



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

**PRETERM BEBEKLERDE ORAL KOLOSTRUM
UYGULANMA SÜRESİNİN KLİNİK SONUÇLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif Ceren ORUÇ**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Kıymet ÇELİK**

**ANTALYA
2025**

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

**PRETERM BEBEKLERDE ORAL KOLOSTRUM
UYGULANMA SÜRESİNİN KLİNİK SONUÇLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif Ceren ORUÇ**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Kıymet ÇELİK**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

**ANTALYA
2025**

TEŞEKKÜR

Uzman olma yolunda en zorlu basamaklardan biri olan tez yazım sürecinde her zaman sevgi ve sabırla yol gösteren ve asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitimime katkı sunan, her daim desteğini hissettiğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kıymet ÇELİK'e öncelikle teşekkürü borç bilirim.

Bu ülkenin çocuklarının sağlıklı büyümesinde uzman olarak en ufak bir katkım olması yolunda zorlu asistanlık sürecinde üzerimde çok emeği olan ve asistanları olmaktan gurur duyduğum Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Zorlu mesai koşullarında ve uykusuz geçen nice nöbette daima birbirine destek olan, geriye dönüp baktığımda yüzlerce yüz gülümsetici anıya sahip olmamı sağlayan ve mesai arkadaşı olmaktan öte birer dost olarak bildiğim sevgili eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve üniversite amfilerinde başlayan dostluğumuzun asistanlık yıllarımıza da taşınarak kardeşliğe dönüşmesini sağlayan Dr.Seda SAVAS'a,

Hastane dışındaki hayatımda bu zorlu süreçte her düştüğümde ayağa kalkmamda en büyük paya sahip olan canım kardeşim Aleyna Ceyda ORUÇ'a, bugünlerin en büyük mimarları olan ve evlatları olmanın bu hayattaki en büyük şansım olduğunu düşündüren canım anne ve babam Songül ORUÇ'a ve Servet Ramazan ORUÇ'a, uzak yakın fark etmeksizin her derdimi sabırla dinleyen ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen motivasyon kaynağım Canberk UYSAL'a ve isimlerini tek tek yazamadığım tüm aile bireylerime ve arkadaşlarıma,

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Elif Ceren ORUÇ

Şubat 2025, Antalya

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	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
2.2.1.1. Kolostrum.....	6
2.2.1.2. Geçiş Sütü	9
2.2.1.3. Olgun Süt:	10
2.2.2. Anne Sütünün Gestasyonel Hafta ile Değişimi	12
2.2.3. Makrobesinler	14
2.2.4. Mikrobesinler.....	17
2.2.5. Depolama ve Pastörizasyonun Süt Bileşenleri Üzerine Etkisi	18
2.3. Anne Sütü ile Beslenmenin Sağlık Üzerine Etkileri	19
2.3.1.Kolostrumun Preterm İnfantlarda Etkileri	20
2.3.1.1. Oral Kolostrum Uygulamasının Nekrotizan Enterokolit Üzerine Etkisi.....	21
2.3.1.2. Orofaringeal Kolostrum Uygulamasının Neonatal Sepsis Üzerine Etkisi.....	22
2.4. Preterm İnfantlar	23
2.4.1. Preterm İnfantlarda Anne Sütü Bileşenleri.....	24

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışmanın Amacı.....	26
3.2. Dahil edilme kriterleri	26
3.3. Dışlama kriterleri	26
3.4. Grupların Tanımlanması	26
3.5. Oral Kolostrum Uygulanması	27
3.6. Verilerin Toplanması	27
3.7. İstatiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Grupların Demografik Veriler Açısından Değerlendirilmesi	32
4.2. Grupların Antenatal/Natal Risk Faktörleri Açısından Karşılaştırılması	33
4.3. Grupların Oral Kolostrum Uygulama Verileri Açısından İncelenmesi	34
4.4. Beslenme ve Nekrotizan Enterokolit Verileri Açısından Üç Grubun İncelenmesi	35
4.5. Diğer Klinik Veriler Açısından Üç Grubun İncelenmesi.....	37
4.6. Oral Kolostrum Uygulanan ve Uygulanmayan Pretermilerin NEK ve Beslenme Sonuçları Açısından İncelenmesi	39
4.7. Oral Kolostrum Uygulanan ve Uygulanmayan Pretermilerin Diğer Klinik Sonuçlar Açısından İncelenmesi.....	39
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR.....	51
7. ÖZET	54
8. ABSTRACT.....	56
9. KAYNAKÇA.....	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Laktasyonun farklı evrelerinde anne sütünün makrobesin içeriği.....	10
Tablo 2. Kolostrum ve olgun sütteki protein miktarları.....	11
Tablo 3. Preterm ve term anne sütünün zaman içindeki yağ içeriği.....	12
Tablo 4. Volpe'ye göre GMK-İVK evrelemesi ve kraniyal ultrason bulguları.....	29
Tablo 5. Grupların demografik veriler açısından değerlendirilmesi	33
Tablo 6. Grupların antenatal/natal risk faktörleri açısından karşılaştırılması.....	34
Tablo 7. Oral kolostrum uygulama verileri	34
Tablo 8. Grupların beslenme ve NEK açısından karşılaştırılması.....	36
Tablo 9. Grupların klinik veriler açısından karşılaştırılması.....	37
Tablo 10. Oral kolostrum uygulanan ve uygulanmayan hastaların beslenme ve nekrotizan enterokolit açısından karşılaştırılması.....	40
Tablo 11. Grupların klinik veriler açısından karşılaştırılması.....	41

ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil I. Taburculukta beslenme içeriği.....	36
--	----



KISALTMALAR DİZİNİ

ASO: Anne sütü oligosakkaritleri

AÜH YYBÜ: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi -Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

BPD: Bronkopulmoner displazi

DHA: Dokosaheksaenoik asit

DM: Diyabetes mellitus

EGF: Epidermal büyüme faktörü

EMR: Erken membran rüptürü

EOS: Erken başlangıçlı sepsis

EPA: Eikosapentaenoik asit

EUBG: Ekstrauterin büyüme geriliği

EV: Ekstrasellüler veziküller

FAA: Serbest aminoasitler

GH: Gestasyonel hafta

GMK: Germinal matriks kanaması

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

IVK: İntraventriküler kanama

La/Ao: Sol atriyum/ aort kökü

LOS: Geç başlangıçlı sepsis

miRNA: MicroRNA

NEK: Nekrotizan enterokolit

NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

OFALT: Orofarinks ilişkili lenfoid doku

OKU: Orofaringeal kolostrum uygulaması

PA AC: Posteroanterior akciğer

PDA: Patent Ductus Arteriosus

PVL: Periventriküler Lökomalazi

RCT: Randomize kontrollü çalışma

RDS: Respiratuvar distres sendromu

ROP: Prematüre retinopatisi

SGA: Düşük doğum ağırlığı

sIgA: Salgısal immunglobulin A

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TGF- β : Transfrome edici faktör beta

TLR: Toll like reseptör

UNICEF: Birleşmiş Milletler UluslararasıÇocuklara Yardım Fonu

VİP: Ventilator ilişkili pnömoni

VLBW: Çok düşük ağırlıklı doğum

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son adet tarihine göre otuz yedinci gebelik haftasını tamamlamadan doğan tüm canlı doğumlar preterm doğum olarak tanımlanmıştır. Preterm doğumlar perinatal sağlık bakımıyla ilişkili en önemli sorunlardan biridir [1]. Son yıllarda gelişen yenidoğan bakımıyla birlikte aşırı preterm infantların sağ kalım oranları artmaktadır. Ancak tüm önlem ve gelişmelere rağmen nekrotizan enterokolit (NEK) ve geç başlangıçlı sepsis (LOS), morbidite ve mortalitede önde gelen nedenler olmaya devam etmektedir [2]. Kronik akciğer hastalığı, prematüre retinopatisi (ROP), sepsis, NEK gibi çoğu preterm morbiditesinin ortak noktası immatürite ile beraber abartılı bir inflamatuvar süreçle başlayan yanıttır. Anne sütü ile beslenme ve oral kolostrum uygulaması bu riskli grupta bağışıklık sistemi üzerine etkili olduğu gösterilen uygulamalardır [3].

Kolostrum, meme epitelindeki sıkı bağlantılar açıkken meme tarafından üretilen ilk süttür. Kolostrum, sitokinler (anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar sitokinler) ve sekretuar immunglobulin A (sIgA) ve laktoferrin gibi diğer immun ajanlardan zengindir. Bu immun ajanlar bakteristatik, bakterisidal, antiviral, anti-inflamatuvar ve enfeksiyonlara karşı immunmodülatör koruma sağlayabilmektedir. Meme epitelindeki sıkı bağlantılar term doğumlarda preterm doğumlara kıyasla çok daha erken olarak genellikle doğumdan bir gün sonra kapanmaktadır. Bu durumun sonucu olarak preterm infant annelerinde kolostrumda immun koruyucu faktörler daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır [4].

Orofaringeal kolostrum uygulaması (OKU) infantlarda basit, güvenli ve kolay uygulanabilir bir uygulamadır. OKU lokal immunstimulan etkilere sahiptir ve enteral beslenmeyi kolaylaştırarak sepsis riskini azaltabilir [2]. OKU'nun potansiyel faydaları içeriğindeki biyoaktif faktörlerine bağlıdır [5]. Kolostral sitokinler hücreden hücreye sinyal ile sistemik yayılım yoluyla T hücrelerini aktive ederek orofaringeal lenfatik dokuyu uyarır [6]. Süt oligosakkaritleri mukozal bariyeri korur ve prebiyotik etki ile mukozada faydalı bakterilerin üremesini uyarır. sIgA mukozal yüzeye patojenlerin tutunmasını önler. Laktoferrin anti-inflamatuvar etkileri ile ve mukozal iyileşmeyi destekleyerek mukozal bariyeri korur. Süt antioksidanları mukozayı serbest radikallerin verdiği

zarardan korur ve membran bütünlüğünü sürdürür. İntestinal trofik faktörler immatür intestinal hücreler üzerinde trofik etkilidir. Süt biyofaktörleri bozulmadan dolaşıma emilir ve NEK'e karşı korur [7].

Son yıllarda OKU ile ilgili yapılan çalışmaların sıklığı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı süre ve sıklıkta oral kolostrum uygulanmıştır. Ancak OKU ile ilgili çok sayıda çalışma olduğu halde hangi sıklıkta ve ne kadar süre uygulanması gerektiği ile ilgili net öneri bulunmamaktadır. Onaltı randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde oral kolostrum uygulanan grupta (farklı sıklık ve sürelerde oral kolostrum uygulaması yapılan grup) kontrol grubuna göre NEK insidansının ve geç başlangıçlı sepsis insidansının daha düşük olduğu, tam enteral beslenmeye geçiş süresinin ve doğum tartısını yakalama süresinin müdahale grubunda daha kısa olduğu ve mortalite oranının müdahale grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı metaanalizde dahil edilen çalışmalardaki oral kolostrum uygulama sürelerine göre dört alt grup (1-3 gün, 4-7 gün, 8-10 gün ve > 10 gün olmak üzere) ve oral kolostrum uygulama sıklığına göre de üç alt grup (her 2 saatte bir, her 3 saatte bir ve her 4 saatte bir olmak üzere) oluşturulmuştur. Orofaringeal kolostrum uygulama sıklığının her 4 saatte bir ve süresinin 8-10 gün olması durumunda kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak NEK gelişme oranı daha düşük bulunmuştur. Uygulamanın farklı sıklıklarının geç başlangıçlı sepsis insidansı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Uygulama süresi 8-10 gün olduğunda, müdahale grubunda geç başlangıçlı sepsis insidansı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Orofaringeal kolostrum uygulama sıklığı 4 saatte bir, süresi 1-3 gün ve 4-7 gün olduğunda müdahale grubunda kontrol gruplarına göre total enteral beslenmeye geçiş süresi daha kısa görülmüştür. Elde edilen bu farklı veriler doğrultusunda oral kolostrum uygulanma sıklığı ve süreleri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda birincil amaç farklı sürelerde ve dolayısıyla farklı kümülatif dozlarda uygulanan oral kolostrumun NEK insidansı ve beslenme üzerindeki etkisini belirlemektir. İkincil amaç ise gastrointestinal sistem dışındaki diğer morbiditeler üzerindeki etkinliğinin incelenmesidir. Bu amaçlarla Temmuz 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun

Bakım ünitesinde (AÜH YYBÜ) takip edilen 32. gestasyonel hafta (GH) ve/veya 1500 gr altında doğan, oral kolostrum ile ağız bakımı farklı sürelerde uygulanan hastalar çalışmaya alınarak OKU yanıtları prospektif olarak incelendi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anne Sütü

Anne sütü; yenidoğanda optimum büyüme ve gelişme için gerekli olan tüm sıvı, enerji ve besin öğelerini içeren, biyoyararlılığı yüksek, sindirimi kolay doğal bir besindir [8]. Bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF), infantların doğumdan sonraki ilk altı ay boyunca sadece anne sütü ile beslenmesini ve uygun ek besinler ile birlikte olmak koşulu ile emzirmenin en az iki yaşa veya daha ileri yaşlara kadar sürdürülmesi önermektedir [9].

Anne sütünün bileşimi ve anne sütü bileşiminin formül süt ile karşılaştırılması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Standart ve sabit bir bileşime sahip olan formül süttten farklı olarak anne sütünün bileşimi, laktasyon evresi, anne yaşı, annenin gebelik sayısı, gebelik haftası, beslenme şekli, davranış faktörleri, anne hormonları, çevresel faktörler, bebeğin cinsiyeti, emzirme zamanı gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir [10, 11].

Anne sütü ile beslenmenin yenidoğanlar için önemli faydaları birçok çalışmada gösterilmiştir. Anne sütü alan preterm infantlarda formül süt ile beslenen pretermilere göre daha düşük NEK, sepsis ve ROP insidansı görülmüştür [12-14]. Uzun dönemde anne sütü bronkopulmoner displazi (BPD) ve metabolik sendrom riskini azaltmaktadır [15, 16]. Hastane yatışı süresince suboptimal kilo alımlarına rağmen anne sütü ile beslenen preterm infantlarda ikinci ve beşinci yaşlarda nörogelişimsel avantajlar olduğu görülmüştür [17]. Emzirmenin aynı zamanda anneler için de faydaları vardır: Meme kanseri, over kanseri ve postpartum kanama riskini azaltmakta, uterusun eski haline dönmesini kolaylaştırmaktadır [18, 19]. Sağlık kurumları için hastane yatışı süresince anne sütü sağlama konusundaki maliyetler diğer sağlık bakımı ilişkili maliyetlere göre görece daha düşüktür [20].

Ülkemizde Bebek Dostu Sağlık Kuruluşları'nın çalışmaları sonucunda emzirme oranları artış göstermektedir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 verilerine göre çocukların % 98'i hayatlarının bir döneminde anne sütü

almaktadır. Aynı raporda ortalama emzirme süresi 16.7 ay, ilk 6 ay sadece anne sütü alma oranları %40.7, doğumdan sonraki ilk saat içinde emzirme oranları 2018’de %71 olduğu belirtilmiştir [21].

2.2. Anne Sütünün İçeriği

İçerik olarak çok dar bir aralıkta standardize edilmiş formül sütlerin aksine anne sütü içeriği dinamiktir ve annenin beslenmesi, emzirmenin saati, laktasyon aşamasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir [22]. Ayrıca çevresel ve genetik faktörlerden etkilenir [23]. Üstelik pretermlik derecesi de süt bileşiminde rol oynar [24].

Anne sütünün ana bileşenleri şunlardır: (i) konsantrasyonu emzirme aşamasına ve anne özelliklerine bağlı olarak değişebilen protein, yağ ve laktoz gibi makrobesinler; (ii) anne diyeti ve vücut depolarına göre anne sütünde değişen A, B1, B2, B12 ve D vitaminleri gibi mikrobeyinler; (iii) endokrin sistem, sinir sistemi, dolaşım sistemi ve intestinal sistem üzerinde güçlü bir şekilde etkili olan büyüme faktörleri; (iv) yenidoğanı inflamasyon ve enfeksiyondan korumak için gerekli olan immünolojik faktörler; (v) yenidoğanın ilk barsak mikrobiyotasının oluşumunda önemli bir rol oynayan 200’den fazla farklı bakteri türünü içeren mikrobiyota [22, 25-28].

2.2.1. Anne Sütünün Laktasyon Süresince Değişimi

Laktogenez, süt salgılanmasının başlangıcıdır ve erken gebelikte farklılaşmamış meme bezinden doğumdan sonra tam laktasyona geçene kadar olan sürede meme epitelindeki tüm değişiklikleri içerir [29]. Laktogenez iki aşamalı olarak tanımlanmıştır [30, 31]. Evre I, gebeliğin yaklaşık olarak ortasında meydana gelir ve bezin kazein ve laktoz gibi belirli süt bileşenlerini az miktarda salgılayacak kadar farklılaştığı dönemdir [29]. Plazmadaki laktoz ve α -laktalbümin konsantrasyonlarının ölçülmesiyle tespit edilebilir [32]. Bu evrede progesteron ve östrojen varlığı ile süt salgılanması kontrol altında tutulur. Evre II ise doğumla beraber süt salgılanmasının başlangıcıdır ve doğumu da başlatan

plazma progesteronunda keskin bir düşüşle ortaya çıkar. Genellikle doğumdan sonra ilk hafta içinde tamamlanır [29].

Anne sütü laktasyon sürecinde salgılanan döneme ve bileşimine göre genellikle kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt olarak isimlendirilmektedir [25].

2.2.1.1. Kolostrum

Doğumdan sonra ilk beş günde salgılanan süte kolostrum denir. Kolostrum hacim, görünüm ve bileşim açısından olgun süttten farklıdır. Doğum sonrası ilk birkaç günde düşük miktarlarda üretilen kolostrum, sIgA, laktoferrin, lökositler ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi immünolojik bileşenler açısından zengindir [24, 33, 34]. Kolostrum ayrıca nispeten düşük laktoz konsantrasyonları içerir, bu da birincil işlevlerinin besinsel olmaktan ziyade immünolojik ve trofik olduğunu gösterir. Sodyum, klorür ve magnezyum seviyeleri daha yüksek ve potasyum ve kalsiyum seviyeleri daha sonraki süte göre kolostrumda daha düşüktür [33, 34].

Kolostrumun İşlevi

Geçiş sütüne ve olgun süte kıyasla kolostrum, daha yüksek konsantrasyonda anne sütü oligosakkaritleri (ASO), ekstraselüler veziküller, sIgA, laktoferrin, lizozim, sitokinler, lökositler, kök hücreler ve mikroRNA (miRNA) içerir. Bu özel bileşim, hem term hem de preterm yenidoğanların fizyolojik olarak olgunlaşmamış bağışıklık savunmalarını destekleyerek enfeksiyonu engeller, bağışıklık için temel oluşturur ve inflamatuvar barsak hastalıkları ve alerji riskini azaltır [35, 36].

Kolostrumun koruyucu işlevi özellikle yüksek oligosakkarit içeriği ile desteklenmektedir ki, olgun süte göre kolostrumun oligosakkarid içeriği yaklaşık iki kat fazladır, dördüncü günde 23 g/100 ml'den laktasyonun ikinci ayının bitiminde 13 gr/100 ml'ye düşmektedir [37].

Kolostrumda yüksek oranda bulunan ASO'nun patojenler için adezyon önleyici tuzak moleküller olarak görev yaptığı bilinmektedir [38, 39]. Patojenin bebeğin mukozal yüzeylerine tutunmasını önleyerek viral, bakteriyel ve parazit enfeksiyonları riskini azaltır. Aynı zamanda infant barsağında spesifik

bifidobakteriyel türler gibi spesifik bakteriler için substrat olarak da etki gösterebilirler. Ek olarak ASO, epiteli modüle ederek immün hücre yanıtını azaltır, aşırı mukozal lökosit infiltrasyonu ve aktivasyonunu önler ve bu sayede NEK riskini azaltır. Ayrıca bebeğe beyin gelişimi ve kognitif beceriler için potansiyel olarak gerekli bir besin maddesi olan sialik asit sağlar [39].

İnsan kolostrumu ve olgun süt, hücreler arası sinyaller gönderen hücrelerden salınan lipit çift tabakalı parçacıklar içerir. Ekzosomlar, ekstraselüler veziküller (EV) olarak adlandırılan bu parçacıkların en küçük boyutudur. Süt EV'leri, miRNA'lar, immünoglobulinler, laktoferrin, büyüme faktörleri, hormonlar ve enzimler dahil olmak üzere sayısız protein, lipit, ASO ve kodlamayan RNA taşır. En zengin ekzosom konsantrasyonu, geçiş sütü ve olgun süte göre kolostrumda bulunur ve bu da preterm infantlarda NEK riskini azaltır [40-42]. EV'ler anti-inflamatuvar, immünomodülatör veya nörogelişimsel etkilere sahiptir. EV'lerdeki miRNA'lar bağışıklık hücresi gen ekspresyonunu değiştirebilir ve viral bulaşmayı azaltabilir [43].

Literatürde kolostrumda en yüksek immünglobulin A (IgA) konsantrasyon aralığının (1,5 ila 83,7 g/L) olduğu, geçiş sütünde ve olgun sütte büyük ölçüde azaldığı bildirilmiştir [24, 44, 45]. IgA barsakta patojenik bakterilerin epitel boyunca taşınmasını önleyebilir ve epitele mikrobiyal yapışmayı ve biyofilm oluşumunu destekleyerek barsakta simbiyontların kurulmasını teşvik edebilir; ayrıca düzenleyici T hücre homeostazına aracılık ederler [42]. Böylece, IgA'lar gelişmekte olan barsak mikrobiyotasını patojen dışlama yoluyla etkiler ve ortaya çıkan sağlıklı mikrobiyotanın bağışıklık sistemini sürekli olarak etkileyebileceği şekilde toleransı teşvik eder [44]. Laktoferrinin en yüksek konsantrasyonu kolostrumda 9 mg/mL'ye kadardır ve olgun sütte 1 mg/mL'ye düşer [46]. Laktoferrin gram pozitif koklara, gram negatif basillere ve mantarlara karşı geniş bir mikrobisit aktivitesine sahiptir [47]. Antioksidan aktivitesi nedeniyle, laktoferrin preterm infantlar için temel bir biyoaktif proteindir. Aşırı reaktif oksijen türü üretimi ve yüksek serbest demir seviyeleri nedeniyle oluşan hasardan gelişmekte olan beyni korur [48].

