

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRETERM, GEÇ PRETERM ve TERM BEBEKLERİN
KOLOSTRUM, GEÇİŞ SÜTÜ ve OLGUN ANNE
SÜTLERİNDE GHRELİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm Dr EBRU KAZANCI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ESİN KOÇ**

**ANKARA
2013**

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRETERM, GEÇ PRETERM ve TERM BEBEKLERİN
KOLOSTRUM, GEÇİŞ SÜTÜ ve OLGUN ANNE
SÜTLERİNDE GHRELİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm Dr EBRU KAZANCI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ESİN KOÇ**

**ANKARA
2013**

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ebru KAZANCI
Baba Adı	Necati
Doğum Yeri/Tarihi	Mersin / 20.03.1975
Diploma Tarihi/Diploma No	1999 - 99392156
Mezun olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı
İhtisas Süresi	3 -Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMALIK TEZİNİN ADI : Preterm Doğumun Anne Sütündeki Leptin, Ghrelin ve Melatonin Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI : Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Ebru KAZANCI "Preterm Doğumun Anne Sütündeki Leptin, Ghrelin ve Melatonin Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

ÜYE
Prof.Dr. Esin KOÇ



BAŞKAN
Prof.Dr.Yıldız ATILAY



ÜYE
Prof.Dr.Canan TÜRKYILMAZ



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	İ
İçindekiler.....	İi
Kısaltmalar.....	İv
Tablolar Dizini.....	V
Şekiller Dizini.....	Vi
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Anne Sütü.....	4
2.2. Anne Sütünün İçeriği.....	5
2.2.1. Anne Sütünün Laktasyon Süresince Değişimi.....	5
2.2.2. Anne Sütünün Gestasyonel Haftayla Değişimi.....	13
2.2.3. Makronutrientler.....	15
2.2.4. Mikronutrientler.....	19
2.2.5. Anne Sütü ile Beslenmenin Sağlık Üzerine Etkileri.....	19
2.3. Ghrelin.....	22
2.3.1 Ghrelinin Yapısı.....	23
2.3.2. Ghrelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri.....	25

2.3.2.1. Ghrelinin Hormon Salgılatıcı Etkisi.....	26
2.3.2.2. Davranışla İlgili Etkileri.....	26
2.3.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	26
2.3.2.4. Üreme Sistemine Etkileri.....	27
2.3.2.5. İskelet Sistemi Üzerine Etkileri.....	28
2.3.2.6. Gastrointestinal Sisteme Etkileri.....	28
2.3.2.7. Ghrelinin Beslenme ve İştah Üzerine Etkileri.....	28
2.3.2.8. Ghrelinin Büyüme Üzerine Etkileri.....	29
2.3.3. Anne Sütü ve Ghrelin.....	31
2.4. Geç Preterm Bebekler.....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	37
3.1. Antropometrik Ölçümlerin Alınması.....	38
3.2. Süt Örneklerinin Alınması.....	38
3.3. Ghrelin Düzeylerinin Ölçümü.....	39
3.4. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR.....	62
8. ÖZET.....	80
9. SUMMARY.....	82
10. ÖZGEÇMİŞ.....	84

KISALTMALAR

VKİ	Vücut kitle indeksi
IgA	İmmunglobulin A
GH	Büyüme hormonu
GHS	Büyüme hormonu salgılatıcı
GHRH	Büyüme hormonu serbestleştirici hormon
GHSR	Büyüme hormonu salgılatıcısı reseptörü
GHH	“Ghrelin Hunger Hormone”
GHS-R1a	Büyüme hormonu salgılatıcısı reseptörü tip 1a
GHS-R1b	Büyüme hormonu salgılatıcısı reseptörü tip 1b

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I:	Laktasyonun farklı evrelerinde anne sütünün makronutrient içeriği.....	8
Tablo II:	Kolostrum ve olgun sütteki protein ve protein-dışı nitrojenin miktarları.....	10
Tablo III:	Kolostrum ve olgun sütün yağ içeriği.....	11
Tablo IV:	Kolostrum ve olgun sütün yağ asidi bileşimi.....	12
Tablo V:	Anne sütündeki başlıca biyoaktif faktörler.....	21
Tablo VI:	Annelerin demografik özellikleri.....	42
Tablo VII:	Preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin gebeliklerine ait özellikler.....	43
Tablo VIII:	Preterm, geç preterm ve term annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması...	44
Tablo IX:	Preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo X:	Gebelik haftası ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	48
Tablo XI:	Gebelik ve doğum öncesi vücut kitle indeksleri ve gebelikteki ağırlık kazanımları ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	49

Tablo XII:	Bebeklerin doğum vücut kitle indeksleri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun süttteki ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	50
Tablo XIII:	Bebeklerin doğum ağırlıklarını yakaladıkları gün ve postnatal 28. gündeki vücut kitle indeksleri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun süttteki ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Desaçil-ghrelinden (inaktif ghrelin) açıl-ghrelinin (aktif ghrelin) oluşumu.....	24
Şekil 2:	Preterm, geç preterm ve term doğum yapmış annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ortalama ghrelin düzeyleri.....	45

1. GİRİŞ

Beslenme her yaş grubunda çok önemli olmasına karşın bazı kritik dönemlerdeki beslenme bireyin sağlıklı büyümesi ve gelişmesi için önemlidir. Özellikle yaşamın erken dönemlerindeki kritik evrelerde hormonların, metabolitlerin ve nörotransmitterlerin uzun dönemde sağlığı etkileyici özellikleri olduğu belirtilmektedir. “Barker Hipotezi” ile erişkin hastalıklarının orijininin hayatın erken dönemlerindeki programlanma olduğu ifade edilirken özellikle fetal dönemdeki ve yaşamın ilk bir yılındaki beslenmenin önemine dikkat çekilmiştir (1). Anne sütü ile beslenmenin ilerideki yıllarda sağlığı etkileyici özellikleri olduğu bilgisi son yıllarda artış gösteren çalışmalarla desteklenmekte ve anne sütünün programlayıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir (2-8).

Son dönemlerde leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin gibi enerji metabolizmasını düzenleyen hormonların anne sütünde gösterilmesi, anne sütünün bu hormonlar aracılığıyla hem yenidoğan dönemindeki büyüme ve gelişme üzerinde metabolik etkilerinin olabileceğini hem de metabolik programlanmada rol oynayarak erişkin hayatta etkili olabileceğini düşündürmüştür (9-13).

Bu hormonlar arasında metabolizmanın en kuvvetli iştah hormonu olan ghrelin santral etki ile yeme davranışını ve vücut ağırlığını düzenlemekte, adipogenezi artırmakta ve büyüme hormonu salınımına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (14). Gestasyon haftasına göre küçük doğmuş bebeklerin ve preterm doğmuş intrauterin gelişme geriliği

olan bebeklerin kord kanlarında ghrelinin düzeylerinin yüksek olması, preterm bebeklerde beslenme sonrasında ghrelinin düzeylerinin düşmemesi, kord ghrelinin konsantrasyonlarının ilk üç aydaki kilo alımıyla ilişkili bulunması bu hormonun hayatın erken dönemlerinde yeme davranışını düzenleyerek büyümeyi desteklediğini düşündürmektedir (15-18). Anne sütündeki ghrelinin düzeylerinin ilerleyen laktasyonla beraber değişiklikler göstermesi, son sütte konsantrasyonunun azalması, kolostrumdaki ghrelinin konsantrasyonunun bebeğin vücut kitle indeksiyle (VKİ) ilişkili bulunması anne sütündeki ghrelinin de bebeğin beslenme davranışının düzenlenmesine katkısı olabileceğini düşündürür (12,19,20). Yapılan çalışmalarda preterm doğum yapmış annelerin sütlerinin içeriğinin özellikle de laktasyonun ilk dönemlerinde birçok açıdan term bebeklerin anne sütlerinden farklı olduğu bildirilmiştir (21-23). Literatürde preterm ve term anne sütlerinin ghrelinin düzeylerinin karşılaştırıldığı tek çalışmada postpartum yedinci günden sonra alınan olgun sütler karşılaştırılmış ve iki grup arasında ghrelinin düzeyleri açısından bir farklılık bulunmamıştır (24). Preterm ve term bebeklerin annelerinin kolostrum ve geçiş sütlerindeki ghrelinin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Preterm, geç preterm ve term doğmuş bebeklerin annelerinin sütlerindeki ghrelinin düzeylerinin araştırıldığı çalışmamızda literatürden farklı olarak, preterm doğum yapmış annelerin kolostrum ve geçiş sütleri de çalışılmış ayrıca çoğunlukla anne yanında izlenen ve term doğmuş bebeklere göre daha fazla beslenme sorunu olduğu bilinen geç preterm doğmuş bebeklerin (25) anne sütlerindeki ghrelinin düzeyleri ayrı bir grup olarak incelenmiştir. Bu çalışmada

amacımız preterm, geç preterm ve term doğmuş bebeklerin annelerinin kolostrum, geçiş sütün ve olgun sütünlerdeki ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması ve postpartum ilk bir ay içinde bu düzeylerin değişiminin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anne Sütü

Anne sütü yenidoğan bebeğin büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan tüm besin öğelerini içeren, bebeğin yaşına ve fizyolojik özelliklerine göre içeriği değişen, yaşayan canlı bir besindir. Özellikle 1960’lardan sonra yapılan çalışmalarla anne sütü hakkındaki bilgilerimiz artıkça, anne sütü ve emzirmenin hem bebek hem de anne sağlığı açısından önemi daha iyi anlaşılmıştır. Büyümekte olan organizma için en uygun ve ideal besin kaynağı olmasının yanı sıra bağışıklık sistemi ve nörogelişim üzerindeki etkileri, psikolojik, sosyal ve ekonomik rolü ile anne sütü ile beslenme tüm dünyada bir halk sağlığı stratejisi haline gelmiştir (26).

Ülkemizde de anne sütüyle beslenme desteklenmekte ve bu amaçla 1991 yılından bugüne “Anne Sütünün Teşviki ve Bebek Dostu Sağlık Kuruluşları Programı” sürdürülmektedir. 2008 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre ülkemizde bebeklerin %97’si doğumdan sonra belirli sürelerle emzirilmektedir ve tüm çocuklar için ortalama emzirme süresi 16 ay gibi oldukça uzun bir süredir. Bununla birlikte ek gıdaya çok erken yaşlarda başlandığı ve hayatın ilk ayında sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin oranının %69 olduğu rapor edilmiştir (27).

Anne sütü sağlıklı bebeklerin beslenmesinde ideal bir besin kaynağı olmasının yanı sıra preterm ve hasta bebeklerin beslenmesinde de hem kısa hem

de uzun dönemdeki yararlı etkilerinden dolayı ilk sırayı almaktadır. Preterm bebeklerin anne sütüyle beslenmesinin sepsis ve nekrotizan enterokolit insidansını önemli derecede azalttığı (28-30), uzun dönemdeki nörogelişimlerine olumlu yönde etkisi olduğu (31-33) yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

2.2. Anne Sütünün İçeriği

Anne sütünün en önemli özelliklerinden biri bebeğin gereksinimlerine uygun bir şekilde değişim gösteren dinamik bir yapıda olmasıdır. Anne sütünün içerdiği besin öğelerinin miktarları laktasyon dönemi boyunca (22), emzirmenin başından sonuna (12,35) ve gün içerisindeki emzirme saatine göre değişiklikler gösterir (36-38), annenin diyetinden, çevresel ve genetik faktörlerden etkilenir (39). Ayrıca preterm ve term anne sütlerinin besin öğelerinin miktarlarının da farklı olduğu bilinmektedir (21-23). Bu nedenle anne sütü içeriğinden bahsedilirken sürekli değişen yapısı akılda tutulmalıdır.

2.2.1. Anne Sütünün Laktasyon Süresince Değişimi

Laktogenez, gebeliğin erken dönemlerinde başlayan bazen doğum sonrası da devam eden, farklılaşmamış meme bezi epitelinin süt salgılamaya yönelik geçirdiği tüm değişiklikleri de içeren süt yapımının başlamasına verilen isimdir ve iki evreden oluşur.

Laktogenezin birinci evresi meme bezinin az miktarlarda kazein ve laktoz gibi süt bileşenlerini salgılayabilecek kadar farklılaşması ile başlar. Evre I insanlarda gebeliğın ortalarında başlar ve anne kanında artmış laktoz ve α -laktalbumin düzeylerinin gösterilmesi bunu destekler. Bu dönemde meme bezi süt yapımı için yeteri kadar farklılaşmış olmakla birlikte dolaşımdaki yüksek progesteron ve muhtemelen östrojen düzeylerine bağlı olarak az miktarlarda süt yapımı gerçekleşir. Laktogenezin ikinci evresi ise doğumdan sonraki ilk hafta içinde başlar. Meme bezinin ürettiği sütün miktarının artması ve buna eşlik eden süt içeriğindeki değişiklikler ikinci evrenin başladığına işaret eder (40).

Kolostrum:

Laktogenez birinci evresinin başlamasından doğumdan sonraki ilk beş güne kadar devam eden sürede yapılan süte kolostrum adı verilir. Kolostrumun hacmi, görünümü ve içeriği daha sonra yapılan olgun sütten farklıdır ve yenidoğanın ilk günlerdeki gereksinimlerini karşılaması açısından büyük önem taşımaktadır.

Kolostrum, normal bağırsak florasının oluşmasına katkıda bulunmasının yanı sıra laksatif ve proteolitik etkisiyle mekonyum çıkarılmasını kolaylaştırır. İmmünolojik açıdan önemli olan sekretuvar immünglobulin A (IgA) düzeyi kolostrumda oldukça yüksektir. Ayrıca içerdiği kompleman faktörleri, antikorlar, hücreler (makrofajlar, lenfositler, nötrofiller), laktoperoksidaz, laktoferrin ve lizozim yenidoğan bebeği enfeksiyonlara karşı korur (39). Bunların yanında başta

epidermal büyüme faktörü olmak üzere içerdiği büyüme faktörleri ile immatür bağırsakların olgunlaşmasını düzenler (21,41,42).

Laktoz içeriğinin düşük olması kolostrumun nutrisyonel olmaktan çok immünolojik ve trofik fonksiyonları olduğunu düşündürür. Kolostrumdaki protein, sodyum ve klor konsantrasyonları olgun süte göre daha fazlayken yağ ve laktoz konsantrasyonları daha azdır (43).

Geçiş Sütü:

Doğumdan sonraki ilk hafta içinde anne dolaşımındaki progesteronun düşmesine paralel meme bezi epitelinde meydana gelen değişikliklerle süt yapımı günlük 500 -750 ml hacimlere ulaşır. Meme bezi epitelindeki “tight junction”ların kapanmasıyla sütteki sodyum potasyum oranı azalırken laktoz konsantrasyonu artar ve laktogenezin ikinci evresi başlamış olur. Bu dönemde salgılanan süt “geçiş sütü” olarak adlandırılır ve meme bezlerinin sekretuvar aktivitesinin başladığını göster. Sekretuvar aktivitenin başlaması anneden anneye farklılık göstermekle birlikte genel olarak postpartum birkaç gün içinde gerçekleşir (40,43).

