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

BİR EMZİRME SÜRESİ BOYUNCA ANNE SÜTÜNDEKİ LEPTİN DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN BEBEK TARTI ALIMINA OLAN ETKİSİ

Dr.Elif OLCAYSÜ

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Uzmanlık Tezi

Erzurum -2013

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **II**
TEŞEKKÜR ..... **III**
ÖZET ..... **IV**
ABSTRACT ..... **V**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **VI**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VII**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **VIII**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Bebek Beslenmesinde Anne Sütünün Durumu 3
2.1.1. Anne sütünün besleyici özellikleri 3
2.1.2. Anne sütünün besin dışı özellikleri 5
2.1.3. Leptin 5
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **9**
3.1. Anne Sütünde Leptin Konsantrasyonları 10
3.2. İstatistiksel Analiz 10
4. BULGULAR **11**
5. TARTIŞMA **15**
6. SONUÇLAR **18**
KAYNAKLAR **19**

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 09.03.2012 tarih ve 103 sayılı yazısı ile ‘bir emzirme süresi boyunca anne sütündeki leptin düzeylerindeki değişimin bebek tartı alımına olan etkisi’ adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Elif OLCAYSÜ tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 18.08.2011 tarihli ve 7 sayılı oturumunda 17 karar numarası ile Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı’nın 12.03.2012 tarih ve 1 sayılı oturumunda 8 sayılı karar numarası ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı’na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran kıymetli hocam, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Hakan DÖNERAY'a, ayrıca Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'nun şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, her zaman beraber çalışmaktan mutlu olduğum uzman, asistan, hemşire ve personele, laboratuar çalışmalarımda büyük bir ciddiyet ve titizlik içinde yardımlarını esirgemeyen sayın Doç.Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen ve beni bugünlere getiren sevgili annem ve babam, her zaman yanımda olan eşime, canım kardeşim ve abilerime ayrıca vakalarımın toplanması aşamasında yardımlarından dolayı Dr.Elif AY'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Elif OLCAYSÜ

ÖZET

Anne sütünde mevcut bir hormon olan leptinin enerji düzenlenmesi ve metabolizmada rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı bir emzirme peryodunda anne sütü leptin düzeyindeki değişimin neonatal vücut ağırlık artışı üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktır. Toplam 37 laktasyondaki anne ve onların 37 sağlıklı term bebekleri bu çalışmaya dahil edildi. Anne sütü örnekleri laktasyonun 10. ve 30. günlerinde bir emzirme peryodundan önce ve sonra aynı kadınlardan elde edildi. İnfantların vücut ağırlıkları aynı emzirme peryodundan önce ve sonra ölçüldü. Anne sütü leptin düzeyi radioimmunassay yöntemi ile ölçüldü. Her iki vizite emzirme sonrası ortalama vücut ağırlığı artarken (p=0.000), ortalama anne sütü leptin düzeyleri arasında fark yoktu. Laktasyonun 30. günündeki emzirme öncesi ve sonrası ortalama vücut ağırlığı laktasyonun 10. günündeki ölçümlerden daha yüksekti. (p=0.000). Laktasyonun 30. gününde emzirme sonrası ortalama anne sütü leptin konsantrasyonu laktasyonun 10. günündeki emzirme sonrası leptin konsantrasyonundan daha yüksek iken (p=0.038), emzirme öncesi ortalama anne sütü leptin düzeyleri farklı değildi. Bir emzirme peryodunda anne sütü leptin düzeyi ile vücut ağırlık artışı arasında korelasyon yoktu. Laktasyon boyunca tüm parametrelerdeki değişim delta olarak adlandırıldı. Delta emzirme öncesi ve delta emzirme sonrası vücut ağırlığı ile laktasyonun 10. ve 30. günlerinde hem emzirme öncesi hem de emzirme sonrası anne sütü leptin düzeyleri arasında negatif korelasyonlar bulundu. Bu çalışmanın bulguları bir emzirme peryodundaki anne sütü leptin konsantrasyonundaki değişimin emzirme sırasındaki vücut ağırlık artışı ile ilişkili olmadığını ve laktasyon boyunca anne sütü leptin konsantrasyonundaki değişimin sağlıklı neonatlarda vücut ağırlık artışının düzenlenmesinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: anne sütü, yeni doğan kilo alımı, leptin

ABSTRACT

Leptin, a hormone present in breast milk, is involved in energy regulation and metabolism. The objective of this study was to investigate whether the change in leptin content of breast milk in a suckling period acts on neonatal body weight gain. Total 37 lactating women and their 37 term healthy infants were involved in the study. Breast milk samples were obtained from the same women before and after a suckling period in both the 10th and 30th days of lactation. Body weights of infants were measured before and after breast milk samples. Breast milk leptin concentrations were determined by radioimmunoassay. Post-suckling mean body weight in both visit was increased ($p=0.000$), while mean breast milk leptin concentration was not different. Pre and post-suckling mean body weight in the 30th day of lactation was higher than that of the 10th day ($p=0.000$). Post-suckling mean breast milk leptin concentration in the 30th day of lactation was higher than that of the 10th day ($p=0.038$), while pre-suckling mean breast milk leptin level was not different. There was no correlation between the change in breast milk leptin content and body weight gain in a suckling period. Changes in all parameters during lactation were expressed as delta. Delta pre and delta post suckling body weight were negatively correlated with both pre and post suckling breast milk leptin in the 10th and the 30th days of lactation. The results of this study have suggested that the change in breast milk leptin concentration in a suckling period is not associated with neonatal weight gain in the same sucling period and that the change in the leptin content of breast milk during lactation might play a role in the regulation of weight gain in healthy neonates.

Key Words: breastfeeding, neonatal weight gain, leptin

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Süt ve formül mamaların protein, yağ, karbohidrat ve enerji içeriği. 5

Tablo 2. Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler. 6

Tablo 3. Leptinin organizmadaki etkileri. 8

Tablo 4. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları (ortalama ± SD). 11

Tablo 5. Postnatal 10. ve 30. günde emzirme öncesi ve sonrası anne sütü leptin düzeyleri (ortalama ± SD). 11

Tablo 6. Δ emzirme öncesi ve Δ emzirme sonrası vücut ağırlıklarının postnatal 10. ve 30. günde emzirme öncesi ve sonrası anne sütü leptin düzeyleri ile korelelasyon değerleri..... 12

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme öncesi vücut ağırlığı değişimi ile postnatal 10. gün emzirme öncesi ve emzirme sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon..... 12

Şekil 2. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme öncesi vücut ağırlığı değişimi ile postnatal 30. gün emzirme öncesi ve emzirme sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon..... 13

Şekil 3. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme sonrası vücut ağırlığı değişimi ile postnatal 10. gün emzirme öncesi ve emzirme sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon..... 13

Şekil 4. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme sonrası vücut ağırlığı değişimi ile postnatal 30. gün emzirme öncesi ve emzirme sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon..... 14

