

## ANNE SÜTÜ OLİGOSAKKARİTLERİ VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Yasemin AÇAR <sup>1</sup>, Emine YASSIBAŞ <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Anne sütü, yenidoğanın optimal büyüme ve gelişimini destekleyen, besin öğeleri ve biyoaktif maddeler yönünden zengin, bebek beslenmesinde “altın standart” olarak kabul edilen biyolojik bir sıvıdır. Çok önemli işlevlere sahip bu biyoaktif maddelerden biri de anne sütü oligosakkaritleridir. Oligosakkaritler, laktoz ve lipitlerden sonra anne sütünde en bol bulunan 3. bileşendir. Bağışıklık sisteminin olgunlaşması, epitel bariyer işlevinin düzenlenmesi, immün hücre yanıtının modülasyonu ve patojenlere karşı tuzak reseptör rolü üstlenmesi gibi pek çok antienfektif ve antibakteriyel özelliğe sahiptir. Ayrıca mikrobiyota ile ilişkili olarak diyare, nekrotizan enterokolit ve alerji gibi hastalıklar üzerinde de olumlu etkilerinin olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Sialile edilmiş anne sütü oligosakkaritleri, bebeğin nörolojik gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır. Tüm bu özellikleri ile anne sütü yenidoğan ve anne sağlığı üzerine etkileri açısından oldukça önemlidir. Bu derleme anne sütü oligosakkaritleri ve sağlık üzerine etkilerini incelemek amacı ile yazılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Anne sütü, Oligosakkaritler, Sağlık

## HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES AND THEIR EFFECTS ON HEALTH

### ABSTRACT

Breast milk is a biological fluid that supports the optimal growth and development of the newborn, rich in nutrients and bioactive substances, and accepted as the "gold standard" in infant nutrition. One of these bioactive substances with very important functions is breast milk oligosaccharides. Oligosaccharides are the third most abundant component in breast milk after lactose and lipids. It has many anti-infective and antibacterial properties such as maturation of the immune system, regulation of the epithelial barrier function, modulation of the immune cell response, and the role of decoy receptor against pathogens. In addition, there are studies showing that it may have positive effects on diseases such as diarrhea, necrotizing enterocolitis and allergies related to microbiota. Sialylated breast milk oligosaccharides also play an important role in the neurological development of the infant. With all these features, breast milk is very important in terms of its effects on newborn and maternal health. This review was written to examine breast milk oligosaccharides and their effects on health.

**Keywords:** Breast milk, Oligosaccharides, Health

### İletişim/Correspondence

Yasemin AÇAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,

Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun, Türkiye

E-posta: dytyaseminacar@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 02.06.2020

Kabul tarihi/Accepted: 12.02.2021

## GİRİŞ

Anne sütü, yenidoğanda optimal büyüme ve gelişmenin sağlanması için gerekli tüm enerji ve besin öğelerini içeren, biyoyararlılığı yüksek, sindirimi kolay ve bebeğin gereksinimine göre farklılık gösteren doğal bir besindir. İçerdiği makro ve mikro bileşenler ve sağlık üzerindeki çeşitli metabolik, immünolojik ve fizyolojik etkileri ile bebeğin büyümesini desteklemektedir (1).

Anne sütünde, oligosakkaritler önemli bir yer tutmaktadır (2). Miktarı değişkenlik göstermekle birlikte anne sütünün litresinde yaklaşık olarak 10-15 g oligosakkarit bulunmaktadır (3). Bileşimi ve konsantrasyonu annenin genetik özelliklerinden etkilenmektedir (2).

Anne sütü oligosakkaritleri (Human Milk Oligosaccharides - HMO), bebekler tarafından sindirilemeyen ve yararlı bifidobakterilerin büyümesini uyaran prebiyotik bileşenlerdir (4). Bağışıklık sisteminin olgunlaşması, epitel bariyer işlevinin düzenlenmesi, immün hücre yanıtının modülasyonu ve patojenlere karşı tuzak reseptör rolü üstlenmesi gibi pek çok antienfektif ve antibakteriyel özelliğe sahiptir (5). Bağırsakta mikrobiyota oluşumunu etkilediği için bağırsak gelişiminin yanı sıra nekrotizan enterokolit (NEK), enfeksiyon, diyare ve alerji gibi pek çok hastalık durumuyla da ilişkilendirilmektedir (3). Bu derlemenin amacı, anne sütü oligosakkaritlerinin genel özelliklerini ve bebek sağlığı üzerindeki etkilerini güncel bilgiler ışığında incelemektir.