Geçiş sütü içeriği açısından bazı yönlerden kolostruma benzemekle birlikte protein ve mineral içeriği kolostrumdan daha düşük, laktoz, yağ ve toplam kalori içeriği ise daha yüksektir. Geçiş sütü esasında hızla büyüyen bebeğin nutrisyonel ve gelişimsel ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla genellikle postpartum beşinci gün ile ikinci hafta arasındaki hızlandırılmış süt yapımı dönemini temsil eder (44).

Olgun Süt:

Postpartum ikinci haftadan sonra protein ve solüt yük içeriği daha düşük olan olgun süt salınımı gerçekleşir ve dördüncü haftadan sonraki dönemde anne sütünün içeriğinde belirgin değişiklikler gözlenmez (40). Tablo I’de laktasyonun ilerlemesiyle süt içeriğinde oluşan değişiklikler gösterilmiştir.

Tablo I: Laktasyonun farklı evrelerinde anne sütünün makronutrient içeriği

	Kolostrum*	Geçiş sütü*	Olgun süt*
Protein	1,5 – 1,7	0,9	0,8 – 0,9
Protein dışı nitrojen	0,5		0,45
Laktoz	4,1 – 5,8	5,4	6,8
Glukoz	0,2 – 1		0,2 – 0,3
Oligosakkarit	2,4	3 – 4	1,3
Lipid	2 – 3		3 – 5

*(g/100ml)

Anne sütündeki vitamin düzeyleri de laktasyonla değişir. Karotenoid, retinol ve E vitamini düzeyleri laktasyonla beraber azalırken diğerlerinde artış olduğu görülür (45). Laktasyonun ilerlemesiyle birlikte whey proteininin kazeine oranı giderek azalır, κ- kazein anne sütünde postpartum 3 – 4. günden sonra görülmeye başlanır. Sekretuvar IgA düzeyleri kolostrumda yüksekken ilk 14 gün içinde hızla azalır. Protein-dışı nitrojenin toplam miktarı değişmezken, üre-nitrojeninin arttığı ve glukozaminin azaldığı bildirilmiştir (Tablo II). Kolostrumdaki karbohidratın % 27'sinden fazlasını oluşturan oligosakkaritlerin olgun sütteki toplam karbohidrata oranı % 15-16'ya düşer. Kolostrumdan olgun süte geçerken sütteki yağ miktarının artışına yağ globüllerinin boyutlarındaki artış eşlik eder böylelikle fosfolipid ve kolesterolün trigliseride oranı azalır (Tablo III) ve yağ asidi içeriği değişir (Tablo IV) (45).

Tablo II: Kolostrum ve olgun sütteki protein ve protein-dışı nitrojenin miktarları

		Kolostrum*	Olgun süt*
Kazein proteinleri	β-kazein	0,26	0,3 – 0,5
	α-kazein	0,12	0,1 – 0,3
Whey proteinleri	α-laktalbumin	0,36	0,2 – 0,3
	Serum albümin	0,04	0,03
	Laktoferrin	0,35	0,1 – 0,3
	Lizozim		0,05
	sIgA/IgA	0,2	0,05 – 0,1
	IgG	0,034	0,001
	IgM	0,012	0,002
	Protein-dışı nitrojen (N)	48	50
Ure N	12,1	15 – 25	
Kreatin N		3,7	
Kreatinin N		3,5	
Urik asit N	0,5	0,5	
Glukozamin	14,2	4,7	
α- amino N	4,5	13	
Amonyak N	0,2 – 0,8	0,2	

*(g/100 ml)

Tablo III: Kolostrum ve olgun sütün yağ içeriği

	Kolostrum	Olgun sütün
Toplam lipid (sütün hacmine oranı %)	2	3 -5
Fosfolipid (toplam lipide yüzdesi %)	1,1	0,8
Trigliserid (toplam lipide oranı %)	97 – 98	97 – 98
Kolesterol (toplam lipide oranı %)	1,3	0,5

Tablo IV: Kolostrum ve olgun sütün yağ asidi bileşimi

Doymuş YA	*Kolostrum	*Olgun süt	Monoansature YA	*Kolostrum	*Olgun süt	Poliansature YA	*Kolostrum	*Olgun süt
C10:0	0,5	1,1	C14:1n – 9	0,1	0,3	C18:3n – 3	0,8	1,0
C12:0	2,3	4,8	C16:1n – 9	2,1	2,7	C20:3n – 3	0,2	0,1
C14:0	5,3	6,7	C18:1n – 9	34,7	33,0	C20:5n – 3	0,04	0,04
C15:0	0,3	0,3	C20:1n – 9	1,3	0,6	C22:5n – 3	0,2	0,1
C16:0	26,2	21,8	C22:1n – 9	0,3	0,1	C22:6n – 3	0,6	0,2
C17:0	0,4	0,3	C26:1n – 9	0,5	0,1	C18:2n – 6	8,8	10,7
C18:0	7,5	7,5				C18:3n – 6	0,1	0,2
C20:0	0,3	0,2				C20:2n – 6	0,6	0,3
C22:0	0,2	0,1				C20:3n – 6	0,6	0,4
C24:0	0,3	0,1				C20:4n – 6	0,8	0,5
						C22:4n – 6	0,2	0,1
						C22:5n – 6	0,4	0,2

* Değerler % olarak verilmiştir

YA: Yağ asiti

2.2.2. Anne Sütünün Gestasyonel Haftayla Değişimi

Atkinson ve arkadaşlarının (23) 1980’de preterm anne sütünün nitrojen konsantrasyonunun term anne sütünden daha fazla olduğunu göstermeleriyle ilk defa preterm ve term anne sütlerinin içeriklerinin değişiklikler gösterdiği fark edilmiş ve takip eden çalışmalarla preterm anne sütünün protein içeriğinin term anne sütünden daha fazla olduğu desteklenmiştir (22,46). Preterm anne sütündeki protein miktarı tıpkı term anne sütünde olduğu gibi laktasyonla birlikte azalmakta ve yaklaşık 1,8 – 2.4 g/dl arasında değişmektedir (39,46).

Preterm ve term anne sütlerinin yağ miktarının karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Anderson ve arkadaşlarının çalışmasında (47) preterm anne sütündeki yağ miktarının term anne sütündeki yağ miktarlarıyla aynı olduğu belirtilirken bir başka çalışmada preterm anne sütünün daha fazla yağ içerdiği (22), diğer bir çalışmada ise term anne sütünde daha fazla yağ olduğu bildirilmektedir (38).

Son yıllarda 34/0 – 36/6 gebelik haftaları arasında doğan bebekler geç preterm bebekler olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Geç preterm doğmuş bebekler sıklıkla anne yanında term bebekler gibi izlenen, ancak artmış kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite riskine sahip bebeklerdir (48). Literatürde bu bebeklerin anne sütü içeriğinin incelendiği bir çalışma bulunmamakla birlikte Zachariassen ve arkadaşları (49) 28. gebelik haftasından önce doğum yapan annelerin sütlerindeki yağ miktarının 28 – 32. gebelik haftaları arasında doğum yapan annelerin sütlerindeki yağ miktarından daha yüksek olduğunu bildirilmişler

ve prematuritenin derecesinin anne sütündeki yağ miktarı üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada ise 30 – 37. gebelik haftaları arasında doğum yapan anneler ile term doğum yapan annelerin sütlerindeki yağ miktarının benzer olduğu ancak 30. gebelik haftasından önce doğum yapan annelerin sütlerindeki yağ miktarının bu iki gruptan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (50).

Genzel-Boroviczeny ve arkadaşları (51) preterm ve term anne sütünde α -linolenik asid, linoleik asid ve uzun zincirli yağ asitlerinin düzeylerini karşılaştırılmışlar ve iki grup arasında farklılık olmadığını bildirilmişlerdir ancak uzun zincirli yağ asitlerinin preterm anne sütünde daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (52,53). Ayrıca orta-zincirli (C10:0, C12:0 ve C14:0) yağ asitlerinin preterm anne sütünde ilk ay daha fazla olduğu bunun da yağ ve kalsiyum emilimi açısından preterm bebek için bir avantaj oluşturduğu belirtilmektedir (51). Ek olarak preterm anne sütündeki yağ miktarının term anne sütünde olduğu gibi laktasyonla beraber arttığı bilinmektedir (47,50).

Preterm ve term anne sütlerinin laktoz içeriklerinin benzer olduğu gösterilmiş (54), kalsiyum, fosfor, sodyum, klor, magnezyum ve demir düzeylerinin ise preterm sütte daha yüksek olduğu belirtilmiştir (55). Ayrıca preterm kolostrumunun hücre açısından term kolostrumuna göre daha zengin olduğu (6800 hücre/ ml) bilinmektedir (45).

2.2.3. Makronutrientler

Protein

Her biri önemli bir dizi protein ve peptidi oluşturan whey proteinleri ve kazein anne sütünü oluşturan iki temel protein fraksiyonudur. Whey proteininin kazeine oranı laktasyonun başlarında 90:10 iken olgun sütte 60:40 ve ilerleyen dönemlerde de 50:50 olur (45).

Whey proteini kapsamında büyük oranda α -laktalbumin ve laktoferrin olmak üzere sekretuar IgA, lizozim ve serum albumini de dâhil 115 farklı protein bulunduğu gösterilmiştir (56). Bu proteinlerden α -laktalbumin ve serum albumini asıl olarak bebeğin amino asit kaynağını oluştururken diğer proteinlerin besin kaynağı olmaktan çok daha farklı işlevleri vardır (45).

Laktoferrin demir bağlayıcı özelliğiyle çoğalma ve büyüme için demire ihtiyacı olan bakterilere bakteriostatik etki gösterirken, laktoferrinin pepsinle hidrolize edilmesiyle ortaya çıkan laktoferrisin bakteriosid etkilidir (57). Laktoferrin ayrıca antiviral etkinliği, enterositlere bağlanarak demir emilimini kolaylaştırması, hayvan deneylerinde enterositlerin proliferasyonunu artırarak büyüme faktörü gibi davranması ve enterositlerde sitokin salınımına etki ederek immün düzenleyici rolüyle çoklu işlevi olan bir whey proteindir (58). Lizozim bazı bakterilerin hücre duvarındaki proteoglikanları parçalayarak antibakteriyal etkinlik gösterir (59).

Diğer bir whey proteini olan sekretuar IgA iki molekül IgA'nın disulfid bağıyla bağlanmasıyla sentezlenir, IgA'nın aksine proteolitik enzimlere

dayanıklıdır ve sütteki immunglobulinlerin (IgA, IgM, IgG) % 90'nını oluşturur. Bakteri ve virus antijenlerine bağlanarak bu patojenlerin bağırsak mukozasına bağlanmasını engeller. Sütteki diğer immunglobulinler kolayca enzimatik hidrolize uğramakla birlikte kompleman sistemini aktive ederek veya fagositozu artırarak bağışıklık sistemine katkıda bulunurlar (59).

Haptokorin (Vitamin B12 bağlayıcı protein) antibakteriyal etkinliği olan özellikle *Escherichia coli* üzerinde bakterisidal etkisi gösterilmiş bir diğer whey proteinidir (60).

Anne sütündeki kazein fraksiyonu β ve κ kazeinden oluşur. Fosforlanmış amino asitler içeren β -kazein parçalandığında ortaya çıkan kazein fosfopeptidleri kalsiyum emilimini artırırken, opioid peptidler olan kazeinomorfinler de muhtemelen opiat reseptörleri aracılığıyla uyku-uyanıklık siklusunda görev alırlar. Anne sütünde % 40'ı glikozillenmiş olarak bulunan κ -kazein ise başta *Helicobacter pylori* olmak üzere bakterilerin adhezyonunu önler (61). κ -kazeinin içerdiği glikanlar gastrointestinal mukozadaki karbohidratlara benzerlikleriyle mikroorganizmaların bağlanması için suda çözünen hedefler olarak görev yaparlar (59). Ayrıca kazeinden elde edilen peptidlerin motilitenin düzenlenmesinde ve yararlı bakterilerin büyümesinde etkili olduğu düşünülmektedir (45). Tablo II'de kolostrum ve olgun sütteki proteinler ve miktarları özetlenmiştir.

Kazein ve whey proteinlerinin haricinde anne sütününün toplam proteinlerinin %1-3'ünü süt yağı globul membranı proteinleri oluşturur. Laktadherin, butyrophylin, xantine oksidaz ve rotaviruse bağlanarak viral replikasyonu engellediği gösterilen musin bu gruba girer (59,62).

Yukarıda sayılanlar haricinde anne sütünde çok sayıda peptid yapısında enzim, büyüme faktörü ve hormon bulunur.

Karbohidrat

Anne sütünün asıl şekeri olan laktoz makronutrientler içinde konsantrasyonu en az değişkenlik gösterenidir ve olgun sütte kolostruma göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (43,44) (Tablo I).

Anne sütünün diğer önemli karbohidratı da oligosakkaritlerdir. Olgun term anne sütündeki miktarı genetik faktörlere ve laktasyonun evresine bağlı olarak yaklaşık 4-9 g/L civarındadır. Oligosakkaritler nutrisyonel olmayan biyoaktif faktörler arasında sayılır (63). Oligosakkaritlerin indirgen olmayan ucunda fukoz ve sialik asit bulunur. Sialik asitin beyin gelişiminde önemli olduğu, bifidus bakterisinin büyümesini sağladığı ve patojen bakterilerin epitel yüzeyine bağlanmasını önlediği düşünülmektedir. Oligosakkaritlerin bir diğer önemli fonksiyonu osmolaritesi düşük kalori kaynağı oluşturması ve büyük kısmının sindirilmeden bağırsaklarda kalarak suda çözünebilen lifler oluşturmasıdır (45).

Yağ

Anne sütündeki yağ en fazla değişkenlik gösteren makronutrientdir. Yapılan çalışmalarda sütteki yağ miktarının laktasyon dönemi boyunca arttığı, preterm anne sütünde term anne sütüne göre daha fazla olduğu (22,50,53) emzirmenin sonunda salgılanan son-sütün, emzirme başlangıcında salgılanan ön-sütten daha fazla miktarda yağ içerdiği (12,64), sabahları düşük olan yağ

konsantrasyonunun günün ilerleyen saatlerinde arttığı ve gece salgılanan sütte tekrar azaldığı gösterilmiştir (65). Bir çalışmada anne sütü yağ içeriğinin anneler arasında % 25'e varan farklılık gösterdiği bu farklılığın da annenin diyetindeki protein alımıyla açıklanabileceği söylemiştir (66). Anne sütünün enerji yoğunluğu 65-70 kcal/dl olup, bunun %50'si yağlardan sağlanır. Olgun anne sütünün yağ içeriği 3,2 – 3,6 g/dl olarak hesaplanmıştır (43). Laktasyon ilerledikçe sütteki yağ asidi miktarı artarken, fosfolipid ve kolesterol içeriği azalır ve olgun sütteki lipidlerin %98'ini trigliseridler, %0,8'ini fosfolipidler, % 0,5'i de kolesterol oluşturur (53,66-69).

Anne sütü esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve α -linolenik asit ile bunlardan sentezlenen uzun zincirli yağ asitleri olan araşidonik asit (C20:4n-6) ve dokosaheksaenoik asit (C22:6n-3) bakımından iyi bir kaynaktır. Araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit beyin gelişiminde ve hücre membranlarında kullanılan önemli yağ asitleridir (45).

