

DERLEME / REVIEW

Sialillenmiş Anne Sütü Oligosakkaritlerinin Bilişsel Gelişim Üzerindeki EtkisiAltınay ALTINKAYNAK ¹, Nilgün SEREMET KÜRKÜ ²¹ Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye. ORCID: 0000-0002-2012-2078² Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye. ORCID: 0000-0003-1394-0037**ÖZET**

Yenidoğan dönemi beyin anatomik ve fizyolojik gelişimi, yaşam boyu sürececek bilişsel, duygusal ve nörolojik fonksiyonların temelini atıldığı son derece kritik bir süreci kapsamaktadır. Bu dönemde beyin, sinir hücreleri arasındaki bağlantıların güçlenmesi, sinaptogenez, hücre proliferasyonu, nöronal plastisite ve nöroenez gibi süreçler için spesifik besin öğelerine ihtiyaç duymaktadır. Anne sütü, bu ihtiyaçları karşılayan yüksek miktarda anne sütü oligosakkaritleri içermektedir ve böylece beyin gelişimi ile fonksiyonlarının gerçekleştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Gangliozidlerde ve hücre adezyon moleküllerinde bulunan sialik asit, özellikle hafıza ve öğrenme süreçleri üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Anne sütünde sialoglikan formunda bulunan sialik asit yenidoğan dönemi için bilişsel gelişim ve nörolojik fonksiyonların desteklenmesinde elzem bir besin ögesi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle yenidoğanlara spesifik formüllerin sialik asit içeriğinin artırılarak anne sütündeki miktarlara ulaşılması önem arz etmektedir. Bu derlemenin amacı, anne sütünün içerdiği besin öğelerinden sialillenmiş anne sütü oligosakkaritlerinin bilişsel gelişim süreçlerine etkilerini, preterm ve term bebeklerin beyin gelişiminde rol oynayan mekanizmalar ışığında tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, hafıza, infant, n-asetilnöraminik asit, prematüre.

The Effects of Sialylated Human Milk Oligosaccharides on Cognitive Development**ABSTRACT**

Neonatal brain development is a critical period during which the foundation for lifelong cognitive, emotional, and neurological functions is established. During this time, the brain requires specific nutrients to support key processes such as synaptogenesis, neuronal proliferation, neurogenesis, and neural plasticity, as well as the strengthening of neural connections. Human milk, which is rich in human milk oligosaccharides, plays a significant role in supporting these developmental functions. Sialic acid, which is found in gangliosides and cell adhesion molecules, has been shown to exert particularly positive effects on memory and learning processes. In breast milk, sialic acid is predominantly present in the form of sialoglycans and is considered an essential nutrient for supporting cognitive and neurological development in neonates. Therefore, increasing the sialic acid content of formulas to reach the appropriate amount in breast milk is important. The aim of this review is to discuss the effects of sialylated human milk oligosaccharides on cognitive development in the context of the mechanisms involved in the brain development of preterm and term infants.

Keywords: Breast milk, memory, infant, n-acetylneuraminic acid, premature.

1. Giriş

Sialik asit, adını Yunanca "tükürük" anlamına gelen "sialos" kelimesinden almaktadır. İlk olarak tükürükteki münlerinde keşfedilmiştir (1). Memelilerde en baskın formları N-asetilnöraminik asit (Neu5Ac), N-glikolinöraminik asit (Neu5Gc) ve deaminonöraminik asit (Kdn) olmakla birlikte günümüze kadar 60'tan fazla türevi tanımlanmıştır (2). Merkezi sinir sisteminin hücre zarlarında yüksek miktarda bulunmaktadır (3). Beyin hücre zarında bulunan sialik asitin %65'i gangliozidlerde, %32'si glikoproteinlerde ve %3'ü serbest formda yer almaktadır (4). Birçok çalışma, sialik asitin öğrenme performansını ve hafızayı güçlendirdiğini, anksiyeteyi azalttığını göstermektedir (5-10). Özellikle beyin gelişiminin en hızlı olduğu dönemlerde, nöron ve miyelin hücre membranlarında artan glikolipit ihtiyacından dolayı sialik asit yenidoğanlar için hayati öneme sahiptir. Bu durum,

özellikle henüz olgunlaşmamış bir beyinle doğan ve sialik asit üretimi yetersiz olan prematüre bebekler için daha da kritik hale gelmektedir. Anne sütü veya bazı formüller içerdiği sialillenmiş anne sütü oligosakkaritleri (SHMO) sayesinde, yenidoğanların bilişsel gelişimine önemli katkılarda bulunmaktadır (7,11,12)

Bu derlemenin amacı, sialik asitin hem term hem de preterm yenidoğanlarda bilişsel gelişim üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerini kapsamlı bir şekilde ele almak, bu etkilerin altında yatan biyolojik mekanizmaları incelemek ve farklı beslenme modelleri ile sialik asit alımının beyin gelişimi ve işlevi üzerindeki rolünü mevcut bilimsel veriler ışığında değerlendirmektir.

1.1. Anne Sütünün Bebeğin Bilişsel Gelişimi Üzerindeki Rolü

Yaşamın ilk 1000 günü, bebeğin büyümesi, merkezi sinir sisteminin gelişimi ve beyin anatomik temellerinin oluşumu

Geliş Tarihi/Received: 11.03.2025, Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2025

Sorumlu Yazar

Nilgün SEREMET KÜRKÜ, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye.

E-posta: nseremetkurku@akdeniz.edu.tr ORCID: 0000-0003-1394-0037

Makale herhangi bir bilimsel etkinlikte sunulmamıştır.

açısından en kritik dönem olarak kabul edilmektedir. Bu dönem, genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etkenlerden de en fazla etkilenen dönemdir. Bu süreçte, beyin büyüme hızı diğer organların büyüme hızını aşmakta ve sürecin sonunda beyin, yetişkin ağırlığının yaklaşık %80'ine ulaşmaktadır. Yenidoğanlar, tüm nöronlarını doğuştan taşıyıcılar da bu nöronlar arasındaki sinaptik bağlantılar büyük ölçüde doğumdan sonra kurulmakta ve farklılaşmaktadır. Bu dönemde yetersiz beslenme yaşam boyu sürecek olumsuz nörokognitif sonuçlara neden olabilmektedir (13,14).

Anne sütü, bebeğin sağlığını hem kısa hem de uzun vadede etkileyen içerisinde makro ve mikro besin öğelerinin yanında bebeğin gelişimi için oldukça önemli olan dokozahexanoik asit, araşidonik asit, nörotrofik faktörler ve anne sütü oligosakkaritlerini (HMO) bulundurmaktadır. İçeriği sayesinde yenidoğanı enfeksiyonlardan koruma, fizyolojik, immünolojik, bilişsel, nöral ve duygusal gelişimi destekleme gibi pek çok fayda sağlamaktadır (9,14-16). Dünya Sağlık Örgütü bebeklerin ilk 6 ay boyunca sadece anne sütüyle beslenmesini, devamında ise 2 yaşa kadar tamamlayıcı besin ile anne sütüne devam edilmesini önermektedir (17). Bunun nedeni enfeksiyona bağlı diyare, solunum yolu ve gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilerleyen yaşlarda tip 2 diyabet ve obezite gibi sağlık sorunlarının yeterli anne sütü alan bebeklerde daha düşük prevalansa sahip olmasıdır. Ayrıca yeterli alımı miyelinizasyonu artırma, hipokampal hacmi büyütme, nörotransmitter salınımını destekleyerek beyin bölgelerinin aktivasyonunu güçlendirme gibi etkileri nedeniyle beyin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Anne sütünün bilişsel gelişim üzerindeki bu faydaları günümüzde artık kanıtlanmış olsa da altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır (14,15,18). Yapılan çalışmalarda formula ile beslenen bebeklere kıyasla anne sütü alan bebeklerin IQ düzeyi, okul başarısı ve nörogelişimsel açıdan daha iyi sonuçlar sergilemeleri dikkat çekmektedir (18-20).