## 2. ANNE SÜTÜ

Anne sütü, bebeklerin beslenmesinde ve bağışıklık sistemleri olgunlaşırken

hastalıklara karşı korunmasında kullanılan biyolojik bir sıvıdır. Anne sütünün bileşimi bebeğin gereksinimleri, yaşı ve diğer özellikleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (6). İçerdiği birçok antimikrobiyal ve immünomodülatör bileşenin yenidoğanın bağışıklık sistemini düzenlediği ve enfeksiyöz patojenlerin gastrointestinal kanal boyunca yerleşmesini engellediği öne sürülmektedir (7). Anne sütü bebeğe yaşamın ilk altı ayı için yeterli besin öğelerini ve biyoaktif bileşenleri sağlamaktadır. Tüm bu özellikleri nedeni ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) doğumdan sonraki ilk altı ay için sadece anne sütü ile beslenmeyi ve tamamlayıcı beslenmeye ek olarak 24 ay emzirmeye devam edilmesini önermektedir (8).

Anne sütü ile beslenmenin bebek sağlığı üzerinde kısa ve uzun vadeli olumlu etkileri bulunmaktadır. Anne sütünün bebeklerde morbidite ve mortaliteyi azaltıcı ve enfeksiyonlara karşı koruyucu etkilerinin olduğu bilinmektedir (9). Bazı çalışmalarda anne sütünün, gastrointestinal enfeksiyonlar, solunum yolu hastalıkları, obezite, diyabet, lösemi, ani bebek ölüm sendromu ve preterm bebeklerde NEK riskini azalttığı gösterilmiştir (10, 11). Ayrıca emzirilen bebeklerin zeka testi puanlarının, hiç emzirilmemiş veya daha kısa süre anne sütü almış bebeklere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12).

Standart hale getirilmiş bebek formüllerinin aksine, “Altın Standart” olarak nitelendirilen anne sütünün bileşimi dinamiktir ve laktasyon sürecine, gününe, günün zamanına, annenin besin tüketimine,

yaş ve vücut ağırlığı gibi diğer maternal faktörlere göre değişiklik göstermektedir (13). Anne sütü, bebeğin ihtiyaç duyduğu tüm elzem besin öğelerinin yanı sıra immünoglobülinler, hormonlar, oligosakkaritler gibi sayısız biyoaktif bileşen içermektedir (14). Bu derlemede bu önemli bileşenlerden HMO üzerine odaklanılacaktır.

### 3. ANNE SÜTÜ OLİGOSAKKARİTLERİ

Anne sütü oligosakkaritleri, laktoz ve lipitlerden sonra anne sütünde en bol bulunan 3. bileşendir ve sindirime uğramadıkları için besin değeri bulunmamaktadır (15). Günümüze kadar 200'den fazla, farklı bireysel HMO yapısı tespit edilmiş ve 130'dan fazlasının yapısı tanımlanmıştır. Anne sütü oligosakkaritlerinin miktarı ve türü laktasyonun farklı aşamalarında, büyümekte olan çocuğun gereksinimlerine göre adapte olmakta ve annenin diyetinden etkilenmektedir (16).

#### 3.1. Sentezi

Anne sütü oligosakkaritleri meme bezinde glukoziltransferazlar tarafından sentezlenmekte ve glukoz, galaktoz, N-asetilglukozamin, fukoz ve sialik asit (N-asetilnöraminik asit) olmak üzere beş adet monosakkarit yapısından oluşmaktadır (15). Bu monosakkaritler glikozit bağları ile birbirine bağlanmaktadır. Her bir oligosakkarit yapısı, laktoz sentaz protein kompleksi tarafından kataliz edilen, glukoz ve galaktoz arasındaki  $\beta$ -1,4 glikozit bağı ile oluşan laktoz üniteleri ile başlamaktadır (17). Anne sütü oligosakkaritlerinin indirgeyici ucunda laktoz bulunmakta ve fukozilasyon veya sialilasyon ile kompleks yapılara genişletilmektedir (18).

Anne sütü oligosakkaritlerinde şimdiye kadar 19 farklı çekirdek yapısı tanımlanmıştır. Bu çekirdek yapıları doğrusal veya dallanmış olmakla birlikte fukoz veya sialik asit kalıntılarını da içerebilmektedir. Meme bezi epitellerindeki HMO sentezinin golgi hücrelerinde gerçekleştiği düşünülmektedir (17).

