

# Hormonok vizsgálata az anyatejben

Doktori (PhD) - értekezés



dr. Vass Réka Anna

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Prof. Dr. Ertl Tibor egyetemi tanár

Programvezető: Prof. Dr. Gőcze Péter egyetemi tanár

Iskolavezető: Prof. Dr. Bogár Lajos egyetemi tanár

Pécs

2020

## 1. Bevezetés

A méhen belüli élet során a fejlődő magzat és az anyai szervezet között folyamatos és közvetlen hormonális összeköttetés alakul ki a transzplacentális keringés, valamint a magzatvíz közvetítésével. Ezeknek a hormonoknak egy része kezdetben a magzat saját hormontermelésének hiánya miatt helyettesítő funkciót lát el, más esetekben a saját hormontermelést egészíti ki. Születés után, az egyetlen közvetlen hormonális kapocs anya és gyermeke között az anyatejes táplálás.

Több tanulmány vizsgálta az újszülöttkori táplálás formáinak növekedésre, a szervek funkcionális fejlődésére gyakorolt hosszú távú programozó hatását (pl.: bizonyos felnőttkori megbetegedések kialakulására) (Buckleyet és mtsai, 2005). Az anyatejes táplálásnak védő hatását igazolták a gyermekkori elhízás, a gyermekkori allergiás reakciók, továbbá a csecsemőkori nekrotizáló enterocolitis, akut otitis media, súlyos alsó légúti fertőzések, atópiás dermatitis, elhízás, I-es és II-es típusú diabetes kialakulásával szemben (Ip és mtsai, 2007; Gage és mtsai, 2013; Binns és mtsai, 2016; Victora és mtsai, 2016) és védelmet nyújt a későbbi elhízás ellen (Silfverdal és mtsai, 1999; Nobili és mtsai, 2009; Ortega-García és mtsai, 2018).

Az érett és koraszülött újszülöttek számára termelődött anyatejben lévő növekedési faktorok, zsírsavak, immunoglobulinok, citokinek és hormonok szintjének összehasonlító vizsgálatával több tanulmány is foglalkozott. Megfigyelték, hogy a koraszülött csecsemőknek életet adó édesanyák teje nagyobb koncentrációban tartalmazott oligoszacharidokat, valamint fehérjékben és zsírokban is jóval gazdagabb volt (ESPGHAN, 2013; Gabrielli és mtsai, 2011; Bauer és mtsai, 2011; Nommsen és mtsai, 1991).

Munkánk során olyan hormonok anyatejben való jelenlétét elemeztük, melyeknek sokrétű szabályozó szerepe van. Vizsgáltunk metabolikus hormonokat, mint a leptin, mely egy peptid hormon és nem-specifikusan szerepet játszik az egyedfejlődésben (Erkonen és mtsai, 2011; Steinbrekera & Roghair 2016). A leptin szintje szignifikánsan magasabb az obes anyák plazmájában (várandósság előtti BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) a normál BMI értékkel rendelkező várandós anyákhoz képest. Az obez anyák anyatejében kétszeres inzulin és leptin koncentráció mérhető a normál BMI értékű anyák tejéhez képest (Lemas és mtsai, 2016). A leptin elősegíti a kognitív fejlődést (Meyer és mtsai, 2014), és állatkísérletes körülmények között az idegrendszeri fejlődésre védő hatással van (Erkonen és mtsai, 2011). A koraszülött és terminusra született fiú újszülöttek plazma leptin koncentrációja alacsonyabb volt a lányokéhoz képest (Ertl és mtsai, 1991), és egy vizsgálat szerint az anyatejjel táplált újszülött leptin szintje magasabb a tápszerrel tápláltakéhoz

képest (Savino és mtsai, 2016). A koraszülés a megszakított intrauterin fejlődés miatt megvonja a fejlődő szervezetet az anyai leptin forrástól, mely predisponál a későbbi leptin deficiencia kialakulására (Steinbrekera és mtsai, 2019).

Az inzulin egy anabolikus hormon, mely a szénhidrát felszívódást segíti elő, valamint emeli az agy vérből való leptin felvételét (Kastin és Akerstrom, 2001). Az inzulin szerepet játszik az idegrendszer sejtjeinek fejlődésében, a dendritek arborizációjában, a rövid- és hosszútávú memóriáért felelős sejthálózatok hippokampuszban való kifejlődésében (Werner és LeRoith, 2014). Az endogén inzulin termelés és a leptin szint befolyásolja a vér glükóz szintjét, így fejtve ki védőhatást a hiper- és hipoglikémiás állapotokkal szemben (Kastin és Akerstrom, 2001).

A hipofízisben termelődő hormonok esszenciálisak a megfelelő fejlődéshez, a sejtek növekedésétől kezdve a szövetek metabolizmusáig számos élettani hatásuk ismert. A pajzsmirigy hormonok – termelődésük a TSH által irányított – képesek számos biológiai funkciót befolyásolni a szervezetben, a fejlődés során elengedhetetlenek az idegrendszer funkcionális és morfológiai éréséhez (Lignell és mtsai, 2016). A gonadotropinok, mint a folliculus stimuláló hormon (FSH) és a luteinizáló hormon (LH) főként reproduktív funkciókat befolyásolnak.

A szteroid hormonoknak sokszínű élettani hatásai vannak, azonban a korai fejlődésben játszott szerepük még nem egészen ismert. A kortizol szerepet játszik a glükoneogenezisben, az inzulinnal ellentétes hatást fejt ki, valamint diuretikumként is hat (McKay és Cidlowski, 2003). A glükokortikoidoknak az anyatejben valószínűsíthetően a sejtérésben és növekedésben van szerepe (Hinde és mtsai, 2015). A progeszteron, mint neuroszteroid is ismert, remielinizációban, továbbá az idegrendszer és a viselkedés fejlődésében is befolyásoló faktor (Schumacher és mtsai, 2004), valamint szuppresszálja az anyai immunválaszt a főtális antigénekkal szemben és hozzájárul a T sejt differenciációhoz (Arck és mtsai, 2007). A tesztoszteron nemcsak a reproduktív szövetek, de az idegrendszer fejlődésében is érintett (Bramen és mtsai, 2012). Az úgynevezett minipubertás kialakulásához is hozzájárul, mely befolyásolja a későbbi nemhez kötött viselkedésmintázat kifejlődését (Pasterski és mtsai, 2015).

Amikor az anyatej a szoptatandó gyermek anyjától nem elérhető, a donor anyatejes táplálás alkalmazása ajánlott (AAP, 2012; AAP, 2017). Az anyatejgyűjtő állomásokon és anyatej bankokban a mikrobiológiai biztonság szempontjából alkalmas minőséget a Holder pasztörizálás alkalmazásával érik el. A közelmúltban több vizsgálat elemezte a Holder pasztörizálási módszer hatását az anyatej bioaktív tartalmára (Wesolowska és mtsai, 2018; Bertino és mtsai, 2018;

Escuder-Vieco és mtsai, 2018; Donalisio és mtsai, 2018). Ez az eljárás csökkenti a kortizol és a leptin szintjét az érett újszülöttek számára termelődött anyatejben (van der Voorn és mtsai, 2017; Escuder-Vieco és mtsai, 2018). Az adiponectin, az eritropoetin és az IL-10 szintjét is vizsgálták Holder pasztörizálás előtt és után, szignifikánsan csökkentek a pasztörizálás hatására (Untalan és mtsai, 2009; Peila és mtsai, 2016). A mindennapi gyakorlatban a legtöbbször az anyatejet hűtőszekrényben tárolják, azonban, arról, hogy ez hatással van-e az anyatej hormontartalmára rendkívül kevés adat áll rendelkezésünkre (Hanna és mtsai, 2004; Bertino és mtsai, 2013). Az anyatejben jelenlévő hormonokról információink nagyrésze a szemikvantitatív radioimmunoassay módszerrel való mérésekből származik. Az analitikai mérőmódszerek fejlődése manapság lehetővé teszi, hogy kvantitatív módon mérhető legyen a hormonok biológiailag aktív formája.

## **2. Célkitűzések**

Születés után az anyatejes táplálásra az újszülött intenzív terápiás gyakorlatban és otthoni körülmények között 2 lehetőség áll a csecsemő táplálására:

1. a koraszülött gyermek saját anyjának anyateje,
2. donor anyatej, mely pasztörizált.

Az értekezés két vizsgálat eredményeit ismerteti:

- Az inzulin, kortizol, leptin, progeszteron és tesztoszteron szintjének vizsgálatát koraszülöttet szült anyák anyatejében és a donor anyatejben, Holder pasztörizálás előtt és azt követően.
- Az FSH, LH, TSH koncentrációkat határoztuk meg a koraszülöttet szült anyák tejében, majd a 24 órán keresztül hűtött anyatejben. Valamint érett újszülöttet szült anyák tejmintáiban -akik az MMBI donorjai voltak -, Holder pasztörizálás után, illetve Holder pasztörizálást követően 24 órás hűtés után, így modellezve a neonatológiai intenzív terápiás gyakorlatot, melynek során a Holder pasztörizált donor anyatejet kapja az újszülött, melyet legfeljebb 24 órán keresztül lehet hűtőszekrényben tárolni.