SİMGELER VE KISALTMALAR

aa	Aminoasit
AGA	Appropriate for gestational age
aG-HH	Aktif Ghrelin
AGRP	Agouti-Related Peptide
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	Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth
DM	Diabetes mellitus
EGF	Epidermal-growth factor
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FM	Formül mama
G-HH	Ghrelin
HOMA-IR	Homeostasis model assessment insulin resistance
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	Large for gestational age
NHCS	National Center For Health Statics

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 aktivatör inhibitör-1
PDGF	Platelet-derived growth factor
PKOS	Polikistik over sendromu
PWS	Prader-Willi sendromu
RIA	Radioimmunoassay
SGA	Small gestational age
sOB-R	Eriyebilir leptin reseptörü
SSS	Santral sinir sistemi
TG	Trigliserid
tG-HH	Total ghrelin
TNF-a	Tümör nekrozis faktör-alfa
TK…	Total kolesterol
VA	Vücut ağırlığı
VK	Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfant beslenmesinde en uygun gıdanın anne sütü olduğu bilinmektedir. Anne sütü D ve K vitaminleri için yetersiz olmasına karşılık, büyüme ve gelişme için yeterli protein, karbonhidrat, yağ, mineral ve diğer vitaminleri içerir. Bu major besin ögelerine ek olarak çeşitli büyüme faktörlerini, immün sistemi uyaran sitokinleri, biyoaktif hormon ve peptitleri ihtiva etmektedir (1,2). Anne sütünde bulunan en önemli biyoaktif hormonlardan biri leptindir. Leptin esas olarak yağ dokusunda üretilir (3,4). Leptin reseptörlerinin hipotalamik nöronlar başta olmak üzere, enerji dengesinde rol oynadığı bilinen arkuat nükleusta bulunduğu gösterilmiştir (5). Vücudun enerji durumu hakkındaki bilgi, leptin reseptörleri vasıtasıyla santral sinir sistemine iletilir (6). Buna göre besin alımı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde leptinin önemli bir rolü olduğu kabul edilebilir.

Plasenta fetus için ana leptin kaynağıdır. Doğumdan sonra yenidoğan bebekler bu kaynaktan mahrum kalır (6). Leptin süt salgılayan meme epitel hücrelerinde üretilerek salgılanmaktadır (4). Buna göre, anne sütünün doğumdan sonraki dönemde infantlar için leptin kaynağı olduğu söylenebilir. Gerçekten anne sütü ile beslenen bebeklerin bu yol ile anlamlı düzeyde leptin aldıkları gösterilmiştir (6). Anne sütünün leptin ihtiva etmesine karşılık, bebek formülaları leptin içermez (6). Bu bilgi anne sütü ile beslenen bebeklerin formüla ile beslenen bebeklere göre daha yüksek serum leptin düzeyine sahip olacağını düşündürmektedir. Fare sütündeki leptinin bebek fare mide epiteli tarafından absorbe edilebildiğinin gösterilmesi bu düşünceyi destekler mahiyettedir (7,8). Son olarak Savino ve arkadaşlarının çalışmalarında anne sütü ile beslenen infantlarda serum leptin düzeyinin formula ile beslenen infanlardan yüksek olduğu bulunmuştur (9). Leptinin gastrointestinal sistemde absorbe edildikten sonra bile biyolojik aktivitesini koruması, anne sütündeki bu hormonun infantlarda beslenme ve büyüme üzerine etkili olabileceğini düşündürmüştür (10,11). Anne sütü ile beslenen infantların formüla ile beslenenlere göre daha az ancak daha sık aralıklarla beslendiklerinin bulunması bu görüşü desteklemektedir (6, 12). Son yapılan iki çalışma anne sütü leptin düzeyi ile yenidoğan vücut ağırlık artışı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (13,14).

Anne sütündeki leptin konsatrasyonu laktasyon süresince değişir (15,16). Anne sütü içeriğinin emzirmenin başında ve sonunda farklı olduğu bilinmektedir. Buna göre bir emzirmenin başında ölçülen süt leptin düzeyi emzirmenin sonunda değişim gösterebilir. Çalışmamızın amacı laktasyonun ilk ayında bir emzirme sırasında anne sütü leptin konsantrasyonunundaki meydana gelen değişimin yenidoğanların vücut ağırlıklarındaki artış ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bebek Beslenmesinde Anne Sütünün Durumu

Anne sütü hayatın ilk altı ayında bebeğin tüm besin gereksinimini karşılayabilir (15,16). Bununla birlikte, anne sütü hakkındaki yetersiz bilgi ve yanlış uygulamalar bebeklerin anne sütünden yeterince yararlanamamasına neden olur. Gelişmekte olan 135 ülkede yapılan çalışmaları içeren bir metaanaliz incelemesi bebeklerin %39'unun ilk altı ayda sadece anne sütü ile beslendiğini ve %5.6' sının hiç anne sütü almadığını göstermiştir. Bu çalışmada yetersiz anne sütü alan bebeklerde mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17). 2003 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre bebeklerin %96.8'i doğumdan sonra emzirilmektedir. Takvim yaşı 4-5 ay olan bebeklerin ise sadece %10.6'sı tek başına anne sütü ile beslenmektedir (18).

2.1.1. Anne sütünün besleyici özellikleri

Anne sütünün içeriği anneden anneye değişebilir. Sütün içeriği aynı annede bile laktasyon dönemine, günün farklı saatlerine ve bir emzirme peryoduna göre değişmektedir (10,12,15). Anne sütünün miktarı bireysel farklılıklar gösterir. Tek bebeği olan annelerde günlük ortalama süt miktarı 650-1000 ml iken, ikiz bebeği olan annelerde yaklaşık 2000 ml'dir. Anne sütü, inek sütü'ne göre daha kolay sindirilmekte, emilimi yüksek oranda olmakta ve vücutta daha etkin olarak kullanılmaktadır (15,16).

Protein

Anne sütü whey proteini bakımından zengindir. Anne sütünde Whey proteininin büyük bir kısmını α-laktalbümin ve laktoferrin oluşturur. İnek sütü ve inek sütü bazlı formulaların ana proteini ise β-laktoglobulindir. Allerjik rekasiyonlardan sorumlu tutulan bu protein anne sütünde bulunmaz. Kazein inek sütünde %80 oranında bulunurken, anne sütünde %20-40 oranındadır. Anne sütündeki kazein inek sütüne göre kolay sindirilir bir yapıdadır. Anne sütü IgA, laktoferrin ve lizozim gibi enfeksiyonlardan koruyucu proteinlerden de zengindir. Bu proteinlerin kolostrumda daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. Bu proteinlere ek olarak, anne sütünde enfeksiyonlardan koruyucu birçok biyoaktif protein bulunmaktadır (15,16,19). Formül mamalardaki protein miktarı anne sütünden daha yüksektir. Bununla birlikte, proteinin biyoyararlanım oranı daha düşüktür. Formül mamaların protein konsantrasyonundaki

yükseklik bebeklerde üre yüksekliğine yol açabilir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü formül mamalarda 1.8 gr/100 kkal'lik proteine izin vermektedir.