#### 3.2. Yapısı ve Türleri

Oligosakkaritlerin yapısal farklılıkları, transferaz enzimlerinin varlığına bağlıdır. Spesifik bileşimin şekillendirilmesinde rol oynayan iki gen, Sekretör ve Lewis kan grubu genleridir (6). Anne sütü oligosakkaritleri fukozilasyonuna, FUT2 ve FUT3 enzimleri aracılık etmektedir (19).

Sekretör geni  $\alpha$ 1-2 bağlantısındaki fukozun HMO zincirini uzatmadan sorumlu olan  $\alpha$ [1,2]-fukosiltransferaz enzimini (FUT2) kodlamaktadır. FUT3 enzimi ise, Lewis kan grubu geni tarafından kodlanmaktadır. Bu enzim, bir  $\alpha$ 1-3/4 bağında fukoz arasındaki reaksiyonu katalize etmekte ve daha fazla fukozile oligosakkarit oluşturmaktadır (6).

Farklı HMO bileşenlerinin varlığı veya yokluğu değişik fonksiyonel etkilere sahip olabilmektedir (20). Annelerin sekretörlük durumları; viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı direnç gösterme kabiliyeti ile ilişkilidir (21). Örneğin, sekretör olmayanlar *Rotavirüs*, *Nörovirüs* ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarına karşı dirençli iken, sekretör olanlarda tip 1 diyabet ve Crohn hastalığı gelişme riski daha düşük bulunmuştur (20). Anne sütü oligosakkaritleri, terminal pozisyondaki yapılarına göre ise üç başlık altında incelenmektedir (22):

1. Fukozile edilmiş HMO nötrdür ve terminal pozisyonda fukoz içermektedir (örneğin 2'-fukosillaktoz). Toplam HMO içeriğinin %35-50'sini oluşturmaktadır.

2. Nötr N grubu içeren fukozillenmemiş HMO da nötrdür ve terminal pozisyonda N-asetilglukozamin içermektedir (örneğin lakto-N-tetraoz). Toplam HMO içeriğinin %42-55'ini oluşturmaktadır.

3. Sialile HMO asidiktir ve terminal pozisyonda sialik asit içermektedir (örneğin 2' sialillaktoz). Toplam HMO içeriğinin %12-14'ünü oluşturmaktadır.

### 3.3. Konsantrasyonları

Kolostrumda daha yüksek konsantrasyonlarda olmakla birlikte, bir litre olgun anne sütünde 10-15 g oligosakkarit bulunmaktadır (3). Preterm doğum yapan kadınların sütlerindeki toplam HMO konsantrasyonu, term doğum yapanlara göre daha yüksek bulunmuştur (23). Benzer şekilde preterm ve term doğum yapan kadınların süt örneklerindeki HMO'ların fukosilasyon ve sialilasyon kütle spektrometrik analizinde, lakto-N-tetralozun (LNT) term süte göre preterm sütte daha fazla miktarda ve daha değişken yapıda olduğu gösterilmiştir (24).

Genel HMO konsantrasyonu laktasyon boyunca azalmakta ancak değişimin yönü belirli HMO türleri arasında gerçekleşmektedir. Bir çalışmada doğum sonrası 3-90. gün arasında olan Alman kadınların süt örneklerindeki HMO miktarları incelenmiş ve laktasyon süresi arttıkça 2-fukosillaktoz (2'FL) düzeylerinin azaldığı, Se + ve Le + kadınlarda ise 3-fukosillaktoz (3'FL) düzeyinin arttığı gösterilmiştir (25). Çinli annelerle yapılan kesitsel bir çalışmada da,

doğum şekli ve coğrafi konumdan bağımsız olarak, laktasyonun farklı aşamalarında birbirinden farklı HMO tipleri ürettikleri bildirilmiştir (26).

### 3.4. Metabolizması

Anne sütü oligosakkaritleri mide pH'ına ve sindirim enzimlerine karşı dirençlidir. Vücuda alınan HMO'nun yaklaşık %1'i gastrointestinal kanalda emilmekte ve bebeğin sistemik dolaşımına ulaşmaktadır. Anne sütü oligosakkaritlerinin çoğunluğu ya bebeğin bağırsağındaki bakteriler tarafından metabolize edilmekte ya da dışkı ile vücuttan atılmaktadır (3).

Fekal oligosakkarit profili, bebeğin mikrobiyotası ve bağırsak glikanları arasındaki ilişki nedeni ile bebeklerin bağırsak sağlığının bir göstergesi olabilmektedir (27).