Vizsgálataink során elemeztük, hogy:

- milyen mennyiségben találhatóak meg a vizsgált hormonok az anyatejben?
- hogyan hat a Holder pasztörizálási technika az anyatej hormontartalmára?
- hogyan hat az egy napon keresztüli hűtőben tárolás az anyatej hormontartalmára?
- változik-e a koraszülött intenzív centrumokban használt donortej hormontartalma a pasztörizálás és a hűtés következtében?
- milyen különbségek vannak a pasztörizált donortej és a nyers koraszülött tej között?
- hatással van-e az anyai elhízás az anyatej hormontartalmára?

### **3. Metodika**

A vizsgálatok során a Stead Family Children's Hospital, University of Iowa neonatológiai intenzív osztályán ápolt koraszülötteket szült szoptató anyákat kerestünk fel, 27 anyát vontunk be a klinikai vizsgálatba. A Mother's Milk Bank of Iowa (MMBI) donorjai között olyan anyákat kerestünk munkánkhoz, akik érett újszülöttnak adtak életet és az anyatejbank által jóváhagyott donorok voltak, valamint az anyatej bank mikrobiológiai tesztjein az általuk biztosított anyatej megfelelő minőségűnek bizonyult (n=31). A vizsgálatban résztvevő anyák tájékoztatást követően írásbeli beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálatban való részvételükről. Etikai engedélyszám: IRB ID: 201805935.

A mintákat szonikáltuk, majd centrifugáltuk (4 °C-on 15 percen át, 15000 rpm), majd elválasztottuk a vizes és a zsíros fázisokat egymástól. A vizsgálatokhoz az anyatej vizes fázisát használtuk a továbbiakban.

#### *Mérések kivitelezése*

Az inzulin és leptin szintjének meghatározásához a „Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel” HMHEMAG-34K (END Millipore Corporation, Billerica, MA, USA), az FSH, LH, TSH koncentrációjának méréséhez a „Human Pituitary Magnetic Bead Panel” HPTP1MAG-66K (END Millipore Corporation, Billerica, MA, USA), valamint a kortizol, progeszteron és tesztoszteron mennyiségének meghatározásához a „Multi-Species Hormone Magnetic Bead Panel” MSHMAG-

21K (END Millipore Corporation, Billerica, MA, USA) termékeket használtuk. Az elemzéshez MILLIPLEX® Analyst 5.1 szoftvert használtunk.

### *Statisztikai analízis*

Az anyatejmintákban detektált hormonok koncentrációinak statisztikai elemzése során Shapiro-Wilk tesztet használtunk az adatsorok normalitásának vizsgálatára. Ezt követően páros, illetve páratlan t- próbát, valamint ANOVA- módszert alkalmaztunk, az IBM SPSS Statistics v20.0 (IBM's Corporate, New York, USA), R-Program (R-project, <http://www.r-project.org>) és GraphPad (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) elemzőszoftverek segítségével. A kategorikus változók vizsgálata során Fisher egzakt tesztet, a folyamatos változók esetén pedig Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. A statisztikai elemzővizsgálatoknál a különbségeket a  $p < 0,05$  értékeknél tekintettük szignifikánsnak. Az elvégzett esszéiken belül a CV% minden esetben 10% alatti volt. Az adatok a diagrammokon átlag  $\pm$  SEM vagy átlag  $\pm$  SD vagy mediánérték és interkvartilis tartomány értékben kerültek feltüntetésre.

## 4. Eredmények

### Metabolikus és szteroid hormonok szintjének meghatározása

#### *Anyai adatok*

A University of Iowa laboratóriumában meghatároztuk az anyatejminták inzulin, leptin és kortizol, progeszteron és tesztoszteron szintjét érett újszülöttet és koraszülött újszülöttet szült anyák anyatejében. A vizsgálatunk szempontjából fontos klinikai adatokat az 2. táblázat tartalmazza. Az anyák életkora hasonló volt a mintagyűjtés időpontjában, a gesztációs kora az újszülötteknek szignifikánsan alacsonyabb volt a koraszülött csoportban. A koraszülöttet szült anyák anyateje a szoptatás első havának végéről, míg a donor anyatejminták az 6. hónap közepéről származtak (1. táblázat).

1. táblázat Az inzulin, leptin és kortizol szintek vizsgálatához bevont anyák adatai

|                                                 | <b>Érett újszülöttet<br/>szült anya (donor)</b> | <b>Koraszülöttet<br/>szült anya</b> | <b>p-érték</b> |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| <b>Bevont anyák száma</b>                       | n=31                                            | n=26                                |                |
| <b>Kor (év)</b>                                 | 30,8 ± 0,9                                      | 30,3 ± 1,1                          | 0,70           |
| <b>intervallum</b>                              | 23 - 41                                         | 19 - 41                             |                |
| <b>Gesztációs kor (hét)</b>                     | 39,5 ± 0,2                                      | 30,1 ± 0,8                          | <0,0001        |
| <b>intervallum</b>                              | 38 - 41                                         | 23 - 35                             |                |
| <b>Mintagyűjtés posztpartum<br/>ideje (nap)</b> | 164 ± 13                                        | 28 ± 4                              | <0,0001        |

Az adatok átlag ± SD értékben kerültek kifejezésre.

### *Hormonszintek a gesztációs kor függvényében*

Az érett donor anyatej és a koraszülött anyatej inzulin, progeszteron és tesztoszteron tartalma megközelítőleg azonos volt, míg a koraszülött anyatej szignifikánsan magasabb, hozzávetőlegesen háromszoros leptin tartalommal bírt, valamint a koraszülött anyatej kortizol tartalma átlagosan mindösszesen a harmada volt az érett donor anyatejben mérhető kortizol koncentrációhoz képest, ami azonban a szignifikancia szint határán volt (2. táblázat).

2. táblázat Az inzulin, leptin, kortizol, progeszteron és tesztoszteron koncentráció értékek az érett és koraszülött újszülötteket szült anyák nyers anyatejében

| <b>Hormon</b>                   | <b>Érett donor<br/>anyatej</b> | <b>Koraszülött<br/>anyatej</b> | <b>p-érték</b> | <b>Szintváltozás<br/>mértéke</b> |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------------------------|
| <b>Inzulin</b><br>(pg/ml)       | 1269 ± 208                     | 1396 ± 302                     | 0,72           | Érett donor ≈<br>Koraszülött     |
| <b>Leptin</b><br>(pg/ml)        | 198 ± 28                       | 586 ± 121                      | 0,002          | Érett donor <<br>Koraszülött     |
| <b>Kortizol</b><br>(pg/ml)      | 6866 ± 2613                    | 1471 ± 433                     | 0,06           | Érett donor „>”<br>Koraszülött   |
| <b>Progeszteron</b><br>(pg/ml)  | 145 ± 49                       | 361 ± 190                      | 0,25           | Érett donor ≈<br>Koraszülött     |
| <b>Tesztoszteron</b><br>(pg/ml) | 108 ± 39                       | 106 ± 63                       | 0,97           | Érett donor ≈<br>Koraszülött     |

Az adatok átlag ± SEM értékben kerültek kifejezésre.

### *Holder pasztörizálás hatása*

Mind az érett, mind a koraszülött újszülöttek számára termelődött anyatejben kimutattuk a vizsgált hormonok (inzulin, leptin, kortizol, progeszteron, tesztoszteron) jelenlétét. Az inzulín szintjét a Holder pasztörizálás az érett donor anyatejben nem befolyásolta, a koraszülöttek esetében szignifikánsan csökkent az eljárást követően. A leptin koncentráció a pasztörizálás hatására szignifikáns mértékben lecsökkent mindkét csoportban. A kortizol, a progeszteron és a tesztoszteron szintek az anyatejmintákban a Holder pasztörizálást követően nem mutattak változást egyik vizsgálati csoportban sem (3. táblázat).

3. táblázat A Holder pasztörizáció hatása az anyatej inzulín, leptin, kortizol, progeszteron és tesztoszteron szintjére

| Hormon           | Forrás      | Nyers anyatej | Pasztörizált anyatej | p-érték |
|------------------|-------------|---------------|----------------------|---------|
| Inzulín (pg/ml)  | Érett donor | 1269 ± 208    | 1203 ± 205           | 0,105   |
|                  | Koraszülött | 1396 ± 302    | 1093 ± 222           | 0,003   |
| Leptin (pg/ml)   | Érett donor | 198 ± 28      | 34 ± 9               | <0,0001 |
|                  | Koraszülött | 586 ± 121     | 52 ± 15              | <0,0001 |
| Kortizol (pg/ml) | Érett donor | 6866 ± 2613   | 4063 ± 707           | 0,815   |
|                  | Koraszülött | 1471 ± 433 †  | 1418 ± 533           | 0,301   |
| Progeszteron     | Érett donor | 145 ± 49      | 230 ± 68             | 0,103   |
|                  | Koraszülött | 361 ± 190     | 102 ± 50             | 0,199   |
| Tesztoszteron    | Érett donor | 108 ± 39      | 109 ± 14             | 0,978   |
|                  | Koraszülött | 106 ± 63      | 113 ± 39             | 0,811   |

Az adatok átlag ± SEM értékben kerültek kifejezésre.

Az érett és koraszülött újszülöttek számára termelődött anyatej hormonkoncentráció értékeit összevontuk, majd ezeket összehasonlítva a Holder pasztörizálás előtt és után elmondható, hogy az eljárás szignifikánsan csökkentette az inzulin és a leptin szintjét az anyatejben, azonban nem befolyásolta a kortizol, a progeszteron és a tesztoszteron koncentrációját (4. táblázat).