Anne sütünde bulunan palmitik asitin (C16:0) %60'ı trigliseridlerin sn-2 pozisyonunda bulunur ki bu da anne sütüne özel bir durumdur. Trigliseritler hidrolize olurken sn-1 ve sn-3 pozisyonlarından lipoliz gerçekleşir ve geriye kalan sn-2 pozisyonundaki palmitik asit monoasilgliseroller şeklinde bağırsaklardan kolaylıkla emilir. Bu şekilde anne sütündeki yağ Emilimi %90-95'lere çıkar. Ayrıca anne sütünde bulunan safra asiti ile uyarılmış lipaz ("bile salt stimulated lipase") yine yağ Emilimini artıran önemli bir peptiddir (45).

2.2.4. Mikronutrientler

Anne sütündeki A, B1, B2, B6, B12, D vitamini ve iyot miktarının annenin diyetine ve vücut depolarına bağlı değiştiği bilinmektedir. Buna karşın anne sütündeki E vitamini, folat, demir, kalsiyum ve çinko düzeyleri annenin diyetinden etkilenmez (70).

Annenin diyetinden bağımsız olarak anne sütündeki K vitamini düzeylerinin oldukça düşük olduğu bilindiğinden her doğan bebeğe K vitamini verilmesini önerilmektedir. Benzer şekilde anne sütünün, özellikle de güneş görmeyen annelerin sütlerinin, D vitamini içeriği az olduğundan bebeklerin postnatal dönemde D vitamini ile desteklenmesi önerilmektedir (70).

2.2.5. Anne Sütü İle Beslenmenin Sağlık Üzerine Etkileri

Anne sütünün içerdiği bazı öğeler besin maddesi olmaktan öte metabolizmanın fonksiyonlarını düzenleyerek kısa ve uzun vadede sağlık üzerine etkili olmaktadır. Anne sütünde sağlık üzerine olumlu özellikler gösteren bu maddelere biyoaktif faktörler denir. Biyoaktif faktörler ilk kez 1950’de Mellander (71) tarafından tanımlanmış ve süt kazeininden elde edilen peptidlerin bebeklerde kemik kalsifikasyonunu artırdığı bildirilmiştir. Biyoaktif faktörler, biyokimyasal reaksiyonlarda substrat, enzimatik reaksiyonlarda kofaktör veya inhibitör, bağırsaktaki istenmeyen bileşiklerin uzaklaştırılmasında absorbant, faydalı bakteriler için fermentasyon substratı, zararlı bakteri gelişimini önleyici, reaktif ve

toksik kimyasallar için yakalayıcı ajan olarak çeşitli mekanizmalar ile sağlık üzerine olumlu etkiler gösteren gıda bileşenleri olarak tanımlanmıştır. Biyoaktif faktörler başlığı altında toplanan bu maddeler bebeği enfeksiyonlara karşı korur, bağışıklık sisteminin gelişiminde rol alır, büyüme ve gelişmeyi düzenler (72).

Anne sütündeki biyoaktif faktörlerin kaynağı farklılıklar gösterir. Bunların bir kısmı meme bezi epitelinde üretilip salgılanırken bir kısmı anne sütünün içinde taşınan hücreler tarafından yapılır, bir diğer kısım da anne serumundan meme bezi epitelindeki reseptörler aracılığıyla süte geçer. Ayrıca meme bezinde yapılan süt yağ globulünün süte salınmasıyla, süt yağı globul membranında bulunan biyoaktif etkinliği olan çok çeşitli protein ve lipidler de süte karışır (44).

Anne sütünde bulunan laktoferrin, laktazim gibi anne sütü makronutrentleri, anne serumundan süte karışan T lenfosiler, makrofajlar, kök hücreler, başta sekretuar IgA olmak üzere immunglobulinler, çeşitli sitokin ve kemokinler, anne sütündeki oligosakkaritler, glikanlar ve musinler enfeksiyonlara karşı koruyucu etkinlik ve bağışıklık sisteminin gelişiminde görevli bazı biyoaktif faktörlerdir. Ayrıca gastrointestinal sistem, vasküler sistem, sinir sistemi ve endokrin sistem üzerinde çok çeşitli etkileri olan birçok büyüme faktörü ve hormon tanımlanmıştır (44) (Tablo V)

Tablo V: Anne sütündeki başlıca biyoaktif faktörler

Hücreler	Makrofajlar	T hücre hücre aktivasyonu ile enfeksiyonlardan koruyucu etki
	Kök hücreleri	Rejenerasyon ve doku onarımı
İmmün-globulinler	IgA/sIgA	Patojen bağlanması engellenmesi
	IgG	Fagositozun aktivasyonu (IgG1, IgG2, IgG3), antiinflamatuvar, allerjen cevabı (IgG4)
	IgM	Aglütinasyon, kompleman aktivasyonu
Sitokinler	IL 6	Akut faz reaktanı, B hücre aktivasyonu, proinflamatuvar
	IL 7	Timusun maturasyonu
	IL 8	Nötrofil kemotaksisi, proinflamatuvar
	IL 10	Th-1 tip inflamasyonu baskılar, tolerans gelişimi, antikor yapımı
	IFN γ	Proinflamatuvar, Th-1 cevabını uyarır
	TNF α	immün aktivasyonu uyarır
Kemokinler	G-CSF	Bağırsaklarda trofik etkili
	MIF	Makrofajın antipatojen aktivitesini artırır
Sitokin İnhibitörleri	TFRI ve II	TNF α 'nın inhibisyonu, antiinflamatuvar
Büyüme Faktörleri	EGF	Hücre proliferasyonunu ve olgunlaşmasını artırır
	HB-EGF	Hipoksi ve iskemiye bağlı hasardan korur
	VEGF	Anjiogenezi uyarır ve doku onarımında görev alır
	NGF	Nöronların büyümesini ve maturasyonunu artırır
	Eritropoietin	Eritropoez, bağırsak gelişimi
Hormonlar	Calcitonin	Enterik nöronların gelişimi
	Somatostatin	Mide epitelinin büyümesinin düzenlenmesi
Antienfektif	Laktoferrin	Akut faz reaktanı, demir bağlayıcı, antibakterial, antioksidan
	Laktadherin /MFG E8	Antiviral, apoptotik hücrelerin fagositozunu artırarak inflamasyonu önler
Metabolik Hormonlar	Adiponektin	Bebeğin vücut kitle indeksi ve kilosunun azalması, antiinflamatuvar
	Leptin	Enerji metabolizmasında etkili, tokluk
	Ghrelin	Enerji metabolizmasında etkili, açlık
Oligosakkar ve Glikanlar	HMOS	Prebiyotik, patojen bakteri kolonizasyonunu önler, inflamasyonu azaltır
	Gangliosidler	Beyin gelişimi, antienfeksiyöz
	Glikozaminoglikanlar	Antienfeksiyöz
Musinler	MUC1 ve 4	Virus ve bakteri enfeksiyonlarını önler

EGF: Epidermal büyüme faktörü, G-CSF:Granulosit koloni stimule edici faktör, HB-EGF: Heparin-bağlayan epidermal büyüme faktörü, HMOS: insan sütü oligosakkaritleri, IFN: İnterferon, Ig: immünglobulin, IGF: insülin benzeri büyüme faktörü, IL: İnterlökin, MFG: süt yağ globülü, MIF: makrofaj migrasyonu inhibitör faktörü, MUC: Musin, NGF: Nöron büyüme faktörü, TGF: transforming growth faktör, Th1: T helper 1, TNF: tümör nekrosis faktör, TNFR: tümör faktör reseptörü, VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü

Metabolizmanın enerji dengesinde rol oynayan leptin, ghrelin, adiponektin, obestatin, resistin gibi hormonlar da anne sütünde bulunan biyoaktif faktörlerdendir. Bu hormonların gerek bebeğin içinde bulunduğu döneme metabolik etkileri gerekse ileri yaşama etkileri olduğu düşünülmekte ve bu konu gittikçe daha fazla dikkat çekmektedir (9-13).

Anne sütü ile beslenmenin ileri yaşamda çocukluk çağı obezitesinden koruyucu olduğuna ilişkin pekçok veri vardır (2-5,73). Obesiteye olan etkinin doz bağımlı olduğu ve anne sütü ile beslenen her ay obezite prevalansının %4 azaldığı bildirilmiştir (5). Anne sütünde bulunan enerji metabolizmasında etkili leptin, ghrelin, adiponektin gibi hormonların metabolik programlanmada etkili olduğu düşünülmektedir. Anne sütü ve formül mama ile beslenen bebeklerin serum leptin, ghrelin, IGF-I düzeylerinin farklı olması bu hipotezi destekler niteliktedir (74). Bu hormonların yenidoğan döneminde büyüme ve gelişim üzerinde etkili olduğu ve erişkin döneme de yansıyan metabolik etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir (75).

2.3. Ghrelin

Bowers ve arkadaşlarının (76) 1977’de pituitier hücrelerden in vitro büyüme hormonu (GH) (“growth hormone”) salınımını stimule eden met-enkefalin opiyatı türevi sentetik bir peptid analogunu bulmalarıyla başlayan süreç büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) (“Growth Hormone Secretagogues”) adı verilen, küçük sentetik peptidil ve nonpeptidil moleküllerin gelişmesine neden

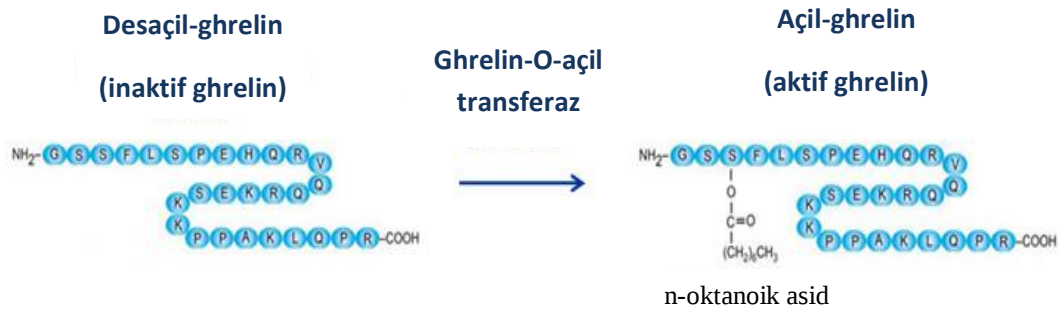
olmuştur. 1996'da GHS'nin büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH) ("Growth Hormone Releasing Hormone") reseptörlerinden farklı bir reseptör üzerinden etki ettiği gösterilmiş ve GHS reseptörü (GHS-R) tanımlanmıştır. Bu şekilde GH sekresyonunun GHRH ve somatostatin olmak üzere başlıca iki peptid tarafından kontrol edildiği düşünülürken, GHS-R'nin tanımlanmasıyla GH sekresyonunda tamamen yeni bir mekanizma bulunmuştur. GHS-R'nin endojen ligantı olan ghrelin ise 1999 yılında Kojima ve arkadaşları (77) tarafından bulunmuş ve peptid yapısındaki bu hormona insan ve hayvanlardaki güçlü GH salgılatıcı etkisinden dolayı Hint-Avrupa dilleri ailesinde büyüme anlamına gelen ""grow"" kelimesinin kökü olan "ghre" ile salgılama anlamına gelen "relın" kelimeleri birleştirilerek "ghrelin" adı verilmiştir. Daha sonra "hunger hormone" (açlık hormonu) olarak da adlandırılmış ve "Ghrelin Hunger Hormone" sözcüklerinin baş harfleri alınarak "G-HH" olarak kısaltılmıştır (78).

2.3.1. Ghrelinin Yapısı

Ghrelin, 28 amino asitten oluşan peptid yapıda bir hormondur. İnsanda ghrelin geni (ob geni) üçüncü kromozomda (3p25-26) bulunur. Ghrelinin prekürsörü pre-pro-ghrelin 117 amino asit içerir. Pre-pro-ghrelin sekrete olmadan önce sitoplazmada enzimatik reaksiyona uğrar. Ana ürün olarak inaktif ghrelin, ikinci ürün olarak da glutamini olmayan 27 amino asitten oluşan des-gln-14-ghrelin meydana gelir. İnaktif ghrelinin N-terminal ucundaki üçüncü aminoasit olan serine n-oktanoik asit eklenmesi aktivitesi açısından önemlidir (Şekil 1).

Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur. İnaktif ghrelin dolaşımdaki total ghrelinin %80-90'ını oluşturmaktadır. İnaktif ghrelin ile aktif ghrelin total ghrelini oluşturur. Total ghrelinin yarı ömrü 27-31 dakika, aktif ghrelinin ise 9-13 dakikadır (79). Aktif ghrelinin iştah ve GH salınımı üzerine; inaktif ghrelinin ise hücre çoğalması ve adipogenezis üzerine etkileri olduğu bildirilmektedir (80).

Şekil 1: Desaçil-ghrelinden (inaktif ghrelin) açıl-ghrelinin (aktif ghrelin) oluşumu



Ghrelin asıl olarak midenin fundus ve korpus mukozasında bulunan oksintik bezlerinin içindeki X/A benzeri hücrelerde sentezlenmektedir. Duedenumdan kalın bağırsaklara doğru gittikçe azalan miktarlarda ghrelin immunreaktif hücrelerin bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca ghrelinin santral sinir sisteminde, paratiroid bezlerde, tükrük bezlerinde, memede, böbrekte, plasentada, over ve testislerde, adrenal bezlerde, pankreasın alfa hücrelerinde, akciğerlerde, nötrofillerde, B ve T lenfositlerde sentezlendiği de gösterilmiştir (81).

GHS-R, G protein bağı reseptör ailesinin bir üyesidir. GHS-R geni 3q26.2 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. GHS-R'nin bilinen iki tane formu vardır. Bunlar GHS reseptör tip1a (GHS-R 1a) ve GHS-R tip1b (GHS-R 1b)'dir. GHS-R 1a fonksiyonel reseptör olup, 7 transmembran bölgesidir. GHS-R 1b ise 5 transmembran bölgesi olup biyolojik olarak inaktiftir. GHS-R 1a çoğunlukla hipofizde, daha düşük seviyelerde de pankreas, dalak, miyokard, tiroid ve adrenal bezde eksprese edilmiştir. GHS-R 1b ekspresyonu ise bağırsak, bukkal mukoza, özefagus, hipofiz, tiroid, lenf düğümü, akciğer, karaciğer, safra kesesi, pankreas, kalp, dalak, testis, prostat, overler, tuba uterina ve plasentada belirlenmiştir (81).

Ghrelin ve reseptörlerinin yaygın doku dağılımının önemi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Tüm bu bilgiler ghrelinin, endokrin ve endokrin olmayan dokularda GHS-R'nin farklı ve kısmen tanımlanmış alt tipleri yoluyla geniş fizyolojik etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

2.3.2. Ghrelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Ghrelinin salgılanması diurnal ve pulsatil özelliktedir. Dolaşımdaki ghrelin 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 Ghrelinin diurnal ritmini aydınlık ve karanlığın etkilediği, kış mevsiminde düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (80).

