki veriler minimum ve maksimum değerleri göstermektedir.

İlk ve ikinci değerlendirmede ön süt hormon ve lipid düzeyleri karşılaştırıldığında; ikinci değerlendirmede AS grubunda tG-HH, leptin, TG ve TK düzeylerinin azaldığı (tG-HH ve TK için p<0.01, leptin için p<0.05, TG için p<0.001), aG-HH düzeylerinin ise arttığı bulundu (p<0.001). AS+FM grubunda tG-HH, TK ve TG düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı (p<0.01), istatistiksel önemli olmasa da aG-HH düzeylerinin arttığı, leptin düzeylerinin ise azaldığı gösterildi (p>0.05, Tablo 4.43, Şekil 4.8-9-10).

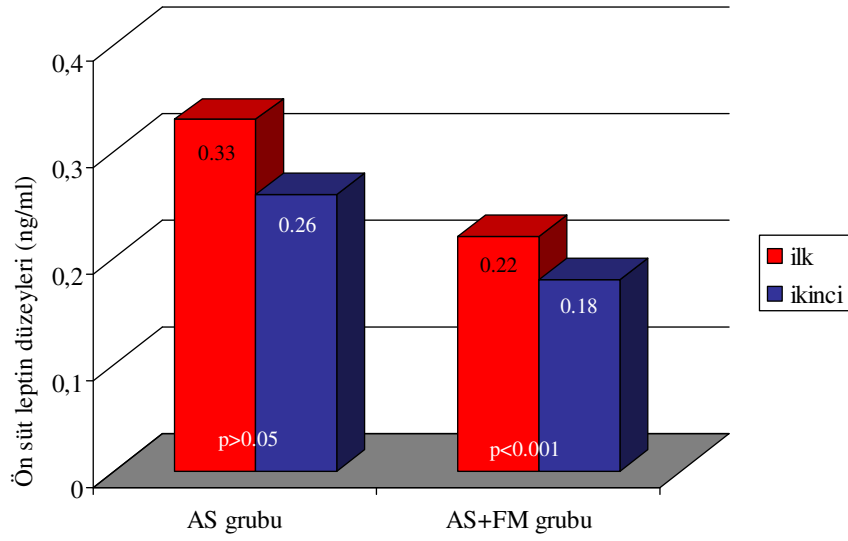
**Tablo 4.43: İlk ve ikinci değerlendirmelerde AS ve AS+FM gruplarında ön süt hormon ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması.**

	AS Grubu			AS+FM Grubu		
	İlk	İkinci	p	İlk	İkinci	p
tG-HH (pg/ml)	288.9±63.3	234.9±83.6	p<0.01	*309.78 (176.7-654)	230.7±73.12	p<0.01
aG-HH (pg/ml)	11.87±2.54	15.33±3.90	p<0.001	13.40±3.64	*14.26 (8.24-70.07)	p>0.05
Leptin (ng/ml)	*0.33 (0.28-0.50)	*0.26 (0.14-0.48)	p<0.05	0.22±0.05	*0.18 (0.12-0.46)	p>0.05
TG (g/dl)	4.54±1.49	*2.24 (1.24-4.57)	p<0.001	4.38±1.72	*1.53 (1.15-3.52)	p<0.01
TK (g/dl)	*0.14 (0.12-0.18)	*0.12 (0.11-0.16)	p<0.01	0.14±0.01	*0.12 (0.11-0.15)	p<0.01

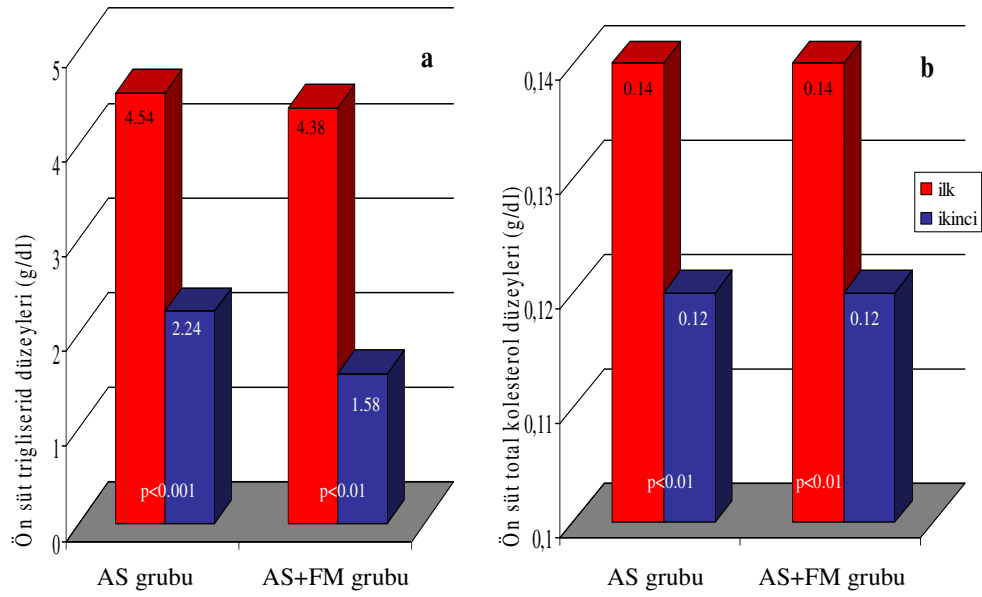
İlk satırdaki veriler; normal dağılım gösterenler için ortalama±SD değerleri, \*: normal dağılım göstermeyenler için median, ikinci satırdaki veriler minimum ve maksimum değerleri göstermektedir



**Şekil 4.8: İlk ve ikinci değerlendirmelerdeki ortalama ön süt tG-HH (a) ve aG-HH (b) düzeylerinin karşılaştırılması.**



**Şekil 4.9: İlk ve ikinci değerlendirmelerdeki ortalama ön süt leptin düzeylerinin karşılaştırılması.**



**Şekil 4.10: İlk ve ikinci değerlendirmelerdeki ortalama ön süt TG (a) ve TK (b) düzeylerinin karşılaştırılması.**

İlk ve ikinci değerlendirmede son süt hormon ve lipid düzeyleri karşılaştırıldığında; ikinci değerlendirmede AS grubunda ve AS+FM grubunda aG-HH düzeylerinin arttığı, TK düzeylerinin ise azaldığı saptandı (aG-HH için AS grubunda  $p<0.001$ , AS+FM grubunda  $p<0.05$ ; her iki grupta TK için  $p<0.01$ ). AS grubu ve AS+FM grubunda tG-HH, leptin ve TG düzeylerinin ise istatistiksel önemli olmamakla birlikte azaldığı saptandı. Tablo 4.44).

**Tablo 4.44: İlk ve ikinci değerlendirmelerde AS ve AS+FM gruplarında son süt hormon ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması.**

	AS Grubu			AS+FM Grubu		
	<i>İlk</i>	<i>İkinci</i>	<i>p</i>	<i>İlk</i>	<i>İkinci</i>	<i>p</i>
<b>tG-HH (pg/ml)</b>	*198.72 (98.5-265.5)	158.5±50.1	$p>0.05$	*183.70 (90.6-421.3)	*159.16 (96.7-285.2)	$p>0.05$
<b>aG-HH (pg/ml)</b>	8.47±1.60	11.55±2.70	<b><math>p&lt;0.001</math></b>	9.34±2.27	*10.93 (8.02-18.51)	<b><math>p&lt;0.05</math></b>
<b>Leptin (ng/ml)</b>	*0.40 (0.15-2.34)	*0.22 (0.5-7.80)	$p>0.05$	*0.36 (0.15-7.50)	*0.38 (0.05-0.48)	$p>0.05$
<b>TG (g/dl)</b>	5.53±1.59	*4.84 (2.96-8.84)	$p>0.05$	5.64±1.55	*4.78 (3.08-9.41)	$p>0.05$
<b>TK (g/dl)</b>	0.12±0.01	0.11±0.01	<b><math>p&lt;0.01</math></b>	0.12±0.01	0.10±0.01	<b><math>p&lt;0.01</math></b>

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

## 5. TARTIŞMA

Anne sütü ile beslenen bebeklerin büyüme özellikleri FM alan bebeklerden farklıdır. Genel olarak AS ile beslenen bebekler NHCS standartlarına göre değerlendirildiklerinde ilk iki-üç ay hızlı bir büyüme göstermekte daha sonra büyüme hızları azalmaktadır. NHCS verilerine göre AS alan bebeklerin VA'larının sekizinci aydan itibaren 50. percentilin altına düştüğü saptanmıştır (5). Bu büyüme farklılığının nedenleri çok iyi bilinmemektedir. AS ile beslenen bebeklerin besin alımlarını kendilerinin düzenlediği iyi bilinmekle birlikte bu otokontrolün nasıl gerçekleştiği de tam olarak bilinmemektedir.

Anne sütü ile beslenen bebeklerin ilk iki-üç aydan sonra büyüme hızlarının azalması ve büyüme eğrilerinde daha alt persentillere inmeleri bu bebeklere erken dönemde gereksiz yere FM ya da diğer ek besinlerin başlanmasına neden olmaktadır. FM ile beslenen bebeklerin yaşamlarının ileri dönemlerinde daha obez oldukları bilinmektedir (45). Çalışmamızda AS alan bebeklerin ortalama iki aylıkken yapılan ilk değerlendirmelerinde VKİ'leri AS+FM grubu bebeklere göre önemli derecede yüksek, FM alan bebeklere göre de istatistiksel önemli olmasa da daha yüksek saptanmıştır. Ortalama üç ay sonra yapılan ikinci değerlendirmelerinde ise VKİ'lerinde artış oranı AS ile beslenen bebeklerde %3.49 iken FM ile beslenen bebeklerde %14.96 olarak bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Ayrıca ilk değerlendirmede AS+FM grubundaki bebeklerin VKİ'leri AS alanlara göre anlamlı derecede düşük iken ikinci değerlendirmede benzer olduğu saptanmıştır. Bu bulgular FM ile beslenen bebeklerin AS alan bebeklere göre ikinci aydan sonra daha fazla kilo aldıkları görüşünü desteklemektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada da 6-12. aylar arasında AS alan bebeklerin büyümesi yavaşlarken, FM alan bebeklerin aynı büyüme hızını sürdürdükleri bilinmektedir (5). DARLING çalışma grubu da FM alan bebeklerde beşinci ayda CKK'nın ve 7-18. aylar arasında boya göre ağırlık Z skorlarının AS alanlara göre fazla olduğunu göstermişlerdir (45,347).

Çalışmamızda FM ile beslenen bebeklerin ilk değerlendirmeden ikinci değerlendirmeye kadar geçen süre içinde boy artış oranları %12.36 ve VA artış oranları %45.37 iken AS ile beslenen bebeklerde boy artış oranları %15.58 ve VA

artış oranları %37.60 idi. Bu bulgu AS ile beslenen bebeklerin FM ile beslenenlere göre daha orantılı büyüdüğünün bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda bebeklerin doğum kilosu ile ilk değerlendirmedeki kiloları arasında pozitif, ilk değerlendirme ile ikinci değerlendirmedeki kiloları arasında ise negatif ilişki bulduk. Bu bize doğum ağırlığı düşük olan bebeklerin *catch-up growth* yaptığını, doğum ağırlığı yüksek olan bebeklerin ise daha az kilo alarak obeziteden korunduğunu düşündürmektedir.

Anne sütünde obeziteye karşı koruyucu birçok faktör bulunmaktadır (62-64). AS ile beslenen bebeklerin FM ile beslenen bebeklere göre aldıkları günlük protein miktarının daha düşük, LCPUFA miktarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (66,68,82,83). Bazı çalışmalarda diyetdeki yüksek protein ve düşük LCPUFA miktarının obeziteye yol açtığı bildirilmiştir (14,83). Adapte FM'ler AS'den daha fazla protein ve daha az yağ içerirken, karbohidrat içeriği açısından AS'ye benzerdir. AS'nin içeriği bebeğin gereksinimine göre düzenlenirken FM'lerin içeriği tüm bebekler için aynıdır. AS'nin içeriği bir emzirme periyodunun başından sonuna doğru da değişmekte, FM alan bebek ise bir beslenme periyodunun başından sonuna kadar aynı özellikte besin almaktadır. Bu durum FM ile beslenen bebeklerin iştah ve doyma sisteminin yeterli düzeyde çalışmamasına ve daha fazla besin almasına neden olmaktadır. AS ile beslenen bebeklerde otokontrol sağlanırken FM ile beslenen bebeklerde bu yeterli düzeyde sağlanamamakta ve FM ile beslenen bebeklerin daha kilolu olmasına neden olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AS'de bebeklerin enerji metabolizması, iştah ve besin alımı üzerine etki eden bazı hormonların bulunduğu bildirilmektedir (8,348).

Ghrelin esas olarak plazmada bulunmakla birlikte Aydın ve ark. (335) AS'de de G-HH bulunduğunu göstermişlerdir. Ancak literatürde AS'de beslenme öncesi ve sonrası dönemde G-HH düzeylerinin nasıl değiştiğini araştıran bir çalışma saptanmamıştır. Çalışmamızda ilk ve ikinci değerlendirmelerde son süt tG-HH düzeylerini ön süttekine göre daha düşük saptadık. AS'deki G-HH'nin kaynağı kesin olarak bilinmemektedir. Anne plazmasında G-HH düzeylerinin süttten daha yüksek saptanması nedeniyle G-HH'nin plazma kaynaklı olabileceğini öne sürülmüştür. Biz de anne plazmasındaki G-HH düzeylerinin sütteki düzeylerinden daha yüksek bulduk ( $p<0.001$ ). Ancak anne plazma G-HH düzeyleri yüksekken son süt G-HH

düzeylerinin ön süttekine göre azalması AS'deki G-HH sentezinin meme bezi tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir. Başka iki çalışmada da anne plazma G-HH düzeyleri süt G-HH düzeylerinden daha düşük saptanmış ve G-HH'nin meme bezinde sentezlendiğini ileri sürülmüştür (336,349).

Ghrelinin her öğün öncesinde artarak iştahı uyaran bir peptiddir. Çalışmamızda ilk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde tG-HH düzeylerini ön sütte yüksek, son sütte daha düşük bulduk [son sütte ön süte göre tG-HH düzeylerinde %62.3 (304.74 pg/ml'den 189.83 pg/ml'ye), aG-HH düzeylerinde ise %67.3 (12.54 pg/ml'den 8.44 pg/ml'ye) oranında azalma saptadık]. Bu azalmanın nasıl gerçekleştiği iyi bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda glukoz infüzyonunun G-HH miktarını azalttığı gösterilmiştir (110,115,136). AS'de emzirmenin başlangıcında ön sütte yüksek olan laktöz (muhtemelen glukoz da) miktarı son sütte G-HH miktarını azaltıyor olabilir. Son sütte G-HH'nin azalması bebeğin iştahını azaltarak emmeyi bırakmasını sağlıyor olabilir.

Bugünkü bilgilerimize göre FM'lerin G-HH içerip içermediği bilinmemektedir. FM'lerde G-HH bulunduğunu varsayarsak beslenmenin sonunda mama içeriğindeki G-HH düzeyleri azalmadığından iştah baskılanmıyor olabilir. Ayrıca FM ile beslenen bebeklerin aldıkları besin miktarı besleyen kişiler tarafından belirlenmekte, bebeğin daha iyi beslenmesini sağlamak amacıyla bebeklere genellikle gerektiğinden fazla miktarda mama sunulmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca ikinci değerlendirmedeki ön süt G-HH düzeylerini ilk değerlendirmedekilere göre daha düşük saptadık. AS'deki G-HH düzeylerinin yaşla birlikte azalması, ilk üç ayda AS ile beslenen bebeklerin FM alanlara göre daha kilolu olup üçüncü aydan sonra kilo alımlarının yavaşlamasına etkin olabilir.

Bir çalışmada hızlı kilo alan bebeklerin daha az doyduğu ve daha fazla süt tükettikleri gösterilmiştir. İştah ve enerji alımındaki bu farklılıklar zamanla kiloda belirgin değişikliklere yol açmaktadır (350). FM ile beslenen bebeklerin daha kilolu olmalarında, daha fazla süt tüketmeleri yanında, barsak pasajlarının daha yavaş olmasının da rolü olduğu söylenmektedir (34,77). Birçok çalışmada G-HH'nin motilin benzeri etkisi ile barsak motilitesini ve mide boşalma süresini, dolayısıyla dışkılama sayısını arttırdığı gösterilmiştir (106,107,115,347). AS alan bebeklerde barsak motilitesinin daha hızlı olmasının AS'deki G-HH'ye bağlı olduğu ileri

sürülmüştür (347,352). Ayrıca leptinin de barsak hareketlerini arttırdığı gösterilmiştir (351). Çalışmamızda AS alan bebeklerde kan G-HH ve leptin düzeylerini daha yüksek bulduk. Bebeklerin dışkılama sayısı ile AS'deki tG-HH arasında herhangi bir ilişki gösteremedik ancak AS alan bebeklerde dışkılama sayısının daha fazla olduğunu saptadık. Çalışmamızda AS ile beslenen bebeklerin gece emme sayılarının daha fazla olduğunu bulduk. Bu durum AS ile beslenen bebeklerin mide boşalma sürelerinin daha hızlı olmasına ve G-HH'nin salınımının gece pik yaparak bebeklerin acıkma nedeniyle daha sık uyanmasına bağlı olabilir. Farelerde yapılan bir çalışmada aG-HH pozitif enerji dengesi üzerine etkiler gösterirken, iG-HH'nin negatif enerji durumunda mide boşalma zamanını ve yiyecek alımını azalttığı gösterilmiştir (352).