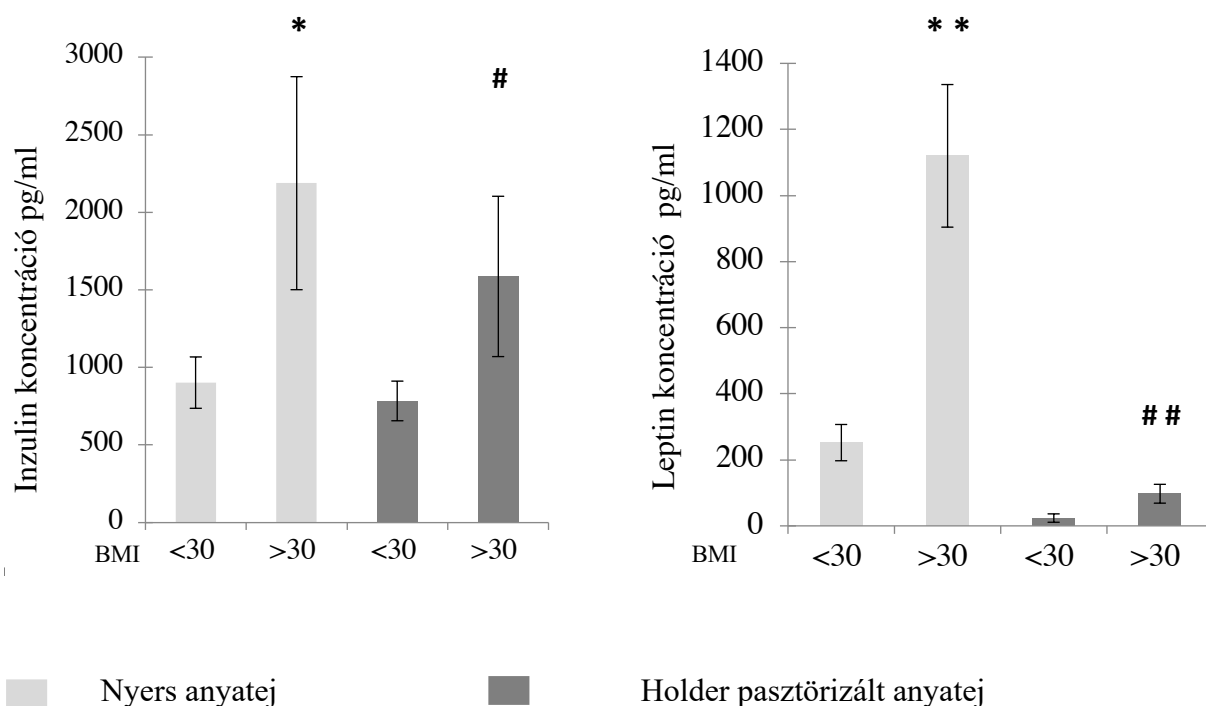
4. táblázat Az anyatejben vizsgált hormonok koncentrációinak változása a Holder pasztörizáció hatására az érett és koraszülött újszülöttek számára termelődött anyatejet együttesen vizsgálva

| Hormon neve   | Holder pasztörizálás | Koncentrációértékek (pg/ml) | p-érték |
|---------------|----------------------|-----------------------------|---------|
| Inzulin       | előtt                | 1328 ± 178                  | <0,001  |
|               | után                 | 1152 ± 149                  |         |
| Leptin        | előtt                | 382 ± 64                    | <0,0001 |
|               | után                 | 46 ± 8                      |         |
| Kortizol      | előtt                | 4376 ± 1459                 | 0,29    |
|               | után                 | 2843 ± 485                  |         |
| Progeszteron  | előtt                | 245 ± 92                    | 0,44    |
|               | után                 | 174 ± 45                    |         |
| Tesztoszteron | előtt                | 107 ± 35                    | 0,85    |
|               | után                 | 111 ± 19                    |         |

Az adatok átlag ± SEM értékben kerültek kifejezésre.

### Testtömeg index és az anyatej

Vizsgáltuk, hogy az újszülött neme vagy az anyai BMI hatással van-e az anyatej inzulin, leptin, kortizol, progeszteron és tesztoszteron koncentrációjára. Az újszülött neme méréseink során nem befolyásolta ezen hormonok szintjét az anyatejben. Az érett újszülöttet szült obez anyák anyateje magasabb leptin és inzulin tartalommal bír. Vizsgálataink során kíváncsiak voltunk, arra is, hogy a koraszülötteket szült anyák anyatejében vannak-e különbségek a hormonkoncentrációkat illetően. Azoknak az anyáknak (akik koraszülött újszülöttnak adtak életet) az anyatejében, akiknek BMI értéke 30 vagy afelett volt, szignifikánsan magasabb inzulin és leptin szinteket mértünk mind a nyers anyatejben, mind a Holder pasztörizálást követően (1. ábra).



1. ábra Az inzulin és leptin koncentrációértékek a 30 alatti és feletti testtömeg indexszel rendelkező koraszülötteket szült anyák anyatejében

Az adatok átlag  $\pm$  SEM értékben kerültek kifejezésre. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,001$  vs Nyers anyatej BMI<30 anyáktól; #  $p < 0,05$  ##  $p < 0,001$  vs Holder pasztörizált anyatej BMI<30 anyáktól.

### *Mindennapi gyakorlat*

A koraszülött intenzív centrumban az anyatejes tápláláshoz két forrásból jutnak a gyermekek. Az első lehetőség a saját anya anyateje, amennyiben ez nem elérhető donor tej segítségével juthatnak anyatejhez. Az inzulin koncentrációja a két forrásban hozzávetőlegesen azonos. A leptin szintje több mint 17-szer magasabb a koraszülött újszülöttet szült anyák tejében, míg a kortizol szint a harmada a pasztörizált donor anyatejben mérhető értékekhez képest (5. táblázat).

5. táblázat A donor anyatej és a koraszülött anyatej összehasonlító vizsgálata

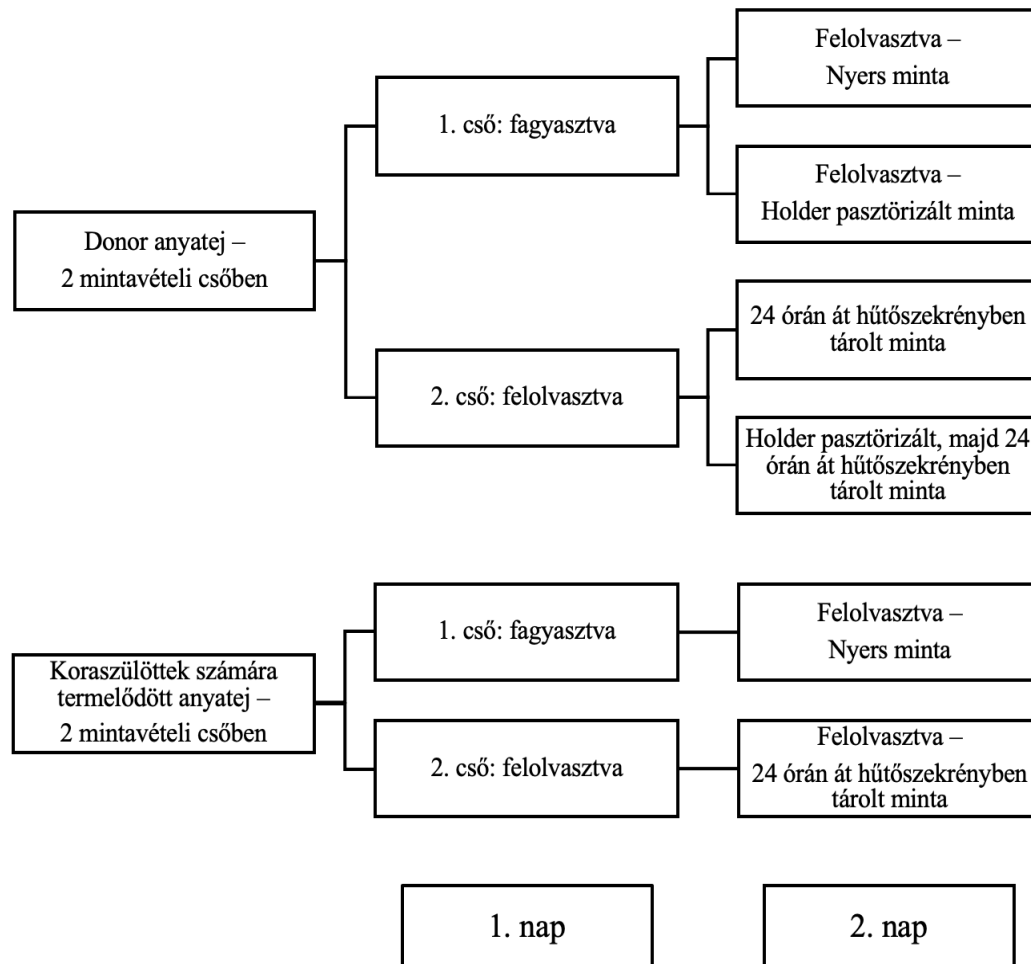
| <b>Hormon</b>                   | <b>Pasztörizált<br/>donor anyatej</b> | <b>Koraszülött<br/>anyatej</b> | <b>p-érték</b> | <b>Szintváltozás<br/>mértéke</b> |
|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------------------------|
| <b>Inzulin</b> (pg/ml)          | 1203 ± 205                            | 1396 ± 302                     | 0,59           | ↔                                |
| <b>Leptin</b> (pg/ml)           | 34 ± 9                                | 586 ± 121                      | <0,0001        | <b>17 X</b>                      |
| <b>Kortizol</b> (pg/ml)         | 4063 ± 707                            | 1471 ± 433                     | <0,01          | <b>0,36 X</b>                    |
| <b>Progeszteron</b><br>(pg/ml)  | 230 ± 68                              | 361 ± 190                      | 0,50           | ↔                                |
| <b>Tesztoszteron</b><br>(pg/ml) | 109 ± 14                              | 106 ± 63                       | 0,96           | ↔                                |

Az adatok átlag ± SEM értékben kerültek kifejezésre.