2.3.2.1 Ghrelinin Hormon Salgılatıcı Etkisi

Ghreltin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşp GH salınımını güçlü bir şekilde uyarır. Vagus siniri kesildiğinde ghreltin verilmesine rağmen GH salınımının azalması ghreltinin GH salgılatıcı özelliğinin vagus siniri ile de ilişkili olduğunu düşündürmektedir (82,83). Birçok çalışmada ghreltinin GH salınımını doz bağımlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (84,85).

Ghreltinin intravenöz uygulanmasının sağlıklı kişilerde adrenokortikotropik hormon, kortizol ve prolaktin seviyelerini arttırdığı görülmüştür (84).

2.3.2.2 Davranışla İlgili Etkileri

Sıçanlarda eksojen ghreltinin uygulanmasının anksiyeteyi artırdığı ve hafızayı olumlu yönde etkilediğı belirtilmiş (86-88), akut ve kronik stres sonrası ise anksiyolitik etkisi olduğu gösterilmiştir (89,90).

2.3.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Nagaya ve arkadaşları (91) tarafından gönüllü insan deneklerine intravenöz ghreltin verildiğinde kalp atım hızı etkilenmeden ortalama kan basıncının düştüğü bildirilmiştir. Wiley ve arkadaşlarının çalışmasında (92)

internal mammarian arterde in vitro endotelin-1 ile oluşturulmuş vasokonstriksiyonu antagonize ettiğini gösterilmiştir. İn vitro endotel hücrelerinin ve kardiyomiyositlerin apoptozisini önlediği bildirilmiştir (93), sol koroner arter ligasyonu yapılarak ventrikül disfonksiyonu yaratılan sıçanlarda ghrelin verilmesiyle kardiyak fonksiyonlarda düzelme olduğu ve kardiyak kaşeksi gelişiminin azaldığı belirtilmiştir (94).

2.3.2.4. Üreme Sistemine Etkileri

Ghrelinin endometriumda birinci trimesterde sitotrofoblast ve daha az oranda da sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlediği ve gebelik ilerledikçe sentezin azaldığı gösterilmiştir (95,96). Hayashida ve arkadaşlarının (97) çalışmasında ise gebe sıçanlara ghrelin verilmesinin yavruların doğum ağırlığını artırdığı ve gebelik süresini uzattığı bildirilmektedir. Embryonik implantasyon konusunda da ghrelin ve GHS'lerin muhtemel endokrin ve parakrin rolleri olabileceği üzerinde durulmaktadır (96) Ghrelin ve GHS-R'lerin testiküler dokuda gösterilmesiyle ghrelinin burada da önemli fonksiyonları olabileceği bildirilmiştir (98).

2.3.2.5. İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Osteoblastların proliferasyonunda ve farklılaşmasında etkili olduğu ve apoptozisini engellediği yönündeki çalışmalar kemik yapımı üzerine pozitif etkili olduğunu düşündürmektedir (99,100).

2.3.2.6. Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Sıçanlarda ghrelinin intravenöz ve intraserebrovasküler yoldan verilmesinin gastrik asit sekresyonunu ve gastrik motiliteyi doza bağlı olarak artırdığı gösterilmiş bu etkinin vagotomi sonrası engellenmesi ile bu fonksiyonların nervus vagus aracılığı ile olduğu düşünülmüştür (101,102).

2.3.2.7. Ghrelinin Beslenme ve İştah Üzerine Etkileri

Ghrelin, santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan oreksijenik (iştah artırıcı) nöropeptidlerden birisidir. Plazma ghrelin seviyesi açlıkta artar ve gıda alımından sonra düşer (103,104). Ghrelinin iştahın düzenlenmesinde etkili olduğu, GH salınımını incelemek üzere sağlıklı bireylere intravenöz ghrelin verildiğinde açlık oluşmasıyla rastlantısal olarak saptanmıştır. Ghrelin gıda alımını stimule eder, metabolizma üzerinde kilo alımını ve yağlanmayı artırıcı etkisi vardır. Sıçanlara intravenöz ve/veya intraserebrovasküler verildiğinde, doza bağlı olarak gıda alımının arttığı

gözlenmiş, GH eksikliği olan sıçanlarda da aynı etkiyi göstermesi ile oreksijenik aktivitesinin GH sinyal yolundan bağımsız olduğu düşünülmüştür (105,106).

Beslenme davranışı, santral sinir sistemindeki özellikle de hipotalamustaki kompleks mekanizmalar ile kontrol edilir. İmmunohistokimya ile hipotalamusun beslenme davranışından sorumlu arkuat nukleusunda, içerisinde ghrelin olan nöronlar gösterilmiş ve bu nöronların direk olarak efferent sinyallerle oreksijenik peptidler olan nöropeptid-Y ve agouti-related peptid eksprese eden nöronları uyardığı ve anoreksijenik bir peptid olan proopimelanokortin içeren nöronları baskıladığı gösterilmiştir (107).

Nöropeptid-Y, agouti-related peptid, oreksin, melanin-containing hormone ve galanin gibi oreksijenik hormonlar intraserebrovasküler yoldan verildiklerinde iştahı artırır ancak periferden verildiklerinde etkisizlerdir. Ghrelin ise sistemik uygulama sonrası iştahı artırıcı etkisi olduğu gösterilen ilk hormondur (80).

İntravenöz veya subkutan verilen ghrelinin hipotalamustaki nöronları uyarak iştahı artırdığı gösterilmiştir. Ghrelinin kan beyin bariyerini geçerek hipotalamusu uyardığı bilinmektedir. Bir diğer indirek yol da ghrelinin vagal afferent sinir uçlarını uyarak nukleus soliterius yoluyla hipotalamusu uyarmasıdır (108).

2.3.2.8. Ghrelinin Büyüme Üzerine Etkileri

Ghrelin 10. gebelik haftasından itibaren fetal mide, duodenum, pankreas ve akciğer dokularında, 20. gebelik haftasından sonra kord kanında bulunmaktadır

(109-112). Fetal dolaşımdaki ghrelinin fetal dokularda sentezlendiği yönündeki çalışmalara ek olarak (109,113) venöz kord kanındaki ghrelin konsantrasyonunun daha fazla bulunduğu çalışmalarda plasentada yapılan ghrelinin fetal dolaşıma katıldığı belirtilmektedir (114,115).

Bazı çalışmalarda term doğan bebeklerde plazma ghrelin seviyesinin antropometrik ölçümler ile negatif ilişki gösterdiği, fakat preterm bebeklerde herhangi bir ilişki olmadığı söylenmektedir (113,116).

Fetal dolaşımdaki ghrelin düzeylerinde gebelik süresince ve doğumda önemli değişiklikler olmadığı, preterm ve term bebeklerin kord kanlarındaki ghrelin düzeylerinin benzer olduğu bildirilmiştir (113,117). Bellone ve arkadaşlarının çalışmasında ise (118) term bebeklerin kord ghrelin düzeylerinin preterm bebeklerden yüksek olduğu gösterilmiştir.

Yapılan araştırmalarda gestasyonel haftasına göre küçük doğan bebeklerin kord kanı ghrelin seviyelerinin gestasyonel haftasına uygun doğan bebeklere göre daha yüksek olduğu ve vücut ağırlığı ve/veya VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (18,115,119). Gestasyonel haftasına göre küçük doğan bebeklerin kord kanlarında ghrelinin yüksek olmasının intrauterin hayattaki beslenme bozukluğunu yansıttığı ve malnutrisyona verilen bir adaptasyon cevabı olduğu düşünülmektedir. Gestasyonel haftasına göre küçük doğan bebeklerde postprandial ghrelinin yüksek bulunmasının, “büyümenin yakalanması” için bir mekanizma olabileceği bildirilmiştir (120). Ayrıca düşük kord ghrelin düzeylerinin ilk üç ayda yavaş kilo alımıyla ilişkili bulunması bu hormonun

hayatın erken döneminde beslenmeyi düzenlediği ve büyümeye etkili olduğunu düşündürmektedir (15).

2.3.3. Anne Sütü ve Ghrelin

İlk defa 2006'da Aydın ve arkadaşları (19) tarafından anne sütünde çalışılan total ghrelinin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki düzeyleri eşdeğer dönemlerde bakılan anne serumuna göre düşük bulunmuş ve postpartum dönemde hem anne serumunda hem de sütte total ghrelinin giderek arttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlarla anne sütündeki ghrelinin anne plazması kaynaklı olabileceği ileri sürülmüştür. Aktif ve total ghrelin düzeylerinin araştırıldığı Aydın ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında (121) hem aktif hem de total ghrelin konsantrasyonlarının laktasyon süresiyle beraber attığı ve anne serumundaki aktif ve total ghrelin düzeylerinin de benzer şekilde yükseldiği bildirirken, bir başka çalışmada anne sütündeki aktif ve total ghrelinin zamanla beraber arttığı, buna karşın anne serumundaki total ghrelin artarken aktif ghrelinin azaldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada anne sütü ghrelin konsantrasyonlarının eş zamanlı alınan serum değerlerine göre yüksek olduğu bu nedenle ghrelinin meme bezi kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak anne sütündeki total ghrelin konsantrasyonlarıyla bebeklerin serum aktif ve total ghrelin konsantrasyonlarının korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (122).

Karataş ve arkadaşlarının (12) çalışmasında ön-süt ve son-sütteki ghrelin düzeyleri karşılaştırılmış ve hem total hem de aktif ghrelinin son sütte azaldığı

gösterilmiştir. Son sütte ghrelinin azalmasının bebeğe tokluk hissini vermede önemli olabileceği düşünülmüştür.

Preterm ve term anne sütlerindeki ghrelin düzeylerinin karşılaştırıldığı Kierson ve arkadaşlarının (24) çalışmasında olgun sütte bakılan ghrelin düzeylerinin preterm ve term anne sütlerinde benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmada anne sütündeki total ghrelin konsantrasyonunun plazma değerlerinden daha yüksek bulunması ve meme bezinde ghrelin mRNA'sının gösterilmesi ile anne sütündeki ghrelinin kaynağının meme bezi olduğu düşünülmüştür.

Pregestasyonel ve gestasyonel diyabeti olan annelerle diyabeti olmayan annelerin kolostrum ve olgun sütlerinde aktif ghrelin konsantrasyonları karşılaştırılmış, diyabeti olan annelerin kolostrumundaki ghrelin konsantrasyonlarının diyabeti olmayan annelerinkinin yarısı kadar olduğu ancak onbeşinci günden sonra alınan olgun sütler karşılaştırıldığında aradaki bu farklılığın kaybolduğu görülmüştür. Aynı çalışmada annenin serum total ghrelin düzeylerinin sütteki total ghrelin düzeylerinden yüksek olduğu bulunmuştur (123). Bir başka çalışmada yine gestasyonel diyabetli anneler ile diyabeti olmayan annelerin süt ve serum ghrelin konsantrasyonları karşılaştırılmış ve gestasyonel diyabetli olan annelerin süt ve serum ghrelin konsantrasyonları diyabeti olmayan annelerinkinden düşük bulunmuştur. Bu farklılığın olgun sütte de devam ettiği ayrıca plazma ghrelin konsantrasyonlarının süttten daha yüksek olduğu bildirilmiştir (124).

Aydın ve arkadaşlarının iki ayrı çalışmasında (19,124) anne sütündeki ghrelin ile annenin VKİ'si arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu

gösterilirken yine Aydın ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında (123) böyle bir korelasyon bulunamamıştır. Dünder ve arkadaşlarının çalışmasında (20) ise kolostrumdaki total ghrelin ile yenidoğanın VKİ'si arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Savino ve arkadaşlarının çalışmasında formül mamalarda ve pastörize olmamış inek sütünde total ghrelin konsantrasyonlarının anne sütünden önemli miktarda fazla olduğu ve formül mama ile beslenen bebeklerin serum ghrelin konsantrasyonlarının da anne sütüyle beslenen bebeklere göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Formül mamalardaki yüksek ghrelin düzeylerinin bu bebeklerin büyüme eğrilerindeki hızlı büyümeden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (125).

Anne sütünün ghrelin düzeylerine bakıldığında çalışmalar arasında çok fazla farklılıklar olduğu dikkati çekmektedir. Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında (19) anne sütündeki total ghrelin düzeyleri 70-135 pg/ml arasında, Kierson ve arkadaşlarının çalışmasında (24) 260-6000 pg/ml, Ilcol ve Hızlı'nın çalışmasında (122) 450-880 pg/ml Aydın ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında (123) 128-571 pg/ml, Dünder ve arkadaşlarının çalışmasında (20) ise 949-9819 pg/ml arasındadır. Bu farklı değerler kullanılan analiz yöntemlerinin farklılığına bağlanmıştır.

2.4. Geç Preterm Bebekler

Preterm doğum Dünya Sağlık Örgütü tarafından 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır. Otuzyedinci gebelik haftasını doldurmadan doğan tüm yenidoğanlar preterm olarak adlandırılırsalar da tanım aralığının genişliği bu bebeklerin yaşayabileceği sorunların farklılığını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Terme yakın doğmuş bebekler daha küçük ve erken doğmuş bebeklere göre daha az riskli olmalarına rağmen son çalışmalar bu bebeklerin zamanında doğmuş bebeklere göre daha fazla hastalık ve ölüm oranına sahip olduklarını düşündürmektedir (25,126,127). Son yıllarda preterm doğumların özellikle de terme yakın doğumların artış göstermesi ile bu bebeklerin problemleri daha fark edilir olmuştur (126) Bu nedenle bu bebekler için yeni bir tanımlama oluşturulmaya çalışılmıştır. Bunun için sınırda term (*near term*), geç preterm (*late preterm*), orta dereceli preterm (*moderately preterm*) ya da hafif preterm (*mildly preterm*) gibi terimler kullanılmış ve 2005 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Kolunun [*“National Institute of Child Health and Human Development”*, (NICHD)] düzenlediği bir panelde 34/0 – 36/6 haftalık doğan bebeklerin geç preterm olarak adlandırılmasına karar verilmiştir. “Geç preterm” terimi “sınırda term” teriminin oluşturabileceği yanlış algılamaları önlemek için özellikle tercih edilmiştir (126).

Fonksiyonel ve gelişimsel olarak zamanında doğmuş bebeklere daha çok benzedikleri için sıklıkla term bebekler gibi izlenen ve taburcu edilen geç preterm bebeklerin term doğan bebeklerle karşılaştırıldığında respiratuar distres sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi, persistan pulmoner hipertansiyon, beslenme problemleri, sarılık, hipoglisemi, sepsis, yeniden hastaneye yatış gibi problemleri daha sık yaşadıkları bilinmektedir (25,127-130). Khashu ve arkadaşları (131) bu bebeklerin zamanında doğmuş bebeklere kıyasla ölüm oranlarında 5,5 kat artış olduğunu bildirilmişlerdir.

