

Kolostrumun nekrotizan enterokolite etkisi: Sistemik derleme

Effect of colostrum on necrotizing enterocolitis: Systematic review

Zübeyde Ezgi Erçelik¹, Hatice Bal Yılmaz², Selmin Şenol³, Figen Yardımcı⁴

Yazar Bilgileri/ Author Information:

¹Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, zezgizgenn5@gmail.com
0000-0001-6872-6949

²Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, haticebalylimaz@gmail.com
0000-0001-8015-6379

³Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, senolselmin@yahoo.com
0000-0003-4716-3512

⁴Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, figenyardimci@gmail.com
0000-0002-1550-985X

Anahtar Kelimeler:

Kolostrum, Nekrotizan Enterokolit, Preterm

Key Words:

Colostrum, Necrotizing Enterocolitis, Preterm

Yazışma Adresi/Address for correspondence:
zezgizgenn5@gmail.com

Gönderme Tarihi/Received Date:
18.04.2020

Kabul Tarihi/Accepted Date:
14.10.2020

Yayımlanma Tarihi/Published Online:
01.12.2020

ÖZET

Giriş ve Amaç: Nekrotizan enterokolit preterm bebeklerde sık görülen, ilerleyici bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenme, probiyotiklerin kullanımı ve enteral beslenme ile nekrotizan enterokolit gelişimi önlenmektedir. Kolostrum laktoferrin, immüoglobulin A ve antiinflamatuvar sitokinler açısından zengindir. Erken dönemde anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde nekrotizan enterokolit görülme sıklığı azalmaktadır. Bu sistemik derleme kolostrumun nekrotizan enterokolit üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yazılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** 1999-2019 yılları arasında kolostrumun nekrotizan enterokolit üzerindeki etkisini inceleyen araştırmaları belirlemek için Medline/ PubMed, EBSCO, Cochrane, Science Direct, Web Of Science, Nursing & Allied Health Database- ProQuest veri tabanları taranmıştır. Tarama yapılırken, "necrotizing enterocolitis" AND "colostrum" AND "nursing" anahtar kelimeleri kullanılmıştır. **Bulgular:** Anahtar kelimelerle yapılan tarama sonucunda 370 makaleye ulaşılmıştır. Tarama sonucunda kriterlere uyan 6 çalışma sistemik derleme kapsamına alınmıştır. **Sonuç:** Sistemik derleme kapsamındaki araştırmaların sonuçları incelendiğinde 3 çalışmada kolostrumun nekrotizan enterokolit insidansını azaltmada etkili olduğu saptanmıştır.

ABSTRACT

Introduction and Objective: Necrotizing enterocolitis is a progressive gastrointestinal tract disease common in preterm infants. The etiology is unknown. Breastfeeding, the use of probiotics and the development of enteral feeding and necrotizing enterocolitis are prevented. It is rich in colostrum lactoferrin, immunoglobulin A and anti-inflammatory cytokines. The frequency of necrotizing enterocolitis decreases in preterm babies fed with breast milk in the early period. This systematic review was written to determine the effect of colostrum on necrotizing enterocolitis. **Materials and Methods:** Medline / PubMed, EBSCO, Cochrane, Science Direct, Web Of Science, Nursing & Allied Health Database - ProQuest databases were scanned to determine the studies investigating the effect of colostrum on necrotizing enterocolitis between 1999-2019. While scanning, the keywords "necrotizing enterocolitis" AND "colostrum" AND "nursing" were used. **Results:** As a result of scanning with keywords, 370 articles were reached. As a result of the screening, 6 studies that met the criteria were included in the scope of the systematic review. **Conclusion:** When the results of the studies within the scope of the systematic review were examined, it was found that colostrum was effective in reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in 3 studies.

GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK), pretermelerde sık görülen, mortalite ve morbidite oranı yüksek, inflamatuvar bir gastrointestinal sistem (GİS) hastalığıdır (1).