İnsan sütü bileşimine odaklanan çalışmalara bakıldığında, yüksek konsantrasyonlarda epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü

beta(TGF- β) ve koloni uyarıcı faktör içerdiğinden kolostrumun aynı zamanda büyüme destekleyici etkisi olduğu görülmektedir [24].

Kolostrum ve Mikrobiyota İlişkisi

Süt mikrobiyotası, doğum kanalından geçiş sırasında yenidoğan tarafından yutulan maternal intestinal ve vajinal mikroorganizmalarla birlikte yenidoğanların ilk barsak mikrobiyomunu şekillendirerek emzirme yoluyla anne ve bebek sağlığını etkiler [49, 50]. Anne sütünde bulunan bakteriler, Peyer plaklarını doğru şekilde uyarmak ve yenidoğanların barsak ortamında IgA üreten plazma hücrelerinin sayısını artırmak için temeldir [51]. IgA, gıda antiijenlerini yakalayıp belirli enzimler tarafından ortadan kaldırılabilir, virüslerin ve mikroorganizmaların barsak mukozasına yapışmasını önleyebilir, ayrıca patojenlerin çoğalmasını önleyebilir ve doğrudan bir immünomodülatör aktivite gösterebilir [52]. Yenidoğanların barsaklarındaki değişmiş bir kolonizasyonun kalıcı bir barsak disbiyozuna ve sonuç olarak infantlik ve çocukluk döneminde bağışıklık aracılı metabolik hastalıklara yol açabileceği gösterilmiştir [53, 54]. *Bacteroides*, insan kolostrumunda bol bulunan bir bakteri cinsidir ve yenidoğanların barsak kolonizasyonunun erken evrelerinde ana role sahip olabilir [55]. Aynı zamanda, kolostrumda yüksek miktarda bulunan ASO infantın barsak mikrobiyotasının dağılımını ve büyümesini etkiler [50].

Emziren annelerde ASO konsantrasyonu ve bileşimi bireyden bireye ve emzirme dönemine göre değişmektedir [56]. ASO yapısındaki şeker birimlerinin glikozidik bağlarını kontrol eden enzimlerin aktivitesini etkileyen genetik varyasyonlar da bulunmaktadır [57]. ASO'nun büyük çoğunluğu kolayca sindirilen laktozun aksine sınırlı sindirimleri nedeniyle distal ince barsak ve kolona sağlam ve yüksek konsantrasyonlarda ulaşır [58]. *Bifidobacterium longum subsp. infantis* (*B. infantis*, JCM1222), ASO karbonhidrat kaynağı olarak sunulduğunda hızlı ürer [59, 60]. *B. infantis*'in ASO aracılı hakimiyeti, sınırlı besin kaynağı için rekabet eden potansiyel olarak zararlı bakterileri kontrol altında tutabilir. Ayrıca *B. infantis* ve birkaç başka infant ilişkili bakteri kısa zincirli yağ asitleri ve metabolitler (post-biyotikler) üreterek potansiyel patojenlere göre komensallerin büyümesini destekleyen bir ortam yaratır [61]. Komensal kolon

bakterileri, naif Th0 hücrelerinin Th1 hücre tipine doğru olgunlaşması için uygun dengeli bir mikroçevre yaratan spesifik sitokinlerin salınımını uyarabilir [62].

Ayrıca oral mikrobiyota, anne sütü için gastrointestinal sisteme ulaşmak için zorunlu bir geçit olduğundan, barsak mikrobiyotasının kolonizasyonunda önemli bir rol oynar [63]. Çalışmalar, yenidoğanların ağız mikrobiyotası ile barsak mikrobiyotasının bileşiminde bir benzerlik olduğunu göstermektedir; bu da ağız yüzeyine yapışamayan ve yutulan bakterilerin barsak kolonizasyonuna katıldığını düşündürmektedir [64, 65].

Preterm yenidoğanlar bir süre yoğun bakım ünitelerinde kalırlar ve sindirim sisteminin olgunlaşmamış olması veya yenidoğanın klinik durumu nedeniyle trofik enteral diyetin uygulanması genellikle sınırlıdır. Anne kolostrumu sağlamanın immünolojik faydaları göz önüne alındığında, kolostrumun orofaringeal uygulanması da dahil olmak üzere alternatif uygulama teknikleri benimsenmiştir; bu, steril bir pamuklu çubuk veya oral aplikatör aracılığıyla emilim için az miktarda kolostrumun oral mukozaya yerleştirildiği bir bağışıklık tedavisidir [3]. Kolostrumun orofaringeal uygulamasını kullanarak yapılan çalışmalar, oral mikrobiyotanın kolonizasyonu için önemli olduğunu göstermiştir, çünkü kolostrum uygulamasından sonra oral kavitenin bakteri profili ile gözlemlenebilen bölümünde erken matürasyon uyarılmış ve *Staphylococcus*, *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* gibi yararlı bakterilerin sayısının arttığı gözlemlenmiştir [66].

Meme epitelinde sıkı bağlantı kapanması meydana geldikçe, kolostrumda sodyum-potasyum oranı azalır ve laktoz konsantrasyonu artar, bu da salgısal aktivasyonu ve geçiş sütü üretimini gösterir [22].

2.2.1.2. Geçiş Sütü

Doğumdan sonraki ilk hafta içinde anne vücudundaki progesteron seviyesinin düşmesiyle birlikte, meme bezindeki hücrelerdeki değişiklikler sayesinde süt üretimi hızlanır ve günlük 500-750 ml'ye kadar ulaşır. Meme bezlerindeki sıkı bağlantıların (tight junction) kapanması, sütteki sodyum-potasyum oranını düşürürken, laktozun oranını artırır ve bu da laktogenezin ikinci aşamasının başladığını gösterir. Bu dönemde üretilen süt, "geçiş sütü" olarak adlandırılır ve

meme bezlerinin aktif olarak süt salgılamaya başladığını gösterir. Bu aktivitenin başlaması, her annede farklılık gösterebilir, ancak genellikle doğumdan sonraki birkaç gün içinde meydana gelir [29, 67].

Geçiş sütü, kolostrumun bazı özelliklerine sahip olsa da, hızla büyüyen bebeğin gelişim ve beslenme ihtiyaçlarını karşılamak için süt üretiminin hızlandığı bir dönemi ifade eder. Bu süreç, genellikle doğumdan sonraki beş gün ile iki hafta arasında görülür ve sonrasında süt büyük ölçüde olgunlaşmış olur [22].

2.2.1.3. Olgun Süt

Doğumdan sonraki dört ila altı hafta arasında anne sütü tamamen olgunlaşmış kabul edilir. Yaşamın ilk ayında gözlenen bileşimdeki dramatik değişimin aksine, olgun anne sütü bileşimde nispeten benzer kalır, ancak emzirme süresince süt bileşiminde bazı değişiklikler meydana gelir (Tablo 1, 2, 3) [22, 68, 69].

Tablo 1. Laktasyonun farklı evrelerinde anne sütünün makrobesin içeriği

	Enerji (kcal/dL)		Protein (g/dL)		Yağ (g/dL)		Laktoz (kcal/dL)	
	Preterm	Term	Preterm	Term	Preterm	Term	Preterm	Term
Kolostrum	49	54	2.7	2.0	2.2	1.8	5.1	5.6
Olgun Süt	73	63	1.1	1.0	3.3	3.4	6.2	6.5

Tablo 2. Kolostrum ve olgun sütteki protein miktarları

		Kolostrum*	Olgun süt*
Kazein preteinleri	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
*(g/100 mL)			

Tablo 3. Preterm ve term anne sütünün zaman içindeki yağ içeriği

Zaman Aralığı	Yağ (g/dL)	
	Preterm	Term
1-3 gün	2.2	1.8
4-7 gün	3.0	2.6
2. hafta	3.5	3.0
3-4. hafta	3.5	3.4
5-6. hafta	3.2	3.6
7-9. hafta	3.3	3.4
10-12. hafta	3.7	3.4

2.2.2. Anne Sütünün Gestasyonel Hafta ile Değişimi

Anne sütü içeriğinin gestasyonel hafta ile ilişkisi hakkında son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Maly ve ark. tarafından 24+0 ve 35+6 gestasyon yaşı aralığında olan preterm annelerinin sütleri karşılaştırılarak yapılan çalışmada anne sütünün makronutrient içeriğinde gestasyonel yaş ile ilişkili anlamlı bir fark bulunmamıştır [70]. Çin’de yapılan preterm ve term anne sütünde dallanmış zincirli yağ asitlerinin miktarını kıyaslayan çalışmada anlamlı fark saptanmamıştır [71]. Ancak İspanya’da Galvez ve ark.nın lipitlerle ilgili yaptığı bir başka çalışmada fosfatidilkolin, fosfatidilinositol ve fosfatidilserin gibi yapısal lipitler ile gestasyonel yaş arasında anlamlı ilişki olmadığı; sfingomiyelin ve fosfatidiletanolaminin ise term kolostrumunda azalmakta olduğu gösterilmiştir [72]. Ingvorsen ve ark. ise yaptıkları çalışmada preterm sütte term anne sütüne göre fosfatidilkolin, sfingomiyelin ve toplam fosfolipaz konsantrasyonunu anlamlı olarak daha yüksek saptamıştır [73].

Jantscher-Krenn ve ark. yaptığı çalışmada toplam anne sütü oligosakkaridi konsantrasyonlarında gebelik yaşı ilerledikçe anlamlı şekilde pozitif korelasyon

göstermiştir [74]. Austin ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde term infantların sütünde anne sütü oligosakkaridi en yüksek konsantrasyonlarda bulunmakta ve postmenstrüel yaşın 40. haftası civarında pik yapmaktadır [75].

Jochum ve ark. preterm ve term anne sütünün toplam glutamin aminoasidi içeriğini kıyaslamışlar ve anlamlı fark bulmamışlardır [76]. Arıkan ve ark. ise preterm anne sütünün protein içeriği üzerinde yaptıkları çalışmada; postnatal 2. haftada gestasyonel yaşı 28 hafta altında olan pretermilerin anne sütü ortalama protein değerini gestasyon yaşı 28-31 hafta arası pretermilere göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur [77]. Bir başka çalışmada ise preterm infant annelerinin sütünde özellikle laktoz ve oligosakkaritler daha yüksek konsantrasyonda bulunmuştur [78]. Gidrewicz ve ark. yaptıkları çalışmada preterm doğum yapan annelerin kolostrumunu, term doğum yapan annelerin kolostrumuyla karşılaştırdıklarında daha yüksek miktarda protein ve benzer bir ASO örüntüsü sunduğunu göstermişlerdir [68]. Gestasyonel yaşa göre kolostrumdaki immunolojik faktörleri inceleyen bir çalışmada ise 32 hafta altı, 32-36 hafta arası ve term infantların kolostrumları karşılaştırıldığında, kolostrumdaki toplam protein miktarı term infantlara göre 32 hafta altı ve 32-36 hafta arası infantların anne sütünde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. IgA düzeyinin 32 hafta altı infantlarda term infant kolostrumuna göre anlamlı olarak yüksek ve 32-36 hafta arası infant kolostrumu ile benzer olduğu gösterilmiştir. IgG düzeyleri ise 32 hafta altında 32-36 hafta arası infantların kolostrumuna göre yüksek ve term infantların kolostrumu ile benzer sonuçlanmıştır [79].

Ek olarak anne sütündeki antioksidanların gestasyonel yaş ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda melatonin ve anne sütü antioksidanlarının gestasyonel yaşa adapte olduğu ve düşük matürasyon gösteren preterm infantların anne sütünde daha yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir [80, 81].

Anne sütü ve kolostrumun gestasyonel yaşa göre makro ve mikrobesein içeriği üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olsa da anne sütü ve kolostrum bileşimi, preterm ve term yenidoğanların annelerinde farklıdır ve yenidoğanın ihtiyaçlarına uyum sağlamaktadır [24, 82].

2.2.3. Makrobesinler

Anne sütü yaklaşık %87-88 oranında su içerir ve 1.030 özgül ağırlığa, yaklaşık 286 mOsm/L ozmolariteye ve yaklaşık %7 (60-70 g/L) karbonhidrat, %1 (8-10 g/L) protein ve %3.8 (35-40 g/L) yağ dahil olmak üzere makrobesin olarak 124 g/L katı bileşene sahiptir [83-86].

Karbonhidrat

Karbonhidratlar anne sütündeki en belirgin makrobesindir ve infant beslenmesinde, tüm gastrointestinal sistemin fizyolojik işlevinin doğumdan itibaren gelişmesinde ve barsak mikrobiyotasının bileşiminin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır [87, 88]. Çoğu insan karbonhidratları glikoz formunda tüketirken, henüz gastrointestinal sistemi gelişmemiş olan infantlar karbonhidratları laktoz formunda tüketmektedir. Bu nedenle laktoz anne sütünün başlıca karbonhidrat bileşenidir ve anne sütünde en bol bulunan besindir. Laktoz, ince barsak fırça kenarının enterositlerinin apikal yüzeyinde bulunan laktaz olarak da adlandırılan laktaz-florizin hidrolaz tarafından sindirilir; laktoz hemen hemen tüm infantlarda kolayca sindirilir [85]. Ancak enzim eksikliği laktoz intoleransı veya malabsorpsiyon gibi çeşitli semptomlara neden olabilir. Kolostrumda ise protein ve yağ içeriğinin aksine laktoz içeriği zaman içinde oldukça sabit kalır [89, 90]. Anne sütünde sabit bir ozmotik basıncın korunması için sabit bir laktoz seviyesi önemlidir. Daha yüksek miktarda süt üreten annelerin sütünde daha yüksek laktoz konsantrasyonları bulunur [91]. Ek olarak, oligosakkaritler gibi karbonhidrat bazlı biyoaktif bileşenler laktoza bağlanır; bu, minerallerin ve kalsiyumun emilimine yardımcı olur [89]. Anne sütündeki serbest glikoz ve diğer glikoz metabolitlerinin seviyeleri düşüktür; bu nedenle, bunların infantlarda besinsel önemi ihmal edilebilir düzeydedir [92].

Laktozdan sonra anne sütündeki en bol bulunan ikinci karbonhidrat ve en bol bulunan üçüncü katı bileşen ASO’dur [26, 93]. ASO toplam anne sütü karbonhidratlarının yaklaşık %20’sini oluşturur ve olgun sütte 12-14 g/L ve kolostrumda >20 g/L konsantrasyonda bulunur [93].

Doğumdan sonraki erken aşamalarda ASO’nun barsak mikrobiyotasının gelişiminde önemli bir prebiyotik rol oynadığı bilinmektedir [58]. Çeşitli nceki

çalışmalarda, ASO'ların ishalin süresini azalttığı ve bifidobakterilerin büyümesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [59, 94-97]. Ayrıca enterositler için bir enerji kaynağı olarak önemli bir rol oynarlar ve barsak sağılığını korumak için önemli sinyal molekülleri olan kısa zincirli yağ asitlerinin üretimiyle ilişkilidirler [58]. Bu kısa zincirli yağ asitlerinin barsak pH'ını azaltarak potansiyel olarak zararlı barsak mikrobiyotasının büyümesini engellediğı bilinmektedir [98].

Protein

Protein, insan vücudundaki tüm hücreleri düzenleyen ve işlev gören önemli bir bileşendir ve yeterli protein temini büyüme, gelişme ve işlev için esastır. Anne sütü proteini, whey ve kazein karışımından ve çeşitli peptitlerden oluşur. Kazein miseldir ve zor sindirilir. Whey proteini sıvı formdadır ve sindirimi kolaydır [22]. Whey/kazein oranı anne sütüne geçme zamanına göre değişir. Kolostrumda, whey/kazein 90:10 oranı ile yüksektir, ancak bu olgun sütte kademeli olarak 60:40'a düşer. Bununla birlikte, whey proteini oranı anne sütünde formül süte göre daha yüksektir [84, 99]. Kazein alfa, beta, gama ve kappa kazein olarak bulunur. Alfa kazein sığır sütünde bol miktarda bulunur ve anne sütünde nadiren bulunur [86, 100]. Anne sütünün kazeini, barsak hareketliliğini düzenleyen ve kalsiyum emilimine yardımcı olan karboksipeptidaz tarafından daha gevşek misel formunda daha kolay sindirilir. Anne sütünün esas whey proteinleri alfa-laktalbümin, laktoferrin ve salgısal IgA'dır [22]. Bunlar arasında alfa-laktalbümin, anne sütünün whey proteininin %40'ını oluşturur [101].

Alfa-laktalbümin, meme bezlerinde laktoz sentezine ve infantlarda temel amino asitlerin sağılanmasına ve mineraller ile eser elementlerin emilimine yardımcı olur [102]. Ayrıca bağışıklık sistemi ve antibakteriyel özelliklerde de rol oynar. Laktoferrin ve lizozim, potansiyel olarak patojenik bakterilerin yayılmasını engeller ve IgA barsak mukozasını korur ve bakterileri yok eder [22].

Doğumda anne sütündeki protein içeriğı yaklaşık 14-16 g/L'dir, ancak doğumdan 3-4 ay sonra 8-10 g/L'ye ve 6 ay sonra da 7-8 g/L'ye düşer [84, 89]. Anne sütündeki toplam amino asitler (TAA'lar), protein bağılı amino asitlerin yanı sıra sütün protein olmayan azot fraksiyonuna ait serbest amino asitleri (FAA'lar)

de içerir. TAA konsantrasyonları kolostrumdan olgun süte doğru azalır ve laktasyonun 4. ayından itibaren sabit kalır; bu da bebeğin değişen protein ihtiyaçlarına karşılık gelir [103, 104]. Glutamat, laktasyonun ölçülen tüm aşamalarında en bol bulunan FAA'dır [104]. Glutamattan sentezlenebilen ancak koşullu olarak esansiyel olan glutamin [76], kolostrumdan üç aylık laktasyona kadar yaklaşık 20 kat artar, böylece glutamat ve glutamin birlikte anne sütündeki FAA'ların yaklaşık %50'sini temsil eder [105-108]. Glutamatın ve glutaminin sinir dokusuna işlevsel substratlar sağladığı, barsak büyümesini ve bütünlüğünü koruduğu ve bağışıklık gelişimi için gerekli olduğu tahmin edilmektedir [105, 109-112].

Taurin, emzirmenin tüm evrelerinde en bol bulunan ikinci FAA'dır [104]. Taurin, safra asidi konjugasyonunda, retinal fotoreseptörlerin yapısında ve işlevinde ve nörogelişimde rol oynar [113-115]. Formülle beslenen infantlarla karşılaştırıldığında, barsakta daha asidik taurin safra asidi konjugatlarının varlığı, Lactobacillus ve Bifidobacteria tarafından kolonizasyonu destekleyebilir [116].

Yağ

Anne sütünde yağ, ikinci en büyük makrobesindir ve infantlarda besin ihtiyacını karşılamada (toplam enerji içeriğinin yaklaşık %50'si) ve merkezi sinir sisteminin gelişiminde en önemli rolü oynar [89]. Yağ, sütün en değişken makrobesin maddesidir. Kolostrum 15-20 g/L yağ içerir, ancak bu miktar giderek artar ve olgun süt neredeyse 40 g/L içerir. Seviyeleri, son sütte ön süte göre 2-3 kat daha yüksektir [117].

Anne sütü yağ asidinin ana bileşeni trigliserittir (%95-98) ve ayrıca iki temel yağ asidi, linoleik asit ve alfa-linolenik asit içerir [84]. Linoleik asit ve alfa-linolenik asit sırasıyla araşidonik asit ve eikosapentaenoik asidin (EPA) öncüleridir, ikincisi daha sonra dokosaheksaenoik aside (DHA) dönüştürülür ve insan vücudunda sentezlenemez. Ek olarak, in vivo sinyal iletimi üretiminde gerekli bileşenler ve sinir sistemi ve retinanın bileşenleri olarak inflamatuvar yanıtlar, bağışıklık fonksiyonu ve büyüme için önemlidirler [89]. Trigliseritlerin ve orta zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonları ve süt yağı küreciğinin boyutu kolostrumdan olgun süte doğru artarken, kolesterol ve esterleşmiş kolesterol

konsantrasyonları azalır [118-120]. Yağ konsantrasyonları olgun sütte sabit kalır [119, 121], ancak yağ içeriği, anne diyeti ve gebelik sırasında kilo alımı ile yakından ilişkilidir [89]. Anne sütü yağı, yüksek palmitik ve oleik asit içeriğiyle karakterizedir [117]. Anne sütündeki yağlar, pankreas lipazlarını tamamlayan safra tuzu uyarılı lipazların varlığı ve anne sütü trigliseritlerinin sn-2 pozisyonunda palmitik asidin varlığı nedeniyle formül sütteki yağlardan daha kolay sindirilir ve emilir [122].