Gastrointestinal sistemin maturasyonunun tamamlanmamış olmasına bağlı olarak emme – yutma – nefes almanın uygun bir şekilde koordine edilememesi, oromotor kas güçsüzlüğü, alt ösefagus sfinkter kontrolünün yetersizliği gibi nedenlere eklenen uzun uyku süreleri, yeterli beslenmeyi engelleyen kısa uyanıklık dönemleri bu bebeklerin beslenme problemlerinin asıl nedenleri arasında sayılmaktadır (126, 132-134). Beslenme problemleri yenidoğan döneminde dehidratasyon, kilo kaybı, sarılık, hipoglisemi gibi riskleri beraberinde getirmekte, hastaneye yeniden yatışları artırmaktadır (135,136). Geç preterm doğmuş bebeklerin doğumdan sonraki ilk saat içinde anne memesine verilmesi ve ilk beslenme sonrası kan şekeri kontrolünün yapılması, anne ve bebeğin emzirme konusunda desteklenmesi, taburculuk öncesi ve sonrası beslenmenin yakın takip edilmesi önemlidir (133, 137).

Bu çalışmada preterm, geç pretem ve term anne sütlerindeki ghrelin düzeylerinin postpartum ilk bir ay içindeki seyrinin araştırılması; preterm, geç preterm ve term anne sütlerinin ghrelin düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması ve anne sütündeki ghrelin düzeyleri ile anne ve bebeğin antropometrik ölçümleri arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ağustos 2012 – Nisan 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde doğmuş ve Yenidoğan Yoğun Bakım Bölümünde yatırılarak izleme alınmış bebeklerin anneleri çalışmaya alındı. Çalışmada her bir grupta 20 anne olacak şekilde preterm (gebelik yaşı < 34/0 hafta), geç preterm (gebelik yaşı 34/0 – 36/6 hafta arasında) ve term (gebelik yaşı > 36/6 hafta) doğum yapan toplamda 60 anneden oluşan üç grup oluşturuldu. Preterm doğum sonrası bebeği yoğun bakım ünitesine yatırılan her bir anne için, yoğun bakıma yatırılan ilk geç preterm ve ilk term doğmuş bebeğin annesi çalışmaya alındı. Kronik hastalığı olan ve örneklerin toplanması esnasında ilaç kullanan anneler çalışmaya alınmadı.

Çalışma protokolü için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.06.2012 tarih, 273 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan anneler çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi ve annelerden yazılı onam alındı.

Çalışmaya katılan annelerin yaşları, gebelik öncesi ve doğum öncesi vücut ağırlıkları, boyları, doğum şekli ve gebelik haftaları, prenatal izlemlerinde gestasyonel diyabet ve/veya preeklampsi varlığı kaydedildi. Annelerin gebelikteki kilo kazanımları, gebelik ve doğum öncesi VKİ'leri hesaplandı. Bebeklerin, doğum ağırlıkları, doğum boyları ve doğum ağırlıklarını yakaladıkları günler kaydedildi. Doğumdaki VKİ'leri hesaplandı. Ayrıca ilk ay sadece anne sütü alan

bebeklerin postnatal 28. günde vücut ağırlıkları ve boyları kaydedilerek VKİ'leri hesaplandı.

3.1. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN YAPILMASI

Bebeklerin doğduklarında ve 28 günlük olduklarında vücut ağırlıkları çıplak olarak ve en fazla 10 gram hata payı olan elektronik terazide, boyları da ölçüm cetvelleri ile yatarak değerlendirildi. Bebeklerin yatışları esnasında yapılan günlük vücut ağırlığı takiplerinden doğum ağırlıklarını yakaladıkları günler kaydedildi.

Annelerin gebelik öncesi ve doğum öncesi vücut ağırlıkları ve boyları kayıtlardan öğrenildi.

3.2. SÜT ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Çalışma süresince her bir anneden postpartum üçüncü (kolostrum), yedinci (geçiş sütü) ve 28. (olgun süt) günlerde toplam üç örnek alındı. Annelerden önceden belirlenen günlerde öğle yemeğinden sonra saat 14:00 -16:00 arasında tek göğüslerini kendilerine verilen vakumlu süt pompası ile (Medela Mini Electric) tamamen boşaltmaları, sağılan sütü çalkalayıp karıştırdıktan sonra bir enjektör yardımıyla 4cc süt örneğini kendilerine verilen cam tüpler içine boşaltarak buzdolabında +4 °C derecede saklamaları istendi. Süt örnekleri alındıktan sonraki 12 saat içinde buz aküleri ile laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvara gelen süt örnekleri + 4 °C derecede, 10 dakika, 4000 devir/dk'da

santrifüj edildi. Yüzeydeki yağ tabakası ince bir iğne yardımıyla geçilerek süpernatant alındı. Alınan örnekler ependorf tüplerine konularak analiz edilinceye kadar -80 °C’de dondurularak saklandı.

3.3. GHRELİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Ghrelın düzeylerinin ölçümü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’nda yapıldı. Anne sütündeki total ghrelın düzeyleri “radioimmunoassay” (RIA) yöntemiyle “DIASource ghrelın kiti” (KIPMR90, DIASource ImmunoAssays S.A., Louvain-la-Neuve, Belgium) kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar “gamma counter” da okundu ve ghrelın grafiğinden değerlendirilerek pg/ml cinsinden verildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Gruplar arasında doğum şekli açısından farklılık incelenirken Ki-Kare testi, annelerin yaşları, VKİ’leri, gebelik haftaları ve preterm, geç preterm, term anne sütleri arasındaki farklılık incelenirken Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis H Testi kullanılmıştır. Kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütler arasındaki farklılık incelenirken ise Wilcoxon Sign Testinden yararlanılmıştır. Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması

durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p \geq 0,05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

Değişkenler arası ilişki Spearman Korelasyon katsayısı ile incelenmiş olup, anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kullanılmıştır. $p < 0,05$ olması durumunda değişkenler arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p \geq 0,05$ olması durumunda ise değişkenler arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. İlişkinin derecesi belirlenirken aşağıdaki tablodan faydalanılmıştır.

İlişki katsayısı (r)	İlişkinin gücü
0,00 – 0,25	Çok zayıf
0,26 – 0,49	Zayıf
0,50 – 0,69	Orta
0,70 – 0,89	Yüksek
0,90 – 1,00	Çok yüksek

4. BULGULAR

1 Ağustos 2012 – 30 Nisan 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğum yapan ve bebeği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılarak izlenen 60 anneden postnatal üçüncü, yedinci ve 28. günlerde süt örnekleri toplandı. Anneler, 34. gebelik haftasından önce doğum yapanlar (preterm grup, n=20), 34/0 hafta – 36/6 hafta arası doğum yapanlar (geç preterm grup, n=20) ve 37. gebelik haftasını doldurduktan sonra doğum yapanlar (n=20, term grup) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Toplanan sütlerden iki preterm kolostrum örneği ve iki de geç preterm olgun süt örneği radyoaktif madde tutmaması nedeniyle çalışılmadı. Bu şekilde toplamda 58 kolostrum, 60 geçiş sütü ve 58 olgun süt örneğindeki total ghrelin düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan annelerin ortalama yaşları $29,6 \pm 4,4$ yıl, ortalama gebelik öncesi VKİ'leri $23,5 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ ve ortalama doğum öncesi VKİ'leri $28,6 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı. Preterm, geç preterm ve term doğum yapan anne grupları, anne yaşı, gebelik öncesi ve doğum öncesi VKİ'leri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p \geq 0,05$). Çalışmaya katılan tüm annelerin ortalama gebelik süresi $35,0 \pm 4,0$ hafta olarak hesaplanmış, bu sürenin preterm grup için $30,5 \pm 3,0$ hafta, geç preterm grup için $35,5 \pm 1,0$ hafta ve term grup için $39,0 \pm 1,0$ hafta olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan annelerin demografik bilgileri Tablo VI'da verilmiştir.

Tablo VI: Annelerin demografik özellikleri

	Preterm (n=20)	Geç preterm (n=20)	Term (n=20)	Tüm grup (n=60)	P
Anne yaşı (yıl)*	28,7 ± 4,4 (20,0 – 38,0)	30,4 ± 4,8 (21,0 – 37,0)	29,7 ± 4,1 (21,0 – 37,0)	29,6 ± 4,4 (20,0 – 38,0)	0,445
Annenin gebelik öncesi VKİ (kg/m²)*	22,6 ± 3,7 (14,8 – 27,9)	24,5 ± 4,6 (18,5 – 34,9)	23,3 ± 3,1 (18,7 – 29,0)	23,5 ± 3,9 (14,8 – 34,9)	0,674
Annenin doğum öncesi VKİ (kg/m²)*	27,3 ± 4,0 (19,4 – 32,8)	29,5 ± 5,3 (20,3 – 43,7)	29,0 ± 3,2 (24,0 – 34,2)	28,6 ± 4,3 (19,4 – 43,7)	0,469
Gebelik süresi (hafta)*	30,5 ± 3,0 (24,7 – 33,7)	35,5 ± 1,0 (34,1 – 36,9)	39,0 ± 1,0 (37,0 – 41,0)	35,0 ± 4,0 (24,7 – 41,0)	0,000
*Ortalama ± SS (minimum – maksimum) VKİ: Vücut kitle indeksi					

Çalışmaya katılan annelerin 17'si (% 28,3) normal doğum ile 43'ü (% 71,7) C/S ile doğum yapmıştı. Preterm, geç preterm ve term anne grupları arasında doğum şekli açısından anlamlı farklılık yoktu ($p \geq 0,05$). Annelerin beşinde (%8,3) gestasyonel diyabet, dördünde (%6,7) preeklampsisi hikayesi vardı. Gebeliklerden dokuzu (%15) ikiz gebelikti. Çalışma grubundaki annelerin gebelikleri ile ilgili bilgiler Tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII: Preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin gebeliklerine ait özellikler

		Preterm (n=20)	Geç preterm (n=20)	Term (n=20)	Tüm grup (n=60)	p
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Doğum Şekli	N/D	5 (25,0)	6 (30,0)	6 (30,0)	17 (28,3)	0,921
	C/S	15 (75,0)	14 (70,0)	14 (70,0)	43 (71,7)	
GDM		3 (15,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	5 (8,3)	-
Preeklampsi		3 (15,0)	1 (5,0)	0 (0)	4 (6,7)	-
İkiz gebelik		5 (25,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	9 (15,0)	-

N/D: Normal doğum, C/S: Sezaryen ile doğum, GDM: Gestasyonel diyabet

Anne sütündeki ghrelin değerlerine bakıldığında minimum ve maksimum değerlerin 946,1 ile 7159,6 pg/ml arasında olduğu görülmüştür. Postpartum üçüncü gün (kolostrum) alınan preterm, geç preterm ve term anne sütlerindeki ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p \geq 0,05$). Postpartum yedinci günde alınan geçiş sütleri karşılaştırıldığında yine preterm, geç preterm ve term anne sütlerinin ghrelin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p \geq 0,05$). Benzer şekilde olgun sütlerdeki ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar

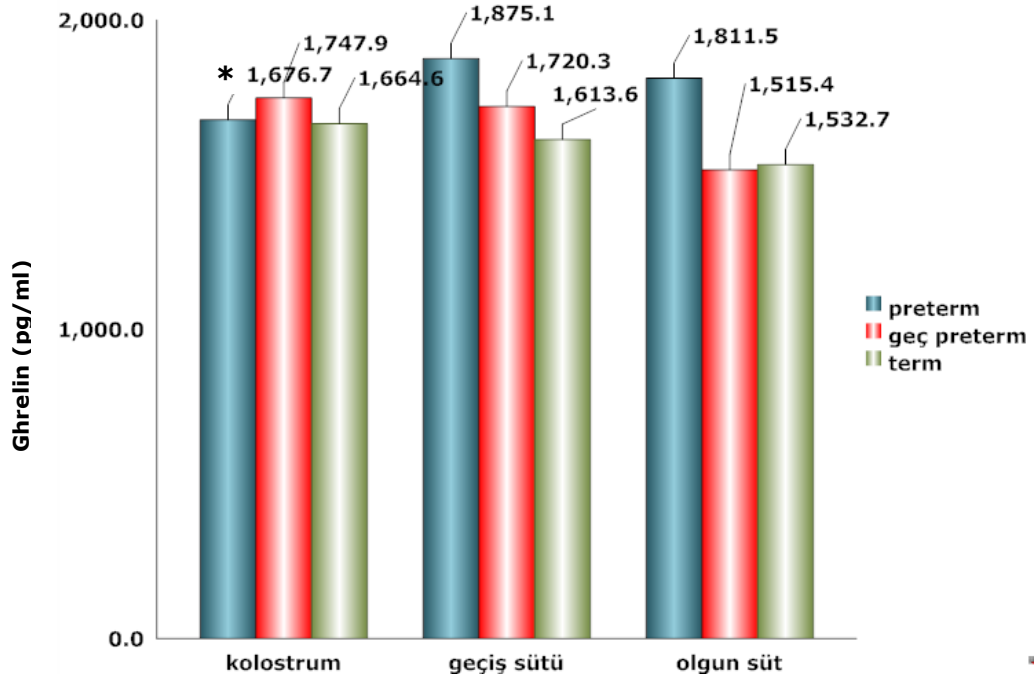
arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p \geq 0,05$) (Tablo VIII). Preterm, geç preterm ve term doğum yapmış annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ortalama ghrelin düzeyleri Şekil 2’de grafikte gösterilmiştir.

Tablo VIII: Preterm, geç preterm ve term annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

	Preterm	Geç preterm	Term	p
Kolostrum* (pg/ml)	1676,7 ± 313,3 (1176,8-2366,5) (n=18)	1747,9 ± 373,1 (1163,3-2685,0) (n=20)	1664,6 ± 322,9 (1303,3-2571,9) (n=20)	0,582
Geçiş sütü* (pg/ml)	1875,1 ± 744,7 (1121,5-4336,6) (n=20)	1720,3 ± 295,7 (1098,5-2193,3) (n=20)	1613,6 ± 371,3 (1043,3-2688,9) (n=20)	0,267
Olgun süt* (pg/ml)	1811,5 ± 1315,4 (946,1-7159,6) (n=20)	1515,4 ± 315,2 (1095,1-2315,9) (n=18)	1532,7 ± 305,0 (1092,8-2153,7) (20)	0,928

*Ortalama ± SS (minimum – maksimum)

Şekil 2: Preterm, geç preterm ve term doğum yapmış annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ortalama ghrelin düzeyleri



Kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri birbirleriyle karşılaştırılarak her bir grup için doğumdan sonraki birinci ayda anne sütündeki ghrelin düzeylerinin seyri incelendi. Preterm doğum yapan annelerden alınan kolostrum ve geçiş sütündeki ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Bununla birlikte preterm doğum yapan annelerin geçiş sütündeki ortalama ghrelin düzeylerinin ($1875,1 \pm 744,7$ pg/ml) kolostrum ve olgun sütlerindeki ortalama ghrelin düzeylerinden (sırasıyla $1676,7 \pm 313,3$ pg/ml ve $1811,5 \pm 1315,4$ pg/ml) daha yüksek olduğu ancak

aradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p \geq 0,05$). Geç preterm doğum yapan annelerden alınan kolostrum ve geçiş sütündeki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p \geq 0,05$). Ancak geç preterm doğum yapan annelerin hem kolostrumundaki ($1747,9 \pm 373,1$ pg/ml) hem de geçiş sütündeki ($1720,3 \pm 295,7$ pg/ml) ghrelin düzeylerinin olgun sütteki ghrelin ($1515,4 \pm 315,2$ pg/ml) düzeylerinden yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo IX). Term doğum yapan annelerden alınan kolostrum ve geçiş sütlerindeki ghrelin düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p \geq 0,05$). Ancak hem kolostrum hem de geçiş sütündeki ghrelin düzeylerinin (sırasıyla $1664,6 \pm 322,9$ pg/ml ve $1613,6 \pm 371,3$ pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber olgun sütteki ghrelin düzeylerinden ($1532,7 \pm 305,0$ pg/ml) yüksek olduğu görüldü ($p \geq 0,05$). Son olarak term/preterm ayrımı yapmadan tüm annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütleri karşılaştırıldı. Kolostrum ($1697,1 \pm 334,4$ pg/ml) ile geçiş sütlerindeki ($1736,3 \pm 512,7$ pg/ml) ghrelin düzeylerinin benzer olduğu ancak hem kolostrumdaki hem de geçiş sütündeki ghrelin düzeylerinin olgun süttten ($1623,5 \pm 810,2$ pg/ml) daha yüksek olduğu ve aralarındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ($p < 0,05$) (Tablo IX).