Yenidoğan bakım ve tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen NEK ile ilgili mortalite ve morbidite oranında fazla değişim olmamıştır (2). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde görülme sıklığı %1-%5 arasındadır. NEK'in

mortalite oranı %15-%30 iken, morbidite oranı %20-%40 arasındadır (3). NEK nedeni ile cerrahi operasyon geçiren bebeklerde sepsis, apse, menenjit, kısa bağırsak sendromu, malabsorbsiyon, intestinal daralma, ciddi nörogelişimsel gecikme gibi kısa ve uzun dönem komplikasyonları görülebilmektedir (1,2).

NEK'in patogenezinin bakıldığında multifaktöriyel etmenlerin rol aldığı görüldüğü de etiyolojisi kesin olarak

bilinmemektedir. Ancak bağırsak iskemisi, immatür intestinal yapı, bakteri proliferasyonu ve formül mama ile enteral beslenmenin NEK'in gelişmesinde ilişkili olduğu belirtilmektedir. Prematürite, NEK gelişiminde en önemli risk faktörü olmaya devam etmektedir (4).

Anne sütü ile beslenme, enteral beslenmenin kademeli arttırılması, probiyotik kullanımı NEK'in gelişimini önlemektedir (1,4). Anne sütü, NEK'e karşı yenidoğanı enfeksiyonlardan koruyan, GİS matürasyonuna destek olan, barsak bariyerinin bütünlüğünü koruyan, GİS mukozasına patojen tutunmasını engelleyen immün ve trofik faktörler (sitokin, büyüme faktörleri, laktoferrin, immünooglobulin ve lizozim) içermektedir (5) Doğumdan sonraki ilk 5 gün salgılanan kolostrum, immün ve trofik faktörler açısından özellikle laktoferrin açısından çok zengindir. Prematüre bebek sahibi olan annelerin sütünde bu koruyucu faktörler daha yüksek oranda bulunmaktadır (2) Laktoferrin, kolostrumda yüksek oranda bulunan bir protein olup antimikrobiyal, antienflamatuar ve immünomodülatör fonksiyonlara sahiptir. (6)

Hemşirelerin, NEK'in erken dönem işaretlerini bilme ve takip etme sorumluluğu bulunmaktadır. Düzenli olarak karın çevresini ölçmeli, bağırsak seslerini dinlemeli ve enfeksiyonlara karşı önlem almalıdır. Hemşireler ayrıca anneleri emzirmeye teşvik etmeli, anne ve babalara emzirmenin NEK'in önlenmesindeki olumlu etkileri hakkında eğitim vermelidir (4,7)

Bu sistematik derlemede, kolostrumun prematürelde görülen nekrotizan enterokolit üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu incelemede "Kolostrumun nekrotizan enterokolit üzerinde etkisi var mıdır?" sorusuna yanıt aranmıştır.

YÖNTEM

Kolostrumun nekrotizan enterokolit üzerindeki etkisi ile ilgili 1999-2019 yılları arasında yapılan araştırmaları belirlemek için Medline/ PubMed, EBSCO, Cochrane, Science Direct, Web Of Science, Nursing & Allied Health Database- ProQuest veri tabanları taranmıştır. Tarama yapılırken, "necrotising enterocolitis" AND "colostrum" AND "nursing" anahtar sözcükleri kullanılmıştır.

Araştırmada ele alınan makalelerin dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir.

- Araştırmaların 1999-2019 yıllarında yapılmış olması,
- Araştırmaların İngilizce yayımlanmış olması,
- Nekrotizan enterokolitli preterm bebekler ile çalışılması (37. Gestasyon haftasından küçük),
- Araştırmada nekrotizan enterokolitli preterm bebekler ile kolostrum ilişkisinin incelenmiş olması,

- Makalelerin tam metnine ulaşılmış olması,
- Araştırmaların kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışma, deney-kontrol ya da kontrolsüz deneysel çalışma deseni ile yürütülmüş olması.

Araştırmada ele alınan makalelerin dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir.

- Araştırmada örneklem sayısının yirmi beş ve altında olması,
- Araştırmanın birden fazla veri tabanında bulunması halinde sadece bir veri tabanından alıntılanmış olması.