Savino ve ark. (347) da bebeklerde tokluk G-HH düzeyi ile acıkma zamanı arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Biz de AS ve AS+FM grubunda bebeklerin beslenme süresini FM ile beslenen bebeklere göre daha uzun saptadık. Ayrıca bebeklerin emme süresi ile tG-HH miktarı arasında pozitif ilişki bulduk. Emme süresinin uzunluğu da emzirmenin başı ve sonundaki hormonal değişimlerin meydana gelmesi ile ilişkili olabilir. Bebeklerin emme süresi (ortalama 15 dk) de yaklaşık olarak G-HH yarı ömrü ile uyumludur. Bu bulgular G-HH'nin bebeğin otokontrolünde rolü olduğunu düşündürmektedir.

Birçok çalışmada obez bireylerde toklukta plazma G-HH düzeylerinin obez olmayan bireylere göre daha az düştüğü ancak bu bireylerde açlık plazma G-HH düzeylerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiş ve bunun daha fazla kilo alımını engellemek için bir adaptasyon mekanizması olduğu ileri sürülmüştür (262). Ancak bu durumun nedeni çok açık değildir. Ayrıca FM ile beslenen bebeklerin daha kilolu oldukları da bilinmektedir. Yiş ve ark. (353) AS ile beslenen bebeklerde FM ile beslenenlere göre G-HH düzeyini yüksek saptamışlardır. Benzer olarak biz de AS alan bebeklerin açlık plazma tG-HH düzeylerini FM ile beslenen bebeklere göre daha yüksek saptadık. Savino ve ark. (354) ise AS ile beslenen bebeklerin G-HH düzeylerinin FM ile beslenen bebeklere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç hem G-HH'nin AS aracılığıyla bebeklere geçtiğini, hem de FM ile beslenen bebeklerde G-HH'nin düşüklüğünün daha çok kilo almayı önlemek amacıyla geliştirdikleri bir adaptasyon mekanizması olduğunu düşündürmektedir.



Çalışmalarda farelerde beslenmenin üçüncü haftasında sütte yüksek miktarda orta zincirli yağ asitlerinin olduğu ve fare midesinde aG-HH'nin arttığı gösterilmiştir (355,356). Bu bilgi bize AS'deki orta zincirli yağ asitlerinin G-HH seviyesini arttırdığını düşündürmektedir.

Ratlarda G-HH'nin periferik uygulamasının yağ kullanımını azaltarak kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir (165). Oreksijenik peptidlerden sadece G-HH, hem santral hem periferik yol ile etki göstermekte diğerleri ise sadece periferik yolla etki göstermektedir (247). Bu da AS ile bebeğe geçen G-HH'nin enerji regülasyonunda leptinden daha önemli rol oynadığını düşündürebilir.

Kanser, kardiyak kaşeksi ve anoreksia nevrozda olduğu gibi kalori kısıtlamasına bağlı kilo kaybında G-HH artar, leptin ise azalır (115). G-HH'nin besin alımı ve kilo kaybı ile ekzojen obezitesi olan kişilerde gastrik bypass cerrahi veya G-HH gen reseptör ablasyonu ile değişmesi G-HH'nin enerji regülasyonunda kısa ve uzun dönem etkilerinin olduğunu düşündürmektedir (253).

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde plazma G-HH düzeyleri ile VKİ arasında çoğunlukla negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte pozitif ilişki olduğunu veya herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (115). Savino ve ark. (151) ise AS ile beslenen bebeklerde tG-HH ile kilo alımı arasında negatif ilişki göstermelerine karşın FM ile beslenenlerde bu ilişkiyi gösterememişlerdir. Başka bir çalışmada term bebeklerde plazma G-HH düzeyleri ile VA, boy, VKİ ve CKK arasında negatif ilişki bulunmuştur (199). Whatmore ve ark. (149) ise tG-HH ile boy uzaması arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda tüm çalışma gruplarında plazma G-HH düzeyleri ile ilk değerlendirmedeki VKİ'leri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Bebeklerde VKİ ile tG-HH arasında ilişki bulamayışımızın bir nedeni bebeklerin aynı zamanda boyca uzamaları olabilir. Çalışmamızda tüm bebeklerde t/aG-HH oranı ile doğumdan ikinci değerlendirmeye kadar alınan kilo arasında pozitif ilişki bulduk. AS grubunda bebeklerin plazma tG-HH düzeyleri ile OKÇ ve CKK'ları arasında, FM grubunda BÇ'leri arasında, AS+FM grubunda ise aG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptadık. Benzer olarak Yiş ve ark. (353) da AS alan bebeklerde üçüncü aydaki CKK ile tG-HH miktarı arasında pozitif ilişki gösterdiler.

Çalışmamızda tüm bebeklerde ilk değerlendirmedeki plazma t/aGHH oranı ile ikinci değerlendirmedeki VA ve boy arasında pozitif ilişki gösterdik. FM grubunda ilk değerlendirmedeki tG-HH ile ikinci değerlendirmedeki VA arasında pozitif ilişki olması. G-HH'nin vücut metabolizması üzerine uzun dönem etkileri de olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışma da üçüncü aydaki serum tG-HH düzeyleri ile altıncı ayda antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmamıştır (353). Savino ve ark. (347) da term bebeklerde bir aylıkken bakılan plazma tG-HH düzeylerinin 18 aylıkken ölçülen VA, boy ve BÇ'leri ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Iniguez ve ark. (148) tG-HH düzeylerinde daha az düşme gözlenen bebeklerin ilk bir yılda daha fazla kilo aldığını saptamışlardır. Farquhar ve ark. (147) ise SGA'lı bebeklerde yaptıkları bir çalışmada bu bebeklerin AGA ve LGA bebeklere göre plazma tG-HH düzeylerinin daha yüksek, boy uzamasının ve kilo alımının daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Camurdan ve ark. (357) ise kısa boylu çocuklarda plazma tG-HH düzeylerini daha yüksek saptamışlar, bu durumun bir kompensasyon mekanizması olduğunu ileri sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda ilk değerlendirmede AS grubunda aG-HH ile boy ve BÇ arasında negatif, FM ve AS+FM grubunda ise BÇ arasında pozitif ilişki saptadık. Tüm bebeklerde ilk değerlendirmedeki plazma aG-HH ile ikinci değerlendirmedeki boyları arasında negatif ilişki bulduk. Ratlarda G-HH'nin osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle ettiği gösterilmiştir (358). Bu bize kemik metabolizması üzerine aG-HH'nin etkili olduğunu düşündürmektedir. FM grubunda tG-HH düzeylerini AS grubuna göre daha düşük bulduk ve bu bebeklerin ikinci kontrolde VKİ'leri AS grubuna göre daha yüksekti. Bu bulgular tG-HH'nin daha çok VA ve yağ dokusu üzerine etkili olduğunu göstermektedir (114).

Ghrelinin BSHS salgılayan hücrelerde bulunmadığı gösterilmiştir (359). Çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte kız bebeklerde plazma tG-HH düzeylerini erkek bebeklerden daha yüksek saptadık. Birçok çalışmada da kız-erkek arasında bir farklılık saptanmamıştır (149,156,160).

Yaşın G-HH üzerine etkisinin bağımsız bir faktör olup olmadığı açık değildir. Savino ve ark. (151) G-HH ile yaş arasında pozitif ilişki olduğunu göstermelerine rağmen birçok çalışmada yaş ile G-HH arasında ilişki gösterilememiştir

(150,156,199). Biz ise çalışmamızda tüm çalışma grubunu birlikte değerlendirdiğimizde yaş ile G-HH arasında direkt bir ilişki gösteremedik. Ancak AS+FM grubunda ilk değerlendirmede yaş ile plazma aG-HH düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu gördük. Bazı çalışmalarda yaş ile sütteki GHH'nin arttığı gösterilmiştir (335,349). Biz ise ikinci değerlendirmede sütteki tG-HH miktarının ilk değerlendirmeye göre önemli derecede azaldığını gösterdik.

Emziren annelerde laktasyon döneminde G-HH ile progesteron, prolaktin ve östrojen gibi hormonlar ile etkileşim olmaktadır. Aydın ve ark. (335) emziren annelerdeki plazma G-HH düzeylerinin emzirmeyenlere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada annelerin VKİ ile plazma G-HH arasında ve AS G-HH düzeyleri arasında ilişki gösterememişlerdir. Bir çalışmada da da süt leptin düzeyi ile annelerin VKİ'leri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (360). Bu durumun emziren annelerin VKİ'lerinin daha yüksek olması ve doğumdan sonra plazma G-HH düzeylerinin artmış olmasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (335,360). Biz de emziren annelerin plazma t/aG-HH oranı düzeylerini emzirmeyen annelere göre düşük bulduk. Ayrıca AS'deki G-HH miktarı ile anne ve bebeklerin VKİ arasında bir ilişki gösteremedik. Çalışmamızda emziren ve emzirmeyen annelerin VKİ'leri benzer olmasına karşın emziren annelerin plazma total ve aktif G-HH düzeylerini emzirmeyenlere göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha düşük saptadık. Bu durum, emziren annelerin G-HH düzeylerini VKİ'lerinden başka faktörlerin etkilediğini düşündürmektedir. Ayrıca emziren annelerin ikinci değerlendirmelerinde VKİ'lerinin azaldığını bulduk; plazma G-HH düzeylerindeki düşüklüğün emziren annelerin laktasyon döneminde kilo vermesine yardımcı bir mekanizma olduğu düşünülebilir.

Normal bireylerde fizyolojik şartlarda kilo alımını belirli sınırlarda tutmak üzere enerji metabolizması dengede tutulmaya çalışılmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar leptinin, besin alımı ve kullanımında hipotalamus üzerinde uyarıcı bir rol oynadığını ve vücuttaki yağ dokusunun bir göstergesi olduğunu göstermektedir. Serum leptin düzeyi, beş haftadan daha uzun süren aşırı beslenmede VKİ ve vücut yağ yüzdesindeki artışa paralel olarak beklenenden daha fazla yükselmektedir (221). G-HH iştahı uyararak yeme eylemini başlatırken leptin iştahı azaltarak yeme eylemini sonlandırır. Leptin bu şekilde enerji alımını azaltarak, ayrıca

farklı mekanizmalarla enerji harcanmasını arttırarak obeziteyi önleyici etki gösterir (174). Bazı çalışmalarda leptinin esas olarak yağ dokusunda sentezlenmekle birlikte meme dokusunda da sentezlendiği ve memedeki yağ globülleri içinde depolandığı bildirilmiştir (178). Ancak ratlarda leptinin serumdan süte geçtiği de gösterilmiştir (322).

Anne sütündeki leptin düzeylerinin 0.25-25 ng/ml olduğu bildirilmektedir (84,85,322,361). Bizim çalışmamızda ön süt leptin düzeyleri 0.14-7.8 ng/ml olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda AS'deki leptin düzeylerinin anne serumundan düşük olduğu gösterilmiştir (84,361). Biz de benzer olarak AS'deki leptin düzeylerini anne serumundaki düzeylerine göre anlamlı derecede düşük saptadık.

Çalışmamızda AS grubunda ilk değerlendirmede son süt leptin düzeyininin istatistiksel anlamlı olmasa da ön süte göre arttığı, AS+FM grubunda ise anlamlı ölçüde arttığı saptandı ( $p<0.001$ ). Bu bulgu bize FM ile beslenen bebeklerin daha fazla kilo almasının önlenmesinde son sütteki leptinin düzeyinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca AS grubunda ikinci değerlendirmede ön sütteki leptin düzeyinin azaldığını, AS+FM grubunda ise azalma olmadığını gösterdik. Bu durum FM ile beslenen bebeklerin daha kilolu olmalarında sütteki leptinin önemli olduğunu düşündürmektedir.

AS ve AS+FM grubunda ilk değerlendirmedeki ön süt leptini ile bebeklerin VKİ'leri arasında pozitif ilişki saptadık. Farklı olarak bazı araştırmacılar annelerin süt leptin düzeyleri ile bebeklerin VKİ'leri arasında ilişki saptamamışlardır (361,363). Bu nedenle anne plazma leptin düzeylerinin bebeklerin yağ dokusu gelişimi üzerine rol oynamadığı ileri sürülmüştür (362,363). Kırel ve ark. (364) ise annelerin serum leptin düzeyleri ile bebeklerin VKİ'leri arasında pozitif ilişki saptamışlardır.

Bazı çalışmalarda AS leptini ile anne VKİ arasında pozitif ilişki bildirilirken bazılarında bu ilişki bulunamamıştır (84,361). Başka bir çalışmada erken dönemde sütteki leptin düzeyleri ile hem anne hem de bebeklerin VA ve VKİ'leri ile korele olduğu, ancak ilerleyen dönemde bu ilişkinin kaybolduğu gösterilmiştir (334). Uysal ve ark. (362) ise AS leptin düzeyleri ile annelerin VKİ'leri arasında anlamlı ilişki saptamışlar, ancak AS leptin düzeyleri ile bebeklerin VKİ'leri arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Obez olan ve olmayan bebeklerin AS'deki leptin düzeyleri

arasında farklılık saptamamışlar ve bu nedenle AS leptin düzeylerinin bebeklerin yağ dokusu gelişimi üzerinde rol oynamadığını ileri sürmüşlerdir. Biz de ilk değerlendirmede AS ve AS+FM grubunda ve AS grubunda son süt leptin düzeyi ile annelerin VKİ'leri arasında pozitif ilişki saptadık. Ancak AS+FM grubunda bu ilişkiyi saptamadık. Bununla birlikte bazı çalışmalarda erken dönemde sütteki leptin düzeyleri ile ileri dönemdeki kilo alımı ve VKİ arasında negatif ilişki saptanmış ve süt leptininin bebekleri ileri dönemdeki obeziteye karşı koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür (363,365,366). Savino ve ark. (360) ilk dört ayda AS ile beslenen bebeklerde annelerinin VKİ'leri ile AS ve bebeklerin serum leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptamış, fakat FM ile beslenenlerde herhangi bir ilişki saptayamamışlardır.

Anne serum leptin düzeyi ile gebelikten önceki ve doğumdaki VA, gebelik boyunca aldıkları kilo arasında pozitif ilişki gösterilen ve gösterilemeyen çalışmalar bulunmaktadır (364,368). Biz de böyle bir ilişki bulamadık.

Bazı çalışmalarda AS ile beslenen bebeklerin serum leptin düzeyi ile antropometrik verileri arasında ilişki saptanmamıştır (369,370). Ancak Yiş ve ark. (353) AS grubunda bebek serum leptin düzeyi ile bebeklerin VKİ arasında pozitif ilişki göstermişler ancak FM grubunda bu ilişkiyi gösterememişlerdir. Biz de AS grubunda bebek serum leptin düzeylerini FM grubuna göre yüksek saptadık ve bebeklerin serum leptin düzeyleri ile VKİ arasında, AS+FM grubunda ise serum leptin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında pozitif ilişki saptadık. FM grubunda ise herhangi bir ilişki saptamadık. Bu bulgular AS leptin düzeylerinin bebeklerin VKİ üzerine etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Leptin insanlarda besin alımından kısa süre sonra artmakta, açlıkta ise azalmaktadır (221). Yağ dokusundan sentezlenen leptinin yavaş salındığı, oysa gastrik epitel hücrelerinden sentezlenen leptinin beslenmenin kısa dönem regulasyonunda rol aldığı düşünülmektedir (371). Çalışmamızda AS ve AS+FM grubunda son süt leptin düzeylerinin ön süte göre yaklaşık %25 arttığını saptadık. Son süt leptin düzeyinin ön süte göre daha yüksek olduğunu ve fark olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (361,372).

Leptin AS'de yağ globülleri içinde bulunduğundan süütün tamamındaki miktarının, yağı alınmış sütteki miktarından 30-150 kat daha fazla olduğu

bildirilmiştir (84,178). Ayrıca santrifugasyondan sonra sütteki leptin düzeyinin azaldığı, süt leptininin sütteki lipid düzeyi ile pozitif ilişki gösterdiği, protein ve karbohidrat düzeyi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Çalışmamızda son sütte leptin ve TG düzeylerini ön süte göre daha yüksek saptadık. Son süt leptin düzeylerinin daha yüksek olması, son sütün yağ oranının ön süte göre daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Son sütte leptin düzeylerinin artmasının beslenme eylemini sonlandırarak bebeğin ihtiyacından daha fazla besin almasını önlediği, böylece AS ile beslenen bebeklerin daha az kilolu olduğu düşünülmektedir.

Resto ve ark. (85) pastörizasyonun AS'deki leptin düzeylerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Bazı FM'ler yağı alınmış ve pastörize edilmiş süttten elde edildiğinden leptin içermemektedir (85). FM'lerde İS kaynaklı leptin bulunduğu da bildirilmiştir (372). Ayrıca Stocks ve ark. (373) tüp ile beslenmenin de leptin düzeylerini düşürdüğünü, süt leptininin tüp çeperine yapıştığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda FM ile beslenen bebeklerde serum leptin düzeylerinin AS ile beslenen bebeklere göre istatistiksel önemli olmasa da daha düşük saptadık. Bu durumun nedeni, kullanılan FM'lerin leptin içeriğinin az olması veya bebeklerin biberonla beslenmeleri olabilir. Birçok çalışmada da benzer şekilde AS ile beslenen bebeklerin serum leptin düzeyi FM ile beslenenlere göre yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumun FM içeriğindeki besin öğelerinin farklı antijenik yapıları nedeniyle leptin sekresyonunu veya dolaşımdaki leptin seviyesini değiştirebilmesine bağlı olduğunu açıklamışlardır (348,354,370).