Tablo IX: Preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kolostrum* (pg/ml)	Geçiş sütü* (pg/ml)	Olgun süt* (pg/ml)
Preterm	1676,7 ± 313,3 (1176,8-2366,5) (n=18)	1875,1 ± 744,7 (1121,5-4336,6) (n=20)	1811,5 ± 1315,4 (946,1-7159,6) (n=20)
Geç preterm	1747,9 ± 373,1 [†] (1163,3-2685,0) (n=20)	1720,3 ± 295,7 ^{††} (1098,5-2193,3) (n=20)	1515,4 ± 315,2 (1095,1-2315,9) (n=18)
Term	1664,6 ± 322,9 (1303,3-2571,9) (n=20)	1613,6 ± 371,3 (1043,3-2688,9) (n=20)	1532,7 ± 305,0 (1092,8-2153,7) (n=20)
Tüm grup	1697,1 ± 334,4 [‡] (1163,3-2685,0) (n=58)	1736,3 ± 512,7 ^{‡‡} (1043,3-4336,6) (60)	1623,5 ± 810,2 (946,1-7159,6) (n=58)

*Ortalama ± SS (minimum ve maksimum)

[†] ile olgun süt, p=0,043

^{††} ile olgun süt, p=0,014

[‡] ile olgun süt, p=0,011

^{‡‡} ile olgun süt, p=0,007

Gebelik haftasının anne sütündeki ghrelin düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için gebelik haftası ile kolostrum ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p \geq 0,05$). Benzer şekilde gebelik haftası ile geçiş sütündeki ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p \geq 0,05$) (Tablo X).

Tablo X: Gebelik haftası ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	n	P	r
Kolostrum – Gebelik haftası	58	0,898	-0,02
Geçiş sütü – Gebelik Haftası	60	0,272	-0,14
Olgun süt – Gebelik Haftası	58	0,926	-0,01

Annelerin gebelik ve doğum öncesi VKİ'leri ve gebelikteki ağırlık kazanımları ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p \geq 0,05$) (Tablo XI).

Tablo XI: Gebelik ve doğum öncesi vücut kitle indeksleri ve gebelikteki ağırlık kazanımları ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	n	p	r
Kolostrum – Gebelik öncesi VKİ*	58	0,084	0,23
Geçiş sütü – Gebelik öncesi VKİ	60	0,864	0,02
Olgun süt – Gebelik öncesi VKİ	58	0,969	0,01
Kolostrum – Doğum öncesi VKİ	58	0,064	0,25
Geçiş sütü – Doğum öncesi VKİ	60	0,322	0,13
Olgun süt – Doğum öncesi VKİ	58	0,686	0,05
Kolostrum – Gebelikteki ağırlık kazanımı	58	0,064	0,25
Geçiş sütü – Gebelikteki ağırlık kazanımı	60	0,322	0,13
Olgun süt – Gebelikteki ağırlık kazanımı	58	0,686	0,05

*VKİ: Vücut kitle indeksi

İkiz gebelikler çıkarıldıktan sonra bebeklerin doğum VKİ'leri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p \geq 0,05$) (Tablo XII).

Tablo XII: Bebeklerin doğum vücut kitle indeksleri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	n	p	r
Kolostrum – Doğum VKİ'si	51	0,077	0,25
Geçiş sütü – Doğum VKİ'si	51	0,598	-0,08
Olgun süt – Doğum VKİ'si	50	0,757	0,05

VKİ: Vücut kitle indeksi

Bebeklerin doğum ağırlıklarını yakaladıkları gün ve postnatal 28. gündeki VKİ'leri ile anne sütündeki ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için ilk ay içinde sadece anne sütü almış tekiz bebekler hesaplama katıldı. Bebeklerin doğum ağırlıklarını yakaladıkları gün ve postnatal 28. gündeki VKİ'leri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p \geq 0,05$) (Tablo XIII).

Tablo XIII: Bebeklerin doğum ağırlıklarını yakaladıkları gün ve postnatal 28. günde ki vücut kitle indeksleri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	n	p	r
Kolostrum – Doğum ağırlığını yakaladığı gün	17	0,785	-0,07
Geçiş sütü – Doğum ağırlığını yakaladığı gün	17	0,111	-0,40
Olgun süt – Doğum ağırlığını yakaladığı gün	16	0,477	-0,19
Kolostrum – 28. gün VKİ*	17	0,855	0,48
Geçiş sütü – 28. gün VKİ	17	0,699	-0,10
Olgun süt – 28. gün VKİ	16	0,520	0,17

*VKİ: Vücut kitle indeksi

5. TARTIŞMA

Epidemiyolojik çalışmaların beslenmenin uzun dönemdeki sağlık üzerine etkilerini ortaya koymasıyla başlayan süreç besinlerle genler arasındaki etkileşimi ve besin öğelerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik yoğun çalışmalar başlatmıştır. Bireylerin fenotiplerinin belirlenmesinde de bu kompleks etkileşimlerin rol aldığı düşünülmektedir (138). Yenidoğan bebeğin ilk nefesi ile başlayan yolcuğunda fenotipinin belirlenmesinde, içinde barındırdığı sayısız biyoaktif moleküllerle, annesinin sütü belki de onun ilk rehberidir. Özellikle de hayata erken başlamış ve buna bağlı olarak birçok sorunla yüz yüze olan preterm bebekler için anne sütünün hem kısa dönemde büyüme üzerine hem de uzun dönemde nörolojik gelişim ve sağlık üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesi preterm bebeklerin beslenmesinde anne sütünü altın standart haline getirmiştir (31-34). Bununla birlikte preterm anne sütünün içeriği daha fazla sorgulanmaya başlanmış ve son yıllarda anne sütünde varlığı gösterilen leptin, ghrelin, adiponektin gibi metabolik denge üzerinde etkileri olan hormonlar dikkat çekmeye başlamıştır.

Açlık uyarısıyla metabolizmanın beslenme davranışını kontrol eden, büyüme hormonu salgılanmasını sağlayan, adipogenezde rolü olan ghrelinin anne sütündeki varlığı ilk defa Aydın ve arkadaşlarının (19) çalışmasında gösterilmiştir. Bunu izleyen çalışmalarda anne sütündeki ghrelin düzeylerine ait farklı sonuçlar bildirilmiştir. Preterm, geç preterm ve term doğum yapmış toplamda 60 anneden alınan kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt örneklerini değerlendirdiğimiz

çalışmamızda anne sütündeki total ghrelin düzeylerinin minimum 946,1 pg/ml ve maksimum 7159,6 pg/ml arasında değiştiği görüldü. Bu değerlerin Aydın ve arkadaşlarının (19) çalışmasındaki kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki total ghrelin ölçümlerine göre oldukça yüksek olduğu bununla birlikte Kierson ve arkadaşlarının (24) olgun sütteki total ghrelin ölçümlerine daha yakın olduğu görüldü. Anne sütündeki ghrelin düzeylerinin literatürdeki çalışmalarda çok farklı sonuçlar vermesinin kullanılan kitlere bağlı olabileceği düşünülmüş, iki farklı firmanın ghrelin radioimmunoassay kitlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sonuçlar arasında 10 kat fark olduğu bildirilmiştir (139). Yukarıda bahsedilen çalışmalarda sırasıyla “Phoenix” ve “Linco” firmalarının kitleri kullanılırken bizim çalışmamızda “DIAsource” firmasının kitleri kullanılmıştır. Diğer taraftan sütün toplanması ve santrifüj aşamasındaki farklılıklar da anne sütündeki ghrelin düzeylerinin çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesinden sorumlu olabilir. Kierson ve arkadaşları (24) yağı alınmamış sütteki ghrelin miktarının, santrifüj edildikten sonra yağı alınmış süttten daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Dündar ve arkadaşlarının (20) çalışmasında yağı alınmamış sütteki ghrelin düzeyleri incelenirken diğer çalışmalarda (11,12,19,121-125) santrifüj sonrası yağı alınmış sütteki ghrelin düzeylerine bakılmıştır. Santrifüj süresinin ve devrinin her çalışmada farklı olmasının da sütteki hormon seviyesini etkileyebileceği akla gelmektedir. Ayrıca çalışmalarda süt örneklerinin 2 – 12 saatlik açlık sonrası (12,19,20,121,123,125) veya yemek sonrası (122) alındığı görülmektedir. Serum ghrelin düzeylerinin açlık döneminde yükseldiği ve beslenme sonrası düştüğü bilinmekle birlikte (80) bunun anne sütündeki ghrelin düzeylerini sağım anında ne

kadar etkileyebileceği konusunda çalışma bulunmamaktadır. Literatürdeki çalışmalarda süt toplanması ve analiz yöntemi konusunda bir standardizasyon olmadığı için anne sütü ghrelin düzeylerinin hangi aralıklarda olması gerektiği konusunda bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada anne sütündeki ghrelin düzeylerinin postpartum birinci aydaki seyrinin değerlendirilmesi planlanmış bunu yaparken de preterm, geç preterm ve term doğum yapan üç grup anne ile çalışılmıştır. Sonuçlara bakıldığında term anne sütündeki total ghrelin değerlerinin kolostrum ve geçiş sütünde olgun süte göre daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında (19) 17 anneden postpartum birinci, yedinci ve 15. günlerde alınan süt örneklerindeki total ghrelin düzeylerinin zamanla yükseldiği ve birinci ve 15. günlerde bakılan total ghrelin düzeylerindeki artışın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Ilcol ve arkadaşlarının çalışmasında (122) term doğum yapmış 16 anneden 0-3; 4-14; ve 15-30. günlerde süt örnekleri alınmış ve hem aktif hem de total ghrelin düzeylerinde laktasyonla beraber istatistiksel açıdan anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Yine Aydın ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında (121) term doğum yapmış 31 anneden postpartum ikinci ve 25. günlerde alınan sütlerde ghrelin düzeylerinin laktasyonla arttığı görülmüş, aktif ghrelindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değilken total ghrelindeki artış anlamlı bulunmuştur. Aynı grubun bir diğer çalışmasında (124) term doğum yapmış 10 anneden alınan süt örneklerinde bu sefer aktif ghrelindeki artışın anlamlı olduğu görülmüş total ghrelin karşılaştırılmamış ancak inaktif ghrelindeki artışın istatistiksel olarak

anlamli olmadığı görülmüştür. Postpartum ilk ay içinde anne sütünde ghrelinin arttığı yönündeki bu çalışmaların aksine yine Aydın ve arkadaşlarının (123) gestasyonel diyabeti olan ve olmayan annelerin sütlerindeki ghrelin düzeylerini araştırdıkları çalışmada kontrol grubundaki term doğum yapmış 14 anneden postpartum ikinci ve 15. gün süt örnekleri alınmış, bu örneklerde bakılan aktif ghrelinin olgun sütte azaldığı görülmüştür. Postpartum birinci ayda anne sütündeki total ghrelin düzeylerinin laktasyonla arttığını gösteren bu çalışmalara karşılık çalışmamız literatürdeki total ghrelin düzeylerinin olgun sütte kolostrum ve geçiş sütüne göre daha az olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda term doğum yapmış annelerin olgun sütlerindeki ghrelin düzeylerinin kolostrum ve geçiş sütlerindeki ghrelin düzeylerinden düşük olması istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte preterm, geç preterm, term ayrımı yapmadan üç grup beraber değerlendirildiğinde olgun sütteki ghrelin düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı hale gelmektedir (kolostrum: $1697,1 \pm 334,4$ pg/ml ve olgun süt: $1623,5 \pm 810,2$ pg/ml, $p=0,011$; geçiş sütü: $1736,3 \pm 512,7$ pg/ml ve olgun süt: $1623,5 \pm 810,2$ pg/ml, $p=0,007$) (Tablo IX). Çalışmamızdaki sonuçların literatürden farklı olması örnek sayısı ile ilgili olabileceği gibi süt toplanmasında belli bir standardizasyonun olmamasının da sonuçları etkileyebileceği akla gelmektedir.

Literatürde preterm ve term bebeklerin anne sütlerindeki ghrelin düzeylerinin karşılaştırıldığı tek çalışmada, Kierson ve arkadaşları (24) 27-32. gebelik haftaları arasında doğum yapan 10 anne ile 37-42. gebelik haftaları arasında doğum yapan 10 anneden postpartum 7-21. günler arasında aldıkları

olgun süt örneklerini karşılaştırmışlar ve preterm ve term olgun anne sütlerinin ghrelin düzeyleri arasında farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde preterm ve term anne sütlerinin karşılaştırıldığı alışmamızda, Kierson ve arkadaşlarından (24) farklı olarak sadece olgun sütteki değil kolostrum ve geçiş sütündeki ghrelin düzeyleri de araştırılmıştır. Bu şekilde preterm anne sütünün postpartum ilk ay içindeki seyrinin de görülmesi planlanmıştır. Ayrıca 34/0 – 36/6 gebelik haftaları arasında doğum yapan anneler ayrı bir grup olarak incelenmiştir. Bu şekilde literatürde geç preterm bebeklerin anne sütlerindeki ghrelin düzeyleri ilk defa gösterilmiştir. Çalışma sonunda preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ghrelin düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı grlmştır ($p \geq 0,05$). Bu Kierson ve arkadaşlarının (24) preterm ve term bebeklerin olgun sütlerini karşılaştırdığı çalışmayı destekler niteliktedir. Literatürden farklı olarak preterm ve geç preterm bebeklerin anne sütündeki ghrelin düzeylerinin postpartum birinci aydaki seyrinin de araştırıldığı çalışmamızda, olgun sütteki ghrelin düzeylerinin preterm annelerin geçiş sütündeki, geç preterm annelerin ise hem kolostrum hem de geçiş sütündeki ghrelin düzeylerinden düşük olduğu bulunmuş ve bu farklılığın geç preterm grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (geç preterm kolostrum: $1747,9 \pm 373,1$ pg/ml ve olgun süt: $1515,4 \pm 315,2$ pg/ml, $p=0,043$; geçiş sütü: $1720,3 \pm 295,7$ pg/ml ve olgun süt: $1515,4 \pm 315,2$ pg/ml, $p=0,014$) (Tablo IX).