## Hipofízis hormonok vizsgálata anyatejmintákban

### A mérési protokoll

A hipofízis hormonok jelenlétét az anyatejben a hétköznapi gyakorlatban rendszeresen használt tartósítási eljárások, mint a hűtőszekrényben való tárolás és a donor anyatejek előkészítésénél használt Holder pasztörizálási technika kivitelezése után mértük, a mérési tervet az alábbi ábra foglalja össze (2. ábra).



2. ábra A mérési protokoll

*Vizsgálatban résztvevő anyák adatai*

Az FSH, LH és TSH anyatejben való elemzéséhez 30 donor anyát és 27 koraszülöttet szült anyát vontunk be vizsgálatunkba. Az anyák kora hozzávetőlegesen azonos volt a két csoportban. A gesztációs kor a koraszülött csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a donor csoporthoz képest. Az újszülöttek neme is hasonló megoszlást mutatott a két csoportot összevetve (6. táblázat).

6. táblázat A hipofízis hormonok vizsgálatához bevont anyák adatai

|                                           | <b>Donor anyák</b> | <b>Koraszülött anyák</b> | <b>p-érték</b> |
|-------------------------------------------|--------------------|--------------------------|----------------|
| <b>Bevont anyák száma</b>                 | 30                 | 27                       |                |
| <b>Kor (év)</b>                           | 30,8 ± 0,8         | 30,3 ± 1,1               | 0,70           |
| <b>Gesztációs kor (hét)</b>               | 39,4 ± 0,2         | 30,1 ± 0,8               | <0,0001        |
| <b>Újszülött neme</b>                     |                    |                          |                |
| lány                                      | 15                 | 13                       |                |
| fiú                                       | 15                 | 14                       |                |
| <b>Tejgyűjtés posztpartum ideje (nap)</b> | 159,3 ± 13         | 28 ± 4                   | <0,0001        |

Az adatok átlag ± SD értékben kerültek kifejezésre.

### *Vizsgált hipofízis hormonok koncentrációértékei*

Az általunk vizsgált, a hipofízisben termelődő hormonok az FSH, LH és a TSH, a donor és a koraszülött újszülöttet szült anyák tejében közel azonos mennyiségben volt mérhető.

Az otthoni gyakorlatban a koraszülöttet szült anya anyateje gyakran hűtőszekrényben tárolt. A 24 órás hűtés hatására az LH és TSH koncentráció szignifikánsan alacsonyabb volt, míg az FSH szintje nem változott a kezeletlen, nyers koraszülött anyatejhez képest.

A donor anyatejet a Holder pasztörizálással kezelik felhasználás előtt, melynek hatására az LH szintje szignifikánsan csökkent, az FSH változatlan, míg a TSH szignifikánsan magasabb koncentrációban volt mérhető a nyers kezeletlen anyatejben mérhető értékekhez képest.

Mivel a donor anyák érett újszülötteknek adtak életet, ezért vizsgáltuk, hogy kezeletlen formában, 24 órán keresztül hűtőszekrényben tárolva (ami az otthon alkalmazott gyakorlat) hogyan változik a hipofízis hormon tartalma az anyatejnek. Az anyatej LH, FSH és TSH tartalma egyaránt szignifikánsan emelkedett a nyers kezeletlen anyatejhez képest.

A pasztörizált donor anyatej 24 óráig tartó hűtése során az LH szintje szignifikánsan csökkent, az FSH koncentráció szignifikánsan magasabbnak bizonyult, míg a TSH koncentráció a nyers, kezeletlen anyatejjel hozzávetőlegesen azonos mennyiségben volt mérhető (7. táblázat).

7. táblázat A hipofizishormonok szintváltozásai a nyers anyatejben mérhető koncentráció értékekhez képest pasztörizálás, hűtés, és a kettő együttes hatására

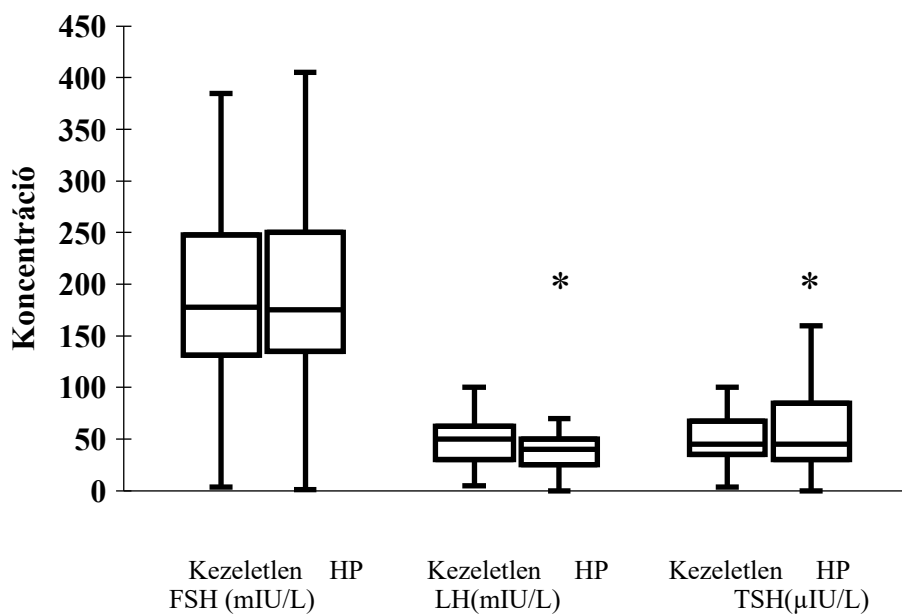
| Hormonok                   | Forrás           | Kezeletlen anyatej  | Pasztörizált anyatej<br>(% Nyers anyatej) | 24h keresztül hűtőszekrényben tárolt<br>(%Nyers anyatej) | Pasztörizált és 24h keresztül hűtőszekrényben tárolt<br>(%Nyers anyatej) |
|----------------------------|------------------|---------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>LH</b><br><br>(mIU/ml)  | Donor            | 0,05<br>(0,03-0,06) | 76 *<br>(60-100)                          | 259 **<br>(169-392)                                      | 59 **<br>(39-74)                                                         |
|                            | Koraszülött anya | 0,04<br>(0,02-0,10) |                                           | 71 *<br>(37-86)                                          |                                                                          |
| <b>FSH</b><br><br>(mIU/ml) | Donor            | 0,18<br>(0,14-0,24) | 100<br>(89-125)                           | 189 **<br>(139-298)                                      | 121 **<br>(108-134)                                                      |
|                            | Koraszülött anya | 0,18<br>(0,08-0,32) |                                           | 127<br>(100-147)                                         |                                                                          |
| <b>TSH</b><br><br>(μIU/ml) | Donor            | 0,05<br>(0,04-0,06) | 117 *<br>(88-158)                         | 168 *<br>(102-313)                                       | 100<br>(65-136)                                                          |
|                            | Koraszülött anya | 0,06<br>(0,04-0,09) |                                           | 79 *<br>(47-100)                                         |                                                                          |

Az értékek medián és interkvartilis tartomány szerint kerültek feltüntetésre a táblázatban,

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  versus Kezeletlen anyatej.

### *Holder pasztörizálás hatása*

A Holder pasztörizálás nem befolyásolta az érett újszülöttek számára termelődött anyatej FSH tartalmát, az LH tartalmát szignifikánsan csökkentette, míg a TSH szintje szignifikánsan emelkedett az eljárást követően (3. ábra).