Savino ve ark. (370) AS ve FM alan bebekler arasında antropometrik ölçümler açısından fark saptamalarına rağmen AS alan bebeklerde hem leptin/VA hem de leptin/VKİ değerlerini yüksek bulmuşlardır. Leptin konsantrasyonunun ilk bir ayda AS alan grupta daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu bebeklerde, leptinin sadece yağ dokusunda üretiminden kaynaklanmadığını, AS'den geçen leptinin de etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak AS'deki leptinin bebeğe ne kadar metabolik avantaj sağladığı bilinmemektedir.

Bir çalışmada total vücut sıvısının AS alan bebeklerde FM alanlara göre ve erkek bebeklerde de kız bebeklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu da AS alan bebeklerin serbest yağ kitlesinin daha az olduğunu göstermektedir (369). FM ile beslenen bebeklerin AS ile beslenenlere göre serum leptin düzeyinin daha yüksek

olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (202,370). Lönnerdel ve ark. (369) AS grubunda altı aydan önceki dönemde serum leptin düzeyini daha yüksek saptarken, altıncı ayda FM ile beslenenlerde serum leptin düzeyini %15 daha yüksek saptamışlardır.

FM ile beslenen bebeklerde serum leptin düzeylerinin AS ile beslenen bebeklere göre daha düşük olduğunun saptanması, FM ile beslenen bebeklerin neden daha kilolu olduklarını açıklayan mekanizmalardan biri olabilir. Dışarıdan az miktarda ve uzun sürede alınan leptinin, yüksek miktarda tek doz alımından daha fizyolojik olduğu gösterilmiştir (374).

AS'deki biyoaktif faktörlerin pek çoğunun bebeklerin gastrointestinal sisteminden sindirime uğramadan emildiği bilinmektedir (8). Bir çalışmada yenidoğan ratlara emzirme periyodu boyunca oral leptin verildiğinde leptinin mideden emildiği ve endojen serum leptin düzeylerinin azaldığı gösterilmiş, buna göre leptinin beslenmenin kısa dönem düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (325). Bebeklerin acıkma periyodunun da yaklaşık 2-3 saat olması AS'den bebeğe geçen leptin ile ilişkili olabilir. Anne sütündeki leptinin yenidoğanın intestinal gelişim ve fonksiyonları için lokal bir sinyal olarak rol aldığı ve ince barsaklarda emilim fonksiyonlarını geliştirdiği düşünülmektedir. Böylece bebeğin beslenmesi, metabolizması, enerji denge ve kontrol mekanizmalarının gelişimine katkısı olduğu ve ileri dönem vücut kompozisyonunun programlanması üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir (84,325,348).

Leptin düzeyi yağ dokusu miktarına paralel olarak artar (176). İlk iki yaş, yağ dokusu gelişimi için kritik bir dönem olup, VA'da yaklaşık 4 kat artış olmaktadır. Bu dönemde ilk bir yılda VKİ'de dramatik bir artış olurken, ikinci yılda boyca uzamanın daha hızlı olması nedeniyle ılımlı bir düşüş gözlenmektedir. Bebeklerde, sağlıklı erişkinlerde ve obezlerde yapılan çalışmalarda vücut yağ yüzdeleri ve VKİ'leri ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (198,202,370). Leptin enerji dengesinin ayarlanmasında uzun dönemde de etkileri olan bir hormondur (375). Uçar ve ark. (361) AS leptin düzeyi ile bebeğin CKK'sı arasında pozitif ilişki göstermişler ancak bebek ve anne plazma leptin düzeyleri ile VKİ'leri arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Biz ise AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ilk değerlendirmedeki ön süt leptin düzeyleri ile bebeklerin VKİ

arasında pozitif ilişki bulduk. Ayrıca AS+FM grubu annelerinde serum leptin düzeyi ile VKİ'leri arasında pozitif ilişki bulduk. Ancak AS ve FM grubu annelerinde bu ilişkiyi saptayamadık. Ayrıca tüm bebeklerde serum leptin düzeyi ile ikinci kontroldeki CKK'ları arasında pozitif ilişki saptadık. AS grubunda serum leptin düzeyleri ile ikinci değerlendirmedeki VKİ ve CKK'ları arasında pozitif ilişki, AS+FM grubunda ise ikinci değerlendirmedeki BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptadık. Yapılan birkaç çalışmada ise bebek serum leptin düzeyleri ile bebeklerin VKİ'leri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (199,361). FM ile beslenen bebeklerde serum leptin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Bu bulguların nedeni çok açık değildir. Ancak AS ile beslenen bebeklerde ilk değerlendirmedeki serum leptin düzeyleri ile ikinci değerlendirmedeki VKİ'leri arasında pozitif ilişki olması, leptinin kilo alımında uzun dönemde etkili olduğunu göstermektedir.

Beslenme şeklinin term yenidoğanlarda serum leptin seviyesini etkileyen bir faktör olabileceği düşünülmekte ancak AS ve FM alanlar arasındaki bu farklılığın uzun dönem sonuçları ve daha sonraki dönemde leptinin obeziteyi nasıl önlediği tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda FM grubunda bebeklerin leptin düzeyi AS grubu bebeklerine göre daha düşüktü ve bu bebeklerin doğum kilosu daha düşük olmasına rağmen hızlı kilo alımı gösterdiler. Bu doğum kilosu düşük alan bebeklerde hayatın erken döneminde düşük serum leptin düzeylerinin “*catch-up growth*”u kolaylaştırdığını düşündürmektedir (348).

Çalışmamızda emzirmenin sonunda sütte G-HH'nin azalması, leptinin artması VKİ ile kan leptin ve tG-HH arasında pozitif ilişkinin olması; G-HH ve leptinin hem kısa hem de uzun süreli enerji regülasyonunda rol oynadığını düşündürmektedir. Maffei ve ark.(376) benzer VKİ'ye sahip kişiler arasında leptin seviyesinin heterojen bir dağılıma sahip olduğunu göstermişlerdir. Erişkin dönemde yaşın ilerlemesi ve kilo alımı ile leptin direnci gelişmektedir (377). Çalışma grubumuzda sadece AS+FM grubu annelerinin serum leptin düzeyleri ile ilk ve ikinci değerlendirmedeki VKİ'leri arasında pozitif ilişki varken, AS ve FM grubu annelerinde bu ilişki yoktu.

Bronsky ve ark. (368) anne serum leptin düzeyi ile gebelik haftası arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yaptığımız çalışmada serum leptin düzeyleri



ile gebelik haftaları arasında negatif ilişki saptadık ancak bebeklerin yaşları ile leptin arasında direkt bir ilişki bulamadık. Kirel ve ark. (364) da serum leptin ile yaş arasında bir ilişki gösterememiştir.

Erişkin ve çocuklarda yapılan birçok çalışmada kızlarda serum leptin düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (206,348,370). Bu durumun östrojenin serum leptin düzeylerini arttırmasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (378). Farklı olarak bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır (159,191,361). Biz de çalışmamızda kızlarda serum leptin düzeylerini erkeklere oranla 1.5 kat daha yüksek saptadık ancak istatistiksel anlamlı fark bulmadık. Ayrıca bir çalışmada kızlarda erkeklere göre serum leptin düzeyleri ile VKİ arasında daha belirgin bir pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (208). Başka bir çalışmada ise kız bebeklerde leptin düzeyi daha yüksek bulunmasına rağmen kız ve erkek bebeklerin antropometrik ve VKİ'leri arasında farklılık saptanmamıştır (348). Biz de kız ve erkek bebeklerde serum leptin düzeyleri arasında fark saptamadık. Bunun nedeni kız ve erkek bebeklerin VKİ'lerinin benzer olması veya seks steroidlerinin hayatın erken döneminde serum leptin düzeylerini etkilememesi olabilir.

Bazı çalışmalarda emziren annelerde serum leptin düzeyi düşük bulunmuştur (178). Yu ve ark. (379)'nın ratlarda leptinin doza bağımlı olarak prolaktin artmasıyla ilişkili olduğunu söylemelerine karşılık Butte ve ark. (380) laktasyon dönemindeki kadınlarda leptin ile prolaktin arasında negatif bir ilişki göstermişlerdir. Laktasyon annelerde leptinin diurnal ritmini baskılamaktadır. Çalışmamızda benzer şekilde emziren annelerde serum leptin düzeylerini emzirmeyenlere göre anlamlı derecede düşük saptadık. Bazı çalışmalarda ise hipoleptinemiye bağlı olarak emzirme döneminde annelerin daha fazla yemek yedikleri ileri sürülmüştür (381). Ayrıca çalışmamızda emziren annelerin plazma tG-HH düzeylerini emzirmeyen annelere göre düşük bulduk ve AS ve AS+FM grubu annelerinin ikinci değerlendirmedeki VKİ'lerini ilk değerlendirmedeki VKİ'lerine göre belirgin düşük bulduk. Buna göre annelerin daha fazla yemek yemelerine rağmen kilo vermelerinde G-HH'deki azalmanın da rolü olduğu düşünülebilir.

Leptin ve G-HH fizyolojik koşullarda organizmada birbirleri ile zıt ilişkiler içinde (*Ying-Yang* prensibi) etkileşim göstermektedir. Ancak insanlardaki leptin ve

G-HH arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Birçok çalışmada serum leptin ve G-HH arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir (108,115,348). Ancak ikisi arasında ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da bulunmaktadır (160,199,353). Biz de çalışmamızda tüm bebeklerde ve annelerde plazma G-HH ile serum leptin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Ancak sütteki G-HH düzeyleri ile sütteki leptin düzeyleri arasında negatif ilişki saptadık. Bu bize bebeklerde beslenme davranışlarının düzenlenmesinde sütteki G-HH ve leptin arasındaki ilişkinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Tüm bunların aksine serum G-HH ve leptin arasında pozitif ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Bir çalışmada ratlara ekzojen leptin verilmesinin mide G-HH mRNA ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir (259). Laktasyon dönemindeki ratlarda yapılan başka çalışmalarda G-HH'nin memede kazein sentezini ve yavru ratların süt alımını artırdığı gösterilmiştir (356,382). Soriano ve ark. (146) sütteki G-HH miktarını bebeklerin plazmasından yüksek bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda ilk değerlendirmede sadece AS grubu bebeklerinin açlık plazma tG-HH ve aG-HH miktarını ön sütteki tG-HH ve aG-HH miktarından anlamlı derecede düşük saptadık. Ayrıca AS grubunda ve AS+FM grubunda ön süt total ve aktif G-HH düzeylerini anne plazma total ve aktif G-HH düzeylerinden de anlamlı derecede düşük saptadık. Bu bulgular G-HH'nin meme dokusunda sentezlendiğini düşündürmektedir. AS ve FM gruplarında annelerin plazma tG-HH miktarı ile bebeklerin plazma tG-HH miktarı arasında pozitif ilişki saptadık. Ancak bu ilişkiyi AS+FM grubunda saptayamadık.

Yiş ve ark. (353) bebeklerde serum tG-HH düzeyi ile leptin düzeyi arasında ilişki bulamamışlardır. Biz de çalışmamızda bebeklerde plazma G-HH ve serum leptin düzeyleri arasında ilişki bulamadık ancak AS ile beslenen bebeklerde plazma tG-HH ve serum leptin düzeylerini FM ile beslenen bebeklerden daha yüksek bulduk. Bu bulgular AS'deki G-HH ve leptinin bebeğe geçtiğini ve bebekte bu hormonların düzeylerini artırıcı etki gösterdiğini düşündürebilir.

Yağ, bebeklerin önemli bir enerji kaynağıdır ve normal gelişim ve fiziksel aktivite için gereklidir. Ratlarda enerjinin %22'sinden daha azının yağlardan karşılanması durumunda büyümenin durakladığı gösterilmiştir (383). AS'deki çeşitli büyüme ve biyoaktif faktörlerin lipid metabolizması üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (87). Günümüzde erişkinlerin lipid profilleri ve glukoz toleransları

ile bebekken aldıkları AS miktarı arasında sıkı bağlantılar bulunmuştur (384). AS ile beslenmenin daha aterojenik profile sahip olduğu ve HDL-C'nin daha düşük bulunduğu gösterilmiştir (385). İlginç olarak Reiser ve ark. (386) erken yaşamda yüksek kolesterol ile beslenmenin daha sonraki dönemde kolesterol ve lipoprotein metabolizmasını regüle ederek koruyucu olduğunu öne sürmüşlerdir.

Anne sütünün kolesterol içeriği FM'lere göre daha yüksektir. Uauy ve ark. (89) FM'lerin daha düşük kolesterol içerdiğini göstermişlerdir. Buna paralel olarak birkaç çalışmada AS ile beslenen bebeklerin serum TK ve LDL-C düzeylerinin daha yüksek, FM ile beslenenlerin ise HDL-C ve LDL-C düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durumun FM'lerde yüksek miktarda bulunan linoleik asite bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Demmers ve ark. (96) dördüncü ayda AS ile beslenen bebeklerde serum TK ve LDL-C düzeylerini FM ile beslenenlere göre daha yüksek bulmuşlar ve bunu kolesterol sentezinin daha fazla olmasına bağlamışlardır. Ancak 18. ayda plazma lipid profilleri ve kolesterol sentez oranı arasında bu farklılığın kaybolduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda ilk değerlendirme sırasında AS ile beslenen bebeklerin serum TG düzeylerini AS+FM grubundan önemli derecede düşük, TK, LDL-C ve HDL-C düzeylerini benzer bulduk. Bebeklerden ikinci kez kan almadığımız için uzun vadede AS ve FM alan bebeklerin plazma lipid profilleri hakkında yorum yapamadık.

AS'deki daha fazla olan yağ miktarı doyurucu bir sinyal olarak bebeğin daha fazla yemesine engel olmaktadır. Çalışmamızda ilk değerlendirmede AS grubunda son sütte TG düzeylerinin 4.54 g/dl'den, 5.53 g/dl'ye yükseldiğini, TK düzeylerinin ise 0.14 g/dl'den 0.12 gr/dl'ye düştüğünü gösterdik. İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ve AS grubunda son süt TG düzeyleri ile bebeklerin VKİ'leri arasında negatif ilişki saptadık, AS grubunda da benzer ilişki vardı ancak AS+FM grubunda bu ilişki yoktu. Bu bir adaptasyon mekanizması olarak ortaya çıkmış olabilir. İkinci değerlendirmede ilk değerlendirmeye göre ön süt TG düzeylerinin (4.54 g/dl'den 2.24 g/dl'ye) ve TK düzeylerinin (0.14 g/dl'den 0.12 g/dl'ye) azaldığını saptadık. Literatürde de emzirmenin sonunda sütte TG içeriğinin arttığını gösterilmiştir (12,13). Bu durumun doyumluk hissinin oluşmasında ve bebeğin memeyi bırakmasında rolü olduğu bilinmektedir. Ayrıca çalışmamızda AS grubunda ilk değerlendirmede ön süt-son süt ortalama TG miktarı ile ortalama aG-

HH arasında ve ortalama TK ile ortalama tG-HH arasında pozitif ilişki bulmamız G-HH'nin TG ve TK düzeyleri ile ilişkili olduğunu, yağların doymunluğun hissedilmesinde rolü olduğunu desteklemektedir. Son sütte TK düzeylerinin azaldığını gösteren bir çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır. G-HH'nin HDL-C ile taşındığı bilinmektedir. Belki de son sütte G-HH düzeylerinin azalması HDL-C düzeylerinde de azalmaya yol açmakta ve buna bağılı olarak son sütte TK düzeyleri düşmektedir. Ancak biz sütte HDL-C düzeylerini çalışamadığımız için bu konuda yorum yapamıyoruz.

Çalışmamızda ilk değerlendirmede AS grubunda anne plazma aG-HH düzeyleri ile anne serum LDL-C ve TK düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı. Plazma tG-HH düzeyleri ile serum lipidleri arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi. FM grubunda ise sadece plazma aG-HH düzeyleri ile serum TK düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı. Shiotani ve ark. (387) plazma G-HH ile LDL-C arasında negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çocuk ve adolesanlarda G-HH ile TG arasında negatif, HDL-C arasında pozitif ilişki gösteren çalışmaların yanı sıra yaşlılarda yapılan bir çalışmada serum lipidleri ile G-HH arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (388,389).

Bebeklerin beslenme ile aldıkları protein miktarı ile ileri dönemdeki VKİ'leri ve yağ dağılımları arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu bulgu erken çocukluk döneminde alınan yüksek proteinli besinlerin obezite riskini arttırdığı görüşünü desteklemektedir (68,69). Bilindiği gibi FM'lerin içeriğindeki protein miktarı AS'ye göre daha yüksektir. Bu da FM ile beslenen bebeklerin ileride obez bireyler olmaları ihtimalini akla getirmektedir. Bazı çalışmalarda FM ile beslenen bebeklerin beslenme sonrasında AS alanlara göre çok abartılı insülin cevabı verdikleri gösterilmiştir ve FM ile beslenenlerde yüksek insülin düzeylerinin FM'lerin daha fazla protein içermesi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (76,353,390,391). Başka bir çalışmada FM ile beslenen bebeklerin daha çok kalori aldığı buna bağılı olarak artan insülin seviyesi sonucunda lipogenezisin arttığı ve bu bebeklerin daha kilolu oldukları ileri sürülmüştür (391). Lönnerdal ve ark. (369) yaptıkları çalışmada, birinci ayda AS alan bebeklerde, dördüncü ve altıncı aylarda ise FM alan bebeklerde serum insülin düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Ong ve ark. (198) ise AS ve FM ile beslenen bebeklerin serum insülin düzeyinde fark saptamamışlardır.