Kolostrum/geçiş sütündeki ghrelin düzeyleri ile olgun süttteki ghrelin düzeylerinin arasındaki farklılığın özellikle geç preterm bebeklerin anne

sütlerinde belirgin olması, antropometrik ölçümleriyle term bebeklere benzeyen ancak dehidratasyon ve beslenme güçlüğü nedeniyle daha sık hastaneye yattıkları bilinen (135,136) bu bebeklerin term yaşıtlarına yetişebilmesi için geliştirilmiş kompensatuvar bir mekanizma olabilir. Aynı farklılığın preterm sütlerde çıkmaması ve preterm kolostrumundaki ortalama ghrelin düzeylerinin olgun süttten düşük olması preterm doğum yapan annelerin doğum zamanında laktogenezin erken dönemlerine denk gelmesine bağılı olabilir. Bu şekilde preterm anneler doğumda meme bezlerinin farklılaşmamış / az farklılaşmış olmasına bağılı olarak sütlerindeki ghrelin düzeylerini ilk etapda yeteri kadar artıramamış olabilirler.

Sonuç olarak preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ghrelin düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Gruplar kendi içinde incelendiğinde ise kolostrum (preterm kolostrumu hariç) ve geçiş sütlerindeki ghrelin düzeylerinin olgun süttten daha yüksek olduğu ancak aradaki bu farklılığın sadece geç preterm anne süttünde istatistiksel olarak önem kazandığı görülmüştür. Geç preterm bebeklerin annelerinin kolostrum ve geçiş sütlerindeki ghrelin düzeylerinin olgun sütlerindeki ghrelin düzeylerinden daha yüksek olması bu bebeklerin beslenme problemlerine yönelik bir kompensatuvar mekanizma olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda annelerin gebelik öncesi ve doğum öncesi VKİ'leri ve gebelikteki ağırlık kazanımlarıyla kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı

görülmüştür. Aydın ve arkadaşlarının bir çalışmasında (123) annelerin doğum sonrası VKİ'leri ile sütlerindeki aktif ghrelin düzeyleri arasında ilişki olmadığı belirtilmiş, aynı grubun diğer iki çalışmasında ise (19, 124) pozitif yönde zayıf bir korelesyan olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda anne sütündeki ghrelin düzeyleri ile bebeklerin antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ikiz gebelikler çıkarıldıktan sonra bebeklerin doğumdaki VKİ'leri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri incelenmiş ve aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Literatürde bebeklerin doğumdaki VKİ'leri ile anne sütü ghrelin düzeylerinin değerlendirildiği tek çalışmada (20) yağı alınmamış kolostrumdaki ghrelin düzeyleri ile bebeklerin vücut ağırlığı ve VKİ'leri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Ancak yağı alınmamış sütteki total ghrelin düzeylerinin, yağı alınmış sütteki düzeylerden yüksek olduğu ve sütün krematokriti ile korele olduğu bilinmektedir (24). Bu nedenle ghrelin ölçümlerindeki farklılıkların sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür.

Sadece anne sütü ile beslenen tekiz bebeklerden oluşan alt grup incelendiğinde, bebeklerin doğum ağırlıklarını yakaladıkları gün ve postnatal 28. gün VKİ'leri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasında yine anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Literatürede anne sütü ghrelin düzeyleri ile postnatal birinci ay sonunda bebeklerin antropometrik ölçümlerini değerlendiren benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Cesur ve arkadaşlarının (11) çalışmasında kolostrumdaki ghrelin düzeyleri ile postnatal birinci – dördüncü aylar arasındaki ağırlık kazanımı arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu

bildirmiş ancak birinci aydaki antropometrik ölçümleri ile kolostrum arasındaki ilişkiye bakılmamıştır.

Sonuç olarak anne sütündeki ghrelin düzeyleri ile annenin ve bebeğin antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkinin daha net değerlendirilebilmesi için örneklerin toplanmasında ve ghrelin analizlerinde benzer yöntemlerin kullanıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamız geç preterm doğum yapmış annelerin sütlerini ayrı bir grup olarak inceleyen ve preterm kolostrumunda ghrelin düzeylerini gösteren ilk çalışma olmasıyla anne sütündeki ghrelin düzeyleriyle ilgili yeni bilgiler sunmuştur.

Bu konuda ileride yapılacak araştırmalar için katılımcı anne sayısının daha yüksek tutulması ve ghrelin ölçümlerine birinci aydan sonra bebeklerin antropometrik ölçümleriyle beraber devam edilmesi önerilebilir. Anne sütünde enerji metabolizmasını etkileyen ghrelin ve benzeri hormonların beslenme ve büyüme üzerine etkilerinin anlaşılması için daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın anne sütündeki ghrelinin etkilerinin ortaya konulması ve uzun dönemdeki metabolik etkilerinin anlaşılması için ileride yapılacak çalışmalara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

- Postpartum ilk ay içinde anne sütündeki total ghrelin düzeylerinin minimum 946,1 pg/ml ve maksimum 7159,6 pg/ml arasından değiştiği görüldü.
- Geç preterm doğum yapan annelerin kolostrum ($1747,9 \pm 373,1$ pg/ml) ve geçiş sütlerindeki ($1720,3 \pm 295,7$ pg/ml) ghrelin düzeyleri olgun sütlerindeki ($1515,4 \pm 315,2$ pg/ml) ghrelin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,043$ ve $p=0,014$).
- Gruplar toplu olarak analiz edildiğinde kolostrum ($1697,1 \pm 334,4$ pg/ml) ve geçiş sütlerindeki ($1736,3 \pm 512,7$ pg/ml) ghrelin düzeyleri olgun sütlerdeki ($1623,5 \pm 810,2$ pg/ml) ghrelin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,007$).
- Term doğum yapan annelerin kolostrum ($1664,6 \pm 322,9$ pg/ml) ve geçiş sütlerindeki ($1613,6 \pm 371,3$ pg/ml) ghrelin düzeyleri olgun sütlerindeki ($1532,7 \pm 305,0$ pg/ml) ghrelin düzeyinden yüksek olmakla beraber aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p \geq 0,05$).
- Preterm doğum yapan annelerin geçiş sütlerindeki ($1875,1 \pm 744,7$ pg/ml) ghrelin düzeyleri kolostrum ve olgun sütlerindeki (sırasıyla $1676,7 \pm 313,3$ pg/ml ve $1811,5 \pm 1315,4$ pg/ml) ghrelin düzeyinden yüksek olmakla beraber aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p \geq 0,05$).
- Preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin kolostrumlarındaki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p \geq 0,05$).

- Preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin geçiş sütlerindeki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p \geq 0,05$).
- Preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin olgun sütlerindeki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p \geq 0,05$).
- Annelerin gebelik ve doğum öncesi VKİ'leri ve gebelikteki ağırlık kazanımıyla kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p \geq 0,05$).
- Bebeklerin doğumdaki VKİ'leri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p \geq 0,05$).
- Bebeklerin doğum ağırlıklarını yakaladıkları gün ve postnatal 28. gün VKİ'leri ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p \geq 0,05$).
- Gebelik haftası ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990; 301:1111.
2. Kramer MS. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr* 1981; 98: 883–887.
3. Armstrong J, Reilly JJ; Child Health Information Team. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet* 2002; 359:2003-2004.
4. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005; 115:1367-1377.
5. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plageman A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 162:397–403
6. Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, Martin RM, Davey Smith G, Cook DG, et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:305-314.
7. Martin RM, Ness AR, Gunnell D, Emmett P, Davey Smith G; ALSPAC Study Team. Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation.* 2004; 109:1259-1266.
8. Schack-Nielsen L, Michaelsen KF. Breast feeding and future health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006; 9:289-296.

- 9 Dundar NO, Anal O, Dundar B, Ozkan H, Caliskan S, Buyukgebiz A. Longitudinal investigation of the relationship between breast milk leptin levels and growth in breast-fed infants. *JPEM* 2005; 18:181–187.
10. Bouret SG, Simerly RB. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clin Genet* 2006; 70:295–301.
11. Cesur G, F Ozguner, Yilmaz N, Dundar B. The relationship between ghrelin and adiponectin levels in breast milk and infant serum and growth of infants during early postnatal life *J Physiol Sci* 2012; 62:185-190.
12. Karatas Z, Aydogdu SD, Dinleyici EC, Colak O, Dogruel N. Breastmilk ghrelin, lepin and fat levels changing foremilk to hindmilk: is that important for self-control of feeding? *Eur J Pediatr* 2011; 170:1273-1280.
13. Savino F, Fissore MF, Liguori SA, Oggero R. Can hormones contained in mothers' milk account for the beneficial effect of breast-feeding on obesity in children? *Clin Endocrinol* 2009; 71:757-765.
14. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem* 2012; 151:119-128.
15. James RJA, Drewett RF, Cheetham TD. Low cord ghrelin levels in term infants are associated with slow weight gain over the first 3 months of life. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89:3847-3850.
16. Bellone S, Baldelli R, Radetti G, Rapa A, Vivenza D, Petri A, et al. Ghrelin secretion in preterm neonates progressively increases and is refractory to the inhibitory effect of food intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1929-1933.

17. Chiesa C, Osborn JF, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapillati E, et al. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? Clin Chem. 2008; 54:550-558.
18. Onal EE, Cinaz P, Atalay Y, Turkyılmaz C, Bideci A, Akturk A, et al. Umbilical cord ghrelin concentrations in small- and appropriate-for-gestational age newborn infants: relationship to anthropometric markers. J Endocrinol 2004; 180:267-271.
19. Aydin S, Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. Peptides 2006; 27:878-882.
20. Dunder NO, Dunder B, Cesur G, Yılmaz N, Sutcu R, Ozguner F. Ghrelin and adiponectin levels in colostrum, cord blood and maternal serum. Pediatr Int 2010; 52:622-625.
21. Castellote C, Casillas R, Ramirez-Santana C, Perez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG, et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. J Nutr 2011; 141:1181-1187.
22. Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. Clin Nutr 2011; 30:215-220.
23. Atkinson SA, Anderson GH, Bryan MH. Human milk: comparison of the nitrogen composition in milk from mothers of premature and full-term infants. Am J Clin Nutr 1980; 33:811-815.

24. 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.
25. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-Preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120:1390-1401.
26. Eildeman AI, Schanler RJ, Johnston M, Landers S, Noble R, Szucs K, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129: e827-e841.
27. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008. Hacettepe Üniversitesi. Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara Türkiye.
28. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Technol Assess* 2007; 153:1-186.
29. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawogger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010; 156:562-567.
30. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:66-71.
31. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright KL, Langer JC, et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the

developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006; 118:e115-e123.

32. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007; 120:e953-e959.

33. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res*. 2010; 67:357-362.

34. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition—implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005; 25(suppl 2):2–6.

35. Valentine CJ, Hurst NM, Schanler RJ. Hindmilk improves weight gain in low-birth-weight infants fed human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:474-477.

36. Weber A, Loui A, Jochum F, Bühner C, Obladen M. Breastmilk from mothers of very low birth weight infants: variability in fat and protein content. *Acta Paediatr* 2001; 90:772-775.

37. Brown KH, Black RE, Robertson AD, Akhtar NA, Ahmed G, Becker S, et al. Clinical and field studies of human lactation: methodological considerations. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:745-756.

38. Kociszewska-Najman B, Borek-Dzieciol B, Szpotanska-Sikorska M, Wilkos E, Pietrzak B, Wielgos M. The creatocrit, fat and energy concentration in

human milk produced by mothers of preterm and term infants. *Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:1599-1602.

39. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the medical profession*. 7th ed. Missouri: Mosby; 2011.

40. Neville MC, Morton J, Umemura S. Lactogenesis. The transition from pregnancy to lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:35-52.

41. Hassiotou F, Hepworth AR, Metzger P, Lai CT, Trengove N, Hartmann PE, et al. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. *Clin Trans Immunol* 2013 In press

42. Ferrer PR, Baroni A, Sambucetti M, Lopez NE, Cernadas JMC. Lactoferrin levels in term and preterm milk. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:370-373.

43. Allen JC, Keller RP, Archer P, Neville MC. Studies in human lactation: milk composition and daily secretion rates of macronutrients in the first year of lactation. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:69-80.

44. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition. Nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60:49-74.

45. Darragh, A., & Lonnerdal, B. (2011). Human milk. In J. W. Fuquay, P. F. Fox, & P. L. H. McSweeney (Eds.) (2nd ed.). *Encyclopedia of dairy sciences*, Vol. 3 (pp.581-590) San Diego, CA, USA: Academic Press.

46. Gross SJ, Geller J, Tomarelli RM. Composition of breast milk from mothers of preterm infants. *Pediatrics* 1981; 68:490-493.

47. Anderson DM, Williams FH, Merkatz RB, Schulman PK, Kerr DS, Pittard WB. Length of gestation and nutritional composition of human milk. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:810-814.
48. Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006; 30: 2- 7.
49. Zachariassen G, Fenger-Gron J, Hviid MV, Halken S. The content of macronutrients in milk from mothers of very preterm infants is highly variable. *Dan Med J* 2013;60:A4631.
50. Moltó-Puigmartí C, Castellotea AI, Carbonell-Estrany X, López-Sabater MC. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants. *Clin Nutr* 2011; 30:116-123.
51. Genzel-Boroviczeny O, Wahle J, Koletzko B. Fatty acid composition of human milk during the 1st month after term and preterm delivery. *Eur J Pediatr* 1997; 156:142-147.
52. Kovács A, Funke S, Marosvölgyi T, Burus I, Decsi T. Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:454-9.
53. Bitman J, Wood L, Hamosh P, Mehta R. Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *J Clin Nutr* 1983; 38:300-312

54. Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Pædiatr* 2005; 94: 1176–1181.
55. Tudehope DI. Human milk and nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr* 2013; 162(Suppl):17-25.
56. Liao Y, Alvarado R, Phinney B, Lönnerdal B. Proteomic characterization of human milk whey proteins during a twelve-month lactation period. *J Proteome Res* 2011; 10:1746–1754.
57. Wakabayashi H, Yamauchi K, Takase M. Inhibitory effects of bovine lactoferrin and lactoferricin on *Enterobacter sakazakii*. *Biocontrol Sci* 2008; 13:29-32.
58. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2013; 77(Suppl):1537-1543.
59. Lönnerdal B. Bioactive proteins in breast milk. *J Pediatr Child Health* 2013; 49(Suppl. 1):1-7.
60. Adkins Y, Lönnerdal B. Potential host-defense role of a human milk vitamin B-12 binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breastfed infants, as assessed with porcine haptocorrin in vitro. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1234-1240.
61. Strömqvist M, Falk P, Bergström S, Lönnerdal B, Staffan N, Olle H. Human milk k-casein and inhibition of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2593-2594.