1.1.1. Anne sütü Oligosakkaritleri ve Bilişsel Gelişim

Anne sütünde bulunan karbonhidratların bağırsaktaki mikroorganizmalar için önemli bir besiyeri oluşturabileceği fikri, ilk kez 1800'lü yılların sonunda Theodor Escherich tarafından ortaya konmuştur. 1900'lerin başında, Tissier ve Moro'nun bağımsız çalışmalarında, anne sütüyle beslenen bebeklerin dışkı örneklerinde, formula ile beslenen bebeklere kıyasla *Bifidobakteri* türlerinin daha baskın olduğu bulunmuştur. 1950'li yıllara gelindiğinde ise 2-fukozillaktoz (2'FL) yapısının ilk kez tanımlanması, bu alandaki çalışmalara önemli bir ivme kazandırmıştır (21,22).

Laktozdan (55-70 g/L) ve lipitlerden (16-39 g/L) sonra anne sütünde en fazla bulunan üçüncü ana besin grubu oligosakkaritlerdir (23,24). Anne sütü, kolostrumda 20-25 g/L ve olgun sütte 5-20 g/L konsantrasyonunda HMO içermektedir (25). Diğer besinlerden farklı olarak, HMO'lar yenidoğanlar için enerji kaynağı sağlamayan sindirilemeyen karbonhidratların bir karışımından oluşmaktadır. Anne sütünde bugüne kadar 200'den fazla farklı HMO tanımlanmıştır (18). Kimyasal yapılarına göre HMO'lar; galaktoz, glikoz, fukoz, N-asetilglukozamin ve sialik asit türevi olan N-asetilnöraminik asit olmak üzere beş monosakkarit bileşenden oluşmaktadır (21). Bu monosakkaritlerin sayısı ve bağlanma noktalarına göre farklı oligosakkarit türleri meydana gelmektedir (24). Yapılarına göre HMO'lar fukozillenmemiş nötr HMO'lar (%42-55), fukozillenmiş nötr HMO'lar (%35-50) ve sialillenmiş HMO'lar (%12-14) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (18,21). Bu gruplar arasında, fukozillenmemiş nötral HMO'lar diğer HMO'ların temel iskeletini oluşturmaktadır.

Fukozillenmiş HMO'lar içinde en çok bilinen ve araştırılan yapılar 2'FL ve 3'-fukozillaktoz (3'FL). Sialillenmiş HMO'lar arasında en yaygın bilinenler ise 6'-sialillaktoz (6'SL) ve 3'-sialillaktoz (3'SL) (18,19).

Memeli sütlerindeki oligosakkaritlerin çeşitliliği ve konsantrasyonu türler arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir (19). Üstelik insan gibi aynı türün içinde bile HMO'lar ırk, coğrafi bölge, çevresel koşullar, mevsim, hormonlar, laktasyon dönemi, Lewis kan tipi, annenin diyeti ve vücut ağırlığı, gebelik yaşı, doğum zamanı ve şekline bağlı olarak bireysel farklılıklar göstermektedir (21). Anne sütünde bulunan HMO profilleri, FUT2 ve FUT3 genlerinin ekspresyonuna bağlıdır. Sekretör ve Lewis genleri pozitif annelerin sütlerinde farklı fukozillenmiş oligosakkaritler bulunur. Sekretör genlerinin aktifliği FUT2 ekspresyonu ile ilişkiliyken Lewis genlerinin aktifliği FUT3 ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu genetik farklılıklar, HMO içeriğindeki irksal ve coğrafi varyasyonları açıklamaktadır (24,26,27).

Çalışmalarda HMO'ların prebiyotik etkiler, yavrunun büyüme ve gelişimini destekleme, immünmodülasyon, anti-inflamatuvar özellikler, gastrointestinal bariyer fonksiyonlarını güçlendirme ve bifidobakterilerden zengin bir mikrobiyota dengesini koruma gibi birçok biyolojik faydası olduğunu ortaya koyulmuştur (28-30). Bu özelliklerinden dolayı HMO'lar, nekrotizan enterokolit (NEK) ve enfeksiyonlardan koruyucu etki göstermektedir. Ayrıca, HMO'ların, özellikle de sialik asitin, beyin gelişimini destekleyici özelliklere sahip olduğu da bildirilmiştir (21,31).

1.2. Sialik Asit: Oligosakkaritler Arasında Özel Bir Bileşen

Bir dönem anne sütünde, inek sütünde bulunmayan özel bir laktoz türünün var olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonraki araştırmaların bulguları, her iki sütte de aynı laktoz türünün bulunduğunu, ancak anne sütünde henüz tanımlanmamış bir karbonhidrat fraksiyonunun varlığını işaret ederek bu iddiaları çürütmüştür. Bu bilinmeyen bileşen, yaklaşık 40 yıl sonra "gynolaktoz" olarak tanımlanmıştır. Gynolaktozun tek bir bileşikten ziyade çeşitli bileşiklerden oluştuğu, yapısında nitrojen içeren hekzozaminler barındırdığı ve güçlü bir safra reaksiyonu gösterdiği belirlenmiştir. Günümüzde bu reaksiyonun, o dönemde keşfedilmemiş olan Neu5Ac nedeniyle gerçekleştiği anlaşılmıştır (22).

1.2.1. Sialik Asit: Oligosakkaritler Arasında Özel Bir Bileşen

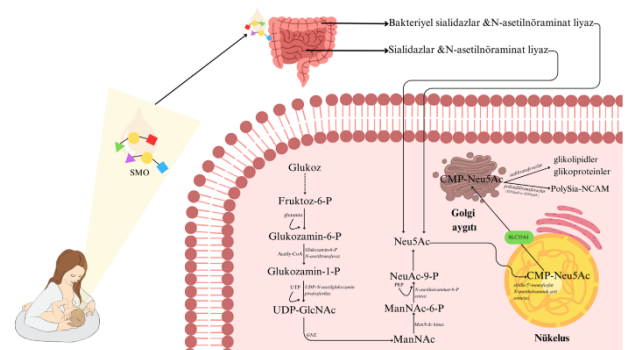
Sialik asitler, dokuz karbonlu monosakkaritler olarak tanımlanmakta ve nöraminik asidin N- ve O- ikame edilmiş türevlerini oluşturmaktadır. Bu bileşikler, özellikle sinir sisteminin gelişimsel plastisitesini kontrol edilmesinde önemli bir role sahiptir. Bunu nadir bir posttranslasyonel modifikasyon olan polisialilasyon süreciyle sağlamaktadırlar (32). Bugüne kadar 50'den fazla sialik asit türevi tanımlanmış olup, insanlarda yapısal olarak farklı on beşten fazla sialik asit tespit edilmiştir. Sialik asitle Neu5Ac genellikle eş anlamlı kullanılmaktadır. Sialik asitle ilgili en fazla karıştırılan terimlerin tanımı tabloda sunulmuştur (Tablo 1).

Sialik asit metilasyon, sülfatlama, laktilasyon, asetilasyon ve laktonizasyon gibi çeşitli modifikasyonlara uğramaktadır. Tüm omurgalıların hücre zarı glikoproteinlerinde ve glikolipitlerin terminal uçlarında ve ribonükleik asitlerinde (RNA) yoğun bir şekilde bulunmaktadır (19,33,34). Memeli hücre zarlarında, sırasıyla Neu5Ac, Neu5Gc ve Kdn olmak üzere üç ana sialik asit formu bulunmaktadır (33-35). Bunlardan Neu5Ac, hem anne sütünde (HMO'ların %14-33'ünü oluşturur) hem de insan hücre zarlarında en yaygın bulunan formdur (19,20). Neu5Ac güçlü bir karboksilik asit, hidrofilik gruplar ve ayrıca hidrofobik bir N-asetil

modifikasyonların temel bileşenleridir. Embriyonik gelişim sırasında beyin hücrelerinde polisialilasyon düzeyi oldukça yüksektir. Polisialilasyon ile NCAM'ların oluşumu, doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonlarının modülasyonu, sinaptogenez, nörogenez, nöronal plastisite, hücre çoğalması ve göçü, fasikülasyon, öğrenme, hafıza ve hücre adezyonunda önemli bir rol oynamaktadır (6,20,34,37). Sialik asit metabolizmasında önemli bir rol oynayan GNE'nin aktivasyonu yenidoğanlarda oldukça düşüktür. Ekzojen sialik asit alımı GNE'lerin ekspresyonunu artırarak NCAM'ların taşıdığı polisialik asit sayısını arttırmaktadır. NCAM'lerin oluşumunda yer alan α -2,8 bağlantılarını oluşturan alfa-2,8-sialiltransferaz II ve IV (ST8SialII ve ST8SialIV) sialik asit metabolizmasında rol oynayan en temel iki polisialiltransferaz enzimini oluşturmaktadır (Şekil 1). Bu enzimlerin aktivasyonu öğrenme davranışıyla yakından ilişkilidir (6).