Karbohidrat

Anne sütündeki ana karbohidrat laktoz olup glukoz çok az miktarda (20-30 mg/dl) bulunur (20,21). Laktoz düzeyi anne sütünde 7.3 g/dl iken, inek sütünde 4 g/dl'dir. Laktoz infant için bir enerji kaynağıdır. Buna ek olarak, sindirildiğinde bebek kolon pH'sının asidik olmasını da sağlar. Asidik ortamda kalsiyum emilimi artar. Ayrıca laktobasiller normal florayı oluşturmak üzere çoğalır ve bebeği bağırsak enfeksiyonlarından koruyucu katkı sağlar. Anne sütü laktoz dışında çesitli oligosakkaritleri de yüksek konsantrasyonlarda içerir. Oligosakkaritlerin düzeyi anne sütünde 1-1.5 g/dl iken, inek sütünde 0.1 g/dl'dir. Oligosakkaridler kolonda asidik ortam ve laktobasil florasının gelişimine yardım eder.

Yağ

Anne sütünün enerji içeriği 67 kkal/100 ml'dir. Enerjinin %50'si yağlardan sağlanır. Yağların anne sütündeki düzeyi 3–4.5 g/dl iken, inek sütünde 3.4-3.5 g/dl'dir. Emzirmenin başında anne sütü daha fazla laktoz ve su içerirken, yağ miktarı azdır. Buna karşılık, emzirmenin sonuna doğru yağ ve enerji miktarı artarken, sütün akışkanlığı azalır. Bu nedenlerden dolayı bebeğin enerji ihtiyacını karşılamak için bir emzirme mutlaka aynı göğüsle tamamlanmalıdır (10-16,19). Anne sütündeki yağların %98'ini trigiliseritler oluşturur. Anne sütündeki kollesterol düzeyi 0.1-0.2 g/dl'dir. Sütteki yağ asidi oranının annenin diyeti ile değiştiği gösterilmiştir (22-24). Anne sütü doymamış ve esansiyel yağ asitlerinden zengindir. Anne sütünde bulunan uzun zincirli poliansature yağ asitleri (LCPUFA)'nin inek sütüne göre daha iyi emildiği gösterilmiştir. İnfantler yaşamın ilk aylarında esansiyel yağ asitlerinden yeteri kadar LCPUFA sentezleyemez. Bu yüzden diyetin yüksek konsantrasyonda LCPUFA içermesi oldukça önemlidir (15). LCPUFA'lar prostoglandin, prostosiklin, tromboksan ve lökotrienlerin prekürsörüdür. Anne sütü ile beslenen bebekler daha yüksek IQ düzeyine sahiptir. Bu noktada LCPUFA'ların önemli bir rol taşıdığı düşünülmektedir (25,26).

Anne sütü içerdiği tüm besin öğeleri açısından hem inek sütü hem de formüladan üstündür. Anne sütü, inek sütü ve formülaların makronutrient ve enerji içeriği Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Süt ve formül mamaların protein, yağ, karbohidrat ve enerji içeriği.

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

2.1.2. Anne sütünün besin dışı özellikleri

Anne sütünde enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan çok sayıda biyoaktif faktör bulunmaktadır. Bunlar antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etki gösteren, immün sistemi modüle eden antioksidan ve büyüme faktörleridir (15,16,19). Bu etmenler dışında anne sütünde bebeğin enerji metabolizmasını etkileyen Grelin (G-HH), leptin, adiponektin ve IGF gibi hormonlar da bulunmaktadır (7).

2.1.3. Leptin

Leptin ilk defa Zhang ve ark. (27) 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 (27,28). Mide fundus ve meme epiteli, trofoblastlar, kalp, kemik ve saç folikülünü içeren fötal dokular, kas ve koryokarsinoma hücreleri gibi çok çeşitli doku ve hücreler leptin sentezleyebilir. Bununla birlikte, leptinin esas üretim yeri yağ dokusudur (29-32). Serum leptin düzeyi ile yağ dokusundaki hücre sayısı ve hücre büyüklüğü arasında pozitif bir ilişki mevcuttur (33,34). Leptin reseptörleri OB Ra (kısa reseptörler) ve OB-Rb (uzun reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılır. OB-Rb reseptörleri sinyal iletim kapasitesine sahiptir. Bu reseptörlerin akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler ve yağ dokusu gibi pek çok doku ve hücrede sınırlı düzeyde tespit edilmesine karşılık, hipotalamus arkuat nükleusunda (ARC) en yoğun düzeyde bulunduğu saptanmıştır (35). SSS bu reseptörler sayesinde besin alımı ve vücut ağırlığı arasındaki regülasyonu sağlamaktadır (36). Leptin salgılanması birçok faktörle düzenlenir. İnvitro olarak glukokortikoidler, östrojen ve insülin leptin sekresyonunu

uyarırken, α adrenerjik reseptör agonistleri, soğuk ve açlık leptin salgılanmasını inhibe eder (37-41). Leptin üretimini azaltan ve arttıran faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 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-α	

Dolaşıma salgılanan leptinin büyük kısmı leptin bağlayıcı proteinlere bağlanır. Bağlayıcı proteinin, leptin reseptörünün eriyebilir formu (sOB-R) olduğu varsayılmaktadır (42). sOB-R düzeyi leptin bağlanma kapasitesini gösterir ve periferik leptin direnci gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Leptinin aktif formu serbest leptindir (42-45). Serbest leptinin SSS'ye olan transport mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Leptinin spesifik reseptörlerine bağlanarak kan beyin bariyerini geçmesi başlıca hipotalamustadır. Leptinin intraserebroventriküler verilmesi besin alımını bariz olarak azaltmaktadır. Buna karşılık leptinin intravenöz verilmesinde aynı etki belirgin değildir. Leptinin enerji harcanması üzerine olan etkisi ise uygulanma şeklinden bağımsızdır (46). İnsanlarda leptinin yarılanma ömrü yaklaşık 75 dakikadır. Serum leptin düzeyi sabah saat 10:30 sularında en düşük düzeyde iken, gece 22:00 ile 03:00 saatleri arasında (ortalama 01:20) en yüksek düzeydedir. Vücutta leptin salgılanması diurnal ritimde ve pulsatil vasıftadır (47,48). Leptin pulsatil olarak ögünlerden iki-üç saat sonra ve 24 saatte ortalama 3.6 kez salgılanır (48,49). Serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun diurnal leptin salgılanımından sorumlu olduğu düşünülmektedir (49). Gece görülen leptin piki erkeklerde kadınlardan ve normal tartılı bireylerde obez bireylerden daha yüksektir (48). Ayrıca leptinin salgılanmasının mevsimsel değişiklikler de gösterdiği bildirilmiştir. Nitekim kış ve ilkbaharda leptin düzeyi artmaktadır (50).