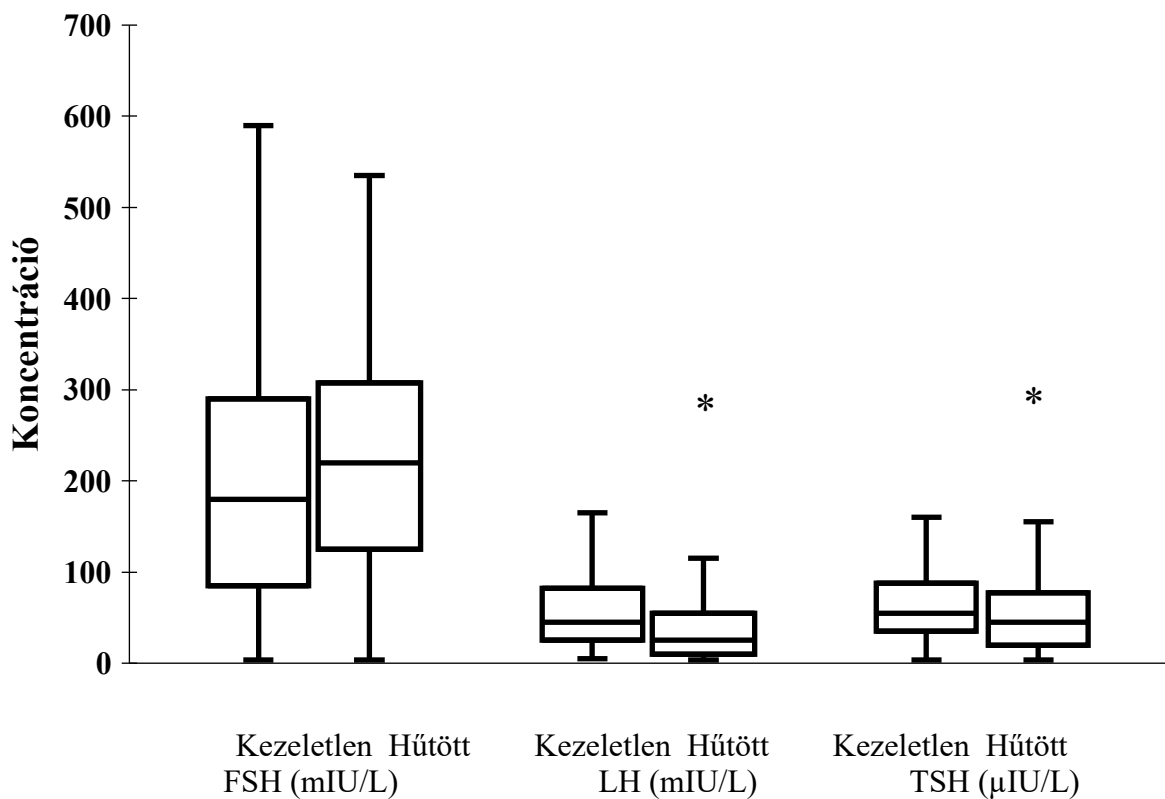


3. ábra A Holder pasztörizálás hatása a Mother's Milk Bank of Iowa donor anyái által adott anyatejminták hipofízis hormontartalmára

\*  $p < 0,05$  versus Kezeletlen anyatej, páros t-próba

#### *A hűtés hatásának vizsgálata*

Mértük az FSH, LH és a TSH szintjét érett és koraszülött újszülöttek számára termelődött anyatejmintákban, egy csoportként kezelve a különböző gesztációs korban született gyermekek számára termelődő anyatejmintákat. Az általunk vizsgált hipofízis hormonok közül az FSH hasonló mennyiségben volt mérhető a koraszülött és érett újszülöttek számára termelődő nyers anyatejben, valamint a hűtőszekrényben való tárolást követően. Az LH koncentrációja szignifikánsan csökkent, átlagosan 24%-kal a hűtés után, míg a TSH szintje átlagosan 17%-kal szignifikánsan emelkedett az eljárást követően (4. ábra).



4. ábra Az FSH, LH és TSH mennyisége az anyatejben (koraszülött és érett csoportokat egyben értékelve) a hűtőszekrényben való tárolás hatására

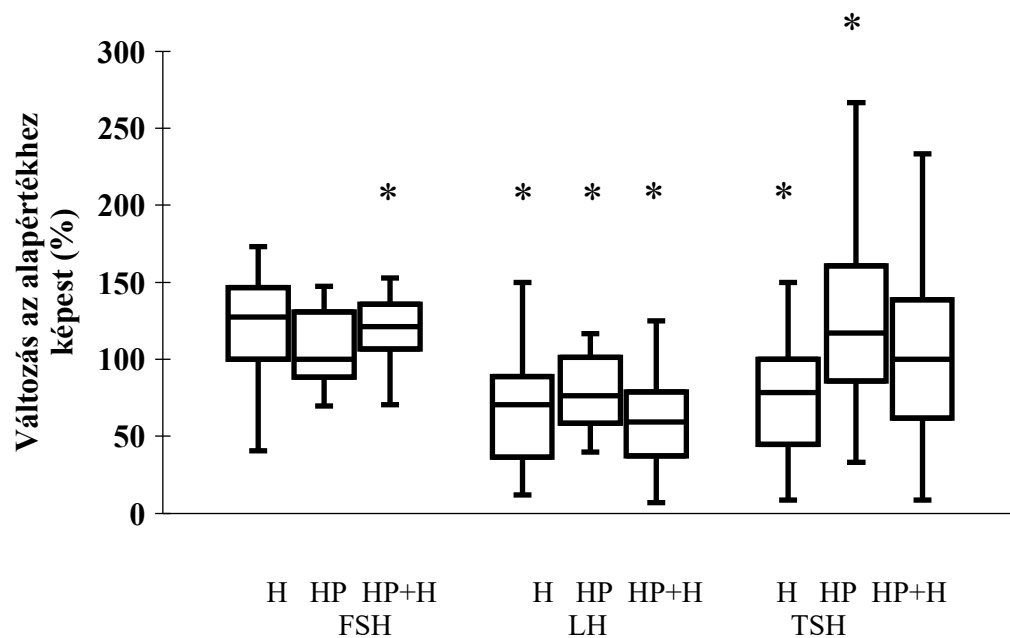
\*  $p < 0,05$  versus Kezeletlen anyatej, ANOVA

*A különféle klinikai és otthoni gyakorlatban használt anyatejtárolási és -kezelési technikák hatása*

A koraszülött újszülötteknek a kórházi ápolás során az anyatejes táplálásra, az anyatej négy formája áll rendelkezésre:

- friss anyatej (mely az ábrán nem látható),
- a korábban lefejt koraszülöttek számára termelődő anyatej, melyet hűtőszekrényben tároltunk 24 órán keresztül (H),
- a frissen pasztörizált donor anyatej (HP),
- a pasztörizált, valamint a 24 órán keresztül hűtött donor anyatej (HP+H).

A kezeletlen anyatejben mért értékhez képest a Holder pasztörizált, majd hűtőszekrényben tárolt (HP+H) anyatejben átlagosan 21%-kal magasabb FSH koncentrációt mértünk, mely szignifikáns növekedés. Az LH esetében mindegyik kezelési/tárolási módszer szignifikáns változást eredményezett a koncentrációértékekben, a hűtőszekrényben tárolás (H) 29%-kal csökkentette, a pasztörizálás (HP) 24%-kal csökkentette, a kombinált kezelési eljárás (HP+H) hatására átlagban 41%-kal csökkent a hormon szintje. A TSH szintje a hűtés (H) 21%-kal csökkentette és a pasztörizálás (HP) 17%-kal növelte, azonban a kombinált (HP+H) kezelési eljárás nem okozott TSH koncentrációváltozást (5. ábra).

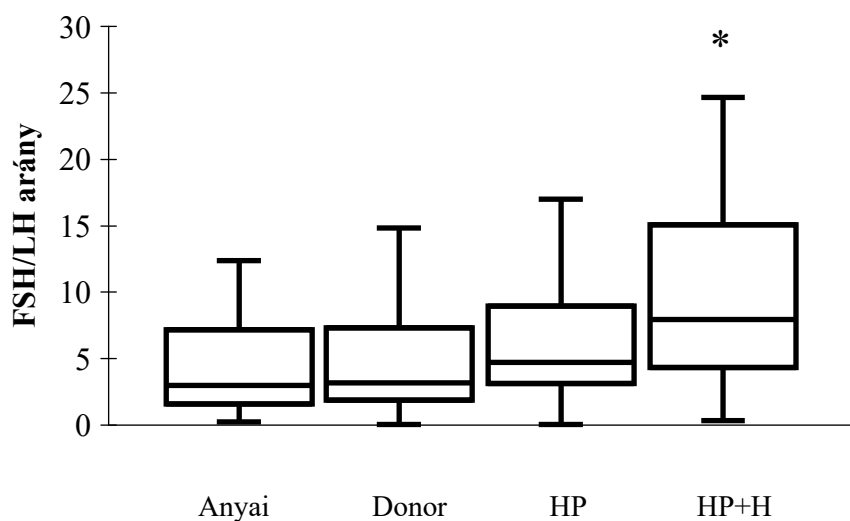


5. ábra A hűtőszekrényben tárolt „koraszülött” anyatej (H) , valamint a donor anyatej a Holder pasztörizált (HP) formája, továbbá a Holder pasztörizálást követő 24 órán keresztül hűtőszekrényben tárolt (HP+H) forma FSH, LH és TSH tartalma

\*  $p < 0,05$  versus Kezeletlen anyatej, ANOVA

### *A gonadotropinok arányának vizsgálata*

Az FSH/LH arányát vizsgáltuk a koraszülöttek számára termelődött anyatejben (Anyai), az érett újszülötteknek termelődött anyatejben (Donor), a donor tej pasztörizálását követően (HP), valamint a klinikai és otthoni gyakorlatot bemutató pasztörizált majd egy napon keresztül hűtött anyatejmintákban. A két gonadotropin aránya szignifikánsan magasabbnak bizonyult a pasztörizálást követő 24 órás hűtést után mérve (HP+H) (6. ábra).