Araştırmaların Seçimi ve Araştırmaların Değerlendirilmesi

Literatür taraması sonucunda 370 çalışmaya ulaşılmıştır. Araştırmaların seçiminde örneklem, girişim, karşılaştırma, sonuç, çalışma deseni (population, intervention, comparison, outcome, study design-PICOS) sistemine temellenmiş bir form kullanılmıştır (Tablo 1). Kontrol listesinin oluşturulmasında Kubudeş ve Bektaş'ın hazırladığı Türkçe rehberden yararlanılmıştır (8). Tarama sonucu listelenen araştırmalar bu foruma göre puanlanmıştır. Puanlama iki araştırmacı tarafından farklı zamanlarda ayrı bir şekilde değerlendirilmiştir (Erçelik ve Bal Yılmaz). Değerlendirme sonunda 364 araştırmanın yedi puan ve altında olduğu ve araştırma kriterlerine uygun olmadığı görülmüştür (66'sı tanımlayıcı, 35'i hayvan deneyi, 64'ü derleme, 3'ü farklı dil, 126 konu dışı, protokol, meta-analiz, gözlemsel çalışmaları). Uygunluk açısından değerlendirildiğinde altı araştırma çalışmaya dahil edilmiştir.

BULGULAR

Tarama Sonuçları

Tarama sonucunda kriterlere uyan 6 çalışma sistematik derleme kapsamına alınmıştır. Bu araştırmalar Sistematik Derlemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri'ne (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-PRISMA) göre şematize edilmiştir (Şekil 1) (9).

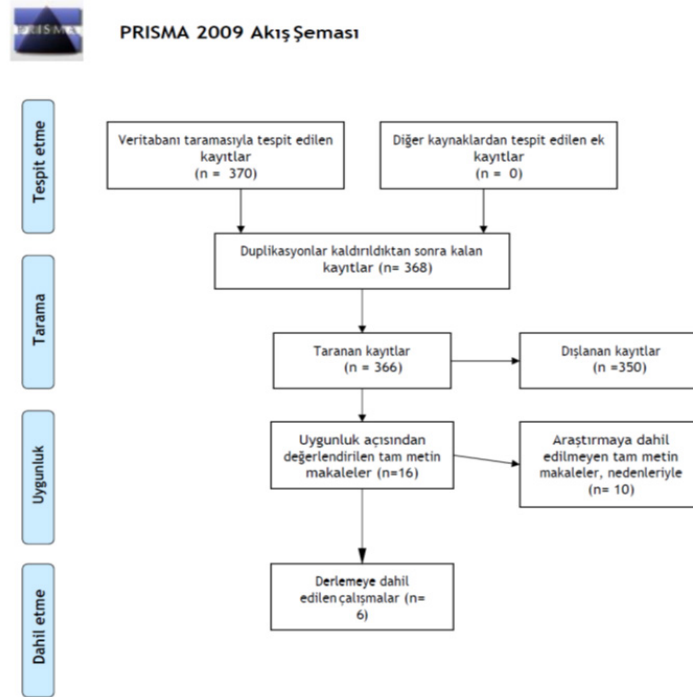
Sistematik derlemeye alınan araştırmaların tümü randomize kontrollü araştırmadır. Dört araştırmada çift kör yöntemi çalışılmış olup (11-13,15) diğer ikisinde körleme yöntemi kullanılmamıştır.

Metadolojik Kalitenin Değerlendirilmesi

Altı çalışmanın metodolojik kalite değerlendirmeleri Erçelik ve Bal Yılmaz tarafından bağımsız olarak yapılmıştır. Bu çalışmada metodolojik kalite değerlendirme aracı olarak; Türkçe'ye uyarlanan

Tablo 1. Nekrotizan Enterokolit ve Kolostruma İlişkin Literatür Taramasında Elde Edilen Bulgular