İsim	Tanım
Nöraminik Asit	Sialik asit türevlerinin iskeletini oluşturur. 9 C'lu bir monosakkarittir.
N-asetilnöraminik asit (Neu5Ac), N-glikolinöraminik asit (Neu5Gc) ve deaminonöraminik asit (Kdn)	Sialik asidin türevleridir. Hücre zarlarında, glikolipit ve glikoproteinlerin terminal uçlarında bulunurlar. Bu şekilde glikanları ve polysiaları oluştururlar.
6'-sialillaktoz (6'SL), 3'-sialillaktoz (3'SL)	Neu5Ac'nin laktozla bağlanmış spesifik oligosakkarit türevleridir. Anne sütünde bulunurlar.
Sialik asit	Neu5Ac, Neu5Gc gibi çeşitli türevleri tanımlayan genel bir terimdir.

Sialik asitin biyosentezi sitozelde glikoz veya glikolizisin ara ürünleriyle başlamaktadır. Bu başlangıç ürünü, glutamine bağlanarak glukozamin-6-P'ye dönüştürmekte ve ardından asetil-CoA ve üridin trifosfat aracılığıyla üridin difosfat N-asetilglukozamini (UDP-GlcNAc) oluşturmaktadır. UDP-GlcNAc, UDP-GlcNAc-2-epimeraz (GNE) enzimi tarafından katalizlenmekte ve N-asetilmannozamini (ManNAc) meydana getirmektedir. ManNAc, ManNAc kinaz enzimi tarafından ManNAc-6-fosfata (ManNAc-6-P) dönüştürülmektedir. ManNAc-6-P, fosfoenolpiruvat (PEP) ile birleşerek N-asetilnöraminik-9-fosfat (NeuAc-9-P) oluşturmaktadır. Bu reaksiyon, N-asetilnöraminat-9-fosfat sentaz enzimi tarafından katalizlenmektedir. Ardından, NeuAc-9-P, N-asetilnöraminat-9-fosfat fosfataz enzimiyle fosfat grubunun uzaklaştırılması sonucu N-asetilnöraminik asite (Neu5Ac) dönüşmektedir. Neu5Ac, heksozamin biyosentezi yolunda sitozol üzerinden nükleusa taşınmakta ve burada sitidin 5'-monofosfat N-asetilnöraminik asit sentetaz enzimi tarafından işlenerek sitidin monofosfat N-asetilnöraminik asit (CMP-Neu5Ac) oluşturmaktadır. CMP-Neu5Ac, SLC35A1 taşıyıcı proteini aracılığıyla Golgi aygıtına taşınmaktadır (35,36). Golgide, sialiltransferaz enzimleri yardımıyla glikoprotein ve glikolipitlere, polisialiltransferazlar yardımıyla 90'dan fazla α -2,8 bağlantılı tekrarlanan sialik asit kalıntısından oluşan doğrusal homopolimer yapılar olan nöral hücre adhezyon moleküllerini (NCAM) oluşturmaktadır. Bu glikokonjugatlar daha sonra hücre zarına taşınmaktadır veya hücre dışına salgılanabilmektedir. NCAM'lar polisialik asitlerin santral sinir sistemindeki temel taşıyıcısıdır. Sinir sisteminin gelişimsel plastisitesini düzenleyen post-translasyonel



Mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da sialik asit, beyin gelişimi ve nörogelişimde kritik rol oynamaktadır. Öyle ki memeli vücudundaki tüm hücreler arasında, nöronal hücre zarları, en yüksek sialik asit konsantrasyonunu içermektedir. Beyin dokularında sialik asit, gangliozidler (%65-75), glikozaminoglikanlar ve müsinler gibi glikokonjugatların yapısında bulunmaktadır (19,20). Bu yüzden sialik asit erken yaşam döneminde bilişsel gelişim için elzemdir. Örneğin sialik asitin gangliosidlerdeki konsantrasyonları erken postnatal dönemde artış eğilimi gösterirken bu ivmenin 50 yaşlara gelindiğinde durmaktadır (20). Sialik asit biyosentezinin nöronların gelişimi üzerine etkisini araştıran bir çalışmada insan indüklenmiş pluripotent kök hücreleri üst katman uyarıcı kortikal nöronlara farklılaştırılıp, destek hücresi olarak gebe rat astrositleri eklenmiştir. Neu5Ac'nin sentetik analogu ve inhibitörü olan SiaFEToc kullanılarak ise nöronlarda sialik asit üretimi bloke edilmiştir. Çalışmada sialik asit metabolizması ürünleri ve nöronal ağların sialik asit eksikliğindeki elektrofizyolojik davranışları değerlendirilmiştir. Bulgular nöronların gelişme döneminde Neu5Ac seviyeleri artarken CMP-Neu5Ac seviyeleri sabit kaldığını göstermiş olup gelişen nöronların yüksek miktarda sialik aside ihtiyaç duyduğunu göstermesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca sialik asit biyosentezinin engellenmesi, sinaps oluşumunda

bozulmalara, sinir ağlarında düzensiz ateşleme ve kısa süreli, sık patlamalar gibi anormalliklere neden olmuştur (36).

1.3. Prematüre ve Term Bebeklerde Sialik Asidin Nörogelişime Katkıları

Bebeğin beyni, gebelik süreci boyunca gelişmekte olup nörogenez, hücre proliferasyonu, göçü ve farklılaşması, miyelinogenez, nöroplastisite, akson fasikülasyonu ve sinaptogenez gibi hayati süreçler doğuma kadar devam etmektedir. Bu nedenle hücre içi besin ve biyokimyasal öncüller havuzuna alışılmadık derecede yüksek bir talep olmaktadır. Erken doğum, daha olgunlaşmamış beyin dokusunun yanı sıra azalmış kortikal gri madde hacimleri, subkortikal yapılarda değişiklikler, mikroyapısal bağlantıda azalma ve beyin hacminin azalması gibi nörogelişimi olumsuz etkileyen durumlarla sonuçlanmaktadır. Bu nedenle preterm dönemde bebeğin yeterli beslenmesi hayati önem taşımaktadır. Ancak bağışıklık, gastrointestinal ve sinir sistemlerinin tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle sepsis, NEK ve kronik akciğer hastalığı gibi fizyolojik zorluklar, preterm bebeklerde beslenme yetersizliklerine yol açarak klinik durumun ağırlaşmasına ve ciddi nörogelişimsel hasarlara sebep olmaktadır. Preterm bebeklerde enerji ve besin ögesi gereksinimlerinin karşılanamaması hücresel bölünme, dendritlerin dallanması, nöronlar arasındaki bağlantılar ve sinaptik bağlantı sayısında azalmaya bağlı olarak olumsuz beyin gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (18). Ayrıca preterm ve term bebeklerde malnütrisyona bağlı olarak meydana gelen büyüme bozuklukları beyin büyümesi yeniden başlatılamadığı için telafisi mümkün olmayan ve etkileri ömür boyu devam eden bir durum yaratmaktadır. Bu nedenle, preterm bebeklerde ivedi bir şekilde beslenme durumunun iyileştirilmesi, nörogelişim üzerindeki olumsuz etkileri önlemek açısından hayati önem taşımaktadır (14,16,18,23).