Çalışmamızda FM grubunda ilk değerlendirmede istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte total protein, albumin ve insülin miktarlarını daha yüksek saptadık. FM grubunda total protein düzeyinin daha yüksek olması FM ile daha fazla protein alımına bağlandı. AS grubu bebeklerinde total protein ve albumin düzeyleri ile tG-HH düzeyleri arasında pozitif, AS+FM grubunda ise total protein ve albumin düzeyleri ile aG-HH düzeyleri arasında pozitif ilişki saptadık. Bu bulgu bize G-HH ile kan proteinleri arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. FM grubu ve AS+FM grubu bebeklerde serum insülin düzeylerini AS grubuna göre yaklaşık iki kat yüksek bulmamız bize AS dışında farklı bir besine geçildiğinde insülin direncinin gelişmeye başladığını düşündürmektedir. AS+FM grubunda TG düzeyinin AS grubundan önemli derecede yüksek bulunması da insülin yüksekliğine TG yüksekliğinin katkısı olduğunu düşündürmektedir.

AS'de sindirim enzimleri ile parçalanmadan emilebilen ve bebeğin ihtiyacına göre miktarları artıp azalabilen birçok biyoaktif hormon bulunmaktadır (5). AS'nin besin ve hormon içeriğinin kan G-HH ve leptin üzerine etkin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda sütteki yağ ve leptin düzeyleri artmaktadır (392). Fizyolojik miktarlardaki oral esansiyel aminoasitler veya proteinler G-HH düzeyinde değişiklik yapmamaktadır (393).

Obez köpeklerde yapılan bir çalışmada yüksek proteinli, düşük kalorili diyet sonrasında plazma G-HH düzeyleri azalırken serum leptin, TK ve TG düzeylerinin arttığı saptanmıştır (394). AS içeriğindeki yağ miktarı FM'lere göre biraz daha yüksek, protein miktarı ise daha düşüktür. Çalışmalarda yüksek yağlı diyetin G-HH düzeyini inhibe ettiği, düşük proteinli diyetin ise G-HH düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (394,395). Biz de çalışmamızda AS ile beslenen bebeklerin plazma G-HH düzeylerini FM ile beslenen bebeklerden yüksek saptadık. Bu da bize G-HH düzeyinde yağlardan ziyade diyetdeki düşük protein düzeyinin daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca AS içeriğindeki yağın daha fazla olması nedeni ile bu bebeklerin tokluktaki G-HH miktarının daha çok düştüğü ve bu bebeklerin doyduğunu daha iyi hissettiği düşünülebilir. Beck ve ark. (395) özellikle yağların diğer makronütrientlere göre G-HH'yi daha güçlü baskıladığını göstermişlerdir. Biz

de çalışmamızda son sütte TG seviyesinin arttığını G-HH seviyesinin azaldığını gösterdik. Bu azalmaya sütteki TG seviyesinin artması yol açıyor olabilir.

Kierson ve ark. (336) tam sütteki tG-HH miktarını yağı alınmış süttten anlamlı ölçüde yüksek buldular. Ayrıca tam sütteki tG-HH düzeyleri ile sütteki yağ miktarının pozitif ilişkili olduğunu gösterdiler. Ancak bu araştırmacılar sütteki yağ miktarını krematokrit yöntemle tahmini olarak ölçmüşler ve ön süt-son süt ayrımı yapmamışlardır. Biz ise G-HH miktarını yağı alınmış ön süt ve son sütte çalıştık. Çalışmamızda sadece AS grubunda ön süt-son süt ortalama aG-HH düzeyleri ile TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptadık ( $p<0.05$ ). Bu bulgu G-HH'nin yağlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada enteral beslenme sonrasında kan G-HH düzeylerinin %20-30 oranında azaldığı, IV glukoz ile insülinin beraber verilmesiyle normoglisemi sağlandığı halde G-HH düzeylerinde değişiklik olmadığı saptanmış ve G-HH'nin metabolik değişikliklerden çok, lokal gastrik değişikliklerden etkilendiği düşünülmüştür (396). Farklı olarak birçok hayvan ve insan çalışmasında glukoz infüzyonu sonrası G-HH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (115). Erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda serum glukoz ile G-HH arasında ilişki bulunamaması yanı sıra, bu ilişkinin hayatın ilk yılında olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (115). Pankreas da G-HH sentezleyen bir organdır. G-HH ve insülin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları farklıdır. Fizyolojik düzeydeki değişiklikler ile farmakolojik ve patolojik durumlardaki etkileşimler aynı değildir. Bazı araştırmalarda pozitif ilişki gösterilmişken, bazılarında negatif, bazılarında ise hiçbir ilişki gösterilememiştir (115). Date ve ark. (117) ratlarda G-HH'nin ancak yüksek serum glukoz ( $\approx 150$  mg/dl) seviyesinde insülin sekresyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Biz de G-HH ile glukoz ve insülin düzeyleri arasında bir ilişki bulamadık. Bizim açken plazma G-HH ve serum insülin düzeyine bakmış olmamız ilişki bulamayışımızın nedeni olabilir.

Tip 2 DM'lilerde glukoz yükselmesinden 10 dk. sonra insülinin sabit olduğu esnada G-HH düzeyinin düşük olduğunun gösterilmesi ile bu etkinin insülininden bağımsız olduğu düşündürmektedir (270). Obez çocuk ve adolesanlarda yapılan bir çalışmada da G-HH ile glukoz düzeyi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ancak

insülin direnci ve yüksek PAI-1'in arasındaki pozitif ilişkinin günlük tG-HH sekresyonunu etkilediği ileri sürülmüştür (160).

Kilolu kişilerde yapılan bir çalışmada akut enerji alımında eşit miktarda laktoz, kazein ve *whey* proteinin, glukozu göre G-HH'yi daha çok azalttığı gösterilmiştir (397). AS'de glukozu göre daha yüksek düzeyde bulunan laktoz ve proteinlerin bebeğin kan G-HH düzeyinde daha belirgin düşmeye neden olduğunu ve bu bebeklerin enerji alımını daha iyi kontrol ettiğini düşündürebilir.

Karbohidrat, sukroz veya glukoz infüzyonunun leptin seviyesini arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (398). Ayrıca leptin/sOB-R oranının karbohidratlardan alınan enerji ile pozitif, yağdan alınan enerji ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (377). FM ile beslenen bebeklerin de daha çok karbohidrat aldığı ve daha obez olduğu bilinmektedir. Belki daha ileri dönemde FM alanlarda leptin direnci gelişiyor olabilir. Birçok çalışmada AS ile beslenen bebeklerin serum leptin seviyesinin FM ile beslenenlere göre yüksek olduğu, böylece bu bebeklerin daha az yediği düşünülebilir (348,353,369,370). Çalışmamızda AS ile beslenen bebeklerde istatistiksel önemli olmasa da serum leptin ve lipid düzeylerini FM ile beslenenlere göre yüksek saptadık. Bunda AS'nin içeriğindeki yağın FM'lere göre daha fazla bulunmasının katkısı olduğu düşünülebilir. FM ile beslenen bebeklerin AS ile beslenen bebeklere göre daha iştahlı olmalarında göreceli olarak serum leptin düzeyinin daha düşük olmasının katkısı olabilir.

İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön süt leptin düzeyleri ile ön süt TK düzeyleri arasında negatif ilişki bulmamıza rağmen TG düzeyleri ile bir ilişki saptamadık. Ancak ön süt leptin düzeyi ile bebek serum TG düzeyleri arasında negatif ilişki bulduk. Houseknecht ve ark. (84)'da süt leptin düzeyi ile süt TG düzeyleri arasında ilişki gösterememişlerdir.

Çalışmamızda AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde süt leptin düzeyleri ile annenin serum leptin ve lipidleri arasında bir ilişki bulamadık. AS ve AS+FM gruplarında süt-son süt ortalama leptin düzeyleri ile anne serum HDL-C düzeyleri arasında negatif ilişki, AS grubunda ön süt-son süt ortalama leptin düzeyleri ile anne serum TK ve HDL-C düzeyleri arasında negatif ilişki saptadık. AS+FM grubunda herhangi bir ilişki saptamadık. Uçar ve ark. (361) ise süt leptin düzeyi ile annenin serum TK ve LDL-C düzeyleri arasında negatif ilişki saptamışlar

ancak serum HDL-C ve TG düzeyleri ile ilişki saptamamışlardır. Ayrıca anne plazma leptin düzeyleri ile serum TG arasında negatif ilişki saptamışlar ancak serum TK ve LDL-C arasında ilişki bulamamışlardır. Ayrıca bebek plazma leptin düzeyleri ile serum lidipleri arasında da bir ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda tüm çalışma grubu bebek ve annelerinde serum leptin ve lipid düzeyleri arasında bir ilişki bulamadık. Bazı çalışmalarda da serum leptin düzeyleri ile lipidler arasında ilişki bulunamamıştır (316,364).

Sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada serum glukoz ve insülin seviyeleri sabit olduğu esnada leptin düzeyinin azaldığı gösterilmiş ayrıca düşük doz insülin infüzyonu sırasında serum leptin düzeyinde değişiklik olmamıştır, ancak serbest yağ asitleri azalmıştır. Obez ve insülin direnci olan kişilerde insülin, leptin düzeyini arttırmaktadır (399). Bazı çalışmalarda insülin ile leptin arasında pozitif ilişki olduğu bazılarındaki ise ilişki olmadığı gösterilmiştir (198,370). Bloom ve ark. (400) ise sağlıklı kişilerde açlık serum insülin ve leptin arasında negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Yemeklerden yaklaşık 2-5 saat sonra leptinin arttığını gösteren çalışmaların yanı sıra, yemeklerden sonra leptin düzeyinin değişmediğini gösteren birçok çalışmada vardır (176,376,400,401). Bu yüzden glukoz metabolizmasının leptin üzerine direkt etkisi olmadığı düşünülebilir. Biz de insülin, glukoz ve leptin arasında bir ilişki gösteremedik. Çalışmamızda insülin düzeyi istatistiksel önemli olmasa da FM ile beslenenlerde AS ile beslenenlere göre daha yüksekti. Uçar ve ark. (361) da anne açlık plazma ve AS leptin düzeyi ile anne serum glukoz ve insülin seviyesi arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda tüm çalışma grubu bebeklerinde serum leptin düzeyi ile insülin düzeyi arasında ilişki saptamadık. Bizim açlık insülin ve leptin düzeylerine bakmış olmamız bu sonuca yol açmış olabilir.

Leptinin keşfinden yıllar önce Ounsed ve ark. (144) bebeklerdeki tokluk derecesinin intrauterin olarak programlandığını, beslenmenin büyüme üzerine olan etkileri insülin ve leptin ilişkisinin bireyler arasındaki farklılığına ve serum leptin düzeylerinin de bu değişkenler üzerindeki etkilerine bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Besinler, G-HH ve leptin dışında büyümeyi direkt etkileyen başka hormonlar da bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda AS ile beslenenlerde, bazılarındaki ise FM ile beslenenlerde serum IGF-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (343,402).



Çalışmamızda ilk iki ayda AS grubu bebeklerin daha fazla kilo aldığını ve serum IGF-1 düzeylerini istatistiksel önemli olmasa da FM grubundan daha yüksek saptadık. Bu bulgu IGF-1'in VA üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca AS grubu annelerinin serum IGF-1 düzeylerini FM grubu annelerine göre daha düşük bulduk. Yiş ve ark. (353) ise yaşları 80-135 gün arasında değişen sağlıklı term bebeklerde FM grubunda IGF-1 düzeylerini AS grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Savino ve ark. (348) da ilk dört ayda FM ve AS alan bebekler arasında antropometrik ölçümler açısından iki grup arasında farklılık saptamamalarına rağmen FM ile beslenen bebeklerde G-HH ve IGF-1 seviyesinin daha yüksek, leptin seviyesinin düşük olduğunu göstermişler, AS'de bulunan G-HH, leptin, IGF-1 gibi hormonların esas olarak hayatın ilk dört ayında etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bir çalışmada, AS ve FM ile beslenen bebekler arasında IGF-1 arasında farklılık saptanmamıştır (403). Savino ve ark.(151) serum IGF-1 ile VA, VKİ ve CKK arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Büyükayhan ve ark. (404) IGF-1 düzeyi ile doğum ağırlığı arasında negatif ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda tüm çalışma grubu bebeklerinde IGF-1 ile antropometri arasında bir ilişki saptamadık. IGFBP-3 düzeylerini gruplar arasında benzer bulduk. İlk değerlendirmede sadece AS grubundaki bebeklerde serum IGFBP-3 düzeyleri ile bebeklerin OKÇ ve CKK arasında pozitif ilişki bulduk. Çalışma grubundaki tüm bebeklerde IGFBP-3 düzeyi ile CKK'ları arasında pozitif, AS grubunda OKÇ ve CKK'ları arasında, FM grubunda ise VA'ları arasında pozitif ilişki saptadık. Çalışmamızda ayrıca emziren annelerin IGF-1 düzeylerinin emzirmeyen annelerin IGF-1 düzeylerinden düşük olduğunu gösterdik. Bu emziren annelerin laktasyon peryodunda hızlı kilo vermeleri ile ilişkili olabilir.

Büyüme hormonu, IGF-1 yapımını ve salgılanmasını arttırmaktadır. Dolaşımdaki IGF-1 de BH salgılanmasının fizyolojik bir düzenleyicisidir (291). Hayvan çalışmalarında BH tedavisinin yağ dokusunda leptin ve IGF-1 düzeyini arttırdığı, BH tedavisi alanlarda leptin düzeyi ile yağ dokusu IGF-1 arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (402). Çalışmamızda ilk değerlendirmede tüm çalışma grubu bebeklerinde serum leptin düzeyleri ile BH ve insülin düzeyleri arasında ilişki gösteremedik, ancak serum BH ve IGF-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki gösterdik. Bunun da bebeklerin büyüme döneminde olmasından kaynaklandığını düşündük. Ayrıca serum BH ile plazma aG-HH arasında negatif ilişki saptadık. AS+FM

grubunda ise serum IGF-1 düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında negatif ilişki gösterdik. Petridou ve ark. (202) çalışmalarında kız bebeklerde serum IGF-1 ve leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki göstermişlerdir.

Hayvanlarda ve sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda G-HH'nin BH sentezini doza bağımlı olarak uyardığı gösterilmiştir (112,159). Pirazzoli ve ark. (405) ise BH ile tG-HH arasında ilişki gösterememişlerdir. Benzer şekilde biz de BH ile tG-HH arasında ilişki saptamadık. Büyüme hormonu eksik olan ve olmayan fareler arasında G-HH verilmesi ile kilo alımında farklılık saptanmamıştır (165). Bu bulgular dikkate alındığında G-HH ile BH arasındaki ilişkinin henüz tam olarak anlaşılamadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda kız ve erkek bebeklerde G-HH, BH ve leptin düzeylerini benzer bulduk. Savino ve ark. (348) da G-HH ve IGF-1 düzeyleri arasında cinsiyetler arasında farklılık saptamamışlardır. Çocukluk döneminde serum IGF-1 düzeyi, kızlarda erkeklere göre daha fazla olduğu, bazı çalışmalarda ise cinsiyetin IGF-1 düzeyini etkilemediği gösterilmiştir (406). Biz de çalışmamızda IGF-1 düzeyini kızlarda anlamlı derecede yüksek bulduk. IGF-1 düzeyini istatistiksel önemli olmamakla birlikte kızlarda daha yüksek saptadık. Labenthal ve ark. (407) peripubertal dönemde erkek çocuklarda BH stimülasyonu için testosteron verdiklerinde, G-HH seviyesinde azalmaya bağlı olarak IGF-1'in arttığını, ve testosteronun G-HH seviyesinde artış yaptığını göstermişler ve seks steroidlerinin G-HH sekresyonunu etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda tüm çalışma grubunda bebeklerde plazma tG-HH ile serum IGF-1 düzeyleri arasında ilişki gösteremedik. Ancak kızlar bebeklerde tG-HH ile IGF-1 arasında pozitif ilişki saptadık. Yiş ve ark. (353) ise G-HH ile IGF-1 arasında bir ilişki gösterememişlerdir.

Dolaşımdaki IGF'lerin %75-80'i IGF-1 ile kompleks oluşturmaktadır. IGF-1'in IGF-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (408). Fakat bazı çalışmalarda IGF-1'in IGF-1'in düzeyini arttırdığı, başka bir çalışmada ise IGF-1 ve IGF-1 düzeyleri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (409).

Ghrelinin, BH ve insülin aksındaki rolü değerlendirildiğinde bazı çalışmalar sadece G-HH ile IGF-1 arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ve bu ilişkinin G-HH ve IGF-1'in pulsatil olarak salınmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (146,252). Bazı çalışmalarda ise G-HH ile IGF-1 arasında negatif ilişki gösterilmiştir (348). G-HH

düzeyleri gibi IGF-1 düzeyleri de erişkin döneme yaklaştıkça azalmaktadır. Yaşamın erken dönemlerinde IGF-1, BH'den bağımsız olarak nütrisyonel durumdan etkilenmekte ve ayrıca IUGG'de düzeyleri artmaktadır (292). Müller ve ark. (277) sağlıklı gönüllülerde G-HH, BH ve IGF-1 arasında pozitif ilişki göstermişlerdir. G-HH için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve IGFBP-1 olduğu gösterilmiştir (149). Biz de çalışmamızda tüm çalışma grubu bebeklerinde ve annelerinde IGF-1 ve IGFBP-3 arasında pozitif ilişki saptadık. Cinsiyetler arasında kız bebeklerde IGF-1 ile IGFBP-3 arasında bir ilişki bulamazken, erkek bebeklerde pozitif ilişki saptadık.

Çalışmalarda IGF-1'in yaş ile arttığı gösterilmiş olsa da, son dönem yapılan çalışmalarda IGF-1 düzeylerinin doğumdan sonra ilk altı ay süresince düştüğü daha sonra yükseldiği gösterilmiştir (284,289). Biz de benzer olarak tüm çalışma grubu bebeklerinde serum IGF-1 düzeyleri ile yaşları arasında negatif ilişki bulduk ve G-HH düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğunu düşündük.