No	Yazar ve Yılı	Örneklem	Girişim	Karşılaştırma	Sonuç	Araştırma Türü
1	Manzoni ve ark. (2014)	Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) 743 preterm bebek İnek sütü laktoferrin (İSL) grubu: 247 preterm bebek İnek sütü laktoferrini+ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LGG verildi grubu: 238 preterm bebek Plasebo grubu: 258 preterm bebek	İSL grubu: Preterm bebeklerin beslenmesi sırasında dilüe edilmiş inek sütü laktoferrini verilmiştir. İSL+ LGG grubu: İnek sütü laktoferrini ve <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LGG verilmiştir. İSL, İSL+LGG ve plasebo grubunda yaşamlarının 3. gününde uygulamaya başlanmıştır. 48 saat içerisinde oral beslenemeyen preterm bebekler orogastrik tüp ile beslenmiştir.	Plasebo grubu	NEK insidansının inek sütü laktoferrini(%4) ve inek sütü laktoferrini+ <i>Lactobacillus Rhamnosus</i> LGG (%3,8) alan gruplarda oldukça düşük olduğu görülmüştür. Plasebo grubunda ise NEK insidansının (%10,1) yüksek olduğu bulunmuştur	Prospektif, çok merkezli, çift kör randomize kontrollü araştırma
2	Lee ve ark. (2015)	28. gestasyon haftasından önce doğan çok düşük doğum ağırlıklı 48 preterm bebek Anne sütü olan grup: 24 preterm bebek Plasebo grubu: 24 preterm bebek	Müdahale grubuna yaşamlarının 48. saatinden 96. saatine kadar 3 gün boyunca, 3 saatte bir 0.2 ml anne sütü kolostrumu orofarengial yolla verilmiştir. Plasebo grubuna ise aynı protokol ile serum fizyolojik verilmiştir.	Plasebo grubu	Kolostrum alan preterm bebeklerde NEK görülme oranı %25 iken steril su alan preterm bebeklerde bu oranın %17 olduğu belirtilmiş olup NEK görülme oranı açısından fark bulunmamıştır	Çift kör randomize kontrollü araştırma
3	Rodriguez ve ark. (2015)	Çok düşük doğum ağırlıklı (1250 g>) 498 preterm bebek Anne sütü kolostrumu alan grup: 249 müdahale, Plasebo grubu: 249 preterm bebek	Anne sütü kolostrumu alan preterm bebeklere yaşamlarının ilk 48 saatinde her 2 saatte bir, 32. Haftasına kadar 3 saatte bir orofarengial yoldan anne sütü kolostrumu,plasebo grubuna ise aynı protokol ile serum fizyolojik verilmiştir.	Plasebo grubu	Anne sütü kolostrumu verilen preterm bebeklerde NEK ve geç başlangıçlı sepsis görülme oranının düşük olduğu bildirilmiştir	Randomize kontrollü, çok merkezli, çift kör araştırma
4	Balachandran ve ark. (2017)	Çok düşük doğumlu 86 preterm bebek (32. gestasyon haftası>) İnek sütü kolostrumu grubu: 43 preterm bebek Plasebo grubu: 43 preterm bebek	İnek sütü kolostrumu 21 gün boyunca günde 4 kez verilmiştir. Plasebo grubunda ise aynı protokol ile inek sütü kolostrumu görünümüne sahip bir sıvı verilmiştir.	Plasebo grubu	İki grup arasında NEK ve sepsis görülme oranı açısından fark bulunmamıştır.	Randomize kontrollü, çift kör, pilot araştırma
5	Butler, Szekely ve Grow (2013)	Çok düşük doğum ağırlıklı (1500 g><1500 g) 223 preterm bebek Standart beslenen grup: 154 preterm bebek Standart beslenmeyen grup: 69 preterm bebek	Standart beslenme protokolü ile beslenen preterm bebekler ile standart beslenmeyen preterm bebekler NEK açısından izlenmiştir.	Kontrol grubu	Standart beslenme protokolü ile beslenen preterm bebeklerde NEK meydana gelmediğini belirtilmiştir.	Prospektif, Tek merkezli, ön test-son test kontrollü araştırma
6	Zhang, Ji ve ark. (2017)	Çok düşük doğum ağırlıklı 64 preterm bebek Anne sütü kolostrumu grubu: 32 preterm bebek Kontrol grubu: 32 preterm bebek	Müdahale grubuna, 7 gün boyunca her 4 saatte bir 0.2 mL anne sütü kolostrumu orofarengial olarak uygulanmıştır. Kontrol grubuna aynı protokol ile serum fizyolojik verilmiştir.	Kontrol grubu	Orofarengial beslenmenin NEK ve sepsis görülme oranına etkisinin olmadığı belirtilmiştir.	Randomize kontrollü araştırma