## 4. ANNE SÜTÜ OLİGOSAKKARİTLERİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Anne sütü oligosakkaritlerinin sağlık üzerine çok çeşitli etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler arasında prebiyotik gibi davranarak faydalı bakterilerin kolonizasyonunu uyarma, patojenlere karşı savunma mekanizmalarını kullanarak enfeksiyonlara karşı koruma, sinyal molekülleri gibi davranarak konakçı hücreler ile doğrudan etkileşime girme, anti-inflamatuvar ve immün modülatör olarak görev yapma ve beyin gelişimini destekleme sayılabilir (17).

### 4.1. Antimikrobiyal ve Antiviral Etkileri

Anne sütü oligosakkaritleri, bebeği enterik ve diğer patojenlere karşı koruyan bağışıklık sisteminin ana bileşenlerindedir (28). Virüs, bakteri veya protozoa gibi

patojen türlerinin çoğalması için ilk olarak hücre yüzeyindeki epitellere bağlanması gerekmektedir. Çoğu zaman bu ilk bağlanma, glikokaliks olarak bilinen, hücre yüzeyinde bulunan glikanlara yönelik gerçekleşmektedir. Bu glikanlar protein veya lipitlere konjuge edilirken, HMO kendilerini glikan yapılarına benzeterek epitel hücrelere patojenlerin bağlanmasını bloke eden çözünür tuzak reseptörleri görevi görür. Bağlanmayan patojenler ise hücre yüzeyine yapışamaz ve hastalığa neden olmadan yıkılırlar. Emzirilen bebeklerde, formülle beslenen bebeklere kıyasla viral enfeksiyon görülme sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir (3).

Weichert et al. (29) tarafından yapılan bir çalışmada, oligosakkarit çeşitlerinden 2'FL ve 3'FL'nin *Norovirüs* benzeri partiküllerin kan grubu antijenlerine bağlanmasını bloke etme kabiliyeti incelenmiştir. Bu oligosakkarit çeşitlerinin, antijenleri yapısal olarak taklit ettiği ve viral bağlanmayı bloke ederek enfeksiyonlara karşı koruyucu etki gösterebileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde Koromyslova et al. (30) tarafından yapılan bir çalışmada 2'FL'nin çoklu *Norovirüs* gruplarına karşı antiviral olarak işlev görebileceği bildirilmiştir.

*Rotavirüslerin* anne sütü oligosakkaritleri ile ilişkileri hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Comstock et al. (31) tarafından yapılan bir çalışmada yeni doğan domuzlarda HMO'ların ve prebiyotik oligosakkaritlerin immün hücre popülasyonları üzerindeki etkileri ölçülmüştür. Domuzlara HMO veya galaktooligosakkarit (GOS) ve fruktooligosakkarit (FOS) karışımı içeren bir formülasyon verilmiş ve 10. günde domuzlar *Rotavirüsle* enfekte edilmiştir.

Sistemik ve gastrointestinal bağışıklık hücrelerini modüle etmede HMO'ların prebiyotik karışımından daha etkili olduğu ve HMO alan domuzlarda neredeyse iki kat fazla doğal öldürücü hücre (National Killer-NK) ve beş kat fazla bazofil olduğu belirtilmiştir.

Sialile edilmiş HMO fraksiyonu, *Enterotoksijenik Escherichia coli* (ETEC) ve *Üropatojenik Escherichia coli* (UPEC)'in aracılık ettiği hemagglütinasyon için güçlü bir baskılayıcı etki göstermiştir (32). Ayrıca HMO'nun, *Pseudomonas aeruginosa'nın* virülansına katkıda bulunan lektinlerin bloke edilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (33).

Virüs, bakteri, protozoa gibi patojenlerin yanı sıra son çalışmalarda HMO'nun mantar-konak etkileşimlerini de etkilediği gösterilmektedir (34). Yenidoğan bağırsağının yaygın bir mantar kolonizörü olan *Candida albicans*, prematüre bebeklerde invaziv mantar enfeksiyonuna neden olmaktadır ve NEK, perforasyon gibi yaşamı tehdit eden bağırsak bozuklukları ile ilişkilidir (3). Gonia et al. (34) tarafından yapılan bir çalışmada HMO ile tedavinin, prematür intestinal epitel hücrelerinde *Candida albicans'in* virülans özelliğini doza bağlı bir şekilde %14-67 oranında azalttığı gösterilmiştir.

#### 4.2. İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Son yirmi yılda elde edilen kanıtların artması, HMO'nun bağışıklık hücreleri üzerinde doğrudan etkili olduğunu göstermektedir (35). Bununla birlikte, HMO'nun gelişen mukozal ve sistemik bağışıklığı desteklemede rol oynadığı öne sürülmektedir (17).