Doğada nadiren serbest formda bulunan sialik asit anne sütünde, özellikle kolostrumda, yüksek seviyelerde siaglian formunda bulunmaktadır (21,33,34). Gebelik döneminin başlangıcında annenin vücut sıvılarında sialik asit konsantrasyonları artış göstermektedir. Sialik asit, diğer memelilerde olduğu gibi insanda *de novo* olarak sentezlenebilmesine rağmen anne sütünde yüksek miktarda bulunmaktadır. Bunun nedeninin sialik asit sentezinin çok aşamalı bir süreç olması ve beyin erken gelişim dönemindeki yüksek ve acil ihtiyaca bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yenidoğanlarda, özellikle de prematürelerde, GNE enzimi aktivitesi oldukça düşük olması da bir etkidir (20).

Anne sütünün içeriğinin dinamik olduğu bilinmektedir. Term bebeklerde 6'-SL laktasyonun ilk ayında 0,50-0,64 g/L konsantrasyonlarında bulunurken devam sürecinde azalarak ikinci ayda 0,25 g/L'ye düşmektedir. 3'-SL ise laktasyon sürecinde 0,12- 0,22 g/L aralığında sabit kalmaktadır. Preterm anne sütünde ise laktasyonun ilk ayında bulunan 6'-SL ve 3'-SL konsantrasyonları sırasıyla 0,60 g/L ve 0,24 g/L'dir (19,37). Hem 3'-SL hem de 6'-SL, müsin glikanının sonunda bulunduğu için bağırsak mikrobiyotasıyla doğrudan temas edebilmekte ve bu sayede bağırsak-mikrobiyota-beyin ekseninde de önemli bir rol oynamaktadır (21,35). Laktasyonun ilk iki ayındaki SHMO'ların konsantrasyonları tabloda verilmiştir (Tablo 2).

Her annenin sütü kendi bebeğine özel olduğu gibi preterm anne sütü de preterm bebeğe özelleştirilmiştir. Preterm anne sütünün tolerasyonu daha yüksektir, düşük sepsis oranlarıyla enteral beslemelerin hızlı bir şekilde adaptasyonuna izin vermekte optimal konsantrasyonlarda makro ve mikro besin öğelerini içermesinin yanı sıra içerdiği HMO'lar bifido mikrobiyomunu

destekleyerek NEK gelişimini önlemektedir. Ayrıca büyüme faktörleri, immünoglobulinler ve hücresel bileşenler gibi prematüre bebeklerin gelişimi için kritik öneme sahip biyoaktif maddeler içermektedir (38). Preterm anne sütü, term anne sütüne kıyasla daha yüksek düzeyde çözülebilir total SHMO içermektedir. Gangliozidlerin ve sialoglikoproteinlerin yapı taşlarını oluşturan SHMO'lar, nörogelişim ve hafıza süreçlerini destekler (19).

Tablo 2. Preterm ve term anne sütünün laktasyonun ilk haftası ve 8. haftasındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	Laktasyonun ilk haftası		Laktasyonun 8. haftası	
	Term Bebeğin Anne Sütündeki Konsantrasyonu (g/L)	Preterm Bebeğin Anne Sütündeki Konsantrasyonu (g/L)	Term Bebeğin Anne Sütündeki Konsantrasyonu (g/L)	Preterm Bebeğin Anne Sütündeki Konsantrasyonu (g/L)
SHMO				
3'SL*	0,22 g/L	0,24 g/L	0,12 g/L	0,18 g/L
6'SL**	0,50 g/L	0,50 g/L	0,22 g/L	0,22 g/L
Sialillakto-N-tetraoz-b	0,8 g/L	0,10 g/L	0,7 g/L	0,10 g/L
Sialillakto-N-tetraoz-c	0,58 g/L	0,43 g/L	0,9 g/L	0,10 g/L
DSLNT***	0,36 g/L	0,42 g/L	0,17 g/L	0,27g/L
*3'Sialillaktoz, **6'-sialillaktoz, *** Disialillakto-N-tetraoz, *** Sialillenmiş Anne Sütü Oligosakaritleri				

Anne sütü, bu bileşenleri yüksek miktarda içererek bebeğin bilişsel gelişimi için önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Anne sütünde bulunan sialik asit, polisialilasyon yoluyla nörotrofik faktörler, kemokinler ve sitokinlerin etkinliğini artırarak, bebeğin nörolojik gelişimini, bağışıklık fonksiyonlarını ve bilişsel gelişimini destekleyen temel bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır (6,39). Yapılan bir *in vitro* çalışmada sialik asitin sinir hücreleri üzerinde 60 µg/mL'ye kadar sitotoksik etkisi olmadığı hatta sinir hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca 7 haftalık yavru fareler 0,2-0,6 ppm sialik asitle 3 hafta boyunca tedavi edilmiş ve 0,6 ppm'lik sialik asit uygulanması Y labirenti testinin sonuçlarına göre bilişsel skorlarında artış sağladığı belirtilmiştir (5). Yavru domuzlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 0-760 mg/L aralığındaki farklı dozlarda verilen sialik asitin beyin sialik asit içeriği ve gelişimin nörogörüntüleme belirteçleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Diyetle alınan sialillaktoz, prefrontal korteks ve hipokampüsteki sialik asit konsantrasyonlarını arttırmış, orta seviye sialillaktoz verilen grupta korpus kollasumdaki diffüvizite artmıştır. Düşük miktarda sialillaktoz alan grupta gri madde konsantrasyonu daha yüksekken, orta miktarda sialillaktoz alan grubunda beyaz madde konsantrasyonunda artış görülmüştür (40). Yavru domuzlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da doza bağlı olarak sialik asit takviyesi, daha hızlı öğrenme, frontal kortekste yüksek konsantrasyonlarda sialoprotein (ancak yetişkin domuz ve insanlardan daha düşük konsantrasyon), ve öğrenmeyle ilişkili olan GNE ve ST8SIA4 genlerinin daha yüksek mRNA seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Çalışmadan elde edilen bir diğer önemli bulgu da NCAM'ların taşıdığı polisialik asitlerdeki artışın sialik asit sentezini arttırdığını göstermesidir. Çalışmada GNE mRNA ile ST8SIA4 mRNA'larındaki artış bu enzimlerin öğrenme aktivitesi sırasında NCAM'ların sentezinde birlikte görev aldığını göstermiştir. Bu durum *de novo* sialik asit sentezi kapasitesi sınırlı olan yenidoğanlarda nörogelişim için dışarıdan sialik asit alımının önemini kanıtlamaktadır. Ancak bu çalışmada ekzojen sialik asit alımının öğrenme aktivitesinde nöral doku