Çalışmamızın sonuçları FM ile beslenen bebeklerin AS ile beslenen bebeklere göre daha fazla kilo aldığını göstermektedir. Ön süt ve son süt içeriğindeki G-HH ve leptinin değişmesi, kan ve süttaki G-HH ve serum leptin düzeyleri ile bebeklerin antropometrik ölçümleri arasında pozitif ilişkilerin bulunması, G-HH ve leptinin enerji metabolizması üzerine kısa ve uzun dönemde etkileri olduğunu göstermektedir. İlk ve ikinci değerlendirmede beslenme periyodu sonunda AS'de ön sütte yüksek olan son sütte G-HH'nin azalmasının, leptin ve TG'nin ise artmasının AS alan bebeklerin otokontrol ile emmeyi bırakmalarında bu hormonların ve son süttaki yağ içeriğinin önemli olduğunu göstermektedir. FM'lerin içeriğinin beslenme periyodu boyunca değişmemesi bu bebeklerde otokontrolün yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca AS grubunda ikinci değerlendirmede ilk değerlendirmeye göre süttaki G-HH, leptin ve TG'nin azalmasının AS ile beslenen bebeklerin kilo alım hızlarının azalmasında rolleri olduğunu düşündürmektedir.

İkinci değerlendirmede AS grubunda ön süt leptin düzeyi azalırken, AS+FM grubunda azalmaması FM ile beslenen bebeklerin daha kilolu olmalarında süttaki leptinin önemli olduğunu göstermektedir. AS'deki G-HH, leptin ve yağ düzeylerinin bebeğin büyümesine paralel olarak azalmasına karşın FM içeriğinin beslenme periyodu boyunca ve zamanla değişmemesinin bu bebeklerde otokontrolün eksikliğine neden olduğu düşünülmüştür.

Anne sütü ile beslenen bebeklerin ilk aylardan sonra kilo alım hızlarının azalmasının fizyolojik olduğu bilinmeli, bebekler buna göre doğru büyüme eğrilerinde izlenmelidir. Bebeklere altı aydan önce gereksiz FM veya başka besinlerin başlanmasının önlenmesi ile bebekler AS'nin her türlü kazançlarından daha fazla yararlanabilecek, hayatın ileri döneminde gelişebilecek obezite ve obezitenin eşlik ettiği komplikasyonlardan korunacak ve mama giderlerinin azalması sağlanacaktır.

Çalışmalarda, enerji metabolizması üzerine önemli etkileri olan G-HH ve leptin ile ilgili farklı, çelişkili sonuçların bulunması bu hormonların henüz tam olarak bilinmediğini, araştırmaya açık konular olduğunu göstermektedir. AS ve FM ile beslenen bebeklerin büyüme farklılığına etkin olan faktörlerin daha iyi anlaşılması için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Nisan 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniklerinde AS ve FM ile beslenen sağlıklı term bebeklerde G-HH ve leptin düzeyleri ile anne sütündeki G-HH, leptin ve yağ düzeylerinin bebeklerin büyümesi üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. FM ile beslenen bebeklerin doğum ağırlığı AS ile beslenen bebeklere göre düşük idi ( $p<0.05$ ).
2. İlk değerlendirilmede AS, FM ve AS+FM grubu bebekleri arasında VA, boy, BÇ, OKÇ, CKK ölçümlerinde fark saptanmadı. Ancak VKİ'leri AS grubunda AS+FM grubuna göre daha yüksek idi ( $p<0.05$ ).
3. İlk değerlendirmelerinde erkek bebeklerin BÇ'leri kız bebeklere göre daha yüksek idi ( $p<0.01$ ).
4. Bebeklerin ilk değerlendirmelerinde AS grubunda beslenme süresi, toplam ve gece beslenme sayısı AS grubunda FM grubundan fazla idi ( $p<0.01$ ). Ayrıca AS grubunda toplam dışkılama sayısı FM grubundan fazla idi ( $p<0.05$ ).
5. Annelerin gebelikleri sırasında aldıkları kilo ve ilk değerlendirilmelerindeki VKİ'leri arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
6. Bebeklerin doğumdan ilk değerlendirmeye kadar kilo artışı AS grubunda AS+FM grubuna göre daha yüksek ( $p<0.05$ ), ilk değerlendirmeden ikinci değerlendirmeye kadar kilo artışı ise istatistiksel önemli olmamakla birlikte FM grubunda AS+FM grubuna göre yüksek idi ( $p>0.05$ ).
7. Bebeklerin ikinci değerlendirilmelerinde gruplar arasında VA, boy, BÇ, OKÇ, CKK, VKİ ve doğumdan ikinci değerlendirmeye kadar kilo artımları arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
8. Doğumdan ilk değerlendirmeye kadar olan sürede VA artışı FM grubunda AS+FM grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

9. Doğumdan ikinci değerlendirmeye kadar olan sürede VA artış oranı FM grubunda AS grubuna ve AS+FM grubuna göre yüksek idi (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ).
10. İlk ve ikinci değerlendirmeler arasında boyca uzama istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte AS grubunda FM grubuna göre daha fazla idi ( $p>0.05$ ).
11. İlk değerlendirmeden ikinci değerlendirmeye kadar geçen sürede VKİ'deki artış oranı FM grubunda AS grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).
12. Emziren annelerin ikinci değerlendirmede VKİ'lerinin ilk değerlendirmeye göre azaldığı saptandı ( $p<0.05$ ).
13. İlk değerlendirmede plazma tG-HH düzeyleri AS grubunda FM grubuna göre; AS+FM grubunda ise AS grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). Serum TG düzeyleri AS grubunda AS+FM grubu bebeklerine göre daha düşük idi ( $p<0.01$ ). Serum leptin düzeyleri ise AS grubunda yüksek saptanmasına karşın istatistiksel anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).
14. İlk değerlendirmede istatistiksel önemli olmamakla birlikte serum insülin düzeyleri FM grubunda AS grubuna göre, IGF-1 düzeyleri ise AS grubunda FM grubuna göre yüksek bulundu ( $p>0.05$ ).
15. İlk değerlendirmede AS grubu annelerinde t/aG-HH, serum leptin, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri FM grubuna göre daha düşük, serum TK düzeyleri daha yüksek saptandı (t/aG-HH, serum leptin, IGFBP-3 ve TK için  $p<0.05$ , IGF-1 için  $p<0.001$ ).
16. İlk değerlendirmede erkek bebeklerin serum IGF-1 düzeyleri kız bebeklere göre yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).
17. Tüm çalışma grubundaki bebeklerin ilk değerlendirmede t/aG-HH oranları ile doğumdan itibaren ikinci değerlendirmeye kadar aldıkları kilo arasında pozitif ilişki olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).
18. Tüm çalışma grubundaki bebeklerin ilk değerlendirmede plazma tG-HH düzeyleri ile yaşları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). AS+FM grubunda aG-HH ile yaşları arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.01$ ). Bebeklerin

leptin düzeyleri ile gebelik haftaları arasında ve IGF-1 düzeyleri ile yaş arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.01$ ).

19. İlk değerlendirmede AS grubu bebeklerinin plazma tG-HH düzeyleri ile OKÇ ve CKK'ları arasında, t/aG-HH oranları ile BÇ ve OKÇ'leri arasında ve serum leptin düzeyleri ile VKİ'leri arasında pozitif ilişki bulundu ( $p<0.05$ ).
20. İlk değerlendirmede FM grubu bebeklerinin plazma tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
21. İlk değerlendirmede AS grubu ve FM grubu bebeklerde plazma aG-HH düzeyleri ile doğum kiloları, BÇ ve OKÇ'leri arasında ve serum leptin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında pozitif ilişki bulundu ( $p<0.05$ ).
22. İlk değerlendirmedeki tüm çalışma grubundaki bebeklerde plazma t/aGH-H oranları ile VA'ları ve boyları arasında, serum leptin düzeyleri ile CKK'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). AS grubu bebeklerinde serum leptin düzeyleri ile VKİ'leri ve CKK'leri arasında, AS+FM grubunda serum leptin düzeyleri ile BÇ'leri arasında, FM grubunda plazma tG-HH düzeyleri ile VA'ları arasında pozitif ilişki bulundu ( $p<0.05$ ).
23. İlk değerlendirmede tüm çalışma grubundaki bebeklerin beslenme süreleri ile plazma tG-HH düzeyleri arasında pozitif ilişki bulundu ( $p<0.01$ ).
24. İlk değerlendirmede tüm çalışma grubundaki bebeklerin plazma aG-HH ile serum BH düzeyleri arasında negatif ( $p<0.05$ ), serum IGF-1 düzeyleri ile IGFBP-3, BH ve insülin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ).
25. İlk değerlendirmede tüm çalışma grubundaki kız bebeklerde plazma tG-HH düzeyleri ile serum IGF-1 düzeyleri arasında, erkek bebeklerde serum BH düzeyleri ile serum IGF-1 düzeyleri arasında ve serum IGF-1 düzeyleri ile serum IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
26. İlk değerlendirmede AS grubu bebeklerinde plazma tG-HH düzeyleri ile serum total protein ve albümin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ).
27. İlk değerlendirmede FM grubu bebeklerinde plazma tG-HH ile IGF-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulundu ( $p<0.05$ ).

28. İlk değerlendirmede AS+FM grubu bebeklerde plazma tG-HH düzeyleri ile serum total protein ve albümin düzeyleri arasında negatif ilişki (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ) saptanırken aG-HH düzeyleri ile total protein ve albumin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.01$ ).
29. İlk değerlendirmede AS+FM grubunda serum leptin düzeyleri ile IGF-1 düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
30. İlk değerlendirmede tüm çalışma grubunda ve her üç grupta bebek ve annelerin serum leptin düzeyleri ile lipidleri arasında ilişki bulunmadı.
31. İlk değerlendirmede AS+FM grubu annelerinin serum leptin düzeyleri ile VKİ'leri arasında pozitif ilişki saptandı.
32. İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön süt total ve aktif G-HH düzeyleri anne plazma total ve aktif G-HH düzeylerinden düşük saptandı (AS grubu total ve aktif G-HH için  $p<0.001$ ; AS+FM grubu tG-HH için:  $p<0.01$ , aG-HH için:  $p<0.001$ ). AS grubu ve AS+FM gruplarında süt leptin düzeyleri de anne serum leptin düzeylerinden düşük saptandı ( $p<0.001$ ).
33. İlk değerlendirmede AS grubunda tG-HH, aG-HH ve TK düzeylerinin ön sütte son süttten, TG düzeylerinin ise son sütte ön süttten daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Son sütteki leptin düzeyleri de istatistiksel anlamlı olmasa da ön süte göre daha yüksek saptandı ( $p>0.05$ ). AS+FM grubunda da ön sütte tG-HH, aG-HH ve TK düzeyleri son süttten daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Son sütteki leptin ve TG düzeyleri ön süttten daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).
34. İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde süt leptin düzeyleri ile bebeklerin VKİ'leri arasında pozitif ( $p<0.01$ ), son süt tG-HH ve ön süt-son süt ortalama tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
35. İlk değerlendirmede AS grubunda son süt aG-HH düzeyleri ile CKK'leri arasında negatif ( $p<0.05$ ), AS+FM grubunda ise son süt tG-HH düzeyleri ile VA'ları, BÇ'leri ve OKÇ'leri arasında pozitif (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ) ve ön süt-son süt ortalama tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında ve ön süt-son süt ortalama leptin düzeyleri ile CKK'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).



- 36.** İlk değerlendirmedeki ön süt, son süt ve ön süt-son süt ortalama hormon değerleri ile bebeklerin ikinci değerlendirmedeki antropometrik ölçümlerin ilişkisi incelendiğinde; AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön süt tG-HH düzeyleri ile bebeklerin CKK'leri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Ön süt aG-HH düzeyleri ve son süt aG-HH düzeyleri ile OKÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Son süt ve ön süt-son süt ortalama tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
- 37.** İlk değerlendirmede AS grubunda son süt tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif, CKK'leri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). AS+FM grubunda ise ön süt aG-HH düzeyleri ile VKİ'leri arasında ve ön süt-son süt ortalama tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
- 38.** İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde son süt TG düzeyleri ile bebeklerin VKİ'leri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). AS grubunda da benzer ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). AS+FM grubunda bu ilişki saptanmadı.
- 39.** İlk değerlendirmede AS ve AS+FM birlikte değerlendirildiğinde sadece son süt leptin düzeyleri ile annelerin VKİ'leri arasında pozitif ilişki ve AS grubunda son süt leptin düzeyleri ile annelerin VKİ'leri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
- 40.** İlk değerlendirmede AS grubundaki sütlerde ön süt-son süt ortalama hormon ve lipid düzeylerinin birbiriyle ilişkisine bakıldığında tG-HH düzeyleri ile TK düzeyleri arasında ve aG-HH düzeyleri ile TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). AS+FM grubundaki sütlerde ise sadece TG düzeyleri ile TK düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
- 41.** İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grupları birlikte değerlendirildiğinde ön sütlerdeki leptin ile tG-HH ve TK düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). AS grubunda tG-HH ile leptin düzeyleri arasında negatif ilişki ve aG-HH ile TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
- 42.** İlk değerlendirmede AS grubunda son sütlerdeki aG-HH ile TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).

43. İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön süt-son süt tG-HH azalma miktarı ile ön süt tG-HH düzeyleri arasında pozitif, ön süt leptin düzeyleri ile negatif ilişki saptandı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). AS grubunda ön süt-son süt tG-HH azalma miktarı ile ön süt leptin düzeyleri arasında negatif, AS+FM grubunda ön süt son süt tG-HH miktarı ile tGH-H düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
44. İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde ön süt-son süt tG-HH azalma miktarı ile son süt tGH-H ve TK düzeyleri arasında pozitif, AS grubunda da TK düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p<0.001$ ).
45. İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde bebeklerin serum TG düzeyleri ile ön süt leptin ve TK düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). AS grubunda serum TK düzeyleri ile ön süt tG-HH düzeyleri arasında negatif ilişki mevcut idi ( $p<0.05$ ). AS+FM grubunda ise plazma tG-HH düzeyleri ile ön süt aG-HH düzeyleri arasında pozitif ilişki ( $p<0.01$ ) ve plazma aG-HH düzeyleri ile ön süt leptin düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
46. İlk değerlendirmede AS grubu ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde AS leptin düzeyleri ile annenin serum leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.
47. İlk değerlendirmede AS ve AS+FM gruplarında ön süt-son süt ortalama leptin düzeyleri ile anne serum HDL-C düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.01$ ). AS grubunda ön süt-son süt ortalama leptin düzeyleri ile anne serum TK ve HDL-C düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ). AS+FM grubunda herhangi bir ilişki saptanmadı.
48. İlk değerlendirmede AS ve AS+FM grubu ve AS grubu annelerinde serum TK düzeyleri ile ön süt TK düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).
49. İkinci değerlendirmede AS ve AS+FM grubu birlikte değerlendirildiğinde; ön süt tG-HH, aG-HH ve TK düzeylerinin son süttten daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Son süt leptin düzeyleri istatistiksel anlamlı olmasa da ön süttten daha yüksek saptandı ( $p>0.05$ ). Son süt TG düzeyleri ise ön süttten daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ).

- 50.** İkinci değerlendirmede ön, son ve ön süt-son süt ortalama hormon düzeyleri ile bebeklerin ikinci değerlendirmedeki antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; AS grubunda son süt ve ortalama tG-HH düzeyleri ile bebek boyları arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). AS+FM grubunda son süt tG-HH düzeyleri ile BÇ'leri arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0.01$ )
- 51.** İkinci değerlendirmede ilk değerlendirmeye göre ön süt hormon ve lipid düzeyleri karşılaştırıldığında; AS grubunda tG-HH, leptin, TG ve TK düzeylerinin azaldığı (tG-HH ve TK için:  $p<0.01$ , leptin için:  $p<0.05$ , TG için:  $p<0.001$ ), aG-HH düzeylerinin ise arttığı bulundu ( $p<0.001$ ).
- 52.** İkinci değerlendirmede ilk değerlendirmeye göre AS+FM grubunda ön süt tG-HH, TK ve TG düzeylerinin azaldığı saptandı ( $p<0.01$ ). aG-HH düzeylerinin istatistiksel önemli olmasa da arttığı, leptin düzeylerinin ise değişmediği gösterildi ( $p>0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Kramer MS. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr*. 1981; 7: 883-887.
2. Elliott KG, Kjolhede CL, Gournis E, Rasmussen KM. Duration of breastfeeding associated with obesity during adolescence. *Obes Res*. 1997; 5: 538-541.
3. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, von Voss H. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ*. 1999; 17; 319: 147-150.
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. Agostini C, Grandi F, Gianni ML, Silano M, Torcoletti M, Giovannini M, Riva E. Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 395-399.
6. 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: 60-71.
7. Fry T. The new "breast from birth" growth charts. An updated version of the paper given at the Primary Care Conference and Exhibition, *J Fam Health Care*. 2003; 13: 124-126.
8. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48: 69-86.
9. 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.