Genellikle, bağırsak sağlığı ve bariyer işlevi, doğuştan gelen bağışıklıkta birinci savunma hattı olarak kabul edilmektedir. Anne sütü oligosakkaritlerinin konakçı bağışıklık fonksiyonunu etkilediği potansiyel mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir (36):

1. İntestinal kript hücreleri proliferasyonunu azaltır
2. İntestinal hücre olgunlaşmasını arttırır
3. Epitel bariyer işlevini arttırır
4. Goblet hücre işlevini etkiler
5. Epitel immün gen ekspresyonunu hem doğrudan hem de dolaylı olarak mikrobiyota aracılığıyla etkiler
6. *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* gibi bakterilerin büyümesini teşvik eder (prebiyotik etki)
7. Lümen içindeki patojene bağlanarak veya hücre yüzeyi glikan reseptörlerine bağlanmayı baskılayarak bakteri ve virüslerin enfekte etmesini önler
8. İmmün hücre popülasyonlarını ve sitokin salınımını etkiler
9. Kana geçerek monosit, lenfosit ve nötrofillerin endotel hücrelerine bağlanmasını ve trombosit-nötrofil kompleksinin oluşumunu sağlar.

Anne sütündeki en belirgin kısa zincirli oligosakkaritlerden biri olan 2'FL, anne sütünün anti-enfektif kapasitesi ile ilişkilidir (37). Goehring et al. (38) tarafından yapılan randomize kontrollü çift kör bir çalışmada sağlıklı term bebeklerde oligosakkarit çeşitlerinden 2'FL ile desteklenmiş beslenme formüllerinin bağışıklık fonksiyonu ve biyolojik belirteçler üzerindeki etkileri incelenmiştir. 2'FL ile desteklenmiş formülle beslenen bebeklerde, anne sütüyle beslenen kontrol grubuna benzer şekilde, daha düşük

plazma inflamatuvar sitokin profilleri sergilediği gösterilmiştir.

Ratlarla yapılan bir çalışmada ise 2'FL ve 6-sialillaktoz (6'SL) ile oral tedavinin, ovalbümine duyarlı besin alerjisi semptomları ve immün yanıt üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda HMO'ların mast hücreleri stabilizasyonu ve IL-10 indüksiyonu aracılığı ile diyare ve hipotermi dahil olmak üzere besin alerjisi semptomlarını azalttığı gösterilmiştir.(39)

### 4.3. Mikrobiyota Üzerine Etkileri

Bebeklerde bağırsak mikrobiyotasının gelişimi anne karnında başlamakta ve yaşamın ilk 2-3 yılına kadar devam etmektedir. Mikrobiyal kompozisyon ve çeşitlilik, genetik ve diyetin ana etken maddesi olduğu birçok çevresel etmen tarafından şekillendirilmektedir (36).

Anne sütü oligosakkaritleri bakteriler tarafından fermente edilerek kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülmekte ve asidik bir ortam oluşturmaktadır. Bağırsaktaki bu düşük pH ortamı, diğer yararlı bifidobakteri suşlarının büyümesini kolaylaştırmaktadır (40). Bifidobakterilerin büyümesi patojen bakterilerin çoğalmasına izin vermemektedir (41).

Wang et al. (42) tarafından konstipasyon gelişen ratlar üzerinde çeşitli dozlarda uygulanan üç farklı oligosakkarit türünün, bağırsak mikrobiyotası ve kısa zincirli yağ asit bileşimi üzerine etkileri incelenmiştir. Diyet takviyesi olarak uygulanan oligosakkaritlerin dışkıdaki su içeriğini artırdığı, bağırsaktan geçiş süresini azalttığı, mikrobiyota bileşimini modüle ettiği ve kısa zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Uygulama sonrasında ratların bağırsak mikrobiyotasında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, emzirilen bebekleri kolonize eden *Bacteroides* ve *Bifidobacterium* türlerinin, sıklıkla karbon kaynağı olarak HMO'yu kullandıklarını göstermiştir. Emzirilen bebeklerin bağırsaklarında *Bifidobacterium* türünün alt suşu olan *B. infantis*'in baskın olması da bu durumun bir göstergesidir (43-45).

#### 4.4. Beyin Gelişimi Üzerine Etkileri

Beyin, nöronal gelişim üzerinde önemli bir rol oynayan ve yüksek seviyede sialik asit (Sia) içeren bir organdır. Bu nedenle, sialile edilmiş HMO'nun doğum sonrası beyin gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (46). Sialile edilmiş HMO, nörolojik gelişim için potansiyel bir besin kaynağı olarak büyük ilgi görmektedir (47).