6. ábra Az FSH/LH arány a koraszülöttek számára termelődött kezeletlen anyatejben, az érett újszülöttek számára termelődött anyatejben, a Holder pasztörizált donor anyatejben, valamint a Holder pasztörizálást követő 24 órás hűtés hatására

\*  $p < 0,05$  versus Kezeletlen anyatej, ANOVA

## 5. Megbeszélés

Születés után az anyatejes táplálás az egyetlen közvetlen biológiai kapocs anya és gyermeke között, az anyatej közvetítésével citokinek, immunoglobulinok, növekedési faktorok és hormonok jutnak a fejlődő gyermek szervezetébe (Ballard and Morrow, 2013; Vass és mtsai, 2019).

Vizsgáltuk az inzulin, leptin, kortizol, progeszteron és teszteron szintjét a koraszülött újszülöttek számára termelődő, valamint a pasztörizált donor anyatejben. Az általunk alkalmazott metodikai módszernek köszönhetően méréseink során a hormonok biológiailag aktív formájának szintjét határoztuk meg. A kiválasztott hormonok szerepet játszanak a posztnatális adaptációban, az idegrendszeri fejlődésben és metabolizmust befolyásoló hatást is gyakorolnak a szervezetre.

Ezek a hormonok hatásait kifejthetik a gasztrointesztinális traktus falában, vagy hathatnak a mikrobiom - bél - agy tengelyen keresztül a szervezet különféle pontjain, így befolyásolva a fejlődést. Az anyatej alkotóelemei befolyásolják a mikrobiom összetételét, valamint hozzájárulnak a bél-asszociált nyirokszövet fejlődéséhez (Lemas és mtsai, 2016; Pärnänen és mtsai, 2018). Továbbá hathatnak növekedési faktorként, így segítve elő a bélrendszer hámjának differenciációját (Georgiev és mtsai, 2003) A koraszülés következtében az intrauterin fejlődés megszakad, így a koraszülött gyermekek csak az anyatejes táplálás révén részesülnek az anyai szervezetből érkező hormonokból. Azt is fontos megjegyezni, hogy a donor anyatejes táplálásban is főként a koraszülött gyermekek részesülnek intenzív terápiás ápolásuk során.

A pasztörizált donor tej és a koraszülött gyermeket szült anya anyatejének hormontartalmát összevetve, a leptin és a kortizol szintekben mérhetőek a legszámottevőbb különbségek. Az nem ismert, hogy a koraszülött gyermek fejlődésének szempontjából a magasabb leptin és alacsonyabb kortizol koncentráció előnyösebb-e, mint a donor anyatejben mért hormonszintek (tizenhét-szer alacsonyabb leptin és háromszoros kortizol koncentráció). A koraszülöttség leptin deficienciára hajlamosít, korábbi vizsgálat alapján a leptin plazma szintje 41 pg/ml koncentráció alatt (mely az általunk is alkalmazott esszé alsó mérési határa) volt mérhető az idegrendszer fejlődésének meghatározó posztnatális időszak alatt (Steinbrekera és mtsai, 2019). A koraszülöttek szérumban a kortizol szintjét egy vizsgálat 10000 pg/ml átlagkoncentrációban mérte (al Saedi és mtsai, 1995), mely közelebb áll a vizsgálatunkban a donor anyatejben mért értékekhez. Korábbi vizsgálat összefüggést talált az alacsony tej kortizol szint és az utód szociális visszahúzódottsága és fokozott impulzivitása között (Dettmer és mtsai, 2018), mely viselkedési jellemzőket gyakorinak írták le koraszülöttek esetében végzett későbbi vizsgálatok eredményeként (Johnson and Marlow, 2011).

Így felvetődik a kérdés, hogy a két hormon anyatejforrásokban mért szintkülönbsége milyen mértékben befolyásolhatja az utód fejlődését. Ezen eredmények tükrében az anyatej kezelési eljárások változtatása vagy a koraszülött táplálási irányelvek kiegészítése is felmerül, felvetve a szupplementáció kérdését.

Az értekezésben ismertetett második vizsgálatunk során a koraszülött és érett újszülöttek számára termelődő anyatejben közel azonos mennyiségben mértük a kiválasztott hipofízis hormonok (FSH, LH és TSH) koncentrációját. Az anyatejkezelési és -tárolási technikák hipofízis hormonok koncentrációjára gyakorolt hatását elemezve azt tapasztaltuk, hogy hormonspecifikus hatást gyakorolnak az FSH, LH és TSH szintjére. Az ezeknek a változásoknak a hátterében álló mechanizmusok ismeretlenek, azonban figyelmet érdemel az LH szintjének pasztörizációt majd hűtőszekrényben való tárolást követő szintcsökkenése.

## 6. Összefoglalás

- Megállapítottuk, hogy a vizsgált hormonok – FSH, LH, TSH, inzulin, leptin, kortizol, progeszteron, tesztoszteron – jelen vannak az anyatejben.
- A koraszülöttet szült anyák tejének leptin tartalma magasabbnak, míg kortizol koncentrációja alacsonyabbnak bizonyult.
- Az inzulin, tesztoszteron, progeszteron, FSH, LH, TSH szintjében nem mutathatóak ki különbségek a koraszülöttet szült anyák anyateje és a donor tej között.
- A Holder pasztörizálás nagy mértékben csökkenti a leptin koncentrációt a koraszülöttet szült anyák anyatejében és a donor anyatejben egyaránt.
- A koraszülöttet szült obez anyák anyatejének inzulin és leptin tartalma szignifikánsan magasabb.

- A Holder pasztörizálás nem befolyásolja szignifikánsan a kortizol, tesztoszteron és progeszteron koncentrációját az anyatejben.
- A 24 órás hűtőszekrényben való tárolás emeli az FSH, LH és TSH szintet a donor anyatejben.
- A Holder pasztörizálás megváltoztatja az FSH, TSH, LH koncentrációját a donor anyatejben.
- A Holder pasztörizálást követő hűtés befolyással van az FSH, TSH, LH koncentrációjára az anyatejben.

### **Eredeti megfigyelések:**

1. Megállapítottuk, hogy az FSH, az LH és a tesztoszteron jelen vannak az anyatejben.
2. A koraszülöttet szült anyák tejének leptin tartalma magasabbnak, míg kortizol koncentrációja alacsonyabbnak bizonyult az érett újszülöttet szült anyák anyatejében mért értékekhez képest.
3. Az inzulin, tesztoszteron, progeszteron, FSH, LH, TSH szintjében nem mutathatóak ki különbségek a koraszülöttet szült anyák anyateje és a donor tej között.
4. A Holder pasztörizálás nagymértékben csökkenti a leptin koncentrációt a koraszülöttet szült anyák anyatejében.
5. A koraszülöttet szült obesez anyák anyatejének inzulin és leptin tartalma szignifikánsan magasabb.
6. A Holder pasztörizálás nem befolyásolja a kortizol, tesztoszteron és progeszteron koncentrációját az anyatejben.
7. A 24 órás hűtőszekrényben való tárolás emeli az FSH, LH és TSH szinteket a donor anyatejben.

8. A Holder pasztörizálás megváltoztatja az FSH, TSH, LH koncentrációját a donor anyatejben.

9. A Holder pasztörizálást követő hűtés befolyással van az FSH, TSH, LH koncentrációjára az anyatejben.

#### *Az értekezés gyakorlati hasznosíthatósága*

Születés után az anyatejes táplálás az egyetlen közvetlen biológiai hormonális kapcsolat anya és gyermeke között. A várandósság során folyamatos hormonhatások érik a magzatot, mely koraszülés esetén idejekorán megszakad. Az anyatejben található hormonok bár alacsony koncentrációjúak, folyamatos hormonbevitelt biztosítanak az anyatejjel táplált gyermeknek, valamint az is ismert, hogy például a leptin nem található meg a tápszerekben.

A hormonok korai fejlődésben játszott sokszínű szerepe felveti azok pótlásának kérdését. Ng és munkatársai nemrég közzölték koraszülöttek tiroxin pótlásával foglalkozó vizsgálatuk eredményeit, melyben a tiroxin szupplementált csoportban lévő gyermekek jobb motoros, nyelvi és kognitív eredményeket értek el a vizsgálatok során 3 és 4 éves korukban végzett tesztek alapján (Ng és mtsai, 2020). Ez a megfigyelés felveti annak lehetőségét, hogy más, a fejlődés szempontjából fontos hormonok pótlásának hatását klinikai vizsgálatok elemezzék, különös tekintettel a koraszülöttek donor anyatejjel történő táplálása esetén.

A koraszülött újszülött számára termelődött anyatej és a donor anyatej leptin, inzulin és kortizol tartalma között mért számottevő különbségek felvetik új táplálási irányelvek kidolgozásának igényét.

## 7. Irodalomjegyzék

al Saedi S, Dean H, Dent W, Cronin C. Reference ranges for serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in preterm infants. *J Pediatr* 1995;126:985-7.

American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, Section on Breast-feeding, and Committee on Fetus and Newborn. Donor human milk for the high- risk infant: preparation, safety, and usage options in the United States. *Pediatrics* 2017;139:20163440.

American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:827-41.

Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B, Piccinni MP, Szekeres-Bartho J. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:268-79.

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

Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr* 2011;30:215-20.

Bertino E, Giribaldi M, Baro C, et al. Effect of prolonged refrigeration on the lipid profile, lipase activity, and oxidative status of human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:390-6.