Leptin plasenta ve fetal dokularda üretilir (51,52). Gestasyonun 18. haftasında umbilikal kord kanında tespit edilmekte, 34. haftadan sonra artmaya başlamakta ve gebeliğin sonuna doğru dramatik şekilde artış göstermektedir (53). Intrauterin dönemde leptin lenfohematopoezi uyarırken, vücut yağı ve ağırlığını düzenler (54). Leptin düzeyi termde doğum ağırlığı ile pozitif ilişkilidir (55). Clapp ve Kiess kord kanındaki leptin düzeyinin doğum ağırlığından ziyade neonatal yağ kütlesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (56). Large for gestational age (LGA)'lı bebekler appropriate for gestational age (AGA)'lılara göre, AGA'lı bebekler de SGA'lı olanlara göre daha yüksek serum leptin düzeyine sahiptir (53,55). Yenidoğan bebeklerin gebelik haftası ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttur (57,58). Kord kanı leptin düzeylerinin kız bebeklerde daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (59-61). Tome ve ark. kız bebek plasentalarının erkek bebek plasentalarına göre daha ağır olduğunu, kızlardaki yüksek leptin düzeyinin de bu durumdan kaynaklandığını göstermiştir (62). Buna göre leptin düzeylerinde doğumdan önce bile cinsiyetler arasında farklılık olduğu söylenebilir (63). Birçok çalışmada prepubertal kızlarda serum leptin düzeyinin erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (64-66). Bu fark yaşamın ileri dönemlerinde artarak devam etmektedir. Serum leptin düzeyleri erişkin kadınlarda da erkeklere oranla daha yüksektir (67-68). Östrodiolün leptin düzeylerini arttırdığı, testosteronun ise inhibe ettiği gösterilmiştir (69). Erkek ve kız cinsiyet arasında serum leptin düzeyinin neden farklı olduğu günümüze kadar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, hipotalamus üzerine etki ederek gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenlemektir. Organizmada leptinin diğer etkileri Tablo3'de gösterilmiştir. Serum leptin düzeyi vücut yağ deposunu yansıtır ve bu konuda SSS'ye bilgi verir. Vücut yağ kütlesi ve serum leptin konsantrasyonları arasında belirgin ilişki vardır. Yağ hücreleri sayı ve hacim bakımından arttığı zaman ob geni leptin üretmeye başlar. Üretilen leptin dolaşıma salgılanır. Leptin kan-beyin bariyerini geçtikten sonra hipotalamusta bulunan spesifik reseptörlerine bağlanır. Leptin beyin dokusunun bu bölgesinde besin alımı ve enerji harcanması regülasyonuna katılan peptidler üzerinden etkisini gerçekleştirir (35). Leptin iştahı arttıran NPY'nin ARC'den salınımını ve ekspresyonunu inhibe eder. Buna ek olarak melanosit stimüle edici hormon yapımını uyararak sempatik tonusu arttırır. Böylece besin alınımının azalırken, metabolizma hız artmaktadır. Hipotalamusta bulunan ventromedial nükleusun beslenme davranışında

önemli bir role sahip olduğu ve leptin ile ilişkili etkilerin bu çekirdek vasıtasıyla düzenlendiği düşünülmektedir. Kan-beyin bariyerini aşan leptin düzeyinin azalması yağ dokusunda depolanmayı arttırır (28,70).

Tablo 3. Leptinin organizmadaki etkileri.

Leptin	
Doygunluk hissini arttırır	Plasental ve fetal büyümeyi arttırır
Antiinflamatuvar rolü vardır	Sempatik aktiviteyi arttırır
Apopitozis	T hücre populasyonunu arttırır
Arteriyel basıncı arttırır	Yağ dokusunu azaltır
Gıda alımını arttırır/azaltır	Yağ oksidasyonunu arttırır
Vücut ağırlığını azaltır	Vasküler endotelyal disfonksiyonu arttırır

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya alınan yenidoğanlar Kasım 2011- Kasım 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (A.Ü.T.F) Kadın Doğum Kliniği'nde AGA (Appropriate for Gestational Age) olarak doğan "term" bebeklerden seçildi. Çoklu doğum ve son iki yıl içinde doğum yapan, bilinen bir metabolik bozukluğu (diyabet, hipotioridi vs) olan, pre-eklampsi tanısı alan, vücut kitle indeksi >35 kg/m^2 olan, sigara içen, herhangi bir ilaç veya hormon kullanan, laktasyonda başarısız olan annelerin bebekleri yanısıra doğumsal malformasyon (yarık damak, yarık dudak, kraniyal anomaliler, GİS anomalileri vs) saptanan, LGA (Large for Gestational Age) veya SGA (Small for Gestational Age)'lı olduğu tespit edilen, anne sütü yanında formüla mama ile beslenen ve çalışma boyunca kilo alımında duraklamaya neden olan bir hastalık geçiren (akut gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, vs) yenidoğanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan tüm yenidoğanların doğum ağırlıkları kaydedildi. Bebekler postnatal 10 ve 30. günde olmak üzere iki ayrı vizitte değerlendirildi. Bebekler her vizite sabah saat 09:00'da çağrıldı. Bebeklerin vücut ağırlıkları üç saatlik açlık sonrası çıplak olarak ölçüldü. Daha sonra bebeklerin anne memesini emmelerine izin verildi. Bebek emmek için 3 vakum yaptıktan sonra bebek anne memesinden ayrıldı. Anne memesinden 10 cc süt sağıldı. Ardından emzirmenin tamamlanması beklendi. Bebekler bir emzirme işlemi boyunca aynı meme ile emzirildi. Bebek bir emzirme işlemini tamamlayınca yeniden çıplak olarak tartıldı. Emzirme sonrası her bebeğin annesinden 10 cc süt sağıldı. Emzirme öncesi ve sonrası elde edilen süt örnekleri plastik tüplere konulduktan sonra analiz yapılıncaya kadar – 80 ºC'de saklandı. Vücut ağırlığı ölçümleri sırasında bebeğin idrar ya da dışkı çıkarması durumunda o vizit iptal edildi. Anne ve bebeği ertesi gün tekrar çağrıldı. Bebeklerin vücut ağırlıkları için her ölçümde aynı elektronik terazi (Seca Model 770, Hamburg, Germany) kullanıldı.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'un 18.08.2011 tarih, 7 sayılı kararı ile çalışma protokolü onaylandı. Çalışmaya alınan çocukların ebeveynleri yazılı onam formu ile çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılan annelerden imzalı onam formu alındı. Erzurum merkezinde ikamet eden annelerin bebekleri çalışmaya öncelikli olarak dâhil edildi.

3.1. Anne Sütünde Leptin Konsantrasyonları

Anne sütü örnekleri analizden önce erimesi için bir gece buzdolabı rafında tutuldu. Tüm örnekler +4 ºC'de 10 dakika 15.000 devirde santürfüj edildi. Yağ tabakası bir spatula kullanılarak alındı. Böylece yağsız süt elde edildi.