oluşumu üzerinde de etkili olup olmadığı sorusu yanıtlanmamaktadır (6). Obelitz-Ryom ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yavru domuzlar üzerinde yapılan çalışmada bu sorunun cevabını bulmayı amaçlamıştır. Gestasyon sürecinin %90'ını tamamlamış preterm domuz yavrular, olgunlaşmamış bağırsak ve geciken beyin gelişimi de dahil olmak üzere prematüre bebeklerde gözlenen benzer olgunlaşmamış organ fonksiyonu gösterdiğinden çalışmada preterm yavru domuzlar prematüre insan yavrusu fizyolojisinin taklidi için gestasyon sürecinin %90'ını tamamladıktan sonra sezaryen ile alınmıştır. Prematüre doğan domuzların bilişsel performansları T testi ile değerlendirilmiş ve *ex vivo* magnetik rezonans görüntüleme analizi ile beyin sialik asit miktarları ve gen ekspresyonlarına bakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, sialillaktoz ile zenginleştirilmiş sütle beslenen preterm domuzlar mekânsal T-labirent testinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha iyi sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Bu gelişmeler, bilişsel performanslarının, term dönemde doğan domuzları yakalamasa da onlara daha yakın hale gelmesini sağlamıştır. Sialillaktoz takviyesi, hipokampal gen ekspresyonunu etkileyerek, sialik asit metabolizması, miyelinleşme ve gangliozid biyosenteziyle ilişkili genlerde yukarı yönde düzenleme sağlamıştır. Sialik asit takviyesinin bilişsel ve gen düzeyindeki olumlu etkilerine rağmen, magnetik rezonans görüntülemelerinde beyin yapısında, hipokampüsteki sialik asidin gangliosidlere bağlı fraksiyonlarında belirgin bir değişiklik tespit edilmemiştir. Çalışmada ayrıca, *in vitro* analizlerde sialillaktozun, oksidatif stres altında hipokampal nöronların hayatta kalma oranını artırdığı görülmüş ve bu durum, bileşiğin nöroprotektif özelliklerini desteklemiştir. Yavru domuzların beyin hacimlerinde ve nörit diffüvizitesinde ise kontrol ve sialik asit takviyesi alan preterm domuzlar arasında bir fark bulunmamıştır (7). Benzer bir sonuç Mijdam ve arkadaşlarının çalışmasında da elde edilmiş, nörit büyümesinde sorun olmasa da fonksiyonel sinapsların oluşmadığı bildirilmiştir (36). Term yavru domuzlarda yapılan benzer bir çalışmada 8 haftadan uzun bir süre boyunca üç gruba ayrılan yavrulardan ilk grup ad libitum kontrol grubu, ikinci grup kontrol+3'-SL ve üçüncü grup kontrol+6'-SL desteği almıştır. Yavru domuzların büyüme performansı ve gelişimi gözlenmiş; tolerasyonları, biyokimya, hematoloji, histomorfoloji ve beyin sialik asit konsantrasyonları ölçülmüştür. Çalışmada, diyet süreci insan bebeklerinin translasyonel beslenme aşamalarını taklit etmiştir. Domuzlar, sialik takviyesinin kaynağı veya seviyesi ne olursa olsun benzer oranlarda büyüme ve gelişme göstermiştir. Diğer çalışmaların sonuçlarıyla paralel olarak bu çalışmada plazma ve beyindeki sialik asit konsantrasyonları 3'-SL veya 6'-SL takviyesinden etkilenmemiştir (39). Preterm doğum yapmış annelerin serum sialik asit seviyelerini inceleyen bir çalışmada anneler preterm doğum yapanlar, term doğum yapanlar, term ve preterm kontrol grupları olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda preterm grubunun sialik asit seviyeleri diğer üç gruba göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (41). Çin'de yapılan kesitsel bir çalışmada preterm ve term anne sütünde bulunan sialik asit miktarının postnatal bir hafta içerisinde en yüksek konsantrasyonlarda olduğunu ve zamanla azalma eğilimini gösterdiğini bulmuştur. Ayrıca preterm bebeklerin anne sütünde term bebeklere göre daha yüksek seviyelerde sialik asit konsantrasyonları görülmüştür. Çalışmada anne sütünde bulunan sialik asit konsantrasyonlarının maternal yaş, prenatal beden kütle indeksi (BKİ) ve doğum şekline göre etkilendiği sonucuna varılmıştır. Özellikle prenatal BKİ $\geq 24,0$ kg/m² ve yüksek maternal yaşın sialik asit konsantrasyonlarıyla pozitif ilişkili bulunması ilginçtir. Doğal doğum yapan annelerin sütünde sezaryen

yapanlara göre daha yüksek sialik asit konsantrasyonlarının bulunması ise mikrobiyota ile ilişkisiyle açıklanabilir. Çalışmanın devamında 120. güne kadar bebeklerin fiziksel gelişimleri de değerlendirilmiş başlarda sialik asitleri ile pozitif ilişki bulunurken ilerleyen dönemlerde herhangi korelasyon bulunmamıştır (42).

Bağırsak mikrobiyotası sinir sistemi aktivitesini etkilediği kanıtlanmış olup ve bağırsak-mikrobiyota-beyin aksı üzerine çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. 3'-SL ve 6'-SL'nin bilinen prebiyotik etkileri ve sinir sistemindeki rolünden dolayı 2015 yılında, 3'-SL ve 6'-SL'nin farelerde bağırsak mikrobiyotasını ve strese bağlı kaygı benzeri davranışlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda stresin bağırsak mikrobiyota yapısını hem tür özelinde hem de sayısında disbiyozis yönünde değiştirdiği, 3'-SL ve 6'-SL ile beslenen farelerin mikrobiyotaları ise bu durumdan korunduğu gözlemlenmiştir. Hem 3'-SL hem de 6'-SL ile beslenen farelerin mikrobiyal kompozisyonları benzer bulunmuştur. Ayrıca, stres etkisiyle oluşan kaygı benzeri davranışlar açık alan ve ışık/karanlık testleriyle araştırılmış ve stres davranışları kontrol grubunda gözlemlenirken, 3'-SL ve 6'-SL ile beslenen farelerde bu etkiler görülmemiştir. Bu etkinin olgunlaşmamış nöronlarda bir azalma ile ilişkili olduğu ve 3'-SL ile 6'-SL'un bu azalmayı önleyerek nöroprotektif etki gösterdiği, hem 3'-SL hem de 6'-SL desteği, sinir hücresi çoğalmasında desteklediği bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçları 3'-SL veya 6'-SL'nin bağırsak-beyin eksenini yoluyla davranışsal ve nörolojik sağlık üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Sialik asit, kan-beyin bariyerini aşabilen bir bileşiktir. Bu nedenle etkilerini bağırsak-beyin aksı üzerinden mi yoksa doğrudan beyne ulaşarak mı gösterdiği belirsizliğini korumakta, bu durum çalışmanın önemli bir sınırlılığı olarak değerlendirilmektedir (8). Anne sütünde bulunan Neu5Ac'ın, sağlıklı term bebeklerin büyümesi, obezite riski ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada postnatal ilk haftada anne sütü ve yenidoğan dışı örnekleri alınmıştır. Anne sütündeki, Neu5Ac'ın, *Klebsiella* ve *Parabacteroides* yüksek Neu5Ac ile pozitif korelasyon gösterirken *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* ise düşük Neu5Ac ile pozitif korelasyon göstermiştir (43). 6'SL'nin uzun süre eksikliği veya takviyesinin yavru farelerin bilişsel gelişimindeki rolünü karşılaştıran bir çalışmada fareler iki gruba ayrılmış ve ilk grup yavru fare 6'SL içeren anne sütüyle beslenmiş ikinci grup ise 6'SL içermeyen anne sütüyle beslenmiştir. Bunu sağlamak için anne farelerde genetik olarak 6'SL knockout fare modeli kullanılmıştır. Her iki gruptaki yavrular hem yenidoğan hem de yetişkinlik dönemlerinde dikkat, hafıza ve azimle ilgili bilişsel performans testlerine, hipokampal elektrofizyolojilerine, plazma metabolitlerine, beyinsel moleküler analizleri için hipokampüs ve prefrontal kortekste gen ekspresyonlarına ve bağırsak mikrobiyota değerlendirmelerine tabi tutulmuştur. 6'SL knockout annelerin sütüyle beslenen yavruların bilişsel işlevlerinde bozulmalar meydana gelmiştir. Bellek, dikkat ve uzaysal farkındalık gibi bilişsel işlevler, 6'SL'den yoksun grupta önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca, hipokampal elektriksel aktivite incelendiğinde, uzun dönem potansiyasyonun 6'SL'den yoksun grupta ciddi şekilde bozulduğu bulunmuştur. Bu, sialillenmiş HMO eksikliğinin sinaptik plastisiteyi etkilediğini göstermektedir. Moleküler analizlerde, 6'SL içermeyen sütle büyüyen farelerin beyininde, sinir hücresi oluşumu ve sinaptik bağlantılar için kritik olan gangliosid ve poliSia-NCAM seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, triptofan metabolizmasında değişiklikler ve serotonin gibi nörotransmitterlerin seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir. Bağırsak mikrobiyota analizi, 6'SL eksikliğinin mikrobiyal çeşitlilik ve metabolik yollar üzerinde etkili

olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada anne sütündeki 6'SL'nin bilişsel yeteneklerin gelişimi için çok önemli olduğu gösterilmiştir (9). 2023 yılında yayınlanan güncel bir çalışmada 3'SL ve 6'SL'yi sentezleyen genler silinerek anne farelerin sütündeki 3'SL ve 6'SL konsantrasyonları düşürülmüş ve bu annelerin sütüyle beslenen yavruların ileriki dönemlerdeki hafıza, dikkat ve bilgiyi işleme yeteneklerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında 3'SL ve 6'SL'nin ekzojen takviyesinin bilişsel gerilemeyi tersine çeviremediği bulunmuş ancak bunun deney tasarımına bağlı bir sonuç olduğu kanısına varılmıştır (10).