Bertino E, Peila C, Cresi F, Maggiora E, Sottemano S, Gazzolo D, Arslanoglu S, Coscia A. Donor human milk: effects of storage and heat treatment on oxidative stress markers. *Front Pediatr* 2018;6:253.

Binns C, Lee M, Low WY. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia-Pac J Public Health* 2016;28:7-14.

Bramen JE, Hranilovich JA, Dahl RE, Chen J, Rosso C, Forbes EE, Dinov ID, Worthman CM, Sowell ER. Sex matters during adolescence: testosterone-related cortical thickness maturation differs between boys and girls. *PLoS One* 2012;7:33850.

Dettmer AM, Murphy AM, Guitarra D, Slonecker E, Suomi SJ, Rosenberg KL, Novak MA, Meyer JS, Hinde K. Cortisol in neonatal mother's milk predicts later infant social and cognitive functioning in rhesus monkeys. *Child Dev* 2018;89:525-38.

Donalisio M, Rittà M, Francese R, Civra A, Tonetto P, Coscia A, Giribaldi M, Cavallarin L, Moro GE, Bertino E, Lembo D. High temperature-short time pasteurization has a lower impact on the antiviral properties of human milk than Holder pasteurization. *Front Pediatr* 2018;6:304.

Erkonen GE, Hermann GM, Miller RL, Thedens DL, Nopoulos PC, Wemmie JA, Roghair RD. Neonatal leptin administration alters regional brain volumes and blocks neonatal growth restriction-induced behavioral and cardiovascular dysfunction in male mice. *Pediatr Res* 2011;69:406-12.

Ertl T, Funke S, Sárkány I, Szabó I, Rascher W, Blum WF, Sulyok E. Postnatal changes of leptin levels in full-term and preterm neonates: their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. *Biol Neonate* 1999;75:167-76.

Escuder-Vieco D, Espinosa-Martos I, Rodríguez JM, Fernández L, Pallás-Alonso CR. Effect of HTST and Holder pasteurization on the concentration of immunoglobulins, growth factors, and hormones in donor human milk. *Front Immunol* 2018;9:2222.

ESPGHAN Committee on Nutrition, Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellöf M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Mølgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:535-42.

Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, Giuliani F, Bertino E, Fabris C, Coppa G V. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics* 2011;128:1520-31.

Gage H, Von Rosen-Von Hoewel J, Laitinen K, Jakobik V, Martin-Bautista E, Schmid M, Egan B, Morgan J, Williams P, Decsi T, Campoy C, Koletzko B, Raats M. Health effects of infant feeding: Information for parents in leaflets and magazines in five European countries. *Public Underst Sci* 2013;22:365-79.

Georgiev IP, Georgieva TM, Pfaffl M, Hammon HM, Blum JW. Insulin-like growth factor and insulin receptors in intestinal mucosa of neonatal calves. *J Endocrinol* 2003;176:121-32.

Hanna N, Ahmed K, Anwar M, Petrova A, Hiatt M, Hegyi T. Effect on storage on breast milk antioxidant activity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:518-20.

Hinde K, Skibiell AL, Foster AB, Del Rosso L, Mendoza SP, Capitanio JP. Cortisol in mother's milk across lactation reflects maternal life history and predicts infant temperament. *Behav Ecol* 2015;26:269-81.

Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;153:1-186.

Kastin AJ, Akerstrom V. Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. *Neuroendocrinology* 2001;73:237-42.

Lemas DJ, Young BE, Baker PR 2nd, Tomczik AC, Soderborg TK, Hernandez TL, de la Houssaye BA, Robertson CE, Rudolph MC, Ir D, Patinkin ZW, Krebs NF, Santorico SA, Weir T, Barbour LA, Frank DN, Friedman JE. Alterations in human milk leptin and insulin are associated with early changes in the infant intestinal microbiome. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1291-300.

Lemas DJ, Young BE, Baker PR 2nd, Tomczik AC, Soderborg TK, Hernandez TL, de la Houssaye BA, Robertson CE, Rudolph MC, Ir D, Patinkin ZW, Krebs NF, Santorico SA, Weir T, Barbour LA, Frank DN, Friedman JE. Alterations in human milk leptin and insulin are associated with early changes in the infant intestinal microbiome. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1291-300.

Lignell S, Aune M, Darnerud PO, Stridsberg M, Hanberg A, Larsson SC, Glynn A. Maternal body burdens of PCDD/Fs and PBDEs are associated with maternal serum levels of thyroid hormones in early pregnancy: a cross-sectional study. *Environ Health* 2016;15:55.

McKay LI, Cidlowski JA. Physiologic and pharmacologic effects of corticosteroids. in Kure DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Ganglier TS, Holland JF, Frei E. *Holland-Frei Cancer Medicine* (6 ed.). Hamilton, Ontario: Decker 213-214 (2003).

Meyer LR, Zhu V, Miller A, Roghair RD. Growth restriction, leptin, and the programming of adult behavior in mice. *Behav Brain Res* 2014;275:131-5.

- Ng SM, Turner MA, Weindling AM. Neurodevelopmental outcomes at 42 months after thyroxine supplementation in infants below 28 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Thyroid* 2020;30:948-54.
- Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Alterio A, Tiribelli C, Agostoni C. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Dis Child* 2009;94:801-5.
- Nommsen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, Lonnerdal B, Dewey KG. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr* 1991;53:457-65.
- Ortega-García JA, Kloosterman N, Alvarez L, Tobarra-Sánchez E, Cárceles-Álvarez A, Pastor-Valero R, López-Hernández FA, Sánchez-Solis M, Claudio L. Full breastfeeding and obesity in children: a prospective study from birth to 6 years. *Child Obes* 2018;14:327-37.
- Pärnänen K, Karkman A, Hultman J, Lyra C, Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ, Rautava S, Isolauri E, Salminen S, Kumar H, Satokari R, Virta M. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nat Commun* 2018;9:3891.
- Pasterski V, Pasterski V, Acerini CL, Dunger DB, Ong KK, Hughes IA, Thankamony A, Hines M. Postnatal penile growth concurrent with mini-puberty predicts later sex-typed play behavior: evidence for neurobehavioral effects of the postnatal androgen surge in typically developing boys. *Horm Behav* 2015;69:98-105.
- Peila C, Moro GE, Bertino E, Cavallarin L, Giribaldi M, Giuliani F, Cresi F, Coscia A. The effect of Holder pasteurization on nutrients and biologically-active components in donor human milk: a review. *Nutrients* 2016;8:477.
- Savino F, Sardo A, Rossi L, Benetti S, Savino A, Silvestro L. Mother and infant body mass index, breast milk leptin and their serum leptin values. *Nutrients* 2016;8:383.
- Schumacher M, Guennoun R, Robert F, Carelli C, Gago N, Ghomari A, Gonzalez Deniselle MC, Gonzalez SL, Ibanez C, Labombarda F, Coirini H, Baulieu EE, De Nicola AF. Local synthesis and dual actions of progesterone in the nervous system: neuroprotection and myelination. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:18-33.
- Silfverdal SA, Bodin L, Olcén P. Protective effect of breastfeeding: an ecologic study of *Haemophilus influenzae* meningitis and breastfeeding in a Swedish population. *Int J Epidemiol* 1999;28:152-6.
- Steinbrekera B, Colaizy TT, Vasilakos LK, Johnson KJ, Santillan DA, Haskell SE, Roghair RD. Origins of neonatal leptin deficiency in preterm infants. *Pediatr Res* 2019;85:1016-23.
- Steinbrekera B, Colaizy TT, Vasilakos LK, Johnson KJ, Santillan DA, Haskell SE, Roghair RD. Origins of neonatal leptin deficiency in preterm infants. *Pediatr Res* 2019;85:1016-23.
- Steinbrekera B, Roghair RD. Modeling the impact of growth and leptin deficits on the neuronal regulation of blood pressure. *J Endocrinol* 2016;231:47-60.
- Untalan PB, Keeney SE, Palkowetz KH, Rivera A, Goldman AS. Heat susceptibility of interleukin-10 and other cytokines in donor human milk. *Breastfeed Med* 2009;4:137-44.

van der Voorn B, de Waard M, Dijkstra LR, Heijboer AC, Rotteveel J, van Goudoever JB, Finken MJJ. Stability of cortisol and cortisone in human breast milk during Holder pasteurization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:658-60.

Vass RA, Kemeny A, Dergez T, Ertl T, Reglodi D, Jungling A, Tamas A. Distribution of bioactive factors in human milk samples. *Int Breastfeed J* 2019;14:9.

Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387:475-90.

Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1947-53.

Wesolowska A, Sinkiewicz-Darol E, Barbarska O, Strom, Rutkowska M, Karzel K, Rosiak E, Oledzka G, Orczyk-Pawilowicz M, Rzoska S, Borszewska-Kornacka MK. New achievements in high-pressure processing to preserve human milk bioactivity. *Front Pediatr* 2018;6:323.