2.2.4. Mikrobeseinler

Anne sütü, infant beslenmesi için normatif standardı sağlar. Bununla birlikte, birçok mikrobesein, anne diyetine ve vücut depolarına bağı olarak anne sütünde değışiklik gösterir, bunlar arasında A, B1, B2, B6, B12, D vitaminleri ve iyot bulunur. Anne diyeti her zaman optimum değildir, bu nedenle emzirme döneminde multivitaminlere devam edilmesi önerilir [123, 124]. Sadece emzirilen infantlarda D ve K vitaminleri yetersiz olabilir ve takviye gerekebilir. Anne sütü tipik olarak 1 mg'dan az veya 40 IU/L'den az D vitamini içerir ve bu miktar infantların ihtiyaçlarını karşılamaya yeterli değildir. Emzirilen infantlar, emziren annelerde güneş ışığına maruz kalmayla sentezlenen veya hamilelik sırasında depolanan anne sütünden D vitamini alabilirler. Ancak depolanan D vitamini infantlarda hızla tükenir. Amerikan Pediatri Akademisi emziren annelere ve infantlara bakım dozlarında günde 200-400 IU ve eksiklik durumunda günde 2.000 IU D vitamini takviyesi almalarını önermektedir [125, 126]. K vitamini de sınırlı miktarlarda anneden fetüse geçtiğinden, yenidoğan infantlarda K vitamini eksikliği görülebilir. Bu nedenle, doğumdan sonra K vitamini takviyesi önerilir [89, 127]. Suda çözünen vitaminler de anne durumundan büyük ölçüde etkilenir [128]. Genel olarak, yeterli beslenmeyen annelerde B6, B12 vitaminleri ve folat eksikliği olabilir, ancak yine de nispeten yeterli tiamin ve riboflavin içeriğine sahip olabilirler [128]. Anne sütünde demir, bakır ve çinko dahil 20'den fazla mineral tanımlanmıştır, bunların çoğu kolostrumda bol miktarda bulunur ve emzirme ilerledikçe azalır [129]. Vitaminlerin aksine, çoğu mineral anne durumundan önemli ölçüde etkilenmez ve anne takviyeleriyle büyük ölçüde

değişmez [22, 86, 89, 130]. Anne sütündeki mineral içeriği formül süte göre daha düşüktür, ancak yüksek biyoyararlanımları nedeniyle tam emzirme sırasında ek bir takviyeye gerek yoktur. Özellikle kolostrumda demir içeriği 0,5-1,0 mg/L, olgun sütte 0,3-0,7 mg/L'dir, ancak biyoyararlanımı %20-50'dir ve formül süte göre (%4-7) daha etkilidir. Bu nedenle, sadece anne sütüyle beslenen infantlarda genellikle 4-6 aylıktan önce demir verilmesine gerek yoktur ve daha sonra demir açısından zenginleştirilmiş katı gıdalarla kademeli olarak verilmesi önerilir [131]. Ayrıca anne sütünde çok sayıda hormon ve büyüme faktörü de bulunmaktadır [22].

2.2.5. Depolama ve Pastörizasyonun Süt Bileşenleri Üzerine Etkisi

Giderek artan bir şekilde, anne sütüyle beslenme, annenin memesinden beslenmenin dışında gerçekleşmektedir. Yapılan bir çalışmada Kuzey Amerika'daki emziren kadınların çoğunun artık sütlerini sağıp sakladığı gösterilmiştir [132]. Besin maddesine ve saklama yöntemlerine bağlı olarak değişen derecelerde besin kaybı meydana gelir. C vitamini için, taze sağılmış anne sütünü biberonla besleme sürecinde bile kayıp hızla gerçekleşir [133]. Bununla birlikte, birden fazla anne sütü bileşeni için önemli bozulma yalnızca uzun süreli depolama ve bakterisidal kapasiteyi azaltma eğiliminde olan dondurma-çözme döngüleriyle meydana gelebilir [22].

Anne sütü için çeşitli pastörizasyon yöntemleri mevcut olup her pastörizasyon yöntemi, mümkün olduğunca çok sayıda biyoaktif bileşen ve besin maddesini korurken patojenleri ortadan kaldırma kabiliyeti açısından araştırılmıştır [134-136]. Ne yazık ki, anne sütüne ısı işlem uygulanması, özellikle protein bileşimi ve işlevinde, biyoaktif bileşenlerinin konsantrasyonunu ve işlevselliğini azaltır. Pastörizasyondan sonra sIgA, lizozim, safra tuzuyla uyarılan lipaz, sitokinler, lipazlar, TGF- β ve adiponektin gibi proteinlerde önemli azalmalar gösterilmiştir [137, 138]. Etki derecesi pastörizasyon yöntemine göre değişmektedir [139].

2.3. Anne Sütü ile Beslenmenin Sağlık Üzerine Etkileri

Anne sütü, anti-enfeksiyöz ajanlar [Laktoferrin, lizozimler, sIgA, CCl28, musin, beta defensinler, vb.], anti-inflamatuar ajanlar (prostaglandinler, kortizol, İnterlökin (IL) 10, Tümör büyüme faktörü B1 ve çeşitli antioksidanlar), immünomodülatörler 1, 2 (IL-7, IL-2, IL-18, IL-12, IL-4, IL-8 RANTES, eritropoietin, vb.) ve aktive edilmiş lökositler (nötrofiller, makrofajlar ve T hücreleri) dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık düzenleyici bileşenler içerir [140-142]. Laktoferrinin hayvan modellerinde immünomodülatör özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir [143, 144]. Laktoferrin takviyesi, sepsis ve NEK'in geç başlangıcını azaltmak ve mantar enfeksiyonlarına karşı korumak için preterm infantlarda kullanılmıştır [145]. Anne sütü, yenidoğanın potansiyel patojenlerle savaşmasına yardımcı olabilen yüksek konsantrasyonda sIgA içerir. sIgA'nın patojenlere bağlandığı, bunların barsak epitel tabakasıyla temas etmesini önlediği ve inflamatuar bir yanıt oluşturmada bunları mukus tabakaları arasında hapsettiği gösterilmiştir [146].

Laktositler, meme kök hücreleri, epitel hücreleri ve yaklaşık 5×10^6 lökosit içeren kan hücreleri anne sütünde bulunan hücreler arasındadır. Bu lökositlerin çoğunluğu mikrobiyal ajanlara karşı savaşta yardımcı olan nötrofiller ve makrofajlardır. Altı ay veya daha uzun süre emzirmenin orta kulak, alt solunum yolu enfeksiyonları ve alerjileri azalttığı bilinmektedir [22, 147-149].

Emzirme sırasında emilen ASO ayrıca yenidoğanın bağışıklık sisteminin doğum sonrası olgunlaşmasında doğrudan bir rol oynayabilir [150]. İnfantların barsakları eser miktarda siyalillenmiş oligosakkarit içerir [151]. Bu moleküller siyalik asit bağımlı patojenlere bağlanır ve patojenlerin yenidoğanların epitel hücrelerine yapışmasını engeller [152]. Anne sütü, doğuştan gelen bağışıklığı tamamlamanın yanı sıra, timusu şekillendirerek ve T hücresi gelişimini teşvik ederek adaptif bağışıklığa katkıda bulunur [153, 154]. Yirmi yıldan uzun süre önce, araştırmacılar emzirme ile timus büyüklüğü arasında bir bağlantı keşfettiler ve başka bir grup, emzirmeyi bırakan infantlarda CD8 ve CD4 seviyelerinin azaldığını keşfetmiştir [153, 155]. Anne sütünün bir diğer ilgi çekici bileşeni, transkripsiyon sonrası düzeyde bağışıklık hücresi gelişimini düzenlemede rol oynadığı bilinen, ekzosomlarda paketlenmiş oldukça korunmuş bir RNA olan

miRNA'dır [156]. Uyarılmış T hücreleri tarafından in vitro IL-2 ve interferon- γ üretimini inhibe ederler ve T düzenleyici hücrelerinin üretimini artırır [157].

Emzirmenin diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik bulaşıcı olmayan hastalıklara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir [158]. Emzirmenin yetişkinlerde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve kolesterol seviyelerini etkilediği gösterilmiştir [159]. Emzirme ayrıca sistolik ve diyastolik kan basıncını etkileyerek kan basıncını düşürebilir [160] ve en az 6 ay emzirilen çocukların hiç emzirilmeyen veya 6 aydan az emzirilen çocuklara göre daha düşük kan basıncına sahip olduğu görülmüştür [159]. Daha fazla emzirme, yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite, atopi, astım, egzama, Çölyak hastalığı ve Tip II diyabet riskini azaltır [161-164].

2.3.1. Kolostrumun Preterm İnfantlarda Etkileri

Prematürite ve morbiditeleri beş yaş altı çocuklarda ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Kolostrum, preterm infantlarda enfeksiyonu önlemek ve olgunlaşmayı desteklemek için gereklidir. Anne sütü, hızla büyüyen preterm protein ve mineral ihtiyaçlarını karşılamak için supplement ile desteklenme gerektirir. Hastane yatışı sırasında preterm orogastrik sonda ile beslendiği için supplement vermek kolaydır ancak bu takviye infant emmeye başlayınca uygulanması güç olduğundan çoğunlukla kesilir. Bu nedenle emzirme yatış sırasında ya da taburcu olduktan sonraki haftalarda daha az kilo alımıyla ilişkili olabilir. Bu durum emzirme paradoksu olarak isimlendirilir ancak preterm infantların anne sütüyle beslenmesi, emzirme paradoksundan dolayı suboptimal kilo alımı riskinin artmasına rağmen, olumsuz nörogelişimsel sonuçların riskini azaltır [12, 17, 165]. Anne sütünün nörotrofinler ve EGF gibi büyüme faktörleri içerdiği bilinmektedir [22]. Hayvan modellerinde nörotrofinlerin nörogenezi düzenlediği ve intranazal verilmesinin neonatal beyin hasarına karşı nöroprotektif ve rejeneratif etkilere aracılık ettiği bilinmektedir [166]. Kaps ve ark. tarafından fare olfaktor soğanları üzerinde yapılan çalışmada, 25-28 gestasyon haftası aralığındaki preterm infantların annelerinden kolostrum ve olgun süt örnekleri toplanarak fare olfaktor soğanları kollajen jel içine ekildikten sonra kolostrum ve

olgun süt örnekleri eklenmiştir. Kolostrum grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nöronal dokuda anlamlı olarak iki kat artış olduğu gösterilmiştir [167].

Kılavuzlar, bağışıklık koruması sağlamak için preterm infantların doğumdan sonra mümkün olan en erken zamanda oral/enteral yollarla kolostrumla beslenmesini önermektedir; ancak çeşitli morbiditeler ve koordine olmayan emme ve yutma işlevi nedeniyle, enteral yolla kolostrum verilmesi mümkün olmamaktadır ve bu da kolostrumun sağladığı bağışıklık korumasını sınırlamaktadır [168, 169]. Bu nedenle son yıllarda orofaringeal kolostrum uygulaması preterm infantların bakımında alternatif bir yol olarak yaygınlaşmaktadır [169].

Randomize kontrollü çalışmalardan (RCT) elde edilen son kanıtlar, OKU'nun preterm infantlarda sepsis, NEK ve ventilatörle ilişkili pnömoniye (VIP) azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir [170].

2.3.1.1.Oral Kolostrum Uygulamasının Nekrotizan Enterokolit Üzerine Etkisi

Preterm infantlarda gastrointestinal sistemin en sık görülen ciddi edinilmiş hastalığı NEK'tir [171]. Çeşitli uzunluk ve derinlikte barsak duvarı nekrozu ile karakterizedir. Etkilenen infantların üçte birinde barsak perforasyonu görülür [172]. Vakaların %5-25'i term infantlarda görülse de esas olarak preterm infantların bir hastalığı olup vakaların çoğunluğu çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda (VLBW, doğum ağırlığı < 1500 gr) görülür [173]. NEK patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. NEK büyük olasılıkla mukozal hasara neden olan faktörlerin karmaşık bir etkileşimini temsil eder [174]. NEK gelişiminde üç patolojik olaydan- barsak iskemisi, patolojik bakteriler tarafından barsakta kolonizasyon ve barsak lümeninde aşırı protein substratının bir araya gelmesi- ikisinin varlığının etkili olduğu tahmin edilmektedir [173, 175]. NEK gelişimi için bakteriyel kolonizasyon gereklidir[176, 177]. Term infantlarla karşılaştırıldığında, NEK riski taşıyan VLBW infantlar anormal dışkı kolonizasyonuna sahiptir, normal enterik bakteri türlerinin azlığı ve bakteriyel kolonizasyonun gecikmeli başlangıcıyla karakterizedirler [178, 179].

Yang ve ark. tarafından yürütülen tek merkezli randomize kontrollü bir çalışmada gestasyon haftası ≤ 32 hafta olan preterm infantlarda NEK ve geç başlangıçlı sepsisin önlenmesinde OKU'nun rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır ve sonuç olarak OKU yapılan grupta NEK ve LOS anlamlı olarak düşük bulunmuştur [180]. Fu ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, OKU grubunda NEK, geç başlangıçlı sepsis, beslenme intoleransı ve ölüm insidansının daha düşük, tam enteral beslenmeye kadar geçen sürenin daha kısa ve doğum ağırlığına ulaşma gününün kontrol grubuna göre daha erken olduğu gösterilmiştir [168]. Tao ve ark. tarafından NEK, geç başlangıçlı sepsis ve ölüm insidansı üzerine OKU'nun etkisini saptamak amacıyla yürütülen randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde ise OKU'nun preterm infantlarda NEK, geç başlangıçlı sepsis ve ölüm insidanslarını azaltmadığı, ancak pozitif bir etki eğilimi yarattığı gösterilmiştir [181].

2.3.1.2. Orofaringeal Kolostrum Uygulamasının Neonatal Sepsis Üzerine Etkisi

Sepsis, sıklıkla ölümcül olan bir dizi inflamatuvar bağışıklık tepkisini tetikleyen sistemik enfeksiyonların neden olduğu yaşamı tehdit eden bir durumdur. Yenidoğan sepsisi, doğumdan sonraki ilk 28 gün içinde ortaya çıkan sepsis olarak tanımlanır [182]. Farklı patogeneze ve patojen epidemiyolojisi göz önünde bulundurulduğunda sepsis enfeksiyon başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı sepsis (EOS) ve LOS olarak sınıflandırılabilir [182, 183]. EOS çoğunlukla doğumdan sonraki ilk 48-72 saat içinde ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanır [182, 184, 185]. LOS, öncelikle hastane veya toplum ortamlarına maruziyete ve hastane kaynaklı veya yatay patojen edinimine atfedilir. Patojen maruziyeti, yerleşik invaziv tıbbi cihazların kontaminasyonu veya kolonizasyonu, bakım sağlayıcılarla temas ve/veya diğer çevresel kaynaklar ve yüzeyler nedeniyle meydana gelebilir. Erken doğum ve kritik hastalık ile ilişkili ihtiyaçları göz önüne alındığında, santral kateterler, mekanik ventilasyon, uzun süreli parenteral beslenme ve cerrahi müdahaleler LOS için önemli risk faktörleridir [186-188]. Predispozan faktörler arasında ayrıca preeklampsi, koryoamniyonit ve intrauterin büyüme geriliği gibi maternal ve perinatal risk faktörleri ve hastanede

kalış süresi ve eşlik eden hastalıklar bulunur [184, 186, 188-190]. LOS oranları, çok erken doğan ve/veya VLBW infantlarda %12-50 oranında iken term yenidoğanlarda %1,6 olarak bildirilmiştir [183, 184, 189, 191].

Preterm infantlarda LOS görülme oranlarının yüksek olması nedeniyle son yıllarda alternatif koruyucu önlemler aranması yoluna gidilmiştir. Bu alternatiflerden biri olarak değerlendirilen oral kolostrum uygulaması sonrası LOS gelişme oranları üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır [4, 192, 193]. Lee ve ark. tarafından yapılan çift kör randomize kontrollü çalışmada, kolostrum uygulanan grupta kontrol grubuna göre klinik sepsis oranında anlamlı azalma gösterilmiştir [192]. Benzer şekilde Huo ve ark. tarafından yürütülen bir metaanalizde, preterm infantlarda orofaringeal kolostrum uygulaması sonrası LOS gelişme sıklığında anlamlı oranda azalma görülmüştür [193]. Zhang ve ark. tarafından VLBW infantlar ile yapılan çalışmada ise OKU'nun tükürük laktoferrin düzeyini artırdığı gösterilmiş ancak klinik sepsis, kültür kanıtlı sepsis ve NEK ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir [4]. Literatürdeki yayınların ortak görüşü OKU'nun morbidite ve mortalite ile ilişkisi hakkında bilgi sahibi olabilmek için daha kapsamlı ve daha iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğu yönündedir.

2.4. Preterm İnfantlar

Preterm doğum, gebelik süresinin 37. haftasından önce doğum olarak tanımlanır ve bir ülkenin önde gelen sağlık göstergelerinden biri olarak kabul edilir [194]. Yenidoğan ölümlerinin en sık nedeni ve dünya çapında < 5 yaş çocuklarda ikinci en sık ölüm nedenidir [195]. Ayrıca, hayatta kalmayı başaran infantların, term infantlara kıyasla nörolojik ve gelişimsel engeller de dahil olmak üzere uzun vadeli morbidite oranları daha yüksektir [196]. Preterm doğumlar genellikle doğum anındaki gebelik yaşına ve klinik prezentasyona göre analiz edilir. Doğum anındaki gebelik yaşı ile neonatal morbidite ve mortalite riski arasında ters orantı vardır [197, 198]. Çok erken (<28 hafta), erken (28⁺⁰ – 31⁺⁶ hafta) ve orta (31⁺⁰ – 33⁺⁶ hafta) preterm dönemlerinde doğan infantlar doğumların en küçük oranını oluştururken (sırasıyla 2013 yılında ABD'deki tüm doğumların %0,7'si, %1,2'si ve %1,5'i), bu infantlar orantısız şekilde daha yüksek

prematürite ile ilişkili komplikasyon oranları yaşarlar. Preterm doğumların çoğu (tüm doğumların %8,0'i) geç preterm dönemde (34^{0/7} - 36^{6/7} hafta) gerçekleşir [199]. Her ne kadar geç preterm infantlarda morbidite ve mortalite oranları daha erken gebelik yaşlarında doğanlara kıyasla düşük olsa da, yine de term infantların morbidite ve mortalite oranlarını aşmaktadır [200, 201]. Preterm doğumun en sık morbiditeleri arasında solunum yolu morbiditeleri (respiratuar distres sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD) gibi), NEK, sepsis, nörolojik morbiditeler (periventriküler lökomalazi (PVL) , nöbet, intraventriküler kanama (İVK), serebral palsi ve hipoksik iskemik ensefalopati gibi), beslenme güçlükleri ile görme ve işitme sorunları yer alır [202-204].

2.4.1. Preterm İnfantlarda Anne Sütü Bileşenleri

Preterm infantlar, term doğumlara kıyasla çeşitli sorunlar yaşayabilirler. Postnatal büyüme geriliği, nörogelişimsel gecikme, sepsis ve NEK gibi gastrointestinal sorunlar riski daha yüksek olduğundan, beslenmeye dikkat edilmesinin yanında yeterli beslenmenin sağlanması gereklidir [205]. Üçüncü trimesterde plasentadan fetüse aktarılan çeşitli besinlerin erken doğum nedeniyle iletilmemesi sonucu olarak bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilir [206, 207]. Bu durumda bile, anne sütü birincil enteral beslenme şekli olarak kabul edilir. Preterm infantlarda anne sütü içeriği, term infantların anne sütünden farklıdır. Protein içeriği ve biyoaktif bileşenler, preterm infantlarda daha zengin olma eğilimindedir ve daha fazla yağ, serbest amino asit ve sodyum içerir [205]. Ancak, bu bileşenler emzirme ilerledikçe kademeli olarak azalma eğilimindedir. Bakır ve çinko, preterm infantları besleyen annelerin anne sütünde de daha yüksektir ve emzirmeyle birlikte kademeli olarak azalırken, kalsiyum preterm vakalarda daha düşüktür ve emzirmeyle birlikte kademeli olarak artar [208, 209]. Kolostrumda düşük miktarlarda bulunan ve emzirme ilerledikçe artan laktoz, preterm sütte daha belirgindir [205]. Ek olarak, ince barsaktaki laktaz, gebeliğin 32. haftasına kadar oluşmaz ve salgılanmaz, bu nedenle 32. gebelik haftasından önce doğan preterm infantların anne sütünü sindirmesi zordur. ASO, genetik çeşitliliğe ve füközile ASO'nun içeriğine bağlı olarak genel içerikte değişiklik gösterir [210, 211].

Büyüme faktörleri ve laktoferrin gibi biyoaktif moleküller, kolostrumda erken olgun süte kıyasla, preterm doğum yapan anne sütlerinde ise term doğum yapan anne sütlerine kıyasla daha fazladır [205].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Temmuz 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında 32. gestasyonel hafta ve altında canlı doğan ve YYBÜ'ne yatırılan yenidoğanların dahil edildiği tek merkezli prospektif vaka kontrollü kohort çalışma olarak planlandı. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.07.2023 tarihinde yayınlanan KAEK- 503 sayılı Kararnamesi ile etik kurul onayı alınarak yapıldı.

3.1. Çalışmanın Amacı

Çalışmamızda birincil amaç farklı süre ve dozlarda OKU'nun NEK insidansı ve beslenme üzerindeki etkisini belirlemektir. İkincil olarak ise OKU'nun gastrointestinal sistem dışındaki diğer preterm morbiditeleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

3.2. Dahil edilme kriterleri

- ≤ 1500 gr ve ≤ 32 hafta pretermiler
- Anne sütü ilk 24 saat içinde temin edilenler
- İzlemi kliniğimizde tamamlanan infantlar

3.3. Dışlama kriterleri

- Anne sütü alamayan veya yaşamın ilk 24 saatinden sonra kolostrum temin edilenler
- Gastrointestinal anomalisi ya da konjenital anomalisi olanlar
- Yaşamın ilk 10 gününde kaybedilen infantlar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Grupların Tanımlanması

Hastalar 3 grupta kategorize edildi.

Grup 1: Oral kolostrum uygulanmayanlar

Grup 2: 3 gün süreyle oral kolostrum uygulananlar

Grup 3: 10 gün süreyle oral kolostrum uygulananlar

Grup 1'deki hastaların verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi (MİAMED) üzerinden, çalışmaya başlanan tarihten itibaren geçmişe dönük taranarak retrospektif olarak elde edildi. Hasta verilerine ulaşmak için AÜH YYBÜ'nün hasta dosyaları ve hastanenin hasta bilgi sistemi (MİAMED) kayıtları incelendi.

Grup 2 ve Grup 3 ise AÜH'de doğan, YYBÜ'ne yatışı yapılan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm hastalar iki grup arasında kapalı zarf randomizasyonu yapılarak oluşturuldu.