10. Bluher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr* 2004; 134: 2469-2474.
11. Mitoulas LR, Kent JC, Cox DB, Owens RA, Sherriff JL, Hartmann PE. Variation in fat, lactose and protein in human milk over 24 h and throughout the first year of lactation. *Br J Nutr.* 2002; 88: 29-37.
12. Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatr.* 2005 ; 94: 1176-118.
13. Emery WB 3rd, Canolty NL, Aitchison JM, Dunkley WL. Influence of sampling on fatty acid composition of human milk. *Am J Clin Nutr.* 1978 ; 31: 1127-1130.
14. 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.
15. 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: 149-166.
16. Lauer JA, Betran AP, Victora CG, de Onis M, Barros AJ. Breastfeeding patterns and exposure to suboptimal breastfeeding among children in developing countries: review and analysis of nationally representative surveys. *BMC Med.* 2004; 2: 26.
17. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003. Hacettepe Üniversitesi. Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara Türkiye, Ekim 2004.
18. Fulhan J, Collier S, Duggon C. Update on pediatric nutrition and growth. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 323-332.
19. Raiha NC, Fazzolari-Nesci A, Cajozzo C, Puccio G, Monestier A, Moro G, Minoli I, Haschke-Becher E, Bachmann C, Van't Hof M, Carrie Fassler AL, Haschke F. Whey predominant, whey modified infant formula with

- protein/energy ratio of 1.8 g/100 kcal: adequate and safe for term infants from birth to four months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 275-281.
20. 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.
21. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Jiang X. & Nweburg DS. Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J. Nutr.* 2005; 135: 1304-1307.
22. Jensen RG, Ferris AM, Lammi-Keefe CJ. The composition of milk fat. *J Dairy Sci.* 1991; 74: 3228-3243.
23. Mitoulas LR, Gurrin LC, Doherty DA, Sherriff JL, Hartmann PE. Infant intake of fatty acids from human milk over the first year of lactation. *Br J Nutr.* 2003; 90: 979-986.
24. Nommsen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, Lönnerdal B, Dewey KG. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53: 457-465.
25. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Lonnerdal B. Adequacy of energy intake among breast-fed infants in the DARLING study: Relationships to growth velocity, morbidity, and activity levels. *J. Pediatr.* 1991; 41: 538-47.
26. Cunningham AS, Jelliffe DB, Jelliffe EFP. Breast-feeding and health in the 1980s: A global epidemiologic review. *J.Pediatr.* 1991; 41: 659-66.
27. Salvioli GP, Vigi V. Foreword. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 430.
28. Aydoğdu S. Bebek beslenmesinde Anne Sütü, Formüla ve İnek Sütü. *SSK Tepecik Has Derg.* 2003; 13: 1-9.
29. Lindberg T. Infantile colic and small intestinal function: a nutritional problem ? *Acta Paediatr.* 1999; 88: 58-60.

30. Moro GE, Stahl B, Fanaro S, Jelinek J, Boehm G, Coppa GV. Dietary prebiotic oligosaccharides are detectable in the faeces of formula-fed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 2005; 94: 27-30.
31. Hall B. Changing composition of human milk and early development of an appetite control. *Lancet.* 1975; 1: 779-781.
32. Lucas A, Lucas PJ, Baum JD. Pattern of milk flow in breast-fed infants. *Lancet.* 1979: 57-58.
33. Hamosh M. Does infant nutrition affect adiposity and cholesterol levels in the adult ? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 10-16.
34. Cavell B. Gastric emptying in infants fed human milk or infant Formula. *Acta Paediatr Scand.* 1981; 70: 639-641.
35. Sievers E, Oldigs HD, Santer R, Schaub J. Feeding patterns in breast-fed and Formula-fed infants. *Ann Nutr Metab.* 2002; 46: 243-248.
36. 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: 9653-958.
37. 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. *Am J Clin Nutr.* 1988; 48: 1375-1386.
38. ETTYANG GA, van Marken Lichtenbelt WD, Esamai F, Saris WH, Westerterp KR. Assessment of body composition and breast milk volume in lactating mothers in pastoral communities in Pokot, Kenya, using deuteriumoxide. *Ann Nutr Metab.* 2005; 49: 110-117.
39. Garza C, Butte NF. Energy intakes of human milk-fed infants during the first year. *J Pediatr.* 1990; 117: 124-131.
40. Baxter RC, Zaltsman Z, Turtle JR. Immunoreactive somatomedin-C/insulin-like growth factor I and its binding protein in human milk. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 955-959.

41. Brown KD, and Blakely M. Partial purification and characterization of growth factor present in goats colostrum. *Biochem. J.* 1984; 219: 609.
42. Campbell PG, Baumrucker CR. Insulin-like growth factor-I and its association with binding proteins in bovine milk. *J Endocrinol.* 1989; 120: 21-29.
43. Agostini C. Ghrelin, leptin and the neuroendocrine axis of breastfed and Formula fed infants. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 523-525.
44. Savino F, Lupica MM. Breast milk biological constituents for health and well-being in infancy. 2006; 97: 519-527.
45. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B. Growth of breast-fed and formula-fed infants from 0 to 18 months: the DARLING Study. *JPediatrics.* 1992; 89: 1035-1041.
46. Dewey KG, Peerson JM, Brown KH, Krebs NF, Michaelsen KF, Persson LA, Salmenpera L, Whitehead RG, Yeung DL. Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis of US, Canadian, and European data sets. World Health Organization Working Group on Infant Growth. *Pediatrics.* 1995; 96: 495-503.
47. Donma MM, Donma O. Infant feeding and growth: A study on Turkish infants from birth to 6 months. *Ped Inter.* 1999; 41: 542-548.
48. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Vanilovich I, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Michaelsen KF, Dewey K; Promotion of Breastfeeding Intervention Trials Study Group. Feeding effects on growth during infancy. *J Pediatr.* 2004;145: 600-605.
49. 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.
50. 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.



51. 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.
52. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B. Breast-fed infants are leaner than formula-fed infants at 1 y of age: the DARLING study. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57: 140-145.
53. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity-- a review. *Neuropeptides.* 2006; 40: 375-401.
54. Neary, NM, Goldstone AP, Bloom S.R. Appetite regulation: from gut to the hypothalamus. *Clin. Endocrinol.* 2004; 60: 153-160.
55. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2438-2443.
56. Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ.* 1999; 319: 147-150.
57. Dewey K. Is breast feeding protective against child obesity. *J Hum Lact.* 2003; 19: 9-18.
58. 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: 901-905.
59. Butte NF. The role of breastfeeding in obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 189-198.
60. Diatz WH. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA.* 2001; 258: 2506-2507.
61. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczumski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA.* 2001; 285: 2453-2460.

62. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA*. 2001; 285: 2461-2467.
63. Balaban G, Silva GA. Protective effect of breastfeeding against childhood obesity. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80: 7-16.
64. Grummer-Strawn LM, Mei Z; Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics*. 2004 ; 113 : 81-86.
65. 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.
66. Agostoni C, Scaglioni S, Ghisleni D, Verduci E, Giovannini M, Riva E. How much protein is safe? *Int J Obes*. 2005; 29: 8-13.
67. Agostoni C, Riva E, Giovannini M. Complementary food: international comparison on protein and energy requirement/intakes. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2006; 58: 147-159.
68. 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.
69. 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.
70. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91: 4854-4858.

71. Zhang HH, Halbleib M, Ahmad F, Manganiello VC, Greenberg AS. Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*. 2002; 51: 2929-2935.
72. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1796-1808.
73. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257: 79-83.
74. Gillman MW, Mantzoros CS. Breast-feeding, adipokines, and childhood obesity. *Epidemiology*. 2007; 18: 730-732.
75. Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D. Adipokines in human milk and risk of overweight in early childhood: a prospective cohort study. *Epidemiology*. 2007 ; 18: 722-729.
76. Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-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.
77. Lucas A, Sarson DI, Blackburn Am, Adrian TE, Aynsley-Green A, Bloom SR. Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet*. 1980; 1: 1267-1269.
78. Petruschke T, Rotrig 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.
79. 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.

80. Claud EC, Savidge T, Walker WA. Modulation of human intestinal epithelial cell IL-8 secretion by human milk factors. *Pediatr Res.* 2003; 53: 419-425.
81. Koellensperger E, von Heimburg D, Markowicz M, Pallua N. Human serum from platelet-poor plasma for the culture of primary human preadipocytes. *Stem Cells.* 2006; 24: 1218-1225.
82. 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 plasma glucose levels in young children. *Metabolism.* 1998; 47: 106-112.
83. Das Un. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001; 17: 953-966.
84. 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.
85. 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.
86. O'Connor D, Funanage V, Locke R, Spear M, Leef K. Leptin is not present in infant formulas. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2003; 26: 490.
87. Leite E, Cowden EA, Friesen HG. Endocrinology of lactation and nursing: disorders of lactation. In: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology.* 1995;224-2238.
88. Bayley TM, Alasmi M, Thorkelson T, Krug-Wispe S, Jones PJ, Bulani JL, Tsang RC. Influence of formula versus breast milk on cholesterol synthesis rates in four-month-old infants. *Pediatr Res.* 1998; 44: 60-67.
89. Uauy R, Mize CE, Castillo-Duran C. Fat intake during childhood: metabolic responses and effects on growth. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 1354-1360.
90. Carlson SE, DeVoe PW, Barness LA. Effect of infant diets with different polyunsaturated to saturated fat ratios on circulating high-density lipoproteins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1982; 3: 303-309.

91. Cai HJ, Xie CL, Chen Q, Chen XY, Chen YH. The relationship between hepatic low-density lipoprotein receptor activity and serum cholesterol level in the human fetus. *Hepatology*. 1991; 5: 852-857.
92. Mott GE, DeLallo L, Driscoll DM, McMahan CA, Lewis DS. Influence of breast and formula feeding on hepatic concentrations of apolipoprotein and low-density lipoprotein receptor mRNAs. *Biochim Biophys Acta*. 1993; 1169: 59-65.
93. Mott GE, Jackson EM, DeLallo L, Lewis DS, McMahan CA. Differences in cholesterol metabolism in juvenile baboons are programmed by breast- versus formula-feeding. *J Lipid Res*. 1995; 36: 299-307.
94. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet*. 2004; 363: 1571-1578.
95. Rioux FM, Innis SM. Cholesterol and fatty acid metabolism in piglets fed sow milk or infant formula with or without addition of cholesterol. *Metabolism*. 1993; 42: 1552-1559.
96. Demmers TA, Jones PJ, Wang Y, Krug S, Creutzinger V, Heubi JE. Effects of early cholesterol intake on cholesterol biosynthesis and plasma lipids among infants until 18 months of age. *Pediatrics*. 2005; 115: 1594-1601.
97. Wagner V, von Stockhausen HB. The effect of feeding human milk and adapted milk formulae on serum lipid and lipoprotein levels in young infants. *Eur J Pediatr*. 1988; 147: 292-295.
98. Mehes K, Adamovich K. Effect of quality of feeding on serum lipoprotein levels in premature infants. *Acta Paediatr Hung*. 1988-1989; 29: 245-248.
99. Mott GE, McMahan CA, Kelley JL, Farley CM, McGill HC Jr. Influence of infant and juvenile diets on serum cholesterol, lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein concentrations in juvenile baboons (*Papio sp.*) *Atherosclerosis*. 1982; 45: 191-202.

100. Fall CHD, Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Clark PMS, Hales CN. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 304: 801-805.
101. Hromadova J, Kostalova L, Leskova L, Kapellerova A. Relationship between the duration of the breast-feeding period and the lipoprotein profile of children at the age of 13 years. *Physiol Res.* 1997; 46: 21-25.
102. 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.
103. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5992.
104. Aydin S. Proposal for the abbreviation of ghrelin--the appetite hormone. *Horm Res.* 2006; 66: 206.
105. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics.* 1997; 46: 426-434.
106. Del Rincon JP, Thorner MO, Gaylinn BG. Motilin-related peptide and ghrelin: lessons from molecular techniques, peptide chemistry, and receptor biology. *Gastroenterology.* 2001; 120: 587-588.
107. Tomasetto C, Wendling C, Rio MC, Poitras P. Identification of cDNA encoding motilin related peptide/ghrelin precursor from dog fundus. *Peptides.* 2001; 22: 2055-2059.
108. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend.* 2004; 25: 27-68.
109. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 2005; 85: 495-522.

110. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci.* 2006; 26: 272-283.
111. Kaiya H, Darras VM and Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science.* 2007; 44: 18.
112. Akamizu T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 447-455.
113. Aydın S. Discovery of ghrelin hormone: Reseaarches and clinical applications. *Turk J Biochem.* 2007; 32: 76-89.
114. Bedendi I, Alloatti G, Marcantoni A, malan D, Catapano F, Gh C, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G. Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln14-ghrlin. *Eur J Pharmacol.* 2003; 476: 87-95.
115. Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocrine Reviews.* 2004; 25: 426–457.
116. DE Vriese C, Hacquebard M, Gregorie F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interact with human plasma lipoproteins. *Endocrinology.* 2007; 148: 2355-2362.
117. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion . *Diabetes.* 2002; 51: 124-129.
118. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2988-2991.

119. Tchop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 19-21.
120. Cummings DE, 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.
121. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 335-343.
122. Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, Nakahara K, Ida T, Mondal MS, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K. Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *J Endocrinol.* 2002; 174: 283-288.
123. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest.* 2000; 23: 493-495.
124. Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, Dieguez C, Casanueva FF. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143: 11-14.
125. Tschöp M, Flora DB, Mayer JP, Heiman ML. Hypohysecyomy prevents ghrelin-induced adiposity and increases gastric ghrelin secretion in rats. *Obes Res.* 2002; 10: 991-999.
126. Qi X, Reed J, Englander EW, Chandrashekar V, Bartke A, Greeley GH Jr. Evidence that growth hormone exerts a feedback effect on stomach ghrelin production and secretion. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003; 228: 1028-1032.
127. Eden-Engstrom B, Burman P, Holdstock C, Karlsson F. Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5193-5198.



- 128.** Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1120-1128.
- 129.** Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4908-4911.
- 130.** Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci*. 2006; 26: 11052-11060.
- 131.** Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, Dinulescu DM, Colmers WF, and Cone RD. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: Evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron*. 1999; 24: 155-163.
- 132.** Schwartz MW, Woods SC, Porte DJr, Seeley RJ, and Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000; 404: 661-667.
- 133.** Smith RG, Jiang H, Sun Y. Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance. *Trends Endocrinol Metab*. 2005; 16: 436-442.
- 134.** Gualillo O, Caminos J, Blanco M, García-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, Dieguez C, Casanueva F. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology*. 2001; 142:788-794.
- 135.** Zhang W, Chen M, Chen X, Segura BJ, Mulholland MW. 2001 Inhibition of pancreatic protein secretion by ghrelin in the rat. *J Physiol*. 2001; 537: 231-236.
- 136.** Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 240-244.
- 137.** Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B. Balance

in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 109-116.

- 138.** Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, Herzog DB, Klibanski A. Secretory Dynamics of Ghrelin in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Healthy Adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289: 347-356.
- 139.** Lugar CW, Clay MP, Lindstrom TD, Woodson AL, Smiley D, Heiman ML, Dodge JA. Synthesis and biological evaluation of an orally active ghrelin agonist that stimulates food consumption and adiposity in rats. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004; 14: 5873-5876.
- 140.** Rindi G, Nechii V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, Raimondo F, Cocchi D & Solcia E. Characterization of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochemistry and Cell Biology.* 2002; 117: 511-519.
- 141.** Volante M, Fulcheri E, Allia E, Cerrato M, Pucci A & Papotti M. Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry.* 2002; 50: 1013-1021.
- 142.** 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.
- 143.** Deiber M, Chatelain P, Naville D, Putet G, Salle B. Functional hypersomatotropism in small for gestational age (SGA) newborn infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68: 232-234.
- 144.** 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; 28; 1: 1393-1397.
- 145.** Kitamura S, Yokata I, Hososda H, et al. Ghrelin Concentration in Cord and Neonatal Blood: Relation to Fetal Growth and Energy Balance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5473-5477.

146. 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.
147. Farquhar J, Heiman M, Wong ACK, et al. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4324-4327.
148. Iniguez G, Ong K, Pena V, et al. Fasting and postglucose 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.
149. Whatmore AJ, Hall, CM, Jones J, et al. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clinical Endocrinology.* 2003; 59: 649-654.
150. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, et al. Circulating ghrelin levels in newborns are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 613-617.
151. Savino F, Liguori SA, Fissore NF, Oggero R, Silvestro L, Miniero R. Serum Ghrelin Concentration and Weight Gain in Healthy Term Infants in the First Year of Life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2005; 41: 653-659.
152. Kletter GB, Cemeroglu AP, Foster CM, Frayo RS & Cummings DE. Serum ghrelin concentrations after an overnight fast in children and adolescents. A cross section study. *Proceedings of the 84th Annual Meeting of the Endocrine Society.* 2002: 23-25.
153. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J, Me E, Broglio F, Prodani F, Ghigo E, Bona G 2002 Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25: 13-15.
154. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, et al. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: Comparison with anorectic and obese patients. *J endocrinol* 2002; 175: 1-5.

- 155.** Vivenza D, Rapa A, Castellino N, Bellone S, Petri A, Vacca G, Aimaretti G, Broglio F, Bona G. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 127-133.
- 156.** Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5747-5752.
- 157.** Lundell I, Blomqvist AG, Berglund MM, et al. Cloning of a human receptor of the NPY receptor family with high affinity for pancreatic polypeptide and peptide yy. *J Biol Chem.* 1995; 270: 29123-29128.
- 158.** Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2180-2184.
- 159.** Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 282-286.
- 160.** Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes.* 2002; 51: 3408-3411.
- 161.** 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.
- 162.** Ariyasu G, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Koh T, Natsui K, Kojima M, Kangawa K. Stomach is major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin like immunoreactivity levels in humans, *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4753-4758.