Anne sütündeki toplam Sia konsantrasyonu, laktasyonun başlangıcında  $5.04 \pm 0.21$  mmol/L ile en yüksek seviyededir. Laktasyonun devamında miktarı giderek azalmakta ve sırasıyla bir ve üçüncü aylarda  $1.98 \pm 0.08$  mmol/L ve  $1.04 \pm 0.06$  mmol/L olmaktadır (48).

Wang et al. (49) tarafından yapılan bir çalışmada; emzirilen bebeklerde beyindeki Sia konsantrasyonu formülle beslenen bebeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve anne sütü alan bebeklerde sinaptogenez ve nöronal gelişim açısından farklılıklar olduğu ortaya çıkarılmıştır. Sialik asit konsantrasyonunun seramid, dokosaheksaenoik asit (DHA) ve toplam n-3 yağ asitleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum Sia ve

DHA'nın beyin gelişimi ve bilişsel gelişime fayda sağlamak için bebek beyinde sinerjistik etkide bulunabileceğini göstermektedir.

Bebek formüllerinde Sia konsantrasyonu anne sütüne göre önemli ölçüde düşüktür ve çoğunluğu oligosakkaritler yerine glikoproteinlere bağlanmış formda bulunmaktadır. Formülle beslenen bebeklere göre emzirilen bebeklerde tükürük ve beyin dokusundaki Sia konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir, ancak işlevsel sonuçları tam olarak bilinmemektedir (50).

Klinik öncesi çalışmalarda oligosakkaritlerin, bağırsak-beyin aksını modüle ettiği ve bu şekilde emzirmenin nörogelişimdeki rolünü vurguladığı gösterilmiştir (51). Hayvan çalışmaları, Sia'nın etkilerini, fare ve yeni doğan domuz yavruları üzerinde araştırmıştır. Yeni doğan domuzlardaki Sia takviyesinin, beyin gangliositlerinde Sia konsantrasyonunu arttırdığı ve bilişsel gelişimi iyileştirdiği gösterilmiştir ancak bu durumun preterm bebeklerdeki beyin gelişimi üzerine etkileri henüz bilinmemektedir (50).

Sosyal bozulmaya maruz kalan farelere 3-sialillaktoz (3'SL) veya 6'SL gibi çeşitli HMO'ların verilmesi ile strese kaynaklanan kolonik mikrobiyal bozulma ve anksiyete benzeri davranışların önlendiği saptanmıştır (52).

Anne sütü, yüksek konsantrasyonlarda sialilleşmiş oligosakkarit çeşitliliğine sahiptir ancak bu içeriğinin nörogelişimi optimize etmedeki potansiyel rolleri henüz bilinmemektedir (53). Her ne kadar kapsamlı hipotez temelli çalışmalar, ekzojen Sia'nın bilişsel fonksiyon ve beyin

gelişimi üzerindeki önemli rolünü göstermiş olsa da, bugüne kadar herhangi bir insan çalışması bildirilmemiştir (54). Sialile edilmiş HMO'nun bebeklerde beyin gelişimini teşvik etmedeki rolünü araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (47).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Anne sütü sürekli kendini yenileyen dinamik yapısı ve içeriğinde bulunan makro ve mikro besin öğeleri ile bebeğin tüm ihtiyaçlarını karşılayabilecek en ideal besindir ve yenidoğan için en önemli besin kaynağı olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Anne sütü oligosakkaritleri anne sütünde laktoz ve lipitten sonra en fazla bulunan üçüncü bileşendir ve bebek sağlığını destekleyen pek çok etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Yalancı reseptör gibi davranarak patojenlerin bağırsaktaki epitel mukozaya bağlanmasını önlemektedir.

Bebek tarafından sindirilemeyen HMO bağırsaktaki yararlı bakteriler tarafından

substrat olarak kullanılmakta ve oluşan kısa zincirli yağ asitleri pH'nın düşmesine neden olarak patojenleri inhibe edici etki göstermektedir. Prebiyotik ve antimikrobiyal etkileri sayesinde mikrobiyota bileşimini olumlu yönde etkileyerek diyare, NEK, alerjik hastalıklar ve enfeksiyon riskini de azaltmaktadır. Sialile edilmiş HMO doğum sonrası nörolojik gelişim için önemli bir rol oynamaktadır.