62. Yolken RH, Peterson JA, Vonderfecht SL, Fouts ET, Midthun K, Newburg DS. Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J Clin Invest* 1992; 90:1984-1991.
63. Chaturvedi P, Warren CD, Altaye M, Morrow AL, Ruiz-Palacios G, Pickering LK. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiol* 2001; 11:365-372.
64. Mitoulas LR, Kent JC, Cox DB, Owens RA, Sherriff JL, Hartmann PE. Br J Variation in fat, lactose and protein in human milk over 24 hour and throughout the first year of lactogenesis. *Nutr* 2002; 88:29-37.
65. Kent JC, Mitoulas LR. Volume and frequency of breastfeedings and fat content of breast milk throughout the day. *Pediatrics* 2006; 117:e387-e395.
66. 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 months of lactation: the DARLING study. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:457-465.
67. Harzer G, Haug M, Dieterich I, Gentner PR. Changing patterns of human milk lipids in the course of lactation and during the day. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:612-621.
68. Dunstan JA, Roper J, Mitoulas L, Hartmann E, Simmer K, Prescott SL. The effect of supplementation with fish oil during pregnancy on breast milk, immunoglobulin A, soluble CD14, cytokine levels and fatty acid composition. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1237-1242.
69. Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids* 1999; 34:1243-1271.

70. Valentine JC, Wagner CL. Nutritional management of the breastfeeding dyad. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60:261-274.
71. Mellander O. The physiological importance of the casein phosphopeptide calcium salts. II. Peroral calcium dosage of infants. *Acta Soc Med Uppsala* 1950; 55:247-255
72. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:69-86.
73. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity - a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1247–1256.
74. Savino F, Liguori SA. Update on breast milk hormones: leptin ghrelin and adiponectin. *Clin Nutr* 2008; 27:42-47.
75. Miralles O, Sanchez J, Palou A, Pico C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity* 2006; 14:1371–1377.
76. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1980; 106:663-667.
77. 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.
78. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992.

79. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, et al. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 447-455.
80. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100:398-410.
81. Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25:426–457.
82. Al-Massadi O, Trujillo ML, Señaris R, Pardo M, Castelao C, Casanueva C, et al. The vagus nerve as a regulator of growth hormone secretion. *Regul Pept* 2011; 166: 3–8.
83. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123:1120-1128.
84. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4908-4911.
85. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440:235-254.
86. Li E, Chung H, Kim Y, Kim DH, Ryu JH, Sato T, et al. Ghrelin directly stimulates adult hippocampal neurogenesis: implications for learning and memory. *Endocr J* 2013; 60:781-789.

87. Carlini VP, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, de Barioglio SR. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 313:635-641.
88. Hansson C, Haage D, Taube M, et al. Central administration of ghrelin alters emotional responses in rats: behavioural, electrophysiological and molecular evidence. *Neuroscience*. 2011;180:201-211
89. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. 2008; 11:752-753.
90. Spencer S, Xu L, Clarke AM, Lemus M, Reichhenbach A, Geenen B, et al. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. *Biol Psychiatry* 2012; 72:457-465.
91. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001;280:R1483-R1487.
92. Wiley K, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1 *Br J Pharmacol*. 2002; 136:1146-1152.
93. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002; 159:1029 –1037.

94. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001; 104:1430-1435.
95. Gualillo O, Caminos E, Blanco M. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142:788-794.
96. Tanaka K, Minoura H, Isobe T, Yonaha H, Kawato H, Wang DF, et al. Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2335–2340.
97. Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Kojima M, et al. Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *J Endocrinol* 2002; 173:239–245.
98. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin NK, Herington AC, Morales C, et al. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89:400-409.
99. Kim SW, Her SJ, Park SJ, Kim D, Park KS, Lee HK, et al. Ghrelin stimulates proliferation and differentiation and inhibits apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone* 2005; 37:359-369.
100. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 2005; 20:790-798

101. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276:905-908.
102. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280:904-907.
103. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50:1714-1719.
104. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908-913.
105. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409:194-198.
106. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50:227-232.
107. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85:495-522.
108. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem* 2012; 151:119-128.

109. Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS, Ronzoni S, Nobile De Santis MS, Cetin I, et al. Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:111-116.
110. Hasselby JP, Maroun LL, Federspiel BH, Vainer B. Ghrelin in the fetal pancreas - a digital quantitation study. *APMIS* 2012; 120:157-166.
111. Volante M, Fulcheri E, Allia E, Cerrato M, Pucci A, Pappoti M. Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *J Histochem Cytochem* 2002; 50:1013-1021.
112. Mitrovic O, Micic M, Radenkovic G, Vignjevic S, Dikic D, Budec M, et al. Endocrine cells in human fetal corpus of stomach: appearance, distribution, and density. *J Gastroenterol* 2012; 47:1212-1220.
113. 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* 2005; 63:217-222.
114. Yokota I, Kitamura S, Hosoda H, Kotani Y, Kangawa K. Concentration of the n-octanoylated active form of ghrelin in fetal and neonatal circulation. *Endocrine J* 2005; 52:271-276.
115. Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, Kotani Y, Matsuda J, Naito E, et al. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88:5473-5477.
116. Guillen-Soriano L, Barrios V, Chowen J, Sanchez I, Vila S, Quero 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

117. Imam SS, Kandil ME, Shoman M, Baker SI, Bahier R. Umbilical cord ghrelin in term and preterm newborns and its relation to metabolic hormones and anthropometric measures. *Pak J Biol Sci* 2009; 12:1548-1555.
118. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Vercellotti A, Petri A Radetti G, et al. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol* 2004; 60:613-617.
119. Martos-Moreno GA, Barrios V, Saenz de Pipaon M, Pozo J, Dorronsoro I, Martinez-Biarge, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF-1 and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:381-389.
120. Iniguez G, Ong K, Pena V, Avila A, Dunger D, Mericq V. Fasting and post-glucose ghrelin levels in SGA infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87:5830-5833.
121. Aydin S, Ozkan Y, Erman F, Gurates B, Kilic N, Colak R, et al. Presence of obestatin in breast milk: Relationship among obestatin, ghrelin and leptin in lactating women. *Nutrition* 2008; 24:689-693.
122. Ilcol YO, Hızlı B. Active and total ghrelin concentrations increase in breast milk in lactation. *Acta Paediatr* 2007; 96:1632-1633.
123. Aydin S, Geckil H, Karatas F, Donder E, Kumru S, Kavak EC, et al. Milk and blood ghrelin levels in diabetics. *Nutrition* 2007; 807-811.
124. Aydin S. The presence of peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels n patients with gestational diabetes mellitus. *Peptide* 2010; 31:2236-2240.

125. Savino F, Petrucci E, Lupica MM, Nanni GE, Oggero R. Assay of ghrelin concentration in infant formulas and breast milk. *World J Gastroenterol* 2011; 17:1971-1975.
126. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: A summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development Pediatrics 2006; 118:1207–1214.
127. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants *Pediatrics* 2004; 114:372–376
128. Raju TN. The problem of late-preterm (near-term) births: a workshop summary. *Pediatr Res* 2006; 60: 775–776.
129. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA, et al. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F238–244.
130. Bird MT, Bronstein JM, Hall RW, Lowery CL, Nugent R, Mays GP. Late preterm infants: Birth outcomes and health care utilization in the first year. *Pediatrics* 2010; 126:e311-319.
131. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 109-113.
132. Neu J. Gastrointestinal Maturation and Feeding. *Semin Perinatol*. 2006; 30:77–80.

133. Meier PP, Furman LM, Degenhardt M. Increased Lactation Risk for Late Preterm Infants and Mothers: Evidence and Management Strategies to Protect Breastfeeding. *J Midwifery Womens Health* 2007; 52:579–587.
134. Ludwig SM. Oral feeding and the late preterm infant. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2007; 7:72-75.
135. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Carpenter DM. Rehospitalization in the first week after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1999;104:e2
136. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol* 2006; 30:61-68.
137. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011; 127:575-579.
138. Cortesey-Theulaz I, den Dunnen JT, Ferre P, Geurts JMW, Muller M, van Belzen N, et al. Nutrigenomics: the impact of biomics technology on nutrition research. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 355-365.
139. Groschi M, UHr M, Karus T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. *Clin Chem* 2004; 50:457-458.

8. ÖZET

Preterm, Geç Preterm ve Term Bebeklerin, Kolostrum, Geçiş ve Olgun Anne Sütlerinde Ghrelin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Bu çalışma preterm, geç preterm ve term doğumun anne sütündeki ghrelin düzeyleri üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla her bir grupta 20 anne olacak şekilde preterm (<34/0 hafta), geç preterm (34/0 – 36/6 hafta) ve term (> 36/6 hafta) doğum yapan annelerden üç grup oluşturuldu. Her anneden postpartum 3. (kolostrum), 7. (geçiş sütü) ve 28. (olgun süt) günlerde alınan süt örneklerindeki ghrelin düzeylerine radioimmunoassay yöntemi kullanılarak bakıldı.

Çalışma sonunda anne sütlerindeki ghrelin düzeylerine bakıldığında minimum ve maksimum değerlerin 946,1 – 7159,6 pg/ml arasında değiştiği görüldü. Kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütteki ghrelin düzeyleri gruplar arasında birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Her grup kendi içinde değerlendirildiğinde, geç preterm ve term kolostrumundaki ve preterm, geç preterm, term geçiş sütündeki ghrelin düzeylerinin olgun sütlerdeki ghrelin düzeylerinden yüksek olduğu ancak bu farklılığın sadece geç preterm grupta istatistiksel açıdan önem kazandığı görüldü (kolostrum: $1747,9 \pm 373,1$ pg/ml ve olgun süt: $1515,4 \pm 315,2$ pg/ml, $p=0,043$; geçiş sütü $1720,3 \pm 295,7$ pg/ml ve olgun süt: $1515,4 \pm 315,2$ pg/ml $p=0,014$).

Sonuç olarak çalışmamızda, preterm, geç preterm ve term doğum yapan annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki ghrelin düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermediği ve tüm gruplarda olgun sütteki ghrelin düzeylerinin azaldığı ancak bu azalmanın sadece geç preterm grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Bu çalışma preterm, geç preterm ve term anne sütlerindeki ghrelin düzeylerinin postpartum ilk ay içindeki seyrinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca preterm kolostrumunda ve geçiş sütünde ghrelin düzeylerinin çalışıldığı ve geç preterm anne sütlerinin ayrı bir grup olarak incelendiği literatürdeki ilk çalışmadır. Geç preterm doğum yapan annelerin kolostrum ve geçiş sütündeki ghrelin düzeylerinin olgun sütteki ghrelin düzeyinden yüksek bulunmuş olması, bu bebeklerin yaşitlarını yakalamaları için geliştirilmiş bir kompanzasyon mekanizmasının varolabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın, anne sütündeki ghrelinin etkilerinin ortaya konulması ve özellikle uzun dönemdeki metabolik etkilerinin anlaşılması için ileride yapılacak çalışmalara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preterm, geç preterm, anne sütü, ghrelin

9. SUMMARY

Comparison of Ghrelin Levels in Colostrum, Transitional and Mature Milk from Mothers after Preterm, Late Preterm and Term Deliveries.

The aim of this study is to identify the effect of preterm, late preterm and term gestation on breast milk content of ghrelin. For this purpose we collected breast milk samples of colostrum (3rd day), transitional milk (7th day) and mature milk (28th day) from mothers after preterm (< 34/0 weeks), late preterm (34/0-36/6 weeks) and term (>36/6 weeks) deliveries. A total of 60 mothers were enrolled to the study and there were 20 mothers in each group. Milk ghrelin levels were determined by radioimmunoassay method.

We found that milk ghrelin concentrations range between 946,1 – 7159,6 pg/ml. No significant differences could be found when the ghrelin levels in colostrum, transitional milk and mature milk were compared between the groups. However when the ghrelin levels of colostrum, transitional milk and mature milk were compared with each other within the groups, we showed that the levels in late preterm and term colostrum and preterm, late preterm and term transitional milk were higher than that of the mature milk. Whereas the difference was statistically significant only in the late preterm group (colostrum: $1747,9 \pm 373,1$ pg/ml, mature milk: $1515,4 \pm 315,2$, $p=0,043$; transitional milk: $1720,3 \pm 295,7$ pg/ml, mature milk: $1515,4 \pm 315,2$ $p=0,014$)

In conclusion we showed that there were no difference in ghrelin levels of colostrum, transitional milk and mature milk of mothers who delivered preterm, late preterm and term infants. Additionally we showed that the ghrelin levels were decreased in mature milk in all groups whereas the difference was statistically significant only in the late preterm group.

Our study is the first one to compare the course of ghrelin levels in preterm, late preterm and term milk in the postpartum first month. Additionally for the first time, late preterm milk is studied as a different group and levels of ghrelin in preterm colostrum and transitional milk are investigated. The founding that the ghrelin levels of colostrum and transitional milk were higher than that of mature milk in late preterm mothers, arises a thought of a possible existence of a compensatory mechanism for late preterm babies to catch-up with their peers. To determine the exact roles of ghrelin in breast milk and its potetial long term impact on appetite regulation and metabolism, this study is believed to be contributive to future studies.

Key words: Preterm, late preterm, breast milk, ghrelin

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ebru
Soyadı: Kazancı
Doğum yeri ve tarihi: Mersin, 20.03.1975

Eğitimi:

2009 – 2013: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

2000 – 2005: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Eğitimi

1993 – 1999: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

1986 – 1993: Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

Yabancı Dili İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler/Olgu Sunumları

- Tekşam Ö, Mercan YE, **Kazancı E**, Yiğit Ş. Bir yenidoğanda anti-E antikorlarına bağlı olarak gelişen hemolitik hastalık. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48:239-241.

Uluslararası Dergilerde Yayınlanan Orijinal Makaleler/Olgu Sunumları

- Altuntas N, Yenicesu I, Himmetoglu A, Kulali F, **Kazancı E**, Unal S, Aktas S, Hirfanoglu I, Onal E, Turkyılmaz C, Ergenekeon E, Atalay Y. The risk assessment study for hemolytic disease of the fetus and newborn in a University Hospital in Turkey. Transfus Apher Sci 2013; 48:377-380.
- Altuntas N, Beken S, Kulali F, **Kazancı E**, Unal S, Turan O, Hirfanoglu IM, Onal E, Turkyılmaz C, Koc E, Atalay Y, Ergenekon E. Prevalence of iron deficiency at the first age of the infants hospitalized in neonatal period. Transfus Apher Sci 2012; 47:85-89.

- Gucuyener K, Beken S, Ergenekon E, Soysal S, Hirfanoglu I, Turan O, Unal S, Altuntas N, **Kazanci E**, Kulali F, Koc E, Turkyılmaz C, Onal E, Atalay Y. Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling. *Brain Dev* 2012; 34:280-286.
- **Kazanci E**, Kolsal E, Ergenekon E, Vural O, Gucuyener K. Long-term monitoring of a critically ill preterm infant with two-channel amplitude integrated electroencephalography. *Neuropediatrics* 2011; 42:237-239.
- **Kazanci E**, Karagöz T, Tekinalp G, Ozkutlu G, Yurdakök M, Yiğit S, Korkmaz A. Myocardial performance index by tissue Doppler in bronchopulmonary dysplasia survivors. *Turk J Pediatr* 2011; 53:388-396.
- **Kazanci E**, Oguz KK, Gurgey A, Topcu M. Streptococcus oralis as a risk factor for middle cerebral artery thrombosis. *J Child Neurol* 2005; 20:611-613.