- 163.** Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson IC. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985; 104: 53-61.
- 164.** Gregory JW, Greene SA, Jung RT, et al. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response? *Arch Dis Child* 1993; 68: 205-209.
- 165.** Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents, *Nature*. 2000; 407: 908-913.
- 166.** Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, et al. Hyperglycaemia suppress the secretion of ghrelin a novel growth-hormone-releasing peptide: Responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci*. 2002; 103: 325-328.
- 167.** Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 281: 1220-1225.
- 168.** Li L, Yang GY. Effect of free fatty acid-induced insulin resistance on plasma ghrelin level: an experimental study with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004; 84: 1645-1648.
- 169.** Moesgaard SG, Ahren B, Carr RD, Gram DX, Brand CL, Sundler F. Effects of high-fat feeding and fasting on ghrelin expression in the Mouse stomach. *Regul Pept*. 2004; 120: 161-270.
- 170.** Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, et al. Roles of leptin and ghrelin in the body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1577-1586.
- 171.** Reinehr T, Roth CL, Alexy U, Kersting M, Kiess W, Andler W. Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29: 362-368.

- 172.** Tentolouris N, Kokkinos A, Tsigos C, Kyriaki D, Doupis J, Raptis SA, Katsilambros N. Differential effects of high-fat and high-carbohydrate content isoenergetic meals on plasma active ghrelin concentrations in lean and obese women. *Horm Metab Res.* 2004; 36: 559-563.
- 173.** Zhang Y, Proenca R, Maffei et al. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425-432.
- 174.** Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice, *Science.* 1995; 269: 500-543.
- 175.** Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Perspectives in Diabetes. Leptin: The Tale of an obesity Gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1461.
- 176.** Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–295.
- 177.** Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. Stomach is source of leptin. *Nature.*1998; 394: 790-793.
- 178.** 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.
- 179.** Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology.*1997; 138: 4501-4504.
- 180.** Auwerx J, Staels B. Leptin, *Lancet.* 1998; 351: 737-742.
- 181.** Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus, *J Clin Invest.* 1996; 98: 1101-1106.
- 182.** Mercer J, Hogaard N, Williams L. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in Mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization, *FEBS Lett.* 1996; 387: 113-116.

- 183.** Russell CD, Petersen RN. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: Depot-specific regulation by insulin and dexamethasone, *Am J Physiol.* 1998; 275: 507-515.
- 184.** Casabiell X, Pineiro V. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: Dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in woman, but not in men, *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2149-2155.
- 185.** Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and physiopathology. *Clin Endocrinol.* 1998; 49: 551-567.
- 186.** Considine RV & Caro IF. Leptin and the regulation of body weight. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 1997; 29: 1255-1272.
- 187.** Housechnecht KL, Baile CA, Matteri RL & Spurlock ME. *Journal of Animal Science.* 1998; 76: 1405-1420.
- 188.** Sinha MK, Opentanavo I. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting, *J Clin Invest.* 1996; 98: 1277-1282.
- 189.** Licinio J, Mantzoros C. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med.* 1997; 3: 575-579.
- 190.** Lammert A, Kiess W, Böttner A, Glasow A, Kratzsch J. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 18; 283: 982-988.
- 191.** Kratzsch J, Schubring C, Stitzel B, Böttner A, Berthold A, Thiery J, Kiess W. Inverse changes in the serum levels of the soluble leptin receptor and leptin in neonates: relations to anthropometric data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2212-2127.
- 192.** Tartaglia LA, Dembski M. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-, *Cell.* 1995; 83: 1263-1281.

- 193.** Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res.* 2001; 50: 443-459.
- 194.** Matkovich V, Ilich JZ, Badenhop NE, et al. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin levels in young females, *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1368-1377.
- 195.** Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadjian R, Steil GM. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 453-459.
- 196.** Tartaglia LA, Dembski M. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-, *Cell.* 1995; 83: 1263-1281.
- 197.** Mustonen AM, Pyykonen T, Asikainen J, Hanninen S, Mononen J, Nieminen P. Circannual (sirkanyen) leptin and ghrelin levels of the blue fox (*Alopex lagopus*) in reference to seasonal rhythms of body mass, adiposity, and food intake *J Exp Zoolog A Comp Exp Biol.* 2005; 303: 26-36.
- 198.** Ong K, Ahmed M, Sheriff 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.
- 199.** Ng PC, Lee CH, Lam CW, Chan IH, Wong E, Fok TF. Ghrelin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin and insulin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63: 217-222.
- 200.** 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.
- 201.** Persson B, Westgren M, Celsi G, Nord E, Ortqvist E. Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. *Horm Metab Res.* 1999; 31: 467-471.
- 202.** Petridou E, Mantzoros CS, Belechri M, Skalkidou A, Dessypris N, Papatoma E, Salvanos H, Lee JH, Kedikoglou S, Chrousos G, Trichopoulos D. Neonatal leptin levels are strongly associated with female gender, birth



- length, IGF-I levels and formula feeding. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62: 366-371.
- 203.** Tome MA, Lage M, Camiña JP, Garcia-Mayor RV, Dieguez C, Casanueva FF. Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. *Eur J Endocrinol*. 1997; 137: 655-658.
- 204.** Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, Karonen SL, Kontula K, Oksanen L, Teramo KA. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3328-3330.
- 205.** Garcia-Mayor RV, Andreda 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.
- 206.** Ambrosius WT, Compton JA, Bowsher RR, et al. Relation of race, age and sex hormone difference to serum leptin concentration in children and adolescents. *Horm Res*. 1998; 49: 240-246.
- 207.** Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, Caterson ID. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 470-475.
- 208.** Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity. Relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *International Journal of Obesity* 1999; 23: 1066-1073.
- 209.** Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jinagouda SD, el-Tawil K, Rude RK, Kamdar V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 579-584.
- 210.** Roemmich JN, Clark PA, Berr SS, Mai V, Mantzoros CS, Flier JS, Weltman A, Rogol AD. Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroids. *Am J Physiol*. 1998; 275: 543-551.

- 211.**Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3074-3077.
- 212.**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.
- 213.**Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-446.
- 214.**Frank S, Stallmeyer B, Kampf H, et al. Leptin enhances wound re-epithelization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* 2000; 106: 501-509.
- 215.**Shimon I, Yan X, Magoffin D. Intact leptin receptor is selectively expressed in human fetal pituitary and pituitary adenomas and signals human fetal pituitary growth hormone secretion, *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 4059-4064.
- 216.**Carro E, Senaris RM. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin, *Endocrinology.* 1997; 138: 2203-2206.
- 217.**Roh SG, Clarke IJ. The in vitro effect of leptin on basal and growth hormone releasing stimulated growth hormone secretion from the ovine pituitary gland, *Neuroendocrinology.* 1998; 68: 361-364.
- 218.**Hardie LJ, Guilhot N, Trayhurn P. Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Horm Metab Res.* 1996; 28: 685-689.
- 219.**Isozaki O, Tsushima T, Miyakawa M, et al. Growth hormone directly inhibits leptin gene expression in visceral fat tissue in fatty Zucker rats. *J Endocrinol* 1999; 161: 511-516.
- 220.**Houseknecht KL, Portocarrero CP, Ji S, Lemenager R, Spurlock ME. Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose tissue: correlation with adipose IGF-1 expression. *J Endocrinol.* 2000; 164: 51-57.

221. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes* 1996; 45: 1511-1515.
222. Boden G, Chen X, Mozzoli M, et al: Effects of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3419-3423.
223. Kabir M, Guerre-Millo M, Laromiguiere M, Slama G, Rizkalla SW. Negative regulation of leptin by chronic high-glycemic index starch diet. *Metabolism.* 2000; 49: 764-769.
224. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 561-565.
225. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes.* 1999; 48: 334-341.
226. Lovejoy JC, Windhauser MM, Rood JC, de la Bretonne JA. Effect of a controlled high-fat versus low-fat diet on insulin sensitivity and leptin levels in African-American and Caucasian women. *Metabolism.* 1998; 47: 1520-1524.
227. Chu NF, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25: 106-114.
228. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet induced resistance to leptin action. *Nat. Med.* 1995; 1: 1311-1314.
229. 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.
230. Carling D. AMP-activated protein kinase: balancing the scales. *Biochimie.* 2005; 87: 87-91.

- 231.**Hassink SG, De Lancey E, Sheslow DV, et al. Placental leptin: An important new growth factor in intrauterine and neonatal development ? *Pediatrics*. 1997; 100: 1.
- 232.**Lin KC, Hsu SC, Kuo CH, Zhou JY. Difference of plasma leptin levels in venous and arterial cord blood: relation to neonatal and placental weight. *Kaohsiung J Med Sci*. 1999; 15: 679-685.
- 233.**Harigaya A, Nagashima K, Morikawa A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth, *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3281-3284.
- 234.**Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999; 28: 749-764.
- 235.**Marchini GM, Gabriel F, Östlund E, Hagenas L. Plasma leptin in infants: Relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics*. 1998; 10: 429-432
- 236.**Clapp III JF, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass, *J Soc Gynecol Invest*. 1998; 5: 300-3003.
- 237.**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.
- 238.**Ong KL, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 1145-1148.
- 239.**Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387: 903-908.
- 240.**Strobel A, Issad T, Camoin L, OzataM, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*. 1998; 18: 213-215.

- 241.**Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans: Identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes*. 1996; 45: 992–994.
- 242.**Caro JF, Kolaczynski J, Nyce M, Ohannesian J, Opentanova I, Goldman W, Lynn R, Zhang P, Sinha M, Considine RV. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996; 348: 159–161.
- 243.**Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjöström L, Bouchard C. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3996-3999.
- 244.**Pöykkö S, Ukkola O, Kauma H, Savolainen MJ, Kesäniemi YA. Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. *Diabetologia* 2003; 46: 455-458.
- 245.**Miraglia del Giudice E, Santoro N, Cirillo G, Raimondo P, Grandone A, D'Aniello A, Di Nardo M, Perrone L. Molecular screening of the ghrelin gene in Italian obese children: the Leu72Met variant is associated with an earlier onset of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 447-450.
- 246.**Marzullo P, Verti B, Savia G, Walker GE, Guzzaloni G, Tagliaferri M, Di Blasio A, Liuzzi A. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 936-939.
- 247.**Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci*. 2006; 100: 398-410.
- 248.**Lindeman JH, Pijl H, Van Dielen FM, Lentjes EG, Van Leuven C, Kooistra T. Ghrelin and the hyposomatotropism of obesity. *Obes Res*. 2002; 10: 1161-1166.
- 249.**English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2984-2987.

- 250.**Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002; 23: 346: 1623-1630.
- 251.**Nakazato M, Muarakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of Feeding, *Nature.* 2001; 409: 194-198.
- 252.**Tillmann V, Patel L, Gill MS, Whatmore AJ, Price DA, Kibirige MS, Wales JK, Clayton PE. Monitoring serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 53: 329-336.
- 253.**Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav.* 2006; 89: 71-84.
- 254.**Anderwald C, Brabant G, Bernroider E. Insulin dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in Tip 2 diabetic patients, *Diabetes.* 2003; 52: 1792-1798.
- 255.**Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blombäck M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1557-1563.
- 256.**Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, et al. Serum ghrelin Levels Are Inversely Correlated with Body Mass Index, Age, and insulin Concentrations in Normal Children and a re Markedly Increased i Prader-Will Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 174-178.
- 257.**Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol.* 2002; 56: 203-206.
- 258.**Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, Chang J, Otsuji J, Inoue K, Meijler MM, Janda KD. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 13226-13231.
- 259.**Torsello A, Scibona B, Leo G, et al. Ontogeny and tissue-specific regulation of ghrelin mRNA expression suggest that ghrelin is primarily involved in the

- control of extraendocrine functions in the rat. *Neuroendocrinology*. 2003; 77: 91-99.
- 260.** Barazzoni R, Zanetti M, Stebel M, et al. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology*. 2003; 124: 1188-1192.
- 261.** 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.
- 262.** Tschop M, Weyer C, Tataranni A, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001; 50: 1714-1719.
- 263.** P.C.Champe-R.A.Harvey. *Biyokimya*. Lippincott's Illustrated reviews serisinden. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 1997: 269-275.
- 264.** Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, Tahara H, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment are useful indexes of insulin resistance in type 2 diabetic patients with wide range of fasting plasma glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1481-1484.
- 265.** Soliman AT, ElZalabany MM, Salama M, Ansari BM. Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism*. 2000; 49: 819-825.
- 266.** Etherton TD, Bauman DE. Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals. *Physiol Rev*. 1998; 78: 745-761.
- 267.** Fruhbeck G, Aguado M, Martinez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 590-594.
- 268.** Keeffer TJ, Habener JF. The adipoinsüliner axis: effects of leptin on pancreatic B-cells. Invited Review. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278: 1-4.

- 269.** Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, Kojima M, Kangawa K, Chihara K. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem.* 2002; 277: 5667–5674.
- 270.** Briatore L, Andraghetti G. Acute plasma glucose increase, but not early insulin response, regulates plasma ghrelin, *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 403-406.
- 271.** Boden G, Ruiz J, Urbain L, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol.* 1996; 271: 246-252.
- 272.** Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3997-4000.
- 273.** Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52: 2546-2553.
- 274.** Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 573-577.
- 275.** Holdstock C, Ludvigsson J. Abnormal ghrelin secretion in new onset childhood Type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47: 150-151.
- 276.** Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Demirel F. Ghrelin, IGF-1 and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18: 1433-1439.
- 277.** Muller AF, Lamberts SW, Janssen JA, Hofland LJ, Koetsveld PV, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Ghigo E, Van der Lely AJ. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146: 203-207.
- 278.** Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 1-3.



- 279.**Kim SW, Kim KW, Shin CS, Park do J, Park KS, Cho BY, Lee HK, Kim SY. Acylated ghrelin secretion is acutely suppressed by oral glucose load or insulin-induced hypoglycemia independently of Basal growth hormone secretion in humans. *Horm Res.* 2007; 67: 211-219.
- 280.**Wasko R, Komarowska H, Warenik-Szymankiewicz A, Sowinski J. Elevated ghrelin plasma levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res.* 2004; 36: 170-173.
- 281.**Orio Fr J, Lucidi P, Palomba S, et al. Circulating ghrelin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 942-945.
- 282.**Schofl C, Horn R, Schill T, Schlosser HW, Muller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4607-4670.
- 283.** Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschop M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity and the polycystic ovary syndrome: Correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5625-5629.
- 284.** Tricoli JV, Rall LB, Scott J, Bell GI, Shows TB. Localization of insulin-like growth factor genes to human chromosomes 11 and 12. *Nature.* 1984; 310: 784-786.
- 285.**Jones J, Clemmons DR. Insulin Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions. *Endocrine Rev.* 1995; 16: 3-34.
- 286.**Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins in Serum and Other Biological Fluids: Regulation and Functions. *Endocrin Rev.* 1997; 18: 801-831.
- 287.**Ferry RJ, Cerri RW, Cohen P. Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins: New Proteins, New Functions. *Horm Res.* 1999; 51: 53-67.
- 288.**Sara V, Hall K. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins. *Am Physiol Soc.* 1990; 591-614.

- 289.** Clemmons DR, Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. *Annu Rev Nutr.* 1991;11:393-412.
- 290.** Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jørgensen K, Müller J, Hall K, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 744-752.
- 291.** Milner RDG & Gluckman PD. Regulation of intrauterine growth. In: PD. Gluckman, MA, Heymann eds. *Pediatrics and Perinatology. The Scientific Basis*, 2nd edn. Arnold/Oxford University Press, London. 1996; 284-289.
- 292.** Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell.* 1993; 8: 75: 73-82.
- 293.** 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.
- 294.** Tanaka M, Tatebe Y, Nakahara T, Yasuhara D, Sagiya K, Muranaga T, Ueno H, Nakazato M, Nozoe S, Naruo T. Eating pattern and the effect of oral glucose on ghrelin and insulin secretion in patients with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 59: 574-579.
- 295.** Grinspoon S, Miller KK, Herzog DB, Grieco KA, Klibanski A. Effects of estrogen and recombinant human insulin-like growth factor-I on ghrelin secretion in severe undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3988-3993.
- 296.** Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional Regulation of the Insulin-Like Growth Factors. *Endocrin Rev.* 1994; 15: 80-99.
- 297.** Kokkosis P, Xavier Pi-Sunyer F. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32: 895-914.
- 298.** Ehrenborg E, Vilhelmsdotter S, Bajalica S, Larsson C, Stern I, Koch J, Brøndum-Nielsen K, Luthman H. Structure and localization of the human

insulin-like growth factor-binding protein 2 gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 176: 1250-1255.

- 299.** Kostecka Z, Blahovec J. Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins And Their Functions (Minireview). *Endocrine Reg.* 1999; 33: 90-94.
- 300.** Juul A, Møller S, Mosfeldt-Laursen E, Rasmussen MH, Scheike T, Pedersen SA, Kastrup KW, Yu H, Mistry J, Rasmussen S, Müller J, Henriksen J, Skakkebaek NE. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchnic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 4408-4415.
- 301.** Yang SW, Yu JS. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatr Int.* 2000; 42: 31-36.
- 302.** Holl RW, Snehotta R, Siegler B, Scherbaum W, Heinze E. Binding protein for human growth hormone: effects of age and weight. *Horm Res.* 1991; 35: 190-197.
- 303.** Jull A, Dalgaard P, Blum WF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 2534-3542.
- 304.** Conover CA, Clarkson JT, Bale LK. Effect of glucocorticoid on insulin-like growth factor (IGF) regulation of IGF-binding protein expression in fibroblasts. *Endocrinology.* 1995; 136: 1403-1410.
- 305.** Gohlke BC, Huber A, Hecher K, Fimmers R, Bartmann P, Roth CL. Fetal IGF-I, IGF-II and Ghrelin in Association to Birth Weight and Postnatal Growth in Monozygotic Twins with Discordant Growth. *Clin Endocrinol Metab.* 2005. [Epub ahead of print].