Oligosakkaritlerin yanı sıra diğer makro, mikro ve biyoaktif bileşenler nedeniyle, bebeklere ilk 6 ay yalnızca anne sütü verilmeli ve emzirmeye 2 yaş veya sonrasına kadar uygun tamamlayıcı besinlerle birlikte devam edilmelidir. Anne sütü ve emzirmenin teşvik edilmesi amacıyla annelere konuya ilişkin kapsamlı bireysel danışmanlık hizmetleri verilmesinin yanı sıra toplumsal bilincin oluşması için sağlık çalışanları, sivil toplum kuruluşları ve bakanlıklar ile iş birliği içerisinde etkinliklerin yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Innis SM. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(3):734-41.
2. Doherty AM, Lodge CJ, Dharmage SC, Dai X, Bode L, Lowe AJ. Human milk oligosaccharides and associations with immune-mediated disease and infection in childhood: A systematic review. *Front Pediatrics.* 2018; 6:91.
3. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015; 91(11):619-22.
4. Ruhaak LR, Stroble C, Underwood MA, Lebrilla CB. Detection of milk oligosaccharides in plasma of infants. *Anal Bioanal Chem.* 2014; 406(24):5775-84.
5. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr.* 2014; 34:143-69.
6. Andreas NJ, Kampmann B, Le-Doare KM. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev.* 2015; 91(11):629-35.
7. Hanson LA, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Sem Neonatol.* 2002; 7(4):275-81.
8. World Health Organisation, UNICEF. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva 2003.



9. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol.* 2017; 8:584.
10. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir.* 2017; 39(2):155.
11. Anatolitou F. Human milk benefits and breastfeeding. *J Pediatr Neonat Ind Med (JPNIM).* 2012; 1(1):11-8.
12. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104:14-9.
13. Oliveros E, Martín M, Torres-Espínola F, Segura-Moreno M, Ramírez M. et al. Human Milk Levels of 2'-Fucosyllactose and 6'-Sialyllactose are Positively Associated with Infant Neurodevelopment and are Not Impacted by Maternal BMI or Diabetic Status. *J Nutr Food Sci.* 2021; 4(1):100024.
14. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human milk oligosaccharides: Health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology. *Nutrients.* 2020; 12(1):266.
15. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000; 20(1):699-722.
16. Grabarics M, Csernák O, Balogh R, Béni S. Analytical characterization of human milk oligosaccharides—potential applications in pharmaceutical analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2017; 146:168-78.
17. Ayechu-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, Willemsen LE, Stahl B, Garssen J, et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. *Front Pediatrics.* 2018; 6:239.
18. Kobata A. Structures and application of oligosaccharides in human milk. *Proceedings of the Japan Academy, Series B. Physical Biol Sci.* 2010; 86(7):731-47.
19. Kunz C, Meyer C, Collado MC, Geiger L, García-Mantrana I, Bertua-Ríos B, et al. Influence of gestational age, secretor, and lewis blood group status on the oligosaccharide content of human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(5):789-98.
20. Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome.* 2015; 3(1):13.
21. Kirmiz N, Robinson RC, Shah IM, Barile D, Mills DA. Milk glycans and their interaction with the infant-gut microbiota. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2018; 9:429-50.
22. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human milk oligosaccharides and immune system development. *Nutrients.* 2018; 10(8):1038.
23. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics.* 2011; 128(6):1520-31.
24. De Leoz MLA, Gaerlan SC, Strum JS, Dimapasoc LM, Mirmiran M, Tancredi DJ, et al. Lacto-N-tetraose, fucosylation, and secretor status are highly variable in human milk oligosaccharides from women delivering preterm. *J Proteome Res.* 2012; 11(9):4662-72.
25. Thurl S, Munzert M, Henker J, Boehm G, Müller-Werner B, Jelinek J, et al. Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *Br J Nutr.* 2010; 104(9):1261-71.
26. Austin S, De Castro C, Bénét T, Hou Y, Sun H, Thakkar S, et al. Temporal change of the content of 10 oligosaccharides in the milk of Chinese urban mothers. *Nutrients.* 2016; 8(6):346.
27. Kunz C, Rudloff S. Compositional analysis and metabolism of human milk oligosaccharides in infants. *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease. Nestle Nutrition Institute Workshop Series Karger Publishers.* 2017; 88:137-48.
28. Ray C, Kerketta JA, Rao S, Patel S, Dutt S, Arora K, et al. Human milk oligosaccharides: The journey ahead. *Int J Pediatr.* 2019;2019.
29. Weichert S, Koromyslova A, Singh BK, Hansman S, Jennewein S, Schrotten H. et al. Structural basis for norovirus inhibition by human milk oligosaccharides. *J Virol.* 2016; 90(9):4843-8.
30. Koromyslova A, Tripathi S, Morozov V, Schrotten H, Hansman GS. Human norovirus inhibition by a human milk oligosaccharide. *Virology.* 2017; 508:81-9.
31. Comstock SS, Li M, Wang M, Monaco MH, Kuhlenschmidt TB, Kuhlenschmidt MS. et al. Dietary human milk oligosaccharides but not prebiotic oligosaccharides increase circulating