1.4. Formulalarda Sialik Asit Takviyelerinin Potansiyel Faydaları

Anne sütünün olmadığı veya yetersiz olduğu durumlarda infant formulaları ve donör sütü bankacılığı tercih edilmektedir. On dokuzuncu yüzyılın başlarında, formülasyonla beslenen bebekler, fiziksel ve psikolojik sağlık ölçütleri açısından düşük performans göstermiş ve anne sütü ile beslenen bebeklere kıyasla sağlık açısından dezavantajlara maruz kalmışlardır (19,21). Sialik asit yenidoğanın hızlı nörogelişimsel dönemlerde ihtiyacının artmasına bağlı ve yaşamın ilk dönemlerinde sialik asit metabolizmasındaki GNE enzimi yetersizliğine bağlı olarak endojen olarak üretilmediği için dışarıdan alınması elzem bir besin ögesidir. Yetişkinlik döneminde ise endojen olarak üretilmekte olup sitozol, mitokondri ve lizozomda bulunmaktadır (35,44). Hem preterm hem de term bebeklerin anne sütünde, özellikle de kolostrumda, yüksek miktarlarda SHMO bulunmaktadır. 6'SL ve 3'SL anne sütü SHMO'larının %75'ini oluşturmaktadır. α 2,6- ve/veya α 2,3-glikozidik bağlantılar aracılığıyla laktozun terminal galaktoz biriminin sırasıyla 6. ve 3. pozisyonlarına bağlanmasıyla oluşmaktadır. Anne sütü olmadığı zaman elzem olan bu sialillenmiş insan-eşdeğeri süt oligosakaritleri (SiHMO'lar)ın formulalardan sağlanması gerekmektedir. Bununla birlikte formulaların birçoğunda anne sütünden %25 daha az SiHMO konsantrasyonları bulunduğu bildirilmektedir. Günümüzde SHMO'ların beyin gelişimi üzerindeki öneminin anlaşılması üzerine artık formulalar SiHMO'lar ve diğer HMO'larla zenginleştirilmeye başlanmıştır (6,9,39).

Anne sütüne özdeş oligosakaritler (HiMOs) anne sütündeki doğal oligosakaritlerle aynı yapıya sahip olup, sentetik yollarla veya mikroorganizmalar kullanılarak fermente edilerek üretilen ve yeni gıda yönetmelikleri kapsamında onaylanmış bileşiklerdir (25). Son yıllarda HMO'ların beyin gelişimi üzerindeki etkilerine dair yapılan çalışmaların sayısındaki artış vardır. Başlarda galakto-oligosakaritler ve frukto-oligosakaritler HMO'nun biyolojik etkilerini taklit etmek için bazı bebek formulalarına dahil edilmiş olsa da bu bileşikler anne sütünde doğal olarak bulunmamaktadır. Üstelik eklenen miktarlar mikrobiyomda anlamlı bir değişiklik oluşturabilecek miktarın altında kalmaktadır. Bu doğrultuda, formül mamalar insan-eşdeğeri süt oligosakaritleri (HiMOs) ile zenginleştirilmeye başlanmıştır (31,44). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gibi düzenleyici otoriteler tarafından güvenilirliği onaylanmış 2'-FL, 3'-FL, difukosilaktoz (DiFL), 3'-SL, 6'-SL, lakto-N-neotetraoz (LNnT) ve lakto-N-tetraoz (LNT) olmak üzere 7 adet HiMOs bulunmaktadır (21,25,31). Ayrıca EFSA tarafından değerlendirilme aşamasında olan lakto-N-fukopentoz 1/2'-fukozillaktoz ve L-fukoz olmak üzere 2 adet HiMOs daha bulunmaktadır (25). Çoğu bebek formülasyonu inek sütü bazlıdır ancak inek sütü oligosakaritlerinin bolluğu ve bileşimi, insan sütü oligosakaritlerinden önemli ölçüde farklıdır. Üstelik anne sütü yaşamın ilk aşamaları için tek besin kaynağıdır. Bu nedenle, formulalara eklenen HiMOs, insan anne sütündeki konsantrasyon

ve bileşim değerleri referans alınarak formüle edilmektedir (19, 44).

Sıcağa, soğuğa, düşük mide pH'ına, pankreas ve fırça sınır enzimlerine karşı dayanıklılık gibi avantajları nedeniyle HiMO'lar, formulalara eklenmeye oldukça uygundur (21). Sialillenmiş anne sütüne özdeş oligosakaritler (SiMO'lar) de benzer şekilde proksimal bağırsakta sindirilmeden bağırsak mikrobiyotasında prebiyotik veya bağırsak immünomodülatörleri olarak hareket ederek ince bağırsağa ve kolona sağlam bir şekilde ulaşmaktadır (33,45). EFSA'nın güvenilirliğini onayladığı 2 sialik asit konjugatı olan HiMO'stan 6'-SL ve 3'-SL sodyum tuzu, *E. coli* K-12 DH, *E. coli* BL21 (DE3) veya *E. coli* W (ATCC 9637) genetiği değiştirilmiş suşları ile üretilmiştir (25).

En fazla miktarda SHMO, kolostrumda 1500 mg/L konsantrasyonunda bulunmaktadır. Laktasyonun 10. haftasında bu miktar 200-300 mg/L aralığına düşmektedir. Formulardaki SiHMO konsantrasyonları ise 70-288 mg/L arasında değişmektedir. İnek sütünde bulunan miktarlar ise 10-200 mg/L aralığında olup insan sütünden oldukça düşük konsantrasyonlardadır. İnek sütü hem Neu5Gc hem de Neu5Ac içerirken insan sütünde sadece Neu5Ac bulunmaktadır. Üstelik inek sütü ağırlıklı olarak glikoproteinlere bağlanırken, insan sütündeki sialik asitin %73'ü serbest oligosakaritlere bağlıdır (20). Güncel bir market analizi çalışmasında Almanya'da satılan formulardaki HiMO'ların konsantrasyonları ölçülmüştür. 12 farklı formülasyonun dahil edildiği çalışmada tüm infant formulaları 65-334 mg/L konsantrasyonlarında sialik asit içerdiği ve bu miktarların anne sütünden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca inek sütü bazlı formulalarda Neu5Ac'nin baskın olduğu, keçi sütü bazlı formulalarda ise Neu5Gc'nin baskın olduğu bulunmuştur. Formulardaki sialik asitin çoğu bağlı formda, inek veya keçi sütü bazlı bebek mamalarında ise %9-22 oranında sialik asit serbest formda bulunmuştur (46). Çin'de gerçekleştirilen 2024 tarihli çalışmada, postnatal dönemin farklı aşamalarında insan sütündeki sialik konsantrasyonları, türleri ve dağılımlar formulalarla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda anne sütündeki sialik asidin yaklaşık %72,4'ünün serbest oligosakaritlere bağlı olduğu ve bu oranın laktasyon sürecinde neredeyse sabit kaldığı bulunmuştur. Bununla birlikte infant formulalarındaki SiHMO miktarının laktasyonun 2-90 günleri arasında anne sütündeki SHMO miktarından daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada daha önceki çalışmaların sonucuna uyumlu olarak laktasyonun ilk üç ayında anne sütündeki sialik asit miktarının düşme eğilimi olduğu da gösterilmiştir (44). 2021 yılında bir çalışmada 3 günlük domuzların bir kısmı 3 ay boyunca standart domuz formülü kullanırken bir kısmı da sialilaktoz veya sialilaktoz ve 6'-sialilaktozamin kombinasyonu ile desteklenen yavru domuz formülü ile beslenmiştir. 3T Manyetik Rezonans Spektroskopisiyle yapılan analizlerin sonucunda kombine SiMO içeren formülasyonla beslenen domuzların beyininde daha yüksek seviyelerde myoinositol, glutamat + glutamin, kreatin, kolin ve N-asetilaspartat saptanmıştır (47). Yapılan çalışmalar formulalara eklenen SiMO'ların yavru da çeşitli yollarla beyin gelişimini desteklediğini kanıtlamaktadır. Bununla birlikte ticari olarak satılan formulaların içerdiği SiMO konsantrasyonları insan anne sütündeki miktarlara ulaşmada yetersiz kalmaktadır. Ayrıca içlerinde otoimmün hastalıklar ve kanser gibi önemli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilen Neu5Gc gibi maddelerin bulunması daha fazla düzenlemeye ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