3.5. Oral Kolostrum Uygulanması

Çalışmaya dahil edilen infantların kendi annelerinden doğumdan sonra mümkün olan en kısa süre içerisinde sütlerini sağarak YYBÜ'ye getirmeleri istendi. Aileden teslim alınan kolostrumlar buzdolabı, derin dondurucu ya da herhangi diğer bir depolama sürecine alınmadan taze olarak uygulandı. Oral kolostrum uygulaması için 1 ml'lik steril enjektörler kullanıldı. Enjektöre toplam 0.2 ml kolostrum çekildi. İğne ucu çıkarıldıktan sonra preterm infantların sağ ve sol yanak içlerine sırasıyla 0.1 ml olacak şekilde kolostrum nazikçe uygulandı. Bu protokol Grup 2 için üç gün boyunca ve Grup 3 için 10 gün boyunca her üç saatte (8 x 0.2 ml) bir tekrarlandı. Hemodinamik olarak stabil olan ve enteral beslenme kontrendikasyonu olmayan tüm pretermlere yaşamın ilk günü minimal enteral beslenme başlanarak kademeli artırıldı. Çalışma dönemi boyunca ünitemizde beslenme protokolünde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

3.6. Verilerin Toplanması

Tüm hastaların verileri veri kayıt formu oluşturularak kaydedildi.

Veri kayıt formunda yer alan veriler aşağıdaki şekilde sıralandı.

Demografik Veriler:

- Gestasyon haftası
- Doğum ağırlığı

- Cinsiyet
- Doğum şekli
- 5. dk APGAR skoru
- Çoğul gebelik varlığı
- Düşük doğum ağırlığı (SGA) varlığı
- Anne yaşı
- Gravida/Parite

Klinik Veriler:

Antenatal Risk Faktörleri:

- Antenatal steroid uygulaması
- Doğumda resüsitasyon gerekliliği
- Koryoamniyonit/Erken Membran Ruptürü (EMR) varlığı
- Preeklamsi/Eklamsi varlığı

Erken Postnatal Tanılar:

- Respiratuar Distres Sendromu
- İntraventriküler Kanama ve evresi
- Nekrotizan Enterokolit
- Patent Ductus Arteriosus
- PDA olan infantlarda ilk uygulanan tedavi

Geç Neonatal Morbiditeler:

- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
- Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) süresi
- Oksijen süresi
- Bronkopulmoner Displazi varlığı ve evresi
- Nekrotizan Enterokolit varlığı ve evresi
- Total enteral beslenme zamanı
- Total oral beslenme zamanı
- Kültür kanıtlı sepsis sayısı
- Toplam antibiyotik süresi
- Tedavi gerektiren ROP varlığı

- Periventriküler lökomalazi varlığı

Yatış sonu verileri:

- Ex
- Taburcu
- Taburculukta v c t ağırlığı Z skoru
- Taburculukta baş  evresi Z skoru
- Extrauterin büyüme geriliği (EUBG)
- Yatış süresi
- Taburculukta beslenme durumu

Çalışma Değişkenlerinin Tanımlanması

RDS; Klinik ve radyolojik olarak RDS düşündüren ve sürfaktan tedavisi uygulanan tüm hastalar RDS tanısı ile veri formuna kaydedildi. Sürfaktan ihtiya ı olmayan ancak klinik olarak solunum distres bulguları görülen ve posteroanterior akciğer (PA AC) grafisinde RDS ile uyumlu görünüm saptanan hastalar da RDS tanısı ile kayıt altına alındı.

 VK; VOLPE sınıflaması kullanılıp evresi yazıldı (Tablo 4) [212] .

Tablo 4. Volpe'ye göre GMK- VK evrelemesi ve kraniyal ultrason bulguları

Evre	Parasagittal kraniyal ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre I	Germinal matriks kanaması (GMK). Ventrikül içine taşarsa ventrikülün <%10'unu doldurur
Evre II	Kanama ventrikül alanının %10-50'sini doldurur
Evre III	Kanama ventrikül alanının >%50'sini doldurur (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

NEK; NEK sınıflaması için Modifiye Bell kriterleri kullanıldı [213, 214]. NEK tanısı alıp almadığı, tanı aldıysa evresi veri formuna

kaydedildi.

Sepsis; Postnatal 4. günden itibaren sepsis tanısı alan infantlar geç neonatal sepsis olarak kaydedildi. Sepsis tanısı için kan kültür üremeleri tarandı. Kontaminasyon dışı üremeler kültür kanıtlı sepsis olarak kaydedildi. Kültür üremesi olmayan ancak klinik (ateş, taşikardi, takipne, apne, hipotansiyon vb.) ve laboratuvar parametreleri (akut faz reaktanlarında artış, trombosit sayısında düşüklük, lökositoz, lökopeni gibi) klinik sepsis düşündüren infantlar klinik sepsis tanısı ile kayıt altına alındı.

PDA; Postnatal 48- 72 saatten sonra yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerde sol atriyum/aort kökü (LA/Ao) oranı ≥ 1.4 veya duktus çapı ≥ 1.4 mm/kg saptanan hastalar PDA olarak kabul edildi. Bu ölçütleri sağlamayan ancak ductus açıklığı devam ederken hemodinamik bozulma görülen hastalarda üfürüm, solunum sıkıntısı, hiperaktif prekordiyum, hipotansiyon, takipne, apne varlığı ve ventilator ihtiyacında artış sorgulanarak tanıya karar verildi. PDA tanısı alan ve birden fazla tedavi (parasatemol, ibuprofen, cerrahi ligasyon) uygulanan hastalarda ilk uygulanan tedavi kaydedildi.

BPD; BPD için Jobe AH. ve Bancari E.'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri Çalıştay'ında önerdikleri ve günümüzde en yaygın kullanılan tanım ve sınıflama baz alındı [215]. Buna göre her hasta için hafif, orta, ağır diye üç grup belirlendi. Sınıflama için:

- En az 28 gün oksijen alıp postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburculukta oksijen almıyorsa hafif
- En az 28 gün oksijen alıp postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburculukta $<30\%$ oksijen alıyorsa orta
- En az 28 gün oksijen alıp postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburculukta $>30\%$ oksijen alıyorsa veya ventilasyon desteği devam ediyorsa ağır olarak sınıflandırıldı.

Periventriküler lökomalazi varlığı, hastaların term yaşa ulaştıklarında çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleri incelenerek belirlendi.

Prematüre retinopatisi açısından ise Akdeniz Üniversitesi Göz Hastalıkları

Anabilim Dalı hekimleri tarafından yapılan muayenelerde yalnızca tedavi uygulanma kararı alınan infantlar kaydedildi.

Son olarak hastaların taburculukta vücut ağırlığı ve baş çevresi değerlendirilirken 2013 Fenton eğrilerine göre Z skorları dikkate alındı ve ayrıca taburculukta vücut ağırlığı persantili onuncu persantil altında olan pretermier ektrauterin büyüme geriliğı olarak kaydedildi.

3.7. İstatiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca ve %25 - %75 persentil (Q1-Q3) değerleri ile sunuldu. Sayısal veriler arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda ‘Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi)’, normal dağılıma uymadığı durumda iki grup için ‘Mann-Whitney U Testi’ kullanıldı. İki den fazla grup karşılaştırmasında normal dağılım varlığında ‘Tek yönlü varyans analizi’ (ANOVA), normal dağılıma uymadığı durumda ‘Kruskall Wallis Testi’ kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler ise ‘Ki-Kare Testi’ ile analiz edilerek beklenen değeri beşten küçük hücre oranı %20’den düşük olduğunda ‘Pearson’s Chi-Square’, %20’den büyük olduğunda ‘Fisher’s Exact Test’ kullanıldı. P değerinin .05’ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Örneklem büyüklüğü için G*Power sürüm 3.1.9.4 kullanıldı. İki grup arasında %20 farkın anlamlı olacağı varsayımında, %80 güç ve 0.05 hata payı ile her grup için 46 toplamda 138 hasta hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Demografik Veriler Açısından Değerlendirilmesi

Temmuz 2022– Haziran 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğan ve gestasyonal yaşı 32 hafta ve altında olan prematür infantlar çalışmaya dahil edildi. Bu infantlar oral kolostrum uygulanmayan (Grup 1, n=46), üç gün uygulanan (Grup 2, n=46) ve on gün uygulananlar (Grup 3, n=46) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Demografik veriler incelendiğinde kız cinsiyet, Grup 1'de n=21 (%45.7), Grup 2'de n=24 (%52.2) ve Grup 3'te n= 18 (%39.1) olarak görüldü. Grup 1'de ortalama gestasyon haftası 27.8 ± 2.5 hafta iken Grup 2'de 28.4 ± 2.1 hafta ve Grup 3'te 28.2 ± 2.2 hafta olarak sonuçlandı. Grup 1'in 1115 ± 316 gram, Grup 2'nin 1140 ± 296 gram ve Grup 3'ün 1083 ± 271 gram ortalama doğum ağırlığına sahip olduğu görüldü. Grup 1'de %93, Grup 2 ve 3'te %95 oranında doğum şekli sezaryen doğum olarak saptandı. Grup 1, 2 ve 3 arasında SGA oranları sırasıyla %13, %10 ve %17 olarak görüldü. Grupların ortalama 5. dakika APGAR skorları ve annelerin ortalama yaşı benzer olarak sonuçlandı. Gruplar arasında demografik veriler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların demografik veriler açısından değerlendirilmesi

	Oral kolostrum uygulanmayanlar (Grup 1)	Üç gün uygulananlar (Grup 2)	10 gün uygulananlar (Grup 3)	p
Kız cinsiyet (n,%)	21(% 45.7)	24(%52.2)	18(%39.1)	0.45
Gestasyon haftası	27.8 ± 2.5	28.4 ± 2.1	28.2 ± 2.2	0.53
Doğum ağırlığı, gr	1115 ± 316	1140 ± 296	1083 ± 271	0.64
Sezaryen doğum (n,%)	43 (%93.5)	44 (%95.7)	44 (%95.7)	0.86
5. dk APGAR skoru	7.2 ± 1.4	7.5 ± 1.4	7.2 ± 1.5	0.59
Çoğul gebelik (n,%)	12 (%26.1)	13 (%28.3)	10 (%21.7)	0.76
SGA (n,%)	6 (%13.0)	5 (%10.9)	8 (%17.4)	0.65
Anne yaşı, yıl	31.9 ± 6.0	31.3 ± 6.6	31.1 ± 6.0	0.84
Gravida *	3 (1-4)	1 (1-3)	1(1-3)	0.70
Parite *	1(1-3)	1(1-2)	1(1-2)	0.47
* (Ortanca)(IQR) olarak verildi, SGA; gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı				

4.2. Grupların Antenatal/Natal Risk Faktörleri Açısından Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalar antenatal risk faktörleri açısından incelendiğinde antenatal steroid uygulanma oranı Grup 1’de 15 (%32.6), Grup 2’de 28 (%60.8) ve Grup 3’te ise 27 (%58.6) olarak saptandı (p=0.024). Grup 1’de antenatal steroid tam kür uygulanma oranı Grup 2 ve 3’e göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p:0.014, p:0.020).

Grup 1 ve 3’te 4 (%8.7) annede koryoamniyonit saptanırken Grup 2’de koryoamniyonit saptanan anne görülmedi. Grup 1’de 4 (%8.7), Grup 2’de 5 (%10.9) ve Grup 3’te 8 (%17.4) annede EMR görüldü. Preeklemsi ise Grup 1’de 11 (%23.9) annede, Grup 2 ve 3’te ise 7 (%15.2) annede saptandı. Koryoamniyonit, EMR ve preeklemsi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Doğumda resüsitasyon gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların antenatal/natal risk faktörleri açısından karşılaştırılması

		Oral kolostrum uygulanmayanlar (Grup 1)	Üç gün uygulananlar (Grup 2)	10 gün uygulananlar (Grup 3)	p
Antenatal steroid *	Yok	20 (%43.4)	9 (%19.5)	9 (%19.5)	0.024
	Var (Eksik)	11 (%23.9)	9 (%19.5)	10 (%21.7)	
	Var (Tam)	15 (%32.6)	28 (%60.8)	27 (%58.6)	
Doğumda resüsitasyon	Yok	18 (%39.1)	24 (%52.2)	20 (%43.5)	0.6
	Pozitif basınçlı ventilasyon	27 (%58.7)	21 (%45.7)	26 (%56.5)	
	Kompresyon ± Adrenalin	1 (%2.2)	1 (%2.2)	0	
Koryoamniyonit		4 (%8.7)	0	4 (%8.7)	0.12
Erken membran rüptürü		4 (%8.7)	5 (%10.9)	8 (%17.4)	0.41
Preeklampsi		11 (%23.9)	7 (%15.2)	7 (% 15.2)	0.45
*Grup 1’de antenatal steroid (tam kür) oranı Grup 2 ve Grup 3’ e göre anlamlı düşük (sırasıyla p:0.014, p:0.020)					

4.3. Grupların Oral Kolostrum Uygulama Verileri Açısından İncelenmesi

Oral kolostrum uygulaması ile ilgili veriler incelendiğinde oral kolostrumun ilk verilme zamanı Grup 2’de ortalama 16 ± 7.3 saat, Grup 3’te ise ortalama 12 ± 8.1 saat olarak saptandı. Hastalara uygulanan total oral kolostrum hacimleri ise Grup 2’de ortalama 3.6 ± 1.5 ml ve Grup 3’te ortalama 11.7 ± 3.2 ml olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Oral kolostrum uygulama verileri

	Oral kolostrum üç gün uygulananlar (Grup 2)	Oral kolostrum on gün uygulananlar (Grup 3)
İlk verilme zamanı, saat	16 ± 7.3	12 ± 8.1
Total kolostrum dozu, ml	3.6 ± 1.5	11.7 ± 3.2

4.4.Beslenme ve NEK Verileri Açısından Üç Grubun İncelenmesi

Nekrotizan enterokolit insidansı açısından veriler incelendiğinde Grup 1’de Evre 2 ve üzerinde NEK görülen infant sayısı 5 (% 10.9), Grup 2’de 2 (% 4.3) olarak sonuçlandı. Grup 3’te ise evre 2 ve üzerinde NEK görülmedi. NEK açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Total enteral beslenme zamanı Grup 1’de ortalama 12 (9-15) gün, Grup 2’de ortalama 9 (7-13) gün ve Grup 3’te ise ortalama 9.5 (7-12) gündü ve total enteral beslenme zamanı açısından farklılıklar mevcuttu (p: 0.013). Grupların ikili analizinde ise Grup 1’de total enteral beslenme zamanının Grup 2 ve 3’e kıyasla daha uzun olduğu görüldü (sırasıyla p:0.034, p:0.004). Total oral beslenme zamanı açısından veriler incelendiğinde ise Grup 1’de total oral beslenme zamanının ortalama 59 (38-80) gün, Grup 2’de ortalama 40 (26-61) gün ve Grup 3’te ortalama 59 (44-83) gün olduğu görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.008). Gruplar ikili olarak analiz edildiğinde Grup 1 ve 3’te Grup 2’ye göre total oral beslenme zamanı daha uzun saptandı (sırasıyla p:0.007, p:0.001). Taburculukta beslenme şekli açısından veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Taburculukta beslenme içeriği incelendiğinde ise Grup 1’de taburculuk sırasında sadece anne sütü ile beslenen infant sayısı 14 (%34.1), Grup 2’de 24 (%54.5) ve Grup 3’te 30 (%71.4) olarak görüldü ve gruplar arasında farklılık mevcuttu (p: 0.019). İkili grup analizinde taburculukta sadece anne sütü ile beslenme oranı Grup 1’de Grup 3’e göre daha düşük sonuçlandı (p:0.003) (Tablo 8). Taburculukta anne sütü ile beslenme oranları Şekil 1’de verildi.

Tablo 8. Grupların beslenme ve NEK açısından karşılaştırılması

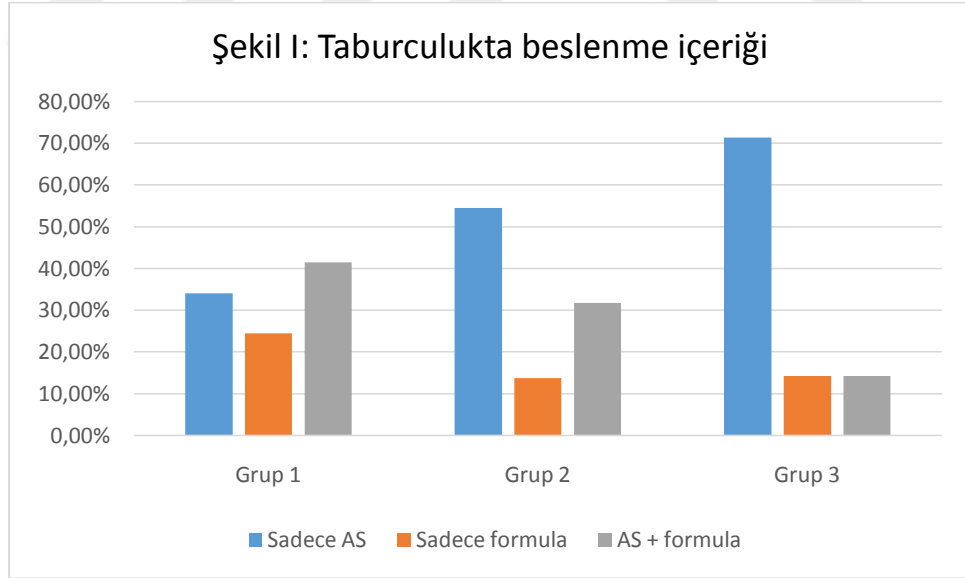
		Oral kolostrum uygulanmayanlar (Grup 1)	Üç gün uygulananlar (Grup 2)	10 gün uygulananlar (Grup 3)	p
NEK	Yok / Evre 1	41 (%89.1)	44 (%95.7)	46 (%100)	0.057
	Var (≥ Evre 2)	5 (% 10.9)	2 (% 4.3)	0	
Total enteral beslenme zamanı, gün ^a		12 (9-15)	9 (7-13)	9.5 (7-12)	0.013
Total oral beslenme zamanı, gün ^b		59 (38-80)	40 (26-61)	59 (44-83)	0.008
Taburculukta beslenme şekli	Oral beslenme	37 (%90.3)	42(%95.5)	42 (% 100)	0.11
	Diğer enteral	4 (%9.7)	2 (%4.5)	0	
Beslenme içeriği ^c	Sadece AS	14 (%34.1)	24 (%54.5)	30(%71.4)	0.019
	Sadece formula	10 (%24.4)	6 (%13.7)	6 (%14.3)	
	AS + formula	17 (%41.5)	14 (%31.8)	6 (%14.3)	

NEK: Nekrotizan enterokolit AS: Anne sütü, Veriler n(%),ortanca (IQR) olarak verilmiştir.

^a Grup 1’de total enteral beslenmeye geçiş süresi Grup 2 ve Grup 3’e kıyasla daha uzun (p:0.034, p:0.004)

^b Grup 1 ve Grup 3’te Grup 2’ye göre total oral beslenmeye geçiş daha uzundu (p:0.007, p:0.001)

^c Sadece anne sütü ile beslenme oranı Grup 1’ de Grup 3’e göre daha düşük (p:0.003)



4.5. Diğer Klinik Veriler Açısından Üç Grubun İncelenmesi

Klinik veriler incelendiğinde gruplar arasında RDS ve IVK açısından farklılık saptanmadı. Grup 1’de 28 (%60) infantte PDA görülürken Grup 2’de 16 (%34.8) infantte ve Grup 3’te 25 (%54.3) infantte PDA mevcuttu. Gruplar arasında PDA açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p:0.01$). Gruplar ikili olarak analiz edildiğinde ise Grup 2’de PDA görülme oranı Grup 1 ve 3’e kıyasla daha düşük saptandı (sırasıyla $p: 0.007$, $p: 0.022$). Grup 1’de invaziv solunum desteği (İMV) ihtiyaç duyan 34 (%73.9) infant, Grup 2’de 21 (%45.7) infant ve Grup 3’de 34 (%73.9) infant saptandı ($p: 0.005$). Grup 2’de İMV ihtiyacının Grup 1 ve 3’e kıyasla daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p:0.004$, $p:0.013$). Non-invaziv mekanik ventilasyon, oksijen desteği ve BPD sıklığı açısından sonuçlarda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Kültür kanıtlı sepsis Grup 1’de 21 (%45), Grup 2’de 8 (%17.4), Grup 3’te 6 (%13) infantta saptandı. Gruplar ikili olarak kıyaslandığında ise Grup 1’de kültür kanıtlı sepsis insidansı Grup 2 ve 3’e kıyasla daha yüksekti (sırasıyla $p: 0.004$, $p< 0.001$). Antibiyotik tedavi süreleri incelendiğinde Grup 1’de ortalama 21 (12-41) gün, Grup 2’de ortalama 10 (7-20) gün ve Grup 3’te ortalama 17 (10-25) gün infantların antibiyotik gereksinimi olduğu görüldü ($p: 0.003$). Gruplar ikili olarak analiz edildiğinde ise Grup 1’de toplam antibiyotik süresinin Grup 2’ye kıyasla daha yüksek olduğu görüldü ($p:0.001$). Gruplar arasında tedavi gerektiren ROP insidansı, PVL ve mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Grup 1’de 5 (%10.9), Grup 2’de 2 (%4.3) ve Grup 3’te 4 (%8.7) infant kaybedildi. Büyüme izleminde ise her üç grupta infantların taburculukta bakılan vücut ağırlığı ve baş çevresi Z skorlarında ve ayrıca EUBG sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların klinik veriler açısından karşılaştırılması