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Şekil 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-PRISMA Akış Şeması

“Joanna Briggs Institute tarafından önerilen Tanımlayıcı/Vaka serileri (Kesitsel, İlişki arayıcı, Karşılaştırmalı) MASTARI Kritik Değerlendirme aracı” kullanılmıştır. Araştırmaların tümünde metodolojik kalite değerlendirilmesi Erçelik ve Bal Yılmaz tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiştir.

Örneklem Özellikleri

Sistemik derleme kapsamına alınan araştırmalar 2013-2017 yılları arasında yayımlanmıştır. Örneklem grubu 37. gestasyon haftasından önce doğan, çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) preterm bebeklerden oluşmaktadır. Manzoni ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmanın 743 preterm bebekle en yüksek örneklem grubuna sahip olduğu, Lee ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmanın 46 preterm bebekle en küçük örneklem grubuna sahip olduğu görülmüştür (10,11).

Değerlendirmeye Alınan Altı Araştırmanın Bulguları

NEK’i önlemeye yönelik preterm beslenmesinde kolostromun kullanımı

Manzoni ve ark. (2014) çalışmalarında 247 preterm bebeğe inek sütü laktoferrini, 238 preterm inek sütü

laktoferini+ Lactobacillus Rhamnosus LGG vermiştir. Sonuçları standart beslenen 258 preterm bebek (plasebo grubu) ile karşılaştırmıştır. NEK insidansının inek sütü laktoferini(%4) ve inek sütü laktoferini+ Lactobacillus Rhamnosus LGG (%3,8) alan gruplarda oldukça düşük olduğu görülmüştür. Plasebo grubunda ise NEK insidansının (%10,1) yüksek olduğu bulunmuştur (10).

Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 24 preterm bebeğe orofarengal yolla anne sütü kolostromu, 24 preterm bebeğe (plasebo grubu) ise steril su vermiştir. Kolostrom alan preterm bebeklerde NEK görülme oranı %25 iken steril su alan preterm bebeklerde bu oranın %17 olduğu belirtilmiş olup NEK görülme oranı açısından fark bulunmamıştır (11).

Rodriguez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 249 preterm bebeğe orofarengal yoldan anne sütü kolostromu, 249 preterm bebeğe (plasebo grubundaki) ise steril su verilmiştir. Anne sütü kolostromu verilen preterm bebeklerde NEK ve geç başlangıçlı sepsis görülme oranının düşük olduğu bildirilmiştir (12).

Balachandran ve arkadaşları 43 preterm bebeğe inek sütü kolostromu vermiştir. 43 preterm bebeğe inek kolostromu ile görünüme sahip sıvı verilmiştir. Sıvı

içeriği belirtilmemiştir. İnek sütü kolostrumu verilen pretermelerde NEK görölme oranı %9.3, plasebo grubunda NEK görölme oranı %2.3 olduğu belirtilmiş olup iki grup arasında NEK ve sepsis görölme açısından fark olmadığı bildirilmiştir (13).

Butler, Szekely ve Grow (2013), yaptığı çalışmada beslenme standardizasyonunun NEK üzerine etkisini araştırmıştır. Bu çalışmada standart beslenme protokolü ile beslenen 154 preterm bebek ile standart olarak beslenmeyen 69 preterm bebeği NEK açısından izlenmiştir. Çalışma sonucunda standart beslenme protokolü ile beslenen preterm bebeklerde NEK meydana gelmediğini belirtilmiştir (14).

Zhang ve arkadaşları 32 preterm bebeğe orofarengeal yolla anne sütü kolostrumu, 32 preterm bebeğe ise serum fizyolojik vermiştir. Bu çalışmanın sonucunda orofarengeal beslenmenin NEK ve sepsis görölme oranına etkisinin olmadığı saptanmıştır (15).