## 8. Közlemények

- Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

Vass RA, Bell EF, Colaizy TT, Schmelzel ML, Johnson KJ, Walker JR, Ertl T, Roghair RD. Hormone levels in preterm and donor human milk before and after Holder pasteurization. *Pediatr Res* 2020 Jan 30 [Online ahead of print] doi: 10.1038/s41390-020-0789-6. (Q1; IF: 2,747)

Vass RA, Roghair RD, Bell EF, Colaizy TT, Johnson KJ, Schmelzel ML, Walker JR, Ertl T. Pituitary glycoprotein hormones in human milk before and after pasteurization or refrigeration. *Nutrients*. 2020 Mar 4;12(3):E687. doi: 10.3390/nu12030687. (Q1; IF: 4,546)

**Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények impakt faktora: 7,293**

- Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények:

Turai R, Schandl MF, Dergez T, Vass RA, Kvárik T, Horányi E, Balika D, Gyarmati J, Fónai F, Vida G, Funke S, Reglődi D, Ertl T. [Early and late complications of hyperglycemic extremely low birth-weight infants.] Az extrém alacsony születési súlyú koraszülöttek hyperglycaemiájának korai és késői szövődményei. *Orv Hetil*. 2019;160(32):1270-1278. (IF: 0,497)

Vass RA, Kemeny A, Dergez T, Ertl T, Reglodi D, Jungling A, Tamas A. Distribution of bioactive factors in human milk samples. *Int Breastfeed J*. 2019;14:9. (IF: 2,545)

Bognar Z, Fekete K, Bognar R, Szabo A, Vass RA, Sumegi B. Amiodarone's major metabolite, desethylamiodarone, induces apoptosis in human cervical cancer cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2018;30:1-8. (IF: 2,01)

**Összesített impakt faktor: 12,345**

- Az értekezés témájához kapcsolódó kongresszusi előadások jegyzéke:

Intézményi ÚNKP Konferencia Pécs, 2020. május 19-20.

Hormonok vizsgálata az anyatejben

Vass Réka Anna

60th Midwest Society for Pediatric Research Meeting 2019 Chicago, IL, USA, 2019. október 24-25.

Effects of Holder pasteurization on levels of metabolic hormones in human milk

Réka A. Vass; Edward F. Bell; Tarah T. Colaizy; Karen J. Johnson; Mendi L. Schmelzel; Jacky R. Walker; Tibor Ertl; Robert D. Roghair

RECOOP 10th Annual Project Review Meeting 2019 Wroclaw 2019. október 10-13.

Understanding the risks of obesity during pregnancy — plus steps to promote a healthy pregnancy

Réka A. Vass, Sandor G. Vari; Timea Takacs; Anna A. Kiss; Flora Dombai; Tibor Ertl

RECOOP 10th Annual Project Review Meeting 2019 Wroclaw 2019. október 10-13.

Associations of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy

Tibor Ertl, Réka A. Vass, Sandor G. Vari

Magyar Perinatológus Társaság XXVII. Kongresszusa Siófok 2019. szeptember 26-28.

A mindennapi anyatejtárolási és kezelési technikák hatása az anyatej hormontartalmára

Vass Réka Anna; Edward F. Bell; Robert D. Roghair; Tibor Ertl

3rd JENS Maastricht 2019. szeptember 16-21.

Effects of holder pasteurization on levels of metabolic hormones in human milk

Réka A. Vass; Edward F. Bell; Tarah T. Colaizy; Karen J. Johnson; Mendi L. Schmelzel; Jacky R. Walker; Tibor Ertl; Robert D. Roghair

HMAA Summer Conference in Balatonfüred, Balatonfüred 2019. augusztus 30-31.

Effects of holder pasteurization on levels of metabolic hormones in human milk

Réka A. Vass; Edward F. Bell; Tarah T. Colaizy; Karen J. Johnson; Mendi L. Schmelzel; Jacky R. Walker; Tibor Ertl; Robert D. Roghair

Pediatric Academic Societies Meeting 2019 Baltimore 2019. április 24-30. USA

Levels of insulin, leptin, and cortisol in preterm and donor human milk before and after Holder pasteurization. E-PAS2019:3685.2.

Vass RA, Colaizy TT, Bell EF, Johnson KJ, Schmelzel M, Walker JR, Ertl T, Roghair R.

Pediatric Academic Societies Meeting 2019 Baltimore 2019. április 24-30. USA

Effects of Holder pasteurization and refrigeration on levels of pituitary glycoprotein hormones in human milk. E-PAS2019:3845.398.

Vass RA, Colaizy TT, Bell EF, Johnson KJ, Schmelzel M, Walker JR, Ertl T, Roghair R.

- Az értekezés témájához nem kapcsolódó kongresszusi előadások jegyzéke:

RECOOP 10th Annual Project Review Meeting 2019 Wroclaw 2019. október 10-13.

Metabolic hormones in breast milk

Flóra Dombai; **Réka A. Vass**; Gariella Kiss; Attila Miseta; Anna A. Kiss; Timea Takács; Tibor Ertl

RECOOP 10th Annual Project Review Meeting 2019 Wroclaw 2019. október 10-13.

Pituitary hormones in breast milk

Timea Takács; **Réka A. Vass**; Gariella Kiss; Attila Miseta; Anna A. Kiss; Flóra Dombai; Tibor Ertl

HMAA Summer Conference in Balatonfüred, Balatonfüred 2019. augusztus 30-31.

Metabolikus hormonok az anyatejben

Anna A. Kiss; Timea Takács; **Réka A. Vass**; Gabriella Kiss; Attila Miseta; Tibor Ertl

14th Bridges Annual Scientific and 2nd RECOOP-KFSD Student Conferences, 2019. április 10-14.

Pozsony

Renal functional effects of early transient postnatal hyperglycaemia and oxidative stress in rats – a preliminary study

Balika D, Horányi E, Kvarik T, **Vass R**, Kiss G, Miseta A, Szabó E, Fonai F, Gyarmati J, Ertl T

14th Bridges Annual Scientific and 2nd RECOOP-KFSD Student Conferences, 2019. április 10-14.

Pozsony

Pro- and anti-inflammatory cytokines in breast milk

Reka Anna Vass, Tibor Ertl, Sándor G. Vári

14th Bridges Annual Scientific and 2nd RECOOP-KFSD Student Conferences, 2019. április 10-14.

Pozsony

IgG N-glycosylation in human milk and serum of obese women with milk cow allergy and in serum of their formula-fed infants

Anna Farkas, Apolka Domokos, Oksana Matsura, Zita Gyurkovics, **Réka Vass**, András Guttman, Sándor G. Vári

14th Bridges Annual Scientific and 2nd RECOOP-KFSD Student Conferences, 2019. április 10-14.

Pozsony

Cardiovascular effects of neonatal hyperglycemia – an experimental study

Márton F. Schandl, **Réka A. Vass**, András Czigler, Timea Kvárik, Dorottya Balika, Eszter Horányi, Dóra Reglődi, Tibor Ertl

14th Bridges Annual Scientific and 2nd RECOOP-KFSD Student Conferences, 2019. április 10-14.

Pozsony

Proapoptotic effects of a PARP inhibitor on cervical carcinoma cells

Noémi Kremzner, Orsolya Homoki, **Réka Anna Vass**, Árpád Boronkai, Krisztina Kovács

14th Bridges Annual Scientific and 2nd RECOOP-KFSD Student Conferences, 2019. április 10-14.

Pozsony

Olaparib treatment of HeLa cells- molecular biological changes in the background

Orsolya Homoki, Noémi Kremzner, **Réka Anna Vass**, Árpád Boronkai, Krisztina Kovács

14th Bridges Annual Scientific and 2nd RECOOP-KFSD Student Conferences, 2019. április 10-14.

Pozsony

Secretory IgG and IgA N-glycans alteration in human milk of obese pregnant women with gestational diabetes mellitus

Apolka Domokos, Hajnalka Jankovics, Ferenc Vonderviszt, **Reka Vass**, Oksana MATsyura, Zita Gyurkovics, András Guttman, Sandor G. Vari

XXII. Nemzetközi és XIX. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia Pécs 2019. április 4-5. –  
Legjobb előadás díj

A korai hiperglikémia kardiovaszkuláris hatásai újszülött patkányban

**Vass Réka A.**, Schandl Márton F., Czigler András, Balika Dorottya, Horányi Eszter, Kvárik Tímea, Reglődi Dóra, Ertl Tibor

Magyar Nőorvos Társaság 31. Nagygyűlése 2018. május 24-26.

Balatonfüred Hatásos-e a PARP gátló Olaparib méhnyakrák sejteken?

**Vass Réka**, Boronkai Árpád, Kovács Krisztina

Támogatás: Az Iowa-Pécs Neonatology Collaborative Research Fund, Department of Pediatrics,  
University of Iowa, GINOP 2.3.2-15-2016-00021 és az Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-  
19-3-I.

## 9. Köszönetnyilvánítás

Ezen értekezés nem valósulhatott volna meg mentoraim, Dr. Ertl Tibor és Dr. Edward Bell professzorok iránymutatásai, tanításai nélkül. Nekik szemléletükért, tanácsaikért mindig tartozni fogok.

Köszönöm Robert Roghair professzornak a lehetőséget, hogy a laboratóriumában dolgozhattam és tanulhattam tőle, Karennek, Mendinek és Veronicának hálás vagyok segítségükért.

Beckie, köszönöm szépen a támogatást.

Az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatok megvalósulásához sokan, sokféleképpen járultak hozzá. Segítő támogatásukat vagy részvételüket hálásan köszönöm.

Utolsó sorokban, azonban csöppet sem utolsónak sorolva köszönöm családomnak és barátaimnak a támogatást, a türelmet és a toleranciát, amivel irányomba viseltetnek. Az értekezést nekik ajánlom, “Ember küzdj és bízva bízzál”.