		Oral kolostrum uygulanmayanlar (Grup 1)	Üç gün uygulananlar (Grup 2)	10 gün uygulananlar (Grup 3)	p
Respiratuvar distress sendromu		38 (%82.6)	31 (%67.4)	40 (%87)	0.054
GM- IVK	Evre 1	3 (%6.5)	1 (%2.1)	5 (%10.8)	0.54
	Evre 2	4 (%8.7)	2 (%4.3)	2 (%4.3)	
	Evre 3	2 (%4.3)	1 (%2.1)	0	
	Periventriküler hemorajik infarkt	4 (%8.7)	1 (%2.1)	1 (%2.1)	
PDA ^a		28 (%60)	16 (%34.8)	25 (%54.3)	0.01
PDA tedavi	Parasetamol	13 (%44.8)	7 (%43.8)	18 (%66.7)	0.20
	İbuprofen	15 (%51.7)	9 (%56.3)	7 (%25.9)	
İnvaziv solunum desteği ihtiyacı ^b		34 (%73.9)	21 (%45.7)	34 (%73.9)	0.005
Noninvaziv solunum desteği, gün		19 (7-35)	12 (3-36)	22 (5-31)	0.72
Oksijen süresi, gün		2 (0-13)	3 (1-6)	2 (1-6)	0.94
BPD	Hafif	15(%36.6)	9(%20.5)	17(%37)	0.56
	Orta	3(%7.3)	4(%9.1)	2(%4.3)	
	Ağır	4(%9.8)	3(%6.8)	3(%6.5)	
Kültür kanıtlı sepsis varlığı ^c		21 (%45)	8(%17.4)	6 (%13)	<0.001
Antibiyotik süresi gün ^e		21 (12-41)	10 (7-20)	17 (10-25)	0.003
Tedavi gerektiren ROP		3 (%7.1)	3 (%6.8)	2 (%4.8)	0.88
Periventriküler lökomalazi		5 (%12.1)	7 (%15.9)	3 (%7.1)	0.21
Sonuç	Ex	5 (%10.9)	2 (%4.3)	4 (%8.7)	0.50
	Taburcu	41 (%89.1)	44(95.7)	42 (%91.3)	
Taburculuk kilo Z skoru (25-75)		-0.93(-1.63- 0.18)	-0.83(-1.86- 0.14)	-1,1(-2.0- (-0.27))	0.75
Taburculuk baş çevresi Z skoru		-0.44(-1- 0.51)	-0.45(-1.3-0.42)	-0.77(-1.2- -0.05)	0.50
EUBG		10 (%21.7)	12 (%26)	16 (%34)	0.42
Yatış süresi, gün		71 (41-118)	47 (33-68)	65 (49-89)	0.12
Veriler n (%),ortanca (IQR) olarak verilmiştir					
PDA; Patent duktus arteriozus, GM-IVK; Germinal matriks-intraventriküler kanama, BPD; Bronkopulmoner displazi, EUBG; extrauterin büyüme geriliği					
^a Grup 2' PDA sıklığı Grup 1 ve Grup 3'ye kıyasla daha düşük (sırasıyla p:0.007, p:0.022)					
^b Grup 2'de IMV ihtiyacı Grup 1 ve Grup 3'ye kıyasla daha düşük (sırasıyla p:0.004, p:0.013)					
^c Grup 1 'de kültür kanıtlı sepsis varlığı Grup 2 ve Grup 3'e kıyasla anlamlı yüksek (p:0.004, p:0.001)					
^d Grup 1'de kültür kanıtlı sepsis insidansı Grup 2 ve Grup 3'e kıyasla daha yüksek(p:0.004, p< 0.001)					
^e Grup 1'de toplam antibiyotik süresi Grup 2'ye kıyasla daha yüksek(p:0.001)					

4.6.Oral Kolostrum Uygulanan ve Uygulanmayan Pretermilerin NEK ve Beslenme Sonuçları Açısından İncelenmesi

Çalışmaya dahil edilen preterm infantlar oral kolostrum uygulanan grup (n=92) ve uygulanmayan grup (n=46) olmak üzere analiz edildiğinde oral kolostrum uygulanan grupta 2 (%2.2) hastada ve uygulanmayan grupta 5 (%10.9) hastada evre 2 ve üzeri NEK görüldü. Oral kolostrum uygulanan grupta $\geq$ evre 2 NEK insidansı istatistiksel olarak daha düşük sonuçlandı (p:0.028). Total enteral beslenme zamanı açısından bu iki grup karşılaştırıldığında oral kolostrum uygulanan grupta ortalama 9 (7-12) gün ve oral kolostrum uygulanmayan grupta ortalama 12 (9-15) gün olduğu görüldü. Oral kolostrum uygulanan grupta hastaların total enteral beslenme zamanı daha kısa olarak sonuçlandı (p:0.004). Total oral beslenme zamanı ve taburculukta beslenme şekli iki grup arasında kıyaslandığında ise anlamlı farklılık saptanmadı. Beslenme içeriği açısından oral kolostrum uygulanan ve uygulanmayan grup karşılaştırıldığında oral kolostrum uygulanan grupta taburculuk sırasında sadece anne sütü ile beslenen 54 (% 62.7) infant, sadece formül süt ile beslenen 12 (% 13.9) infant ve anne sütü+ formül süt ile beslenen 20 (% 23.2) infant görüldü. Buna karşın oral kolostrum uygulanmayan grupta ise taburculuk esnasında 14 (%34.1) infant sadece anne sütü ile, 10 (%24.3) infant sadece formül süt ile ve 17 (%41.4) infant anne sütü + formül süt ile beslenmekteydi. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde sadece anne sütü ile beslenme oranı formül süt veya anne sütü + formül süt alanlara kıyasla oral kolostrum uygulanan grupta daha yüksekti (sırasıyla p: 0.022, p:0.007) (Tablo 10).

4.7.Oral Kolostrum Uygulanan ve Uygulanmayan Pretermilerin Diğer Klinik Sonuçlar Açısından İncelenmesi

Oral kolostrum uygulanan ve uygulanmayan pretermier iki grup halinde karşılaştırıldığında uygulanan grupta 14 (%15.2) infantta, uygulanmayan grupta 21 (%45) infantta kültür kanıtlı sepsis olduğu görüldü. Oral kolostrum uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre kültür kanıtlı sepsis insidansı daha düşük bulundu (p< 0.001).

Oral kolostrum uygulanan grupta antibiyotik tedavisi verilme süresi ortalama 14 (7-24) gün iken uygulanmayan grupta 21 (12-41) gün olarak sonuçlandı. Oral kolostrum uygulanan grupta uygulanmayana göre antibiyotik tedavisi gerektiren süre daha kısaydı (p: 0.004). Diğer klinik veriler açısından oral kolostrum uygulanan ve uygulanmayan iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 10. Oral kolostrum uygulanan ve uygulanmayan hastaların beslenme ve NEK açısından karşılaştırılması

		Oral kolostrum uygulanmayanlar (n:46)	Oral kolostrum uygulananlar (n:92)	p
NEK	Yok / Evre 1	41 (%89.1)	90 (%97.8)	0.028
	Var (≥ Evre 2)	5 (%10.9)	2 (%2.2)	
Total enteral beslenme zamanı, gün		12 (9-15)	9 (7-12)	0.004
Total oral beslenme zamanı, gün		59 (38-80)	50 (32-68)	0.107
Taburculukta beslenme şekli	Oral beslenme	37 (%90.3)	84 (%95.7)	0.087
	Diğer enteral	4 (%9.7)	2 (%4.3)	
Beslenme içeriği ^a	Sadece AS	14 (%34.1)	54 (% 62.7)	0.01
	Sadece formül süt	10 (%24.3)	12 (% 13.9)	
	AS+formül süt	17 (%41.4)	20 (% 23.2)	
Veriler n (%),ortanca (IQR) olarak verilmiştir				
NEK; Nekrotizan enterokolit AS; Anne sütü				
^a Sadece anne sütü ile beslenme oranı formül süt veya anne sütü + formül süt alanlara kıyasla oral kolostrum uygulanan hastalarda daha yüksekti (p:0.022, p:0.007)				

Tablo 11. Grupların klinik veriler açısından karşılaştırılması

		Oral kolostrum uygulanmayanlar (n:46)	Oral kolostrum uygulananlar (n:92)	p
Respiratuvar distres sendromu		38 (%82.6)	71 (%77.2)	0.46
GM-IVK	Evre 1	3 (%6.5)	6 (%6.5)	0.054
	Evre 2	4 (%8.7)	4 (%4.3)	
	Evre 3	2 (%4.3)	1(%1)	
	Periventriküler hemorajik infarkt	4 (%8.7)	2 (%2.1)	
PDA ^a		28 (%60)	41 (% 44.5)	0.071
İnvaziv solunum desteği ihtiyacı ^b		34 (%73.9)	55 (%59,8)	0.102
Noninvaziv solunum desteği, gün		19 (7-35)	17 (5-33)	0.71
Oksijen süresi, gün		2 (0-13)	2 (1-6)	0.13
BPD	Hafif	15 (%36.6)	26 (%28.2)	0.66
	Orta	3 (%7.3)	6 (%6.5)	
	Ağır	4 (%9.8)	6 (%6.5)	
Kültür kanıtlı sepsis varlığı		21 (%45)	14 (%15.2)	<0.001
Antibiyotik süresi, gün ^c		21 (12-41)	14 (7-24)	0.004
Tedavi gerektiren ROP		3 (%7.1)	5 (%5.4)	0.77
Periventriküler lökomalazi		5 (%12.1)	10 (% 11.6)	0.38
Sonuç	Ex	5 (%10.9)	6 (%6.5)	0.37
	Taburcu	41 (%89.1)	44 (%95.7)	
Taburculuk kilo Z skoru (25-75)		-0.93 (-1.66- 0.18)	-0.96 (-1.86- 0.14)	0.99
Taburculuk baş çevresi Z skoru		-0.44 (-1- 0.51)	-0.68 (-1.3-0.42)	0.29
EUBG		10 (%21.7)	28 (%30.4)	0.36
Yatış süresi, gün		71 (41-118)	62 (38-80)	0.122
Veriler n (%), ortanca (IQR) olarak verilmiştir				
PDA; patent duktus arteriozus, GM-IVK; Germinal matriks-intraventiküler kanama, BPD; bronkopulmoner displazi				

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, her yıl dünya çapında yaklaşık 15 milyon preterm infant doğmaktadır [216, 217]. Yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmelerin ardından son dönemde preterm infantların sağ kalımı artmıştır [218, 219]. El hijyenine dikkat edilmesi, probiyotik kullanımı, anne sütü kullanımının artırılması, kateter yerleştirilmesi ve bakımı için aseptik önlemler alınması, kanguru anne bakımı yapılması, enteral beslenmenin erken başlatılması gibi stratejilere rağmen NEK ve LOS, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir [220-223]. Pretermelerde yaşam şansı arttıkça morbiditelerle mücadele için yeni uygulamalar ve tedaviler gündeme gelmektedir. OKU bu uygulamalardan biridir [66, 168, 224].

Anne sütü, özellikle kolostrum, infantlarda en iyi ilk bağışıklık uyarıcısıdır [225]. Preterm infantların annelerinin kolostrum ve olgun sütünde daha yüksek konsantrasyonda sIgA ve salgısal IgM, lizozim, laktoferrin ve lökositler gibi antimikrobiyal faktörler, sitokinler ve diğer büyüme faktörleri bulunur [24, 226-228]. Bu faktörler lokal barsak bağışıklığını artırır ve barsak büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eder. Enteral beslenmenin mümkün olmadığı pretermelerde, orofaringeal kolostrum bu faktörleri sağlayarak ve orofarinks ilişkili lenfoid dokuyu (OFALT) uyarak fayda sağlayabilir [192]. Bu özellikleri nedeniyle anne sütü ile beslenme preterm infantlar için oldukça önemlidir ancak YYBÜ’de yatış süresince preterm infantların enteral beslenme yönetimi, immatür sindirim sistemi, enteral beslenmeyi geç tolere edebilme veya antibiyotik kullanımı nedeniyle güçleşmekte, bunun sonucunda flora dengesizliği gelişmekte ve bu da NEK, LOS gelişimi ve yenidoğan mortalitesini büyük ölçüde artırmaktadır [229]. Bu nedenle, bazı çalışmalarda preterm infantların bağışıklık fonksiyonunu düzenlemek ve sonuçları iyileştirmek için kolostrumun oral yol ile uygulanarak oral immün tedavi olarak kullanılmasını önerilmiştir [1].

Bu tedavide, orofaringeal mukozaya enjektör ya da pamuklu çubuk ile az miktarda (0,2 mL) kolostrum uygulanır. Gereken süt hacminin az olması (dolayısıyla yaşamın ilk gününden itibaren kolay ulaşılabilir olması) ve uygulama kolaylığı nedeniyle son zamanlarda popülerlik kazanmıştır [230, 231].

Orofaringeal mukozaya doğrudan uygulandığında, kolostrum üç şekilde etki ederek fayda sağlayabilir: (1) orofarinks ilişkili lenfoid doku sistemini uyarak, (2) bukkal mukozadan koruyucu faktörlerin sistemik emilimini destekleyerek, sistemik bağışıklığı indükleyerek ve (3) bir bariyer görevi görerek mukozaya mikrobiyal yapışmayı engelleyerek [232]. Bu sayede beslenme intoleransı insidansını azalttığı ve preterm infantlarda tam enteral beslenme zamanı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir [180, 233, 234]. Mevcut çalışmalar orofaringeal kolostrum uygulamasının preterm infantlarda mortalite ve morbidite insidansını azaltmada faydalı olabileceğini doğrulamış olsa da, bu azalmanın dozaj, sıklık veya süreyle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir [168].

Nekrotizan enterokolit, barsak epitelinin nekrozu ve perforasyonuna neden olabilen, önemli morbidite ve mortaliteye yol açan yıkıcı bir inflamatuvar barsak hastalığıdır [235, 236]. NEK patogenezinin karmaşık ve çok faktörlü yapısına rağmen, gelişiminde üç önemli risk faktörü rol oynamaktadır: erken doğum, disbiyozis ve formül mamayla beslenme [237]. Pretermiler sahip oldukları immatür barsak yapısı nedeniyle barsak hasarına karşı daha hassastırlar [238-240]. Barsakta meydana gelen hasar sonrası sağlam enterositlerin hasarlı bölgeye göç ettiği gösterilmiştir [241]. Bu enterosit göçünün ise toll like reseptör 4 (TLR4) sinyalizasyonu sonrası inhibe edilerek hasarlı mukozanın onarımının engellendiği görülmüştür [237]. Pretermelerde term yenidoğanlara göre TLR4 ekspresyonunun daha yüksek olduğu ve hipoksi, ekzojen bakteriler ve gram negatif bakteri endotoksini olan lipopolisakkarit varlığında önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir [242, 243]. Pretermelerde mide asidi, sindirim enzimleri, mukus üretimi, peristaltizm ve polimerik immünoglobulin A gibi çeşitli gastrointestinal savunma mekanizmaları yeterince gelişmemiştir [239, 240, 244]. Sağlıklı yenidoğanlarda gastrik asidite ve sindirim enzimleri çoğu antijeni ve yutulan patojenleri ortadan kaldırırken, mukus mikrobiyal yapışmayı engeller [244, 245]. Aktif peristaltizm olmaması durumunda gastrointestinal yoldaki antijen-antikor kompleksleri ortadan kaldırılamaz ve bakteriyel immobilité önlenemez [244-247]. Luminal antijenlere bağlanarak gastrointestinal mukozaya penetrasyon riskini azaltan polimerik IgA'nın yeterli düzeyde olması gereklidir [244-247]. Tüm bu kritik savunma mekanizmaları preterm yenidoğanlarda yeterince gelişmemiştir ve

bu da NEK riskini artırır [237, 248]. Anne sütünün antioksidan etkisi sayesinde oksidatif strese karşı koruyucu etkisi vardır ve ayrıca *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida* gibi patojen türlerin kolonizasyonunu önleyerek NEK'e karşı etkin koruma sağladığı gösterilmiştir [249, 250]. Bu nedenle anne sütü alan preterm infantlarda, preterm formül sütle beslenenlere kıyasla NEK görülme sıklığı daha düşüktür [12].

Nekrotizan enterokolitin önlenmesi araştırmacıların ilgisini çeken önemli konulardan biridir. Fu.ve ark. tarafından yürütülen, gebelik haftası < 37 hafta olan 1736 preterm bebeğin dahil olduğu ve toplam 16 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizin subgrup analizinde oral kolostrum uygulama sürelerine göre dört alt grup (1-3 gün, 4-7 gün, 8-10 gün ve > 10 gün olmak üzere) ve oral kolostrum uygulama sıklığına göre de üç alt grup (her 2 saatte bir, her 3 saatte bir ve her dört saatte bir olmak üzere) oluşturulduğu görüldü. Alt gruplar Evre 2 ve üzeri NEK insidansı açısından değerlendirildiğinde müdahale ve kontrol grupları arasındaki farkın, orofaringeal kolostrum uygulama sıklığının her dört saatte bir ve süresinin 8-10 gün olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir [168]. Aynı metaanalizde müdahale grubunda NEK insidansının kontrol grubundan daha az olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir [168]. OuYang ve ark. tarafından yürütülen Çin'de tek merkezli bir üçüncü basamak YYBÜ'de takip edilen $GH \leq 32$ olan toplam 252 pretermnin dahil edildiği bir RCT'de infantların 127'si oral kolostrum (doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde başlayarak 10 gün boyunca her üç saatte bir 0.4 ml) uygulanan gruba ve 125'i kontrol grubuna (serum fizyolojik) alınarak yapılan değerlendirmede Evre 2 ve üzeri NEK insidansının oral kolostrum uygulanan grupta daha düşük olduğu belirtilmiştir ($p: 0.01$) [180]. Toplam 11 randomize kontrollü çalışma alınarak ve $GH \leq 32$ hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan 1173 preterm dahil edilerek yürütülen bir metaanalizde oral kolostrum uygulanan grupta 581 ve kontrol grubunda 592 pretermi NEK açısından karşılaştırdıklarında kolostrum grubu ile kontrol grubu arasında nekrotizan enterokolit insidansında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir ($p=0,009$) [193]. Panchal ve ark. tarafından yapılan altı RCT ($n = 269$) ve 4 randomize kontrollü olmayan çalışmanın ($n= 737$) incelendiği $GH < 37$ hafta ve çok düşük doğum

ağırlıklı infantların dahil edildiği çalışmada oral kolostrum uygulanan ve plasebo/standart bakım uygulanan infantlar karşılaştırıldığında NEK , LOS ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır [2]. GH $\leq$ 30 hafta ve doğum ağırlığı $\leq$ 1.250 g olan 117 bebeğin dahil edildiği randomize kontrollü başka bir çalışmada pretermilerin 59'u oral kolostrum uygulama grubuna (postnatal 24. saatten sonra başlanıp 72 saat uygulama) ve 58'i rutin bakım grubuna randomize edildiği Sharma ve ark. tarafından yürütülen bu çalışmada NEK insidansı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır [233]. Çalışmalar NEK insidansı konusunda heterojen sonuçlar göstermektedir. Ancak bu durum dahil edilen hastaların gestasyonel haftası ve oral kolostrumu ilk uygulama zamanının farklılaşması (> 24 saat) gibi heterojen veriler kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda oral kolostrum uygulanma süresinin Evre 2 ve üzeri NEK insidansına etkisi görülmedi. Aslında kolostrum uygulanan grupta NEK insidansı düşük olmasına rağmen istatistiksel farklılığın olmaması küçük örneklem sayısı ile ilişkilendirilebilir. Nitekim hastalar süreden bağımsız olarak kolostrum uygulananlar ve uygulanmayanlar olarak kıyaslandığında NEK insidansının kolostrum uygulanan grupta istatistiksel anlamlı düşük olduğu da saptandı ($p:0.028$).

Fu.ve ark. tarafından yürütülen metaanalizde subgrup analizi yapıldığında orofaringeal kolostrum uygulama sıklığı dört saatte bir, süresi 1-3 gün ve 4-7 gün olduğunda total enteral beslenme zamanı açısından kontrol grupları ile arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür [168]. Aynı metaanalizde oral kolostrum uygulanan ve uygulanmayan gruplar karşılaştırıldığında ise tam enteral beslenmeye geçiş süresinin ve doğum tartısını yakalama süresinin müdahale grubunda daha kısa olduğu gösterilmiştir ($p = 0.002$) [168]. Orofaringeal kolostrum uygulamasının su, salin, plasebo veya herhangi bir müdahale yapılmaması ile karşılaştırıldığı altı çalışmanın dahil edildiği ve gestasyonel yaşları 25 ile 32 hafta arasında değişen ve doğum ağırlıkları 410 ile 2500 gr olan 335 preterm bebeğin dahil edildiği Cochrane metaanalizinde Nasuf ve ark. NEK açısından anlamlı fark saptamamışlardır ancak tam enteral beslenmeye geçiş süresini oral kolostrum uygulanan grupta daha kısa saptamışlardır [1].

Mekanik ventilatörde izlenmekte olan aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda yapılan bir çalışmada Chen ve ark. müdahale grubuna oral kolostrum uygulaması yapmış ve kontrol grubuna beslenme dışı gastrointestinal müdahalede bulunmamışlardır. Sonuçlar incelendiğinde müdahale grubunda, beslenme sırasında gastrik retansiyon olmaması, tam enteral beslenmeye başlama, emmenin başlaması ve total oral beslenmenin başlaması için geçen sürenin daha kısa olduğu görülmüştür. Ayrıca müdahale grubunda beslenme intoleransı oranını ve NEK insidansını, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptamışlardır [251]. Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde oral kolostrum uygulanmayan grupta üç gün ve on gün uygulanan gruplara göre total enteral beslenme zamanının daha uzun olduğu, benzer şekilde oral kolostrum uygulanmayan grupta oral kolostrum uygulananlara göre de total enteral beslenme zamanının daha uzun olduğu görüldü (p:0.004).