Anne sütünde leptin düzeyi serum ve plazmada leptin ölçümü için tasarlanmış olan leptin kiti kullanılarak ("DIAsource Leptin-EASIA Kit" KAP2281 katalog numaralı**,** Diasource İmmunoAssays S.A, Louvain-la-Neuve, Belgium) enzyme-linked immunosorbent assay yöntemi ile ölçüldü. Ölçümlerin duyarlılığı 0.05 ng/ml ve öçlümler arası varyasyon katsayısı %5.9 idi.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar SPSS paket proğramı kullanılarak yapıldı (SPSS 15. versiyon, Chicago, IL, USA). Verilerin dağılımı Wilcoxon-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Tüm parametrelerin normal dağılım gösterdiği saptandı. Longütidünal parametreler arasındaki anlamlılık Paired-Samples T testi ile ölçüldü. İki değişken arasındaki korelasyon Pearson's correlation coefficient testi ile değerlendirildi. Bulgular ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edildi. $p<0.05$ değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 60 yenidoğan alındı. Bebeklerin 8 tanesi vizitleri tamamlayamadığı, 10 tanesine formüla başlanması, 5 tanesi çalışma sırasında bir alt solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenterit geçirmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Böylece çalışma 37 yenidoğan ile tamamlandı. Bebeklerin 25 tanesi kız ve 12 tanesi erkek idi. İnfantlerın ortalama doğum ağırlığı 3088 ± 304 gram idi. Bebeklerin postnatal 10 ve 30. günde emzirme öncesi ve sonrası ortalama vücut ağırlıkları ve anne sütü leptin düzeyleri Tablo 4 ve 5'de görülmektedir. Her iki vizitte emzirme sonrası ortalama vücut ağırlığı emzirme öncesine göre anlamlı olarak artarken (p=0.000) (Tablo 4), anne sütü leptin düzeyleri arasında fark yoktu (p>0.05) (Tablo 5). Postnatal 30. günde hem emzirme öncesi hem de emzirme sonrası vücut ağırlıklarının postnatal 10. güne göre anlamlı olarak arttığı saptandı (p=0.000) (Tablo 4). İkinci vizitte emzirme sonrası ortalama leptin düzeyinin ilk vizite göre anlamlı olarak arttığı bulunurken (p=0.038), emzirme öncesi leptin düzeyleri arasına fark yoktu (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 4. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları (ortalama ± SD).

Vizitler	Emzirme Öncesi	Emzirme Sonrası	*p*
1.Vizit (postnatal 10. gün) Vücut ağırlığı (gr)	3267±433	3308±439	0.000
2.Vizit (postnatal 30.gün) Vücut ağırlığı (gr)	4046±588	4086±592	0.000
p	0.000	0.000	

A.D: Anlamlı değil.

Tablo 5. Postnatal 10. ve 30. günde emzirme öncesi ve sonrası anne sütü leptin düzeyleri (ortalama ± SD).

Vizitler	Emzirme Öncesi	Emzirme Sonrası	*P*
1.Vizit (postnatal 10. gün) Anne sütü leptin (ng/ml)	0.77±0.31	0.73±0.31	A.D
2.Vizit (postnatal 30.gün) Anne sütü leptin (ng/ml)	0.76±0.27	0.840.38	A.D
p	A.D	0.038	

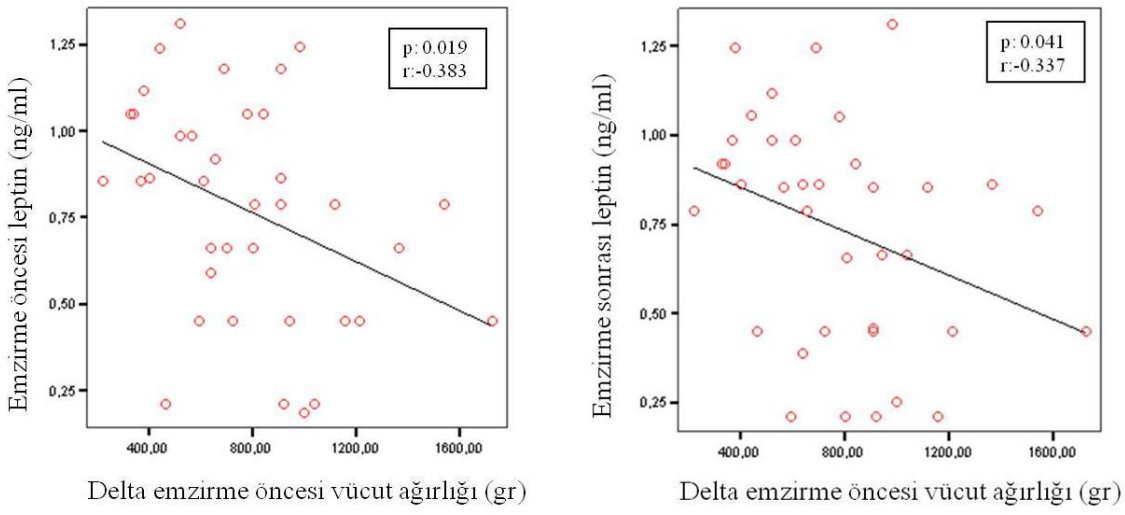
A.D: Anlamlı değil.

Postnatal 30. ve 10. günlerde emzirme öncesi ve emzirme sonrası vücut ağırlıkları arasındaki fark delta olarak adlandırıldı. Δ emzirme öncesi ve Δ emzirme sonrası vücut ağırlıklarının hem postnatal 10. hem de 30. gün emzirme öncesi ve sonrası anne sütü leptin düzeyleri ile negatif olarak korele olduğu bulundu (Tablo 6).

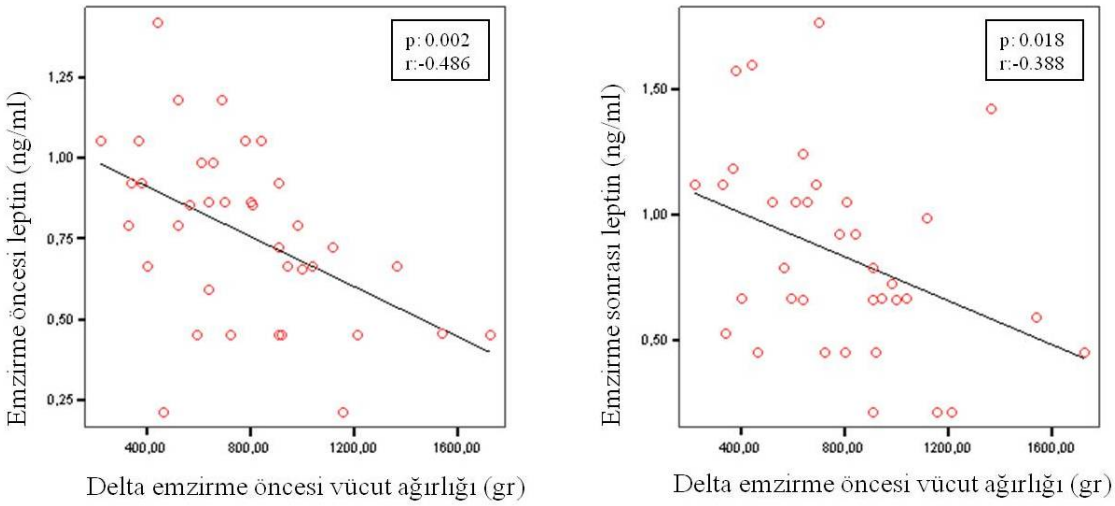
Tablo 6. Δ emzirme öncesi ve Δ emzirme sonrası vücut ağırlıklarının postnatal 10. ve 30. günde emzirme öncesi ve sonrası anne sütü leptin düzeyleri ile korelelasyon değerleri