2. Sonuç ve Öneriler

Sialik asit, beyin hücre zarlarındaki ganglizoidlerde ve glikoproteinlerde bulunan, dikkat, hafıza ve öğrenmeyi etkileyen önemli bir monosakkarittir. Mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da nörotransmitter seviyelerini arttırması, miyelinizasyonu desteklemesi, fonksiyonel nöron sayısını arttırması ve sinaptogenez üzerindeki olumlu etkileri sialik asitin bilişsel performansa katkı sağladığını göstermektedir. Anne sütünde Neu5Ac olarak serbest formda bulunabildiği gibi çoğunlukla 3'SL ve 6'SL gibi glikokonjugat formunda bulunmaktadır. Neu5Ac, doğrudan kan-beyin bariyerini geçebilirken, glikokonjugat formları bağırsak-mikrobiyota-beyin aksı üzerinden bilişsel performansı olumlu yönde etkilemektedir. Ayrıca SHMO'lar, prematüre bebeklerde henüz olgunlaşmamış bağırsak ve beyin büyüme hızını arttırarak da bilişsel gelişimi desteklemektedir.

Gebeliğin ilk aylarından itibaren annenin serumunda ve vücut sıvılarında artan sialik asit seviyeleri, son trimesterde maksimum düzeyine ulaşmaktadır. Postnatal dönemde ise, anne sütünde maksimum seviyelerde bulunan SHMO'lar zamanla azalma eğilimi göstermektedir. Bu patern, beyin gelişim hızının en yüksek olduğu dönemlerle serum sialik asit seviyelerindeki artışın paralel olduğunu ortaya koymaktadır. Üstelik sialik asit metabolizmasında kritik bir rol oynayan GNE enziminin yenidoğanlarda aktif olmaması, bu dönemde artan sialik asit gereksinimini ve anne sütündeki yüksek SHMO konsantrasyonlarını açıklamaktadır. Sialik asitin beyin hacmi ve antropometrik değerler üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmaması, üstelik fonksiyonel nöron sayısını artırırken, nörit oluşumunu etkilememesi ve beyin hacmi üzerinde doğrudan bir etkisinin bulunmaması, değişikliklerin gen ekspresyonları yoluyla gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Özellikle öğrenme ve bilişsel süreçlerle ilgili GNE ve ST8SIA4 genlerinin ekspresyonunda gözlenen artış, bu hipotezi destekler niteliktedir.

Günümüzde SiHMO ile zenginleştirilmiş formulaların sayısının sınırlı olması ve bu formulalardaki SiHMO konsantrasyonlarının anne sütüne göre oldukça düşük olması, bu ürünlerin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Sialik asit ile ilgili mevcut araştırmalar toksik bir etki bildirmemiş olmakla birlikte, SiHMO takviyelerinin potansiyel zararlarına dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle SiHMO takviyelerinin yenidoğan ve prematüre bebeklerin bilişsel gelişimi üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin mekanizmalarını araştıran randomize kontrollü çalışmaların eksikliği dikkat çekmektedir. Gelecekte bu alandaki araştırmaların artması, sialik asit ve türevlerinin potansiyelini daha iyi anlamamıza olanak sağlayacaktır.

3. Alana Katkı

Bu derlemede SHMO'ların yenidoğanın hem uzun hem de kısa vadede bilişsel gelişim üzerindeki etkileri açıklanmıştır. Ayrıca prematüre bebeklerde önemi vurgulanmıştır. Çalışma hem akademik hem de pediatrik beslenme alanına güncel bilimsel veriler kazandırmaktadır.

Teşekkürler

Yok.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: AA; Tasarım: AA, NSK; Literatür Taraması: AA, NSK; Makale Yazımı: AA, NSK; Eleştirel İnceleme: NSK.

Finansal Destek

Araştırma için bütçe desteği alınmamıştır.

Kaynaklar

- Varki A, Schauer R. Sialic acids. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al., editors. Essentials of glycobiology. 2nd ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. Chapter 14.
- Wylie AD, Zandberg WF. Quantitation of sialic acids in infant formulas by liquid chromatography-mass spectrometry: an assessment of different protein sources and discovery of new analogues. J Agric Food Chem. 2018;66(30):8114-23. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b01042.
- Schwarzkopf M, Knobloch KP, Rohde E, Hinderlich S, Wiechens N, Lucka L, et al. Sialylation is essential for early development in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(8):5267-70. DOI: 10.1073/pnas.072066199.
- Xie Q, Xu Y, Zhang W, Zhu M, Wang X, Huang J, et al. Concentration and distribution of sialic acid in human milk and its correlation with dietary intake. Front Nutr. 2022;9:929661. DOI: 10.3389/fnut.2022.929661.
- Abdul Khalid SK, Rashed A, Aziz SA, Ahmad H. Effects of sialic acid from edible bird nest on cell viability associated with brain cognitive performance in mice. World J Tradit Chin Med. 2019;5(4):214-9. DOI: 10.4103/wjtcn.wjtcn_22_19.
- Wang B, Yu B, Karim M, Hu H, Sun Y, McGreevy P, et al. Dietary sialic acid supplementation improves learning and memory in piglets. Am J Clin Nutr. 2007;85(2):561-9. DOI: 10.1093/ajcn/85.2.561.
- 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. DOI: 10.3390/nu11061335.
- 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. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.06.025.
- Hauser J, Pisa E, Arias Vásquez A, Tomasi F, Traversa A, Chiodi V, et al. Sialylated human milk oligosaccharides program cognitive development through a non-genomic transmission mode. Mol Psychiatry. 2021;26(7):2854-71. DOI: 10.1038/s41380-021-01054-9.
- Pisa E, Traversa A, Caputo V, Ottomana AM, Hauser J, Macrì S. Long-term consequences of reduced availability and compensatory supplementation of sialylated HMOs on cognitive capabilities. Front Cell Neurosci. 2023;17:1091890. DOI: 10.3389/fncel.2023.1091890.
- Lis-Kuberka J, Orczyk-Pawłowicz M. Sialylated oligosaccharides and glycoconjugates of human milk. The impact on infant and newborn protection, development and well-being. Nutrients. 2019;11(2):306. DOI: 10.3390/nu11020306.
- Gunes FE. Bioactive compounds in breast milk. Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics. 2017;3(2):101-10.
- Lockyer F, McCann S, Moore SE. Breast milk micronutrients and infant neurodevelopmental outcomes: a systematic review. Nutrients. 2021;13(11):3848. DOI: 10.3390/nu13113848.
- Wang B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition. Adv Nutr. 2012;3(3):465-72. DOI: 10.3945/an.112.001875.