TARTIşMA

Bu sistematiik derlemede, kolostrumun nekrotizan enterokolit üzerindeki etkisi incelenmiştir. Derleme kapsamına nekrotizan enterokolit ve kolostrum ilişkisini inceleyen altı çalışma alınmıştır. İncelenen araştırmaların tamamı randomize kontrollü araştırmalardır. Nekrotizan enterokolit ilişkili mortalite oranının %20-%30 olduğu bildirilmektedir (2). Türkiye Atıf Dizini, Google Akademik, Ulusal Tez Merkezi incelendiğinde Ülkemizde kolostrumun nekrotizan enterokolit üzerine etkisini inceleyen randomize kontrollü araştırmaların yeterli olmadığı görölmüştür.

İncelenen altı araştırmadan üçünün kolostrumun, nekrotizan enterokoliti önlemede etkili olduğu belirtilmiştir (10,12,14). Laktoferrin, kolostrumda yüksek oranda bulunmaktadır. Ayrıca IgA, oligosakkarit, sitokin ve antioksidan mekanizmaları içerdiğinden, NEK'e karşı koruyuculuk sağlar (17,18). Manzoni ve arkadaşları araştırmalarında inek sütü laktoferrini ve Lactobacillus rhamnosus LGG'nin NEK insidansını düşürdüğu belirtilmiştir (10). Balachandran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inek sütü kolostrumu verilen müdahale grubu ile plasebo grubu arasında NEK insidansı açısından fark bulunmamıştır (13). Literatür incelendiğinde laktoferrin uygulamasının evre II veya III NEK görölme sıklığını azalttığı görölürken (3), Griffiths ve arkadaşları çalışmalarında laktoferrin uygulamasının NEK üzerine etkisinin olmadığını bildirmiştir (18). Bu farklılığın örneklem sayısından kaynaklı olabileceği düşünölmektedir.

Butler ve arkadaşları, besinlerin hacmi ve kalorisini arttırma, aspirasyon yönetimi, parenteral beslenme (PN), anne sütü ve donör anne sütünün kullanımı,

intravenöz (IV) intralipid uygulamasının başlanması, protein kullanımının dokümantasyonu, perkütan santral venöz kateter kullanımını içeren standart beslenme standardizasyonunun uygulandığı preterm bebek grubunda NEK'in gelişmediğini belirtmiştir (14). Jasani ve Patole yaptıkları sistematiik derlemede, anne sütünü içeren standart beslenmenin NEK görölme sıklığını azalttığını belirtmiştir (19).

Rodriguez ve arkadaşları, preterm bebeklere orofarengeal yolla uyguladıkları anne sütü kolostrumunun, plasebo grubu ile karşılaştırdıklarında NEK ve geç başlangıçlı sepsisin görölme oranını düşürdüğu bildirmiştir (12). Lee ve arkadaşları ise müdahale grubuna orofarengeal yolla uyguladıkları anne sütü kolostrumunun, NEK insidansı açısından plasebo grubu ile arasında fark olmadığını belirtmiştir (11). Zhang ve arkadaşlarının çalışmalarında müdahale grubuna anne sütü kolostrumu orofarengeal olarak verilmiş; kontrol grubuna ise serum fizyolojik verilmiştir (15). Çalışma sonucunda orofarengeal beslenmenin NEK ve klinikte oluşan sepsis oranına etkisi olmadığı belirtilmiştir. Bu farklılıkların klinikteki örneklem grubunun az olmasından kaynaklı olabileceği düşünölmektedir. Benzer şekilde Nasuf, Ojha ve Dorling 'in yaptığı sistematiik derlemede de orofarengeal kolostom ile beslenen bebekler ile kontrol grupları arasında NEK insidansı, geç başlangıçlı sepsis ve mortalite açısından fark bulunmamıştır (20).