Parametre	**1.Vizit (postnatal 10. gün)**		**2.Vizit (postnatal 30.gün)**	
	Emzirme Öncesi	**Emzirme Sonrası**	**Emzirme Öncesi**	**Emzirme Sonrası**
Δ emzirme öncesi vücut ağırlığı	*p*=0.019 *r*=-0.383	*p*=0.041 *r*=-0.337	*p*=0.002 *r*=-0.486	*p*=0.018 *r*=-0.388
Δ emzirme sonrası vücut ağırlığı	*p*=0.022 *r*=-0.375	*p*=0.044 *r*=-0.333	*p*=0.003 *r*=-0.474	*p*=0.014 *r*=-0.401

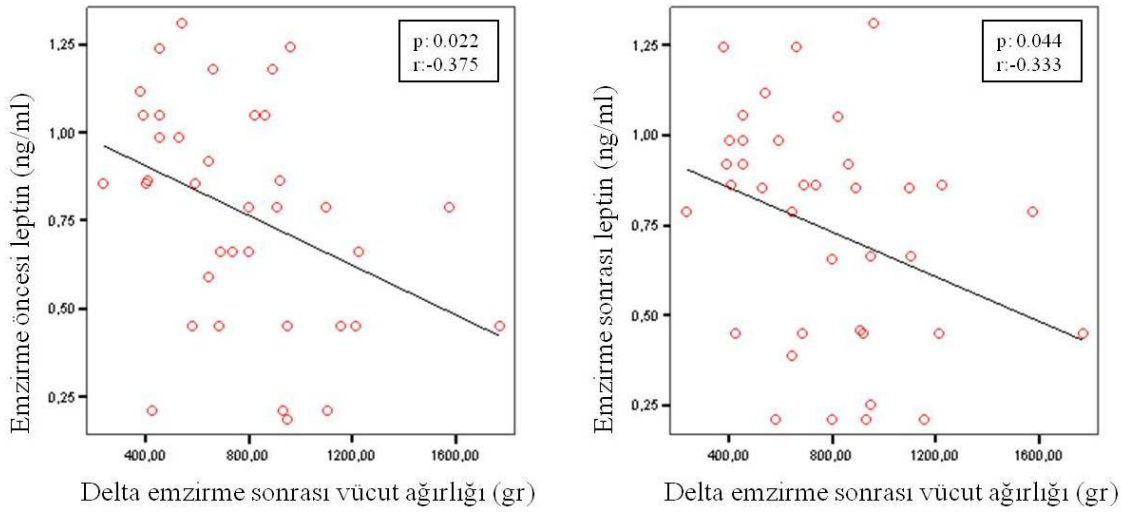
Postnatal 10 ve 30. günde emzirme öncesi vücut ağırlığı değişimi ile postnatal 10 ve 30. gün emzirme öncesi ve emzirme sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren grafikler Şekil 1-4'de gösterildi.



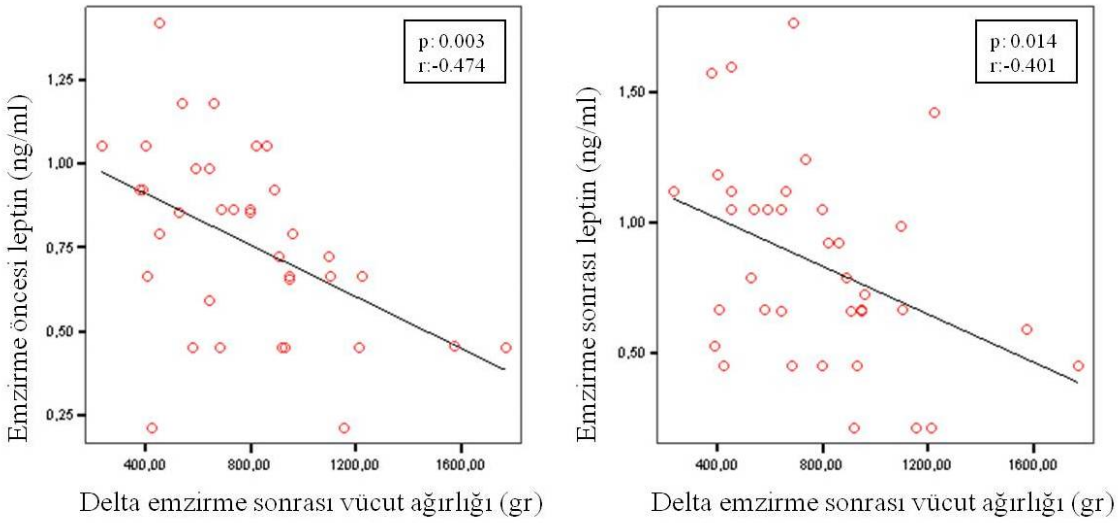
Şekil 1. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme öncesi vücut ağırlığı değişimi ile postnatal 10. gün emzirme öncesi ve emzirme sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon



Şekil 2. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme öncesi vücut ağırlığı değişimi ile postnatal 30. gün emzirme öncesi ve emzirme sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon



Şekil 3. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme sonrası vücut ağırlığı değişimi ile postnatal 10. gün emzirme öncesi ve emzirme sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon



Şekil 4. Postnatal 10 ve 30. günde emzirme sonrası vücut ağırlığı değişimi ile postnatal 30. gün emzirme öncesi ve emzirme sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda laktasyon boyunca anne sütü leptin konsantrasyonunun arttığını saptadık. Bu bulgu hayvan çalışmaları ile tutarlıdır ve neonatal gastrointestinal fonksiyonların modülasyonunda önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Anne sütünden kaynaklanan leptinin neonatal ratların emme peryotlarının ilk fazı sırasında midelerindeki leptinin ana kaynağı olduğu gösterilmiştir (71). Mide (72) veya intestinal mukozada (73-75) bulunan leptin reseptörleri vasıtasıyla leptinin normal rat ince bağırsağında hem mukozanın kalınlığını hem de substrat absorbsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (76). Leptin mide mukozası üzerinde hücre koruyucu bir etkiye sahiptir. Buna ek olarak, sekretin ve gastrin tarafından salgılanan mide asit sekresyonunu da düzenlemektedir (77). Anne sütündeki leptin düzeyi insanlar arasında oldukça değişkendir (78-80). Bazı çalışmalarda anne vücut kütle indeksi veya vücut yağ dokusu düzeyi ile anne sütü leptin konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (78,80,81). Buna karşılık, literatürde bu bulgunun aleyhinde olan çalışmalarda mevcuttur (82). Biz hem laktasyonun 10. hem de 30. günlerinde emzirme öncesi ve emzirme sonrası vücut ağırlığında ortaya çıkan değişimin hem emzirme öncesi hem de emzirme sonrası anne sütü leptin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiğini saptadık. Bir deneysel çalışma insan sütündeki leptinin dolaşımdan rat anne sütüne geçtiğini, oradan yavru ratın gastrointestinal sistemi vasıtasıyla yeniden dolaşıma transfer edilebildiğini göstermiştir (79). O çalışmada neonatal rat serumunda insan leptin düzeyindeki artışın bir zaman bağımlı tarzda yükseldiği gösterilmiştir. Bu durum neonatal rat leptinin dual paterne sahip olduğunu düşündürmektedir: 1) serum leptin konsantrasyonu vücut yağ kütlesinin göstergesi olduğu için vücut yağını yansıtan bazal leptin düzeyi (81), ve 2) serum bazal leptin düzeyini anlık yükselten ve eksojen leptin alımından kaynaklanan serum leptin düzeyidir. Son olarak, anne sütü ile beslenen infantların formüla ile beslenen infantlara göre daha yüksek serum leptin düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu bulgu daha yüksek serum leptin düzeyinin yalnızca fazla yağ dokusu ile ilgili olmayıp, anne sütünde bulunan leptinden de kaynaklandığını düşündürmektedir (83,84). Deneysel çalışmalar eksojen olarak alınan leptinin gastrointestinal sistemden absorbe edilmesinden sonra bile biyolojik olarak aktif olduğunu göstermiştir (85,86). Bu yüzden anne sütü ile beslenmeden sonra serum leptin düzeyindeki artış bir

doygunluk sinyali olarak etki ederek yenidoğanların anne sütü alımının kısa süreli kontrolünde bir rol oynayabilir. Çünkü leptin gıda alımını azaltarak enerji alımının santral yolla düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan anoreksijenik bir hormondur (87). Gerçekten, süt içinde fizyolojik konsatrasyona yakın dozlarda eksojen olarak verilen leptinin emzirilmeye devam edilen ratlarda gıda alımını azalttığı gösterilmiştir (88). Bu bulgu farklı leptin konsantrasyonuna sahip anne sütü ile beslenmenin neonatal rat serum leptin düzeyini doğrudan etkileyebildiğini düşündürmektedir. Biz çalışmamızda bu durumu değerlendirmek istedik. Laktasyonunun erken ve geç döneminde emzirme öncesi ve emzirme sonrası anne sütü leptin düzeyindeki değişim ile o beslenme peryodundaki vücut ağırlığında olan değişim arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda bir beslenme peryodunda emzirme öncesi anne sütü leptin düzeyi ile emzirme sonrası anne sütü leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulamadık. Bu durum vaka sayısındaki yetersizlikten kaynaklanabilir. Buna ek olarak, daha fazla sayıda beslenme peryodunun analiz için kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

Literatürede neonatal ağırlık artışı ile anne sütü leptin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen longütidünal çalışmalar mevcuttur. SGA, LGA ve AGA'lı yenidoğanları içeren ilk çalışmada laktasyonun 15. günüdeki anne sütü leptin konsantrasyonunun postnatal 15 ve 30. günlerdeki neonatal ağırlık artışı ile negatif olarak korele olduğu bulunmuştur (89). İkinci bir çalışmada laktasyonun birinci ayındaki anne sütü leptin konsantrasyonunun postnatal 18 ve 24. aylardaki infantil BMI ile negatif korele olduğu saptanmıştır (78). Üçüncü bir çalışmada yoğun olarak anne sütü veya formüla ile beslenen yenidoğanların yaşamın ilk altı ayında vücut ağırlık artışı ile leptin düzeyleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (90). Fakültemizde yürütülen son bir çalışmada laktasyonun geç döneminde anne sütü leptin konsantrasyonundaki değişimin yenidoğanların vücut ağırlık artışları ile negatif korele olduğu gösterilmiştir (13). Biz de çalışmamızda laktasyonun hem erken hem de geç döneminde bir beslenme peryodunda vücut ağırlığındaki değişimin emzirme öncesi ve emzirme sonrası anne sütü leptin düzeyi ile negatif olarak korele olduğunu bulduk. Çalışmamızın bulguları anne sütü leptin düzeyinin bir emzirme peryodundaki vücut ağırlık değişimi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamız bir beslenme peryodunda anne sütü leptin düzeyindeki değişim ile neonatal vücut ağırlık artışı arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Leptinin neonatal tartı alımı üzerine uzun dönem etkilerini anlamak için geniş kapsamlı çalışmaların yürütülmesi gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Hem postnatal 10. hem de 30. günde emzirme sonrası neonatal vücut ağırlığının anlamlı olarak arttığı saptandı.

2. Hem postnatal 10. hem de 30. günde emzirme sonrası anne sütü leptin düzeyinin emzirme öncesi anne sütü leptin düzeyinden farklı olmadığı bulundu.

3. Postnatal 30. günde emzirme sonrası anne sütü leptin düzeyinin postnatal 10. günde emzirme sonrası anne sütü leptin konsantrasyonuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

4. Postnatal 10 ve 30. günlerdeki enzirme öncesi vücut ağırlığındaki değişimin hem postnatal 10 hem de postnatal 30. günlerdeki emzirme öncesi ve emzirme sonrası anne sütü leptin düzeyi ile negatif korele olduğu bulundu.

5. Postnatal 10 ve 30. günlerdeki enzirme sonrası vücut ağırlığındaki değişimin hem postnatal 10 hem de postnatal 30. günlerdeki emzirme öncesi ve emzirme sonrası anne sütü leptin düzeyi ile negatif korele olduğu bulundu.

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; 319: 147-150.

4. Ong K, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. Size at birth and early childhood growth in telation to maternal smoking, parity and infant breast feding: 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. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. Pediatr Clin North Am. 2001; 48: 69-86.

8. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Ghrelin, a novel rowth-hormone- releasing and appetite-stimulating peptide from stomach. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004; 18: 517-530.

9. Bluher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. J Nutr 2004; 134: 2469-2474.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Doneray H, Orbak Z, Yildiz L. The relationship between breast milk leptin and neonatal weight gain. Acta Paediatr. 2009 ;98: 643-647.

14. Schuster S, Hechler C, Gebauer C, Kiess W, Kratzsch J. Leptin in maternal serum and breast milk: association with infants' body weight gain in a longitudinal study over 6 months of lactation. Pediatr Res. 2011 ;70: 633-637.

15. Breastfeeding and alternatives. In: Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A (eds). Feeding and Nutrition of Young Infants and Children, Guidelines fort he WHO European Region, with Emphasis on the Former Soviet Countries, WHO Regional Publications, Europian series, No.87, 2000;127-167.

16. Curan JS, Barness LA. The feding 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.

17. 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 1; 2: 26.

18. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003. HacettepeÜniversitesi. Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara Türkiye, Ekim 2004.