15. Chade ES, Júnior OR, Souza NMP, Ferreira LM, Reolon JB, Bonini JS, et al. The influence of nutritional status on brain development: benefits of exclusive breastfeeding. *Pediatr Rep.* 2024;16(3):724-35. DOI: 10.3390/pediatric16030061.
16. Paduraru D. The evidence for the benefits from breast milk in the neurodevelopment of premature babies – a review of the recent literature. *J Mind Med Sci.* 2018;5(2):151-7. DOI: 10.22543/7674.52.p151157.
17. World Health Organization. Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550086>.
18. Skinner AM, Narchi H. Preterm nutrition and neurodevelopmental outcomes. *World J Methodol.* 2021;11(6):278-93. DOI: 10.5662/wjm.v11.i6.278.
19. Hobbs M, Jahan M, Ghorashi SA, Wang B. Current perspective of sialylated milk oligosaccharides in mammalian milk: implications for brain and gut health of newborns. *Foods.* 2021;10(2):473. DOI: 10.3390/foods10020473.
20. Liu F, Simpson AB, D'Costa E, Bunn FS, van Leeuwen SS. Sialic acid, the secret gift for the brain. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(29):9875-94. DOI: 10.1080/10408398.2022.2072270.
21. Dinleyici M, Barbieure J, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes.* 2023;15(1):2186115. DOI: 10.1080/19490976.2023.2186115.
22. Kunz C. Historical aspects of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012;3(3):430-9. DOI: 10.3945/an.111.001776.
23. Dimitroglou M, Iliodromiti Z, Christou E, Volaki P, Petropoulou C, Sokou R, et al. Human breast milk: the key role in the maturation of immune, gastrointestinal and central nervous systems: a narrative review. *Diagnostics.* 2022;12(9):2208. DOI: 10.3390/diagnostics12092208.
24. Seremet Kürklü N. Anne sütü oligosakaritlerinin sağlık üzerine etkisi. In: Karahan N, editör. *Anne sütü ve emzirme*. 1. Baskı. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevi; 2022. p. 188-98.
25. Turck D, Colombo P, Fernández EN, Fernández PR, Knutsen HK. Scientific and technical assistance report on the evaluation of human-identical milk oligosaccharides (HiMOs) as novel foods. *EFSA Support Publ.* 2024;EN-8994. DOI: 10.2903/sp.efsa.2024.EN-8994.
26. Sudarma V, Sunardi D, Marzuki NS, Munasir Z, Asmarinah, Hidayat A, Hegar B. Human milk oligosaccharide profiles and the secretor and lewis gene status of indonesian lactating mothers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2023;26(5): 266–276. DOI: 10.5223/pghn.2023.26.5.266.
27. Corona L, Lussu A, Bosco A, Pintus R, Marincola FC, Fanos V, et al. Human milk oligosaccharides: a comprehensive review towards metabolomics. *Children (Basel).* 2021;8(9):804. DOI: 10.3390/children8090804.
28. Li M, Bauer LL, Chen X, Wang M, Kuhlenschmidt TB, Kuhlenschmidt MS, et al. Microbial composition and in vitro fermentation patterns of human milk oligosaccharides and prebiotics differ between formula-fed and sow-reared piglets. *J Nutr.* 2012;142(4):681-9. DOI: 10.3945/jn.111.154427.
29. Walsh C, Lane JA, van Sinderen D, Hickey RM. Tailored combinations of human milk oligosaccharides modulate the immune response in an In vitro model of intestinal inflammation. *Biomolecules.* 2024;14(12):1481. DOI: 10.3390/biom14121481.
30. Lagström H, Rautava S, Ollila H, Kaljonen A, Turta O, Mäkelä J, et al. Associations between human milk oligosaccharides and growth in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(4):769-78. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa010.
31. Zhu Y, Luo G, Wan L, Meng J, Lee SY, Mu W. Physiological effects, biosynthesis, and derivatization of key human milk tetrasaccharides, lacto-N-tetraose, and lacto-N-neotetraose. *Crit Rev Biotechnol.* 2022;42(4):578-96. DOI: 10.1080/07388551.2021.1944973.
32. Kiermaier E, Moussion C, Veldkamp CT, Gerardy-Schahn R, de Vries I, Williams LG, et al. Polysialylation controls dendritic cell trafficking by regulating chemokine recognition. *Science.* 2016;351(6269):186-90. DOI: 10.1126/science.aad0512.
33. Zhang T, Wu J, Zhan X. Dietary sialic acids: distribution, structure, and functions. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024; 64(24):8609-32. DOI: 10.1080/10408398.2023.2202254.
34. Liao H, Klaus C, Neumann H. Control of innate immunity by sialic acids in the nervous tissue. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5494. DOI: 10.3390/ijms21155494.
35. Li D, Lin Q, Luo F, Wang H. Insights into the structure, metabolism, biological functions and molecular mechanisms of sialic acid: a review. *Foods.* 2023;13(1):145. DOI: 10.3390/foods13010145.
36. Mijdam R, Bijlagte-Schoemaker C, Dyke E, Moons SJ, Boltje TJ, Kasri NN, et al. Sialic acid biosynthesis pathway blockade disturbs neuronal network formation in human iPSC-derived excitatory neurons. *J Neurochem.* 2023;167(1):76-89. DOI: 10.1111/jnc.15934.
37. Austin S, De Castro CA, Sprenger N, Binia A, Affolter M, Garcia-Rodenas CL, et al. Human milk oligosaccharides in the milk of mothers delivering term versus preterm infants. *Nutrients.* 2019;11(6):1282. DOI: 10.3390/nu11061282.
38. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. ESPGHAN committee of nutrition (con) position paper on enteral nutrition for preterm infants: breast milk fortification preterm formula. 2022. Available from: https://ugc.futurelearn.com/uploads/files/60/13/6013b57d-be11-4aa8-906f-5a076bb8f662/4.13_Fortification_revised.pdf
39. Golden RK, Sutkus LT, Bauer LL, Donovan SM, Dilger RN. Determining the safety and efficacy of dietary supplementation with 3'-sialyllactose or 6'-sialyllactose on growth, tolerance, and brain sialic acid concentrations. *Front Nutr.* 2023;10:1278804. DOI: 10.3389/fnut.2023.1278804.
40. Mudd AT, Fleming SA, Labhart B, Chichlowski M, Berg BM, Donovan SM, et al. Dietary sialyllactose influences sialic acid concentrations in the prefrontal cortex and magnetic resonance imaging measures in corpus callosum of young pigs. *Nutrients.* 2017;9(12):1297. DOI: 10.3390/nu9121297.
41. Ugur MG, Kurtul N, Balat O, Ekici M, Kul S. Assessment of maternal serum sialic acid levels in preterm versus term labor: A prospective-controlled clinical study. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(5):1097-102. DOI: 10.1007/s00404-012-2423-2.
42. Chen Z, Chang Y, Liu H, You Y, Liu Y, Yu X, et al. Distribution and influencing factors of the sialic acid content in the breast milk of preterm mothers at different stages. *Front Nutr.* 2022;9:753919. DOI: 10.3389/fnut.2022.753919.
43. Ouyang R, Zheng S, Wang X, Li Q, Ding J, Ma X, et al. Crosstalk between breast milk n-acetylneuraminic acid and infant growth in a gut microbiota-dependent manner. *Metabolites.* 2023;13(7):846. DOI: 10.3390/metabo13070846.
44. Lv Y, Wang X, Huang J, Zhang W, Zhu M, Dekyi K, et al. Sialic acid in human milk and infant formulas in China: Concentration, distribution and type. *Br J Nutr.* 2024;131(9):1506-12. DOI: 10.1017/S0007114524000011.
45. Li N, Xie Q, Zhao L, Shi J, Evvie SE, Lv X, et al. Human milk and infant formula modulate the intestinal microbiota and immune systems of human microbiota-associated mice. *Food Funct.* 2021;12(6):2784-98. DOI: 10.1039/D0FO03004J.

46. Liu F, van der Molen J, Kuipers F, van Leeuwen SS. Quantitation of bioactive components in infant formulas: milk oligosaccharides, sialic acids and corticosteroids. *Food Res Int.* 2023;174(Pt 1):113589. DOI: 10.1016/j.foodres.2023.113589.
47. 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.* 2021;24(11):885-95. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1691856.