SONUÇ

Nekrotizan enterokolitin önlenmesinde; laktoferrin, insan sütü kolostrumu ve inek sütü kolostrumunun etkinliğinin kesin ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi için daha büyük örneklem grupları ile ve etkinliğinin daha uzun süre izlendiği klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Nekrotizan enterokolitin önlenmesinde kolostrumun etkinliği ile ilgili hemşirelik alanında randomize kontrollü araştırmaları bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alganabi, M., Lee, C., Bindi, E., Li, B., Pierro, A. (2019). Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. F1000Research, 8,1-8.
2. Sadeghirad, B., Morgan, R.L., Zeraatkar, D., Zea, A.M., Couban, R., Johnston, B.C., et al. (2018). Human and bovine colostrum for prevention of necrotizing enterocolitis: A meta-analysis. Pediatrics,142(2).
3. Pammi, M., Suresh, G. (2017). Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev, 2017(6).
4. Hockenberry, M.J. Wilson D., Wong D.L. (2012). Wong's Essentials of Pediatric Nursing: Wong's Essentials of Pediatric Nursing [Internet]. 9th ed. Missouri: Elsevier, 284-285 p. Retrieved Feb 23, 2020, from <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=x8RyjDrXPVcC&pgis=1>
5. Seigel, J.K., Brian Smith, P., Ashley, P.L., Michael Cotten, C., Herbert, C.C., King, B.A., et al. (2013). Early administration

- of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. *Breastfeed Med*, 8(6), 491–5.
6. Gephart, S.M., Weller, M. (2014). Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care*, 14(1), 44–51.
 7. Potts, N.L, Mandleco, B.L. (2012). *Pediatric Nursing: Caring for Children and Their Families* 3th (third) edition: [Internet]. 3th ed. NewYork: Delmar; 769–771 p. Retrived Feb 23, 2020 from: <https://www.amazon.com/Pediatric-Nursing-Caring-Children-Families/dp/B006SYFGVA>
 8. Akdeniz Kudubeş A, Bektaş M. (2016). Pediatrik Onkoloji Hastalarında Beslenme: Sistematiik İnceleme. *J Pediat Res*, 3(1), 1-6.
 9. Moher, D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman, D.G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet], 6(7):e1000097. Retrived Mar 3,2020, from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
 10. Manzoni, P, Meyer, M., Stolfi, I., Rinaldi, M., Cattani, S., Pugni, L., et al. (2014). Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: A randomized clinical trial. *Early Hum Dev*, 90(SUPPL.1).
 11. Lee, J., Kim, H.S., Jung, Y.H., Choi, K.Y., Shin, S.H., Kim, E.K., et al. (2015). Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: An RCT. *Pediatrics*, 135(2), 357–66.
 12. Rodriguez, N.A., Vento, M., Claud, E.C., Wang, C.E., Caplan, M.S. (2015). Oropharyngeal administration of mother’s colostrum, health outcomes of premature infants: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16(1), 1–14.
 13. Balachandran, B., Dutta, S., Singh, R., Prasad, R., Kumar, P. (2017). Bovine colostrum in prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in very low birth weight neonates: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Trop Pediatr*, 63(1),10–7.
 14. Butler, T.J., Szekely, L.J., Grow, J.L. (2013) A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol*, ;33(11),851–7.
 15. Zhang, Y., Ji, F., Hu, X., Cao, Y., Latour, J.M. (2017). Oropharyngeal Colostrum Administration in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial*. *Pediatr Crit Care Med*, 18(9),869–75.
 16. Siyah Bilgin, B., Terek, D., Altun Koroğlu, Ö., Yalaz, M., Akısü, M., Çelik, A., et al. (2016).Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Nekrotizan Enterokolit Sıklığı ve Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *J Pediatr Res*, 3(4),196–202.
 17. Lönnerdal, B., Jiang, R., Du, X. (2011). Bovine lactoferrin can be taken up by the human intestinal lactoferrin receptor and exert bioactivities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 53(6), 606–14. Referans kayıp. 15. Referans da yok.
 18. Griffiths, J., Jenkins, P, Vargova, M., Bowler, U., Juszcak, E., King, A., et al. (2019). Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. Retrived Jan 21, 2020, from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
 19. Jasani, B., Patole, S. (2017). Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: An updated systematic review. *J Perinatol*, 37(7):827–33.
 20. Nasuf, AWA., Ojha, S., Dorling, J. (2018). Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018(9).