Ayrıca oral kolostrum uygulanmayan ve 10 gün uygulanan grupta 3 gün uygulanan gruba göre total oral beslenme zamanı daha uzun saptandı. Infantların komorbiditelerinin ve klinik seyirlerinin bu farkın sebebi olabileceği düşünüldü. Kolostrum uygulama sürelerinin karşılaştırıldığı daha fazla çalışmaya ve veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız total enteral beslenme zamanının oral kolostrum uygulaması sonrası kısalacağını gösterdi ve literatür ile benzerlik taşımaktadır ancak oral kolostrum uygulama süresinin total enteral beslenme zamanı üzerindeki etkilerini daha net anlayabilmek adına alt grup analizlerinin yapıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Powers ve ark. tarafından 124 YYBÜ ve 42.891 yenidoğan üzerine yürütülen retrospektif bir çalışmada taburculuk sonrası kontrollerde hastaların 21.327 (%49.7)'sinin sadece anne sütü ya da anne sütü+ formül süt ile beslendiği, 21.564 (%50.3)'ünün ise sadece formül süt ile beslendiği görülmüş ve anne sütü alma oranının gestasyon yaşının büyüklüğü, yüksek doğum ağırlığı, beyaz ırk ve ebeveynlerin evli olması ile pozitif korele olduğu gösterilmiş [252]. GH < 33 hafta olan 6404 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada Dharel ve ark. taburculukta sadece anne sütü ya da anne sütü+ formül süt alan hastaların oranını 4457 (%70), sadece formül süt alanları ise 1947 (%30) olarak bulmuşlardır ve gestasyon yaşının büyük olması, primipar anneye sahip olmak ve postnatal 3.gün

anne sütü ile besleniyor olmanın taburculukta yüksek anne sütü ile beslenme oranı arasında ilişki saptamışlardır [253]. Wilson ve ark. 11 Avrupa ülkesinin çeşitli YYBÜ'lerinde takip edilen GH < 32 hafta olan toplam 6592 yenidoğan ile yaptıkları çalışmada sadece anne sütü ve anne sütü+ formül süt ile beslenme oranını 3826 (%58) olarak saptamışlardır. Taburculukta anne sütü alma oranı ile ilk doğan infant olma, antenatal steroid uygulaması, postnatal ilk 24 saat içinde enteral beslenmeye başlama ve beslenmede anne sütü kullanılması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Düşük gestasyon yaşı olan infantların ise anne sütü alma oranının düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda taburculukta infantların 90 (%70)'ı anne sütü ve anne sütü+ formül süt ile beslenmekteydi. Verilerimiz literatür ile benzer sonuçlandı. Sadece anne sütü ile beslenme oranı Grup 1'de Grup 3'e göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ancak Grup 1-2 ve Grup 2-3 karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca oral kolostrum uygulanan ve uygulanmayan gruplar karşılaştırıldığında sadece anne sütü ile beslenme oranı formül süt veya anne sütü + formül süt alanlara kıyasla oral kolostrum uygulanan hastalarda daha yüksekti (p:0.022, p:0.007). Literatürde orofaringeal kolostrum uygulaması yapılan ve yapılmayan pretermilerin taburculukta anne sütü ya da formula ile beslenme oranlarının kıyaslandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız oral kolostrum uygulamasının anne sütü ile beslenme oranları üzerine etkisini inceleyen ilk çalışma olarak görülmektedir.

Fu ve ark. tarafından yürütülen metaanalizde sonuçlar, orofaringeal kolostrum uygulamasının uygulanmayan gruba göre geç başlangıçlı sepsis sıklığını azalttığı ancak farklı sıklık ve süreler üzerine subgroup analizi yapıldığında uygulama sıklığının geç başlangıçlı sepsis üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Orofaringeal kolostrum uygulama süresinin ise 8-10 gün olduğu grupta geç başlangıçlı sepsis insidansı kontrol grubuna göre daha düşük ve fark da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır [168]. OuYang ve ark. tarafından yürütülen Çin'de tek merkezli bir üçüncü basamak YYBÜ'de takip edilen GH ≤ 32 olan toplam 252 pretermnin dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışmada çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla geç sepsis ve kültür kanıtlı sepsis insidansı anlamlı düşük saptanmıştır [180]. Toplam 11 RCT alınarak ve GH ≤ 32

hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 g olan 1173 preterm dahil edilerek yürütülen bir metaanalizde oral kolostrum uygulanan grupta 581 ve kontrol grubunda 592 preterm karşılaştırılmış ve LOS açısından anlamlı fark olduğu gösterilmiştir ($p=0,002$) [193]. Tao ve ark. tarafından yürütülen dokuz RCT'nin dahil edildiği bir metaanalizde GH < 34 hafta ve doğum ağırlığı < 1500 gr olan toplam 689 infant çalışma grubu (postnatal 24. saatten sonra başlanarak postnatal yedinci güne kadar ve sıklığı iki-altı saat aralığında değişen 0.2 ml oral kolostrum uygulanan grup) ve kontrol grubu (salin,steril su ya da standart beslenme uygulanan grup) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendiğinde geç başlangıçlı sepsis açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir ($p: 0.08$) [181]. Ferreira ve ark. tarafından yapılan çok düşük doğum ağırlıklı 113 infantın dahil edildiği çift kör randomize kontrollü bir çalışmada infantlara postnatal 48-72. saatten başlanarak, 48 saat boyunca her 2 saatte bir orofaringeal yolla 0,2 mL maternal kolostrum veya steril su (plasebo) verilmiş gruplar kıyaslandığında geç başlangıçlı sepsis insidansı açısından anlamlı farklılık bildirilmemiştir [254]. Orofaringeal kolostrum uygulamasının su, salin, plasebo veya herhangi bir müdahale yapılmaması ile karşılaştırıldığı altı çalışmanın dahil edildiği ve gestasyonel yaşları 25 ila 32 hafta arasında değişen ve doğum ağırlıkları 410 ila 2500 gram olan 335 preterm bebeğin dahil edildiği bir metaanalizde çalışmamızın aksine geç başlangıçlı sepsis insidansı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır [1].

Oral kolostrum uygulanan müdahale grubu ile kontrol grubunun kıyaslandığı sekiz randomize kontrollü çalışmayı kapsayan, gastasyonel yaşı 32 hafta ve altı ve doğum ağırlığı 1500 gram ve altında olan 682 infantın dahil olduğu diğer bir metaanalizde ise Ma ve ark. çalışmamızın aksine müdahale grubunda NEK insidansında ve kültür kanıtlı sepsis insidansında anlamlı bir farklılık göstermemişlerdir [170]. Çalışmamızda öncelikle oral kolostrum uygulama süresi üzerinden verilerimizi değerlendirdiğimizde oral kolostrum uygulanmayan grupta kültür kanıtlı sepsis varlığı üç gün ve on gün uygulanan gruplara kıyasla anlamlı yüksek bulundu ($p:0.004$, $p:0.001$). Aynı zamanda kolostrum uygulaması yapmadığımız grupta toplam antibiyotik süresi üç gün uyguladığımız gruba kıyasla daha yüksek($p:0.001$) sonuçlandı. Ayrıca çalışmamızda oral kolostrum

uyguladığımız grupta uygulamadığımız gruba kıyasla kültür kanıtlı sepsis insidansı anlamlı düşük saptandı. Çalışmamızda oral kolostrum uygulanma süresi ile kültür kanıtlı sepsisin önlenmesi arasında anlamlı bir etki olduğunu gösterse de oral kolostrum uygulanmasının geç sepsis insidansı ve antibiyotik süresi üzerine etkileri konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıkların kolostrumun ilk uygulanma zamanının çalışmalarda farklı olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ilk kolostrum uygulama zamanının 24 saat içinde olması diğer birçok çalışmaya göre çalışmamızın güçlü yanını temsil etmektedir.

Abd-Elgawad ve ark. tarafından yürütülen GH< 32 hafta ve DA <1500 gr olan 200 preterm infantın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada oral kolostrum uygulanan (n=100) ve rutin enteral beslenme dışında uygulama yapılmayan (n=100) iki grup karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçları incelendiğinde infantların mekanik ventilatöre bağlı kalma süresinde oral kolostrum uygulanan grupta sınırdan bir kısalma olduğu (p:0.05) oksijen tedavi süresinde ise anlamlı bir kısalma olduğu (p:0.01) görülmüştür [255]. Thibeau ve ark. tarafından doğum ağırlığı 1500 gram altında olan 138 infantın dahil edildiği çalışmada infantlar çalışma öncesi (n=70) ve çalışma sonrası (n=68) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışma sonrası gruba oral kolostrum emdirilmiş pamuk çubuklar ile ağız bakımı yapılmıştır. Sonuçta mekanik ventilasyon süreleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [256]. Çalışmamızda ise üç gün oral kolostrum uygulanan grupta IMV süresi oral kolostrum uygulanmayan ve on gün uygulanan gruba göre daha kısa sonuçlanmış olup oksijen tedavi süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalar doğrultusunda oral kolostrum uygulamasının ve uygulanma sürelerinin solunum desteği üzerindeki etkisini anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda üç gün oral kolostrum uygulanan grupta oral kolostrum uygulanmayan ve on gün uygulanan gruba göre PDA sıklığı düşük saptanmış olup literatür tarandığında oral kolostrum uygulaması ile PDA ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada oral kolostrum uygulanmayan grupta üç gün ve on gün oral kolostrum uygulanan gruba göre tam kür antenatal steroid uygulama oranının

istatistiksel olarak daha düşük olması diğer morbiditeler üzerinde de kafa karıştırıcı faktör olarak görülmektedir.

Fu ve ark. tarafından yürütülen metaanalizde çalışmamızla benzer şekilde gruplar arasında BPD, ROP ve İVK insidansında anlamlı farklılık saptanmamıştır [168]. Çalışmamızdan farklı olarak müdahale grubunda mortalite daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızın prospektif olması, farklı sürelerde kolostrum uygulamasını kapsamaması, ilk 24 saatte kolostrum uygulamasına başlanması çalışmamızın güçlü yönleridir. Bu yönüyle literatüre katkı sağlayacağını düşündüğümüz bulgularının yanında kısıtlılıkları da mevcuttur. Tek merkezli bir çalışma olması ve pretermilerin yaşamın ilk günlerinde beslenme verilerinin çalışmaya dahil edilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak oral kolostrum uygulanan grupta NEK gelişme oranı uygulanmayan gruba göre literatür ile benzer şekilde daha düşük bulundu. Oral kolostrum uygulanma süresinin NEK gelişimi üzerine etkisi saptanmadı. Oral kolostrum uygulanan grupta total enteral beslenme zamanının daha kısa olduğu ve sadece anne sütü ile beslenme oranının formül süt veya anne sütü + formül süt alanlara kıyasla oral kolostrum uygulanan grupta daha yüksek olduğu görüldü.

6. SONUÇLAR

Temmuz 2022- Haziran 2024 tarihleri arasında AÜH’nde doğan ve YYBÜ’ne yatırılarak takip edilen 32.GH altı doğum öyküsü ve/veya 1500 gram altında doğum ağırlığı olan 138 preterm yenidoğanın dahil edildiği bu prospektif çalışmada farklı sürelerde ve farklı kümülatif dozlarda uygulanan oral kolostrumun NEK insidansı ve beslenme üzerine etkisinin ve ikincil olarak da gastrointestinal morbiditeler dışındaki klinik veriler üzerine etkisi incelendi ve aşağıdaki sonuçlara varıldı;

- 1) Grup 1’de ortalama gestasyon haftası 27.8 ± 2.5 hafta iken Grup 2’de 28.4 ± 2.1 hafta ve Grup 3’te 28.2 ± 2.2 hafta olarak sonuçlandı. Grup 1’in 1115 ± 316 gram, Grup 2’nin 1140 ± 296 gram ve Grup 3’ün 1083 ± 271 gram ortalama doğum ağırlığına sahip olduğu görüldü. Antenatal steroid uygulanma oranı Grup 1’de 15 (%32.6), Grup 2’de 28 (%60.8) ve Grup 3’te ise 27 (%58.6) olarak saptandı ($p=0.024$). Grup 1’de antenatal steroid tam kür uygulanma oranı Grup 2 ve 3’e göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p:0.014$, $p:0.020$).
- 2) Oral kolostrumun ilk verilme zamanı Grup 2’de ortalama 16 ± 7.3 saat, Grup 3’te ise ortalama 12 ± 8.1 saat olarak saptandı. Hastalara uygulanan total oral kolostrum hacimleri ise ,Grup 2’de ortalama 3.6 ± 1.5 ml ve Grup 3’te ortalama 11.7 ± 3.2 ml olarak saptandı.
- 3) Nekrotizan enterokolit insidansı açısından veriler incelendiğinde Grup 1’de Evre 2 ve üzerinde NEK görülen infant sayısı 5 (% 10.9), Grup 2’de 2 (% 4.3) olarak sonuçlandı. Grup 3’te ise evre 2 ve üzerinde NEK görülmedi. NEK açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Total enteral beslenme zamanı Grup 1’de ortalanca 12 (9-15) gün, Grup 2’de ortalanca 9 (7-13) gün ve Grup 3’te ise ortalanca 9.5 (7-12) gündü ve total enteral beslenme zamanı açısından farklılıklar mevcuttu ($p: 0.013$). Grupların ikili analizinde ise Grup 1’de total enteral beslenme zamanının Grup 2 ve 3’e kıyasla daha uzun olduğu görüldü (sırasıyla $p:0.034$, $p:0.004$). Total oral beslenme zamanı açısından veriler incelendiğinde ise Grup 1’de total oral beslenme zamanının ortalanca 59 (38-80) gün, Grup 2’de ortalanca 40 (26-61) gün ve Grup 3’te ortalanca 59 (44-83) gün olduğu görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı

(p:0.008). Gruplar ikili olarak analiz edildiğinde Grup 1 ve 3'te, Grup 2'ye göre total oral beslenme zamanı daha uzun saptandı (sırasıyla p:0.007, p:0.001). Taburculukta beslenme içeriği incelendiğinde ise Grup 1'de taburculuk sırasında sadece anne sütü ile beslenen infant sayısı 14 (%34.1), Grup 2'de 24 (%54.5) ve Grup 3'te 30 (%71.4) olarak görüldü ve gruplar arasında farklılık mevcuttu (p: 0.019). İkili grup analizinde ise taburculukta sadece anne sütü ile beslenme oranı Grup 1'de Grup 3'e göre daha düşük sonuçlandı (p:0.003).

- 4) Grup 1'de 28 (%60) infantta PDA görülürken Grup 2'de 16 (%34.8) infantta ve Grup 3'te ise 25 (%54.3) infantta PDA mevcuttu. Gruplar arasında PDA açısından anlamlı farklılık mevcuttu (p:0.01). Gruplar ikili olarak analiz edildiğinde ise Grup 2'de PDA görülme oranı Grup 1 ve 3'e kıyasla daha düşük saptandı (sırasıyla p:0.007, p:0.022). Grup 1'de invaziv solunum desteği süresi ortalama 4 (0-19.5) gün iken Grup 2'de ortalama 0 (0-5) gün ve Grup 3'te ortalama 5 (0-10) gün olarak saptandı (p: 0.007). Gruplar ikili değerlendirme ile analiz edildiğinde ise Grup 2'de IMV süresi Grup 1 ve 3'e kıyasla daha düşük görüldü (sırasıyla p:0.004, p:0.013).
- 5) Gruplar ikili olarak kıyaslandığında Grup 1'de kültür kanıtlı sepsis insidansı Grup 2 ve 3'e kıyasla daha yüksekti (sırasıyla p:0.004, p< 0.001). Antibiyotik tedavi süreleri incelendiğinde Grup 1'de ortalama 21 (12-41) gün, Grup 2'de ortalama 10 (7-20) gün ve Grup 3'te ortalama 17 (10-25) gün infantların antibiyotik gereksinimi olduğu görüldü. Antibiyotik süreleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0.003). Gruplar ikili olarak tekrar analiz edildiğinde ise Grup 1'de toplam antibiyotik süresinin Grup 2'ye kıyasla daha yüksek olduğu görüldü (p:0.001).
- 6) Çalışmaya dahil edilen pretermli oral kolostrum uygulanan grup (n=92) ve uygulanmayan grup (n=46) olmak üzere analiz edildiğinde oral kolostrum uygulanan grupta 2 (%2.2) hastada ve uygulanmayan grupta 5 (%10.9) hastada Evre 2 ve üzeri NEK görüldü. Oral kolostrum uygulanan grupta $\geq$ evre 2 NEK insidansı istatistiksel olarak daha düşük sonuçlandı (p:0.028). Total enteral beslenme zamanı açısından bu iki grup karşılaştırıldığında oral kolostrum uygulanan grupta ortalama 9 (7-12) gün ve oral kolostrum uygulanmayan

grupta ortalama 12 (9-15) gün olduğu görüldü. Oral kolostrum uygulanan grupta hastaların total enteral beslenme zamanı daha kısa olarak sonuçlandı (p:0.004).

- 7) Beslenme içeriği açısından oral kolostrum uygulanan ve uygulanmayan grup karşılaştırıldığında oral kolostrum uygulanan grupta taburculuk sırasında sadece anne sütü ile beslenen 54 (% 62.7) infant, sadece formül süt ile beslenen 12 (% 13.9) infant ve anne sütü+ formül süt ile beslenen 20 (% 23.2) infant görüldü. Buna karşın oral kolostrum uygulanmayan grupta ise taburculuk esnasında 14 (%34.1) infant sadece anne sütü ile, 10 (%24.3) infant sadece formül süt ile ve 17 (%41.4) infant anne sütü+ formül süt ile beslenmekteydi. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde sadece anne sütü ile beslenme oranı formül süt veya anne sütü+ formül süt alanlara kıyasla oral kolostrum uygulanan grupta daha yüksekti (sırasıyla p:0.022, p:0.007).
- 8) Oral kolostrum uygulanan ve uygulanmayan pretermiler iki grup halinde karşılaştırıldığında uygulanan grupta 14 (%15.2) infantta, uygulanmayan grupta 21 (%45) infantta kültür kanıtlı sepsis olduğu görüldü. Oral kolostrum uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre kültür kanıtlı sepsis insidansı daha düşük bulundu (p< 0.001). Oral kolostrum uygulanan grupta antibiyotik tedavisi verilme süresi ortalama 14 (7-24) gün iken uygulanmayan grupta 21 (12-41) gün olarak sonuçlandı. Oral kolostrum uygulanan grupta uygulanmayana göre antibiyotik tedavisi gerektiren süre daha kısaydı (p: 0.004).

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Preterm doğumlar perinatal sağlık bakımıyla ilişkili en önemli sorunlardan biridir. Son yıllarda gelişen yenidoğan bakımıyla birlikte aşırı preterm infantların sağ kalım oranları artmaktadır. Ancak tüm önlem ve gelişmelere rağmen nekrotizan enterokolit (NEK) ve geç başlangıçlı sepsis, morbidite ve mortalitede önde gelen nedenler olmaya devam etmektedir. Anne sütü ile beslenme ve orofaringeal kolostrum uygulaması bu riskli grupta bağışıklık sistemi üzerine etkili olduğu gösterilen uygulamalardır. Kolostrum, meme epitelindeki sıkı bağlantılar açırken meme tarafından üretilen ilk süttür. Kolostrum, sitokinler (anti-inflamatuar sitokinler ve pro-inflamatuar sitokinler) ve sIgA ve laktoferrin gibi diğer immun ajanlardan zengindir. OKU içeriğindeki biyoaktif faktörler sayesinde NEK ve sepsis gibi morbiditelere karşı koruma sağlar. Bu çalışmada birincil amaç farklı sürelerde ve dolayısıyla farklı kümülatif dozlarda uygulanan oral kolostrumun NEK insidansı ve beslenme üzerindeki etkisini belirlemektir. İkincil amaç ise gastrointestinal sistem dışındaki diğer morbiditeler üzerindeki etkinliğinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Temmuz 2022- Haziran 2024 tarihleri arasında 32. gestasyonel hafta ve altında canlı doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan yenidoğanların dahil edildiği tek merkezli prospektif vaka kontrollü kohort çalışma olarak planlandı. Hastalar oral kolostrum uygulanmayanlar (Grup 1), üç gün süreyle oral kolostrum uygulananlar (Grup 2) ve on gün süreyle oral kolostrum uygulananlar (Grup 3) olmak üzere üç grupta kategorize edildi. Gruplar nekrotizan enterokolit ve diğer morbiditeler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Her bir gruba 46 hasta olmak üzere toplam 138 hasta çalışmaya alındı. Grup 1'de Evre 2 ve üzerinde NEK görülen infant sayısı 5 (% 10.9), Grup 2'de 2 (% 4.3) olarak sonuçlandı. Grup 3'te ise Evre 2 ve üzerinde NEK görülmedi. Üç grup NEK açısından incelendiğinde oral kolostrum uygulanma süresinin NEK insidansı üzerinde etkisi saptanmadı. Total enteral beslenme zamanı Grup 1'de ortalama 12 (9-15) gün, Grup 2'de ortalama 9 (7-13) gün ve Grup

3'te ise ortalama 9.5 (7-12) gündü ve total enteral beslenme zamanı açısından farklılıklar mevcuttu (p: 0.013). Grup 1'de total enteral beslenme zamanı Grup 2 ve 3'e kıyasla daha uzun saptandı (sırasıyla p:0.034, p:0.004). Taburculukta beslenme içeriği incelendiğinde Grup 1'de taburculuk sırasında sadece anne sütü ile beslenen infant sayısı 14 (%34.1), Grup 2'de 24 (%54.5) ve Grup 3'te 30 (%71.4) olarak görüldü. Taburculukta sadece anne sütü ile beslenme oranı Grup 1'de Grup 3'e göre daha düşük sonuçlandı (p:0.003). Kültür kanıtlı sepsis oranı Grup 1'de Grup 2 ve 3'e kıyasla daha yüksekti (sırasıyla p:0.004, p< 0.001). Grup 1'de ortalama 21 (12-41) gün, Grup 2'de ortalama 10 (7-20) gün ve Grup 3'te ortalama 17 (10-25) gün infantların antibiyotik gereksinimi olduğu görüldü. Grup 1'de toplam antibiyotik süresi Grup 2'ye kıyasla daha yüksek saptandı (p:0.001). Çalışmaya dahil edilen pretermiler oral kolostrum uygulanan grup (n=92) ve uygulanmayan grup (n=46) olmak üzere analiz edildiğinde oral kolostrum uygulanan grupta 2 (%2.2) hastada ve uygulanmayan grupta 5 (%10.9) hastada evre 2 ve üzeri NEK görüldü. Oral kolostrum uygulanan grupta $\geq$ evre 2 NEK insidansı daha düşük sonuçlandı (p:0.028). Total enteral beslenme zamanı açısından iki grup karşılaştırıldığında oral kolostrum uygulanan grupta ortalama 9 (7-12) gün ve oral kolostrum uygulanmayan grupta ortalama 12 (9-15) gün olduğu görüldü. Oral kolostrum uygulanan grupta hastaların total enteral beslenme zamanı daha kısa olarak sonuçlandı (p:0.004).