- 306.**Akcakus M, Koklu E, Kurtoglu S, Kula M, Koklu SS. The relationship among intrauterine growth, insulinlike growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3, and bone mineral status in newborn infants. *Am J Perinatol.* 2006; 23: 473-480.
- 307.**Nemet D, Cooper DM. Exercise, diet, and childhood obesity: the GH-IGF-I connection. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 2: 751-757.
- 308.**Rudman D, Kietner MH, Rogers CM, et al. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *J Clin Invest.* 1981; 67: 1361–1369.
- 309.**Loche S, Cappa M, Borrelli P, et al. 1987 Reduced growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in children with simple obesity: evidence for somatomedin-C mediated inhibition. *Clin Endocrinol (Oxf).* 27:145–153.
- 310.**Van Vliet G, Bosson E, Rummens E, et al. Evidence against growth hormone-releasing factor deficiency in children with idiopathic obesity. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1986; 279: 403–408.
- 311.**Minuto F, Barreca A, Del Monte P, et al. Spontaneous growth hormone and somatomedin-C/insulin-like growth factor-I secretion in obese subjects during puberty. *J Endocrinol Invest.* 1988; 11: 489–495.
- 312.**Jarkovska Z, Rosicka M, Marek J, Hana V, Weiss V, Justova V, Lacinova Z, Haluzik M, Krsek M. Plasma levels of total and active ghrelin in acromegaly and growth hormone deficiency. *Physiol Res.* 2006; 55: 175-181.
- 313.**Poykko SM, Ukkola O, Kauma H, Kellokoski E, Horkko S, Kesaniemi YA. The negative association between plasma ghrelin and IGF-I is modified by obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48: 309-316.
- 314.**Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Broch M, Estepa A, Megia A, Soler J, Simón I, Richart C, Gómez JM. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63: 329-335.

- 315.**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.
- 316.**Jung CH, Lee WY, Rhee EJ, Kim SY, Oh KW, Yun EJ, Kim SW Serum ghrelin and leptin levels in adult growth hormone deficiency syndrome. *Arch Med Res.* 2006; 37: 612-618.
- 317.**Iniguez G, Salazar T, Roman R, Avila A, Gunn RD, Cassorla F. Effects of the IGF-I/IGFBP-3 complex on GH and ghrelin nocturnal concentrations in low birth weight children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65: 687-692.
- 318.**Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J, Hebebrand J, Kiess W. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87: 4587-4594.
- 319.**Böni-Schnetzler M, Hauri C, Zapf J. Leptin is suppressed during infusion of recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF I) in normal rats. *Diabetologia.* 1999; 42: 160-166.
- 320.**Schams D. Growth factors in milk. *Endocr Regul.* 1994; 28: 3-8.
- 321.**Grosvenor CE, Picciano M, and Baumrucker CR. *Endo Rev.* 1992; 14: 710-728.
- 322.**Aoki N, Kawamura M, Matsuda T. Lactation-dependent down regulation of leptin production in mouse mammary gland. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1999; 1427: 298-306.
- 323.**Luoh SM, Di Marco F, Levin N, Armanini M, Xie MH, Nelson C, Bennett GL, Williams M, Spencer SA, Gurney A, de Sauvage FJ. Cloning and characterization of a human leptin receptor using a biologically active leptin immunoadhesin. *J Mol Endocrinol.* 1997; 18: 77-85.
- 324.**Laburthe M, Rouyer-Fessard C, Gammeltoff S. Receptors for insulin-like growth factors I and II in rat intestinal epithelium. *Am J Physiol.* 1988; 254: 457-462.

- 325.**Casabiell X, Pineiro V, Tome MA. 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.
- 326.**Oliver P, Pico C, Palou A. Ontogenesis of leptin expression in different adipose tissue depots in the rat. *Pflugers Arch.* 2001; 442: 383-390.
- 327.**Sanchez J, Oliver P, Miralles O, Ceresi E, Pico C, Palou A. Leptin orally supplied to neonate rats is directly uptaken by the immature stomach and may regulate short-term feeding. *Endocrinology.* 2005; 146: 2575-2582.
- 328.**Wolinski J, Biernat M, Guilloteau P, Weström BR, Zabielski R. Exogenous leptin controls the development of small intestine in neonatal piglets. *J Endocrinol.* 2003; 177: 215-222.
- 329.**Saleri R, Giustina A, Tamanini C, et al. Leptin stimulates growth hormone secretion via a direct pituitary effect combined with a decreased somatostatin tone in a median eminence-pituitary perfusion study. *Neuroendocrinology.* 2004; 79: 221-228.
- 330.**Özkan KU, İnanç F, Kılınç M, Boran Ç. Leptin Tedavisi Yeni Doğan Rat İncebarsağında Hipoksi/Reoksijenasyon Hasarına Karşı Koruyucu mudur? *Fırat Tıp Dergisi.* 2005; 10: 5-9.
- 331.**Alavi K, Schwartz MZ, Prasad R, et al. A new growth factor for the small intestine. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 327-330.
- 332.**Kely JM, Noh JH, Svatek CL, Pitt HA, Swartz-Basile DA. Altered small intestinal absorptive enzyme activities in leptin-deficient obese mice: influence of bowel resection. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 1243-1249.
- 333.**Letter to the editor. *Clinical Endocrinology.* 2006; 64.
- 334.**Bielicki J, Huch R. Mandach Uvon. Time-course of leptin levels in term and preterm human milk. *European Journal of Endocrinology.* 2004; 151: 271-276.
- 335.**Aydin S, Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides.* 2006; 27: 878-882.

- 336.**Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 991-995.
- 337.**Richert MM, Wood TL. The insulin-like growth factors (IGF) and IGF type I receptor during postnatal growth of the murine mammary gland: sites of messenger ribonucleic acid expression and potential functions. *Endocrinology.* 1999; 140: 454-461.
- 338.**Breier BH, Milsom SR, Blum WF, Schwander J, Gallaher BW, Gluckman PD. Insulin-like growth factors and their binding proteins in plasma and milk after growth hormone-stimulated galactopoiesis in normally lactating women. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993; 129: 427-435.
- 339.**Collier RJ, Miller MA, Hildebrandt JR, Torkelson AR, White TC, Madsen KS, Vicini JL, Eppard PJ, Lanza GM. Factors affecting insulin-like growth factor-I concentration in bovine milk. *J Dairy Sci.* 1991; 74: 2905-2911.
- 340.**Donovan SM, McNeil LK, Jimenez-Flores R, Odle J. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in porcine serum and milk throughout lactation. *Pediatr Res.* 1994; 36:159–168.
- 341.**Oguchi S, Shinohara K, Yamashiro Y, Walker WA, Sanderson IR. Growth factors in breast milk and their effect on gastrointestinal development. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1997; 38: 332-337.
- 342.** Zumkeller W. Relationship between insulin-like growth factor-I and -II and IGF-binding proteins in milk and the gastrointestinal tract: growth and development of the gut. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992; 15: 357–369.
- 343.**Farrelly N, Lee YJ, Oliver J, Dive C. and Streuli CH. Extracellular matrix regulates apoptosis in mammary epithelium through a control on insulin signaling. *J. Cell. Biol.* 1999; 144, 1337-1347.
- 344.**Marshman E, Green KA, Flint DJ, White A, Streuli CH, Westwood M. Insulin-like growth factor binding protein 5 and apoptosis in mammary epithelial cells. *J Cell Sci.* 2003; 15; 116: 675-682.

- 345.**Corps AN, Brown KD, Rees LH, Carr J, Prosser CG. The insulin-like growth factor I content in human milk increases between early and full lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 25-29.
- 346.**Dehnhard M, Claus R, Munz O, Weiler U. Course of epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor I (IGF-I) in mammary secretions of the goat during end-pregnancy and early lactation. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2000; 47: 533-540.
- 347.**Savino F, Grassino EC, Fissore MF, Guidi C, Liguori SA, Silvestro L, Oggero R, Miniero R. Ghrelin, motilin, insulin concentration in healthy infants in the first months of life: relation to fasting time and anthropometry. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65: 158-162.
- 348.**Savino F, Nanni GE, Maccario S, Oggero R, Mussa GC. Relationships between IGF-I and weight Z score, BMI, tricipital skin-fold thickness, type of feeding in healthy infants in the first 5 months of life. *Ann Nutr Metab.* 2005; 49: 83-87.
- 349.**Ilcol YO, Hizli B. Active and total ghrelin concentrations increase in breast milk during lactation. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 1632-1639.
- 350.**Strauss R. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2002; 49: 175-201.
- 351.**Gaige S, Abysique A, Bouvier M. Effects of leptin on cat intestinal motility. *J Physiol* 2003; 546: 267-277.
- 352.**Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, Meguid MM, Kasuga M. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut.* 2005; 54: 18-24.
- 353.**Yiş U. Erken süt çocukluğu döneminde anne sütü ve formüla alan bebeklerin antropometrik verilerinin, beslenme özelliklerinin karşılaştırılması ve bu değişkenlerin ghrelin, leptin, insülin ve IGF-I hormonları ile ilişkisi. *Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.* 2005.
- 354.**Savino F, Fissore MF, Grossino EC, Nanni GE, Oggero R, Silvestro L. Ghrelin, leptin and IGF-I levels in breast-fed and Formula-fed infants in the first years of life. *Acta Paediatrica.* 2005; 94: 531-537.



- 355.**Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl-modification of ghrelin. *Endocrinology*. 2005; 146: 2709-2715.
- 356.**Piao H, Hosoda H, Kangawa K, Murata T, Narita K, Higuchi T. Ghrelin stimulates milk intake by affecting adult type feeding behaviour in postnatal rats. *J Neuroendocrinol*. 2008; 20: 330-334.
- 357.**Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J*. 2006; 3: 479-484.
- 358.**Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 790-798.
- 359.**Tea-Sempere M. Exploring the role of ghrelin as novel regulator of gonadal fuction. *Growth Horm IGF Res*. 2005; 15: 83-88.
- 360.**Savino F, Liguori SA, Oggero R, Silvestro L, Miniero R. Maternal BMI and serum leptin concentration of infants in the first year of life. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 414-418.
- 361.**Ucar B, Kirel B, Bor O, Kilic FS, Dogruel N, Aydogdu SD, Tekin N. Breast milk leptin concentrations in initial and terminal milk samples: relationships to maternal and infant plasma leptin concentrations, adiposity, serum glucose, insulin, lipid and lipoprotein levels. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 484-489.
- 362.**Matsuda J, Yokota I, Lida M, et al. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 1642-1644.
- 363.**Uysal FK, Onal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmen U, Ardicolu Y. Breast milk leptin: its relationship to maternal and infant adiposity. *Clin Nutr*. 2002; 21: 157-160.
- 364.**Kirel B, Tekin N, Tekin B, Kilic FS, Dogruel N, Aydogdu SD. Cord blood leptin levels: relationship to body weight, body mass index, sex and insulin

and cortisol levels of maternal-newborn pairs at delivery. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:71-77.

- 365.**Dundar NO, Anal O, Dundar B, Ozkan H, Caliskan S, Büyükgebiz A. Longitudinal investigation of the relationship between breast milk leptin levels and growth in breast-fed infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18: 181-187.
- 366.**Miralles O, Sánchez J, Palou A, Picó C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14: 1371-1377.
- 367.**Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 993-999.
- 368.**Bronsky J, Karpisek M, Bronska E, Pechova M, Jancikova B, Kotolova H, Stejskal D, Prusa R, Nevoral J. Adiponectin, adipocyte fatty acid binding protein, and epidermal fatty acid binding protein: proteins newly identified in human breast milk. *Clin Chem*. 2006; 52: 1763-70.
- 369.**Lönnerdal B, Havel PJ. Serum leptin concentrations in infants: effects of diet, sex and adiposity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 484-489.
- 370.**Savino F, Costamagna M, Prino A, Oggero R, Silvestro L. Leptin levels in breast-fed and formula-fed infants. *Acta Paediatr*. 2002; 91: 897-902.
- 371.**Cammisotto PG, Bendayan M. Leptin secretion by white adipose tissue and gastric mucosa. *Histol Histopathol*. 2007; 22: 199-210.
- 372.**Lage M, Baldelli R, Camine JP, Rodriguez-Garci J, Penalva A, Dieguez C, Casanueva FF. Presence of bovine leptin in edible commercial milk and formula. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25: 670-674.
- 373.**Stocks RJ, Davies DP, Allen F, Sewell D. Loss of breast milk nutrients during tube feeding. *Arch Dis Child*. 1985; 60: 164-166.

- 374.** 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.
- 375.** Wynne K, Stanley S, McGowan B and Bloom S. Appetite control. *Journal of endocrinology.* 2005; 184: 291-318.
- 376.** Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995; 1: 1155-1161.
- 377.** Wang J, Obici S, Morgan K, Barzilai N, Feng Z, and Rossetti L. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes.* 2001; 50: 2786-2791.
- 378.** Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, Boyadjan R, Saad MF. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *European Journal of Endocrinology.* 1998; 139: 528-531.
- 379.** Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 1023-1028.
- 380.** Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: Serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 585-589.
- 381.** Denis RG, Williams G, Vernon RG. Regulation of serum leptin and its role in the hyperphagia of lactation in the rat. *J Endocrinol.* 2003; 176: 193-203.
- 382.** Nakahara K, Hayashida T, Nakazato M, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Effect of chronic treatments with ghrelin on milk secretion in lactating rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 303: 751-755.
- 383.** Hardy SC, Kleinman RE. Fat and cholesterol in the diet of infants and young children: implications for growth, development, and long-term health. *J Pediatr.* 1994; 125: 69-77.

- 384.** Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 248-252.
- 385.** McGill HC Jr, Mott GE, Lewis DS, McMahan CA, Jackson EM. Early determinants of adult metabolic regulation: effects of infant nutrition on adult lipid and lipoprotein metabolism. *Nutr Rev.* 1996; 54: 31-40.
- 386.** Reiser RB, O'Brien C, Henderson GR, Morroe RW. Studies on a possible function for cholesterol in milk. *Nutr Rep Int.* 1979; 19: 835-849.
- 387.** Shiotani A, Miyanishi T, Uedo N, Iishi H. Helicobacter pylori infection is associated with reduced circulating ghrelin levels independent of body mass index. *Helicobacter.* 2005; 10: 373-378.
- 388.** Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. The associations between plasma adiponectin, ghrelin levels and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 715-718.
- 389.** Park HS, Lee KU, Kim YS, Park CY. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism.* 2005; 54: 925-929.
- 390.** 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.
- 391.** Wallwnsteen M, Lindblad BS, Zetterström R, Perrson 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.
- 392.** Trottier G, Koski KG, Brun T, Toufexis DJ, Richard D, Walker CD. Increased fat intake during lactation modifies hypothalamic-pituitary-adrenal responsiveness in developing rat pups: a possible role for leptin. *Endocrinology.* 1998; 139: 3704-3711.
- 393.** Knerr, Groschl M, Rascher W, Rauh M. Endocrine effects of food intake: insulin, ghrelin and responses to a single bolus of essential amino acids in humans, *Ann Nutr Metab.* 2003; 47: 312-318.

- 394.**Jeusette IC, Lhoest ET, Istasse LP, Diez MO. Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *Am J Vet Res.* 2005; 66: 81-86.
- 395.**Beck B, Musse N, Stricker-Krongrad A. Ghrelin macronutrient intake and dietary preferences is long-evans rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 292: 1031-1035.
- 396.**Caixas A, Bashore C, Nash W, et al. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1902-1906.
- 397.**Bowen J, Noakes M, Trenerry C, Clifton PM. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1477-1483.
- 398.**Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1730-1736.
- 399.**Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, Jinagouda SD, Steil GM, Kamdar V. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes.* 1998; 47: 544-549.
- 400.**Blom WA, Stafleu A Blom WA, Stafleu A, de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HF. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 367-375.
- 401.**Mohammed-Ali V, Goodrick SJ, Stanner SA, Rawesh A, Yukkin JS, Coppack SW: Adipose tissue leptin production at fasting and after a high carbohydrate meal (Abstract). *Diabet Med.*1996; 13: 19.
- 402.**Houseknecht KL, Portocarrero CP, Ji S, Lemenager R, Spurlock ME. Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose tissue: correlation with adipose IGF-1 expression. *J Endocrinol.* 2000;164: 51-57.

- 403.**Jorgensen MH, Ott P, Juul A, Skakkebaek NE, Michaelsen KF. Does breast feeding influence liver biochemistry? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 559-565.
- 404.**Buyukayhan D, Tanzer F, Erselcan T, Cinar Z, Yonem O. Umbilical serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in newborns: effects of gestational age, and nutrition. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003; 73: 343-346.
- 405.**Pirazzoli P, Lanari M, Zucchini S, Gennari M, Pagotto U, De Iasio R, Pasquali R, Cassio A, Cicognani A, Cacciari E. Active and total ghrelin concentrations in the newborn. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18: 379-384.
- 406.**Iglesias P, Díez JJ, Fernández-Reyes MJ, Méndez J, Bajo MA, Aguilera A, Selgas R. Growth hormone, IGF-I and its binding proteins (IGFBP-1 and -3) in adult uraemic patients undergoing peritoneal dialysis and haemodialysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60: 741-749.
- 407.**Lebenthal Y, Gat-Yablonski G, Shtauf B, Padoa A, Phillip M, Lazar L. Effect of sex hormone administration on circulating ghrelin levels in peripubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 328-331.
- 408.**Imai Y, Moralez A, Andag U, Clarke JB, Busby WH Jr, Clemmons DR. Substitutions for hydrophobic amino acids in the N-terminal domains of IGFBP-3 and -5 markedly reduce IGF-I binding and alter their biologic actions. *J Biol Chem.* 2000; 275: 18188-18194.
- 409.**Akcakus M, Koklu E, Kurtoglu S, Kula M, Koklu SS. The relationship among intrauterine growth, insulinlike growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3, and bone mineral status in newborn infants. *Am J Perinatol.* 2006; 23: 473-480.