19. Fulhan J, Collier S, Duggon C. Update on pediatric nutrition and growth. Curr Opin Pediatr 2003; 15: 323-332.

20. Copa GV, Pierani P, Zampini L, Carloni I, Carlucci A, Gabrielli O.Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. ActaPaediatr Suppi. 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: 538–547.

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. Zhang Y, Proenca R, Maffei et al. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994; 372: 425-432.

28. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regülation in ob/ob mice, Science. 1995; 269: 500-543.

29. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. Stomach is source of leptin. Nature.1998; 394: 790-793.

30. 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.

31 Senaris R, Garcia-Cabbalaero T, Casabiell X, et al. Synthesis of leptin in human placenta. Endocrinology.1997; 138: 4501-4504.

32. Auwerx J, Staels B. Leptin, Lancet. 1998; 351: 737-742.

33. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Perspectives in Diabetes. Leptin: The Tale of an obesity Gene. Diabetes 1996; 45: 1455-1461.

34. 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.

35. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA. İdendification of targets of leptin action in rat hypotalamus, J Clin Invest. 1996; 98: 1101-1106.

36. Mercer J, Hogaard N, Williams L. Localization of leptin receptör mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in Mouse hypotalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization, FEBS Lett. 1996; 387: 113-116.

37. Russell CD, Petersen RN. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: Depot-spesific regulation by insulin and dexamethasone, Am J Physiol. 1998; 275: 507-515.

38. Casabiall 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.

39. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in searrch of role(s) in human physiology and physiopathology. Clin Endocrinol. 1998; 49: 551-567.

40. Considine RV& Caro IF. Leptin and the regulation of body weight. İnternational Journal of Biocchemistry and Cell Biology.1997; 29: 1255- 1272.

41. Housechneckt KL, Baile CA, Matteri RL&Spurlock ME. Journal of Animal Science. 1998; 76: 1405-1420.

42. 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.

43. Lıcınıo J, Mantzoros C. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. Nat Med. 1997; 3: 575-579.

44. Lammert A, Kiess W, Bottner 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.

45. 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.

46. Tartaglia LA, Dembski M. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-, Cell. 1995; 83: 1263-1281.

47. Matkowich 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.

48. 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.

49. Tartaglia LA, Dembski M. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-, Cell. 1995; 83: 1263-1281.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. Harigaya A, Nagashima K, Morikawa A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth, J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 3281-3284.

54. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development, Endocrinol Metab Clin North Am. 1999; 28: 749-764.

55. Marchini GM. Gabriel F, Östlund E, Hagenas L. Plasma leptin in infants: Relations to birth weight and weight loss. Pediatrics. 1998; 10: 429-432

56. Clapp III JF, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass, J Soc Gynecol Invest. 1998; 5: 300-3003.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. Petridou E, Mantzoros CS, Belechri M, Skalkidou A, Dessypris N, Papathoma E, Salvanos H, Lee JH, Kedikoglou S, Chrousos G, Trichopoulos D. Neonatal leptin levels are strongly associated with female gender, birth growth, IGF-I levels and formula feeding. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 62: 366-371.

62. 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.

63. 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.

64. 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, pitiutary-gonadal hormones and pubertal stage. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 2849-2855.

65. 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.

66. 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.

67. Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, et al. Serum leptin concentratioon in moderate and severe obesity. Relationship with clinical, anthropometric and metabolic faktors. International Journal of Obesity 1999; 23: 1066-1073.

68. 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.

69. 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.

70. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. Physiol Res. 2001; 50: 443-459.

71. Oliver P, Picó C, De Matteis R, Cinti S, Palou A. Perinatal expression of leptin in rat stomach. Dev Dyn. 2002 ;223:148-154.

72. Breidert M, Miehlke S, Glasow A, Orban Z, Stolte M, Ehninger G, Bayerdörffer E, Nettesheim O, Halm U, Haidan A, Bornstein SR. Leptin and its receptor in normal human gastric mucosa and in Helicobacter pylori-associated gastritis. Scand J Gastroenterol. 1999 ; 34:954-961.

73. Buyse M, Berlioz F, Guilmeau S, Tsocas A, Voisin T, Péranzi G, Merlin D, Laburthe M, Lewin MJ, Rozé C, Bado A. PepT1-mediated epithelial transport of dipeptides and cephalexin is enhanced by luminal leptin in the small intestine. J Clin Invest. 2001 ;108: 1483-1494.

74. 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.

75. Morton NM, Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA. Leptin action in intestinal cells. J Biol Chem. 1998 2;273:26194-26201.

76. Alavi K, Schwartz MZ, Prasad R, O'connor D, Funanage V. Leptin: a new growth factor for the small intestine. J Pediatr Surg. 2002 ;37:327-330.

77. Lewin MJ, Bado A. Gastric leptin. Microsc Res Tech. 2001 1;53:372-376.

78. 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.

79. Casabiell X, Piñeiro V, Tomé MA, Peinó R, Diéguez C, Casanueva FF. 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.

80. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. Biochem Biophys Res Commun. 1997 26;240:742-747.

81. Uysal FK, Onal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmen U, Ardiçolu Y. Breast milk leptin: its relationship to maternal and infant adiposity. Clin Nutr. 2002 ;21:157-160.

82. Uçar B, Kirel B, Bör O, Kiliç FS, Doğruel N, Aydoğdu 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. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 ;13:149-156.

83. Savino F, Fissore MF, Grassino 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 Paediatr. 2005 ;94:531-537.

84. Locke R. Preventing obesity: the breast milk-leptin connection. Acta Paediatr. 2002;91:891-894.

85. Stehling O, Döring H, Nuesslein-Hildesheim B, Olbort M, Schmidt I. Leptin does not reduce body fat content but augments cold defense abilities in thermoneutrally reared rat pups. Pflugers Arch. 1997;434:694-697.

86. Kraeft S, Schwarzer K, Eiden S, Nuesslein-Hildesheim B, Preibisch G, Schmidt I. Leptin responsiveness and gene dosage for leptin receptor mutation (fa) in newborn rats. Am J Physiol. 1999 ;276:E836-842.

87. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994 1;372:425-432.

88. Sánchez J, Oliver P, Miralles O, Ceresi E, Picó 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.

89. 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.

90. Savino F, Liguori SA, Fissore MF, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, Silvestro L, Miniero R. Looking for a relation between serum leptin concentration and body composition parameters in healthy term infants in the first 6 months of life. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 ;46:348-351.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİR EMZİRME SÜRESİ BOYUNCA ANNE SÜTÜNDEKİ LEPTİN DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİMİN BEBEK TARTI ALIMINA OLAN ETKİSİ

Dr. Elif OLCAYSÜ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 20.11.2008
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 21.05.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 21.05.2013
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hakan DÖNERAY
Jüri üyesi : Prof. Dr.Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri üyesi : Prof. Dr. Necmettin AKDENİZ
Jüri üyesi : Doç. Dr.Ragıp Atakan AL
Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MAYIS-2013
ERZURUM