Sonuç: Oral kolostrum uygulanan grupta NEK gelişme oranı uygulanmayan gruba göre literatür ile benzer şekilde daha düşük bulundu. Oral kolostrum uygulanma süresinin NEK gelişimi üzerine etkisi saptanmadı. Oral kolostrum uygulanan grupta total enteral beslenme zamanının daha kısa olduğu ve sadece anne sütü ile beslenme oranının formül süt veya anne sütü+ formül süt alanlara kıyasla oral kolostrum uygulanan grupta daha yüksek olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Preterm, Orofaringeal Kolostrum, Nekrotizan Enterokolit, Sepsis

8. ABSTRACT

Introduction and Aim: Premature births are one of the most important problems associated with perinatal health care. In recent years, survival rates of extremely premature infants have increased with improved neonatal care. However, despite all measures and developments, necrotizing enterocolitis (NEC) and late-onset sepsis remain the leading causes of morbidity and mortality. Breastfeeding and oropharyngeal colostrum (OCU) administration have been shown to be effective on the immune system in this high-risk group. Colostrum is the first milk produced by the breast when the tight junctions in the mammary epithelium are open. Colostrum is rich in cytokines (anti-inflammatory cytokines and pro-inflammatory cytokines) and other immune agents such as secretory immunoglobulin A (sIgA) and lactoferrin. Thanks to the bioactive factors in OKU, it provides protection against morbidities such as NEC and sepsis. The primary objective of this study was to determine the effect of oral colostrum administered at different durations and thus at different cumulative doses on the incidence of NEC and nutrition. The secondary aim was to examine its efficacy on other morbidities other than gastrointestinal system.

Materials and Methods: This study was planned as a single-center prospective case-controlled cohort study involving newborns born alive at 32 weeks gestational age and below and hospitalized in the neonatal intensive care unit between July 2022 and June 2024 at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital. Patients were categorized into 3 groups: those who did not receive oral colostrum (Group 1), those who received oral colostrum for three days (Group 2) and those who received oral colostrum for ten days (Group 3). The groups were compared in terms of necrotizing enterocolitis and other morbidities.

Results: A total of 138 patients, including 46 patients in each group, were included in the study. The number of infants with grade 2 or more NEC was 5 (10.9%) in Group 1 and 2 (4.3%) in Group 2. No NEC grade 2 and above was observed in group 3. When the three groups were analyzed in terms of NEC, the duration of oral colostrum administration had no effect on the incidence of NEC. The median total enteral feeding time was 12 (9-15) days in Group 1, 9 (7-13) days in Group 2 and 9.5 (7-12) days in Group 3 and there were differences in total

enteral feeding time ($p: 0.013$). Total enteral feeding time was longer in Group 1 compared to Groups 2 and 3 ($p:0.034$, $p:0.004$, respectively). When the nutritional content at discharge was analyzed, the number of infants who were exclusively breastfed at discharge was 14 (34.1%) in Group 1, 24 (54.5%) in Group 2 and 30 (71.4%) in Group 3. The rate of exclusive breastfeeding at discharge was lower in Group 1 compared to Group 3 ($p:0.003$). The rate of culture-proven sepsis was higher in Group 1 compared to Groups 2 and 3 ($p:0.004$, $p < 0.001$, respectively). Infants required antibiotics for a median of 21 (12-41) days in Group 1, 10 (7-20) days in Group 2 and 17 (10-25) days in Group 3. Total antibiotic duration was higher in Group 1 compared to Group 2 ($p:0.001$). The number of culture-proven sepsis episodes was lower in the oral colostrum group compared to the non-colostrum group ($p < 0.001$). When the premature infants included in the study were analyzed as oral colostrum group ($n=92$) and non-oral colostrum group ($n=46$), 2 (2.2%) patients in the oral colostrum group and 5 (10.9%) patients in the non-oral colostrum group had grade 2 or higher NEC. The incidence of stage 2 NEC was lower in the oral colostrum group ($p:0.028$). When these two groups were compared in terms of total enteral feeding time, the median was 9 (7-12) days in the oral colostrum group and 12 (9-15) days in the non-oral colostrum group. Total enteral feeding time was shorter in the oral colostrum group ($p:0.004$).

Conclusion: The rate of NEC development was lower in the group administered oral colostrum compared to the group not administered colostrum, similar to the literature. The duration of oral colostrum administration had no effect on NEC development. Total enteral feeding time was shorter in the oral colostrum-treated group and the rate of exclusive breastfeeding was higher in the oral colostrum-treated group compared to those receiving formula milk or breast milk + formula milk.

Keywords: Prematurity, Oropharyngeal Colostrum, Necrotizing Enterocolitis, Sepsis

KAYNAKÇA

1. Nasuf, A.W.A., S. Ojha, and J. Dorling, *Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(9).
2. Panchal, H., G. Athalye-Jape, and S. Patole, *Oropharyngeal colostrum for preterm infants: a systematic review and meta-analysis*. Advances in nutrition, 2019. **10**(6): p. 1152-1162.
3. Gephart, S.M. and M. Weller, *Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health*. Advances in Neonatal Care, 2014. **14**(1): p. 44-51.
4. Zhang, Y., et al., *Oropharyngeal colostrum administration in very low birth weight infants: a randomized controlled trial*. Pediatric Critical Care Medicine, 2017. **18**(9): p. 869-875.
5. Lönnerdal, B., *Bioactive proteins in human milk—potential benefits for preterm infants*. Clinics in perinatology, 2017. **44**(1): p. 179-191.
6. Bocci, V., *Absorption of cytokines via oropharyngeal-associated lymphoid tissues: does an unorthodox route improve the therapeutic index of interferon?* Clinical pharmacokinetics, 1991. **21**(6): p. 411-417.
7. Rodriguez, N.A. and M.S. Caplan, *Oropharyngeal administration of mother's milk to prevent necrotizing enterocolitis in extremely low-birth-weight infants: theoretical perspectives*. The Journal of perinatal & neonatal nursing, 2015. **29**(1): p. 81-90.
8. Nuzzi, G., et al., *Breast milk: more than just nutrition!* Minerva pediatrics, 2021. **73**(2): p. 111-114.
9. Guideline, W., *Counselling of women to improve breastfeeding practices*. Geneva: World Health Organization, 2018.
10. Krebs, N.F., et al., *Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations*. The American journal of clinical nutrition, 1995. **61**(5): p. 1030-1036.
11. Domellof, M., et al., *Original Research Communications-Pregnancy and lactation-Iron, zinc, and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status*. American Journal of Clinical Nutrition, 2004. **79**(1): p. 111-115.
12. Schanler, R.J., R.J. Shulman, and C. Lau, *Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula*. Pediatrics, 1999. **103**(6): p. 1150-1157.
13. Furman, L., et al., *The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2003. **157**(1): p. 66-71.
14. Manzoni, P., et al., *Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates*. Early human development, 2013. **89**: p. S64-S68.
15. Spiegler, J., et al., *Does breastmilk influence the development of bronchopulmonary dysplasia?* The Journal of pediatrics, 2016. **169**: p. 76-80. e4.
16. Schanler, R.J. *Outcomes of human milk-fed premature infants*. in *Seminars in perinatology*. 2011. Elsevier.

17. Rozé, J.-C., et al., *The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT*. BMJ open, 2012. **2**(2): p. e000834.
18. Chowdhury, R., et al., *Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Acta paediatrica, 2015. **104**: p. 96-113.
19. Chua, S., et al., *Influence of breastfeeding and nipple stimulation on postpartum uterine activity*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1994. **101**(9): p. 804-805.
20. Johnson, T.J., et al., *Economic benefits and costs of human milk feedings: a strategy to reduce the risk of prematurity-related morbidities in very-low-birth-weight infants*. Advances in nutrition, 2014. **5**(2): p. 207-212.
21. Studies, H.U.I.o.P., *Turkey demographic and health survey*. 2018, Hacettepe University Institute of Population Studies Ankara, Turkey.
22. Ballard, O. and A.L. Morrow, *Human milk composition: nutrients and bioactive factors*. Pediatric Clinics, 2013. **60**(1): p. 49-74.
23. Lawrence, R.A. and R.M. Lawrence, *Breastfeeding: a guide for the medical professional*. 2021: Elsevier Health Sciences.
24. Castellote, C., et al., *Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk*. The Journal of nutrition, 2011. **141**(6): p. 1181-1187.
25. Mosca, F. and M.L. Gianni, *Human milk: composition and health benefits*. La Pediatria Medica e Chirurgica, 2017. **39**(2).
26. Andreas, N.J., B. Kampmann, and K.M. Le-Doare, *Human breast milk: A review on its composition and bioactivity*. Early human development, 2015. **91**(11): p. 629-635.
27. Hampel, D., D.K. Dror, and L.H. Allen, *Micronutrients in human milk: analytical methods*. Advances in Nutrition, 2018. **9**: p. 313S-331S.
28. Yi, D.Y. and S.Y. Kim, *Human breast milk composition and function in human health: from nutritional components to microbiome and microRNAs*. Nutrients, 2021. **13**(9): p. 3094.
29. Neville, M.C., J. Morton, and S. Umemura, *Lactogenesis: the transition from pregnancy to lactation*. Pediatric Clinics of North America, 2001. **48**(1): p. 35-52.
30. Hartmann, P., *Changes in the composition and yield of the mammary secretion of cows during the initiation of lactation*. Journal of Endocrinology, 1973. **59**(2): p. 231-247.
31. Fleet, I., et al., *Secretory activity of goat mammary glands during pregnancy and the onset of lactation*. The Journal of Physiology, 1975. **251**(3): p. 763-773.
32. Arthur, P.G., et al., *Lactose in blood in nonpregnant, pregnant, and lactating women*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 1991. **13**(3): p. 254-259.
33. Pang, W.W. and P.E. Hartmann, *Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation*. Journal of mammary gland biology and neoplasia, 2007. **12**: p. 211-221.
34. Kulski, J. and P. Hartmann, *Changes in human milk composition during the initiation of lactation*. Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science, 1981. **59**(1): p. 101-114.
35. Wu, J., et al., *Dynamic change, influencing factors, and clinical impact of cellular components in human breast milk*. Pediatric Research, 2023. **93**(6): p. 1765-1771.

36. Victora, C.G., et al., *Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect*. The lancet, 2016. **387**(10017): p. 475-490.
37. Smilowitz, J.T., et al., *Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate*. Annual review of nutrition, 2014. **34**(1): p. 143-169.
38. Zivkovic, A.M., et al., *Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(supplement_1): p. 4653-4658.
39. Bode, L., *Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama*. Glycobiology, 2012. **22**(9): p. 1147-1162.
40. Ohta, M., et al., *Highest concentration of breast-milk-derived exosomes in colostrum*. Pediatrics International, 2022. **64**(1): p. e15346.
41. He, Y., et al., *Milk exosomes transfer oligosaccharides into macrophages to modulate immunity and attenuate adherent-invasive E. coli (AIEC) infection*. Nutrients, 2021. **13**(9): p. 3198.
42. Torregrosa Paredes, P., et al., *Differences in exosome populations in human breast milk in relation to allergic sensitization and lifestyle*. Allergy, 2014. **69**(4): p. 463-471.
43. Andres, S.F., B. Scottoline, and M. Good. *Shaping infant development from the inside out: Bioactive factors in human milk*. in *Seminars in perinatology*. 2023. Elsevier.
44. Donald, K., et al., *Secretory IgA: linking microbes, maternal health, and infant health through human milk*. Cell host & microbe, 2022. **30**(5): p. 650-659.
45. Rio-Aige, K., et al., *The breast milk immunoglobulinome*. Nutrients, 2021. **13**(6): p. 1810.
46. Ronayne de Ferrer, P.A., et al., *Lactoferrin levels in term and preterm milk*. Journal of the American College of Nutrition, 2000. **19**(3): p. 370-373.
47. Walsh, V. and W. McGuire, *Immunonutrition for preterm infants*. Neonatology, 2019. **115**(4): p. 398-405.
48. Schirmbeck, G.H., S. Sizonenko, and E.F. Sanches, *Neuroprotective role of lactoferrin during early brain development and injury through lifespan*. Nutrients, 2022. **14**(14): p. 2923.
49. Houghteling, P.D. and W.A. Walker, *Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health?* Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2015. **60**(3): p. 294-307.
50. Sun, W., et al., *Human milk oligosaccharides and the association with microbiota in colostrum: a pilot study*. Archives of Microbiology, 2024. **206**(2): p. 58.
51. Gross, L., *Microbes colonize a baby's gut with distinction*. PLoS Biology, 2007. **5**(7): p. e191.
52. Verhasselt, V., *Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease*. Mucosal immunology, 2010. **3**(4): p. 326-333.
53. Gareau, M.G., P.M. Sherman, and W.A. Walker, *Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2010. **7**(9): p. 503-514.
54. Johnson, C.L. and J. Versalovic, *The human microbiome and its potential importance to pediatrics*. Pediatrics, 2012. **129**(5): p. 950-960.
55. Mazmanian, S.K. and D.L. Kasper, *The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the host immune system*. Nature Reviews Immunology, 2006. **6**(11): p. 849-858.

56. Thum, C., et al., *Changes in HMO concentrations throughout lactation: influencing factors, health effects and opportunities*. Nutrients, 2021. **13**(7): p. 2272.
57. Soyylmaz, B., et al., *The mean of milk: a review of human milk oligosaccharide concentrations throughout lactation*. Nutrients, 2021. **13**(8): p. 2737.
58. Plaza-Díaz, J., L. Fontana, and A. Gil, *Human milk oligosaccharides and immune system development*. Nutrients, 2018. **10**(8): p. 1038.
59. LoCascio, R.G., et al., *Glycoprofiling of bifidobacterial consumption of human milk oligosaccharides demonstrates strain specific, preferential consumption of small chain glycans secreted in early human lactation*. Journal of agricultural and food chemistry, 2007. **55**(22): p. 8914-8919.
60. Asakuma, S., et al., *Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria*. Journal of Biological Chemistry, 2011. **286**(40): p. 34583-34592.
61. Gibson, G. and X. Wang, *Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria*. Journal of Applied Microbiology, 1994. **77**(4): p. 412-420.
62. Walker, W.A. and R.S. Iyengar, *Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis*. Pediatric research, 2015. **77**(1): p. 220-228.
63. Biagi, E., et al., *Microbial community dynamics in mother's milk and infant's mouth and gut in moderately preterm infants*. Frontiers in microbiology, 2018. **9**: p. 2512.
64. Costello, E., et al., *Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants*. mBio. **4**, e00782-00713. 2013.
65. Ding, T. and P.D. Schloss, *Dynamics and associations of microbial community types across the human body*. Nature, 2014. **509**(7500): p. 357-360.
66. Cortez, R.V., et al., *Impact of oropharyngeal administration of colostrum in preterm newborns' oral microbiome*. Nutrients, 2021. **13**(12): p. 4224.
67. Allen, J.C., et al., *Studies in human lactation: milk composition and daily secretion rates of macronutrients in the first year of lactation*. The American journal of clinical nutrition, 1991. **54**(1): p. 69-80.
68. Gidrewicz, D.A. and T.R. Fenton, *A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk*. BMC pediatrics, 2014. **14**: p. 1-14.
69. KAZANCI, E., et al., *Preterm, gec preterm ve term bebeklerin, kolostrum, geçiş ve olgun anne sütlerinde ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması*. S-011.
70. Maly, J., et al., *Preterm human milk macronutrient concentration is independent of gestational age at birth*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2019. **104**(1): p. F50-F56.
71. Jie, L., et al., *The impact of lactation and gestational age on the composition of branched-chain fatty acids in human breast milk*. Food & function, 2018. **9**(3): p. 1747-1754.
72. Pérez-Gálvez, A., et al., *Effect of gestational age (preterm or full term) on lipid composition of the milk fat globule and its membrane in human colostrum*. Journal of dairy science, 2020. **103**(9): p. 7742-7751.
73. Ingvorsen Lindahl, I.E., et al., *Quantification of human milk phospholipids: the effect of gestational and lactational age on phospholipid composition*. Nutrients, 2019. **11**(2): p. 222.
74. Jantscher-Krenn, E., et al., *Human milk oligosaccharides are present in amniotic fluid and show specific patterns dependent on gestational age*. Nutrients, 2022. **14**(10): p. 2065.

75. Austin, S., et al., *Human milk oligosaccharides in the milk of mothers delivering term versus preterm infants*. *Nutrients*, 2019. **11**(6): p. 1282.
76. Jochum, F., et al., *Total glutamine content in human milk is not influenced by gestational age*. *Acta Pædiatrica*, 2006. **95**(8): p. 985-990.
77. Arkan, K., et al., *Breast Milk Protein Percentiles According to Gestational and Postnatal Age: Could It Be Used as a New Alternative in Guided Fortification?* *Indian Journal of Pediatrics*, 2022. **89**: p. 80-82.
78. Perrone, S., et al., *Breast milk: To each his own. From metabolomic study, evidence of personalized nutrition in preterm infants*. *Nutrition*, 2019. **62**: p. 158-161.
79. Koenig, Á., et al., *Immunologic factors in human milk: the effects of gestational age and pasteurization*. *Journal of Human Lactation*, 2005. **21**(4): p. 439-443.
80. Gila-Díaz, A., et al., *Influence of maternal age and gestational age on breast milk antioxidants during the first month of lactation*. *Nutrients*, 2020. **12**(9): p. 2569.
81. Katzer, D., et al., *Melatonin concentrations and antioxidative capacity of human breast milk according to gestational age and the time of day*. *Journal of Human Lactation*, 2016. **32**(4): p. NP105-NP110.
82. Albenzio, M., et al., *Lactoferrin levels in human milk after preterm and term delivery*. *American Journal of Perinatology*, 2016. **33**(11): p. 1085-1089.
83. Riordan, J. and K. Wambach, *Breastfeeding and human lactation*. 2010: Jones & Bartlett Learning.
84. Guo, M., *Human milk biochemistry and infant formula manufacturing technology*. 2020.
85. Kunz, C., et al., *Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates*. *Clinics in perinatology*, 1999. **26**(2): p. 307-333.
86. Picciano, M.F., *Nutrient composition of human milk*. *Pediatric Clinics of North America*, 2001. **48**(1): p. 53-67.
87. Flint, H.J., *The impact of nutrition on the human microbiome*. *Nutrition reviews*, 2012. **70**(suppl_1): p. S10-S13.
88. Brownawell, A.M., et al., *Prebiotics and the health benefits of fiber: current regulatory status, future research, and goals*. *The Journal of nutrition*, 2012. **142**(5): p. 962-974.
89. Martin, C.R., P.-R. Ling, and G.L. Blackburn, *Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula*. *Nutrients*, 2016. **8**(5): p. 279.
90. Hester, S.N., et al., *Is the macronutrient intake of formula-fed infants greater than breast-fed infants in early infancy?* *Journal of nutrition and metabolism*, 2012. **2012**(1): p. 891201.
91. Nommsen, L.A., et al., *Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study*. *The American journal of clinical nutrition*, 1991. **53**(2): p. 457-465.
92. Arthur, P.G., J.C. Kent, and P.E. Hartmann, *Metabolites of lactose synthesis in milk from women during established lactation*. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 1991. **13**(3): p. 260-266.
93. Thurl, S., et al., *Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk*. *Nutrition Reviews*, 2017. **75**(11): p. 920-933.
94. György, P., R.F. Norris, and C.S. Rose, *Bifidus factor. I. A variant of Lactobacillus bifidus requiring a special growth factor*. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1954. **48**(1): p. 193-201.

95. Ward, R.E., et al., *In vitro* fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. Applied and environmental microbiology, 2006. **72**(6): p. 4497-4499.
96. Ward, R.E., et al., *In vitro* fermentability of human milk oligosaccharides by several strains of bifidobacteria. Molecular nutrition & food research, 2007. **51**(11): p. 1398-1405.
97. Garrido, D., et al., Utilization of galactooligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* isolates. Food microbiology, 2013. **33**(2): p. 262-270.
98. Harmsen, H.J., et al., Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2000. **30**(1): p. 61-67.
99. Liao, Y., et al., Absolute quantification of human milk caseins and the whey/casein ratio during the first year of lactation. Journal of proteome research, 2017. **16**(11): p. 4113-4121.
100. Rudloff, S. and C. Kunz, Protein and nonprotein nitrogen components in human milk, bovine milk, and infant formula: quantitative and qualitative aspects in infant nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 1997. **24**(3): p. 328-344.
101. Lönnerdal, B., L.R. Woodhouse, and C. Glazier, Compartmentalization and quantitation of protein in human milk. The Journal of nutrition, 1987. **117**(8): p. 1385-1395.
102. Lönnerdal, B. and E.L. Lien, Nutritional and physiologic significance of α -lactalbumin in infants. Nutrition Reviews, 2003. **61**(9): p. 295-305.
103. Dupont, C., Protein requirements during the first year of life. The American journal of clinical nutrition, 2003. **77**(6): p. 1544S-1549S.
104. Zhang, Z., et al., Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: a systematic review. Nutrients, 2013. **5**(12): p. 4800-4821.
105. Agostoni, C., et al., Free glutamine and glutamic acid increase in human milk through a three-month lactation period. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2000. **31**(5): p. 508-512.
106. Carratù, B., et al., Nitrogenous components of human milk: non-protein nitrogen, true protein and free amino acids. Food Chemistry, 2003. **81**(3): p. 357-362.
107. Atkinson, S. and B. Lönnerdal, Proteins and Non-protein Nitrogen in Human Milk. 2019.
108. Baldeón, M., J. Mennella, and N. Flores, Free amino acid content in breast milk of adolescent and adult mothers in Ecuador. Springerplus 3: 104. 2014.
109. Hertz, L., et al., Astrocytes: glutamate producers for neurons. Journal of neuroscience research, 1999. **57**(4): p. 417-428.
110. Windmueller, H.G., Glutamine utilization by the small intestine. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol, 1982. **53**(201): p. 1982-237.
111. San Gabriel, A. and H. Uneyama, Amino acid sensing in the gastrointestinal tract. Amino acids, 2013. **45**(3): p. 451-461.
112. Wu, J., et al., NMR-based metabolite profiling of human milk: A pilot study of methods for investigating compositional changes during lactation. Biochemical and biophysical research communications, 2016. **469**(3): p. 626-632.
113. Emmett, P.M. and I.S. Rogers, Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. Early human development, 1997. **49**: p. S7-S28.
114. Sturman, J.A., Taurine in development. Physiological reviews, 1993. **73**(1): p. 119-147.