- natural killer cell and mesenteric lymph node memory T cell populations in noninfected and rotavirus-infected neonatal piglets. *J Nutr.* 2017; 147(6):1041-7.
32. Martín-Sosa S, Martín Ma-Js, Hueso P. The sialylated fraction of milk oligosaccharides is partially responsible for binding to enterotoxigenic and uropathogenic *Escherichia coli* human strains. *J Nutr.* 2002; 132(10):3067-72.
  33. Lesman-Movshovich E, Lerrer B, Gilboa-Garber N. Blocking of *Pseudomonas aeruginosa* lectins by human milk glycans. *Can J Microbiol.* 2003; 49(3):230-5.
  34. Gonia S, Tuepker M, Heisel T, Autran C, Bode L, Gale CA. Human milk oligosaccharides inhibit *Candida albicans* invasion of human premature intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2015; 145(9):1992-8.
  35. Kulinich A, Liu L. Human milk oligosaccharides: The role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carbohydr Res.* 2016; 432:62-70.
  36. Donovan SM, Comstock SS. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann Nutr Metab.* 2016; 69(2):41-51.
  37. Xiao L, Leusink-Muis T, Kettelarij N, van Ark I, Blijenberg B, Heslen NA. et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose improves innate and adaptive immunity in an influenza-specific murine vaccination model. *Front Immunol.* 2018; 9:452.
  38. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2016; 146(12):2559-66.
  39. Castillo-Courtade L, Han S, Lee S, Mian F, Buck R, Forsythe P. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy.* 2015; 70(9):1091-102.
  40. Yu Z-T, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology.* 2013; 23(11):1281-92.
  41. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22(9):1147-62.
  42. Wang L, Hu L, Yan S, Jiang T, Fang S, Wang G. et al. Effects of different oligosaccharides at various dosages on the composition of gut microbiota and short-chain fatty acids in mice with constipation. *Food Funct.* 2017; 8(5):1966-78.
  43. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res.* 2015; 77(1-2):229-35.
  44. German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, Mills DA. Human Milk Oligosaccharides: Evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. Personalized nutrition for the diverse needs of infants and children. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program. 2008; 62:205-22.
  45. Lawson MA, O'Neill IJ, Kujawska M, Javvadi SG, Wijeyesekera A, Flegg Z, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote *Bifidobacterium* interactions within a single ecosystem. *J Int Soc Microb Ecol.* 2020; 14(2):635-48.
  46. Wu S, Grimm R, German JB, Lebrilla CB. Annotation and structural analysis of sialylated human milk oligosaccharides. *J Proteome Res.* 2011; 10(2):856-68.
  47. Jantscher-Krenn E, Bode L. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr.* 2012; 64(1):83-99.
  48. Wang B. Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition. *Annu Rev Nutr.* 2009; 29:177-222.
  49. Wang B, McVeagh P, Petocz P, Brand-Miller J. Brain ganglioside and glycoprotein sialic acid in breastfed compared with formula-fed infants. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(5):1024-9.
  50. Obelitz-Ryom K, Bering SB, Overgaard SH, Eskildsen SF, Ringgaard S, Olesen JL. et al. Bovine milk oligosaccharides with sialyllactose improves cognition in preterm pigs. *Nutrients.* 2019; 11(6):1335.
  51. Codagnone MG, Stanton C, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental trajectories: Role of maternal and early-life nutrition. *Ann Nutr Metab.* 2019; 74(2):16-27.
  52. Tarr AJ, Galley JD, Fisher SE, Chichlowski M, Berg BM, Bailey MT. The prebiotics 3' Sialyllactose and 6' Sialyllactose diminish

- stressor-induced anxiety-like behavior and colonic microbiota alterations: Evidence for effects on the gut–brain axis. *Brain Behav Immun* 2015; 50:166-77.
53. Wang HX, Chen Y, Haque Z, de Veer M, Egan G, Wang B. Sialylated milk oligosaccharides alter neurotransmitters and brain metabolites in piglets: an In vivo magnetic resonance spectroscopic (MRS) study. *Nutr Neurosci*. 2019: 1-11.
54. Wang B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition. *Adv Nutr*. 2012; 3(3):465-72.