115. Wharton, B., et al., *Low plasma taurine and later neurodevelopment*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2004. **89**(6): p. F497-F498.
116. Elmastas, M., et al., *Analysis of free amino acids and protein contents of mature human milk from Turkish mothers*. Analytical letters, 2008. **41**(5): p. 725-736.
117. Saarela, T., J. Kokkonen, and M. Koivisto, *Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation*. Acta paediatrica, 2005. **94**(9): p. 1176-1181.
118. Barbas, C. and E. Herrera, *Lipid composition and vitamin E content in human colostrum and mature milk*. Journal of physiology and biochemistry, 1998. **54**(3): p. 167-173.
119. Harzer, G., M. Haug, and J. Bindels, *Biochemistry of human milk in early lactation*. Zeitschrift für Ernährungswissenschaft, 1986. **25**: p. 77-90.
120. Carias, D., et al., *The effect of lactation time on the macronutrient and mineral composition of milk from Venezuelan women*. Archivos Latinoamericanos de Nutricion, 1997. **47**(2): p. 110-117.
121. Butte, N.F., et al., *Longitudinal changes in milk composition of mothers delivering preterm and term infants*. Early Human Development, 1984. **9**(2): p. 153-162.
122. Straarup, E.M., et al., *The stereospecific triacylglycerol structures and fatty acid profiles of human milk and infant formulas*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2006. **42**(3): p. 293-299.
123. Greer, F.R., *Do breastfed infants need supplemental vitamins?* Pediatric clinics of North America, 2001. **48**(2): p. 415-423.
124. Allen, L.H., *B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function*. Advances in nutrition, 2012. **3**(3): p. 362-369.
125. Perrine, C.G., et al., *Adherence to vitamin D recommendations among US infants*. Pediatrics, 2010. **125**(4): p. 627-632.
126. Paik, H.Y., *Dietary reference intakes for Koreans (KDRIs)*. Asia Pacific journal of clinical nutrition, 2008. **17**.
127. Blackmon, L., et al., *Controversies concerning vitamin K and the newborn*. Pediatrics, 2003. **112**(1): p. 191-191.
128. Sneed, S.M., C. Zane, and M.R. Thomas, *The effects of ascorbic acid, vitamin B6, vitamin B12, and folic acid supplementation on the breast milk and maternal nutritional status of low socioeconomic lactating women*. The American journal of clinical nutrition, 1981. **34**(7): p. 1338-1346.
129. Parr, R.M., et al., *Minor and trace elements in human milk from Guatemala, Hungary, Nigeria, Philippines, Sweden, and Zaire: results from a WHO/IAEA joint project*. Biological Trace Element Research, 1991. **29**: p. 51-75.
130. Domellöf, M., et al., *Iron, zinc, and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status*. The American journal of clinical nutrition, 2004. **79**(1): p. 111-115.
131. Kim, S.Y. and D.Y. Yi, *Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA*. Clinical and experimental pediatrics, 2020. **63**(8): p. 301.
132. Rasmussen, K.M. and S.R. Geraghty, *The quiet revolution: breastfeeding transformed with the use of breast pumps*. American journal of public health, 2011. **101**(8): p. 1356-1359.

133. Cabrera-Rubio, R., et al., *The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery*. The American journal of clinical nutrition, 2012. **96**(3): p. 544-551.
134. Giribaldi, M., et al., *Effect of two pasteurization methods on the protein content of human milk*. Frontiers in Bioscience, 2011. **3**: p. 818-829.
135. Chantry, C.J., et al., *Effect of flash-heat treatment on antimicrobial activity of breastmilk*. Breastfeeding Medicine, 2011. **6**(3): p. 111-116.
136. Israel-Ballard, K., et al., *Flash-heat inactivation of HIV-1 in human milk: a potential method to reduce postnatal transmission in developing countries*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2007. **45**(3): p. 318-323.
137. Peroni, D.G., et al., *Transforming growth factor- β 1 is elevated in unpasteurized cow's milk*. Pediatric Allergy and Immunology, 2009. **20**(1): p. 42-44.
138. Ewaschuk, J., et al., *Effect of pasteurization on selected immune components of donated human breast milk*. Journal of Perinatology, 2011. **31**(9): p. 593-598.
139. Akinbi, H., et al., *Alterations in the host defense properties of human milk following prolonged storage or pasteurization*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2010. **51**(3): p. 347-352.
140. McGuire, M.K. and M.A. McGuire, *Human milk: mother nature's prototypical probiotic food?* Advances in nutrition, 2015. **6**(1): p. 112-123.
141. Pacheco, A.R., et al., *The impact of the milk glycobiome on the neonate gut microbiota*. Annu. Rev. Anim. Biosci., 2015. **3**(1): p. 419-445.
142. Alexander, K.L., S.R. Targan, and C.O. Elson III, *Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity*. Immunological reviews, 2014. **260**(1): p. 206-220.
143. Welsh, K.J., et al., *Influence of oral lactoferrin on Mycobacterium tuberculosis induced immunopathology*. Tuberculosis, 2011. **91**: p. S105-S113.
144. Liu, K.Y., et al., *Natural killer cell populations and cytotoxic activity in pigs fed mother's milk, formula, or formula supplemented with bovine lactoferrin*. Pediatric Research, 2013. **74**(4): p. 402-407.
145. Pammi, M. and G. Suresh, *Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants*. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 28; 6 (6): CD007137. 2017.
146. Riskin, A., et al., *Changes in immunomodulatory constituents of human milk in response to active infection in the nursing infant*. Pediatric research, 2012. **71**(2): p. 220-225.
147. Hassiotou, F. and D.T. Geddes, *Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding*. Advances in Nutrition, 2015. **6**(3): p. 267-275.
148. Tromp, I., et al., *Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study*. PloS one, 2017. **12**(2): p. e0172763.
149. Bowatte, G., et al., *Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis*. Acta Paediatrica, 2015. **104**: p. 85-95.
150. Eiwegger, T., et al., *Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro*. Pediatric Research, 2004. **56**(4): p. 536-540.
151. Ruhaak, L.R., et al., *Detection of milk oligosaccharides in plasma of infants*. Analytical and bioanalytical chemistry, 2014. **406**: p. 5775-5784.

152. Lis-Kuberka, J. and M. Orczyk-Pawitowicz, *Sialylated oligosaccharides and glycoconjugates of human milk. The impact on infant and newborn protection, development and well-being*. *Nutrients*, 2019. **11**(2): p. 306.
153. Hasselbalch, H., et al., *Decreased thymus size in formula-fed infants compared with breastfed infants*. *Acta paediatrica*, 1996. **85**(9): p. 1029-1032.
154. Hsu, P.S. and R. Nanan, *Does breast milk nurture T lymphocytes in their cradle?* *Frontiers in Pediatrics*, 2018. **6**: p. 268.
155. Jeppesen, D.L., et al., *T-lymphocyte subsets, thymic size and breastfeeding in infancy*. *Pediatric allergy and immunology*, 2004. **15**(2): p. 127-132.
156. Melnik, B.C., S.M. John, and G. Schmitz, *Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy?* *Journal of translational medicine*, 2014. **12**: p. 1-11.
157. Admyre, C., et al., *Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk*. *The Journal of immunology*, 2007. **179**(3): p. 1969-1978.
158. Verduci, E., et al., *Epigenetic effects of human breast milk*. *Nutrients*, 2014. **6**(4): p. 1711-1724.
159. Lawlor, D.A., et al., *Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes*. *Circulation*, 2004. **110**(16): p. 2417-2423.
160. Mazariegos, M. and M.R. Zea, *Breastfeeding and non-communicable diseases later in life*. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 2015. **65**(3): p. 143-151.
161. Bernardo, H., V. Cesar, and W.H. Organization, *Long-term effects of breastfeeding: a systematic review*. 2013.
162. Scholtens, S., et al., *Breastfeeding, weight gain in infancy, and overweight at seven years of age: the prevention and incidence of asthma and mite allergy birth cohort study*. *American journal of epidemiology*, 2007. **165**(8): p. 919-926.
163. Akobeng, A.K., et al., *Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Archives of disease in childhood*, 2006. **91**(1): p. 39-43.
164. Bion, V., et al., *Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease*. *Allergy*, 2016. **71**(5): p. 661-670.
165. Greer, F.R. *Post-discharge nutrition: what does the evidence support?* in *Seminars in perinatology*. 2007. Elsevier.
166. Scafidi, J., et al., *Intranasal epidermal growth factor treatment rescues neonatal brain injury*. *Nature*, 2014. **506**(7487): p. 230-234.
167. Kaps, J., et al., *Human preterm colostrum stimulates outgrowth in neurogenic tissue*. *Pediatric Research*, 2023. **94**(6): p. 1906-1910.
168. Fu, Z.Y., et al., *The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: a meta-analysis*. *International Journal of Nursing Studies*, 2023. **144**: p. 104527.
169. Kumar, J., et al., *Oropharyngeal application of colostrum or mother's own milk in preterm infants: a systematic review and meta-analysis*. *Nutrition Reviews*, 2023. **81**(10): p. 1254-1266.
170. Ma, A., et al., *Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis*. *Pediatric research*, 2021. **89**(1): p. 54-62.
171. Lee, J.S. and R.A. Polin. *Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis*. in *Seminars in Neonatology*. 2003. Elsevier.
172. Kafetzis, D.A., C. Skevaki, and C. Costalos, *Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview*. *Current opinion in infectious diseases*, 2003. **16**(4): p. 349-355.

173. Kosloske, A., *Epidemiology of necrotizing enterocolitis*. Acta paediatrica, 1994. **83**: p. 2-7.
174. Neu, J., *Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention*. Pediatric Clinics, 1996. **43**(2): p. 409-432.
175. La Gamma, E.F. and L.E. Browne, *Feeding practices for infants weighing less than 1500 g at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis*. Clinics in perinatology, 1994. **21**(2): p. 271-306.
176. Kosloske, A.M., *A unifying hypothesis for pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis*. The Journal of pediatrics, 1990. **117**(1): p. S68.
177. Muscarella, C.A., et al., *Comparative effects of ischemia, bacteria, and substrate on the pathogenesis of intestinal necrosis*. Journal of pediatric surgery, 1986. **21**(6): p. 536-538.
178. Gewolb, I.H., et al., *Stool microflora in extremely low birthweight infants*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 1999. **80**(3): p. F167-F173.
179. Goldmann, D.A., J. Leclair, and A. Macone, *Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment*. The Journal of pediatrics, 1978. **93**(2): p. 288-293.
180. OuYang, X., et al., *Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational ages $\leq$ 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial*. International breastfeeding journal, 2021. **16**(1): p. 59.
181. Tao, J., et al., *Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs*. European journal of clinical nutrition, 2020. **74**(8): p. 1122-1131.
182. Hayes, R., et al., *Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials*. Pediatric research, 2023. **93**(5): p. 1141-1148.
183. Boghossian, N.S., et al., *Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births*. The Journal of pediatrics, 2013. **162**(6): p. 1120-1124. e1.
184. Stoll, B.J., et al., *Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics, 2002. **110**(2): p. 285-291.
185. McGovern, M., et al., *Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis*. Pediatric research, 2020. **88**(1): p. 14-26.
186. Shah, J., et al., *Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at $<$ 32 weeks' gestation*. American journal of perinatology, 2015. **32**(07): p. 675-682.
187. Hornik, C.P., et al., *Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units*. Early human development, 2012. **88**: p. S69-S74.
188. Tsai, M.-H., et al., *Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis*. The Pediatric infectious disease journal, 2014. **33**(1): p. e7-e13.
189. Greenberg, R.G., et al., *Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000–2011*. The Pediatric infectious disease journal, 2017. **36**(8): p. 774-779.
190. Villamor-Martinez, E., et al., *Association of histological and clinical chorioamnionitis with neonatal sepsis among preterm infants: a systematic*

- review, meta-analysis, and meta-regression. *Frontiers in immunology*, 2020. **11**: p. 972.
191. Köstlin-Gille, N., et al., *Epidemiology of early and late onset neonatal sepsis in very low birthweight infants: data from the German Neonatal Network*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2021. **40**(3): p. 255-259.
 192. Lee, J., et al., *Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT*. *Pediatrics*, 2015. **135**(2): p. e357-e366.
 193. Huo, M., et al., *Intervention effect of oropharyngeal administration of colostrum in preterm infants: a meta-analysis*. *Frontiers in Pediatrics*, 2022. **10**: p. 895375.
 194. Health, B.o.P., P.H. Practice, and C.o.L.H.I.f.H. People, *Leading health indicators for healthy people 2020: letter report*. 2011: National Academies Press.
 195. Blencowe, H., et al., *National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications*. *The lancet*, 2012. **379**(9832): p. 2162-2172.
 196. Marlow, N., et al., *Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth*. *New England journal of medicine*, 2005. **352**(1): p. 9-19.
 197. Stoll, B.J., et al., *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network*. *Pediatrics*, 2010. **126**(3): p. 443-456.
 198. Mathews, T., M.F. MacDorman, and M.E. Thoma, *Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set*. 2015.
 199. Hamilton, B.E., et al., *Births: final data for 2014*. 2015.
 200. McIntire, D.D. and K.J. Leveno, *Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term*. *Obstetrics & Gynecology*, 2008. **111**(1): p. 35-41.
 201. Raju, T.N., et al., *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**(3): p. 1207-1214.
 202. Mwaniki, M.K., et al., *Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review*. *The Lancet*, 2012. **379**(9814): p. 445-452.
 203. Araújo, B.F.d., et al., *Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants*. *Jornal de pediatria*, 2012. **88**: p. 259-266.
 204. Platt, M., *Outcomes in preterm infants*. *Public health*, 2014. **128**(5): p. 399-403.
 205. Underwood, M.A., *Human milk for the premature infant*. *Pediatric Clinics*, 2013. **60**(1): p. 189-207.
 206. Innis, S.M., *Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants*. *The American journal of clinical nutrition*, 2014. **99**(3): p. 734S-741S.
 207. Martin, C.R., et al., *Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities*. *The Journal of pediatrics*, 2011. **159**(5): p. 743-749. e2.
 208. de Figueiredo, C.S.M., et al., *Zinc and copper concentrations in human preterm milk*. *Biological trace element research*, 2010. **136**: p. 1-7.
 209. O'Brien, C.E., et al., *Relationships among plasma zinc, plasma prolactin, milk transfer, and milk zinc in lactating women*. *Journal of Human Lactation*, 2007. **23**(2): p. 179-183.
 210. Gabrielli, O., et al., *Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation*. *Pediatrics*, 2011. **128**(6): p. e1520-e1531.

211. De Leoz, M.L.A., et al., *Lacto-N-tetraose, fucosylation, and secretor status are highly variable in human milk oligosaccharides from women delivering preterm*. Journal of proteome research, 2012. **11**(9): p. 4662-4672.
212. Inder, T.E., J.M. Perlman, and J.J. Volpe, *Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus*, in *Volpe's Neurology of the Newborn*. 2025, Elsevier. p. 777-846. e24.
213. Bell, M.J., et al., *Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging*. Annals of surgery, 1978. **187**(1): p. 1-7.
214. Walsh, M.C. and R.M. Kliegman, *Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria*. Pediatric Clinics of North America, 1986. **33**(1): p. 179-201.
215. Jobe, A.H. and E. Bancalari, *Bronchopulmonary dysplasia*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2001. **163**(7): p. 1723-1729.
216. Walani, S.R., *Global burden of preterm birth*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2020. **150**(1): p. 31-33.
217. Niño, D.F., C.P. Sodhi, and D.J. Hackam, *Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2016. **13**(10): p. 590-600.
218. Blencowe, H., et al., *Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births*. Reproductive health, 2013. **10**: p. 1-14.
219. Helenius, K., et al., *Survival in very preterm infants: an international comparison of 10 national neonatal networks*. Pediatrics, 2017. **140**(6).
220. Battersby, C., et al., *Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2018. **103**(2): p. F182-F189.
221. Sun, J., et al., *Effects of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis, intraventricular hemorrhage, mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: a meta-analysis*. Advances in nutrition, 2017. **8**(5): p. 749-763.
222. Sinha, A.K., et al., *Prevention of late onset sepsis and central-line associated blood stream infection in preterm infants*. The Pediatric infectious disease journal, 2016. **35**(4): p. 401-406.
223. Razak, A., O.I. Alhaidari, and J. Ahmed, *Interventions for reducing late-onset sepsis in neonates: an umbrella review*. Journal of Perinatal Medicine, 2023. **51**(3): p. 403-422.
224. Rodriguez, N.A., et al., *Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives*. Journal of Perinatology, 2009. **29**(1): p. 1-7.
225. Martín-Álvarez, E., et al., *Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates*. Nutrients, 2020. **12**(2): p. 413.
226. Araújo, E.D., et al., *Evaluation of the secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and pre-term newborns*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2005. **9**: p. 357-362.
227. Wheeler, T.T., et al., *Immune components of colostrum and milk—a historical perspective*. Journal of mammary gland biology and neoplasia, 2007. **12**: p. 237-247.
228. Hurley, W.L. and P.K. Theil, *Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk*. Nutrients, 2011. **3**(4): p. 442-474.
229. Gopalakrishna, K.P., et al., *Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants*. Nature medicine, 2019. **25**(7): p. 1110-1115.

230. Manerkar, S., et al., *Improving early colostrum feeding in a tertiary neonatal intensive care unit: a quality improvement initiative*. Breastfeeding Medicine, 2022. **17**(2): p. 143-148.
231. Wetzel, C.M., et al., *A quality improvement project to improve the use of mother's own milk (MOM) with precision oropharyngeal therapy*. Advances in Neonatal Care, 2020. **20**(2): p. E19-E30.
232. Rodriguez, N.A., et al., *A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants*. Advances in neonatal care, 2010. **10**(4): p. 206-212.
233. Sharma, D., et al., *Role of oropharyngeal administration of colostrum in very low birth weight infants for reducing necrotizing enterocolitis: a randomized controlled trial*. American journal of perinatology, 2020. **37**(07): p. 716-721.
234. Seigel, J.K., et al., *Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants*. Breastfeeding Medicine, 2013. **8**(6): p. 491-495.
235. Sherman, M.P., et al., *Lactoferrin and necrotizing enterocolitis*. Current opinion in pediatrics, 2014. **26**(2): p. 146-150.
236. Juhl, S.M., *Necrotizing enterocolitis-classification and two initial steps towards prevention*. Dan Med J, 2017. **64**(6): p. 53-62.
237. Hackam, D.J., et al., *Innate immune signaling in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis*. Journal of Immunology Research, 2013. **2013**(1): p. 475415.
238. Newell, S., et al., *Maturation of the lower oesophageal sphincter in the preterm baby*. Gut, 1988. **29**(2): p. 167-172.
239. Berseth, C.L., *Gastrointestinal motility in the neonate*. Clinics in perinatology, 1996. **23**(2): p. 179-190.
240. Berseth, C., *Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants*. The Journal of pediatrics, 1989. **115**(4): p. 646-651.
241. Neal, M.D., et al., *A critical role for TLR4 induction of autophagy in the regulation of enterocyte migration and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis*. The Journal of Immunology, 2013. **190**(7): p. 3541-3551.
242. Mollen, K.P., et al., *Systemic inflammation and end organ damage following trauma involves functional TLR4 signaling in both bone marrow-derived cells and parenchymal cells*. Journal of Leucocyte Biology, 2008. **83**(1): p. 80-88.
243. Alcamo, A.M., et al., *Cellular strain amplifies LPS-induced stress signaling in immature enterocytes: potential implications for preterm infant NCPAP*. Pediatric research, 2012. **72**(3): p. 256-261.
244. Martin, C.R. and W.A. Walker. *Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2006. Elsevier.
245. Walker, W.A., *Development of the intestinal mucosal barrier*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2002. **34**: p. S33-S39.
246. Israel, E. and W. Walker, *Development of intestinal mucosal barrier function to antigens and bacterial toxins*, in *Recent Advances in Mucosal Immunology: Part A: Cellular Interactions*. 1987, Springer. p. 673-683.
247. Udall, J., et al., *Development of gastrointestinal mucosal barrier. I. The effect of age on intestinal permeability to macromolecules*. Pediatric Research, 1981. **15**(3): p. 241-244.
248. Neu, J., *Necrotizing enterocolitis*. World Rev Nutr Diet, 2014. **110**: p. 253-263.
249. Shoji, H., et al., *Suppressive effects of breast milk on oxidative DNA damage in very low birthweight infants*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2004. **89**(2): p. F136-F138.

250. Dan, L., et al., *Expression of recombinant human lysozyme in bacterial artificial chromosome transgenic mice promotes the growth of Bifidobacterium and inhibits the growth of Salmonella in the intestine*. Journal of biotechnology, 2018. **272**: p. 33-39.
251. Chen, X.-c., et al., *The effects of early oropharyngeal administration of microdosed colostrum on feeding status in ventilated extremely low-birth-weight infants*. Breastfeeding Medicine, 2021. **16**(8): p. 648-653.
252. Powers, N.G., et al., *Site of care influences breastmilk feedings at NICU discharge*. Journal of perinatology, 2003. **23**(1): p. 10-13.
253. Dharel, D., et al., *Rates and determinants of mother's own milk feeding in infants born very preterm*. The Journal of Pediatrics, 2021. **236**: p. 21-27. e4.
254. Ferreira, D.M., et al., *Randomized controlled trial of oropharyngeal colostrum administration in very-low-birth-weight preterm infants*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2019. **69**(1): p. 126-130.
255. Abd-Elgawad, M., et al., *Oropharyngeal administration of mother's milk prior to gavage feeding in preterm infants: a pilot randomized control trial*. Journal of parenteral and enteral Nutrition, 2020. **44**(1): p. 92-104.
256. Thibeau, S. and C. Boudreaux, *Exploring the use of mothers' own milk as oral care for mechanically ventilated very low-birth-weight preterm infants*. Advances in Neonatal Care, 2013. **13**(3): p. 190-197.